(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0117179
(43) 공개일자 2023년08월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/22 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01) *A61P 27/16* (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/22 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7022061
(22) 출원일자(국제) 2021년11월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/061205
(87) 국제공개번호 WO 2022/119839
국제공개일자 2022년06월09일
(30) 우선권주장
63/120,189 2020년12월01일 미국(US)
63/152,832 2021년02월23일 미국(US)

(71) 출원인
아카우오스, 인크.
미국 02210 매사추세츠주 보스턴 써머 스트리트 645 스위트 200
(72) 발명자
시몬스, 엠마뉴엘, 존
미국 02446 매사추세츠 브루클린 스테트슨 스트리트 7
웅, 로버트
미국 02458 매사추세츠 뉴튼 링컨 로드 47 유닛 1
멕케나, 마이클
미국 02210 매사추세츠 보스턴 피어 4 블러바드 100 아파트먼트1013
(74) 대리인
양영준, 이상남

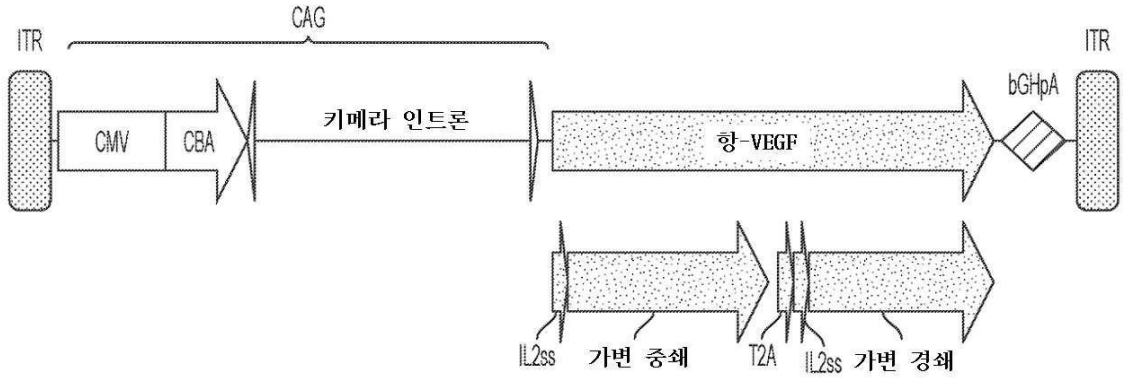
전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 **청신경초종 연관 증상을 치료하기 위한 항-VEGF 항체작제물 및 관련된 방법**

(57) 요 약

본 개시내용은 프로모터에 작동 가능하게 연결된 코딩 서열을 포함하는 작제물을 제공하되, 코딩 서열은 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부를 인코딩한다. 일부 실시형태에서, 작제물은 AAV 작제물이다. 일부 실시형태에서, AAV 작제물은 AAV 입자의 일부이다. 본 명세서에 기재된 작제물 및 AAV 입자를 포함하는 조성물은 청력손실, 예를 들어, 전정 신경초종과 연관된 청력손실을 치료하는 데 유용할 수 있다.

대 표 도 - 도6a



A

(52) CPC특허분류
A61K 48/005 (2013.01)
A61P 27/16 (2018.01)
C12N 15/86 (2013.01)
C07K 2317/14 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C12N 2750/14143 (2013.01)
C12N 2830/50 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

작제물로서, 프로모터에 작동 가능하게 연결된 코딩 서열을 포함하되, 상기 코딩 서열은 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부를 인코딩하는, 작제물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 프로모터는 CAG 프로모터, CBA 프로모터, CMV 프로모터 또는 CB7 프로모터인인, 작제물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 VEGF 결합제는 항체 또는 이의 단편이거나 또는 이를 포함하는, 작제물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 항체 단편은 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fd 단편, Fd' 단편, 상보성 결정 영역(CDR), 단일 쇄 Fv 또는 Fc 도메인인, 작제물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 VEGF 결합제는 면역글로불린 중쇄, 면역글로불린 경쇄, 또는 이들의 조합이거나 또는 이를 포함하는, 작제물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 VEGF 결합제는 하기를 포함하는, 작제물:

(i) 서열번호 16에 따른 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드,

(ii) 서열번호 20에 따른 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드, 또는

(iii) 이들의 조합.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 VEGF 결합제는 라니비주맙이거나 또는 이를 포함하는, 작제물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코딩 서열은 하기를 포함하는, 작제물:

(i) 서열번호 13을 포함하는 핵산 서열,

(ii) 서열번호 19를 포함하는 핵산 서열, 또는

(iii) 이들의 조합.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코딩 서열은 각각 신호 펩타이드를 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는, 작제물.

청구항 10

제9항에 있어서, 적어도 하나의 핵산 서열은 인터류킨 2(IL2) 신호 펩타이드를 인코딩하는, 작제물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코딩 서열은 자가-절단 펩타이드를 인코딩하는 하나 이상의 서열을 포함하는, 작제물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 자가-절단 펩타이드는토세아 아사인아 바이러스 2A(thosea asigna virus 2A: T2A) 펩타이드인, 작제물.

청구항 13

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코딩 서열은 서열번호 21에 따른 핵산 서열이거나 또는 이를 포함하는, 작제물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 AAV 역위 말단 반복부(ITR)를 더 포함하되, 상기 2개의 AAV ITR은 상기 코딩 서열 및 프로모터에 측접하는, 작제물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 2개의 AAV ITR은 AAV2 ITR이거나 또는 이로부터 유래되는, 작제물.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 2개의 AAV ITR은 서열번호 45 또는 47에 따른 핵산 서열을 포함하는 5' ITR 및 서열번호 46 또는 48에 따른 핵산 서열을 포함하는 3' ITR을 포함하는, 작제물.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 90, 91, 92 또는 106 중 임의의 것에 따른 핵산 서열을 포함하는, 작제물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물을 포함하는 AAV 입자.

청구항 19

제18항에 있어서, AAV 캡시드를 더 포함하되, 상기 AAV 캡시드는 AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV-rh8, AAV-rh10, AAV-rh39, AAV-rh43 또는 AAV Anc80 캡시드이거나 또는 이로부터 유래되는, AAV 입자.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 AAV 캡시드는 AAV Anc80 캡시드, 선택적으로 AAV Anc80L65 캡시드인, AAV 입자.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 AAV 캡시드는 서열번호 113 또는 서열번호 114에 따른 폴리펩타이드를 포함하는, AAV 입자.

청구항 22

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물 또는 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항의 AAV 입자를 포함하는 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함하는 약제학적 조성물인, 조성물.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL의 용량으로 제형화되는, 조성물.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1×10^{10} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관의 용량으로 제형화되는, 조성물.

청구항 26

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.01mL 내지 0.1 mL의 부피로 투여되는, 조성물.

청구항 27

내이 세포를 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항의 AAV 입자 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 28

세포를 하기와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법:

(i) 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물; 및

(ii) AAV Rep 유전자, AAV Cap 유전자, AAV VA 유전자, AAV E2a 유전자 및 AAV E4 유전자를 포함하는 하나 이상의 작제물.

청구항 29

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물을 대상체의 내이에 도입하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 대상체의 청력 수준을 측정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 대상체의 청력 수준을 참조 청력 수준과 비교하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 대상체의 청력 수준은 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물이 도입된 후에 측정되고, 상기 참조 청력 수준은 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물이 도입되기 전에 측정된 상기 대상체의 청력 수준인, 방법.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 수준을 측정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 대상체의 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 수준을 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 참조 수준과 비교하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 35

제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 종양의 부피를 측정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 대상체의 종양의 부피를 참조 종양 부피와 비교하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 37

청력손실을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 38

포유동물에서 내이 장애를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 내이 장애는 청신경종, 전정 신경초종, 또는 신경섬유종증 유형 II인, 방법.

청구항 40

포유동물에서 전정 신경초종을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 41

신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환 및/또는 상기 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물.

청구항 42

내이 장애의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 내이 장애는 청신경종, 전정 신경초종, 또는 신경섬유종증 유형 II인, 작제물.

청구항 44

전정 신경초종의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물.

청구항 45

신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환 및/또는 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항의 입자, 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물의 용도.

청구항 46

내이 장애를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항의 입자, 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물의 용도.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 내이 장애는 청신경종, 전정 신경초종, 또는 신경섬유종증 유형 II인, 용도.

청구항 48

전정 신경초종을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항의 입자, 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물의 용도.

청구항 49

제37항 내지 제40항, 제41항 내지 제44항 및 제45항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물은 인간인, 방법, AAV 작제물, 또는 용도.

청구항 50

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 작제물, 제18항 내지 제21항 중 어느 한 항의 입자, 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2020년 12월 1일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/120,189호 및 2021년 2월 23일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/152,832호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각의 전체 내용은 이에 의해서 참조에 의해 원용된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하고 이에 의해서 이의 전문이 참조에 의해 원용된다. 2021년 11월 19일자로 작성된 상기 ASCII 사본은 명칭이 2013615-0503_(AK020_WO)_SL.txt이고 크기가 328,540 바이트이다.

배 경 기 술

[0005] 난청, 즉, 청력손실(hearing loss)은 전음성(외이도 또는 중이에서 발생), 감각신경성(내이 또는 청신경에서 발생) 또는 혼합형일 수 있다. 감각신경성 청력손실은 포유동물의 내이에서 세포(예컨대, 유모세포)의 기능장애에 의해 초래되는 청력손실을 포함한다. 감각신경성 청력손실의 비제한적인 원인은 시끄러운 소음에 대한 노출, 두부 외상, 바이러스 감염, 자가면역 내이 질환, 유전적 청력손실, 노화, 내이의 기형, 메니에르병, 귀경화증 및 종양을 포함한다. 본 명세서에서 논의되는 바와 같이, 청력손실의 또 다른 원인은 전정 신경초종(vestibular schwannoma: VS)일 수 있으며, 이는, 예컨대, 내이에서 뇌로 연결되는 신경에서 발생하는 종양이다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 대상체에 대한 항-VEGF 단백질s(예컨대, 라니비주맙, 베바시주맙 및/또는 애플리버셉트)의 투여가 신혈관형성과 연관된 병태, 질환 또는 장애를 치료하는 데 유용할 수 있다는 인식을 제공한다. 본 개시내용은 또한 항-VEGF 단백질의 투여가 항상 간단하지 않을 수 있음을 인식한다. 예를 들어, 항-VEGF 단백질의 투여는 신혈관형성과 연관된 세포 및 조직에 국소적으로 적절한 수준의 항-VEGF 단백질을 제공하는 방식으로 달성되어야 한다.

[0007] 본 개시내용은 항-VEGF 단백질(예컨대, 라니비주맙, 베바시주맙 및/또는 애플리버셉트)을 발현할 수 있는 항-VEGF 작제물의 투여가 신혈관형성과 연관된 병태, 질환 또는 장애를 치료하는 데 유용할 수 있음을 제공한다. 특히, 항-VEGF 단백질(예컨대, 라니비주맙, 베바시주맙 및/또는 애플리버셉트)을 인코딩하는 재조합 AAV(rAAV) 작제물은, 특히 rAAVAnc80-항VEGF 입자를 형성하기 위하여 rAAVAnc80 캡시드와 함께 사용되는 경우, 귀 및 눈의 신혈관형성과 연관된 병태, 질환 또는 장애를 치료하는 데 특히 유용할 수 있다.

[0008] 특히, 본 개시내용은 프로모터에 작동 가능하게 연결된 코딩 서열을 포함하는 작제물을 제공하되, 코딩 서열은 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부(본 명세서에서 일괄적으로 항-VEGF 단백질이라고도 지칭됨)를 인코딩한다.

[0009] 일부 실시형태에서, 프로모터는 유도성 프로모터, 구성적 프로모터 또는 조직-특이적 프로모터이다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 CAG 프로모터, CBA 프로모터, CMV 프로모터 또는 CB7 프로모터이다. 일부 실시형태에서,

프로모터는 서열번호 49 또는 50, 서열번호 64, 및/또는 서열번호 65에 따른 핵산 서열을 포함한다.

[0010] 일부 실시형태에서, 코딩 서열은 영장류 코딩 서열이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 코딩 서열은 인간 코딩 서열이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 코딩 서열은 조작된 코딩 서열이거나 또는 이를 포함한다.

[0011] 일부 실시형태에서, VEGF 결합제 또는 이의 일부는 영장류 VEGF 결합제이다. 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 인간 VEGF 결합제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 인간화 VEGF 결합제이거나 또는 이를 포함한다.

[0012] 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 적어도 하나의 VEGF 단백질에 결합 가능하다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 VEGF 단백질은 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 VEGF 단백질은 VEGF-A이다.

[0013] 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 적어도 하나의 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 항체 또는 이의 단편이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 단편은 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fd 단편, Fd' 단편, 상보성 결정 영역(CDR), 단일 쇄 Fv, 또는 Fc 도메인이다. 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 면역글로불린 중쇄, 면역글로불린 경쇄, 또는 이들의 조합이거나 또는 이를 포함한다.

[0014] 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 서열번호 16에 따른 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 서열번호 20에 따른 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 서열번호 16에 따른 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 및 서열번호 20에 따른 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0015] 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 라니비주맙이거나 또는 이를 포함한다.

[0016] 일부 실시형태에서, 코딩 서열은 서열번호 13에 따른 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 코딩 서열은 서열번호 19에 따른 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 코딩 서열은 서열번호 13에 따른 핵산 서열 및 서열번호 19에 따른 핵산 서열을 포함한다.

[0017] 일부 실시형태에서, 코딩 서열은 서열번호 103에 따른 핵산 서열이거나 이를 포함한다.

[0018] 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 서열번호 24에 따른 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 서열번호 25에 따른 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 서열번호 24에 따른 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 및 서열번호 25에 따른 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0019] 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 베바시주맙이거나 또는 이를 포함한다.

[0020] 일부 실시형태에서, 코딩 서열은 서열번호 108에 따른 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 코딩 서열은 서열번호 109에 따른 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 코딩 서열은 서열번호 108에 따른 핵산 서열 및 서열번호 109에 따른 핵산 서열을 포함한다.

[0021] 일부 실시형태에서, 코딩 서열은 서열번호 22에 따른 핵산 서열이거나 또는 이를 포함한다.

[0022] 일부 실시형태에서, 코딩 서열은 각각 신호 펩타이드를 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 핵산 서열은 인터류킨 2(IL2) 신호 펩타이드를 인코딩한다.

[0023] 일부 실시형태에서, 코딩 서열은 자가-절단 펩타이드를 인코딩하는 하나 이상의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 자가-절단 펩타이드는 토세아 아사인아 바이러스 2A(thosea asigna virus 2A: T2A) 펩타이드이다.

[0024] 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 서열번호 111에 따른 아미노산 서열을 포함한다.

[0025] 일부 실시형태에서, 코딩 서열은 서열번호 110에 따른 핵산 서열을 포함한다.

[0026] 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 VEGF 수용체의 하나 이상의 세포외 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, VEGF 수용체의 하나 이상의 세포외 도메인은 서열번호 112에 따른 아미노산 서열을 포함하는 세포외 도메인을 포함한다.

[0027] 일부 실시형태에서, VEGF 결합제는 VEGF 수용체의 두 세포외 도메인을 포함한다.

[0028] 일부 실시형태에서, 코딩 서열은 각각 신호 펩타이드를 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 핵산 서열은 IL2 신호 펩타이드를 인코딩한다.

[0029] 일부 실시형태에서, 작제물은 2개의 AAV 역위 말단 반복부(ITR)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 2개의 AAV ITR은 코딩 서열 및 프로모터에 측접한다.

[0030] 일부 실시형태에서, 2개의 AAV ITR은 AAV2 ITR이거나 또는 이로부터 유래된다.

[0031] 일부 실시형태에서, 2개의 AAV ITR은 서열번호 45 또는 47에 따른 핵산 서열을 포함하는 5' ITR 및 서열번호 46 또는 48에 따른 핵산 서열을 포함하는 3' ITR을 포함한다.

[0032] 일부 실시형태에서, 작제물은 서열번호 90, 91, 92, 93, 94, 106 또는 107 중 어느 하나에 따른 핵산 서열을 포함한다.

[0033] 일부 실시형태에서, 작제물은 서열번호 95 또는 96 중 어느 하나에 따른 핵산 서열을 포함한다.

[0034] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물은 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환(otological disease) 및/또는 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상의 치료에 사용하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환 및/또는 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물의 용도가 제공된다. 일부 실시형태에서, 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상은 청력손실, 유모세포의 변성, 내이액의 생화학적 환경의 변화, 미로내 단백질 상승, 내림프 수종, 달팽이관 개구 폐쇄, 미로내 출혈, 달팽이관 혈액 공급 중단(disruption of cochlear vascular supply), 이명, 현기증, 난치성 두통, 안면 신경병증, 삼차 신경병증, 안면 마비, 안면 감각 이상, 뇌수종, 소뇌 탈출증, 또는 사망을 포함한다.

[0035] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물을 포함하는 AAV 입자를 제공한다.

[0036] 일부 실시형태에서, rAAV 입자는 rAAV 캡시드를 포함하되, rAAV 캡시드는 AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV-rh8, AAV-rh10, AAV-rh39, AAV-rh43 또는 AAV Anc80 캡시드이거나 또는 이로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, rAAV 캡시드는 rAAV Anc80 캡시드이다. 일부 실시형태에서, rAAV Anc80 캡시드는 rAAV Anc80L65 캡시드이다.

[0037] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 AAV 입자는 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환 및/또는 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상의 치료에 사용하기 하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환 및/또는 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 AAV 입자의 용도가 제공된다. 일부 실시형태에서, 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상은 청력손실, 유모세포의 변성, 내이액의 생화학적 환경의 변화, 미로내 단백질 상승, 내림프 수종, 달팽이관 개구 폐쇄, 미로내 출혈, 달팽이관 혈액 공급 중단, 이명, 현기증, 난치성 두통, 안면 신경병증, 삼차 신경병증, 안면 마비, 안면 감각 이상, 뇌수종, 소뇌 탈출증, 또는 사망을 포함한다.

[0038] 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물 및/또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 AAV 입자를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0039] 일부 실시형태에서, 조성물은 약제학적 조성물이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0040] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 기재된 AAV 입자, 예컨대, rAAV-항VEGF 입자를 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)은 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL의 용량(예컨대, 양)으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 기재된 AAV 입자, 예컨대, rAAV-항VEGF 입자를 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)은 2.5×10^{12} vg/mL +/- 10%의 용량(예컨대, 양)으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 기재된 AAV 입자, 예컨대, rAAV- 항VEGF 입자를 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)은 5×10^{12} vg/mL +/- 10%의 용량(예컨대, 양)으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 기재된 AAV 입자, 예컨대, rAAV-항VEGF 입자를 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)은 1×10^{13} vg/mL +/- 10%의 용량(예컨대, 양)으로 투여된다.

[0041] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 기재된 AAV 입자, 예컨대, rAAV-항VEGF 입자를 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)은 약 1×10^{10} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서

에서 기재된 AAV 입자, 예컨대, rAAV-항VEGF 입자를 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)은 약 2.3×10^{11} vg/달팽이관의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 기재된 AAV 입자, 예컨대, rAAV-항VEGF 입자를 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)은 약 4.5×10^{11} vg/달팽이관. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 기재된 AAV 입자, 예컨대, rAAV-항VEGF 입자를 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)은 약 9×10^{11} vg/달팽이관의 용량으로 투여된다.

[0042] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 기재된 AAV 입자, 예컨대, rAAV-항VEGF 입자를 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)은 약 0.01mL 내지 0.1 mL의 부피로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 기재된 AAV 입자, 예컨대, rAAV-항VEGF 입자를 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)은 약 0.09 mL의 부피로 대상체에게 투여된다.

[0043] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물은, 예를 들어, 포유동물에서의 이과 질환의 치료에 사용하기 위한 것이며, 이과 질환은 신혈관형성을 특징으로 하고/하거나 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상이다. 일부 실시형태에서, 예컨대, 포유동물에서 이과 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물의 용도가 제공되되, 이과 질환은 신혈관형성을 특징으로 하고/하거나 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상. 일부 실시형태에서, 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상은 청력손실, 유모세포의 변성, 내이액의 생화학적 환경의 변화, 미로내 단백질 상승, 내림프 수종, 달팽이관 개구 폐쇄, 미로내 출혈, 달팽이관 혈액 공급 중단, 이명, 현기증, 난치성 두통, 안면 신경병증, 삼차 신경병증, 안면 마비, 안면 감각 이상, 뇌수종, 소뇌 탈출증, 사망, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0044] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물은, 예컨대, 포유동물에서 내이 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 예컨대, 포유동물에서 내이 장애를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물의 용도가 제공된다. 일부 실시형태에서, 내이 장애는 청신경종, 전정 신경초종, 또는 신경섬유종증 유형 II를 포함한다. 일부 실시형태에서, 내이 장애는 청신경종이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 내이 장애는 전정 신경초종이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 내이 장애는 신경섬유종증 유형 II이거나 또는 이를 포함한다.

[0045] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물은, 예컨대, 포유동물에서 전정 신경초종의 치료에 사용하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 예컨대, 포유동물에서 전정 신경초종을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물의 용도가 제공된다.

[0046] 본 명세서에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시형태에서, 포유동물은 인간이다.

[0047] 본 개시내용은 또한 세포를 제공한다. 일부 실시형태에서, 세포는 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물, 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV 입자 및/또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물을 포함한다.

[0048] 일부 실시형태에서, 세포는 생체 내, 생체 외 또는 시험관 내에 있다.

[0049] 일부 실시형태에서, 세포는 포유동물 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 인간 세포이다. 일부 실시형태에서, 인간 세포는 대상체의 귀에 있다.

[0050] 일부 실시형태에서, 세포는 불멸화되어 안정적인 세포주를 생성한다.

[0051] 본 개시내용은 시스템을 제공한다. 시스템은 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물, 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV 입자, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물 및/또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 세포를 포함한다.

[0052] 본 개시내용은 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 방법은 세포를 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물, 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV 입자 및/또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0053] 일부 실시형태에서, 세포는 대상체의 세포이다.

[0054] 일부 실시형태에서, 세포는 귀 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 내이 세포이다. 일부 실시형태에서, 내이 세포는 외유모세포이다. 일부 실시형태에서, 내이 세포는 내유모세포이다.

[0055] 일부 실시형태에서, 내이 세포는 시험관 내 또는 생체 외에 있다.

[0056] 일부 실시형태에서, 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물, 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV 입자 및/또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물을 대상체의 내이에 도입하는 단계를 포함한다.

[0057] 일부 실시형태에서, 작제물, rAAV 입자 또는 조성물은 대상체의 달팽이관에 도입된다. 일부 실시형태에서, 작제물, rAAV 입자 또는 조성물은 정원창막 주사를 통해서 도입된다.

[0058] 일부 실시형태에서, 방법은 대상체의 청력 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 청력 수준은 청성뇌간반응(auditory brainstem response: ABR) 검사를 수행함으로써 측정된다.

[0059] 일부 실시형태에서, 방법은 대상체의 청력 수준을 참조 청력 수준과 비교하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 참조 청력 수준은 공개된 또는 과거 참조 청력 수준이다.

[0060] 일부 실시형태에서, 대상체의 청력 수준은 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물, 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV 입자 및/또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물이 도입된 후에 측정되고, 참조 청력 수준은 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물, 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV 입자 및/또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물이 도입되기 전에 측정된 대상체의 청력 수준이다.

[0061] 일부 실시형태에서, 방법은 대상체의 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 수준을 측정하는 단계를 포함한다.

[0062] 일부 실시형태에서, 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 수준은 대상체의 내이에서 측정된다. 일부 실시형태에서, 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 수준은 대상체의 달팽이관에서 측정된다.

[0063] 일부 실시형태에서, 방법은 대상체의 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 수준을 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 참조 수준과 비교하는 단계를 포함한다.

[0064] 일부 실시형태에서, 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 참조 수준은 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 공개된 또는 과거 참조 수준이다.

[0065] 일부 실시형태에서, 대상체에서의 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 수준은 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물, 본 명세서에 기재된 바와 같은 AAV 입자 및/또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물이 도입된 후에 측정되고, 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 참조 수준은 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물, 본 명세서에 기재된 바와 같은 AAV 입자, 및/또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물이 도입되기 전에 측정된 대상체의 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 수준이다.

[0066] 일부 실시형태에서, 방법은 대상체의 종양의 치수 또는 부피를 측정하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 치수는 종양 양단의 최대 직경 또는 길이이다.

[0067] 일부 실시형태에서, 방법은 대상체의 종양의 치수 또는 부피를 참조 종양 치수 또는 부피와 각각 비교하는 단계를 포함한다.

[0068] 일부 실시형태에서, 참조 종양 치수 또는 부피는 공개된 또는 과거 참조 종양 치수 또는 부피이다.

[0069] 일부 실시형태에서, 대상체의 종양의 치수 또는 부피는 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물, 본 명세서에 기재된 바와 같은 AAV 입자, 및/또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물이 도입된 후에 측정되고, 참조 종양 치수 또는 부피는 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물, 본 명세서에 기재된 바와 같은 AAV 입자, 및/또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물이 도입되기 전에 측정된 대상체의 종양의 치수 또는 부피이다.

[0070] 일부 실시형태에서, 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물, 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV 입자 및/또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 청력손실을 치료하는 방법이다.

[0071] 일부 실시형태에서, 대상체는 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환을 앓고 있거나 또는 이의 위험이 있다. 일부 실시형태에서, 이과 질환은 청신경종이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이과 질환은 전정 신경초종이거나 또는 이를 포함한다.

[0072] 일부 실시형태에서, 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물, 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV 입자 및/또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 내이 장애를 치료하는 방법이다. 일부 실시형태에서, 내이 장애는 청신경종, 전정 신경초종, 또는 신경섬유종증 유형 II이다.

[0073] 본 명세서에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

[0074] 일부 실시형태에서, 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상은 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물, 본 명세서에 기재된 바와 같은 AAV 입자, 및/또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물의 투여 후 경감되거나 개선된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 증상은 청력손실, 유모세포의 변성, 내이액의 생화학적 환경의 변화, 미로내 단백질 상승, 내림프 수종, 달팽이관 개구 폐쇄, 미로내 출혈, 달팽이관 혈액 공급 중단, 이명, 현기증, 난치성 두통, 안면 신경병증, 삼차 신경병증, 안면 마비, 안면 감각 이상, 뇌수종, 소뇌 탈출증, 또는 사망을 포함한다.

[0075] 일부 실시형태에서, 방법은 전정 신경초종을 치료하는 방법이다.

[0076] 일부 실시형태에서, 방법은 VEGF의 수준을 조절하는 방법이다.

[0077] 일부 실시형태에서, 방법은 활성 VEGF의 수준을 조절하는 방법이다.

[0078] 일부 실시형태에서, 방법은 VEGF의 활성을 감소시키는 방법이다.

[0079] 본 개시내용은 세포를 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물, 및 AAV Rep 유전자, AAV Cap 유전자, AAV VA 유전자, AAV E2a 유전자 및 AAV E4 유전자를 포함하는 하나 이상의 작제물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0080] 일부 실시형태에서, 세포는 내이 세포이다. 일부 실시형태에서, 내이 세포는 외유모세포이다. 일부 실시형태에서, 내이 세포는 내유모세포이다. 일부 실시형태에서, 내이 세포는 대상체의 귀에 있다. 일부 실시형태에서, 내이 세포는 시험관 내 또는 생체 외에 있다.

[0081] 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 세포를 포함하는 세포의 집단을 제공하되, 모집단은 안정적인 세포주이거나 또는 이를 포함한다.

[0082] 방법 및 재료는 본 발명에서 사용하기 위해 본 명세서에 기재되어 있으며; 당업계에 공지된 다른 적합한 방법 및 물질이 또한 사용될 수 있다. 재료, 방법 및 예는 예시일 뿐이며 제한하려는 의도가 아니다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 항목 및 기타 참고 문헌은 그 전문이 참조에 의해 원용된다. 상충하는 경우, 정의를 비롯하여 본 명세서가 우선할 것이다.

[0083] **정의**

[0084] 본 개시내용의 범위는 첨부된 청구범위에 의해 정의되며 본 명세서에 기재된 소정의 실시형태에 의해 제한되지 않는다. 본 명세서를 읽는 당업자라면, 이러한 설명된 실시형태와 동등할 수 있거나 또는 다르게는 청구범위의 범주 내에서 다양한 수정이 가능함을 알 것이다. 일반적으로, 본 명세서에서 사용되는 용어는 달리 명백히 나타내지 않는 한 당업계에서 이해되는 의미에 따른다. 특정 용어에 대한 명확한 정의는 아래에 제공되며; 본 명세서 전반에 걸쳐 특정한 경우에 이러한 용어 및 다른 용어의 의미는 문맥으로부터 당업자에게 명백할 것이다.

[0085] 청구범위 요소를 조정하기 위하여 "제1", "제2", "제3" 등과 같은 서수 용어를 사용하는 것은, 그 자체로 하나의 청구 요소가 다른 것에 대한 임의의 우선 순위, 절차 또는 순서, 또는 방법의 동작이 수행되는 일시적인 순서를 함축하지 않지만, 소정의 명칭을 갖는 하나의 청구 요소를 청구 요소를 구별하기 위하여 (서수 용어의 사용을 제외하고) 동일한 명칭을 갖는 다른 요소와 구별하기 위한 레이블로서만 사용된다.

[0086] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 단수 표현은 명백히 반대로 나타내지 않는 한 복수의 지시대상을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 그룹의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은, 그룹의 구성원 중 하나, 하나 초과 또는 전부가 반대로 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 자명하다면 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나 이용되거나 또는 다르게는 관련되는 경우 충족되는 것으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 그룹의 정확하게 하나의 구성원이 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나 이용되거나 또는 다르게는 관련된다. 일부 실시형태에서, 하나 초과의 또는 모든 그룹 구성인이 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나 이용되거나 또는 다르게는 관련된다. 본 개시내용은, 하나 이상의 열거된 청구항으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 조항, 설명 용어 등이 달리 나타내지 않는 한 또는 모슨 또는 불일치가 일어나는 것이 당업자에게 자명하지 않는 한 동일한 기본 청구항에(또는 관련된 임의의 다른 청구항으로서) 종속되는 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합 또는 치환을 망라하는 것으로 이해되어야 한다. 요소가 목록으로 (예컨대, 마쿠시 그룹 또는 유사한 형태로) 제시되는 경우, 요소의 각 하위 그룹도 개시되고, 임의의 요소(들)가 그룹으로부터 제거될 수 있음이 이해되어야 한다. 일반적으로, 실시예 또는 양상이 특정 요소, 특징 등을 "포함하는" 것으로 언급되는 경우, 소정의

실시형태 또는 양상은 그러한 요소, 특징 등으로 "이루어지는" 또는 "본질적으로 이루어지는" 것임을 이해해야 한다. 단순화를 목적으로, 이들 실시형태는 모든 경우에 본 명세서에 그렇게 많은 단어로 구체적으로 제시되지 않았다. 또한, 특정한 배제가 명세서에 인용되었는지의 여부에 관계없이, 임의의 실시형태 또는 양상이 청구범위로부터 명시적으로 배제될 수 있음을 이해해야 한다.

[0087] 명세서 전반에 걸쳐서, 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드가 일련의 문자(예컨대, 폴리뉴클레오타이드의 경우에 각각 아데노신, 시티딘, 구아노신 및 티미딘을 나타내는 A, C, G 및 T)로 표시될 때마다, 이러한 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드는 좌측에서 우측으로 5'에서 3'로 또는 N-말단에서 C-말단 순서로 제시된다.

[0088] ***투여***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여"는 전형적으로 대상체 또는 시스템에 제제의 전달을 달성하기 위하여 대상체 또는 시스템에 조성물을 투여하는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 제제는 조성물이거나 조성물에 포함되고; 일부 실시형태에서, 제제는 조성물 또는 이의 하나 이상의 성분의 대사를 통해 생성된다. 당업자라면 적절한 상황에서 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하기 위해 사용될 수 있는 다양한 경로를 알고 있을 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 투여는 전신적 또는 국소적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 전신적 투여는 정맥 내일 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여는 국소적일 수 있다. 국소 투여는, 예컨대, 정원창막을 통한 주사를 통해서 달팽이관 외림프로, 또는 내림프, 외림프 및/또는 관절개 후 내림프를 통한 고실계(scala-tympani), 중간계(scala-media) 주사로의 전달을 수반할 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여는 단일 용량만을 수반할 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여는 고정된 횟수의 용량의 적용을 수반할 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여는 간헐적(예컨대, 시간적으로 분리된 복수의 용량) 및/또는 주기적(예컨대, 공통 기간에 의해 분리된 개별 용량) 투약인 투약을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여는 적어도 선택된 시간 기간 동안 연속 투약(예를 들어, 관류)을 수반할 수 있다.

[0089] ***대립유전자***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대립유전자"는 특이적 다형성 게놈 좌위의 둘 이상의 기존의 유전자 변이체 중 하나를 지칭한다.

[0090] ***개선***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "개선"은 대상체의 상태의 예방, 감소 또는 완화, 또는 상태의 향상을 지칭한다. 개선은 질환, 장애 또는 병태의 완전한 회복 또는 완전한 예방을 포함할 수 있지만 필수는 아니다.

[0091] ***아미노산***: 가장 넓은 의미에서, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "아미노산"은, 예컨대, 하나 이상의 펩타이드 결합의 형성을 통해 폴리펩타이드 사슬에 혼입될 수 있는 임의의 화합물 및/또는 물질을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 아미노산은 일반 구조, 예컨대, H_2N-C(H)(R)-COOH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 아미노산은 천연 발생 아미노산이다. 일부 실시형태에서, 아미노산은 비-천연 아미노산이고; 일부 실시형태에서, 아미노산은 D-아미노산이고; 일부 실시형태에서, 아미노산은 L-아미노산이다. "표준 아미노산"은 천연 발생 펩타이드에서 통상적으로 발견되는 20개의 표준 L-아미노산 중 임의의 것을 지칭한다. "비표준 아미노산"은, 합성적으로 제조된 것이든 또는 천연 공급원에서 얻어진 것이든 상관 없이, 표준 아미노산 이외의 모든 아미노산을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드 내의 카복시- 및/또는 아미노-말단 아미노산을 비롯한 아미노산은 위에서 나타낸 바와 같은 일반 구조와 비교하여 구조적 변형을 함유할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 아미노산은 일반적인 구조와 비교하여 (예컨대, 아미노기, 카복실산기, 하나 이상의 양성자, 및/또는 수산기의) 메틸화, 아마이드화, 아세틸화, 폐길화, 글리코실화, 인산화, 및/또는 치환에 의해 변형될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 변형은, 예를 들어, 다른 동일한 비변형 아미노산과 비교하여 변형된 아미노산을 함유하는 폴리펩타이드의 순환 반감기를 변화시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 변형은 다른 동일한 비변형 아미노산을 함유하는 것과 비교하여 변형된 아미노산을 함유하는 폴리펩타이드의 관련 활성을 유의하게 변화시키지 않는다.

[0092] ***항체***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 특정 표적 항원에 특이적 결합을 부여하기에 충분한 표준 면역글로불린 서열 요소를 포함하는 폴리펩타이드를 지칭한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 자연에서 생성된 바와 같은 온전한 항체는 서로 회합하여 통상적으로 "Y-자형" 구조로 지칭되는 2개의 동일한 중쇄 폴리펩타이드(각각 약 50kD) 및 2개의 동일한 경쇄 폴리펩타이드(각각 약 25kD)로 구성된 대략 150kD의 사량체 작용제이다. 각각의 중쇄는 적어도 4개의 도메인(각각 약 110개의 아미노산 길이), 즉, 아미노-말단 가변(VH) 도메인(Y 구조의 선단에 위치됨), 이어서 3개의 불변 도메인: CH1, CH2 및 카복시-말단 CH3(Y 줄기의 기저부에 위치됨)로 구성된다. "스위치"로 알려진 짧은 영역은 중쇄 가변 영역과 불변 영역을 연결한다. "힌지"는 CH2 및 CH3 도메인을 항체의 나머지 부분에 연결한다. 이 힌지 영역에 있는 2개의 이황화 결합은 온전한 항체에서 2개의 중쇄 폴리펩타이드를 서로 연결한다. 각각의 경쇄는 2개의 도메인, 즉, 아미노-말단 가변(VL) 도메인, 이어서 다른 "스위치"에 의해 서로 분리된, 카복시-말단 불변(CL) 도메인으로 구성된다. 온전한 항체 사량체는 2개의 중쇄-

경쇄 이량체로 구성되는데, 여기서 중쇄와 경쇄가 단일 이황화 결합에 의해 서로 연결되고; 2개의 다른 이황화 결합이 중쇄 힌지 영역을 서로 연결하므로, 이량체가 서로 연결되어 사량체가 형성되는 것이다. 자연적으로 생성된 항체도 전형적으로 CH2 도메인 상에서 글리코실화된다. 천연 항체의 각 도메인은 압축된 역평행 베타 배럴에서 서로에 대해 패킹된 2개의 베타 시트(beta sheet)(예를 들어, 3-, 4- 또는 5-가닥 시트)로부터 형성된 "면역글로불린 폴드"를 특징으로 하는 구조를 갖는다. 각각의 가변 도메인은 "상보성 결정 영역"(CDR1, CDR2 및 CDR3)으로 알려진 3개의 초가변 루프와, 4개의 다소의 불변 "프레임워크" 영역(FR1, FR2, FR3 및 FR4)을 포함한다. 천연 항체가 접힐 때, FR 영역은 도메인에 대한 구조적 프레임워크를 제공하는 베타 시트를 형성하고 중쇄와 경쇄 둘 다로부터의 CDR 루프 영역은 3-차원 공간에서 함께 결합되어, Y 구조의 선단에 위치된 단일 초가변 항원 결합 부위를 생성한다. 자연 발생 항체의 Fc 영역은 보체 시스템의 요소에 결합하고, 또한, 예를 들어, 세포독성을 매개하는 효과기 세포를 비롯하여 효기과 세포 상의 수용체에 결합한다. 당업계에 공지된 바와 같이, Fc 수용체에 대한 Fc 영역의 친화도 및/또는 다른 결합 속성은 글리코실화 또는 다른 변형을 통해 조절될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따라 생산 및/또는 이용되는 항체는 이러한 글리코실화가 변형되거나 조작된 Fc 도메인을 비롯한 글리코실화된 Fc 도메인을 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 소정의 실시형태에서, 천연 항체에서 발견되는 바와 같은 충분한 면역글로불린 도메인 서열을 포함하는 임의의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 복합체는 이러한 폴리펩타이드가 자연적으로 생산되는지(예컨대, 항원에 반응하는 유기체에 의해 생성되는지), 또는 재조합 조작, 화학 합성 또는 기타 인공 시스템이나 방법론에 의해 생성되는지의 여부에 따라, "항체"로 지칭될 수 있고/있거나 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 다클론성이고; 일부 실시형태에서, 항체는 단클론성이다. 일부 실시형태에서, 항체는 마우스, 토끼, 영장류, 또는 인간 항체의 특징인 불변 영역 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 항체 서열 요소는 당업계에 공지된 바와 같이 인간화되거나, 영장류화되거나, 키메라 등이다. 게다가, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "항체"는, (달리 언급되거나 문맥상 명백하지 않는 한) 적절한 실시형태에서, 항체의 구조적 및 기능적 특징을 대체 표현으로 활용하기 위한 임의의 당업계에 공지되거나 개발된 작제물 또는 형식을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 발명에 따라 이용되는 항체는 온전한 IgA, IgG, IgE 또는 IgM 항체; 이중- 또는 다중- 특이적 항체(예컨대, Zybodies® 등); Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 및 단리된 CDR 또는 이의 세트와 같은 항체 단편; 단일 쇄 Fv; 폴리펩타이드-Fc 융합부; 단일 도메인 항체(예컨대, IgNAR 또는 이의 단편과 같은 상어 단일 도메인 항체); 카멜로이드 항체; 마스킹된 항체(예컨대, Probodies®); Small Modular ImmunoPharmaceuticals("SMIPs™"); 단일 쇄 또는 직렬 다이아바디(TandAb®); VHH; Anticalins®; Nanobodies® 미니바디; BiTE®; 안키린 반복 단백질 또는 DARPINs®; Avimers®; DART; TCR-유사 항체;, Adnectins®; Affilins®; Trans-bodies®; Affibodies®; TrimerX®; 마이크로단백질; Fynomers®, Centyrins®; 및 KALBITOR®로부터 선택된 형식이지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체는 중쇄 및/또는 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 불변 도메인을 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 자연적으로 생성되는 경우 갖게 될 공유 변형(예컨대, 글리칸의 부착)이 결여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 공유 변형(예컨대, 글리칸의 부착, 페이로드[예컨대, 검출 가능한 모이어티, 치료용 모이어티, 촉매 모이어티 등], 또는 다른 펜던트기[예컨대, 폴리-에틸렌 글리콜 등])을 함유할 수 있다.

[0093] ***대략 또는 약***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대략" 또는 "약"은, 명시된 기준값과 유사한 값을 비롯한, 하나 이상의 관심 값에 적용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용어 "대략" 또는 "약"은 달리 기술되지 않거나 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한(그러한 숫자가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우 제외) 기술된 기준값의 10%(초과 또는 미만)에 속하는 값의 범위를 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 용어 "대략" 또는 "약"은 기준값의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 그 미만 이내인 값의 범위를 포괄할 수 있다.

[0094] ***연관된***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "연관된"은, 하나의 존재, 수준 및/또는 형태가 다른 것과 상관관계가 있는 경우 두 사건 또는 실체를 서로 "연관된" 것으로 기재한다. 예를 들어, 특정 실체(예컨대, 폴리펩타이드, 유전자 시그니처, 대사산물, 미생물 등)는, 그 존재, 수준 및/또는 형태가 (예컨대, 관련 모집에 걸쳐서) 질환, 장애 또는 상태의 발생 및/또는 감수성과 상관이 있다면, 특정 질환, 장애 또는 상태와 연관된 것으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 둘 이상의 실체는, 이들이 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하여 서로 물리적으로 근접하고 그리고/또는 유지하는 경우 서로 물리적으로 "연관"된다. 일부 실시형태에서, 서로 물리적으로 회합된 2개 이상의 실체는 서로 공유 결합되고; 일부 실시형태에서, 물리적으로 서로 회합된 2개 이상의 실체는 서로 공유 결합되지 않고, 예를 들어, 수소 결합, 반데르발스 상호작용, 소수성 상호작용, 자성 및 이들의 조합에 의해 비공유 회합된다.

[0095] ***생물학적으로 활성***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "생물학적으로 활성"은 관찰 가능한 생물학적 효

과 또는 관심 제제 또는 실체에 의해 달성되는 결과를 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 특이적 결합 상호작용은 생물학적 활성이다. 일부 실시형태에서, 생물학적 경로 또는 사건의 조절(예를 들어, 유도, 증대 또는 저해)은 생물학적 활성이다. 일부 실시형태에서, 생물학적 활성의 존재 또는 정도는 관심 생물학적 경로 또는 사건에 의해 생성된 직접적 또는 간접적 생성물의 검출을 통해 평가된다.

[0096] ***특징적인 부분***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "특징적인 부분"은 가장 넓은 의미에서 그 존재(또는 부재)가 물질의 특정 특징, 속성 또는 활성의 존재(또는 부재)와 상관관계가 있는 물질의 일부를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 물질의 특징적인 부분은 주어진 물질에서 그리고 특정 특징, 속성 또는 활성을 공유하는 관련 물질에서 발견되지만, 특정 특징, 속성 또는 활성을 공유하지 않는 것에서는 발견되지 않는 부분이다. 일부 실시형태에서, 특징적인 부분은 온전한 물질과 적어도 하나의 기능적 특징을 공유한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 단백질 또는 폴리펩타이드의 "특징적인 부분"은 함께 단백질 또는 폴리펩타이드의 특징인 아미노산의 연속 스트레치 또는 아미노산의 연속 스트레치의 집합을 함유하는 것이다. 일부 실시형태에서, 각각의 이러한 연속 스트레치는 일반적으로 적어도 2, 5, 10, 15, 20, 50개 또는 그 초과의 아미노산을 함유한다. 일반적으로, 물질(예컨대, 단백질, 항체 등)의 특징적인 부분은, 위에 명시된 서열 및/또는 구조적 동일성 외에, 관련된 온전한 물질과 적어도 하나의 기능적 특징을 공유하는 것이다. 일부 실시형태에서, 특징적인 부분은 생물학적 활성일 수 있다.

[0097] ***특징적인 서열***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "특징적인 서열"은 폴리펩타이드 또는 핵산 패밀리의 모든 구성원에서 발견되는 서열이며, 따라서 패밀리의 구성원을 정의하기 위해 당업자에 의해 사용될 수 있다.

[0098] ***특징적인 서열 요소:*** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "특징적인 서열 요소"는, 중합체의 특징적인 부분을 나타내는 중합체(예컨대, 폴리펩타이드 또는 핵산)에서 발견되는 서열 요소를 의미한다. 일부 실시형태에서, 특징적인 서열 요소의 존재는 중합체의 특정 활성 또는 특성의 존재 또는 수준과 상관관계가 있다. 일부 실시형태에서, 특징적인 서열 요소의 존재(또는 부재)는 특정 중합체를 이러한 중합체의 특정 패밀리 또는 그룹의 구성원(또는 구성원이 아님)으로 정의한다. 특징적인 서열 요소는 전형적으로 적어도 2개의 단량체(예를 들어, 아미노산 또는 뉴클레오타이드)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 특징적인 서열 요소는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 또는 그 초과의 단량체(예컨대, 연속적으로 연결된 단량체)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 특징적인 서열 요소는 길이가 서열 요소를 공유하는 중합체에 걸쳐 변할 수 있거나 변하지 않을 수 있는 하나 이상의 스페이서 영역에 의해 이격된 연속 단량체의 적어도 제1 및 제2 스트레치를 포함한다.

[0099] ***조합 요법***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조합 요법"(혹은 병용 요법)은 대상체가 2개 이상의 치료 요법(예를 들어, 2개 이상의 치료제)에 동시에 노출되는 상황을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 2개 이상의 제제가 동시에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 2개 이상의 제제가 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 2개 이상의 약제가 중복 투약 요법으로 투여될 수 있다.

[0100] ***비교 가능한***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비교 가능한"은, 서로 동일하지 않을 수 있지만 이들 간의 비교를 허용하기에 충분히 유사하므로, 당업자라면 관찰된 차이점 또는 유사점을 기반으로 결론이 합리적으로 도출될 수 있음을 이해할 수 있는, 둘 이상의 제제, 실체, 상황, 조건 집합, 대상체, 집단 등을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 제제, 실체, 상황, 조건 집합, 대상체, 집단 등의 비교 가능한 세트는 복수의 실질적으로 동일한 특징 및 하나 또는 소수의 다양한 특징을 특징으로 한다. 당업자라면 2개 이상의 이러한 작용제, 개체, 상황, 조건 집단, 대상체, 집단 등이 비교 가능한 것으로 간주되기 위해 임의의 주어진 상황에서 어느 정도의 동일성이 필요한지를 맥락에서 이해할 것이다. 예를 들어, 당업자라면, 일련의 작용제, 개체, 상황, 조건 집단, 대상체, 집단 등이 상이한 세트의 상황, 자극, 작용제, 개체, 상황, 조건 집단, 대상체, 집단 등 하에 또는 이들로 얻어진 결과 또는 관찰된 현상의 차이가 달라진 이들 특성의 변화로 인해 발생하거나 이를 나타내는 합리적인 결론을 보증하기에 충분한 수 및 유형의 실질적으로 동일한 특징을 특징으로 할 때 서로 비교할 수 있음을 인식할 것이다.

[0101] ***작제물:*** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "작제물"은 적어도 하나의 이종 폴리뉴클레오타이드를 보유할 수 있는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물을 의미한다. 일부 실시형태에서, 작제물은 플라스미드, 트랜스포손, 코스미드, 인공 염색체(예컨대, 인간 인공 염색체(HAC), 효모 인공 염색체(YAC), 박테리아 인공 염색체(BAC) 또는 P1-유래 인공 염색체(PAC)) 또는 바이러스 구조 및 임의의 Gateway® 플라스미드일 수 있다. 작제물은, 예컨대, 발현을 위한 충분한 시스 작용 요소를 포함할 수 있고; 발현을 위한 다른 요소는 숙주 영장류 세포에 의해 또는 시험관 내 발현 시스템에서 공급될 수 있다. 작제물은 적절한 제어 요소와 회합될 때 복제 가능한

임의의 유전 요소(예컨대, 플라스미드, 트랜스포존, 코스미드, 인공 염색체 또는 바이러스 작제물 등)를 포함할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, "작제물"은 클로닝 및/또는 발현 작제물 및/또는 바이러스 작제물(예컨대, 아데노-연관 바이러스(AAV) 작제물, 아데노바이러스 작제물, 렌티바이러스 작제물 또는 레트로바이러스 작제물)을 포함할 수 있다.

[0102] ***보존적:*** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "보존적"은, 아미노산 잔기를 유사한 화학적 특성(예컨대, 전하 또는 소수성)을 가진 측쇄 R기를 갖는 다른 아미노산 잔기로 치환하는 것을 비롯한 보존적 아미노산 치환을 기술하는 예를 지칭한다. 일반적으로, 보존적 아미노산 치환은, 단백질의 관심 기능적 특성, 예를 들어, 리간드에 결합하는 수용체의 능력을 실질적으로 변화시키지 않을 것이다. 화학적 성질이 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 그룹의 예는 글리신(Gly, G), 알라닌(Ala, A), 발린(Val, V), 류신(Leu, L) 및 아이소류신(Ile, I)과 같은 지방족 측쇄; 세린(Ser, S) 및 트레오닌(Thr, T)과 같은 지방족-하이드록실 측쇄; 아스파라긴(Asn, N) 및 글루타민(Gln, Q)과 같은 아마이드-함유 측쇄; 페닐알라닌(Phe, F), 티로신(Tyr, Y), 및 트립토판(Trp, W)과 같은 방향족 측쇄; 라이신(Lys, K), 아르기닌(Arg, R) 및 히스티딘(His, H)과 같은 염기성 측쇄; 아스파트산(Asp, D) 및 글루탐산(Glu, E)과 같은 산성 측쇄; 및 시스테인(Cys, C) 및 메티오닌(Met, M)과 같은 황-함유 측쇄를 포함한다. 보존적 아미노산 치환 그룹은, 예를 들어, 발린/류신/아이소류신(Val/Leu/Ile, V/L/I), 페닐알라닌/티로신(Phe/Tyr, F/Y), 라이신/아르기닌(Lys/Arg, K/R), 알라닌/발린(Ala/Val, A/V), 글루타메이트/아스파테이트(Glu/Asp, E/D), 및 아스파라긴/글루타민(Asn/Gln, N/Q)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 보존적 아미노산 치환은, 예를 들어, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발에 사용되는 바와 같이 단백질의 임의의 천연 잔기를 알라닌으로 치환하는 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 문헌[Gonnet, G.H. et al., 1992, Science 256:1443-1445](이는 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)에 개시된 PAM250 로그-우도 행렬에서 양의 값을 갖는 보존적 치환이 이루어진다. 일부 실시형태에서, 치환은 PAM250 로그-우도 행렬에서 치환이 음이 아닌 값을 갖는 적당히 보존적인 치환이다. 당업자라면 상이한 종으로부터의 동일한 단백질 사이에 보존되지 않은 아미노산의 변화(예컨대, 치환, 부가, 결실 등)가 단백질의 기능에 영향을 미칠 가능성이 적고 따라서 이들 아미노산은 돌연변이를 위해 선택되어야 한다고 이해할 것이다. 서로 다른 종으로부터 동일한 단백질 간에 보존된 아미노산은 변화(예컨대, 결실, 부가, 치환 등)되지 않아야 하는데, 그 이유는 이러한 돌연변이는 단백질의 기능에 변화를 일으킬 가능성이 더 높기 때문이다.

보존적 아미노산 치환		
아미노산에 대해서	코드	하기의 것으로 대체
알라닌	A	D-ala, Gly, Aib, β-Ala, Acp, L-Cys, D-Cys
아르기닌	R	D-Arg, Lys, D-Lys, 호모-Arg, D-호모-Arg, Met, Ile, D-Met, D-Ile, Orn, D-Orn
아스파라긴	N	D-Asn, Asp, D-Asp, Glu, D-Glu, Gln, D-Gln
아스파트산	D	D-Asp, D-Asn, Asn, Glu, D-Glu, Gln, D-Gln
시스테인	C	D-Cys, S-Me-Cys, Met, D-Met, Thr, D-Thr
글루타민	Q	D-Gln, Asn, D-Asn, Glu, D-Glu, Asp, D-Asp
글루탐산	E	D-Glu, D-Asp, Asp, Asn, D-Asn, Gln, D-Gln
글리신	G	Ala, D-Ala, Pro, D-Pro, Aib, β-Ala, Acp
아이소류신	I	D-Ile, Val, D-Val, AdaA, AdaG, Leu, D-Leu, Met, D-Met
류신	L	D-Leu, Val, D-Val, AdaA, AdaG, Leu, D-Leu, Met, D-Met
라이신	K	D-Lys, Arg, D-Arg, 호모-Arg, D-호모-Arg, Met, D-Met, Ile, D-Ile, Orn, D-Orn
메티오닌	M	D-Met, S-Me-Cys, Ile, D-Ile, Leu, D-Leu, Val, D-Val
페닐알라닌	F	D-Phe, Tyr, D-Thr, L-Dopa, His, D-His, Trp, D-Trp, 트랜스-3,4 또는 5-페닐프롤린, AdaA, AdaG, cis-3,4 또는 5-페닐프롤린, Bpa, D-Bpa
프롤린	P	D-Pro, L-I-티오아졸리딘-4-카복실산, D-또는-L-1-옥사졸리딘-4-카복실산 (Kauer, 미국 특허 제 4,511,390 호, 전체 내용이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)
세린	S	D-Ser, Thr, D-Thr, allo-Thr, Met, D-Met, Met (O), D-Met (O), L-Cys, D-Cys
트레오닌	T	D-Thr, Ser, D-Ser, allo-Thr, Met, D-Met, Met (O), D-Met (O), Val, D-Val
티로신	Y	D-Tyr, Phe, D-Phe, L-Dopa, His, D-His
발린	V	D-Val, Leu, D-Leu, Ile, D-Ile, Met, D-Met, AdaA, AdaG

[0103]

[0104] ***대조군***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대조군"은 결과가 비교되는 표준인 "대조군"의 당업계에서 이해되는 의미를 지칭한다. 전형적으로, 대조군은 이러한 변수에 대한 결론을 내리기 위해 변수를 분리하여 실험에서 무결성을 강화하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 대조군은 대조자를 제공하기 위해 시험 반응 또는 검정과 동시에 수행되는 반응 또는 검정이다. 예를 들어, 하나의 실험에서, "시험"(즉, 시험 중인 변수)이 적용된다. 두 번째 실험 "대조군"에서는, 시험 중인 변수가 적용되지 않다. 일부 실시형태에서, 대조군은 과거 대조군(예컨대, 이전에 수행된 시험 또는 검정, 또는 이전에 알려진 양 또는 결과)이다. 일부 실시형태에서, 대조군은 인쇄된 또는 다르게는 저장된 기록이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대조군은 양성 대조군이다. 일부 실시형태에서, 대조군은 음성 대조군이다.

[0105] ***결정하는, 측정하는, 평가하는(evaluating), 평가하는(assessing), 검정하는*** 및 ***분석하는***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "결정하는", "측정하는", "평가하는", "평가하는", "검정하는" 및 "분석하는"은 임의의 측정 형태를 지칭하기 위하여 호환 가능하게 사용되고, 요소가 존재하는지 여부를 결정하는 것을 포함한다. 이들 용어는 정량적 및/또는 정성적 결정 둘 다를 포함한다. 검정하는 것은 상대적이거나 절대적일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서 "의 존재에 대해 검정하는"은 존재하는 무언가의 양을 결정하고/하거나 그것이 존재하는지의 여부를 결정하는 것일 수 있다.

[0106] ***조작된***: 일반적으로, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조작된"은 사람의 손에 의해 조작된 양상을 지칭한다. 예를 들어, 세포 또는 유기체는 유전 정보가 변경되도록 조작된 경우(예컨대, 이전에 존재하지 않았던 새로운 유전 물질이, 예를 들어, 형질전환, 교배, 체세포 혼성화, 형질주입, 형질도입 또는 다른 기작에 의해 도입되었거나, 또는 이전에 존재하는 유전 물질이, 예를 들어, 치환 또는 결실 돌연변이에 의해, 또는 교배 프로토콜에 의해 변경되거나 제거된 경우) "조작된" 것으로 간주된다. 통상적인 관례이고 당업자에 의해 이해되는

바와 같이, 조작된 폴리뉴클레오타이드 또는 세포의 자손은 실제 조작이 이전 실체에서 수행되었음에도 불구하고 전형적으로 여전히 "조작된" 것으로 지칭된다. 일부 실시형태에서, "조작"은 코딩 서열의 "인간화"를 포함한다. 일부 실시형태에서, "인간화"는, 예컨대, 인트론 및 조절 요소와 같은 인간 비-코딩 서열을 비-인간 서열에 도입하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, "인간화"는 인간 사용을 위해 뉴클레오타이드 서열을 코돈 최적화하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, "인간화"는 폴리펩타이드의 일부(예컨대, 도메인, 예컨대, 프레임워크 영역 또는 상보성 도메인 영역) 또는 뉴클레오타이드 서열(예컨대, 코딩 또는 비-코딩)을 인간 폴리펩타이드 또는 뉴클레오타이드 서열로 대체하는 것을 포함할 수 있다.

[0107] ***부형제***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "부형제"는, 예를 들어, 목적하는 점조도 또는 안정화 효과를 제공하거나 그에 기여하기 위해 약제학적 조성물에 포함될 수 있는 불활성(예컨대, 비치료적) 작용제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 적합한 약제학적 부형제는, 예를 들어, 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 탤크, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함할 수 있다.

[0108] ***발현***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 핵산 서열의 "발현"이라는 용어는 핵산 서열로부터 임의의 유전자 산물(예컨대, 전사체, 예컨대, mRNA, 예컨대, 폴리펩타이드 등)의 생성을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 유전자 산물은 전사물일 수 있다. 일부 실시형태에서, 유전자 산물은 폴리펩타이드일 수 있다. 일부 실시형태에서, 핵산 서열의 발현은 다음 중 하나 이상을 수반한다: (1) (예컨대, 전사에 의한) DNA 서열로부터 RNA 주형의 생산; (2) (예컨대, 스플라이싱, 편집, 5' 캡 형성 및/또는 3' 말단 형성에 의한) RNA 전사물의 처리; (3) RNA를 폴리펩타이드 또는 단백질로의 번역; 및/또는 (4) 폴리펩타이드 또는 단백질의 번역 후 변형.

[0109] ***기능적***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "기능적"은 특성규명되는 특성 및/또는 활성을 나타내는 형태로 존재하는 것을 설명한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, "기능적" 생물학적 분자는 특성규명되는 특성 및/또는 활성을 나타내는 형태의 생물학적 분자이다. 이러한 일부 실시형태에서, 기능적 생물학적 분자는 "비-기능적" 버전이 "기능적" 분자와 동일하거나 동등한 특성 및/또는 활성을 나타내지 않는다는 점에서 비-기능적인 또 다른 생물학적 분자에 대해 특성규명된다. 생물학적 분자는 하나의 기능, 두 가지 기능(즉, 이기능) 또는 많은 기능(즉, 다기능)을 가질 수 있다.

[0110] ***유전자***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유전자"는 유전자 산물(예컨대, RNA 산물, 예컨대, 폴리펩타이드 산물)을 코딩하는 염색체의 DNA 서열을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 유전자는 코딩 서열(즉, 특정 산물을 코딩하는 서열)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 유전자는 비-코딩 서열을 포함한다. 일부 특정 실시예에서, 유전자는 코딩(예를 들어, 엑손) 및 비-코딩(예를 들어, 인트론) 서열 둘 다를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 유전자는, 예를 들어 유전자 발현의 하나 이상의 양상(예컨대, 세포-유형-특이적 발현, 유도성 발현 등)을 제어하거나 영향을 미칠 수 있는 하나 이상의 조절 서열(예컨대, 프로모터, 인핸서 등) 및/또는 인트론 서열을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유전자"는 일반적으로 폴리펩타이드 또는 이의 단편을 코딩하는 핵산의 일부를 지칭하고; 용어는 선택적으로 조절 서열을 포함할 수 있으며, 이는 문맥으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이 정의는 "유전자"라는 용어를 비-단백질-코딩 발현 단위에 적용하는 것을 배제하려는 것이 아니라 대부분의 경우에 이 문서에서 사용된 용어가 폴리펩타이드-코딩 핵산을 지칭함을 명확히 하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 유전자는 폴리펩타이드를 코딩할 수 있지만, 그 폴리펩타이드는 기능적이지 않을 수 있고, 예컨대, 유전자 변이체는 야생형 유전자에 비해 동일한 방식으로 또는 전혀 기능하지 않는 폴리펩타이드를 인코딩할 수 있다. 일부 실시형태에서, 유전자는 일부 실시형태에서 역치 수준 이상으로 독성일 수 있는 전사물을 인코딩할 수 있다. 일부 실시형태에서, 유전자는 폴리펩타이드를 인코딩할 수 있지만, 그 폴리펩타이드는 기능적이지 않을 수 있고/있거나 역치 수준 이상으로 독성이 있을 수 있다.

[0111] ***청력손실***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "청력손실"은 살아있는 유기체가 부분적으로 또는 전체적으로 들을 수 없는 무능력에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 청력손실이 획득될 수 있다. 일부 실시형태에서, 청력손실은 유전성(hereditary)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 청력손실은 유전적(genetic)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 청력손실은 질환 또는 외상(예컨대, 신체적 외상, 청력손실을 초래하는 1종 이상의 제제를 사용한 치료 등)의 결과로서일 수 있다. 일부 실시형태에서, 청력손실은 하나 이상의 알려진 유전적 원인 및/또는 증후군으로 인한 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 청력손실은 알려지지 않은 병인일 수 있다. 일부 실시형태에서, 청력손실은 보청기 또는 다른 치료의 사용에 의해 완화될 수 있거나 완화되지 않을 수 있다.

[0112] ***이종성***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "이종성"은 다른 영역 및/또는 또 다른 분자와 비교하여 특정

분자의 하나 이상의 영역과 관련하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 이종성 폴리펩타이드 도메인은 폴리펩타이드 도메인이 (예컨대, 동일한 폴리펩타이드에서) 자연적으로 함께 발생하지 않는다는 사실을 지칭한다. 예를 들어, 인간의 손에 의해 생성된 융합 단백질에서, 하나의 폴리펩타이드로부터의 폴리펩타이드 도메인은 상이한 폴리펩타이드로부터의 폴리펩타이드 도메인에 융합될 수 있다. 이러한 융합 단백질에서, 2개의 폴리펩타이드 도메인은 자연적으로 함께 발생하지 않기 때문에 서로에 관하여 "이종성"인 것으로 간주될 것이다.

[0113] ***동일성***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "동일성"은 중합체 분자 사이, 예컨대, 핵산 분자(예컨대, DNA 분자 및/또는 RNA 분자) 사이 및/또는 폴리펩타이드 분자 사이의 전반적인 관련성을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 중합체 분자는 이들의 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하다면 서로 "실질적으로 동일하다"고 간주된다. 예를 들어, 2개의 핵산 또는 폴리펩타이드 서열의 퍼센트 동일성의 계산은 최적의 비교 목적을 위해 2개의 서열을 정렬함으로써 수행될 수 있다(예컨대, 최적 정렬을 위해 제1 및 제2 서열 중 하나 또는 둘 다에 갭이 도입될 수 있고 비-동일한 서열은 비교 목적으로 무시될 수 있다). 일부 실시형태에서, 비교 목적을 위해 정렬된 서열의 길이는 참조 서열의 길이의 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 실질적으로 100%이고; 그런 다음 대응하는 위치에서의 뉴클레오타이드가 비교된다. 첫 번째 서열의 위치가 두 번째 서열의 대응하는 위치와 동일한 잔기(예컨대, 뉴클레오타이드 또는 아미노산)에 의해 점유되면, 두 분자(즉, 첫 번째 및 두 번째)는 그 위치에서 동일하다. 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성은 갭의 수, 및 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 각 갭의 길이를 고려하여, 비교되는 2개의 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다. 서열의 비교 및 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, 2개의 뉴클레오타이드 서열 간의 퍼센트 동일성은 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 통합된 Meyers 및 Miller의 알고리즘(CABIOS, 1989, 4: 11-17, 이는 그 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, ALIGN 프로그램으로 이루어진 핵산 서열 비교는 PAM120 중량 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용한다.

[0114] ***개선시키다, 증가시키다, 증대시키다, 저해하다 또는 감소시키다***: 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "개선시키다", "증가시키다", "증대시키다", "저해하다", "감소시키다" 또는 이들의 문법적 등가어는 기준선 또는 다른 참조 측정치에 대한 값을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 값은 그 기준선 또는 다른 참조 측정치와 통계적으로 유의미한 차이가 있다. 일부 실시형태에서, 적절한 참조 측정치는 특정 제제 또는 치료의 존재가 없는(예컨대, 이전 및/또는 이후) 달리 비교 가능한 조건하에서 또는 적절한 비교 참조 제제의 존재하에서 특정 시스템에서(예컨대, 단일 개체에서)의 측정치이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 적절한 참조 측정치는 관련 제제 또는 치료의 존재하에 특정 방식으로 반응하는 것으로 알려지거나 예상되는 비교 가능한 시스템에서의 측정이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 적절한 참조는 부정적인 참조이고; 일부 실시형태에서, 적절한 기준은 긍정적인 기준이다.

[0115] ***핵산***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "핵산"은, 가장 넓은 의미에서, 올리고뉴클레오타이드 사슬에 혼입되거나 혼입될 수 있는 임의의 화합물 및/또는 물질을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 핵산은 포스포다이에스터 결합을 통해서 올리고뉴클레오타이드 사슬에 통합되거나 통합될 수 있는 화합물 및/또는 물질이다. 문맥으로부터 명백한 바와 같이, 일부 실시형태에서 "핵산"은 개별 핵산 잔기(예를 들어, 뉴클레오타이드 및/또는 뉴클레오사이드)를 지칭하고; 일부 실시형태에서, "핵산"은 개별 핵산 잔기를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 사슬을 지칭한다. 일부 실시형태에서, "핵산"은 RNA이거나 이를 포함하고; 일부 실시형태에서, "핵산"은 DNA이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 핵산은 하나 이상의 천연 핵산 잔기이거나, 이를 포함하거나, 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 핵산은 하나 이상의 핵산 유사체이거나, 이를 포함하거나, 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 핵산 유사체는 포스포다이에스터 백본을 이용하지 않는다는 점에서 핵산과는 상이하다. 대안적으로 또는 부가적으로, 일부 실시형태에서, 핵산은 포스포다이에스터 결합보다는 하나 이상의 포스포로티오에이트 및/또는 5'-N-포스포르아미다이트 연결을 갖는다. 일부 실시형태에서, 핵산은 하나 이상의 천연 뉴클레오사이드(예컨대, 아데노신, 티미딘, 구아노신, 시티딘, 우리딘, 데옥시아데노신, 데옥시티미딘, 데옥시 구아노신 및 데옥시시티딘)이거나, 이를 포함하거나, 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 핵산은 하나 이상의 뉴클레오사이드 유사체(예컨대, 2-아미노아데노신, 2-티오티미딘, 이노신, 피롤로-피리미딘, 3-메틸 아데노신, 5-메틸시티딘, C-5 프로핀일-시티딘, C-5 프로핀일-우리딘, 2-아미노아데노신, C5-브로모우리딘, C5-플루오로우리딘, C5-아이오도우리딘, C5-프로핀일-우리딘, C5-프로핀일-시티딘, C5-메틸시티딘, 2-아미노아데노신, 7-데아자아데노신, 7-데아자구아노신, 8-옥소아데노신, 8-옥소구아노신, O(6)-메틸구아닌, 2-티오시티딘, 메틸화된 염기, 삽입된 염기 및 이들의 조합)이거나, 이를 포함하거나, 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 핵산은 천연

핵산과 비교하여 하나 이상의 변형된 당(예를 들어, 2'-플루오로리보스, 리보스, 2'-데옥시리보스, 아라비노스 및 헥소스)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 핵산은 RNA 또는 단백질과 같은 기능적 유전자 산물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 핵산은 하나 이상의 인트론을 포함한다. 일부 실시형태에서, 핵산은 천연 공급원으로부터의 단리, 상보적 주형에 기초한 중합에 의한 효소 합성(생체 내 또는 시험관 내), 재조합 세포 또는 시스템에서의 재생산, 및 화학적 합성 중 하나 이상에 의해 제조된다. 일부 실시형태에서, 핵산은 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 1 10, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 20, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 개 또는 그 초과의 잔기 길이이다. 일부 실시형태에서, 핵산은 부분적으로 또는 전체적으로 단일 가닥이고; 일부 실시형태에서, 핵산은 부분적으로 또는 전체적으로 이중 가닥이다. 일부 실시형태에서, 핵산은 폴리펩타이드를 코딩하거나 코딩하는 서열에 상보적인 적어도 하나의 요소를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 핵산은 효소 활성을 갖는다.

[0116] ***작동 가능하게 연결된***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 설명된 구성 요소가 의도된 방식으로 기능하도록 허용하는 관계에 있는 병치를 지칭한다. 기능 요소에 "작동 가능하게 연결된" 제어 요소는 기능 요소의 발현 및/또는 활성이 제어 요소와 호환되는 조건에서 달성되는 방식으로 연결된다. 일부 실시형태에서, "작동 가능하게 연결된" 제어 요소는 관심 코딩 요소와 인접(예를 들어, 공유 연결)되고; 일부 실시형태에서, 제어 요소는 관심 기능 요소와 트랜스로 또는 다르게는 그로부터 작용한다. 일부 실시형태에서, "작동 가능하게 연결된"은 조절 서열과 이종 핵산 서열 사이의 기능적 연결을 의미하며 후자의 발현을 야기한다. 예를 들어, 제1 핵산 서열이 제2 핵산 서열과 기능적 관계로 놓일 때 제1 핵산 서열은 제2 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 기능적 연결은 전사 조절을 포함할 수 있다. 예를 들어, 프로모터가 코딩 서열의 전사 또는 발현에 영향을 미친다면 프로모터는 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된 것이다. 작동 가능하게 연결된 DNA 서열은 서로 인접할 수 있고, 예컨대, 2개의 단백질 코딩 영역을 연결하는 데 필요한 경우 동일한 리딩 프레임에 있다.

[0117] ***약제학적 조성물***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적 조성물"은 활성제가 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형화되는 조성물을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 활성제는 관련 집단에 투여될 때 예정된 치료 효과를 달성할 통계적으로 유의한 확률을 나타내는 치료 요법으로 투여하기에 적절한 단위 투여량으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은, 예컨대, 투여, 예를 들어, 수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액 또는 외이도에 투여하도록 설계된 액체 점적제인 주사 가능한 제형에 적합한 것들을 비롯한, 고체 또는 액체 형태로 투여를 위하여 특별히 제형화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 특정 기관 또는 구획에, 예컨대, 귀에 직접적으로, 또는 전신에, 예컨대, 정맥 내로 주사를 통한 투여를 위해 제형화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제형은 드렌치(수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 정제, 볼루스, 분말, 과립, 페이스트, 캡슐, 분말 등일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 활성제는 단리된, 정제된 또는 순수한 화합물일 수 있거나 이를 포함할 수 있다.

[0118] ***약제학적으로 허용 가능한***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 약제학적 조성물을 제형화하는 데 사용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 관련하여 사용될 수 있는 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은, 담체, 희석제 또는 부형제가 조성물의 다른 성분과 상용성이고 이의 수용자에게 유해하지 않음을 의미한다.

[0119] ***약제학적으로 허용 가능한 담체***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는, 하나의 기관 또는 신체의 일부로부터 다른 기관 또는 신체의 부분으로 대상 화합물을 운반하거나 수송하는 것과 관련된 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제 또는 용매 캡슐화 물질과 같은 약제학적으로-허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다. 약제학적으로-허용 가능한 담체로 작용할 수 있는 물질의 몇 가지 예는 다음을 포함한다: 락토스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당류; 옥수수 전분, 감자 전분과 같은 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대, 카복시메틸 셀룰로스 나트륨, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화된 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 탤크; 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제; 낙화생유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 대두유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스터; 한천; 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; 알긴산; 발열원 무함유수; 등장성 식염수; 링거액; 에틸 알코올; pH 완충 용액; 폴리에스터, 폴리카보네이트 및/또는 폴리무수물; 및 약제학적 제형에 사용되는 기타 무독성 호환 물질.

[0120] ***폴리아데닐화***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "폴리아데닐화"는 메신저 RNA 분자에 대한 폴리아데닐릴 잔기 또는 이의 변형된 변이체의 공유 결합을 지칭한다. 진핵 유기체에서, 대부분의 메신저 RNA(mRNA) 분자는 3' 말단에서 폴리아데닐화된다. 일부 실시형태에서, 3' 폴리(A) 꼬리는 효소인 폴리아데닐레이트 폴리머라제의 작용을 통해서 pre-mRNA에 부가된 아데닌 뉴클레오타이드(예컨대, 50, 60, 70, 100, 200, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 또는 5000개)의 긴 서열(서열번호 117)이다. 고등 진핵생물에서, 폴리(A) 꼬리는 특정 서열, 폴리아데닐화 신호 또는 "폴리(A) 서열"을 함유하는 전사물에 부가될 수 있다. 폴리(A) 꼬리 및 이에 결합된 단백질은 엑소뉴클레아제에 의한 분해로부터 mRNA를 보호하는 데 도움이 된다. 폴리아데닐화는 전사 종결, 핵으로부터 mRNA의 유출 및 번역에 영향을 미칠 수 있다. 전형적으로, 폴리아데닐화는 DNA가 RNA로 전사된 직후 핵에서 일어나지만, 부가적으로 나중에 세포질에서도 일어날 수 있다. 전사가 종료된 후, mRNA 사슬은 RNA 폴리머라제와 연관된 엔도뉴클레아제 복합체의 작용을 통해 절단될 수 있다. 절단 부위는 절단 부위 근처의 염기 서열 AAUAAA의 존재를 특징으로 할 수 있다. mRNA가 절단된 후, 아데노신 잔기가 절단 부위에서 자유 3' 말단에 부가될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "폴리(A) 서열"은 mRNA의 엔도뉴클레아제 절단 및 절단된 mRNA의 3' 말단에 일련의 아데노신을 부가로 촉발하는 서열이다.

[0121] ***폴리펩타이드***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리펩타이드"는 전형적으로 펩타이드 결합에 의해 연결된 잔기(예컨대, 아미노산)의 임의의 중합체 사슬을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 자연에서 발생하는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 자연에서 발생하지 않는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 사람의 손의 작용을 통해 설계 및/또는 생성된다는 점에서 조작된 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 천연 아미노산, 비천연 아미노산, 또는 둘 다를 포함할 수 있거나 이로 이루어질 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는, 예컨대, 폴리펩타이드의 N-말단에서, 폴리펩타이드의 C-말단에서, 또는 이들의 임의의 조합에서 하나 이상의 아미노산 측쇄에 변형 또는 부착된 하나 이상의 펜던트기 또는 다른 변형을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 펜던트 기 또는 변형은 아세틸화, 아마이드화, 지질화, 메틸화, 페길화 등(이들의 조합 포함)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 L-아미노산, D-아미노산, 또는 둘 다를 함유할 수 있고 당업계에 공지된 임의의 다양한 아미노산 변형 또는 유사체를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 유용한 변형은, 예컨대, 말단 아세틸화, 아마이드화, 메틸화 등일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 단백질은 천연 아미노산, 비-천연 아미노산, 합성 아미노산 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 용어 "펩타이드"는 일반적으로 약 100개 미만의 아미노산, 약 50개 미만의 아미노산, 20개 미만의 아미노산 또는 10개 미만의 아미노산 길이를 갖는 폴리펩타이드를 지칭하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 단백질은 항체, 항체 단편, 이의 생물학적 활성 부분 및/또는 그의 특징적인 부분이다.

[0122] ***폴리뉴클레오타이드***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 핵산의 임의의 중합체 사슬을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 RNA이거나 이를 포함하며; 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 DNA이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 하나 이상의 천연 핵산 잔기이거나, 이를 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 하나 이상의 핵산 유사체이거나, 이를 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드 유사체는 포스포다이에스터 백본을 이용하지 않는다는 점에서 핵산과는 상이하다. 대안적으로 또는 부가적으로, 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 포스포다이에스터 결합보다는 하나 이상의 포스포로티오에이트 및/또는 5'-N-포스포르아미다이트 결합을 갖는다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 하나 이상의 천연 뉴클레오사이드(예를 들어, 아데노신, 티미딘, 구아노신, 시티딘, 우리딘, 데옥시아데노신, 데옥시티미딘, 데옥시 구아노신 및 데옥시시티딘)이거나, 이를 포함하거나, 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 하나 이상의 뉴클레오사이드 유사체(예컨대, 2-아미노아데노신, 2-티오티미딘, 이노신, 피롤로-피리미딘, 3 -메틸아데노신, 5-메틸시티딘, C-5 프로핀일-시티딘, C-5 프로핀일-우리딘, 2-아미노아데노신, C5-브로모우리딘, C5-플루오로우리딘, C5-아이오도우리딘, C5-프로핀일-우리딘, C5-프로핀일-시티딘, C5-메틸시티딘, 2-아미노아데노신, 7-데아자아데노신, 7-데아자구아노신, 8-옥소아데노신, 8-옥소구아노신, O(6)-메틸구아닌, 2-티오시티딘, 메틸화된 염기, 삽입된 염기 및 이들의 조합)이거나, 이를 포함하거나, 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 천연 핵산에 있는 것과 비교하여 하나 이상의 변형된 당(예를 들어, 2'-플루오로리보스, 리보스, 2'-데옥시리보스, 아라비노스 및 헥소스)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 RNA 또는 단백질과 같은 기능적 유전자 산물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 하나 이상의 인트론을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 천연 공급원으로부터의 단리, 상보적 주형에 기초한 중합에 의한 효소 합성(생체 내 또는 시험관 내), 재조합 세포 또는 시스템에서의 재생산, 및 화학적 합성 중 하나 이상에 의해 제조된다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 적어

도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 20, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000개 이상의 잔기 길이이다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 부분적으로 또는 전체적으로 단일 가닥이고; 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 부분적으로 또는 전체적으로 이중 가닥이다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 폴리펩타이드를 인코딩하거나 인코딩하는 서열의 상보체인 적어도 하나의 요소를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 효소 활성을 갖는다.

[0123] ***단백질***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단백질"은 폴리펩타이드(즉, 펩타이드 결합에 의해 서로 연결된 적어도 2개의 아미노산의 스트링)를 지칭한다. 단백질은 아미노산 이외의 모이어티(예를 들어, 당단백질, 프로테오글리칸 등일 수 있음)를 포함할 수 있고/있거나 달리 처리되거나 변형될 수 있다. 당업자라면, "단백질"이 세포에 의해 생산된 바와 같이 완전한 폴리펩타이드 사슬(신호 서열을 갖거나 갖지 않음)이거나 그의 특징적인 부분일 수 있음을 이해할 것이다. 당업자라면, 단백질이 때때로 예를 들어 하나 이상의 이황화 결합에 의해 연결되거나 다른 수단에 의해 회합된 하나 이상의 폴리펩타이드 사슬을 포함할 수 있음을 이해할 것이다.

[0124] ***재조합***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "재조합"은 숙주 세포에 형질주입된 재조합 발현 구조물을 사용하여 발현된 폴리펩타이드; 재조합, 조합 인간 폴리펩타이드 라이브러리로부터 분리된 폴리펩타이드; 폴리펩타이드 또는 이의 하나 이상의 구성 요소(들), 부분(들), 요소(들) 또는 도메인(들)을 코딩 및/또는 이를 직접 발현하는 유전자 또는 유전자들, 또는 유전자 성분을 발현하도록 형질전환되었거나 또는 다르게는 조작된 동물(예컨대, 마우스, 토끼, 양, 어류 등)에서 단리된 폴리펩타이드; 및/또는 선택된 핵산 서열 요소를 서로 스플라이싱 또는 결찰하고, 선택된 서열 요소를 화학적으로 합성하고. 그리고/또는 다르게는 폴리펩타이드 또는 이의 하나 이상의 구성 요소(들), 부분(들), 요소(들) 또는 도메인(들)을 코딩 및/또는 이의 발현을 지시하는 핵산을 생성하는 것을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 분리된 폴리펩타이드와 같이 재조합 수단에 의해 설계, 조작, 제조, 발현, 생성, 제작 및/또는 단리된 폴리펩타이드를 지칭하는 것으로 의도된다. 일부 실시형태에서, 이러한 선택된 서열 요소 중 하나 이상은 자연에서 발견된다. 일부 실시형태에서, 이러한 선택된 서열 요소 중 하나 이상은 인실리코 설계된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 그러한 선택된 서열 요소는, 예를 들어, 관심 공급원 유기체의 생식세포계열에서와 같은 천연 또는 합성 공급원으로부터의, 예컨대, 공지된 서열 요소의 돌연변이 유발(예를 들어, 생체 내 또는 시험관 내)의 결과이다.

[0125] ***참조***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "참조"는 비교가 수행되는 기준 또는 대조군을 설명한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 관심 제제, 동물, 개체, 집단, 샘플, 서열 또는 값이 참조 또는 대조군 제제, 동물, 개체, 집단, 샘플, 서열 또는 값과 비교된다. 일부 실시형태에서, 참조 또는 대조군은 관심 시험 또는 결정과 실질적으로 동시에 시험 및/또는 결정된다. 일부 실시형태에서, 참조 또는 대조군은 선택적으로 유형의 매체에서 구체화된 과거 참조 또는 대조군이다. 전형적으로, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 참조 또는 대조군은 평가하에 있는 것에 대한 비교 가능한 조건 또는 환경 하에서 결정되거나 특성규명된다. 당업자라면 특정한 가능한 참조 또는 대조군에 대한 의존 및/또는 비교를 정당화하기에 충분한 유사성이 존재하는 경우를 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 참조는 음성 대조군 참조이고; 일부 실시형태에서 참조는 양성 대조군 참조이다.

[0126] ***조절 요소***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조절 요소" 또는 "조절 서열"은, 어떤 방식으로, 하나 이상의 특정 유전자의 발현을 조절하는 DNA의 비코딩 영역을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 이러한 유전자는 주어진 조절 요소의 "이웃에" 배치되거나 인접한다. 일부 실시형태에서, 이러한 유전자는 주어진 조절 요소로부터 상당히 멀리 위치된다. 일부 실시형태에서, 조절 요소는 하나 이상의 유전자의 전사를 손상시키거나 증대시킨다. 일부 실시형태에서, 조절 요소는 조절되는 유전자에 대해 시스로 위치될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조절 요소는 조절되는 유전자에 대해 트랜스에 위치될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 조절 서열은 조절 서열에 작동 가능하게 연결된 유전자 산물의 발현을 조절하는 핵산 서열을 지칭한다. 이러한 일부 실시형태에서, 이 서열은 인핸서 서열 및 유전자 산물의 발현을 조절하는 다른 조절 요소일 수 있다.

[0127] ***샘플***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "샘플"은 전형적으로 관심 공급원으로부터 얻어지나 유래된 물질의 분취량을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 관심 공급원은 생물학적 또는 환경적 공급원이다. 일부 실시형태에서, 관심 공급원은 미생물(예를 들어, 바이러스), 식물 또는 동물(예컨대, 인간)과 같은 세포 또는 유기체일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 관심 공급원은 생물학적 조직 또는 유체이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 생물학적 조직 또는 유체는 양수, 안방수, 복수, 담즙, 골수, 혈액, 모유, 뇌척수액, 귀지, 유미, 차임(chime), 사정액, 내림프액, 삼출물, 대변, 위산, 위액, 림프액, 점액, 심낭액, 외림프액, 복

막액, 흉수, 고름, 유액, 타액, 피지, 정액, 혈청, 치구(smegma), 가래, 활액, 땀, 눈물, 소변, 질 분비물, 유리액, 구토물, 및/또는 이들의 조합 또는 성분(들)일 수 있거나 또는 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 생물학적 유체는 세포내액, 세포외액, 혈관내액(혈장), 간질액, 림프액 및/또는 체강액(transcellular fluid)일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 생물학적 유체는 식물 삼출물일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 생물학적 조직 또는 샘플은, 예를 들어, 흡인, 생검(예컨대, 미세-바늘 또는 조직 생검), 면봉(예컨대, 구강, 비강, 피부 또는 질 면봉), 긁기, 수술, 세척 또는 세척(예컨대, 기관지 폐포, 관, 비강, 안구, 구강, 자궁, 질 또는 기타 세정 또는 세척)에 의해 얻어질 수 있다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 개체로부터 얻어진 세포이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 샘플은 임의의 적절한 수단에 의해 관심 공급원으로부터 직접 얻어진 "1차 샘플"이다. 일부 실시형태에서, 문맥으로부터 명백한 바와 같이, 용어 "샘플"은 1차 샘플을 가공처리함으로써(예컨대, 하나 이상의 구성요소를 제거하고/하거나 1종 이상의 제제를 첨가함으로써) 얻어진 제제를 지칭한다. 예를 들어, 반투막을 사용한 여과. 이러한 "가공처리된 샘플"은 예를 들어 샘플로부터 추출되거나 1차 샘플에 핵산의 증폭 또는 역전사, 특정 성분의 단리 및/또는 정제 등과 같은 하나 이상의 기술을 적용하여 얻어진 핵산 또는 단백질을 포함할 수 있다.

[0128] ***대상체***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 유기체, 전형적으로 포유동물(예컨대, 인간, 일부 실시형태에서 태아기 인간 형태를 포함함)을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 관련 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태에 걸리기 쉽다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특징을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태의 어떠한 증상이나 특징도 나타내지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태에 대한 감수성 또는 위험의 특징적인 하나 이상의 특징을 가진 사람이다. 일부 실시형태에서, 대상은 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 진단 및/또는 요법이 투여되고/되거나 투여된 개인이다.

[0129] ***실질적으로***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "실질적으로"는 관심 특징 또는 특성의 전체 또는 거의 전체 범위 또는 정도를 나타내는 정성적 조건을 지칭한다. 당업자라면, 생물학적 및 화학적 현상이, 설사 있다고 해도, 거의 완료되지 않고 그리고/또는 완전하게 진행되거나 절대적인 결과를 달성하거나 회피한다는 것을 이해할 것이다. 따라서 용어 "실질적으로"는 많은 생물학적 및 화학적 현상에 내재된 완전성의 잠재적 결여를 포착하기 위해 본 명세서에서 사용된다.

[0130] ***치료***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료"(또한 "치료하다" 또는 "치료하는")는 특정 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상, 특징 및/또는 원인을 부분적으로 또는 완전히 경감, 개선, 제거, 역전, 완화, 저해, 발병 지연, 중증도 저감 및/또는 발생 저감시키는 요법의 임의의 투여를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 상태의 징후를 나타내지 않는 대상체 및/또는 질환, 장애 및/또는 상태의 초기 징후만을 나타내는 대상체에 대한 것일 수 있다. 대안적으로 또는 부가적으로, 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 확립된 징후를 나타내는 대상체에 대한 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태를 앓는 것으로 진단된 대상체에 대한 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료는 주어진 질환, 장애 및/또는 병태의 발병 위험 증가와 통계적으로 상관관계가 있는 하나 이상의 감수성 인자를 갖는 것으로 알려진 대상체에 대한 것일 수 있다.

[0131] ***종양***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "종양"은 세포 또는 조직의 비정상적인 성장을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 종양은 전암성(예컨대, 양성), 악성, 전-전이성, 전이성 및/또는 비전이성인 세포를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 종양은 암과 연관되거나 또는 암의 징후이다. 일부 실시형태에서, 종양은 분산성 종양 또는 액상 종양일 수 있다. 일부 실시형태에서, 종양은 고형 종양일 수 있다.

[0132] ***변이체:*** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "변이체"는 어떤 것의 버전, 예컨대, 다른 버전과는 어떤 면에서 상이한 유전자 서열을 지칭한다. 무언가가 변형인지 결정하기 위하여, 전형적으로 참조 버전이 선택되고 변이체는 해당 참조 버전에 대해서 상이하다. 일부 실시형태에서, 변이체는 야생형 서열과 동일하거나 상이한(예를 들어, 증가 또는 감소) 수준의 활성 또는 기능을 가질 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 변이체는, 예컨대, 저해성 핵산, 예컨대, miRNA에 의한 분해에 저항하도록, 예컨대, 코돈 최적화된 경우 야생형 서열과 비교하여 향상된 기능성을 가질 수 있다. 이러한 변이체는 본 명세서에서 기능 획득 변이체로 지칭된다. 일부 실시형태에서, 변이체는 활성 또는 기능의 감소 또는 제거, 또는 부정적인 결과(예를 들어, 세포 사멸을 초래하는 만성 탈분극을 초래하는 증가된 전기적 활성)를 초래하는 활성의 변화를 갖는다. 그러한 변이체는 본 명세서에서 기능 소실 변이체로 지칭된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 유전자 서열은 기능성 단백질을 인코딩하고 유전자를 함유하는 게놈을 갖는 종의 대부분의 구성원에 존재하는 야생형 서열이다. 이러한 일부 실시형태에서, 기능 획득 변이체는 야생형 유전자 서열에 비해서 하나 이상의 뉴클레오타이드 차이를 포함하는 유전자

서열일 수 있다. 일부 실시형태에서, 기능 획득 변이체는 이의 대응하는 야생형(예를 들어, 코돈 최적화되지 않은) 버전보다 향상된 특성(예를 들어, 분해에 대한 더 낮은 감수성, 예컨대, miRNA 매개 분해에 대한 더 낮은 감수성)을 가질 수 있는 전사물 또는 폴리펩타이드를 인코딩하는 코돈-최적화된 서열이다. 일부 실시형태에서, 기능 상실 변이체는 야생형 전사물 및/또는 폴리펩타이드에 비해서 어떤 방식으로 결함이 있는(예를 들어, 기능 감소, 비기능) 전사물 또는 폴리펩타이드를 초래하는 하나 이상의 변화를 갖는다.

[0133] ***VEGF 저해제***: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "VEGF 저해제"는 용어 "항-VEGF 단백질"과 호환 가능하게 사용된다.

도면의 간단한 설명

[0134] **도 1**은 전정 신경초종(VS) 발생에 대한 공통 영역을 포함하는 사람 귀의 대표적인 해부구조의 개략도이다.

도 2는 내이도 내의 VS(폭 5㎜ 미만) 위치를 그래픽 표현이다. 이 분석에서, 대부분의 작은 소관내 VS(완전히 내이도에 위치된 것)는, MRI 스캔으로부터의 측정을 기반으로, 내이도의 안저에 가깝게(예컨대, 달팽이관 기저부의 밀리미터 이내) 위치되었다(Koen 2020, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 이들 38개 종양의 기원이 내이도 길이의 외측, 중간 및 내측 1/3에 국한되었을 때, 60%는 외측 1/3(내이 인접)에서 기원되었고(Koen 2020, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨); 이들 종양의 분포를 내이도 길이(개체 간의 적절한 내이도 길이[㎜] 변동에 대해 정규화됨)의 백분율 함수로서 분석할 때, 곡선하면적의 대략 85%는 외측(내이- 인접한) 내이도의 절반이었다(Koen 2020, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

도 3A 내지 도 3B는 왼쪽의 전정계와 오른쪽의 달팽이관(고실계, 전정계) 사이의 외림프의 유체 연속성을 나타내는 내이의 개략도이다. 미국 특허 가출원 63/152,832(전체 내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)의 **도 3A 내지 도 3B**에 나타낸 바와 같이, 외림프는 연자색으로 도시되어 있다. **도 3A**는 나선형 달팽이관의 개략도이다. 나타낸 달팽이관 회전수는 마우스 내이를 나타낸다. **도 3B**는 달팽이관의 단면을 도시하는 개략도이다. 이 개략도에서, 고실계와 전정계는 외림프로 채워져 있는 반면, 중간계(scala media)는 내림프로 채워져 있다(Talaei 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

도 4A 내지 도 4B는 본 명세서에 기재된 바와 같은 투여 방법의 개략도이다. **도 4A**는 본 명세서에 기재된 바와 같은 전달 디바이스의 이미지를 포함한다(부록 A, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 도시된 바와 같은 전달 디바이스는 삽입 깊이를 안내하는 스토퍼를 구비하여, 정원창막을 통해 주사, 즉, 주입된 유체를 달팽이관 내 투여하기 위한 것이다. 스토퍼는 전체 내용이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 미국 특허 가출원 63/152,832의 **도 4A**에서 녹색으로 표시되어 있다. **도 4B**는 고실계를 통해 전정계로 (달팽이관 정점의 달팽이구멍에서의 연통을 통해), 이어서 난원창 내의 전달 디바이스의 등골 족판(stapes footplate)에 배치된 통기구를 통해 달팽이관 밖으로의 주사된 유체의 예상되는 흐름을 나타내는 이미지를 포함한다(Talei 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

도 5A 내지 도 5B는 단순화된 내인성 AAV 작제물**(도 5A)** 및 단순화된 재조합 AAV(rAAV) 작제물**(도 5B)**의 개략도이다.

도 6A 내지 도 6D는 본 명세서에 기재된 바와 같은 예시적인 rAAV 작제물의 일련의 개략도이다. **도 6A**는, 특히, 자가-절단 펩타이드를 인코딩하는 서열에 의해 분리된 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 및 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 인코딩하는 서열을 포함하는 예시적인 rAAV-항VEGF 작제물이다. 이러한 작제물은 본 명세서에서 "V_H/V_L 작제물" 또는 "rAAV-V_H/V_L 작제물"로 지칭된다. 예시적인 rAAV-V_H/V_L은 rAAV-라니비주맙 및 rAAV-라니비주맙-PC를 포함하고, 이는 라니비주맙을 인코딩하는 rAAV-V_H/V_L이다. **도 6B**는, 특히, 면역글로불린 중쇄 가변 도메인, 선택적 면역글로불린 중쇄 불변 도메인, 면역글로불린 경쇄 가변 도메인, 선택적 면역글로불린 경쇄 가변 도메인, 및 녹색 형광 단백질(GFP)을 인코딩하는 서열을 포함하는 예시적인 rAAV-항VEGF 작제물이다. 이들 성분의 각각은 자가-절단 펩타이드를 인코딩하는 서열에 의해 분리될 수 있다. 이러한 작제물은 "ABGFP 작제물," 또는 "rAAV-ABGFP 작제물"로 지칭될 수 있다. 예시적인 rAAV-ABGFP는 rAAV-라니비주맙-GFP 및 rAAV-베바시주맙-GFP를 포함하고, 이는 라니비주맙 또는 베바시주맙을 인코딩하는 rAAV-ABGFP이다. **도 6C**는, 특히, 면역글로불린 중쇄(면역글로불린 중쇄 가변 도메인 및 면역글로불린 중쇄 불변 도메인 포함), 및 면역글로불린 경쇄(면역글로불린 경쇄 가변 도메인 및 면역글로불린 경쇄 불변 도메인 포함)를 인코딩하는 서열을 포함하는 예시적인 rAAV-항VEGF 작제물이며, 이들 사슬은 자가-절단 펩타이드를 인코딩하는 서열에 의해 분리된다. 이러한 작제물은 본 명세서에서 "AB 작제물" 또는 "rAAV-AB 작제물"로 지칭된다. 예시적인 rAAV-AB는 rAAV-베바시주맙 및 rAAV-베바시주맙-PC를 포함하고, 이는 베바시주맙을 인코딩하는 rAAV-AB이다. **도 6D**는, 특히, VEGF 수용체 세포외 도메인

1, VEGF 수용체 세포외 도메인 2, 및 인간 면역글로불린 감마(IgG) Fc의 일부를 인코딩하는 서열을 포함하는 예시적인 rAAV 작제물이다. 이러한 작제물은 "VEGF TRAP 작제물" 또는 "rAAV-TRAP 작제물"로 지칭될 수 있다. 예시적인 rAAV-TRAP는 rAAV-애플리버셉트 및 rAAV-애플리버셉트-PC를 포함하고, 이는 애플리버셉트를 인코딩하는 rAAV-TRAP이다.

도 7은, 본 명세서에 기재된 예시적인 rAAV-항VEGF 작제물의 형질주입 또는 형질도입을 사용하여, 상이한 항-VEGF 단백질인 라니비주맙 및 베바시주맙의 HEK 세포 발현을 나타내는 웨스턴 블롯을 포함한다. 레인은 도면의 상단을 따라 표기되고, 예측되는 단백질 크기는 도면의 왼쪽에 나타낸다. 레인 2 내지 8은 환원된 단백질을 포함하는 한편, 레인 10 내지 16은 비환원 단백질을 포함한다. 레인 1: 사전 염색된 PageRuler™ 단백질 래더. 레인 2: 미형질주입/음성 대조군. 레인 3: rAAV-베바시주맙-PC 작제물에 의한 형질주입. 레인 4: rAAV-라니비주맙-GFP 작제물에 의한 형질주입. 레인 5: rAAV-라니비주맙-PC 작제물에 의한 형질주입. 레인 6: 7.5×10^{4}의 감염 다중도(MOI)로 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자에 의한 형질주입. 레인 7: 2.2×10^{5}의 MOI로 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자에 의한 형질도입. 레인 8: 5.5×10^{5}의 MOI로 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자에 의한 형질도입. 레인 9: 사전 염색된 PageRuler™ 단백질 래더. 레인 10: 미형질주입/음성 대조군. 레인 11: rAAV-베바시주맙-PC 작제물에 의한 형질주입. 레인 12: rAAV-라니비주맙-GFP 작제물에 의한 형질주입. 레인 13: rAAV-라니비주맙-PC 작제물에 의한 형질주입. 레인 14: 7.5×10^{4}의 MOI로 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자에 의한 형질도입. 레인 15: 2.2×10^{5}의 MOI로 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자에 의한 형질도입. 레인 16: 5.5×10^{5}의 MOI로 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자에 의한 형질도입.

도 8A 내지 도 8D는 Octet® 분석 소프트웨어인 Data Analysis HT10.0을 사용하는 Octet® HTX 바이오센서 기기에 의해 측정되는 바와 같이 본 명세서에 기재된 소정의 항-VEGF 단백질의 친화도를 나타내는 일련의 그래프이다. **도 8A**는 재조합 인간 VEGF를 결합제로서 사용하는 완충제에서 대조군 마우스 항-인간 VEGF 단클론성 항체(항-hVEGF MmAb)의 친화도를 나타내는 그래프이다. 이 검정에서, 항-hVEGF MmAb를 CM에서 100 μg/mL로 제조하고, 이어서 1x 키네틱스 완충제(kinetics buffer)에서 10 μg/mL의 최종 농도로 희석시켰다. **도 8B**는 재조합 인간 VEGF를 결합제로서 사용하여 서열번호 90에 대응하는 rAAV-라니비주맙-PC 작제물로 형질주입된 HEK 세포로부터 배양 배지에서 분비된 단백질의 친화도를 나타내는 그래프이다. **도 8C**는 재조합 인간 VEGF를 결합제로서 사용하여 서열번호 93에 대응하는 rAAV-베바시주맙-PC 작제물로 형질주입된 HEK 세포로부터 배양 배지에서 분비된 단백질의 친화도를 나타내는 그래프이다. **도 8D**는 재조합 인간 VEGF를 결합제로서 사용하여 형질주입되지 않은 HEK 세포로부터 대조군 배양 배지(CM)에서 분비된 단백질의 친화도를 나타내는 그래프이다.

도 9는 AAV 진화 혈통의 계통발생 및 선조 서열 재구성의 그래픽 표현이다. 계통수는 Anc80으로 불리는 단일 노드와 병행하여 AAV4 및 5 혈청형의 초기 사양으로 AAV의 진화 경로를 모델링한다. 실선을 가진 흰색 원은 선조 서열 재구성을 통해 재구성된 진화 중간체를 나타낸다. 점선을 가진 흰색 원은 AAVAnc80 변이체 주변의 확률적 서열 공간의 라이브러리를 나타낸다. 하위분기군(subclade)은 명확성을 위해 축소되어 있다(Zinn 2015, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

도 10은 AAVAnc80 캡시드 표면의 구조적 모델링의 개략도이다. 아미노산의 구조적 매핑은 비리온의 외부(상단) 및 내부(하단)를 시각화하는 VP1 삼량체 상의 AAV2(왼쪽) 및 AAV8(오른쪽)과 비교해서 변화되어 있다. AAVAnc80에는 일부 분기된 잔기가 있고, 일부는 애매하고 따라서 Anc80Lib에 이형화 잔기가 있다(Zinn 2015, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 미국 특허 가출원 63/152,832(전체 내용이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)의 **도 10**에 나타낸 바와 같이, 분기된 잔기는 청색으로 표시된 반면, 애매하고 이형화 잔기는 적색으로 표시되어 있다.

도 11은 정원창막 전달을 통한 신생아 마우스에서 자연 발생 AAV 혈청형 및 AAVAnc80 변이체의 생체 내 달팽이관 형질도입을 묘사하는 대표적인 형광 이미지를 포함한다. 마우스(P1)에게는 증강형 GFP(eGFP)를 인코딩하는 작제물을 포함하는 상이한 AAV 캡시드(AAV1, AAV2, AAV8, AAV6[미도시] 및 AAVAnc80)를 주사하였다. 팔로이딘은 액틴을 표지화하고, 미국 특허 가출원 63/152,832(전체 내용이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)의 **도 11**에서 적색으로 표시되어 있다. eGFP-양성 내유모세포(IHC) 및 외유모세포(OHC)의 정량화는 증강형 GFP를 인코딩하는 작제물을 포함하는 rAAVAnc80(rAAVAnc80-eGFP)의 전달 후 기저부에서 정점으로 대략 90 내지 100%의 형질도입 효율을 나타내었다(Landegger 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

도 12는 정원창막 전달을 통해서 신생아 마우스에서 rAAVAnc80 입자의 생체 내 전정 형질도입을 묘사하는 대표

적인 형광 이미지를 포함한다. 마우스(P1)는 AAVAnc80-eGFP를 주사하고 팔로이딘 염색으로 액틴을 표지화하였다. eGFP는, 전체 내용이 본 명세서에 참조에 의해 원용된 미국 특허 가출원 63/152,832의 **도 12**에 녹색으로 표시되어 있고 팔로이딘은 적색으로 표시되어 있다. 형질도입은 난형낭의 유형 I 및 유형 II 유모세포 둘 다(**패널 (A)**)에서 뿐만 아니라, 반고리관 크리스테의 세포(**패널 (B)**)에서도 관찰되었다(Landegger 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

도 13는 후반고리관 전달을 통한 성체 마우스에서 rAAVAnc80 입자의 생체 내 달팽이관 형질도입을 묘사하는 대표적인 형광 이미지를 포함한다. 마우스(7주령)에게는 rAAVAnc80-eGFP 입자를 주사하였다. 패널 **(A)**는 주입된 달팽이관의 중간-달팽이축 단면의 저배율도를 포함하고, 패널에서 (I)로 지칭되는 IHC, 패널에서 (O)로 지칭되는 OHC, 패널에서 (SL)로 지칭되는 나선판 가장자리, 패널에서 (RM)으로 지칭되는 라이스너막 및 패널에서 (SG)로 지칭되는 나선 신경절에서의 eGFP 신호를 나타낸다. 패널 **(B1)** 및 패널 **(B2)**는 달팽이관의 정점(**패널 (B1)**) 및 중간(**패널 (B2)**) 영역으로부터의 코르티 기관의 고배율도를 포함한다. eGFP-양성 세포의 정량화는 대략 100%의 IHC가 형질도입된 반면, OHC 형질도입은 정점에서 기저부로 감소된 것을 나타내었다. **패널 (C)**는 eGFP 신호가 나선 신경절에서의 세포(뉴런 및 위성 신경교 세포)의 서브세트에서 검출된 것을 나타내는 저배율도이다(Suzuki 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 이 도면에서 제공된 패널의 컬러 이미지는, 전체 내용이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 미국 특허 가출원 63/152,832의 **도 13**에 도시되어 있다.

도 14는 후반고리관 전달을 통해서 성체 마우스에서 rAAVAnc80-eGFP의 생체 내 전정 형질도입을 묘사하는 대표적인 형광 이미지를 포함한다. 마우스(7주령)에게는 rAAVAnc80-eGFP를 주사하였다. **패널 (A1)** 및 **패널 (A2)**는 난형낭 및 구형낭(saccule) 둘 다에서의 eGFP 신호를 나타내는, 전정을 통한 단면의 저배율도를 포함한다. **패널 (B)** 및 **패널 (C)**는 지지세포 및 유모세포에서 eGFP 발현을 나타내는, 전정 종말-기관(**패널 (B)**: 난형낭; **패널 (C)**: 팽대부릉(crista ampularis))을 통한 단면의 고배율도를 포함한다. 채워진 화살표는 형질도입된 지지세포의 예를 나타낸다(유모세포는 나타내지 않음)(Suzuki 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 이 도면에 제공된 패널의 컬러 이미지는 미국 특허 가출원 63/152,832(전체 내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)의 **도 14**에 도시되어 있다.

도 15는 관 개창(canal fenestration)을 이용하여 정원창막 전달을 통해서 성체 마우스에서의 rAAVAnc80 변이체에 비해서 자연 발생 AAV2 혈청형의 생체 내 달팽이관 및 전정 형질도입을 묘사하는 대표적인 형광 이미지를 포함한다. 마우스(4주령)에게는 eGFP를 인코딩하는 상이한 AAV 입자(AAV2 및 rAAVAnc80이 여기에 표시되고; AAV1, AAV8 및 AAV9는 표시되지 않음)를 주사하였다. AAV2와 비교하여, rAAVAnc80 매개 형질도입은 비슷한 비율의 IHC 및 OHC 형질도입을 나타냈지만(**패널 (A1)** 대 **패널 (A2)**), 나선 신경절 세포(**패널 (B1)** 대 **패널 (B2)**) 및 구형낭의 유모세포(**패널 (C1)** 대 **패널 (C2)**: 홀 마운트(whole mount); **패널 (D1)** 대 **패널 (D2)**: 단면)의 보다 넓은 형질도입을 나타내었다(Omichi 2020, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 이 도면에 제공된 패널의 컬러 이미지는 미국 특허 가출원 63/152,832(전체 내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)의 **도 15**에 도시되어 있다.

도 16A 내지 도 16B는 본 명세서에 개시된 바와 같은 항-VEGF 단백질을 포함하는 rAAVAnc80 입자(rAAVAnc80-항VEGF)로 WT 신생아(P2) 마우스 달팽이관 외식편을 형질도입한 후 달팽이관 외식편에서의 RNA 발현 및 달팽이관 외식편 배지에서의 분비 단백질 발현의 그래픽 표현이다. rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자(서열번호 93에 따른 작제물) 또는 rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자(서열번호 90에 따른 작제물)는 WT 마우스의 달팽이관 외식편의 세포에 형질도입하고 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 mRNA의 발현 및 분비를 유발시켰다. **도 16A**는 RNA 발현 분석을 묘사하며, rAAVAnc80-라니비주맙-PC 또는 rAAVAnc80-베바시주맙-PC를 각각 투여받은 외식편의 세포에서 라니비주맙 및 베바시주맙을 인코딩하는 mRNA의 발현을 입증한다. 비히클을 투여받은 외식편에서는 발현이 검출되지 않았다. 결과는 평균 + SD로서 제시된다. **도 16B**는 다양한 농도(1.4E10, 2.8E10 또는 4.2E10 vg)의 rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자를 투여받은 외식편의 배지에서 검출된 라니비주맙의 메조 규모 발견(Meso Scale Discovery: MSD) 매개 정량화를 묘사하고; 라니비주맙은 rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자를 투여받은 외식편의 배지에서 검출되었지만, 비히클을 투여받은 외식편에서는 검출되지 않았다. 흰색 원은 개별 샘플(n=4/그룹)에서의 라니비주맙 농도를 나타내는 한편, 막대는 평균을 표시한다.

도 17은 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAVAnc80-항VEGF 입자로 형질도입된 CBA/CaJ 마우스의 내이를 묘사하는, 제1 연구(본 명세서에서 "연구 1"로 지칭됨)로부터의 대표적인 저배율 형광 염색 이미지를 포함한다. 이미지는 1.4E10 vg/달팽이관의 rAAVAnc80-라니비주맙-PC(서열번호 90에 따른 작제물) 입자, 1.2E10 vg/달팽이관의 rAAVAnc80-베바시주맙-PC(서열번호 93에 따른 작제물) 입자, 또는 비히클 대조군의 달팽이관 내 투여 후의 미세해부된 달팽이관의 중간 회전의 대표적인 달팽이관 현미경 사진이다. 감각 상피는, 항-VEGF를 검출하기 위

해, 팔로이딘, 유모세포 마커(이 현미경 사진에서 나선형 가장자리의 희미한 비특이적 표지도 나타냄) 및 라니비주맙("항-Fab 염색")에 대해서 1차 항체로 면역염색되었다. 미국 특허 가출원 63/152,832(전체 내용이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)의 **도 17**에 도시된 바와 같이, 팔로이딘은 적색으로 표시되어 있고 라니비주맙은 녹색으로 표시되어 있다. 인간 항-라니비주맙 항체는 라니비주맙과 베바시주맙 사이에 공유되는 단백질의 Fab 세그먼트를 검출하기 위해 사용되었다. IHC 및 OHC에 대해서 측면에 있는 지지 세포에서 명확한 표지화가 검출되었다. 배경 염색은 달팽이관의 신경섬유 영역에서 검출되었는데(예컨대, 신경 섬유의 표지화는 입자-주입된 및 비히클-주입된 달팽이관 둘 다에 대해 명백하였음), 이는 특정 영역에서 신뢰성 있는 발현 평가를 방지한다.

도 18은 주입되지 않은(즉, 비주입) 그리고/또는 비히클 주입된 대조군과 비교하여, 1.4E10 vg/달팽이관의 rAAVAnc80-라니비주맙-PC(서열번호 90에 따른 작제물) 입자 또는 1.2E10 vg/달팽이관의 rAAVAnc80-베바시주맙-PC(서열번호 93에 따른 작제물)로 형질도입된 CBA/CaJ 마우스의 내이를 묘사하는, 연구 1로부터의 대표적인 형광 염색 이미지이다. IHC 및 OHC를 항-미오신 VIIa 항체로 면역염색하고 공개된 코클리오그램(cochleogram)(Viberg and Canlon, 2004, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)을 사용하여 8, 16 및 32 kHz 영역에서 이미지화하였다. 대조군 비주입 귀 이미지는 대조군 비히클 주입된 귀와는 반대쪽 귀로부터의 것이다. 스케일 바 = 20㎛. 이 도면에서 제공된 패널의 컬러 이미지는 전체 내용이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 미국 특허 가출원 63/152,832의 **도 18**에 도시되어 있다.

도 19는 rAAVAnc80-라니비주맙-PC(서열번호 90에 따른 작제물)로 형질도입된 CBA/CaJ 마우스의 집단에 대한 형질도입된 유모세포 및 뉴런을 묘사하는, 연구 1로부터의 대표적인 공초점 이미지를 포함한다. **패널 (A)** 및 **패널 (C)**는 항-Fab 항체로 면역염색된 형질도입된 세포를 나타낸다. **패널 (B)** 및 **패널 (D)**는 항-뉴로필라멘트 200으로 면역염색된 신경돌기를 나타낸다. 비히클 주입된 샘플(**패널 (A) 및 (B)**) 및 rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자 주입된 샘플(**패널 (C) 및 (D)**) 둘 다는 내부 고랑 영역에서 형질도입된 신경돌기를 가졌지만, 코르티 기관에서는 그러하지 않았다. rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자 주입된 샘플만이 형질도입된 내부 및 외유모세포를 갖는다. 스케일 바 = 20㎛. 이 도면에서 제공된 패널의 컬러 이미지는 전체 내용이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 미국 특허 가출원 63/152,832의 **도 19**에 도시되어 있다.

도 20A 내지 도 20B는 비주입 및/또는 비히클 주입된 대조군과 비교하여, 1.4E10 vg/달팽이관의 rAAVAnc80-라니비주맙-PC(서열번호 90에 따른 작제물) 입자, 또는 1.2E10 vg/달팽이관의 rAAVAnc80-베바시주맙-PC(서열번호 93에 따른 작제물) 입자로 형질도입된 CBA/CaJ 마우스의 IHC 및 OHC 계수 히스토그램을 묘사하는, 연구 1로부터의 그래픽 표현이다. 이 분석에서 사용된 데이터 세트의 대표적인 집단은 **도 18**에 도시되어 있다. **도 20A**는 비주입 대조군, 비히클 주입된 대조군 및 테스트 물품에 대한 OHC 계수치를 묘사한다. **도 20B**는 비주입 대조군, 비히클 주입된 대조군 및 테스트 물품에 대한 IHC 계수치를 묘사한다. **도 20A** 및 **도 20B** 둘 다에 대한 계수치는 처리 그룹과 주파수 영역의 함수로서 정량화되고 그래프화되었다. 각 그룹에 대한 N은 9 또는 10마리 동물이었고, 데이터는 평균 +/- 평균의 표준오차(S.E.M)로서 제시된다. 대조군 비주입 귀 정량화는 대조군 비히클 주입된 귀와는 반대쪽에 있는 귀로부터의 것이다. *p<0.05, **p<0.01 및 ***p<0.001은 브래킷(bracket)을 제외하고 비주사 귀와 비교해서 이루어졌다. p값은 이원 ANOVA에 이은 사후 Tukey 검정에 의해 결정되었다.

도 21A 내지 도 21B는 유모세포(HC) 및 비-유모세포(비-HC)의 형질도입 빈도의 그래픽 표현이다. 이 분석에 사용된 데이터 세트의 대표적인 집단은 **도 18**에 도시되어 있다. **도 21A**는 비주입 대조군, 비히클 주입된 대조군 및 테스트 물품에 대한 유모세포(HC) 계수치를 묘사한다. **도 21B**는 비주입 대조군, 비히클 주입된 대조군 및 테스트 물품에 대한 비-유모세포(비-HC) 계수치를 묘사한다. 데이터는 연구 1로부터의 것이고, 1.4E10 vg/달팽이관의 rAAVAnc80-라니비주맙-PC(서열번호 90에 따른 작제물) 입자 또는 1.2E10 vg/달팽이관의 rAAVAnc80-베바시주맙-PC(서열번호 93에 따른 작제물) 입자로 형질도입된 CBA/CaJ 마우스의 집단을 나타낸다. 형질도입된(Fab+) 유모세포**(도 21A)** 및 비-유모세포**(도 21B)**의 정량화는 두 성별로부터 조합된 데이터와 함께 처리 그룹과 주파수 영역의 함수로서 그래프화된다. 각 그룹에 대한 N은 9 또는 10마리 동물이었고, 데이터는 평균 +/- 평균의 표준오차(S.E.M)로서 제시된다. 대조군 비주입 귀 정량화는 대조군 비히클 주입된 귀와는 반대쪽에 있는 귀로부터의 것이다. 샘플 간 변동성으로 인해 통계학적 비교는 이루어지지 않았다.

도 22는 1.4E10 vg/달팽이관의 rAAVAnc80-라니비주맙-PC(서열번호 90에 따른 작제물) 입자에 의한 달팽이관 형질도입의 형광 염색을 묘사하는, 연구 2로부터의 대표적인 고배율 이미지를 포함한다. 항-라니비주맙(mAb) 표지화를 나타내는 주입된 달팽이관(63X)의 3개의 영역으로부터의 달팽이관 현미경 사진이 표시되어 있다. 각 열은 주입된 마우스로부터 획득된 공초점 이미지 스택을 통한 최대 투영을 나타내고 각 행은 달팽이관의 정점(8kHz), 중간(16kHz) 및 기저(32kHz)의 주파수 영역을 나타낸다. 각 행의 오른쪽에 나열된 것은 양성으로 면역염색된 1차 세포 유형이다. 실질적인 배경 염색이 달팽이관의 신경 섬유 영역에서 검출되었는 바(예컨대, 신경 섬유의

표지화가 주입된 및 비주입된 달팽이관 둘 다에 대해서 명백하였음[비주입 달팽이관은 표시되지 않음]), 이 특정 영역에서 신뢰할 수 있는 평가를 방해한다. 녹색의 항-라니비주맙 표지화와 함께 이 도면에 제공된 패널의 컬러 이미지는 전체 내용이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 미국 특허 가출원 63/152,832의 **도 22**에 도시되어 있다.

도 23은 연구 2로부터의 혈청에서 분비된 항-VEGF 단백질의 검출 및 정량화의 그래픽 표현이고, 1.4E10 vg/달팽이관의 rAAVAnc80-라니비주맙-PC(서열번호 90에 따른 작제물) 입자의 달팽이관내 전달이 이어진다. 항-VEGF 단백질은 비히클로 주입된 마우스의 혈정에서보다 더 높은 수준으로 rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자가 주입된 마우스의 혈청에서의 메소 규모 발견을 사용해서 검출되었다. 흰색 원은 개별 샘플(비히클, n = 7; 라니비주맙, n = 9)에서의 항-VEGF 단백질 농도를 나타내는 한편, 막대는 그 평균을 나타낸다.

도 24는 연구 1로부터의 마우스 뇌척수액(CSF)에 분비된 항-VEGF 단백질의 검출 및 정량화의 그래픽 표현이고, 1.4E10 vg/달팽이관의 rAAVAnc80-라니비주맙-PC(서열번호 90에 따른 작제물) 입자, 또는 1.2E10 vg/달팽이관의 rAAVAnc80-베바시주맙-PC(서열번호 93에 따른 작제물) 입자의 달팽이관내 전달이 이어진다. 항-VEGF 단백질(라니비주맙 또는 베바시주맙)은 rAAVAnc80-항VEGF 입자가 투여된 마우스의 CSF에서 MSD를 사용하여 검출되었지만, 비히클이 투여된 마우스의 CSF에서는 검출되지 않았다. 흰색 원은 개별 샘플(비히클, n = 10; 라니비주맙, n = 9; 베바시주맙, n = 4)에서의 항-VEGF 단백질 농도를 나타내는 한편, 막대는 그 평균을 나타낸다.

도 25는 1.4E10 vg/달팽이관의 rAAVAnc80-라니비주맙-PC(서열번호 90에 따른 작제물) 입자 또는 1.2E10 vg/달팽이관의 rAAVAnc80-베바시주맙-PC(서열번호 93에 따른 작제물) 입자의 달팽이관내 전달 전후의 연구 1 마우스 청성 뇌간 반응(ABR) 역치의 그래픽 표현이다. 평균 ABR 역치는 비히클- 및 rAAVAnc80 입자-주입된 마우스를 포함하는, 달팽이관내 수술 후 모든 그룹에서 상승되었다. 평균 ABR 역치는 rAAVAnc80 입자- 및 비히클-주입된 귀에서 수술 전 측정된 기준선 ABR에 비해서 상승되었다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다.

도 26A 내지 도 26B는 rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자(서열번호 90에 따른 작제물)의 달팽이관내 전달 후의 연구 2 마우스 변조이음향방사(Distortion Product Otoacoustic Emission: DPOAE) 및 ABR 역치의 그래픽 표현이다. 달팽이관 및 청각 기능(각각 DPOAE, **도 26A** 및 ABR, **도 26B**)은 비주입 마우스와 비교할 때 예시적인 rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자가 투여된 마우스에서의 정상 평균 역치를 입증한다. *는 rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자가 투여된 한마리의 마우스가 기능 테스드 중에 사망하였고, 따라서 단지 DPOAE 및 처프-유발(chirp-evoked) ABR이 그 시간 전에 이 동물에서 측정되었고; 그러므로, 8, 16 및 32 kHz ABR의 경우 N=2인 것을 나타낸다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다.

도 27A 내지 도 27B는, VS까지의 거리와 비교하여 항-VEGF 단백질 농도를 묘사하는 개략 설명도 및 그래픽 모델(rAAVAnc80-라니비주맙 입자(서열번호 91에 따른 작제물)가 제공된 NHP로부터 측정된 농도를 사용하여 모델링됨)을 제공한다. **도 27A**는 컴퓨터를 사용한 모델링 접근법의 개략도이다: 구체의 표면으로부터의 거리(단위 mm), 예컨대, 고실계/기저부의 경계와 관련하여 90-μL 구체 내의 항-VEGF 단백질의 일정한 공급원의 3-차원 확산을 묘사한다. 기저부에서 종양의 내측 및 외측 경계까지의 거리(5 mm 미만의 폭)는 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 문헌[Koen 2020]으로부터 얻어진 데이터로부터 추정되었다(**도 2** 인근). **도 27B**는 외림프 항-VEGF 단백질 농도가 확산 거리에 따라서 감소되지만, 내이도에서 종양 근방 이내의 보고된 생물학적 활성 범위(Y-축에서 10 내지 100% 그리고 X-축에서 0 내지 11mm) 이내에 여전히 있는 것을 나타내는 보존적 모델링 접근법을 나타낸다. 추정된 항-VEGF 단백질 농도는 3개의 보고된 확산 계수에 기초하여 일정 범위(실선 점이 있는 음영 영역)로서 표현된 확산 계수의 선택에 따라서 달라진다. 음영이 있는 **도 27B**의 컬러 이미지는 전체 내용이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 미국 특허 가출원 63/152,832의 **도 27B**에 제공되어 있다. 생물학적 활성 범위 및 예측된 치료 관련 범위는 대략 28 ng/mL로 추정되었고; 시험관 내 세포 증식 검정에서 VEGF-A의 생물학적 활성을 50%만큼 저해하는 데 필요한 농도는 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 문헌[Genentech 2017]에 기재된 바와 같이 11 내지 27 ng/mL이다.

도 28은 등골 족판의 통기와 함께 AAVAnc80-eGFP의 달팽이관내(RWM) 투여를 행한 7개의 NHP(6개 편측성, 1개 양측성), 및 등골 족판의 통기 없이 AAVAnc80-eGFP의 달팽이관내(RWM) 투여를 행한 2개의 NHP(양측성)에 대한 내유모세포(IHC) 형질도입 사건을 묘사한다. 달팽이관은 3주 간의 수명 지속 기간 후에 IHC에서의 eGFP 발현에 대해서 분석되었다. 대략 80% 내지 100%의 형질도입 효율이 (NHP M6-M9에서 볼 수 있는 바와 같이) 보다 높은 용량에서의 마카크 IHC에서 달성될 수 있는 반면에, (NHP M1-M3에서 볼 수 있는 바와 같이) 보다 낮은 용량에서는 eGFP 발현의 정점-대-기저 구배가 관찰된다. 등골 족판의 통기 없이 수술을 받은 동물에 대해서 달팽이관의 정점 75%에서 달팽이관 영역의 산발적인 형질도입만 관찰되었다.

도 29는, 본 개시내용의 양상에 따라, 유체를 내이로 전달하기 위한 디바이스의 사시도를 예시한다.

도 30은, 본 개시내용의 양상에 따라, 구부러진 바늘 하위조립체의 측면도를 예시한다.

도 31은, 본 개시내용의 양상에 따라, 유체를 내이로 전달하기 위한 디바이스의 사시도를 예시한다.

도 32는, 본 개시내용의 양상에 따라, 디바이스의 원위 단부에 결합된 구부러진 바늘 하위조립체의 사시도를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0135] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 신혈관형성과 연관된 이과 질환을 가진 대상체의 치료를 위하여 의도된 rAAV-항VEGF 입자에 관한 것이다. 소정의 실시형태에서, 신혈관형성과 연관된 이러한 이과 질환은 전정 신경초종(VS), 또는 내이도 내에서 전정달팽이관 신경 둘레의 세포에 형성되는 양성 종양이다. 소정의 실시형태에서, 초기 VS과 연관된 통상의 증상은 청력손실, 이명 및 현기증을 포함하고; 종양이 계속 성장함에 따라서, 이들은 뇌간을 압박할 수 있어서, 더 심각한 이환율, 드문 경우에 사망에 대한 상당한 우려를 나타낸다.

[0136] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은, 예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 내이 장애를 가진 대상체의 치료를 위하여 의도된 rAAV-항VEGF 입자에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 내이 장애는 청신경종, 전정 신경초종, 또는 신경섬유종증 유형 II를 포함한다. 일부 실시형태에서, 내이 장애는 청신경종이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 내이 장애는 전정 신경초종이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 내이 장애는 신경섬유종증 유형 II이거나 또는 이를 포함한다.

[0137] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 전정 신경초종을 가진 대상체의 치료를 위하여 의도된 rAAV-항VEGF 입자에 관한 것이다.

[0138] 소정의 경우에, 혈관내피 성장인자(VEGF)의 저해제를 사용한 요법은 현행 치료 표준인 외과적 절제 및/또는 방사선 요법과 같은 침습적 대안을 사용하기 보다는 오히려 진행성 VS 종양을 약화시킬 수 있는 기회를 제공한다. 소정의 실시형태에서, 임상 데이터는 효능 관점에서 VS 종양을 가진 환자에서 전신 투여된 VEGF 저해제의 사용을 뒷받침하고; 그러나, VEGF 저해제의 장기간 전신 투여는 상당한 안전성 문제와 연관된다. 소정의 실시형태에서, rAAV-항VEGF는 항-VEGF 단백질의 국소 발현 및 분비를 촉진시키기 위하여 내이에 유전자 전달에 의해 VS를 가진 개체를 치료하도록 설계 및 의도된다. 소정의 실시형태에서, 목적은 VS 부위에서 치료용 VEGF 저해제(예컨대, 항-VEGF 단백질, 예컨대, 베바시주맙, 라니비주맙 및/또는 애플리버셉트)의 국소 노출을 제공함으로써, 전신 노출을 제한하고, 전신 투여와 연관된 부작용에 대한 가능성을 최소화시키기 위한 것이다.

[0139] 소정의 실시형태에서, 내이의 달팽이관 및 전정 세포는 rAAV-항VEGF에 의해 형질도입되고, 항-VEGF 단백질을 외림프: VS 종양이 위치된 전정달팽이관 신경의 간질 및 신경주위 공간과 확산 연속성인 달팽이관 유체에 분비한다. 소정의 실시형태에서, 내이도를 따른 확산에 대한 장벽의 결여는 신경 간질에서 의도된 VS 표적에 도달하기 위하여 외림프에서 발현되는 치료용 항-VEGF 단백질에 대한 잠재적인 경로를 제공한다. 소정의 실시형태에서, 달팽이관축의 형질도입된 세포는 신경의 간질에 직접 목적하는 항-VEGF 단백질을 분비시키도록 위치된다.

[0140] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF를 포함함)의 증량 용량은 편측성 산발적 진행성 VS를 가진 개체(예컨대, 이를 필요로 하는 포유동물, 예컨대, 인간 환자)에게 편측성 달팽이관내 주사를 통해서 투여된다. 소정의 실시형태에서, 이들 종양에 대한 성장속도는 가변적이고, 일부 VS 종양은 진행되지 않을 것이고, 소정의 실시형태에서, 개체(예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)는, 연속 영상 평가에 대한 안정적인 종양의 증거가 있는 개체는 제외하고, 진행의 명확한 증거를 입증하는 종양을 갖는 개체로 제한될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 이들 종양에 대한 성장 속도는 가변적이며, 일부 VS 종양은 진행되지 않을 것이고, 소정의 실시형태에서, 개체(예컨대, 이를 필요로 하는 포유동물, 예컨대, 인간 환자)는, 연속 영상 평가에 대한 종양 부피 증가의 증거가 있는 개체는 제외하고, 진행의 결여의 명확한 증거를 입증하는 종양을 갖는 개체로 제한될 수 있다.

[0141] 소정의 실시형태에서, 보다 큰 종양(들)(예컨대, 뇌간을 압박할 가능성이 더 큰 종양)을 갖는 개체(예컨대, 이를 필요로 하는 포유동물, 예컨대, 인간 환자)는 본 명세서에 기재된 조성물에 의한 치료로부터 제외되는데, 일부 실시형태에서, 이들 개체는 외과적 절제 및 방사선 요법의 현행 치료 표준으로 잠재적으로 회피될 수 있는 잠재적으로 생명을 위협하는 종양-관련 후유증에 대한 위험이 높기 때문이다. 소정의 실시형태에서, 보다 큰 종양(예컨대, 뇌간을 압박할 가능성이 더 큰 종양)을 갖는 개체(예컨대, 이를 필요로 하는 포유동물, 예컨대, 인간 환자)는 본 명세서에 기재된 조성물물에 의한 치료에 대해서 명확히 표적화되는데, 일부 실시형태에서, 이들

개체는 덜 침습적인 방식으로 그리고/또는 외과적 절제 및 방사선 요법의 현행 치료 표준보다 크거나 동등한 효능으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물을 사용해서 잠재적으로 회피될 수 있는 잠재적으로 생명을 위협하는 종양-관련 후유증에 대한 위험이 높기 때문이다.

[0142] 소정의 실시형태에서, 종양 크기가 뇌간에 영향을 미칠 가능성이 없는 성장하는 종양을 갖는 개체(예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF 요법)에 의한 개입으로부터 가장 큰 유익을 유도할 가능성을 갖는 한편, 필요에 따라서 향후 외과적 절제 및/또는 방사선에 대한 후보를 남겨둔다. 소정의 실시형태에서, 종양 크기가 뇌간에 영향을 미칠 수 있는 성장하는 종양을 갖는 개체(예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF 요법)에 의한 개입으로부터 가장 큰 유익을 유도할 가능성을 갖는 한편, 필요에 따라서 향후 외과적 절제 및/또는 방사선에 대한 후보를 남겨둔다.

[0143] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서는 개체, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간의 내이에, 유효량, 예컨대, 치료적 유효량의, 하기를 인코딩하는 작제물 뉴클레오타이드 서열을 롬하는 rAAV 입자를 도입하는 방법이 제공된다: (a) 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 항체 중쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 및 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩타이드; 또는 (b) 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 항원-결합 항체 단편(예컨대, Fab 또는 scFv)을 포함하는 폴리펩타이드.

[0144] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF)은 이과 의사(otologic surgeon)에 의해 통제된 무균 조건하에 수술실에서 투여될 수 있다.

[0145] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서는, 하기 단계를 포함하는, 필요로 하는 개체, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간의 내이 및/또는 내이도에서 항체의 수준을 증가시키기 위한 방법이 제공한다: 포유동물의 내이에 유효량, 예컨대, 치료적 유효량의, 하기를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 rAAV 입자를 도입하는 단계: (a) 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 항체 중쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 및 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩타이드; 또는 (b) 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 항원-결합 항체 단편(예컨대, Fab 또는 scFv)을 포함하는 폴리펩타이드; 여기서 도입하는 것은 개체, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간의 내이에 항체 또는 항원 결합 항체 단편의 수준의 증가를 초래한다.

[0146] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 필요로 하는 개체, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간의 내이 장애를 치료하기 위한 방법을 제공하되, 해당 방법은 포유동물의 내이에 유효량, 예컨대, 치료적 유효량의, 하기를 인코딩하는 rAAV 입자를 도입하는 단계를 포함한다: (a) 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 항체 중쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 및 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩타이드; 또는 (b) 신호 펩타이드에 연결된 항원-결합 항체 단편을 포함하는 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열; 여기서 도입하는 것은 포유동물의 내이 장애의 치료를 초래한다.

[0147] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서는 필요로 하는 개체, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간의 내이에서의 VEGF 활성을 감소시키는 방법이 제공되되, 해당 방법은 포유동물의 내이에 유효량, 예컨대, 치료적 유효량의, 하기를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 rAAV 입자를 도입하는 단계를 포함한다: (a) 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 항체 중쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 및 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩타이드; 또는 (b) 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 항원-결합 항체 단편(예컨대, Fab 또는 scFv)을 포함하는 폴리펩타이드; (a)의 폴리펩타이드는 VEGF에 특이적으로 결합하고 VEGF 활성을 감소시키는 항체를 인코딩하고, (b)의 폴리펩타이드는 VEGF에 특이적으로 결합하고 VEGF 활성을 감소시키는 항원-결합 항체 단편을 인코딩하고; 도입하는 것은 개체, 예컨대, 포유동물 또는 인간의 내이에 VEGF 활성의 감소를 초래한다.

[0148] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서는, 하기 단계를 포함하는, 개체(예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)의 내이에서의 신혈관형성과 연관된 이과 질환, 예컨대, 청신경종, VS, 또는 신경섬유종증 유형 II를 치료하는 방법이 제공된다: 개체의 내이에 유효량(예컨대, 치료적 유효량)의, 하기를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 rAAV 입자를 도입하는 단계: (a) 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 항체 중쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 및 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩타이드; 또는 (b) 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 항원-결합 항체 단편(예컨대, Fab 또는 scFv)을 포함하는 폴리펩타이드; (a)의 폴리펩타이드는 VEGF에 특이적으로 결합하는 항체를 인코딩하고 VEGF 활성을 감소시키고, (b)의 폴리펩타이드는 VEGF에 특이적으로 결합하는 항원-결합 항체 단편을 인코딩하고 VEGF 활성을 감소시키고; 도입하는 것은 개체의 내이의 신혈관형성과 연관된 이과 질환, 예컨대, 청신경종 또는 VS의 치료를 초래한다.

[0149] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서는 개체(예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)의 내이에, 유효량(예컨대, 치료적 유효량)의, 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 가용성 VEGF 수용체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 rAAV 입자를 도입하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0150] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 필요로 하는 개체(예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)의 내이에서 가용성 VEGF 수용체의 수준을 증가시키기 위한 방법을 제공하되, 해당 방법은 개체의 내이에, 유효량(예컨대, 치료적 유효량)의, 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 가용성 VEGF 수용체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 rAAV 입자를 도입하는 단계를 포함하고; 도입하는 것은 개체의 내이에서의 가용성 VEGF 수용체의 수준의 증가를 초래한다.

[0151] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서는 필요로 하는 개체(예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)의 내이 장애를 치료하기 위한 방법이 제공되되, 해당 방법은, 개체의 내이에, 유효량(예컨대, 치료적 유효량)의, 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 가용성 VEGF 수용체의 적어도 일부를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 rAAV 입자를 도입하는 단계를 포함하고; 도입하는 것은 개체의 내이 장애의 치료르 초래한다.

[0152] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서는 필요로 하는 개체(예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)의 내이에서 VEGF 활성을 감소시키는 방법이 제공되되, 해당 방법은, 개체의 내이에, 유효량(예컨대, 치료적 유효량)의, 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 가용성 VEGF 수용체의 적어도 일부를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 rAAV 입자를 도입하는 단계를 포함하고; 도입하는 것은 개체의 내이에서 VEGF 활성의 감소를 초래한다.

[0153] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서는 개체(예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)의 내이(예컨대, 내이도를 포함함)에서 신혈관형성과 연관된 이과 질환, 청신경종, VS, 또는 신경섬유종증 유형 2를 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은, 개체의 내이에, 유효량(예컨대, 치료적 유효량)의, 신호 펩타이드에 작동 가능하게 연결된 VEGF 수용체의 적어도 일부를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 rAAV 입자를 도입하는 단계를 포함하고; 도입하는 것은 개체의 내이에서 각각 신혈관형성과 연관된 이과 질환, 청신경종, VS 또는 신경섬유종증 유형 II의 치료를 초래한다.

[0154] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 임의의 rAAV 입자를 포함하는 키트를 제공한다.

[0155] 조성물, 키트 및 방법의 추가의 비제한적인 양상이 본 명세서에 기재되어 있고, 제한 없이 임의의 조합으로 사용될 수 있다.

[0156] 본 개시내용은, 특히, 내이도에서 VS 종양 환경에 매우 근접하고 이와 확산 연속성으로, 달팽이관 및 전정계의 세포에서 분비된 항-VEGF 단백질을 국소적으로 발현시킴으로써 신혈관형성과 연관된 이과 질환, 예컨대, VS를 가진 개체를 치료하기 위하여, 예컨대, 본 명세서에 개시된 조성물을 사용하는 유전자 요법의 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 방법은 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 상보적 DNA(cDNA)를 함유하는 작제물을 포함하는 rAAV 입자(rAAV-항VEGF)를 사용해서 달팽이관으로의 유전자 전달을 포함한다. 이론에 의해 얽매이길 원치 않지만, 일부 실시형태에서, rAAV-항VEGF(예컨대, rAAVAnc80-항VEGF)가 형질도입된 내이의 달팽이관 및 전정 세포는 항-VEGF 단백질을 외림프 및 전정달팽이관 신경(상하 전정 신경과 달팽이관 신경으로 구성됨)의 간질 및 신경주위 공간에 분비할 수 있는 것으로 여겨진다. 대부분의 VS 종양은 전정달팽이관 신경을 수용하는 내이도의 달팽이관에 가장 가까운 측면 1/3에서 기원된다(**도 1 내지 도 3**). 이 도관을 따른 확산에 대한 장벽이 없기 때문에 달팽이관 신경은 외측 단부에 있는 외림프와 내측 끝에 있는 CSF를 갖는 유체의 연속체에 잠기게 되고; 따라서, 외림프로부터 신경 간질로의 확산은 외림프에서 발현되는 치료용 항-VEGF 단백질이 의도한 VS 표적에 도달할 수 있는 잠재적인 경로를 제공한다. VEGF 저해제가 종양 제어 및 퇴화를 초래하는 정확한 기전은 완전히 이해되지 않지만, 일부 실시형태에서, 기전은 내피세포증식의 저해를 통한 혈관 투과성 및/또는 이상 혈관신생의 감소뿐만 아니라, 종양 맥관구조의 정상화를 포함한다(Brastianos 2009, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0157] 현재까지, 인간에서 rAAV 입자를 사용하여 내이로 전달하는 것을 포함하는 알려진 유전자 전달 임상 시험은 없지만; 그러나 중증 내지 심도 청력손실의 치료를 위한 인간 Atonal 전사 인자(Hath1)에 대한 상보적 DNA(cDNA)를 인코딩하는 작제물을 포함하는 아데노바이러스 입자를 평가하기 위한 임상 시험은 2014년에 시작되어 2019년에 완료되었다(전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 Clinicaltrials.gov 2020a [NCT02132130]).

[0158] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 전달 접근법은 내이 세포의 형질도입을 위한 합성 AAV 캡시드(예컨대, AAVAnc80) 및/또는 달팽이관으로의 직접 표적화된 전달을 위한 디바이스를 포함한다.

[0159] VS 환자에 대한 현재 치료 표준은 몇 가지 접근법과 여러 치료 목표를 포함한다(Doherty 2006; Kaul 2018, 이들

각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 치료는 영상화/관찰, 수술 및 방사선 요법을 포함한다. 치료 목적은 청력 보존을 포함할 수 있지만, 종종 환자는 완전 또는 부분 귀먹음이 존재하고, 종양의 크기 및 성장은 청력손실을 요법의 불가피한 결과로서 수용하는 보다 공격적인 개입을 지시할 수 있다. 수술과 방사선은 둘 다 부작용을 수반하고; 중요하게는, 어느 쪽도 관찰 단독에 비해서 삶의 질 메트릭스의 개선과 연관이 없기 때문에(Carlson 2015, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 종양 성장의 영향을 완화할 수 있는 덜 침습적인 치료가 분명히 필요하다는 것이다.

[0160] NF2 환자의 종양 성장 및 연관된 청력손실을 제어하기 위한 전신 투여된 베바시주맙의 임상적 효능은 심각한 위험이 없은 것은 아니므로, 치료적 유익을 유지시키는 데 요구되는 계속된 정맥 내 주입이 또한 심각한 합병증의 위험을 증가시키며; NF2에 대한 베바시주맙을 사용한 연구의 메타-연구에서, 심각한 독성(3등급 또는 4등급)의 통합 발생률은 125명의 환자로 구성된 5개의 임상 시험 집단의 메타 분석을 기반으로 17%였다(Lu 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 고혈압, 단백뇨, 상승된 간 효소, 동맥 혈전색전증 사건(arterial 혈전색전증 사건: ATE), 정맥 혈전색전증 사건, 출혈, 및 수술 및 상처 치유 합병증은 모두 고용량의 베바시주맙 요법과 연관이 있다(Chen 2009; Hanna 2019, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 특히, 본 명세서에서는, 예컨대, 높은 수준의 순환 항-VEGF 단백질(예컨대, 베바시주맙)을 필요로 하고, 일부 실시형태에서, 치료용 분자에 대한 전신 노출과 관련된 사건과 관련하여 환자에게 더 낮은 위험을 나타낼 수 있는 VS를 치료하는 대안적인 요법이 개시되어 있다.

[0161] 일부 실시형태에서, 내이에 rAAV-항VEGF를 전달하기 위한 달팽이관 내 투여 경로의 사용, 내이 세포의 형질도입, 및 항-VEGF 단백질(예컨대, 베바시주맙, 라니비주맙, 및/또는 애플리버셉트)의 후속 발현 및/또는 분비는 종양에 근접하여 치료용 약물의 지속적인 데포를 생성할 수 있다. 일부 실시형태에서, rAAV-항VEGF에 의해 형질도입된 내이의 달팽이관 및 전정 세포는 항-VEGF 단백질을 인근 챔버(예컨대, 외림프 및 달팽이관축의 세포, 예컨대, 나선형 신경절 뉴런 및 위성 신경교 세포)에 분비시킬 수 있고/있거나 단백질을 달팽이관 신경의 간질액에 직접 분비시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 내이도를 따른 확산에 대한 장벽의 결여는, 달팽이관 신경이 외측 단부(대부분의 VS 종양이 기원되는 달팽이관에 가장 가까운[**도 1 내지 도 3**])에 있는 외림프와 내측 단부에 있는 CSF를 갖는 유체의 연속체에 잠기게 한다. 일부 실시형태에서, 외림프로부터 신경 간질로의 확산은 의도된 VS 표적에 도달하도록 외림프에서 발현되는 치료용 항-VEGF 단백질에 대한 잠재적인 경로를 제공한다.

[0162] 일부 실시형태에서, 내이에 rAAV-항VEGF를 전달하기 위한 달팽이관 내 투여 경로의 사용, 내이 세포의 형질도입, 및 항-VEGF 단백질(예를 들어, 베바시주맙, 라니 비주맙 및/또는 애플리버셉트)는 비-달팽이관 조직 또는 체액 구획에서 항-VEGF 단백질의 비치료적으로 관련되거나 검출 불가능한 수준을 초래한다. 일부 실시형태에서, 항-VEGF 단백질은 혈청, CSF, 간, 비장, 뇌간, 청각 피질, 하악골 림프절, 또는 이들의 조합에서 비치료적으로 관련되거나 검출 불가능한 수준으로 존재한다.

[0163] 일부 실시형태에서, 종양 표면에서 항-VEGF 단백질에 대한 국소 노출은 혈류로부터 항-VEGF 단백질의 혈관외 유출과 비교하여 VEGF에 접근하고 중화시키는 상이한 확산 경로에도 불구하고 종양 성장을 제어할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Lichtenbeld et al., 1999](전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)은 마우스의 종양에 항-VEGF 단백질을 국소적으로 적용했고, 특히 유사한 정도로 마우스에서 혈관 투과성의 감소를 또한 달성한 전신 용량에 비해서 20-배 더 낮은 용량에서 현저하게 감소된 혈관 투과성을 관찰하였다(Yuan 1996, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0164] 이론에 의해 얽매이길 원치 않지만, 일부 실시형태에서 낮은 수준이지만 VS를 둘러싸는 체액에서 항-VEGF 단백질에 지속적으로 노출되면, 예컨대, 종양 혈관의 투과성 감소 및 종양 맥관 구조 정상화와 같은 다양한 메커니즘을 통해서, 종양 성장을 안정화 및/또는 감소시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 일부 실시형태에서, 항-VEGF 단백질의 순환 수준을 최소화함으로써, rAAV-항VEGF의 귀로의 국소 전달 및 결과적인 종양 미세환경에서의 항-VEGF 단백질 노출은 지속적인 치료 이점을 제공할 수 있는 한편, 전신 항-VEGF 단백질 투여와 연관된 부작용의 위험을 최소화할 수 있다.

[0165] **<u>전정 신경초종(VS)</u>**

[0166] VS(청신경종으로도 불림)는 전정달팽이관 신경(뇌신경 VIII로도 지칭됨)을 감싸는 슈반 세포의 신생물로 인해 발생하는 양성, 통상 느리게 성장하는 종양(또는 종양들)이다. VS는 종종 내이에서 뇌로 소리 및 평형에 대한 정보를 전달하는 것을 담당하는 신경인 전정달팽이관 신경의 상위 또는 하위 전정 분지에서 유래된다(예컨대, **도 1 내지 도 3** 참조). 이들 종양은 종종 (예컨대, 내이에 바로 인접한) 내이도 내에서 발생하고, 소뇌교뇌각으로 확장될 수 있고; 이들은 산발적 편측성 종양으로서 또는, 덜 통상적으로, as 양측성 종양으로서 발생할 수

있고, 일반적으로 신경섬유종증 유형 2(NF2)의 세팅에서 일어난다. VS 발생을 위한 통상적인 영역은 전정달팽이관 신경을 따라 있다(예컨대, **도 1 내지 도 3** 참조). 작은 소관내 종양(5 mm 폭 미만)은, 예컨대, 달팽이관에 가장 가까운 내이도의 측면 1/3 내에서 발생할 수 있다(Koen 2020, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0167] VS와 연관된 흔한 증상은 청력손실, 이명 및 현기증을 포함한다. 종양이 내이도 외부로 그리고 두개 공간 내로 계속 성장하고 확장됨에 따라서, 뇌간을 압박할 수 있어, 더 심각한 이환율과 생존에 대한 위협에 대한 중요한 우려를 나타낸다. 현행 치료 표준에서, 작거나 성장하지 않는 종양은 관찰에 의해서만 추적될 수 있는 한편, 외과적 절제 및/또는 방사선 요법은 더 크고/크거나 진행성인 종양을 보여준다.

[0168] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법은 VS와 연관된 증상 및/또는 VS를 치료하기 위한 현행 치료 표준 방법을 감소 및/또는 개선시킬 수 있다. 이러한 증상은 청력손실, 유모세포의 변성, 내이액의 생화학적 환경의 변화, 미로내 단백질 상승, 내림프 수종, 달팽이관 개구 폐쇄, 미로내 출혈, 달팽이관 혈액 공급 중단, 이명, 현기증, 난치성 두통, 안면 신경병증, 삼차 신경병증, 안면 마비, 안면 감각 이상, 뇌수종, 소뇌 탈출증 및/또는 사망을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0169] 점점 더 많은 수의 발견된 VS 종양이 무증상이고 다른 적응증에 대해 영상화를 경험하고 있는 환자에서 식별된다는 점은 주목할 만한다(Reznitsky 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 어떤 경우에는 VS의 증상이 달팽이관 신경의 압박과 전정 달팽이관 신경(뇌신경 VIII)의 전정 분지의 침범으로 인해 발생할 수 있다. 안면 신경은 종종 종양에 의해 늘어나고 벌어지지만, 안면 마비는 일반적으로 흔하지 않다. 어떤 경우에는, 안면 감각 정보를 뇌로 전달하는 역할을 하는 인근 삼차 신경이 압박되어, 안면 감각 이상을 유발할 수 있다. 조직학적으로 양성이지만, 경우에 따라, 큰 종양이 뇌간을 압박하여 뇌수종, 소뇌 탈출증, 드문 경우에는 사망에 이를 수 있다.

[0170] VS에 의해 유도된 청력손실은, 예컨대, 달팽이관 신경의 압박에 의해 그리고/또는 대부분의 경우 달팽이관 병리의 존재에 의해 뒷받침되는 달팽이관 기능 장애에 의해 생성되는 것으로 여겨진다. VS-유도 청력손실의 메커니즘은, 예컨대, 유모세포의 변성, 내이액의 생화학적 환경의 변화(예컨대, 종양으로부터의 독성 사이토카인), 미로내 단백질 상승, 내림프 수종, 달팽이관 개구 폐쇄, 미로내 출혈, 및/또는 달팽이관 혈액 공급 중단을 포함하는 것으로 가정된다(Roosli 2012; Dilwali 2015; Remenschneider 2017, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0171] 현행 치료는 종양 성장과 연관된 위험을 줄일 수 있지만, 청력손실 또는 이명의 안정화와 연관되지 않고, 편측성 잔존 청력손실, 난치성 두통 및 안면 신경 결함을 포함하는 부작용을 종종 초래할 수 있다(Pedrosa 1994; Sampath 1997; Sardhara 2020, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 드물지만, 방사선 요법은 또한 이차 악성 종양의 추가 위험을 수반한다(Kapurch 2016, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). VS에 대한 현행 치료 요법 후의 청력 보존의 추정치는 다양하지만, 외과적 절제 절차의 대규모 후향적 비교에서, Ansari는, 사용된 외과적 접근 방식뿐만 아니라 종양 크기 및 위치에 따라서, 40.6 내지 82.7%의 수술 후 평균 청력손실 범위를 다음과 같이 보고했으며; 이것은 종양 크기에 따라 특별히 더 큰 청력 보존을 촉진하기 위해 미로경유 접근법보다 선호될 수 있는 중간 두개와 및 구불정맥굴뒤(retrosigmoid)와 같은 외과적 접근법을 포함하였다(Ansari 2012, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 신경 외과 의사 회의로부터의 지침은, 10년 이내에 청력손실의 50 내지 75% 가능성을 예상하도록 방사선 수술, 미세 수술 또는 관찰을 고려하는 환자 상담을 권장하는데, 이들은 이러한 치료 옵션의 각각으로 10년에 청력 보존의 적당히 낮은 확률(25 초과 내지 50%로 정의됨)만을 기술하고 있다(Carlson 2018, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). VS에 대해 현재 이용 가능한 표준 치료법은 청력 개선의 가능성을 수반하지 않는다.

[0172] 산발적 VS에 대한 치료에 관한 의사 결정은 복잡하다. 종양의 존재는 일반적으로 자기 공명 영상(MRI)을 통해 확인되고 초기 치료 표준은 증상의 중증도와 종양 크기를 기반으로 한다. 진단 당시, 사례의 대략 20 내지 30%는 1 cm 미만이고, 사례의 대략 30%는 1 내지 2 cm(포함)이고, 나머지 사례(대략 40 내지 50%)는 2 cm 초과이다(Peris-Celda 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). MRI 스캐너의 가용성 및 활용도의 증가에 따라서, 일반적으로 이러한 종양은 더 일찍(작게) 그리고 더 자주 무증상 단계에서 발견된다(Reznitsky 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 0.5cm 미만, 1 cm 미만, 2 cm 미만, 3 cm 미만, 4 cm 미만, 또는 5 cm 미만인 종양의 성장을 정지 또는 둔화시키고/시키거나 종양을 축소시키는 데 특히 순응할 수 있는 조성물 및 방법을 제공한다.

[0173] 일부 경우에, VS는 가변적이고 종종 예측할 수 없는 성장 속도를 보여준다. 종양의 이러한 내재적 거동은 영상화 방식, 종양 크기 추정치 및 성장의 정의의 가변성으로 인해 더욱 복잡해진다(Kondziolka 2012, 전문이 본 명

세서에 참조에 의해 원용됨). 전체 종양 성장은 평균 대략 1mm/년이지만, 모든 종양의 30 내지 60%는 눈에 띄는 성장이 낮거나 전혀 나타나지 않고; 성장하는 것의 경우, 연간 선형 비율은 2 내지 3 mm/년이다(Paldor 2016; Lees 2018, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 작은 종양을 가진 일부 환자에서, 치료는 MRI 스캔 단독을 포함하고, 종양이 측정 가능한 성장을 나타내거나 증상이 악화되는 경우에만 추가의 치료가 고려된다(MacKeith 2013; Kirchmann 2017, 각각 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 종양이 계속 성장하여 뇌간 압박과 같은 후유증의 위험이 상당히 증가하는 일부 환자에서, 현행 치료 옵션은 외과적 절제, 방사선(Golfinos 2016, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨) 또는 이들 접근법의 일부 조합을 포함한다. 이러한 치료는 종양 성장과 연관된 위험을 감소시킬 수 있지만, 청력손실의 장기적인 안정화(Carlson 2018, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨) 또는 이명 개선(Sardhara 2020, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)과 연관되지 않고, 편측성 잔존 청력손실, 난치성 두통(Pedrosa 1994, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨) 및 안면 신경 결함(Sampath 1997, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)을 포함하는 부작용을 종종 초래할 수 있다. 현재, 모든 VS 사례의 약 절반은 결국 외과적 절제 및/또는 방사선을 필요로 할 것이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 청력손실, 어음 이해 상실, 이명, 삶의 질 상실, 뇌간 압박 및/또는 사망과 같은 종양 성장과 연관된 위험을 감소시키는 조성물 및 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 종양 성장, 청력손실, 유모세포의 변성, 내이액의 생화학적 환경의 변화, 미로내 단백질 상승, 내림프 수종, 달팽이관 개구 폐쇄, 미로내 출혈, 달팽이관 혈액 공급 중단, 이명, 현기증, 난치성 두통, 안면 신경병증, 삼차 신경병증, 안면 마비, 안면 감각 이상, 뇌수종, 소뇌 탈출증 및/또는 사망과 같은, 연관된 위험을 감소시키는 조성물 및 방법을 제공한다.

[0174] 외과 및 방사선 요법 둘 다에서 현대의 최근의 개선에도 불구하고, 일부 실시형태에서, 보다 보존적인 관찰 접근법이 선호되고 있으며; 종양이 성장하지 않는 한, 이것은 남은 청각 기능을 보존하고 중재적 치료의 잠재적인 부작용을 최소화하기 위한 현행 최선의 전략을 나타낸다(MacKeith 2013; Kirchmann 2017; Torres Maldonado 2019, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 일부 실시형태에서, 개선된 치료는 VS 정체 및/또는 퇴행을 촉진시킬 수 있고, 따라서 외과적 절제 또는 방사선 요법을 포함하는 보다 침습적인 접근법에 대한 필요성을 피할 수 있는 것일 것이다.

[0175] 미국에서, VS의 총 발생률은 인구 100,000명당 새로운 사례가 1.09 내지 1.98건인 것으로 추정되고; 따라서 미국에서 매년 3300명에서 6300명 사이의 환자가 VS로 진단된다(Kshettry 2015; Ostrom 2018, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 최근 몇 년 동안 보고된 발병률의 증가는 고령화 인구와 영상화기술의 지속적인 향상의 조합에서 비롯된다. VS 환자에 대한 현행 치료 표준은 몇 가지 접근 방식과 여러 치료 목표를 포함한다(Doherty 2006; Kaul 2018, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 치료는 영상화/관찰, 수술 및 방사선 요법을 포함한다. 치료 목적은 청력 보존을 포함할 수 있지만, 종종 완전 또는 부분 귀먹음이 있는 환자, 및 종양의 크기와 성장은 청력손실을 치료의 불가피한 결과로 받아들이는 보다 공격적인 개입을 요구할 수 있다. 수술과 방사선은 둘 다 부작용을 수반하고; 중요하게는, 어느 쪽도 관찰 단독에 비해서 삶의 질 메트릭스의 개선과 연관이 없기 때문에(Carlson 2015, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 종양 성장의 영향을 완화할 수 있는 덜 침습적인 치료가 분명히 필요하다는 것이다.

[0176] 종양이 성장하고 있거나, 뇌간을 압박하거나 궁극적으로 압박할 수 있는 종양이 있는 많은 환자의 경우, 관찰만으로는 허용되지 않을 수 있으며 신경학적 기능에 대한 영향을 방지하기 위해 외과적 절제 또는 방사선이 필요할 수 있다. 어떤 경우에는, 안면 신경에 특정 손상 없이 전체 종양을 제거하는 것은 불가능한다. 이러한 경우, 안면 신경 기능을 보존하기 위해 부분절제술을 시행하는 경우가 종종 있지만; 그러나, 이 치료 접근법은 계속 성장할 수 있는 잔여 종양을 남긴다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법은 외과적 절제 및/또는 방사선 요법과 함께 조합 요법으로 이용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 조합 요법 접근법은 안면 신경 손상 또는 잔여 종양 세포 성장의 위험을 감소시킨다.

[0177] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF를 사용하는 본 명세서에 기재된 치료적 접근법은 외과적 절제 및/또는 방사선과 같은 현행 치료 표준 치료와 연관된 부작용을 피하고/하거나 최소화하면서 약리학적으로 종양 성장을 약화시킨다.

[0178] 영상화 기술이 발전하고 종양의 성장을 식별하고 추적하는 능력이 개선됨에 따라서, VS에 대한 현행 치료 표준은 지난 2 내지 30년 동안 발전했다. 많은 종양이 느리거나 낮은 성장을 보이고 낮은 성장 속도가 유지되는 한 청력에 영향을 미치지 않을 수 있다는 인식이 커지면서, 보존적, 관찰적인 "대기 및 재검색" 접근법을 향한 점진적인 추세가 있었다(MacKeith 2013; Reznitsky 2019, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0179] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 개입, 방법 및/또는 조성물은, 예컨대, 종양 성장 정지, 청력 안정화 및/또는 외과적 절제 및/또는 방사선 요법과 같은 보다 침습적인 치료 접근법에 대한 필요성의 제거에 의해서, 보존적 치료 접근법을 증대시킬 기회를 포함하는 유익을 포함한다. VS 성장을 정지시키는 것이 상당한 임상적 유익을 제공할 가능성이 있는 반면, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물(예를 들어, rAAV-항VEGF)을 이용하는 방법 및 치료법이 종양 정체를 넘어, NF2 환자의 베바시주맙-치료된 VS 종양 연구에서 입증된 바와 같이, 종양 수축, 언어 이해의 회복, 및 언어 이해의 지각된 어려움의 감소를 유도할 수 있다는 것도 가능하다(Huang 2018; Plotkin 2019, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 또한, 전신 투여된 VEGF 저해제를 사용한 연구는 NF2 환자의 VS와 연관된 증상을 포함하여 NF2-관련 삶의 질의 개선을 나타내었다(Plotkin 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 그러나, 이들 전신 투여는 종종 부정적인 부작용과 연관된다. 이러한 초기 연구의 결과는 항-VEGF 단백질 치료가 VS와 연관된 증상을 개선시키고 잠재적으로 퇴치할 가능성이 있음을 시사할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF)은 덜 침습적인 치료 양식, 및 종양과의 확산 연속성에서 항-VEGF 단백질의 지속적이고 국소화된 발현을 가능하게 하여, 잠재적으로 신혈관형성과 연관된 이과 질환(예컨대, VS) 환자에 대한 전신 치료 연관 부작용 없이 항VEGF 치료의 더욱 집중되고 개선된 이득을 제공한다.

[0180] **혈관내피 성장인자(VEGF), 및 VS에서의 VEGF 저해**

[0181] 새로운 혈관 발달 및 혈관신생은 다수의 종양 성장 모델에서 중요한 인자인 것으로 밝혀졌으며, VS 성장에 중요할 수 있다. VEGF는 혈관신생의 주요 조절자 중 하나이다. 소정 경우에, VEGF 단백질 및 이의 수용체는 산발적 VS 종양에서 발현되고(Cayé-Thomasen 2003; Plotkin 2009, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 예를 들어, 182개의 절제된 산발성 VS의 연구에서 검사된 모든 종양 은 VEGF 수용체를 발현하였다(Koutsimpelas 2012, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 일부 경우에, 이러한 유형의 신경초종에서 VEGF 단백질 및/또는 수용체 발현의 수준이 일련의 MRI에 의해 결정된 종양 성장 속도 및/또는 성장 지표(Cayé-Thomasen 2005; Koutsimpelas 2007, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)와 그리고 미세혈관 밀도(Koutsimpelas 2007, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)와 상관관계가 있는 것으로 나타났으며, 이는 VS 성장에서 VEGF 발현의 역할을 시사한다. 또한, VEGF 저해제(베바시주맙)를 사용한 전신 치료는 VS가 있는 NF2 환자의 성장 조절 및 청력 개선에 효과적이었다. 이론에 의해 얽매이길 원치 않지만, VEGF 저해제를 사용하면 혈관 성장, 예컨대, 종양 혈관신생을 조절함으로써 종양 성장, 예컨대, VS 성장을 조절할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0182] VEGF 유전자는 이전에 fms-유사 티로신 키나제(Flt-1)로 알려진 혈관내피 성장인자(VEGF)를 인코딩한다. VEGF 단백질은 혈관내피세포의 이동과 증식을 유도하는 헤파린-결합 단백질이다. 야생형 VEGF 단백질을 인코딩하는 단백질 및 뉴클레오타이드 서열의 비제한적 예가 본 명세서에 기재되어 있다.

[0183] 일부 실시형태에서, 종양 표면에서 항-VEGF 단백질에 대한 국소 노출은 혈류로부터의 항-VEGF 단백질의 혈관외 유출과 비교하여 VEGF에 접근하고 중화시키는 상이한 확산 경로에도 불구하고 종양 성장을 제어할 가능성을 갖는다. 예를 들어, 문헌[Lichtenbeld et al., 1999](전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)은 마우스의 종양에 항-VEGF 단백질을 국소적으로 적용했고, 특히 유사한 정도로 마우스에서 혈관 투과성의 감소를 또한 달성한 전신 용량에 비해서 20-배 더 낮은 용량에서 현저하게 감소된 혈관 투과성을 관찰하였다(Yuan 1996, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF 포함)은 낮은 수준으로 전달되지만 VS를 둘러싸는 체액에서 항-VEGF 단백질에 지속적으로 노출되면, 종양 성장을 안정화 및/또는 감소시킬 가능성을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF 포함)은 종양 혈관의 투과성을 감소시키고/시키거나 종양 맥관구조를 정상화시킴으로써 종양 성장을 안정화 및/또는 감소시킨다.

[0184] 소정의 실시형태에서, 예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같이 VS에 대한 항-VEGF 단백질 요법은 외과적 절제 및/또는 방사선 요법과 같은 침습적 대안에 대한 필요 없이 성장하는 종양을 약화시킴으로써, 예컨대, 외과적 절제 및/또는 방사선 요법의 합병증을 회피한다. 전신 투여된 VEGF 저해제(베바시주맙)는 신경섬유종증 유형 2(NF2) 환자에서 VS 성장 및 청력손실 후유증을 안정화 또는 감소시킴에 있어서 효능을 입증할 수 있다고 제안되었으며, 여기서 NF2의 생식선 돌연변이로 인한 종양은 또한 VEGF 및 이의 수용체를 고도로 발현한다(Plotkin 2009; Plotkin 2012; Lu 2019, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 그러나, NF2 환자에서 VS 성장을 조절하기 위한 VEGF 저해제의 전신 투여는 또한 부작용과 연관될 수 있으며, 125명의 환자를 포함하

는 임상 시험 참여자 5개 그룹의 메타-분석에서 심각한 독성(3등급 또는 4등급)의 통합 발생률은 17%였다(Lu 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0185] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF)은, 예컨대, 항-VEGF 단백질의 발현 및 분비를 촉진시키기 위하여 내이로의 유전자 전달에 의해 VS를 갖는 개체(예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)를 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF는, 예컨대, 내이에서 항-VEGF 단백질에 대한 국소 노출을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 예컨대, 내이에서 VS 부위에서의 항-VEGF 단백질에 대한 국소 노출은 전신 노출을 제한하고/하거나, 잠재적 부작용을 감소, 예컨대, 최소화시킨다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF)은 전장 뮤린 항-인간 VEGF 단클론성 항체로부터 유래된 인간화 단클론성 항체 단편(Fab)인 라니비주맙(48 킬로달톤[kDa])을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 라니비주맙은 VEGF에 결합하고, 이의 수용체인VEGFR-1 및/또는 VEGFR-2에 대한 결합을 저해함으로써, 혈관 누출, 비정상적인 혈관신생 및/또는 종양 성장을 감소시킨다(Genentech 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0186] 소정의 실시형태에서, 내이의 달팽이관 및 전정 세포는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF 포함)에 의해 형질도입된다. 소정의 실시형태에서, 이들 세포 유형 및/또는 기타는 항-VEGF 단백질을, 예컨대, 상하 전정 신경과 달팽이관 신경으로 구성된, 종양이 위치된, 전정 달팽이관 신경의 간질 및 신경주위 공간과 확산 연속성인 내이 유체인 외림프 내로 분비할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대부분의 VS 종양은 전정달팽이관 신경을 수용하는 내이도의 (달팽이관에 가장 가까운) 측면 1/3에서 기원된다. 일부 실시형태에서, 이 도관을 따른 확산에 대한 장벽이 없기 때문에 달팽이관 신경은 외측 단부에 있는 외림프와 내측 끝에 있는 CSF를 갖는 유체의 연속체에 잠기게 되고; 따라서, 외림프로부터 신경 간질로의 확산은 외림프에서 발현되는 치료용 항-VEGF 단백질이 의도한 VS 표적에 도달할 수 있는 잠재적인 경로를 제공한다(Rask-Andersen 2006, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 일부 실시형태에서, 달팽이관축 내의 나선형 신경절 뉴런 및/또는 이의 위성 신경교 세포는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF 포함)에 의해 형질도입 및/또는 형질주입되고, 이들 세포는 단백질을 달팽이관 신경의 간질액으로 직접 분비시키도록 위치된다.

[0187] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF)의 달팽이관 내 투여는, 기저 병인에 관계없이, 신혈관형성과 연관된 이과 질환(예컨대, VS)을 가진 개체(예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)에서 추가의 치료에 대한 필요성을 제거하고 생리학적 청력을 보존할 가능성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF)의 달팽이관 내 투여는 외과적 절제와 같은 침습적 치료 접근법 및/또는 방사선 요법, 및 연관된 생리학적 청력 상실을 지연시킬 가능성이 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF)의 달팽이관 내 투여에 후에 후속 표준 치료가 이어진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF)의 달팽이관 내 투여는 방사선 요법 전 및/또는 후에 일어난다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF)의 투여는 종양을 감작화하고 더 낮은 방사선 투여량을 허용함으로써 방사선 요법에 대한 개체(예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)의 반응을 개선할 수 있다(Koutsimpelas 2012; Gao 2015, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0188] 위에서 기재된 바와 같이, 새로운 혈관 발달 및 혈관신생은 VS 성장에서 중요한 인자인 것으로 밝혀졌고(Koutsimpelas 2007; Wong 2010, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), VEGF는 혈관신생의 주요 조절자 중 하나이다. 혈관형성 효과 외에도, VEGF는 또한 방사선 조사에 의해 유도된 세포자멸사에 대한 세포 보호 및 저항성을 제공한다(Koutsimpelas 2012, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 지난 10년에 걸쳐서, VEGF 저해제가 VS의 성장을 멈추거나 역전시킬 수 있음을 입증하는 임상 데이터가 생겨났다. 베바시주맙(Avastin®)은 현재 VS 환자에서 NF2의 세팅에서 유효성의 예비 증거가 입증된 유일한 약리학적 제제이다.

[0189] 초기 임상 증거는 10년 이상 전에 Plotkin 등(Plotkin 2009, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)에 의한 독창적인 논문에서 공개되었다. 이 연구에서, 기준선 종양 크기가 2.2 내지 38.7cm^3이고 기준선 연간 성장률이 9 ~ 121%이며 대부분 청력 손실을 나타내는 10명의 NF2 환자(평균 연령 25세의 남성 6명 및 여성 4명)에게는, 전신 베바시주맙 5 mg/kg을 평균 12개월(3 내지 19개월) 동안 2주마다 투여하였다. 반복적인 베바시주맙 투여 후, 종양은 10명의 환자 중 9명에서 줄어들었고, 6명의 환자는 종양 부피가 적어도 20% 감소한 MRI 반응을 보였으며; 반응은 11 내지 16개월 추적 기간 동안 6명 중 4명의 환자에서 유지되었다. 더 작은 종양을 가진 10명 중 9명의 환자에 대한 치료에 대한 중앙값 최상의 반응은 26%의 용적 감소였다. 청력 검사에 이용 가능한 7명의 환자 중에서, 4명은 단어 인식 점수의 상당한 증가로서 정의되는 개선을 입증하였고, 2명은 안정적인 청력손실을 나타내었고, 1명은 기준선 검사와 비교하여 점진적인 청력손실을 입증하였다(Plotkin 2009, 전문이 본 명세서에

참조에 의해 원용됨). 이러한 결과는 이 접근법이 종양 성장이 지속되는 사람들에서 관찰되는 점진적인 청력손실을 잠재적으로 역전시킬 수 있었음을 시사할 수 있다.

[0190] 이 최초 공개 이후, 정맥 내 베바시주맙(6 내지 41개월 동안 2주마다 5mg/kg; 중앙 기속기간 14개월)으로 전신 치료를 받은 31명의 NF2 환자에 대한 대규모 후향적 검토가 보고되었다(Plotkin 2012, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 유사한 환자 모집단에 대한 이 연구에서, 평가된 환자의 57%는 기준선으로부터 단어 인식 점수의 증가로 정의되는 청력 개선을 입증하였고, 55%는 기준선에 비해서 종양 부피가 최소 20% 감소한 것으로 정의되는 방사선학적 반응을 입증하였다. 장기간 치료 반응을 평가할 때, 환자의 90%가 1년 후에 청력이 안정적이거나 개선되었으며, 환자의 61%는 3년 후에도 이러한 경향을 지속하였다. 또한, 환자의 88%는 치료 1년 후 종양 크기가 안정적이거나 감소했으며, 환자의 54%는 3년 후에도 안정적으로 유지되었다(Plotkin 2012, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0191] 가장 최근에, Plotkin 등은 진행성 VS를 가진 NF2 환자에서 전신 정맥 내 베바시주맙 투여의 다기관 전향적 2상 효능 시험 결과를 공개하였다(Plotkin 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 이 시험에서, 환자(연령 중앙값 23세)는 6개월 동안 2주마다 10 mg/kg로, 이어서 18개월 동안 2주마다 5 mg/kg로 전신으로 베바시주맙을 투여받았다. 이전의 지견과 일관되게, 중간 시험 결과는, 치료 6개월 후, 참가자의 41%가 청력 개선을 보였고 32%가 방사선 반응을 보였음을 입증하였다.

[0192] VS를 가진 NF2 환자에 대한 전신 투여된 베바시주맙의 예비 효능 및 안전성은 미국과 유럽에서 실시된 8건의 임상 시험에서 치료 결과의 메타-분석에서도 검토되었다(Killeen 2019; Karajannis 2019; Lu 2019, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 이 8건의 연구에서 196개의 신경초종이 있는 161명의 NF2 환자가 (연구 전반에 걸쳐 11 내지 22개월 평균 범위 동안) 2주마다 5 내지 10 mg/kg 범위의 베바시주맙 용량을 받은 치료 결과를 평가하였다. 이들 연구에서, 조합된 데이터는 신경초종의 대략 41%에서 방사선 반응(적어도 20% 용적 감소), 신경초종의 대략 47%에서 종양 안정성, 신경초종의 대략 7%에서 종양 진행(적어도 20% 용적 증가)을 입증한다. 청력 측정 데이터가 입수 가능했던 환자에서, 이들 베바시주맙 용량은 개인의 대략 20%에서 청력 개선, 개인의 대략 69%에서 청력 보존(안정화된 청력손실), 그리고 대략 6%의 개인에서 청력손실 악화와 관련이 있었다. 보고된 추적 관찰 시간 동안 환자의 11%에서 후속의 외과 개입이 필요하였다. 또한, 심각한 독성(고혈압, 단백뇨 및 무월경 포함)과 같은 베바시주맙의 부작용이 평가되었다. 심각한 독성(3 또는 4등급)의 통합 발생률은 125명의 환자를 포함하는 임상 시험 참가자의 5개 그룹의 메타-분석을 기반으로 17%였다(Lu 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 치료용 항-VEGF 단백질의 전신 전달과 연관된 부정적인 결과를 잠재적으로 피하면서 신혈관형성과 연관된 이과 질환의 효과적인 치료에 대한 오랫동안 충족된 요구를 충족시키기에 적합한 방법 및 조성물을 제공한다.

[0193] 위에서 기재된 임상 데이터 본문(종양 축소에서 대략 30% 내지 60% 초과의 반응률을 나타냄)은 VEGF 저해제의 전신 사용과 공통인 연관된 부작용에도 불구하고 VS 성장을 감소시키고 청력손실의 연관 증상을 개선하기 위한 VEGF 저해제의 전신 사용을 지원한다(Plotkin 2009; Plotkin 2012; Lu 2019; Plotkin 2019, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 치료 없이, VS의 평균 성장 속도는 0.4 내지 2.9 ㎜/년으로 다양하며(Yoshimoto 2005, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 자발적인 종양 수축은 최대 212명의 연구에서 종양의 0 내지 11%(Tschudi 2000; Slattery 2004; Peyre 2013; Schnurman 2019, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨) 또는 1261명 환자의 대규모 연구에서 종양의 3.8%(Huang 2013, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)인 것으로 보고되었다. 현재까지 전신 항-VEGF 단백질 요법에 대한 한계는 부작용의 불가피성이었다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 항-VEGF 단백질을 투여하는 방법을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 아데노-연관 바이러스(AAV) 전달 메커니즘을 이용하는 방법 및 조성물이 제공된다. 소정의 실시형태에서, 이러한 AAV는 재조합 작제물을 포함하고, 재조합 AAV(rAAV)로 지칭된다. 이러한 작제물의 실시형태는 아래에서 더 자세히 설명된다. 소정의 실시형태에서, 국소화된 항-VEGF 단백질, 예컨대, rAAV-항VEGF를 달팽이관 내로, 예컨대, 종양, 예컨대, VS의 위치에 매우 근접하게 전달하기 위한 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, VEGF 저해제, 예컨대, rAAV-항VEGF를 달팽이관에 투여하면, VEGF 저해제의 전신 전달과 연관된 부작용이 감소된다.

[0194] VS의 치료를 위해 달팽이관 내 투여 경로를 통해서 전달되는 유전자 요법 입자에 대한 생물학적 활성 용량 범위를 평가하는 데 있어서의 부적절함에도 불구하고, 여러 마우스 모델이 종양 혈관 투과성을 감소시킴에 있어서 VEGF 저해제의 생물학적 타당성을 뒷받침하는 데이터를 생성하는 데 활용되었다. 두개골 창 모델을 사용하여, Yuan 등은 다양한 인간 종양 세포주를 이식한 다음 VEGF/VPF(혈관 투과성 인자)에 대한 중화 항체 또는 인산염 완충 식염수 대조군의 정맥내 볼루스를 투여하였다(Yuan 1996, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 이들은 항체-처리 그룹에서 알부민에 대한 종양 혈관 투과성이 일치된 대조군보다 낮았으며 종양 혈관의 직경이 작

아지고 결국 연속 치료 후에 사라졌다는 것을 나타내었다. 이들 데이터는 종양 혈관 투과성이 내인성 VEGF/VPF의 중화에 의해 감소될 수 있음을 입증한다(Yuan 1996, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 더욱 최근에는, 좌골 신경 모델과 두개 내 창 모델 둘 다를 사용하여, Gao 등은 양측성 VS에 대한 항-VEGF 단백질 치료 배후의 메커니즘을 특성규명하였다(Gao 2015, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 이 그룹은 인간 HEI193 신경초종 세포를 마우스 좌골 신경초 또는 두개골 창-이식 마우스의 우반구의 유막과 지주막 수막 사이에 주입하였다. 종양 크기가 직경 4mm에 도달한 후, VEGF 저해제인 베바시주맙을 복강 내(IP) 경로를 통해서 5mg/kg/주 투여하였다. 얻어진 데이터는 베바시주맙이 마우스에서 종양 부종을 경감시키고, 신경학적 기능을 개선하고, 일시적으로 종양 맥관구조를 정상화시켰음을 입증하였다.

[0195] 이들 연구는 마우스에서 신경초종의 진행을 늦추기 위해 VEGF 저해제를 사용하는 과학적 근거를 뒷받침하는 개념 증명 데이터를 제공하며, 이는 Avastin®으로 전신 치료를 받은 NF2 환자의 예비 임상 데이터와 일치한다(Plotkin 2009; Plotkin 2012; Lu 2019; Plotkin 2019, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 이러한 선행 연구의 한 가지 한계는 제한된 표적 위치에서 지속적인 노출 수준을 반영하지 않는다는 것이다.

[0196] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물(예를 들어, rAAV-항VEGF 포함)은 제한된 표적 위치에서, 예컨대, 내이에서 VEGF 저해제의 지속적인 수준을 초래한다. 이론에 의해 얽매이길 원치 않지만, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, VEGF 저해제는, 항-VEGF 단백질의 내이 공급이 확산될 수 있는 신경 간질을 통해 내이의 외림프 구획과 연속성인 주변 유체 배스로부터의 직접적인 흡수를 통해 VS 종양 세포에 들어갈 수 있다고 여겨진다. 종양-보유 마우스에서, 항-VEGF 단백질은 혈류를 통해서가 아니라 종양 조직에 국소적으로 적용되어, 혈관 투과성 감소와 같은 유익한 효과를 초래하였다(Lichtenbeld 1999, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0197] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 종양 부위에 국소적으로 VEGF 저해제, 예컨대, rAAV-항VEGF를 전달하기에 적합한 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 이들 방법 및 조성물은 전신 VEGF 저해제 투여에 대해 기록된 심각한 독성의 위험을 잠재적으로 최소화하면서 종양 성장의 항-VEGF 단백질 제어의 유익을 유지할 가능성을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 내이 세포의 형질도입에 적합한 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 내이 세포의 형질도입은 최소 전신 노출로 종양 부위에 그리고/또는 그 근처에서 항-VEGF 단백질의 오래 지속되는 발현을 가능하게 할 수 있다.

[0198] **VEGF 폴리뉴클레오타이드 서열**

[0199] 특히, 본 개시내용은 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, VEGF 유전자 또는 이의 특징적인 부분을 포함하는 폴리뉴클레오타이드뿐만 아니라, 이러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물 및 이러한 폴리뉴클레오타이드 및/또는 조성물을 이용하는 방법을 제공한다.

[0200] 일부 실시형태에서, VEGF 유전자 또는 이의 특징적인 부분을 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 DNA 또는 RNA일 수 있다. 일부 실시형태에서, DNA는 게놈 DNA 또는 cDNA일 수 있다. 일부 실시형태에서, RNA는 mRNA일 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 VEGF 유전자의 엑손 및/또는 인트론을 포함한다.

[0201] 일부 실시형태에서, 유전자 산물은 VEGF 유전자 또는 이의 특징적인 부분을 포함하는 폴리뉴클레오타이드로부터 발현된다. 일부 실시형태에서, 이러한 폴리뉴클레오타이드의 발현은 하나 이상의 제어 요소(예컨대, 프로모터, 인핸서, 스플라이스 부위, 폴리-아데닐화 부위, 번역 개시 부위 등)를 사용할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 폴리뉴클레오타이드는 하나 이상의 제어 요소를 포함할 수 있다.

[0202] 일부 실시형태에서, VEGF 유전자는 포유동물 VEGF 유전자이다. 일부 실시형태에서, VEGF 유전자는 뮤린 VEGF 유전자이다. 일부 실시형태에서, VEGF 유전자는 영장류 VEGF 유전자이다. 일부 실시형태에서, VEGF 유전자는 인간 VEGF 유전자이다. 일부 실시형태에서, VEGF 유전자는 게놈 DNA 서열이다. 일부 실시형태에서, VEGF 유전자는 단백질 산물을 인코딩하는 RNA 서열이다. 일부 실시형태에서, VEGF 유전자는 단백질 산물을 인코딩하는 보체 RNA 서열을 인코딩하는 상보적 DNA 서열이다.

[0203] 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF 유전자는 현재 2020 어셈블리의 인간 염색체 위치 6p21.1; 위치 NC_000006.12(43770209..43786487)에서 발견되고, NCBI 참조 서열 번호: NG_008732.1을 가진 VEGF-A로 알려져 있다. 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF 유전자는 VEGF-A 유전자(예컨대, VEGF-A 전사 변이체 1, 전사 변이체 2, 전사 변이체 3, 등) 내에 포함되는 cDNA 서열이다. 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF 유전자는 VEGF-A의 적어도 9개의 공지된 전사 아이소형 중 하나이고, 당업자라면, 이들 전사 아이소형이 대안적인 번역 아이소형을 생성하기 위해 대안적인 스플라이싱을 거칠 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 예시적인

인간 VEGF-A 유전자는 VEGF 아이소형 A(NCBI 참조 서열: NM_001025366.3)를 인코딩하는, 전사 변이체 1로 표시되는 cDNA 서열이다. 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF-A 유전자는 VEGF 아이소형 B(NCBI 참조 서열: NM_003376.6)를 인코딩하는, 전사 변이체 2로 표시되는 cDNA 서열이다. 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF-A 유전자는 VEGF 아이소형 C(NCBI 참조 서열: NM_001025367.3)를 인코딩하는, 전사 변이체 3으로 표시되는 cDNA 서열이다. 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF-A 유전자는 VEGF 아이소형 D(NCBI 참조 서열: NM_001025368.3)를 인코딩하는, 전사 변이체 4로 표시되는 cDNA 서열이다. 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF-A 유전자는 VEGF 아이소형 E(NCBI 참조 서열: NM_001025369.3)를 인코딩하는, 전사 변이체 5로 표시되는 cDNA 서열이다. 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF-A 유전자는 VEGF 아이소형 F(NCBI 참조 서열: NM_001025370.3)를 인코딩하는, 전사 변이체 6으로 표시되는 cDNA 서열이다. 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF-A 유전자는 VEGF 아이소형 G(NCBI 참조 서열: NM_001033756.3)를 인코딩하는, 전사 변이체 7로 표시되는 cDNA 서열이다. 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF-A 유전자는 VEGF 아이소형 H(NCBI 참조 서열: NM_001171622.2)를 인코딩하는, 전사 변이체 8로 표시되는 cDNA 서열이다. 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF-A 유전자는 VEGF 아이소형 R(NCBI 참조 서열: NM_001204385.2)을 인코딩하는, 전사 변이체로 표시되는 cDNA 서열이다.

[0204] 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF 유전자는 인간 염색체 위치 11q13.1, 위치 NC_000011.10(64234584..64239264)에서 발견되고, VEGF-B(NCBI 참조 서열: NG_029823.1)로 알려져 있다. 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF 유전자는 VEGF-B 유전자 내에 포함되는 cDNA 서열, 예컨대, VEGF-B 전사 변이체 167(NCBI 참조 서열: NM_001243733.2) 및/또는 전사 변이체 186(NCBI 참조 서열: NM_003377.5)이다.

[0205] 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF 유전자는 인간 염색체 위치 4q34.1-q34.3, 위치 NC_000004.12(176683538..176792922, 보체)에서 발견되고, VEGF-C(NCBI 참조 서열: NG_034216.1)로 알려져 있다. 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF 유전자는 VEGF-C 유전자 내에 포함되는 cDNA 서열, 예컨대, VEGF-C 전사 변이체 1(NCBI 참조 서열: NM_005429.5)이다.

[0206] 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF 유전자는 인간 염색체 위치 Xp22.2, 위치 NC_000023.11(15345596..15384413, 보체)에서 발견되고, VEGF-D(NCBI 참조 서열: NG_012509.1)로 알려져 있다. 일부 실시형태에서, 예시적인 인간 VEGF 유전자는 VEGF-D 유전자 내에 포함되는 cDNA 서열 또는 게놈 서열, 예컨대, VEGF-D 전사 변이체 1(NCBI 참조 서열: NM_004469.5)이다.

[0207] **VEGF 단백질 서열**

[0208] 소정의 실시형태에서, 관심 단백질은 VEGF-A 유전자의 아이소형이다. 이 유전자 PDGF(혈소판-유래 성장 인자)/VEGF(혈관내피 성장인자) 계열(PDGF/VEGF)의 구성원이다. 이것은 전형적으로 이황화-연결 동종이량체로서 존재하는 헤파린-결합 단백질을 인코딩한다. 이 성장 인자는 혈관 내피 세포의 증식과 이동을 유도하고 생리학적 혈관신생 및 병리학적 혈관신생 둘 다에 필수적이다. 상이한 아이소형을 인코딩하는 대안적으로 스플라이싱된 전사 변이체가 기재되어 있다. 상류 비-AUG(CUG) 코돈으로부터의 대체 번역 개시에 대한 실질적인 증거가 있어, 추가의 아이소형이 생성된다. 일부 실시형태에서, 관심 단백질은 내인성 VEGF-A 기능의 저해제이다.

[0209] **예시적인 인간 VEGF-A 아이소형 L-VEGF$_{206}$ 전구체(아이소형 A로도 알려짐) 아미노산 서열(서열번호 1)**

[0210]
MTDRQTDTAPSPSYHLLPGRRRTVDAAASRGQGPEPAPGGGVEGVGARGVALKLFVQL
LGCSRFGGAVVRAGEAEPSGAARSASSGREEPQPEEGEEEEEKEEERGPQWRLGARKPG
SWTGEAAVCADSAPAARAPQALARASGRGGRVARRGAEESGPPHSPSRRGSASRAGPG

[0211]
RASETMNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSY
CHPIETLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQ
GQHIGEMSFLQHNKCECRPKKDRARQEKKSVRGKGKGQKRKRKKSRYKSWSVYVGA
RCCLMPWSLPGPHPCGPCSERRKHLFVQDPQTCKCSCKNTDSRCKARQLELNERTCRC
DKPRR

[0212] 예시적인 인간 VEGF-A 아이소형 L-VEGF$_{189}$ 전구체(아이소형 B로도 알려짐) 아미노산 서열(서열번호 2)

MTDRQTDTAPSPSYHLLPGRRRTVDAAASRGQGPEPAPGGGVEGVGARGVALKLFVQL
LGCSRFGGAVVRAGEAEPSGAARSASSGREEPQPEEGEEEEEKEEERGPQWRLGARKPG
SWTGEAAVCADSAPAARAPQALARASGRGGRVARRGAEESGPPHSPSRRGSASRAGPG
RASETMNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSY
CHPIETLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQ
GQHIGEMSFLQHNKCECRPKKDRARQEKKSVRGKGKGQKRKRKKSRYKSWSVPCGPC
[0213] SERRKHLFVQDPQTCKCSCKNTDSRCKARQLELNERTCRCDKPRR

[0214] 예시적인 인간 VEGF-A 아이소형 VEGF$_{111}$ 전구체 아미노산 서열(서열번호 3)

MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIE
TLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQGQHI
[0215] GEMSFLQHNKCECRCDKPRR

[0216] 예시적인 인간 VEGF-A 아이소형 VEGF$_{121}$ 전구체 아미노산 서열(서열번호 4)

MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIE
TLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQGQHI
[0217] GEMSFLQHNKCECRPKKDRARQEKCDKPRR

[0218] 예시적인 인간 VEGF-A 아이소형 VEGF$_{145}$ 전구체 아미노산 서열(서열번호 5)

MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIE
TLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQGQHI
[0219] GEMSFLQHNKCECRPKKDRARQEKKSVRGKGKGQKRKRKKSRYKSWSVCDKPRR

[0220] 예시적인 인간 VEGF-A 아이소형 VEGF$_{165A}$ 전구체 아미노산 서열(서열번호 6)

MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIE
TLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQGQHI
GEMSFLQHNKCECRPKKDRARQENPCGPCSERRKHLFVQDPQTCKCSCKNTDSRCKAR
[0221] QLELNERTCRCDKPRR

[0222] 예시적인 인간 VEGF-A 아이소형 VEGF$_{189}$ 전구체 아미노산 서열(서열번호 7)

MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIE
TLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQGQHI
GEMSFLQHNKCECRPKKDRARQEKKSVRGKGKGQKRKRKKSRYKSWSVPCGPCSERR
[0223] KHLFVQDPQTCKCSCKNTDSRCKARQLELNERTCRCDKPRR

[0224] 예시적인 인간 VEGF-A 아이소형 VEGF$_{206}$ 전구체 아미노산 서열(서열번호 8)

MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIE
TLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQGQHI
GEMSFLQHNKCECRPKKDRARQEKKSVRGKGKGQKRKRKKSRYKSWSVYVGARCCL
MPWSLPGPHPCGPCSERRKHLFVQDPQTCKCSCKNTDSRCKARQLELNERTCRCDKPR
[0225] R

[0226] 소정의 실시형태에서, 관심 단백질은 VEGF-B 유전자의 아이소형이다. 이 유전자는 PDGF/VEGF의 구성원을 인코딩한다. VEGF 계열 구성원은 혈관의 형성을 조절하고, 내피세포생리에 관여한다. 이 구성원은 VEGFR-1(혈관내피성장인자 수용체 1) 및 NRP-1(뉴로필린-1)에 대한 리간드이다. 일부 실시형태에서, 관심 단백질은 내인성 VEGF-

B 기능의 저해제이다.

[0227] **예시적인 인간 VEGF-B 아이소형 VEGFB-167 전구체 아미노산 서열(서열번호 9)**

MSPLLRRLLLAALLQLAPAQAPVSQPDAPGHQRKVVSWIDVYTRATCQPREVVVPLTV
ELMGTVAKQLVPSCVTVQRCGGCCPDDGLECVPTGQHQVRMQILMIRYPSSQLGEMSL
EEHSQCECRPKKKDSAVKPDSPRPLCPRCTQHHQRPDPRTCRCRCRRRSFLRCQGRGLE

[0228] LNPDTCRCRKLRR

[0229] **예시적인 인간 VEGF-B 아이소형 VEGFB-186 전구체 아미노산 서열(서열번호 10)**

MSPLLRRLLLAALLQLAPAQAPVSQPDAPGHQRKVVSWIDVYTRATCQPREVVVPLTV
ELMGTVAKQLVPSCVTVQRCGGCCPDDGLECVPTGQHQVRMQILMIRYPSSQLGEMSL
EEHSQCECRPKKKDSAVKPDRAATPHHRPQPRSVPGWDSAPGAPSPADITHPTPAPGPS

[0230] AHAAPSTTSALTPGPAAAAADAAASSVAKGGA

[0231] 소정의 실시형태에서, 관심 단백질은 VEGF-C 유전자의 아이소형이다. 이 유전자에 의해 인코딩된 단백질은 PDGF/VEGF 계열의 구성원이다. 인코딩된 단백질은 혈관신생 및 내피 세포 성장을 촉진시키고 혈관의 투과성에도 영향을 미칠 수 있다. 전구체 단백질은 VEGFR-2 및 VEGFR-3 수용체에 결합하고 활성화시킬 수 있는 완전히 가공된 형태로 더욱 절단된다. 일부 실시형태에서, 관심 단백질은 내인성 VEGF-C 기능의 저해제이다.

[0232] **예시적인 인간 VEGF-C 전구체 아미노산 서열(서열번호 11)**

MHLLGFFSVACSLLAAALLPGPREAPAAAAAFESGLDLSDAEPDAGEATAYASKDLEEQ
LRSVSSVDELMTVLYPEYWKMYKCQLRKGGWQHNREQANLNSRTEETIKFAAAHYNT
EILKSIDNEWRKTQCMPREVCIDVGKEFGVATNTFFKPPCVSVYRCGGCCNSEGLQCMN
TSTSYLSKTLFEITVPLSQGPKPVTISFANHTSCRCMSKLDVYRQVHSIIRRSLPATLPQCQ
AANKTCPTNYMWNNHICRCLAQEDFMFSSDAGDDSTDGFHDICGPNKELDEETCQCVC
RAGLRPASCGPHKELDRNSCQCVCKNKLFPSQCGANREFDENTCQCVCKRTCPRNQPL
NPGKCACECTESPQKCLLKGKKFHHQTCSCYRRPCTNRQKACEPGFSYSEEVCRCVPSY

[0233] WKRPQMS

[0234] 소정의 실시형태에서, 관심 단백질은 VEGF-D 유전자의 아이소형이다. 이 유전자에 의해 인코딩된 단백질은 PDGF/VEGF 계열의 구성원이고, 혈관신생, 림프관신생 및 내피 세포 성장에 있어서 활성이다. 이 분비된 단백질은 복잡한 단백질 분해 성숙을 거쳐, VEGFR-2 및 VEGFR-3 수용체에 결합하고 활성화시키는 다중 가공된 형태를 생성한다. 이 단백질은 구조적으로나 기능적으로 VEGF-C와 유사하다. 일부 실시형태에서, 관심 단백질은 내인성 VEGF-D 기능의 저해제이다.

[0235] **예시적인 인간 VEGF-D 전구체 아미노산 서열(서열번호 12)**

MYREWVVVNVFMMLYVQLVQGSSNEHGPVKRSSQSTLERSEQQIRAASSLEELLRITHS
EDWKLWRCRLRLKSFTSMDSRSASHRSTRFAATFYDIETLKVIDEEWQRTQCSPRETCV
EVASELGKSTNTFFKPPCVNVFRCGGCCNEESLICMNTSTSYISKQLFEISVPLTSVPELVP
VKVANHTGCKCLPTAPRHPYSIIRRSIQIPEEDRCSHSKKLCPIDMLWDSNKCKCVLQEE
NPLAGTEDHSHLQEPALCGPHMMFDEDRCECVCKTPCPKDLIQHPKNCSCFECKESLET

[0236] CCQKHKLFHPDTCSCEDRCPFHTRPCASGKTACAKHCRFPKEKRAAQGPHSRKNP

[0237] **VEGF, VEGF-R, 및 VEGF 결합 단백질**

[0238] 일부 실시형태에서, 관심 단백질은 VEGF에 결합할 수 있는 단백질이다. 일부 실시형태에서, VEGF 결합 단백질은 항체 및/또는 이의 단편일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, VEGF 결합 단백질은 혈관내피 성장인자 수용체(VEGFR) 단백질 및/또는 이의 단편일 수 있거나 이를 포함할 수 있다.

[0239] 위에서 기재된 바와 같이, 종양 혈관 투과성을 감소시키는 VEGF 저해제의 생물학적 타당성을 뒷받침할 수 있는 데이터가 생성되었다. 일부 실시형태에서, 이러한 데이터는 종양 혈관 투과성을 감소시키는 데 있어서 VEGF 저

해제의 생물학적 타당성을 뒷받침하는 데이터를 생성하는 데 활용된 마우스 모델을 사용하여 생성되었다. 일부 실시형태에서, 이러한 마우스 모델은, 예컨대, VS의 치료를 위해 달팽이관 내 투여 경로를 통해 전달되는 유전자 요법 입자에 대한 생물학적 활성 용량 범위를 평가하는 데 이상적이지 않다. 두개골 창 모델을 사용하여, Yuan 등은 다양한 인간 종양 세포주를 이식한 다음 VEGF/VPF(혈관 투과성 인자)에 대한 중화 항체 또는 인산염 완충 식염수 대조군의 정맥 내 볼루스를 투여하였다(Yuan 1996, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 저자들은 항체-처리 그룹에서 알부민에 대한 종양 혈관 투과성이 일치된 대조군보다 낮았으며 종양 혈관의 직경이 작아지고 연속 치료 후에 결국 사라졌음을 나타내었다. 이들 데이터는 종양 혈관 투과성이 내인성 VEGF/VPF의 중화에 의해 감소될 수 있음을 입증한다(Yuan 1996, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 보다 최근에, 좌골 신경 모델과 두개 내 창 모델을 둘 다 사용하여, Gao 등은 양측성 VS에서 항-VEGF 단백질 치료 배후의 메커니즘을 특성규명하고자 하였다(Gao 2015, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 이 그룹은 인간 HEI193 신경초종 세포를 마우스 좌골 신경초 또는 두개골 창-이식 마우스의 우반구의 유막과 지주막 수막 사이에 주입하였다. 종양 크기가 직경 4mm에 도달한 후, VEGF 저해제인 베바시주맙을 복강 내(IP) 경로를 통해서 5mg/kg/주 투여하였다. 얻어진 데이터는 마우스에서 베바시주맙이 종양 부종을 경감시키고, 신경학적 기능을 개선하고, 일시적으로 종양 맥관구조를 정상화했음을 입증한다.

[0240] 종합하면, 이들 연구는 마우스에서 신경초종의 진행을 늦추기 위해 VEGF 저해제를 사용하는 과학적 근거를 뒷받침하는 개념 증명 데이터를 제공하며, 이는 Avastin®으로 전신 치료를 받은 NF2 환자의 예비 임상 데이터와 일치한다(Plotkin 2009; Plotkin 2012; Lu 2019; Plotkin 2019, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 이러한 선행 연구의 한 가지 한계는 제한된 표적 위치에서 지속적인 노출 수준을 반영하지 않는다는 것이다.

[0241] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물은 제한된 표적 위치에서, 예컨대, 개체, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간의 내이에서 VEGF 저해제, 예컨대, rAAV-항VEGF의 지속적인 수준을 생성한다. 이론에 의해 얽매이길 원치 않지만, 일부 실시형태에서, VEGF 저해제는 항-VEGF 단백질의 내이 공급이 확산될 수 있는 신경간질을 통해서 내이의 외림프 구획과 연속성인 주변 유체 배스로부터의 직접적인 흡수를 통해 VS 종양 세포에 들어갈 수 있다고 여겨진다. 종양-보유 마우스에서, 항-VEGF 단백질은 혈류를 통해서가 아니라 종양 조직에 국소적으로 적용되어, 혈관 투과성 감소와 같은 유익한 효과를 초래하였다(Lichtenbeld 1999, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0242] **항-VEGF 항체**

[0243] 본 명세서에 기재된 임의의 항체의 일부 실시형태에서, 상기 항체는 VEGF 항원(예컨대, 본 명세서에 기재된 임의의 예시적인 VEGF 단백질, 예컨대, 성숙 인간 VEGF-A, 성숙 인간 VEGF-B, 성숙 인간 VEGF-C 및 성숙 인간 VEGF-D 중 하나 이상)에 (예컨대, 본 명세서에 기재된 임의의 결합 친화도로) 결합될 수 있다.

[0244] 본 명세서에 기재된 일부 실시형태에서, 항체는 VEGF(예컨대, 본 명세서에 기재된 임의의 예시적인 VEGF 단백질 중 하나 이상, 예컨대, 성숙 인간 VEGF-A, 성숙 인간 VEGF-B, 성숙 인간 VEGF-C 및 성숙 인간 VEGF-D 중 하나 이상)의 활성을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 이의 수용체 중 하나 이상(예컨대, 하나 이상의 VEGF 수용체)에 대한 결합으로부터 VEGF(예컨대, 본 명세서에 기재된 임의의 예시적인 VEGF 단백질 중 하나 이상, 예컨대, 성숙 인간 VEGF-A, 성숙 인간 VEGF-B, 성숙 인간 VEGF-C 및 성숙 인간 VEGF-D 중 하나 이상)를 차단할 수 있으며, 예컨대, WO 1998/045331, US 9,079,953, US 2015/0147317, US 2016/0289314, 문헌[Plotkin et al., Otology & Neurotology 33: 1046-1052 (2012); 및 Ferrara et al. (2005) Biochem Biophys Res Commun 333(2): 328-335]을 참조하며, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다. 일부 실시형태에서, 항체는 하류 신호전달(예컨대, VEGF 수용체, 예컨대, 본 명세서에 기재된 임의의 예시적인 VEGF 수용체 중 하나 이상, 예컨대, 인간 VEGFR-1, 인간 VEGFR-2 및 인간 VEGFR-3 중 하나 이상의 하류 신호전달)을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, VEGF의 활성의 감소는 간접적으로, 예컨대, VS 종양 크기 및/또는 본 명세서에 기재된 VS 연관 증상의 변경을 통해, 예컨대, 본 명세서에 기재된 임의의 rAAV 입자의 투여 전에, 청신경종의 하나 이상의 증상(예컨대, 청력손실, 이명, 어지러움, 삶의 질 상실 등)의 중증도 및/또는 포유동물의 청신경종, VS 또는 신경섬유종증 유형 II의 크기와 비교해서, 청력의 증가(예를 들어, 청력의 약 1% 내지 약 400% 증가(또는 본 명세서에 기재된 이 범위 중 임의의 하위범위) 증가) 또는 VS 종양의 크기 및/또는 포유동물의 청신경종, VS, 또는 신경섬유종증 유형 II의 하나 이상의 증상의 중증도의 감소(예컨대, 1% 내지 99%, 1% 내지 95%, 1% 내지 90%, 1% 내지 85%, 1% 내지 80%, 1% 내지 75%, 1% 내지 70%, 1% 내지 65%, 1% 내지 60%, 1% 내지 55%, 1% 내지 50%, 1% 내지 45%, 1% 내지 40%, 1% 내지 35%, 1% 내지 30%, 1% 내지 25%, 1% 내지 20%, 1% 내지 15%, 1% 내지

10%, 1% 내지 5%, 5% 내지 99%, 5% 내지 95%, 5% 내지 90%, 5% 내지 85%, 5% 내지 80%, 5% 내지 75%, 5% 내지 70%, 5% 내지 65%, 5% 내지 60%, 5% 내지 55%, 5% 내지 50%, 5% 내지 45%, 5% 내지 40%, 5% 내지 35%, 5% 내지 30%, 5% 내지 25%, 5% 내지 20%, 5% 내지 15%, 5% 내지 10%, 10% 내지 99%, 10% 내지 95%, 10% 내지 90%, 10% 내지 85%, 10% 내지 80%, 10% 내지 75%, 10% 내지 70%, 10% 내지 65%, 10% 내지 60%, 10% 내지 55%, 10% 내지 50%, 10% 내지 45%, 10% 내지 40%, 10% 내지 35%, 10% 내지 30%, 10% 내지 25%, 10% 내지 20%, 10% 내지 15%, 15% 내지 99%, 15% 내지 95%, 15% 내지 90%, 15% 내지 85%, 15% 내지 80%, 15% 내지 75%, 15% 내지 70%, 15% 내지 65%, 15% 내지 60%, 15% 내지 55%, 15% 내지 50%, 15% 내지 45%, 15% 내지 40%, 15% 내지 35%, 15% 내지 30%, 15% 내지 25%, 15% 내지 20%, 20% 내지 99%, 20% 내지 95%, 20% 내지 90%, 20% 내지 85%, 20% 내지 80%, 20% 내지 75%, 20% 내지 70%, 20% 내지 65%, 20% 내지 60%, 20% 내지 55%, 20% 내지 50%, 20% 내지 45%, 20% 내지 40%, 20% 내지 35%, 20% 내지 30%, 20% 내지 25%, 25% 내지 99%, 25% 내지 95%, 25% 내지 90%, 25% 내지 85%, 25% 내지 80%, 25% 내지 75%, 25% 내지 70%, 25% 내지 65%, 25% 내지 60%, 25% 내지 55%, 25% 내지 50%, 25% 내지 45%, 25% 내지 40%, 25% 내지 35%, 25% 내지 30%, 30% 내지 99%, 30% 내지 95%, 30% 내지 90%, 30% 내지 85%, 30% 내지 80%, 30% 내지 75%, 30% 내지 70%, 30% 내지 65%, 30% 내지 60%, 30% 내지 55%, 30% 내지 50%, 30% 내지 45%, 30% 내지 40%, 30% 내지 35%, 35% 내지 99%, 35% 내지 95%, 35% 내지 90%, 35% 내지 85%, 35% 내지 80%, 35% 내지 75%, 35% 내지 70%, 35% 내지 65%, 35% 내지 60%, 35% 내지 55%, 35% 내지 50%, 35% 내지 45%, 35% 내지 40%, 40% 내지 99%, 40% 내지 95%, 40% 내지 90%, 40% 내지 85%, 40% 내지 80%, 40% 내지 75%, 40% 내지 70%, 40% 내지 65%, 40% 내지 60%, 40% 내지 55%, 40% 내지 50%, 40% 내지 45%, 45% 내지 99%, 45% 내지 95%, 45% 내지 90%, 45% 내지 85%, 45% 내지 80%, 45% 내지 75%, 45% 내지 70%, 45% 내지 65%, 45% 내지 60%, 45% 내지 55%, 45% 내지 50%, 50% 내지 99%, 50% 내지 95%, 50% 내지 90%, 50% 내지 85%, 50% 내지 80%, 50% 내지 75%, 50% 내지 70%, 50% 내지 65%, 50% 내지 60%, 50% 내지 55%, 55% 내지 99%, 55% 내지 95%, 55% 내지 90%, 55% 내지 85%, 55% 내지 80%, 55% 내지 75%, 55% 내지 70%, 55% 내지 65%, 55% 내지 60%, 60% 내지 99%, 60% 내지 95%, 60% 내지 90%, 60% 내지 85%, 60% 내지 80%, 60% 내지 75%, 60% 내지 70%, 60% 내지 65%, 65% 내지 99%, 65% 내지 95%, 65% 내지 90%, 65% 내지 85%, 65% 내지 80%, 65% 내지 75%, 65% 내지 70%, 70% 내지 99%, 70% 내지 95%, 70% 내지 90%, 70% 내지 85%, 70% 내지 80%, 70% 내지 75%, 75% 내지 99%, 75% 내지 95%, 75% 내지 90%, 75% 내지 85%, 75% 내지 80%, 80% 내지 99%, 80% 내지 95%, 80% 내지 90%, 80% 내지 85%, 85% 내지 99%, 85% 내지 95%, 85% 내지 90%, 90% 내지 99%, 90% 내지 95%, 또는 95% 내지 99% 감소)를 통해 검출될 수 있다. 일부 실시형태에서, VEGF 활성의 감소는 시험관 내 검정에서 검출될 수 있다.

[0245] 일부 실시형태에서, 항체는 인간화 항체, 키메라 항체 또는 다가 항체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 scFv-Fc, VHH 도메인, VNAR 도메인, (scFv)2, 미니바디 또는 BiTE일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 DVD-Ig, 및 이중-친화도 재-표적화 항체(DART), 트라이오맙(triomab), 공통 LC를 가진 kih IgG, 크로스맙(crossmab), 오쏘-Fab IgG, 2-in-1-IgG, IgG-ScFv, scFv2-Fc, 바이-나노바디, 직렬 항체, DART-Fc, scFv-HAS-scFv, DNL-Fab3, DAF(투인원(two-in-one) 또는 포인원(four-in-one)), DutaMab, DT-IgG, 놉-인-홀(knobs-in-holes) 공통 LC, 놉-인-홀 어셈블리, 전하 쌍 항체, Fab-암 교환 항체, SEEDbody, 트라이오맙(Triomab), LUZ-Y, Fcab, kλ-바디, 오쏘고날(orthogonal) Fab, DVD-IgG, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)-IgG, IgG (L,H)-Fc, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig, Zybody, DVI-IgG, 나노바디, 나노바디-HSA, 다이아바디, TandAb, sc다이아바디, sc다이아바디-CH3, 다이아바디-CH3, 삼중 바디(Triple Body), 미니항체, 미니바디, TriBi 미니바디, scFv-CH3 KIH, Fab-scFv, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')2-scFV2, scFv-KIH, Fab-scFv-Fc, 4가 HCAb, sc다이아바디-Fc, 다이아바디-Fc, 직렬(tandem) scFv-Fc, 인트라바디, 도크 및 잠금 이중특이성 항체, ImmTAC, HSAbody, sc다이아바디-HAS, 직렬 scFv, IgG-IgG, Cov-X-Body, 및 scFv1-PEG-scFv2일 수 있다.

[0246] 항체의 추가의 예는 Fv 단편, Fab 단편, F(ab')2 단편 및 Fab' 단편을 포함한다. 항체의 추가의 예는 IgG의 항원-결합 단편(예컨대, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4의 항원-결합 단편)(예컨대, 인간 또는 인간화 IgG, 예컨대, 인간 또는 인간화 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4의 항원-결합 단편); IgA의 항원-결합 단편(예컨대, IgA1 또는 IgA2의 항원-결합 단편)(예컨대, 인간 또는 인간화 IgA, 예컨대, 인간 또는 인간화 IgA1 또는 IgA2의 항원-결합 단편); IgD의 항원-결합 단편(예컨대, 인간 또는 인간화 IgD의 항원-결합 단편); IgE의 항원-결합 단편(예컨대, 인간 또는 인간화 IgE의 항원-결합 단편); 또는 IgM의 항원-결합 단편(예컨대, 인간 또는 인간화 IgM의 항원-결합 단편)을 포함한다.

[0247] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 항체는 VEGF에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 항체는 PDGF/VEGF에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0248] VHH 도메인은 낙타과에서 발견될 수 있는 단일 단량체성 가변 항체 도메인이다. VNAR 도메인은 연골 어류에서 발견될 수 있는 단일 단량체성 가변 항체 도메인이다. VHH 도메인 및 VNAR 도메인의 비제한적인 양상은, 예컨대, 문헌[Cromie et al., Curr. Top. Med. Chem. 15:2543-2557, 2016; De Genst et al., Dev. Comp. Immunol. 30:187-198, 2006; De Meyer et al., Trends Biotechnol. 32:263-270, 2014; Kijanka et al., Nanomedicine 10:161-174, 2015; Kovaleva et al., Expert. Opin. Biol. Ther. 14:1527-1539, 2014; Krah et al., Immunopharmacol. Immunotoxicol. 38:21-28, 2016; Mujic-Delic et al., Trends Pharmacol. Sci. 35:247-255, 2014; Muyldermans, J. Biotechnol. 74:277-302, 2001; Muyldermans et al., Trends Biochem. Sci. 26:230-235, 2001; Muyldermans, Ann. Rev. Biochem. 82:775-797, 2013; Rahbarizadeh et al., Immunol. Invest. 40:299-338, 2011; Van Audenhove et al., EBioMedicine 8:40-48, 2016; Van Bockstaele et al., Curr. Opin. Investig. Drugs 10:1212-1224, 2009; Vincke et al., Methods Mol. Biol. 911:15-26, 2012; 및 Wesolowski et al., Med. Microbiol. Immunol. 198:157-174, 2009]에 기재되어 있으며, 이들의 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0249] 일부 실시형태에서, "Fv" 단편은 하나의 중쇄 가변 도메인과 하나의 경쇄 가변 도메인의 비-공유적으로-연결된 이량체를 포함한다.

[0250] 일부 실시형태에서, "Fab" 단편은, Fv 단편의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 부가해서, 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인(CH1)을 포함한다

[0251] 일부 실시형태에서, "F(ab')2" 단편은 이황화 결합에 의해 힌지 영역 부근에서 결합된 2개의 Fab 단편을 포함한다.

[0252] 일부 실시형태에서, "이중 가변 도메인 면역글로불린" 또는 "DVD-Ig"는, 예컨대, 문헌[DiGiammarino et al., Methods Mol. Biol. 899:145-156, 2012; Jakob et al., MABs 5:358-363, 2013]; 및 미국 특허 제7,612,181호; 제8,258,268호; 제8,586,714호; 제8,716,450호; 제8,722,855호; 제8,735,546호; 및 제8,822,645호(각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)에 기재된 바와 같은 다가 및 다중특이성 결합 단백질을 지칭한다.

[0253] 일부 실시형태에서, 약물 친화도 반응 표적 안정성(Drug Affinity Responsive Target 안정성: DARTS) 검정은, 예컨대, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 문헌[Garber, Nature Reviews Drug Discovery 13:799-801, 2014]에서 발견되는 바와 같이 기재되고 수행된다.

[0254] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 항체는, 예컨대, VEGF 단백질(예컨대, 본 명세서에 기재된 임의의 VEGF 단백질, 예컨대, 성숙 인간 VEGF-A, 성숙 인간 VEGF-B, 성숙 인간 VEGF-C 및 성숙 인간 VEGF-D 중 하나 이상)에 대해서 표면 플라스몬 공명(SPR)을 사용하여 인산염 완충 식염수 중에서 측정된 바와 같이, 1×10-5 M 미만(예컨대, 0.5×10-5 M 미만, 1×10-6 M 미만, 0.5×10-6 M 미만, 1×10-7 M 미만, 0.5×10-7 M 미만, 1×10-8 M 미만, 0.5×10-8 M 미만, 1×10-9 M 미만, 0.5×10-9 M 미만, 1×10-10 M 미만, 0.5×10-10 M 미만, 1×10-11 M 미만, 0.5×10-11 M 미만, 또는 1×10-12 M 미만)의 해리 상수(KD)를 갖는다.

[0255] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 항체는, 예컨대, VEGF 단백질(예컨대, 본 명세서에 기재된 임의의 VEGF 단백질, 예컨대, 성숙한 인간 VEGF-A, 성숙한 인간 VEGF-B, 성숙한 인간 VEGF-C 및 성숙한 인간 VEGF-D 중 하나 이상)에 대해서, 표면 플라스몬 공명(SPR)을 사용하여 인산염 완충 식염수에서 측정되는 바와 같이, 약 1×10-12 M 내지 약 1×10-5 M, 약 0.5×10-5 M, 약 1×10-6 M, 약 0.5×10-6 M, 약 1×10-7 M, 약 0.5×10-7 M, 약 1×10-8 M, 약 0.5×10-8 M, 약 1×10-9 M, 약 0.5×10-9 M, 약 1×10-10 M, 약 0.5×10-10 M, 약 1×10-11 M, 또는 약 0.5×10-11 M(포함); 약 0.5×10-11 M 내지 약 1×10-5 M, 약 0.5×10-5 M, 약 1×10-6 M, 약 0.5×10-6 M, 약 1×10-7 M, 약 0.5×10-7 M, 약 1×10-8 M, 약 0.5×10-8 M, 약 1×10-9 M, 약 0.5×10-9 M, 약 1×10-10 M, 또는 약 1×10-11 M(포함); 약 1×10-11 M 내지 약 1×10-5 M, 약 0.5×10-5 M, 약 1×10-6 M, 약 0.5×10-6 M, 약 1×10-7 M, 약 0.5×10-7 M, 약 1×10-8 M, 약 0.5×10-8 M, 약 1×10-9 M, 약 0.5×10-9 M, 약 1×10-10 M, 또는 약 0.5×10-10 M(포함); 약 0.5×10-10 M 내지 약 1×10-5 M, 약 0.5×10-5 M, 약 1×10-6 M, 약 0.5×10-6 M, 약 1×10-7 M, 약 0.5×10-7 M, 약 1×10-8 M, 약 0.5×10-8 M, 약 1×10-9 M, 약 0.5×10-9 M, 또는 약 1×10-10 M(포함); 약 1×10-10 M 내지 약 1×10-5 M, 약 0.5×10-5 M, 약 1×10-6 M, 약 0.5×10-6 M, 약 1×10-7 M, 약 0.5×10-7 M, 약 1×10-8 M, 약 0.5×10-8 M, 약 1×10-9 M, 또는 약 0.5×10-9 M(포함); 약 0.5×10-9 M 내지 약 1×10-5 M, 약 0.5×10-5 M, 약 1×10-6 M, 약 0.5×10-6 M, 약 1×10-7 M, 약 0.5×10-7 M, 약 1×10-8 M, 약 0.5×10-8 M, 또는 약 1×10-9 M(포함); 약 1×10-9 M 내지 약 1×10-5 M, 약 0.5×10-5 M, 약 1×10-6 M, 약 0.5×10-6 M, 약 1×10-7 M, 약 0.5×10-7 M, 약 1×10-8 M, 또는 약 0.5×10-8 M(포함); 약 0.5×10-8 M 내지 약 1×10-5 M, 약 0.5×10-5 M, 약 1×10-

6 M, 약 0.5×10-6 M, 약 1×10-7 M, 약 0.5×10-7 M, 또는 약 1×10-8 M(포함); 약 1×10-8 M 내지 약 1×10-5 M, 약 0.5×10-5 M, 약 1×10-6 M, 약 0.5×10-6 M, 약 1×10-7 M, 또는 약 0.5×10-7 M(포함); 약 0.5×10-7 M 내지 약 1×10-5 M, 약 0.5×10-5 M, 약 1×10-6 M, 약 0.5×10-6 M, 또는 약 1×10-7 M(포함); 약 1×10-7 M 내지 약 1×10-5 M, 약 0.5×10-5 M, 약 1×10-6 M, 또는 약 0.5×10-6 M(포함); 약 0.5×10-6 M 내지 약 1×10-5 M, 약 0.5×10-5 M, 또는 약 1×10-6 M(포함); 약 1×10-6 M 내지 약 1×10-5 M 또는 약 0.5×10-5 M(포함); 또는 약 0.5×10-5 M 내지 약 1×10-5 M(포함)의 KD를 갖는다.

[0256] 당업계에 공지된 다양한 상이한 방법(예컨대, 전기영동 이동성 이동 검정, 필터 결합 검정, 표면 플라즈몬 공명 및 2분자 결합 동역학 검정 등)을 사용하여 본 명세서에 기재된 임의의 항체의 KD 값을 결정할 수 있다.

[0257] 본 명세서에 기재된 임의의 항체의 일부 실시형태에서, 대상체(예를 들어, 인간)에서 항체의 반감기는, 유사한 대상체의 대조군 항체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 임의의 대조군 항체 또는 조건)의 반감기와 비교하여, 약 0.5-배 내지 약 4-배(예컨대, 약 0.5-배 내지 약 3.5-배, 약 0.5-배 내지 약 3-배, 약 0.5-배 내지 약 2.5-배, 약 0.5-배 내지 약 2-배, 약 0.5-배 내지 약 1.5-배, 약 0.5-배 내지 약 1-배, 약 1-배 내지 약 4-배, 약 1-배 내지 약 3.5-배, 약 1-배 내지 약 3-배, 약 1-배 내지 약 2.5-배, 약 1-배 내지 약 2-배, 약 1.5-배 내지 약 4-배, 약 1.5-배 내지 약 3.5-배, 약 1.5-배 내지 약 3-배, 약 1.5-배 내지 약 2.5-배, 약 1.5-배 내지 약 2-배, 약 2-배 내지 약 4-배, 약 2-배 내지 약 3.5-배, 약 2-배 내지 약 3-배, 약 2-배 내지 약 2.5-배, 약 2.5-배 내지 약 4-배, 약 2.5-배 내지 약 3.5-배, 약 2.5-배 내지 약 3-배, 약 3-배 내지 약 4-배, 약 3-배 내지 약 3.5-배, 또는 약 3.5-배 내지 약 4-배) 감소된다. 예컨대, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 문헌 [Leabman et al., MAbs. 5(6): 896-903, 2013]을 참조한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항체는 포유동물에서 그의 반감기를 감소시키는 Fc 영역에 하나 이상의 아미노산 치환을 갖고, 대조군 항체는 Fc 영역에서의 이러한 하나 이상의 아미노산 치환 중 적어도 하나가 결여된다(예를 들어, 전부 결여된다).

[0258] 일부 실시형태에서, VEGF에 특이적으로 결합하는 항체는 베바시주맙(Avastatin®)이다. 베바시주맙(전체 크기 항체 대략 150 kDa)은 VEGF-A의 모든 아이소형을 저해한다. 베바시주맙은 2004년에 결장암을 위하여 2 내지 3주에 4.0 내지 7.5 mg/kg의 정맥 내(IV) 용량(혈장 반감기 21일), 0.05 mL 중 1.25 mg의 유리체 내(IVT) 용량(반감기 5.6일)에 대해서 미국 식품의약국(FDA) 승인을 받았다. 베바시주맙은 VEGF 165(VEGF-A)에 대한 K_D가 58 pM이다. 예컨대, WO 2017/050825를 참조하며; 이는 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0259] 일부 실시형태에서, VEGF에 특이적으로 결합하는 항체는 라니비주맙(Lucentis®)이다. 라니비주맙(대략 50 kDa)은 VEGF-A의 모든 아이소형을 저해한다. 라니비주맙은 2006년에 안구 사용을 위하여 2 내지 3주에 4.0-7.5 mg/kg의 정맥 내 (IV) 용량(혈장 반감기 0.5일), 0.05 mL 중 0.5 mg의 유리체 내(IVT) 용량(반감기 3.2일)에 대해서 FDA 승인을 받았다. 라니비주맙은 VEGF-A_{165}(VEGF-A 아이소형 165, 서열번호 6으로 표시됨)에 대한 K_D가 46 pM이다. 예컨대, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 WO 2014/178078을 참조한다.

[0260] 일부 실시형태에서, VEGF에 이적으로 결합하는 항체는 세바시주맙(APX003/SIM-BD0801), 또는 이의 특징적인 부분이다.

[0261] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물 내에 포함된 항-VEGF 단백질 코딩 서열(예컨대, rAAV-항VEGF)은, 예를 들어: 베바시주맙(Avastin®); 애플리버셉트(Eylea®); ziv-애플리버셉트(Zaltrap®); 브롤루시주맙(Beovu®); 및/또는 라니비주맙(Lucentis®)을 비롯하여, 망막에서, 교모세포종 및 기타 암에서 병리학적 혈관형성에 대해 승인된 VEGF 저해제로부터 선택된다. 또한, 일부 실시형태에서, 비임상 및 임상 개발의 다양한 단계에 있는 이러한 많은 제품의 바이오시밀러 및 라니비주맙 바이오시밀러인 Razumab®이 사용될 수 있다.

[0262] 라니비주맙, 애플리버셉트 및 브롤루시주맙은 각각 습성 연령-관련 황반 변성(AMD)에 대한 반복적 유리체 내 투여를 위하여 승인되고; 라니비주맙 및 애플리버셉트는 망막정맥폐쇄(RVO), 당뇨병성 황반부종(DME) 및 당뇨병성 망막병증(DR)에 대한 반복적 유리체 내 투여에 대해서 추가로 승인되어 있다. 표적화된 국소 전달 및 연관된 전신 노출 감소는 VEGF 저해제의 정맥내 치료 요법에 비해서 안전성 프로파일(혈전색전증 발생률 감소 포함)을 개선할 수 있음이 관찰되었다. 이들 치료제의 유전자 요법 버전은 현재 AMD 및 DME에 대해서 임상 개발 중에 있다(Clinicaltrials.gov 2020b, 2020c 및 2020d[NCT03066258, NCT03748784 및 NCT04418427], 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 애플리버셉트는 인간 IgG1의 Fc 부분에 융합된 인간 VEGF 수용체 1 및 2 세포외 도메인의 일부로 구성된 재조합 융합 단백질(97kDa)이며, 이는 반복적인 유리체 내 투여를 통해서 눈에 국소적으로 전달될 때 습성 AMD 및 DME 임상 시험에서 효과적인 것으로 나타났다. 베바시주맙과 마찬가지로, ziv-

애플리버셉트도 정맥 내 주입용으로 승인되었으며 출혈 및 상처 치유와 관련하여 유사한 위험 및 경고를 수반한다(Sanofi-Aventis US 2020, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0263] 습성 연령-관련 황반 변성(AMD) 환자의 연구에서, 유리체내 주사를 통해서 투여된 베바시주맙 및 라니비주맙과 같은 항-VEGF 단백질의 임상 용량의 국재화된 전달은 4개월째 시력의 상당한 개선과 관련이 있었지만; 그러나, 이 동일한 시점에서 VEGF 혈장 수준은 베바시주맙을 주사한 코호트에 대해서만 유의하게 감소되었다(Carneiro 2012, 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함됨), 소정의 실시형태에서, 본 개시내용에 기재된 방법 및 조성물은 베바시주맙의 전신 전달과 연관된 그리고/또는 잠재적으로 급성 국소 전달과 연련된 혈장 VEGF 수준의 감소에 대한 해법을 제공한다. 소정의 연구는, 예컨대, 토끼에서 라니비주맙이 아닌 베바시주맙이 유리체 내 주사 후 혈청에서 검출된다는, 약동학 연구에서의 발견과 일치하는 결과를 입증하였다(Bakri 2007, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). AMD의 중추적 시험으로부터의 임상 안전성 데이터의 검토는 최대 2년 동안 라니비주맙의 유리체 내 반복 투여가 유의한 안전성 위험과 연관되지 않음을 시사한다(Schmidt-Erfurth 2010, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0264] 라니비주맙

[0265] 라니비주맙은 유리체 내 투여를 통해 눈에 국소적으로 전달될 때 애플리버셉트와 유사한 임상 효능 및 동등한 비율의 혈전색전증 사건을 갖는 인간화 단일클론 항체 단편(Fab)이다(Genentech 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). VEGF에 결합하여 중화시키는 것은 IgG1 Fab이다. 라니비주맙은 동족 수용체(VEGFR-1 및 VEGFR-2)와의 상호작용을 방지함으로써 인간 VEGF-A 단백질의 모든 알려진 아이소형에 결합하여 이의 생물학적 활성을 저해하는 것으로 여겨진다. 라니비주맙은 상표명 Lucentis®하에 시판되었다. 이는 망막정맥폐쇄 후 황반부종, 연령-관련 황반 변성(습성) 및 당뇨병성 황반부종의 치료와 같은 적응증에 대해서 FDA 승인을 받았다. 베바시주맙과 비교하여, 라니비주맙은 8배 초과로 더 높은 결합 능력 및 66배 더 높은 결합 친화도를 나타낸다(Klettner 2008; Yang 2014, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 이러한 차이로 인해 라니비주맙에 대한 VEGF 유도 내피 증식에 대한 IC50은 베바시주맙보다 6배 적으며, 라니비주맙은 VEGF 활성에 임상적으로 관련된 영향을 0.37 나노몰(nM)(밀리리터당 대략 17 나노그램[ng/mL] 라니비주맙; Yang 2014, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)까지 낮춘다. 중요하게는, 라니비주맙에도 Fc 영역이 없기 때문에, 분자가 Fc 재활용을 회피하여 전체 크기 항체(149 kDa)보다 훨씬 더 작게(48 kDa) 만들 수 있다(Meyer 2011, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 일부 실시형태에서, 이러한 더 작은 분자 크기는 표적 부위로의 확산, 종양 간질로의 혈관외 유출 능력, 및/또는 종양 내의 표적 부위로 확산하는 효율을 개선하는 데 유리할 수 있다(Xenaki 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물은 rAAV 유전자 요법 제품으로의 개발을 위한 라니비주맙의 코딩 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물(예를 들어, rAAV-항VEGF)은 달팽이관으로 전달될 수 있으며, 여기서 달팽이관 내 투여는 낮은 전신 노출을 야기할 수 있고, 이에 의해서 정맥내 투여와 비교하여 개선된 안전성 프로파일을 야기할 수 있다.

[0266] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 Fc 영역이 결여된 항-VEGF 단백질인 라니비주맙을 포함하는 조성물을 제공한다. 베바시주맙에서 발견되는 바와 같은 항체 Fc 영역은 베바시주맙의 면역 반응 활성화뿐만 아니라 Fc-수용체 매개 수송을 통해 생물학적 장벽을 가로질러 베바시주맙의 분포를 허용하는 것으로 여겨진다(Kim 2009; Meyer 2011, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 소정의 연구는, 베바시주맙과 비교하여, 라니비주맙이 고도로 희석될 때 17배 더 높은 결합 능력과 6배 더 높은 결합 친화도를 나타낼 수 있다고 제안하였는데(Ferrara 2006; Klettner 2008, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 이는 낮은 농도에서 더 큰 비활성(specific activity)을 시사한다. 일부 실시형태에서, 라니비주맙의 더 작은 분자 크기(베바시주맙의 경우의 149kDa와 비교하여, 48kDa)는 또한 표적 부위로의 확산, 종양 간질로의 혈관외 유출 능력 및/또는 종양 내에서 표적 부위로의 확산 효율을 개선하는 데 유리할 수 있다(Xenaki 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0267] 일부 실시형태에서, VEGF 및/또는 이의 항원-제시 단편에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-VEGF 단백질은 항체이다. 일부 실시형태에서, 이러한 항체는 라니비주맙의 면역글로불린 경쇄 가변 도메인과 적어도 80%(예컨대, 적어도 82%, 적어도 84%, 적어도 86%, 적어도 88%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 94%, 적어도 96%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%) 동일한 서열이거나 또는 이를 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함하고/하거나, 라니비주맙의 면역글로불린 중쇄 가변 도메인과 적어도 80%(예컨대, 적어도 82%, 적어도 84%, 적어도 86%, 적어도 88%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 94%, 적어도 96%, 적어도 98%, 또는 적어도

99%) 동일한 서열이거나 또는 이를 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0268] 일부 실시형태에서, VEGF 및/또는 이의 항원-제시 단편에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-VEGF 단백질은 항체이다. 일부 실시형태에서, 이러한 항체는, 특히, 라니비주맙의 면역글로불린 경쇄 가변 도메인이거나 또는 이를 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인, 및/또는 라니비주맙의 면역글로불린 중쇄 가변 도메인이거나 또는 이를 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는 것을 제외하고 (서열번호 20으로 표시되는 바와 같은) 라니비주맙의 면역글로불린 경쇄 가변 도메인의 서열이거나 또는 이를 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인, 및/또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는 것을 제외하고 (서열번호 16, 17 또는 18로 표시되는 바와 같은) 라니비주맙의 면역글로불린 중쇄 가변 도메인의 서열이거나 또는 이를 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 도메인은 라니비주맙의 면역글로불린 경쇄 가변 도메인에 3개의 CDR 및/또는 라니비주맙의 면역글로불린 중쇄 가변 도메인에 3개의 CDR을 포함한다.

[0269] **예시적인 라니비주맙 중쇄 뉴클레오타이드 서열(서열번호 13)**

GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGA
CTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACGACTTCACCCACTACGGCATGAACTGGGTCCGA
CAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTCGGATGGATCAACACCTACACCGGCGA
GCCAACATACGCCGCCGACTTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCA
AGAGCACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTAC
TACTGCGCCAAGTATCCCTACTACTACGGCACCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTGG
GGACAGGGCACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCCAGCGTTTTC
CCACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCT
GGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGAC
AAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAG
CAGCGTCGTGACAGTGCCAAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGT
GAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGC
GACAAGACCCACACCGGCAAG

[0270]

[0271] **예시적인 라니비주맙 중쇄 뉴클레오타이드 서열(서열번호 14)**

GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGA
CTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACGACTTCACCCACTACGGCATGAACTGGGTCCGA
CAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTCGGATGGATCAACACCTACACCGGCGA
GCCAACATACGCCGCCGACTTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCA
AGAGCACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTAC
TACTGCGCCAAGTATCCCTACTACTACGGCACCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTGG
GGACAGGGCACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCCAGCGTTTTC
CCACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCT
GGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGAC
AAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAG
CAGCGTCGTGACAGTGCCAAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGT
GAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGC
GACAAGACCCACAAG

[0272]

[0273] 예시적인 라니비주맙 중쇄 뉴클레오타이드 서열(서열번호 15)

GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGA
CTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACGACTTCACCCACTACGGCATGAACTGGGTCCGA
CAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTCGGATGGATCAACACCTACACCGGCGA
GCCAACATACGCCGCCGACTTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCA
AGAGCACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTAC
TACTGCGCCAAGTATCCCTACTACTACGGCACCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTGG
GGACAGGGCACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCCAGCGTTTTC
CCACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCT
GGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGAC
AAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAG
CAGCGTCGTGACAGTGCCAAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGT
[0274] GAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGC

[0275] 예시적인 라니비주맙 중쇄 아미노산 서열(서열번호 16)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYDFTHYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGE
PTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPYYYGTSHWYFDVWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTG
[0276] K

[0277] 예시적인 라니비주맙 중쇄 아미노산 서열(서열번호 17)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYDFTHYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGE
PTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPYYYGTSHWYFDVWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
[0278] HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHL

[0279] 예시적인 라니비주맙 중쇄 아미노산 서열(서열번호 18)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYDFTHYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGE
PTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPYYYGTSHWYFDVWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
[0280] HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS

[0281] 예시적인 라니비주맙 경쇄 뉴클레오타이드 서열(서열번호 19)

GACATCCAGCTGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGT
GACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCA
AAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGTGCTGATCTACTTCACAAGCAGCCTGCACTCCG
GCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATAT
CTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGTGC
CTTGGACATTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGCTCCT
AGCGTGTTCATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTC
GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGGA
CAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAAGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCAAG
GATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAA
GCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCA
[0282] AGAGCTTCAACCGGGGCGAATGT

[0283] 예시적인 라니비주맙 경쇄 아미노산 서열(서열번호 20)

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0284]

[0285] 중쇄 및 경쇄 라니비주맙, 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 예시적인 절단성 폴리펩타이드(서열번호 103)

ATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAAT
TCTGAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCTGGCGGCTCTCTG
AGACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACGACTTCACCCACTACGGCATGAACTGGGTC
CGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTCGGATGGATCAACACCTACACCGG
CGAGCCAACATACGCCGCCGACTTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCA

[0286]

GCAAGAGCACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTG
TACTACTGCGCCAAGTATCCCTACTACTACGGCACCAGCCACTGGTACTTTGACGTG
TGGGGACAGGGCACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCCAGCGT
TTTCCCACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGCTG
TCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCT
GACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCT
GAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA
ATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAG
CTGCGACAAGACCCACACCGGCAAGCGGAAGAGAAGAGGCTCTGGCGAAGGCAGA
GGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGGACCTATGTATAGAAT
GCAGCTCCTGTCCTGCATTGCCCTGAGCCTGGCTCTCGTGACCAACAGCGACATCCA
GCTGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCA
CCTGTAGCGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAAAAGCCC
GGCAAGGCCCCTAAGGTGCTGATCTACTTCACAAGCAGCCTGCACTCCGGCGTGCCC
AGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGCCTG
CAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGTGCCTTGGACA
TTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTT
CATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCT
GCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGGACAATGCCC
TGCAGAGCGGCAACAGCCAAGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGATAGCAC
CTATAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAG
TGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCA
ACCGGGGCGAATGT

[0287]

[0288] **중쇄 및 경쇄 라니비주맙을 포함하는 예시적인 절단성 폴리펩타이드(서열번호 21)**

MYRMQLLSCIALSLALVTNSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYDFTHYGMNWV
RQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYY
CAKYPYYYGTSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKVEPKSCDKTHTGKRKRRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMYRMQLLSCIALS
LALVTNSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSL
HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0289]

[0290] 베바시주맙

[0291] 베바시주맙은 교모세포종, 결장직장암, 폐암, 신장암, 자궁경구암 및 난소암의 치료를 위한 정맥주입용으로 승인된 VEGF에 대한 인간화 단클론성 전장 항체이다. 그러나, 베바시주맙 요법의 주요 단점은 지속적인 정기적인 정맥 주입의 필요성과, 고혈압, 단백뇨, 상승된 간 효소, 동맥 혈전색전증 사건(ATE), 정맥 혈전색전증 사건, 출혈, 및 수술 및 상처 치유 합병증을 포함하는 전신 순환계의 고용량과 연관된 부작용이다. 현재, 베바시주맙은 VS 환자에서 유효성의 예비 임상 증거가 입증된 유일한 약리학적 제제이다.

[0292] 일부 실시형태에서, VEGF 및/또는 이의 항원-제시 단편에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-VEGF 단백질은 항체이다. 일부 실시형태에서, 이러한 항체는 베바시주맙의 면역글로불린 경쇄 가변 도메인과 적어도 80%(예컨대, 적어도 82%, 적어도 84%, 적어도 86%, 적어도 88%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 94%, 적어도 96%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%) 동일한 서열이거나 또는 이를 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함하고/하거나, 베바시주맙의 면역글로불린 중쇄 가변 도메인과 적어도 80%(예컨대, 적어도 82%, 적어도 84%, 적어도 86%, 적어도 88%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 94%, 적어도 96%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%) 동일한 서열이거나 또는 이를 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0293] 일부 실시형태에서, VEGF 및/또는 이의 항원-제시 단편에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-VEGF 단백질은 항체이다. 일부 실시형태에서, 이러한 항체는 베바시주맙의 면역글로불린 경쇄 가변 도메인이거나 또는 이를 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인, 및/또는 베바시주맙의 면역글로불린 중쇄 가변 도메인이거나 또는 이를 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는 것을 제외하고, 베바시주맙의 면역글로불린 경쇄 가변 도메인의 서열이거나 또는 이를 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함하고/하거나, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는 것을 제외하고, 베바시주맙의 면역글로불린 중쇄 가변 도메인의 서열이거나 또는 이를 포함하는 면역글로불린 경쇄 중변 도메인을 포함한다.

[0294] 일부 실시형태에서, VEGF 및/또는 이의 항원-제시 단편에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-VEGF 단백질은 항체이다. 일부 실시형태에서, 이러한 항체는 베바시주맙의 면역글로불린 경쇄 가변 도메인이거나 또는 이를 포함하는 면역글로불린 경쇄(예컨대, 면역글로불린 경쇄 가변 도메인 및 면역글로불린 경쇄 불변 도메인을 포함), 및/또는 베바시주맙의 면역글로불린 중쇄 가변 도메인이거나 또는 이를 포함하는 면역글로불린 중쇄(예컨대, 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 및 면역글로불린 중쇄 불변 도메인을 포함)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는 것을 제외하고, 베바시주맙의 면역글로불린 경쇄 가변 도메인의 서열이거나 또는 이를 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함하고/하거나, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산 치환을 포함하는 것을 제외하고 베바시주맙의 면역글로불린 중쇄 가변 도메인의 서열이거나 또는 이를 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0295] 일부 실시형태에서 제1 항원-결합 도메인은 베바시주맙의 면역글로불린 경쇄 가변 도메인에 3개의 CDR, 및/또는 베바시주맙의 면역글로불린 중쇄 가변 도메인에 3개의 CDR을 포함한다. 일부 실시형태에서 제2 항원-결합 도메인은 베바시주맙의 면역글로불린 경쇄 가변 도메인에 3개의 CDR, 및/또는 베바시주맙의 면역글로불린 중쇄 가변 도메인에 3개의 CDR을 포함한다.

[0296] 예시적인 베바시주맙 뉴클레오타이드 서열(서열번호 22)

ATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAAT
TCTGAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCTGGCGGCTCTCTG
[0297] AGACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACACCTTCACCAACTACGGCATGAACTGGGTC

CGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTCGGATGGATCAACACCTACACCGG
CGAGCCAACATACGCCGCCGACTTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCA
GCAAGAGCACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTG
TACTACTGCGCCAAGTATCCCCACTACTACGGCAGCAGCCACTGGTACTTTGACGTG
TGGGGACAGGGCACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCCAGCGT
TTTCCCACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGCTG
TCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCT
GACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCT
GAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA
ATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAG
CTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACC
TTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCC
TGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCA
ATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAA
CAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTG
GCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTA
TCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACA
CTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCGT
GAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAG
AGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGT
ACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGC
AGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCTGAGCCTGTCT
CCTGGCAAGCGGAAGAGAAGAGGCTCTGGCGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATG
TGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGGACCTATGTATAGAATGCAGCTCCTGTCCTGCAT
TGCCCTGAGCCTGGCTCTCGTGACCAACAGCGACATCCAGATGACACAGAGCCCCA
GCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAG
GACATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAAAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGT
GCTGATCTACTTCACAAGCAGCCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTC
TGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGC
CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGTGCCTTGGACATTTGGCCAGGGCACAA
[0298] AGGTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATCTTTCCACCTAGCG

ACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACC
CCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAG
CCAAGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCA
CCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTG
[0299] ACCCACCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAATGT

[0300] 중쇄 및 경쇄 베바시주맙 아미노산 서열을 포함하는 예시적인 절단성 폴리펩타이드(서열번호 23)

MYRMQLLSCIALSLALVTNSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVR
QAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYC
AKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGKRKRRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMYRMQLLSCIALSLALVTNSDIQMTQSPSS
LSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0301]

[0302] 예시적인 베바시주맙 중쇄 뉴클레오타이드 서열(서열번호 108)

ATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAAT
TCTGAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCTGGCGGCTCTCTG
AGACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACACCTTCACCAACTACGGCATGAACTGGGTC
CGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTCGGATGGATCAACACCTACACCGG
CGAGCCAACATACGCCGCCGACTTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCA
GCAAGAGCACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTG
TACTACTGCGCCAAGTATCCCCACTACTACGGCAGCAGCCACTGGTACTTTGACGTG
TGGGGACAGGGCACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCCAGCGT
TTTCCCACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGCTG

[0303]

TCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCT
GACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCT
GAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA
ATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAG
CTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACC
TTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCC
TGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCA
ATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAA
CAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTG
GCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTA
TCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACA
CTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCGT
GAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAG
AGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGT
ACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGC
AGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCTGAGCCTGTCT
CCTGGCAAG

[0304]

[0305] 예시적인 베바시주맙 중쇄 아미노산 서열(서열번호 24)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGE
PTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
[0306] FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0307] 예시적인 베바시주맙 경쇄 뉴클레오타이드 서열(서열번호 109)

GACATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGT
GACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCA
[0308] AAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGTGCTGATCTACTTCACAAGCAGCCTGCACTCCG

GCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATAT
CTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGTGC
CTTGGACATTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGCTCCT
AGCGTGTTCATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTC
GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGGA
CAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAAGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCAAG
GATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAA
GCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCA
[0309] AGAGCTTCAACCGGGGCGAATGT

[0310] 예시적인 베바시주맙 경쇄 아미노산 서열(서열번호 25)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
[0311] TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0312] VEGF TRAP

[0313] 가용성 VEGF 수용체(본 명세서에서 VEGF TRAP으로도 지칭됨)는, 신호 펩타이드(예컨대, 본 명세서에 기재된 임의의 예시적인 신호 펩타이드)에 작동 가능하게 연결된 하나 이상(예컨대, 2 또는 3개)의 포유동물 VEGF 수용체(들)(예컨대, VEGFR-1, VEGFR-2 및 VEGFR-3 중 하나 이상)의 세포외 영역의 일부를 포함하는 폴리펩타이드이되, 가용성 VEGF 수용체는 하나 이상의 포유동물 VEGF 단백질(들)(예컨대, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C 및 VEGF-D 중 하나 이상(예컨대, 2, 3 또는 4개), 예컨대, 인간 야생형 VEGF-A, 인간 야생형 VEGF-B, 인간 야생형 VEGF-C 및 인간 야생형 VEGF-D 중 하나 이상(예컨대, 2, 3 또는 4개))에 특이적으로 결합 가능하다.

[0314] 일부 예에서, 가용성 VEGF 수용체는 VEGFR-1의 세포외 영역의 일부(예컨대, 약 10개의 아미노산 내지 약 732개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 700개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 650개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 600개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 550개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 500개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 450개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 400개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 350개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 300개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 250개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 200개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 150개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 100개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 50개의 아미노산, 약 50개의 아미노산 내지 약 732개의 아미노산, 약 50개의 아미노산 내지 약 700개의 아미노산, 약 50개의 아미노산 내지 약 650개의 아미노산, 약 50개의 아미노산 내지 약 600개의 아미노산, 약 50개의 아미노산 내지 약 550개의 아미노산, 약 50개의 아미노산 내지 약 500개의 아미노산, 약 50개의 아미노산 내

지 약 450개의 아미노산, 약 50개의 아미노산 내지 약 400개의 아미노산, 약 50개의 아미노산 내지 약 350개의 아미노산, 약 50개의 아미노산 내지 약 300개의 아미노산, 약 50개의 아미노산 내지 약 250개의 아미노산, 약 50개의 아미노산 내지 약 200개의 아미노산, 약 50개의 아미노산 내지 약 150개의 아미노산, 약 50개의 아미노산 내지 약 100개의 아미노산, 약 100개의 아미노산 내지 약 732개의 아미노산, 약 100개의 아미노산 내지 약 700개의 아미노산, 약 100개의 아미노산 내지 약 650개의 아미노산, 약 100개의 아미노산 내지 약 600개의 아미노산, 약 100개의 아미노산 내지 약 550개의 아미노산, 약 100개의 아미노산 내지 약 500개의 아미노산, 약 100개의 아미노산 내지 약 450개의 아미노산, 약 100개의 아미노산 내지 약 400개의 아미노산, 약 100개의 아미노산 내지 약 350개의 아미노산, 약 100개의 아미노산 내지 약 300개의 아미노산, 약 100개의 아미노산 내지 약 250개의 아미노산, 약 100개의 아미노산 내지 약 200개의 아미노산, 약 100개의 아미노산 내지 약 150개의 아미노산, 약 150개의 아미노산 내지 약 732개의 아미노산, 약 150개의 아미노산 내지 약 700개의 아미노산, 약 150개의 아미노산 내지 약 650개의 아미노산, 약 150개의 아미노산 내지 약 600개의 아미노산, 약 150개의 아미노산 내지 약 550개의 아미노산, 약 150개의 아미노산 내지 약 500개의 아미노산, 약 150개의 아미노산 내지 약 450개의 아미노산, 약 150개의 아미노산 내지 약 400개의 아미노산, 약 150개의 아미노산 내지 약 350개의 아미노산, 약 150개의 아미노산 내지 약 300개의 아미노산, 약 150개의 아미노산 내지 약 250개의 아미노산, 약 150개의 아미노산 내지 약 200개의 아미노산, 약 200개의 아미노산 내지 약 732개의 아미노산, 약 200개의 아미노산 내지 약 700개의 아미노산, 약 200개의 아미노산 내지 약 650개의 아미노산, 약 200개의 아미노산 내지 약 600개의 아미노산, 약 200개의 아미노산 내지 약 550개의 아미노산, 약 200개의 아미노산 내지 약 500개의 아미노산, 약 200개의 아미노산 내지 약 450개의 아미노산, 약 200개의 아미노산 내지 약 400개의 아미노산, 약 200개의 아미노산 내지 약 350개의 아미노산, 약 200개의 아미노산 내지 약 300개의 아미노산, 약 200개의 아미노산 내지 약 250개의 아미노산, 약 250개의 아미노산 내지 약 732개의 아미노산, 약 250개의 아미노산 내지 약 700개의 아미노산, 약 250개의 아미노산 내지 약 650개의 아미노산, 약 250개의 아미노산 내지 약 600개의 아미노산, 약 250개의 아미노산 내지 약 550개의 아미노산, 약 250개의 아미노산 내지 약 500개의 아미노산, 약 250개의 아미노산 내지 약 450개의 아미노산, 약 250개의 아미노산 내지 약 400개의 아미노산, 약 250개의 아미노산 내지 약 350개의 아미노산, 약 250개의 아미노산 내지 약 300개의 아미노산, 약 300개의 아미노산 내지 약 732개의 아미노산, 약 300개의 아미노산 내지 약 700개의 아미노산, 약 300개의 아미노산 내지 약 650개의 아미노산, 약 300개의 아미노산 내지 약 600개의 아미노산, 약 300개의 아미노산 내지 약 550개의 아미노산, 약 300개의 아미노산 내지 약 500개의 아미노산, 약 300개의 아미노산 내지 약 450개의 아미노산, 약 300개의 아미노산 내지 약 400개의 아미노산, 약 300개의 아미노산 내지 약 350개의 아미노산, 약 350개의 아미노산 내지 약 732개의 아미노산, 약 350개의 아미노산 내지 약 700개의 아미노산, 약 350개의 아미노산 내지 약 650개의 아미노산, 약 350개의 아미노산 내지 약 600개의 아미노산, 약 350개의 아미노산 내지 약 550개의 아미노산, 약 350개의 아미노산 내지 약 500개의 아미노산, 약 350개의 아미노산 내지 약 450개의 아미노산, 약 350개의 아미노산 내지 약 400개의 아미노산, 약 400개의 아미노산 내지 약 732개의 아미노산, 약 400개의 아미노산 내지 약 700개의 아미노산, 약 400개의 아미노산 내지 약 650개의 아미노산, 약 400개의 아미노산 내지 약 600개의 아미노산, 약 400개의 아미노산 내지 약 550개의 아미노산, 약 400개의 아미노산 내지 약 500개의 아미노산, 약 400개의 아미노산 내지 약 450개의 아미노산, 약 450개의 아미노산 내지 약 732개의 아미노산, 약 450개의 아미노산 내지 약 700개의 아미노산, 약 450개의 아미노산 내지 약 650개의 아미노산, 약 450개의 아미노산 내지 약 600개의 아미노산, 약 450개의 아미노산 내지 약 550개의 아미노산, 약 450개의 아미노산 내지 약 500개의 아미노산, 약 500개의 아미노산 내지 약 732개의 아미노산, 약 500개의 아미노산 내지 약 700개의 아미노산, 약 500개의 아미노산 내지 약 650개의 아미노산, 약 500개의 아미노산 내지 약 600개의 아미노산, 약 500개의 아미노산 내지 약 550개의 아미노산, 약 550개의 아미노산 내지 약 732개의 아미노산, 약 550개의 아미노산 내지 약 700개의 아미노산, 약 550개의 아미노산 내지 약 650개의 아미노산, 약 550개의 아미노산 내지 약 600개의 아미노산, 약 600개의 아미노산 내지 약 732개의 아미노산, 약 600개의 아미노산 내지 약 700개의 아미노산, 약 600개의 아미노산 내지 약 650개의 아미노산, 약 650개의 아미노산 내지 약 732개의 아미노산, 약 650개의 아미노산 내지 약 700개의 아미노산, 또는 약 700개의 아미노산 내지 약 732개의 아미노산)(예컨대, 야생형 인간 VEGFR-1로부터의 인접 서열(contiguous sequence)(예컨대, 야생형 인간 VEGFR-1(예컨대, 서열번호 27, 29, 31 또는 33)로부터의 세포외 영역 내에 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개)의 면역글로불린-유사 도메인을 포함하는 인접 서열, 또는 야생형 인간 VEGFR-1로부터의 인접 서열과 적어도 80%(예컨대, 적어도 82%, 적어도 84%, 적어도 86%, 적어도 88%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 94%, 적어도 96%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%) 동일한 서열, 예컨대, 서열번호 27, 29, 31 또는 33의 인접 서열과 적어도 80%(예컨대, 적어도 82%, 적어도 84%, 적어도 86%, 적어도 88%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 94%, 적어도 96%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%) 동일한 서열을 포함한다.

[0315] 일부 예에서, 가용성 VEGF 수용체는 VEGFR-2의 세포외 영역의 일부(예컨대, 약 20개의 아미노산 내지 약 745개의 아미노산, 또는 본 명세서에 기재된 이 범위 중 임의의 하위범위)(예컨대, 야생형 인간 VEGFR-2로부터의 인접 서열(예컨대, 야생형 인간 VEGFR-2로부터의 세포외 영역에서의 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개)의 면역글로불린-유사 도메인을 포함하는 인접 서열(예컨대, 서열번호 35) 또는 야생형 인간 VEGFR-2로부터의 인접 서열과 적어도 80%(예컨대, 적어도 82%, 적어도 84%, 적어도 86%, 적어도 88%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 94%, 적어도 96%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%) 동일한 서열, 예컨대, 서열번호 35에서의 인접 서열과 적어도 80%(예컨대, 적어도 82%, 적어도 84%, 적어도 86%, 적어도 88%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 94%, 적어도 96%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%) 동일한 서열)를 포함한다.

[0316] 일부 예에서, 가용성 VEGF 수용체는 VEGFR-1의 세포외 영역의 일부(예컨대, 본 명세서에 기재된 VEGFR-1의 세포외 영역의 임의의 일부) 및 VEGFR-2의 세포외 영역의 일부(예컨대, 본 명세서에 기재된 VEGFR-2의 세포외 영역의 임의의 일부)를 포함한다. 예를 들어, 가용성 VEGF 수용체는 야생형 인간 VEGFR-1로부터의 세포외 영역에 하나 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개)의 면역글로불린-유사 도메인 및 야생형 인간 VEGFR-2로부터의 세포외 영역에 하나 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개)의 면역글로불린-유사 도메인을 포함할 수 있다(예컨대, 애플리버셉트).

[0317] 일부 예에서, 가용성 VEGF 수용체는 VEGFR-3의 세포외 영역의 일부(예컨대, 약 20개의 아미노산 내지 약 751개의 아미노산, 또는 본 명세서에 기재된 이 범위 중 임의의 하위범위)(예컨대, 야생형 인간 VEGFR-3으로부터의 인접 서열(예컨대, 야생형 인간 VEGFR-3으로부터의 세포외 영역에 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개)의 면역글로불린-유사 도메인을 포함하는 인접 서열(예컨대, 서열번호 37, 39 또는 41), 또는 야생형 인간 VEGFR-3으로부터의 인접 서열과 적어도 80%(예컨대, 적어도 82%, 적어도 84%, 적어도 86%, 적어도 88%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 94%, 적어도 96%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%) 동일한 서열, 예컨대, 서열번호 37, 39 또는 41에서 인접 서열과 적어도 80%(예컨대, 적어도 82%, 적어도 84%, 적어도 86%, 적어도 88%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 94%, 적어도 96%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%) 동일한 서열)를 포함한다.

[0318] 상이한 포유동물 VEGFR-1, 상이한 포유동물 VEGFR-2 및 상이한 포유동물 VEGFR-3의 세포외 영역의 비제한적인 예가 본 명세서에 기재된다. 야생형 VEGF 수용체 단백질을 인코딩하는 단백질 및 뉴클레오타이드 서열의 비제한적인 예가 아래에 제시되어 있다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 종 사이에 보존된 아미노산의 치환은 단백질 기능의 변화를 초래할 가능성이 더 높은 반면, 종 사이에 보존되지 않은 아미노산 위치의 치환은 단백질의 기능에 영향을 줄 가능성이 더 적다.

[0319] 인간 염색체 위치 13q12.3에서 발견되는 VEGFR-1 유전자는 혈관내피 성장인자 수용체(VEGFR) 계열의 33 엑손 함유 구성원을 인코딩한다. 이 VEGFR 계열 구성원은 세포질 도메인 내에 7개의 면역글로불린(Ig)-유사 도메인, 막관통 세그먼트 및 티로신 키나제(TK) 도메인을 가진 세포외 리간드-결합 영역을 함유하는 수용체 티로신 키나제(RTK)이다. 이 단백질은 VEGF-A, VEGF-B 및 태반 성장 인자에 결합하고 혈관신생 및 맥관형성에 중요한 역할을 한다. 이 수용체의 발현은 혈관 내피 세포, 태반 영양막 세포 및 말초혈액 단핵구에서 발견된다. 이 유전자에 대해서 상이한 아이소형을 인코딩하는 다수의 전사 변이체가 발견되었다. 아이소형은 전장 막관통 수용체 아이소형 및 단축된 가용성 아이소형을 포함한다.

[0320] **예시적인 인간 VEGFR-1 아이소형 1 cDNA 서열(서열번호 26)**

ATCGAGGTCCGCGGGAGGCTCGGAGCGCGCCAGGCGGACACTCCTCTCGGCTCCTC
CCCGGCAGCGGCGGCGGCTCGGAGCGGGCTCCGGGGCTCGGGTGCAGCGGCCAGCG
GGCGCCTGGCGGCGAGGATTACCCGGGGAAGTGGTTGTCTCCTGGCTGGAGCCGCG
AGACGGGCGCTCAGGGCGCGGGGCCGGCGGCGGCGAACGAGAGGACGGACTCTGG
CGGCCGGGTCGTTGGCCGCGGGGAGCGCGGGCACCGGGCGAGCAGGCCGCGTCGCG
CTCACCATGGTCAGCTACTGGGACACCGGGGTCCTGCTGTGCGCGCTGCTCAGCTGT
CTGCTTCTCACAGGATCTAGTTCAGGTTCAAAATTAAAAGATCCTGAACTGAGTTTA
AAAGGCACCCAGCACATCATGCAAGCAGGCCAGACACTGCATCTCCAATGCAGGGG
GGAAGCAGCCCATAAATGGTCTTTGCCTGAAATGGTGAGTAAGGAAAGCGAAAGGC
TGAGCATAACTAAATCTGCCTGTGGAAGAAATGGCAAACAATTCTGCAGTACTTTAA

[0321]

[0322]

CCTTGAACACAGCTCAAGCAAACCACACTGGCTTCTACAGCTGCAAATATCTAGCTG
TACCTACTTCAAAGAAGAAGGAAACAGAATCTGCAATCTATATATTTATTAGTGATA
CAGGTAGACCTTTCGTAGAGATGTACAGTGAAATCCCCGAAATTATACACATGACTG
AAGGAAGGGAGCTCGTCATTCCCTGCCGGGTTACGTCACCTAACATCACTGTTACTT
TAAAAAAGTTTCCACTTGACACTTTGATCCCTGATGGAAAACGCATAATCTGGGACA
GTAGAAAGGGCTTCATCATATCAAATGCAACGTACAAAGAAATAGGGCTTCTGACC
TGTGAAGCAACAGTCAATGGGCATTTGTATAAGACAAACTATCTCACACATCGACA
AACCAATACAATCATAGATGTCCAAATAAGCACACCACGCCCAGTCAAATTACTTA
GAGGCCATACTCTTGTCCTCAATTGTACTGCTACCACTCCCTTGAACACGAGAGTTC
AAATGACCTGGAGTTACCCTGATGAAAAAAATAAGAGAGCTTCCGTAAGGCGACGA
ATTGACCAAAGCAATTCCCATGCCAACATATTCTACAGTGTTCTTACTATTGACAAA
ATGCAGAACAAAGACAAAGGACTTTATACTTGTCGTGTAAGGAGTGGACCATCATT
CAAATCTGTTAACACCTCAGTGCATATATATGATAAAGCATTCATCACTGTGAAACA
TCGAAAACAGCAGGTGCTTGAAACCGTAGCTGGCAAGCGGTCTTACCGGCTCTCTAT
GAAAGTGAAGGCATTTCCCTCGCCGGAAGTTGTATGGTTAAAAGATGGGTTACCTGC
GACTGAGAAATCTGCTCGCTATTTGACTCGTGGCTACTCGTTAATTATCAAGGACGT
AACTGAAGAGGATGCAGGGAATTATACAATCTTGCTGAGCATAAAACAGTCAAATG
TGTTTAAAAACCTCACTGCCACTCTAATTGTCAATGTGAAACCCCAGATTTACGAAA
AGGCCGTGTCATCGTTTCCAGACCCGGCTCTCTACCCACTGGGCAGCAGACAAATCC
TGACTTGTACCGCATATGGTATCCCTCAACCTACAATCAAGTGGTTCTGGCACCCCT
GTAACCATAATCATTCCGAAGCAAGGTGTGACTTTTGTTCCAATAATGAAGAGTCCT
TTATCCTGGATGCTGACAGCAACATGGGAAACAGAATTGAGAGCATCACTCAGCGC
ATGGCAATAATAGAAGGAAAGAATAAGATGGCTAGCACCTTGGTTGTGGCTGACTC
TAGAATTTCTGGAATCTACATTTGCATAGCTTCCAATAAAGTTGGGACTGTGGGAAG
AAACATAAGCTTTTATATCACAGATGTGCCAAATGGGTTTCATGTTAACTTGGAAAA
AATGCCGACGGAAGGAGAGGACCTGAAACTGTCTTGCACAGTTAACAAGTTCTTAT
ACAGAGACGTTACTTGGATTTTACTGCGGACAGTTAATAACAGAACAATGCACTACA
GTATTAGCAAGCAAAAAATGGCCATCACTAAGGAGCACTCCATCACTCTTAATCTTA
CCATCATGAATGTTTCCCTGCAAGATTCAGGCACCTATGCCTGCAGAGCCAGGAATG
TATACACAGGGGAAGAAATCCTCCAGAAGAAAGAAATTACAATCAGAGATCAGGA
AGCACCATACCTCCTGCGAAACCTCAGTGATCACACAGTGGCCATCAGCAGTTCCAC

CACTTTAGACTGTCATGCTAATGGTGTCCCCGAGCCTCAGATCACTTGGTTTAAAAA
CAACCACAAAATACAACAAGAGCCTGGAATTATTTTAGGACCAGGAAGCAGCACGC
TGTTTATTGAAAGAGTCACAGAAGAGGATGAAGGTGTCTATCACTGCAAAGCCACC
AACCAGAAGGGCTCTGTGGAAAGTTCAGCATACCTCACTGTTCAAGGAACCTCGGA
CAAGTCTAATCTGGAGCTGATCACTCTAACATGCACCTGTGTGGCTGCGACTCTCTT
CTGGCTCCTATTAACCCTCTTTATCCGAAAAATGAAAAGGTCTTCTTCTGAAATAAA
GACTGACTACCTATCAATTATAATGGACCCAGATGAAGTTCCTTTGGATGAGCAGTG
TGAGCGGCTCCCTTATGATGCCAGCAAGTGGGAGTTTGCCCGGGAGAGACTTAAACT
GGGCAAATCACTTGGAAGAGGGGCTTTTGGAAAAGTGGTTCAAGCATCAGCATTTG
GCATTAAGAAATCACCTACGTGCCGGACTGTGGCTGTGAAAATGCTGAAAGAGGGG
GCCACGGCCAGCGAGTACAAAGCTCTGATGACTGAGCTAAAAATCTTGACCCACAT
TGGCCACCATCTGAACGTGGTTAACCTGCTGGGAGCCTGCACCAAGCAAGGAGGGC
CTCTGATGGTGATTGTTGAATACTGCAAATATGGAAATCTCTCCAACTACCTCAAGA
GCAAACGTGACTTATTTTTTCTCAACAAGGATGCAGCACTACACATGGAGCCTAAGA
AAGAAAAAATGGAGCCAGGCCTGGAACAAGGCAAGAAACCAAGACTAGATAGCGT
CACCAGCAGCGAAAGCTTTGCGAGCTCCGGCTTTCAGGAAGATAAAAGTCTGAGTG
ATGTTGAGGAAGAGGAGGATTCTGACGGTTTCTACAAGGAGCCCATCACTATGGAA
GATCTGATTTCTTACAGTTTTCAAGTGGCCAGAGGCATGGAGTTCCTGTCTTCCAGA
AAGTGCATTCATCGGGACCTGGCAGCGAGAAACATTCTTTTATCTGAGAACAACGTG
GTGAAGATTTGTGATTTTGGCCTTGCCCGGGATATTTATAAGAACCCCGATTATGTG
AGAAAAGGAGATACTCGACTTCCTCTGAAATGGATGGCTCCTGAATCTATCTTTGAC
AAAATCTACAGCACCAAGAGCGACGTGTGGTCTTACGGAGTATTGCTGTGGGAAAT
CTTCTCCTTAGGTGGGTCTCCATACCCAGGAGTACAAATGGATGAGGACTTTTGCAG
TCGCCTGAGGGAAGGCATGAGGATGAGAGCTCCTGAGTACTCTACTCCTGAAATCTA
TCAGATCATGCTGGACTGCTGGCACAGAGACCCAAAAGAAAGGCCAAGATTTGCAG
AACTTGTGGAAAAACTAGGTGATTTGCTTCAAGCAAATGTACAACAGGATGGTAAA
GACTACATCCCAATCAATGCCATACTGACAGGAAATAGTGGGTTTACATACTCAACT
CCTGCCTTCTCTGAGGACTTCTTCAAGGAAAGTATTTCAGCTCCGAAGTTTAATTCAG
GAAGCTCTGATGATGTCAGATACGTAAATGCTTTCAAGTTCATGAGCCTGGAAAGAA
TCAAAACCTTTGAAGAACTTTTACCGAATGCCACCTCCATGTTTGATGACTACCAGG

[0323] GCGACAGCAGCACTCTGTTGGCCTCTCCCATGCTGAAGCGCTTCACCTGGACTGACA

[0324]

GCAAACCCAAGGCCTCGCTCAAGATTGACTTGAGAGTAACCAGTAAAAGTAAGGAG
TCGGGGCTGTCTGATGTCAGCAGGCCCAGTTTCTGCCATTCCAGCTGTGGGCACGTC
AGCGAAGGCAAGCGCAGGTTCACCTACGACCACGCTGAGCTGGAAAGGAAAATCGC
GTGCTGCTCCCCGCCCCCAGACTACAACTCGGTGGTCCTGTACTCCACCCCACCCAT
CTAGAGTTTGACACGAAGCCTTATTTCTAGAAGCACATGTGTATTTATACCCCCAGG
AAACTAGCTTTTGCCAGTATTATGCATATATAAGTTTACACCTTTATCTTTCCATGGG
AGCCAGCTGCTTTTTGTGATTTTTTTAATAGTGCTTTTTTTTTTTTGACTAACAAGAAT
GTAACTCCAGATAGAGAAATAGTGACAAGTGAAGAACACTACTGCTAAATCCTCAT
GTTACTCAGTGTTAGAGAAATCCTTCCTAAACCCAATGACTTCCCTGCTCCAACCCC
CGCCACCTCAGGGCACGCAGGACCAGTTTGATTGAGGAGCTGCACTGATCACCCAA
TGCATCACGTACCCCACTGGGCCAGCCCTGCAGCCCAAAACCCAGGGCAACAAGCC
CGTTAGCCCCAGGGATCACTGGCTGGCCTGAGCAACATCTCGGGAGTCCTCTAGCAG
GCCTAAGACATGTGAGGAGGAAAAGGAAAAAAAGCAAAAAGCAAGGGAGAAAAG
AGAAACCGGGAGAAGGCATGAGAAAGAATTTGAGACGCACCATGTGGGCACGGAG
GGGGACGGGGCTCAGCAATGCCATTTCAGTGGCTTCCCAGCTCTGACCCTTCTACAT
TTGAGGGCCCAGCCAGGAGCAGATGGACAGCGATGAGGGGACATTTTCTGGATTCT
GGGAGGCAAGAAAAGGACAAATATCTTTTTTGGAACTAAAGCAAATTTTAGAACTT
TACCTATGGAAGTGGTTCTATGTCCATTCTCATTCGTGGCATGTTTTGATTTGTAGCA
CTGAGGGTGGCACTCAACTCTGAGCCCATACTTTTGGCTCCTCTAGTAAGATGCACT
GAAAACTTAGCCAGAGTTAGGTTGTCTCCAGGCCATGATGGCCTTACACTGAAAATG
TCACATTCTATTTTGGGTATTAATATATAGTCCAGACACTTAACTCAATTTCTTGGTA
TTATTCTGTTTTGCACAGTTAGTTGTGAAAGAAAGCTGAGAAGAATGAAAATGCAGT
CCTGAGGAGAGGAGTTTTCTCCATATCAAAACGAGGGCTGATGGAGGAAAAAGGTC
AATAAGGTCAAGGGAAAACCCCGTCTCTATACCAACCAAACCAATTCACCAACACA
GTTGGGACCCAAAACACAGGAAGTCAGTCACGTTTCCTTTTCATTTAATGGGGATTC
CACTATCTCACACTAATCTGAAAGGATGTGGAAGAGCATTAGCTGGCGCATATTAAG
CACTTTAAGCTCCTTGAGTAAAAAGGTGGTATGTAATTTATGCAAGGTATTTCTCCA
GTTGGGACTCAGGATATTAGTTAATGAGCCATCACTAGAAGAAAAGCCCATTTTCAA
CTGCTTTGAAACTTGCCTGGGGTCTGAGCATGATGGGAATAGGGAGACAGGGTAGG
AAAGGGCGCCTACTCTTCAGGGTCTAAAGATCAAGTGGGCCTTGGATCGCTAAGCTG
GCTCTGTTTGATGCTATTTATGCAAGTTAGGGTCTATGTATTTATGATGTCTGCACCT

TCTGCAGCCAGTCAGAAGCTGGAGAGGCAACAGTGGATTGCTGCTTCTTGGGGAGA
AGAGTATGCTTCCTTTTATCCATGTAATTTAACTGTAGAACCTGAGCTCTAAGTAACC
GAAGAATGTATGCCTCTGTTCTTATGTGCCACATCCTTGTTTAAAGGCTCTCTGTATG
AAGAGATGGGACCGTCATCAGCACATTCCCTAGTGAGCCTACTGGCTCCTGGCAGC
GGCTTTTGTGGAAGACTCACTAGCCAGAAGAGAGGAGTGGGACAGTCCTCTCCACC
AAGATCTAAATCCAAACAAAAGCAGGCTAGAGCCAGAAGAGAGGACAAATCTTTGT
TCTTCCTCTTCTTTACATACGCAAACCACCTGTGACAGCTGGCAATTTTATAAATCAG
GTAACTGGAAGGAGGTTAAACACAGAAAAAAGAAGACCTCAGTCAATTCTCTACTT
TTTTTTTTTTTTCCAAATCAGATAATAGCCCAGCAAATAGTGATAACAAATAAAACC
TTAGCTATTCATGTCTTGATTTCAATAATTAATTCTTAATCATTAAGAGACCATAATA
AATACTCCTTTTCAAGAGAAAAGCAAAACCATTAGAATTGTTACTCAGCTCCTTCAA
ACTCAGGTTTGTAGCATACATGAGTCCATCCATCAGTCAAAGAATGGTTCCATCTGG
AGTCTTAATGTAGAAAGAAAAATGGAGACTTGTAATAATGAGCTAGTTACAAAGTG
CTTGTTCATTAAAATAGCACTGAAAATTGAAACATGAATTAACTGATAATATTCCAA
TCATTTGCCATTTATGACAAAAATGGTTGGCACTAACAAAGAACGAGCACTTCCTTT
CAGAGTTTCTGAGATAATGTACGTGGAACAGTCTGGGTGGAATGGGGCTGAAACCA
TGTGCAAGTCTGTGTCTTGTCAGTCCAAGAAGTGACACCGAGATGTTAATTTTAGGG
ACCCGTGCCTTGTTTCCTAGCCCACAAGAATGCAAACATCAAACAGATACTCGCTAG
CCTCATTTAAATTGATTAAAGGAGGAGTGCATCTTTGGCCGACAGTGGTGTAACTGT
ATGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGGGTGTATGTGTGTTTTGTGCA
TAACTATTTAAGGAAACTGGAATTTTAAAGTTACTTTTATACAAACCAAGAATATAT
GCTACAGATATAAGACAGACATGGTTTGGTCCTATATTTCTAGTCATGATGAATGTA
[0325] TTTTGTATACCATCTTCATATAATAAACTTCCAAAAACACA

[0326] 예시적인 인간 VEGFR-1 아이소형 1 전구체 아미노산 서열(서열번호 27)

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQCRGEAA
HKWSLPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGFYSCKYLAVPTSKK
KETESAIYIFISDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDG
KRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVKLL
RGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQ
[0327] NKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVK

AFPSPEVVWLKDGLPATEKSARYLTRGYSLIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLTA
TLIVNVKPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQPTIKWFWHPCNHNHSEARC
DFCSNNEESFILDADSNMGNRIESITQRMAIIEGKNKMASTLVVADSRISGIYICIASNKVG
TVGRNISFYITDVPNGFHVNLEKMPTEGEDLKLSCTVNKFLYRDVTWILLRTVNNRTMH
YSISKQKMAITKEHSITLNLTIMNVSLQDSGTYACRARNVYTGEEILQKKEITIRDQEAPY
LLRNLSDHTVAISSSTTLDCHANGVPEPQITWFKNNHKIQQEPGIILGPGSSTLFIERVTEE
DEGVYHCKATNQKGSVESSAYLTVQGTSDKSNLELITLTCTCVAATLFWLLLTLFIRKM
KRSSSEIKTDYLSIIMDPDEVPLDEQCERLPYDASKWEFARERLKLGKSLGRGAFGKVVQ
ASAFGIKKSPTCRTVAVKMLKEGATASEYKALMTELKILTHIGHHLNVVNLLGACTKQG
GPLMVIVEYCKYGNLSNYLKSKRDLFFLNKDAALHMEPKKEKMEPGLEQGKKPRLDSV
TSSESFASSGFQEDKSLSDVEEEEDSDGFYKEPITMEDLISYSFQVARGMEFLSSRKCIHR
DLAARNILLSENNVVKICDFGLARDIYKNPDYVRKGDTRLPLKWMAPESIFDKIYSTKSD
VWSYGVLLWEIFSLGGSPYPGVQMDEDFCSRLREGMRMRAPEYSTPEIYQIMLDCWHR
DPKERPRFAELVEKLGDLLQANVQQDGKDYIPINAILTGNSGFTYSTPAFSEDFFKESISA
PKFNSGSSDDVRYVNAFKFMSLERIKTFEELLPNATSMFDDYQGDSSTLLASPMLKRFT
WTDSKPKASLKIDLRVTSKSKESGLSDVSRPSFCHSSCGHVSEGKRRFTYDHAELERKIA
[0328] CCSPPPDYNSVVLYSTPPI

[0329] sFlt1 또는 sVEGFR-1로도 알려진 이 변이체 (2)는, 변이체 1과 비교하여, 3' 코딩 영역과 3' UTR이 상이하다. 인코딩된 가용성 단백질(아이소형 2)은 더 짧고 뚜렷한 C 말단을 가지며 아이소형 1의 막관통 및 세포질 영역을 결여한다.

[0330] **예시적인 인간 VEGFR-1 아이소형 2(sVEGFR-1로도 알려짐) cDNA 서열(서열번호 28)**

ATCGAGGTCCGCGGGAGGCTCGGAGCGCGCCAGGCGGACACTCCTCTCGGCTCCTC
CCCGGCAGCGGCGGCGGCTCGGAGCGGGCTCCGGGGCTCGGGTGCAGCGGCCAGCG
GGCGCCTGGCGGCGAGGATTACCCGGGGAAGTGGTTGTCTCCTGGCTGGAGCCGCG
AGACGGGCGCTCAGGGCGCGGGGCCGGCGGCGGCGAACGAGAGGACGGACTCTGG
CGGCCGGGTCGTTGGCCGCGGGGAGCGCGGGCACCGGGCGAGCAGGCCGCGTCGCG
CTCACCATGGTCAGCTACTGGGACACCGGGGTCCTGCTGTGCGCGCTGCTCAGCTGT
CTGCTTCTCACAGGATCTAGTTCAGGTTCAAAATTAAAAGATCCTGAACTGAGTTTA
[0331] AAAGGCACCCAGCACATCATGCAAGCAGGCCAGACACTGCATCTCCAATGCAGGGG

GGAAGCAGCCCATAAATGGTCTTTGCCTGAAATGGTGAGTAAGGAAAGCGAAAGGC
TGAGCATAACTAAATCTGCCTGTGGAAGAAATGGCAAACAATTCTGCAGTACTTTAA
CCTTGAACACAGCTCAAGCAAACCACACTGGCTTCTACAGCTGCAAATATCTAGCTG
TACCTACTTCAAAGAAGAAGGAAACAGAATCTGCAATCTATATATTTATTAGTGATA
CAGGTAGACCTTTCGTAGAGATGTACAGTGAAATCCCCGAAATTATACACATGACTG
AAGGAAGGGAGCTCGTCATTCCCTGCCGGGTTACGTCACCTAACATCACTGTTACTT
TAAAAAAGTTTCCACTTGACACTTTGATCCCTGATGGAAAACGCATAATCTGGGACA
GTAGAAAGGGCTTCATCATATCAAATGCAACGTACAAAGAAATAGGGCTTCTGACC
TGTGAAGCAACAGTCAATGGGCATTTGTATAAGACAAACTATCTCACACATCGACA
AACCAATACAATCATAGATGTCCAAATAAGCACACCACGCCCAGTCAAATTACTTA
GAGGCCATACTCTTGTCCTCAATTGTACTGCTACCACTCCCTTGAACACGAGAGTTC
AAATGACCTGGAGTTACCCTGATGAAAAAAATAAGAGAGCTTCCGTAAGGCGACGA
ATTGACCAAAGCAATTCCCATGCCAACATATTCTACAGTGTTCTTACTATTGACAAA
ATGCAGAACAAAGACAAAGGACTTTATACTTGTCGTGTAAGGAGTGGACCATCATT
CAAATCTGTTAACACCTCAGTGCATATATATGATAAAGCATTCATCACTGTGAAACA
TCGAAAACAGCAGGTGCTTGAAACCGTAGCTGGCAAGCGGTCTTACCGGCTCTCTAT
GAAAGTGAAGGCATTTCCCTCGCCGGAAGTTGTATGGTTAAAAGATGGGTTACCTGC
GACTGAGAAATCTGCTCGCTATTTGACTCGTGGCTACTCGTTAATTATCAAGGACGT
AACTGAAGAGGATGCAGGGAATTATACAATCTTGCTGAGCATAAAACAGTCAAATG
TGTTTAAAAACCTCACTGCCACTCTAATTGTCAATGTGAAACCCCAGATTTACGAAA
AGGCCGTGTCATCGTTTCCAGACCCGGCTCTCTACCCACTGGGCAGCAGACAAATCC
TGACTTGTACCGCATATGGTATCCCTCAACCTACAATCAAGTGGTTCTGGCACCCCT
GTAACCATAATCATTCCGAAGCAAGGTGTGACTTTTGTTCCAATAATGAAGAGTCCT
TTATCCTGGATGCTGACAGCAACATGGGAAACAGAATTGAGAGCATCACTCAGCGC
ATGGCAATAATAGAAGGAAAGAATAAGATGGCTAGCACCTTGGTTGTGGCTGACTC
TAGAATTTCTGGAATCTACATTTGCATAGCTTCCAATAAAGTTGGGACTGTGGGAAG
AAACATAAGCTTTTATATCACAGATGTGCCAAATGGGTTTCATGTTAACTTGGAAAA
AATGCCGACGGAAGGAGAGGACCTGAAACTGTCTTGCACAGTTAACAAGTTCTTAT
ACAGAGACGTTACTTGGATTTTACTGCGGACAGTTAATAACAGAACAATGCACTACA
GTATTAGCAAGCAAAAAATGGCCATCACTAAGGAGCACTCCATCACTCTTAATCTTA
[0332] CCATCATGAATGTTTCCCTGCAAGATTCAGGCACCTATGCCTGCAGAGCCAGGAATG

[0333]

TATACACAGGGGAAGAAATCCTCCAGAAGAAAGAAATTACAATCAGAGGTGAGCAC
TGCAACAAAAAGGCTGTTTTCTCTCGGATCTCCAAATTTAAAAGCACAAGGAATGAT
TGTACCACACAAAGTAATGTAAAACATTAAAGGACTCATTAAAAAGTAACAGTTGT
CTCATATCATCTTGATTTATTGTCACTGTTGCTAACTTTCAGGCTCGGAGGAGATGCT
CCTCCCAAAATGAGTTCGGAGATGATAGCAGTAATAATGAGACCCCCGGGCCCCAG
CTCTGGGCCCCCCATTCAGGCCGAGGGGGCTGCTCCGGGGGGCCGACTTGGTGCAC
GTTTGGATTTGGAGGATCCCTGCACTGCCTTCTCTGTGTTTGTTGCTCTTGCTGTTTTC
TCCTGCCTGATAAACAACAACTTGGGATGATCCTTTCCTTCCATTTTGATGCCAACCT
CTTTTTATTTTTAAGTGTTGAAGCTGCACAAACTGAATAATTTAAACAAATGCTGGTT
TCTGCCAAAGATGGACACGAATAAGTTAATTTTCCAGCTCAGAATGAGTACAGTTGA
ATTTGAGACTCTGTCGGACTTCTGCCTGGTTTTATTTGGGACTATTTCATCTGCTCTT
GATTTGTAAATAGCACCTGGATAGCAAGTTATAATGCTTATTTATTTGAAAATGCTTT
TTTTTTTTTTACGTTAAGCACATTTATCTTGAACTGGAGCTTCTAAAATGGGCCCCAG
GGGTGCAAGATGTTGGTGTAATTCAGAGATAGTAAAGGTTTATCGCAGTGTGAATTA
TAAGAGTCCATCCAAATCAACGTCCCCTCCCTCCTCTCATGCGATCCAGGTAATTAT
GCAGTTAGTGCCACAGTAGACTAGCCTAGCAAAGGGTTTGCTCCTTGCTGTCTCTGA
CTGCACCACACAGCTATTGATGGCAGCTGAAAGAAAGTGGATCATGCCTTAATTTTA
AATATTCCTGTCCTCTGGTTATTATTTTAAGGAACTTCATCATGTTAAAATGACAGCA
TTCAAAGGTGTACCACAATCAATTTATCAAGGAAATAAAGGCTATTGTAACCAGAG
ATTTAATGCATTCTTCTAAATGTAAATTTAAAATTTGCCCTTTAAAAAAGTCCACTTT
CCCCATATGCAAATGTTAATAGGATTTTTATGGGGATTAAGAAGCGGCAAAACTACA
GAAGCAGAATTCAAAGTAATTTAAAAAATACACACCAGTTTTAAATCAAGAGAAGT
TGTAATCTCTTGTTTTAAGCTTGCGTTTGAGGGAAAATGACTTTTTCACCAATTTAAT
ATGCATTGTTCTGTTGTTTTTATTTATGATTGATCATTATATGTGACTTGCATAAACT
ATTTAAAAAAAAAAAACTATAATGACCAAAATAGCCATGGCTGAGAAACACAGTGGC
TGGGCAGTTCAATAGGAGGTGACAATATGACAACTTCTCAAGCTTGGGAACTCACC
AGACTGTTTCCTCCTTTAGGTAACAGATTCTGTCCCACGGCTAAACTTGTCTTTCACG
TGGGAATTGCTTTTGTCAAACGTGAAAGAGTAAACAATAGCATTTCCCCAGAATGCC
AGTTTTATGGAGCCCCAAATGCTCTGAAAACAATTAGTAACCTGGAAGTTGTCAGCC
CAAAGGAAAGAAAAATCAATTGTATCTTGAAATTTTACCTATGGCTCTTTGGCCTGG
CTTCTTTGTTCATTATAAGTTAGTGTGTTCCTTCAGGAAACAATGCCTTAATACCATA

GAACATGGGGGCCTTAATAGTTGCTAACATTAAAAAAGCAAACAGAATGATTGAGG
GATCCTTATGAAAACAAAATGGTGAATTGGACATGCAGAACCTACCATTTCCTTCCC
CTGTTTGCAATTTTTGTGGGGAGGGGAGGATGTTAGTATTTACAAAAGATGATTTTA
AGAACTTCCAAGAGATGAGTTTAAGAATTCCATAGAGTATTAGTTGTTCACTGTGTA
ATTAATCCTTCCGGAGAGTCTTTTTTTTTTTTTTTAAAGAAACTTTTGGGTGGGTTTTG
TTTTTTATTAGTTACCCTAGGGGTATGTTACCCTGGGGTATGAAGGGAGGTGAAGAT
AACGGAGGGGGGAGAAAAAAAAAAGGAGAAAAAAGGAGCCTAAAATGGGGAATA
ATTGAAATGGAACAGGGGGGTGTGAGGCTGGTTCCTCAGTCCCCATTCCAAACGGAG
GATAGAAGCTGTGTATTTATGTGACCTGGCAGATCTCTGGGGCCATAACACTGAAAA
GTGAAAGAACCTGGTGGGCAGCTATCTTTGGCTACTGATAACCAGCAGAAATGTCTG
TTAATTCTGATTTTCTCAATTTGAAGGGATCAGCTACACTGTTAAATTTTGGAAAGCC
ACTACCTACTTCCATCAAGTAACTTAGGTTTCGAAATATGGGTTCAACGCACCTCCC
TTATTCAAAATGTCAAAATAGATTATTATAATGTATAAAGTAAGAATTGACAAAATA
TGATTCTTGGGTTGATTGGTCATTTAGAAACTAGCCAAAAGTGAGACTTTTAATGTA
GAACATTTTTCAGAAATGGGTACAAAGAAAAATGCATATTACTGTATATTTCAGAGT
GTTTATGTGAACCTTGTATTTAATTGAGAGTCCCATGTACGTTCTGCAGCCTTTTTGC
TGCTTCTATCATCTGAAGTTTGTGTAGTACAAATAAGGCCTTTGGGATTCTTAATGAC
ATTTATGTTAAAATGTTCTCTTCTCTTTAAACACCGTTTTCCAATCCACCTGTCAGGG
AGTCCAAATCGTGTCTGTGTTGATGATGCTATACTTTGTAGCTAGAAAAACAATTTT
AGTGTTGTGGGCTCTGTATTCAGACTTCCTTTTTACAAGACCGATGGGCAGTGATAG
ATTATTTTATCATATTTAATGCATGGGAAATAGTGTGCTGAGGAAGCTATTAAAAGT
ATAACTCAGTGAATTGGGTCTGAGTTTTAAATGAGATATTTCAAAATTGGCTTGCCA
CTGTAAAAGCGACTAAATAATAATATGATACTGTTCTTTATGATCTTGTCATGTTTCA
CTGATATGTTTGGGGTCTTCACTATGTAAAAAATGTCAAAATTGTAATGAGCAAGCA
TGTACAAGTAGTCGTAAATCAAAGGTTTTAAACAGGACTGCATTTTCAATTAGGAAA
AGCTGTTTGGCAGATAGCATCCAATGCAAAAACAGAAATATCGTAACGTTCTGCTTA
GTGGGCAAGATAAGATAGGAAAGACATGCTCAAAGAGGCAAAAGAATCATTGCTAT
CATTCATTCTACACTAGTTTGAAGAAGTTTTTGTACATCAGAGCACTTCCTTCAGCAC
ACTTTTTTGCCTTCAGATTTCATTTTTTATAAAATGAGAAGACTAATGATAAACTGTA
GAAATCAAAATTTATTGAGAAATCTGTTTCTCCTAACAGATAGTAACCCTGCCATGA
[0334] TATACTACTTCAACAATGTTATAAAATTTATGTGATAATATACATTTTAACCTGGGAT

TTCTAAATTGCTTTAACAAATGCTAATCCTGAGAGTTGCCCTGCAGGACTCAAAAGG
GAAAGGTTTTGGGACGTGGCAGAACCCTGCAGGGACATGGAATTAAGGCCATTGCA
ATGTATCATCTTTGTAGCATTGTCATCACTCCTAAGCTGCCTTCACAGTTTTAGTACA
CTAAGATGAGGAAATCGAAAATGGGCAGAGAAAGCTCATACTGTATAATTGAAGAC
AGTGACAGAGAACGTGTCAGTTATGCCAAAACTCTTTTGATTTCTGTTCCAGGATTT
CCAACAAGAGGGGAAAGGAATGACTTGGGAGGGTGGGAAAGACATTAGGAGTTGT
TTTTATTTTTTACCTTGGAAGCTTTAGCTACCAATCCAGTACCCTCCTAACTAGAATG
TATACACATCAGCAGGACTGACTGACTACTTCATTAGAGATATACTGTACTCATTGG
GGGCCTTGGGGGTACTGCTGTTCTTATGTGGGATTTTAATGTTGTAATGTATTGCATC
TTAATGTATTGAATTCATTTTGTTGTACTATATTGGTTGGCATTTTATTAAAATAAAT
TGTATTGTATCATATTTGTATGTTTTAAGAGAAAATAATATAAAATACAATATTTGTA
CTATTATATAGTGCAAAAACTACAAATCTGTGCCTCTGCCTCTTGAATTAATTCTTTG
GTTGCTTGCATTTGGGAAGGGAATGGAGAAAGGAAAGAACCAATAAAGCTTTCAAA
[0335] GTTCAAGAAA

[0336] 예시적인 인간 VEGFR-1 아이소형 2(sVEGFR-1로도 알려짐) 전구체 아미노산 서열(서열번호 29)

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQCRGEAA
HKWSLPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGFYSCKYLAVPTSKK
KETESAIYIFISDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDG
KRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVKLL
RGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQ
NKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVK
AFPSPEVVWLKDGLPATEKSARYLTRGYSLIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLTA
TLIVNVKPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQPTIKWFWHPCNHNHSEARC
DFCSNNEESFILDADSNMGNRIESITQRMAIIEGKNKMASTLVVADSRISGIYICIASNKVG
TVGRNISFYITDVPNGFHVNLEKMPTEGEDLKLSCTVNKFLYRDVTWILLRTVNNRTMH
YSISKQKMAITKEHSITLNLTIMNVSLQDSGTYACRARNVYTGEEILQKKEITIRGEHCNK
KAVFSRISKFKSTRNDCTTQSNVKH

[0337]

[0338] 이 변이체 (3)은, 변이체 1과 비교하여, 3' 코딩 영역 및 3' UTR이 상이하다. 인코딩된 가용성 단백질(아이소형 3)은 더 짧고 뚜렷한 C 말단을 가지며 아이소형 1의 막관통 및 세포질 영역을 결여한다.

[0339] 예시적인 인간 VEGFR-1 아이소형 3 cDNA 서열(서열번호 30)

ATCGAGGTCCGCGGGAGGCTCGGAGCGCGCCAGGCGGACACTCCTCTCGGCTCCTC
CCCGGCAGCGGCGGCGGCTCGGAGCGGGCTCCGGGGCTCGGGTGCAGCGGCCAGCG
GGCGCCTGGCGGCGAGGATTACCCGGGGAAGTGGTTGTCTCCTGGCTGGAGCCGCG
AGACGGGCGCTCAGGGCGCGGGGCCGGCGGCGGCGAACGAGAGGACGGACTCTGG
CGGCCGGGTCGTTGGCCGCGGGGAGCGCGGGCACCGGGCGAGCAGGCCGCGTCGCG
CTCACCATGGTCAGCTACTGGGACACCGGGGTCCTGCTGTGCGCGCTGCTCAGCTGT
CTGCTTCTCACAGGATCTAGTTCAGGTTCAAAATTAAAAGATCCTGAACTGAGTTTA
AAAGGCACCCAGCACATCATGCAAGCAGGCCAGACACTGCATCTCCAATGCAGGGG
GGAAGCAGCCCATAAATGGTCTTTGCCTGAAATGGTGAGTAAGGAAAGCGAAAGGC
TGAGCATAACTAAATCTGCCTGTGGAAGAAATGGCAAACAATTCTGCAGTACTTTAA
CCTTGAACACAGCTCAAGCAAACCACACTGGCTTCTACAGCTGCAAATATCTAGCTG
TACCTACTTCAAAGAAGAAGGAAACAGAATCTGCAATCTATATATTTATTAGTGATA
CAGGTAGACCTTTCGTAGAGATGTACAGTGAAATCCCCGAAATTATACACATGACTG
AAGGAAGGGAGCTCGTCATTCCCTGCCGGGTTACGTCACCTAACATCACTGTTACTT
TAAAAAAGTTTCCACTTGACACTTTGATCCCTGATGGAAAACGCATAATCTGGGACA
GTAGAAAGGGCTTCATCATATCAAATGCAACGTACAAAGAAATAGGGCTTCTGACC
TGTGAAGCAACAGTCAATGGGCATTTGTATAAGACAAACTATCTCACACATCGACA
AACCAATACAATCATAGATGTCCAAATAAGCACACCACGCCCAGTCAAATTACTTA
GAGGCCATACTCTTGTCCTCAATTGTACTGCTACCACTCCCTTGAACACGAGAGTTC
AAATGACCTGGAGTTACCCTGATGAAAAAAATAAGAGAGCTTCCGTAAGGCGACGA
ATTGACCAAAGCAATTCCCATGCCAACATATTCTACAGTGTTCTTACTATTGACAAA
ATGCAGAACAAAGACAAAGGACTTTATACTTGTCGTGTAAGGAGTGGACCATCATT
CAAATCTGTTAACACCTCAGTGCATATATATGATAAAGCATTCATCACTGTGAAACA
TCGAAAACAGCAGGTGCTTGAAACCGTAGCTGGCAAGCGGTCTTACCGGCTCTCTAT
GAAAGTGAAGGCATTTCCCTCGCCGGAAGTTGTATGGTTAAAAGATGGGTTACCTGC
GACTGAGAAATCTGCTCGCTATTTGACTCGTGGCTACTCGTTAATTATCAAGGACGT
AACTGAAGAGGATGCAGGGAATTATACAATCTTGCTGAGCATAAAACAGTCAAATG

[0340]

TGTTTAAAAACCTCACTGCCACTCTAATTGTCAATGTGAAACCCCAGATTTACGAAA
AGGCCGTGTCATCGTTTCCAGACCCGGCTCTCTACCCACTGGGCAGCAGACAAATCC
TGACTTGTACCGCATATGGTATCCCTCAACCTACAATCAAGTGGTTCTGGCACCCCT
GTAACCATAATCATTCCGAAGCAAGGTGTGACTTTTGTTCCAATAATGAAGAGTCCT
TTATCCTGGATGCTGACAGCAACATGGGAAACAGAATTGAGAGCATCACTCAGCGC
ATGGCAATAATAGAAGGAAAGAATAAGATGGCTAGCACCTTGGTTGTGGCTGACTC
TAGAATTTCTGGAATCTACATTTGCATAGCTTCCAATAAAGTTGGGACTGTGGGAAG
AAACATAAGCTTTTATATCACAGATGTGCCAAATGGGTTTCATGTTAACTTGGAAAA
AATGCCGACGGAAGGAGAGGACCTGAAACTGTCTTGCACAGTTAACAAGTTCTTAT
ACAGAGACGTTACTTGGATTTTACTGCGGACAGTTAATAACAGAACAATGCACTACA
GTATTAGCAAGCAAAAAATGGCCATCACTAAGGAGCACTCCATCACTCTTAATCTTA
CCATCATGAATGTTTCCCTGCAAGATTCAGGCACCTATGCCTGCAGAGCCAGGAATG
TATACACAGGGGAAGAAATCCTCCAGAAGAAAGAAATTACAATCAGAGATCAGGA
AGCACCATACCTCCTGCGAAACCTCAGTGATCACACAGTGGCCATCAGCAGTTCCAC
CACTTTAGACTGTCATGCTAATGGTGTCCCCGAGCCTCAGATCACTTGGTTTAAAAA
CAACCACAAAATACAACAAGAGCCTGAACTGTATACATCAACGTCACCATCGTCAT
CGTCATCATCACCATTGTCATCATCATCATCATCGTCATCATCATCATCATCATAGCT
ATCATCATTATCATCATCATCATCATCATCATCATAGCTACCATTTATTGAAAACTAT
TATGTGTCAACTTCAAAGAACTTATCCTTTAGTTGGAGAGCCAAGACAATCATAACA
ATAACAAATGGCCGGGCATGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGC
CAAGGCAGGTGGATCATTTGAGGTCAGGAGTTCAAGACCAGCCTGACCAAGATGGT
GAAATGCTGTCTCTATTAAAAATACAAAATTAGCCAGGCATGGTGGCTCATGCCTGT
AATGCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGACAGGAGAATCACTTGAACCCAGGAGGCAGA
GGTTGCAGGGAGCCGAGATCGTGTACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAAGAGCGAAA
CTCCGTCTCAAAAAACAAATAAATAAATAAATAAATAAACAGACAAAATTCACTTT
[0341] TTATTCTATTAAACTTAACATACATGCATTAA

[0342] 예시적인 인간 VEGFR-1 아이소형 3 cDNA 서열(서열번호 31)

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQCRGEAA
HKWSLPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGFYSCKYLAVPTSKK
KETESAIYIFISDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDG
[0343] KRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVKLL

RGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQ
NKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVK
AFPSPEVVWLKDGLPATEKSARYLTRGYSLIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLTA
TLIVNVKPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQPTIKWFWHPCNHNHSEARC
DFCSNNEESFILDADSNMGNRIESITQRMAIIEGKNKMASTLVVADSRISGIYICIASNKVG
TVGRNISFYITDVPNGFHVNLEKMPTEGEDLKLSCTVNKFLYRDVTWILLRTVNNRTMH
YSISKQKMAITKEHSITLNLTIMNVSLQDSGTYACRARNVYTGEEILQKKEITIRDQEAPY
LLRNLSDHTVAISSSTTLDCHANGVPEPQITWFKNNHKIQQEPELYTSTSPSSSSSPLSSS
[0344] SSSSSSSSS

[0345] 이 변이체 (4)는, 변이체 1과 비교하여, 3' 코딩 영역과 3' UTR이 상이하다. 인코딩된 가용성 단백질(아이소형 4)은 더 짧고 뚜렷한 C 말단을 가지며 아이소형 1의 막관통 및 세포질 영역을 결여한다.

[0346] 예시적인 인간 VEGFR-1 아이소형 4 cDNA 서열(서열번호 32)

ATCGAGGTCCGCGGGAGGCTCGGAGCGCGCCAGGCGGACACTCCTCTCGGCTCCTC
CCCGGCAGCGGCGGCGGCTCGGAGCGGGCTCCGGGGCTCGGGTGCAGCGGCCAGCG
GGCGCCTGGCGGCGAGGATTACCCGGGGAAGTGGTTGTCTCCTGGCTGGAGCCGCG
AGACGGGCGCTCAGGGCGCGGGGCCGGCGGCGGCGAACGAGAGGACGGACTCTGG
CGGCCGGGTCGTTGGCCGCGGGGAGCGCGGGCACCGGGCGAGCAGGCCGCGTCGCG
CTCACCATGGTCAGCTACTGGGACACCGGGGTCCTGCTGTGCGCGCTGCTCAGCTGT
CTGCTTCTCACAGGATCTAGTTCAGGTTCAAAATTAAAAGATCCTGAACTGAGTTTA
AAAGGCACCCAGCACATCATGCAAGCAGGCCAGACACTGCATCTCCAATGCAGGGG
GGAAGCAGCCCATAAATGGTCTTTGCCTGAAATGGTGAGTAAGGAAAGCGAAAGGC
TGAGCATAACTAAATCTGCCTGTGGAAGAAATGGCAAACAATTCTGCAGTACTTTAA
CCTTGAACACAGCTCAAGCAAACCACACTGGCTTCTACAGCTGCAAATATCTAGCTG
TACCTACTTCAAAGAAGAAGGAAACAGAATCTGCAATCTATATATTTATTAGTGATA
CAGGTAGACCTTTCGTAGAGATGTACAGTGAAATCCCCGAAATTATACACATGACTG
AAGGAAGGGAGCTCGTCATTCCCTGCCGGGTTACGTCACCTAACATCACTGTTACTT
TAAAAAAGTTTCCACTTGACACTTTGATCCCTGATGGAAAACGCATAATCTGGGACA
GTAGAAAGGGCTTCATCATATCAAATGCAACGTACAAAGAAATAGGGCTTCTGACC
[0347] TGTGAAGCAACAGTCAATGGGCATTTGTATAAGACAAACTATCTCACACATCGACA

AACCAATACAATCATAGATGTCCAAATAAGCACACCACGCCCAGTCAAATTACTTA
GAGGCCATACTCTTGTCCTCAATTGTACTGCTACCACTCCCTTGAACACGAGAGTTC
AAATGACCTGGAGTTACCCTGATGAAAAAAATAAGAGAGCTTCCGTAAGGCGACGA
ATTGACCAAAGCAATTCCCATGCCAACATATTCTACAGTGTTCTTACTATTGACAAA
ATGCAGAACAAAGACAAAGGACTTTATACTTGTCGTGTAAGGAGTGGACCATCATT
CAAATCTGTTAACACCTCAGTGCATATATATGATAAAGCATTCATCACTGTGAAACA
TCGAAAACAGCAGGTGCTTGAAACCGTAGCTGGCAAGCGGTCTTACCGGCTCTCTAT
GAAAGTGAAGGCATTTCCCTCGCCGGAAGTTGTATGGTTAAAAGATGGGTTACCTGC
GACTGAGAAATCTGCTCGCTATTTGACTCGTGGCTACTCGTTAATTATCAAGGACGT
AACTGAAGAGGATGCAGGGAATTATACAATCTTGCTGAGCATAAAACAGTCAAATG
TGTTTAAAAACCTCACTGCCACTCTAATTGTCAATGTGAAACCCCAGATTTACGAAA
AGGCCGTGTCATCGTTTCCAGACCCGGCTCTCTACCCACTGGGCAGCAGACAAATCC
TGACTTGTACCGCATATGGTATCCCTCAACCTACAATCAAGTGGTTCTGGCACCCCT
GTAACCATAATCATTCCGAAGCAAGGTGTGACTTTTGTTCCAATAATGAAGAGTCCT
TTATCCTGGATGCTGACAGCAACATGGGAAACAGAATTGAGAGCATCACTCAGCGC
ATGGCAATAATAGAAGGAAAGAATAAGCTTCCACCAGCTAACAGTTCTTTCATGTTG
[0348] CCACCTACAAGCTTCTCTTCCAACTACTTCCATTTCCTTCCGTGA

[0349] 예시적인 인간 VEGFR-1 아이소형 4 cDNA 서열(서열번호 33)

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQCRGEAA
HKWSLPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGFYSCKYLAVPTSKK
KETESAIYIFISDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDG
KRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVKLL
RGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQ
NKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVK
AFPSPEVVWLKDGLPATEKSARYLTRGYSLIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLTA
TLIVNVKPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQPTIKWFWHPCNHNHSEARC
DFCSNNEESFILDADSNMGNRIESITQRMAIIEGKNKLPPANSSFMLPPTSFSSNYFHFLP

[0350]

[0351] 인간 염색체 위치 4q12에서 발견되는 VEGFR-2 유전자는 혈관내피 성장인자 수용체 계열(VEGFR)의 30 엑손 함유 구성원을 인코딩하고, VEGF-A에 대한 수용체를 인코딩하는 2개의 유전자 중 하나이다. 키나제 삽입 도메인 수용체로 알려진 이 수용체는 유형 III 수용체 티로신 키나제이다. 이것은 VEGF-A 유도 내피 세포 증식, 생존, 이동, 관 형태 형성 및 발아의 주요 매개체로서 기능한다. 이 수용체의 신호 전달 및 이송능은 Rab GTPase, P2Y 퓨린 뉴클레오타이드 수용체, 인테그린 알파V베타3, T-세포 단백질 티로신 포스파타제 등을 비롯한 여러 인자에 의해 조절된다.

[0352] 예시적인 인간 VEGFR-2 cDNA 서열(서열번호 34)

ACTGAGTCCCGGGACCCCGGGAGAGCGGTCAATGTGTGGTCGCTGCGTTTCCTCTGC
CTGCGCCGGGCATCACTTGCGCGCCGCAGAAAGTCCGTCTGGCAGCCTGGATATCCT
CTCCTACCGGCACCCGCAGACGCCCCTGCAGCCGCGGTCGGCGCCCGGGCTCCCTAG
CCCTGTGCGCTCAACTGTCCTGCGCTGCGGGGTGCCGCGAGTTCCACCTCCGCGCCT
CCTTCTCTAGACAGGCGCTGGGAGAAAGAACCGGCTCCCGAGTTCTGGGCATTTCGC
CCGGCTCGAGGTGCAGGATGCAGAGCAAGGTGCTGCTGGCCGTCGCCCTGTGGCTC
TGCGTGGAGACCCGGGCCGCCTCTGTGGGTTTGCCTAGTGTTTCTCTTGATCTGCCCA
GGCTCAGCATACAAAAAGACATACTTACAATTAAGGCTAATACAACTCTTCAAATTA
CTTGCAGGGGACAGAGGGACTTGGACTGGCTTTGGCCCAATAATCAGAGTGGCAGT
GAGCAAAGGGTGGAGGTGACTGAGTGCAGCGATGGCCTCTTCTGTAAGACACTCAC
AATTCCAAAAGTGATCGGAAATGACACTGGAGCCTACAAGTGCTTCTACCGGGAAA
CTGACTTGGCCTCGGTCATTTATGTCTATGTTCAAGATTACAGATCTCCATTTATTGC
TTCTGTTAGTGACCAACATGGAGTCGTGTACATTACTGAGAACAAAAACAAAACTGT
GGTGATTCCATGTCTCGGGTCCATTTCAAATCTCAACGTGTCACTTTGTGCAAGATAC
CCAGAAAAGAGATTTGTTCCTGATGGTAACAGAATTTCCTGGGACAGCAAGAAGGG
CTTTACTATTCCCAGCTACATGATCAGCTATGCTGGCATGGTCTTCTGTGAAGCAAA
AATTAATGATGAAAGTTACCAGTCTATTATGTACATAGTTGTCGTTGTAGGGTATAG
GATTTATGATGTGGTTCTGAGTCCGTCTCATGGAATTGAACTATCTGTTGGAGAAAA
GCTTGTCTTAAATTGTACAGCAAGAACTGAACTAAATGTGGGGATTGACTTCAACTG
GGAATACCCTTCTTCGAAGCATCAGCATAAGAAACTTGTAAACCGAGACCTAAAAA
CCCAGTCTGGGAGTGAGATGAAGAAATTTTTGAGCACCTTAACTATAGATGGTGTAA
CCCGGAGTGACCAAGGATTGTACACCTGTGCAGCATCCAGTGGGCTGATGACCAAG
AAGAACAGCACATTTGTCAGGGTCCATGAAAAACCTTTTGTTGCTTTTGGAAGTGGC
ATGGAATCTCTGGTGGAAGCCACGGTGGGGGGAGCGTGTCAGAATCCCTGCGAAGTA
CCTTGGTTACCCACCCCCAGAAATAAAATGGTATAAAAATGGAATACCCCTTGAGTC

[0353] CAATCACACAATTAAAGCGGGGCATGTACTGACGATTATGGAAGTGAGTGAAAGAG

ACACAGGAAATTACACTGTCATCCTTACCAATCCCATTTCAAAGGAGAAGCAGAGC
CATGTGGTCTCTCTGGTTGTGTATGTCCCACCCCAGATTGGTGAGAAATCTCTAATCT
CTCCTGTGGATTCCTACCAGTACGGCACCACTCAAACGCTGACATGTACGGTCTATG
CCATTCCTCCCCCGCATCACATCCACTGGTATTGGCAGTTGGAGGAAGAGTGCGCCA
ACGAGCCCAGCCAAGCTGTCTCAGTGACAAACCCATACCCTTGTGAAGAATGGAGA
AGTGTGGAGGACTTCCAGGGAGGAAATAAAATTGAAGTTAATAAAAATCAATTTGC
TCTAATTGAAGGAAAAAACAAAACTGTAAGTACCCTTGTTATCCAAGCGGCAAATG
TGTCAGCTTTGTACAAATGTGAAGCGGTCAACAAAGTCGGGAGAGGAGAGAGGGTG
ATCTCCTTCCACGTGACCAGGGGTCCTGAAATTACTTTGCAACCTGACATGCAGCCC
ACTGAGCAGGAGAGCGTGTCTTTGTGGTGCACTGCAGACAGATCTACGTTTGAGAAC
CTCACATGGTACAAGCTTGGCCCACAGCCTCTGCCAATCCATGTGGGAGAGTTGCCC
ACACCTGTTTGCAAGAACTTGGATACTCTTTGGAAATTGAATGCCACCATGTTCTCT
AATAGCACAAATGACATTTTGATCATGGAGCTTAAGAATGCATCCTTGCAGGACCAA
GGAGACTATGTCTGCCTTGCTCAAGACAGGAAGACCAAGAAAAGACATTGCGTGGT
CAGGCAGCTCACAGTCCTAGAGCGTGTGGCACCCACGATCACAGGAAACCTGGAGA
ATCAGACGACAAGTATTGGGGAAAGCATCGAAGTCTCATGCACGGCATCTGGGAAT
CCCCCTCCACAGATCATGTGGTTTAAAGATAATGAGACCCTTGTAGAAGACTCAGGC
ATTGTATTGAAGGATGGGAACCGGAACCTCACTATCCGCAGAGTGAGGAAGGAGGA
CGAAGGCCTCTACACCTGCCAGGCATGCAGTGTTCTTGGCTGTGCAAAAGTGGAGGC
ATTTTTCATAATAGAAGGTGCCCAGGAAAAGACGAACTTGGAAATCATTATTCTAGT
AGGCACGGCGGTGATTGCCATGTTCTTCTGGCTACTTCTTGTCATCATCCTACGGACC
GTTAAGCGGGCCAATGGAGGGGAACTGAAGACAGGCTACTTGTCCATCGTCATGGA
TCCAGATGAACTCCCATTGGATGAACATTGTGAACGACTGCCTTATGATGCCAGCAA
ATGGGAATTCCCCAGAGACCGGCTGAAGCTAGGTAAGCCTCTTGGCCGTGGTGCCTT
TGGCCAAGTGATTGAAGCAGATGCCTTTGGAATTGACAAGACAGCAACTTGCAGGA
CAGTAGCAGTCAAAATGTTGAAAGAAGGAGCAACACACAGTGAGCATCGAGCTCTC
ATGTCTGAACTCAAGATCCTCATTCATATTGGTCACCATCTCAATGTGGTCAACCTTC
TAGGTGCCTGTACCAAGCCAGGAGGGCCACTCATGGTGATTGTGGAATTCTGCAAAT
TTGGAAACCTGTCCACTTACCTGAGGAGCAAGAGAAATGAATTTGTCCCCTACAAGA
CCAAAGGGGCACGATTCCGTCAAGGGAAAGACTACGTTGGAGCAATCCCTGTGGAT

[0354] CTGAAACGGCGCTTGGACAGCATCACCAGTAGCCAGAGCTCAGCCAGCTCTGGATT

TGTGGAGGAGAAGTCCCTCAGTGATGTAGAAGAAGAGGAAGCTCCTGAAGATCTGT
ATAAGGACTTCCTGACCTTGGAGCATCTCATCTGTTACAGCTTCCAAGTGGCTAAGG
GCATGGAGTTCTTGGCATCGCGAAAGTGTATCCACAGGGACCTGGCGGCACGAAAT
ATCCTCTTATCGGAGAAGAACGTGGTTAAAATCTGTGACTTTGGCTTGGCCCGGGAT
ATTTATAAAGATCCAGATTATGTCAGAAAAGGAGATGCTCGCCTCCCTTTGAAATGG
ATGGCCCCAGAAACAATTTTTGACAGAGTGTACACAATCCAGAGTGACGTCTGGTCT
TTTGGTGTTTTGCTGTGGGAAATATTTTCCTTAGGTGCTTCTCCATATCCTGGGGTAA
AGATTGATGAAGAATTTTGTAGGCGATTGAAAGAAGGAACTAGAATGAGGGCCCCT
GATTATACTACACCAGAAATGTACCAGACCATGCTGGACTGCTGGCACGGGGAGCC
CAGTCAGAGACCCACGTTTTCAGAGTTGGTGGAACATTTGGGAAATCTCTTGCAAGC
TAATGCTCAGCAGGATGGCAAAGACTACATTGTTCTTCCGATATCAGAGACTTTGAG
CATGGAAGAGGATTCTGGACTCTCTCTGCCTACCTCACCTGTTTCCTGTATGGAGGA
GGAGGAAGTATGTGACCCCAAATTCCATTATGACAACACAGCAGGAATCAGTCAGT
ATCTGCAGAACAGTAAGCGAAAGAGCCGGCCTGTGAGTGTAAAAACATTTGAAGAT
ATCCCGTTAGAAGAACCAGAAGTAAAAGTAATCCCAGATGACAACCAGACGGACAG
TGGTATGGTTCTTGCCTCAGAAGAGCTGAAAACTTTGGAAGACAGAACCAAATTATC
TCCATCTTTTGGTGGAATGGTGCCCAGCAAAAGCAGGGAGTCTGTGGCATCTGAAGG
CTCAAACCAGACAAGCGGCTACCAGTCCGGATATCACTCCGATGACACAGACACCA
CCGTGTACTCCAGTGAGGAAGCAGAACTTTTAAAGCTGATAGAGATTGGAGTGCAA
ACCGGTAGCACAGCCCAGATTCTCCAGCCTGACTCGGGGACCACACTGAGCTCTCCT
CCTGTTTAAAAGGAAGCATCCACACCCCCAACTCCTGGACATCACATGAGAGGTGCT
GCTCAGATTTTCAAGTGTTGTTCTTTCCACCAGCAGGAAGTAGCCGCATTTGATTTTC
ATTTCGACAACAGAAAAAGGACCTCGGACTGCAGGGAGCCAGTCTTCTAGGCATAT
CCTGGAAGAGGCTTGTGACCCAAGAATGTGTCTGTGTCTTCTCCCAGTGTTGACCTG
ATCCTCTTTTTCATTCATTTAAAAAGCATTTATCATGCCCCCTGCTGCGGGTCTCACC
ATGGGTTTAGAACAAAGACGTTCAAGAAATGGCCCCATCCTCAAAGAAGTAGCAGT
ACCTGGGGAGCTGACACTTCTGTAAAACTAGAAGATAAACCAGGCAATGTAAGTGT
TCGAGGTGTTGAAGATGGGAAGGATTTGCAGGGCTGAGTCTATCCAAGAGGCTTTGT
TTAGGACGTGGGTCCCAAGCCAAGCCTTAAGTGTGGAATTCGGATTGATAGAAAGG
AAGACTAACGTTACCTTGCTTTGGAGAGTACTGGAGCCTGCAAATGCATTGTGTTTG
[0355] CTCTGGTGGAGGTGGGCATGGGGTCTGTTCTGAAATGTAAAGGGTTCAGACGGGGTT

TCTGGTTTTAGAAGGTTGCGTGTTCTTCGAGTTGGGCTAAAGTAGAGTTCGTTGTGCT
GTTTCTGACTCCTAATGAGAGTTCCTTCCAGACCGTTACGTGTCTCCTGGCCAAGCCC
CAGGAAGGAAATGATGCAGCTCTGGCTCCTTGTCTCCCAGGCTGATCCTTTATTCAG
AATACCACAAAGAAAGGACATTCAGCTCAAGGCTCCCTGCCGTGTTGAAGAGTTCT
GACTGCACAAACCAGCTTCTGGTTTCTTCTGGAATGAATACCCTCATATCTGTCCTGA
TGTGATATGTCTGAGACTGAATGCGGGAGGTTCAATGTGAAGCTGTGTGTGGTGTCA
AAGTTTCAGGAAGGATTTTACCCTTTTGTTCTTCCCCCTGTCCCCAACCCACTCTCAC
CCCGCAACCCATCAGTATTTTAGTTATTTGGCCTCTACTCCAGTAAACCTGATTGGGT
TTGTTCACTCTCTGAATGATTATTAGCCAGACTTCAAAATTATTTTATAGCCCAAATT
ATAACATCTATTGTATTATTTAGACTTTTAACATATAGAGCTATTTCTACTGATTTTT
GCCCTTGTTCTGTCCTTTTTTTCAAAAAAGAAAATGTGTTTTTTGTTTGGTACCATAG
TGTGAAATGCTGGGAACAATGACTATAAGACATGCTATGGCACATATATTTATAGTC
TGTTTATGTAGAAACAAATGTAATATATTAAAGCCTTATATATAATGAACTTTGTAC
TATTCACATTTTGTATCAGTATTATGTAGCATAACAAAGGTCATAATGCTTTCAGCA
[0356] ATTGATGTCATTTTATTAAAGAACATTGAAAAACTTGAAAAAAAAAAAAAAAAAA

[0357] 예시적인 인간 VEGFR-2 전구체 아미노산 서열(서열번호 35)

MQSKVLLAVALWLCVETRAASVGLPSVSLDLPRLSIQKDILTIKANTTLQITCRGQRDLD
WLWPNNQSGSEQRVEVTECSDGLFCKTLTIPKVIGNDTGAYKCFYRETDLASVIYVYVQ
DYRSPFIASVSDQHGVVYITENKNKTVVIPCLGSISNLNVSLCARYPEKRFVPDGNRISW
DSKKGFTIPSYMISYAGMVFCEAKINDESYQSIMYIVVVVGYRIYDVVLSPSHGIELSVGE
KLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTR
SDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKPFVAFGSGMESLVEATVGERVRIPAKYLGY
PPPEIKWYKNGIPLESNHTIKAGHVLTIMEVSERDTGNYTVILTNPISKEKQSHVVSLVVY
VPPQIGEKSLISPVDSYQYGTTQTLTCTVYAIPPPHHIHWYWQLEEECANEPSQAVSVTN
PYPCEEWRSVEDFQGGNKIEVNKNQFALIEGKNKTVSTLVIQAANVSALYKCEAVNKV
GRGERVISFHVTRGPEITLQPDMQPTEQESVSLWCTADRSTFENLTWYKLGPQPLPIHVG
ELPTPVCKNLDTLWKLNATMFSNSTNDILIMELKNASLQDQGDYVCLAQDRKTKKRHC
VVRQLTVLERVAPTITGNLENQTTSIGESIEVSCTASGNPPPQIMWFKDNETLVEDSGIVL
KDGNRNLTIRRVRKEDEGLYTCQACSVLGCAKVEAFFIIEGAQEKTNLEIIILVGTAVIAM
FFWLLLVIILRTVKRANGGELKTGYLSIVMDPDELPLDEHCERLPYDASKWEFPRDRLKL
GKPLGRGAFGQVIEADAFGIDKTATCRTVAVKMLKEGATHSEHRALMSELKILIHIGHH

[0358]

LNVVNLLGACTKPGGPLMVIVEFCKFGNLSTYLRSKRNEFVPYKTKGARFRQGKDYVG
AIPVDLKRRLDSITSSQSSASSGFVEEKSLSDVEEEEAPEDLYKDFLTLEHLICYSFQVAK
GMEFLASRKCIHRDLAARNILLSEKNVVKICDFGLARDIYKDPDYVRKGDARLPLKWM
APETIFDRVYTIQSDVWSFGVLLWEIFSLGASPYPGVKIDEEFCRRLKEGTRMRAPDYTT
PEMYQTMLDCWHGEPSQRPTFSELVEHLGNLLQANAQQDGKDYIVLPISETLSMEEDSG
LSLPTSPVSCMEEEEVCDPKFHYDNTAGISQYLQNSKRKSRPVSVKTFEDIPLEEPEVKVI
PDDNQTDSGMVLASEELKTLEDRTKLSPSFGGMVPSKSRESVASEGSNQTSGYQSGYHS
DDTDTTVYSSEEAELLKLIEIGVQTGSTAQILQPDSGTTLSSPPV

[0359]

[0360] 인간 염색체 위치 5q35.3에서 발견되는 VEGFR-3 유전자는 혈관내피 성장인자 수용체 계열(VEGFR)의 35 엑손 함유 구성원을 인코딩한다. 이 유전자는 혈관내피 성장인자 C 및 D에 대한 티로신 키나제 수용체를 인코딩한다. 단백질은 림프관 형성 및 림프 내피의 유지에 관여하는 것으로 여겨진다.

[0361] 예시적인 인간 VEGFR-3 아이소형 1 cDNA 서열(서열번호 36)

ACTTTCAGCCCCGAGCCGCGGCCGCTCGGGTCGGACCCACGCGCAGCGGCCGGAGA
TGCAGCGGGGCGCCGCGCTGTGCCTGCGACTGTGGCTCTGCCTGGGACTCCTGGACG
GCCTGGTGAGTGGCTACTCCATGACCCCCCCGACCTTGAACATCACGGAGGAGTCAC
ACGTCATCGACACCGGTGACAGCCTGTCCATCTCCTGCAGGGGACAGCACCCCCTCG
AGTGGGCTTGGCCAGGAGCTCAGGAGGCGCCAGCCACCGGAGACAAGGACAGCGA
GGACACGGGGGTGGTGCGAGACTGCGAGGGCACAGACGCCAGGCCCTACTGCAAG
GTGTTGCTGCTGCACGAGGTACATGCCAACGACACAGGCAGCTACGTCTGCTACTAC
AAGTACATCAAGGCACGCATCGAGGGCACCACGGCCGCCAGCTCCTACGTGTTCGT
GAGAGACTTTGAGCAGCCATTCATCAACAAGCCTGACACGCTCTTGGTCAACAGGA
AGGACGCCATGTGGGTGCCCTGTCTGGTGTCCATCCCCGGCCTCAATGTCACGCTGC
GCTCGCAAAGCTCGGTGCTGTGGCCAGACGGGCAGGAGGTGGTGTGGGATGACCGG
CGGGGCATGCTCGTGTCCACGCCACTGCTGCACGATGCCCTGTACCTGCAGTGCGAG
ACCACCTGGGGAGACCAGGACTTCCTTTCCAACCCCTTCCTGGTGCACATCACAGGC
AACGAGCTCTATGACATCCAGCTGTTGCCCAGGAAGTCGCTGGAGCTGCTGGTAGG
GGAGAAGCTGGTCCTGAACTGCACCGTGTGGGCTGAGTTTAACTCAGGTGTCACCTT
TGACTGGGACTACCCAGGGAAGCAGGCAGAGCGGGGTAAGTGGGTGCCCGAGCGA

[0362] CGCTCCCAGCAGACCCACACAGAACTCTCCAGCATCCTGACCATCCACAACGTCAGC

CAGCACGACCTGGGCTCGTATGTGTGCAAGGCCAACAACGGCATCCAGCGATTTCG
GGAGAGCACCGAGGTCATTGTGCATGAAAATCCCTTCATCAGCGTCGAGTGGCTCA
AAGGACCCATCCTGGAGGCCACGGCAGGAGACGAGCTGGTGAAGCTGCCCGTGAAG
CTGGCAGCGTACCCCCCGCCCGAGTTCCAGTGGTACAAGGATGGAAAGGCACTGTC
CGGGCGCCACAGTCCACATGCCCTGGTGCTCAAGGAGGTGACAGAGGCCAGCACAG
GCACCTACACCCTCGCCCTGTGGAACTCCGCTGCTGGCCTGAGGCGCAACATCAGCC
TGGAGCTGGTGGTGAATGTGCCCCCCCAGATACATGAGAAGGAGGCCTCCTCCCCC
AGCATCTACTCGCGTCACAGCCGCCAGGCCCTCACCTGCACGGCCTACGGGGTGCCC
CTGCCTCTCAGCATCCAGTGGCACTGGCGGCCCTGGACACCCTGCAAGATGTTTGCC
CAGCGTAGTCTCCGGCGGCGGCAGCAGCAAGACCTCATGCCACAGTGCCGTGACTG
GAGGGCGGTGACCACGCAGGATGCCGTGAACCCCATCGAGAGCCTGGACACCTGGA
CCGAGTTTGTGGAGGGAAAGAATAAGACTGTGAGCAAGCTGGTGATCCAGAATGCC
AACGTGTCTGCCATGTACAAGTGTGTGGTCTCCAACAAGGTGGGCCAGGATGAGCG
GCTCATCTACTTCTATGTGACCACCATCCCCGACGGCTTCACCATCGAATCCAAGCC
ATCCGAGGAGCTACTAGAGGGCCAGCCGGTGCTCCTGAGCTGCCAAGCCGACAGCT
ACAAGTACGAGCATCTGCGCTGGTACCGCCTCAACCTGTCCACGCTGCACGATGCGC
ACGGGAACCCGCTTCTGCTCGACTGCAAGAACGTGCATCTGTTCGCCACCCCTCTGG
CCGCCAGCCTGGAGGAGGTGGCACCTGGGGCGCGCCACGCCACGCTCAGCCTGAGT
ATCCCCCGCGTCGCGCCCGAGCACGAGGGCCACTATGTGTGCGAAGTGCAAGACCG
GCGCAGCCATGACAAGCACTGCCACAAGAAGTACCTGTCGGTGCAGGCCCTGGAAG
CCCCTCGGCTCACGCAGAACTTGACCGACCTCCTGGTGAACGTGAGCGACTCGCTGG
AGATGCAGTGCTTGGTGGCCGGAGCGCACGCGCCCAGCATCGTGTGGTACAAAGAC
GAGAGGCTGCTGGAGGAAAAGTCTGGAGTCGACTTGGCGGACTCCAACCAGAAGCT
GAGCATCCAGCGCGTGCGCGAGGAGGATGCGGGACGCTATCTGTGCAGCGTGTGCA
ACGCCAAGGGCTGCGTCAACTCCTCCGCCAGCGTGGCCGTGGAAGGCTCCGAGGAT
AAGGGCAGCATGGAGATCGTGATCCTTGTCGGTACCGGCGTCATCGCTGTCTTCTTC
TGGGTCCTCCTCCTCCTCATCTTCTGTAACATGAGGAGGCCGGCCCACGCAGACATC
AAGACGGGCTACCTGTCCATCATCATGGACCCCGGGGAGGTGCCTCTGGAGGAGCA
ATGCGAATACCTGTCCTACGATGCCAGCCAGTGGGAATTCCCCCGAGAGCGGCTGC
ACCTGGGGAGAGTGCTCGGCTACGGCGCCTTCGGGAAGGTGGTGGAAGCCTCCGCT

[0363] TTCGGCATCCACAAGGGCAGCAGCTGTGACACCGTGGCCGTGAAAATGCTGAAAGA

GGGCGCCACGGCCAGCGAGCACCGCGCGCTGATGTCGGAGCTCAAGATCCTCATTC
ACATCGGCAACCACCTCAACGTGGTCAACCTCCTCGGGGCGTGCACCAAGCCGCAG
GGCCCCCTCATGGTGATCGTGGAGTTCTGCAAGTACGGCAACCTCTCCAACTTCCTG
CGCGCCAAGCGGGACGCCTTCAGCCCCTGCGCGGAGAAGTCTCCCGAGCAGCGCGG
ACGCTTCCGCGCCATGGTGGAGCTCGCCAGGCTGGATCGGAGGCGGCCGGGGAGCA
GCGACAGGGTCCTCTTCGCGCGGTTCTCGAAGACCGAGGGCGGAGCGAGGCGGGCT
TCTCCAGACCAAGAAGCTGAGGACCTGTGGCTGAGCCCGCTGACCATGGAAGATCT
TGTCTGCTACAGCTTCCAGGTGGCCAGAGGGATGGAGTTCCTGGCTTCCCGAAAGTG
CATCCACAGAGACCTGGCTGCTCGGAACATTCTGCTGTCGGAAAGCGACGTGGTGA
AGATCTGTGACTTTGGCCTTGCCCGGGACATCTACAAAGACCCCGACTACGTCCGCA
AGGGCAGTGCCCGGCTGCCCCTGAAGTGGATGGCCCCTGAAAGCATCTTCGACAAG
GTGTACACCACGCAGAGTGACGTGTGGTCCTTTGGGGTGCTTCTCTGGGAGATCTTC
TCTCTGGGGGCCTCCCCGTACCCTGGGGTGCAGATCAATGAGGAGTTCTGCCAGCGG
CTGAGAGACGGCACAAGGATGAGGGCCCCGGAGCTGGCCACTCCCGCCATACGCCG
CATCATGCTGAACTGCTGGTCCGGAGACCCCAAGGCGAGACCTGCATTCTCGGAGCT
GGTGGAGATCCTGGGGGACCTGCTCCAGGGCAGGGGCCTGCAAGAGGAAGAGGAG
GTCTGCATGGCCCCGCGCAGCTCTCAGAGCTCAGAAGAGGGCAGCTTCTCGCAGGT
GTCCACCATGGCCCTACACATCGCCCAGGCTGACGCTGAGGACAGCCCGCCAAGCC
TGCAGCGCCACAGCCTGGCCGCCAGGTATTACAACTGGGTGTCCTTTCCCGGGTGCC
TGGCCAGAGGGGCTGAGACCCGTGGTTCCTCCAGGATGAAGACATTTGAGGAATTC
CCCATGACCCCAACGACCTACAAAGGCTCTGTGGACAACCAGACAGACAGTGGGAT
GGTGCTGGCCTCGGAGGAGTTTGAGCAGATAGAGAGCAGGCATAGACAAGAAAGC
GGCTTCAGCTGTAAAGGACCTGGCCAGAATGTGGCTGTGACCAGGGCACACCCTGA
CTCCCAAGGGAGGCGGCGGCGGCCTGAGCGGGGGGCCCGAGGAGGCCAGGTGTTTT
ACAACAGCGAGTATGGGGAGCTGTCGGAGCCAAGCGAGGAGGACCACTGCTCCCCG
TCTGCCCGCGTGACTTTCTTCACAGACAACAGCTACTAAGCAGCATCGGACAAGACC
CCCAGCACTTGGGGGTTCAGGCCCGGCAGGGCGGGCAGAGGGCTGGAGGCCCAGGC
TGGGAACTCATCTGGTTGAACTCTGGTGGCACAGGAGTGTCCTCTTCCCTCTCTGCA
GACTTCCCAGCTAGGAAGAGCAGGACTCCAGGCCCAAGGCTCCCGGAATTCCGTCA
CCACGACTGGCCAGGGCCACGCTCCAGCTGCCCCGGCCCCTCCCCCTGAGATTCAGA
[0364] TGTCATTTAGTTCAGCATCCGCAGGTGCTGGTCCCGGGGCCAGCACTTCCATGGGAA

TGTCTCTTTGGCGACCTCCTTTCATCACACTGGGTGGTGGCCTGGTCCCTGTTTTCCC
ACGAGGAATCTGTGGGTCTGGGAGTCACACAGTGTTGGAGGTTAAGGCATACGAGA
GCAGAGGTCTCCCAAACGCCCTTTCCTCCTCAGGCACACAGCTACTCTCCCCACGAG
GGCTGGCTGGCCTCACCCACCCCTGCACAGTTGAAGGGAGGGGCTGTGTTTCCATCT
CAAAGAAGGCATTTGCAGGGTCCTCTTCTGGGCCTGACCAAACAGCCAACTAGCCC
CTGGGGTGGCCACCAGTATGACAGTATTATACGCTGGCAACACAGAGGCAGCCCGC
ACACCTGCGCCTGGGTGTTGAGAGCCATCCTGCAAGTCTTTTTCAACAGAACTTCAC
AGACTGTTAGAGCTGCTGAGAAGAATTTGCTTTCCGAATTCAGCCTGGAAGGCGCCC
AGGGACAGCTGTACTGAGTCTAGATGACTCTGACCCCCGCCCCAGGTCAAGGCCAG
CAGAGCAGTCAGTGCCTCTGGAGAAGGCCCTTGCTCTCCCACCTGGCCCAGACTCCG
AGGAGCCTGGGTCTGGAGCTGCCGGTCTGGTTCTTCCCTTTAGAGCCCGGATCTGCC
ACCTGCGGCCCCTCCCAAGCCGTGAACCAGCTCATGAGAGATGAACACTGTGGGAT
CCACTCAGGAAGGCTCGGGGCTGGCACAAAGGACCACCCAGCATTGCCCTGTGCCA
CCCAGCACTCAGTGGACATTCTGGGGACCTGCCTTCAGCCTTTTCCTGCCCTGTGCCT
GACATCAGCACCCTGGCTGGTCAGAATGCCGCCCTCCCAGAGGAGCAGCCGAGAGA
TCCCCTGAAGGCTGGAGGCATTCTGCTCAGGACCCCTATCCCAGCTCACAGTGCCCA
ACCATCTCACCAGGAGAAAGAGCCACATCCCCACGTTAGGACCACGGAGACTGACC
ACCACCCTGACCCCCCAAACCCACGCACCAGACGCTTGCAGGACAGGCGCCGCGCA
GCGGGCAGGGGCTTGCCCGGCCGACCCTCCCCTCCCCACCTCCCCCACTGCGCGTTA
CTCCAGGATATGCCGAGTGCACGTATAAGGTCATCTTCGTCGTCCCCGTGGACCTCC
CCCTTCCTCTGCACGTCGTCCAACGTGGGACTGGCGTGTCAGGCTTCCCTGGGAGGA
TCTGGAGGTTGTTCTCTGCAGAGAACCAGCCTGGCTCCTGGCGCGCACCTCTGCTCC
CTTCTCCTCACTACCCACCCACGCATGTACCGGGAAAAAAACTACTATGCCCTTCTA
GACCATGTTCTGAGAAAAGATCGAAAATATTTAACAAGAGATAATAATAAATCTGA

[0365] TGCCGGTCTTTGTGTGTGTTGCGGA

[0366] 예시적인 인간 VEGFR-3 아이소형 1 전구체 아미노산 서열(서열번호 37)

MQRGAALCLRLWLCLGLLDGLVSGYSMTPPTLNITEESHVIDTGDSLSISCRGQHPLEW
AWPGAQEAPATGDKDSEDTGVVRDCEGTDARPYCKVLLLHEVHANDTGSYVCYYKYI
KARIEGTTAASSYVFVRDFEQPFINKPDTLLVNRKDAMWVPCLVSIPGLNVTLRSQSSVL

[0367] WPDGQEVVWDDRRGMLVSTPLLHDALYLQCETTWGDQDFLSNPFLVHITGNELYDIQL

LPRKSLELLVGEKLVLNCTVWAEFNSGVTFDWDYPGKQAERGKWVPERRSQQTHTELS
SILTIHNVSQHDLGSYVCKANNGIQRFRESTEVIVHENPFISVEWLKGPILEATAGDELVK
LPVKLAAYPPPEFQWYKDGKALSGRHSPHALVLKEVTEASTGTYTLALWNSAAGLRRN
ISLELVVNVPPQIHEKEASSPSIYSRHSRQALTCTAYGVPLPLSIQWHWRPWTPCKMFAQ
RSLRRRQQQDLMPQCRDWRAVTTQDAVNPIESLDTWTEFVEGKNKTVSKLVIQNANVS
AMYKCVVSNKVGQDERLIYFYVTTIPDGFTIESKPSEELLEGQPVLLSCQADSYKYEHLR
WYRLNLSTLHDAHGNPLLLDCKNVHLFATPLAASLEEVAPGARHATLSLSIPRVAPEHE
GHYVCEVQDRRSHDKHCHKKYLSVQALEAPRLTQNLTDLLVNVSDSLEMQCLVAGAH
APSIVWYKDERLLEEKSGVDLADSNQKLSIQRVREEDAGRYLCSVCNAKGCVNSSASV
AVEGSEDKGSMEIVILVGTGVIAVFFWVLLLLIFCNMRRPAHADIKTGYLSIIMDPGEVPL
EEQCEYLSYDASQWEFPRERLHLGRVLGYGAFGKVVEASAFGIHKGSSCDTVAVKMLK
EGATASEHRALMSELKILIHIGNHLNVVNLLGACTKPQGPLMVIVEFCKYGNLSNFLRA
KRDAFSPCAEKSPEQRGRFRAMVELARLDRRRPGSSDRVLFARFSKTEGGARRASPDQE
AEDLWLSPLTMEDLVCYSFQVARGMEFLASRKCIHRDLAARNILLSESDVVKICDFGLA
RDIYKDPDYVRKGSARLPLKWMAPESIFDKVYTTQSDVWSFGVLLWEIFSLGASPYPGV
QINEEFCQRLRDGTRMRAPELATPAIRRIMLNCWSGDPKARPAFSELVEILGDLLQGRGL
QEEEEVCMAPRSSQSSEEGSFSQVSTMALHIAQADAEDSPPSLQRHSLAARYYNWVSFP
GCLARGAETRGSSRMKTFEEFPMTPTTYKGSVDNQTDSGMVLASEEFEQIESRHRQESG
FSCKGPGQNVAVTRAHPDSQGRRRRPERGARGGQVFYNSEYGELSEPSEEDHCSPSARV
[0368] TFFTDNSY

[0369] 이 변이체 (2)는, 변이체 1과 비교하여, 대안적인 3' 말단 엑손을 함유한다. 이것은 아이소형 1과 비교하여 더 짧은 C-말단을 가진 아이소형 (2)를 초래한다.

[0370] **예시적인 인간 VEGFR-3 아이소형 2 cDNA 서열(서열번호 38)**

ACTTTCAGCCCCGAGCCGCGGCCGCTCGGGTCGGACCCACGCGCAGCGGCCGGAGA
TGCAGCGGGGCGCCGCGCTGTGCCTGCGACTGTGGCTCTGCCTGGGACTCCTGGACG
GCCTGGTGAGTGGCTACTCCATGACCCCCCCGACCTTGAACATCACGGAGGAGTCAC
ACGTCATCGACACCGGTGACAGCCTGTCCATCTCCTGCAGGGGACAGCACCCCCTCG
AGTGGGCTTGGCCAGGAGCTCAGGAGGCGCCAGCCACCGGAGACAAGGACAGCGA
GGACACGGGGGTGGTGCGAGACTGCGAGGGCACAGACGCCAGGCCCTACTGCAAG
[0371] GTGTTGCTGCTGCACGAGGTACATGCCAACGACACAGGCAGCTACGTCTGCTACTAC

AAGTACATCAAGGCACGCATCGAGGGCACCACGGCCGCCAGCTCCTACGTGTTCGT
GAGAGACTTTGAGCAGCCATTCATCAACAAGCCTGACACGCTCTTGGTCAACAGGA
AGGACGCCATGTGGGTGCCCTGTCTGGTGTCCATCCCCGGCCTCAATGTCACGCTGC
GCTCGCAAAGCTCGGTGCTGTGGCCAGACGGGCAGGAGGTGGTGTGGGATGACCGG
CGGGGCATGCTCGTGTCCACGCCACTGCTGCACGATGCCCTGTACCTGCAGTGCGAG
ACCACCTGGGGAGACCAGGACTTCCTTTCCAACCCCTTCCTGGTGCACATCACAGGC
AACGAGCTCTATGACATCCAGCTGTTGCCCAGGAAGTCGCTGGAGCTGCTGGTAGG
GGAGAAGCTGGTCCTGAACTGCACCGTGTGGGCTGAGTTTAACTCAGGTGTCACCTT
TGACTGGGACTACCCAGGGAAGCAGGCAGAGCGGGGTAAGTGGGTGCCCGAGCGA
CGCTCCCAGCAGACCCACACAGAACTCTCCAGCATCCTGACCATCCACAACGTCAGC
CAGCACGACCTGGGCTCGTATGTGTGCAAGGCCAACAACGGCATCCAGCGATTTCG
GGAGAGCACCGAGGTCATTGTGCATGAAAATCCCTTCATCAGCGTCGAGTGGCTCA
AAGGACCCATCCTGGAGGCCACGGCAGGAGACGAGCTGGTGAAGCTGCCCGTGAAG
CTGGCAGCGTACCCCCCGCCCGAGTTCCAGTGGTACAAGGATGGAAAGGCACTGTC
CGGGCGCCACAGTCCACATGCCCTGGTGCTCAAGGAGGTGACAGAGGCCAGCACAG
GCACCTACACCCTCGCCCTGTGGAACTCCGCTGCTGGCCTGAGGCGCAACATCAGCC
TGGAGCTGGTGGTGAATGTGCCCCCCCAGATACATGAGAAGGAGGCCTCCTCCCCC
AGCATCTACTCGCGTCACAGCCGCCAGGCCCTCACCTGCACGGCCTACGGGGTGCCC
CTGCCTCTCAGCATCCAGTGGCACTGGCGGCCCTGGACACCCTGCAAGATGTTTGCC
CAGCGTAGTCTCCGGCGGCGGCAGCAGCAAGACCTCATGCCACAGTGCCGTGACTG
GAGGGCGGTGACCACGCAGGATGCCGTGAACCCCATCGAGAGCCTGGACACCTGGA
CCGAGTTTGTGGAGGGAAAGAATAAGACTGTGAGCAAGCTGGTGATCCAGAATGCC
AACGTGTCTGCCATGTACAAGTGTGTGGTCTCCAACAAGGTGGGCCAGGATGAGCG
GCTCATCTACTTCTATGTGACCACCATCCCCGACGGCTTCACCATCGAATCCAAGCC
ATCCGAGGAGCTACTAGAGGGCCAGCCGGTGCTCCTGAGCTGCCAAGCCGACAGCT
ACAAGTACGAGCATCTGCGCTGGTACCGCCTCAACCTGTCCACGCTGCACGATGCGC
ACGGGAACCCGCTTCTGCTCGACTGCAAGAACGTGCATCTGTTCGCCACCCCTCTGG
CCGCCAGCCTGGAGGAGGTGGCACCTGGGGCGCGCCACGCCACGCTCAGCCTGAGT
ATCCCCCGCGTCGCGCCCGAGCACGAGGGCCACTATGTGTGCGAAGTGCAAGACCG
GCGCAGCCATGACAAGCACTGCCACAAGAAGTACCTGTCGGTGCAGGCCCTGGAAG
CCCCTCGGCTCACGCAGAACTTGACCGACCTCCTGGTGAACGTGAGCGACTCGCTGG

[0372]

AGATGCAGTGCTTGGTGGCCGGAGCGCACGCGCCCAGCATCGTGTGGTACAAAGAC
GAGAGGCTGCTGGAGGAAAAGTCTGGAGTCGACTTGGCGGACTCCAACCAGAAGCT
GAGCATCCAGCGCGTGCGCGAGGAGGATGCGGGACGCTATCTGTGCAGCGTGTGCA
ACGCCAAGGGCTGCGTCAACTCCTCCGCCAGCGTGGCCGTGGAAGGCTCCGAGGAT
AAGGGCAGCATGGAGATCGTGATCCTTGTCGGTACCGGCGTCATCGCTGTCTTCTTC
TGGGTCCTCCTCCTCCTCATCTTCTGTAACATGAGGAGGCCGGCCCACGCAGACATC
AAGACGGGCTACCTGTCCATCATCATGGACCCCGGGGAGGTGCCTCTGGAGGAGCA
ATGCGAATACCTGTCCTACGATGCCAGCCAGTGGGAATTCCCCCGAGAGCGGCTGC
ACCTGGGGAGAGTGCTCGGCTACGGCGCCTTCGGGAAGGTGGTGGAAGCCTCCGCT
TTCGGCATCCACAAGGGCAGCAGCTGTGACACCGTGGCCGTGAAAATGCTGAAAGA
GGGCGCCACGGCCAGCGAGCACCGCGCGCTGATGTCGGAGCTCAAGATCCTCATTC
ACATCGGCAACCACCTCAACGTGGTCAACCTCCTCGGGGCGTGCACCAAGCCGCAG
GGCCCCCTCATGGTGATCGTGGAGTTCTGCAAGTACGGCAACCTCTCCAACTTCCTG
CGCGCCAAGCGGGACGCCTTCAGCCCCTGCGCGGAGAAGTCTCCCGAGCAGCGCGG
ACGCTTCCGCGCCATGGTGGAGCTCGCCAGGCTGGATCGGAGGCGGCCGGGGAGCA
GCGACAGGGTCCTCTTCGCGCGGTTCTCGAAGACCGAGGGCGGAGCGAGGCGGGCT
TCTCCAGACCAAGAAGCTGAGGACCTGTGGCTGAGCCCGCTGACCATGGAAGATCT
TGTCTGCTACAGCTTCCAGGTGGCCAGAGGGATGGAGTTCCTGGCTTCCCGAAAGTG
CATCCACAGAGACCTGGCTGCTCGGAACATTCTGCTGTCGGAAAGCGACGTGGTGA
AGATCTGTGACTTTGGCCTTGCCCGGGACATCTACAAAGACCCCGACTACGTCCGCA
AGGGCAGTGCCCGGCTGCCCCTGAAGTGGATGGCCCCTGAAAGCATCTTCGACAAG
GTGTACACCACGCAGAGTGACGTGTGGTCCTTTGGGGTGCTTCTCTGGGAGATCTTC
TCTCTGGGGGCCTCCCCGTACCCTGGGGTGCAGATCAATGAGGAGTTCTGCCAGCGG
CTGAGAGACGGCACAAGGATGAGGGCCCCGGAGCTGGCCACTCCCGCCATACGCCG
CATCATGCTGAACTGCTGGTCCGGAGACCCCAAGGCGAGACCTGCATTCTCGGAGCT
GGTGGAGATCCTGGGGGACCTGCTCCAGGGCAGGGGCCTGCAAGAGGAAGAGGAG
GTCTGCATGGCCCCGCGCAGCTCTCAGAGCTCAGAAGAGGGCAGCTTCTCGCAGGT
GTCCACCATGGCCCTACACATCGCCCAGGCTGACGCTGAGGACAGCCCGCCAAGCC
TGCAGCGCCACAGCCTGGCCGCCAGGTATTACAACTGGGTGTCCTTTCCCGGGTGCC
TGGCCAGAGGGGCTGAGACCCGTGGTTCCTCCAGGATGAAGACATTTGAGGAATTC
CCCATGACCCCAACGACCTACAAAGGCTCTGTGGACAACCAGACAGACAGTGGGAT

[0373]

GGTGCTGGCCTCGGAGGAGTTTGAGCAGATAGAGAGCAGGCATAGACAAGAAAGC
GGCTTCAGGTAGCTGAAGCAGAGAGAGAGAAGGCAGCATACGTCAGCATTTTCTTC
TCTGCACTTATAAGAAAGATCAAAGACTTTAAGACTTTCGCTATTTCTTCTACTGCTA
TCTACTACAAACTTCAAAGAGGAACCAGGAGGACAAGAGGAGCATGAAAGTGGAC
AAGGAGTGTGACCACTGAAGCACCACAGGGAGGGGTTAGGCCTCCGGATGACTGCG
GGCAGGCCTGGATAATATCCAGCCTCCCACAAGAAGCTGGTGGAGCAGAGTGTTCC
CTGACTCCTCCAAGGAAAGGGAGACGCCCTTTCATGGTCTGCTGAGTAACAGGTGCC
TTCCCAGACACTGGCGTTACTGCTTGACCAAAGAGCCCTCAAGCGGCCCTTATGCCA
GCGTGACAGAGGGCTCACCTCTTGCCTTCTAGGTCACTTCTCACAATGTCCCTTCAG
CACCTGACCCTGTGCCCACCAGTTATTCCTTGGTAATATGAGTAATACATCAAAGAG
TAGTATTAAAAGCTAATTAATCATGTTTATACTAA

[0374]

[0375] 예시적인 인간 VEGFR-3 아이소형 1 전구체 아미노산 서열(서열번호 39)

MQRGAALCLRLWLCLGLLDGLVSGYSMTPPTLNITEESHVIDTGDSLSISCRGQHPLEW
AWPGAQEAPATGDKDSEDTGVVRDCEGTDARPYCKVLLLHEVHANDTGSYVCYYKYI
KARIEGTTAASSYVFVRDFEQPFINKPDTLLVNRKDAMWVPCLVSIPGLNVTLRSQSSVL
WPDGQEVVWDDRRGMLVSTPLLHDALYLQCETTWGDQDFLSNPFLVHITGNELYDIQL
LPRKSLELLVGEKLVLNCTVWAEFNSGVTFDWDYPGKQAERGKWVPERRSQQTHTELS
SILTIHNVSQHDLGSYVCKANNGIQRFRESTEVIVHENPFISVEWLKGPILEATAGDELVK
LPVKLAAYPPPEFQWYKDGKALSGRHSPHALVLKEVTEASTGTYTLALWNSAAGLRRN
ISLELVVNVPPQIHEKEASSPSIYSRHSRQALTCTAYGVPLPLSIQWHWRPWTPCKMFAQ
RSLRRRQQQDLMPQCRDWRAVTTQDAVNPIESLDTWTEFVEGKNKTVSKLVIQNANVS
AMYKCVVSNKVGQDERLIYFYVTTIPDGFTIESKPSEELLEGQPVLLSCQADSYKYEHLR
WYRLNLSTLHDAHGNPLLLDCKNVHLFATPLAASLEEVAPGARHATLSLSIPRVAPEHE
GHYVCEVQDRRSHDKHCHKKYLSVQALEAPRLTQNLTDLLVNVSDSLEMQCLVAGAH
APSIVWYKDERLLEEKSGVDLADSNQKLSIQRVREEDAGRYLCSVCNAKGCVNSSASV
AVEGSEDKGSMEIVILVGTGVIAVFFWVLLLLIFCNMRRPAHADIKTGYLSIIMDPGEVPL
EEQCEYLSYDASQWEFPRERLHLGRVLGYGAFGKVVEASAFGIHKGSSCDTVAVKMLK
EGATASEHRALMSELKILIHIGNHLNVVNLLGACTKPQGPLMVIVEFCKYGNLSNFLRA
KRDAFSPCAEKSPEQRGRFRAMVELARLDRRRPGSSDRVLFARFSKTEGGARRASPDQE
AEDLWLSPLTMEDLVCYSFQVARGMEFLASRKCIHRDLAARNILLSESDVVKICDFGLA

[0376] RDIYKDPDYVRKGSARLPLKWMAPESIFDKVYTTQSDVWSFGVLLWEIFSLGASPYPGV
QINEEFCQRLRDGTRMRAPELATPAIRRIMLNCWSGDPKARPAFSELVEILGDLLQGRGL
QEEEEVCMAPRSSQSSEEGSFSQVSTMALHIAQADAEDSPPSLQRHSLAARYYNWVSFP
GCLARGAETRGSSRMKTFEEFPMTPTTYKGSVDNQTDSGMVLASEEFEQIESRHRQESG

[0377] FR

[0378] 이 변이체 (3)은, 변이체 1과 비교하여, 대안적인 3' 말단 엑손을 함유한다. 이것은 아이소형 1과 비교하여 더 짧은 C-말단을 가진 아이소형 (3)을 초래한다.

[0379] 예시적인 인간 VEGFR-3 아이소형 2 cDNA 서열(서열번호 40)

ACTTTCAGCCCCGAGCCGCGGCCGCTCGGGTCGGACCCACGCGCAGCGGCCGGAGA
TGCAGCGGGGCGCCGCGCTGTGCCTGCGACTGTGGCTCTGCCTGGGACTCCTGGACG
GCCTGGTGAGTGGCTACTCCATGACCCCCCCGACCTTGAACATCACGGAGGAGTCAC
ACGTCATCGACACCGGTGACAGCCTGTCCATCTCCTGCAGGGGACAGCACCCCCTCG
AGTGGGCTTGGCCAGGAGCTCAGGAGGCGCCAGCCACCGGAGACAAGGACAGCGA
GGACACGGGGGTGGTGCGAGACTGCGAGGGCACAGACGCCAGGCCCTACTGCAAG
GTGTTGCTGCTGCACGAGGTACATGCCAACGACACAGGCAGCTACGTCTGCTACTAC
AAGTACATCAAGGCACGCATCGAGGGCACCACGGCCGCCAGCTCCTACGTGTTCGT
GAGAGACTTTGAGCAGCCATTCATCAACAAGCCTGACACGCTCTTGGTCAACAGGA
AGGACGCCATGTGGGTGCCCTGTCTGGTGTCCATCCCCGGCCTCAATGTCACGCTGC
GCTCGCAAAGCTCGGTGCTGTGGCCAGACGGGCAGGAGGTGGTGTGGGATGACCGG
CGGGGCATGCTCGTGTCCACGCCACTGCTGCACGATGCCCTGTACCTGCAGTGCGAG
ACCACCTGGGGAGACCAGGACTTCCTTTCCAACCCCTTCCTGGTGCACATCACAGGC
AACGAGCTCTATGACATCCAGCTGTTGCCCAGGAAGTCGCTGGAGCTGCTGGTAGG
GGAGAAGCTGGTCCTGAACTGCACCGTGTGGGCTGAGTTTAACTCAGGTGTCACCTT
TGACTGGGACTACCCAGGGAAGCAGGCAGAGCGGGGTAAGTGGGTGCCCGAGCGA
CGCTCCCAGCAGACCCACACAGAACTCTCCAGCATCCTGACCATCCACAACGTCAGC
CAGCACGACCTGGGCTCGTATGTGTGCAAGGCCAACAACGGCATCCAGCGATTTCG
GGAGAGCACCGAGGTCATTGTGCATGAAAATCCCTTCATCAGCGTCGAGTGGCTCA
AAGGACCCATCCTGGAGGCCACGGCAGGAGACGAGCTGGTGAAGCTGCCCGTGAAG
CTGGCAGCGTACCCCCCGCCCGAGTTCCAGTGGTACAAGGATGGAAAGGCACTGTC
[0380] CGGGCGCCACAGTCCACATGCCCTGGTGCTCAAGGAGGTGACAGAGGCCAGCACAG

GCACCTACACCCTCGCCCTGTGGAACTCCGCTGCTGGCCTGAGGCGCAACATCAGCC
TGGAGCTGGTGGTGAATGTGCCCCCCCCAGATACATGAGAAGGAGGCCTCCTCCCCC
AGCATCTACTCGCGTCACAGCCGCCAGGCCCTCACCTGCACGGCCTACGGGGTGCCC
CTGCCTCTCAGCATCCAGTGGCACTGGCGGCCCTGGACACCCTGCAAGATGTTTGCC
CAGCGTAGTCTCCGGCGGCGGCAGCAGCAAGACCTCATGCCACAGTGCCGTGACTG
GAGGGCGGTGACCACGCAGGATGCCGTGAACCCCATCGAGAGCCTGGACACCTGGA
CCGAGTTTGTGGAGGGAAAGAATAAGACTGTGAGCAAGCTGGTGATCCAGAATGCC
AACGTGTCTGCCATGTACAAGTGTGTGGTCTCCAACAAGGTGGGCCAGGATGAGCG
GCTCATCTACTTCTATGTGACCACCATCCCCGACGGCTTCACCATCGAATCCAAGCC
ATCCGAGGAGCTACTAGAGGGCCAGCCGGTGCTCCTGAGCTGCCAAGCCGACAGCT
ACAAGTACGAGCATCTGCGCTGGTACCGCCTCAACCTGTCCACGCTGCACGATGCGC
ACGGGAACCCGCTTCTGCTCGACTGCAAGAACGTGCATCTGTTCGCCACCCCTCTGG
CCGCCAGCCTGGAGGAGGTGGCACCTGGGGCGCGCCACGCCACGCTCAGCCTGAGT
ATCCCCCGCGTCGCGCCCGAGCACGAGGGCCACTATGTGTGCGAAGTGCAAGACCG
GCGCAGCCATGACAAGCACTGCCACAAGAAGTACCTGTCGGTGCAGGCCCTGGAAG
CCCCTCGGCTCACGCAGAACTTGACCGACCTCCTGGTGAACGTGAGCGACTCGCTGG
AGATGCAGTGCTTGGTGGCCGGAGCGCACGCGCCCAGCATCGTGTGGTACAAAGAC
GAGAGGCTGCTGGAGGAAAAGTCTGGAGTCGACTTGGCGGACTCCAACCAGAAGCT
GAGCATCCAGCGCGTGCGCGAGGAGGATGCGGGACGCTATCTGTGCAGCGTGTGCA
ACGCCAAGGGCTGCGTCAACTCCTCCGCCAGCGTGGCCGTGGAAGGCTCCGAGGAT
AAGGGCAGCATGGAGATCGTGATCCTTGTCGGTACCGGCGTCATCGCTGTCTTCTTC
TGGGTCCTCCTCCTCCTCATCTTCTGTAACATGAGGAGGCCGGCCCACGCAGACATC
AAGACGGGCTACCTGTCCATCATCATGGACCCCGGGGAGGTGCCTCTGGAGGAGCA
ATGCGAATACCTGTCCTACGATGCCAGCCAGTGGGAATTCCCCCGAGAGCGGCTGC
ACCTGGGGAGAGTGCTCGGCTACGGCGCCTTCGGGAAGGTGGTGGAAGCCTCCGCT
TTCGGCATCCACAAGGGCAGCAGCTGTGACACCGTGGCCGTGAAAATGCTGAAAGA
GGGCGCCACGGCCAGCGAGCACCGCGCGCTGATGTCGGAGCTCAAGATCCTCATTC
ACATCGGCAACCACCTCAACGTGGTCAACCTCCTCGGGGCGTGCACCAAGCCGCAG
GGCCCCCTCATGGTGATCGTGGAGTTCTGCAAGTACGGCAACCTCTCCAACTTCCTG
CGCGCCAAGCGGGACGCCTTCAGCCCCTGCGCGGAGAAGTCTCCCGAGCAGCGCGG

[0381] ACGCTTCCGCGCCATGGTGGAGCTCGCCAGGCTGGATCGGAGGCGGCCGGGGAGCA

GCGACAGGGTCCTCTTCGCGCGGTTCTCGAAGACCGAGGGCGGAGCGAGGCGGGCT
TCTCCAGACCAAGAAGCTGAGGACCTGTGGCTGAGCCCGCTGACCATGGAAGATCT
TGTCTGCTACAGCTTCCAGGTGGCCAGAGGGATGGAGTTCCTGGCTTCCCGAAAGTG
CATCCACAGAGACCTGGCTGCTCGGAACATTCTGCTGTCGGAAAGCGACGTGGTGA
AGATCTGTGACTTTGGCCTTGCCCGGGACATCTACAAAGACCCCGACTACGTCCGCA
AGGGCAGTGCCCGGCTGCCCCTGAAGTGGATGGCCCCTGAAAGCATCTTCGACAAG
GTGTACACCACGCAGAGTGACGTGTGGTCCTTTGGGGTGCTTCTCTGGGAGATCTTC
TCTCTGGGGGCCTCCCCGTACCCTGGGGTGCAGATCAATGAGGAGTTCTGCCAGCGG
CTGAGAGACGGCACAAGGATGAGGGCCCCGGAGCTGGCCACTCCCGCCATACGCCG
CATCATGCTGAACTGCTGGTCCGGAGACCCCAAGGCGAGACCTGCATTCTCGGAGCT
GGTGGAGATCCTGGGGGACCTGCTCCAGGGCAGGGGCCTGCAAGAGGAAGAGGAG
GTCTGCATGGCCCCGCGCAGCTCTCAGAGCTCAGAAGAGGGCAGCTTCTCGCAGGT
GTCCACCATGGCCCTACACATCGCCCAGGCTGACGCTGAGGACAGCCCGCCAAGCC
TGCAGCGCCACAGCCTGGCCGCCAGGTATTACAACTGGGTGTCCTTTCCCGGGTGCC
TGGCCAGAGGGGCTGAGACCCGTGGTTCCTCCAGGATGAAGACATTTGAGGAATTC
CCCATGACCCCAACGACCTACAAAGGCTCTGTGGACAACCAGACAGACAGTGGGAT
GGTGCTGGCCTCGGAGGAGTTTGAGCAGATAGAGAGCAGGCATAGACAAGAAAGC
GGCTTCAGAGGAACCAGGAGGACAAGAGGAGCATGAAAGTGGACAAGGAGTGTGA
CCACTGAAGCACCACAGGGAGGGGTTAGGCCTCCGGATGACTGCGGGCAGGCCTGG
ATAATATCCAGCCTCCCACAAGAAGCTGGTGGAGCAGAGTGTTCCCTGACTCCTCCA
AGGAAAGGGAGACGCCCTTTCATGGTCTGCTGAGTAACAGGTGCCTTCCCAGACACT
GGCGTTACTGCTTGACCAAAGAGCCCTCAAGCGGCCCTTATGCCAGCGTGACAGAG
GGCTCACCTCTTGCCTTCTAGGTCACTTCTCACAATGTCCCTTCAGCACCTGACCCTG
TGCCCACCAGTTATTCCTTGGTAATATGAGTAATACATCAAAGAGTAGTATTAAAAG

[0382] CTAATTAATCATGTTTATACTAA

[0383] 예시적인 인간 VEGFR-3 아이소형 1 전구체 아미노산 서열(서열번호 41)

MQRGAALCLRLWLCLGLLDGLVSGYSMTPPTLNITEESHVIDTGDSLSISCRGQHPLEW
AWPGAQEAPATGDKDSEDTGVVRDCEGTDARPYCKVLLLHEVHANDTGSYVCYYKYI
KARIEGTTAASSYVFVRDFEQPFINKPDTLLVNRKDAMWVPCLVSIPGLNVTLRSQSSVL

[0384] WPDGQEVVWDDRRGMLVSTPLLHDALYLQCETTWGDQDFLSNPFLVHITGNELYDIQL

LPRKSLELLVGEKLVLNCTVWAEFNSGVTFDWDYPGKQAERGKWVPERRSQQTHTELS
SILTIHNVSQHDLGSYVCKANNGIQRFRESTEVIVHENPFISVEWLKGPILEATAGDELVK
LPVKLAAYPPPEFQWYKDGKALSGRHSPHALVLKEVTEASTGTYTLALWNSAAGLRRN
ISLELVVNVPPQIHEKEASSPSIYSRHSRQALTCTAYGVPLPLSIQWHWRPWTPCKMFAQ
RSLRRRQQQDLMPQCRDWRAVTTQDAVNPIESLDTWTEFVEGKNKTVSKLVIQNANVS
AMYKCVVSNKVGQDERLIYFYVTTIPDGFTIESKPSEELLEGQPVLLSCQADSYKYEHLR
WYRLNLSTLHDAHGNPLLLDCKNVHLFATPLAASLEEVAPGARHATLSLSIPRVAPEHE
GHYVCEVQDRRSHDKHCHKKYLSVQALEAPRLTQNLTDLLVNVSDSLEMQCLVAGAH
APSIVWYKDERLLEEKSGVDLADSNQKLSIQRVREEDAGRYLCSVCNAKGCVNSSASV
AVEGSEDKGSMEIVILVGTGVIAVFFWVLLLLIFCNMRRPAHADIKTGYLSIIMDPGEVPL
EEQCEYLSYDASQWEFPRERLHLGRVLGYGAFGKVVEASAFGIHKGSSCDTVAVKMLK
EGATASEHRALMSELKILIHIGNHLNVVNLLGACTKPQGPLMVIVEFCKYGNLSNFLRA
KRDAFSPCAEKSPEQRGRFRAMVELARLDRRRPGSSDRVLFARFSKTEGGARRASPDQE
AEDLWLSPLTMEDLVCYSFQVARGMEFLASRKCIHRDLAARNILLSESDVVKICDFGLA
RDIYKDPDYVRKGSARLPLKWMAPESIFDKVYTTQSDVWSFGVLLWEIFSLGASPYPGV
QINEEFCQRLRDGTRMRAPELATPAIRRIMLNCWSGDPKARPAFSELVEILGDLLQGRGL
QEEEEVCMAPRSSQSSEEGSFSQVSTMALHIAQADAEDSPPSLQRHSLAARYYNWVSFP
GCLARGAETRGSSRMKTFEEFPMTPTTYKGSVDNQTDSGMVLASEEFEQIESRHRQESG
[0385] FRGTRRTRGA

[0386] **융합 단백질**

[0387] 융합 단백질 또는 키메라 단백질은 원래 별도의 단백질을 코딩하는 두 개 이상의 유전자의 결합을 통하여 생성된 단백질이다. 융합 유전자의 번역은 각각의 원래 단백질로부터 유래된 기능적 특성을 가진 단일 또는 다중 폴리펩타이드의 생성을 초래한다. 재조합 융합 단백질은 인위적으로 생성되며, 생성된 단백질은 상이한 기능 및/또는 물리-화학적 패턴을 가진 근본적인 폴리펩타이드를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-VEGF 단백질 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 VEGF-R 단백질 또는 그의 특징적인 부분의 융합체를 포함한다.

[0388] 예를 들어, 항체 융합 단백질은 특정 항원을 표적화하는 항체를 면역 반응을 수정하거나 암세포에 직접적인 손상을 유발할 수 있는 단백질과 결합할 수 있다. 예를 들어, 세포독성 융합 단백질은 암세포를 독소에 부착시킴으로써 암세포를 제거하는 항체의 효능을 증가시킨다. 소위 "면역독소"라고 불리는 이들은 그 효능은 독소로부터 유래되고 특이성은 항체 또는 이들이 부착된 항체 단편으로부터 유래된다. 소정의 실시형태에서, 이러한 융합 단백질은 "면역 사이토카인"을 생성하기 위해 사이토카인에 융합된 폴리펩타이드(예를 들어, 항체 및/또는 이의 특징적인 부분)를 포함할 수 있다. 이러한 융합 단백질은 종양-표적화 항체(예컨대, 항-VEGF 항체)를 사이토카인(선천적 면역 반응 매개체)과 조합할 수 있다. 이러한 일부 실시형태에서, 이것은 종양 미세환경에서 면역계의 국소 활성화를 증가시켜 잠재적으로 암 세포 및/또는 종양(예컨대, VS)의 제거를 지원한다.

[0389] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 항-VEGF 단백질(예를 들어, 항체, 가용성 VEGF 수용체, 및/또는 이의 특징적인 VEGF 결합 부분)은, 예컨대, 하나 이상의 아미노산 치환 중 적어도 하나를 포함하지 않는 다른 동일한 항체 및/또는 가용성 VEGF 수용체의 반감기와 비교하여, 포유동물에서 항체 및/또는 가용성 VEGF 수용체의 반감기를 감소시키는 Fc 영역에서의 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 항체 및/또는 가용성 VEGF 수용체의 반감기를 결정하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 항체 및/또는 가용성 VEGF 수용체의 반감기를 감소시킬 수 있는 Fc 돌연변이에서의 점 돌연변이의 비제한적 예는 문헌[Leabman et al., *MAbs* 5(6):896-903, 2013]에 기재되어 있고; 이는 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0390] 애플리버셉트

[0391] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-VEGF 단백질은 애플리버셉트이다. 애플리버셉트는 인간 IgG1의 Fc 부분에 융합된 인간 VEGF 수용체 1 및 2 세포외 도메인의 일부로 이루어진 재조합 융합 단백질이다. 애플리버셉트는 대략 97 킬로달톤(kDa)의 단백질 분자량을 갖는 이량체 당단백질이고, 번역 후 글리코실화를 포

함할 수 있으며, 이는 총 분자량의 추가 15%를 구성하여 총 분자량이 115kDa가 될 수 있다. 애플리버셉트는 FDA 승인을 받았으며 신생혈관 (습성) 연령 관련 황반 변성, 망막 정맥 폐쇄에 따른 황반 부종, 당뇨병성 황반 부종, 전이성 결장직장암 및 당뇨병성 망막병증의 치료를 위해 명시되었다.

[0392] 소정의 실시형태에서, 애플리버셉트는 VEGF-TRAP로서 기능한다. 예컨대, 라니비주맙 및/또는 베바시주맙을 이용하는 본 명세서에 기재된 소정의 예시적인 항체-기반 VEGF 결합 전략과는 대조적으로, 일부 실시형태에서, VEGF-TRAP는 VEGFR-1 수용체의 제2 결합 도메인 및 VEGFR-2 수용체의 제3 도메인을 포함한다. 이들 세포외 단백질 서열을 인간 IgG 백본의 Fc 세그먼트에 융합시킴으로써, 키메라 단백질이 매우 높은 VEGF 결합 친화도 (Kd ≈ 1 pM)로 생성된다. 라니비주맙 및 베바시주맙과 마찬가지로, 애플리버셉트와 같은 VEGF-TRAP은 VEGF-A 계열의 모든 이성질체에 결합하고 VEGF-B 및 태반 성장 인자에도 결합한다. 소정의 실시형태에서, 애플리버셉트 단백질은 IL2SS(아래에 기재됨)와 같은 적합한 분비 신호 서열에 접합된다. 소정의 실시형태에서, VEGF-TRAP 단백질 산물은 서열번호 43 또는 44로 표시된다.

[0393] **예시적인 애플리버셉트 뉴클레오타이드 코딩 서열(서열번호 42)**

ATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAAT
TCTAGCGATACCGGCAGACCCTTCGTGGAAATGTACAGCGAGATCCCCGAGATCAT
CCACATGACCGAGGGCAGAGAGCTGGTCATCCCCTGCAGAGTGACAAGCCCCAACA
TCACCGTGACTCTGAAGAAGTTCCCTCTGGACACACTGATCCCCGACGGCAAGAGA
ATCATCTGGGACAGCCGGAAGGGCTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAAGAGAT
CGGCCTGCTGACCTGTGAAGCCACCGTGAATGGCCACCTGTACAAGACCAACTACCT
GACACACAGACAGACCAACACCATCATCGACGTGGTGCTGAGCCCTAGCCACGGCA
TTGAACTGTCTGTGGGCGAGAAGCTGGTGCTGAACTGTACCGCCAGAACCGAGCTG
AACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCCAGCAGCAAGCACCAGCACAAGAA
ACTGGTCAACCGGGACCTGAAAACCCAGAGCGGCAGCGAGATGAAGAAATTCCTGA
GCACCCTGACCATCGACGGCGTGACCAGATCTGACCAGGGCCTGTACACATGTGCC
GCCAGCTCTGGCCTGATGACCAAGAAAAACAGCACCTTCGTGCGGGTGCACGAGAA
GGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTC
CGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGA
AGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTG
GTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAG
TACAATAGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTG
AACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGA
GAAAACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACACTGC
CTCCAAGCAGGGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAG
GGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAA
CAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAG

[0394]

CAAGCTGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCG
TGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGTCTCCTG

[0395] GA

[0396] 예시적인 애플리버셉트 아미노산 서열(서열번호 43)

MYRMQLLSCIALSLALVTNSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLK
KFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDV
VLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEM
KKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
[0397] SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0398] 예시적인 애플리버셉트 세포외(EC) 도메인 아미노산 서열(서열번호 112)

MYRMQLLSCIALSLALVTNSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLK
KFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDV
VLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEM
KKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEK
[0399]

[0400] 예시적인 애플리버셉트 아미노산 서열(서열번호 44)

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKG
FIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNC
TARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLY
TCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
[0401] HNHYTQKSLSLSPG

[0402] 예시적인 단편, 결정화 가능(Fc) 뉴클레오타이드 서열(서열번호 110)

GACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCC
GTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAA
GTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGG
TACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGT
ACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTG
AACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGA
GAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACACTGC
CTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCGTGAAG
GGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAA
CAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAG
CAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCG
TGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCTGAGCCTGTCTCCTG
[0403] GC

[0404] 예시적인 단편, 결정화 가능(Fc) 아미노산 서열(서열번호 111)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
[0405] VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0406] **작제물**

[0407] 특히, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 일부 폴리뉴클레오타이드가 폴리뉴클레오타이드 작제물인 것을 제공한다. 본 개시내용에 따른 폴리뉴클레오타이드 작제물은, 항-VEGF 단백질, 예컨대, 항-VEGF 항체 및/또는 가용성 VEGF 수용체(예컨대, 항-VEGF-TRAP 단백질(예컨대, 애플리버셉트와 같은 융합 단백질))를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 혼입하는, 코스미드, 플라스미드(예컨대, 리포솜에 네이키드되거나 함유됨) 및 바이러스 작제물(예컨대, 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-연관 바이러스 작제물)을 포함하는, 당업계에 공지된 모든 것들을 포함한다. 당업자라면, 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드 중 임의의 것을 제조하기 위한, 세포뿐만 아니라 적합한 작제물을 선택 가능할 것이다. 일부 실시형태에서, 작제물은 플라스미드(즉, 세포 내부에 자체적으로 복제될 수 있는 원형 DNA 분자)이다. 일부 실시형태에서, 작제물은 코스미드(예컨대, pWE 또는 sCos 계열)일 수 있다.

[0408] 일부 실시형태에서, 작제물은 바이러스 작제물이다. 일부 실시형태에서, 바이러스 작제물은 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 또는 아데노-연관 바이러스 작제물이다. 일부 실시형태에서, 작제물은 아데노-연관 바이러스(AAV) 작제물이다(예컨대, 문헌[Asokan et al., Mol. Ther. 20: 699-7080, 2012] 참조, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). WT AAV 게놈의 단순화된 예는 **도 5, 패널 (A)**에 표시되는 한편, 재조합 AAV(rAAV) 작제물의 단순화된 예는 **도 5, 패널 (B)**에 표시된다. 일부 실시형태에서, 일부 실시형태에서, 바이러스 작제물은 아데노바이러스 작제물. 일부 실시형태에서, 바이러스 작제물은 또한 알파바이러스에 기초할 수 있거나 이로부터 유래될 수 있다. 알파바이러스는 신드비스(및 VEEV) 바이러스, 아우라 바이러스(Aura virus), 바방키 바이러스(Babanki virus), 바마포레스트 바이러스(Barmah Forest virus), 베바루 바이러스(Bebaru virus), 카바소우 바이러스(Cabassou virus), 치군군야 바이러스(Chikungunya virus), 동부말 뇌염 바이러스(Eastern equine encephalitis virus), 에버글레이즈 바이러스(Everglades virus), 포르트 모르간 바이러스(Fort Morgan virus), 게타 바이러스(Getah virus), 하이랜드 제이 바이러스(Highlands J virus), 키질라가크 바이러스(Kyzylagach virus), 마야로 바이러스(Mayaro virus), 메 트리 바이러스(Me Tri virus), 미델부르크 바이러스(Middelburg virus), 모쏘 다스 페드라스 바이러스(Mosso das Pedras virus), 무캄보 바이러스(Mucambo virus), 엔두무 바이러스(Ndumu virus), 오뇽뇽 바이러스(O'nyong-nyong virus), 픽수나 바이러스(Pixuna virus), 리오 네그로 바이러스(Rio Negro virus), 로스 리버 바이러스(Ross River virus), 연어 췌장병 바이러스(Salmon pancreas disease virus), 셈리키 삼림열 바이러스, 써던 엘리펀트 씰 바이러스(Southern elephant seal virus), 토네이트 바이러스(Tonate virus), 트로카라 바이러스(Trocara virus), 우나 바이러스(Una virus), 베네수엘라 말뇌염 바이러스, 서부말뇌염 바이러스 및 와타로아 바이러스(Whataroa virus)를 포함한다. 일반적으로, 이러한 바이러스의 게놈은 숙주 세포의 세포질에서 번역될 수 있는 비구조(예컨대, 레플리콘) 및 구조 단백질(예컨대, 캡시드 및 외피)을 인코딩한다. 로스 리버 바이러스, 신드비스 바이러스, 셈리키 삼림열 바이러스(SFV) 및 베네수엘라 말뇌염 바이러스(VEEV)는 모두 코딩 서열 전달을 위하여 바이러스 작제물을 개발하는 데 사용되어 왔다. 위형 바이러스(pseudotyped virus)는 알파바이러스 외피 당단백질과 레트로바이러스 캡시드를 배합함으로써 형성될 수 있다. 알파바이러스 작제물의 예는 미국 특허 공개 제20150050243호, 제20090305344호 및 제20060177819호에서 찾을 수 있고; 작제물 및 이의 제조 방법은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0409] 본 명세서에서 제공되는 작제물은 상이한 크기일 수 있다. 일부 실시형태에서, 작제물은 플라스미드이고 최대 약 1 kb, 최대 약 2 kb, 최대 약 3 kb, 최대 약 4 kb, 최대 약 5 kb, 최대 약 6 kb, 최대 약 7 kb, 최대 약 8kb, 최대 약 9 kb, 최대 약 10 kb, 최대 약 11 kb, 최대 약 12 kb, 최대 약 13 kb, 최대 약 14 kb, 또는 최대 약 15 kb의 총 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 작제물은 플라스미드이고 약 1 kb 내지 약 2 kb, 약 1 kb 내지 약 3 kb, 약 1 kb 내지 약 4 kb, 약 1 kb 내지 약 5 kb, 약 1 kb 내지 약 6 kb, 약 1 kb 내지 약 7 kb, 약 1 kb 내지 약 8 kb, 약 1 kb 내지 약 9 kb, 약 1 kb 내지 약 10 kb, 약 1 kb 내지 약 11 kb, 약 1 kb 내지 약 12 kb, 약 1 kb 내지 약 13 kb, 약 1 kb 내지 약 14 kb, 또는 약 1 kb 내지 약 15 kb의 범위의 총길이를 가질 수 있다.

[0410] 일부 실시형태에서, 작제물은 바이러스 작제물이고 최대 10 kb의 뉴클레오타이드의 총수를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 바이러스 작제물은 약 1 kb 내지 약 2 kb, 1 kb 내지 약 3 kb, 약 1 kb 내지 약 4 kb, 약 1 kb 내지 약 5 kb, 약 1 kb 내지 약 6 kb, 약 1 kb 내지 약 7 kb, 약 1 kb 내지 약 8 kb, 약 1 kb 내지 약 9 kb, 약 1 kb 내지 약 10 kb, 약 2 kb 내지 약 3 kb, 약 2 kb 내지 약 4 kb, 약 2 kb 내지 약 5 kb, 약 2 kb 내지 약 6 kb, 약 2 kb 내지 약 7 kb, 약 2 kb 내지 약 8 kb, 약 2 kb 내지 약 9 kb, 약 2 kb 내지 약 10 kb, 약 3 kb 내지 약 4 kb, 약 3 kb 내지 약 5 kb, 약 3 kb 내지 약 6 kb, 약 3 kb 내지 약 7 kb, 약 3 kb 내지 약 8

kb, 약 3 kb 내지 약 9 kb, 약 3 kb 내지 약 10 kb, 약 4 kb 내지 약 5 kb, 약 4 kb 내지 약 6 kb, 약 4 kb 내지 약 7 kb, 약 4 kb 내지 약 8 kb, 약 4 kb 내지 약 9 kb, 약 4 kb 내지 약 10 kb, 약 5 kb 내지 약 6 kb, 약 5 kb 내지 약 7 kb, 약 5 kb 내지 약 8 kb, 약 5 kb 내지 약 9 kb, 약 5 kb 내지 약 10 kb, 약 6 kb 내지 약 7 kb, 약 6 kb 내지 약 8 kb, 약 6 kb 내지 약 9 kb, 약 6 kb 내지 약 10 kb, 약 7 kb 내지 약 8 kb, 약 7 kb 내지 약 9 kb, 약 7 kb 내지 약 10 kb, 약 8 kb 내지 약 9 kb, 약 8 kb 내지 약 10 kb, 또는 약 9 kb 내지 약 10 kb의 범위의 뉴클레오타이드의 총수를 가질 수 있다.

[0411] 일부 실시형태에서, 작제물은 렌티바이러스 작제물이고 최대 8 kb의 뉴클레오타이드의 총수를 가질 수 있다. 일부 예에서, 렌티바이러스 작제물은 약 1 kb 내지 약 2 kb, 약 1 kb 내지 약 3 kb, 약 1 kb 내지 약 4 kb, 약 1 kb 내지 약 5 kb, 약 1 kb 내지 약 6 kb, 약 1 kb 내지 약 7 kb, 약 1 kb 내지 약 8 kb, 약 2 kb 내지 약 3 kb, 약 2 kb 내지 약 4 kb, 약 2 kb 내지 약 5 kb, 약 2 kb 내지 약 6 kb, 약 2 kb 내지 약 7 kb, 약 2 kb 내지 약 8 kb, 약 3 kb 내지 약 4 kb, 약 3 kb 내지 약 5 kb, 약 3 kb 내지 약 6 kb, 약 3 kb 내지 약 7 kb, 약 3 kb 내지 약 8 kb, 약 4 kb 내지 약 5 kb, 약 4 kb 내지 약 6 kb, 약 4 kb 내지 약 7 kb, 약 4 kb 내지 약 8 kb, 약 5 kb 내지 약 6 kb, 약 5 kb 내지 약 7 kb, 약 5 kb 내지 약 8 kb, 약 6 kb 내지 약 8kb, 약 6 kb 내지 약 7 kb, 또는 약 7 kb 내지 약 8 kb의 뉴클레오타이드의 총수를 가질 수 있다.

[0412] 일부 실시형태에서, 작제물은 아데노바이러스 작제물이고, 최대 8 kb의 뉴클레오타이드의 총수를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 아데노바이러스 작제물은 약 1 kb 내지 약 2 kb, 약 1 kb 내지 약 3 kb, 약 1 kb 내지 약 4 kb, 약 1 kb 내지 약 5 kb, 약 1 kb 내지 약 6 kb, 약 1 kb 내지 약 7 kb, 약 1 kb 내지 약 8 kb, 약 2 kb 내지 약 3 kb, 약 2 kb 내지 약 4 kb, 약 2 kb 내지 약 5 kb, 약 2 kb 내지 약 6 kb, 약 2 kb 내지 약 7 kb, 약 2 kb 내지 약 8 kb, 약 3 kb 내지 약 4 kb, 약 3 kb 내지 약 5 kb, 약 3 kb 내지 약 6 kb, 약 3 kb 내지 약 7 kb, 약 3 kb 내지 약 8 kb, 약 4 kb 내지 약 5 kb, 약 4 kb 내지 약 6 kb, 약 4 kb 내지 약 7 kb, 약 4 kb 내지 약 8 kb, 약 5 kb 내지 약 6 kb, 약 5 kb 내지 약 7 kb, 약 5 kb 내지 약 8 kb, 약 6 kb 내지 약 7 kb, 약 6 kb 내지 약 8 kb, 또는 약 7 kb 내지 약 8 kb의 범위의 뉴클레오타이드의 총수를 가질 수 있다.

[0413] 본 명세서에 기재된 작제물 중 임의의 것은 제어 서열, 예컨대, 전사 개시 서열, 전사 종결 서열, 프로모터 서열, 인핸서 서열, RNA 스플라이싱 서열, 폴리아데닐화(폴리(A)) 서열, Kozak 공통 서열, 및/또는 전사전 또는 전사후 조절 및/또는 제어 요소를 수용할 수 있는 추가의 비번역 영역의 군으로부터 선택된 제어 서열을 더 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 프로모터 천연 프로모터, 구성적 프로모터, 유도성 프로모터, 및/또는 조직-특이적 프로모터일 수 있다. 제어 서열의 비제한적인 예는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0414] **AAV 입자**

[0415] 특히, 본 개시내용은 항-VEGF 단백질, 예컨대, 항-VEGF 항체 및/또는 항-VEGF-TRAP 단백질을 인코딩하는 재조합 AAV(rAAV) 작제물을 함유하는 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드를 포함하는 AAV 입자를 제공한다. 일부 실시형태에서, AAV 입자는 작제물 변종 및 캡시드 변종의 설명인 혈청형을 갖는 것으로 기재될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, AAV 입자는 AAV2로서 기재될 수 있는데, 여기서 입자는 AAV2 캡시드 및 특징적인 AAV2 역위 말단 반복부(ITR)를 포함하는 작제물을 갖는다. 일부 실시형태에서, AAV 입자는 위형으로서 기재될 수 있는데, 여기서 캡시드와 작제물은 상이한 AAV 균주로부터 유래되고, 예를 들어, AAV2/9는 AAV2 ITR 및 AAV9 캡시드를 사용하는 작제물을 포함하는 AAV 입자를 지칭할 것이다. 이러한 동일한 명명법은 rAAV 캡시드, 작제물 및/또는 입자에도 사용될 수 있다.

[0416] 소정의 실시형태에서, rAAV 입자를 사용하는 유전자 요법은 다음과 같은 여러 이유로 내이 장애에 대한 유망한 치료 방식이다: (1) 청각 및 전정 감각 상피를 포함하는 내이는 중추 신경계에서와 유사하게 변형된 면역 감시를 가지는 점(Fujioka 2014, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨); (2) 달팽이관 코르티 기관의 감각세포 및 지지세포는 유사 분열 후에, rAAV의 단일 투여 후 장기간 발현의 가능성을 허용하는 점; 및 (3) 여러 투여 경로를 통해 성인과 어린이 모두에서 rAAV 전달에 대한 총체적 임상 경험은 특히 국소 전달에서 그리고/또는 저용량 내지 중등도 용량에서 전달 비히클로서 rAAV에 대한 강력한 안전성 프로필을 시사하는 점.

[0417] rAAV 입자를 활용한 임상 시험은 20년 이상 전에 시작되었으며, rAAV 입자는 전신 투여를 위해 최대 약 1E15 vg 이상의 용량으로 수십 건의 임상 시험에서 수백 명의 참가자에게 투여되었다(Flotte 1996; Flotte 2013; Parente 2018; Wang 2019, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). rAAV 입자가 생체 내 유전자 전달에 사용된 시도의 수는 꾸준히 증가하였다. 안전성 프로파일은, 광범위한 표적 조직의 고효율 형질도입과 함께, rAAV 입자를 생체 내 유전자 요법을 위한 선택 플랫폼으로 확립하였다(Wang 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). rAAV 기술의 성공적인 적용은 응고 장애, 유전성 실명 및 신경퇴행성 질환을 포함하는 다양

한 병태에 대한 임상에서 달성되었다(Colella 2018; Wang 2019, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0418] 소정의 실시형태에서, 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 작제물을 포함하는 rAAV 입자를 포함하는 조성물은 rAAV-항VEGF로 지칭된다. Anc80 캡시드가 사용되는 소정의 조성물에서, 이러한 조성물은 rAAVAnc80-항VEGF로 지칭될 수도 있다. 일부 실시형태에서, 이들 조성물은 또한 AK-항VEGF로 지칭될 수 있다. 일부 실시형태에서, rAAVAnc80-항VEGF 입자는 특정 rAAV 작제물을 포함하며, 예를 들어, 이는 **도 6, 패널 (A)**에 나타낸 바와 같은 작제물을 포함할 수 있다. 이러한 작제물은 본 명세서에서 V_H/V_L 작제물, 및/또는 rAAVAnc80-V_H/V_L로 지칭되며; 예시적인 rAAVAnc80-V_H/V_L 작제물은 라니비주맙을 인코딩한다. 일부 실시형태에서, rAAVAnc80-항VEGF 입자는 **도 6, 패널 (B)**에 나타낸 바와 같은 작제물을 포함하고, 여기서 작제물은 항체 GFP 작제물(ABGFP), 및/또는 rAAVAnc80-ABGFP로 지칭될 수 있고; 예시적인 rAAVAnc80-ABGFP 작제물은 GFP에 전사 가능하게 연결된 라니비주맙 또는 베바시주맙을 인코딩한다. 일부 실시형태에서, rAAVAnc80-항VEGF 작제물은 **도 6** 패널 **(C)**에 나타낸 바와 같은 작제물을 포함하고, 여기서 작제물은 항체 (AB) 작제물, 및/또는 rAAVAnc80-AB로 지칭될 수 있고; 예시적인 rAAVAnc80-AB 작제물은 베바시주맙을 인코딩한다. 일부 실시형태에서, rAAVAnc80-항VEGF 작제물은 **도 6, 패널 (D)**에 나타낸 바와 같은 작제물을 포함하고, 여기서 작제물은 항-VEGF-TRAP(TRAP), 및/또는 rAAVAnc80-TRAP로 지칭될 수 있고; 예시적인 rAAVAnc80-TRAP 작제물은 애플리버셉트를 인코딩한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF는 유전자 요법 조성물이고, VS 환자의 치료를 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은, 안구내 투여 후 VEGF의 저해를 위해 이전에 최적화된 항체 단편(Fab)인 라니비주맙에 대한 서열을 코딩하는 트랜스진(transgene)에 대한 전달 비히클로서 아데노-연관 바이러스(AAV) 입자 혈청형 1, 2, 8 및 9(Zinn 2015, 본 명세서에 그 전문이 참조로 포함됨)의 추정 공통 조상인 AAVAnc80을 포함한다(Genentech 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 직경이 대략 26 나노미터(nm)인 외피가 없는 정이십면체 비리온이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, 합성 AAVAnc80 캡시드 서열이 기반이 되는 아데노-연관 바이러스는, 파보바이러스과 계열의 비병원성 단일-가닥 DNA 게놈-함유 헬퍼 바이러스-의존성 구성원이다.

[0419] 재조합 AAV(rAAV) 입자는, 야생형 아데노-연관 바이러스에서 발견되는 것과 동일한 전체 캡시드 구조를 유지하면서, 어떠한 바이러스 단백질-코딩 서열도 없고 그들 개소에 치료용 유전자 발현 카세트가 삽입된 게놈을 캡슐화한다. 바이러스 기원의 유일한 서열은 입자 생산 동안 게놈 복제 및 패키징을 안내하는 데 필요한 역위 말단 반복(ITR) 서열이다. 바이러스 코딩 서열의 제거는 rAAV 입자의 패키징 용량을 최대화하고 생체 내 전달 시 낮은 면역원성과 세포독성에 기여한다(Wang 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0420] AAVAnc80은 그의 서열이 선조 서열 재구성에 의해 추론된 합리적으로 설계된 AAV 캡시드이다(Zinn 2015, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 포유류 내이에서 AAVAnc80의 최초 보고된 사용은 달팽이관 및 전정 유모세포에서 높은 형질도입 효율과 녹인(knock-in) 마우스 모델에서 청각, 달팽이관 및 전정 기능의 회복에 대한 증거를 밝혔다(Landegger 2017; Pan 2017, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 후속의 연구는 AAVAnc80의 달팽이관 및 전정 세포 형질도입 효율이 마우스(Landegger 2017; Tao 2018; Yoshimura 2018; Omichi 2020, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)에서 그리고 비인간 영장류(Andres-Mateos 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)에서 다른 AAV 혈청형보다 상당히 높다는 것을 확인하였다.

[0421] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF는 다음의 2개의 성분을 포함한다: AAVAnc80(Anc80L65로도 지칭됨; Zinn 2015, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨) 캡시드 및 상기 AAVAnc80 캡시드에 의해 캡슐화된 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 단일-가닥 rAAV DNA 게놈, 예컨대, rAAV-V_H/V_L(예컨대, 라니비주맙), rAAV-AB(예컨대, 베바시주맙), rAAV-ABGFP(예컨대, GFP가 태그화된 항체, 예컨대, GFP가 태그화된 라니비주맙 또는 베바시주맙) 및/또는 rAAV-TRAP(예컨대, 애플리버셉트). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF는 다음 2개의 성분을 포함한다: AAVAnc80(Anc80L65로도 지칭됨; Zinn 2015, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨) 캡시드 및 ITR 서열을 제외하고(예컨대, **도 6, 패널 (A) 내지 (D)**에 도시된 바와 같음), 상기 AAVAnc80 캡시드에 의해 캡슐화된, 3000 내지 5000개 뉴클레오타이드의 단일-가닥 DNA 게놈.

[0422] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, 재조합 작제물 DNA 게놈은 AAV2 ITR 서열에 의해 측접되고, 다음의 프로모터 및 조절 서열을 인코딩하는 진핵 발현 카세트를 포함한다: 사이토메갈로바이러스(CMV) 초기 인핸서 요소; 통상 CAG 프로모터로 지칭되는, 제2 엑손의 5' 측접 영역과 근위 영역 사이에 위치된 닭 베타 액틴(chicken beta actin: *CβA*) 유전자 서열; 및 토끼 베타 글로빈(*RβG*) 유전자로부터 유래된 3' 스플라이

스 수용자 서열(Miyazaki 1989; Niwa 1991; Orbán 2009, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 일부 실시형태에서, 이 하이브리드 조절 요소 다음에는 퓨린 및 토세아 아사인아 바이러스-유래 프로테아제 2A(T2A) 절단 부위에 의해 분리된 라니비주맙 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 바이시스트론 카세트가 있다. 일부 실시형태에서, 단백질 분비를 촉진시키기 위하여, 20개 아미노산 인간 인터류킨-2(IL-2) 리더 서열이 각 Fab 사슬의 상류에 위치된다. 본 명세서에 개시된 조성물의 일부 실시형태에서, 항-VEGF 단백질 코딩 서열의 하류는 소 성장 호르몬 폴리아데닐화 부위이다.

[0423] 영상화 기술이 발전하고 종양의 성장을 식별하고 추적하는 능력이 개선됨에 따라서, VS에 대한 현행 치료 표준은 지난 2 내지 30년 동안 발전했다. 많은 종양이 느리거나 낮은 성장을 보이고 낮은 성장 속도가 유지되는 한 청력에 영향을 미치지 않을 수 있다는 인식이 커지면서, 보존적, 관찰적인 "대기 및 재검색" 접근법을 향한 점진적인 추세가 있었다(MacKeith 2013; Reznitsky 2019, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF의 주된 잠재적인 유익은, 예컨대, 종양 성장 정지, 청력 안정화 및/또는 외과적 절제와 같은 더욱 침습적 치료 접근법 및/또는 방사선 요법에 대한 필요성의 제거에 의해서 이러한 보존적 치료 접근법을 증대시키는 기회이다. 이론에 의해 얽매이길 원치 않지만, 일부 실시형태에서, VS 성장을 정지시키는 것이 상당한 임상적 유익을 제공할 가능성이 있는 반면, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF 요법이 종양 정체를 넘어, NF2 환자의 베바시주맙-치료된 VS 종양 연구에서 입증된 바와 같이, 종양 수축, 언어 이해의 회복, 및 언어 이해의 지각된 어려움의 감소를 유도할 수 있다는 것도 가능한 것으로 여겨진다(Huang 2018; Plotkin 2019, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 또한, 전신 투여된 VEGF 저해제를 사용한 연구는 NF2 환자의 VS와 연관된 증상을 포함하여 NF2-관련 삶의 질의 개선을 나타내었다(Plotkin 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 일부 실시형태에서, 이러한 임상 데이터는, rAAV-항VEGF 투여, 및 종양과의 확산 연속성에서 항-VEGF 단백질의 지속적이고 국소화된 발현이 VS 환자에게 이러한 추가의 유익을 제공할 가능성을 갖는 것을 시사한다.

[0424] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF의 달팽이관 내 투여는, 기저 병인에 관계없이, VS를 가진 자들에서 추가의 치료에 대한 필요성을 제거하고 생리학적 청력을 보존할 가능성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 외과적 절제와 같은 침습적 치료 접근법 및/또는 방사선 요법, 및 연관된 생리학적 청력 상실의 지연을 초래할 수 있다. 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 방법은 표준 치료의 투여를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-VEGF 단백질 치료는 종양을 감작화하고 더 낮은 방사선 투여량을 허용함으로써 방사선 요법에 대한 대상체의 반응을 개선할 수 있으므로, 후속하여 방사선 요법을 받는 대상체에게 잠재적인 이득이 또한 있을 수 있다(Koutsimpelas 2012; Gao 2015, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0425] AAV 작제물

[0426] 본 개시내용은 항-VEGF 항체 및/또는 가용성 VEGF 수용체(예컨대, 융합 단백질 애플리버셉트와 같은 항-VEGF TRAP 단백질)를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 작제물을 제공한다. 본 명세서에 기재된 일부 실시형태에서, 항-VEGF 항체 및/또는 가용성 VEGF 수용체를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 작제물로 지칭되고, AAV 캡시드 내에 봉입되어, rAAV 입자를 생성할 수 있다. 소정의 실시형태에서, rAAV 작제물은 벡터로 지칭될 수 있고, 벡터 게놈(vg)으로서; 밀리미터(mL)당 vg로서 정량화될 수 있다. WT AAV 게놈의 단순화된 개략도는 **도 5, 패널 (A)**에 묘사되어 있는 반면, rAAV 작제물의 단순화된 개략도는 **도 5, 패널 (B)**에 묘사되어 있다.

[0427] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드 작제물은 자연 발생 AAV 게놈 작제물로부터 유래되거나 또는 이로부터 변형된 하나 이상의 성분을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 작제물로부터 유래된 서열은 AAV1 작제물, AAV2 작제물, AAV3 작제물, AAV4 작제물, AAV5 작제물, AAV6 작제물, AAV7 작제물, AAV8 작제물, AAV9 작제물, AAV2.7m8 작제물, AAV8BP2 작제물, AAV293 작제물 또는 AAVAnc80 작제물이다. 본 명세서에서 사용될 수 있는 추가의 예시적인 AAV 작제물은 당업계에 공지되어 있다. 예컨대, 문헌[Kanaan et al., Mol. Ther. Nucleic Acids 8:184-197, 2017; Li et al., Mol. Ther. 16(7): 1252-1260, 2008; Adachi et al., Nat. Commun. 5: 3075, 2014; Isgrig et al., Nat. Commun. 10(1): 427, 2019; 및 Gao et al., J. Virol. 78(12): 6381-6388, 2004]을 참조하며; 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0428] 일부 실시형태에서, 제공된 작제물은 코딩 서열, 예컨대, 항-VEGF 유전자 또는 이의 특징적인 부분, 하나 이상의 조절 및/또는 제어 서열, 및 선택적으로 5' 및 3' AAV 유래 역위 말단 반복부(ITR)를 포함한다. 5' 및 3' AAV 유래 ITR이 사용되는 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드 작제물은 재조합 AAV(rAAV) 작제물이라 지칭될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 rAAV 작제물은 AAV 캡시드에 패키징되어 rAAV 입자를 형성한다.

[0429] 일부 실시형태에서, (폴리뉴클레오타이드 작제물에 포함되는) AAV 유래 서열은 전형적으로 시스-작용 5' 및 3' ITR 서열을 포함한다(예컨대, 문헌[B. J. Carter, in "Handbook of Parvoviruses," ed., P. Tijsser, CRC Press, pp. 155 168, 1990] 참조, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 전형적인 AAV2-유래 ITR 서열은 약 145개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 전형적인 ITR 서열의 적어도 80%(예컨대, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%)가 본 명세서에서 제공되는 작제물에 혼입된다. 이들 ITR 서열을 변형시키는 능력은 당업자의 기술 범위 내이다(예컨대, 문헌[Sambrook et al., "Molecular Cloning. A Laboratory Manual", 2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1989; 및 K. Fisher et al., J Virol. 70:520 532, 1996]과 같은 텍스트 참조, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 코딩 서열 및/또는 작제물 중 임의의 것은 5' 및 3' AAV ITR 서열에 의해 측접된다. AAV ITR 서열은 현재 식별된 AAV 유형을 포함하여, 임의의 공지된 AAV로부터 얻어질 수 있다.

[0430] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라서 그리고 당업계에 공지된 패턴으로 기재된 폴리뉴클레오타이드 작제물(예컨대, 문헌[Asokan et al., *Mol. Ther.* 20: 699-7080, 2012] 참조, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)은 전형적으로 코딩 서열 또는 이의 일부, 적어도 하나의 및/또는 제어 서열, 및 선택적으로 5' 및 3' AAV 역위 말단 반복부(ITR)로 구성된다. 일부 실시형태에서, 제공된 작제물은 rAAV 입자를 생성하기 위하여 캡시드에 패키징될 수 있다. rAAV 입자는 선택된 표적 세포에 전달될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 작제물은 관심 폴리펩타이드, 단백질, 기능성 RNA 분자(예컨대, miRNA, miRNA 저해제) 또는 기타 유전자 산물을 인코딩하는 자가제물 서열과 이종성인 핵산 서열(예컨대, 저해성 핵산 서열)인 추가의 선택적 코딩 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 핵산 코딩 서열은 표적 조직의 세포에서 코딩 서열 전사, 번역 및/또는 발현을 허용하는 방식으로 성분에 작동 가능하게 연결되고/되거나 당해 성분을 제어한다.

[0431] **도 5, 패널 (A)**에 나타낸 바와 같이, 비변형 AAV 내인성 게놈은, ITR이 측접된 2개의 오픈 리딩 프레임 "cap" 및 "rep"를 포함한다. **도 5, 패널 (B)**에 나타낸 바와 같이, 예시적인 rAAV 작제물은 유사하게 ITR 측접 코딩 영역, 예컨대, 코딩 서열(예컨대, 항VEGF 유전자)을 포함한다. 일부 실시형태에서, rAAV 작제물은 또한 플라스미드 작제물이 형질주입되거나 또는 본 개시내용에 의해 생산된 바이러스로 감염된 세포에서 전사, 번역 및/또는 발현을 허용하는 방식으로 코딩 서열에 작동 가능하게 연결되는 통상의 제어 요소를 포함한다. 일부 실시형태에서, rAAV 작제물은 선택적으로 프로모터(**도 5, 패널 (B)**에 나타냄), 인핸서, 비번역 영역(예컨대, 5' UTR, 3' UTR), Kozak 서열, 내부 리보솜 진입 부위(IRES), 스플라이싱 부위(예컨대, 수용자 부위, 공여자 부위), 폴리아데닐화 부위(**도 5, 패널 (B)**에 나타냄), 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 이러한 추가의 요소는 본 명세서에서 더욱 기재된다.

[0432] 일부 실시형태에서, 작제물은 rAAV 작제물이다. 일부 실시형태에서, rAAV 작제물은 적어도 500 bp, 적어도 1 kb, 적어도 1.5 kb, 적어도 2 kb, 적어도 2.5 kb, 적어도 3 kb, 적어도 3.5 kb, 적어도 4 kb, 또는 적어도 4.5 kb를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, rAAV 작제물은 최대 7.5 kb, 최대 7 kb, 최대 6.5 kb, 최대 6 kb, 최대 5.5 kb, 최대 5 kb, 최대 4.5 kb, 최대 4 kb, 최대 3.5 kb, 최대 3 kb, 또는 최대 2.5 kb를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, rAAV 작제물은 약 1 kb 내지 약 2 kb, 약 1 kb 내지 약 3 kb, 약 1 kb 내지 약 4 kb, 약 1 kb 내지 약 5 kb, 약 2 kb 내지 약 3 kb, 약 2 kb 내지 약 4 kb, 약 2 kb 내지 약 5kb, 약 3 kb 내지 약 4 kb, 약 3 kb 내지 약 5 kb, 또는 약 4 kb 내지 약 5 kb를 포함할 수 있다.

[0433] 본 명세서에 기재된 작제물 중 임의의 것은 조절 및/또는 제어 서열, 예컨대, 전사 개시 서열, 전사 종결 서열, 프로모터 서열, 인핸서 서열, RNA 스플라이싱 서열, 폴리아데닐화(폴리(A)) 서열, Kozak 공통 서열, 및/또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 제어 서열을 더 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 천연 프로모터, 구성적 프로모터, 유도성 프로모터 및/또는 조직-특이적 프로모터일 수 있다. 제어 서열의 비제한적인 예가 본 명세서에 기재되어 있다.

[0434] *예시적인 작제물 성분*

[0435] *역위 말단 반복 서열(ITR)*

[0436] 작제물의 AAV 유래 서열은 전형적으로 시스-작용성 5' 및 3' ITR을 포함한다(예컨대, 문헌[B. J. Carter, in "Handbook of Parvoviruses", ed., P. Tijsser, CRC Press, pp. 155 168 (1990)] 참조, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 일반적으로, ITR은 헤어핀을 형성할 수 있다. 헤어핀을 형성하는 능력은 자가-프라이밍하는 ITR 능력에 기여하여, 제2 DNA 가닥의 프리마제-독립적 합성을 허용할 수 있다. ITR은 또한 rAAV 입자에서 rAAV 작제물의 효율적인 캡슐화를 도울 수 있다.

[0437] 본 개시내용의 rAAV 입자(예컨대, AAV2/Anc80 입자)는 코딩 서열을 포함하는 rAAV 작제물(예컨대, 항-VEGF 유전자) 및 5' 및 3' AAV ITR 서열에 의해 측접된 관련 요소를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, ITR은 약 145개의 핵산이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, ITR을 인코딩하는 서열의 전부 또는 실질적으로 전부가 사용된다. AAV ITR 서열은 현재 식별된 포유동물 AAV 유형을 비롯한, 임의의 공지된 AAV로부터 얻어질 수 있다. 일부 실시형태에서 ITR은 AAV2 ITR이다.

[0438] 본 개시내용에서 사용되는 작제물 분자의 예는 트랜스진(transgene)을 함유하는 "시스-작용성" 작제물이며, 여기서 선택된 트랜스진 서열 및 연관된 조절 요소는 5' 또는 "좌측" 및 3' 또는 "우측" AAV ITR 서열에 의해 측접된다. 5' 및 좌측이란 명칭은, 센스 방향에서, 좌측에서 우측으로 읽어서 전체 작제물에 대해서 ITR 서열의 위치를 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 5' 또는 좌측 ITR은, 작제물이 센스 배향으로 선형으로 묘사될 때, 주어진 작제물에 대해서 (폴리아데닐화 서열과는 반대로) 프로모터에 가장 가까운 ITR이다. 동시에, 3' 및 우측이란 명칭은, 센스 방향에서, 좌측에서 우측으로 읽어서 전체 작제물에 대해서 ITR 서열의 위치를 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 3' 또는 우측 ITR은, 작제물이 센스 배향으로 선형으로 묘사될 때, 주어진 작제물에 대해서 (프로모터 서열과는 반대로) 폴리아데닐화 서열에 가장 가까운 ITR이다. 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 ITR은 센스 가닥에 따라서 5'에서 3' 순서로 묘사된다. 따라서, 당업자라면 5' 또는 "좌측" 배향 ITR이 또한 센스에서 안티센스 방향으로 전환될 때 3' 또는 "우측" ITR으로 묘사될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 주어진 센스 ITR 서열(예컨대, 5'/좌측 AAV ITR)을 안티센스 서열(예컨대, 3'/우측 ITR 서열)로 변형시키는 것은 충분히 당업자의 능력 이내이다. 당업자라면 5'/좌측 또는 3'/우측 ITR, 또는 이의 안티센스 버전으로서 사용하기 위한 주어진 ITR 서열을 변형시키는 방법을 이해할 것이다.

[0439] 예를 들어, ITR(예컨대, 5' ITR)은 서열번호 45에 따른 서열을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, ITR(예컨대, 3' ITR)은 서열번호 46에 따른 서열을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, ITR은, 당업계에 공지된 바와 같이, 하나 이상의 변형, 예컨대, 절단, 결실, 치환 또는 삽입을 포함한다. 일부 실시형태에서, ITR은 145개 미만의 뉴클레오타이드, 예컨대, 127, 130, 134 또는 141개의 뉴클레오타이드를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, ITR은 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143 144 또는 145개의 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, ITR(예컨대, 5' ITR)은 서열번호 47에 따른 서열을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, ITR(예컨대, 3' ITR)은 서열번호 48에 따른 서열을 가질 수 있다.

[0440] 5' AAV ITR 서열의 비제한적인 예는 서열번호 45이다. 3' AAV ITR 서열의 비제한적인 예는 서열번호 46이다. 5' AAV ITR 서열의 비제한적인 예는 서열번호 47이다. 3' AAV ITR 서열의 비제한적인 예는 서열번호 48이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 rAAV 작제물은 5' AAV ITR 및/또는 3' AAV ITR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 5' AAV ITR 서열은 서열번호 45이다. 일부 실시형태에서, 3' AAV ITR 서열은 서열번호 46이다. 일부 실시형태에서, 5' 및 3' AAV ITR(예컨대, 서열번호 45와 46, 또는 47과 48)은 코딩 서열의 일부, 예컨대, 항-VEGF 유전자(예컨대, 서열번호 13, 14, 15, 19, 22, 42 및/또는 103)의 일부 또는 전부에 측접한다. 이들 ITR 서열을 변형시키는 능력은 당업계의 기술 이내이다. (예컨대, 문헌[Sambrook et al. "Molecular Cloning. A Laboratory Manual", 2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory, New York (1989); 및 K. Fisher et al., J Virol., 70:520 532 (1996)]과 같은 텍스트 참조, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다). 일부 실시형태에서, 5' ITR 서열은 서열번호 45 또는 47로 표시되는 5' ITR 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하다. 일부 실시형태에서, 3' ITR 서열은 서열번호 46 또는 48로 표시되는 3' ITR 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하다.

[0441] **예시적인 5' AAV ITR(서열번호 45)**

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCC
GGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGA

[0442] GGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT

[0443] **예시적인 3' AAV ITR(서열번호 46)**

AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTG
AGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTG

[0444] AGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

[0445] 예시적인 5' AAV ITR(서열번호 47)

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCC
GGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGG
[0446] GTTCCT

[0447] 예시적인 3' AAV ITR(서열번호 48)

AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTG
AGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTG
[0448] AGCGAGCGAGCGCGCAG

[0449] *프로모터*

[0450] 일부 실시형태에서, 작제물(예컨대, rAAV 작제물)은 프로모터를 포함한다. 용어 "프로모터"는 작동 가능하게 연결된 유전자(예컨대, 항-VEGF 유전자)의 전사를 촉진 및/또는 개시시킬 수 있는 효소/단백질에 의해 인식된 DNA 서열을 지칭한다. 예를 들어, 프로모터는 전형적으로, 예컨대, RNA 폴리머라제 및/또는 임의의 연관된 인자가 결합하여 전사를 개시할 수 있는 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 작제물(예컨대, rAAV 작제물)은 본 명세서에 기재된 비제한적인 예시적인 프로모터들 중 하나에 작동 가능하게 연결된 프로모터를 포함한다.

[0451] 일부 실시형태에서, 프로모터는 유도성 프로모터, 구성적 프로모터, 포유동물 세포 프로모터, 바이러스 프로모터, 키메라 프로모터, 조작된 프로모터, 조직-특이적 프로모터, 또는 당업계에 공지된 임의의 기타 유형의 프로모터이다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 RNA 폴리머라제 II 프로모터, 예컨대, 포유동물 RNA 폴리머라제 II 프로모터. 일부 실시형태에서, 프로모터는 HI 프로모터, 인간 U6 프로모터, 마우스 U6 프로모터, 또는 돼지 U6 프로모터를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 RNA 폴리머라제 III 프로모터이다. 프로모터는 일반적으로 내이 세포에서 전사를 촉진시킬 수 있는 것일 것이다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 달팽이관-특이적 프로모터 또는 달팽이관-배향 프로모터이다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 유모세포 특이적 프로모터, 또는 지지세포 특이적 프로모터이다.

[0452] 본 명세서에서 사용될 수 있는 다양한 프로모터가 당업계에 공지되어 있다. 본 명세서에서 사용될 수 있는 프로모터의 비제한적인 예는 인간 EF1α, 인간 다이설파이드바이러스(CMV)(전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 미국 특허 제5,168,062호), 인간 유비퀴틴 C(UBC), 마우스 포스포글리세레이트 키나제 1, 폴리오마 아데노바이러스, 시미안 바이러스 40(SV40), β-글로빈, β-액틴, α-태아단백질, γ-글로빈, β-인터페론, γ-글루타밀트랜스퍼라제, 마우스 유선 종양 바이러스(MMTV), 라우스 육종 바이러스, 래트 인슐린, 글리세르알데하이드-3-포스페이트 데하이드로게나제, 메탈로티오네인 II(MT II), 아밀라제, 카텝신, MI 무스카린 수용체, 레트로바이러스 LTR(예컨대, 인간 T-세포 백혈병 바이러스 HTLV), AAV ITR, 인터류킨-2, 콜라게나제, 혈소판-유래 성장 인자, 아데노바이러스 5 E2, 스트로멜리신, 뮤린 MX 유전자, 글루코스 조절 단백질(GRP78 및 GRP94), α-2-마크로글로불린, 비멘틴, MHC 부류 I 유전자 H-2_K b, HSP70, 프롤리페린, 종양 괴사 인자, 갑상선 자극 호르몬 a 유전자, 면역글로불린 경쇄, T-세포 수용체, HLA DQa 및 DQ, 인터류킨-2 수용체, MHC 부류 II, MHC 부류 II HLA-DRa, 근육 크레아틴 키나제, 프레알부민(트란스타이레틴), 엘라스타제 I, 알부민 유전자, c-fos, c-HA-ras, 신경 세포 부착 분자(NCAM), H2B(TH2B) 히스톤, 래트 성장 호르몬, 인간 혈청 아밀로이드(SAA), 트로포닌 I(TNI), 뒤센 근육 영양장애, 인간 면역결핍 바이러스 및 긴팔원숭이 백혈병 바이러스(GALV) 프로모터를 포함한다. 프로모터의 추가의 예는 당업계에 공지되어 있다. 예컨대, 문헌[Lodish, Molecular Cell Biology, Freeman and Company, New York 2007]을 참조하며, 이는 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 CMV 급초기 프로모터이다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 CAG 프로모터 또는 CAG/CBA 프로모터이다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 서열번호 49를 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 서열번호 50을 포함하거나 이로 이루어진다. 소정의 실시형태에서, 프로모터는 서열번호 51로 예시되는 CMV/CBA 인핸서/프로모터 작제물을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 프로모터는 서열번호 52로 예시된 CMV/CBA 인핸서/프로모터 작제물을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 프로모터는 서열번호 53으로 예시된 CAG 프로모터 또는 CMV/CBA/SV-40 인핸서/프로모터 작제물을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 프로모터는 서열번호 54로 예시된 CAG 프로모터 또는 CMV/CBA/SV-40 인핸서/프로모터 작제물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 프로모터 서열은 서열번호 49 또는 50으로 표시된 프로모터 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하다. 일부 실시형태

에서, 인핸서-프로모터 서열은 서열번호 51, 52, 53 또는 54로 표시된 인핸서-프로모터 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하다.

[0453] 용어 "구성적" 프로모터는 단백질(예컨대, 항-VEGF 단백질)을 인코딩하는 핵산과 작동 가능하게 연결될 때, 대부분 또는 모든 생리적 조건 하에서 세포에서 핵산으로부터 RNA가 전사되도록 하는 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다.

[0454] 구성적 프로모터의 예는, 제한 없이, 레트로바이러스 라우스 육종 바이러스(RSV) LTR 프로모터, 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터(예컨대, 문헌[Boshart et al, 세포 41:521-530, 1985] 참조, 이는 참조에 의해 본 명세서에 전문이 원용됨), SV40 프로모터, 다이하이드로폴레이트 환원효소 프로모터, 베타-액틴 프로모터, 포스포글리세롤 키나제(PGK) 프로모터, 및 EF1-알파 프로모터(Invitrogen)를 포함한다.

[0455] 유도성 프로모터는 유전자 발현의 조절을 가능하게 하고, 외인적으로 공급된 화합물, 온도와 같은 환경적 요인, 또는 특정 생리학적 상태, 예를 들어 급성기, 세포의 특정 분화 상태의 존재에 의해, 또는 복제 중인 세포에서만 조절될 수 있다. 유도성 프로모터 및 유도성 시스템은, Invitrogen, Clontech 및 Ariad를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다양한 상업적 공급원으로부터 입수 가능하다. 유도성 프로모터의 추가의 예는 당업계에 공지되어 있다.

[0456] 외인적으로 공급된 화합물에 의해 조절되는 유도성 프로모터의 예는 아연-유도성 양 메탈로티오네인(MT) 프로모터, 덱사메타손(Dex)-유도성 마우스 유선 종양 바이러스(MMTV) 프로모터, T7 폴리머라제 프로모터 시스템(WO 98/10088, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨); 엑디손 곤충 프로모터(No et al, Proc. Natl. Acad Sci. US.A. 93:3346-3351, 1996, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 테트라사이클린-억제 시스템(Gossen et al, Proc. Natl. Acad Sci. US.A. 89:5547-5551, 1992, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 테트라사이클린-유도성 시스템(Gossen et al, Science 268:1766-1769, 1995 및 Harvey et al, Curr. Opin. Chem. Biol. 2:512-518, 1998, 이들의 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), RU486-유도성 시스템(Wang et al, Nat. Biotech. 15:239-243, 1997 및 Wang et al, Gene Ther. 4:432-441, 1997, 이들의 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 및 라파마이신-유도성 시스템(Magari et al. J Clin. Invest. 100:2865-2872, 1997, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)을 포함한다.

[0457] 용어 "조직-특이적" 프로모터는 소정의 특이적 세포 유형 및/또는 조직에서만 활성적인 프로모터를 지칭한다(예컨대, 특이적 유전자의 전사가 조직-특이적 프로모터에 결합하는 전사 조절 및/또는 제어 단백질을 발현하는 세포 내에서만 일어난다). 일부 실시형태에서, 조절 및/또는 제어 서열은 조직-특이적 유전자 발현 능력을 부여한다. 일부 경우에, 조직-특이적 조절 및/또는 제어 서열은 조직-특이적 방식으로 전사를 유도하는 조직-특이적 전사 인자에 결합한다.

[0458] 일부 실시형태에서, 조직-특이적 프로모터는 달팽이관-특이적 프로모터이다. 일부 실시형태에서, 조직-특이적 프로모터는 달팽이관 유모세포-특이적 프로모터이다. 달팽이관 유모세포-특이적 프로모터의 비제한적인 예는 ATOH1 프로모터, POU4F3 프로모터, LHX3 프로모터, MYO7A 프로모터, MYO6 프로모터, α9ACHR 프로모터 및 α10ACHR 프로모터를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 달팽이관 유모세포-특이적 프로모터, 예컨대, PRESTIN 프로모터 또는 ONCOMOD 프로모터이다. 예컨대, 문헌[Zheng et al., Nature 405:149-155, 2000; Tian et al. Dev. Dyn. 23 1: 199-203, 2004; 및 Ryan et al., Adv. Otorhinolaryngol. 66: 99-115, 2009]을 참조하며, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0459] 일부 실시형태에서, 조직-특이적 프로모터는 귀 세포 특이적 프로모터이다. 일부 실시형태에서, 조직-특이적 프로모터는 내이 세포 특이적 프로모터이다. 내이 비감각세포-특이적 프로모터의 비제한적인 예는 GJB2, GJB6, SLC26A4, TECTA, DFNA5, COCH, NDP, SYN1, GFAP, PLP, TAK1 또는 SOX21를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 달팽이관 비감각세포 특이적 프로모터는 내이 지지세포 특이적 프로모터일 수 있다. 내이 지지세포 특이적 프로모터의 비제한적인 예는 SOX2, FGFR3, PROX1, GLAST1, LGR5, HES1, HES5, NOTCH1, JAG1, CDKN1A, CDKN1B, SOX10, P75, CD44, HEY2, LFNG 또는 S100b를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0460] 일부 실시형태에서, 제공되는 rAAV 작제물은 CAG, CBA, CMV 또는 CB7 프로모터로부터 선택된 프로모터 서열을 포함한다. 본 명세서에 기재된 임의의 치료용 조성물의 일부 실시형태에서, 제1 및/또는 단독의 rAAV 작제물은 달팽이관 및/또는 내이 특이적 프로모터로부터 선택된 적어도 하나의 프로모터 서열을 더 포함한다.

[0461] 예시적인 CBA 프로모터(서열번호 49)

[0462] GTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACCCC
CAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGG
GGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAG
GCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTA
TGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCG

[0463] 예시적인 CBA 프로모터(서열번호 50)

[0464] GTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACCCC
CAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGG
GGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGC
GGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATG
GCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCG

[0465] 예시적인 CMV/CBA 인핸서/프로모터(서열번호 51)

[0466] GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATA
GCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGAC
CGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGC
CAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACT
TGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACG
GTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTT

GGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACG
TTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTAT
TTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAG
GCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGG
CAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGG

[0467] CGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCG

[0468] 예시적인 CMV/CBA 인핸서/프로모터(서열번호 52)

[0469] GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATA
GCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGAC
CGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGC
CAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACT
TGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACG
GTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTT
GGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACG
TTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTAT
TTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGC
GGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCA
GCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCG
GCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCG

[0470] 예시적인 CAG 인핸서/프로모터(서열번호 53)

GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATA
GCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGAC
CGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGC
CAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACT
TGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACG
GTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTT
GGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACG
TTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTAT
TTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAG
[0471] GCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGG

CAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGG
CGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCCTTC
GCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGC
GTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCG
CTTGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTC
CGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGT
GCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGC
GCGGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGGCG
GTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGT
GCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGTCGGGCTGTAACCCCCCCCT
GCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGC
GGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTG
CCGGGCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCG
GCCCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTA
TGGTAATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCG
AAATCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGG
CGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCGCCGTC
CCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGG
GACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCT
[0472] GCTAACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAG

[0473] 예시적인 CAG 인핸서/프로모터(서열번호 54)

GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATA
GCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGAC
CGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGC
CAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACT
TGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACG
GTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTT
GGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACG
TTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTAT
TTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGC
[0474] GGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCA

GCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCG
GCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGC
CCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGT
TACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCT
TGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCG
GGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGC
GTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGC
GGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGT
GCCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGC
GTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGTCGGGCTGTAACCCCCCCCTGC
ACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGG
GGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCC
GGGCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGC
CCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTATG
GTAATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGA
AATCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGC
GCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCGCCGTCC
CCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGG
ACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTG
CTAACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAG

[0475]

[0476] 소정의 실시형태에서, 프로모터는 서열번호 55에 제시된 바와 같은 내인성 인간 ATOH1 인핸서-프로모터이다. 일부 실시형태에서, 인핸서-프로모터 서열은 서열번호 55로 표시된 인핸서-프로모터 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하다.

[0477] **예시적인 인간 ATOH1 인핸서-프로모터(서열번호 55)**

CTATGGAGTTTGCATAACAAACGTTTGGCAGCTCGCTCTCTTACACTCCATTAACAA
GCTGTAACATATAGCTGCAGGTTGCTATAATCTCATTAATATTTTGGAAACTTGAAT
ATTGAGTATTTCTGAGTGCTCATTCCCCATATGCCAGCCACTTCTGCCATGCTGACTG
GTTCCTTTCTCTCCATTATTAGCAATTAGCTTCTTACCTTCCAAAGTCAGATCCAAGG
TATCCAAGATACTAGCAAAGGAATCAACTATGTGTGCAAGTTAAGCATGCTTAATAT

[0478]

CACCCAAACAAACAAAGAGGCAGCATTTCTTAAAGTAATGAAGATAGATAAATCGG
GTTAGTCCTTTGCGACACTGCTGGTGCTTTCTAGAGTTTTATATATTTTAAGCAGCTT
GCTTTATATTCTGTCTTTGCCTCCCACCCCACCAGCACTTTTATTTGTGGAGGGTTTT
GGCTCGCCACACTTTGGGAAACTTATTTGATTTCACGGAGAGCTGAAGGAAGATCAT
TTTTGGCAACAGACAAGTTTAAACACGATTTCTATGGGACATTGCTAACTGGGGCCC
CTAAGGAGAAAGGGGAAACTGAGCGGAGAATGGGTTAAATCCTTGGAAGCAGGGG
AGAGGCAGGGGAGGAGAGAAGTCGGAGGAGTATAAAGAAAAGGACAGGAACCAA
GAAGCGTGGGGGTGGTTTGCCGTAATGTGAGTGTTTCTTAATTAGAGAACGGTTGAC
AATAGAGGGTCTGGCAGAGGCTCCTGGCCGCGGTGCGGAGCGTCTGGAGCGGAGCA
CGCGCTGTCAGCTGGTGAGCGCACTCTCCTTTCAGGCAGCTCCCCGGGGAGCTGTGC
GGCCACATTTAACACCATCATCACCCCTCCCCGGCCTCCTCAACCTCGGCCTCCTCCT
CGTCGACAGCCTTCCTTGGCCCCCACCAGCAGAGCTCACAGTAGCGAGCGTCTCTCG
CCGTCTCCCGCACTCGGCCGGGGCCTCTCTCCTCCCCCAGCTGCGCAGCGGGAGCCG
CCACTGCCCACTGCACCTCCCAGCAACCAGCCCAGCACGCAAAGAAGCTGCGCAAA
GTTAAAGCCAAGCAATGCCAAGGGGAGGGGAAGCTGGAGGCGGGCTTTGAGTGGCT
TCTGGGCGCCTGGCGGGTCCAGAATCGCCCAGAGCCGCCCGCGGTCGTGCACATCT
GACCCGAGTCAGCTTGGGCACCAGCCGAGAGCCGGCTCCGCACCGCTCCCGCACCC
CAGCCGCCGGGGTGGTGACACACACCGGAGTCGAATTACAGCCCTGCAATTAACAT
ATGAATCTGACGAATTTAAAAGAAGGAAAAAAAAAAAAAAAACCTGAGCAGGCTTG
GGAGTCCTCTGCACACAAGAACTTTTCTCGGGGTGTAAAAACTCTTTGATTGGCTGC
TCGCACGCGCCTGCCCGCGCCCTCCATTGGCTGAGAAGACACGCGACCGGCGCGAG
GAGGGGGTTGGGAGAGGAGCGGGGGGAGACTGAGTGGCGCGTGCCGCTTTTTAAAG
GGGCGCAGCGCCTTCAGCAACCGGAGAAGCATAGTTGCACGCGACCTGGTGTGTGA
TCTCCGAGTGGGTGGGGGAGGGTCGAGGAGGGAAAAAAAAATAAGACGTTGCAGA
AGAGACCCGGAAAGGGCCTTTTTTTTGGTTGAGCTGGTGTCCCAGTGCTGCCTCCGA
[0479] TCCTGAGCCTCCGAGCCTTTGCAGTGCAA

[0480] 소정의 실시형태에서, 프로모터는 서열번호 56 또는 57에 제시된 바와 같은 내인성 인간 SLC26A4 급 프로모터이다. 소정의 실시형태에서, 프로모터는 서열번호 58, 59 또는 60에 제시된 바와 같은 내인성 인간 SLC26A4 인핸서-프로모터이다. 일부 실시형태에서, 인핸서-프로모터 서열은 서열번호 56, 57, 58, 59 또는 60으로 표시되는 프로모터 또는 인핸서-프로모터 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하다. 소정의 실시형태에서, 프로모터는 서열번호 58, 59 또는 60 내에 포함되는 인간 SLC26A4 내인성 인핸서-프로모터 서열이다.

[0481] **예시적인 인간 SLC26A4 급 프로모터(서열번호 56)**

CTGCCTTCTGAGAGCGCTATAAAGGCAGCGGAAGGGTAGTCCGCGGGGCATTCCGG
[0482] GCGG

[0483] **예시적인 인간 SLC26A4 급 프로모터(서열번호 57)**

CTCTAGGCGGGCTCTGCTCTTCTTTAAGGAGTCCCACAGGGCCTGGCCCGCCCCTGA
[0484] CCT

[0485] 예시적인 인간 SLC26A4 인핸서-프로모터(서열번호 58)

TAAAGAGTTGTGAGTTGTGTAGGTGAGTTGCCATGGAGCTACAAATATGAGTTGATA
TTCTGAAATCCTAGACAGCCATCTCCAAGGTTAAGAAAAATCCTTATGCACTCACTT
GCAAAGATATCCACAGCATGCTCTTAATGGAGAAAAACAAAGCCTTAGATCAAATA
TGTAAAGTAATTTTTAGTTTTTTGAAAAGGTATGTTTGGGCTATAGATAAATCTGTTC
AAAAAACATGAGAGAAGATAATAATGGTTGAAAGGAGACACAGTGCTTGCCCTCAA
GAAGTTTTTGTCTAGTGAGGGAGAGAGAACTTGTATGTAAATAAAATTGTGTTACTA
AGGTAGATAGTGAGAAGTAACTTAAGAGAGGATCAGATAAGGTATTAAGAGAATAC
AGAAAAGGGTCTGGATTAATTCTGAACAGCATCAAAGAATGTTCTTGCAAGAGATA
GTGTTTTCACCAGATCTTGAAGGTATGGATGAGGGTATACAGAGTGAGTATATTCAG
ATTCTACTTTAAAACAAATACTTTCCTCTGTTGTAGTGGAGTTGAGCTATACATCCAA
CAATAATGAAAAAATACACGCATATATACATATATGGAGAGAGATACATATTTTAG
TACATGTAGCAATTGATTAATAAATGTACAGTTTAAGTCGCATGCAAAACCTTGGAG
TGATAGCAAACTTCATTGTAGGATGTTTAGCAGCATCTCTGGTCTCTACTCACTAGAT
CCCAATAGCATCTCCCTAGGTGTGACAACCAAAAATGTCTCCAGGCATTGACCTCTG
GAGGCAAAAAAAGCCCTTTATTAAGAACCAGTGGTATACATAAGTAAAACATACAC
AAGAGATTCCTCCCCTCTTCTCTGTATGTGAATAAAAATTGCAAAGTTCATGACCTG
GATTTTCCTTTTAGGTTTCTTCTTTAGTGGTTCTTAACTTCATTGGGTGAAGTAAGCCT
TTGAAGATCTGTTGAAAGCTGTTGACTCATTCACTTCTCAGGAAAACGCACATGCTG
ACTACCATTTCAGAGAATTTGCATCAGGGTTCTCTGGGGAGGAGTTCTGAGTTCTGT
TTCCAGGAGCTCGTAGAATTGTCATGGTCTGCATATGCAAGGCAGGTGGATTACGGA

[0486]

AGGTTGATGTACAGAGGTCTGTATTTTGGAGCCTCTTCTGTATTTACTTCAGAACACT
AACAATCAGGCGAGAATGTTCTGGTTTATCAAACCCTTCCTTCTGCCTTTCATCTTAA
CCATGCATTAGTTTTAACAAAGTTCATCCCAACAGAAGACAAAACACTGATGAGGT
AGGATAGCTCCAGCTCCTCCTCCCTCTCTTCTAGTCTTGATTTCCATGTAGTCCAGTT
TATTCCTTCCCTGATTGTCCAGGAGAATGAGAAAAAGAAAAAACAGAGTCTAGTGG
GTAAGAAAGGGCCACCTGGACGGCTTGATTTGGATTGTGAAATAAAACACACACAC
ATGCACACGTAGAATAAGTGGCTAAAATCTGAGTAAATCGTGAACTCTCTGTATCCT
CCACCCATTGAATACTCCTAAAAGACTTTCTAGAAATTCAAGGACTTATTAATATAG
AAACCTGGCCATTGTTCCTCTTCTCCTCCCCATGTGGTATGAGAGCACCTGTGGCAG
GCTCCCAGAGACCACGGACCTCTTCCTCTAGGCGGGCTCTGCTCTTCTTTAAGGAGT
CCCACAGGGCCTGGCCCGCCCCTGACCTCGCAACCCTTGAGATTAGTAACGGGATG
AGTGAGGATCCGGGTGGCCCCTGCGTGGCAGCCAGTAAGAGTCTCAGCCTTCCCGG
TTCGGGAAAGGGGAAGAATGCAGGAGGGGTAGGATTTCTTTCCTGATAGGATCGGT
TGGGAAAGACCGCAGCCTGTGTGTGTCTTTCCCTTCGACCAAGGTGTCTGTTGCTCC
GTAAATAAAACGTCCCACTGCCTTCTGAGAGCGCTATAAAGGCAGCGGAAGGGTAG

[0487] TCCGCGGGGC

[0488] 예시적인 인간 SLC26A4 인핸서-프로모터(서열번호 59)

GGCTGCTCGGAAAACAGGACGAGGGGAGAGACTTGCTCAATAAGCTGAAAGTTCTG
CCCCCGAGAGGGCTGCGACAGCTGCTGGAATGTGCCTGCAGCGTCCGCCTCTTGGG
GACCCGCGGAGCGCGCCCTGACGGTTCCACGCCTGGCCCGGGGGTCTGCACCTCTCC
TCCAGTGCGCACCTGGAGCTGCGTCCCGGGTCAGGTGCGGGGAGGGAGGGAATCTC
AGTGTCCCCTTCCAGCCTTGCAAGCGCCTTTGGCCCCTGCCCCAGCCCCTCGGTTTGG
GGGAGATTTCAGAACGCGGACAGCGCCCTGGCTGCGGGCCATAGGGGACTGGGTGG
AACTCGGGAAGCCCCCAGAGCAGGGGCTTACTCGCTTCAAGTTTGGGGAACCCCGG
GCAGCGGGTGCAGGCCACGAGACCCGAAGGTTCTCAGGTGCCCCCCTGCAGGCTGG
CCGTGCGCGCCGTGGGGCGCTTGTCGCGAGCGCCGAGGGCTGCAGGACGCGGACCA
GACTCGCGGTGCAGGGGGGCCTGGCTGCAGCTAACAGGTGATCCCGTTCTTTCTGTT
CCTCGCTCTTCCCCTCCGATCGTCCTCGCTTACCGCGTGTCCTCCCTCCTCGCTGTCCT
CTGGCTCGCAGGTCATGGCAGCGCCAGGCGGCAGGTCGGAGCCGCCGCAGCTCCCC
GAGTACAGCTGCAGCTACATGGTGTCGCGGCCGGTCTACAGCGAGCTCGCTTTCCAG
[0489] CAACAGCACGAGCGGCGCCTGCAGGAGCGCAAGACGCTGCGGGAGAGCCTGGCCA

AGTGCTGCAGGTAGCGGCCGCGCGGGCCTGCGTAGAGAGAAGCGGAGCGGGGCGT
CCACGCCTTGGGGAGGGAAGGGCGTCCCCAGCGGGCGAGAGTGGGGTGCGGGCGG
CGGAGCCCCTGGGCGCCAGCTGCTTCTCCCAGAGGCCCGACTTTCGGTCTCCGGTCC
TCCACGCCGCCCTTCTGGTGGGAGGGTGGCTCCATCAGTCTCGGGCCCGAAATGAAC
TTACCTGGGAAACTCGCCTTTGGGGAGAGTGGGTTCTAGGAGCCCCGTCTCTCTTTTT
CCTCTCTGAAGGAAACTTGGAGTGCCTCTTGGGGTACAGTGGGTCCCTGTTGCCTTC
TTGGGAGCTTGTTTAAATGAAATGAATAGGGAAACCCAGCTCTTGACCAGGAGGAG
TCCTTGAAACACTCAAGCTAAGTAGGCGGGCTACCATTCAGTTAGAGACCAGGATG
CAAGCTAGAACCCAGGGGAGCGCGGGGTGTGCCAAGTACTTCATCAGCAGGCTGTG
GGACCCCTGGGGAAAGCCACCCTCAGTCTCTAAACCCAAACATGCCGTAACTAGAT
[0490] GTCACAAACATAAAGAAATTAGAGTTTCTAAAACCTTTCATTATAG

[0491] 예시적인 인간 SLC26A4 인핸서-프로모터(서열번호 60)

CGGAAGGTTGATGTACAGAGGTCTGTATTTTGGAGCCTCTTCTGTATTTACTTCAGA
ACACTAACAATCAGGCGAGAATGTTCTGGTTTATCAAACCCTTCCTTCTGCCTTTCAT
CTTAACCATGCATTAGTTTTAACAAAGTTCATCCCAACAGAAGACAAAACACTGATG
AGGTAGGATAGCTCCAGCTCCTCCTCCCTCTCTTCTAGTCTTGATTTCCATGTAGTCC
AGTTTATTCCTTCCCTGATTGTCCAGGAGAATGAGAAAAAGAAAAAACAGAGTCTA
GTGGGTAAGAAAGGGCCACCTGGACGGCTTGATTTGGATTGTGAAATAAAACACAC
ACACATGCACACGTAGAATAAGTGGCTAAAATCTGAGTAAATCGTGAACTCTCTGTA
TCCTCCACCCATTGAATACTCCTAAAAGACTTTCTAGAAATTCAAGGACTTATTAAT
ATAGAAACCTGGCCATTGTTCCTCTTCTCCTCCCCATGTGGTATGAGAGCACCTGTG
GCAGGCTCCCAGAGACCACGGACCTCTTCCTCTAGGCGGGCTCTGCTCTTCTTTAAG
GAGTCCCACAGGGCCTGGCCCGCCCCTGACCTCGCAACCCTTGAGATTAGTAACGG
GATGAGTGAGGATCCGGGTGGCCCCTGCGTGGCAGCCAGTAAGAGTCTCAGCCTTC
CCGGTTCGGGAAAGGGGAAGAATGCAGGAGGGGTAGGATTTCTTTCCTGATAGGAT
CGGTTGGGAAAGACCGCAGCCTGTGTGTGTCTTTCCCTTCGACCAAGGTGTCTGTTG
CTCCGTAAATAAAACGTCCCACTGCCTTCTGAGAGCGCTATAAAGGCAGCGGAAGG
[0492] GTAGTCCGCGGGGCATTCCGGGCGGGGCGCGAGCAGAGACAGGTGAGTT

[0493] 소정의 실시형태에서, 프로모터는 서열번호 61에 제시된 바와 같은 인간 LGR5 인핸서-프로모터이다. 일부 실시형태에서, 인핸서-프로모터 서열은 서열번호 61로 표시된 인핸서-프로모터 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98%

또는 99% 동일하다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 서열번호 61 내에 포함되는 인간 LGR5 내인성 인핸서-프로모터 서열이다.

[0494] **예시적인 인간 LGR5 인핸서-프로모터(서열번호 61)**

AGGGCTATTTGTACCTCAACGAGGGCTTCTCTCCAAGAAAGCCCTGAATCCTTTTCC
TCCTTTTTCCTGCAGATTCACTATAGGACACTTTTTGAAGCAAGAGCATGCATTTTCC
CCCTGGCGCTCTGCAGCGGTTCTCAGAGCCCAGTGTCACTCACATAGGTGGGACTGC
TCTCAGTTCAGAGAGCGCTGGGACACTTAAGATGAAAAGTCCCTGGAAGTTAGCAA
ACAGCCATCTGTCACTCTGGCATCGATTTACTAAAAGTGACTTCTAGGGTATTCTAA
ACCACTTTTAAAAAACAAATGAGTCACTTCGACTTCCTCACCCCGCAAGAGATAGGA
AGGCAGCAGTGGAGTGCTCGCTCAGGAGCTGTATTTGTTTAGCGATTAGCCTAGAGC
TTTGATTTTAGGGCAAAAGCGAGCCAGACAGTGCGGCAGACGTAAGGATCAAAAAG
GCCACCTATCATTCGCCGGGGACGCCTGCCTCCTTACCCTGATAACGTAACTATTTCT
CTGCATAGGATTTTAGTTTTTGTGTTTTTGTTTTGTTTTATTCTGTTTAATCACTTCAA
GTATCTCATCCATTATTTGAAGCGGGCTCGGAGGAAACGTGCCGCATCCTCCAGTCC
TTGTGCGTCTGTTTAGGTCTCTCCGAAGCAGGTCCCTCTCGACTCTTAGATCTGGGTC
TCCAGCACGCATGAAGGGGTAAGGGTGGGGGGGTCCCCTATTCCGGCGCGCGGCGT
TGAGCACTGAATCTTCCAGGCGGAGGCTCAGTGGGAGCGCCGAGAACTCGCCAGTA
CCGCGCGCTGCCTGCTGCCTGCTGCCTCCCAGCCCAGGACTTGGGAAAGGAGGGAG
GGGACAAGTGGAGGGAAAGTGGGGCCGGGCGGGGGGTGCCTGGGAAGCCAGGCTG
CGCTGACGTCACTGGGCGCGCAATTCGGGCTGGAGCGCTTTAAAAAACGAGCGTGC
AAGCAGAGATGCTGCTCCACACCGCTCAGGCCGCGAGCAGCAGCAAGGCGCACCGC
CACTGTCGCCGCTGCAGCCAGGGCTGCTCCGAAGGCCGGCGTGGCGGCAACCGGCA
CCTCTGTCCCCGCCGCGCTTCTCCTCGCCGCCCACGCCGTGGGGTCAGGAACGCGGC
GTCTGGCGCTGCAGACGCCCGCTGAGTTGCAGAAGCCCACGGAGCGGCGCCCGGCG
CGCCACGGCCCGTAGCAGTCCGGTGCTGCTCTCCGCCCGCGTCCGGCTCGTGGCCCC
CTACTTCGGGCACCGACCGGT

[0495]

[0496] 소정의 실시형태에서, 프로모터는 서열번호 62에 제시된 바와 같은 인간 SYN1 인핸서-프로모터이다. 일부 실시형태에서, 인핸서-프로모터 서열은 서열번호 62로 표시된 인핸서-프로모터 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 서열번호 62 내에 포함된 인간 SYN1 내인성 인핸서-프로모터 서열이다.

[0497] **예시적인 인간 SYN1 인핸서-프로모터(서열번호 62)**

TGCGTATGAGTGCAAGTGGGTTTTAGGACCAGGATGAGGCGGGGTGGGGGGTGCCTA
CCTGACGACCGACCCCGACCCACTGGACAAGCACCCAACCCCCATTCCCCAAATTGC
GCATCCCCTATCAGAGAGGGGGAGGGGAAACAGGATGCGGCGAGGCGCGTGCGCA
CTGCCAGCTTCAGCACCGCGGACAGTGCCTTCGCCCCCGCCTGGCGGCGCGCGCCAC
CGCCGCCTCAGCACTGAAGGCGCGCTGACGTCACTCGCCGGTCCCCCGCAAACTCCC
CTTCCCGGCCACCTTGGTCGCGTCCGCGCCGCCGCCCAGCCGGACCGCACCAC
GCGAGGCGCGAGATAGGGGGGCACGGGCGCGACCATCTGCGCTGCGGCGCCGGCG
ACTCAGCGCTGCCTCAGTCTGCGGTGGGCAGCGGAGGAGTCGTGTCGTGCCTGAGA
GCGCAGTCGAGAA

[0498]

[0499] 소정의 실시형태에서, 프로모터는 서열번호 63에 제시된 바와 같은 인간 GFAP 인핸서-프로모터이다. 일부 실시형태에서, 인핸서-프로모터 서열은 서열번호 63으로 표시된 인핸서-프로모터 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 서열번호 63 내에 포함된 인간 GFAP 내인성 인핸서-프로모터 서열이다.

[0500] 예시적인 인간 GFAP 인핸서-프로모터(서열번호 63)

CCCACCTCCCTCTCTGTGCTGGGACTCACAGAGGGAGACCTCAGGAGGCAGTCTGTC
CATCACATGTCCAAATGCAGAGCATACCCTGGGCTGGGCGCAGTGGCGCACAACTG
TAATTCCAGCACTTTGGGAGGCTGATGTGGAAGGATCACTTGAGCCCAGAAGTTCTA
GACCAGCCTGGGCAACATGGCAAGACCCTATCTCTACAAAAAAAGTTAAAAAATCA
GCCACGTGTGGTGACACACACCTGTAGTCCCAGCTATTCAGGAGGCTGAGGTGAGG
GGATCACTTAAGGCTGGGAGGTTGAGGCTGCAGTGAGTCGTGGTTGCGCCACTGCA
CTCCAGCCTGGGCAACAGTGAGACCCTGTCTCAAAAGACAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAGAACATATCCTGGTGTGGAGTAGGGGACGCTGCTCTGACAGAGGCTCGG
GGGCCTGAGCTGGCTCTGTGAGCTGGGGAGGAGGCAGACAGCCAGGCCTTGTCTGC
AAGCAGACCTGGCAGCATTGGGCTGGCCGCCCCCCAGGGCCTCCTCTTCATGCCCAG
TGAATGACTCACCTTGGCACAGACACAATGTTCGGGGTGGGCACAGTGCCTGCTTCC
CGCCGCACCCCAGCCCCCCTCAAATGCCTTCCGAGAAGCCCATTGAGCAGGGGGCTT

[0501]

GCATTGCACCCCAGCCTGACAGCCTGGCATCTTGGGATAAAAGCAGCACAGCCCCC
TAGGGGCTGCCCTTGCTGTGTGGCGCCACCGGCGGTGGAGAACAAGGCTCTATTCAG
CCTGTGCCCAGGAAAGGGGATCAGGGGATGCCCAGGCATGGACAGTGGGTGGCAGG
GGGGGAGAGGAGGGCTGTCTGCTTCCCAGAAGTCCAAGGACACAAATGGGTGAGGG
GACTGGGCAGGGTTCTGACCCTGTGGGACCAGAGTGGAGGGCGTAGATGGACCTGA
AGTCTCCAGGGACAACAGGGCCCAGGTCTCAGGCTCCTAGTTGGGCCCAGTGGCTC
CAGCGTTTCCAAACCCATCCATCCCCAGAGGTTCTTCCCATCTCTCCAGGCTGATGT
GTGGGAACTCGAGGAAATAAATCTCCAGTGGGAGACGGAGGGGTGGCCAGGGAAA
CGGGGCGCTGCAGGAATAAAGACGAGCCAGCACAGCCAGCTCATGTGTAACGGCTT
TGTGGAGCTGTCAAGGCCTGGTCTCTGGGAGAGAGGCACAGGGAGGCCAGACAAGG
AAGGGGTGACCTGGAGGGACAGATCCAGGGGCTAAAGTCCTGATAAGGCAAGAGA
GTGCCGGCCCCCTCTTGCCCTATCAGGACCTCCACTGCCACATAGAGGCCATGATTG
ACCCTTAGACAAAGGGCTGGTGTCCAATCCCAGCCCCCAGCCCCAGAACTCCAGGG
AATGAATGGGCAGAGAGCAGGAATGTGGGACATCTGTGTTCAAGGGAAGGACTCCA
GGAGTCTGCTGGGAATGAGGCCTAGTAGGAAATGAGGTGGCCCTTGAGGGTACAGA
ACAGGTTCATTCTTCGCCAAATTCCCAGCACCTTGCAGGCACTTACAGCTGAGTGAG
ATAATGCCTGGGTTATGAAATCAAAAAGTTGGAAAGCAGGTCAGAGGTCATCTGGT
ACAGCCCTTCCTTCCCTTTTTTTTTTTTTTTTTGTGAGACAAGGTCTCTCTCTGTTGC
CCAGGCTGGAGTGGCGCAAACACAGCTCACTGCAGCCTCAACCTACTGGGCTCAAG
CAATCCTCCAGCCTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAAGCATGAGCCACCCCAC
TCAGCCCTTTCCTTCCTTTTTAATTGATGCATAATAATTGTAAGTATTCATCATGGTC
CAACCAACCCTTTCTTGACCCACCTTCCTAGAGAGAGGGTCCTCTTGCTTCAGCGGT
CAGGGCCCCAGACCCATGGTCTGGCTCCAGGTACCACCTGCCTCATGCAGGAGTTGG
CGTGCCCAGGAAGCTCTGCCTCTGGGCACAGTGACCTCAGTGGGGTGAGGGGAGCT
CTCCCCATAGCTGGGCTGCGGCCCAACCCCACCCCCTCAGGCTATGCCAGGGGGTGT
TGCCAGGGGCACCCGGGCATCGCCAGTCTAGCCCACTCCTTCATAAAGCCCTCGCAT
CCCAGGAGCGAGCAGAGCCAGAGCAGGTTGGAGAGGAGACGCATCACCTCCGCTGC

[0502] TCGC

[0503] *인핸서*

[0504] 일부 경우에, 작제물은 인핸서 서열을 포함할 수 있다. 용어 "인핸서"는 관심 단백질(예컨대, 항-VEGF 단백질)을 인코딩하는 핵산의 전사 수준을 증가시킬 수 있는 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다. 인핸서 서열(일반적으로 50 내지 1500 bp 길이)은 일반적으로 전사-연관 단백질(예컨대, 전사 인자)에 대해서 추가의 결합 부위를 제공

함으로써 전자 수준을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 인핸서 서열은 인트론 서열 내에서 발견된다. 프로모터 서열과 달리, 인핸서 서열은 (예컨대, 프로모터와 비교해서) 전사 시작 부위로부터 떨어진 훨씬 더 큰 거리에서 작용할 수 있다. 인핸서의 비제한적인 예는 RSV 인핸서, CMV 인핸서 및/또는 SV40 인핸서를 포함한다. 일부 실시형태에서, 작제물은 서열번호 64에 의해 예시된 CMV 인핸서를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인핸서 서열은 서열번호 64로 표시되는 인핸서 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하다. 일부 실시형태에서, SV-40 유래 인핸서는 서열번호 65에 의해 예시되는 SV-40 T 인트론 서열이다. 일부 실시형태에서, 인핸서 서열은 서열번호 65로 표시되는 인핸서 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하다.

[0505] **예시적인 CMV 인핸서(서열번호 64)**

GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATA
GCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGAC
CGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGC
CAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACT
TGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACG
GTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTT
GGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGG

[0506]

[0507] **예시적인 SV-40 합성 인트론(서열번호 65)**

GGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCG
CCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCT
CCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGC
GTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGGCTCGGG
GGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGG
CGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGA
GGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACA
AAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCG
GTCGGGCTGTAACCCCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGC

[0508]

TTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGG
GGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGGG
CTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGCG
AGCCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTG
TCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGG
GCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTT
CGTGCGTCGCCGCGCCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGG
GGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGT
GACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAG

[0509]

[0510] *비번역 영역: 5' UTR 및 3' UTR*

[0511] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 작제물은 비번역 영역(UTR), 예컨대, 5' UTR 또는 3' UTR을 포함할 수 있다. 유전자의 UTR은 전사되지만 번역되지는 않는다. 5' UTR은 전사 시작 부위에서 시작하여 시작 코돈까지 계속되지만 시작 코돈을 포함하지 않는다. 3' UTR은 정지 코돈 바로 뒤에서 시작하여 전사 종료 신호까지 계속된다. UTR의 조절 및/또는 제어 특징부는 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물, 조성물, 키트 또는 방법 중 임의의 것에 혼입되어 항-VEGF 단백질의 발현을 증대시키거나 또는 다르게는 조절될 수 있다.

[0512] 천연 5' UTR은 번역 개시 역할을 하는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 5' UTR은, 리보솜이 많은 유전자의 번역을 개시하는 과정에 관여되는 것으로 통상적으로 알려진 Kozak 서열과 같은 서열을 포함할 수 있다. Kozak 서열은 공통 서열 CCR(A/G)CCAUGG를 가지며, 여기서 R은 시작 코돈의 상류의 퓨린(A 또는 G)의 3개의 염기(AUG)이고, 시작 코돈 다음에 또 다른 "G"가 이어진다. 5' UTR은 또한 신장 인자 결합(elongation factor

binding)에 관여되는 2차 구조를 형성하는 것으로 알려져 있다.

[0513] 일부 실시형태에서, 5' UTR은 본 명세서에 기재된 임의의 작제물에 포함된다. 다음의 유전자, 즉, 알부민, 혈청 아밀로이드 A, 아포지질단백질 A/B/E, 트랜스페린, 알파 태아단백질, 에리트로포이에틴 및 인자 VIII로부터의 것들을 포함하는 5' UTR의 비제한적인 예는, mRNA와 같은 핵산 분자의 발현을 증대시키는 데 사용될 수 있다.

[0514] 일부 실시형태에서, 달팽이관 내 세포에 의해 전사되는 mRNA로부터의 5' UTR은 본 명세서에 기재된 임의의 작제물, 조성물, 키트 및 방법에 포함될 수 있다. 일부 실시형태에서, 5' UTR은 내인성 VEGF 유전자 좌위로부터 유래되고, 내인성 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다.

[0515] 3' UTR은 관심 유전자의 정지 코돈에 대한 바로 3'에서 발견된다. 일부 실시형태에서, 달팽이관 내 세포에 의해 전사되는 mRNA로부터의 3' UTR은 본 명세서에 기재된 임의의 작제물, 조성물, 키트 및 방법에 포함된다. 일부 실시형태에서, 3' UTR은 내인성 VEGF 유전자 좌위로부터 유래되고, 내인성 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다.

[0516] 3' UTR은 아데노신과 우리딘(RNA 형태) 또는 티미딘(DNA 형태)의 스트레치를 그 속에 내포하고 있는 것으로 알려져 있다. 이들 AU-풍부 시그니처는 특히 회전률(turnover)이 높은 유전자에 널리 퍼져 있다. AU-풍부 요소(ARE)는, 이의 서열 특성 및 기능적 특성에 기초하여, 3가지 부류로 분리될 수 있다(Chen et al., Mal. Cell. Biol. 15:5777-5788, 1995; Chen et al., Mal. Cell Biol. 15:2010-2018, 1995, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨): 부류 I ARE는 U-풍부 영역 내에 AUUUA 모티프의 여러 분산된 카피를 함유한다. 예를 들어, c-Myc 및 MyoD mRNA는 부류 I ARE를 함유한다. 부류 II ARE는 2개 이상의 중첩하는 UUAUUUA(U/A)(U/A) 노나머를 소유한다. GM-CSF 및 TNF-알파 mRNA는 부류 II ARE를 함유하는 예이다. 부류 III ARE는 잘 정의되어 있지 않다. 이들 U-풍부 영역은 AUUUA 모티프를 함유하지 않는다. 이 부류의 두 가지 잘 연구된 예는 c-Jun 및 미오게닌(myogenin) mRNA이다.

[0517] ARE에 결합하는 대부분의 단백질은 메신저를 불안정하게 하는 것으로 알려진 반면, ELAV 계열의 구성원, 특히 HuR은 mRNA의 안정성을 증가시키는 것으로 문서화되어 있다. HuR은 세 가지 부류 모두의 ARE에 결합한다. HuR 특이적 결합 부위를 핵산 분자의 3' UTR 내에 조작하면, HuR 결합이 초래되어, 생체 내에서 메시지가 안정화될 것이다.

[0518] 일부 실시형태에서, 3' UTR ARE의 도입, 제거 또는 변형은 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 mRNA의 안정성을 조절하는 데 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, ARE는 제거되거나 돌연변이되어 세포 내 안정성을 증가시키고, 따라서 항-VEGF 단백질의 번역 및 생산을 증가시킬 수 있다.

[0519] 다른 실시형태에서, 비-ARE 서열은 5' 또는 3' UTR에 혼입될 수 있다. 일부 실시형태에서, 인트론 또는 인트론 서열의 일부는 본 명세서에 제공된 임의의 작제물, 조성물, 키트 및 방법에서 폴리뉴클레오타이드의 측접 영역에 혼입될 수 있다. 인트론 서열의 혼입은 mRNA 수준뿐만 아니라 단백질 생산을 증가시킬 수 있다.

[0520] *내부 리보솜 유입 부위(IRES)*

[0521] 일부 실시형태에서, 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 작제물은 내부 리보솜 유입 부위(IRES)를 포함할 수 있다. IRES는 IRES가 위치된 곳으로부터 바로 하류에 있는 mRNA를 이용하여 임의의 위치로부터 번역 개시가 일어날 수 있게 하는 복잡한 2차 구조를 형성한다(예컨대, 문헌[Pelletier and Sonenberg, Mal. Cell. Biol. 8(3):1103-1112, 1988] 참조, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0522] 예컨대, 구제역 바이러스(FMDV), 뇌심근염 바이러스(EMCV), 인간 리노바이러스(HRV), 귀뚜라미 마비 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스(HIV), A형 간염 바이러스(HAV), C형 간염 바이러스(HCV) 및 폴리오바이러스(PV)로부터의 것들을 포함하여, 당업자에게 공지된 여러 IRES 서열이 있다. 예컨대, 문헌[Alberts, Molecular Biology of the Cell, Garland Science, 2002; 및 Hellen et al., Genes Dev. 15(13):1593-612, 2001] 참조, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0523] 일부 실시형태에서, 항-VEGF 단백질, 또는 항-VEGF 단백질의 일부를 인코딩하는 작제물에 혼입된 IRES 서열은 구제역 바이러스(FMDV) 2A 서열이다. 구제역 바이러스 2A 서열은 폴리단백질의 절단을 매개하는 것으로 나타난 작은 펩타이드(대략 18개의 아미노산 길이)이다(Ryan, MD et al., EMBO 4:928-933, 1994; Mattion et al., J Virology 70:8124-8127, 1996; Furler et al., Gene Therapy 8:864-873, 2001; 및 Halpin et al., Plant Journal 4:453-459, 1999, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 2A 서열의 절단 활성은 플라스미드 및 유전자 요법 작제물(AAV 및 레트로바이러스)을 포함하는 인공 시스템에서 이미 입증되었다(Ryan et

al., EMBO 4:928-933, 1994; Mattion et al., J Virology 70:8124-8127, 1996; Furler et al., Gene Therapy 8:864-873, 2001; 및 Halpin et al., Plant Journal 4:453-459, 1999; de Felipe et al., Gene Therapy 6:198-208, 1999; de Felipe et al., Human Gene Therapy I I: 1921-1931, 2000; 및 Klump et al., Gene Therapy 8:811-817, 2001, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0524] IRES는 rAAV 작제물에서 활용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-VEGF 단백질의 C-말단을 인코딩하는 작제물은 폴리뉴클레오타이드 내부 리보솜 유입 부위(IRES)를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, IRES는 하나 초과의 작제물을 포함하는 조성물의 일부일 수 있다. 일부 실시형태에서, IRES는 단일 유전자 전사체로부터 하나 초과의 폴리펩타이드를 생산하는 데 사용된다.

[0525] *분비 및 절단 신호*

[0526] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 임의의 작제물은 분비 신호, 절단 부위 및/또는 링커 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이들 부위는 번역된 단백질에서 기능적이고, 번역 후 변형 및/또는 가공처리 사건을 초래한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물은 상대적으로 긴 전구체 폴리펩타이드로 번역되고, 이어서, 이러한 전구체 폴리펩타이드는 번역 후 변형 및/또는 가공을 거칠 수 있는데, 이는 내인성 세포 효소를 수반할 수 있다. 이러한 가공 단계는 다수의 펩타이드를 생성할 수 있고, 이러한 펩타이드의 생물학적 기능은 단독으로 하나의 펩타이드에 의해 또는 함께 작용하는 다수의 펩타이드의 기능에 의해 달성될 수 있다.

[0527] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 작제물은 신호 펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 신호 펩타이드는 신호 서열, 표적화 신호, 국재화 신호, 국재화 서열, 전이 펩타이드, 리더 서열 또는 리더 펩타이드일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 서열은 일반적으로 짧다(예컨대, 대략 16 내지 30개의 아미노산 길이). 일부 실시형태에서, 이러한 신호 펩타이드는 관심 펩타이드의 N-말단에 존재한다. 일부 실시형태에서, 하나 초과의 신호 펩타이드가 번역 산물에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 예시적인 신호 펩타이드는 인터류킨-2로부터의 분비 신호(IL2SS)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 예시적인 신호 펩타이드는 서열번호 66 또는 67로 표시되는 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩된다. 일부 실시형태에서, 이러한 아미노산 서열은 서열번호 68로 표시되고, 이러한 서열과 95%, 90%, 85%, 80%, 또는 75% 동일할 수 있다. 당업자라면, 대안적인 분비 신호 서열이 존재하고, 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물에 혼입될 수 있음을 인식할 것이다.

[0528] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 작제물은 링커 펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커 펩타이드는 번역 산물에 2개 이상의 기능성 펩타이드를 연결하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 이러한 링커 펩타이드는 내인성 펩티다제에 대한 인식 서열과 같은 추가의 기능적 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 링커 서열은 퓨린 절단 신호를 포함한다. 일부 실시형태에서, 퓨린 절단 신호를 포함하는 예시적인 링커 서열은 서열번호 71로 표시되는 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩된다. 일부 실시형태에서, 이러한 링커 서열은 퓨린 절단 신호를 포함하고, 서열번호 72로 표시될 수 있고, 또는 이러한 서열과 대략 90%, 80%, 70%, 또는 60% 유사할 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커 펩타이드 서열은 1개의 아미노산 길이, 2개의 아미노산 길이, 3개의 아미노산 길이, 4개의 아미노산 길이, 5개의아미노산 길이, 6개의 아미노산 길이, 7개의 아미노산 길이, 8개의 아미노산 길이, 9개의 아미노산 길이, 10개의 아미노산 길이, 11개의 아미노산 길이, 12개의 아미노산 길이, 13개의 아미노산 길이, 14개의 아미노산 길이, 15개의 아미노산 길이, 16개의 아미노산 길이, 17개의 아미노산 길이, 18개의 아미노산 길이, 19개의 아미노산 길이, 또는 20개의 아미노산 길이일 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커 펩타이드 서열은 최대 50개의 아미노산 길이일 수 있다. 당업자라면 대안적인 링커 서열이 (기능적이든 아니든) 존재하고 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물에 혼입될 수 있음을 인식할 것이다.

[0529] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 작제물은 번역 동안 폴리펩타이드 절단 및/또는 펩타이드 결합 형성 실패를 유도하는 펩타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물은 일부 실시형태에서 2A 자가-절단 펩타이드일 수 있는 자가-절단 펩타이드를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 펩타이드는 대략 18 내지 22 아미노산 길이, 예컨대, 18 아미노산 길이, 19 아미노산 길이, 20개의 아미노산 길이, 21 아미노산 길이 또는 22 아미노산 길이이다. 일부 실시형태에서, 이러한 펩타이드는 단백질의 번역 동안 리보솜 스키핑을 유도할 수 있다. 일부 실시형태에서, 2A 자가-절단 펩타이드는 DxExNPGP(서열번호 115)의 코어 서열 모티프로 표시되고, 다양한 바이러스 계열에서 내인적으로 발견된다. 일부 실시형태에서, 자가-절단 펩타이드는 리보솜이 펩타이드 결합을 만드는 데 실패하게 함으로써 단일 전사체로부터 폴리단백질을 생성한다. 일부 실시형태에서, 자가-절단 및/또는 절단 신호는 서열번호 69로 표시되는 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩된다. 일부 실시형태에서, 자가-절단 및/또는 절단 신호는 서열번호 70로 표시되거나, 또는 대략

95%, 90%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 또는 50% 동일성을 공유하는 서열이다. 당업자라면 대안적인 펩타이드 절단 서열이 존재하고(자가-절단 또는 내인성 세포 기계의 도움을 필요로 함) 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물에 혼입될 수 있음을 인식할 것이다.

[0530] **예시적인 신호 선택 뉴클레오타이드 서열(서열번호 66)**

[0531] ATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTCT

[0532] **예시적인 신호 선택 뉴클레오타이드 서열(서열번호 67)**

[0533] ATGTATAGAATGCAGCTCCTGTCCTGCATTGCCCTGAGCCTGGCTCTCGTGACCAACAGC

[0534] **예시적인 신호 선택 아미노산 서열(서열번호 68)**

[0535] MYRMQLLSCIALSLALVTNS

[0536] **예시적인 절단 신호 뉴클레오타이드 서열(서열번호 69)**

[0537] GGCTCTGGCGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGGACCT

[0538] **예시적인 절단 신호 아미노산 서열(서열번호 70)**

[0539] GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP

[0540] **예시적인 링커/절단 신호 뉴클레오타이드 서열(서열번호 71)**

[0541] GACAAGACCCACACCGGCAAGCGGAAGAGAAGA

[0542] **예시적인 링커/절단 신호 아미노산 서열(서열번호 72)**

[0543] DKTHTGKRKRR

[0544] *스플라이스 부위*

[0545] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 임의의 작제물은, 전사 동안 일어나는 RNA 처리과정 동안 기능성인, 스플라이스 공여자 및/또는 스플라이스 수용자 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 스플라이스 부위는 트랜스-스플라이싱에 관여한다.

[0546] **예시적인 스플라이스 공여자 인트론(서열번호 73)**

[0547] GTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAAACTGGGCTTGTCGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCT

[0548] **예시적인 스플라이스 수용자 인트론(서열번호 74)**

[0549] GATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAG

[0550] *폴리아데닐화 서열*

[0551] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 작제물은 폴리아데닐화(폴리(A)) 신호 서열을 포함할 수 있다. 대부분의 초기 진핵생물 mRNA는 3'-말단에 폴리(A) 꼬리를 가지며, 이는 1차 전사체의 절단 및 폴리(A) 신호 서열에 의해 구동되는 커플링된 폴리아데닐화 반응을 포함하는 복합 과정 동안 첨가된다(예컨대, 문헌[Proudfoot et al., Cell 108:501-512, 2002] 참조, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 폴리(A) 꼬리는 mRNA 안정성 및 이동성을 부여한다(Molecular Biology of the Cell, Third Edition by B. Alberts et al., Garland Publishing, 1994, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 일부 실시형태에서, 폴리(A) 신호 서열은 코딩 서열에 대해서 3'에 위치된다.

[0552] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "폴리아데닐화"는 메신저 RNA 분자에 대한 폴리아데닐릴 모이어티, 또는 이

의 변형된 변이체의 공유 결합을 지칭한다. 진핵생물에서, 대부분의 메신저 RNA(mRNA) 분자는 3' 말단에서 폴리아데닐화된다. 3' 폴리(A) 꼬리는 효소인 폴리아데닐레이트 폴리머라제의 작용을 통해 pre-mRNA에 첨가된 긴 서열의 아데닌 뉴클레오타이드(예컨대, 50, 60, 70, 100, 200, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 또는 5000개)(서열번호 117)이다. 일부 실시형태에서, 폴리(A) 꼬리는 특정 서열, 예컨대, 폴리(A) 신호를 함유하는 전사체에 첨가된다. 폴리(A) 꼬리 및 연관된 단백질은 엑소뉴클레아제에 의한 분해로부터 mRNA를 보호하는 것을 돕는다. 폴리아데닐화는 또한 전사 종결, 핵으로부터 mRNA의 유출, 및 번역에 역할한다. 폴리아데닐화는 전형적으로 DNA에서의 RNA로의 전사 직후 핵에서 일어나지만, 또한 이후에 세포질에서 일어날 수 있다. 전사가 종결된 후, mRNA 사슬은 RNA 폴리머라제와 연관된 엔도뉴클레아제 복합체의 작용을 통해 절단된다. 절단 부위는 통상 절단 부위 근처의 염기 서열 AAUAAA의 존재를 특징으로 한다. mRNA가 절단된 후, 아데노신 잔기는 절단 부위에서 자유 3' 말단에 첨가된다.

[0553] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "폴리(A) 신호 서열" 또는 "폴리아데닐화 신호 서열"은 mRNA의 엔도뉴클레아제 절단 및 절단된 mRNA의 3' 말단에 일련의 아데노신의 첨가를 촉발시키는 서열이다.

[0554] 소 성장 호르몬(bGH)(Woychik et al., Proc. Natl. Acad Sci. US.A. 81(13):3944-3948, 1984]; 미국 특허 제5,122,458호, 이들의 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 마우스-β-글로빈, 마우스-α-글로빈(Orkin et al., EMBO J 4(2):453-456, 1985; Thein et al., Blood 71(2):313-319, 1988, 이들의 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 인간 콜라겐, 폴리오마 바이러스(Batt et al., Mal. Cell Biol. 15(9):4783-4790, 1995, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 단순포진 바이러스 티미딘 키나제 유전자(HSV TK), IgG 중쇄 유전자 폴리아데닐화 신호(US 2006/0040354, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 인간 성장 호르몬(hGH)(Szymanski et al., Mal. Therapy 15(7):1340-1347, 2007, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), SV40 폴리(A) 부위, 예컨대, SV40 후기 및 초기 폴리(A) 부위로 이루어진 군(Schek et al., Mal. Cell Biol. 12(12):5386-5393, 1992, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)으로부터 유래된 것들을 포함하여, 사용될 수 있는 여러 폴리(A) 신호 서열이 있다.

[0555] 폴리(A) 신호 서열은 AATAAA일 수 있다. AATAAA 서열은, AATAAA와 상동성을 갖고 ATTAAA, AGTAAA, CATAAA, TATAAA, GATAAA, ACTAAA, AATATA, AAGAAA, AATAAT, AAAAAA, AATGAA, AATCAA, AACAAA, AATCAA, AATAAC, AATAGA, AATTAA 또는 AATAAG를 포함하는 폴리아데닐화의 신호전달을 가능하게 하는 다른 헥사뉴클레오타이드 서열로 치환될 수 있다(예컨대, WO 06/12414 참조, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0556] 일부 실시형태에서, 폴리(A) 신호 서열은 합성 폴리아데닐화 부위(예컨대, 문헌[Levitt el al, Genes Dev. 3(7):1019-1025, 1989](이는 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)에 기초한 프로메가의 pC1-네오 발현 작제물)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리(A) 신호 서열은 가용성 뉴로필린-1(sNRP)의 폴리아데닐화 신호(AAATAAAATACGAAATG)(서열번호 116)이다(예컨대, WO 05/073384 참조, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 일부 실시형태에서, 폴리(A) 신호 서열은 SV40 폴리(A) 부위를 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 폴리(A) 신호는 서열번호 76을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 폴리(A) 신호 서열은 bGHpA를 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 폴리(A) 신호는 서열번호 75를 포함하거나 이로 이루어진다. 폴리(A) 신호 서열의 추가의 예는 당업계에 공지되어 있다. 일부 실시형태에서, 폴리(A) 서열은 서열번호 75 또는 76으로 표시되는 폴리(A) 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하다.

[0557] **예시적인 bGH 폴리(A) 신호 서열(서열번호 75)**

CTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGAC
CCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCA
TTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGG

[0558] GGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGG

[0559] **예시적인 SV40 폴리(A) 신호 서열(서열번호 76)**

AACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTC
ACAAATAAAGCATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAATG

[0560] TATCTTA

[0561] *추가의 서열*

[0562] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 작제물은 하나 이상의 클로닝 부위를 포함할 수 있다. 이러한 일부 실시형태

에서, 클로닝 부위는 대상체에게 투여하기 위하여 제조 전에 완전히 제거되지 않을 수 있다. 일부 실시형태에서, 클로닝 부위는 링커 서열로서, 뉴클레오타이드 및/또는 펩타이드 절단 신호로서, 및/또는 Kozak 부위의 일부로서 포함하는 기능적 역할을 가질 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 클로닝 부위는 목적하는 기능을 유지하면서 1차 서열을 상당히 변화시킬 있다. 일부 실시형태에서, 작제물은 클로닝 부위의 임의의 조합을 함유할 수 있고, 예시적인 클로닝 부위는 서열번호 77 내지 82로 표시된다.

[0563] **예시적인 클로닝 부위 A(서열번호 77)**

[0564] TTGTCGACGCGGCCGCACGCGT

[0565] **예시적인 클로닝 부위 B(서열번호 78)**

[0566] CTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACC

[0567] **예시적인 클로닝 부위 C(서열번호 79)**

[0568] TAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGA

[0569] **예시적인 클로닝 부위 D(서열번호 80)**

[0570] AAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCCTAGG

[0571] **예시적인 클로닝 부위 E(서열번호 81)**

[0572] GCGGCCGCACGCGT

[0573] **예시적인 클로닝 부위 F(서열번호 82)**

[0574] AAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCT

[0575] *불안정화 도메인*

[0576] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 임의의 작제물은 선택적으로 단백질 발현의 일시적 제어를 위한 불안정화 도메인을 인코딩하는 서열("불안정화 서열")을 포함할 수 있다. 불안정화 서열의 비제한적인 예는 FK506 서열, 다이하이드로폴레이트 환원효소(DHFR) 서열, 또는 다른 예시적인 불안정화 서열을 인코딩하는 서열을 포함한다.

[0577] 안정화 리간드의 부재 시에, 불안정화 서열에 작동 가능하게 연결된 단백질 서열은 유비퀴틴화에 의해 분해된다. 이와 대조적으로, 안정화 리간드의 존재 시에, 단백질 분해가 저해됨으로써, 불안정화 서열에 작동 가능하게 연결된 단백질 서열이 활동적으로 발현될 수 있게 한다. 단백질 발현의 안정화를 위한 양성 대조군으로서, 단백질 발현은 효소, 방사선 촬영, 비색, 형광 또는 기타 분광사진 검정; 형광 활성화 세포 분류(FACS) 검정; 면역학적 검정(예컨대, 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA), 방사선면역검정(RIA) 및 면역조직화학)을 포함하는 통상적인 수단에 의해 검출될 수 있다.

[0578] 불안정화 서열의 추가의 예는 당업계에 공지되어 있다. 일부 실시형태에서, 불안정화 서열은 FK506- 및 라파마이신-결합 단백질(FKBP12) 서열이고, 안정화 리간드는 Shield-1(Shld1)이다(Banaszynski et al. (2012) Cell 126(5): 995-1004, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 일부 실시형태에서, 불안정화 서열은 DHFR 서열이고, 안정화 리간드는 트라이메토프림(TMP)이다(Iwamoto et al. (2010) Chem Biol 17:981-988, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0579] 일부 실시형태에서, 불안정화 서열은 FKBP12 서열이고, 대상체 세포(예컨대, 지지 달팽이관 외유모세포)에서 FKBP12 유전자를 보유하는 rAAV 작제물의 존재는 웨스턴 블로팅에 의해 검출된다. 일부 실시형태에서, 불안정화 서열은 본 명세서에 기재된 임의의 rAAV 작제물의 일시적으로-특이적 활성을 검증하기 위해 사용될 수 있다.

[0580] **예시적인 DHFR 불안정화 아미노산 서열(서열번호 83)**

[0581] MISLIAALAVDYVIGMENAMPWNLPADLAWFKRNTLNKPVIMGRHTWESIGRPLPGRK
NIILSSQPSTDDRVTWVKSVDEAIAACGDVPEIMVIGGGRVIEQFLPKAQKLYLTHIDAEV
EGDTHFPDYEPDDWESVFSEFHDADAQNSHSYCFEILERR

[0582] **예시적인 DHFR 불안정화 뉴클레오타이드 서열(서열번호 84)**

GGTACCATCAGTCTGATTGCGGCGTTAGCGGTAGATTACGTTATCGGCATGGAAAAC
GCCATGCCGTGGAACCTGCCTGCCGATCTCGCCTGGTTTAAACGCAACACCTTAAAT
AAACCCGTGATTATGGGCCGCCATACCTGGGAATCAATCGGTCGTCCGTTGCCAGGA
CGCAAAAATATTATCCTCAGCAGTCAACCGAGTACGGACGATCGCGTAACGTGGGT
GAAGTCGGTGGATGAAGCCATCGCGGCGTGTGGTGACGTACCAGAAATCATGGTGA
TTGGCGGCGGTCGCGTTATTGAACAGTTCTTGCCAAAAGCGCAAAAACTGTATCTGA
CGCATATCGACGCAGAAGTGGAAGGCGACACCCATTTCCCGGATTACGAGCCGGAT
GACTGGGAATCGGTATTCAGCGAATTCCACGATGCTGATGCGCAGAACTCTCACAGC
[0583] TATTGCTTTGAGATTCTGGAGCGGCGATAA

[0584] **예시적인 불안정화 도메인(서열번호 85)**

ATCAGTCTGATTGCGGCGTTAGCGGTAGATTACGTTATCGGCATGGAAAACGCCATG
CCGTGGAACCTGCCTGCCGATCTCGCCTGGTTTAAACGCAACACCTTAAATAAACCC
GTGATTATGGGCCGCCATACCTGGGAATCAATCGGTCGTCCGTTGCCAGGACGCAAA
AATATTATCCTCAGCAGTCAACCGAGTACGGACGATCGCGTAACGTGGGTGAAGTC
GGTGGATGAAGCCATCGCGGCGTGTGGTGACGTACCAGAAATCATGGTGATTGGCG
GCGGTCGCGTTATTGAACAGTTCTTGCCAAAAGCGCAAAAACTGTATCTGACGCATA
TCGACGCAGAAGTGGAAGGCGACACCCATTTCCCGGATTACGAGCCGGATGACTGG
GAATCGGTATTCAGCGAATTCCACGATGCTGATGCGCAGAACTCTCACAGCTATTGC
[0585] TTTGAGATTCTGGAGCGGCGA

[0586] **예시적인 FKBP12 불안정화 펩타이드 아미노산 서열(서열번호 86)**

MGVEKQVIRPGNGPKPAPGQTVTVHCTGFGKDGDLSQKFWSTKDEGQKPFSFQIGKGA
[0587] VIKGWDEGVIGMQIGEVARLRCSSDYAYGAGGFPAWGIQPNSVLDFEIEVLSVQ

[0588] *리포터 서열 또는 요소*

[0589] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 작제물은 선택적으로 리포터 폴리펩타이드 및/또는 단백질("리포터 서열")을 인코딩하는 서열을 포함할 수 있다. 리포터 서열의 비제한적인 예는 하기를 인코딩하는 DNA 서열을 포함한다: 베타-락타마제, 베타-갈락토시다제(LacZ), 알칼리성 포스파타제, 티미딘 키나제, 녹색 형광 단백질(GFP), 적색 형광 단백질, mCherry 형광 단백질, 황색 형광 단백질, 클로람페니콜 아세틸트랜스퍼라제(CAT), 및 루시퍼라제. 리포터 서열의 추가의 예는 당업계에 공지되어 있다. 발현을 유도하는 제어 요소와 회합되는 경우, 리포터 서열은 효소, 방사선 촬영, 비색, 형광 또는 기타 분광 분석; 형광 활성화 세포 분류(FACS) 검정; 면역학적 검정(예컨대, 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA), 방사선면역검정(RIA) 및 면역조직화학)을 포함하는 통상적인 수단에 의해 검출 가능한 신호를 제공할 수 있다.

[0590] 일부 실시형태에서, 리포터 서열은 LacZ 유전자이고, 포유동물 세포(예컨대, 달팽이관 유모세포)에서 LacZ 유전자를 보유하는 작제물의 존재는 베타-갈락토시다제 활성에 대한 검정에 의해 검출된다. 리포터가 형광 단백질(예컨대, 녹색 형광 단백질) 또는 루시퍼라제인 경우, 포유동물 세포(예컨대, 달팽이관 유모세포)에서 형광 단백질 또는 루시퍼라제를 보유하는 작제물의 존재는 형광 기술(예컨대, 형광 현미경관찰 또는 FACS) 또는 광도계(예컨대, 분광광도계 또는 IVIS 영상화 기기)에서의 광 생산에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 리포터 서열은 본 명세서에 기재된 임의의 작제물의 조직-특이적 표적화 능력 및 조직-특이적 프로모터 조절 및/또는 제어 활성을 검증하는 데 사용될 수 있다.

[0591] 일부 실시형태에서, 리포터 서열은 플래그 태그(예컨대, 3x플래그 태그)이고, 포유동물 세포(예컨대, 내이 세포, 예컨대, 달팽이관 유모 또는 지지세포)에서 플래그 태그를 보유하는 작제물의 존재는 단백질 결합 또는 검출 검정(예컨대, 웨스턴 블롯, 면역조직화학, 방사면역검정(RIA), 질량 분광법)에 의해 검출된다. 예시적인 3x플래그 태그 서열은 서열번호 87로서 제공된다.

[0592] 일부 실시형태에서, 리포터 서열은 증강형 녹색 형광 단백질(eGFP) 태그(예컨대, eGFP 태그)이고, 포유 동물 세포(예컨대, 내이 세포, 예컨대, 달팽이관 유모 또는 지지세포)에서 eGFP 태그를 보유하는 작제물의 존재는

형광, 단백질 결합 또는 검출 검정(예컨대, 웨스턴 블롯, 면역조직화학, 방사면역검정(RIA), 질량 분광법)에 의해 검출된다. 예시적인 eGFP 태그 서열은 서열번호 104 및 105로서 제공된다.

[0593] **예시적인 3xFLAG 태그 서열(서열번호 87)**

GGATCCCGGGCTGACTACAAAGACCATGACGGTGATTATAAAGATCATGACATCGA

[0594] CTACAAGGATGACGATGACAAG

[0595] **예시적인 증강형 녹색 형광 단백질(eGFP) 뉴클레오타이드 서열(서열번호 104)**

MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWP
TLVTTLTYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG
DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSV
QLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD

[0596] ELYK

[0597] **예시적인 증강형 녹색 형광 단백질(eGFP) 아미노산 서열(서열번호 105)**

ATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCT
GGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGAT
GCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTG
CCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTAC
CCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTC
CAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGT
GAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCA
AGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAA
CGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCC
GCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACC
CCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCC
GCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGT

[0598] GACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAG

[0599] AAV 캡시드

[0600] 본 개시내용은 AAV 캡시드에 패키지된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드 작제물을 제공한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드는 AAV2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, rh8, rh10, rh39, rh43 또는 Anc80 혈청형의 AAV 캡시드, 또는 이의 하나 이상의 하이브리드로부터의 것이거나 또는 이로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드는 AAV 선조 혈청형으로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드는 선조(Anc) AAV 캡시드이다. Anc 캡시드는 가능한 선조 서열을 결정하도록 점진적 개연성 및 점진적 모델화를 사용하여 작제된 작제물 서열로부터 생성된다. 따라서, Anc 캡시드/작제물 서열은 자연에 존재한 것으로 알려져 있지 않다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, AAV 캡시드는 Anc80 캡시드(예컨대, Anc80L65 캡시드)이다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드는 서열번호 88을 포함하는 주형 뉴클레오타이드 코딩 서열을 사용해서 생성된다. 일부 실시형태에서, 캡시드는 서열번호 89로 표시되는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 캡시드는 서열번호 89로 표시되는 폴리펩타이드와 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 캡시드는 서열번호 113으로 표시되는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 캡시드는 서열번호 113으로 표시되는 폴리펩타이드와 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 캡시드는 서열번호 114로 표시되는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 캡시드는 서열번호 114로 표시되는 폴리펩타이드와 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0601] 본 명세서에서 제공되는 바와 같이, AAV 캡시드와 rAAV 작제물(예컨대, AAV ITR을 포함함)의 임의의 조합물이 본 개시내용의 재조합 AAV(rAAV) 입자에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 야생형 또는 변이체 AAV2 ITR 및 Anc80 캡시드, 야생형 또는 변이체 AAV2 ITR 및 AAV6 캡시드 등. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, AAV 입자는 전적으로 AAV2 성분으로 구성된다(예컨대, 캡시드 및 ITR는 AAV2 혈청형이다). 일부 실시형태에서, AAV 입자는

AAV2/6, AAV2/8 또는 AAV2/9 입자(예컨대, AAV2 ITR를 가진 AAV 작제물을 갖는 AAV6, AAV8 또는 AAV9 캡시드)이다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, AAV 입자는 코딩 서열의 부분, 예를 들어, VEGF 단백질을 인코딩하는 서열(예컨대, 서열번호 13, 14, 15, 19, 22, 42 및/또는 103)에 측접하는 AAV2 ITR을 갖는 AAV 작제물(예컨대, 서열번호 45 및 46, 또는 47 및 48)을 캡슐화하는 (예컨대, 서열번호 89, 서열번호 113 또는 서열번호 114의 폴리펩타이드를 포함하는) Anc80 캡시드를 포함하는 AAV2/Anc80 입자이다. 기타 AAV 입자는 당업계에 공지되어 있고, 예컨대, 문헌[Sharma et al., Brain Res Bull. 2010 Feb 15; 81(2-3): 273](이는 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 캡시드 서열은 서열번호 88 또는 89로 각각 표시되는 캡시드 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하다.

[0602] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 플랫폼 전달 접근법은 현재의 자연 발생 바이러스의 진화 계통을 재현하는 선조 AAV(AAVAnc) 캡시드로 알려진 합성 AAV 캡시드의 라이브러리를 조합한다. 일부 실시형태에서, 이들 AAV 캡시드는 산물 후보를 달팽이관에 직접 전달하기 위한 신규한 최소 침습 투여 절차와 결합된다. 일부 실시형태에서, 전달 접근법은 이 라이브러리(Anc80L65로도 알려짐)로부터의 AAVAnc80 캡시드 변이체를 이용한다. 일부 실시형태에서, 이러한 캡시드는 rAAV 입자를 생성하기 위해 이용되며, 여기서 이러한 입자는 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물, 예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-VEGF 단백질을 포함하는 작제물의 첨가를 통해 생성되어 rAAVAnc80-항VEGF를 생성한다. 일부 실시형태에서, 이러한 입자는 비정상 혈관 성장을 초래할 수 있는 단백질인 VEGF의 저해제를 위하여 cDNA를 전달할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 치료는 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 장애를 위한, 예컨대, 뇌신경 VIII로도 지칭된 전정달팽이관 신경의 종양인 VS의 치료를 위한 것이다.

[0603] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 AAVAnc80 캡시드를 포함하며, 이는 그의 서열이 선조 서열 재구성에 의해 추론된, 합리적으로 설계된 합성 AAV 캡시드이다. 선조 서열 재구성은 자연 발생 아데노-연관 바이러스로부터의 입수 가능한 서열 정보를 사용하고, 계통발생학적 및 통계학적 예측의 결과로서, 다양한 중간 진화 노드에서 서열의 선조 상태를 식별한다(**도 9**). AAVAnc80을 생성하는 동안, 9개의 노드가 재구성되었고 AAV 계통에 걸쳐서 인 실리코(*in silico*) 유래 시퀀스가 새로 합성되고 특성 규명되었다. 이로 인해 널리 연구된 AAV 혈청형 1, 2, 8 및 9의 추정 선조인 Anc80 라이브러리 노드(Anc80Lib)가 식별되었다. Anc80Lib 단백질 서열은 이후에 역번역되고 유전자 합성에 의해 생성되었으며, 개별 클론은 패키징, 감염성 및 생물학적 특성에 대해 분리하여 평가되었다. 일부 실시형태에서, 그리고 이들 결과에 기초하여, AAVAnc80, 65번째 Anc80Lib 클론(Anc80L65)을 추가의 특성규명을 위해 선택하였다. AAVAnc80 캡시드 변종은 독특한 조성을 가지고 있고; AAV8 및 AAV2의 서열이 각각 AAVAnc80과는 대략 9% 및 12%만 상이하지만, AAVAnc80의 구조 모델링은 입자 외부 표면의 대략 20%가 캡시드 표면에 걸쳐 분포되는 방식(예컨대, 문헌[Zinn 2015] 참조, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)으로 알려진 순환 AAV로부터 분기되는 것을 나타내었다(**도 9** 및 **도 10**).

[0604] 일부 실시형태에서, 생체 내 유전자 요법 입자로서의 AAVAnc80의 성능이 특성규명되었고, AAVAnc80을 포함하는 rAAV 입자는 광범위하게 적용 가능한 유전자 요법 입자로서 작용할 가능성을 입증하였다. 일부 실시형태에서, 마우스 및 비인간 영장류(NHP)에서 수행된 연구는 AAVAnc80이 전신 독성의 명백한 징후 없이 정맥 주사 후 간을 표적화할 때 AAV8과 유사한 형질도입 효율을 지니는 것을 나타내었다(Zinn 2015; Murillo 2019, 이들의 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 또한, 일부 실시형태에서, AAVAnc80은 마우스 안구 전안부(Wang 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 마우스 및 NHP 망막(Zinn 2015; Carvalho 2018, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 마우스 골격근(Zinn 2015, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 전신 및 뇌실질 내 전달에 의한 마우스 중추신경계(CNS)(Hudry 2018, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨) 및 뮤린 신장(Ikeda 2018, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)에 대한 향성(tropism) 및 이의 효율적인 형질도입을 나타냈다.

[0605] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF를 포함함)은 AAVAnc80 캡시드를 포함한다. 일부 실시형태에서, AAVAnc80 캡시드는 달팽이관 및 전정 세포에 대한 높은 형질도입 효율을 입증한다. AAVAnc80은 그의 서열이 선조 서열 재구성에 의해 추론된 합리적으로 설계된 AAV 캡시드이다(Zinn 2015, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 선조 서열 재구성은 자연 발생 AAV로부터의 입수 가능한 서열 정보를 사용하고, 계통발생학적 및 통계학적 예측의 결과로서, 다양한 중간 진화 노드에서 서열의 선조 상태를 식별한다. 문헌에 기재된 바와 같이, AAV 계통에 걸쳐서 인 실리코 유래 서열의 새로운 합성 및 특성 규명은 Anc80 라이브러리(Anc80Lib) 노드의 식별 및 널리 연구된 AAV 혈청형 1, 2, 8 및 9의 추정 선조를 초래하였다. Anc80Lib 서열의 후속 평가는 AAVAnc80, 65번째 Anc80Lib 클론(Anc80L65)의 추가의 특성규명을 초래하였다. 이들 연구는 AAVAnc80 캡시드 변이체가 AAV8과 유사한 형질도입 효율을 갖는 안정하고 기능적인 AAV 변이체를 산출하는 다양

한 외부 표면 입자 분포를 갖는 독특한 조성을 갖는다는 것을 나타내었다(Zinn 2015, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 포유류 내이에서 AAVAnc80의 최초 보고된 사용은 달팽이관 및 전정 유모세포에서 높은 형질도입 효율을 드러내었다(Landegger 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 여러 후속 독립적 조사는, 다른 AAV 혈청형에 비해서 AAVAnc80의 증가된 달팽이관 및 전정 세포 형질도입 효율을 확인하고; 다양한 연령의 마우스(Landegger 2017; Tao 2018; Yoshimura 2018; 및 Omichi 2020, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨) 및 비인간 영장류(Andres-Mateos 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)에서, AAVAnc80은 다수의 다른 AAV 캡시드에 비해서 더 높은 형질도입 효율 및 더 넓은 향성을 갖는다.

[0606] AAV 입자를 사용하는 유전자 요법은 다음과 같은 여러 가지 이유로 내이 장애에 대한 유망한 치료 방식이다: (1) 청각 및 전정 감각 상피를 포함하는 내이가 중추 신경계와 유사한 변형된 면역 감시를 갖는 것(Fujioka 2014, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨); (2) 달팽이관 코르티 기관의 감각 세포와 지지세포가 유사분열 후, AAV의 단일 투여 후 장기간 발현 가능성을 허용하는 것; 및 (3) 여러 투여 경로를 통해, 성인과 어린이 둘 다에서 rAAV 전달에 대한 총체적 임상 경험이 특히 국소 전달 및/또는 저용량 내지 중등도 용량으로 전달 비히클로서 AAV에 대한 강력한 안전성 프로파일을 제안하는 것.

[0607] 20여 년 전에 초기 임상 시험을 시작으로, rAAV 입자는 전신 투여를 위해 최대 대략 1E15 vg 이상의 용량으로 수십 건의 임상 시험에서 수백 명의 참가자에게 투여되었다(Flotte 1996; Flotte 2013; Parente 2018; 및 Wang 2019, 이들의 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). AAV 입자가 생체 내 유전자 전달에 사용된 시도의 수는 꾸준히 증가하였다. 안전성 프로파일은, 광범위한 표적 조직의 고효율의 형질도입과 함께, rAAV 입자를 생체 내 유전자 요법을 위한 선택 플랫폼으로서 확립하였다(Wang 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). rAAV 기술의 성공적인 적용은 응고 장애, 유전성 실명 및 신경퇴행성 질환을 비롯한 다양한 병태에 대한 임상에서 달성되었다(Colella 2018; 및 Wang 2019, 이들의 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0608] rAAV 입자 제품(알리포젠 티파보벡(alipogene tiparvovec); Glybera®)은 2012년 유럽 의약품청(EMA)에서 리포단백질 리파제 결핍증의 치료용으로 처음 승인되었다. 이어서, 2가지 rAAV 제품인, 이중대립유전자 *RPE65* 돌연변이-연관 망막 이영양증의 치료를 위한 보레티젠 네파보벡-rzyl(voretigene neparvovec-rzyl)(Luxturna®) 및 *SMN1* 유전자에 이중대립유전자 돌연변이가 있는 척수성 근위축증(SMA) 치료를 위한 오나셈노진아베파보벡-xioi(onasemnogene abeparvovec-xioi)(Zolgensma®)가 각각 2017년과 2019년에 미국 식품의약국(FDA)에 의해 승인되었고; 보레티젠 네파보벡-rzyl(Luxturna®)은 또한, 질환이 유전자 *RPE65*의 돌연변이에 의해 야기될 때, 유전성 망막 이영양증으로 인한 시력손실의 치료를 위해 EMA에 의해 승인되었다.

[0609] 일부 실시형태에서, rAAV 입자를 포함하는 약물 및 생물학적 제제는 이들을 외림프에 전달함으로써 내이의 많은 표적 세포에 도달할 수 있다. 외림프는, 뇌척수액(CSF)과 조성이 매우 유사하고(Lysaght 2011, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 이와 확산 연속성이다. 외림프는 내이의 뼈 미로에 수용된 달팽이관 및 전정계의 감각, 신경 및 지지세포의 대부분을 수용한다(**도 1** 및 **도 3**). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF가 전달되는 달팽이관의 외림프 공간은, 2개의 비계 또는 통로인 고실계 및 전정계를 포함하는데, 이들은 달팽이구멍을 통해서 달팽이관 나선형의 정점에서 서로 연속적이다. 내이의 많은 세포는 조직의 간질 공간을 통해 외림프와 유체 연속성을 유지한다.

[0610] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예를 들어 rAAV-항VEGF를 등골 족판에 위치된 통기구로 정원창막을 통해 내이의 외림프액에 전달하기 위한 달팽이관 내 투여용의 멸균 1회 사용 전달 디바이스가 본 명세서에 또한 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 이 달팽이관 내 투여 접근법에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF는, 난원창 내 등골 족판의 통기구로 정원창막을 통해서 고실계에 투여되어, 조성물이 고실계를 통해 관류한 다음, 달팽이구멍에서 연결을 통해 전정계를 통해 관류하고, 등골 족판의 통기구로 유체 경로를 따르게 한다(**도 4**). 일부 실시형태에서, 주입구와 구별되는 통기구의 존재는 달팽이관의 길이를 따라 약물의 보다 균일한 분포를 허용하고 내이 내의 추가적인 유체 압력의 유해한 축적을 방지한다. 일부 실시형태에서, 이러한 이중-모공(dual-fenestrae)인 주입 + 통기 기술을 사용하는 전정 세포의 형질도입에 의해 입증되는 바와 같이, 이 전달 접근법은 또한 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, 주입물의 전정계로의 확산을 허용한다. 일부 실시형태에서, 전체 과정은 외이도를 통한 상대적으로 비외상적인 접근법으로 대상체에서 달성될 수 있고; **도 1**, 및 외과적 투여 절차에 관한 추가의 정보에 대한 실시예를 참조한다.

[0611] 마우스에서 AAVAnc80 형질도입에 대한 많은 연구가 공개되었다. 상이한 유형의 바이러스 벡터(예컨대, 아데노바이러스 벡터, 단순 헤르페스 바이러스 벡터)는 동물 모델에서 내이로의 유전자 전달을 위해 고려되었지만(Chen

2001; Wenzel 2007; Husseman 2009, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨); rAAV 입자는 녹아웃(knock-out) 및 녹인 마우스 모델에서 청각, 달팽이관 및 전정 기능의 회복을 포함하여 허용 가능한 안전성 프로필과 장기 지속성 트랜스진 발현을 고려할 때 달팽이관에 직접 유전자 전달을 위한 유망한 도구인 것으로 보인다(Akil 2012; Kim 2016; Pan 2017; Akil 2019; Al-Moyed 2019; György 2019, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 여러 AAV 혈청형은 신생아 및 성체 마우스 둘 다에서 상이한 외과적 접근법 및 투여량을 사용하여 내이로 전달되었다(Akil 2012; Askew 2015; Chien 2016; Landegger 2017; Suzuki 2017; Tao 2018; Yoshimura 2018; Akil 2019; Al-Moyed 2019; György 2019; Kim 2019; Omichi 2020, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 형질도입 효율은, 달팽이관 및 전정 기관의 다른 세포 유형에서 GFP 발현에 의해 평가된 바와 같이, 마우스 출생 후 연령, 입자를 전달하기 위한 방법 사용, 및 평가된 혈청형 또는 캡시드 변이체에 따라 다르다.

[0612] 일부 실시형태에서, AAVAnc80 변이체는 다른 AAV 캡시드와 비교하여 신생아 및 성체 마우스에서 달팽이관 및 전정 기관 감각 세포(유모세포) 및 달팽이관 및 전정 기관의 보조 세포의 고효율 표적화를 나타내었다(Landegger 2017; Suzuki 2017; Omichi 2020, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). Anc80 신생아 향성 및 유전자 전달 효율은 생후 1일(P1)에 주사된 C57BL/6 마우스에서 정원창 투여에 의해 생체 내에서 평가되었다(Landegger 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 이전 연구와 일치하여, AAV2, AAV6 및 AAV8은 낮은 비율의 IHC를 표적화하였고, AAV1은 더 높은 효율로 IHC를 형질도입할 수 있지만, OHC 형질도입은 미미했고; 대조적으로, AAVAnc80(1.7E9 vg/달팽이관)은 달팽이관 또는 청각 기능에 어떠한 유해한 영향도 없이 대략 100%의 IHC 및 대략 90%의 OHC를 형질도입할 수 있었다(**도 11**)(Landegger 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 일부 실시형태에서, 전정계에서, AAVAnc80은 전정 기능에 영향을 미치지 않으면서 난형낭의 유형 I 및 유형 II 유모세포뿐만 아니라 반고리관 크리스테(cristae)의 세포를 형질도입하였다(**도 12**)(Landegger 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0613] 후반고리관을 통한 상이한 투여 경로를 사용하여, AAVAnc80 향성 및 유전자 전달 효율을 성체(7주) CBA/CaJ 마우스에서 평가하였다(Suzuki 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). AAVAnc80(9.6E8 vg/달팽이관)은, 정상적인 달팽이관 및 청각 기능을 유지하면서 달팽이관 길이 전체에 걸쳐서 대략 100%의 IHC뿐만 아니라 상당한 부분의 OHC, 나선판 가장자리 및 라이스너막의 세포, 및 달팽이관 축의 세포(예컨대, 나선형 신경절 뉴런 및 위성 신경교 세포)를 포함하는 달팽이관의 감각 및 보조 세포를 표적화하였다(**도 13**)(Suzuki 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 유모세포의 서브세트와 난형낭 및 반고리관 크리스테뿐만 아니라 구형낭에 있는 지지세포의 거의 100%를 비롯한(**도 14**), 전정계의 여러 세포 유형이 또한 모두 전정 기능에 유해한 영향을 미치지 않고 형질도입되었다(Suzuki 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0614] 보다 최근에, 성체(4주) C3H/FeJ 마우스에서 AAVAnc80 생체 내 형질도입을 본 명세서에서 이용되는 전달 경로를 사용하여(후반고리관 개창을 이용한 정원창막 전달을 통해서) 평가하고 자연 발생 혈청형 AAV1, AAV2, AAV8 및 AAV9에 의한 형질도입과 직접 비교하였다(Omichi 2020, 그 전문이 참조로 본 명세서에 포함됨). 모든 입자는, 제어와 유사한(비주입) ABR 역치에 의해 입증된 바와 같이, 청각 기능에 유해한 영향 없이 어느 정도의 형질도입을 생성하였다. AAVAnc80(5.5E9 vg/달팽이관)은 달팽이관 길이를 따라 사실상 IHC의 100%, 그리고 달팽이관 위치에 따라 OHC의 대략 27 내지 66%를 형질도입하였다(**도 15**). AAVAnc80과 비교하여 AAV2(3.68E9 vg/달팽이관)에 의한 OHC에 대한 약간 더 높은 형질도입 효율에도 불구하고, AAVAnc80은 구형낭의 eGFP-양성 유모세포 및 달팽이관의 나선형 신경절 뉴런에 의해 입증되는 바와 같이 AAV2보다 상당히 더 넓은 향성을 유지하였고; 이러한 동일한 세포 유형에서, AAV2는 형질도입을 거의 내지 전혀 생성하지 않았다(**도 15**)(Omichi 2020, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0615] 일부 실시형태에서, AAVAnc80이 신생아 내지 성체 마우스에서 달팽이관 IHC 및 OHC, 지지세포, 달팽이관 나선신경절의 세포, 난형낭, 구형낭 및 팽대부릉의 전정 유모세포, 및 달팽이관 및 전정 지지/보조 세포를 포함하는 광범위한 내이 세포 유형을 표적화하는 능력은, 예컨대, AAVAnc80이 내이 장애에 대한 유전자 요법 접근법의 개발을 용이하게 할 수 있었음을 시사한다.

[0616] 소정의 실시형태에서, 내이에서 AAVAnc80 형질도입을 평가하기 위해 리포터 작제물을 사용하여 비인간 영장류(NHP)에서 플랫폼 및 지원 연구를 수행한다. 일부 실시형태에서, AAVAnc80 향성 및 AAVAnc80 입자 전달의 용량 의존적 효과를 평가하기 위해 탐색적 플랫폼 및 기타 지원 연구를 NHP에서 수행한다. 일부 실시형태에서, NHP 내이 세포 유형에 대한 AAVAnc80 캡시드 향성의 평가는 증강형 GFP(eGFP) 리포터 트랜스진을 인코딩하고 정원창막을 통한 달팽이관 내 주사를 통해 전달되는 작제물을 포함하는 rAAVAnc80 입자를 사용하여 촉진된다. 일부 실

시형태에서, 이러한 입자는 또한 본 명세서에 기재된 바와 같이 달팽이관으로의 직접 효율적인 전달을 위한 새로운 디바이스의 개발에 유용할 수 있다.

[0617] 일부 실시형태에서, NHP 귀는 달팽이관 유모세포의 형질도입 효율 및 유모세포 형질도입의 용량 의존성에 대해 조직학적으로 평가되었다. 일부 실시형태에서, 이러한 귀는 또한 달팽이관 및/또는 전정 기관에서 세포-유형 형질도입의 폭에 대해 분석되었다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV 입자(예를 들어, rAAVAnc80-antiVEGF 포함)로 형질도입되는 내이 세포의 집단을 증가시키는 것은, rAAVAnc80-antiVEGF의 경우에, 내이가 분비된 항-VEGF 단백질의 지속적인 저장소를 유지할 수 있고; 이어서 이 단백질이 인접한 내이도의 종양 부위와의 근접성 및 확산 연속성을 통해 VS 성장을 제어할 수 있는 잠재력을 가지고 있다는 가능성을 뒷받침할 공산이 있다. 일부 실시형태에서, 유모세포 생존, 기존 중화 항체(NAb)의 존재 하에서의 형질도입, 및 반대측(주입되지 않은) 귀의 임의의 잠재적 형질도입에 대한 시술의 내약성도 NHP에서 평가되었다. 결과는 실시예에 요약되어 있다.

[0618] 일부 실시형태에서, 합리적으로 설계된, 합성 AAVAnc80L65 캡시드 변이체(AAVAnc80)는, 정원창막 투여를 위하여 설계된 전달 디바이스를 사용하여, 용량-의존적 방식으로, 영장류 IHC를 형질도입함에 있어서 고도로 효율적이다. 일부 실시형태에서, 주입된 귀에서 IHC의 대략 75 내지 100% 형질도입은, 트랜스진을 인코딩하는 작제물을 포함하는 AAVAnc80 입자를 약 6.0×10^{10} vg/달팽이관 또는 그 초과의 용량에서 사용하여 달성된다.

[0619] 일부 실시형태에서, 혈청 내에 적어도 중간 수준에서 AAVAnc80에 대한 기존의 중화 항체는, 입자가 달팽이관 내 투여 경로를 통해서 전달될 때 IHC 또는 지지세포 형질도입을 저해하지 않는다.

[0620] 일부 실시형태에서, 주입된 귀의 정성적 평가는 다수의 달팽이관 및 전정 세포 유형에 걸친 형질도입을 입증하고, 이들은 모두 rAAVAnc80-항VEGF에 의한 형질도입 후 항-VEGF 단백질을 외림프에 또는 달팽이관 신경의 간질액에 직접 분비하도록 위치되고, 이에 의해서 전정 달팽이관 신경 간질의 확산을 통해 VS의 성장을 잠재적으로 제어한다.

[0621] 예시적인 AAV Anc80 캡시드 DNA 서열(서열번호 88)

ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATT
CGCGAGTGGTGGGACTTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAACCAGCAAAA
GCAGGACGACGGCCGGGGTCTGGTGCTTCCTGGCTACAAGTACCTCGGACCCTTCAA
CGGACTCGACAAGGGGGAGCCCGTCAACGCGGCGGACGCAGCGGCCCTCGAGCAC
GACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCAAAGCGGGTGACAATCCGTACCTGCGGTATAA
CCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCA
ACCTCGGGCGAGCAGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGTCTGG
TTGAGGAAGGCGCTAAGACGGCTCCTGGAAAGAAGAGACCGGTAGAGCAATCACCC
CAGGAACCAGACTCCTCTTCGGGCATCGGCAAGAAAGGCCAGCAGCCCGCGAAGAA
GAGACTCAACTTTGGGCAGACAGGCGACTCAGAGTCAGTGCCCGACCCTCAACCAC
TCGGAGAACCCCCCGCAGCCCCCTCTGGTGTGGGATCTAATACAATGGCAGCAGGC
GGTGGCGCTCCAATGGCAGACAATAACGAAGGCGCCGACGGAGTGGGTAACGCCTC
AGGAAATTGGCATTGCGATTCCACATGGCTGGGCGACAGAGTCATCACCACCAGCA
CCCGAACCTGGGCCCTCCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAGCAAATCTCCAGCC
AATCGGGAGCAAGCACCAACGACAACACCTACTTCGGCTACAGCACCCCCTGGGGG
TATTTTGACTTTAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCACGTGACTGGCAGCGACTCA
TCAACAACAACTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTCAACATCC
AGGTCAAGGAGGTCACGACGAATGATGGCACCACGACCATCGCCAATAACCTTACC
AGCACGGTTCAGGTCTTTACGGACTCGGAATACCAGCTCCCGTACGTCCTCGGCTCT
GCGCACCAGGGCTGCCTGCCTCCGTTCCCGGCGGACGTCTTCATGATTCCTCAGTAC
GGGTACCTGACTCTGAACAATGGCAGTCAGGCCGTGGGCCGTTCCTCCTTCTACTGC
CTGGAGTACTTTCCTTCTCAAATGCTGAGAACGGGCAACAACTTTGAGTTCAGCTAC
ACGTTTGAGGACGTGCCTTTTCACAGCAGCTACGCGCACAGCCAAAGCCTGGACCG
GCTGATGAACCCCCTCATCGACCAGTACCTGTACTACCTGTCTCGGACTCAGACCAC
GAGTGGTACCGCAGGAAATCGGACGTTGCAATTTTCTCAGGCCGGGCCTAGTAGCAT
GGCGAATCAGGCCAAAAACTGGCTACCCGGGCCCTGCTACCGGCAGCAACGCGTCT
CCAAGACAGCGAATCAAAATAACAACAGCAACTTTGCCTGGACCGGTGCCACCAAG
TATCATCTGAATGGCAGAGACTCTCTGGTAAATCCCGGTCCCGCTATGGCAACCCAC
AAGGACGACGAAGACAAATTTTTTCCGATGAGCGGAGTCTTAATATTTGGGAAACA
[0622] GGGAGCTGGAAATAGCAACGTGGACCTTGACAACGTTATGATAACCAGTGAGGAAG

AAATTAAAACCACCAACCCAGTGGCCACAGAACAGTACGGCACGGTGGCCACTAAC
CTGCAATCGTCAAACACCGCTCCTGCTACAGGGACCGTCAACAGTCAAGGAGCCTT
ACCTGGCATGGTCTGGCAGAACCGGGACGTGTACCTGCAGGGTCCTATCTGGGCCA
AGATTCCTCACACGGACGGACACTTTCATCCCTCGCCGCTGATGGGAGGCTTTGGAC
TGAAACACCCGCCTCCTCAGATCCTGATTAAGAATACACCTGTTCCCGCGAATCCTC
CAACTACCTTCAGTCCAGCTAAGTTTGCGTCGTTCATCACGCAGTACAGCACCGGAC
AGGTCAGCGTGGAAATTGAATGGGAGCTGCAGAAAGAAAACAGCAAACGCTGGAA
CCCAGAGATTCAATACACTTCCAACTACAACAAATCTACAAATGTGGACTTTGCTGT
TGACACAAATGGCGTTTATTCTGAGCCTCGCCCCATCGGCACCCGTTACCTCACCCG
[0623] TAATCTG

[0624] 예시적인 AAV Anc80 캡시드 아미노산 서열(서열번호 89)

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGN
LGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSSGIGKKGQQPAKKRLN
FGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPSGVGSNTMAAGGGAPMADNNEGADGVGNASGNWH
CDSTWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRF
HCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTTNDGTTTIANNLTSTVQVFTDS
EYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRT
GNNFEFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQTTSGTAGNRTLQFSQA
GPSSMANQAKNWLPGPCYRQQRVSKTANQNNNSNFAWTGATKYHLNGRDSLVNPGP
AMATHKDDEDKFFPMSGVLIFGKQGAGNSNVDLDNVMITSEEEIKTTNPVATEQYGTV
ATNLQSSNTAPATGTVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGF
GLKHPPPQILIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQ
[0625] YTSNYNKSTNVDFAVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

[0626] 예시적인 AAV Anc80 캡시드 아미노산 서열(서열번호 113)

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYL
GPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEFQERLQED
TSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSSGIGKKG
QQPAX_1KRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPSGVGSNTMX_2AGGGAPMADNNEG
ADGVGNASGNWHCDSTWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGX_3STNDN
TYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKX_4LNFKLFNIQVKEVTT
[0627] NDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNN

GSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFX_5FSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLI
DQYLYYLSRTQTTSGTAGNRX_6LQFSQAGPSSMANQAKNWLPGPCYRQQRVSKTX_7
NQNNNSNFAWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAMATHKDDEDKFFPMSGVLIFGKQG
AGNSNVDLDNVMITX_8EEEIKTTNPVATEX_9YGTVATNLQSX_{10}NTAPATGTVNSQG
ALPGMVWQX_{11}RDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVP
ANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSTNVD
[0628] FAVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열번호 113에서의 기호	대응하는 아미노산
X_1	K 또는 R
X_2	A 또는 S
X_3	A 또는 G
X_4	R 또는 k
X_5	E 또는 Q
X_6	T 또는 E
X_7	A 또는 T
X_8	S 또는 N
X_9	Q 또는 E
X_{10}	S 또는 A
X_{11}	N 또는 D

[0629]

[0630] **예시적인 AAV Anc80 캡시드 아미노산 서열(서열번호 114)**

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPF
NGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGN
LGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSSGIGKKGQQPARKRLN
FGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPSGVGSNTMAAGGGAPMADNNEGADGVGNASGNWH
CDSTWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRF
HCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKKLNFKLFNIQVKEVTTNDGTTTIANNLTSTVQVFTDS
EYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRT
GNNFQFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQTTSGTAGNRTLQFSQ
AGPSSMANQAKNWLPGPCYRQQRVSKTTNQNNNSNFAWTGATKYHLNGRDSLVNPGP
AMATHKDDEDKFFPMSGVLIFGKQGAGNSNVDLDNVMITNEEEIKTTNPVATEEYGTV
ATNLQSANTAPATGTVNSQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGG
FGLKHPPPQILIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEI
[0631] QYTSNYNKSTNVDFAVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

[0632] 예시적인 AAV 입자

[0633] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용 rAAV2/Anc80L65-CAG.라니비주맙.bGH를 포함하는 입자를 포함하는 rAAV-항VEGF 조성물에 관한 것이다. 소정의 실시형태에서, rAAV-항VEGF 조성물은, a) Anc80L65, 합리적으로 설계된, 합성 AAV 캡시드; b) AAV2로부터 유래된 역위 말단 반복부(상류 및 하류); c) 사이토메갈로바이러스(CMV) 초기 인핸서 요소, 제2 엑손의 5' 플랭킹 영역과 근위 영역 사이에 위치된 닭 베타 액틴($C\beta A$) 유전자 서열, 및 토끼 베타 글로빈($R\beta G$) 유전자로부터 유래된 3' 스플라이스 서열(Miyazaki 1989; Niwa 1991; 및 Orbán 2009, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 이들이 함께 통상적으로 CAG 프로모터(상류)라 지칭됨; d) i) 퓨린 및 토세아 아사인아 바이러스-유래 프로테아제 2A(T2A) 절단 부위에 의해 분리된, 라니비주맙 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 인코딩하는 바이시스트론 카세트 및 ii) 단백질 분비를 촉진시키기 위해 각 Fab 사슬의 상류에 클로닝된 20개 아미노산 인간 인터류킨-2(IL-2) 리더 서열를 포함하는 라니비주맙(항체 단편[Fab]) 코딩 서열; 및 e) 소 성장 호르몬(bGH) 폴리아데닐화(pA) 신호(하류)를 포함한다.

[0634] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 rAAV2/Anc80L65-CAG.베바시주맙.bGH를 포함하는 입자를 포함하는 rAAVAnc80-항VEGF 조성물에 관한 것이다. 소정의 실시형태에서, rAAV-항VEGF 조성물은, a) Anc80L65, 합리적으로 설계된, 합성 AAV 캡시드; b) AAV2로부터 유래된 역위 말단 반복부(상류 및 하류); c) 사이토메갈로바이러스(CMV) 초기 인핸서 요소, 제2 엑손의 5' 플랭킹 영역과 근위 영역 사이에 위치된 닭 베타 액틴($C\beta A$) 유전자 서열, 및 토끼 베타 글로빈($R\beta G$) 유전자로부터 유래된 3' 스플라이스 서열(Miyazaki 1989; Niwa 1991; Orbán 2009, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 이들이 함께 통상적으로 CAG 프로모터(상류)라 지칭됨; d) i) 퓨린 및 토세아 아사인아 바이러스-유래 프로테아제 2A(T2A) 절단 부위에 의해 분리된, 중쇄 및 경쇄 가변 및 불변 영역을 인코딩하는 바이시스트론 카세트 및 ii) 단백질 분비를 촉진시키기 위하여 각각의 Fab 사슬의 상류에 클로닝된 20개 아미노산 인간 인터루킨-2(IL-2) 리더 서열을 포함하는 베바시주맙 코딩 서열(Fab 및 Fc 영역을 포함하는 항체); 및 e) 소 성장 호르몬(bGH) 폴리아데닐화(pA) 신호(하류)를 포함한다.

[0635] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 rAAV2/Anc80L65-CAG. 애플리버셉트.bGH를 포함하는 입자를 포함하는 rAAVAnc80-항VEGF 조성물에 관한 것이다. 소정의 실시형태에서, rAAV-항VEGF 조성물은, a) Anc80L65, 합리적으로 설계된, 합성 AAV 캡시드; b) AAV2로부터 유래된 역위 말단 반복부(상류 및 하류); c) 사이토메갈로바이러스(CMV) 초기 인핸서 요소, 제2 엑손의 5' 플랭킹 영역과 근위 영역 사이에 위치된 닭 베타 액틴($C\beta A$) 유전자 서열, 및 토끼 베타 글로빈($R\beta G$) 유전자로부터 유래된 3' 스플라이스 서열(Miyazaki 1989; Niwa 1991; Orbán 2009, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 이들이 함께 통상적으로 CAG 프로모터(상류)라 지칭됨; d) i) 선택적 20 아미노산 인간 인터류킨-2(IL-2) 리더 서열, 및 ii) 인간 IgG1의 Fc 부분에 융합된 인간 VEGF 수용체 1 및 2 세포외 도메인의 부분들로 이루어진 재조합 융합 단백질을 포함하는 애플리버셉트 코딩 서열; 및 e) 소 성장 호르몬(bGH) 폴리아데닐화(pA) 신호(하류)를 포함한다.

[0636] **조성물**

[0637] 특히, 본 개시내용은 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 본 명세서에 기재된 작제물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 작제물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 복수의 작제물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 초과의 작제물이 조성물에 포함될 경우, 작제물은 서로 상이하다.

[0638] 일부 실시형태에서, 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV 입자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 rAAV 입자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 복수의 rAAV 입자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 초과의 rAAV 입자가 조성물에 포함될 경우, rAAV 입자는 서로 상이하다.

[0639] 일부 실시형태에서, 조성물은 항-VEGF 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 약제학적 조성물이거나 이를 포함한다.

[0640] 일부 실시형태에서, rAAVAnc80-항VEGF 입자는 AAVAnc80 캡시드 및 라니비주맙을 인코딩하는 단일-가닥 DNA 게놈, 48 킬로달톤(kDa) 인간화 단클론성 항체 단편(Fab)으로 구성되어, VEGF를 저해하기 위하여 임상적으로 사용된다. 소정의 실시형태에서, rAAVAnc80-항VEGF는 CRO에서 또는 사내 운용 GMP 시설에서 제조될 것이다.

[0641] 일부 실시형태에서, rAAVAnc80-항VEGF는 인간 배아 신장(HEK) 293 상피 세포의 일시적 형질주입을 통해 생산된다. 일부 실시형태에서, 청징화된 세포 수거물은 친화성 크로마토그래피에 의해 정제된 후, 염화세슘 등밀도 구배 분리에 의해 전체 rAAVAnc80 입자에 대한 추가 정제 및 농축을 수행한다. 일부 실시형태에서, 제제 완충액은 0.1 내지 5mM 범위의 인산일칼륨(예컨대, 1.5mM 인산일칼륨), 1 내지 20mM 범위의 이염기성 인산나트륨(예를 들어, 8.1mM 이염기성 인산나트륨에서), 0.1 내지 10mM 범위의 염화칼륨(예를 들어, 2.7mM 염화칼륨), 100 내지 1000mM 범위의 염화나트륨(예를 들어, 172mM 염화나트륨에서), 및 0.0001 내지 0.001% 범위의 폴록사머(예를 들어, 0.001% 폴록사머 188)를 함유하는 멸균수로 구성된다. 일부 실시형태에서, 일단 정제되고 제형화되면, 작제물을 포함하는 rAAVAnc80 입자는 원료 의약품으로 지칭된다. 일부 실시형태에서, 원료 의약품은 후속적으로 (예를 들어, 0.2 미크론[μm] 필터를 사용하여) 멸균 여과되고, 멸균 바이알에 1회 사용을 위해 무균 충전되고 마개를 막는다. 일부 실시형태에서, 이들 바이알 분취물은 약물 제품을 구성하고 투여일까지 적절한 온도에서(예를 들어, 4℃ 내지 -100℃, 예를 들어, -65℃ 이하에서) 보관된다.

[0642] 일부 실시형태에서, 별도의 희석제 약물 제품(예를 들어, AAVAnc80 희석제)이 생성될 수 있고, 제형 완충제와 조성이 동등하거나 거의 동등할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 희석제는 멸균 여과되고(0.2μm 필터), 멸균 바이알에 일회용으로 무균 충전되고, 투여일까지 적절한 온도에서(예컨대, 4℃ 내지 -100℃, 예컨대, -65℃ 이하에서) 보관될 수 있다. 일부 실시형태에서, 희석제 약물 제품은 본 명세서에 기재된 원료 의약품의 용량에 필요한 농도를 제조하기 위해 이용된다.

[0643] 투약 및 투여 용적

[0644] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, 본 명세서에 개시된 하나 또는 복수의 AAV 벡터는 단일 용량으로 또는 복수회 용량으로 투여된다.

[0645] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 단일 용량으로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 복수회 용량, 예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 용량으로 투여된다.

[0646] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 논의된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 약 0.01mL, 약 0.02 mL, 약 0.03 mL, 약 0.04 mL, 약 0.05 mL, 약 0.06 mL, 약 0.07 mL, 약 0.08 mL, 약 0.09 mL, 약 1.00 mL, 약 1.10 mL, 약 1.20 mL, 약 1.30 mL, 약 1.40 mL, 약 1.50 mL, 약 1.60 mL, 약 1.70 mL, 약 1.80 mL, 약 1.90 mL 또는 약 2.00 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.01 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.02 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.03 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.04 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.05 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.06 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.07 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.08 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.09 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.00 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.10 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.20 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.30 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.40 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.50 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.60 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.70 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약

1.80 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.90 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 2.00 mL의 부피로 투여된다.

[0647] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 약 0.01 내지 2.00 mL, 약 0.02 내지 1.90 mL, 약 0.03 내지 1.8 mL, 약 0.04 내지 1.70 mL, 약 0.05 내지 1.60 mL, 약 0.06 내지 1.50 mL, 약 0.06 내지 1.40 mL, 약 0.07 내지 1.30 mL, 약 0.08 내지 1.20 mL, 또는 약 0.09 내지 1.10 mL의 부피로 투여된다. 일부 실시형태에서 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 약 0.01 내지 2.00 mL, 약 0.02 내지 2.00 mL, 약 0.03 내지 2.00 mL, 약 0.04 내지 2.00 mL, 약 0.05 내지 2.00 mL, 약 0.06 내지 2.00 mL, 약 0.07 내지 2.00 mL, 약 0.08 내지 2.00 mL, 약 0.09 내지 2.00 mL, 약 0.01 내지 1.90 mL, 약 0.01 내지 1.80 mL, 약 0.01 내지 1.70 mL, 약 0.01 내지 1.60 mL, 약 0.01 내지 1.50 mL, 약 0.01 내지 1.40 mL, 약 0.01 내지 1.30 mL, 약 0.01 내지 1.20 mL, 약 0.01 내지 1.10 mL, 약 0.01 내지 1.00 mL, 약 0.01 내지 0.09 mL의 부피로 투여된다.

[0648] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 약 0.01 mL 내지 약 0.30 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.25 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.20 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.15 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.14 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.13 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.12 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.11 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.10 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.09 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.08 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.07 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.06 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.05 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.04 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.03 mL, 또는 약 0.01 mL 내지 약 0.02 mL의 부피로 투여된다.

[0649] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 약 0.02 mL 내지 약 0.30 mL, 0.03 mL 내지 약 0.30 mL, 0.04 mL 내지 약 0.30 mL, 0.05 mL 내지 약 0.30 mL, 0.06 mL 내지 약 0.30 mL, 0.07 mL 내지 약 0.30 mL, 0.08 mL 내지 약 0.30 mL, 0.09 mL 내지 약 0.30 mL, 0.10 mL 내지 약 0.30 mL, 0.11 mL 내지 약 0.30 mL, 0.12 mL 내지 약 0.30 mL, 0.13 mL 내지 약 0.30 mL, 0.14 mL 내지 약 0.30 mL, 0.15 mL 내지 약 0.30 mL, 0.16 mL 내지 약 0.30 mL, 0.17 mL 내지 약 0.30 mL, 0.18 mL 내지 약 0.30 mL, 0.19 mL 내지 약 0.30 mL, 0.20 mL 내지 약 0.30 mL, 또는 0.25 mL 내지 약 0.30 mL의 부피로 투여된다.

[0650] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 약 0.01 mL 내지 약 0.03 mL, 약 0.02 mL 내지 약 0.25 mL, 약 0.03 mL 내지 약 0.20 mL, 약 0.04 mL 내지 약 0.18 mL, 약 0.05 mL 내지 약 0.16 mL, 약 0.06 mL 내지 약 0.14 mL, 약 0.07 mL 내지 약 0.12 mL, 또는 약 0.08 mL 내지 약 0.1 mL의 부피로 투여된다.

[0651] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 9×10^{14} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 8×10^{14} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 7×10^{14} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 6×10^{14} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 5×10^{14} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 4×10^{14} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 3×10^{14} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 2×10^{14} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 1×10^{14} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 9×10^{13} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 8×10^{13} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 7×10^{13} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 6×10^{13} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 5×10^{13} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 4×10^{13} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 3×10^{13} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 2×10^{13} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 1×10^{13} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 9×10^{12} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 8×10^{12} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 7×10^{12} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 6×10^{12} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 5×10^{12} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 4×10^{12} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 3×10^{12} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 2×10^{12} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 1×10^{12} vg/mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 9.5×10^{11} vg/ mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 9×10^{11} vg/ mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 8.5×10^{11} vg/ mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 8×10^{11} vg/ mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 7.5×10^{11} vg/ mL, 약 $1\times$

10^{11} vg/mL 내지 약 7×10^{11} vg/ mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 6.5×10^{11} vg/ mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 6×10^{11} vg/ mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 5.5×10^{11} vg/ mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 5×10^{11} vg/ mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 4.5×10^{11} vg/ mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 4×10^{11} vg/ mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 3.5×10^{11} vg/ mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 3×10^{11} vg/ mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 2.5×10^{11} vg/ mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 2×10^{11} vg/ mL, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 1.5×10^{11} vg/mL의 양으로 투여된다.

[0652] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 2×10^{11} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 3×10^{11} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 4×10^{11} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 5×10^{11} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 6×10^{11} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 7×10^{11} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 8×10^{11} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 9×10^{11} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 1×10^{12} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 2×10^{12} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 3×10^{12} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 4×10^{12} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 5×10^{12} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 6×10^{12} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 7×10^{12} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 8×10^{12} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 9×10^{12} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 1×10^{13} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 2×10^{13} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 3×10^{13} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 4×10^{13} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 5×10^{13} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 6×10^{13} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 7×10^{13} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 8×10^{13} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 9×10^{13} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 1×10^{14} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 2×10^{14} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 3×10^{14} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 4×10^{14} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 5×10^{14} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 6×10^{14} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 7×10^{14} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 약 8×10^{14} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL, 또는 약 9×10^{14} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL의 양으로 투여된다.

[0653] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 적어도 1×10^{11}, 적어도 5×10^{11}, 적어도 1×10^{12}, 적어도 1×10^{12}, 적어도 2×10^{12}, 적어도 3×10^{12}, 적어도 4×10^{12}, 적어도 5×10^{12}, 적어도 6×10^{12}, 적어도 7×10^{12}, 적어도 8×10^{12}, 적어도 9×10^{12}, 적어도 1×10^{13}, 적어도 2×10^{13}, 적어도 3×10^{13}, 적어도 4×10^{13}, 적어도 5×10^{13}, 적어도 6×10^{13}, 적어도 7×10^{13}, 적어도 8×10^{13}, 적어도 9×10^{13}, 또는 적어도 1×10^{14} 벡터 게놈(vg)/밀리리터(mL)(vg/mL)의 양으로 투여된다.

[0654] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 최대 1×10^{15}, 최대 5×10^{14}, 최대 1×10^{14}, 최대 5×10^{13}, 최대 1×10^{13}, 최대 9×10^{12}, 최대 8×10^{12}, 최대 7×10^{12}, 최대 6×10^{12}, 최대 5×10^{12}, 최대 4×10^{12}, 최대 3×10^{12}, 최대 2×10^{12}, 또는 최대 1×10^{12} 벡터 게놈/밀리리터(mL)의 양으로 투여된다.

[0655] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 약 1×10^{12} vg/mL, 약 1.1×10^{12} vg/mL, 1.2×10^{12} vg/mL, 약 1.3×10^{12} vg/mL, 약 1.4×10^{12} vg/mL, 약 1.5×10^{12} vg/mL, 약 1.6×10^{12} vg/mL, 약 1.7×10^{12} vg/mL, 약 1.8×10^{12} vg/mL, 약 1.9×10^{12} vg/mL, 약 2.0×10^{12} vg/mL, 약 2.1×10^{12} vg/mL, 약 2.2×10^{12} vg/mL, 약 2.3×10^{12} vg/mL, 약 2.4×10^{12} vg/mL, 약 2.5×10^{12} vg/mL, 약 2.6×10^{12} vg/mL, 약 2.7×10^{12} vg/mL, 약 2.8×10^{12} vg/mL, 약 2.9×10^{12} vg/mL, 약 3.0×10^{12} vg/mL, 약 3.1×10^{12} vg/mL, 약 3.2×10^{12} vg/mL, 약 3.3×10^{12} vg/mL, 약 3.4×10^{12}

vg/mL, 약 3.5×10^{12} vg/mL, 약 3.6×10^{12} vg/mL, 약 3.7×10^{12} vg/mL, 약 3.8×10^{12} vg/mL, 약 3.9×10^{12} vg/mL, 약 4.0×10^{12} vg/mL, 약 4.1×10^{12} vg/mL, 약 4.2×10^{12} vg/mL, 약 4.3×10^{12} vg/mL, 약 4.4×10^{12} vg/mL, 약 4.5×10^{12} vg/mL, 약 4.6×10^{12} vg/mL, 약 4.7×10^{12} vg/mL, 약 4.8×10^{12} vg/mL, 약 4.9×10^{12} vg/mL, 약 5.0×10^{12} vg/mL, 약 5.1×10^{12} vg/mL, 약 5.2×10^{12} vg/mL, 약 5.3×10^{12} vg/mL, 약 5.4×10^{12} vg/mL, 약 5.5×10^{12} vg/mL, 약 5.6×10^{12} vg/mL, 약 5.7×10^{12} vg/mL, 약 5.8×10^{12} vg/mL, 약 5.9×10^{12} vg/mL, 약 6.0×10^{12} vg/mL, 약 7.0×10^{12} vg/mL, 약 8.0×10^{12} vg/mL, 약 9.0×10^{12} vg/mL, 약 9.1×10^{12} vg/mL, 약 9.2×10^{12} vg/mL, 약 9.3×10^{12} vg/mL, 약 9.4×10^{12} vg/mL, 약 9.5×10^{12} vg/mL, 약 9.6×10^{12} vg/mL, 약 9.7×10^{12} vg/mL, 약 9.8×10^{12} vg/mL, 약 9.9×10^{12} vg/mL, 약 1×10^{13} vg/mL, 1.1×10^{13} vg/mL, 1.2×10^{13} vg/mL, 1.3×10^{13} vg/mL, 1.4×10^{13} vg/mL, 1.5×10^{13} vg/mL, 1.6×10^{13} vg/mL, 1.7×10^{13} vg/mL, 1.8×10^{13} vg/mL, 1.9×10^{13} vg/mL, 2×10^{13} vg/mL, 5×10^{13} vg/mL, 또는 1×10^{14} vg/mL의 양으로 투여된다.

[0656] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 2.5×10^{12} vg/mL +/- 10%의 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 2.5×10^{12} vg/mL의 양으로 투여된다.

[0657] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 5×10^{12} vg/mL +/- 10%의 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 5×10^{12} vg/mL의 양으로 투여된다.

[0658] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 1×10^{13} vg/mL +/- 10%의 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 1×10^{13} vg/mL의 양으로 투여된다.

[0659] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 약 1×10^{10} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 2×10^{10} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 3×10^{10} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 4×10^{10} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 5×10^{10} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 6×10^{10} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 7×10^{10} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 8×10^{10} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 9×10^{10} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 1×10^{11} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 2×10^{11} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 3×10^{11} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 4×10^{11} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 5×10^{11} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 6×10^{11} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 7×10^{11} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 8×10^{11} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 9×10^{11} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 1×10^{12} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 2×10^{12} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 3×10^{12} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 4×10^{12} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 5×10^{12} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 6×10^{12} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 7×10^{12} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 8×10^{12} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 또는 약 9×10^{12} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관의 양으로 투여된다.

[0660] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 약 1×10^{10} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 9×10^{12} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 8×10^{12} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 7×10^{12} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 6×10^{12} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 5×10^{12} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 4×10^{12} vg/달팽이관,

약 1×10^{10} 내지 약 3×10^{12} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 2×10^{12} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 1×10^{12} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 9×10^{11} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 8×10^{11} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 7×10^{11} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 6×10^{11} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 5×10^{11} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 4×10^{11} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 3×10^{11} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 2×10^{11} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 1×10^{11} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 9×10^{10} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 8×10^{10} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 7×10^{10} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 6×10^{10} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 5×10^{10} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 4×10^{10} vg/달팽이관, 약 1×10^{10} 내지 약 3×10^{10} vg/달팽이관, 내지 약 1×10^{10} 내지 약 2×10^{10} vg/달팽이관의 양으로 투여된다.

[0661] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 약 1×10^{10} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관, 약 5×10^{10} 내지 약 5×10^{12} vg/달팽이관, 약 8×10^{10} 내지 약 1×10^{12} vg/달팽이관, 약 1×10^{11} 내지 약 9×10^{11} vg/달팽이관, 약 2×10^{11} 내지 약 8×10^{11} vg/달팽이관, 약 2.5×10^{11} 내지 약 5×10^{11} vg/달팽이관, 약 3×10^{11} 내지 약 4.5×10^{11} vg.달팽이관의 양으로 투여된다.

[0662] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 약 1×10^{10} vg/달팽이관, 약 5×10^{10} vg/달팽이관, 약 1×10^{11} vg/달팽이관, 약 1.5×10^{11} vg/달팽이관, 약 2×10^{11} vg/달팽이관, 약 2.1×10^{11} vg/달팽이관, 2.2×10^{11} vg/달팽이관, 2.3×10^{11} vg/달팽이관, 2.4×10^{11} vg/달팽이관, 약 2.5×10^{11} vg/달팽이관, 2.6×10^{11} vg/달팽이관, 2.7×10^{11} vg/달팽이관, 2.8×10^{11} vg/달팽이관, 2.9×10^{11} vg/달팽이관, 약 3×10^{11} vg/달팽이관, 3.1×10^{11} vg/달팽이관, 3.2×10^{11} vg/달팽이관, 3.3×10^{11} vg/달팽이관, 3.4×10^{11} vg/달팽이관, 약 3.5×10^{11} vg/달팽이관, 3.6×10^{11} vg/달팽이관, 3.7×10^{11} vg/달팽이관, 3.8×10^{11} vg/달팽이관, 3.9×10^{11} vg/달팽이관, 약 4×10^{11} vg/달팽이관, 4.1×10^{11} vg/달팽이관, 4.2×10^{11} vg/달팽이관, 4.3×10^{11} vg/달팽이관, 4.4×10^{11} vg/달팽이관, 약 4.5×10^{11} vg/달팽이관, 4.6×10^{11} vg/달팽이관, 4.7×10^{11} vg/달팽이관, 4.8×10^{11} vg/달팽이관, 4.9×10^{11} vg/달팽이관, 약 5×10^{11} vg/달팽이관, 약 5.5×10^{11} vg/달팽이관, 약 6×10^{11} vg/달팽이관, 약 6.5×10^{11} vg/달팽이관, 약 7×10^{11} vg/달팽이관, 약 7.5×10^{11} vg/달팽이관, 약 8×10^{11} vg/달팽이관, 약 8.5×10^{11} vg/달팽이관, 약 9×10^{11} vg/달팽이관, 약 9.5×10^{11} vg/달팽이관, 약 1×10^{12} vg/달팽이관의 양으로 투여된다.

[0663] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 2.3×10^{11} vg/달팽이관, +/- 10%의 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 2.3×10^{11} vg/달팽이관의 양으로 투여된다.

[0664] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 4.5×10^{11} vg/달팽이관, +/- 10%의 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 4.5×10^{11} vg/달팽이관의 양으로 투여된다.

[0665] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 9×10^{11} vg/달팽이관, +/- 10%의 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 본 명세서에 개시된 하나의 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 9×10^{11} vg/달팽이관의 양으로 투여된다.

[0666] 단일 AAV 작제물 조성물

[0667] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 단일 작제물로 구성된 rAAV 입자를 포함하는 조성물 또는 시스템을 포함한다. 이러한 일부 실시형태에서, 단일 작제물은 항-VEGF 유전자의 기능성(예컨대, 앞서 기재된 바와 같은 그리고/또는 다른 기능성, 예컨대, 코돈 최적화된) 카피를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 전달할 수 있다. 일부 실시형태에서, 작제물은 rAAV 작제물이거나 이를 포함한다. 본 명세서에 기재된 일부 실시형태에서, 단일 rAAV 작제물은 표적 세포(예컨대, 내이 세포)에서 전장 항-VEGF 메신저 RNA(mRNA) 또는 이의 특징적인 단백질을 발현 가능하다. 일부 실시형태에서, 단일 작제물(예컨대, 본 명세서에 기재된 임의의 작제물)은 기능성 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 서열(예컨대, 기능성 항-VEGF 단백질을 생성하는 임의의 작제물)을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 단일 작제물(예컨대, 본 명세서에 기재된 임의의 작제물)은 기능성 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 서열(예컨대, 기능성 항VEGF 단백질을 생성하는 임의의 작제물) 및 선택적으로 추가의 폴리펩타이드 서열(예컨대, 조절 서열, 및/또는 리포터 서열)을 포함할 수 있다.

[0668] 일부 실시형태에서, 단일 작제물 조성물 또는 시스템은 임의의 또는 전부의 본 명세서에 기재된 예시적인 작제물 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 예시적인 단일 작제물은 서열번호 90으로 표시된다. 일부 실시형태에서, 예시적인 단일 작제물은 서열번호 91로 표시된다. 일부 실시형태에서, 예시적인 단일 작제물은 서열번호 92로 표시된다. 일부 실시형태에서, 예시적인 단일 작제물은 서열번호 93으로 표시된다. 일부 실시형태에서, 예시적인 단일 작제물은 서열번호 94로 표시된다. 일부 실시형태에서, 예시적인 단일 작제물은 서열번호 95로 표시된다. 일부 실시형태에서, 예시적인 단일 작제물은 서열번호 96으로 표시된다. 일부 실시형태에서, 예시적인 단일 작제물은 서열번호 106으로 표시된다. 일부 실시형태에서, 예시적인 단일 작제물은 서열번호 107로 표시된다. 일부 실시형태에서, 예시적인 단일 작제물은 서열번호 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 106 또는 107로 표시되는 서열과 적어도 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하다. 당업자라면, 작제물이 코돈-최적화, 신규하지만 기능성 등가물(예컨대, 침묵 돌연변이)의 도입, 리포터 서열의 부가, 및/또는 다른 일상적인 변형을 포함하는 추가의 변형을 겪을 수 있음을 인지할 것이다.

[0669] 일부 실시형태에서, 작제물은 서열번호 90에 따른 서열을 갖고, 이 작제물은 rAAV-라니비주맙-PC 작제물로 지칭될 수 있고, **도 6, 패널 (A)**에 나타낸 개략도의 예시적인 실시형태이고 항-VEGF 단백질 라니비주맙을 인코딩한다. 일부 실시형태에서, 예시적인 작제물은 서열번호 47로 예시되는 5' ITR, 선택적으로 서열번호 81로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 64로 예시되는 CMV 인핸서, 서열번호 50으로 예시되는 CBA 프로모터, 서열번호 65로 예시되는 키메라 인트론, 선택적으로 서열번호 78로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 103으로 예시되는 항-VEGF 코딩 영역, 선택적으로 서열번호 79로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 75로 예시되는 폴리(A) 부위, 선택적으로 서열번호 82로 예시되는 클로닝 부위, 및 서열번호 48로 예시되는 3' ITR을 포함한다.

[0670] 일부 실시형태에서, 작제물은 서열번호 91에 따른 서열을 갖고, 이 작제물은 rAAV-라니비주맙 작제물로 지칭될 수 있고, **도 6, 패널 (A)**에 나타낸 개략도의 예시적인 실시형태이고, 항-VEGF 단백질 라니비주맙을 인코딩한다. 일부 실시형태에서, 예시적인 작제물은 서열번호 45로 예시되는 5' ITR, 선택적으로 서열번호 77로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 64로 예시되는 CMV 인핸서, 서열번호 49로 예시되는 CBA 프로모터, 서열번호 65로 예시되는 키메라 인트론, 선택적으로 서열번호 78로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 103으로 예시되는 항-VEGF 코딩 영역, 선택적으로 서열번호 79로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 75로 예시되는 폴리(A) 부위, 선택적으로 서열번호 80으로 예시되는 클로닝 부위, 및 서열번호 46으로 예시되는 3' ITR을 포함한다.

[0671] 일부 실시형태에서, 작제물은 서열번호 92에 따른 서열을 갖고, 이 작제물은 rAAV-라니비주맙.2 작제물로 지칭될 수 있고, **도 6, 패널 (A)**에 나타낸 개략도의 예시적인 실시형태이고, 항-VEGF 단백질 라니비주맙을 인코딩한다. 일부 실시형태에서, 예시적인 작제물은 서열번호 45로 예시되는 5' ITR, 선택적으로 서열번호 77로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 64로 예시되는 CMV 인핸서, 서열번호 50으로 예시되는 CBA 프로모터, 서열번호 65로 예시되는 키메라 인트론, 선택적으로 서열번호 78로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 103으로 예시되는 항-VEGF 코딩 영역, 선택적으로 서열번호 79로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 75로 예시되는 폴리(A) 부위, 선택적으로 서열번호 80으로 예시되는 클로닝 부위, 및 서열번호 46으로 예시되는 3' ITR을 포함한다.

[0672] 일부 실시형태에서, 작제물은 서열번호 106에 따른 서열을 갖고, 이 작제물은 rAAV-라니비주맙-GFP 작제물로 지칭될 수 있고, **도 6, 패널 (B)**에 나타낸 개략도의 예시적인 실시형태이고, 항-VEGF 단백질 라니비주맙을 인코딩한다. 일부 실시형태에서, 예시적인 작제물은 서열번호 47로 예시되는 5' ITR, 선택적으로 서열번호 81로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 64로 예시되는 CMV 인핸서, 서열번호 50으로 예시되는 CBA 프로모터, 서열번호 65로 예시되는 키메라 인트론, 선택적으로 서열번호 78로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 103으로 예시되는 항-VEGF 코딩 영역, 선택적으로 서열번호 104로 예시되는 리포터 서열, 선택적으로 서열번호 79로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 75로 예시되는 폴리(A) 부위, 선택적으로 서열번호 82로 예시되는 클로닝 부위, 및 서열번호 48

로 예시되는 3' ITR을 포함한다.

[0673] 일부 실시형태에서, 작제물은 서열번호 93에 다른 서열을 갖고, 이 작제물은 rAAV-베바시주맙-PC 작제물로 지칭될 수 있고, **도 6, 패널 (C)**에 나타낸 개략도의 예시적인 실시형태이고, 항-VEGF 단백질 베바시주맙을 인코딩한다. 일부 실시형태에서, 예시적인 작제물은 서열번호 47로 예시되는 5' ITR, 선택적으로 서열번호 81로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 64로 예시되는 CMV 인핸서, 서열번호 50으로 예시되는 CBA 프로모터, 서열번호 65로 예시되는 키메라 인트론, 선택적으로 서열번호 78로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 22로 예시되는 항-VEGF 코딩 영역, 선택적으로 서열번호 79로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 75로 예시되는 폴리(A) 부위, 선택적으로 서열번호 82로 예시되는 클로닝 부위, 및 서열번호 48로 예시되는 3' ITR.

[0674] 일부 실시형태에서, 작제물은 서열번호 94에 따른 서열을 갖고, 이 작제물은 rAAV-베바시주맙 작제물로 지칭될 수 있고, **도 6, 패널 (C)**에 나타낸 개략도의 예시적인 실시형태이고, 항-VEGF 단백질 베바시주맙을 인코딩한다. 일부 실시형태에서, 예시적인 작제물은 서열번호 45로 예시되는 5' ITR, 선택적으로 서열번호 77로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 64로 예시되는 CMV 인핸서, 서열번호 49로 예시되는 CBA 프로모터, 서열번호 65로 예시되는 키메라 인트론, 선택적으로 서열번호 78로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 22로 예시되는 항-VEGF 코딩 영역, 선택적으로 서열번호 79로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 75로 예시되는 폴리(A) 부위, 선택적으로 서열번호 80으로 예시되는 클로닝 부위, 및 서열번호 46으로 예시되는 3' ITR을 포함한다.

[0675] 일부 실시형태에서, 작제물은 서열번호 107에 따른 서열을 갖고, 이 작제물은 rAAV-베바시주맙-GFP 작제물로 지칭될 수 있고, **도 6, 패널 (B)**에 나타낸 개략도의 예시적인 실시형태이고, 항-VEGF 단백질 베바시주맙을 인코딩한다. 일부 실시형태에서, 예시적인 작제물은 서열번호 47로 예시되는 5' ITR, 선택적으로 서열번호 81로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 64로 예시되는 CMV 인핸서, 서열번호 50으로 예시되는 CBA 프로모터, 서열번호 65로 예시되는 키메라 인트론, 선택적으로 서열번호 78로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 22로 예시되는 항-VEGF 코딩 영역, 선택적으로 서열번호 104로 예시되는 리포터 서열, 선택적으로 서열번호 79로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 75로 예시되는 폴리(A) 부위, 선택적으로 서열번호 82로 예시되는 클로닝 부위, 및 서열번호 48로 예시되는 3' ITR을 포함한다.

[0676] 일부 실시형태에서, 작제물은 서열번호 95에 따른 서열을 갖고, 이 작제물은 rAAV-애플리버셉트-PC 작제물로 지칭될 수 있고, **도 6, 패널 (D)**에 나타낸 개략도의 예시적인 실시형태이고, 항-VEGF 단백질 애플리버셉트를 인코딩한다. 일부 실시형태에서, 예시적인 작제물은 서열번호 47로 예시되는 5' ITR, 선택적으로 서열번호 81로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 64로 예시되는 CMV 인핸서, 서열번호 50으로 예시되는 CBA 프로모터, 서열번호 65로 예시되는 키메라 인트론, 선택적으로 서열번호 78로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 42로 예시되는 항-VEGF 코딩 영역, 선택적으로 서열번호 79로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 75로 예시되는 폴리(A) 부위, 선택적으로 서열번호 82로 예시되는 클로닝 부위, 및 서열번호 48로 예시되는 3' ITR을 포함한다.

[0677] 일부 실시형태에서, 작제물은 서열번호 96에 따른 서열을 갖고, 이 작제물은 rAAV-애플리버셉트 작제물로 지칭될 수 있고, **도 6, 패널 (D)**에 나타낸 개략도의 예시적인 실시형태이고, 항-VEGF 단백질 애플리버셉트를 인코딩한다. 일부 실시형태에서, 예시적인 작제물은 서열번호 45로 예시되는 5' ITR, 선택적으로 서열번호 77로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 64로 예시되는 CMV 인핸서, 서열번호 49로 예시되는 CBA 프로모터, 서열번호 65로 예시되는 키메라 인트론, 선택적으로 서열번호 78로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 42로 예시되는 항-VEGF 코딩 영역, 선택적으로 서열번호 79로 예시되는 클로닝 부위, 서열번호 75로 예시되는 폴리(A) 부위, 선택적으로 서열번호 80으로 예시되는 클로닝 부위, 및 서열번호 46으로 예시되는 3' ITR을 포함한다.

[0678] 소정의 실시형태에서, 항-VEGF 단백질을 코딩하는 작제물을 포함하는 rAAVAnc80 입자를 생산하고, VS에 대한 국소 항-VEGF 요법의 생물학적 타당성 및 합당한 안전성을 뒷받침하기 위해 상기 작제물의 생물학적 활성 및 내이 내약성을 평가하기 위해 사용하였다. 일부 실시형태에서, 이러한 평가는 하기 접근법/모델을 사용하는 일련의 연구를 통해 이루어졌다: 세포주의 형질도입 및/또는 형질주입, 달팽이관 외식편의 형질도입 및/또는 형질주입; 야생형 마우스 세포의 달팽이관 내 투여 및 형질도입; 및/또는 NHP 세포의 달팽이관 내 투여 및 형질도입. 소정의 항-VEGF 입자의 요약이 **표 1**에 제시되어 있다.

표 1

소정 연구에서 사용되거나 사용하기 위하여 계획된 입자의 요약

캡시드	프로모터	VEGF 저해제 코딩 서열	pA 신호
AAVAnc80	CAG	베바시주맙	bGH
AAVAnc80	CAG	라니비주맙	bGH
AAVAnc80	CAG	애플리버셉트	bGH

[0679]

[0680] 약어: bGH = 소 성장 호르몬; CAG = 사이토메갈로바이러스(CMV) 초기 인핸서 요소, 제2 엑손의 5' 플랭킹 영역과 근위 영역 사이에 위치된 닭 베타 액틴($C\beta A$) 유전자 서열, 및 토끼 베타 글로빈($R\beta G$) 유전자로부터 유래된 3' 스플라이스 서열(Miyazaki 1989; Niwa 1991; Orbán 2009, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 이들이 함께 통상 CAG 프로모터라 지칭됨; GLP = 우수 실험실 관리 기준; pA = 폴리아데닐화.

[0681] **예시적인 rAAV-라니비주맙-PC 작제물 서열(서열번호 90)**

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCC
GGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGG
GTTCCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAAT
TACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGT
AAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGA
CGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACT
ATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGC
CCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGA
CCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCAT
GGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACC
CCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGG

[0682] GGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAG

GCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTA
TGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGG
AGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCC
CCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCC
TCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGT
GAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGGCTCGGGGG
GTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCG
GCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGG
GGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAA
GGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGT
CGGGCTGTAACCCCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTT
CGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGG
TGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGGGCT
CGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAG
CCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTC
CCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGC
GCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCG
TGCGTCGCCGCGCCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGG
GGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGA
CCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAGCT
CCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGTACCGGATGCAGCTGCT
GAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTCTGAGGTGCAGCTGGTGGA
ATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTC
TGGCTACGACTTCACCCACTACGGCATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAG
GCCTTGAATGGGTCGGATGGATCAACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCC
GACTTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTACCT
GCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGTATC
CCTACTACTACGGCACCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTGGGGACAGGGCACACTG
GTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCCAGCGTTTTCCCACTGGCTCCTAGC
AGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTT
[0683] CCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACC

TTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTG
CCAAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAG
CAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACC
GGCAAGCGGAAGAGAAGAGGCTCTGGCGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTG
GCGACGTGGAAGAGAACCCCGGACCTATGTATAGAATGCAGCTCCTGTCCTGCATTG
CCCTGAGCCTGGCTCTCGTGACCAACAGCGACATCCAGCTGACACAGAGCCCCAGC
AGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGA
CATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAAAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGTGC
TGATCTACTTCACAAGCAGCCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTG
GCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCA
CCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGTGCCTTGGACATTTGGCCAGGGCACAAAG
GTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATCTTTCCACCTAGCGAC
GAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCC
AGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCC
AAGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCACC
CTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGAC
CCACCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAATGTTAAG
AGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCC
TCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAA
ATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGG
TGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGA
TGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAAC
CCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCG
GGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG
[0684] CGAGCGCGCAG

[0685] 예시적인 rAAV-라니비주맙 작제물 서열(서열번호 91)

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCC
GGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGA
GGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTTGTCGACGCGGCCGCACGCGTGAC
ATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCC
[0686] ATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCC

CAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAAT
AGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGC
AGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAA
ATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCA
GTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCT
GCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTT
TAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGG
GGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCC
AATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCG
GCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCC
GTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTAC
TCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGG
TTTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGG
AGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGT
GGGGAGCGCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGG
CGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGC
CCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGT
GGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGTCGGGCTGTAACCCCCCCCTGCAC
CCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGG
CGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGG
GCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCC
CCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTATGGT
AATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAA
TCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGC
CGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCGCCGTCCCC
TTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGAC
GGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTA
ACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGT
GACCGGTGCCACCATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGC
CCTGGTCACCAATTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACC
[0687] TGGCGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACGACTTCACCCACTACGG

CATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTCGGATGGATCA
ACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCCGACTTCAAGCGGAGATTCACCTTC
AGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA
GGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGTATCCCTACTACTACGGCACCAGCCACTG
GTACTTTGACGTGTGGGGACAGGGCACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAA
GGGCCCCAGCGTTTTCCCACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAG
CCGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGA
ATTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAGCG
GCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGA
CCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTG
GAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCGGCAAGCGGAAGAGAAGAGGCTCTG
GCGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGGACCT
ATGTATAGAATGCAGCTCCTGTCCTGCATTGCCCTGAGCCTGGCTCTCGTGACCAAC
AGCGACATCCAGCTGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAG
AGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCA
GCAAAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGTGCTGATCTACTTCACAAGCAGCCTGCACT
CCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCG
TGCCTTGGACATTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGCT
CCTAGCGTGTTCATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCT
GTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGT
GGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAAGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCC
AAGGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGA
GAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGA
CCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAATGTTAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGC
CTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGA
AGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCT
GAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGG
ATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGA
ATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCCTAGGAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCC
ACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGA

[0688]

CGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGT

[0689]

GGCCAA

[0690] 예시적인 rAAV-라니비주맙.2 작제물 서열(서열번호 92)

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCC
GGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGA
GGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTTGTCGACGCGGCCGCACGCGTGAC
ATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCC
ATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCC
CAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAAT
AGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGC
AGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAA
ATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCA
GTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCT
GCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTT
TAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGG
CGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAA
TCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGC
CCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCCGT
GCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTC
CCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTT
TAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAG
GGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGG
GGAGCGCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCG
CGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCC
CGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGG
GGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGTCGGGCTGTAACCCCCCCCTGCACCC
CCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGC
GTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGG
CGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCC
CGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTA
ATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATC

[0691]

TGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCG
GCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCGCCGTCCCCTT
CTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACG
GGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAA
CCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTG
ACCGGTGCCACCATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCC
CTGGTCACCAATTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCT
GGCGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACGACTTCACCCACTACGGC
ATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTCGGATGGATCAA
CACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCCGACTTCAAGCGGAGATTCACCTTCA
GCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG
GACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGTATCCCTACTACTACGGCACCAGCCACTGG
TACTTTGACGTGTGGGGACAGGGCACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAG
GGCCCCAGCGTTTTCCCACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGC
CGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAA
TTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAGCGG
CCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGAC
CTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGG
AACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCGGCAAGCGGAAGAGAAGAGGCTCTGG
CGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGGACCTA
TGTATAGAATGCAGCTCCTGTCCTGCATTGCCCTGAGCCTGGCTCTCGTGACCAACA
GCGACATCCAGCTGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGA
GTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCAG
CAAAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGTGCTGATCTACTTCACAAGCAGCCTGCACTC
CGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCAT
ATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGT
GCCTTGGACATTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGCTC
CTAGCGTGTTCATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTG
TCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTG
GACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAAGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCA
[0692] AGGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAG

AAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGAC
CAAGAGCTTCAACCGGGGCGAATGTTAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCT
TCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAG
GTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGA
GTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGAT
TGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAAT
TCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCCTAGGAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCAC
TCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACG
CCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGG
[0693] CCAA

[0694] 예시적인 rAAV-라니비주맙-GFP 작제물 서열(서열번호 106)

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCC
GGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGG
GTTCCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAAT
TACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGT
AAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGA
CGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACT
ATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGC
CCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGA
CCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCAT
GGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACC
CCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGG
GGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAG
GCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTA
TGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGG
AGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCC
CCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCC
TCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGT
GAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGGCTCGGGGG
GTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCG
[0695] GCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGG

GGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAA
GGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGT
CGGGCTGTAACCCCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTT
CGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGG
TGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGGGCT
CGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAG
CCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTC
CCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGC
GCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCG
TGCGTCGCCGCGCCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGG
GGACGGCTGCCTTCGGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGA
CCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAGCT
CCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGTACCGGATGCAGCTGCT
GAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTCTGAGGTGCAGCTGGTGGA
ATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTC
TGGCTACGACTTCACCCACTACGGCATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAG
GCCTTGAATGGGTCGGATGGATCAACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCC
GACTTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTACCT
GCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGTATC
CCTACTACTACGGCACCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTGGGGACAGGGCACACTG
GTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCCAGCGTTTTCCCACTGGCTCCTAGC
AGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTT
CCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACC
TTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTG
CCAAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAG
CAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACC
GGCAAGCGGAAGAGAAGAGGCTCTGGCGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTG
GCGACGTGGAAGAGAACCCCGGACCTATGTATAGAATGCAGCTCCTGTCCTGCATTG
CCCTGAGCCTGGCTCTCGTGACCAACAGCGACATCCAGCTGACACAGAGCCCCAGC
AGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGA
[0696] CATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAAAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGTGC

TGATCTACTTCACAAGCAGCCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTG
GCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCA
CCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGTGCCTTGGACATTTGGCCAGGGCACAAAG
GTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATCTTTCCACCTAGCGAC
GAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCC
AGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCC
AAGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCACC
CTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGAC
CCACCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAATGTATGGT
GAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACG
GCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACC
TACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGG
CCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGAC
CACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGA
GCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGT
TCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAG
GACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTA
TATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACA
ACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATC
GGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTG
AGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGC
CGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGAGCTCGCTGATCAGC
CTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCC
TTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCA
TCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGC
AAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTAT
GGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAG
TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTC
[0697] GCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG

[0698] 예시적인 rAAV-베바시주맙-PC 작제물 서열(서열번호 93)

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCC
GGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGG
GTTCCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAAT
TACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGT
AAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGA
CGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACT
ATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGC
CCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGA
CCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCAT
GGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACC
CCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGG
GGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAG
GCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTA
TGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGG
AGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCC
CCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCC
TCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGT
GAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGGCTCGGGGG
GTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCG
GCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGG
GGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAA
GGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGT
CGGGCTGTAACCCCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTT
CGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGG
TGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGGGCT
CGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAG
CCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTC
CCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGC
GCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCG
TGCGTCGCCGCGCCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGG
[0699] GGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGA

CCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAGCT
CCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGTACCGGATGCAGCTGCT
GAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTCTGAGGTGCAGCTGGTGGA
ATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTC
TGGCTACACCTTCACCAACTACGGCATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAG
GCCTTGAATGGGTCGGATGGATCAACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCC
GACTTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTACCT
GCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGTATC
CCCACTACTACGGCAGCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTGGGGACAGGGCACACTG
GTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCCAGCGTTTTCCCACTGGCTCCTAGC
AGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTT
CCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACC
TTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTG
CCAAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAG
CAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACC
TGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTC
CAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTG
GTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGT
GGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTAC
AGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTA
CAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCA
AGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACACTGCCTCCAAGCCGGGAA
GAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCC
GATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACAA
CCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGG
ACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCC
CTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCTGAGCCTGTCTCCTGGCAAGCGGAAGAG
AAGAGGCTCTGGCGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGA
ACCCCGGACCTATGTATAGAATGCAGCTCCTGTCCTGCATTGCCCTGAGCCTGGCTC
TCGTGACCAACAGCGACATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCT

[0700] GTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCT

GAACTGGTATCAGCAAAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGTGCTGATCTACTTCACAA
GCAGCCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACT
TCACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGC
AGTACAGCACCGTGCCTTGGACATTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGCGG
ACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCT
GGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTG
CAGTGGAAAGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAAGAGAGCGTGACAG
AGCAGGACTCCAAGGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAG
GCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTTTC
TAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAATGTTAAGAGCTCGCTGATCAGC
CTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCC
TTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCA
TCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGC
AAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTAT
GGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAG
TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTC
[0701] GCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG

[0702] 예시적인 rAAV-베바시주맙 작제물 서열(서열번호 94)

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCC
GGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGA
GGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTTGTCGACGCGGCCGCACGCGTGAC
ATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCC
ATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCC
CAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAAT
AGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGC
AGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAA
ATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCA
GTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCT
GCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTT
TAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGG
[0703] GGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCC

AATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCG
GCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCC
GTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTAC
TCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGG
TTTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGG
AGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGT
GGGGAGCGCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGG
CGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGC
CCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGT
GGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGTCGGGCTGTAACCCCCCCCTGCAC
CCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGG
CGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGG
GCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCC
CCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTATGGT
AATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAA
TCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGC
CGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCGCCGTCCCC
TTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGAC
GGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTA
ACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGT
GACCGGTGCCACCATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGC
CCTGGTCACCAATTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACC
TGGCGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACACCTTCACCAACTACGG
CATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTCGGATGGATCA
ACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCCGACTTCAAGCGGAGATTCACCTTC
AGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA
GGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGTATCCCCACTACTACGGCAGCAGCCACTG
GTACTTTGACGTGTGGGGACAGGGCACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAA
GGGCCCCAGCGTTTTCCCACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAG
CCGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGA
[0704] ATTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAGCG

GCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGA
CCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTG
GAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTG
CTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATC
AGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGA
AGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGC
CTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTG
CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCT
GCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCC
AGGTTTACACACTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG
ACCTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAAT
GGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTC
ATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACG
TGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTC
TGAGCCTGTCTCCTGGCAAGCGGAAGAGAAGAGGCTCTGGCGAAGGCAGAGGCAGC
CTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGGACCTATGTATAGAATGCAGCT
CCTGTCCTGCATTGCCCTGAGCCTGGCTCTCGTGACCAACAGCGACATCCAGATGAC
ACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTA
GCGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAAAAGCCCGGCAAG
GCCCCTAAGGTGCTGATCTACTTCACAAGCAGCCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGA
TTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCT
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGTGCCTTGGACATTTGGC
CAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATCTTT
CCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAAC
AACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGGACAATGCCCTGCAGAG
CGGCAACAGCCAAGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGATAGCACCTATAGC
CTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGC
CTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG
GCGAATGTTAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATC
TGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTC
[0705] CTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTC

TGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAG
GCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGG
ACCGCCTAGGAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGC
TCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGC
[0706] GGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

[0707] 예시적인 rAAV-베바시주맙-GFP 작제물 서열(서열번호 107)

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCC
GGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGG
GTTCCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAAT
TACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGT
AAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGA
CGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACT
ATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGC
CCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGA
CCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCAT
GGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACC
CCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGG
GGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAG
GCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTA
TGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGG
AGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCC
CCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCC
TCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGT
GAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGGCTCGGGGG
GTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCG
GCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGG
GGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAA
GGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGT
CGGGCTGTAACCCCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTT
CGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGG
TGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGGGCT

[0708]

CGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAG
CCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTC
CCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGC
GCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCG
TGCGTCGCCGCGCCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGG
GGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGA
CCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAGCT
CCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGTACCGGATGCAGCTGCT
GAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTCTGAGGTGCAGCTGGTGGA
ATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTC
TGGCTACACCTTCACCAACTACGGCATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAG
GCCTTGAATGGGTCGGATGGATCAACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCC
GACTTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTACCT
GCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGTATC
CCCACTACTACGGCAGCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTGGGGACAGGGCACACTG
GTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCCAGCGTTTTCCCACTGGCTCCTAGC
AGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTT
CCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACC
TTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTG
CCAAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAG
CAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACC
TGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTC
CAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTG
GTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGT
GGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTAC
AGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTA
CAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCA
AGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACACTGCCTCCAAGCCGGGAA
GAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCC
GATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACAA
[0709] CCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGG

ACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCC
CTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCTGAGCCTGTCTCCTGGCAAGCGGAAGAG
AAGAGGCTCTGGCGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGA
ACCCCGGACCTATGTATAGAATGCAGCTCCTGTCCTGCATTGCCCTGAGCCTGGCTC
TCGTGACCAACAGCGACATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCT
GTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCT
GAACTGGTATCAGCAAAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGTGCTGATCTACTTCACAA
GCAGCCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACT
TCACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGC
AGTACAGCACCGTGCCTTGGACATTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGCGG
ACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCT
GGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTG
CAGTGGAAAGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAAGAGAGCGTGACAG
AGCAGGACTCCAAGGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAG
GCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTTTC
TAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAATGTATGGTGAGCAAGGGCGAGG
AGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGC
CACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGAC
CCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGAC
CACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGC
ACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCT
TCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACC
CTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCT
GGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACA
AGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGC
AGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGT
GCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCA
ACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACT
CTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTT
CTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGG
TGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAG

[0710]

TAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATT
GGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATT
CAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTC
TCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGG

[0711] GCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG

[0712] 예시적인 rAAV-애플리버셉트-PC 작제물 서열(서열번호 95)

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCC
GGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGG
GTTCCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAAT
TACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGT
AAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGA
CGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACT
ATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGC
CCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGA
CCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCAT
GGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACC
CCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGG
GGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAG
GCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTA
TGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGG
AGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCC
CCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCC
TCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGT
GAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGGCTCGGGGG
GTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCG
GCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGG
GGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAA
GGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGT
CGGGCTGTAACCCCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTT
CGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGG
[0713] TGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGGGCT

CGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAG
CCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTC
CCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGC
GCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCG
TGCGTCGCCGCGCCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGG
GGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGA
CCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAGCT
CCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGTACCGGATGCAGCTGCT
GAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTCTAGCGATACCGGCAGACC
CTTCGTGGAAATGTACAGCGAGATCCCCGAGATCATCCACATGACCGAGGGCAGAG
AGCTGGTCATCCCCTGCAGAGTGACAAGCCCCAACATCACCGTGACTCTGAAGAAG
TTCCCTCTGGACACACTGATCCCCGACGGCAAGAGAATCATCTGGGACAGCCGGAA
GGGCTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAAGAGATCGGCCTGCTGACCTGTGAAG
CCACCGTGAATGGCCACCTGTACAAGACCAACTACCTGACACACAGACAGACCAAC
ACCATCATCGACGTGGTGCTGAGCCCTAGCCACGGCATTGAACTGTCTGTGGGCGAG
AAGCTGGTGCTGAACTGTACCGCCAGAACCGAGCTGAACGTGGGCATCGACTTCAA
CTGGGAGTACCCCAGCAGCAAGCACCAGCACAAGAAACTGGTCAACCGGGACCTGA
AAACCCAGAGCGGCAGCGAGATGAAGAAATTCCTGAGCACCCTGACCATCGACGGC
GTGACCAGATCTGACCAGGGCCTGTACACATGTGCCGCCAGCTCTGGCCTGATGACC
AAGAAAAACAGCACCTTCGTGCGGGTGCACGAGAAGGACAAGACCCACACCTGTCC
TCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAG
CCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGA
TGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAG
TGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAATAGCACCTACAGAGTG
GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTG
CAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCA
AGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACACTGCCTCCAAGCAGGGACGAGCTG
ACAAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATC
GCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCC
TGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGA
GCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC

[0714]

AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGTCTCCTGGATAAGAGCTCGCTGATCAG
CCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTC
CTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGC
ATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAG
CAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTA
TGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGA
GTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGT

[0715]

CGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG

[0716] 예시적인 rAAV-애플리버셉트 작제물 서열(서열번호 96)

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCC
GGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGA
GGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTTGTCGACGCGGCCGCACGCGTGAC
ATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCC
ATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCC
CAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAAT
AGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGC
AGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAA
ATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCA
GTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCT
GCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTT
TAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGG
GGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCC
AATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCG
GCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCC
GTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTAC
TCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGG
TTTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGG
AGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGT
GGGGAGCGCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGG
CGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGC
CCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGT

[0717]

GGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGTCGGGCTGTAACCCCCCCCTGCAC
CCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGG
CGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGG
GCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCC
CCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTATGGT
AATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAA
TCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGC
CGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCGCCGTCCCC
TTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGAC
GGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTA
ACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGT
GACCGGTGCCACCATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGC
CCTGGTCACCAATTCTAGCGATACCGGCAGACCCTTCGTGGAAATGTACAGCGAGAT
CCCCGAGATCATCCACATGACCGAGGGCAGAGAGCTGGTCATCCCCTGCAGAGTGA
CAAGCCCCAACATCACCGTGACTCTGAAGAAGTTCCCTCTGGACACACTGATCCCCG
ACGGCAAGAGAATCATCTGGGACAGCCGGAAGGGCTTCATCATCAGCAACGCCACC
TACAAAGAGATCGGCCTGCTGACCTGTGAAGCCACCGTGAATGGCCACCTGTACAA
GACCAACTACCTGACACACAGACAGACCAACACCATCATCGACGTGGTGCTGAGCC
CTAGCCACGGCATTGAACTGTCTGTGGGCGAGAAGCTGGTGCTGAACTGTACCGCCA
GAACCGAGCTGAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCCAGCAGCAAGCAC
CAGCACAAGAAACTGGTCAACCGGGACCTGAAAACCCAGAGCGGCAGCGAGATGA
AGAAATTCCTGAGCACCCTGACCATCGACGGCGTGACCAGATCTGACCAGGGCCTG
TACACATGTGCCGCCAGCTCTGGCCTGATGACCAAGAAAAACAGCACCTTCGTGCG
GGTGCACGAGAAGGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCT
CGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAG
CAGAACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAG
TGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCT
AGAGAGGAACAGTACAATAGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA
CCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGC
CTGCTCCTATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAG
[0718] GTTTACACACTGCCTCCAAGCAGGGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTGTCCCTGAC

CTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGG
CCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCAT
TCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTG
TTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCT
GAGCCTGTCTCCTGGATAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGC
CAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTC
CCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTC
ATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGAC
AATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGAC
GTGCCTCGGACCGCCTAGGAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTG
CGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTT
[0719] TGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

[0720] 다중 AAV 작제물 조성물

[0721] 본 개시내용은 단백질(예컨대, 항-VEGF 단백질)을 인코딩하는 일부 코딩 서열이 당해 코딩 서열을 각각 상이한

작제물에 포함되는 다수의 부분으로 분할함으로써 전달될 수 있음을 인식한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서는 적어도 2(예컨대, 2, 3, 4, 5 또는 6)개의 상이한 작제물을 포함하는 조성물 또는 시스템이 제공된다. 일부 실시형태에서, 적어도 2개의 상이한 작제물의 각각은 (예컨대, 표적 단백질, 예컨대, 내이 표적 단백질, 예컨대, 항-VEGF 단백질을 인코딩하는) 코딩 영역의 상이한 부분을 인코딩하는 코딩 서열을 포함하며, 인코딩된 부분의 각각은 적어도 10개의 아미노산(예컨대, 적어도 약 10개의 아미노산, 적어도 약 20개의 아미노산, 적어도 약 30개의 아미노산, 적어도 약 60개의 아미노산, 적어도 약 70개의 아미노산, 적어도 약 80개의 아미노산, 적어도 약 90개의 아미노산, 적어도 약 100개의 아미노산, 적어도 약 110개의 아미노산, 적어도 약 120개의 아미노산, 적어도 약 130개의 아미노산, 적어도 약 140개의 아미노산, 적어도 약 150개의 아미노산, 적어도 약 160개의 아미노산, 적어도 약 170개의 아미노산, 적어도 약 180개의 아미노산, 적어도 약 190개의 아미노산, 적어도 약 200개의 아미노산, 적어도 약 210개의 아미노산, 적어도 약 220개의 아미노산, 적어도 약 230개의 아미노산, 적어도 약 240개의 아미노산, 적어도 약 250개의 아미노산, 적어도 약 260개의 아미노산, 적어도 약 270개의 아미노산, 적어도 약 280개의 아미노산, 적어도 약 290개의 아미노산, 적어도 약 300개의 아미노산, 적어도 약 310개의 아미노산, 적어도 약 320개의 아미노산, 적어도 약 330개의 아미노산, 적어도 약 340개의 아미노산, 적어도 약 350개의 아미노산, 적어도 약 360개의 아미노산, 적어도 약 370개의 아미노산, 적어도 약 380개의 아미노산, 적어도 약 390개의 아미노산, 적어도 약 400개의 아미노산, 적어도 약 410개의 아미노산, 적어도 약 420개의 아미노산, 적어도 약 430개의 아미노산, 적어도 약 440개의 아미노산, 적어도 약 450개의 아미노산, 적어도 약 460개의 아미노산, 적어도 약 470개의 아미노산, 적어도 약 480개의 아미노산, 적어도 약 490개의 아미노산, 적어도 약 500개의 아미노산, 적어도 약 510개의 아미노산, 적어도 약 520개의 아미노산, 적어도 약 530개의 아미노산, 적어도 약 540개의 아미노산, 적어도 약 550개의 아미노산, 적어도 약 560개의 아미노산, 적어도 약 570개의 아미노산, 적어도 약 580개의 아미노산, 적어도 약 590개의 아미노산, 적어도 약 600개의 아미노산, 적어도 약 610개의 아미노산, 적어도 약 620개의 아미노산, 적어도 약 630개의 아미노산, 적어도 약 640개의 아미노산, 적어도 약 650개의 아미노산, 적어도 약 660개의 아미노산, 적어도 약 670개의 아미노산, 적어도 약 680개의 아미노산, 적어도 약 690개의 아미노산, 적어도 약 700개의 아미노산, 적어도 약 710개의 아미노산, 적어도 약 720개의 아미노산, 적어도 약 730개의 아미노산, 적어도 약 740개의 아미노산, 적어도 약 750개의 아미노산, 적어도 약 760개의 아미노산, 적어도 약 770개의 아미노산, 적어도 약 780개의 아미노산, 적어도 약 790개의 아미노산, 적어도 약 800개의 아미노산, 적어도 약 810개의 아미노산, 또는 적어도 약 820개의 아미노산)이되, 여기서 인코딩된 부분의 각각의 아미노산 서열은 선택적으로 인코딩된 부분의 상이한 것의 아미노산 서열과 부분적으로 중첩될 수 있으며; 적어도 2가지 상이한 작제물의 단일 작제물이 활성 표적 단백질을 인코딩하지 않고; 그리고 대상체 세포(예컨대, 동물 세포, 예컨대, 영장류 세포, 예컨대, 인간 세포)에 도입될 때, 적어도 2가지 상이한 작제물은 서로 동종 재조합을 겪는데, 여기서 재조합 핵산은 활성 표적 단백질(예컨대, 항-VEGF 단백질)을 인코딩한다. 일부 실시형태에서, 핵산 작제물 중 하나는 표적 단백질(예컨대, 항-VEGF 단백질)의 일부를 인코딩하는 코딩 서열을 포함할 수 있는데, 여기서 인코딩된 부분은 최대 약 820개의 아미노산(예컨대, 최대 약 10개의 아미노산, 최대 약 20개의 아미노산, 최대 약 30개의 아미노산, 최대 약 60개의 아미노산, 최대 약 70개의 아미노산, 최대 약 80개의 아미노산, 최대 약 90개의 아미노산, 최대 약 100개의 아미노산, 최대 약 110개의 아미노산, 최대 약 120개의 아미노산, 최대 약 130개의 아미노산, 최대 약 140개의 아미노산, 최대 약 150개의 아미노산, 최대 약 160개의 아미노산, 최대 약 170개의 아미노산, 최대 약 180개의 아미노산, 최대 약 190개의 아미노산, 최대 약 200개의 아미노산, 최대 약 210개의 아미노산, 최대 약 220개의 아미노산, 최대 약 230개의 아미노산, 최대 약 240개의 아미노산, 최대 약 250개의 아미노산, 최대 약 260개의 아미노산, 최대 약 270개의 아미노산, 최대 약 280개의 아미노산, 최대 약 290개의 아미노산, 최대 약 300개의 아미노산, 최대 약 310개의 아미노산, 최대 약 320개의 아미노산, 최대 약 330개의 아미노산, 최대 약 340개의 아미노산, 최대 약 350개의 아미노산, 최대 약 360개의 아미노산, 최대 약 370개의 아미노산, 최대 약 380개의 아미노산, 최대 약 390개의 아미노산, 최대 약 400개의 아미노산, 최대 약 410개의 아미노산, 최대 약 420개의 아미노산, 최대 약 430개의 아미노산, 최대 약 440개의 아미노산, 최대 약 450개의 아미노산, 최대 약 460개의 아미노산, 최대 약 470개의 아미노산, 최대 약 480개의 아미노산, 최대 약 490개의 아미노산, 최대 약 500개의 아미노산, 최대 약 510개의 아미노산, 최대 약 520개의 아미노산, 최대 약 530개의 아미노산, 최대 약 540개의 아미노산, 최대 약 550개의 아미노산, 최대 약 560개의 아미노산, 최대 약 570개의 아미노산, 최대 약 580개의 아미노산, 최대 약 590개의 아미노산, 최대 약 600개의 아미노산, 최대 약 610개의 아미노산, 최대 약 620개의 아미노산, 최대 약 630개의 아미노산, 최대 약 640개의 아미노산, 최대 약 650개의 아미노산, 최대 약 660개의 아미노산, 최대 약 670개의 아미노산, 최대 약 680개의 아미노산, 최대 약 690개의 아미노산, 최대 약 700개의 아미노산, 최대 약 710개의 아미노산, 최대 약 720개의 아미노산, 최대 약 730개의 아미노산, 최대 약 740개의 아미노산, 최대 약 750개의 아미노산, 최대 약 760개의 아미노산, 최대 약 770개의 아미노산, 최대 약 780개의 아미노산, 최

대 약 790개의 아미노산, 최대 약 800개의 아미노산, 최대 약 810개의 아미노산, 또는 최대 약 820개의 아미노산)이다.

[0722] 일부 실시형태에서, 작제물의 각각의 인코딩된 부분의 아미노산 서열은, 심지어 부분적으로 인코딩된 부분의 상이한 것의 아미노산 서열과 중첩되지 않는다. 일부 실시형태에서, 작제물의 인코딩된 부분의 아미노산 서열은 상이한 작제물의 인코딩된 부분의 아미노산 서열과 부분적으로 중첩된다. 일부 실시형태에서, 각 작제물의 인코딩된 부분의 아미노산 서열은 적어도 하나의 상이한 작제물의 인코딩된 부분의 아미노산 서열과 부분적으로 중첩된다. 일부 실시형태에서, 중첩하는 아미노산 서열은 약 10개의 아미노산 잔기 내지 약 820개의 아미노산, 또는 이 범위의 하위부분 중 임의의 것(예컨대, 약 10개의 아미노산, 약 20개의 아미노산, 약 30개의 아미노산, 약 60개의 아미노산, 약 70개의 아미노산, 약 80개의 아미노산, 약 90개의 아미노산, 약 100개의 아미노산, 약 110개의 아미노산, 약 120개의 아미노산, 약 130개의 아미노산, 약 140개의 아미노산, 약 150개의 아미노산, 약 160개의 아미노산, 약 170개의 아미노산, 약 180개의 아미노산, 약 190개의 아미노산, 약 200개의 아미노산, 약 210개의 아미노산, 약 220개의 아미노산, 약 230개의 아미노산, 약 240개의 아미노산, 약 250개의 아미노산, 약 260개의 아미노산, 약 270개의 아미노산, 약 280개의 아미노산, 약 290개의 아미노산, 약 300개의 아미노산, 약 310개의 아미노산, 약 320개의 아미노산, 약 330개의 아미노산, 약 340개의 아미노산, 약 350개의 아미노산, 약 360개의 아미노산, 약 370개의 아미노산, 약 380개의 아미노산, 약 390개의 아미노산, 약 400개의 아미노산, 약 410개의 아미노산, 약 420개의 아미노산, 약 430개의 아미노산, 약 440개의 아미노산, 약 450개의 아미노산, 약 460개의 아미노산, 약 470개의 아미노산, 약 480개의 아미노산, 약 490개의 아미노산, 약 500개의 아미노산, 약 510개의 아미노산, 약 520개의 아미노산, 약 530개의 아미노산, 약 540개의 아미노산, 약 550개의 아미노산, 약 560개의 아미노산, 약 570개의 아미노산, 약 580개의 아미노산, 약 590개의 아미노산, 약 600개의 아미노산, 약 610개의 아미노산, 약 620개의 아미노산, 약 630개의 아미노산, 약 640개의 아미노산, 약 650개의 아미노산, 약 660개의 아미노산, 약 670개의 아미노산, 약 680개의 아미노산, 약 690개의 아미노산, 약 700개의 아미노산, 약 710개의 아미노산, 약 720개의 아미노산, 약 730개의 아미노산, 약 740개의 아미노산, 약 750개의 아미노산, 약 760개의 아미노산, 약 770개의 아미노산, 약 780개의 아미노산, 약 790개의 아미노산, 약 800개의 아미노산, 약 810개의 아미노산, 또는 약 820개의 아미노산 길이)이다.

[0723] 일부 예에서, 목적하는 유전자 산물(예컨대, 치료용 유전자 산물)은 적어도 2가지 상이한 작제물에 의해 인코딩된다. 일부 실시형태에서, 적어도 2가지 상이한 작제물의 각각은 잠재적으로 코딩 영역의 상이한 세그먼트를 포함하고, 여기서 코딩 영역은 인트론 및/또는 조절 영역과 같은 비-코딩 서열을 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 2가지 상이한 작제물은 동일한 세포를 형질도입한다. 일부 실시형태에서, 형질도입된 세포는 2가지 별개의 작제물을 전사하고 번역한다. 일부 실시형태에서, 번역된 폴리펩타이드는 이어서 기능성 항-VEGF 단백질을 생성하기 위하여 3차 및/또는 4차 구조 수준에서 조합될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 라니비주맙 경쇄 및 라니비주맙 중쇄는, 적어도 2가지 상이한 작제물 상에 인코딩되고, 번역 후 조합되어, 본 명세서에 기재되고 당업계에 공지된 방식으로 라니비주맙 단백질을 형성한다.

[0724] 일부 실시형태에서, 항-VEGF 유전자를 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물은 자연 발생 및/또는 합성 인트론 서열을 포함한다. 인트론은 내인성 게놈 DNA 서열(예컨대, 내이 세포 표적 게놈 DNA(예컨대, VEGF 및/또는 VEGF-R 게놈 DNA 서열)에 존재하는 인트론의 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상이한 인트론 세그먼트는 중첩된다. 일부 실시형태에서, 상이한 인트론 세그먼트는 최대 약 12,000개 뉴클레오타이드(예컨대, 최대 약 100개 뉴클레오타이드, 최대 약 200개 뉴클레오타이드, 최대 약 300개 뉴클레오타이드, 최대 약 600개 뉴클레오타이드, 최대 약 700개 뉴클레오타이드, 최대 약 800개 뉴클레오타이드, 최대 약 900개 뉴클레오타이드, 최대 약 1,000개 뉴클레오타이드, 최대 약 1,100개 뉴클레오타이드, 최대 약 1,200개 뉴클레오타이드, 최대 약 1,300개 뉴클레오타이드, 최대 약 1,400개 뉴클레오타이드, 최대 약 1,500개 뉴클레오타이드, 최대 약 1,600개 뉴클레오타이드, 최대 약 1,700개 뉴클레오타이드, 최대 약 1,800개 뉴클레오타이드, 최대 약 1,900개 뉴클레오타이드, 최대 약 2,000개 뉴클레오타이드, 최대 약 2,100개 뉴클레오타이드, 최대 약 2,200개 뉴클레오타이드, 최대 약 2,300개 뉴클레오타이드, 최대 약 2,400개 뉴클레오타이드, 최대 약 2,500개 뉴클레오타이드, 최대 약 2,600개 뉴클레오타이드, 최대 약 2,700개 뉴클레오타이드, 최대 약 2,800개 뉴클레오타이드, 최대 약 2,900개 뉴클레오타이드, 최대 약 3,000개 뉴클레오타이드, 최대 약 3,100개 뉴클레오타이드, 최대 약 3,200개 뉴클레오타이드, 최대 약 3,300개 뉴클레오타이드, 최대 약 3,400개 뉴클레오타이드, 최대 약 3,500개 뉴클레오타이드, 최대 약 3,600개 뉴클레오타이드, 최대 약 3,700개 뉴클레오타이드, 최대 약 3,800개 뉴클레오타이드, 최대 약 3,900개 뉴클레오타이드, 최대 약 4,000개 뉴클레오타이드, 최대 약 4,100개 뉴클레오타이드, 최대 약 4,200개 뉴클레오타이드, 최대 약 4,300개 뉴클레오타이드, 최대 약 4,400개 뉴클레오타이드, 최대 약 4,500개 뉴클레오타이드, 최대 약 4,600개 뉴클레오타이드, 최대 약 4,700개 뉴클레오타이드, 최대 약 4,800개

뉴클레오타이드, 최대 약 4,900개 뉴클레오타이드, 최대 약 5,000개 뉴클레오타이드, 최대 약 5,100개 뉴클레오타이드, 최대 약 5,200개 뉴클레오타이드, 최대 약 5,300개 뉴클레오타이드, 최대 약 5,400개 뉴클레오타이드, 최대 약 5,500개 뉴클레오타이드, 최대 약 5,600개 뉴클레오타이드, 최대 약 5,700개 뉴클레오타이드, 최대 약 5,800개 뉴클레오타이드, 최대 약 5,900개 뉴클레오타이드, 최대 약 6,000개 뉴클레오타이드, 최대 약 6,100개 뉴클레오타이드, 최대 약 6,200개 뉴클레오타이드, 최대 약 6,300개 뉴클레오타이드, 최대 약 6,400개 뉴클레오타이드, 최대 약 6,500개 뉴클레오타이드, 최대 약 6,600개 뉴클레오타이드, 최대 약 6,700개 뉴클레오타이드, 최대 약 6,800개 뉴클레오타이드, 최대 약 6,900개 뉴클레오타이드, 최대 약 7,000개 뉴클레오타이드, 최대 약 7,100개 뉴클레오타이드, 최대 약 7,200개 뉴클레오타이드, 최대 약 7,300개 뉴클레오타이드, 최대 약 7,400개 뉴클레오타이드, 최대 약 7,500개 뉴클레오타이드, 최대 약 7,600개 뉴클레오타이드, 최대 약 7,700개 뉴클레오타이드, 최대 약 7,800개 뉴클레오타이드, 최대 약 7,900개 뉴클레오타이드, 최대 약 8,000개 뉴클레오타이드, 최대 약 8,100개 뉴클레오타이드, 최대 약 8,200개 뉴클레오타이드, 최대 약 8,300개 뉴클레오타이드, 최대 약 8,400개 뉴클레오타이드, 최대 약 8,500개 뉴클레오타이드, 최대 약 8,600개 뉴클레오타이드, 최대 약 8,700개 뉴클레오타이드, 최대 약 8,800개 뉴클레오타이드, 최대 약 8,900개 뉴클레오타이드, 최대 약 9,000개 뉴클레오타이드, 최대 약 9,100개 뉴클레오타이드, 최대 약 9,200개 뉴클레오타이드, 최대 약 9,300개 뉴클레오타이드, 최대 약 9,400개 뉴클레오타이드, 최대 약 9,500개 뉴클레오타이드, 최대 약 9,600개 뉴클레오타이드, 최대 약 9,700개 뉴클레오타이드, 최대 약 9,800개 뉴클레오타이드, 최대 약 9,900개 뉴클레오타이드, 최대 약 10,000개 뉴클레오타이드, 최대 약 10,100개 뉴클레오타이드, 최대 약 10,200개 뉴클레오타이드, 최대 약 10,300개 뉴클레오타이드, 최대 약 10,400개 뉴클레오타이드, 최대 약 10,500개 뉴클레오타이드, 최대 약 10,600개 뉴클레오타이드, 최대 약 10,700개 뉴클레오타이드, 최대 약 10,800개 뉴클레오타이드, 최대 약 10,900개 뉴클레오타이드, 최대 약 11,000개 뉴클레오타이드, 최대 약 11,100개 뉴클레오타이드, 최대 약 11,200개 뉴클레오타이드, 최대 약 11,300개 뉴클레오타이드, 최대 약 11,400개 뉴클레오타이드, 최대 약 11,500개 뉴클레오타이드, 최대 약 11,600개 뉴클레오타이드, 최대 약 11,700개 뉴클레오타이드, 최대 약 11,800개 뉴클레오타이드, 최대 약 11,900개 뉴클레오타이드, 또는 최대 약 12,000개 뉴클레오타이드) 길이만큼 서열이 중첩된다. 일부 실시형태에서, 상이한 작제물 중 임의의 2개에서의 중첩되는 뉴클레오타이드 서열은 표적 유전자(예컨대, 항-VEGF 유전자)의 하나 이상의 엑손의 일부 또는 전부를 포함할 수 있다.

[0725] 일부 실시형태에서, 조성물 또는 시스템은 2, 3, 4 또는 5가지 상이한 작제물이거나 또는 이를 포함한다. 조성물 중 상이한 작제물의 수가 2개인 조성물에서, 2가지 상이한 작제물 중 제1 작제물은 단백질(예컨대, 항-VEGF 단백질)의 N-말단 부분을 인코딩하는 코딩 서열을 포함할 수 있는데, 이는 리드 부분, 제1 작제물 또는 5' 부분(예컨대, 적어도 2개의 항체 사슬 중 하나, 예컨대, 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 인코딩하는 서열)으로 지칭될 수 있다. 일부 예에서, 표적 유전자의 N-말단 부분은 적어도 약 10개의 아미노산(예컨대, 적어도 약 10개의 아미노산, 적어도 약 20개의 아미노산, 적어도 약 30개의 아미노산, 적어도 약 60개의 아미노산, 적어도 약 70개의 아미노산, 적어도 약 80개의 아미노산, 적어도 약 90개의 아미노산, 적어도 약 100개의 아미노산, 적어도 약 110개의 아미노산, 적어도 약 120개의 아미노산, 적어도 약 130개의 아미노산, 적어도 약 140개의 아미노산, 적어도 약 150개의 아미노산, 적어도 약 160개의 아미노산, 적어도 약 170개의 아미노산, 적어도 약 180개의 아미노산, 적어도 약 190개의 아미노산, 적어도 약 200개의 아미노산, 적어도 약 210개의 아미노산, 적어도 약 220개의 아미노산, 적어도 약 230개의 아미노산, 적어도 약 240개의 아미노산, 적어도 약 250개의 아미노산, 적어도 약 260개의 아미노산, 적어도 약 270개의 아미노산, 적어도 약 280개의 아미노산, 적어도 약 290개의 아미노산, 적어도 약 300개의 아미노산, 적어도 약 310개의 아미노산, 적어도 약 320개의 아미노산, 적어도 약 330개의 아미노산, 적어도 약 340개의 아미노산, 적어도 약 350개의 아미노산, 적어도 약 360개의 아미노산, 적어도 약 370개의 아미노산, 적어도 약 380개의 아미노산, 적어도 약 390개의 아미노산, 적어도 약 400개의 아미노산, 적어도 약 410개의 아미노산, 적어도 약 420개의 아미노산, 적어도 약 430개의 아미노산, 적어도 약 440개의 아미노산, 적어도 약 450개의 아미노산, 적어도 약 460개의 아미노산, 적어도 약 470개의 아미노산, 적어도 약 480개의 아미노산, 적어도 약 490개의 아미노산, 적어도 약 500개의 아미노산, 적어도 약 510개의 아미노산, 적어도 약 520개의 아미노산, 적어도 약 530개의 아미노산, 적어도 약 540개의 아미노산, 적어도 약 550개의 아미노산, 적어도 약 560개의 아미노산, 적어도 약 570개의 아미노산, 적어도 약 580개의 아미노산, 적어도 약 590개의 아미노산, 적어도 약 600개의 아미노산, 적어도 약 610개의 아미노산, 적어도 약 620개의 아미노산, 적어도 약 630개의 아미노산, 적어도 약 640개의 아미노산, 적어도 약 650개의 아미노산, 적어도 약 660개의 아미노산, 적어도 약 670개의 아미노산, 적어도 약 680개의 아미노산, 적어도 약 690개의 아미노산, 적어도 약 700개의 아미노산, 적어도 약 710개의 아미노산, 적어도 약 720개의 아미노산, 적어도 약 730개의 아미노산, 적어도 약 740개의 아미노산, 적어도 약 750개의 아미노산, 적어도 약 760개의 아미노산, 적

어도 약 770개의 아미노산, 적어도 약 780개의 아미노산, 적어도 약 790개의 아미노산, 적어도 약 800개의 아미노산, 적어도 약 810개의 아미노산, 또는 적어도 약 820개의 아미노산) 길이이다. 일부 예에서, 제1 작제물은 하나 또는 두 개의 프로모터(예컨대, 본 명세서에 기재된 또는 당업계에 공지된 임의의 프로모터) 및 Kozak 서열(예컨대, 본 명세서에 기재된 또는 당업계에 공지된 임의의 예시적인 Kozak 서열) 중 하나 또는 둘 다를 포함한다. 일부 예에서, 제1 작제물은 유도성 프로모터, 구성적 프로모터 또는 조직-특이적 프로모터인 프로모터를 포함한다. 일부 예에서, 2가지 상이한 작제물 중 제2 작제물은, 말단 부분, 제2 작제물, 또는 3' 부분(예컨대, 적어도 2개의 항체 사슬 중 하나, 예컨대, 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 인코딩하는 사슬)으로 지칭될 수 있는 단백질의 C-말단 부분을 인코딩하는 코딩 서열을 포함한다. 일부 예에서, 표적 단백질의 C-말단 부분은 적어도 약 10개의 아미노산(예컨대, 적어도 약 10개의 아미노산, 적어도 약 20개의 아미노산, 적어도 약 30개의 아미노산, 적어도 약 60개의 아미노산, 적어도 약 70개의 아미노산, 적어도 약 80개의 아미노산, 적어도 약 90개의 아미노산, 적어도 약 100개의 아미노산, 적어도 약 110개의 아미노산, 적어도 약 120개의 아미노산, 적어도 약 130개의 아미노산, 적어도 약 140개의 아미노산, 적어도 약 150개의 아미노산, 적어도 약 160개의 아미노산, 적어도 약 170개의 아미노산, 적어도 약 180개의 아미노산, 적어도 약 190개의 아미노산, 적어도 약 200개의 아미노산, 적어도 약 210개의 아미노산, 적어도 약 220개의 아미노산, 적어도 약 230개의 아미노산, 적어도 약 240개의 아미노산, 적어도 약 250개의 아미노산, 적어도 약 260개의 아미노산, 적어도 약 270개의 아미노산, 적어도 약 280개의 아미노산, 적어도 약 290개의 아미노산, 적어도 약 300개의 아미노산, 적어도 약 310개의 아미노산, 적어도 약 320개의 아미노산, 적어도 약 330개의 아미노산, 적어도 약 340개의 아미노산, 적어도 약 350개의 아미노산, 적어도 약 360개의 아미노산, 적어도 약 370개의 아미노산, 적어도 약 380개의 아미노산, 적어도 약 390개의 아미노산, 적어도 약 400개의 아미노산, 적어도 약 410개의 아미노산, 적어도 약 420개의 아미노산, 적어도 약 430개의 아미노산, 적어도 약 440개의 아미노산, 적어도 약 450개의 아미노산, 적어도 약 460개의 아미노산, 적어도 약 470개의 아미노산, 적어도 약 480개의 아미노산, 적어도 약 490개의 아미노산, 적어도 약 500개의 아미노산, 적어도 약 510개의 아미노산, 적어도 약 520개의 아미노산, 적어도 약 530개의 아미노산, 적어도 약 540개의 아미노산, 적어도 약 550개의 아미노산, 적어도 약 560개의 아미노산, 적어도 약 570개의 아미노산, 적어도 약 580개의 아미노산, 적어도 약 590개의 아미노산, 적어도 약 600개의 아미노산, 적어도 약 610개의 아미노산, 적어도 약 620개의 아미노산, 적어도 약 630개의 아미노산, 적어도 약 640개의 아미노산, 적어도 약 650개의 아미노산, 적어도 약 660개의 아미노산, 적어도 약 670개의 아미노산, 적어도 약 680개의 아미노산, 적어도 약 690개의 아미노산, 적어도 약 700개의 아미노산, 적어도 약 710개의 아미노산, 적어도 약 720개의 아미노산, 적어도 약 730개의 아미노산, 적어도 약 740개의 아미노산, 적어도 약 750개의 아미노산, 적어도 약 760개의 아미노산, 적어도 약 770개의 아미노산, 적어도 약 780개의 아미노산, 적어도 약 790개의 아미노산, 적어도 약 800개의 아미노산, 적어도 약 810개의 아미노산, 또는 적어도 약 820개의 아미노산) 길이이다. 일부 예에서, 제2 작제물은 폴리(A) 서열을 더 포함한다.

[0726] 조성물 중 상이한 작제물의 수가 2개인 일부 예에서, 2개의 작제물 중 1개로 인코딩된 N-말단 부분은 항-VEGF 단백질(예컨대, 서열번호 16, 17, 18, 20, 21, 23 및/또는 43)의 아미노산 위치 1 내지 약 아미노산 위치 820, 또는 이 범위의 임의의 하위범위(예컨대, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 10, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 20, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 30, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 60, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 70, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 80, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 90, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 100, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 110, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 120, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 130, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 140, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 150, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 160, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 170, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 180, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 190, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 200, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 210, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 220, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 230, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 240, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 250, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 260, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 270, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 280, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 290, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 300, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 310, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 320, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 330, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 340, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 350, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 360, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 370, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 380, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 390, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 400, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 410, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 420, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 430, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 440, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 450, 아미노산 1

내지 적어도 약 아미노산 460, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 470, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 480, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 490, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 500, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 510, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 520, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 530, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 540, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 550, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 560, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 570, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 580, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 590, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 600, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 610, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 620, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 630, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 640, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 650, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 660, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 670, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 680, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 690, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 700, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 710, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 720, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 730, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 740, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 750, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 760, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 770, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 780, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 790, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 800, 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 810, 또는 아미노산 1 내지 적어도 약 아미노산 820)을 포함하는 부분을 포함할 수 있다. 조성물 중 상이한 작제물의 수가 2개인 일부 예에서, 전구체 항-VEGF 단백질의 N-말단 부분은, 항-VEGF 단백질(예컨대, 서열번호 16, 17, 18, 20, 21, 23 및/또는 43)의 최대 아미노산 위치 1 내지 아미노산 위치 820 또는 이 범위의 임의의 하위범위를 포함하는 부분(예컨대, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 10, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 20, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 30, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 60, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 70, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 80, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 90, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 100, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 110, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 120, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 130, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 140, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 150, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 160, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 170, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 180, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 190, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 200, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 210, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 220, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 230, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 240, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 250, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 260, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 270, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 280, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 290, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 300, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 310, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 320, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 330, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 340, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 350, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 360, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 370, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 380, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 390, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 400, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 410, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 420, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 430, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 440, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 450, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 460, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 470, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 480, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 490, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 500, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 510, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 520, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 530, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 540, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 550, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 560, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 570, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 580, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 590, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 600, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 610, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 620, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 630, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 640, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 650, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 660, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 670, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 680, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 690, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 700, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 710, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 720, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 730, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 740, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 750, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 760, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 770, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 780, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 790, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 800, 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 810, 또는 아미노산 1 내지 최대 약 아미노산 820)을 포함하는 부분을 포함할 수 있다

[0727] 조성물 중 상이한 작제물의 수가 2개인 일부 예에서, 두 작제물 중 하나에 의해 인코딩된 C-말단 부분은 항-VEGF 단백질(예컨대, 서열번호 16, 17, 18, 20, 21, 23 및/또는 43)의 최종 아미노산(예컨대, 약 아미노산 위치 820) 내지 약 아미노산 위치 1, 또는 이 범위의 임의의 하위범위(예컨대, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노

산 10, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 20, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 30, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 60, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 70, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 80, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 90, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 100, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 110, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 120, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 130, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 140, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 150, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 160, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 170, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 180, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 190, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 200, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 210, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 220, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 230, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 240, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 250, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 260, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 270, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 280, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 290, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 300, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 310, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 320, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 330, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 340, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 350, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 360, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 370, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 380, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 390, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 400, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 410, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 420, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 430, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 440, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 450, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 460, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 470, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 480, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 490, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 500, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 510, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 520, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 530, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 540, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 550, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 560, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 570, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 580, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 590, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 600, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 610, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 620, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 630, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 640, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 650, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 660, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 670, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 680, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 690, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 700, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 710, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 720, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 730, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 740, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 750, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 760, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 770, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 780, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 790, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 800, 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 810, 또는 아미노산 820 내지 적어도 약 아미노산 820)을 포함하는 부분을 포함할 수 있다. 조성물 중 상이한 작제물의 수가 2개인 일부 예에서, 전구체 항-VEGF 단백질의 C-말단 부분은 항-VEGF 단백질(예컨대, 서열번호 16, 17, 18, 20, 21, 23 및/또는 43) 사이에 있는 최종 아미노산(예컨대, 약 아미노산 위치 820) 내지 최대 약 아미노산 위치 1, 또는 이 범위의 임의의 하위범위(예컨대, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 10, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 20, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 30, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 60, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 70, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 80, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 90, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 100, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 110, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 120, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 130, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 140, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 150, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 160, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 170, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 180, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 190, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 200, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 210, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 220, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 230, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 240, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 250, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 260, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 270, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 280, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 290, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 300, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 310, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 320, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 330, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 340, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 350, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 360, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 370, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 380, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 390, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 400, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 410, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 420, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 430, 아미노

산 820 내지 최대 약 아미노산 440, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 450, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 460, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 470, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 480, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 490, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 500, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 510, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 520, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 530, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 540, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 550, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 560, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 570, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 580, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 590, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 600, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 610, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 620, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 630, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 640, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 650, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 660, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 670, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 680, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 690, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 700, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 710, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 720, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 730, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 740, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 750, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 760, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 770, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 780, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 790, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 800, 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 810, 또는 아미노산 820 내지 최대 약 아미노산 820, 또는 임의의 길이 서열을 포함하는 부분을 포함할 수 있다.

[0728] 일부 실시형태에서, 스플라이스 부위는 트랜스-스플라이싱에 연루된다. 일부 실시형태에서, 스플라이스 공여자 부위(Trapani et al. EMBO Mol. Med. 6(2):194-211, 2014, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)가 N-말단 작제물의 코딩 서열에 뒤따른다. C-말단 작제물에서, 스플라이스 수용자 부위는 항-VEGF 유전자의 제2 부분에 대한 코딩 서열 직전에 서브클로닝될 수 있다. 일부 실시형태에서, 코딩 서열 내에, 침묵 돌연변이가 도입되어, 제한 소화를 위한 추가의 부위를 생성할 수 있다.

[0729] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 임의의 작제물은 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환(예컨대, VS)과 연관된 증상의 개선을 위하여 동물에게 투여하기에 적합한 조성물에 포함될 수 있다.

[0730] 약제학적 조성물

[0731] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물은 rAAV-항VEGF 제형 완충제와 조성이 동등하거나 거의 동등한 별도의 희석제 약물 제품(AAV 희석제 약물 제품)에 관한 것이다. 소정의 실시형태에서, 희석제 약물 제품이 제조되고, 멸균 여과되고(0.2μm 필터), 일회용 바이알에 무균 충전될 것이다. 소정의 실시형태에서, 제형 완충제는 1.5mM 인산일칼륨, 8.1mM 이염기성 인산나트륨, 2.7mM 염화칼륨, 172mM 염화나트륨 및 0.001% 폴록사머(Poloxamer) 188을 함유하는 멸균수를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 희석제 약물 제품은 관심 포유동물(예컨대, 이를 필요로 하는 인간)에서 사용하기 위하여 기재된 용량에 필요한 농도를 제조하기 위하여 사용될 것이다.

[0732] 특히, 본 개시내용은 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서 본 명세서에서 제공되는 조성물은 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환(예컨대, VS)과 연관된 증상의 개선을 위하여 동물에게 투여하기에 적합하다.

[0733] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은, 본 명세서에 기재된 바와 같은, 예컨대, 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, 하나 이상의 작제물을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은, 본 명세서에 기재된 바와 같은, 하나 이상의 AAV 입자, 예컨대, 하나 이상의 AAV 혈청형 캡시드에 의해 캡슐화된 하나 이상의 rAAV 작제물을 포함할 수 있다.

[0734] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 약제학적 투여에 적합한 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균제, 항진균제 등을 포함한다. 보충적 활성 화합물은 또한 본 명세서에 기재된 임의의 조성물에 혼입될 수 있다. 이러한 조성물은 1종 이상의 완충제, 예컨대, 중성 완충 식염수, 인산염-완충 식염수 등; 1종 이상의 탄수화물, 예컨대, 글루코스, 만노스, 수크로스 및 덱스트란; 만니톨; 1종 이상의 단백질, 폴리펩타이드, 또는 아미노산, 예컨대, 글리신; 1종 이상의 항산화제; 1종 이상의 킬레이트제, 예컨대, EDTA 또는 글루타티온; 및/또는 1종 이상의 방부제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제형은, 예컨대, 주사 가능한 용액, 주사 가능한 젤, 약물-방출 캡슐 등과 같은 투여 형태이다.

[0735] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물은 정맥 내 투여용으로 제형화된다. 일부 실시형태에서 본 개시내용의 조성물은 달팽이관 내 투여용으로 제형화된다. 일부 실시형태에서, 치료용 조성물은 지질 나노입자, 중합체 나

노입자, 미니-서클 DNA 및/또는 CELiD DNA를 포함하도록 제형화된다.

[0736] 일부 실시형태에서, 치료용 조성물은 합성 외림프 용액을 포함하도록 제형화된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 합성 외림프 용액은 20 내지 200mM NaCl; 1 내지 5mM KCl; 0.1 내지 10mM $CaCl_2$; 1 내지 10mM 글루코스; 및 2 내지 50mM HEPES를 포함하고, pH가 약 6 내지 약 9이다. 일부 실시형태에서, 치료용 조성물은 생리학적으로 허용 가능한 용액(예컨대, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 문헌[Chen et al., J Controlled Rel. 110:1-19, 2005]에 기재된 바와 같은, NaCl, 120mM; KCl, 3.5mM; CaCl2, 1.5mM; 글루코스, 5.5mM; pH를 7.5로 조절하기 위하여 NaOH로 적정된 HEPES, 20mM(130mM의 총 Na^+ 농도)를 포함하는 인공 외림프)에서 적절한 희석액으로 제형화된다. 일부 실시형태에서, 치료용 조성물은 생리학적으로 적합한 용액을 포함하도록 제형화된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 생리학적으로 적합한 용액은 8.10mM 이염기성 인산나트륨, 1.5mM 인산일칼륨, 2.7mM 염화칼륨, 172mM 염화나트륨 및 0.001% 플루로닉산(Pluronic Acid) F68의 최종 농도로 제조된 플루로닉산 F68을 가진 상업적으로 입수 가능한 1xPBS를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대안적인 플루로닉산이 이용된다. 일부 실시형태에서, 대안적인 이온 농도가 이용된다.

[0737] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 약제학적 조성물은 포유동물 세포(예컨대, 리포솜 또는 양이온성 지질)에 핵산 또는 본 명세서에 기재된 임의의 작제물의 유입을 촉진시키는 1종 이상의 제제를 더 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 작제물은 천연 및/또는 합성 중합체를 사용하여 제형화될 수 있다. 본 명세서에 기재된 임의의 조성물에 포함될 수 있는 중합체의 비제한적인 예는, Mirus Bio(위스콘신 주 매디슨 소재) 및 Roche Madison(위스콘신 주 매디슨 소재)로부터의 제형인 DYNAMIC POLYCONJUGATE® (Arrowhead Research Corp., 캘리포니아주 패서디나 소재), PhaseRX 중합체 제형, 예컨대, 제한 없이, SMARTT POLYMER TECHNOLOGY®(PhaseRX, 위싱턴주 시애틀 소재), DMRI/DOPE, 폴록사머, Vical(캘리포니아주 샌디에고 소재)로부터의 VAXFECTIN® 애주번트, 키토산, Calando Pharmaceuticals(캘리포니아주 패서디나 소재)로부터의 사이클로덱스트린, 덴드리머 및 폴리(락트산-코-글리콜산)(PLGA) 중합체, RONDEL™(RNAi/올리고뉴클레오타이드 나노입자 전달) 중합체(Arrowhead Research Corporation, 캘리포니아주 패서디나 소재), 및 pH 반응성 코-블록 중합체, 예컨대, 제한 없이, PhaseRX(위싱턴주 시애틀 소재)에서 제조된 것들을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 이들 중합체의 다수는 올리고뉴클레오타이드를 생체 내에서 포유동물 세포에 전달함에 있어서 효능이 입증되었다(예컨대, 문헌[deFougerolles, Human Gene Ther. 19:125-132, 2008; Rozema et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104:12982-12887, 2007; Rozema et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104:12982-12887, 2007; Hu-Lieskovan et al., Cancer Res. 65:8984-8982, 2005; Heidel et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104:5715-5721, 2007] 참조, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0738] 일부 실시형태에서, 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체(예컨대, 인산염 완충 식염수, 식염수 또는 정균수)를 포함한다. 제형화 시, 일부 실시형태에서, 용액은 투여 제형과 양립되는 방식으로 그리고 치료적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제형은 주사액, 주사겔, 약물-방출 캡슐 등과 같은 다양한 투여 형태로 용이하게 투여된다.

[0739] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 조성물은, 예컨대, 의도된 투여 경로와 양립되도록 제형화될 수 있다. 의도된 투여 경로의 비제한적인 예는 국소 투여(예컨대, 달팽이관 내 투여)이다.

[0740] 일부 실시형태에서, 제공된 조성물은 1가지 핵산 작제물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제공된 조성물은 2가지 이상의 상이한 작제물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 항-VEGF 단백질 및/또는 이의 기능적 특징 부분을 인코딩하는 코딩 서열을 포함하는 단일 핵산 작제물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은, 포유동물 세포에 도입될 때, 코딩 서열이 포유동물 세포의 게놈에 통합되는, 항-VEGF 단백질 및/또는 이의 기능적 특징 부분을 인코딩하는 코딩 서열을 포함하는 단일 핵산 작제물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 적어도 2가지 상이한 작제물, 예컨대, 항-VEGF 단백질의 상이한 부분을 인코딩하는 코딩 서열을 포함하는 작제물을 포함하고, 작제물은 포유동물 세포에서 활성 항-VEGF 단백질(예컨대, 전장 라니비주맙, 베바시주맙 또는 애플리버셉트 단백질)을 인코딩하는 서열을 생성하고, 이에 의해서 본 명세서에 기재된 바와 같이 연관된 VS 및/또는 신혈관형성을 특징으로 하는 기타 이과 관련 질환을 치료하고 항-VEGF 단백질 치료에 순응하도록 조합될 수 있다.

[0741] 또한 본 명세서에 기재된 임의의 조성물을 포함하는 키트가 제공된다. 일부 실시형태에서, 키트는 고체 조성물(예컨대, 본 명세서에 기재된 적어도 2가지 상이한 작제물을 포함하는 동결건조된 조성물) 및 동결건조된 조성물을 가용화시키기 위한 액체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 기재된 임의의 조성물

을 포함하는 사전-로딩된 주사기를 포함할 수 있다.

[0742] 일부 실시형태에서, 키트는 (예컨대, 수성 조성물, 예컨대, 수성 약제학적 조성물로서 제형화된) 본 명세서에 기재된 임의의 조성물을 포함하는 바이알을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 기재된 임의의 방법을 수행하기 위한 지침서를 포함할 수 있다.

[0743] **유전자 변형 세포**

[0744] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 임의의 핵산, 작제물 또는 조성물을 포함하는 세포(예컨대, 동물 세포, 예컨대, 포유동물 세포, 예컨대, 영장류 세포, 예컨대, 인간 세포)를 제공한다. 일부 실시형태에서, 동물 세포는 인간 세포(예컨대, 인간 지지세포 또는 인간 유모세포)이다. 다른 실시형태에서, 동물 세포는 비-인간 포유동물(예컨대, 유인원 세포, 고양잇과 세포, 개과 세포 등)이다. 당업자라면, 본 명세서에 기재된 핵산 및 작제물이 임의의 동물 세포(예컨대, 수의학적 개입에 적합한 임의의 동물의 지지 또는 유모세포)에 도입될 수 있음을 이해할 것이다. 작제물 및 작제물을 동물 세포에 도입하기 위한 방법의 바람직한 예가 본 명세서에 기재되어 있다.

[0745] 일부 실시형태에서, 동물 세포는 유모 및/또는 지지세포를 비롯한, 내이의 임의의 세포일 수 있다. 이러한 세포의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 헨센 세포, 다이테르스 세포, 내림프낭 및 관의 세포, 구형낭, 난형낭, 및 팽대부에서의 이행 세포, 내 및 외유모세포, 나선 인대 세포, 나선 신경절 세포, 나선융기 세포, 외부 구형낭 세포, 변연 세포, 중간 세포, 기저 세포, 내부 기둥 세포, 외부 기둥 세포, 클라우디우스 세포, 내부 경계 세포, 내부 지골 세포, 또는 맥관 선조 세포.

[0746] 일부 실시형태에서, 동물 세포는 달팽이관의 특화된 세포이다. 일부 실시형태에서, 동물 세포는 유모세포이다. 일부 실시형태에서, 동물 세포는 달팽이관 내유모세포 또는 달팽이관 외유모세포이다. 일부 실시형태에서, 동물 세포는 달팽이관 내유모세포이다. 일부 실시형태에서, 동물 세포는 달팽이관 외유모세포이다.

[0747] 일부 실시형태에서, 동물 세포는 시험관 내에 있다. 일부 실시형태에서, 동물 세포는 동물, 예컨대, 영장류 및/또는 인간에 내인적으로 존재하는 세포 유형이다. 일부 실시형태에서, 동물 세포는 동물로부터 얻어지고 생체외에서 배양된 자가 세포이다.

[0748] **방법**

[0749] 특히, 본 개시내용은 혈관신생과 연관된 이과 질환, 예컨대, VS를 가진 대상체를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 방법은 대상체의 내이(예컨대, 달팽이관)에 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물을 도입하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에서는, 일부 실시형태에서, 대상체(예컨대, 동물, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 영장류, 예컨대, 인간)의 내이(예컨대, 달팽이관)에 유효량, 예컨대, 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 임의의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 결함성 내이 세포 표적 유전자(예컨대, 유전자에 의해 인코딩된 지지 및/또는 청력 세포 표적 단백질의 발현 및/또는 활성의 감소를 초래하는 돌연변이, 예컨대, NF2의 돌연변이를 갖는 지지 및/또는 청력 세포 표적 유전자)를 갖는 것으로 이전에 식별된 적이 있다. 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태는, 도입 또는 투여 단계 전에, 대상체가 결함성 내이 세포 표적 유전자를 갖는 것을 결정하는 단계를 더 포함한다. 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태는 대상체에서 내이 세포 표적 유전자 내 돌연변이를 검출하는 단계를 더 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태는 대상체를 비증후군성 또는 증후군성 감각신경성 청력손실을 갖는 것으로 식별 또는 진단하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0750] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 VS를 가진, 대상체, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간, 예컨대, 환자의 치료를 위하여 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은, 예컨대, 외과적 전달을 통해서 달팽이관에 전달된다.

[0751] 일부 실시형태에서, 대상체는 진행성 종양, 예컨대, 연속적인 스캔에서 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50%의 성장 속도를 갖는 종양, 예컨대, 진행의 증거를 갖는 종양을 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 진행성 종양, 예컨대, 연속 스캔에서 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50%의 성장 속도를 갖는 종양, 예컨대, 진행의 증거를 갖는 종양을 갖는다.

[0752] 일부 실시형태에서, 대상체는 안정적인 종양, 예컨대, 연속적인 스캔에서 5% 미만, 10% 미만, 20% 미만, 또는 30% 미만의 성장 속도를 갖는 종양, 예컨대, 실질적인 종양의 증거가 결여된 종양을 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 안정적인 종양, 예컨대, 연속 스캔에서 5% 미만, 10% 미만, 20% 미만, 또는 30% 미만의

성장 속도를 갖는 종양, 예컨대, 실질적인 종양의 증거가 결여된 종양을 갖는다.

[0753] 일부 실시형태에서, 대상체는 최대 치수가 2cm 이상인 종양(예컨대, 소뇌교각을 침습하여 잠재적으로 뇌간을 압박할 가능성이 있는 종양)을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 외과적 절제 및 방사선 요법의 현행 치료 표준으로 피할 수 있는 잠재적으로 생명을 위협하는 종양 관련 후유증에 대한 고위험이 아니다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 외과적 절제 또는 방사선을 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0754] 일부 실시형태에서, 대상체는 최대 치수가 2cm 이상인 종양(예컨대, 소뇌교각을 침습하여 잠재적으로 뇌간을 압박할 가능성이 있는 종양)을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물의 투여를 통해 피할 수 있는 잠재적으로 생명을 위협하는 종양 관련 후유증에 대한 고위험에 처해 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물은 현행 표준 치료와 조합 요법으로서 이용되며, 예컨대, 일부 실시형태에서 본 명세서에 개시된 방법은 외과적 절제 또는 방사선을 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0755] 일부 실시형태에서, 대상체는 반대쪽 귀에 심도 귀먹음을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 반대쪽 귀에 청각 기능을 가지고 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 음성 수신 및 환경 인식과 같은 중요한 청각 영역에 대한 접근을 유지할 수 있다. 일부 실시형태에서, NF2를 갖는 대상체는 본 명세서에 개시된 조성물을 투여받지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물의 안전성 및 내약성은 편측성 산발적 진행성 VS에서 평가될 수 있다. 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 작은(최대 치수 2 cm 미만) 그리고/또는 편측성 산발적 종양의 진행성 성장을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF의 안전성 및 내약성은 본 명세서에 개시된 대상체에서 평가될 수 있다.

[0756] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF는, 달팽이관 내 투여를 위하여 멸균 현탁액으로서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 적어도 1×10^{11}, 적어도 5×10^{11}, 적어도 1×10^{12}, 적어도 1×10^{12}, 적어도 2×10^{12}, 적어도 3×10^{12}, 적어도 4×10^{12}, 적어도 5×10^{12}, 적어도 6×10^{12}, 적어도 7×10^{12}, 적어도 8×10^{12}, 적어도 9×10^{12}, 적어도 1×10^{13}, 적어도 2×10^{13}, 적어도 3×10^{13}, 적어도 4×10^{13}, 적어도 5×10^{13}, 적어도 6×10^{13}, 적어도 7×10^{13}, 적어도 8×10^{13}, 적어도 9×10^{13}, 또는 적어도 1×10^{14} 벡터 게놈(vg)/밀리리터(mL)(vg/mL)의 양으로 작제물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 최대 1×10^{15}, 최대 5×10^{14}, 최대 1×10^{14}, 최대 5×10^{13}, 최대 1×10(13), 최대 9×10^{12}, 최대 8×10^{12}, 최대 7×10^{12}, 최대 6×10^{12}, 최대 5×10^{12}, 최대 4×10(12), 최대 3×10^{12}, 최대 2×10^{12}, 또는 최대 1×10^{12} 벡터 게놈(vg)/밀리리터(mL)의 양으로 작제물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 약 1×10^{12} vg/mL 내지 1×10^{13} vg/mL, 약 5×10(12) vg/mL 내지 5×10^{13} vg/mL, 또는 약 1×10^{13} vg/mL 내지 2×10^{13} vg/mL의 양으로 작제물을 포함한다.

[0757] 일부 실시형태에서, 조성물은 약 1×10^{12} vg/mL, 약 1.1×10^{12} vg/mL, 1.2×10^{12} vg/mL, 약 1.3×10^{12} vg/mL, 약 1.4×10^{12} vg/mL, 약 1.5×10^{12} vg/mL, 약 1.6×10^{12} vg/mL, 약 1.7×10^{12} vg/mL, 약 1.8×10^{12} vg/mL, 약 1.9×10^{12} vg/mL, 약 2.0×10^{12} vg/mL, 약 2.1×10^{12} vg/mL, 약 2.2×10^{12} vg/mL, 약 2.3×10^{12} vg/mL, 약 2.4×10^{12} vg/mL, 약 2.5×10^{12} vg/mL, 약 2.6×10^{12} vg/mL, 약 2.7×10^{12} vg/mL, 약 2.8×10^{12} vg/mL, 약 2.9×10^{12} vg/mL, 약 3.0×10^{12} vg/mL, 약 3.1×10^{12} vg/mL, 약 3.2×10^{12} vg/mL, 약 3.3×10^{12} vg/mL, 약 3.4×10^{12} vg/mL, 약 3.5×10^{12} vg/mL, 약 3.6×10^{12} vg/mL, 약 3.7×10^{12} vg/mL, 약 3.8×10^{12} vg/mL, 약 3.9×10^{12} vg/mL, 약 4.0×10^{12} vg/mL, 약 4.1×10^{12} vg/mL, 약 4.2×10^{12} vg/mL, 약 4.3×10^{12} vg/mL, 약 4.4×10^{12} vg/mL, 약 4.5×10^{12} vg/mL, 약 4.6×10^{12} vg/mL, 약 4.7×10^{12} vg/mL, 약 4.8×10^{12} vg/mL, 약 4.9×10^{12} vg/mL, 약 5.0×10^{12} vg/mL, 약 5.1×10^{12} vg/mL, 약 5.2×10^{12} vg/mL, 약 5.3×10^{12} vg/mL, 약 5.4×10^{12} vg/mL, 약 5.5×10^{12} vg/mL, 약 5.6×10^{12} vg/mL, 약 5.7×10^{12} vg/mL, 약 5.8×10^{12} vg/mL, 약 5.9×10^{12} vg/mL, 약 6.0×10^{12} vg/mL, 약 7.0×10^{12} vg/mL, 약 8.0×10^{12} vg/mL, 약 9.0×10^{12} vg/mL, 약 9.1×10^{12} vg/mL, 약 9.2×10^{12} vg/mL, 약 9.3×10^{12} vg/mL, 약 9.4×10^{12} vg/mL, 약 9.5×10^{12} vg/mL, 약 9.6×10^{12} vg/mL, 약 9.7×10^{12} vg/mL, 약 9.8×10^{12} vg/mL, 약 9.9×10^{12} vg/mL, 약 1×10^{13} vg/mL, 1.1×10^{13} vg/mL, 1.2×10^{13} vg/mL, 1.3×10^{13} vg/mL, 1.4×10^{13} vg/mL, 1.5×10^{13}

vg/mL, 1.6×10^{13} vg/mL, 1.7×10^{13} vg/mL, 1.8×10^{13} vg/mL, 1.9×10^{13} vg/mL, 2×10^{13} vg/mL, 5×10^{13} vg/mL, 또는 1×10^{14} vg/mL의 양으로 작제물을 포함한다.

[0758] 일부 실시형태에서, 조성물은 2.5×10^{12} vg/mL +/- 10%의 양으로 작제물을 포함한다.

[0759] 일부 실시형태에서, 조성물은 5×10^{12} vg/mL +/- 10%의 양으로 작제물을 포함한다.

[0760] 일부 실시형태에서, 조성물은 1×10^{13} vg/mL +/- 10%의 양으로 작제물을 포함한다.

[0761] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF는, 이과 수술(otologic surgery)을 수행함에 있어서 경험이 있는 위원회 인증 외과의에 의해 제어된 무균 상태하에 수술실에서 투여된다. 일부 실시형태에서, 투여 절차는 현미경- 또는 내시경-보조 경관 탐색 고막절개술 및 레이저-보조 미세등골절개술에 이어서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF 입자를 함유하는 0.09 mL의 용액을 전달하기 위한 정원창 주사이다. 경관 탐색 고막절개술은 중이의 구조를 노출시키는 데 사용되는 통상의 절차이고; 경관 탐색 고막절개술은 종종, 예컨대, 귀경화증 환자에 대해서 레이저-보조 등골절개술(등골 족판의 제거) 또는 등골절개술(등골 족판 내 구멍의 생성)에 의해 수반된다. 일부 실시형태에서, (이과 레이저를 사용하여 행한) 등골 족판 내 대략 0.25㎜ 통기 구멍(vent hole)은 미로 내압의 잠재적인 유해한 상승을 방지하는 역할을 한다.

[0762] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서는 등골 족판에 위치된 통기구로 정원창막을 통해 내이의 외림프액에 본 명세서에 개시된 조성물을 투여하기 위한 멸균된 1회용 전달 디바이스가 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 이 맞춤형 디바이스는, 달팽이관 내 투여 경로를 위해 특별히 설계되었기 때문에, 치료제의 안전성 및 효능 둘 다에 대한 가능성에 관하여, 이용 가능한 재료에 비해 이점을 제공한다. 일부 실시형태에서, 전달 디바이스의 설계 요소는 주입된 유체의 멸균성 유지; 내이로 도입되는 기포의 최소화; 제어된 유량으로 소량을 정확하게 전달하는 능력(표준 펌프 사용과 결합); 외과의에 의한 외이도를 통한 정원창막의 시각화 및 전달에 대한 허용; 정원창막에, 또는 정원창막 너머의 달팽이관 구조에 대한 손상 최소화; 및/또는 정원창막을 통한 유출물 역류의 최소화를 포함한다.

[0763] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 임의의 방법은, 예컨대, 편측성 진행성 산발적 VS를 가진 대상체, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간, 예컨대, 환자에서 안전성 및 내약성을 평가하는 용량 증량 연구를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF는 본 명세서에 개시된 투약 요법으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 투약 요법은, 예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF의 용량의 편측성 또는 양측성 달팽이관 내 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 투약 요법은 달팽이관당 적어도 0.01 mL, 적어도 0.02 mL, 적어도 0.03 mL, 적어도 0.04 mL, 적어도 0.05 mL, 적어도 0.06 mL, 적어도 0.07 mL, 적어도 0.08 mL, 적어도 0.09 mL, 적어도 0.10 mL, 적어도 0.11 mL, 적어도 0.12 mL, 적어도 0.13 mL, 적어도 0.14 mL, 적어도 0.15 mL, 적어도 0.16 mL, 적어도 0.17 mL, 적어도 0.18 mL, 적어도 0.19 mL, 또는 적어도 0.20 mL의 부피로의 전달을 포함한다. 일부 실시형태에서, 투약 요법은 달팽이관당 최대 0.30 mL, 최대 0.25 mL, 최대 0.20 mL, 최대 0.15 mL, 최대 0.14 mL, 최대 0.13 mL, 최대 0.12 mL, 최대 0.11 mL, 최대 0.10 mL, 최대 0.09 mL, 최대 0.08 mL, 최대 0.07 mL, 최대 0.06 mL, 또는 최대 0.05 mL의 부피로의 전달을 포함한다. 일부 실시형태에서, 투약 요법은, 예컨대, 모집단에 따라서, 달팽이관당 약 0.05 mL, 약 0.06 mL, 약 0.07 mL, 약 0.08 mL, 약 0.09 mL, 약 0.10 mL, 약 0.11 mL, 약 0.12 mL, 약 0.13 mL, 약 0.14 mL, 또는 약 0.15 mL의 부피로의 전달을 포함한다.

[0764] 일부 실시형태에서, 투약 요법은 약 0.01 mL 내지 약 0.30 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.25 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.20 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.15 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.14 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.13 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.12 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.11 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.10 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.09 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.08 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.07 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.06 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.05 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.04 mL, 약 0.01 mL 내지 약 0.03 mL, 또는 약 0.01 mL 내지 약 0.02 M1의 부피로의 전달을 포함한다.

[0765] 일부 실시형태에서, 투약 요법은 약 0.02 mL 내지 약 0.30 mL, 0.03 mL 내지 약 0.30 mL, 0.04 mL 내지 약 0.30 mL, 0.05 mL 내지 약 0.30 mL, 0.06 mL 내지 약 0.30 mL, 0.07 mL 내지 약 0.30 mL, 0.08 mL 내지 약 0.30 mL, 0.09 mL 내지 약 0.30 mL, 0.10 mL 내지 약 0.30 mL, 0.11 mL 내지 약 0.30 mL, 0.12 mL 내지 약 0.30 mL, 0.13 mL 내지 약 0.30 mL, 0.14 mL 내지 약 0.30 mL, 0.15 mL 내지 약 0.30 mL, 0.16 mL 내지 약 0.30 mL, 0.17 mL 내지 약 0.30 mL, 0.18 mL 내지 약 0.30 mL, 0.19 mL 내지 약 0.30 mL, 0.20 mL 내지 약

0.30 mL, 또는 0.25 mL 내지 약 0.30 mL의 부피로의 전달을 포함한다.

[0766] 일부 실시형태에서, 투약 요법은 약 0.01 mL 내지 약 0.03 mL, 약 0.02 mL 내지 약 0.25 mL, 약 0.03 mL 내지 약 0.20 mL, 약 0.04 mL 내지 약 0.18 mL, 약 0.05 mL 내지 약 0.16 mL, 약 0.06 mL 내지 약 0.14 mL, 약 0.07 mL 내지 약 0.12 mL, 또는 약 0.08 mL 내지 약 0.1 mL의 부피로의 전달을 포함한다.

[0767] 일부 실시형태에서, 산발적 진행성 VS를 가진 대상체는 전형적으로 편측으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 편측성 산발적 진행성 VS를 가진 대상체는 본 명세서에 개시된 조성물의 편측성 투여로 투여된다. 일부 실시형태에서, NF2를 가진 대상체는 전형적으로 양측성 VS를 경험한다. 일부 실시형태에서, NF2를 가진 대상체는 본 명세서에 개시된 조성물의 편측성 또는 양측성 투여로 투여된다.

[0768] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 편측성 산발적 진행성 VS를 가진, 예컨대, 18 내지 80세의 대상체에게 편측성 달팽이관내 주사를 통해서 투여된, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF의 증량 용량의 안전성 및 내약성을 평가한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF는 종양의 성장을 저해한다.

[0769] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 임의의 방법은 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF의 안전성 및 내약성의 평가를 포함한다. 일부 실시형태에서, 산발적 진행성 VS를 치료하는 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF의 효능의 평가는 무작위 통제 세팅(동시 비개입 관찰 아암 사용)에서 수행된다.

[0770] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 임의의 방법은 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV 항-VEGF의 최적 용량의 결정을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 임의의 방법은 보다 넓은 VS 모집단에서 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF의 효능의 평가를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 임의의 방법은 (NF2의 세팅에서) 예컨대 양측성 VS 종양을 포함하는 최적 투약 요법의 결정을 포함한다.

[0771] 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 방법은 현행 치료 표준, 예컨대, 종양 및/또는 방사선 요법의 수술적 절제의 투여를 더 포함한다.

[0772] 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 혈청에서 검출된 바와 같이, 기존의 중화 항체(NAb)는 달팽이관 내 투여 경로에 의해 전달된 rAAV 입자의 형질도입에 실질적으로 영향을 미치지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물이 투여된 대상체는, 예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 기존의 중화 항체(NAb)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물이 투여된 대상체는, 예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 기존의 중화 항체(NAb)를 갖지 않는다.

[0773] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서는 대상체, 예컨대, 동물, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 영장류, 예컨대, 인간의 내이에서 항-VEGF 단백질(예컨대, 라니비주맙, 베바시주맙 및/또는 애플리버셉트 단백질)을 발현시킴으로써 신혈관형성(예컨대, VS)을 특징으로 하는 질환을 개선 및/또는 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 유효량, 예컨대, 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 임의의 조성물을 대상체의 내이에 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 투여는 항-VEGF 단백질의 발현에 의해 신혈관형성을 특징으로 하는 질환을 개선 및/또는 치료한다. 일부 실시형태에서, 항-VEGF 단백질을 생산하는 내이 표적 세포는 감각 세포, 예컨대, 유모세포, 및/또는 비감각세포, 예컨대, 지지세포, 및/또는 내이 세포의 전부 또는 임의의 서브세트일 수 있다.

[0774] 또한 본 명세서에서는, 대상체(예컨대, 동물, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 영장류, 예컨대, 인간)의 내이 세포의 임의의 서브세트에서 항-VEGF 단백질의 발현 수준을 증가시키는 방법이 제공되되, 해당 방법은 대상체의 내이에 유효량, 예컨대, 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 임의의 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 투여하는 것은 대상체의 내이의 임의의 세포 서브세트에서 항-VEGF 단백질(예컨대, 라니비주맙, 베바시주맙 및/또는 애플리버셉트)의 발현 수준의 증가를 초래한다. 일부 실시형태에서, 내이 표적 세포는 감각 세포, 예컨대, 유모세포, 및/또는 비감각세포, 예컨대, 지지세포, 및/또는 내이 세포의 모든 또는 임의의 서브세트일 수 있다.

[0775] 또한 본 명세서에서는, 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 관련 질환을 가진 것으로 식별된 대상체(예컨대, 동물, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 영장류, 예컨대, 인간)에서 VS 연관 증상(예컨대, 청력손실, 이명, 어지러움, 현기증, 귀가 꽉 찬 느낌, 안면 무감각, 안면 감각 이상, 두통, 어색한 걸음걸이, 및/또는 정신 착란 등)을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 대상체의 내이에 유효량, 예컨대, 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 임의의 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 본 명세서에서는 유효량, 예컨대, 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 임의의 조성물을 대상체의 내이에 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0776] 또한 본 명세서에서는 VS의 치료를 위한 외과적 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 대상체의 달팽이

관에 제1 절개점에서 절개부, 예컨대, 제1 절개부를 도입하는 단계; 및 유효량, 예컨대, 치료적 유효량의 본 명세서에서 제공되는 임의의 조성물을 달팽이관 내로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 절개점, 예컨대, 제1 절개점에서 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 제1 절개부 내로 또는 이를 통해서 대상체에게 투여된다.

[0777] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 조성물은 달팽이관 난원창막 내로 또는 이를 통해서 대상체에게 투여된다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 조성물은 달팽이관 정원창막 내로 또는 이를 통해서 대상체에게 투여된다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 조성물은 정원창막에 복수의 절개부를 생성할 수 있는 의료 디바이스를 사용하여 투여된다. 일부 실시형태에서, 의료 디바이스는 복수의 미세-바늘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 의료 디바이스는 일반적으로 원형인 제1 측면을 포함하는 복수의 미세-바늘을 포함하며, 여기서 각 미세-바늘은 적어도 약 10 미크론의 직경을 갖는다. 일부 실시형태에서, 의료 디바이스는 조성물을 보유할 수 있는 베이스 및/또는 저장소를 포함한다. 일부 실시형태에서, 의료 디바이스는 조성물을 수송할 수 있는 내강을 개별적으로 포함하는 복수의 중공의 미세-바늘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 의료 디바이스는 적어도 부분적인 진공을 생성하기 위한 수단을 포함한다.

[0778] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 기술은 청력손실을 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 기술은 이명을 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 기술은 어지러움을 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 기술은 VS 종양 성장을 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 기술은 표준 치료 VS 치료 옵션 및/또는 VS와 연관된 무수히 많은 증상을 갖거나 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는 데 사용된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대상체는 NF2의 적어도 하나의 병원성 변이체에 기인되는 증상을 갖는다. 당업자라면 NF2에서의 다수의 상이한 돌연변이가 병원성 변이체를 야기할 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 일부 실시형태에서, 병원성 변이체는 신혈관형성을 특징으로 하는 질환의 가능도를 증가시킴으로써 청력손실, 이명, 어지러움, 종양 성장 등을 초래하거나 이를 초래할 위험이 있다.

[0779] 일부 실시형태에서, VS 연관 증상(예컨대, 청력손실, 이명, 어지러움, 현기증, 귀가 꽉 찬 느낌, 안면 무감각, 안면 마비, 두통, 어색한 걸음걸이, 및/또는 정신 착란 등)을 경험하는 대상체는, 상기 VS 연관 증상을 초래할 수 있는 하나 이상의 돌연변이가 존재할 수 있는지를 결정하기 위하여 평가될 것이다. 이러한 일부 실시형태에서, (예컨대, 단백질 또는 시퀀싱 분석을 통하여) 소정의 유전자 산물 또는 기능의 상태가 평가될 것이다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체 또는 동물은 포유동물이고, 일부 실시형태에서 포유동물은 가정 동물, 농장 동물, 동물원 동물, 비-인간 영장류, 또는 인간이다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 동물, 대상체 또는 포유동물은 성인, 십대, 청소년, 소아, 유아, 영아 또는 신생아이다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 동물, 대상체 또는 포유동물은 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 20, 1 내지 30, 1 내지 40, 1 내지 50, 1 내지 60, 1 내지 70, 1 내지 80, 1 내지 90, 1 내지 100, 1 내지 110, 2 내지 5, 2 내지 10, 10 내지 20, 20 내지 30, 30 내지 40, 40 내지 50, 50 내지 60, 60 내지 70, 70 내지 80, 80 내지 90, 90 내지 100, 100 내지 110, 10 내지 30, 10 내지 40, 10 내지 50, 10 내지 60, 10 내지 70, 10 내지 80, 10 내지 90, 10 내지 100, 10 내지 110, 20 내지 40, 20 내지 50, 20 내지 60, 20 내지 70, 20 내지 80, 20 내지 90, 20 내지 100, 20 내지 110, 30 내지 50, 30 내지 60, 30 내지 70, 30 내지 80, 30 내지 90, 30 내지 100, 40 내지 60, 40 내지 70, 40 내지 80, 40 내지 90, 40 내지 100, 50 내지 70, 50 내지 80, 50 내지 90, 50 내지 100, 60 내지 80, 60 내지 90, 60 내지 100, 70 내지 90, 70 내지 100, 70 내지 110, 80 내지 100, 80 내지 110, 또는 90 내지 110세이다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체 또는 포유동물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11개월령이다.

[0780] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 방법 및/또는 조성물은, VS 연관 증상(예컨대, 청력손실, 이명, 어지러움, 현기증, 귀가 꽉 찬 느낌, 안면 무감각, 안면 감각 이상, 두통, 어색한 걸음걸이, 및/또는 정신 착란 등)에서 개선(들)을 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 증상은 이를 필요로 하는 대상체에서 (예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 또는 당업계에 공지된 이러한 증상의 개선을 결정하기 위한 임의의 메트릭을 사용해서) 적어도 10일, 적어도 15일, 적어도 20일, 적어도 25일, 적어도 30일, 적어도 35일, 적어도 40일, 적어도 45일, 적어도 50일, 적어도 55일, 적어도 60일, 적어도 65일, 적어도 70일, 적어도 75일, 적어도 80일, 적어도 85일, 적어도 100일, 적어도 105일, 적어도 110일, 적어도 115일, 적어도 120일, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 또는 적어도 12개월 동안 측정

되고 결정된다.

[0781] 일부 실시형태에서 대상체(예컨대, 동물, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)는 VS 연관 증상(예컨대, 청력손실, 이명, 어지러움, 현기증, 귀가 꽉 찬 느낌, 안면 무감각, 안면 감각 이상, 두통, 어색한 걸음걸이, 및/또는 정신 착란 등)을 지니거나 이를 발병할 위험이 있다. 일부 실시형태에서 대상체(예컨대, 동물, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)은 NF2 유전자에 돌연변이를 갖는 것으로 이전에 식별된 적이 있다. 일부 실시형태에서 대상체(예컨대, 동물, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)는 신혈관형성을 특징으로 하는 질환, 예컨대, VS와 연관되는 것으로 당업계에 공지된 NF2 유전자에서 임의의 돌연변이를 갖는다. 이러한 일부 실시형태에서, 대상체(예컨대, 동물, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)는 이전에 식별된 적이 없는 VS와 연관된 유전자에서 돌연변이의 보균자인 것으로 (예컨대, 유전자 검사를 통해서) 식별된 적이 있다. 이러한 일부 실시형태에서, 식별된 돌연변이는 신규한 것(예컨대, 문헌에 이전에 기재되지 않은 것)일 수 있고, VS를 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 대상체에 대한 치료 방법은 특정 환자의 돌연변이(들)에 대해 개인화될 것이다.

[0782] 일부 실시형태에서, 대상체(예컨대, 동물, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)는 (예컨대, 유전자 검사를 통하여) NF2 유전자에서 돌연변이의 보균자인 것으로 식별된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체(예컨대, 동물, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)는 NF2 유전자에서 돌연변이를 갖는 것으로 식별된 적이 있고 VS 연관 증상(들)(예컨대, 청력손실, 이명, 어지러움, 현기증, 귀가 꽉 찬 느낌, 안면 무감각, 안면 감각 이상, 두통, 어색한 걸음걸이, 및/또는 정신 착란 등)으로 진단된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체(예컨대, 동물, 예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)는 신혈관형성을 특징으로 하는 질환과 연관된 증상을 갖는 것으로 식별된 적이 있다.

[0783] 일부 실시형태에서, VS 및 VS 연관 증상(들)(예컨대, 청력손실, 이명, 어지러움, 현기증, 귀가 꽉 찬 느낌, 안면 무감각, 안면 감각 이상, 두통, 어색한 걸음걸이, 및/또는 정신 착란 등)의 성공적인 치료는, 청력 검사, 이명 검사, 보행 검사, 인지 검사, 영상화 기술 및/또는 진단용 바이오커 샘플링을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 당업계에 공지된 임의의 통상의 방법을 사용하여 대상체에서 결정될 수 있다. 예를 들어, 기능적 청력 검사의 비제한적인 예는 청력계측 검정(audiometric assay)(예컨대, 순음 검사(pure-tone testing), 어음 검사(speech testing), 중이 검사, 청성뇌간반응 및 귀음향방사)이다.

[0784] 본 명세서에서 제공되는 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량의 본 명세서에 기재된 임의의 조성물이 대상체의 달팽이관에 도입 또는 투여된다. 이들의 임의의 방법의 일부 실시형태는 제1 용량의 조성물을 대상체의 달팽이관에 도입하거나 투여하는 단계, 제1 용량의 도입 또는 투여 후 대상체의 청력 기능을 평가하는 단계 및 (예컨대, 당업계에 공지된 청력에 대한 임의의 시험을 사용하여 결정된 바와 같은) 정상 범위 내의 청력 기능을 갖지 않는 것으로 확인된 대상체의 달팽이관에 추가의 용량의 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0785] 본 명세서에서 제공되는 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 조성물은 달팽이관 내 투여를 위하여 제형화될 수 있다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 달팽이관 내 투여 또는 국소 투여를 통하여 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 조성물은 의료 디바이스(예컨대, 본 명세서에 기재된 임의의 예시적인 의료 디바이스)의 사용을 통해서 투여된다.

[0786] 일부 실시형태에서, 달팽이관 내 투여는 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 조성물은 하기 외과적 기술을 사용하여 달팽이관에 투여 또는 도입될 수 있다: 먼저 0도, 2.5-mm의 강성 내시경을 이용한 시각화를 사용하여, 외이도를 청징시키고, 반월도(round knife)를 사용하여 대략 5-mm 고실외이도 피부판(tympanomeatal flap)을 선명하게 표시한다. 이어서, 고실외이도 피부판을 상승시키고, 뒤쪽에서 중이에 진입한다. 고실끈 신경을 식별하고, 분할하고, 큐렛을 사용해서 방패꼴 뼈(scutal bone)를 제거하여, 정원창막을 노출시킨다. 투여 또는 도입된 조성물의 정단부 분포를 증대시키기 위하여, 수술용 레이저를 사용하여 난원창에서 작은 2-mm의 천공을 만들어 조성물의 정원창 막 관통 주입 동안 외림프 변위를 가능하게 할 수 있다. 이어서, 미세주입 디바이스를 프라이밍하고 수술 영역으로 넣는다. 디바이스를 정원창으로 이동시키고, 미세바늘(microneedle)(들)에 의한 막의 관통이 가능하도록 팁(tip)을 뼈가 드러난 정원창 돌출부 내에 착좌시킨다. 조성물의 측정되는 지속적인 주입이 가능하도록 풋페달을 맞물리게 한다. 이어서, 디바이스를 빼내고, 정원창 및 등골 족판을 겔폼 패치로 밀봉한다.

[0787] 본 명세서에서 제공되는 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 VS 및/또는 VS 연관 증상을 지니거나 이를 발병할 위험이 있다. 본 명세서에서 제공되는 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 VS 발병에 연루된 유전자에서 돌연변이를 갖는 것으로 이전에 식별된 적이 있고, 이러한 유전자는 지지세포 및/또는 유모세포에서 발현될 수 있다.

[0788] 일부 실시형태에서, 대상체 세포는 시험관 내에 있다. 일부 실시형태에서, 대상체 세포는 원래 대상체로부터 얻어지고 생체 외에서 배양된다. 일부 실시형태에서, 일부 실시형태에서, 대상체 세포는 달리 건강한 것으로 간주되고, 생체 외에서 배양되고 확장된다. 대상체 세포는 결함성 내이 세포 표적 유전자를 갖는 것으로 이전에 결정된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체 세포는 결함성 유모세포 표적 유전자를 갖는 것으로 이전에 결정된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체 세포는 결함성 지지세포 표적 유전자를 갖는 것으로 이전에 결정된 적이 있다.

[0789] 디바이스, 투여 및 외과적 방법

[0790] 본 명세서에서는 청력손실(예컨대, 비증후군성 감각신경성 청력손실 또는 증후군성 감각신경성 청력손실)을 치료하기 위한 치료용 전달 시스템이 제공된다. 일부 실시형태에서, 치료용 전달 시스템은, i) 이를 필요로 하는 대상체의 내이의 정원창막에 하나 또는 복수의 절개부를 생성할 수 있는 의료 디바이스 및 ii) 유효 용량의 조성물(예컨대, 본 명세서에 기재된 임의의 조성물)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 의료 디바이스는 복수의 미세-바늘을 포함한다.

[0791] 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF로 투여하는 것을 포함하는 치료를 받을 것이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 본 명세서에 개시된 조성물로 투여하는 것을 포함하는 적어도 하나의 추가의 치료를 받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 각각의 테스트 물품 조성물(예컨대, rAAV 입자를 포함하는 용액) 투여 사이에 적어도 30일 동안 모니터링될 것이다.

[0792] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물은 추가적인 능동 개입, 정위 방사선수술(SRS), 분할 방사선요법(FRT) 및/또는 현미수술(Microsurgery: MS) 없이 MRI에 의한 지속적인 관찰과 같은 소정의 현행 치료 옵션과 조합 요법으로서 이용된다.

[0793] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물은 MRI를 사용한 지속적 관찰과 조합 요법으로서 이용된다. 소정의 실시예에서, MRI 측정은 종양 성장, 종양 정체 또는 종양 퇴행을 식별할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 추가의 개입 없이 연속 관찰과 결합된 본 명세서에 기재된 방법은 연속 MRI 기반 관찰만을 이용하는 방법과 비교할 때 청력 보존율을 증가시킨다.

[0794] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물은 당업계에 공지된 바와 같은 방사선 수술(예컨대, 감마 나이프 수술)과 조합 요법으로서 이용된다. 일부 실시형태에서, 단일 유효 용량의 방사선은, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물 및 방법으로 치료 전 또는 후에, 종양(예컨대, 5 내지 10 gy의 방사선, 7 내지 12 gy의 방사선, 9 내지 14 gy의 방사선, 11 내지 16 gy의 방사선, 13 내지 18 gy의 방사선, 또는 12 내지 17gy의 방사선)으로 전달된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물을 이용하는 조합 요법은 필요한 방사선 선량 프로파일을 감소시켜, 방사선 프로파일이 종양에 인접한 구조와 겹칠 가능성을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 이 조합 요법 접근법은 뇌신경 또는 뇌간 구조의 방사선 수술 유도 기능 장애의 가능성을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 조합 요법 접근법은 달팽이관 또는 연관 뇌간 핵에 대한 증가된 방사선량과 연관된 수술 후 청력 손실을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 조합 요법 접근법은 수술 후 뇌수종의 가능성을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 조합 요법 접근법은 수술후 2차 악성 종양의 가능성을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 조합 요법 접근법은 종양 성장을 늦추고, 종양 성장을 정지시키고 그리고/또는 종양 크기를 축소시킨다. 일부 실시형태에서, 조합 요법 접근법은 방사선 수술의 효능을 증가시키고, 예를 들어, 종양 성장 정지의 기회를 증가시키고, 추가 치료에 대한 요건을 감소시키고, 청력 보존 가능성을 증가시키고, 영구 안면 신경병증의 가능성을 감소시키고, 삼차 신경병증의 가능성을 감소시키고, 그리고/또는 뇌수종의 가능성을 감소시킨다.

[0795] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물은 당업계에 공지된 바와 같은 분할 방사선요법과 조합 요법으로서 이용된다. 일부 실시형태에서, 유효 용량의 방사선은, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물 및 방법으로 치료 전, 동안 또는 후에 투여되는, 함께 종양에 대한 하나의 많은 방사선 선량(예컨대, 대략 30 gy, 대략 40 gy, 대략 50gy, 대략 60 gy 또는 대략 70 gy의 방사선)으로 되는 소정 주의 기간(예컨대, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 또는 12주 초과)에 걸쳐서 다중 마이크로 용량(예컨대, 대략 5 마이크로 용량, 대략 10 마이크로 용량, 대략 15 마이크로 용량, 대략 20 마이크로 용량, 대략 25 마이크로 용량, 또는 대략 30 마이크로 용량)을 통해서 종양에 전달된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조합 요법 접근법은 신혈관형성을 저해하면서 종양을 지속적으로 손상시키는 한편, 용량들 사이에 주변 조직이 치유되도록 한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조합 요법 접근법은 분할 방사선요법의 효능을 증가시키고, 예를 들어, 평균 종양 저지율을 증가시키고, 5년 통계율(5-year actuarial

rate)을 증가시키고, 요구되는 추가의 치료 기회를 감소시키고, 청력 보존을 증가시키고, 안면 신경병증 발병 확률을 감소시키고, 삼차 신경병증 발병 확률을 감소시키고 그리고/또는 뇌수종 발병 확률을 감소시킨다.

[0796] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물은 당업계에 공지된 바와 같은 외과적 개입과 조합 요법으로서 이용된다. 일부 실시형태에서, 이러한 조합 요법 접근법은 외과적 개입의 효능을 증가시키면서 뇌신경에 대한 손상, 뇌척수액(CSF) 누출 및/또는 수술 후 감염과 같은 추가적인 외과적 합병증의 가능성을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 이러한 조합 접근법은 요구되는 추가의 치료의 확률을 감소시키고, 청력 보존의 확률을 증가시키고, 영구 안면 신경병증의 확률을 감소시키고, CSF 환자와 연관된 급성 이환율의 확률을 감소시키고 그리고/또는 사망 확률을 감소시킨다.

[0797] 또한 본 명세서에서는 청력손실(예컨대, 비증후군성 감각신경성 청력손실 또는 증후군성 감각신경성 청력손실)의 치료를 위한 외과적 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 대상체의 달팽이관에 제1 절개점에서 제1 절개부를 도입하는 단계; 및 치료적 유효량의 본 명세서에서 제공되는 임의의 조성물을 달팽이관 내로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 제1 절개점에서 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 제1 절개부 내로 또는 이를 통해서 대상체에게 투여된다.

[0798] 일부 실시형태에서, VEGF 저해제의 전신 투여는 NF2 환자에서 VS의 치료를 위해 평가되었고 이들 연구의 결과는 VS를 치료하기 위한 VEGF 저해제의 사용에 대한 예비 임상 증거를 제공한다. 일부 실시형태에서, NF2 환자는 일반적으로 양측성 신경초종을 나타내어 양쪽 귀의 청력 저하를 초래하기 때문에 본 명세서에 개시된 조성물의 투여에 대한 위험이 높아진다. 일부 실시형태에서, NF2를 갖는 대상체는 본 명세서에 개시된 조성물을 투여받지 않는다. 일부 실시형태에서, NF2를 갖는 대상체는, 예컨대, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF의 안전성 및 효능에 기초하여 편측성 또는 양측 달팽이관 내 투여를 통해 전달되는 본 명세서에 개시된 조성물을 투여받는다.

[0799] 일부 실시형태에서, 산발적 VS 종양은 VEGF를 발현하고(Saito 2003; Cayé-Thomasen 2003, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), VEGF 발현의 수준은, 예컨대, 종양의 성장 속도와 상관관계가 있다(Cayé-Thomasen 2003; Cayé-Thomasen 2005, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 (예컨대, 연속적인 스캔에 걸쳐서 적어도 20%의 성장 속도를 갖는 단일 종양으로서 정의되는) 진행성 산발적 VS를 갖지만, 그의 종양은 1년의 추가 관찰 기간이 더 이상의 종양-관련 후유증(청력 상실 제외)에 대한 높은 위험에 놓이지 않을 것인 경우 여전히 충분히 작다. 일부 실시형태에서, 대상체는 침습적 외과적 절제 및/또는 방사선 요법을 받고 있거나 받게 될 성인이다. 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 방법은 안전한 용량, 예컨대, 시작 용량(예상 NOAEL보다 8배 낮음)을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시작 용량은 종양 위치에 매우 근접한 조직 및 체액에서 VEGF 저해제 노출 수준을 초래한다.

[0800] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF)은 외림프로의 전달을 통해 내이의 많은 표적 세포에 도달할 수 있다. 외림프는 뇌척수액(CSF)과 조성 및 확산 연속성이 매우 유사한 유체이다(Lysaght 2011, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 외림프는 내이의 뼈로 된 미로에 수용된, 달팽이관과 전정계의 감각, 신경 및 지지세포의 대부분을 뒤덮는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물(예컨대, rAAV-항VEGF 포함)이 전달될 달팽이관의 외림프 공간은, 2개의 비계 또는 통로, 즉, 달팽이 구멍을 통해서 달팽이관 나선의 정점에서 서로 연속적인 고실계와 전정계를 포함한다. 내이의 많은 세포는 조직의 간질 공간을 통해서 외림프와 유체 연속성을 유지한다.

[0801] 본 명세서에 기재된 바와 같은 전달 디바이스를 사용한 rAAV-항VEGF 조성물의 달팽이관 내 투여는 전형적으로 정원창막을 통해서 일어날 것이다(**도 1** 참조). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물은 달팽이관 내 투여를 위하여 멸균 1회 사용 전달 디바이스를 사용하여 개체(예컨대, 포유동물, 예컨대, 인간)에 전달된다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물은 등골 족판에 위치된 통기구로 정원창막을 통해서 내이의 외림프액으로 전달될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 달팽이관 내 투여 접근법은, rAAV 입자가 고실계를 통해서, 이어서 달팽이구멍에 있는 연결부를 통해 전정계를 통해서 관류되도록 한 다음에, 등골 족판 내의 통기부로 유체 경로를 따르도록, 난원창 내의 등골 족판 내의 통기구로 정원창막을 통해 고실계로 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 주입구와 구별되는 통기구의 존재는 달팽이관의 길이를 따라 약물의 보다 균일한 그리고/또는 제어된 분포를 허용하고 내이 내의 추가적인 유체 압력의 잠재적으로 유해한 축적을 방지한다. 일부 실시형태에서, 이 전달 접근법은 또한 주입물의 전정계

로의 확산을 허용한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 과정은 외이도를 통한 상대적으로 비외상적인 접근법으로 환자에서 달성될 수 있다.

[0802] 본 명세서에서 제공되는 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 조성물은 달팽이관 난원창막 내로 또는 이를 통해서 대상체에게 투여된다. 본 명세서에서 제공되는 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 조성물은 달팽이관 정원창막 내로 또는 이를 통해서 대상체에게 투여된다. 본 명세서에서 제공되는 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 조성물은 정원창막에 복수의 절개부를 생성할 수 있는 의료 디바이스를 사용하여 투여된다. 일부 실시형태에서, 의료 디바이스는 복수의 미세-바늘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 의료 디바이스는 일반적으로 원형인 제1 측면을 포함하는 복수의 미세-바늘을 포함하며, 여기서 각 미세-바늘은 적어도 약 10 미크론의 직경을 갖는다. 일부 실시형태에서, 의료 디바이스는 조성물을 보유할 수 있는 베이스 및/또는 저장소를 포함한다. 일부 실시형태에서, 의료 디바이스는 조성물을 수송할 수 있는 내강을 개별적으로 포함하는 복수의 중공의 미세-바늘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 의료 디바이스는 적어도 부분적인 진공을 생성하기 위한 수단을 포함한다.

[0803] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물을 등골 족판에 위치된 통기구로 정원창막을 통해 내이의 외림프액에 투여하기 위한 멸균 1회 사용 전달 디바이스가 본 명세서에 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 이 맞춤형 디바이스는 입수 가능한 재료 및 범용 수술 기구에 비해서 치료제의 효능에 대한 안전성 및 잠재성 둘 다에 관하여 이점을 제공하는데, 그 이유는 달팽이관 내 투여 경로를 위하여 특별히 설계되었기 때문이다. 전달 디바이스의 중요한 설계 요소는 주입된 유체의 멸균성 유지; 내이로 도입되는 기포의 최소화; 제어된 유량으로 소량을 정확하게 전달하는 능력(표준 펌프 사용과 결합); 외과의에 의한 외이도를 통한 정원창막의 시각화 및 전달에 대한 허용; 정원창막에, 또는 정원창막 너머의 달팽이관 구조에 대한 손상 최소화; 및 정원창막을 통한 유출물 역류의 최소화를 포함한다. 일부 실시형태에서, 맞춤형 전용 디바이스는 약 0.09 mL의 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF을 달팽이관의 외림프에 전달한 후 귀로부터 제거될 것이다.

[0804] 내이로의 전달은 감각 세포 및 비감각 지지세포/구조의 연약함과 접근 불가능으로 인해 도전적이며, 의도하지 않은 손상 없이 외과적 접근 유형을 제한한다. 일부 실시형태에서, 유체로 채워진 달팽이관 공간의 적절한 통기는 증가된 유체 부피로 인한 내이의 손상을 방지한다.

[0805] 포유동물 내이의 구조 및 기능은, 영장류와 다른 포유동물 사이의 임신 및 출생과 관련하여 달팽이관 발달 시기에 차이가 있기는 하지만, 포유동물 전체에 걸쳐서 고도로 보존되어 있다(Manley 2017, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 마우스의 달팽이관 발달은 출생 시 여전히 진행 중이고 생후 12일경에 청력이 개시된다(P12; Bulankina 2012, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 대조적으로, 인간은 자궁 내에서 완전한 달팽이관 발달을 겪고, 임신 25 내지 28주 사이에 청력 개시를 경험한다(Litovsky 2015, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 잠재적인 치료법의 개발과 귀에 전달하는 데 고려되어야 하는 성숙한 내이의 두 가지 중요한 구조적 측면은 다음과 같다: 1) 종 간 내이의 크기 차이; 및 2) 달팽이관 외림프와 뇌척수액(CSF) 사이를 흐르는 달팽이관의 개통성. 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 달팽이관 부피는 예컨대 동물로부터 인간까지 용량 외삽을 위해 사용된다.

[0806] 일부 실시형태에서, 대상체가 설치류, 예컨대, 마우스인 경우, 주입 당시에 동물의 나이와 무관한 견고하고 신뢰할 수 있는 형질도입이 입증된, 후반고리관의 개창으로 정원창막을 통한 전달을 포함하는 문헌[Yoshimura et al., 2018]에 기재된 외과적 접근법이 사용된다(Yoshimura 2018, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 측두골에 접근하기 위해 귀뒤 절개가 이루어진다. 흉쇄유양돌기의 일부를 갈라서 귀수포를 노출시킨다. 0.5 내지 0.6mm 직경의 이과용 드릴을 사용하여 수포에 작은 구멍을 뚫고; 이어서 이 구멍을 확장시켜 등골 동맥과 정원창막을 시각화시킨다. 후반고리관의 개창은 달팽이관 투여 동안 내이의 통기부로 역할하도록 이과용 드릴(0.5 내지 0.6mm 직경)로 수행한다. 붕규산 모세관 피펫과 10uL 해밀턴 주사기로 이루어진 마우스 전달 장치로 정원창막을 관통하고, 바이러스 입자(총 내이 부피의 대략 40 내지 50%)를 포함하는 1μL의 용액을 300 nL/분의 속도로 정원창막을 통해서 고실계로 전달한다.

[0807] 일부 실시형태에서, 대상체가 NHP인 경우, 귀 뒤 절개가 이루어지고 연조직의 절개가 골막 수준까지 수행된다. 일부 실시형태에서, 골막은 유양돌기 뼈를 노출시키기 위해 절개되고 상승된다. 피질 유양돌기 절제술은 고속 절단과 다이아몬드 드릴 버의 조합으로 수행된다. 이어서, 안면 함요(facial recess)가 열려, 적절한 정원창과 난원창(OW) 시각화가 가능해진다. OW에서 등골 족판의 개창은 Rosen 바늘을 사용하여 수행된다. 다른 모델과 마찬가지로, 개창은 내이에 손상을 주지 않고 더 많은 양의 주입을 가능하게 하고; 추가로 통기는 rAAV 입자를 포함하는 용액이 달팽이관의 정점을 향해 흐르게 허용한다. rAAV 입자(총 내이 부피의 대략 40 내지 50%)를 포함

하는 30μL의 용액이 30μL/분의 속도로 정원창막을 통해 전달된다.

[0808] 일부 실시형태에서, 대상체가 포유동물, 예컨대, 인간인 경우, 외이도를 통한 덜 침습적인 접근법이 사용되는데, 예컨대, 관련 구조가 태어날 때조차 상대적으로 크기 때문이다. 일부 실시형태에서, 임상 투여 절차는 경관 탐색 고막절개술 및 레이저-보조 미세등골절개술(포타슘 티타닐 포스페이트[KTP] 또는 CO2 이과 레이저(otologic laser)를 사용하여 등골 족판에 작은 통기 구멍[대략 0.25 ㎜]을 배치함)에 이어서, 정원창 주사에 의해 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF 입자를 포함하는 약 0.09 mL(또는 90 μL, 총 내이 부피의 대략 40 내지 50%)의 용액을 3분 기간 내에 정원창막을 통해 전달하는 것이다. 일부 실시형태에서, 통기는 잠재적인 미로 내압의 유해한 상승을 방지하는 역할을 한다. 경관 탐색 고막절개술은 중이의 구조를 노출시키는 데 사용되는 통상적인 절차이고; 통상의 절차이고; 경관 탐색 고막절개술은 종종, 예컨대, 귀경화증 환자에 대해서 레이저-보조 등골절개술(등골 족판의 제거) 또는 등골절개술(등골 족판 내 구멍의 생성)에 의해 수반된다.

[0809] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 외이도를 통해 중이 및/또는 내이에 접근하기 위한 최소 침습의 잘 수용되는 외과적 기술을 이용하는 전달 접근법을 기재한다. 절차는 난원창에서 중이와 내이 사이의 물리적 장벽 중 하나를 개방하고, 이어서 예컨대, 도 33 내지 도 36에 도시된 바와 같이 본 명세서에 개시된 디바이스(또는 마이크로카테터)를 사용하여 정원착막을 통해서 본 명세서에 개시된 조성물을 제어된 유량 및 고정 부피로 전달하는 것을 포함한다.

[0810] 일부 실시형태에서, 포유동물(예컨대, 설치류(예컨대, 마우스, 래트, 햄스터 또는 토끼), 영장류(예컨대, NHP(예컨대, 마카크, 침팬지, 원숭이, 또는 유인원) 또는 인간)에 대한 수술 절차는 달팽이관의 길이에 따른 AAV 벡터 형질도입률을 증가시키기 위한 통기를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 수술 동안 통기의 부재는 통기와 함께 수행된 수술 후의 AAV 벡터 달팽이관 세포 형질도입률과 비교할 때 더 낮은 AAV 벡터 달팽이관 세포 형질도입률을 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 통기는 달팽이관 전체에 걸쳐서 IHC의 약 75 내지 100%의 형질도입률을 촉진시킨다. 일부 실시형태에서, 통기는 달팽이관의 기저부에서 약 50 내지 70%, 약 60 내지 80%, 약 70 내지 90% 또는 약 80 내지 100%의 IHC 형질도입률을 촉진시킨다(**도 28** 참조). 일부 실시형태에서, 통기는 달팽이관의 정점에서 약 50 내지 70%, 약 60 내지 80%, 약 70 내지 90% 또는 약 80 내지 100%의 IHC 형질도입률을 허용한다(**도 28** 참조).

[0811] 본 명세서에 기재된 전달 디바이스는 수술실의 무균 영역에 배치될 수 있고 튜빙의 단부는 무균 영역에서 제거되고 본 명세서에 개시된 조성물(예컨대, 하나 이상의 AAV)이 로딩되고 주사기에 연결되고 펌프에 장착될 수 있다. 임의의 공기를 제거하기 위하여 시스템의 적절한 프라이밍 후에, 시각화 상태(수술용 현미경, 내시경 및/또는 원위 팁 카메라)에서 바늘을 중이에 통과시킬 수 있다. 바늘(또는 미세바늘)을 사용하여 RWM에 구멍을 뚫을 수 있다. 스토퍼가 RWM에 접촉할 때까지 바늘을 삽입할 수 있다. 이어서, 디바이스는 그 위치에서 유지될 수 있는 한편, 본 명세서에 개시된 조성물은 선택된 지속 시간 동안 제어된 유량으로 내이에 전달된다. 일부 실시형태에서, 유량(또는 주입 속도)는 약 30μL/분, 또는 약 25μL/분 내지 약 35μL/분, 또는 약 20μL/분 내지 약 40μL/분, 또는 약 20μL/분 내지 약 70μL/분, 또는 약 20μL/분 내지 약 90μL/분, 또는 약 20μL/분 내지 약 100μL/분의 속도를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 유량은 약 20μL/분, 약 30μL/분, 약 40μL/분, 약 50μL/분, 약 60μL/분, 약 70μL/분, 약 80μL/분, 약 90μL/분 또는 약 100μL/분이다. 일부 실시형태에서, 선택된 지속시간(즉, 본 명세서에 개시된 조성물이 흐르고 있는 시간)은 약 3분, 또는 약 2.5분 내지 약 3.5분, 또는 약 2분 내지 약 4분, 또는 약 1.5분 내지 약 4.5분, 또는 약 1분 내지 약 5분일 수 있다. 일부 실시형태에서, 내이에 흐르는 본 명세서에 개시된 조성물의 총 부피는 약 0.09 mL, 또는 약 0.08 mL 내지 약 0.10 mL, 또는 약 0.07 mL 내지 약 0.11 mL일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물의 총 부피는 내이의 부피의 약 40% 내지 약 50%와 동등하다.

[0812] 일단 전달이 완료되면, 디바이스가 제거될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 디바이스는 단일-사용 일회용 제품으로서 구성될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 디바이스는, 예를 들어, 교체 가능 및/또는 멸균 가능한 바늘 하위조립체를 갖는 다회용 멸균 가능한 제품으로 구성될 수 있다. 일회용 디바이스는 투여가 완료된 후 적절하게 (예컨대, 생물학적 위험 물질 용기에) 폐기될 수 있다.

[0813] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 하나 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 초과의 rAAV 작제물이 조성물에 포함되는 경우, rAAV 작제물은 서로 상이하다. 일부 실시형태에서, rAAV 작제물은, 예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-VEGF 코딩 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 본 명세서에 기재된 AAV 작제물을 포함하는 rAAV 입자를 포함한다. 일부 실시형태에서, rAAV 입자은 Anc80 캡시드에 의해 캡슐화된다. 일부 실시형태에서, Anc80 캡시드는 서열번호 89의 폴리펩타이드를 포함한다.

일부 실시형태에서, Anc80 캡시드는 서열번호 113의 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, Anc80 캡시드는 서열번호 114의 폴리펩타이드를 포함한다.

[0814] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 수술적 절차로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 예컨대, 수술적 절차를 통한 투여는, 본 명세서에 개시된 조성물을 본 명세서에 기재된 바와 같은 전달 디바이스를 통해서 내이에 주입하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 수술적 절차는경관 고막절개술을 수행하는 것; 레이저-보조 미세등골절개술을 수행하는 것; 및 본 명세서에 개시된 조성물을 본 명세서에 기재된 바와 같은 전달 디바이스를 통해서 주입하는 것을 포함한다.

[0815] 일부 실시형태에서, 수술적 절차는 경관 고막절개술을 수행하는 것; 레이저-보조 미세등골절개술을 수행하는 것; 본 명세서에 개시된 조성물을 본 명세서에 기재된 바와 같은 전달 디바이스를 통해서 내이에 주입하는 것; 실런트를 대상체의 정원창 및/또는 난원창 둘레에 적용하는 것; 및 대상체의 고실외이도 피부판을 해부학적 위치로 낮추는 것을 포함한다.

[0816] 일부 실시형태에서, 수술적 절차는 경관 고막절개술을 수행하는 것; 대상체의 정원창을 준비하는 것; 레이저-보조 미세등골절개술을 수행하는 것; 본 명세서에 기재된 바와 같은 전달 디바이스 및 내이에 전달하기 위한 본 명세서에 개시된 조성물 둘 다를 준비하는 것; 본 명세서에 개시된 조성물을 전달 디바이스를 통해서 내이에 주입하는 것; 실런트를 대상체의 정원창 및/또는 난원창 둘레에 적용하는 것; 및 대상체의 고실외이도 피부판을 해부학적 위치로 낮추는 것을 포함한다.

[0817] 일부 실시형태에서, 레이저-보조 미세등골절개술을 수행하는 것은 KTP 이과 레이저 및/또는 CO2 이과 레이저를 사용하는 것을 포함한다.

[0818] 다른 예로서, 본 명세서에 개시된 조성물은 달팽이관 내 투여 경로를 위해 구체적으로 설계된 디바이스 및/또는 시스템을 사용해서 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 디바이스의 설계 요소는 주입된 유체의 멸균성 유지; 내이로 도입되는 기포의 최소화; 제어된 유량으로 소량을 정확하게 전달하는 능력; 외과의에 의한 외이도를 통한 전달; 정원창막(RWM)에 대한, 또는 내이에 대한, 예컨대, RWM 너머의 달팽이관 구조에 대한 손상 최소화; 및/또는 RWM을 통한 유출물 역류의 최소화를 포함할 수 있다.

[0819] 본 명세서에서 제공되는 디바이스, 시스템 및 방법은 또한 예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 청력 장애를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 본 명세서에 개시된 조성물의 내이로의 전달로부터 유익을 얻을 병태 및 장애를 치료하기 위해 조성물을 내이로 안전하고 효율적으로 전달하기 위한 가능성을 기재한다. 또 다른 예로서, 등골 족판에 통기부를 배치하고 RWM을 통해 주사함으로써, 본 명세서에 개시된 조성물은 작용 부위에서 최소 희석으로 달팽이관 전체에 분산된다. 기재된 디바이스의 개발은 인간의 외이도를 통해 외과적 투여 절차를 수행할 수 있게 한다. 기재된 디바이스는 달팽이관의 외림프에 일정량의 유체를 주입한 후 귀에서 제거될 수 있다. 대상체에서, 디바이스는 외과 현미경 제어하에 또는 내시경과 함께 외이도를 통해 전진될 수 있다.

[0820] 본 명세서에 개시된 임의의 방법에서 사용하기 위한 예시적인 디바이스가 **도 29 내지 도 32**에 기재되어 있다. **도 29**는 유체를 내이로 전달하기 위한 예시적인 디바이스(10)를 예시한다. 디바이스(10)는 널링 처리된 핸들(knurled handle)(12), 및 텔레스코핑 하이포튜브 니들 지지부(24)에 결합되는 원위 핸들 접착제(14)(예를 들어, Loctite 4014와 같은 에폭시)를 포함한다. 널링 처리된 핸들(12)(또는 핸들 부분)은 컬링 특징 및/또는 또는 그립을 향상시키는 홈을 포함할 수 있다. 널링 처리된 핸들(12)(또는 핸들 부분)은 약 5㎜ 내지 약 15㎜ 두께 또는 약 5㎜ 내지 약 12㎜ 두께, 또는 약 6㎜ 내지 약 10㎜ 두께, 또는 약 6㎜ 내지 약 9㎜ 두께, 또는 약 7㎜ 내지 약 8㎜ 두께일 수 있다. 널링 처리된 핸들(12)(또는 핸들 부분)은 유체가 사용 중에 디바이스(10)를 통과할 수 있도록 중공일 수 있다. 디바이스(10)는 또한 널링 처리된 핸들(12)의 근위 단부(18)에 근위 핸들 접착제(16), 디바이스(10)의 원위 단부(20)에 스토퍼(28)(**도 30**에 도시됨)를 가진 바늘 하위조립체(26)(**도 30**에 도시됨), 및 변형 완화 특징부(22)를 포함할 수 있다. 변형 완화 특징부(22)는 Santoprene 재료, Pebax 재료, 폴리우레탄 재료, 실리콘 재료, 나일론 재료 및/또는 열가소성 엘라스토머로 구성될 수 있다. 텔레스코핑 하이포튜브 바늘 지지부(24)는 내부에 배치된 구부러진 바늘(38)(**도 30**에 도시됨)을 둘러싸고 지지한다.

[0821] 여전히 **도 29**를 참조하면, 스토퍼(28)는 열가소성 재료 또는 플라스틱 중합체(예를 들어, UV-경화 중합체)뿐만 아니라 다른 적합한 재료로 구성될 수 있고, 구부러진 바늘(38)이 외이도에 너무 멀리 삽입되는 것을 방지하기 위해(예를 들어, 구부러진 바늘(38)이 측면 벽 또는 다른 내이 구조로 삽입되는 것을 방지하기 위해) 사용될 수 있다. 디바이스(10)는 또한 널링 처리된 핸들(12)과 텔레스코핑 하이포튜브 바늘 지지부(24)에 결합된 원위 핸들 접착제(14) 사이에 배치된 테이퍼 부분(23)을 포함할 수 있다. 널링 처리된 핸들(12)(또는 핸들 부분)은 핸

들 부분(12)의 원위 단부에서 테이퍼 부분(23)을 포함할 수 있다. 디바이스(10)는 또한 디바이스(10)의 근위 단부(16)에 유체 흐름 가능하게 연결된 튜빙(36)을 포함할 수 있고, 디바이스를 상류 구성요소(예를 들어, 펌프, 주사기 및/또는 일부 실시형태에서 제어 시스템 및/또는 전원 공급 장치(미도시)에 연결될 수 있는 상류 구성요소)에 연결하는 유체 유입 라인으로서 작용한다. 일부 실시형태에서, 구부러진 바늘(38)(**도 30**에 도시됨)은 원위 단부(20)로부터, 텔레스코핑 하이포튜브 바늘 지지부(24)를 통해, 테이퍼 부분(23)을 통해, 널링 처리된 핸들(12)을 통해 그리고 변형 완화 특징부(22)를 통해 연장되고, 튜빙(36)에 유체 흐름 가능하게 연결된다. 다른 실시형태에서, 구부러진 바늘(38)은 (예를 들어, 텔레스코핑 하이포튜브 바늘 지지부(24)를 통해) 널링 처리된 핸들의 중공 내부와 유체 흐름 가능하에 연결되고, 이어서 근위 단부(16)에서 튜빙(36)과 유체 흐름 가능하에 연결된다. 구부러진 바늘(38)이 디바이스(10)의 내부를 통해 완전히 연장되지 않는 실시형태에서, (예를 들어, 중첩하는 내포된 하이포튜브(42) 사이의) 접촉 영역, 공차, 및/또는 인터페이싱 구성요소 사이의 밀봉제는, 치료 유체가 (상대적으로 낮은 압력(예를 들어, 약 1 파스칼 내지 약 50 Pa, 또는 약 2 Pa 내지 약 20 Pa, 또는 약 3 Pa 내지 약 10 Pa)에서 작동하는) 디바이스(10) 외부로 누출되는 것을 방지하기 위해 충분해야 한다.

[0822] **도 30**은 본 개시된 실시형태의 양상에 따른 구부러진 바늘 하위조립체(26)의 측면도를 예시한다. 구부러진 바늘 하위조립체(26)는 구부러진 부분(32)을 갖는 바늘(38)을 포함한다. 구부러진 바늘 하위조립체(26)는 또한 구부러진 부분(32)에 결합된 스토퍼(28)를 포함할 수 있다. 구부러진 부분(32)은 귀의 막(예를 들어, RWM)을 뚫기 위해 디바이스(10)의 원위 단부(20)에서 각진 팁(angled tip)(34)을 포함한다. 바늘(38), 구부러진 부분(32) 및 각진 팁(34)은 유체가 그곳을 통해 흐를 수 있도록 중공이다. 구부러진 부분(32)의 각도(46)(**도 33**에 도시된 바와 같음)는 달라질 수 있다. 스토퍼(28) 형상은 원통형, 디스크형, 고리형, 돔형 및/또는 다른 적합한 형상일 수 있다. 스토퍼(28)는 구부러진 부분(32) 상에서 제 위치에 몰딩될 수 있다. 예를 들어, 스토퍼(28)는 접착제 또는 압축 끼워맞춤을 사용하여 구부러진 부분(32) 주위에 동심으로 위치될 수 있다. 접착제의 예는 UV 경화 접착제(예컨대, Dymax 203A-CTH-F-T), 엘라스토머 접착제, 열경화성 접착제(예컨대, 에폭시 또는 폴리우레탄) 또는 에멀션 접착제(예컨대, 폴리비닐 아세테이트)를 포함한다. 스토퍼(28)는 각진 팁(34)이 목적하는 삽입 깊이로 귀에 삽입되도록 구부러진 부분(32) 주위에 동심원으로 맞춰진다. 구부러진 바늘(38)은 증분 성형뿐만 아니라 다른 적절한 기술을 사용하여 곧은 바늘로부터 형성될 수 있다.

[0823] **도 31**은 유체를 내이로 전달하기 위한 예시적인 디바이스(10)의 사시도를 예시한다. 튜빙(36)은 길이가 약 1300mm(**도 31**에서의 치수(11)) 내지 약 1600mm, 또는 약 1400mm 내지 약 1500mm, 또는 약 1430mm 내지 약 1450mm일 수 있다. 변형 완화 특징부(22)는 길이가 약 25mm 내지 약 30mm(**도 31**에서의 치수(15)), 또는 길이가 약 20mm 내지 약 35mm일 수 있다. 핸들(12)은 길이가 약 155.4mm(**도 31**에서의 치수(13)), 또는 약 150mm 내지 약 160mm, 또는 약 140mm 내지 약 170mm일 수 있다. 텔레스코핑 하이포튜브 니들 지지부(24)는 2개 이상의 네스팅된 하이포튜브, 예를 들어 3개의 중첩된 하이포튜브(42A, 42B, 42C) 또는 4개의 네스팅된 하이포튜브(42A, 42B, 42C, 42D)를 가질 수 있다. 하이포튜브(42A, 42B, 42C)와 팁 조립체(26)(**도 31**에서의 치수(17))의 총길이는 약 25mm 내지 약 45mm, 또는 약 30mm 내지 약 40mm, 또는 약 35mm일 수 있다. 또한, 텔레스코핑 하이포튜브 바늘 지지부(24)는 약 36mm, 또는 약 25mm 내지 약 45mm, 또는 약 30mm 내지 약 40mm의 길이를 가질 수 있다. 3개의 네스팅된 하이포튜브(42A, 42B 및 42C)는 각각 3.5mm, 8.0mm 및 19.8mm 플러스 또는 마이너스 약 20%의 길이를 가질 수 있다. 텔레스코핑 하이포튜브 바늘 지지부(24)의 가장 안쪽에 네스팅된 하이포튜브(또는 가장 좁은 부분)는 니들(38) 주위에 동심으로 배치될 수 있다.

[0824] **도 32**는 본 개시된 실시형태의 양상에 따라 디바이스(10)의 원위 단부(20)에 결합된 구부러진 바늘 하위조립체(26)의 사시도를 예시한다. **도 32**에 나타낸 바와 같이, 구부러진 바늘 하위조립체(26)는 구부러진 부분(32)에 결합된 바늘(38)을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 구부러진 바늘(38)은 단일 바늘(예를 들어, 목적하는 각도(46)를 포함하도록 그 후에 구부러지는 직선 바늘)일 수 있다. 바늘(38)은 33-게이지 바늘일 수 있거나, 또는 약 32 내지 약 34, 또는 약 31 내지 35의 게이지를 포함할 수 있다. 더 가는 게이지에서는, 튜빙(36)이 꼬이거나 손상되지 않는 것을 보증하도록 주의해야 한다. 내이에 바늘(38)을 안전하고 정확하게 배치하기 위해 바늘(38)은 핸들(12)에 부착될 수 있다. **도 32**에 나타낸 바와 같이, 구부러진 바늘 하위조립체(26)는 또한 구부러진 부분(32) 주위에 배치된 스토퍼(28)를 포함할 수 있다. **도 32**는 또한 구부러진 부분(32)이 귀의 막(예를 들어, RWM)을 뚫기 위해 각진 팁(34)을 포함할 수 있는 것을 도시한다. 스토퍼(28)는 약 0.5mm, 또는 약 0.4mm 내지 약 0.6mm, 또는 약 0.3mm 내지 약 0.7mm의 높이(48)를 가질 수 있다. 구부러진 부분(32)은 약 1.45mm, 또는 약 1.35mm 내지 약 1.55mm, 또는 약 1.2mm 내지 약 1.7mm의 길이(52)를 가질 수 있다. 다른 실시형태에서, 구부러진 부분(32)은, 스토퍼(28)의 원위 단부와 각진 팁(34)의 원위 단부 사이의 거리가 약 0.5mm 내지 약 1.7mm, 또는 약 0.6mm 내지 약 1.5mm, 또는 약 0.7mm 내지 약 1.3mm, 또는 약 0.8mm 내지 약 1.2mm가 되도록 2.0mm 초과의 길이를 가질 수 있다. **도 32**는 스토퍼(28)가 원통형, 디스크형 및/또는 돔형인 기하학적 구조를 가질 수 있

음을 나타낸다. 당업자라면 다른 기하학적 구조가 사용될 수 있음을 이해할 것이다.

[0825] 대상체를 치료하는 방법

[0826] 본 개시내용은, 특히, 본 명세서에 기재된 기술이 신혈관형성(예컨대, 청신경종, 예컨대, VS)을 특징으로 하는 이과 질환을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체에서 기저 질환 및/또는 증상을 치료하는 데 사용될 수 있음을 제공한다.

[0827] 일부 실시형태에서, 방법은 본 명세서에 기재된 작제물(예컨대, rAAV 작제물), 입자(예컨대, rAAV 입자), 또는 본 명세서에 기재된 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 치료 방법이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 신혈관형성(예컨대, 청신경종, 예컨대, VS)을 특징으로 하는 이과 질환을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체이다.

[0828] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 작제물(예컨대, rAAV 작제물), 입자(예컨대, rAAV 입자), 또는 본 명세서에 기재된 조성물을 대상체에게 투여하는 것은 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환(예컨대, 청신경종, 예컨대, VS)과 연관된 하나 이상의 증상을 경감 및/또는 개선시킬 수 있다. 증상은, 예를 들어, 청력손실, 유모세포의 변성, 내이액의 생화학적 환경의 변화, 미로내 단백질 상승, 내림프 수종, 달팽이관 개구 폐쇄, 미로내 출혈, 달팽이관 혈액 공급 중단, 이명, 현기증, 난치성 두통, 안면 신경병증, 삼차 신경병증, 안면 마비, 안면 감각 이상, 뇌수종, 소뇌 탈출증 및/또는 사망을 포함할 수 있다.

[0829] 일부 실시형태에서, 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환(예컨대, 청신경종, 예컨대, VS)은 유전자 돌연변이(예컨대, 결실 돌연변이, 프레임시프트 돌연변이, 넌센스 돌연변이, 하이포모르픽 돌연변이, 하이퍼모르픽 돌연변이, 네오모르픽 돌연변이, 비정상적 과발현, 비정상적 과소발현 등)와 연관된다. 일부 실시형태에서, 신혈관형성(예컨대, 청신경종, 예컨대, VS)을 특징으로 하는 이과 질환을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체는 본 명세서에 기재된 바와 같이 특성규명될 수 있는 이과 종양 진행과 관련된 유전자의 돌연변이를 가질 수 있다.

[0830] 일부 실시형태에서, 대상체는 본 명세서에 기재된 기술(예컨대, 실시간 PCR, 정량적 실시간 PCR, 웨스턴 블로팅, 면역침강법, 면역조직화학, 질량 분광법 또는 면역형광법, 유전자 및/또는 단백질 발현의 간접적인 표현형 결정(예컨대, 기능적 청력 검사, ABR, DPOAE 등을 통한) 등)로 치료 전, 동안 및/또는 후에 유전적으로 그리고/또는 증상적으로 특성규명된다. 일부 실시형태에서, 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환(예컨대, 청신경종, 예컨대, VS)을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체는 조직 샘플링(예컨대, 하나 이상의 유모세포 및/또는 하나 이상의 지지세포를 포함하는, 예컨대, 하나 이상의 내이 세포 포함)을 통해 특성규명된 이의 연관 질환 상태를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 기술(예컨대, 방법론, 예컨대, 조성물, 예컨대, 작제물, 및/또는 입자를 포함하는 조성물 등)의 투여 전, 동안 그리고/또는 후에 유모세포 및/또는 지지세포의 형태를 결정하기 위하여 형태학적 분석을 통해서 평가된다. 이러한 일부 실시형태에서, 표준 면역조직화학적 또는 조직학적 분석이 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포가 시험관 내 또는 생체 외에서 사용되는 경우, 추가적인 면역세포화학적 또는 면역조직화학적 분석이 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 단백질 또는 전사물의 하나 이상의 검정(예컨대, 웨스턴 블롯, ELISA, 폴리머라제 연쇄 반응)은 대상체 또는 시험관 내 세포 집단으로부터의 하나 이상의 샘플에 대해 수행될 수 있다.

[0831] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 작제물(예컨대, rAAV 작제물), 입자(예컨대, rAAV 입자), 또는 본 명세서에 기재된 조성물을 대상체에게 투여하는 것은, 본 명세서에 기재된 기술로 치료 전에 수행된 면역조직화학 시험과 비교할 때 또는 대조 모집단과 비교할 때 대상체의 면역조직화학적 평가(예컨대, 위에서 기재된 바와 같은 시험들)를 개선시킨다.

[0832] *청력손실, 이명, 현기증, 및/또는 어음의 증상을 개선시키기 위한 대상체의 치료*

[0833] 일부 실시형태에서, 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환(예컨대, 청신경종, 예컨대, VS)을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체는 청력 기능을 특징으로 하는 치료 요법을 받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료 요법의 기능성은 청력 기능을 통해 특성규명되며, 이러한 청력 기능은 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법에 의한 치료 전, 후 및/또는 동안 청성뇌간반응 측정(ABR)를 사용하여 개체에서 결정된다. 일부 실시형태에서, 치료 요법의 기능성은 청력 기능을 통해 특성규명되고, 여기서 이러한 청력 기능은 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법에 의한 치료 전, 후 및/또는 동안 변조이음향방사(DPOAE)를 측정함으로써 개체에서 결정된다. 이러한 일부 실시형태에서, 청력 측정치는 대상체의 한쪽 귀 또는 양쪽 귀로부터 취해진다 이러한 일부 실시형태에서, 기록치(recordings)는 동일한 대상체에 대한 이전의 기록치 및/또는 예컨대, 정상 청력으로 정의되는 허용 가능한 청력 범위에 대해서 청력손실을 정의하는 데 사용되는 이러한 반응 측정에 대한 기지의 역치와 비교된다. 일부 실

시형태에서, 대상체는 임의의 치료를 받기 전에 기록된 ABR 및/또는 DPOAE 측정치를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 기술로 치료된 대상체는 치료 전과 비교하여 치료 후 ABR 및/또는 DPOAE 측정치에 대한 개선을 가질 것이다. 일부 실시형태에서, ABR 및/또는 DPOAE 측정은 치료가 투여된 후 그리고 치료 후 정기적인 추적조사 간격으로 취해진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술에 의한 치료는 본 명세서에 기재된 기술로 치료하기 전에 수행된 검사와 비교할 때 또는 대조군 집단과 비교할 때 대상체 검사 평가(예를 들어, 위에서 기재된 바와 같은 검사)를 개선시킨다.

[0834] 일부 실시형태에서, 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환(예컨대, 청신경종, 예컨대, VS)을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체는 어음, 어음 이해 및/또는 어조 인식의 기능으로서 청력 기능을 특징으로 하는 치료 요법을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료 요법의 기능은 음성 패턴 인식의 결정을 통해 특성규명되고/되거나 언어치료사에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 치료적 치료 요법의 기능은 순음 검사에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 치료적 치료 요법의 기능은 골전도 검사에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 치료적 치료 요법의 기능은 음향 반사 검사에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 치료적 치료 요법의 기능은 고막운동성검사에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 치료적 치료 요법의 기능은 당업계에 공지된 청력 분석의 임의의 조합에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 치료적 치료 요법의 기능은 전체론적으로 및/또는 대상체의 한쪽 또는 양쪽 귀로부터 측정된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 치료적 치료 요법의 기능은, 동일한 대상체에 대한 이전 기록치 및/또는 분석 및/또는 예컨대, 정상 청력으로서 정의되도록 청력손실 대 허용 가능한 청력 범위를 정의하는 데 사용되는 이러한 반응 측정에 대한 공지된 역치와 비교해서 요법 후 취해진 기록치 및/또는 전문적인 분석을 사용한다. 일부 실시형태에서, 치료 대상체는 임의의 치료를 받기 전에 수행된 음성 패턴 인식, 순음 검사, 골전도 검사, 음향 반사 검사 및/또는 고막운동성검사 측정 및/또는 분석을 갖는다. 일부 실시형태에서 본 명세서에 기재된 하나 이상의 기술로 치료된 대상체는 치료 전과 비교하여 치료 후에 음성 패턴 인식, 순음 검사, 골전도 검사, 음향 반사 검사 및/또는 고막운동성검사 측정치에 대한 개선을 가질 것이다. 일부 실시형태에서, 음성 패턴 인식, 순음 검사, 골전도 검사, 음향 반사 검사 및/또는 고막운동성검사 측정은 치료가 투여된 후 그리고 치료 후 정기적인 추적조사 간격으로 취해진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술에 의한 치료는 본 명세서에 기재된 기술로 치료하기 전에 수행된 검사와 비교할 때 또는 대조군 집단과 비교할 때 대상체의 검사 평가(예를 들어, 위에서 기재된 바와 같은 검사)를 개선시킨다.

[0835] 일부 실시형태에서, 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환(예컨대, 청신경종, 예컨대, VS)을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체는 행동 청력검사(behavioral audiometry) 평가를 포함하는 방법을 통해서 치료 기능성 평가를 받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 행동 청력검사 평가는 적절한 마스킹과 함께 공기 및 골 곡선을 사용한 순음 청력검사(pure-tone audiometry), 어음 청력검사(Speech audiometry), 고요 속 단어(Words in quiet) 또는 소음 속 단어(words in noise)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 행동 청력검사 평가는 청성 뇌간 반응 검사에 의한 전기생리학적 청력검사를 포함한다. 일부 실시형태에서, 행동 청력검사 평가는 표준화된 설문지: HHIA: 성인용 청각장애인 목록(Hearing Handicap Inventory for Adults), DHI: 현기증 장애 목록(Dizziness Handicap Inventory), THI: 이명 장애 목록(Tinnitus Handicap Inventory), PANQOL: 범 청신경초종 삶의 질(QoL)(Penn Acoustic Neuroma Quality of Life)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술에 의한 치료는 본 명세서에 기재된 기술로 치료하기 전에 수행된 검사와 비교할 때 또는 대조군 집단과 비교할 때 대상체의 검사 평가(예를 들어, 위에서 기재된 바와 같은 검사)를 개선시킨다.

[0836] 일부 실시형태에서, 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환(예컨대, 청신경종, 예컨대, VS)을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체는 혈액학, 임상 화학 및/또는 소변검사 파라미터뿐만 아니라, 귀, 전방 및 전신 부작용의 평가에 의해 모니터링될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 치료를 받고 있는 대상체는 혈중 항-VEGF 단백질 수준 및 귀 면봉, 비강 면봉, 타액 및 혈액 중 작제물 DNA에 대해서 평가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 치료를 받고 있는 대상체는 캡시드 및/또는 분비된 트랜스진 산물에 대한 잠재적인 체액성 면역 반응의 평가를 위해 수집된 혈액을 가질 수 있다.

[0837] 일부 실시형태에서, 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환(예컨대, 청신경종, 예컨대, VS)을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체는 ABR 검사를 통해서 분석된 이들의 치료 기능을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, ABR 검사는, 대상체의 달팽이관, 달팽이관 신경 및 뇌간이 각 소리 자극에 반응하는 지를 측정하고, 이러한 검사는 종종 귀의 건강의 척도로서 사용된다. 일부 실시형태에서, 대상체의 뇌간이 신뢰성 있게 처리할 수 있었던 각각의 자극 주파수의 최저 강도(역치)를 측정하는 것에 부가해서, 역치상(suprathreshold) 자극에 반응하는 파 I의 진

폭은 달팽이관 유모세포에서부터 청신경으로의 정보의 구심성 흐름의 온전성을 평가하기 위하여 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, ABR 역치는 대상체의 귀가 통과하고 뇌간에 의해 처리되는 가장 낮은 수준의 소리에 대한 중요한 정보를 제공할 수 있으며, ABR 파 I의 진폭에서 역치상 반응은 내유모세포의 기저부와 청신경 수상돌기 사이의 리본 시냅스 연결의 무결성에 대한 프록시로서 점점 더 많이 사용되었다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술에 의한 치료는 본 명세서에 기재된 기술로 치료하기 전에 수행된 검사와 비교할 때 또는 대조군 집단과 비교할 때 대상체의 ABR 평가를 개선시킨다.

[0838] 일부 실시형태에서, 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환(예컨대, 청신경종, 예컨대, VS)을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체는 DPOAE 기반 검사를 통해서 분석된 치료 기능을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, DPOAE는 달팽이관 외유모세포의 움직임에 의해 생성된 소리이고, 트랜스듀서 및 마이크로폰 조합으로 외이도에서 비침습적으로 측정된다. 일부 실시형태에서, 유발된 DPOAE의 크기는 외유모세포 기능의 유용한 척도이다. 일부 실시형태에서, 2개의 기본 톤(f1 및 f2)은 자극 및 왜곡 주파수에서 달팽이관 유체의 압력 변화를 유발하는 기계적 진동을 생성하는 귀에 제공된다. 일부 실시형태에서, 이들 압력 변화는 귀를 반대로 구동하여 중이를 활성화시킨 다음 고막을 활성화시켜 외이도에서 소리를 생성한다. 일부 실시형태에서, DPOAE는 ABR에서 사용되는 동일한 검사 주파수(8, 16, 32 kHz)에서 수집되고, 대상체가 ABR에 대한 마취 하에 있는 동안 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, f2는 8, 16 및 32 kHz에서 집중되는 한편 f1=f2*0.8 + 10 dB이다. 일부 실시형태에서, 각각의 주파수에서, 톤은 5-dB 오름차순 증분으로 10 내지 80dB SPL에서 제시된다. 일부 실시형태에서, DPOAE는 외유모세포 기능을 평가하므로, 전형적으로 왜곡 곱 방출 응답(distortion product emission response)의 진폭으로서 측정되는 응답 강도의 역치상 평가로서 사용된다. 일부 실시형태에서, 3개의 테스트 주파수 모두가 사용된다. 일부 실시형태에서, 테스트된 각 주파수에 대해 신뢰할 수 있는 왜곡 곱 응답을 얻을 수 없을 수 있으며, 이러한 경우 분석이 적절하게 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술에 의한 치료는 본 명세서에 기재된 기술로 치료하기 전에 수행된 검사와 비교할 때 또는 대조군 집단과 비교할 때 대상체의 BPOAE 평가를 개선시킨다.

[0839] *종양 크기 및/또는 맥관구조를 감소시키기 위한 대상체의 치료*

[0840] 일부 실시형태에서, 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환(예컨대, 청신경종, 예컨대, VS)을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체는 영상화 기반 기술을 통해서 분석된 치료 기능성을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법을 이용한 개체의 치료 효능은 방사선촬영 방법을 사용해서 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 방사선촬영 방법은 컴퓨터 단층촬영(CT)(컴퓨터 단층 촬영(CAT) 스캔으로도 알려짐), X-선, 자기 공명 영상(MRI), 3-차원 유체-감쇠역전회복(3D-FLAIR) MRI, 양전자 방출 단층촬영(PET) 및/또는 PET-CT 스캔을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합할 수 있는 추가의 방사선 사진술 및 방법은 당업계에 공지되어 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술에 의한 치료는 본 명세서에 기재된 기술로 치료하기 전에 수행된 검사와 비교할 때 또는 대조군 집단과 비교할 때 대상체의 영상 기반 평가를 개선시킨다.

[0841] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 대상체의 치료(들)는 방사선 사진술에 의해 측정된 바와 같은 VS 크기의 감소와 연관된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 대상체의 치료(들)는 방사선 사진술에 의해 측정된 바와 같은 VS 크기의 정체와 연관된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 대상체의 치료(들)는 방사선 사진술에 의해 측정된 바와 같은 VS 크기 성장의 둔화와 연관된다.

[0842] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 대상체의 치료(들)는 3-차원 유체-감쇠역전회복(3D-FLAIR) MRI 상에서 유체의 감소된 신호 강도와 연관된다. 소정의 실시형태에서, VS를 가진 환자에서의 청력손실과 3D FLAIR 이미지 상의 더 높은 달팽이관 신호 사이에 상관관계가 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 대상체의 치료(들)는 VS를 가진 대상체에서 FLAIR 이미지 상에서의 증강형 달팽이관 신호와 연관된 외림프 공간에서 단백질의 농도를 감소시킨다.

[0843] *신경학적 기능을 개선시키기 위한 대상체의 치료*

[0844] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 대상체의 치료(들)는 신경학적 기능의 개선과 연관된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 대상체의 치료(들)는 종양 부종을 경감시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 대상체의 치료(들)는 개체에서 종양 맥관구조를 일시적으로 그리고/또는 안정적으로 정규화시킨다.

[0845] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 대상체의 치료(들)는 언어 이해의 개선 및/또는 회복과 연관된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 대상체의 치료(들)는 어음 이해의 곤란성의

환자 인지 감소와 연관된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술을 사용한 대상체의 치료(들)는 개체의 보고된 삶의 질의 개선 및/또는 회복과 연관된다.

[0846] *질환 상태를 특성규명하는 방법*

[0847] 특히, 본 개시내용은 대상체의 질환 상태, 예컨대, VS를 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 특성규명하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 질환 상태는 유전자의 돌연변이의 존재(또는 부재)를 결정함으로써 특성규명될 수 있다. 용어 "유전자의 돌연변이"는 공통 기능성 단백질과 비교해서 하나 이상의 아미노산의 결실, 하나 이상의 아미노산 치환 및 하나 이상의 아미노산 삽입 중 하나 이상을 갖는 단백질의 생산을 초래하고/하거나 돌연변이를 갖지 않는 포유동물 세포의 인코딩된 단백질의 발현 수준과 비교해서, 포유동물 세포의 인코딩된 단백질의 발현 수준의 감소를 초래하는 공지된 공통 기능성 유전자의 변형을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 하나 이상의 아미노산(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 16, 17, 18, 19, 20개, 또는 그 초과의 아미노산)에 결실을 갖는 단백질의 생산을 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 유전자의 프레임시프트를 초래할 수 있다. 용어 "프레임시프트"는 코딩 서열의 리딩 프레임에서 시프트를 초래하는 코딩 서열에서의 임의의 돌연변이를 망라하는 것으로 당업계에 공지되어 있다. 일부 실시형태에서, 프레임시프트는 비기능성 단백질을 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 점 돌연변이는 넌센스 돌연변이(예컨대, 유전자의 엑손에서 미성숙 정지 코돈을 초래)일 수 있다. 넌센스 돌연변이는 (대응하는 공통 기능성 단백질과 비교하여) 기능적일 수도 있고 그렇지 않을 수도 있는 절단된 단백질의 생산을 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 mRNA 또는 단백질 또는 mRNA와 단백질 둘 다의 발현 손실(또는 수준 감소)을 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 공통 기능성 단백질과 비교하여 하나 이상의 생물학적 활성(기능)의 손실 또는 감소를 갖는 변경된 단백질의 생산을 초래할 수 있다.

[0848] 일부 실시형태에서, 돌연변이는 유전자에의 하나 이상의 뉴클레오타이드의 삽입이다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 유전자의 조절 및/또는 제어 서열, 예컨대, 코딩 서열이 아닌 유전자의 부분에 있다. 일부 실시형태에서, 조절 및/또는 제어 서열의 돌연변이는 프로모터 또는 인핸서 영역에 있을 수 있고 유전자의 적절한 전사를 방지하거나 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 단백질과 상호작용하는 것으로 알려진 공지된 이종성 유전자에 있다.

[0849] 유전자 mRNA 및/또는 단백질의 유전자형 분석 및/또는 발현 또는 활성 검출 방법은 당업계에 공지되어 있다(예컨대, 문헌[Ito et al., World J Otorhinolaryngol. 2013 May 28; 3(2): 26-34, 및 Roesch et al., Int J Mol Sci. 2018 Jan; 19(1): 209] 참조, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 일부 실시형태에서, mRNA 또는 단백질의 발현 수준은 직접적으로 검출될 수 있다(예를 들어, 단백질 검출, mRNA 검출 등). VEGF 발현 및/또는 활성을 직접적으로 검출하기 위해 사용될 수 있는 기술의 비제한적인 예는, 예컨대, 실시간 PCR, 정량적 실시간 PCR, 웨스턴 블로팅, 면역침강법, 면역조직화학, 질량 분광법 또는 면역형광법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 유전자 및/또는 단백질의 발현은 간접적으로(예컨대, 기능적 청력 검사, ABR, DPOAE 증을 통해) 검출될 수 있다.

[0850] 일부 실시형태에서, 조직 샘플(예컨대, 하나 이상의 내이 세포, 예컨대, 하나 이상의 유모세포 및/또는 하나 이상의 지지세포 포함)은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 제제(예컨대, 조성물, 예컨대, 작제물 및/또는 입자를 포함하는 조성물 등)의 투여 전후에 유모세포 및/또는 지지세포의 형태를 결정하기 위하여 형태학적 분석을 통해서 평가될 수 있다. 이러한 일부 실시형태에서, 표준 면역조직화학적 또는 조직학적 분석이 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포가 시험관 내 또는 생체 외에서 사용되는 경우, 추가의 면역세포화학적 또는 면역조직화학적 분석이 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 단백질 또는 전사물의 하나 이상의 검정(예컨대, 웨스턴 블롯, ELISA, 폴리머라제 연쇄 반응)은 대상체 또는 시험관 내 세포 집단으로부터의 하나 이상의 샘플에 대해 수행될 수 있다.

[0851] *청력손실, 이명, 현기증 및 증상 회복 평가*

[0852] 일부 실시형태에서, 청력 기능은 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법에 의한 치료 전, 후 및/또는 동안 청성뇌간반응 측정(ABR)을 사용해서 개체에서 결정된다. 일부 실시형태에서, 청력 기능은 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법에 의한 치료 전, 후 및/또는 동안 변조이음향방사(DPOAE)를 측정함으로써 개체에서 결정된다. 이러한 일부 실시형태에서, 측정은 대상체의 한쪽 귀 또는 양쪽 귀로부터 취해진다 이러한 일부 실시형태에서, 기록치는 동일한 대상체에 대한 이전의 기록치 및/또는 예컨대, 정상 청력으로 정의되는 허용 가능한 청력 범위에 대해서 청력손실을 정의하는 데 사용되는 이러한 반응 측정에 대한 기지의 역치와 비교된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 임의의 치료를 받기 전에 기록된 ABR 및/또는 DPOAE 측정치를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서

에 기재된 하나 이상의 기술로 치료된 대상체는 치료 전과 비교하여 치료 후 ABR 및/또는 DPOAE 측정치에 대한 개선을 가질 것이다. 일부 실시형태에서, ABR 및/또는 DPOAE 측정은 치료가 투여된 후 그리고 치료 후 정기적인 추적조사 간격으로 취해진다.

[0853] 일부 실시형태에서, 청력 기능은 음성 패턴 인식을 사용하여 결정되거나 또는 언어치료사에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 청력 기능은 순음 검사에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 청력 기능은 골전도 검사에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 청력 기능은 음향 반사 검사에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서 청력 기능은 고막운동성검사에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 청력 기능은 당업계에 공지된 청력 분석의 임의의 조합에 의해 결정된다. 이러한 일부 실시형태에서, 측정은 전체적으로 그리고/또는 대상체의 한쪽 귀 또는 양쪽 귀로부터 취해진다. 이러한 일부 실시형태에서, 기록치 및/또는 전문적인 분석은 동일한 대상체에 대한 이전의 기록치 및/또는 분석 및/또는, 예컨대, 정상 청력으로 정의되는 허용 가능한 청력 범위에 대해서 청력손실을 정의하는 데 사용되는 이러한 반응 측정에 대한 기지의 역치와 비교된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 임의의 치료를 받기 전에 수행된 음성 패턴 인식, 순음 검사, 골전도 검사, 음향 반사 검사 및/또는 고막운동성검사 측정 및/또는 분석을 갖는다. 일부 실시형태에서 본 명세서에 기재된 하나 이상의 기술로 치료된 대상체는 치료 전과 비교하여 치료 후에 음성 패턴 인식, 순음 검사, 골전도 검사, 음향 반사 검사 및/또는 고막운동성검사 측정치에 대한 개선을 가질 것이다. 일부 실시형태에서, 음성 패턴 인식, 순음 검사, 골전도 검사, 음향 반사 검사 및/또는 고막운동성검사 측정은 치료가 투여된 후 그리고 치료 후 정기적인 추적조사 간격으로 취해진다.

[0854] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 임의의 방법은 행동 청력검사 평가를 포함한다. 일부 실시형태에서, 행동 청력검사 평가는 적절한 마스킹과 함께 공기 및 골 곡선을 사용한 순음 청력검사, 어음 청력검사, 고요 속 단어 또는 소음 속 단어를 포함한다. 일부 실시형태에서, 행동 청력검사 평가는 청성 뇌간 반응 검사에 의한 전기생리학적 청력검사를 포함한다. 일부 실시형태에서, 행동 청력검사 평가는 표준화된 설문지를 포함한다: HHIA: 성인용 청각장애인 목록, DHI: 현기증 장애 목록, THI: 이명 장애 목록, PANQOL: 범 청신경초종 삶의 질(QoL).

[0855] 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 안전성 및 효능은 혈액학, 임상 화학 및/또는 소변검사 파라미터뿐만 아니라, 귀, 전방 및 전신 부작용의 평가에 의해 모니터링될 수 있다. 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 평가될 추가의 파라미터는 혈중 VEGF 단백질 수준 및 귀 면봉, 비강 면봉, 타액 및 혈액 중 작제물 DNA을 포함할 것이다. 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 캡시드 및 트랜스진 산물에 대한 잠재적인 체액성 면역 반응의 평가를 위해 혈액이 또한 수집될 수 있다.

[0856] ABR 검사는 동물의 달팽이관, 달팽이관 신경 및 뇌간이 각 소리 자극에 대해서 반응하는지의 여부를 측정하고, 종종 귀 건강의 척도로서 사용된다. 이 동일한 기본 검사는 통상 병원에서 신생아 인간의 청력을 검사하는 데 사용되고 실험실 동물에 사용되는 표준 청력 검사이다. 일부 실시형태에서, ABR 검사는 운동 및 근육 아티팩트를 최소화하고 측정 전극의 배치를 돕기 위하여 IP 용량의 케타민/자일라진 마취제를 마우스에게 주사하는 것을 수반한다. 일부 실시형태에서, ABR 검사(DPOAE와 동시에 그리고 양쪽 귀에서 수행될 때)는 완료하는 데 대략 45분이 걸리므로, 부스터 용량의 마취제가 종종 필요로 된다. 일부 실시형태에서, 초기 용량의 마취제는 케타민(100 mg/kg) 및 자일라진(10 mg/kg) IP 및 필요에 따라서, 원래의 케타민 용량의 ¼ 내지 ½로 이루어진 케타민 단독 부스터로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 자일라진의 어떠한 재투여도 수의사의 추천에 기초하여 수행되지 않는다. 일부 실시형태에서, 피부 표면을 통한 경피 기록 전극은 3개의 표준 위치에(귀 사이에서 등거리인 두개골 정점에, 검사-귀 상의 귓바퀴 뒤의 유양 돌기 위에, 그리고 접지 전극용의 반대쪽 귀에 대한 귓바퀴 뒤의 유양 돌기 위에) 배치된다. 일부 실시형태에서, 자극은 오름차순 5-dB 단계로 10 내지 80 dB SPL에서 저(8 kHz), 중(16 kHz) 및 고(32 kHz) 주파수 순음 펍 자극(pure tone pip stimuli)(0.1 ms 상승 하강, 1.5 ms 지속 시간)으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 자극은 30/sec의 속도로 제시될 것이고, 512 아티팩트-없는 평균치가 각 자극 수준에서 획득된다. 일부 실시형태에서, ABR은 그룹에 따라서, 2 내지 3개의 개별 시점에서 수집되었고; 기준선 및 말기 4 내지 6주에 동물의 하위집합도 수술 후 3주에 검사하였다. 일부 실시형태에서, 동물의 뇌간이 안정적으로 처리할 수 있는 각각의 자극 주파수의 최저 강도(역치)를 측정하는 것에 부가해서, 역치상(suprathreshold) 자극에 반응하는 파 I의 진폭은 달팽이관 유모세포에서부터 청신경으로의 정보의 구심성 흐름의 온전성을 평가하기 위하여 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, ABR 역치는 동물의 귀가 통과하고 뇌간에 의해 처리되는 가장 낮은 수준의 소리에 대한 중요한 정보를 제공할 수 있으며, ABR 파 I의 진폭에서 역치상 반응은 내유모세포의 기저부와 청신경 수상돌기 사이의 리본 시냅스 연결의 무결성에 대한 프록시로서 점점 더 많이 사용되었다.

[0857] DPOAE는 달팽이관 외유모세포의 움직임에 의해 생성되는 소리이고, 트랜스듀서 및 마이크 조합을 사용하여 외이

도에서 비침습적으로 측정된다. 일부 실시형태에서, 유발된 DPOAE의 크기는 외유모세포 기능의 유용한 척도이다. 이 동일한 기본 검사는 또한 통상 병원에서 신생아 인간의 청력을 검사하는 데 사용되고, 이것은 실험실 동물에 사용되는 표준 청력 검사이다. 일부 실시형태에서, 2개의 기본 톤(f1 및 f2)은 자극 및 왜곡 주파수에서 달팽이관 유체의 압력 변화를 유발하는 기계적 진동을 생성하는 귀에 제공된다. 일부 실시형태에서, 이들 압력 변화는 귀를 반대로 구동하여 중이를 활성화시킨 다음 고막을 활성화시켜 외이도에서 소리를 생성한다. 일부 실시형태에서, DPOAE는 ABR에서 사용되는 동일한 검사 주파수(8, 16, 32 kHz)에서 그리고 ABR에 대한 마취하에 수집된다. 일부 실시형태에서, f2는 8, 16 및 32 kHz에서 집중되는 한편 f1=f2*0.8 + 10 dB이다. 일부 실시형태에서, 각각의 주파수에서, 톤은 5-dB 오름차순 증분으로 10 내지 80dB SPL에서 제시된다. 일부 실시형태에서, DPOAE는 외유모세포 기능을 평가하므로, 전형적으로 왜곡 곱 방출 응답의 진폭으로서 측정되는 응답 강도의 역치상 평가로서 사용된다. 일부 실시형태에서, 3개의 테스트 주파수 모두가 사용된다. 일부 실시형태에서, 테스트된 각 주파수에 대해 신뢰할 수 있는 왜곡 곱 응답을 얻을 수 없을 수 있으며, 이러한 경우 분석이 적절하게 수행될 수 있다.

[0858] *종양 크기 및 맥관구조의 평가*

[0859] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법을 사용한 개체의 치료 효능은 방사선촬영 방법을 사용해서 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 방사선촬영 방법은 컴퓨터 단층촬영(CT)(컴퓨터 단층 촬영(CAT) 스캔으로도 알려짐), X-선, 자기 공명 영상(MRI), 3-차원 유체-감쇠역전회복 (3D-FLAIR) MRI, 양전자 방출 단층촬영(PET) 및/또는 PET-CT 스캔을 포함할 수 있다. 적합할 수 있는 추가의 방사선 사진술 및 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[0860] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및/또는 조성물을 사용한 개체의 치료는 방사선 사진술에 의해 측정된 바와 같은 VS 크기의 감소와 연관된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및/또는 조성물을 사용한 개체의 치료는 방사선 사진술에 의해 측정된 바와 같은 VS 크기의 정체와 연관된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및/또는 조성물을 사용한 개체의 치료는 방사선 사진술에 의해 측정된 바와 같은 VS 크기 성장의 둔화와 연관된다.

[0861] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및/또는 조성물을 사용한 개체의 치료는 3-차원 유체-감쇠역전회복(3D-FLAIR) MRI 상에서 유체의 감소된 신호 강도와 연관된다. 소정의 실시형태에서, VS를 가진 환자에서의 청력손실과 3D FLAIR 이미지 상의 더 높은 달팽이관 신호 사이에 상관관계가 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및/또는 조성물은 VS를 가진 대상체에서 FLAIR 이미지 상에서의 증강형 달팽이관 신호와 연관된 외림프 공간에서 단백질의 농도를 감소시킨다.

[0862] *신경학적 기능의 평가*

[0863] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및/또는 조성물을 사용한 개체의 치료는 신경학적 기능의 개선과 연관된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및/또는 조성물을 사용한 개체의 치료는 종양 부종을 경감시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및/또는 조성물을 사용한 개체의 치료는 개체에서 종양 맥관구조를 일시적으로 그리고/또는 안정적으로 정규화시킨다.

[0864] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및/또는 조성물을 사용한 개체의 치료는 언어 이해의 개선 및/또는 회복과 연관된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및/또는 조성물을 사용한 개체의 치료는 어음 이해의 곤란성의 환자 인지 감소와 연관된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및/또는 조성물을 사용한 개체의 치료는 개체의 보고된 삶의 질의 개선 및/또는 회복과 연관된다.

[0865] *생물학적 샘플의 항-VEGF 단백질 농도의 평가*

[0866] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 본 명세서에 기재된 조성물로 처리 전, 동안 및/또는 후에 개체로부터의 하나 이상의 생물학적 샘플에서 항-VEGF 단백질 농도를 평가하는 단계를 포함한다.

[0867] 이들 방법의 일부 실시형태에서, 치료, 예컨대, 본 명세서에 기재된 조성물의 1회 또는 2회 이상의 투여 후, 항-VEGF 단백질의 발현 증가가 있다. 일부 실시형태에서, 대조군 수준과 비교할 때, 예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 작제물(들)을 포함하는 조성물의 도입 전의 항-VEGF 단백질의 발현 수준과 비교해서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 활성 항-VEGF 단백질의 발현 증가가 있다.

[0868] 표적 RNA 및/또는 단백질의 발현 및/또는 활성을 검출하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 일부 실시형태에서, 내이 세포 표적 단백질의 발현 수준은 (예컨대, 내이 세포 표적 단백질 또는 표적 mRNA를 검출함으로써) 직접적

으로 검출될 수 있다. 표적 RNA 또는 단백질의 발현 및/또는 활성을 직접 검출하는 데 사용될 수 있는 기술의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 실시간 PCR, 웨스턴 블로팅, 면역침강법, 면역조직화학, 질량 분광법, 또는 면역형광법. 일부 실시형태에서, 내이 세포 표적 단백질의 발현은 (예컨대, 기능적 청력 검사를 통해서) 간접적으로 검출될 수 있다.

[0869] 일부 실시형태에서, rAAV 입자의 생체분포 및/또는 발산(shedding) 분석이 수행된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서는, 예컨대, 항-VEGF 단백질을 발현하기 위하여 cDNA를 전달하기 위한 rAAV-항VEGF 복제-결함성, rAAV 입자를 포함하는 조성물이 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV 입자는 VS를 가지거나 또는 VS를 발병할 위험이 있는 대상체, 예컨대, 인간, 예컨대, 환자를 치료하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 달팽이관내 경로를 통해서 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 (예컨대, 벡터 게놈 qPCR 분석에 의해 측정된 바와 같은) 본 명세서에 기재된 rAAV 입자의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 신체의 국소화된 영역에 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 신체의 국소화된 영역, 예컨대, 달팽이관 및/또는 외림프에서 작제물 서열의 검출 간으한 서열을 초래한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은, 제한된 혈관 확산 및 전신 노출을 초래할 것으로 예상된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 비-달팽이관 조직 또는 유체 구획, 예컨대, 간, 비장, 림프절, 뇌간, 청각 피질, 혈청 및/또는 CSF에서가 아니라, 달팽이관에서 더 높은 수준의 작제물 서열을 초래한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 수집된 비-달팽이관 조직 및 체액에서 작제물 서열의 더 낮지만 검출 가능한 수준을 초래한다. 일부 실시형태에서, 비-달팽이관 조직에서 작제물 서열의 발현은 치료적으로 관련되지 않은 수준이다. 일부 실시형태에서, 작제물 서열의 수준은 일반적으로 전체적으로 6개월까지 감소되었다. 일부 실시형태에서, 작제물 서열의 수준은, 예컨대, 본 명세서에 개시된 조성물의 달팽이관 내 투여 후 1개월과 같이 혈액 샘플에서 시간 경과에 따라 감소한다.

[0870] 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 생체분포 및 발산을 위한 관련 유체(예컨대, 혈액, 혈청, 소변, 타액, 비강 및 귀 면봉 및 CSF 유체)가 수집 및/또는 평가된다. 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 비표적 조직이 수집 및/또는 평가된다. 일부 실시형태에서, 캡시드 변이체는 향성을 결정할 것으로 예상된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 캡시드 변이체, 예컨대, AAVAnc80 캡시드 변이체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 예컨대, 동일한 입자 제형으로 그리고/또는 동등하거나 더 낮은 입자 용량으로 동일한 투여 경로를 통한 캡시드 변이체를 포함하는 본 명세서에 개시된 조성물의 전달은, 생체분포 및 발산 패턴의 차이를 초래할 것으로 예상되지 않는다.

[0871] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF는, 약 5×10(12) 총 vg/달팽이관 미만의 수준에서 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF는 약 5×10^{13} vg/mL 미만의 수준으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물의 용량은, 예컨대, 부피 및 rAAV 입자 농도의 제한의 기능이다.

[0872] 이와 대조적으로, rAAV 입자를 사용하는 임상 시험은, 일부 경우에, 6개월 미만의 더 어린 참가자에게 전신 투여 경로를 통해 1×10^{14} vg/kg 초과를 전달한다(AveXis 2019, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0873] 상대적으로 낮은 용량의 rAAV 입자를 사용한 다른 국소 전달은 표적 영역을 넘어 광범위한 생체 분포, 예컨대, 전신 또는 광범위한 rAAV 입자 발산(배설/분비; 일반적으로 qPCR과 같은 방법을 통해 기본 구조 DNA 농도 측정)을 보고하지 않았다. 예를 들어, 안구 표적 영역(특히 입자 주입된 눈의 시신경, 시신경교차, 비장 및 간, 그리고 산발적으로 연구 동물의 림프절)을 넘어선 낮은 수준의 분포가 7.5x 10^{11} vg/눈의 용량으로 양측으로 전달된 Luxturna®에 대해 보고되었다. 유사하게는, 3상 임상 시험에서, rAAV 입자는 참가자의 45%의 눈물에서 일시적으로 그리고 낮은 수준으로 흘렀고; 1.5×10^{11} vg/눈의 용량으로 양측으로 전달된 Luxturna®의 망막하 투여 직후 며칠 동안 참가자의 10%의 혈청(전혈 아님) 샘플에서 또한 낮은 수준으로 검출되었다(Russell 2017; Spark Therapeutics 2017, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0874] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 임의의 방법은, 예컨대, 검증된 qPCR 방법을 사용해서 달팽이관으로의 편측성 투여 후 소정 시간 과정에 걸쳐서 혈액(예컨대, 혈청 및 전혈)에서 rAAV 입자 서열의 분포를 평가하는 단계를 포함한다. 추가의 시편(specimen)(예를 들어, 외이도 면봉, 비강 면봉, 타액 및 소변)은 대상체로부터의 발산 평가를 위해 수집될 것이다. 일부 실시형태에서, 시편은 적어도 3개의 연속적인 음성 샘플이 얻어질 때까지 대상체로부터 수집된다.

[0875] 일부 실시형태에서, VS 연관 청력손실과 상관이 있는 단백질은 본 명세서에 기재된 조성물 및/또는 방법으로 치료 전, 동안 및/또는 후에 측정된다. 소정의 실시형태에서, 이러한 VS 연관 청력손실 연관 단백질은 다음을 포함한다: μ-크리스탈린(CRYM), 저밀도 지단백 수용체-관련 단백질 2(LRP2), 면역글로불린(Ig) γ-4 사슬 C 영역, Ig κ-사슬 C 영역, 보체 C3, 면역글로불린 중쇄 상수 γ 3, 및/또는 케모카인 수용체-4(CXCR4).

[0876] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 및/또는 입자에 대한 면역원성이 측정된다. 전신 적용에 비해서 상대적으로 저용량으로 국소 부위에 전달된 AAV 캡시드 및/또는 입자에 대한 면역원성은 일반적으로 특정 패턴의 면역 반응을 나타내지 않았고; 중요하게는, 체액 및 세포-매개 면역학적 모니터링을 통해(예컨대, 각각 효소결합면역흡착제검정법[ELISA]/중화항체[NAb] 및 효소결합면역흡착점적[ELISPOT] 검정을 통해) 관찰된 반응은 주로 일부 면역학적 보호를 제공하는 투여 경로(들)(ROA)(예컨대, 뇌로의 직접 투여)에 대해서 임상적 상관 관계가 없었다.

[0877] 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 예컨대, 비특허 달팽이관 수관을 가진 종(예컨대, NHP 및 인간)에서의 달팽이관 내 ROA는 유사한 보호 수준을 제공할 것으로 예상된다. 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF의 투여 3일 전에 시작하여 대략 17일 동안 면역조절 요법, 예컨대, 전신 경구 코르티코스테로이드의 짧은 수술 전후 과정을 받을 것이다. 일부 실시형태에서, 면역조절 요법은 외과적 투여 절차와 관련된 염증을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 면역조절 요법은 또한 캡시드(예를 들어, AAVAnc80) 또는 기본 작제물(예를 들어, 트랜스진 산물, 예컨대, 항-VEGF 단백질)에 대한 면역 반응에 대한 가능성을 추가로 감소시킬 수 있다.

[0878] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 임의의 방법은 본 명세서에 개시된 조성물의 투여에 반응하여 체액성 면역력(예컨대, 항체 반응)을 평가하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 예컨대, 달팽이관 내 ROA를 통해 전달될 때 본 명세서에 개시된 조성물의 형질도입에 대한, 혈청 NAb 수준에 의해 측정된 기존의 면역력의 효과가 평가된다. 일부 실시형태에서, 기존의 NAb 수준은 달팽이관 내 투여 경로에 의해 전달된 AAV 입자의 형질도입을 저해하지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 임의의 방법은 AAV 캡시드 및/또는 트랜스진 산물(예컨대, 분비된 단백질) 둘 다에 대한 잠재적인 전신 체액 반응에 대해 혈청을 평가하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 전신 체액 반응의 평가에 반응하여, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF의 양측 달팽이관 내 투여를 위한 치료 간격이 개발될 수 있다.

[0879] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 임의의 방법은, 예컨대, 국재화된 투여 경로(ROA), 예컨대, 달팽이관 내 투여를 통해 전달된 rAAV 입자로부터의 AAV 입자, 캡시드 및/또는 작제물(예, 기본 트랜스진) 산물에 대한 세포독성 T 세포 반응을 초래하지 않는다. 예를 들어, Luxturna®에 대한 표지화는 대상체가 임상적으로 유의한 세포독성 T 세포 반응을 갖지 않음을 명시하고(Spark Therapeutics 2017, 전체 내용이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨); 단리된 양성 인터페론-감마(IFN-감마) ELISPOT 검정 결과는 임상 개발 프로그램 동안 얻어지지 않았지만(Bennett 2012, 전체 내용이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 이러한 단리된 결과의 유의성은 미지인데, 이는 임상적 염증 반응이 관찰되지 않았고 용량 제한 독성이 임상 프로그램에서 보이지 않았기 때문이다.

[0880] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 조성물 또는 조성물의 생성물의 약동학이 측정되고 수집된다. 소정의 실시형태에서, 항-VEGF 단백질이 분비되고; 종래 기술은 시간 경과에 따라서 고용량으로(2 내지 3주마다 5 내지 15 mg/kg) 전신 전달되는 경우, 고용량의 전신 항-VEGF 단백질을 고혈압, 단백뇨, 상승된 간 효소, 동맥 혈전색전증 사건, 정맥 혈전색전증 사건, 출혈, 및 수술 및 상처 치유 합병증과 연관되는 것으로 기재하였다. 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 국소적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물의 국소 전달은 임의의 하나 이상의 유해한 비표적 효과의 가능성의 감소를 초래한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물의 국소 전달은 임의의 유해한 비표적 효과를 초래하지 않는다. 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 혈청 내 VEGF 단백질(예컨대, 전기화학발광면역검정법(electrochemiluminescence assay)을 사용함), 활력 징후, 소변검사 및/또는 임상화학을 모니터링함으로써 추적 검사된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물이 투여된 대상체의 모니터링은 임의의 비표적 효과의 조기 개입 및/또는 최소화를 허용한다.

[0881] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물의 투여 후, 혈청은 VEGF 단백질 측정을 위하여 수집되고 분석될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 측정은 조성물 투여 전(기준선), 투여 후 2주, 및 적절한 지속기간(예컨대, 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 또는 5년 초과) 동안 매월 일어날 수 있다. 일부 실시형태에서, VEGF 단백질은 기준선에서, 또는 비히클 또는 본 명세서에 기재된 저용량의 rAAV-VEGF 입자의 달팽이관 내 전달을 받은 개체에서 투여후 임의의 시점에서 개체의 혈청에서 검출되지 않을 것이다.

[0882] 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 방법은 (예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 전기화

학발광면역검정법)을 이용하는 항-VEGF 단백질의 존재에 대해서 혈청의 수집 및/또는 평가를 포함한다.

[0883] 생산 방법

[0884] AAV 시스템은 일반적으로 당업계에 잘 알려져 있다(예컨대, 문헌[Kelleher and Vos, Biotechniques, 17(6):1110-17 (1994); Cotten et al., P.N.A.S. U.S.A., 89(13):6094-98 (1992); Curiel, Nat Immun, 13(2-3):141-64 (1994); Muzyczka, Curr Top Microbiol Immunol, 158:97-129 (1992); 및 Asokan A, et al., Mol. Ther., 20(4):699-708 (2012)] 참조, 이들의 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다). AAV 작제물을 생성하고 이용하는 방법은, 예를 들어, 미국 특허 제5,139,941호, 제4,797,368호 및 PCT 출원 US2019/060328에 기재되어 있고, 이들의 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0885] 바이러스 작제물을 얻기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, AAV 작제물을 생산하기 위하여, 방법은 전형적으로 AAV 캡시드 단백질 또는 이의 단편을 인코딩하는 핵산 서열; 기능성 rep 유전자; AAV 역위 말단 반복부(ITR) 및 코딩 서열을 포함하는 재조합 AAV 작제물; 및/또는 재조합 AAV 작제물의 AAV 캡시드 단백질로의 패키징을 허용하기에 충분한 헬퍼 기능을 함유하는 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다.

[0886] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드에 AAV 작제물을 패키징하기 위해 숙주 세포에서 배양될 성분은 숙주 세포에 트랜스로 제공될 수 있다. 대안적으로, 임의의 하나 이상의 성분(예컨대, 재조합 AAV 작제물, rep 서열, cap 서열 및/또는 헬퍼 기능)은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 하나 이상의 이러한 성분을 함유하도록 조작된 안정적인 숙주 세포에 의해 제공될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 안정적인 숙주 세포는 유도성 프로모터의 제어하에 이러한 성분(들)을 함유한다. 일부 실시형태에서, 이러한 성분(들)은 구성적 프로모터의 제어하에 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 선택된 안정적인 숙주 세포는 구성적 프로모터의 제어하에 선택된 성분(들) 및 하나 이상의 유도성 프로모터의 제어하에 다른 선택된 성분(들)을 함유할 수 있다. 예를 들어, (구성적 프로모터의 제어하에 E1 헬퍼 기능을 함유하는) HEK293 세포로부터 유래되지만 유도성 프로모터의 제어하에 rep 및/또는 cap 단백질을 함유하는 안정적인 숙주 세포가 생성될 수 있다. 다른 안정적인 숙주 세포는 통상적인 방법을 사용하여 당업자에 의해 생성될 수 있다.

[0887] 재조합 AAV 작제물, rep 서열, cap 서열 및 본 개시내용의 AAV를 생산하는 데 필요한 헬퍼 기능은 임의의 적절한 유전 요소(예를 들어, 작제물)를 사용하여 패키징 숙주 세포에 전달될 수 있다. 선택된 유전 요소는 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해, 예컨대, 핵산 조작에 숙련된 자에게 전달될 수 있으며 유전 공학, 재조합 공학 및 합성 기술을 포함한다(예컨대, 문헌[Sambrook et al, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y.] 참조, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 유사하게, AAV 입자를 생성하는 방법은 잘 알려져 있고 임의의 적합한 방법이 본 개시내용과 함께 사용될 수 있다(예컨대, 문헌[K. Fisher et al, J. Virol., 70:520-532 (1993)] 및 미국 특허 제5,478,745호 참조, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0888] 일부 실시형태에서, 재조합 AAV는 삼중 형질주입 방법을 사용하여 생산될 수 있다(예컨대, 미국 특허 제6,001,650호에 기재된 바와 같음, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 일부 실시형태에서, 재조합 AAV는 AAV 입자, AAV 헬퍼 기능 작제물, 및 보조 기능 작제물에 패키징될 재조합 AAV 작제물(코딩 서열 포함)을 숙주 세포에 형질주입함으로써 생산된다. AAV 헬퍼 기능 작제물은 생산적 AAV 복제 및 캡슐화를 위하여 트랜스로 기능하는 "AAV 헬퍼 기능" 서열(즉, rep 및 cap)을 인코딩한다. 일부 실시형태에서, AAV 헬퍼 기능 작제물은 임의의 검출 가능한 야생형 AAV 입자(즉, 기능성 rep 및 cap 유전자를 함유하는 AAV 입자)를 생성하는 일 없이 효율적인 AAV 작제물 생산을 지원한다. 본 개시내용과 함께 사용하기에 적합한 작제물의 비제한적인 예는 pHLP19(예컨대, 미국 특허 제6,001,650호 참조, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨) 및 pRep6cap6 작제물(예컨대, 미국 특허 제6,156,303호 참조, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)을 포함한다. 보조 기능 작제물은 비-AAV 유래 바이러스 및/또는 AAV가 복제에 의존하는 세포 기능(즉, "보조 기능")에 대해서 뉴클레오타이드 서열을 인코딩한다. 보조 기능은, 제한 없이, AAV 유전자 전사, 병상 특이적 AAV mRNA 스플라이싱, AAV DNA 복제, cap 발현 산물의 합성, 및 AAV 캡시드 조립의 활성화와 연루된 이들 모이어티를 비롯하여, AAV 복제에 요구되는 기능을 포함할 수 있다. 바이러스-기반 보조 기능은 임의의 공지된 헬퍼 바이러스, 예컨대, 아데노바이러스, 헤르페스바이러스(기타 다른 단순포진 바이러스 유형-1), 및 백시니아 바이러스로부터 유래될 수 있다.

[0889] 대상체에게 전달하는 데 적합한 AAV 바이러스 작제물을 생성하고 단리시키는 추가의 방법은, 예컨대, 미국 특허 제7,790,449호; 미국 특허 제7,282,199호; WO 2003/042397; WO 2005/033321, WO 2006/110689; 및 미국 특허 제7,588,772호에 기재되어 있고, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다. 하나의 시스템에서, 생산자 세포주는 ITR에 의해 측접된 코딩 서열을 인코딩하는 작제물 및 rep 및 cap을 인코딩하는 작제물(들)로 일

시적으로 형질주입된다. 또 다른 시스템에서, rep 및 cap을 안정적으로 공급하는 패키징 세포주는 ITR에 의해 측접된 코딩 서열을 인코딩하는 작제물로 일시적으로 형질주입된다. 이들 시스템의 각각에서, AAV 입자는 헬퍼 아데노바이러스 또는 헤르페스바이러스에 의한 감염에 반응해서 생성되고, AAV는 오염 바이러스로부터 분리된다. 기타 시스템은 AAV를 회수하기 위하여 헬퍼 바이러스를 이용한 감염을 필요로 하지 않는다-- 헬퍼 기능(예컨대, 아데노바이러스 E1, E2a, VA 및 E4 또는 헤르페스바이러스 UL5, UL8, UL52, 및 UL29, 및 헤르페스바이러스 폴리머라제)은 또한 시스템에 의해 트랜스로 공급된다. 이러한 시스템에서, 헬퍼 기능은 헬퍼 기능을 인코딩하는 작제물로 세포에 일시적 형질주입에 의해 공급될 수 있거나, 또는 세포는 헬퍼 기능을 인코딩하는 유전자를 안정적으로 함유하도록 조작될 수 있는데, 이의 발현은 전사 또는 전사후 수준에서 제어될 수 있다.

[0890] 일부 실시형태에서, 정량화후 바이러스 작제물 역가가 결정된다. 일부 실시형태에서, 역가는 정량적 PCR을 사용하여 결정된다. 소정의 실시형태에서, 작제물에 특이적인 TaqMan 프로브는 작제물 수준을 결정하는 데 사용된다. 소정의 실시형태에서, TaqMan 프로브는 서열번호 97로 표시되는 한편, 순방향 및 역방향 증폭 프라이머는 각각 서열번호 98 및 99에 의해 예시된다.

[0891] **작제물의 정량화를 위한 예시적인 TaqMan 프로브(서열번호 97)**

[0892] /56-FAM/TAATTCCAA/ZEN/CCAGCAGAGTCAGGGC/3IABkFQ/

[0893] **작제물의 정량화를 위한 예시적인 정방향 qPCR 프라이머(서열번호 98)**

[0894] GATACAGCTAGAGTCCTGATTGC

[0895] **작제물의 정량화를 위한 예시적인 역방향 qPCR 프라이머(서열번호 99)**

[0896] GATCTGCCAAGTACCTCACTATG

[0897] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 바이러스 작제물은 아데노-연관 바이러스(AAV) 작제물이다. AAV1, AAV2, AAV3(예컨대, AAV3B), AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11 및 AAV Anc80뿐만 아니라, 이들의 변이체를 포함하는 여러 AAV 혈청형이 특성규명되어 있다. 일부 실시형태에서, AAV 입자는 AAV2/6, AAV2/8, AAV2/9 또는 AAV2/Anc80 입자(예컨대, AAV6, AAV8, AAV9 또는 Anc80 캡시드, 및 AAV2 ITR을 가진 작제물)이다. 다른 AAV 입자 및 작제물은, 예컨대, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 문헌[Sharma et al., Brain Res Bull. 2010 Feb 15; 81(2-3): 273]에 기재되어 있다. 일반적으로, 임의의 AAV 입자는 본 명세서에 기재된 코딩 서열을 전달하기 위해 사용될 수 있다. 그러나, 혈청형은 상이한 향성을 가지며, 예컨대, 상이한 조직을 우선적으로 감염시킨다. 일부 실시형태에서, AAV 작제물은 자가-상보적 AAV 작제물이다.

[0898] 본 개시내용은, 특히, AAV-기반 작제물을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 이러한 방법은 숙주 세포의 사용을 포함한다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 포유동물 세포이다. 숙주 세포는 AAV 헬퍼 작제물, AAV 꼬마유전자 플라스미드, 보조 기능 작제물, 및/또는 재조합 AAV의 생산과 연관된 기타 수송 DNA의 수용체로서 사용될 수 있다. 이 용어는 형질주입된 원래의 세포의 자손을 포함한다. 따라서, 본 명세서에 사용된 바와 같은 "숙주 세포"는 외인성 DNA 서열로 형질주입된 세포를 지칭할 수 있다. 단일 부모 세포의 자손은 자연적, 우발적 또는 고의적 돌연변이로 인해 원래 부모와 형태학 또는 게놈 또는 전체 DNA 보체에서 반드시 완전히 동일하지 않을 수 있음을 이해한다.

[0899] 대상체에게 전달하기에 적합한 AAV 입자를 생성하고 단리시키기 위한 추가의 방법은, 예컨대, 미국 특허 제7,790,449호; 미국 특허 제7,282,199호; WO 2003/042397; WO 2005/033321, WO 2006/110689; 및 미국 특허 제7,588,772호(이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)에 기재되어 있다. 일 시스템에서, 생산자 세포주에는 rep 및 cap을 인코딩하는 작제물(들) 및 ITR이 측접하는 코딩 서열을 인코딩하는 작제물로 일시적으로 형질주입된다. 다른 시스템에서, rep 및 cap을 안정적으로 공급하는 세포주를 패키징하는 것은 ITR에 의해 측접된 코딩 서열을 인코딩하는 작제물로 일시적으로 형질주입된다. 이들 시스템의 각각에서, AAV 입자는 헬퍼 아데노바이러스 또는 헤르페스바이러스에 의한 감염에 반응하여 생산되고, AAV 입자는 오염 바이러스로부터 분리된다. 다른 시스템은 AAV 입자를 회수하기 위하여 헬퍼 바이러스를 이용한 감염을 필요로 하지 않는다-- 헬퍼 기능(즉, 아데노바이러스 E1, E2a, VA 및 E4 또는 헤르페스바이러스 UL5, UL8, UL52 및 UL29, 및 헤르페스바이러스 폴리머라제)은 또한 시스템에 의해 트랜스로 공급된다. 이러한 시스템에서, 헬퍼 기능은 헬퍼 기능을 인코딩하는 작제물로 세포에 일시적 형질주입에 의해 공급될 수 있거나, 또는 세포는 헬퍼 기능을 인코딩하는 유전자를 안정적으로 함유하도록 조작될 수 있는데, 이의 발현은 전사 또는 전사후 수준에서 제어될 수 있다.

[0900] 또 다른 시스템에서, ITR 및 rep/cap 유전자가 측접된 코딩 서열은 바큘로바이러스-기반 작제물에 의한 감염에 의해 곤충 숙주 세포에 도입된다. 이러한 생산 시스템은 당업계에 공지되어 있다(일반적으로, 예컨대, 문헌 [Zhang et al., 2009, Human Gene Therapy 20:922-929] 참조, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 이들 및 기타 AAV 생산 시스템을 제조하고 사용하는 방법은 또한 미국 특허 제5,139,941호; 제5,741,683호; 제6,057,152호; 제6,204,059호; 제6,268,213호; 제6,491,907호; 제6,660,514호; 제6,951,753호; 제7,094,604호; 제7,172,893호; 제7,201,898호; 제7,229,823호; 및 제7,439,065호에 기재되어 있으며, 이들의 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0901] 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF, 예컨대, AAV-항 VEGF 원료 의약품(DS)에 대해서 집중된 분석 시험 세트 및 보다 짧은 안정성 검사 프로토콜이 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF에 대한 DS 및 약물 제품(DP)은 매우 유사하며, 예컨대, 추가의 여과 단계 및 DS로부터의 DP 제조를 구성하는 바이알만 있다. 일부 실시형태에서, DP는 더 포괄적인 분석 검사 및 더 긴 안정성 검사 프로토콜을 거친다. 일부 실시형태에서, DS는 장기간 저장되지 않으며, 예컨대, DS는 DS로부터 DP 제조로 즉시 이동된다. 일부 실시형태에서, DS는, 예컨대, 충전/마무리 공정 전에 -65℃ 이하에서 보관된다.

[0902] 본 명세서에 개시된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF DS 및 DP의 안정성은, 예컨대, 외관, 벡터 게놈 역가(Vector Genome Titer)(ddPCR), 역가(Potency) 및/또는 생물부담(DS) 또는 멸균율(DP)을 포함하는 안정성을 나타내는 검정을 사용해서 평가된다. 일부 실시형태에서, 역가 검정은 일단 사양의 확립을 뒷받침하기에 충분한 데이터가 생성되면 사양을 포함한다. 일부 실시형태에서, DS 및 DP는 약 6주 동안 2 내지 8℃ 안정성에 놓일 것이다. 일부 실시형태에서, DS는 연장된 기간 동안 2 내지 8℃에서 저장되지 않는다. 일부 실시형태에서, DP는 목표 저장 온도(-65℃ 이하)에서 60개월 동안 저장된다. 일부 실시형태에서, DS는 약 12개월 동안 저장, 예컨대, 안정성에 놓인다.

[0903] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF의 역가 및 강도는, 검정, 예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 검정 매트릭스를 이용해서 평가된다. 일부 실시형태에서, 검정은 다수의 제품 특성을 평가하는 것을 포함하며, 제품 기능 활성, 일관성, 안정성을 평가하고/하거나 임의의 변경이 제조 공정에 도입된 후 비교 가능성의 증거를 제공하는 데 사용될 것이다. 일부 실시형태에서, ddPCR 역가 검정은 본 명세서에 개시된 조성물을 대상체에게 투여하기 전에 적합성에 대해 자격이 부여된다. 일부 실시형태에서, 항-VEGF 단백질의 발현은 시험관 내 포유동물 세포주에서 평가된다. 일부 실시형태에서, 단백질 발현은 여러 감염 다중도(MOI)에 걸쳐 평가되고 참조 표준과 비교된다. 일부 실시형태에서, 기능적 생물학적 검정이, 예컨대, 항-VEGF 활성을 결정하기 위해 상업적으로 입수 가능한 키트 및 공개된 방법을 포함하는 본 명세서에 개시된 방법에 사용된다. 일부 실시형태에서, 역가를 평가하는 기능적 생물학적 검정, 예컨대, 발현된 항-VEGF 단백질의 생물활성의 민감하고 정량적인 척도가 사용된다.

[0904] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 제조 방법이 이용된다. 일부 실시형태에서, 제조 방법은 rAAV 입자의 품질 속성에 영향을 미치거나 관련 연구의 해석에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

[0905] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 재조합 입자, 예컨대, rAAV-항VEGF를 포함하는데, 이는, 역위 말단 반복부(ITR) 서열을 제외하고, AAVAnc80 캡시드에 의해 캡슐화된, 두 성분, 예컨대, AAVAnc80 캡시드(Zinn 2015, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨) 및 3555개의 뉴클레오타이드의 단일-가닥 DNA 게놈을 포함한다(**도 6, 패널 (A)**에 의해 표시되고 서열번호 92로 표시되는 작제물의 예). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물, 예컨대, rAAV-항VEGF 입자는, 예컨대, VEGF를 저해하도록 임상적으로 사용되는 라니비주맙, 48 kDa 인간화 단클론성 Fab(전장 뮤린 항-인간 VEGF 단클론성 항체 A.4.6.1로부터 유래됨)를 발현한다.

[0906] **실시예**

[0907] 이하의 실험예를 참조하여 본 개시내용을 상세히 더욱 설명한다. 이들 예는 단지 예시의 목적으로 제공된 것이며, 달리 명시되지 않는 한 제한하고자 함은 아니다. 따라서, 본 개시내용은 어떠한 방식으로든 하기 예들로 제한되는 것으로 해석되어서는 안 되며, 오히려 본 명세서에 제공된 교시의 결과로서 명백해지는 임의의 그리고 모든 변형을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0908] 당업자라면, 선행하는 설명 및 다음의 실시예뿐만 아니라, 당업계에 공지된 것을 사용하여, 본 개시내용의 기술을 제조하고 사용할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0909] **실시예 1: 바이러스 작제물의 작제**

[0910] 본 실시예는, 본 명세서에 기재된 바와 같은, 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 예시적인 바이러스 작제물을 생성하는 설명을 제공한다. 당업자라면 유사한 작제물이 본 실시예에 따라서 제조될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다. 예를 들어, 단일, 이중 또는 다중 작제물 전략하에 포유동물, 영장류 또는 인간 유래 항-VEGF 단백질을 발현하는 rAAV 작제물이 생성될 수 있다. AAV 혈청형 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, rh8, rh10, rh39, rh43 및 Anc80은 각각 항-VEGF 단백질 작제물을 캡슐화하여 rAAV 입자를 형성하기 위하여 준비될 수 있다. 특히 rAAV 입자는 (i) 연쇄체화-트랜스스플라이싱 전략(concatemerization-transplicing strategy), (ii) 하이브리드 인트론-동종 재조합-트랜스스플라이싱 전략, (iii) 문헌[Pryadkina et al., Meth. Clin. Devel. 2:15009, 2015](이는 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)에 의해 요약된 바와 같은 엑손 동종 재조합 전략, 및 (iv) 단일 작제물 전략을 테스트하기 위하여 사용될 수 있다.

[0911] **실시예 1.1: rAAV-라니비주맙, rAAV-라니비주맙-PC 및 rAAV-베바시주맙-PC 작제물의 작제**

[0912] 본 실시예는 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV-라니비주맙, rAAV-라니비주맙-GFP, 및 rAAV-베바시주맙-PC 작제물을 생성하는 설명을 제공한다. 제1의 재조합적으로 생성된 작제물은 서열번호 90에 따른 서열을 가졌다. 이 작제물은 실시예 전체를 통해서 "rAAV-라니비주맙-PC 작제물"로 지칭된다. rAAV-라니비주맙-PC 작제물은 **도 6, 패널 (A)**에 나타낸 개략도로 표시되는 rAAV-V_H/V_L 작제물의 예시적인 실시형태이고, 라니비주맙을 인코딩하는 서열을 포함한다. 제2의 재조합적으로 생성된 작제물은 서열번호 91에 따른 서열을 가졌다. 이 작제물은 실시예 전체를 통해서 "rAAV-라니비주맙 작제물"로 지칭된다. rAAV-라니비주맙 작제물은 **도 6, 패널 (A)**에 나타낸 개략도로 표시되는 rAAV-V_H/V_L 작제물의 예시적인 실시형태이고, 라니비주맙을 인코딩하는 서열을 포함한다. 제3의 재조합적으로 생성된 작제물은 서열번호 106에 따른 서열을 가졌다. 이 작제물은 실시예 전체를 통해서 "rAAV-라니비주맙-GFP 작제물"로 지칭된다. rAAV-라니비주맙-GFP 작제물은 **도 6,** 패널 (B)에 나타낸 개략도로 표시되는 rAAV-ABGFP 작제물의 예시적인 실시형태이고, 라니비주맙을 인코딩하는 서열을 포함한다. 제4의 재조합적으로 생성된 작제물은 서열번호 93에 따른 서열을 갖는다. 이 작제물은 실시예 전체를 통해서 "rAAV-베바시주맙-PC 작제물"로 지칭된다. rAAV-베바시주맙-PC 작제물은 **도 6, 패널 (C)**에 나타낸 개략도로 표시되는 rAAV-AB 작제물의 예시적인 실시형태이고, 항-VEGF 단백질 베바시주맙을 인코딩하는 서열을 포함한다.

[0913] 위에서 기재된 바와 같은 소정의 작제물, AAV Rep 및 Cap 유전자를 가진 트랜스 플라스미드, 및 아데노바이러스 게놈으로부터의 필수 영역을 가진 헬퍼 플라스미드를 HEK293 세포에 공동-형질주입시켰다. 이어서, AAVAnc80 캡시드를 상기 rAAV 작제물로 생성하여 rAAVAnc80-라니비주맙, rAAVAnc80-라니비주맙-PC 및 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자를 형성하였다.

[0914] **실시예 1.2: rAAV-베바시주맙, rAAV-베바시주맙-GFP, rAAV-애플리버셉트-PC 및 rAAV-애플리버셉트 작제물의 작제**

[0915] 본 실시예는 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV-베바시주맙, rAAV-베바시주맙-GFP, rAAV-애플리버셉트-PC 및 rAAV-애플리버셉트 작제물을 생성하는 설명을 제공한다, 이. 하나의 작제물은 서열번호 94에 따른 서열을 갖는다. 이 작제물은, 실시예 전체를 통해서 "rAAV-베바시주맙 작제물"이다 rAAV-베바시주맙 작제물은 **도 6, 패널 (C)**에 나타낸 개략도로 표시되는 rAAV-AB 작제물의 예시적인 실시형태이고, 항-VEGF 단백질 베바시주맙을 인코딩하는 서열을 포함한다. 다른 작제물은 서열번호 107에 따른 서열을 갖는다. 이 작제물은 실시예 전체를 통해서 "rAAV-베바시주맙-GFP 작제물"로 지칭된다. rAAV-베바시주맙-GFP 작제물은 **도 6, 패널 (B)**에 나타낸 개략도로 표시되는 rAAV-ABGFP 작제물의 예시적인 실시형태이고, 항-VEGF 단백질 베바시주맙을 인코딩하는 서열을 포함한다. 다른 작제물은 서열번호 95에 따른 서열을 갖는다. 이 작제물은 실시예 전체를 통해서 "rAAV-애플리버셉트-PC 작제물"로 지칭된다. rAAV-애플리버셉트-PC 작제물은 **도 6, 패널 (D)**에 나타낸 개략도로 표시되는 rAAV-TRAP 작제물의 예시적인 실시형태이고, 항-VEGF 단백질 애플리버셉트를 인코딩하는 서열을 포함한다. 다른 작제물은 서열번호 96에 따른 서열을 갖는다. 이 작제물은 실시예 전체를 통해서 "rAAV-애플리버셉트 작제물"로 지칭된다. rAAV-애플리버셉트 작제물은 **도 6, 패널 (D)**에 나타낸 개략도로 표시되는 rAAV-TRAP 작제물의 예시적인 실시형태이고, 항-VEGF 단백질 애플리버셉트를 인코딩하는 서열을 포함한다. rAAV 입자는 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 문헌[Xiao et al. J Virol. 73(5):3994-4003, 1999]에 기재된 바와 같은 아데노바이러스-무함유 방법으로 형질주입에 의해 생성된다. 위에서 기재된 바와 같은 개별 rAAV-베바시주맙-PC, rAAV-베바시주맙-GFP, rAAV-애플리버셉트-PC 또는 rAAV-애플리버셉트 작제물, AAV Rep 및 Cap 유전자를 갖는 트랜스 플라스미드, 및 아데노바이러스 게놈으로부터 필수 영역을 갖는 헬퍼 플라스미드를 HEK293 세포에 공동 형질주입시킨다. 이어서, AAVAnc80 캡시드를 위에서 기재된 rAAV 작제물로 생성하여 rAAVAnc80-베바시주맙, rAAVAnc80-베바시주맙-PC, rAAV-Anc80-라니비주맙-GFP, rAAVAnc80-애플리버셉트-PC 및 rAAVAnc80-애플리버셉트 입자를 형

성한다.

[0916] **실시예 2: 바이러스 입자의 정제**

[0917] 본 실시예는, 본 명세서에 기재된 바와 같은, 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 작제물을 정제하는 데 사용될 수 있는 방법의 설명을 제공한다.

[0918] **실시예 2.1: rAAVAnc80-라니비주맙, rAAVAnc80-라니비주맙-PC 및 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자의 정제**

[0919] 본 실시예는 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 rAAV 입자, 예컨대, 실시예 1에서 형성된 것들을 정제하는 데 사용될 수 있는 방법의 설명을 제공한다. 실시예 1.1에서 생산된 rAAVAnc80-라니비주맙, rAAVAnc80-라니비주맙 및 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자는, 각각 독립적으로, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 문헌[Pryadkina et al., Mol. Ther. 2:15009, 2015]에 기재된 바와 같이, 2가지 순차적 염화세슘(CsCl) 밀도 구배에 의해 정제하였다. 두 번째 CsCl 밀도 구배 원심분리 단계 후, 500 μL의 11개 분획을 CsCl 밀도 구배 튜브로부터 회수하고 1x PBS에서 투석을 통해 정제하였다. rAAV 게놈을 함유하는 입자를 결정하기 위하여 도트 블롯에 의해 분획들을 분석하였다. 각 제조물의 바이러스 게놈수(vg)는 AAV 작제물 게놈의 ITR 영역에 대응하는 프라이머 및 프로브를 사용하여 정량적 실시간 PCR-기반 적정 방법에 의해 결정되었다(예컨대, 문헌[Bartoli et al. Gene. Ther. 13:20-28] 참조, 2006, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0920] **실시예 2.2: rAAVAnc80-라니비주맙-GFP, rAAVAnc80-베바시주맙, rAAVAnc80-베바시주맙-GFP, rAAVAnc80-애플리버셉트 및 rAAVAnc80-애플리버셉트-PC 입자의 정제**

[0921] 본 실시예는 또한 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 rAAV 입자, 예컨대, 실시예 1에서 형성된 것들을 정제하는 데 사용될 수 있는 방법의 설명을 제공한다. 실시예 1.1에서 생산된 rAAVAnc80-라니비주맙 입자와, 실시예 1.2에서 생산된 rAAVAnc80-베바시주맙, rAAVAnc80-베바시주맙-GFP, rAAVAnc80-애플리버셉트-PC 및 rAAVAnc80-애플리버셉트 입자는 각각 독립적으로, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 문헌[Pryadkina et al., Mol. Ther. 2:15009, 2015]에 기재된 바와 같이, 2가지 순차적 염화세슘(CsCl) 밀도 구배에 의해 정제한다. 두 번째 CsCl 밀도 구배 원심분리 단계 후, 500 μL의 11개 분획을 CsCl 밀도 구배 튜브로부터 회수하고 1x PBS에서 투석을 통해 정제한다. rAAV 게놈을 함유하는 입자를 결정하기 위하여 도트 블롯에 의해 분획들을 분석한다. 각 제조물의 바이러스 게놈수(vg)는 AAV 작제물 게놈의 ITR 영역에 대응하는 프라이머 및 프로브를 사용하여 정량적 실시간 PCR-기반 적정 방법에 의해 결정된다(예컨대, 문헌[Bartoli et al. Gene. Ther. 13:20-28] 참조, 2006, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨).

[0922] **실시예 2.3: rAAVAnc80 입자의 정제**

[0923] 본 실시예는 또한 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 rAAV 입자, 예컨대, 실시예 1에서 형성된 것들을 정제하는 데 사용될 수 있는 추가의 방법의 설명을 제공한다. rAAV-항VEGF 입자를 다음 방법으로 형질주입 72시간 후에 정제한다. 이 용액에 (2%의 최종 농도를 위하여) 10% Triton을 첨가하고, 세포 배양물을 세포-진탕기 상에서 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션한다. 후속하여, 100U/mL 벤조나제 및 2uM MgCl2를 첨가하고, 세포를 세포-진탕기 상에서 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션한다. 다음에, NaCl(150uM)을 첨가하고, 세포를 세포-진탕기 상에서 37℃에서 20분 동안 인큐베이션한다. 샘플을 2000xg에서 10분 동안 원심분리시킨다. 상청액을 깨끗한 용기로 옮기고, -80℃에서 보관하거나, 또는 즉시 접선유동여과(TFF)를 실시한다. 이어서, 여과된 상청액을 AVB 칼럼에 로딩하여 AVB 칼럼 크로마토그래피 및 rAAV 여과를 수행한다. 이어서, 여과된 용출액을 CsCl 밀도 구배 원심분리(RI=1.3905 - 1.3915, 회전 속도 = 15℃에서 16시간 이상 동안 65,000 RPM)에 적용한다. 이어서, 정제된 전체-입자 샘플을 마지막 회의 TFF에 적용하고, 제형을 나중 사용을 위하여 바이알에 넣는다.

[0924] **실시예 3: rAAVAnc80-항VEGF 입자의 제형화**

[0925] 본 실시예는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 작제물을 포함하는 바이러스 입자를 포함하는 조성물의 제조에 관한 것이다.

[0926] **실시예 3.1: rAAVAnc80-라니비주맙, rAAVAnc80-라니비주맙-PC 및 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자의 제형화**

[0927] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 각각 항-VEGF 단백질을 인코딩하는, 작제물인 rAAV-라니비주맙, rAAV-라니비주맙-PC, 또는 rAAV-베바시주맙-PC를 포함하는 rAAVAnc80 입자를 상기 실시예에 제시된 바와 같이, 생산하고 정량적 디지털 드로플릿(digital droplet: dd) PCR에 의해 결정된 바와 같은 적절한 역가(예컨대, 대략 1.39^{13} vg/mL)로 정제하였다. 이어서 정제된 입자를 생리학적으로 허용 가능한 용액에 기지의 희석액(예컨대, 6×10^{4},

1.3×10^{5}, 1.8×10^{5}, 4.5×10^{9} 및 1.3×10^{10} vg/mL)으로 제조하였다. 사용된 생리학적으로 허용 가능한 용액은 다음의 최종 농도: 8.10mM 이염기성 인산나트륨, 1.5mM 인산일칼륨, 2.7mM 염화칼륨, 172mM 염화나트륨 및 0.001% 플루로닉산 F68)로 제조된, 플루로닉산 F68이 포함된 상업적으로 입수 가능한 1xPBS를 포함하였다. rAAVAnc80-라니비주맙 입자, rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자 또는 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자의 역가 정량화는, 정방향 프라이머 서열: CCGATTTCGGCCTATTGGTTA(서열번호 100), 역방향 프라이머 서열 CTGTGGAGAGAAAGGCAAAGT(서열번호 101), 및 적절한 형광단(FAM)을 가진 프로브 서열 GGCACCTATTGGTCTTACTGACATCC(서열번호 102)를 사용하여 수행하였다.

[0928] **실시예 3.2: rAAVAnc80-라니비주맙, rAAVAnc80-라니비주맙-PC 및 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자의 제형화**

[0929] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 각각 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 작제물인 rAAV-라니비주맙-GFP, rAAV-베바시주맙, rAAV-베바시주맙-GFP, rAAV-애플리버셉트, 또는 rAAV-애플리버셉트-PC를 포함하는 rAAVAnc80 입자를 상기 실시예에 제시된 바와 같이, 생산하고 정량적 디지털 드로플릿(dd) PCR에 의해 결정된 바와 같은 적절한 역가(예컨대, 대략 1.39^{13} vg/mL)로 정제한다. 이어서, 정제된 입자를 생리학적으로 허용 가능한 용액에 기지의 희석액(예컨대, 6×10^{4}, 1.3×10^{5}, 1.8×10^{5}, 4.5×10^{9} 및 1.3×10^{10} vg/mL)으로 제조한다. 생리학적으로 허용 가능한 용액은 플루로닉산 F68이 포함된 상업적으로 입수 가능한 1xPBS를 포함할 수 있고, 다음의 최종 농도: 8.10mM 이염기성 인산나트륨, 1.5mM 인산일칼륨, 2.7mM 염화칼륨, 172mM 염화나트륨, 및 0.001% 플루로닉산 F68)로 제조될 수 있다. rAAVAnc80-라니비주맙-GFP 입자, rAAVAnc80-베바시주맙 입자, rAAVAnc80-베바시주맙-GFP 입자, rAAVAnc80-애플리버셉트 입자 또는 rAAVAnc80-애플리버셉트-PC 입자의 역가 정량화는, 정방향 프라이머 서열: CCGATTTCGGCCTATTGGTTA(서열번호 100), 역방향 프라이머 서열 CTGTGGAGAGAAAGGCAAAGT(서열번호 101), 및 적절한 형광단(예컨대, FAM)을 가진 프로브 서열 GGCACCTATTGGTCTTACTGACATCC(서열번호 102)을 사용하여 수행한다.

[0930] **실시예 4: 디바이스 설명**

[0931] 본 실시예는 본 명세서에 기재된 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 작제물을 포함하는 rAAV 입자를 비롯한 rAAV 입자를 내이로 전달하는 데 적합한 디바이스에 관한 것이다. (예컨대, **도 4**에 묘사된 바와 같이) 정원창막의 일관되고 안전한 침투를 위해 설계된 특수 마이크로카테터를 사용하여, 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 조성물을 대상체의 달팽이관에 전달할 수 있다. 마이크로카테터는 전달 절차를 수행하는 외과의가 외이도를 통해서 중이강에 넣어 마이크로카테터의 끝을 정원창막과 접촉시킬 수 있도록 정형화되어 있다. 마이크로카테터의 원위 단부는, 직경이 약 10 미크론 내지 약 1,000 미크론인 적어도 하나의 미세바늘을 포함할 수 있으며, 이는 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물을 포함하는(예컨대, 항-VEGF 단백질용의 코딩 서열을 포함하는) rAAV 입자가 내이를 손상시키지 않는 속도(예컨대, 생리학적으로 허용되는 속도, 예컨대, 대략 30 μL/분 내지 대략 90 μL/분)로 고실계의 달팽이관 외림프에 진입할 수 있기에 충분하지만 외과적 복구 없이 치유되기에 충분히 작은 정원창막 내 천공을 생성한다. 미세바늘(들)에 근접한 미세카테터의 나머지 부분에는 정의된 역가(예컨대, 대략 1×10^{12} 내지 5×10^{13} vg/mL)에서 rAAV/인공 외림프 제형이 로딩된다. 마이크로카테터의 근위 단부는 대략 30 μL 내지 대략 100 μL의 정밀하고 적은 부피의 주입을 허용하는 미세조작기에 연결된다.

[0932] **실시예 5: 세포주로부터 생산된 항-VEGF 단백질의 발현 및 분비**

[0933] 본 실시예는 예시적인 작제물의 형질도입 및/또는 형질주입, 및 본 명세서에 기재된 예시적인 단백질의 발현 및 분비에 관한 것이다.

[0934] **실시예 5.1: rAAV-라니비주맙-PC, rAAV-라니비주맙-GFP 및 rAAV-베바시주맙-PC 작제물로부터의 단백질의 발현 및 분비**

[0935] 세포주(예컨대, HEK239FT)에는, 본 명세서에 기재된 바와 같은, 예시적인 rAAV-항VEGF 작제물로 형질주입하거나 또는 예시적인 rAAVAnc80-항VEGF 입자로 형질도입하였다. 형질주입 사건을 위하여, HEK293FT 세포를 배양 부피가 400 μL인 24-웰 플레이트 포맷에서 7×10^{4} 세포/웰로 하룻밤 파종하였다. 대략 800 ng의 (실시예 1에 기재된 바와 같은) 항-VEGF 작제물인 rAAV-라니비주맙-PC, rAAV-베바시주맙-PC 또는 rAAV-라니비주맙-GFP를 jetprime 형질주입 시약(Polyplus-transfection® SA)을 사용하여 세포에 형질주입시켰다. 형질도입 사건을 위하여, HEK293FT 세포를 2 μM 에토포사이드(Fisher Scientific 34120525MG)의 존재하에 배양 부피가 50 μL인 96-웰 플레이트 포맷에서 4×10^{4} 세포/웰로 6시간 동안 파종하고, 이 배지에 예시적인 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자(실시예 1에 기재된 바와 같음)를 각각 7.5×10^{4}, 2.2×10^{5} 및 5.5×10^{5}의 MOI로 첨가하였다. 형질주입된 또는 형질

도입된 세포의 경우, 각 샘플에 대해 처리 후 72시간에 상청액을 수거하였다. 단백질 발현 분석을 위하여, 30μL의 샘플을 4-12% Bis-Tris 단백질 겔의 개별 웰에 로딩하고, 당업계에 공지된 바와 같은 표준 웨스턴 블롯팅 절차를 수행하였다. 밴딩 패턴은, 1차 검출 프로브로서의 테스트 항-라니비주맙 항체(Fab 에피토프에서 표적화됨; Abcam사에서 공급됨, ab168684-25UG)와 2차 검출 프로브로서의 항-인간 IgG를 이용해서, 형광 판독기를 사용하여 결정하였다(**도 7** 참조).

[0936] **실시예 5.2: rAAV-라니비주맙, 및 rAAV-베바시주맙, rAAV-베바시주맙-GFP, rAAV-애플리버셉트 및 rAAV-애플리버셉트-PC 작제물로부터의 단백질의 발현 및 분비**

[0937] 세포주(예컨대, HEK239FT)에는, 본 명세서에 기재된 바와 같은, 예시적인 항-VEGF 작제물로 형질주입하거나 또는 또는 예시적인 rAAVAnc80-항VEGF 입자로 형질도입한다. 형질주입 사건을 위하여, HEK293FT 세포를 배양 부피가 400μL인 24-웰 플레이트 포맷에서 대략 7×104 세포/웰로 하룻밤 파종한다. 대략 800 ng의 (예컨대, 실시예 1에 기재된 바와 같은) rAAV-라니비주맙, rAAV-베바시주맙, rAAV-베바시주맙-GFP, rAAV-애플리버셉트-PC 또는 rAAV-애플리버셉트 작제물을 jetprime 형질주입 시약(Polyplus-transfection® SA)을 사용하여 세포에 형질주입시킨다. 형질도입 사건을 위하여, HEK293FT 세포를 2μM 에토포사이드(Fisher Scientific 34120525MG)의 존재하에 배양 부피가 50μL인 96-웰 플레이트 포맷에서 4×10^4 세포/웰로 6시간 동안 파종하고, 이 세포 배지에 (예컨대, 실시예 1에 기재된 바와 같은) rAAVAnc80-라니비주맙, rAAVAnc80-라니비주맙-PC, rAAVAnc80-라니비주맙-GFP, rAAVAnc80-베바시주맙, rAAVAnc80-베바시주맙-GFP, rAAVAnc80-애플리버셉트-PC, 또는 rAAVAnc80-애플리버셉트를 각각 7.5×10^4, 2.2×10^5 및 5.5×10^5의 MOI로 첨가한다. 형질주입된 또는 형질도입된 세포의 경우, 각 샘플에 대해 처리 후 72시간에 상청액을 수거한다. 단백질 발현 분석을 위하여, 30μL의 샘플을 4-12% Bis-Tris 단백질 겔의 개별 웰에 로딩하고, 당업계에 공지된 바와 같은 표준 웨스턴 블롯팅 절차를 수행한다. 밴딩 패턴은, 1차 검출 프로브로서의 테스트 항-라니비주맙 항체(Fab 에피토프에서 표적화됨; Abcam사에서 공급됨, ab168684-25UG) 및 테스트 항-애플리버셉트 항체와 2차 검출 프로브로서의 항-인간 IgG를 이용해서, 형광 판독기를 사용하여 결정한다.

[0938] **실시예 6: 세포주로부터 생산된 항-VEGF 단백질의 결합 활성**

[0939] 본 실시예는 상기 실시예 5에 기재된 바와 같이 생산된 예시적인 항-VEGF 단백질의 결합 활성을 결정하는 방법을 기재한다.

[0940] **실시예 6.1: 항-VEGF 단백질인 라니비주맙 및 베바시주맙의 결합 활성**

[0941] 상기 실시예 5에 기재된 바와 같은 형질주입을 통해서 생산된 예시적인 항-VEGF 단백질인 라니비주맙 또는 베바시주맙의 결합 활성은 Octet® HTX 바이오센서 기기를 사용해서 분석하였다. 제1 세트의 대조군 실험은 플라스몬 표면 공명 기기를, 예컨대, 재조합 인간 VEGF를 결합제로서 사용하여 대조군 세포 조건 조절된 배지에 첨가된 마우스 항-인간 VEGF 단클론성 항체(항-hVEGF MmAb; R&D Systems, MAB293-100)를 사용해서 교정하기 위하여 수행하였다(**도 8, 패널 (A)**). 제2 세트의 실험은, 실시예 1에 기재된 바와 같은 예시적인 작제물인 rAAV-라니비주맙-PC 또는 rAAV-베바시주맙-PC, 또는 대조군 비형질주입된 세포 조건조절된 배지의 형질주입 후 HEK293TF 세포로부터 조건조절된 배지에 포함된 입자의 VEGF-결합 활성을 결정하기 위하여 수행하였다. 테스트 재료에 대한 그래픽 결과는 **도 8, 패널 (B)** 또는 **패널 (C)**에 제시되고, 대조군 배지는 **도 8, 패널 (D)**에 표시된다.

[0942] 테스트 샘플은, 실시예 1에 기재된 바와 같은 작제물인 rAAV-라니비주맙-PC 또는 rAAV-베바시주맙-PC로 형질주입된 HEK293TF 세포로부터 배지에 분비되고 존재하는 가용성 라니비주맙 및 베바시주맙을 포함하였다. 샘플은 1x 키네틱스 완충제(Fortebio, 18-1105)에서 1:10으로 세포 조건조절된 배지를 희석시키고 384-웰 샘플 플레이트에 분주시킴으로써 제조하였다. 항-hVEGF MmAb(R&D Systems, MAB293-100)를 양성 대조군으로서 10 μg/mL의 농도로 희석시켰다. 포획제인 재조합 인간 VEGF(R&D Systems, 293-VE-010)를 200 nM에서부터 3.125 nM까지 일련의 1:2 희석비로 희석시켰다.

[0943] 조건조절된 배지 샘플 및 마우스 항-인간 VEGF 항체(R&D Systems) 샘플의 결합 친화도는 Octet® HTX 바이오센서 기기 내 1x 키네틱스 완충제에서 측정하였다. 결합 특징 및 값은 Octet® 분석 소프트웨어인 Data Analysis HT10.0에 의해 생성되었다. 수집된 데이터는 **표 2**에 나타내며, 여기서 각각의 K_D, 평형 결합 상수(k_a) 및 해리 상수(k_{dis})가 나열되어 있다.

[0944] 항-hVEGF 마우스 항체(R&D Systems)는 높은 결합 친화도를 나타내었다. 유사하게, rAAV 작제물 인코딩 라니비주맙 또는 베바시주맙은 인간 VEGF에 대해서 높은 결합 친화도를 나타내었다. 대조군 조건조절된 배지 샘플의 결

합 데이터로부터 K_D 값을 외삽할 수 없었다. 종합하면, 이들 데이터는, 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 작제물이 항-VEGF 단백질인 라니비주맙 또는 베바시주맙의 발현 및 분비를 초래할 수 있고 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 작제물이 포유동물의 내이에서 항-VEGF 단백질을 발현하기 위하여 사용될 수 있음을 나타낸다.

표 2

재조합 항-VEGF 단백질의 결합 동력학

샘플 ID	KD (M)*	ka (1/Ms)	kdis (1/s)	전체 R^2
베바시주맙	3.30E-10	8.49E+04	2.80E-05	0.9998
라니비주맙	1.68E-10	2.45E+05	4.11E-05	0.9991
MmAb-R&D	2.29E-10	3.40E+05	7.77E-05	0.9993

[0945]

[0946] 분비된 라니비주맙은 비오티닐화된 재조합 인간 VEGF(Acro Biosystems, VE5-H8210)에 168 pM의 KD로 결합할 수 있었고, 분비된 베바시주맙은 330 pM의 KD(양성 대조군 마우스 항-인간 VEGF 재조합 항체[R&D Systems, MAB293-100]에 대해서 KD = 229 pM)에 결합할 수 있었다. VEGF-A165에 대한 라니비주맙 및 베바시주맙에 대한 결합 친화도, 20.6 및 35.1 pM 각각과 비교해서(Papadopoulos 2012, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨), 이들 데이터는, 항-VEGF 단백질 코딩 서열을 포함하는 플라스미드 형태의 rAAV 작제물이 허용 가능한 결합 친화도를 가진 단백질을 시험관 내에서 생산할 수 있는 것을 시사한다.

[0947] **실시예 6.2: 항-VEGF 단백질인 라니비주맙, 베바시주맙 및 애플리버셉트의 결합 활성**

[0948] 본 명세서에 기재된 바와 같은 예시적인 항-VEGF 결합제의 결합 활성은 Octet® HTX 바이오센서 기기를 사용하여 분석된다. 항-VEGF 단백질은 실시예 1에 기재된 바와 같은 예시적인 작제물인 rAAV-라니비주맙, rAAV-베바시주맙, rAAV-라니비주맙-GFP, rAAV-베바시주맙-GFP, rAAV-애플리버셉트-PC, 또는 rAAV-애플리버셉트의 형질주입 또는 AAV Anc80 캡시드 내에 포함된 동일한 작제물로 형질도입 후 세포주(예컨대, HEK293FT 세포)에서 생산되어, rAAV 입자, 예컨대, rAAVAnc80-라니비주맙 입자, rAAVAnc80-베바시주맙 입자, rAAVAnc80-라니비주맙-GFP 입자, rAAVAnc80-베바시주맙-GFP 입자, rAAVAnc80-애플리버셉트-PC 입자 또는 rAAVAnc80-애플리버셉트 입자를 형성한다. 제1 세트의 대조군 실험은, 예컨대, 재조합 인간 VEGF를 결합제로서 사용하여 대조군 조건조절된 배지에서 마우스 항-인간 VEGF 단클론성 항체(항-hVEGF MmAb; R&D Systems, MAB293-100)를 사용해서 플라스몬 표면 공명 기기를 교정하기 위하여 수행된다. 제2 세트의 실험은 본 명세서에 기재된 바와 같은 예시적인 작제물 또는 rAAV 입자, 또는 대조군 조건조절된 배지의 형질주입 또는 형질도입 후 HEK293TF 세포로부터 조건조절된 배지의 인간 VEGF-결합 활성을 결정하기 위하여 수행된다. 그래픽 결과는 트랜스제닉 항-VEGF 단백질의 예시적인 결합 활성을 묘사한다.

[0949] 테스트 샘플은 본 명세서에 기재된 바와 같은(예컨대, 실시예 1에 기재된 바와 같은) 작제물로 형질도입 또는 형질주입된 HEK293TF 세포로부터 배지에 분비되고 존재하는 가용성 라니비주맙, 베바시주맙 및/또는 애플리버셉트를 포함한다. 샘플은 1x 키네틱스 완충제(Fortebio, 18-1105)에서 1:10으로 세포 조건조절된 배지를 희석시키고 384-웰 샘플 플레이트에 분주함으로써 제조한다. 항-hVEGF MmAb(R&D Systems, MAB293-100)는 양성 대조군으로서 10 μg/mL의 농도로 된다. 포획제인 재조합 인간 VEGF(R&D Systems, 293-VE-010)는 200 nM에서부터 3.125 nM로 일련의 1:2 희석비로 희석된다.

[0950] 조건조절된 배지 샘플 및 마우스 항-인간 VEGF 항체(R&D Systems) 샘플의 결합 친화도는 Octet® HTX 바이오센서 기기 내 1x 키네틱스 완충제에서 측정된다. 결합 특성 및 값은 Octet® 분석 소프트웨어인 Data 분석 HT10.0에 의해 생성된다. 수집된 데이터는 K_D, 평형 결합 상수(k_a), 및 해리 속도(k_{dis})로서 표시된다.

[0951] **실시예 7: 항-VEGF 단백질 생산의 생체 외 입증**

[0952] 본 실시예는 시험관 내 또는 생체 외 성장된 포유동물 달팽이관 외식편에서 항-VEGF 단백질을 발현하는 rAAV 작제물의 도입 및 발현 분석에 관한 것이다. 달팽이관 이식편 배양 모델은, 생체 내에서 발견되는 고유한 세포 환경 내에서 rAAV 입자의 형질도입 및 발현을 연구하기 위하여, 달팽이관의 감각 유모세포 및 비감각 지지세포의 형태 및 분자 특성을 모방하는 신뢰할 수 있는 실험 시스템을 제공할 수 있다.

[0953] **실시예 7.1: 항-VEGF 단백질인 라니비주맙 및 베바시주맙의 생체 외 생산**

[0954] 본 명세서에서는 (실시예 1에 기재된 바와 같은) rAAV-라니비주맙-PC 또는 rAAV-베바시주맙-PC에 의해 예시되는, 작제물인 rAAV-V_H/V_L 또는 rAAV-AB를 포함하는 rAAV(예컨대, rAAVAnc80) 입자에 의해 형질도입된 신생아(P2) 야생형(WT) 마우스 달팽이관 외식편으로부터의 항-VEGF 단백질 발현 및 분비의 생체 외 평가가 기재된다. 이들 실험에서, 코르티 기관을 절개하여, 커버슬립 상에 놓은 다음, 비히클 또는 소정 범위의 용량의 rAAV 입자 - rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자 또는 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자와 함께 3 내지 4일 동안 인큐베이션시켰다. rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자를 1.2E10, 2.4E10 및 3.5E10 vg/외식편으로 형질도입하는 한편, rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자를 1.4E10, 2.8E10 및 4.2E10 vg/외식편으로 형질도입하였다.

[0955] 외식편 주위의 배지를 수거하고, MSD 면역검정법인 전기화학발광 검출 기술을 사용하는 플랫폼을 사용하여 분석하여, 전통적인 ELISA 분석보다 더 높은 감도와 더 큰 동적 범위로 분석물을 정량화하였다. 스트렙타비딘-코팅된 MSD 검정 플레이트를 차단하고, 샘플과 인큐베이션하기 전에 비오티닐화된 VEGF 리간드로 코팅하였다. 이어서, 검정 플레이트에 결합된 항-VEGF 단백질을 태그부착된 염소 다클론성 항-κ 경쇄(pAb) 항체로 검출하였다(**도 16, 패널 (B)**). 외식편을, GAPDH(하우스키핑 대조군) 및 항-VEGF 단백질 인코딩 뉴클레오타이드(베바시주맙 또는 라니비주맙을 인코딩하는 mRNA 산물)에 대해서 Taqman 프라이머-프로브를 사용하는 정량적 실시간 폴리머라제 연쇄 반응(qRT-PCR)을 사용하여 리보핵산(RNA) 발현 분석을 위하여 용해시켰다(**도 16, 패널 (A)**).

[0956] 항-VEGF RNA는 rAAVAnc80-항VEGF 입자를 투여받은 외식편에서 검출되었지만, 비히클을 투여받은 것에서는 검출되지 않았고(**도 16, 패널 (A)**), 분비된 항-VEGF 단백질은 rAAVAnc80-항VEGF 입자를 투여받은 외식편의 배지에서 검출되었지만, 비히클을 투여받은 것에서는 검출되지 않았다(**도 16, 패널 (B)**). 이들 데이터는 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 작제물을 포함하는 rAAVAnc80-항VEGF 입자를 생체 외로 WT 마우스 달팽이관에 투여한 것이 형질도입된 세포로부터의 표적 단백질의 발현 및 분비를 얻는 것을 시사한다. 달팽이관 외식편 결과는, 생체 내에서 적어도 내약성을 결정할 뿐만 아니라 항-VEGF 단백질의 생체내 분비 수준을 평가하도록 rAAVAnc80-항VEGF 입자로 WT 마우스의 달팽이관내 주사의 생체내 테스트를 뒷받침한다.

[0957] **실시예 7.2: 항-VEGF 단백질인 라니비주맙, 베바시주맙 및 애플리버셉트의 생체 외 생산**

[0958] (예컨대, 실시예 1에 기재된 바와 같이) 모의 rAAV 입자 또는 rAAV 입자인 rAAVAnc80-라니비주맙, rAAVAnc80-라니비주맙-GFP, rAAVAnc80-베바시주맙, rAAVAnc80-베바시주맙-GFP, rAAVAnc80-애플리버셉트-PC 또는 rAAVAnc80-애플리버셉트를 준비하고 적합한 MOI로(예컨대, 1.2E10, 1.4E10, 2.4E10, 2.8E10, 3.5E10, 및/또는 4.2E10 vg/외식편 등으로) 신생아(P2) 야생형 (WT) 마우스 달팽이관 외식편에 형질도입한다. 이들 실험에서, 코르티 기관을 절개하여, 커버슬립 상에 놓은 다음, 실시예 1에 기재된 바와 같이, 비히클 또는 소정 범위의 용량의 rAAVAnc80-라니비주맙 입자, rAAVAnc80-라니비주맙-GFP 입자, rAAVAnc80-베바시주맙 입자, rAAVAnc80-베바시주맙-GFP 입자, rAAVAnc80-애플리버셉트-PC 입자, 또는 rAAVAnc80-애플리버셉트 입자와 함께 3 내지 4일 동안 인큐베이션한다. 외식편 주위의 배지를 수거하고, MSD 면역검정법을 사용하여 분석한다. 스트렙타비딘-코팅된 MSD 검정 플레이트를 차단하고, 샘플과 인큐베이션하기 전에 비오티닐화된 VEGF 리간드로 코팅한다. 이어서, 검정 플레이트에 결합된 항-VEGF 단백질(예컨대, 라니비주맙, 베바시주맙 및/또는 애플리버셉트)을 태그부착된 염소 다클론성 항-κ 경쇄(pAb) 항체로 검출한다.

[0959] 선택적으로, 야생형 외식편(생체 외)에 형질도입된 rAAV-항VEGF 작제물로부터의 mRNA 발현 수준을 결정하기 위하여 실험을 수행한다. Anc80 캡시드에 의해 캡슐화된 (예컨대, 실시예 1에 기재된 바와 같은) rAAV 작제물을 포함하는 rAAV 입자 또는 모의 rAAV 입자를 준비하고, 적합한 MOI로(예컨대, 위에서 기재된 것으로, 그리고/또는 대략 4.5×10^{9} vg/달팽이관 또는 1.5×10^{10} vg/달팽이관의 MOI로) 외식편에 형질도입한다. 상청액을 수집하고, 350 μL RLT Plus RNA 용해 완충제(Qiagen)를 사용하여 형질도입 후 72시간 세포를 수거하고, RNeasy Micro 키트(Qiagen)를 사용하여 NA 샘플을 제조한다. 상대적 mRNA 발현 수준은 항-VEGF 단백질 인코딩 뉴클레오타이드 특이적 증폭 프라이머(예컨대, 베바시주맙, 라니비주맙 및/또는 애플리버셉트 인코딩 뉴클레오타이드에 특이적인 프라이머) 및 TaqMan 프로브를 사용한 정량적 실시간 PCR을 사용해서 결정하고, 적절한 대조군(예컨대, 대조군으로서의 마우스 GAPDH 프로브(Life Technologies))과 대비해서 비교한다. 강력하고 용량의존적인 항-VEGF 단백질 인코딩 mRNA 생산이 관찰된다. 가용성 및 분비된 항-VEGF 단백질 수준은 위에서 기재된 바와 같이 결정된다.

[0960] **실시예 8: 모델 동물에서의 외과적 방법 및 rAAV 입자 분석**

[0961] 본 실시예는 나이든 마우스의 내이에의 본 명세서에 기재된 기술(예를 들어, 구조물, 입자 및/또는 조성물)의 도입에 관한 것이다. 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 작제물을 포함하는 rAAV 입자를 제형 완충제(예컨대, 인공

외림프, 또는 플루로닉산 F68이 포함된 1xPBS)에 제조하고 이어서 Shu 등(Human Gene Therapy, doi·10 1089/hum.2016 053, June 2016, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)에 의해 기재된 바와 같이 마우스의 고실계에 투여한다. P15보다 더 나이든 수컷 및 암컷 마우스를 자일라진(약 5 내지 10 mg/kg) 및 케타민(약 90 내지 120 mg/kg)의 복강내 주사를 사용하여 마취시킨다. 전기 가열 패드를 사용하여 체온을 37℃로 유지시킨다. 오른쪽 귀뒤 부위를 절개하여, 고실 및 후반고리관을 노출시킨다. 고실을 외과용 바늘로 천공하고, 달팽이관으로의 접근을 제공하도록 작은 구멍을 확장시킨다. 고실계의 달팽이관 측벽의 뼈를 치과용 드릴로 박형화하여, 막측벽을 온전히 남긴다. 이어서, 후반고리관에 작은 구멍을 뚫는다. 관절개의 개방성은 외림프의 느린 누출의 시각화에 의해 확인된다. 유리 마이크로피펫과 함께 나노리터 미세주입 시스템을 사용하여 총 대략 1μL의 작제물 함유 완충제(예컨대, 인공 외림프에서 대략 4.5×10^{9} 내지 5×10^{10} vg/달팽이관으로 본 명세서에 기재된 rAAV 작제물 또는 플루로닉산 F68이 포함된 1xPBS 포함)를 2 nL/초의 속도로 고실계에 전달한다. 주사후 5분 동안 유리 마이크로피펫을 제자리에 둔다. 달팽이관 절개술 및 주사 후, 고실의 개구부와 후반고리관을 작은 지방 조각으로 밀봉하고, 근육과 피부를 봉합한다. 마우스를 마취에서 깨어나게 하고, 그들의 통증을 3일 동안 0.15 mg/kg 부프레노르핀 염산염으로 조절한다.

[0962] 본 실시예에 기술된 것과 같은 연구는 편측성 진행성 산발성 VS를 갖는 성인 참가자에서 최초의 인간 안전성 및 용량 증량 시험을 위해 준비하기 위해 수행된다. rAAV(예컨대, AAVAnc80, 예컨대, AAVAnc80-항VEGF)의 달팽이관내 전달은 내이의 달팽이관 및 전정 세포를 형질도입하는 데 사용될 수 있으며, 이어서 항-VEGF 단백질을 외림프로 또는 달팽이관 신경의 간질액으로 직접 분비할 것으로 예상된다. 내이도를 따른 확산에 대한 장벽의 결여는 대부분의 VS 종양이 기원되는 달팽이관에 가장 가까운(**도 1 내지 도 3**))에 있는 외림프와 내측 단부에 있는 CSF를 갖는 유체의 연속체에 잠기게 하고; 따라서, 외림프로부터 신경 간질로의 확산은 의도된 VS 표적에 도달하도록 외림프에서 발현되는 치료용 항-VEGF 단백질에 대한 경로를 제공한다.

[0963] 마우스에서, 예컨대, 문헌[Yoshimura et al., 2018]에 기재된 외과적 접근법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV 입자의 전달을 위해 사용될 수 있다 (Yoshimura 2018, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 구체적으로, 주입 당시에 동물의 나이와 무관한 견고하고 신뢰할 수 있는 형질도입이 입증된, 후반고리관의 개창으로 정원창막을 통한 전달(Yoshimura 2018, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨). 측두골에 접근하기 위해 귀뒤 절개가 이루어진다. 흉쇄유양돌기의 일부를 갈라서 귀수포를 노출시킨다. 0.5 내지 0.6mm 직경의 이과용 드릴을 사용하여 수포에 작은 구멍을 뚫고; 이어서 이 구멍을 확장시켜 등골 동맥과 정원창막을 시각화시킨다. 후반고리관의 개창은 달팽이관 투여 동안 내이의 통기부로 역할하도록 이과용 드릴(0.5 내지 0.6mm 직경)로 수행한다. 붕규산 모세관 피펫과 10uL 해밀턴 주사기로 이루어진 마우스 전달 장치로 정원창막을 관통하고, 바이러스 입자(총 내이 부피의 대략 40 내지 50%)를 포함하는 1μL의 용액을 300 nL/분의 속도로 정원창막을 통해서 고실계로 전달한다. 항-VEGF 단백질을 인코딩하는 작제물을 포함하는 AAVAnc80 입자의 연구는 성숙한 달팽이관을 가진 마우스에서 수행된다.

[0964] **실시예 9: 마우스에서의 항-VEGF 단백질의 트랜스제닉 발현, 분석 및 영상화**

[0965] 본 실시예는 마우스에서 항-VEGF 단백질의 트랜스제닉 발현, 및 상기 동물의 후속 영상화 및 표현형 분석에 관한 것이다.

[0966] **실시예 9.1: 마우스에서의 항-VEGF 단백질인 라니비주맙 및 베바시주맙의 생체 내 발현, 및 영상화**

[0967] 항VEGF를 인코딩하는 작제물을 포함하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV 입자의 달팽이관내 전달 후, CSF 및 혈청에서의 항-VEGF 수준을 측정하는 것을 포함하는, 본 명세서에 기재된 항-VEGF 단백질을 포함하는 조성물에 대한 생물학적 내약성 및/또는 노출을 평가하였다. (실시예 1에 기재된 바와 같은) rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자 또는 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자를 P30 WT CBA/CaJ 마우스에게 주사하였다. 연구 1 그룹의 개요는 표 3에서 발견할 수 있다. 본 명세서에 기재된 추가의 연구(본 명세서에서 "연구 2"로 지칭됨)를 또한 수행하였으며, 그 결과는 아래에 기재되고, 연구 그룹의 개요는 표 4에서 발견할 수 있다. 이들 연구는 외과적 도입, rAAV 입자 형질도입, 및 분비된 항-VEGF 단백질의 후속 발현 및 이에의 노출에 관련된 데이터를 포착하였다. 이들 결과는 아래에 요약되고, 그 상세는 **도 17 내지 도 26**에서 발견할 수 있다. 이들 연구에서, (실시예 1에 기재된 바와 같은) rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자 또는 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자를 (본 명세서에 기재된 바와 같이) 후반고리관 개창이 있는 정원창막을 통해 편측성 달팽이관내 주사를 통해서 투여하였다. 비히클-대조군 동물에게는 제형 완충제로 주사하였다.

[0968] CAB/CaJ 야생형 마우스를 마취시켜, 본 명세서에 기재된 조성물의 도입을 위하여 준비하였다. (실시예 1에 기재된 바와 같이) 비히클 대조군, rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자 또는 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자를 준비하고

정원창막을 통해서 마우스 내이에 도입하였다. rAAV 입자의 도입은 다음 단계를 통해 수행하였다: A) 달팽이관 수포를 노출시키기 위한 귓바퀴앞 절개, B) 마이크로피펫 풀러(micropipette puller)(cat # P87 - Sutter instrument)로 최종 OD 대략 10 μm로 당긴 유리 마이크로피펫(cat # 4878 - WPI)을 사용해서 rAAV 입자를 함유하는 조성물을 내이 세포에 대한 접근을 허용하는 고실계로 수동 전달함(Nanoliter 2000 마이크로매니퓰레이터 - WPI에 의해 유지되는 마이크로피펫), C) 적합한 완충제에 적합한 농도의 1μL의 본 명세서에 기재된 조성물(실시예 1에 기재됨, 대략 1.4×10^{10} vg/달팽이관의 rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자, 또는 대략 1.2×10^{10} vg/달팽이관의 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자; 각각 플루로닉산 F68이 포함된 1xPBS에 희석됨)을 0.3μL/분의 방출 속도로 각 테스트된 달팽이관에 주사함(MICRO4 미세주입 컨트롤러 - WPI에 의해 제어됨). 음성 대조군으로서 비히클을 사용하여 상기와 같이 모의 수술을 수행하였다. 마우스는 추가의 개입 없이 수술로부터 회복되게 하였다. 주사 후 5주에, 동물을 안락사시키고, 면역형광 분석을 위해 뇌척수액(CSF) 샘플, 혈청 샘플 및 내이 절편을 수집하였다.

표 3

연구 1 그룹 배정

[0969]

그룹	동물의 수*	테스트 물품	농도 (벡터 게놈 [vg]/mL)	용량 (vg/달팽이관)	생존 기간
1	10	rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자	1.4E13	1.4E10	4 내지 5주
2	10	rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자	1.2E13	1.2E10	4 내지 5주
3**	10	비히클	n/a	n/a	4 내지 5주

[0970] *수컷과 암컷을 합친 것(그룹당 수컷 4 내지 6마리). **조직학적 대조군으로서 사용된 비히클 대조군로부터의 주사되지 않은 반대쪽 귀. 약어: n/a = 해당 사항 없음.

[0971] 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV 입자(rAAVAnc80-항VEGF 입자)에 의한 내이 형질도입의 결과로서 항-VEGF 단백질 노출을 평가하기 위하여, 혈액 및 CSF를 달팽이관 내 전달 후 4 내지 5주에 종결 시 수집하고, MSD 면역검정법(예컨대, 실시예 7에 기재된 바와 같음)을 사용하여 항-VEGF 단백질 수준을 측정하였다. CSF 내의 가용성 항-VEGF 단백질(라니비주맙 또는 베바시주맙)의 수준을 측정하였고 2.71 내지 19.29 ng/mL의 범위였다. 이들 체액의 수집 후, 마우스를 경심 관류시키고 달팽이관을 수거하여, 조직학적 평가를 위해 침수-고정시켰다. 달팽이관 샘플을 석회질 제거하고 미세해부하였다. 절개된 코르티 기관 전체-마운트 및 단면을 항-라니비주맙(Abcam, ab168684-25UG, mAb)으로 염색하여 본 명세서에 기재된 바와 같은 작제물의 트랜스제닉 발현을 결정하고, 항-팔로이딘(Thermo Fisher A12381)을 사용하여 상이한 내이 세포 유형을 특성규명하고(**도 17**), 항-미오신 VIIa 염색을 사용하여 유모세포를 표지화하였다(**도 18**에 묘사되고 **도 20**에 정량화됨). 샘플의 절반을 또한 항-Sox2로 염색하여 지지세포를 표지화하고 나머지 절반을 항-뉴로필라멘트(anti-neurofilament) 200으로 염색하여 신경돌기를 표지화하였다(**도 19**). 면역염색된 조직의 공초점 분석을 사용하여 형질도입 효율/항-VEGF 발현 및 세포 생존을 식별하였다(**도 20 및 도 21**).

[0972] 항-VEGF 단백질 발현은 강도가 아닌 신호의 출현에 기초하여 평가하였다. 어떠한 특정 이론에도 얽매이길 원치 않지만, 이에 대한 한 가지 이유는, 다클론성 2차 항체가, 단클론성 1차 항-라니비주맙 항체에 접합된 경우 상응하는 더 작은 크기의 인간화 마우스 항체 라니비주맙과 비교하여, 마우스 단클론성 1차 항-라니비주맙 항체(위에서 기재된 MmAb)에 접합된 경우 인간화 마우스 항체 베바시주맙 상의 더 많은 수의 에피토프에 잠재적으로 결합할 수 있기 때문일 수 있다. 내유모세포는 rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자 또는 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자를 투여받는 대부분의 달팽이관(19개 중 17개의 귀)에서 트랜스진을 강건하게 발현하였다(실시예 1에서 기재된 바와 같이, 결과는 **도 17**에 묘사되고 **도 21**에 정량화됨). 이들 17개의 달팽이관 중에서, 14개는 OHC 및/또는 비유모세포의 하위세트에서도 발현을 보였다. rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자를 투여받은 것과 비교하여 rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자를 투여받은 귀 사이의 세포 동질성 및 발현 패턴에서 실질적인 차이는 검출되지 않았다.

[0973] 달팽이관 조직에서의 이러한 발현이 항-VEGF 단백질(라니비주맙 또는 베바시주맙)의 생성 및 분비를 유도한다는 확인을 결정하였다. CSF(대조(cisterna magna)로부터 샘플링됨) 및 혈청 샘플을 동물로부터 수집하여 분석하였다(**도 23 및 도 24**). 외림프의 항-VEGF 단백질 농도를 측정하여 외림프와 CSF 간의 항-VEGF 단백질 노출의 비를 더 잘 이해할 수 있다. 마우스의 외림프 샘플 수집은 기술적으로 도전적일 수 있다. 본 실시예에서는 하나의 외림프 샘플을 수집하였다. 항-VEGF 단백질(라니비주맙 또는 베바시주맙)은 비히클-주입된 대조군에서 검출되지 않은 것에 비해서 rAAV 입자-주입된 동물의 CSF에서 검출되었다(**도 24**). MSD 검정에 의한 분비된 항-VEGF 단백질의 검출은 라니비주맙과 베바시주맙 사이의 정성적 비교로 제한되었는데, 이는 달팽이관 조직에서 발현을 검출하는 데 사용된 유사한 다클론성 2차 물질의 사용으로 인해(위에서 기재된 바와 같이), 여기서 에피토프의 더 큰 가용성으로 인해 rAAVAnc80-bevacizumab-PC 입자를 투여받은 귀로부터의 샘플에 대해서 더 강한 신호가 관찰된다. 어떠한 특정 이론에도 얽매이길 원치 않지만, CSF에서 항-VEGF 단백질의 명확한 검출은 특허 달팽이수도관을 통한 이 종에서 외림프와 CSF 사이의 소통으로 인한 것일 수 있다.

[0974] 라니비주맙을 검출하는 항-κ 경쇄(pAb) 항체를 사용한 MSD 검정을 통해 항-VEGF 단백질(라니비주맙)에 대해 마우스 혈청을 평가하였다(상기 및 실시예 7에 기재됨). 비히클-주입된 동물과 비교하여, rAAV-라니비주맙-PC 입자의 달팽이관 내 전달을 받은 마우스는 전달 후 4 내지 5주에 혈청에서 더 높은 수준의 항-VEGF 단백질(라니비주맙)을 입증하였다(**도 23**).

[0975] rAAV-라니비주맙, rAAV-라니비주맙-GFP, rAAV-베바시주맙-PC, rAAV-베바시주맙, rAAV-베바시주맙-GFP, rAAV-애플리버셉트-PC, 또는 rAAV-애플리버셉트 입자(예컨대, 라니비주맙, 베바시주맙 또는 애플리버셉트 포함)의 달팽이관내 전달을 받은 마우스로부터의 혈청이 평가될 수 있다.

[0976] 연구 2는 또한 동일한 파라미터를 사용하여 수행되었다: 예컨대, 마우스 변종, 나이, rAAV 캡시드, 라니비주맙 인코딩 작제물 및 가능한 외과적 문제를 나타내는 새로운 데이터를 다루기 위한 인공달팽이관 내 투여 절차. 연구는 rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자(실시예 1에 기재된 바와 같음)를 사용했는데, 소정 실시형태에서와 같이, 라니비주맙은 베바시주맙과 비교할 때 상이한 특징, 예컨대, 더 높은 결합 능력 및 더 높은 결합 친화도, Fc 도메인 없음 및 더 작은 분자질량을 가질 수 있다. rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자(실시예 1에 기재된 바와 같음)는 (본 명세서에 기재된 바와 같이) 후반고리관 개창으로 정원창막을 통한 편측성 달팽이관내 주사를 통해서 1.4E10 vg/달팽이관으로 투여되었다. 비히클-주입된 마우스의 주입되지 않은 귀는 대조군으로서 역할하였다. 연구 종결 시, 동물을 경심 관류시키고, 달팽이관을 수거하고, 탈석회화하고, 공초점 현미경 영상화를 위해 하기 라벨을 사용하여 미세해부하였다: 트랜스진 발현을 검출하기 위한 항-라니비주맙(mAb); 유모세포를 표지화하기 위한 항-미오신 VIIa; 및 달팽이관 신경 섬유(예컨대, 요골신경 섬유)의 돌기를 표지화하기 위한 항-Tuj1.

표 4

연구 2 그룹 배정

[0977]

그룹	동물의 수*	테스트 물품	농도 (벡터 게놈 [vg]/mL)	용량 (vg/달팽이관)	생존 기간
1	3	rAAV-라니비주맙-PC 입자	1.4E13	1.4E10	4주
2	2	주사되지 않음	n/a	n/a	4주*

[0978] * 자리 표시자(place-holder)로부터 마우스의 나이를 기준으로 한 수술 일자(모의 수술 없음). 약어: n/a = 해당 사항 없음.

[0979] 이 연구에서의 감각 상피의 달팽이관 조직학은 나선판 가장자리의 내부 및 외유모세포, 측면 지지세포 및 청각 치아사이 세포를 포함하는 다수 세포 유형에서 달팽이관 길이에 걸친 항-VEGF 단백질(라니비주맙) 발현의 광범위한 분포를 묘사하였다(**도 22**). 일반적으로, 일부 IHC 손실이 마우스 1의 달팽이관의 최정점 영역에서 관찰된 것을 제외하고, 유모세포는 달팽이관의 분석된 영역에 존재하였다.

[0980] **실시예 9.2: 마우스에서의 생체 내 라니비주맙 및 베바시주맙 전달 및 생산의 표현형 분석**

[0981] 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV-항VEGF 입자를 마우스에서 달팽이관 내성에 대해 평가하였다. 예시적인

rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자 또는 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자(실시예 1에 기재된 바와 같음)의 달팽이관내 전달 후 마우스에서 형질도입 및 후속 단백질 분비를 평가하기 위해 수행된 연구의 일부로서, 전반적인 내약성, 청각 기능 및 달팽이관 유모세포 생존율을 또한 평가하여 외과적 투여의 달팽이관 내약성 및 트랜스진 발현을 평가하였다. 알 수 없는 이유로 분만 후 1주 후에 사망한 한 마리의 동물(건강 관찰에서 외과적 합병증 또는 이상 소견이 없는 것으로 언급됨)을 제외하고는, 달팽이관 내 전달 후 4 내지 5주 동안 체중 또는 신체 상태 점수의 유해한 변화는 감지되지 않았다. 빙글빙글 돌거나 머리를 흔드는 것으로 입증되는 바와 같은 전정계에 대한 손상의 징후는 검출되지 않았다.

[0982] ABR을 통한 청각 기능 평가는 수술 전과 수술 후 4 내지 5주(안락사 직전)에 수행되었다. rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자, 또는 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자를 투여받은 그룹뿐만 아니라, 비히클을 투여받은 그룹에서 역치 이동이 관찰되었다. 역치 이동은 그룹 전체에 걸쳐 유사한 크기였으며, 이는 트랜스진 발현 때문이 아니라 수술적 절차로 인한 달팽이관에 대한 잠재적인 손상을 시사한다(**도 25**).

[0983] 기능적 평가(ABR; **도 25**)와 일관되게, rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자 또는 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자를 투여받은 그룹뿐만 아니라 비히클을 투여받은 그룹에서 유모세포 손실이 검출되었지만, 주입되지 않은(대측) 제어 귀에서는 검출되지 않았다. rAAVAnc80-항VEGF 입자를 투여받은 19개 중 16개의 귀와 비히클을 투여받은 10개 중 9개의 귀에서 달팽이관의 기저부에서의 기저막 손상이 검출되었으며, 이러한 손상된 영역에서의 후속의 외유모세포 손실은 16 및 32 kHz에서 두드러졌다(**도 18**). 전반적으로, IHC 손실은 유의하지 않았고; 산발적 IHC 손실은 rAAVAnc80-항VEGF 입자를 투여받은 19개 중 2개의 귀의 8kHz 주파수 영역에서만 검출되었다(**도 18**). 이 특정 연구(본 명세서에서 "연구 1"이라고 함)에서 투여 경로가 유모세포 손상을 초래했지만, rAAVAnc80-항VEGF 입자를 투여받든지 또는 비히클을 투여받든지 간에, 귀를 통한 기능 평가와 세포 생존 사이의 일관성은 세포 손실이 rAAV 캡시드 독성, 트랜스진 발현 또는 후속 단백질 분비때문이 아니라 외과적 절차 때문이었을 수 있음을 시사한다.

[0984] 수술적 절차가 세포 손실을 초래할 수 있다는 지견에 비추어, 연구 2를 수행하였다. 이 연구는 rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자의 달팽이관 내 전달(실시예 1에 기재된 바와 같음) 후 4주에 기저막에 대한 체계적 손상 및 후속의 OHC의 손실, 및 극단적인 정점 및 기저부에서의 산발적 손실만을 나타내었다(**도 22**). 상응하는 영역에서의 전체 유모세포 생존의 정성적 평가와 일관되게, 달팽이관 기능(DPOAE) 및 청각 기능(ABR)의 평가는 주입되지 않은 대조군과 비교하여 투여 후 4주에 정상 역치를 나타냈다(**도 26, 패널 (A)** 및 **(B)**).

[0985] 조합된 데이터는, rAAVAnc80-항VEGF 입자(예컨대 rAAVAnc80-라니비주맙-PC 입자 또는 rAAVAnc80-베바시주맙-PC 입자)(실시예 1에 기재된 바와 같음)의 전달이, 마우스에게 도입된 경우, 유모세포 및 다양한 지지세포 둘 다를 포함하는 다수의 세포 유형에서 트랜스진 발현을 초래할 뿐만 아니라 CSF에서 분비된 항-VEGF 단백질(라니비주맙 또는 베바시주맙)의 검출도 초래한 것을 나타낸다. 마우스에서, 항-VEGF 단백질이 CSF에 존재하는데, 어떠한 특정 이론에도 얽매이길 원치 않지만, 이것은 이 종의 특허 달팽이관 수도관을 통해 외림프와 CSF의 활성 유체 교환을 통해 잠재적으로 발생할 수 있다. 이들 결과는 depict 1) 달팽이관 세포에서 강력한 항-VEGF 단백질 발현 및 2) CSF에서 분비된 항-VEGF 단백질의 검출을 묘사하는데, 이는 인간이 아닌 영장류와 같이 해부학적으로 더 적절하고 번역 가능한 종에 대한 프로그램의 발전을 뒷받침한다.

[0986] **실시예 10: 전정 신경초종(VS)의 뮤린 모델에서의 mRNA를 인코딩하는 항-VEGF 단백질의 트랜스제닉 발현 및 단백질 발현의 표현형 분석**

[0987] 본 실시예는 뮤린 모델(예컨대, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 문헌[Chen et al., Nature Protocols 2019]에 기재된 바와 같은 모델)에서 VS와 관련된 표현형의 분석에 관한 것이다. 모델 마우스는 Chen 등에 기재된 바와 같이 준비하고, 마우스는 적절한 시간 기간(예컨대, 대략 1주) 동안 수술로부터 회복되도록 한 다음에, 본 명세서에 기재된 조성물의 도입을 준비하기 위하여 마취시킨다. Anc80 캡시드에 의해 캡슐화된 모의 rAAV 입자 또는 rAAV 작제물(예컨대, 실시예 1에 기재된 것)을 준비하고 정원창막을 통해 마우스 내이로 도입한다. rAAV-항VEGF 입자의 도입은 다음 단계를 통해 수행된다: A) 달팽이관 수포를 노출시키기 위한 귓바퀴앞 절개, B) 마이크로피펫 풀러(cat # P87 - Sutter instrument)로 최종 OD 대략 10 μm로 당긴 유리 마이크로피펫(cat # 4878 - WPI)을 사용해서 rAAV 입자를 함유하는 조성물을 내이 세포에 대한 접근을 허용하는 고실계로 수동 전달함(Nanoliter 2000 마이크로매니퓰레이터 - WPI에 의해 유지되는 마이크로피펫), C) 1μL의 본 명세서에 기재된 조성물(예컨대, 플루로닉산 F68이 포함된 1xPBS에 대략 4.5×10^{9} 내지 5×10^{10} vg/per 달팽이관의 본 명세서에 기재된 rAAV 작제물)을 0.3μl/분의 방출 속도로 각 테스트된 달팽이관에 주사함(MICRO4 미세주입 컨트롤러 - WPI에 의해 제어됨). 음성 대조군으로서 비히클을 사용하여 상기와 같이 모의 수술을 수행한다. 마우스는 추

가의 개입 없이 수술에서 회복되게 한다.

[0988] 수술 후 적절한 간격으로(예컨대, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주 및 8주) 편측성 또는 양측성 조성물 또는 모의 주사를 받은 VS 뮤린 모델을 복강내 전달된 나트륨 펜토바르비탈(예컨대, 35 mg/kg)로 마취시킨다. 이어서, 마우스를 접지되고 음향 및 전기적으로 절연된 테스트 룸 내의 헤드 홀더에 배치하고 유지시킨다. 유발 전위 검출 시스템(예컨대, Smart EP 3.90, Intelligent Hearing Systems, 미국 플로리다주 마이애미 소재)을 사용하여 마우스에서 청성 뇌간 반응(ABR)의 역치를 측정한다. 다양한 강도(예컨대, 10 내지 130dB SPL)에서의 8, 16 및 32kHz 톤 버스트뿐만 아니라 클릭음이 테스트 마우스에서 ABR을 유발하는 데 사용된다. 반응 신호는 마우스의 귀에 복외측으로 삽입된 피하 바늘 전극으로 기록된다. 이 실시예는 본 명세서에 기재된 바와 같은(예컨대, 실시예 1에 기재된 바와 같은) 예시적인 작제물의 도입이 VS 유도 증상을 감소 및/또는 예방할 수 있음을 확인하고, 추가의 분석은 정확한 투여 타이밍 창 및 항-VEGF 단백질 발현이 VS 유도 증상을 저해하는 데 어떻게 작용하는지를 결정하는 데 도움이 될 수 있다. 결과는 ABR 트레이스로서 묘사며, 테스트 동물 및/또는 귀는 주입되지 않은 동물 또는 주입되지 않은 귀를 포함할 수 있는 대조군과 비교된다. ABR 성능의 개선은 대조군 귀와 비교할 때 테스트 귀에서 관찰되거나, 대조군 동물과 비교할 때 테스트 동물에서 관찰된다. 자극에 대한 반응의 개선은 주입된 귀에서 주입되지 않은 귀로의 교차로 인해 주입되지 않은 귀에서도 관찰될 수 있다.

[0989] 수술 후 적절한 간격으로(예컨대, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주 및 8주), 편측성 또는 양측성 조성물 또는 모의 주사를 겪은 VS 뮤린 모델을 (예컨대, 복강내 전달된 펜토바르비탈 나트륨(35mg/kg)으로) 마취시킨다. 이후 마우스를 안락사시키고 VS 종양을 수거한다. 종양 부피, 전사 패턴, 단백질 구성 및/또는 조직학을 비교한다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 예시적인 조성물을 주사한 테스트 마우스는 주사하지 않은 대조군 VS 모델 마우스와 비교할 때 감소된 종양 부피, 변경된 전사 패턴, 변경된 단백질 조성 및/또는 변경된 조직학을 나타낸다.

[0990] 내이 독성에 대한 가능성을 평가하기 위해, 육안 검사 후 달팽이관을 가공처리, 해부 및 염색할 수 있으며 사이토코클리오그램(cytocochleogram) 분석을 수행하여 IHC 및/또는 OHC의 손실을 평가할 수 있다. 반대쪽 달팽이관/귀는 (예컨대, 면허가 있는 병리학자에 의한) 중이 및 내이 조직병리학 및 현미경 평가를 위해 가공처리되어 임의의 육안 및 미세 병변을 평가할 수 있다.

[0991] **실시예 11: 비인간 영장류 동물 모델에서의 항-VEGF mRNA의 트랜스제닉 발현 및 단백질 발현의 분석**

[0992] 본 실시예는 비인간 영장류(NHP)에서 rAAVAnc80-항VEGF 입자의 생체 내 연구를 제공한다. 이들 연구는 무엇보다도 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법 및/또는 조성물의 투여 후 내약성, 독성 및 표현형 반응을 결정할 수 있다. 적절한 NHP 모델(예컨대, 마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*)로부도 알려진 시노몰구스 마카크(*Cynomolgus macque*))은 NHP와 인간 사이의 내이 생리학적 유사성이 뮤린 모델에서 발견되는 것보다 더 뚜렷하기 때문에 이러한 목적을 위해 활용된다. NHP 동물 모델 마카크는 주로 영장류 내이 형태를 대표하는 내이 형태를 가지고 있으며, 여기서 특허 달팽이관 수도관이 없기 때문에 외림프에 투여되는 주입량의 예측 가능하고도 정량적인 평가를 용이하게 한다. 인간에 비해 NHP의 외이도의 직경이 상대적으로 좁기 때문에, 이 동물 모델에 필요한 외과적 접근법(외이도를 통하는 것보다 유양돌기/안면 함요를 통한 진입)은 더 침습적이다. 어떠한 특정 이론에도 얽매이길 원치 않지만, 전술한 이유로, 이러한 접근법은 예상되는 전도성 손실, 외과적 외상 또는 둘 다의 과대평가를 초래할 수 있다. 인간의 총 내이 부피의 약 1/3을 가짐에도 불구하고, 마카크 달팽이관은 해부학적으로 유사하며 제안된 약물 전달 과정(예컨대, 정원창막 주입) 자체는 이전에 약술한 방식으로 수행된다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV-항VEGF 입자의 달팽이관 내 투여를 분석하고 조사하기 위해, 마카크는 안전성 및 내약성 둘 다뿐만 아니라, VS 및/또는 관련 종양에 근접하여 효과적인 항-VEGF 단백질 노출을 초래하는 데 필요한 rAAV 입자의 용량을 평가하기 위한 가장 실용적인 해부학적으로 정확한 동물 모델을 나타낸다.

[0993] **실시예 11.1: NHP에서의 항-VEGF 단백질 라니비주맙의 생체 내 발현, 및 분석**

[0994] NHP에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV-항VEGF 입자(예컨대, rAAVAnc80-항VEGF)는 다음과 같이 전달되었다: 귀 뒤 절개가 이루어지고 연조직의 해부가 골막 수준까지 수행되었다. 골막을 절개하고 들어올려 유양돌기뼈를 노출시켰다. 피질 유양돌기 절제술은 고속 절단과 다이아몬드 드릴 버의 조합으로 수행되었다. 이어서 안면 함요를 열어 적절한 정원창과 난원창(OW) 시각화를 허용하였다. OW에서 등골 족판의 개창은 Rosen 바늘을 사용하여 수행되었다. 다른 모델과 마찬가지로, 개창을 통해 내이에 손상을 주지 않고 더 많은 양을 주입할 수 있고; 또한, 통기는 rAAV-항VEGF 입자를 포함하는 용액이 달팽이관의 정점을 향해 흐르도록 한다. 바이러스 입자(총 내이 부피의 약 40 내지 50%)를 포함하는 30 μL의 용액을 30 μL/분의 속도로 정원창막을 통해 전달하였다.

[0995] 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법은 NHP(사이노몰구스 마카크)에서 rAAVAnc80-라니비주맙 입자(실시예 1에 기

재된 바와 같음)의 동시 양측 달팽이관내 투여 후 2개월 또는 6개월의 회복 기간 동안 국소 및 전신 내약성에 대해 평가되었다. 특히, 이 평가는: 1) 국소 및 전신 내약성을 입증하고 2) rAAVAnc80-항VEGF 입자의 달팽이관 내 투여 후 외림프, CSF, 혈청 및 기타 조직에서 항-VEGF 단백질의 발현 수준 평가를 허용하였다. 저용량 및 고용량 그룹이 둘 다 사용되었다. 저용량 및 고용량 그룹은 NHP의 이전 플랫폼 및 지원 연구를 기반으로 했으며, 여기서 고용량의 해당 농도 부근의 용량(3.0E11 vg/달팽이관에 상응하는 1.0E13 vg/mL; 인간 동등물 9.0E11 vg/달팽이관)는 NHP 유모세포의 병리와 연과되지 않았지만, 더 높은 농도(1.1E12 vg/달팽이관에 상응하는 3.7E13 vg/mL; 인간 동등물 3.3E12 vg/달팽이관)은 잠재적으로 일부 동물의 유모모발의 캡시드 관련 병리와 관련이 있었다. 여기에서 수행된 연구는 (예컨대, MSD에 의해) 항-VEGF 단백질 수준을 측정하기 위한 샘플 가용성을 보장하기 위해 외림프를 수집하는 1차 목적을 가진 추가의 고용량 그룹 및 비히클 그룹을 포함하였고; 외림프 수집은 거의 항상 주변 달팽이관을 손상시키기 때문에 이러한 별도의 그룹이 필요하였다.

[0996] 이들 실험으로부터 얻어진 결과는 NHP의 외림프에서 항-VEGF 단백질(라니비주맙)이 검출되었음을 나타낸다. 비히클-주입된 대조군 NHP의 외림프에서 항-VEGF 단백질이 검출되지 않았고, 투여 후 기간(2개월 또는 6개월)에 관계없이 임의의 NHP의 말단 CSF에서 항-VEGF 단백질이 검출되지 않았다.

[0997] **도 27**은 내이로부터 전형적인 VS 부위로의 확산 특성을 추정하기 위해 외림프 노출 수준을 포함하는 컴퓨터를 사용한 모델을 입증한다. 내이도를 통한 항-VEGF 단백질의 확산의 컴퓨터를 사용한 모델링(**도 27**에 묘사된 바와 같음)은 외림프에서의 항-VEGF 수준이 초기 VS 위치의 보고된 범위 내에서 생물학적 활성 역치 농도(라니비주맙의 IC50)를 초과함을 예측하였다. 시험관 내 세포 증식 검정에서 VEGF-A의 생물학적 활성을 50% 저해하는 데 필요한 농도는 전체 내용이 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 문헌[Genentech 2017]에 기재된 바와 같이 11 내지 27 ng/mL이다.

[0998] 혈청 항-VEGF 단백질 수준은 NHP에서 평가되었고, 검출된 항-VEGF 단백질의 수준은 모든 NHP에서 최소 내지 검출 불가능이었다. 항-VEGF 단백질은 간, 비장, 뇌간, 좌우 청각 피질, 및 좌우 하악 림프절을 포함한 임의의 NHP의 비달팽이관 조직 용해물에서도 검출되지 않았다.

[0999] VS 종양 성장을 조절하고 VS 종양 증상을 완화함에 있어서 전신 항-VEGF 단백질의 효능을 입증하는 임상 데이터와 함께, 이러한 실험은 잠재적으로 종양 크기를 축소하고/하거나 종양 성장 및 그 후유증을 항-VEGF 단백질로의 국소 노출을 통해 조절함으로써, 반복적인 전신 항-VEGF 단백질 투여와 관련된 부작용을 제한할 목적으로 항-VEGF 단백질의 내이 저장소를 생성할 가능성을 강조하였다.

[1000] **실시예 12: rAAVAnc80-라니비주맙 전달된 NHP의 표현형 분석**

[1001] 위에서 기재된 바와 같이, rAAVAnc80-라니비주맙 입자(실시예 1에 기재된 바와 같음)를 사용한 NHP(시노몰구스 마카크)에서의 노출 및 내약성 연구를 수행하였으며, 여기서 입자는 달팽이관으로 양측성으로 전달되어, NHP에서의 rAAVAnc80-항VEGF 입자의 국소 및 전신 효과를 평가하였다. 특히, 이 연구는 달팽이관 내약성을 알리는 데이터(투여 후 최대 6개월까지의 일련의 ABR 측정; 투여 후 2개월 및 6개월의 사이토코클리오그램; 및 투여 후 2개월 및 6개월의 귀 조직병리학)를 제공하였다.

[1002] 두 예시적인 용량(용량 1 및 용량 2) 또는 비히클과 함께 rAAVAnc80-라니비주맙 입자(실시예 1에 기재된 바와 같음)의 양측 달팽이관 내 투여는 위에서 기재된 바와 같이 정원창 및 난원창에 접근하기 위해 유양돌기경유/안면 함요 수술 접근법을 사용하여 수행하였다. 용량 1은 용량 2보다 낮았다.

[1003] 투여 후, 달팽이관 내 투여 및/또는 테스트 rAAVAnc80-항VEGF 입자와 관련된 문서화된 유의한 임상적 관찰은 없었다. 경미한 신경학적 징후는 전정계에 잠재적으로 영향을 미치는 수술 조작과 관련이 있는 것으로 간주되었으며, NHP는 의료 개입 없이 회복되었다. 전반적으로, 2개월 및 6개월 회복과 함께 모든 NHP에 대한 임상 관찰은 주로 내이 수술 후 일시적인 소견으로 예상되었다.

[1004] **실시예 13: 인간 투여**

[1005] 본 실시예는 청력손실 및/또는 부수적으로 또는 증후군(예컨대, 신경섬유종증-2)과 연관되거나 부수적으로 발생하는 VS와 연관된 추가의 증상을 가진 대상체의 치료를 개시한다.

[1006] 인간에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 제제의 전달을 위한 덜 침습적인 접근법은, 예컨대, 외이도를 통해 위에서 기재된 바와 같은 모델 유기체에서 이용되는 것과 비교할 때 이용될 수 있고; 일부 실시예에서와 같이, 관련 구조가 출생 시에도 인간에서 상대적으로 크기 때문에 더 실용적이다. 요약하면, 본 명세서에 기재된 임상 투여 방법은 경관 탐색 고막절개술 및 레이저-보조 미세등골절개술(등골 족판에 작은 통기구멍[대략 0.25 mm]을

배치하기 위하여 포타슘 티타닐 포스페이트[KTP] 또는 CO2 이과 레이저를 사용)에 이어서, 3분의 기간 내에 정원창막을 통해 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV-항VEGF 입자를 함유하는 용액 약 0.09 mL(또는 약 90 μL, 전체 내이 부피의 약 40 내지 50%)를 전달하기 위한 정원창 주입을 포함할 수 있다. 비임상 및 사체 모델과 마찬가지로, 통기는 미로 내압의 잠재적인 유해한 상승을 방지하는 역할을 한다. 임상 투여 절차 및 전달 디바이스에 관한 추가의 정보는 본 개시내용 전체를 통해서 찾을 수 있다.

[1007] 환자는 (예컨대, MRI에 의해 결정되는 바와 같이) 편측성 또는 양측성 VS를 갖는 것으로 진단될 수 있다. 임상 투여 절차는 경관 탐색 고막절개술 및 레이저-보조 미세등골절개술, 이어서 짧은 시간 기간에 걸쳐서 정원창을 통해 적절한 역가로 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV-항VEGF 입자를 함유하는 적절한 부피의 용액을 전달하기 위한 정정원창 주사일 수 있다. 수술 전에, 수술할 귀를 식별할 수 있고, 제도적 요구 사항에 따라 확인을 위해 지울 수 없는 마커로 귀 위쪽에 표시를 할 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 rAAV 입자의 가용성은 마취가 투여되기 전에 확인될 수 있다. 전신 마취 유도 후, 대상체는 머리를 옆으로 돌리고 수술 귀가 위를 향하도록 앙와위 자세로 위치시킨다. 귀는 베타딘으로 수술준비하고 일반적인 방식으로 드레이핑할 수 있다. 수술용 현미경이나 내시경을 사용하여, 마취(예컨대, 에피네프린이 포함된 1% 리도카인)로 외이도의 4분면 차단을 시행한다. 후방 고실외이도 피부판이 발달하고 중이에 진입하여 난원창과 등근 창을 둘 다 노출시킨다. 이것은 미세-큐렛이나 드릴을 사용하여 골관과 고막의 접합부에서 소량의 뼈를 제거할 필요가 있을 수 있다. 적절한 레이저(예컨대, KTP 또는 CO2 이과 레이저)를 사용하여, 등골 족판에 작은 구멍(예컨대, 약 0.25mm)을 만든다. 이러한 구멍은 미로 내압의 잠재적인 유해한 상승을 방지하기 위해 주입 중에 통기부 역할을 할 수 있다. 이어서, 주입 카테터는 주입 디바이스의 팁 근처에 있는 스토퍼에 의해 결정되는 바와 같이 적절한 깊이(예컨대, 1mm를 초과하지 않음)로 정원창막을 통과할 수 있다. 정원창의 노출은 위막(pseudomembrane)이나 튀어나온 뼈의 선반의 제거를 필요로 할 수 있다. 전달 디바이스는 적절한 양의 용액을 주입하는 동안 적소에 유지될 수 있다. 카테터의 제거 시, 혈액/조직 패치 및/또는 실런트 점적(예컨대, 히알루론산나트륨, 예컨대, Healon®)을 정원창막과 등골 족판 위에 놓아 다음 24 내지 48시간에 걸쳐서 생물학적 치유가 일어나는 동안 두 창의 기능적 밀봉을 형성한다. 이어서, 고실외이도 피부판을 해부학적 위치로 되돌리고 항생제에 적신 흡수성 젤라틴 스펀지로 적소에 유지시킨다.

[1008] 적절한 간격으로, 대상체는 종양 부피 및/또는 종양 성장 속도를 측정하기 위하여 추적관찰 영상화 분석(예컨대, MRI 분석)을 받을 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 예시적인 방법 및/또는 조성물로 치료되는 대상체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 예시적인 방법 및/또는 조성물로 처리되지 않은 대상체와 비교할 때 종양 부피의 감소 및/또는 종양 성장 속도의 감소를 나타낼 수 있다.

[1009] 멸균, 1회 사용 전달 디바이스가 전달용으로 사용된다. 이러한 디바이스는 본 명세서에 기재된 산물 후보 rAAV-항VEGF 입자를 정원창막을 통해서 달팽이관으로 안전하고 효율적으로 전달할 수 있도록 설계된다. 전달 디바이스는, 종종 달팽이관 내 투여 경로와 함께, 본 명세서에 기재된 유전자 요법 산물 후보의 전달에 사용하기 위한 것이다. 1회 사용 디바이스는 테스트 물품을 등골 족판에 위치된 통기구로 정원창막을 통해 외림프액으로 전달하도록 개발될 수 있고; 디바이스의 폼 팩터는 외이도를 통한 정원착막으로의 접근을 최적화한다. 맞춤형 디바이스는 상업적으로 입수 가능한 재료에 비해서 치료제의 효능에 대한 안전성 및 잠재성 둘 다에 관하여 이점을 제공하는데, 그러한 디바이스는 이 달팽이관 내 투여 경로를 위하여 특별히 설계되었기 때문이다(**도 4**). 디바이스의 소정의 설계 요소는, 주입된 유체의 멸균성 유지; 내이로 도입되는 기포의 최소화; 제어된 유량으로 소량을 정확하게 전달하는 능력(표준 펌프 사용과 결합); 외과의에 의한 외이도를 통한 정원창막의 시각화 및 전달에 대한 허용; 정원창막에, 또는 정원창막 너머의 달팽이관 구조에 대한 손상 최소화; 및/또는 정원창막을 통한 유출물 역류의 최소화를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1010] **예시적인 실시형태**

[1011] 실시형태 1. 작제물로서, 프로모터에 작동 가능하게 연결된 코딩 서열을 포함하되, 상기 코딩 서열은 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부를 인코딩하는, 작제물.

[1012] 실시형태 2. 실시형태 1에 있어서, 상기 프로모터는 유도성 프로모터, 구성적 프로모터 또는 조직-특이적 프로모터인, 작제물.

[1013] 실시형태 3. 실시형태 1 또는 2에 있어서, 상기 프로모터는 CAG 프로모터, CBA 프로모터, CMV 프로모터 또는 CB7 프로모터인, 작제물.

[1014] 실시형태 4. 실시형태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 프로모터는 서열번호 64, 서열번호 49 및/또는 서

열번호 65에 따른 핵산 서열을 포함하는, 작제물.

[1015] 실시형태 5. 실시형태 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 코딩 서열은 영장류 코딩 서열이거나 또는 이를 포함하는, 작제물.

[1016] 실시형태 6. 실시형태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 상기 VEGF 결합제 또는 이의 일부는 영장류 VEGF 결합제인, 작제물.

[1017] 실시형태 7. 실시형태 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 코딩 서열은 인간 코딩 서열이거나 또는 이를 포함하는, 작제물.

[1018] 실시형태 8. 실시형태 1 내지 4 또는 6 중 어느 하나에 있어서, 상기 VEGF 결합제는 인간 VEGF 결합제이거나 또는 이를 포함하는, 작제물.

[1019] 실시형태 9. 실시형태 1 내지 4이거나 또는 이를 포함하는, 작제물 코딩 서열은 조작된 코딩 서열이거나 이를 포함하는, 작제물.

[1020] 실시형태 10. 실시형태 1 내지 4 또는 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 VEGF 결합제는 인간화 VEGF 결합제이거나 이를 포함하는, 작제물.

[1021] 실시형태 11. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 VEGF 결합제는 적어도 하나의 VEGF 단백질 또는 이의 단편에 결합 가능한, 작제물.

[1022] 실시형태 12. 실시형태 11에 있어서, 상기 적어도 하나의 VEGF 단백질은 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, 또는 이들의 조합인, 작제물.

[1023] 실시형태 13. 실시형태 11에 있어서, 상기 적어도 하나의 VEGF 단백질은 VEGF-A이거나 이를 포함하는, 작제물.

[1024] 실시형태 14. 실시형태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 상기 VEGF 결합제는 적어도 하나의 폴리펩타이드를 포함하는, 작제물.

[1025] 실시형태 15. 실시형태 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 VEGF 결합제는 항체 또는 이의 단편이거나 이를 포함하는, 작제물.

[1026] 실시형태 16. 실시형태 15에 있어서, 상기 항체 단편은 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fd 단편, Fd' 단편, 상보성 결정 영역(CDR), 단일 쇄 Fv, 또는 Fc 도메인인, 작제물.

[1027] 실시형태 17. 실시형태 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 상기 VEGF 결합제는 면역글로불린 중쇄, 면역글로불린 경쇄, 또는 이들의 조합이거나 또는 이를 포함하는, 작제물.

[1028] 실시형태 18. 실시형태 1 내지 15 또는 17 중 어느 하나에 있어서, 상기 VEGF 결합제는 하기를 포함하는, 작제물:

[1029] (i) 서열번호 16에 따른 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드,

[1030] (ii) 서열번호 20에 따른 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 또는

[1031] (iii) 이들의 조합.

[1032] 실시형태 19. 실시형태 18에 있어서, 상기 VEGF 결합제는 라니비주맙이거나 이를 포함하는, 작제물.

[1033] 실시형태 20. 실시형태 1 내지 15 또는 17 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 상기 코딩 서열은 하기를 포함하는, 작제물:

[1034] (i) 서열번호 13을 포함하는 핵산 서열,

[1035] (ii) 서열번호 19를 포함하는 핵산 서열, 또는

[1036] (iii) 이의 조합.

[1037] 실시형태 21. 실시형태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 코딩 서열은 각각 신호 펩타이드를 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는, 작제물.

[1038] 실시형태 22. 실시형태 21에 있어서, 적어도 하나의 핵산 서열은 인터류킨 2(IL2) 신호 펩타이드를 인코딩하는,

작제물.

[1039] 실시형태 23. 실시형태 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 코딩 서열은 자가-절단 펩타이드를 인코딩하는 하나 이상의 서열을 포함하는, 작제물.

[1040] 실시형태 24. 실시형태 23에 있어서, 상기 자가-절단 펩타이드는 토세아 아사인아 바이러스 2A(T2A) 펩타이드인, 작제물.

[1041] 실시형태 25. 실시형태 1 내지 15 또는 17 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 상기 코딩 서열은 서열번호 21에 따른 핵산 서열이거나 이를 포함하는, 작제물.

[1042] 실시형태 26. 실시형태 1 내지 15 또는 17 중 어느 하나에 있어서, 상기 VEGF 결합제는 하기를 포함하는, 작제물:

[1043] (i) 서열번호 24에 따른 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드,

[1044] (ii) 서열번호 25에 따른 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드, 또는

[1045] (iii) 이들의 조합.

[1046] 실시형태 27. 실시형태 26에 있어서, 상기 VEGF 결합제는 베바시주맙이거나 이를 포함하는, 작제물.

[1047] 실시형태 28. 실시형태 1 내지 15, 17, 26 또는 27 중 어느 하나에 있어서, 상기 코딩 서열은 하기를 포함하는, 작제물:

[1048] (i) 서열번호 108을 포함하는 핵산 서열,

[1049] (ii) 서열번호 109를 포함하는 핵산 서열, 또는

[1050] (iii) 이의 조합.

[1051] 실시형태 29. 실시형태 26 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 상기 코딩 서열은 각각 신호 펩타이드를 인코딩하는 하나 이상의 서열을 포함하는, 작제물

[1052] 실시형태 30. 실시형태 29에 있어서, 적어도 하나의 핵산 서열은 IL2 신호 펩타이드를 인코딩하는, 작제물.

[1053] 실시형태 31. 실시형태 26 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 상기 코딩 서열은 자가-절단 펩타이드를 인코딩하는 하나 이상의 서열을 포함하는, 작제물.

[1054] 실시형태 32. 실시형태 31에 있어서, 상기 자가-절단 펩타이드는 T2A 펩타이드인, 작제물.

[1055] 실시형태 33. 실시형태 1 내지 15, 17 또는 26 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 코딩 서열은 서열번호 22에 따른 핵산 서열이거나 이를 포함하는, 작제물.

[1056] 실시형태 34. 실시형태 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 상기e VEGF 결합제는 Fc 도메인을 포함하는, 작제물.

[1057] 실시형태 35. 실시형태 1 내지 15 또는 34 중 어느 하나에 있어서, 상기 Fc 도메인은 서열번호 111에 따른 아미노산 서열을 포함하는, 작제물.

[1058] 실시형태 36. 실시형태 1 내지 15, 34 또는 35 중 어느 하나에 있어서, 상기 코딩 서열은 서열번호 110에 따른 핵산 서열을 포함하는, 작제물.

[1059] 실시형태 37. 실시형태 1 내지 15 또는 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 상기 VEGF 결합제는 VEGF 수용체의 하나 이상의 세포외 도메인을 포함하는, 작제물.

[1060] 실시형태 38. 실시형태 37에 있어서, 상기 VEGF 수용체의 하나 이상의 세포외 도메인은 서열번호 112에 따른 아미노산 서열을 포함하는, 작제물.

[1061] 실시형태 39. 실시형태 1 내지 15 또는 34 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 상기 VEGF 결합제는 VEGF 수용체의 2개의 세포외 도메인을 포함하는, 작제물.

[1062] 실시형태 40. 실시형태 34 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 상기 코딩 서열은 각각 신호 펩타이드를 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는, 작제물.

[1063] 실시형태 41. 실시형태 40에 있어서, 적어도 하나의 핵산 서열은 IL2 신호 펩타이드를 인코딩하는, 작제물.

[1064] 실시형태 42. 실시형태 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 2개의 AAV 역위 말단 반복부(ITR)를 더 포함하되, 2개의 AAV ITR은 코딩 서열 및 프로모터에 측접하는, 작제물.

[1065] 실시형태 43. 실시형태 42에 있어서, 상기 2개의 AAV ITR은 AAV2 ITR이거나 또는 이로부터 유래되는, 작제물.

[1066] 실시형태 44. 실시형태 42 또는 43에 있어서, 상기 2개의 AAV ITR은 서열번호 45 또는 47에 따른 핵산 서열을 포함하는 5' ITR 및 서열번호 46 또는 48에 따른 핵산 서열을 포함하는 3' ITR을 포함하는, 작제물.

[1067] 실시형태 45. 실시형태 1에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 90, 91, 92, 93, 94, 106 또는 107 중 어느 하나에 따른 핵산 서열을 포함하는, 작제물.

[1068] 실시형태 46. 실시형태 1에 있어서, 상기 작제물은 서열번호 95 또는 96 중 어느 하나에 따른 핵산 서열을 포함하는, 작제물.

[1069] 실시형태 47. 실시형태 1 내지 46 중 어느 하나의 작제물을 포함하는 AAV 입자.

[1070] 실시형태 48. 실시형태 47에 있어서, AAV 캡시드를 더 포함하되, 상기 AAV 캡시드 AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV-rh8, AAV-rh10, AAV-rh39, AAV-rh43 또는 AAV Anc80 캡시드이거나 또는 이로부터 유래되는, AAV 입자.

[1071] 실시형태 49. 실시형태 48에 있어서, 상기 AAV 캡시드는 AAV Anc80 캡시드인, AAV 입자.

[1072] 실시형태 50. 실시형태 1 내지 46 중 어느 하나의 작제물을 포함하는 조성물.

[1073] 실시형태 51. 실시형태 47 내지 50 중 어느 하나의 AAV 입자를 포함하는 조성물.

[1074] 실시형태 52. 실시형태 51에 있어서, 상기 AAV 입자는 AAV 캡시드를 포함함되, 상기 AAV 캡시드는 AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV-rh8, AAV-rh10, AAV-rh39, AAV-rh43 또는 AAV Anc80 캡시드이거나 또는 이로부터 유래되는, 조성물.

[1075] 실시형태 53. 실시형태 52에 있어서, 상기 AAV 입자의 AAV 캡시드는 AAV Anc80 캡시드인, 조성물.

[1076] 실시형태 54. 실시형태 53에 있어서, 상기 AAV Anc80 캡시드는 AAV Anc80L65 캡시드인, 조성물.

[1077] 실시형태 55. 실시형태 50 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 약제학적 조성물인, 조성물.

[1078] 실시형태 56. 실시형태 55에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함하는, 조성물.

[1079] 실시형태 57. 실시형태 55 또는 56에 있어서, 약 1×10^{11} vg/mL 내지 약 1×10^{15} vg/mL의 용량으로 제형화되는, 조성물.

[1080] 실시형태 58. 실시형태 55 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 약 1×10^{10} 내지 약 1×10^{13} vg/달팽이관의 용량으로 제형화되는, 조성물.

[1081] 실시형태 59. 실시형태 55 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 약 0.01mL 내지 0.1 mL의 부피로 투여되는, 조성물.

[1082] 실시형태 60. 실시형태 50 내지 59 중 어느 하나의 조성물을 포함하는 세포.

[1083] 실시형태 61. 실시형태 60에 있어서, 상기 세포는 생체 내, 생체 외 또는 시험관 내에 있는, 세포.

[1084] 실시형태 62. 실시형태 60 또는 61에 있어서, 상기 세포는 포유동물 세포인, 세포.

[1085] 실시형태 63. 실시형태 62에 있어서, 상기 포유동물 세포는 인간 세포인, 세포.

[1086] 실시형태 64. 실시형태 60에 있어서, 상기 세포는 불멸화되어 안정적인 세포주를 생성하는, 세포.

[1087] 실시형태 65. 실시형태 63에 있어서, 상기 인간 세포는 대상체의 귀에 있는, 세포.

[1088] 실시형태 66. 실시형태 63에 있어서, 상기 인간 세포는 내이 세포인, 세포.

[1089] 실시형태 67. 실시형태 66에 있어서, 상기 내이 세포는 내유모세포, 외유모세포, 또는 둘 다인, 세포.

[1090] 실시형태 68. 실시형태 50 내지 59 중 어느 하나의 조성물을 포함하는 시스템.

[1091] 실시형태 69. 내이 세포를 실시형태 1 내지 46 중 어느 하나의 작제물과 접촉시키는 방법.

[1092] 실시형태 70. 내이 세포를 실시형태 47 내지 49 중 어느 하나의 AAV 입자와 접촉시키는 방법.

[1093] 실시형태 71. 내이 세포를 실시형태 50 내지 59 중 어느 하나의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

[1094] 실시형태 72. 실시형태 69 내지 71 중 어느 하나에 있어서, 상기 내이 세포는 외유모세포인, 방법.

[1095] 실시형태 73. 실시형태 69 내지 71 중 어느 하나에 있어서, 상기 내이 세포는 내유모세포인, 방법.

[1096] 실시형태 74. 실시형태 69 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 상기 내이 세포는 대상체의 귀에 있는, 방법.

[1097] 실시형태 75. 실시형태 69 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 상기 내이 세포는 시험관 내 또는 생체 외에 있는, 방법.

[1098] 실시형태 76. 세포를 하기와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법:

[1099] (i) 실시형태 1 내지 46 중 어느 하나의 작제물; 및

[1100] (ii) AAV Rep 유전자, AAV Cap 유전자, AAV VA 유전자, AAV E2a 유전자 및 AAV E4 유전자를 포함하는 하나 이상의 작제물.

[1101] 실시형태 77. 실시형태 76에 있어서, 상기 세포는 내이 세포인, 방법.

[1102] 실시형태 78. 실시형태 77에 있어서, 상기 내이 세포는 외유모세포인, 방법.

[1103] 실시형태 79. 실시형태 77에 있어서, 상기 내이 세포는 내유모세포인, 방법.

[1104] 실시형태 80. 실시형태 77 내지 79 중 어느 하나에 있어서, 상기 내이 세포는 시험관 내 또는 생체 외에 있는, 방법.

[1105] 실시형태 81. 실시형태 1 내지 46 중 어느 하나의 작제물을 대상체의 내이에 도입하는 단계를 포함하는 방법.

[1106] 실시형태 82. 실시형태 47 내지 49 중 어느 하나의 AAV 입자를 대상체의 내이에 도입하는 단계를 포함하는 방법.

[1107] 실시형태 83. 실시형태 50 내지 59 중 어느 하나의 조성물을 대상체의 내이에 도입하는 단계를 포함하는 방법.

[1108] 실시형태 84. 실시형태 81 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물, AAV 입자 또는 조성물은 상기 대상체의 달팽이관에 도입되는, 방법.

[1109] 실시형태 85. 실시형태 81 내지 84 중 어느 하나에 있어서, 상기 작제물, AAV 입자 또는 조성물은 정원창막 주사를 통해서 도입되는, 방법.

[1110] 실시형태 86. 실시형태 69 내지 75 및 81 내지 85 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체의 청력 수준을 측정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[1111] 실시형태 87. 실시형태 86에 있어서, 청력 수준은 청성뇌간반응(ABR) 검사를 수행함으로써 측정되는, 방법.

[1112] 실시형태 88. 실시형태 86 또는 87에 있어서, 상기 대상체의 청력 수준을 참조 청력 수준과 비교하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[1113] 실시형태 89. 실시형태 88에 있어서, 상기 참조 청력 수준은 공개된 또는 과거 참조 청력 수준인, 방법.

[1114] 실시형태 90. 실시형태 89에 있어서, 상기 대상체의 청력 수준은 실시형태 1 내지 46 중 어느 하나의 작제물, 실시형태 47 내지 49 중 어느 하나의 AAV 입자, 또는 실시형태 50 내지 59 중 어느 하나의 조성물이 도입된 후에 측정되고, 상기 참조 청력 수준은 실시형태 1 내지 46 중 어느 하나의 작제물, 실시형태 47 내지 49 중 어느 하나의 AAV 입자, 또는 실시형태 50 내지 59 중 어느 하나의 조성물이 도입되기 전에 측정된 상기 대상체의 청력 수준인, 방법.

[1115] 실시형태 91. 실시형태 69 내지 75 및 81 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 수준을 측정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[1116] 실시형태 92. 실시형태 91에 있어서, 상기 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 수준은 상기 대상체의 내이에서 측정되는, 방법.

[1117] 실시형태 93. 실시형태 91 또는 92에 있어서, 상기 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 수준은

상기 대상체의 달팽이관에서 측정되는, 방법.

[1118] 실시형태 94. 실시형태 69 내지 75 및 81 내지 93 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체의 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 수준을 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 참조 수준과 비교하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[1119] 실시형태 95. 실시형태 94에 있어서, 상기 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 참조 수준은 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 공개된 또는 과거 참조 수준인, 방법.

[1120] 실시형태 96. 실시형태 91 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체의 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 수준은 실시형태 1 내지 46 중 어느 하나의 작제물, 실시형태 47 내지 49 중 어느 하나의 AAV 입자, 또는 실시형태 50 내지 59 중 어느 하나의 조성물이 도입된 후에 측정되고, 상기 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 참조 수준은 실시형태 1 내지 46 중 어느 하나의 작제물, 실시형태 47 내지 49 중 어느 하나의 AAV 입자, 또는 실시형태 50 내지 59 중 어느 하나의 조성물이 도입되기 전에 측정된 상기 대상체의 혈관내피 성장인자(VEGF) 결합제 또는 이의 일부의 수준인, 방법.

[1121] 실시형태 97. 실시형태 69 내지 75 및 81 내지 96 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 종양의 부피를 측정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[1122] 실시형태 98. 실시형태 97에 있어서, 대상체의 종양의 부피를 참조 종양 부피와 비교하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[1123] 실시형태 99. 실시형태 98에 있어서, 상기 참조 종양 부피는 공개된 또는 과거 참조 종양 부피인, 방법.

[1124] 실시형태 100. 실시형태 97 내지 99 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체의 종양의 부피는 실시형태 1 내지 46 중 어느 하나의 작제물, 실시형태 47 내지 49 중 어느 하나의 AAV 입자, 또는 실시형태 50 내지 59 중 어느 하나의 조성물이 도입된 후에 측정되고, 상기 참조 종양 부피는 실시형태 1 내지 46 중 어느 하나의 작제물, 실시형태 47 내지 49 중 어느 하나의 AAV 입자, 또는 실시형태 50 내지 59 중 어느 하나의 조성물이 도입되기 전에 측정된 상기 대상체에서의 종양의 부피인, 방법.

[1125] 실시형태 101. 실시형태 1 내지 46 중 어느 하나의 작제물, 실시형태 47 내지 49 중 어느 하나의 AAV 입자, 또는 실시형태 50 내지 59 중 어느 하나의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 청력손실을 치료하거나 또는 내이 장애를 치료하는 방법.

[1126] 실시형태 102. 실시형태 74 및 81 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환을 앓거나 또는 이의 위험이 있는, 방법.

[1127] 실시형태 103. 실시형태 102에 있어서, 상기 이과 질환은 청신경종이거나 또는 이를 포함하는, 방법.

[1128] 실시형태 104. 실시형태 102에 있어서, 상기 이과 질환은 전정 신경초종이거나 또는 이를 포함하는, 방법.

[1129] 실시형태 105. 실시형태 104에 있어서, 전정 신경초종을 가진 대상체는 신경섬유종증 유형 2(NF2)를 갖는, 방법,

[1130] 실시형태 106. 실시형태 102 내지 105 중 어느 하나에 있어서, 상기 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상은 경감되거나 또는 개선되는, 방법.

[1131] 실시형태 107. 실시형태 106에 있어서, 상기 하나 이상의 증상은 청력손실, 유모세포의 변성, 내이액의 생화학적 환경의 변화, 미로내 단백질 상승, 내림프 수종, 달팽이관 개구 폐쇄, 미로내 출혈, 달팽이관 혈액 공급 중단, 이명, 현기증, 난치성 두통, 안면 신경병증, 삼차 신경병증, 안면 마비, 안면 감각 이상, 뇌수종, 소뇌 탈출증, 사망, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

[1132] 실시형태 108. 실시형태 69 내지 75, 81 내지 102 및 104 내지 107 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 전정 신경초종을 치료하는 방법인, 방법.

[1133] 실시형태 109. 실시형태 69 내지 75 및 81 내지 107 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 VEGF의 수준을 조절하는 방법인, 방법.

[1134] 실시형태 110. 실시형태 69 내지 75 및 81 내지 107 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 활성 VEGF의 수준을 조절하는 방법인, 방법.

[1135] 실시형태 111. 실시형태 69 내지 75 및 81 내지 107 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 VEGF의 활성을 감소시키는 방법인, 방법.

[1136] 실시형태 112. 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환 및/또는 상기 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상의 치료에 사용하기 위한, 실시형태 1 내지 46 중 어느 하나의 작제물.

[1137] 실시형태 113. 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환 및/또는 상기 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상의 치료에 사용하기 위한, 실시형태 47 내지 49 중 어느 하나의 AAV 입자.

[1138] 실시형태 114. 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환 및/또는 상기 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상의 치료에 사용하기 위한, 실시형태 50 내지 59 중 어느 하나의 조성물.

[1139] 실시형태 115. 실시형태 112, 실시형태 113 또는 실시형태 114에 있어서, 상기 이과질환과 연관된 하나 이상의 증상은 청력손실, 유모세포의 변성, 내이액의 생화학적 환경의 변화, 미로내 단백질 상승, 내림프 수종, 달팽이관 개구 폐쇄, 미로내 출혈, 달팽이관 혈액 공급 중단, 이명, 현기증, 난치성 두통, 안면 신경병증, 삼차 신경병증, 안면 마비, 안면 감각 이상, 뇌수종, 소뇌 탈출증, 사망, 또는 이들의 조합을 포함하는, 작제물, AAV 입자 또는 조성물.

[1140] 실시형태 116. 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환 및/또는 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 실시형태 1 내지 46 중 어느 하나의 작제물의 용도.

[1141] 실시형태 117. 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환 및/또는 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 실시형태 47 내지 49 중 어느 하나의 입자의 용도.

[1142] 실시형태 118. 신혈관형성을 특징으로 하는 이과 질환 및/또는 이과 질환과 연관된 하나 이상의 증상을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 실시형태 50 내지 59 중 어느 하나의 조성물의 용도.

[1143] 실시형태 119. 실시형태 116 내지 118 중 어느 하나에 있어서, 상기 이과질환과 연관된 하나 이상의 증상은 청력손실, 유모세포의 변성, 내이액의 생화학적 환경의 변화, 미로내 단백질 상승, 내림프 수종, 달팽이관 개구 폐쇄, 미로내 출혈, 달팽이관 혈액 공급 중단, 이명, 현기증, 난치성 두통, 안면 신경병증, 삼차 신경병증, 안면 마비, 안면 감각 이상, 뇌수종, 소뇌 탈출증, 사망, 또는 이들의 조합을 포함하는, 용도.

[1144] 실시형태 120. 실시형태 60 내지 67 중 어느 하나에 따른 하나 이상의 세포를 포함하는 세포의 집단으로서, 상기 집단은 안정적인 세포주이거나 또는 이를 포함하는, 집단.

[1145] 실시형태 121. 실시형태 50 내지 59 중 어느 하나의 조성물을 포함하는 키트.

[1146] 실시형태 122. 실시형태 121에 있어서, 상기 조성물은 디바이스에 사전-로딩되는, 키트.

[1147] 실시형태 123. 실시형태 122에 있어서, 상기 디바이스는 마이크로카테터인, 키트.

[1148] 실시형태 124. 실시형태 123에 있어서, 상기 마이크로카테터는, 외이도를 통해서 중이강에 진입하여 상기 마이크로카테터의 단부를 RWM과 접촉시킬 수 있도록 정형화되는, 키트.

[1149] 실시형태 125. 실시형태 123 또는 124에 있어서, 상기 마이크로카테터의 원위 단부는 10 내지 1,000 미크론의 직경을 갖는 적어도 하나의 미세바늘로 구성되는, 키트.

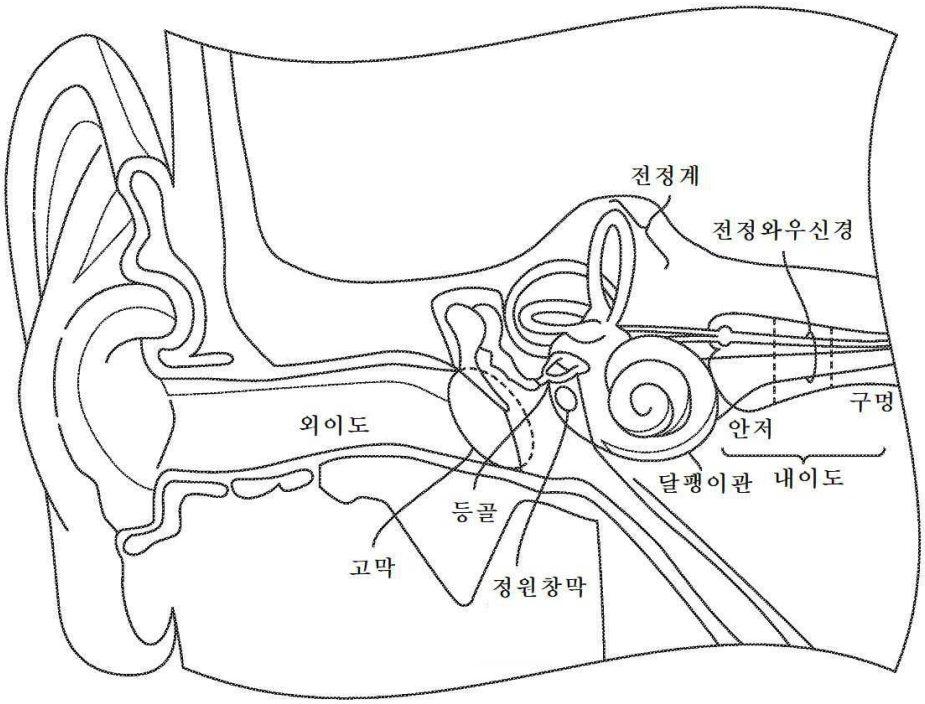
[1150] 실시형태 126. 실시형태 121 내지 125 중 어느 하나에 있어서, 디바이스를 더 포함하는, 키트.

[1151] 실시형태 127. 실시형태 126에 있어서, 상기 디바이스는 도 29 내지 도 32 중 어느 하나에 기재된 디바이스인, 키트.

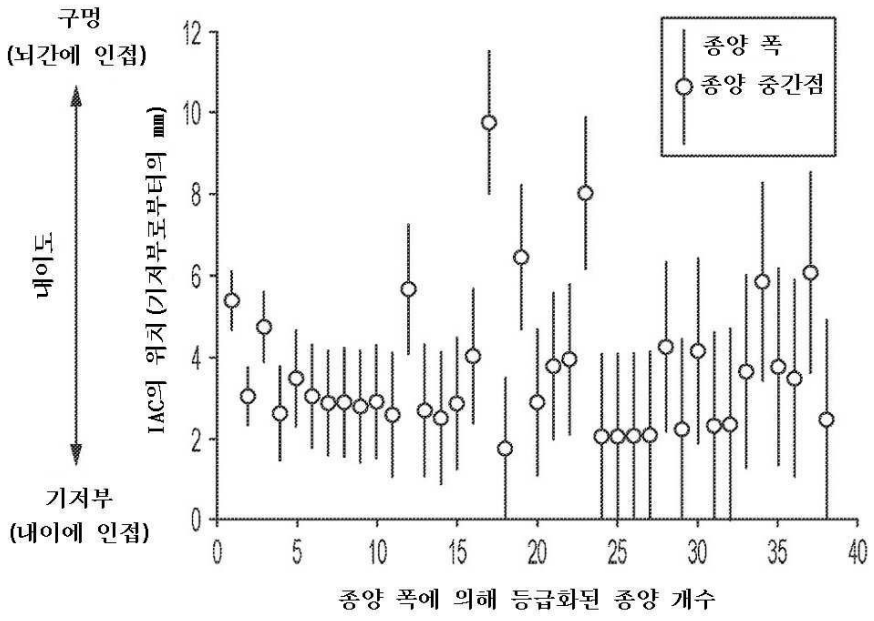
[1152] 실시형태 128. 실시형태 122 내지 127 중 어느 하나에 있어서, 상기 디바이스는 구부러진 부분 및 각진 팁을 포함하는 바늘을 포함하는, 키트.

도면

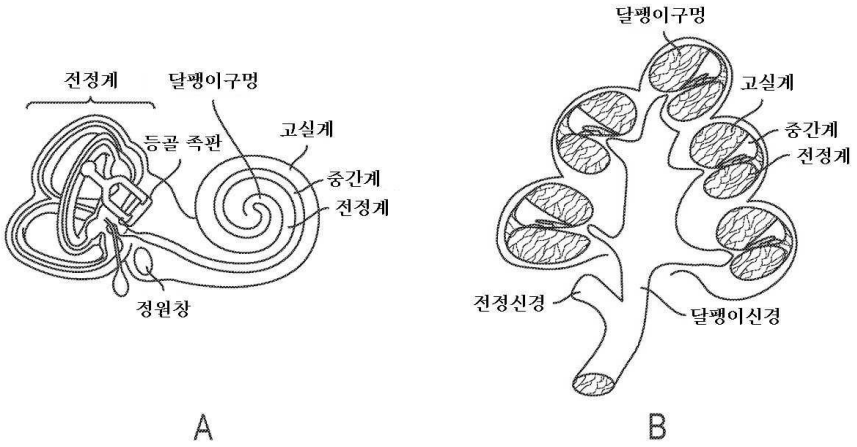
도면1


전정계
전정와우신경
구멍
안저
외이도
달팽이관
내이도
등골
고막
정원창막

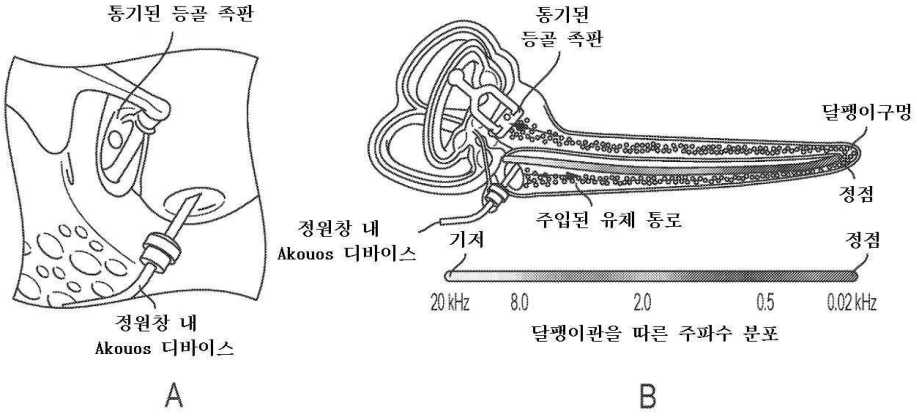
도면2


구멍
(뇌간에 인접)
내이도
기저부
(내이에 인접)
IAC의 위치 (기저부로부터의 mm)
종양 폭
종양 중간점
0
2
4
6
8
10
12
0
5
10
15
20
25
30
35
40
종양 폭에 의해 등급화된 종양 개수

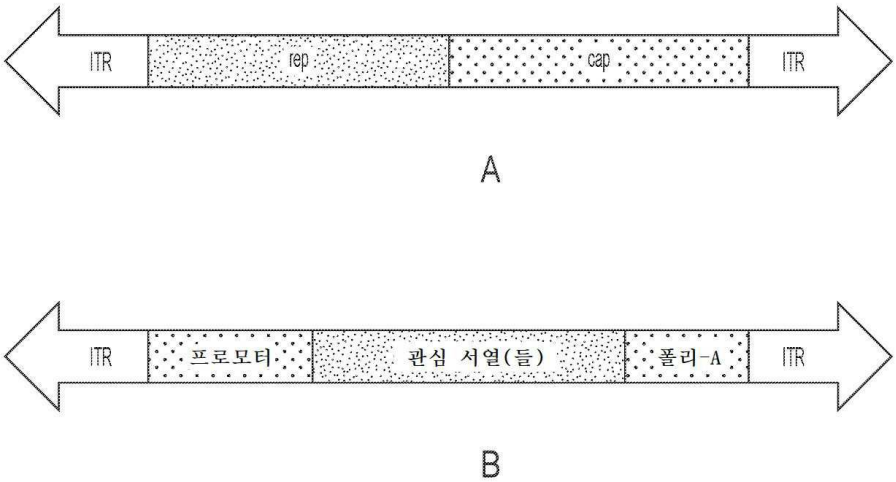
도면3


전정계
달팽이구멍
등골 족판
고실계
중간계
전정계
정원창
A
달팽이구멍
고실계
중간계
전정계
전정신경
달팽이신경
B

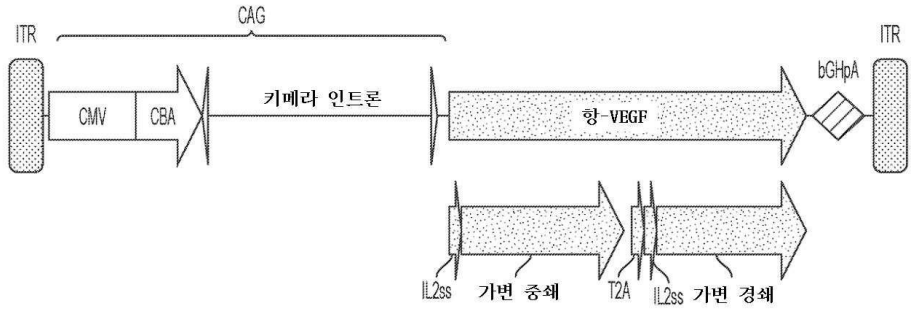
도면4


통기된 등골 족판
정원창 내
Akouos 디바이스
A
통기된
등골 족판
달팽이구멍
정점
주입된 유체 통로
정원창 내
Akouos 디바이스
기저
정점
20 kHz
8.0
2.0
0.5
0.02 kHz
달팽이관을 따른 주파수 분포
B

도면5

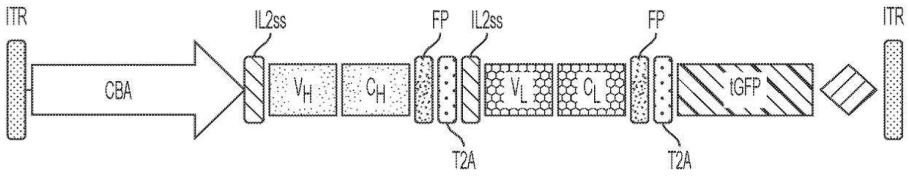

ITR
rep
cap
ITR
A
ITR
프로모터
관심 서열(들)
폴리-A
ITR
B

도면6a



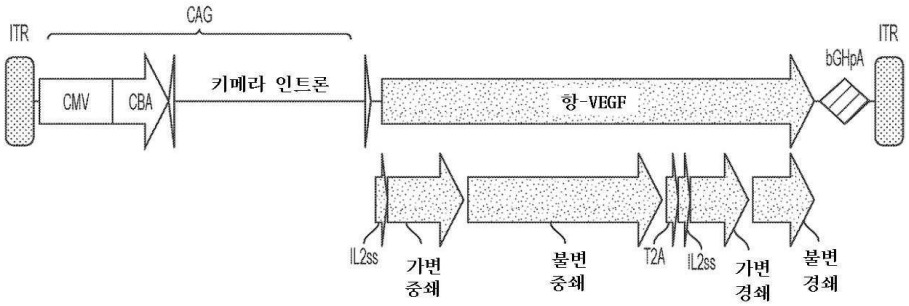
A

도면6b



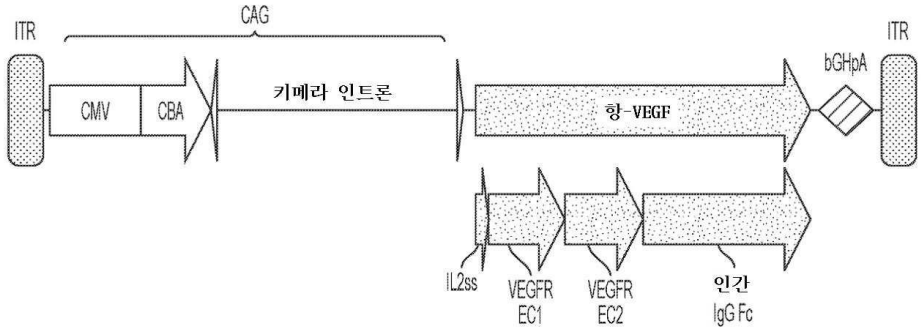
B

도면6c



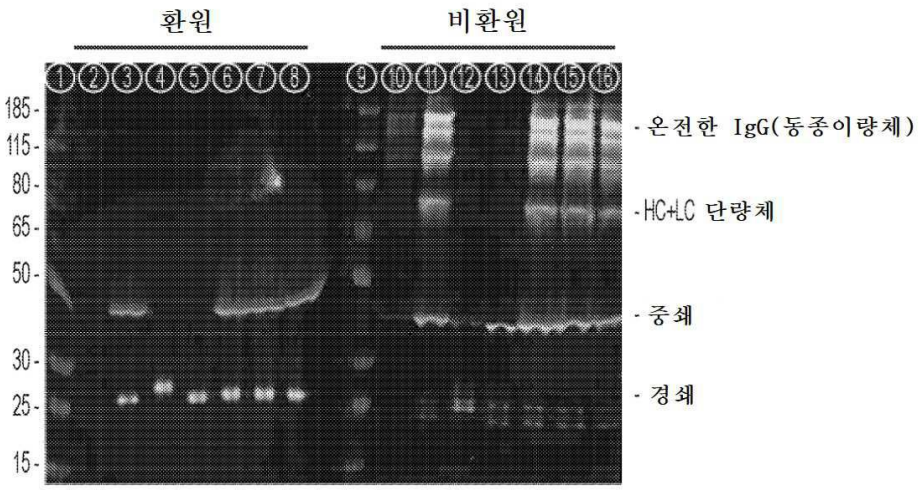
C

도면6d

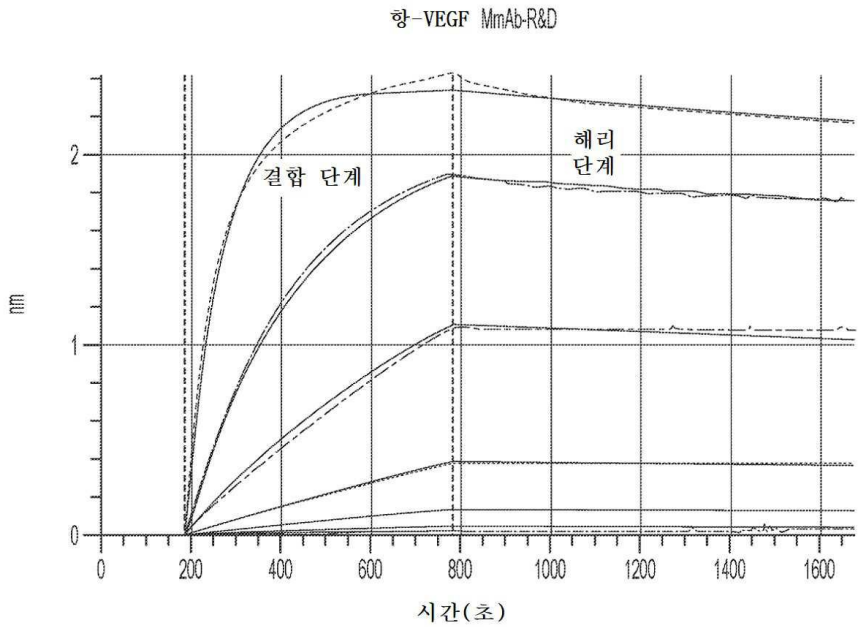

ITR
CAG
ITR
CMV
CBA
키메라 인트론
항-VEGF
bGHpA
IL2ss
VEGFR EC1
VEGFR EC2
인간 IgG Fc

D

도면7

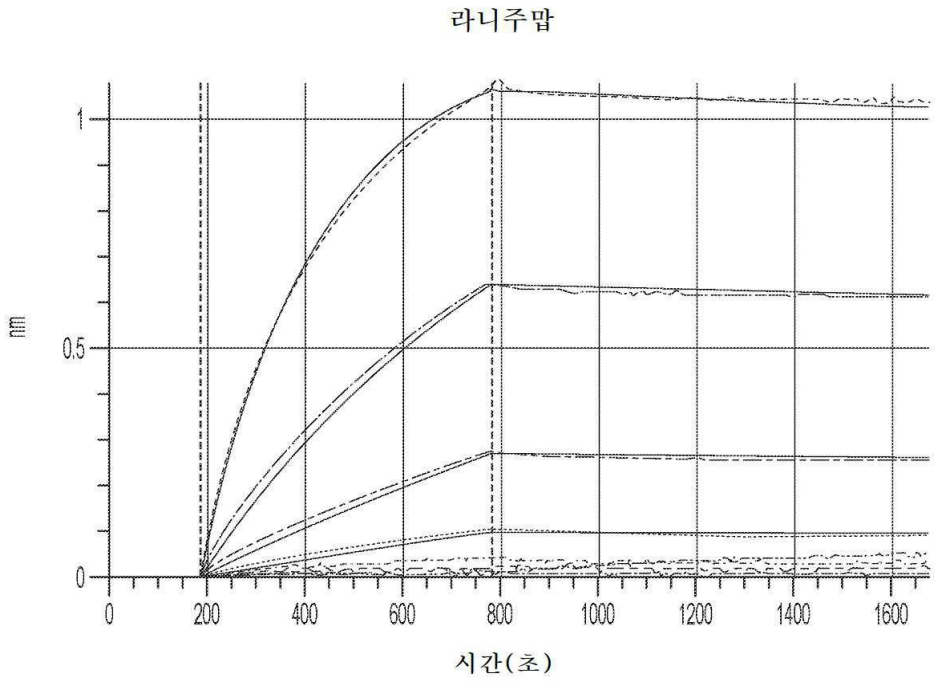

환원
비환원
① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯
185
115
80
65
50
30
25
15
- 온전한 IgG(동종이량체)
- HC+LC 단량체
- 중쇄
- 경쇄

도면8a


항-VEGF MmAb-R&D
결합 단계
해리 단계
nm
2
1
0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
시간(초)

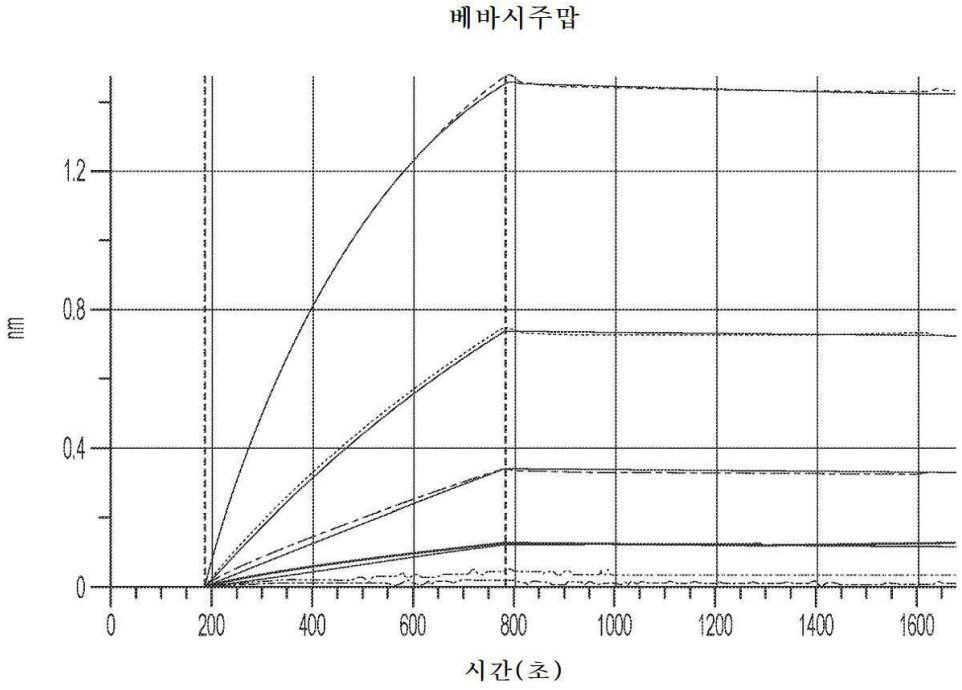
A

도면8b


라니주맙
nm
1
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
시간(초)

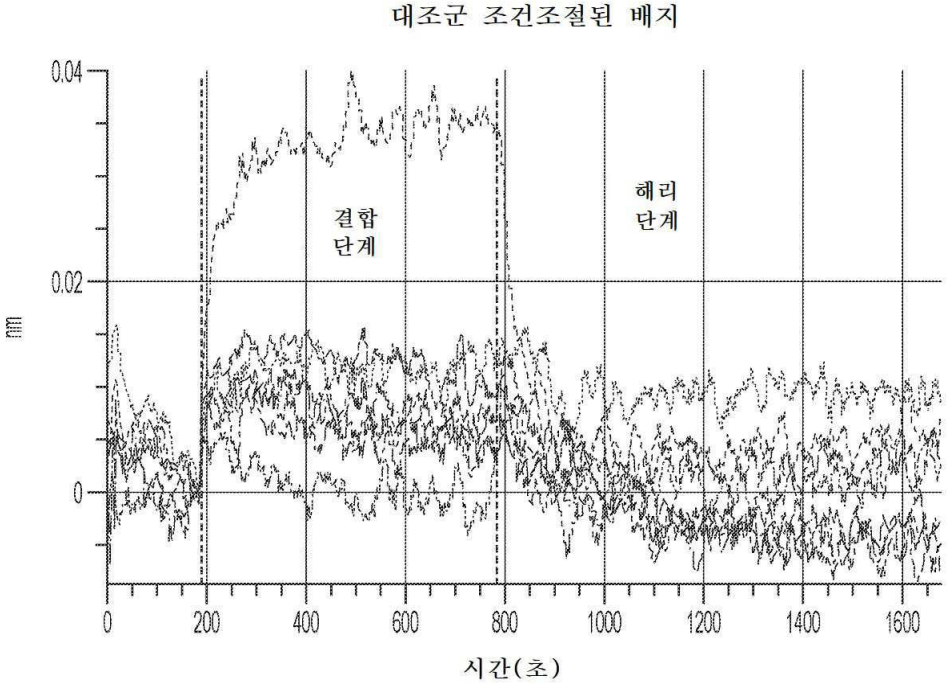
B

도면8c


베바시주맙
1.2
0.8
0.4
0
mm
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
시간(초)

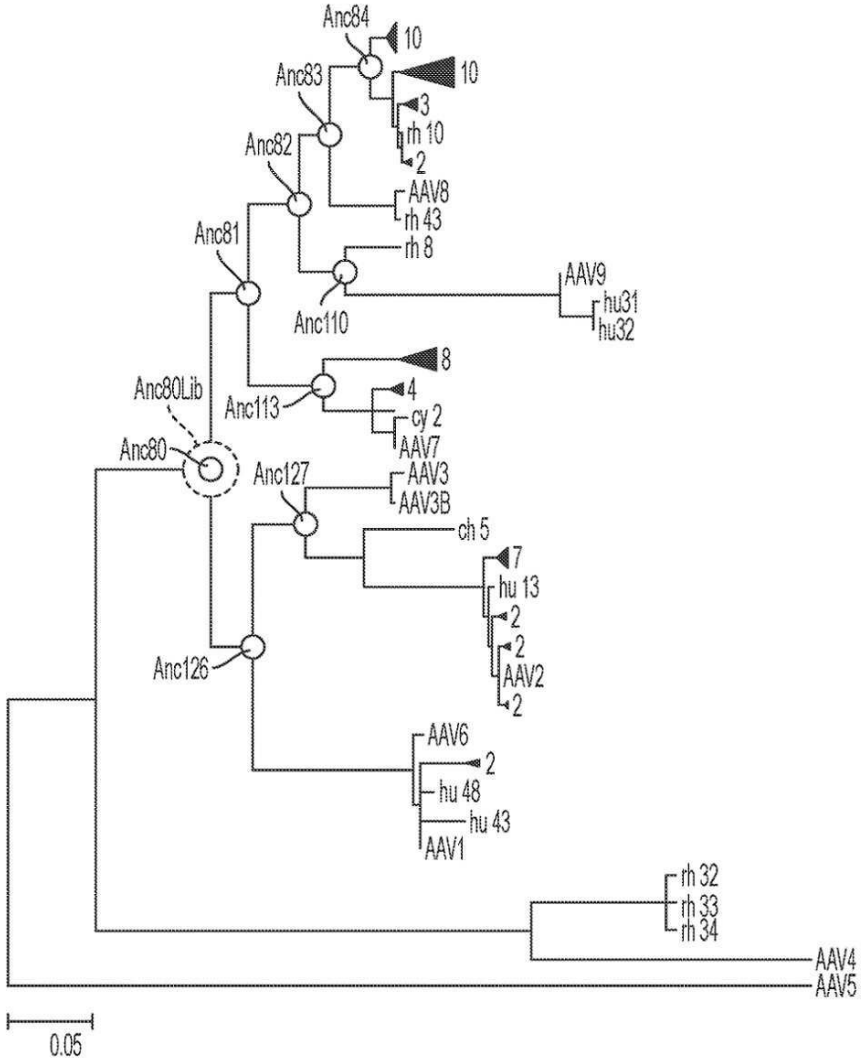
C

도면8d

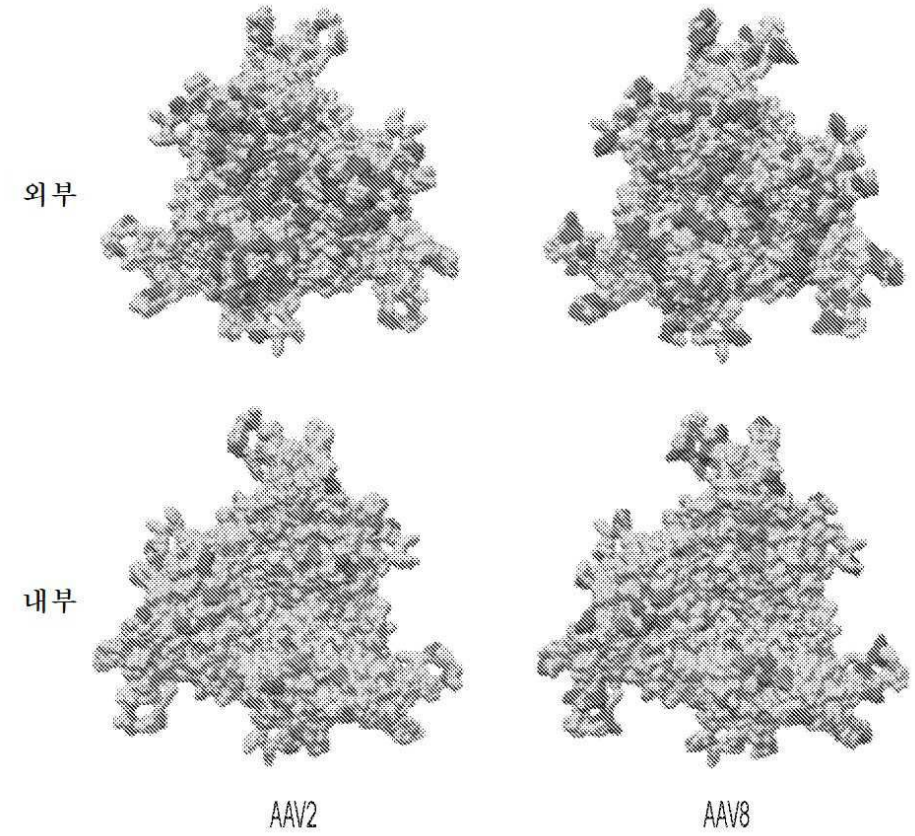

대조군 조건조절된 배지
0.04
0.02
0
mm
결합
단계
해리
단계
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
시간(초)

D

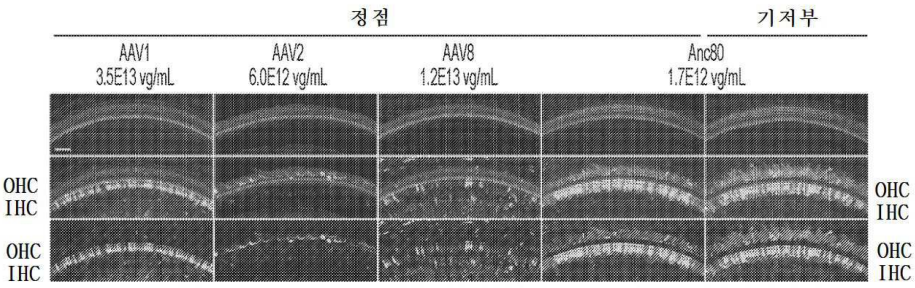
도면9


Anc84
10
10
Anc83
3
rh 10
2
Anc82
AAV8
rh 43
rh 8
Anc81
AAV9
hu31
hu32
Anc110
8
Anc80Lib
4
Anc113
cy 2
AAV7
Anc80
Anc127
AAV3
AAV3B
ch 5
7
hu 13
2
2
AAV2
2
Anc126
AAV6
2
hu 48
hu 43
AAV1
rh 32
rh 33
rh 34
AAV4
AAV5
0.05

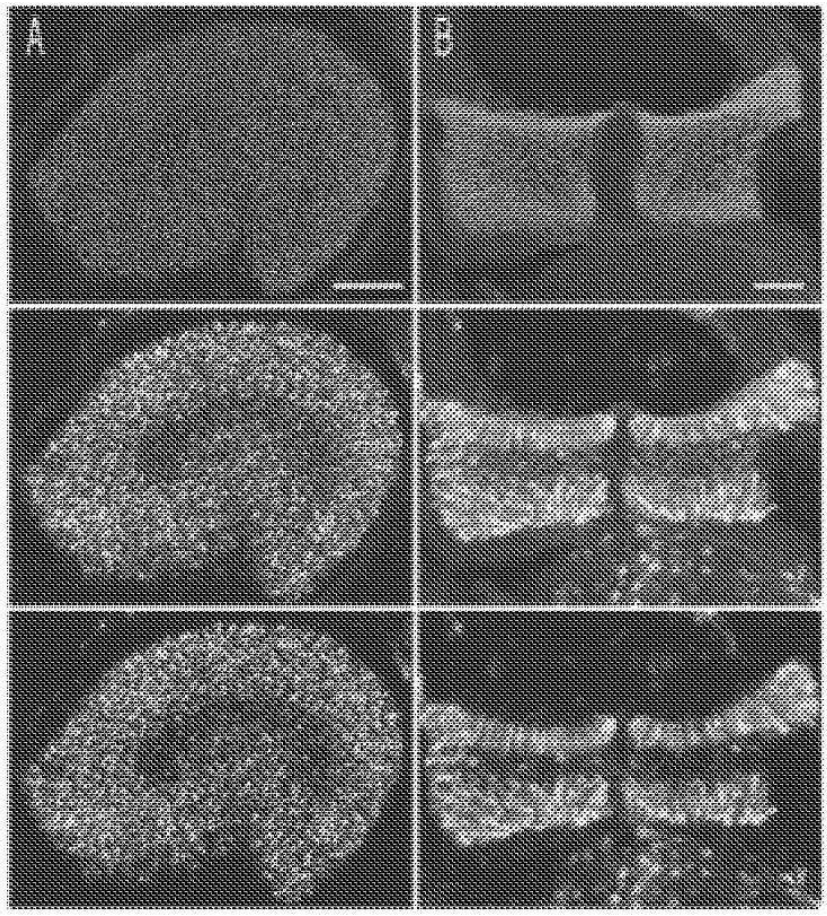
도면10


외부
내부
AAV2
AAV8

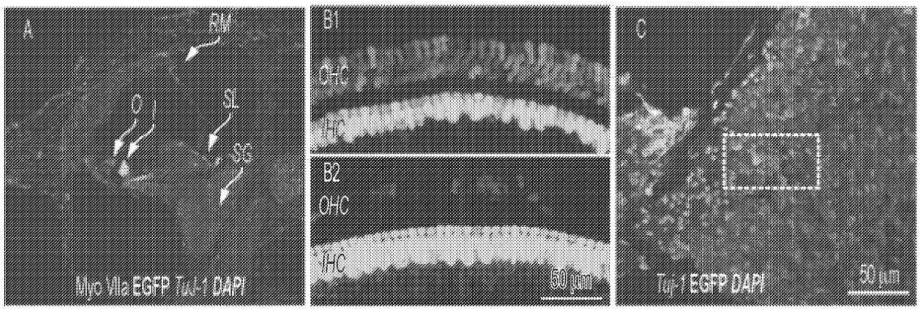
도면11


정점
기저부
AAV1
3.5E13 vg/mL
AAV2
6.0E12 vg/mL
AAV8
1.2E13 vg/mL
Anc80
1.7E12 vg/mL
OHC
IHC
OHC
IHC
OHC
IHC
OHC
IHC

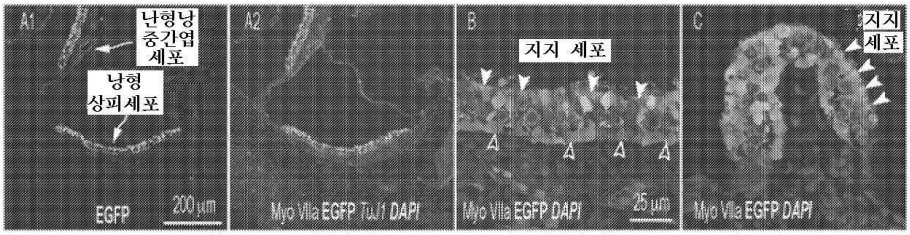
도면12



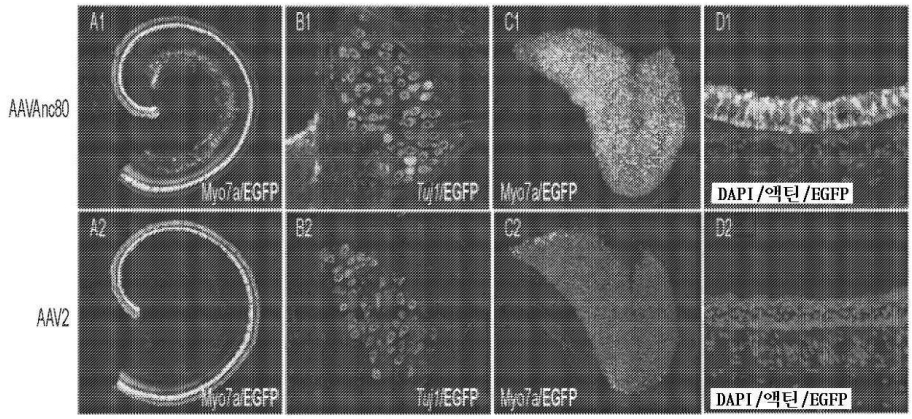
도면13



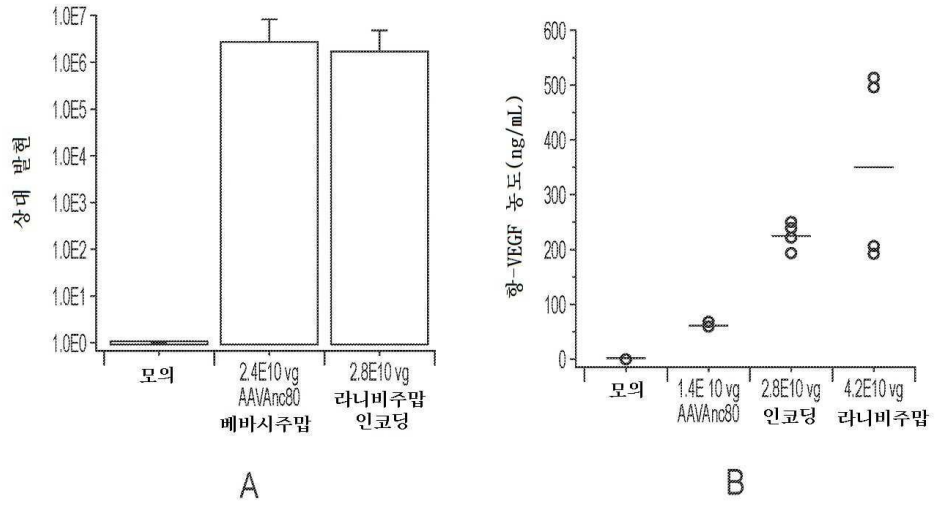
도면14



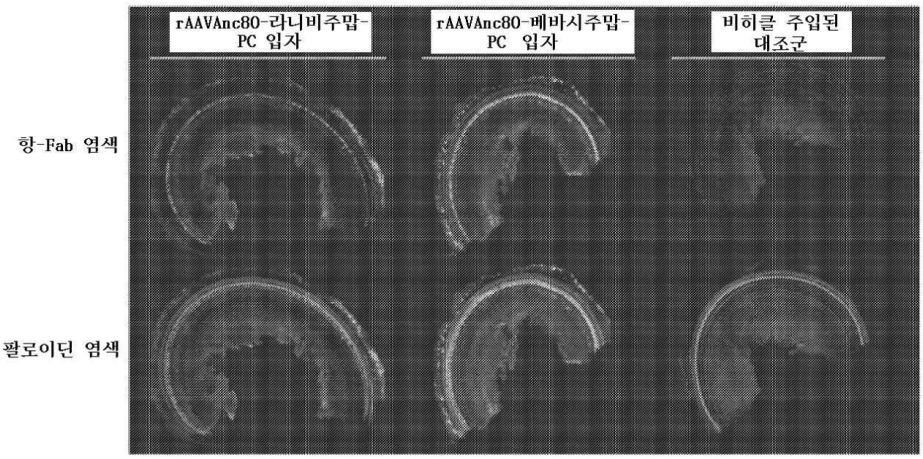
도면15



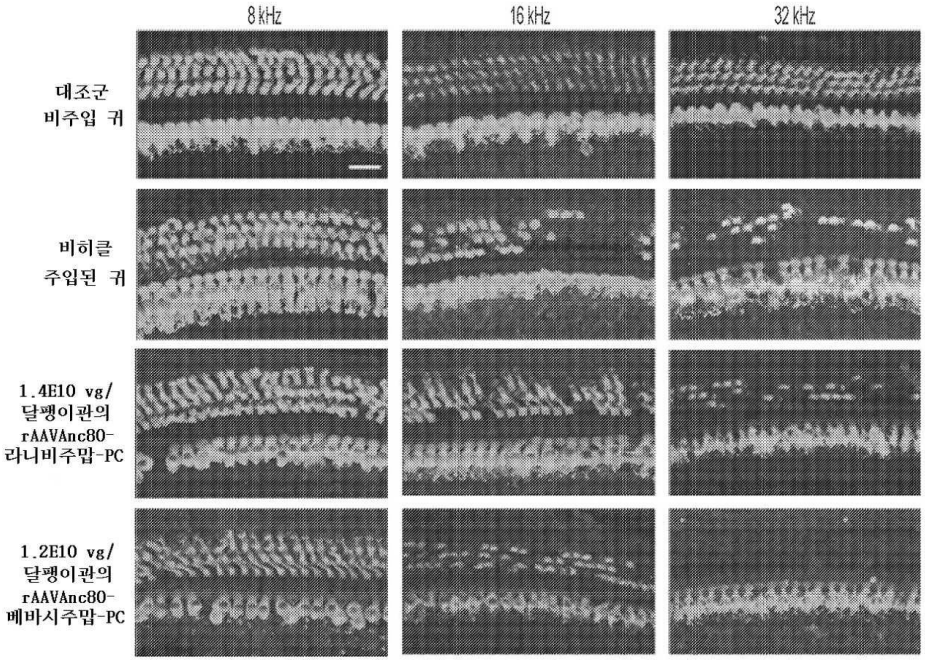
도면16



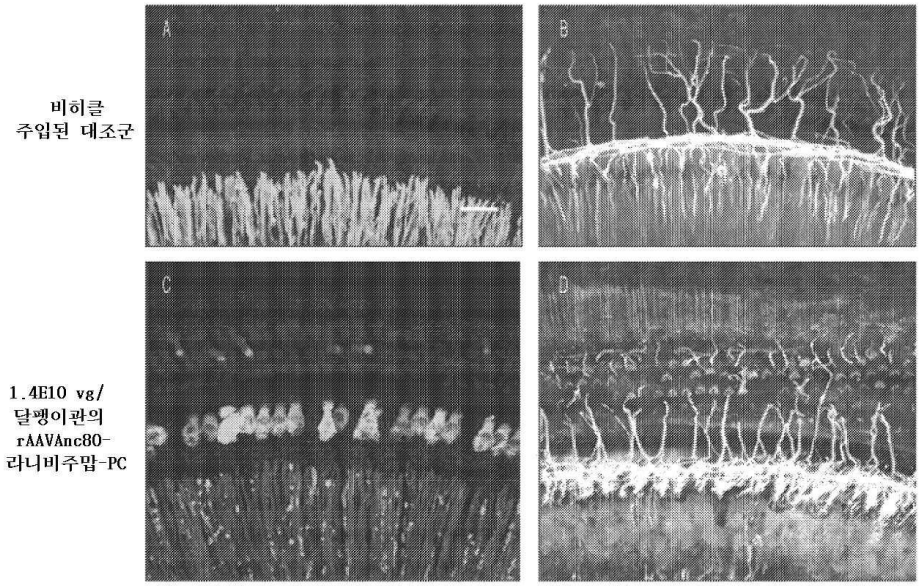
도면17



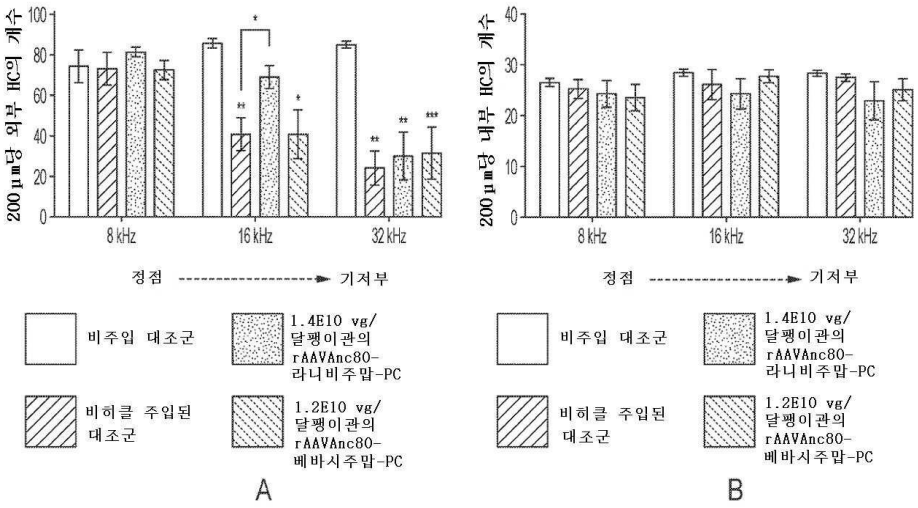
도면18


8 kHz
16 kHz
32 kHz
대조군
비주입 귀
비히클
주입된 귀
1.4E10 vg/
달팽이관의
rAAVAnc80-
라니비주맙-PC
1.2E10 vg/
달팽이관의
rAAVAnc80-
베바시주맙-PC

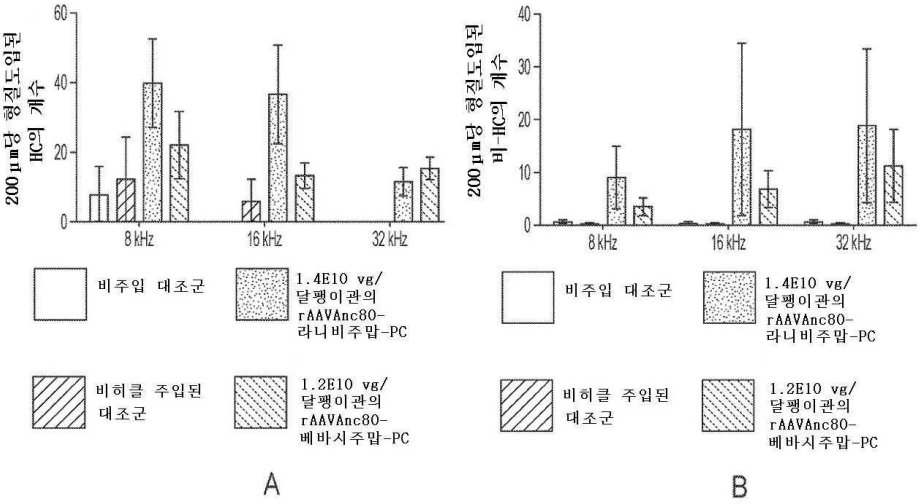
도면19


A
B
C
D
비히클
주입된 대조군
1.4E10 vg/
달팽이관의
rAAVAnc80-
라니비주맙-PC

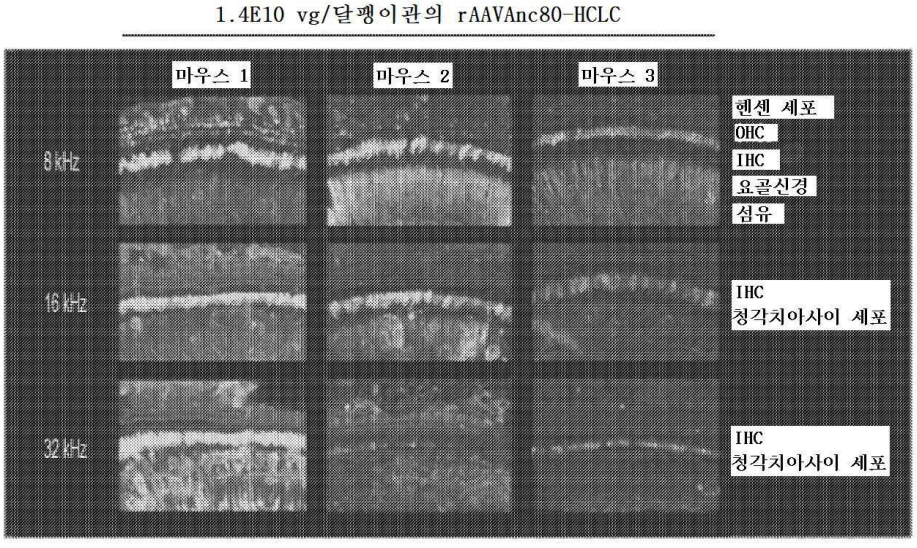
도면20



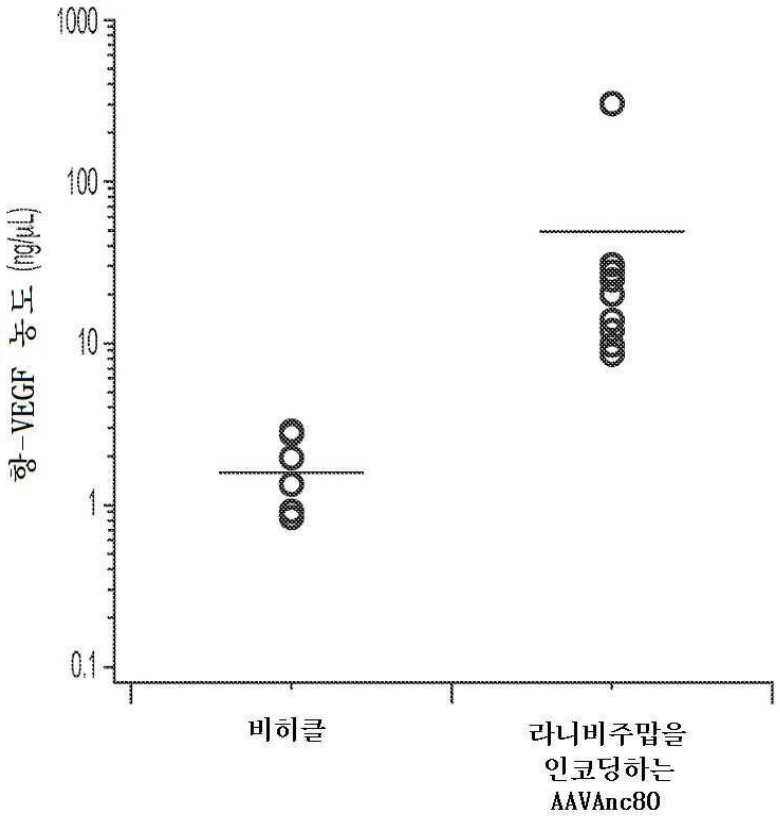
도면21



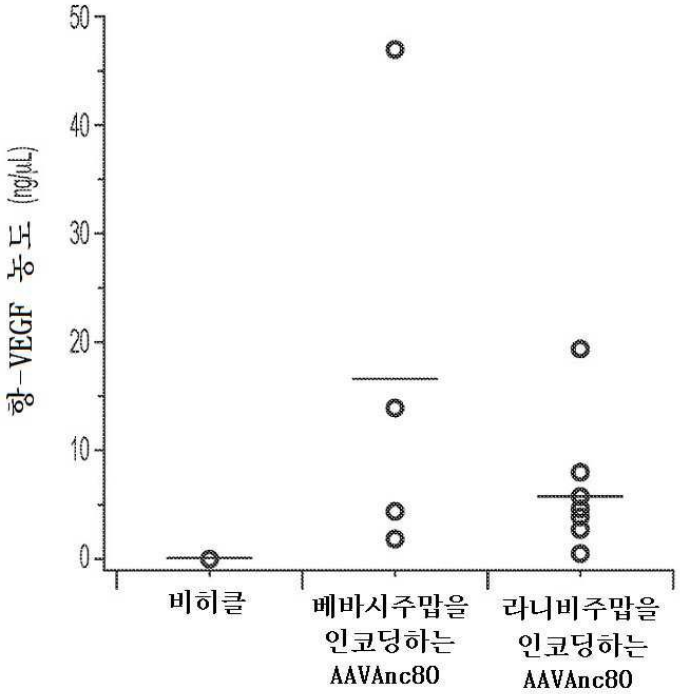
도면22



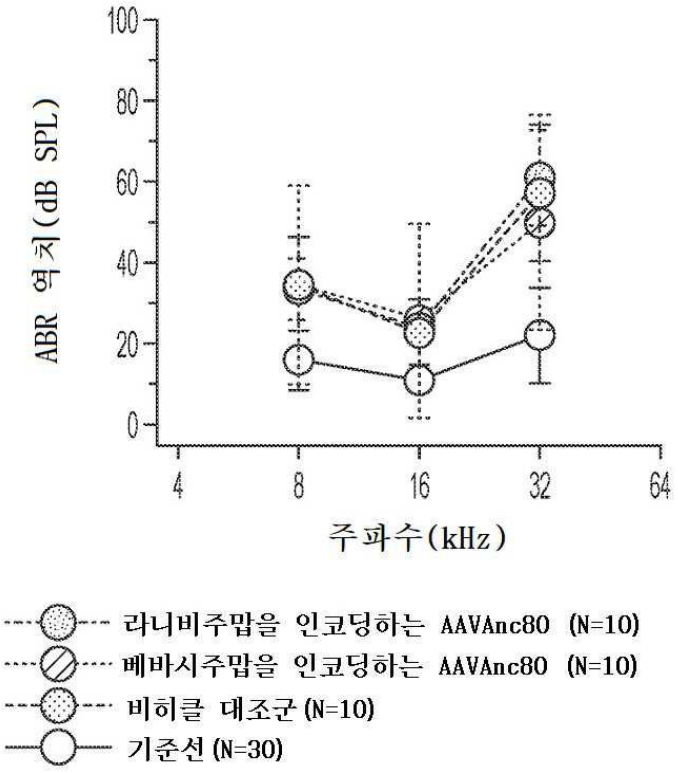
도면23


1000
100
10
1
0.1
항-VEGF 농도 (ng/μL)
비히클
라니비주맙을
인코딩하는
AAVAnc80

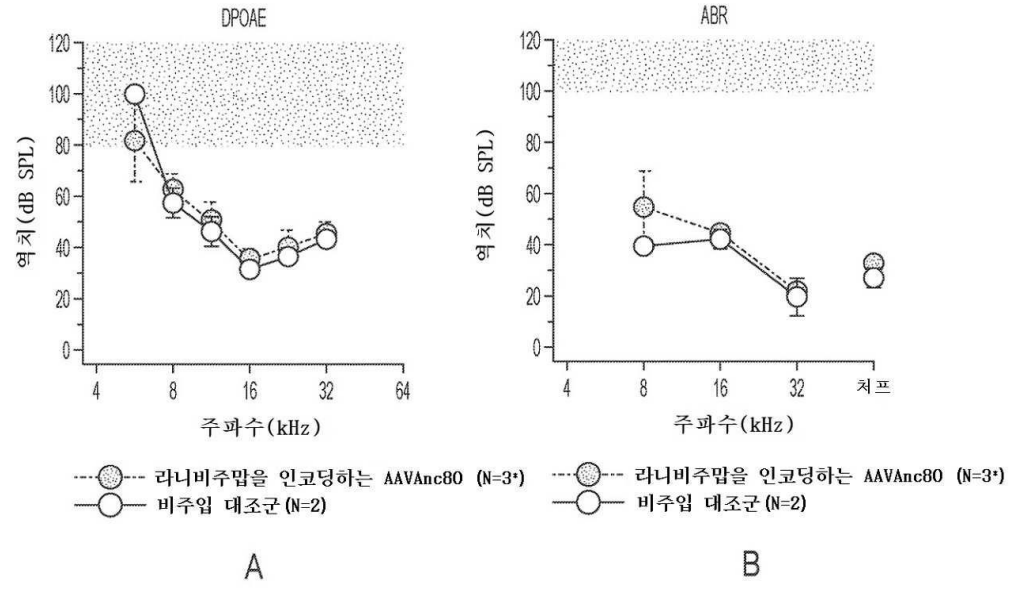
도면24


50
40
30
20
10
0
항-VEGF 농도 (ng/μL)
비히클
베바시주맙을
인코딩하는
AAVAnc80
라니비주맙을
인코딩하는
AAVAnc80

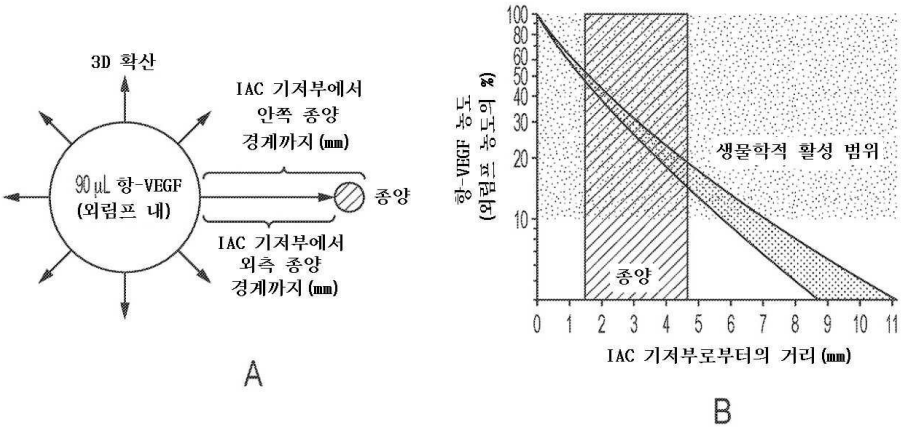
도면25


ABR 역치(dB SPL)
100
80
60
40
20
0
4
8
16
32
64
주파수(kHz)
라니비주맙을 인코딩하는 AAVAnc80 (N=10)
베바시주맙을 인코딩하는 AAVAnc80 (N=10)
비히클 대조군 (N=10)
기준선 (N=30)

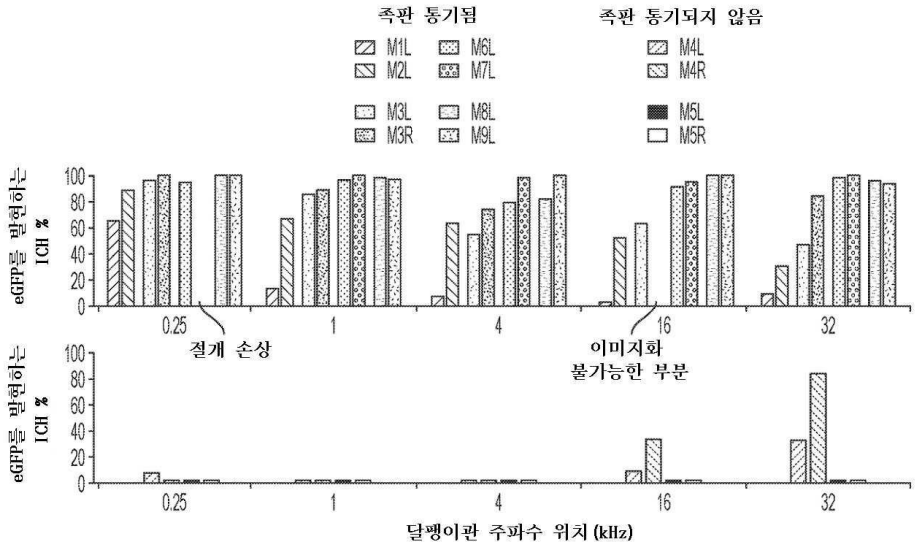
도면26


DPOAE
ABR
역치(dB SPL)
120
100
80
60
40
20
0
4
8
16
32
64
처프
주파수(kHz)
라니비주맙을 인코딩하는 AAVAnc80 (N=3*)
비주입 대조군 (N=2)
A
B

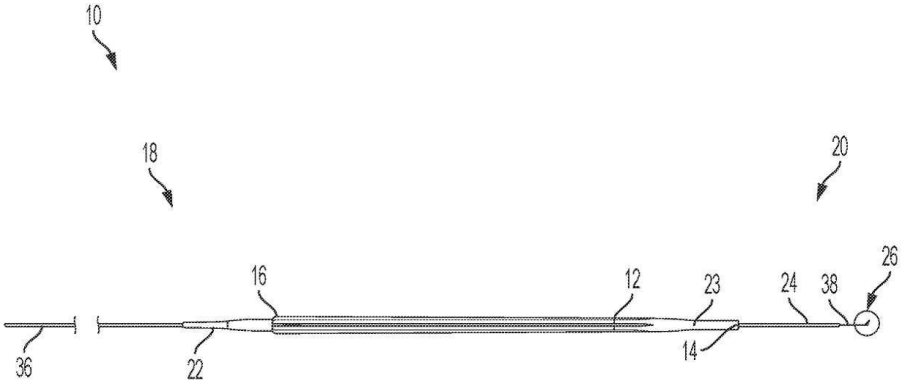
도면27



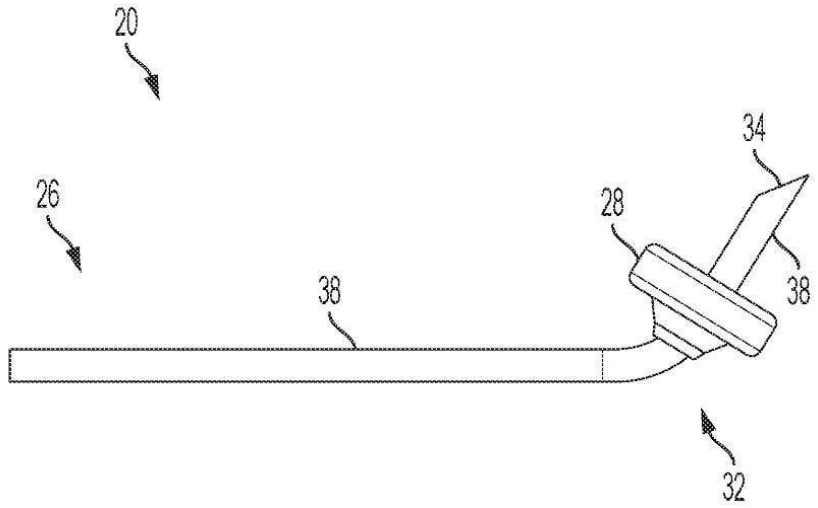
도면28



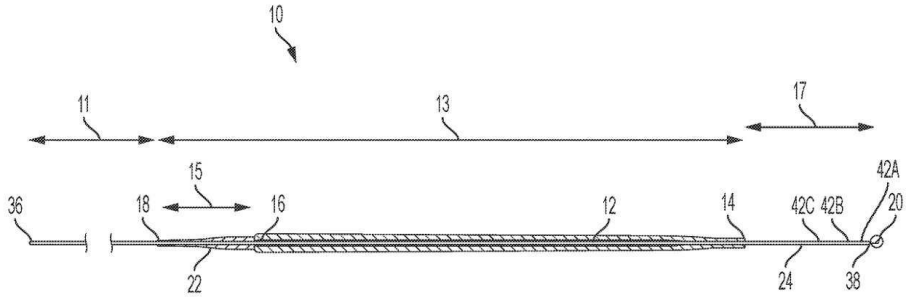
도면29



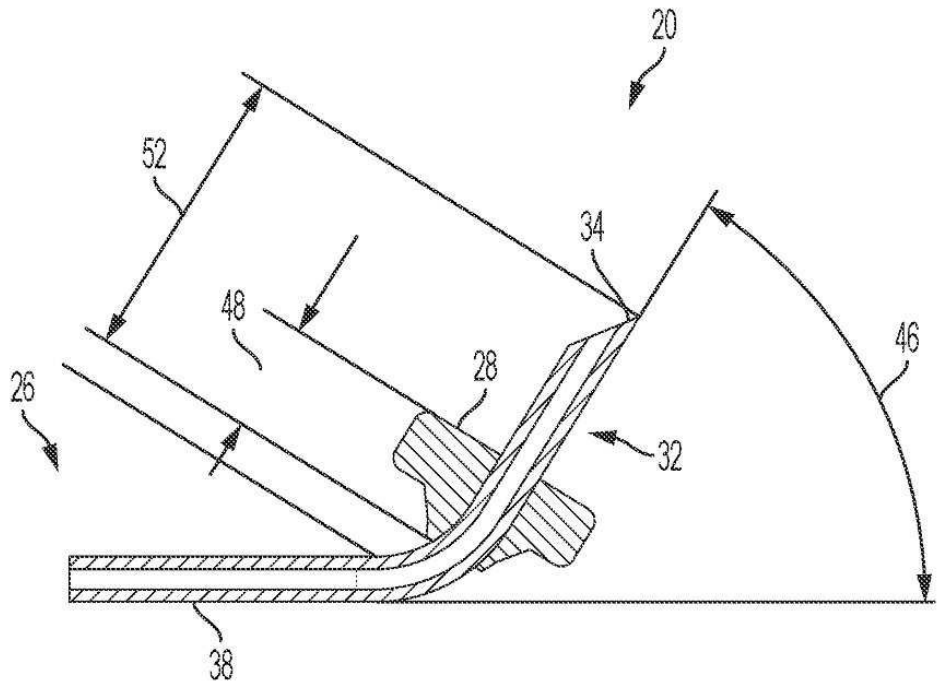
도면30



도면31



도면32



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> AKOUOS, INC.

<120> ANTI-VEGF ANTIBODY CONSTRUCTS AND RELATED METHODS FOR TREATING VESTIBULAR SCHWANNOMA ASSOCIATED SYMPTOMS

<130> 2013615-0503 (AKO20.WO)

<140> PCT/US2021/061205

<141> 2021-11-20

<150> US 63/152,832

<151> 2021-02-23

<150> US 63/120,189

<151> 2020-12-01

<160> 117

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 412

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Thr Asp Arg Gln Thr Asp Thr Ala Pro Ser Pro Ser Tyr His Leu
1 5 10 15

Leu Pro Gly Arg Arg Arg Thr Val Asp Ala Ala Ala Ser Arg Gly Gln
20 25 30

Gly Pro Glu Pro Ala Pro Gly Gly Gly Val Glu Gly Val Gly Ala Arg
35 40 45

Gly Val Ala Leu Lys Leu Phe Val Gln Leu Leu Gly Cys Ser Arg Phe
50 55 60

Gly Gly Ala Val Val Arg Ala Gly Glu Ala Glu Pro Ser Gly Ala Ala
65 70 75 80

Arg Ser Ala Ser Ser Gly Arg Glu Glu Pro Gln Pro Glu Glu Gly Glu
85 90 95

Glu Glu Glu Glu Lys Glu Glu Glu Arg Gly Pro Gln Trp Arg Leu Gly

100 105 110

Ala Arg Lys Pro Gly Ser Trp Thr Gly Glu Ala Ala Val Cys Ala Asp

115 120 125

Ser Ala Pro Ala Ala Arg Ala Pro Gln Ala Leu Ala Arg Ala Ser Gly

130 135 140

Arg Gly Gly Arg Val Ala Arg Arg Gly Ala Glu Glu Ser Gly Pro Pro

145 150 155 160

His Ser Pro Ser Arg Arg Gly Ser Ala Ser Arg Ala Gly Pro Gly Arg

165 170 175

Ala Ser Glu Thr Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu

180 185 190

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

195 200 205

Met Ala Glu Gly Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys Phe Met

210 215 220

Asp Val Tyr Gln Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu Val Asp

225 230 235 240

Ile Phe Gln Glu Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys Pro Ser

245 250 255

Cys Val Pro Leu Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu Gly Leu

260 265 270

Glu Cys Val Pro Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile Met Arg

275 280 285

Ile Lys Pro His Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe Leu Gln

290 295 300

His Asn Lys Cys Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg Gln Glu

305 310 315 320

Lys Lys Ser Val Arg Gly Lys Gly Lys Gly Gln Lys Arg Lys Arg Lys

325 330 335

Lys Ser Arg Tyr Lys Ser Trp Ser Val Tyr Val Gly Ala Arg Cys Cys

340 345 350

Leu Met Pro Trp Ser Leu Pro Gly Pro His Pro Cys Gly Pro Cys Ser
355 360 365

Glu Arg Arg Lys His Leu Phe Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys
370 375 380

Ser Cys Lys Asn Thr Asp Ser Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu
385 390 395 400

Asn Glu Arg Thr Cys Arg Cys Asp Lys Pro Arg Arg
405 410

<210> 2

<211> 395

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Thr Asp Arg Gln Thr Asp Thr Ala Pro Ser Pro Ser Tyr His Leu
1 5 10 15

Leu Pro Gly Arg Arg Arg Thr Val Asp Ala Ala Ala Ser Arg Gly Gln
20 25 30

Gly Pro Glu Pro Ala Pro Gly Gly Gly Val Glu Gly Val Gly Ala Arg
35 40 45

Gly Val Ala Leu Lys Leu Phe Val Gln Leu Leu Gly Cys Ser Arg Phe
50 55 60

Gly Gly Ala Val Val Arg Ala Gly Glu Ala Glu Pro Ser Gly Ala Ala
65 70 75 80

Arg Ser Ala Ser Ser Gly Arg Glu Glu Pro Gln Pro Glu Glu Gly Glu
85 90 95

Glu Glu Glu Glu Lys Glu Glu Glu Arg Gly Pro Gln Trp Arg Leu Gly
100 105 110

Ala Arg Lys Pro Gly Ser Trp Thr Gly Glu Ala Ala Val Cys Ala Asp
115 120 125

Ser Ala Pro Ala Ala Arg Ala Pro Gln Ala Leu Ala Arg Ala Ser Gly
130 135 140

Arg Gly Gly Arg Val Ala Arg Arg Gly Ala Glu Glu Ser Gly Pro Pro

145 150 155 160

His Ser Pro Ser Arg Arg Gly Ser Ala Ser Arg Ala Gly Pro Gly Arg

165 170 175

Ala Ser Glu Thr Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu

180 185 190

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

195 200 205

Met Ala Glu Gly Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys Phe Met

210 215 220

Asp Val Tyr Gln Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu Val Asp

225 230 235 240

Ile Phe Gln Glu Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys Pro Ser

245 250 255

Cys Val Pro Leu Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu Gly Leu

260 265 270

Glu Cys Val Pro Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile Met Arg

275 280 285

Ile Lys Pro His Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe Leu Gln

290 295 300

His Asn Lys Cys Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg Gln Glu

305 310 315 320

Lys Lys Ser Val Arg Gly Lys Gly Lys Gly Gln Lys Arg Lys Arg Lys

325 330 335

Lys Ser Arg Tyr Lys Ser Trp Ser Val Pro Cys Gly Pro Cys Ser Glu

340 345 350

Arg Arg Lys His Leu Phe Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys Ser

355 360 365

Cys Lys Asn Thr Asp Ser Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn

370 375 380

Glu Arg Thr Cys Arg Cys Asp Lys Pro Arg Arg

385 390 395

<210> 3

<211> 137

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

Tyr Leu His His Ala Lys Trp Ser Gln Ala Ala Pro Met Ala Glu Gly
20 25 30

Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys Phe Met Asp Val Tyr Gln
35 40 45

Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu Val Asp Ile Phe Gln Glu
50 55 60

Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys Pro Ser Cys Val Pro Leu
65 70 75 80

Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu Gly Leu Glu Cys Val Pro
85 90 95

Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile Met Arg Ile Lys Pro His
100 105 110

Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe Leu Gln His Asn Lys Cys
115 120 125

Glu Cys Arg Cys Asp Lys Pro Arg Arg
130 135

<210> 4

<211> 147

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

Tyr Leu His His Ala Lys Trp Ser Gln Ala Ala Pro Met Ala Glu Gly
20 25 30

Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys Phe Met Asp Val Tyr Gln
35 40 45
Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu Val Asp Ile Phe Gln Glu
50 55 60
Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys Pro Ser Cys Val Pro Leu
65 70 75 80

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

Pro Arg Arg
145

<210> 5
<211> 171
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 5
Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
Tyr Leu His His Ala Lys Trp Ser Gln Ala Ala Pro Met Ala Glu Gly
20 25 30
Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys Phe Met Asp Val Tyr Gln
35 40 45
Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu Val Asp Ile Phe Gln Glu

50 55 60
Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys Pro Ser Cys Val Pro Leu
65 70 75 80
Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu Gly Leu Glu Cys Val Pro

85 90 95

Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile Met Arg Ile Lys Pro His

100 105 110

Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe Leu Gln His Asn Lys Cys

115 120 125

Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg Gln Glu Lys Lys Ser Val

130 135 140

Arg Gly Lys Gly Lys Gly Gln Lys Arg Lys Arg Lys Lys Ser Arg Tyr

145 150 155 160

Lys Ser Trp Ser Val Cys Asp Lys Pro Arg Arg

165 170

<210> 6

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys Phe Met Asp Val Tyr Gln

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys Pro Ser Cys Val Pro Leu

65 70 75 80

Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu Gly Leu Glu Cys Val Pro

85 90 95

Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile Met Arg Ile Lys Pro His

100 105 110

Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe Leu Gln His Asn Lys Cys

115 120 125

Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg Gln Glu Asn Pro Cys Gly

130 135 140

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

<210> 7

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<

400> 7

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

Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys Pro Ser Cys Val Pro Leu
65 70 75 80
Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu Gly Leu Glu Cys Val Pro
85 90 95
Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile Met Arg Ile Lys Pro His
100 105 110
Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe Leu Gln His Asn Lys Cys
115 120 125

Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg Gln Glu Lys Lys Ser Val

130 135 140

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

Asp Ser Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn Glu Arg Thr Cys
195 200 205
Arg Cys Asp Lys Pro Arg Arg
210 215
<210> 8
<211> 232
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 8
Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
Tyr Leu His His Ala Lys Trp Ser Gln Ala Ala Pro Met Ala Glu Gly
20 25 30

Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys Phe Met Asp Val Tyr Gln
35 40 45
Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu Val Asp Ile Phe Gln Glu
50 55 60
Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys Pro Ser Cys Val Pro Leu
65 70 75 80
Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu Gly Leu Glu Cys Val Pro
85 90 95

Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile Met Arg Ile Lys Pro His
100 105 110
Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe Leu Gln His Asn Lys Cys
115 120 125
Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg Gln Glu Lys Lys Ser Val

130 135 140

Arg Gly Lys Gly Lys Gly Gln Lys Arg Lys Arg Lys Lys Ser Arg Tyr
145 150 155 160

Lys Ser Trp Ser Val Tyr Val Gly Ala Arg Cys Cys Leu Met Pro Trp
165 170 175

Ser Leu Pro Gly Pro His Pro Cys Gly Pro Cys Ser Glu Arg Arg Lys
180 185 190

His Leu Phe Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys Ser Cys Lys Asn
195 200 205

Thr Asp Ser Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn Glu Arg Thr
210 215 220

Cys Arg Cys Asp Lys Pro Arg Arg
225 230

<210> 9

<211> 188

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Ser Pro Leu Leu Arg Arg Leu Leu Leu Ala Ala Leu Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ala Pro Ala Gln Ala Pro Val Ser Gln Pro Asp Ala Pro Gly His Gln
20 25 30

Arg Lys Val Val Ser Trp Ile Asp Val Tyr Thr Arg Ala Thr Cys Gln
35 40 45

Pro Arg Glu Val Val Val Pro Leu Thr Val Glu Leu Met Gly Thr Val
50 55 60

Ala Lys Gln Leu Val Pro Ser Cys Val Thr Val Gln Arg Cys Gly Gly
65 70 75 80

Cys Cys Pro Asp Asp Gly Leu Glu Cys Val Pro Thr Gly Gln His Gln
85 90 95

Val Arg Met Gln Ile Leu Met Ile Arg Tyr Pro Ser Ser Gln Leu Gly

100 105 110

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

Asn Pro Asp Thr Cys Arg Cys Arg Lys Leu Arg Arg
180 185

<210> 10
<211> 207
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 10

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

Pro Arg Glu Val Val Val Pro Leu Thr Val Glu Leu Met Gly Thr Val
50 55 60
Ala Lys Gln Leu Val Pro Ser Cys Val Thr Val Gln Arg Cys Gly Gly
65 70 75 80
Cys Cys Pro Asp Asp Gly Leu Glu Cys Val Pro Thr Gly Gln His Gln
85 90 95
Val Arg Met Gln Ile Leu Met Ile Arg Tyr Pro Ser Ser Gln Leu Gly
100 105 110

Glu Met Ser Leu Glu Glu His Ser Gln Cys Glu Cys Arg Pro Lys Lys

115 120 125

Lys Asp Ser Ala Val Lys Pro Asp Arg Ala Ala Thr Pro His His Arg

130 135 140

Pro Gln Pro Arg Ser Val Pro Gly Trp Asp Ser Ala Pro Gly Ala Pro

145 150 155 160

Ser Pro Ala Asp Ile Thr His Pro Thr Pro Ala Pro Gly Pro Ser Ala

165 170 175

His Ala Ala Pro Ser Thr Thr Ser Ala Leu Thr Pro Gly Pro Ala Ala

180 185 190

Ala Ala Ala Asp Ala Ala Ala Ser Ser Val Ala Lys Gly Gly Ala

195 200 205

<210> 11

<211> 419

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met His Leu Leu Gly Phe Phe Ser Val Ala Cys Ser Leu Leu Ala Ala

1 5 10 15

Ala Leu Leu Pro Gly Pro Arg Glu Ala Pro Ala Ala Ala Ala Ala Phe

20 25 30

Glu Ser Gly Leu Asp Leu Ser Asp Ala Glu Pro Asp Ala Gly Glu Ala

35 40 45

Thr Ala Tyr Ala Ser Lys Asp Leu Glu Glu Gln Leu Arg Ser Val Ser

50 55 60

Ser Val Asp Glu Leu Met Thr Val Leu Tyr Pro Glu Tyr Trp Lys Met

65 70 75 80

Tyr Lys Cys Gln Leu Arg Lys Gly Gly Trp Gln His Asn Arg Glu Gln

85 90 95

Ala Asn Leu Asn Ser Arg Thr Glu Glu Thr Ile Lys Phe Ala Ala Ala

100 105 110

His Tyr Asn Thr Glu Ile Leu Lys Ser Ile Asp Asn Glu Trp Arg Lys

115 120 125

Thr Gln Cys Met Pro Arg Glu Val Cys Ile Asp Val Gly Lys Glu Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Ser Glu Gly Leu Gln Cys Met Asn Thr

165 170 175

Ser Thr Ser Tyr Leu Ser Lys Thr Leu Phe Glu Ile Thr Val Pro Leu

180 185 190

Ser Gln Gly Pro Lys Pro Val Thr Ile Ser Phe Ala Asn His Thr Ser

195 200 205

Cys Arg Cys Met Ser Lys Leu Asp Val Tyr Arg Gln Val His Ser Ile

210 215 220

Ile Arg Arg Ser Leu Pro Ala Thr Leu Pro Gln Cys Gln Ala Ala Asn

225 230 235 240

Lys Thr Cys Pro Thr Asn Tyr Met Trp Asn Asn His Ile Cys Arg Cys

245 250 255

Leu Ala Gln Glu Asp Phe Met Phe Ser Ser Asp Ala Gly Asp Asp Ser

260 265 270

Thr Asp Gly Phe His Asp Ile Cys Gly Pro Asn Lys Glu Leu Asp Glu

275 280 285

Glu Thr Cys Gln Cys Val Cys Arg Ala Gly Leu Arg Pro Ala Ser Cys

290 295 300

Gly Pro His Lys Glu Leu Asp Arg Asn Ser Cys Gln Cys Val Cys Lys

305 310 315 320

Asn Lys Leu Phe Pro Ser Gln Cys Gly Ala Asn Arg Glu Phe Asp Glu

325 330 335

Asn Thr Cys Gln Cys Val Cys Lys Arg Thr Cys Pro Arg Asn Gln Pro

340 345 350

Leu Asn Pro Gly Lys Cys Ala Cys Glu Cys Thr Glu Ser Pro Gln Lys

355 360 365

Cys Leu Leu Lys Gly Lys Lys Phe His His Gln Thr Cys Ser Cys Tyr

370 375 380

Arg Arg Pro Cys Thr Asn Arg Gln Lys Ala Cys Glu Pro Gly Phe Ser

385 390 395 400

Tyr Ser Glu Glu Val Cys Arg Cys Val Pro Ser Tyr Trp Lys Arg Pro

405 410 415

Gln Met Ser

<210> 12

<211> 354

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Tyr Arg Glu Trp Val Val Val Asn Val Phe Met Met Leu Tyr Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gln Ser Thr Leu Glu Arg Ser Glu Gln Gln Ile Arg Ala Ala Ser

35 40 45

Ser Leu Glu Glu Leu Leu Arg Ile Thr His Ser Glu Asp Trp Lys Leu

50 55 60

Trp Arg Cys Arg Leu Arg Leu Lys Ser Phe Thr Ser Met Asp Ser Arg

65 70 75 80

Ser Ala Ser His Arg Ser Thr Arg Phe Ala Ala Thr Phe Tyr Asp Ile

85 90 95

Glu Thr Leu Lys Val Ile Asp Glu Glu Trp Gln Arg Thr Gln Cys Ser

100 105 110

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

115 120 125

Asn Thr Phe Phe Lys Pro Pro Cys Val Asn Val Phe Arg Cys Gly Gly

130 135 140

Cys Cys Asn Glu Glu Ser Leu Ile Cys Met Asn Thr Ser Thr Ser Tyr

145 150 155 160

Ile Ser Lys Gln Leu Phe Glu Ile Ser Val Pro Leu Thr Ser Val Pro
165 170 175

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

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

Lys Leu Phe His Pro Asp Thr Cys Ser Cys Glu Asp Arg Cys Pro Phe
305 310 315 320
His Thr Arg Pro Cys Ala Ser Gly Lys Thr Ala Cys Ala Lys His Cys
325 330 335
Arg Phe Pro Lys Glu Lys Arg Ala Ala Gln Gly Pro His Ser Arg Lys
340 345 350
Asn Pro

<210> 13
<211> 699
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 13

gaggtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgttcaac ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg cttctggcta cgacttcacc cactacggca tgaactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtcggatgg atcaacacct acaccggcga gccaacatac 180

gccgccgact tcaagcggag attcaccttc agcctggaca ccagcaagag caccgcctac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagtatccc 300

tactactacg gcaccagcca ctggtacttt gacgtgtggg gacagggcac actggtcaca 360

gtgtctagcg cctctacaaa gggccccagc gttttcccac tggctcctag cagcaagtct 420

accagcggag gaacagccgc tctgggctgt ctggtcaagg actactttcc cgagcctgtg 480

accgtgtcct ggaattctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacctttcc agctgtgctg 540

caaagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtcgtgacag tgccaagcag ctctctgggc 600

acccagacct acatctgcaa tgtgaaccac aagcctagca acaccaaggt ggacaagaag 660

gtggaaccca agagctgcga caagacccac accggcaag 699

<210> 14

<211> 693

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 14

gaggtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgttcaac ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg cttctggcta cgacttcacc cactacggca tgaactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtcggatgg atcaacacct acaccggcga gccaacatac 180

gccgccgact tcaagcggag attcaccttc agcctggaca ccagcaagag caccgcctac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagtatccc 300

tactactacg gcaccagcca ctggtacttt gacgtgtggg gacagggcac actggtcaca 360

gtgtctagcg cctctacaaa gggccccagc gttttcccac tggctcctag cagcaagtct 420

accagcggag gaacagccgc tctgggctgt ctggtcaagg actactttcc cgagcctgtg 480

accgtgtcct ggaattctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacctttcc agctgtgctg 540

caaagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtcgtgacag tgccaagcag ctctctgggc 600

acccagacct acatctgcaa tgtgaaccac aagcctagca acaccaaggt ggacaagaag 660

gtggaaccca agagctgcga caagacccac aag 693

<210> 15

<211> 675

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 15

gaggtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgttcaac ctggcggctc tctgagactg 60

agctgtgccg cttctggcta cgacttcacc cactacggca tgaactgggt ccgacaggcc 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtcggatgg atcaacacct acaccggcga gccaacatac 180

gccgccgact tcaagcggag attcaccttc agcctggaca ccagcaagag caccgcctac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagtatccc 300

tactactacg gcaccagcca ctggtacttt gacgtgtggg gacagggcac actggtcaca 360

gtgtctagcg cctctacaaa gggccccagc gttttcccac tggctcctag cagcaagtct 420

accagcggag gaacagccgc tctgggctgt ctggtcaagg actactttcc cgagcctgtg 480

accgtgtcct ggaattctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacctttcc agctgtgctg 540

caaagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtcgtgacag tgccaagcag ctctctgggc 600

acccagacct acatctgcaa tgtgaaccac aagcctagca acaccaaggt ggacaagaag 660

gtggaaccca agagc 675

<210> 16

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 16

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

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Gly Lys
225 230
<210> 17
<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400>

17

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Asp Phe Thr His Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Leu

225 230

<210> 18

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 18

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Asp Phe Thr His Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser

225

<210> 19

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 19

gacatccagc tgacacagag ccccagcagc ctgtctgcct ctgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gcgccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatca gcaaaagccc 120

ggcaaggccc ctaaggtgct gatctacttc acaagcagcc tgcactccgg cgtgcccagc 180

agattttctg gctctggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatatctag cctgcagcct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaccg tgccttggac atttggccag 300

ggcacaaagg tggaaatcaa gcggactgtg gccgctccta gcgtgttcat ctttccacct 360

agcgacgagc agctgaagtc tggcacagcc tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cccagagaag ccaaggtgca gtggaaagtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccaa 480

gagagcgtga cagagcagga ctccaaggat agcacctata gcctgagcag caccctgaca 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaaa gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctttctagcc ctgtgaccaa gagcttcaac cggggcgaat gt 642

<210> 20

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 20

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 21
<211> 512
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 21

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
20 25 30
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Asp
35 40 45

Phe Thr His Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60
Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr
65 70 75 80
Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys
85 90 95
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Ser His Trp
115 120 125
Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

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

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

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
305 310 315 320
Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
325 330 335
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu
340 345 350
His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
355 360 365

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
370 375 380
Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
385 390 395 400
Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
405 410 415

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
420 425 430

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
435 440 445
Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
450 455 460
Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
465 470 475 480
Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
485 490 495

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
500 505 510

<210> 22
<211> 2196
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 22
atgtaccgga tgcagctgct gagctgtatc gccctgtctc tggccctggt caccaattct 60
gaggtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgttcaac ctggcggctc tctgagactg 120
agctgtgccg cttctggcta caccttcacc aactacggca tgaactgggt ccgacaggcc 180

cctggcaaag gccttgaatg ggtcggatgg atcaacacct acaccggcga gccaacatac 240
gccgccgact tcaagcggag attcaccttc agcctggaca ccagcaagag caccgcctac 300
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagtatccc 360
cactactacg gcagcagcca ctggtacttt gacgtgtggg gacagggcac actggtcaca 420
gtgtctagcg cctctacaaa gggccccagc gttttcccac tggctcctag cagcaagtct 480
accagcggag gaacagccgc tctgggctgt ctggtcaagg actactttcc cgagcctgtg 540
accgtgtcct ggaattctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacctttcc agctgtgctg 600

caaagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtcgtgacag tgccaagcag ctctctgggc 660

acccagacct acatctgcaa tgtgaaccac aagcctagca acaccaaggt ggacaagaag 720

gtggaaccca agagctgcga caagacccac acctgtcctc catgtcctgc tccagaactg 780

ctcggcggac cttccgtgtt cctgtttcct ccaaagccta aggacaccct gatgatcagc 840

agaacccctg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggatcc cgaagtgaag 900

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 960

cagtacaaca gcacctacag agtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg 1020

aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgctcc tatcgagaaa 1080

accatcagca aggccaaggg ccagcctagg gaaccccagg tttacacact gcctccaagc 1140

cgggaagaga tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgcc tcgtgaaggg cttctaccct 1200

tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaat ggccagccag agaacaacta caagacaacc 1260

cctcctgtgc tggacagcga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac agtggacaag 1320

tccagatggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1380

cactacaccc agaagtctct gagcctgtct cctggcaagc ggaagagaag aggctctggc 1440

gaaggcagag gcagcctgct tacatgtggc gacgtggaag agaaccccgg acctatgtat 1500

agaatgcagc tcctgtcctg cattgccctg agcctggctc tcgtgaccaa cagcgacatc 1560

cagatgacac agagccccag cagcctgtct gcctctgtgg gagacagagt gaccatcacc 1620

tgtagcgcca gccaggacat ctccaactac ctgaactggt atcagcaaaa gcccggcaag 1680

gcccctaagg tgctgatcta cttcacaagc agcctgcact ccggcgtgcc cagcagattt 1740

tctggctctg gcagcggcac cgacttcacc ctgaccatat ctagcctgca gcctgaggac 1800

ttcgccacct actactgcca gcagtacagc accgtgcctt ggacatttgg ccagggcaca 1860

aaggtggaaa tcaagcggac tgtggccgct cctagcgtgt tcatctttcc acctagcgac 1920

gagcagctga agtctggcac agcctctgtc gtgtgcctgc tgaacaactt ctaccccaga 1980

gaagccaagg tgcagtggaa agtggacaat gccctgcaga gcggcaacag ccaagagagc 2040

gtgacagagc aggactccaa ggatagcacc tatagcctga gcagcaccct gacactgagc 2100

aaggccgact acgagaagca caaagtgtac gcctgcgaag tgacccacca gggcctttct 2160

agccctgtga ccaagagctt caaccggggc gaatgt 2196

<210> 23

<211> 732

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 23

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
20 25 30
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr
35 40 45
Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60
Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr
65 70 75 80
Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys
85 90 95
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp
115 120 125
Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

290 295 300

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

305 310 315 320

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

325 330 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly

465 470 475 480

Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
485 490 495
Gly Pro Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu

500 505 510
Ala Leu Val Thr Asn Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
515 520 525
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser
530 535 540
Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
545 550 555 560
Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val

565 570 575
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
580 585 590
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
595 600 605
Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
610 615 620
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

625 630 635 640
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
645 650 655
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
660 665 670
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
675 680 685
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

690 695 700
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
705 710 715 720
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

725 730

<210> 24

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 24

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210
> 25
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 25

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

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 26

<211> 7123

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 26

atcgaggtcc gcgggaggct cggagcgcgc caggcggaca ctcctctcgg ctcctccccg 60

gcagcggcgg cggctcggag cgggctccgg ggctcgggtg cagcggccag cgggcgcctg 120

gcggcgagga ttacccgggg aagtggttgt ctcctggctg gagccgcgag acgggcgctc 180

agggcgcggg gccggcggcg gcgaacgaga ggacggactc tggcggccgg gtcgttggcc 240

gcggggagcg cgggcaccgg gcgagcaggc cgcgtcgcgc tcaccatggt cagctactgg 300

gacaccgggg tcctgctgtg cgcgctgctc agctgtctgc ttctcacagg atctagttca 360

ggttcaaaat taaaagatcc tgaactgagt ttaaaaggca cccagcacat catgcaagca 420

ggccagacac tgcatctcca atgcaggggg gaagcagccc ataaatggtc tttgcctgaa 480

atggtgagta aggaaagcga aaggctgagc ataactaaat ctgcctgtgg aagaaatggc 540

aaacaattct gcagtacttt aaccttgaac acagctcaag caaaccacac tggcttctac 600

agctgcaaat atctagctgt acctacttca aagaagaagg aaacagaatc tgcaatctat 660

atatttatta gtgatacagg tagacctttc gtagagatgt acagtgaaat ccccgaaatt 720

atacacatga ctgaaggaag ggagctcgtc attccctgcc gggttacgtc acctaacatc 780

actgttactt taaaaaagtt tccacttgac actttgatcc ctgatggaaa acgcataatc 840

tgggacagta gaaagggctt catcatatca aatgcaacgt acaaagaaat agggcttctg 900

acctgtgaag caacagtcaa tgggcatttg tataagacaa actatctcac acatcgacaa 960

accaatacaa tcatagatgt ccaaataagc acaccacgcc cagtcaaatt acttagaggc 1020

catactcttg tcctcaattg tactgctacc actcccttga acacgagagt tcaaatgacc 1080

tggagttacc ctgatgaaaa aaataagaga gcttccgtaa ggcgacgaat tgaccaaagc 1140

aattcccatg ccaacatatt ctacagtgtt cttactattg acaaaatgca gaacaaagac 1200

aaaggacttt atacttgtcg tgtaaggagt ggaccatcat tcaaatctgt taacacctca 1260

gtgcatatat atgataaagc attcatcact gtgaaacatc gaaaacagca ggtgcttgaa 1320

accgtagctg gcaagcggtc ttaccggctc tctatgaaag tgaaggcatt tccctcgccg 1380

gaagttgtat ggttaaaaga tgggttacct gcgactgaga aatctgctcg ctatttgact 1440

cgtggctact cgttaattat caaggacgta actgaagagg atgcagggaa ttatacaatc 1500

ttgctgagca taaaacagtc aaatgtgttt aaaaacctca ctgccactct aattgtcaat 1560

gtgaaacccc agatttacga aaaggccgtg tcatcgtttc cagacccggc tctctaccca 1620

ctgggcagca gacaaatcct gacttgtacc gcatatggta tccctcaacc tacaatcaag 1680

tggttctggc acccctgtaa ccataatcat tccgaagcaa ggtgtgactt ttgttccaat 1740

aatgaagagt cctttatcct ggatgctgac agcaacatgg gaaacagaat tgagagcatc 1800

actcagcgca tggcaataat agaaggaaag aataagatgg ctagcacctt ggttgtggct 1860

gactctagaa tttctggaat ctacatttgc atagcttcca ataaagttgg gactgtggga 1920

agaaacataa gcttttatat cacagatgtg ccaaatgggt ttcatgttaa cttggaaaaa 1980

atgccgacgg aaggagagga cctgaaactg tcttgcacag ttaacaagtt cttatacaga 2040

gacgttactt ggattttact gcggacagtt aataacagaa caatgcacta cagtattagc 2100

aagcaaaaaa tggccatcac taaggagcac tccatcactc ttaatcttac catcatgaat 2160

gtttccctgc aagattcagg cacctatgcc tgcagagcca ggaatgtata cacaggggaa 2220

gaaatcctcc agaagaaaga aattacaatc agagatcagg aagcaccata cctcctgcga 2280

aacctcagtg atcacacagt ggccatcagc agttccacca ctttagactg tcatgctaat 2340

ggtgtccccg agcctcagat cacttggttt aaaaacaacc acaaaataca acaagagcct 2400

ggaattattt taggaccagg aagcagcacg ctgtttattg aaagagtcac agaagaggat 2460

gaaggtgtct atcactgcaa agccaccaac cagaagggct ctgtggaaag ttcagcatac 2520

ctcactgttc aaggaacctc ggacaagtct aatctggagc tgatcactct aacatgcacc 2580

tgtgtggctg cgactctctt ctggctccta ttaaccctct ttatccgaaa aatgaaaagg 2640

tcttcttctg aaataaagac tgactaccta tcaattataa tggacccaga tgaagttcct 2700

ttggatgagc agtgtgagcg gctcccttat gatgccagca agtgggagtt tgcccgggag 2760

agacttaaac tgggcaaatc acttggaaga ggggcttttg gaaaagtggt tcaagcatca 2820

gcatttggca ttaagaaatc acctacgtgc cggactgtgg ctgtgaaaat gctgaaagag 2880

ggggccacgg ccagcgagta caaagctctg atgactgagc taaaaatctt gacccacatt 2940

ggccaccatc tgaacgtggt taacctgctg ggagcctgca ccaagcaagg agggcctctg 3000

atggtgattg ttgaatactg caaatatgga aatctctcca actacctcaa gagcaaacgt 3060

gacttatttt ttctcaacaa ggatgcagca ctacacatgg agcctaagaa agaaaaaatg 3120

gagccaggcc tggaacaagg caagaaacca agactagata gcgtcaccag cagcgaaagc 3180

tttgcgagct ccggctttca ggaagataaa agtctgagtg atgttgagga agaggaggat 3240

tctgacggtt tctacaagga gcccatcact atggaagatc tgatttctta cagttttcaa 3300

gtggccagag gcatggagtt cctgtcttcc agaaagtgca ttcatcggga cctggcagcg 3360

agaaacattc ttttatctga gaacaacgtg gtgaagattt gtgattttgg ccttgcccgg 3420

gatatttata agaaccccga ttatgtgaga aaaggagata ctcgacttcc tctgaaatgg 3480

atggctcctg aatctatctt tgacaaaatc tacagcacca agagcgacgt gtggtcttac 3540

ggagtattgc tgtgggaaat cttctcctta ggtgggtctc catacccagg agtacaaatg 3600

gatgaggact tttgcagtcg cctgagggaa ggcatgagga tgagagctcc tgagtactct 3660

actcctgaaa tctatcagat catgctggac tgctggcaca gagacccaaa agaaaggcca 3720

agatttgcag aacttgtgga aaaactaggt gatttgcttc aagcaaatgt acaacaggat 3780

ggtaaagact acatcccaat caatgccata ctgacaggaa atagtgggtt tacatactca 3840

actcctgcct tctctgagga cttcttcaag gaaagtattt cagctccgaa gtttaattca 3900

ggaagctctg atgatgtcag atacgtaaat gctttcaagt tcatgagcct ggaaagaatc 3960

aaaaccttg aagaactttt accgaatgcc acctccatgt ttgatgacta ccagggcgac 4020

agcagcactc tgttggcctc tcccatgctg aagcgcttca cctggactga cagcaaaccc 4080

aaggcctcgc tcaagattga cttgagagta accagtaaaa gtaaggagtc ggggctgtct 4140

gatgtcagca ggcccagttt ctgccattcc agctgtgggc acgtcagcga aggcaagcgc 4200

aggttcacct acgaccacgc tgagctggaa aggaaaatcg cgtgctgctc cccgccccca 4260

gactacaact cggtggtcct gtactccacc ccacccatct agagtttgac acgaagcctt 4320

atttctagaa gcacatgtgt atttataccc ccaggaaact agcttttgcc agtattatgc 4380

atatataagt ttacaccttt atctttccat gggagccagc tgctttttgt gatttttta 4440

atagtgcttt ttttttttg actaacaaga atgtaactcc agatagagaa atagtgacaa 4500

gtgaagaaca ctactgctaa atcctcatgt tactcagtgt tagagaaatc cttcctaaac 4560

ccaatgactt ccctgctcca acccccgcca cctcagggca cgcaggacca gtttgattga 4620

ggagctgcac tgatcaccca atgcatcacg taccccactg ggccagccct gcagcccaaa 4680

acccagggca acaagcccgt tagccccagg gatcactggc tggcctgagc aacatctcgg 4740

gagtcctcta gcaggcctaa gacatgtgag gaggaaaagg aaaaaaagca aaaagcaagg 4800
gagaaaagag aaaccgggag aaggcatgag aaagaatttg agacgcacca tgtgggcacg 4860
gagggggacg gggctcagca atgccatttc agtggcttcc cagctctgac ccttctacat 4920
ttgagggccc agccaggagc agatggacag cgatgagggg acattttctg gattctggga 4980
ggcaagaaaa ggacaaatat ctttttgga actaaagcaa attttagaac tttacctatg 5040
gaagtggttc tatgtccatt ctcattcgtg gcatgttttg atttgtagca ctgagggtgg 5100
cactcaactc tgagcccata cttttggctc ctctagtaag atgcactgaa aacttagcca 5160

gagttaggtt gtctccaggc catgatggcc ttacactgaa aatgtcacat tctattttgg 5220
gtattaatat atagtccaga cacttaactc aatttcttgg tattattctg ttttgcacag 5280
ttagttgtga aagaaagctg agaagaatga aaatgcagtc ctgaggagag gagttttctc 5340
catatcaaaa cgagggctga tggaggaaaa aggtcaataa ggtcaaggga aaaccccgtc 5400
tctataccaa ccaaaccaat tcaccaacac agttgggacc caaaacacag gaagtcagtc 5460
acgtttcctt ttcatttaat ggggattcca ctatctcaca ctaatctgaa aggatgtgga 5520
agagcattag ctggcgcata ttaagcactt taagctcctt gagtaaaaag gtggtatgta 5580

atttatgcaa ggtatttctc cagttgggac tcaggatatt agttaatgag ccatcactag 5640
aagaaaagcc cattttcaac tgctttgaaa cttgcctggg gtctgagcat gatgggaata 5700
gggagacagg gtaggaaagg gcgcctactc ttcagggtct aaagatcaag tgggccttgg 5760
atcgctaagc tggctctgtt tgatgctatt tatgcaagtt agggtctatg tatttatgat 5820
gtctgcacct tctgcagcca gtcagaagct ggagaggcaa cagtggattg ctgcttcttg 5880
gggagaagag tatgcttcct tttatccatg taatttaact gtagaacctg agctctaagt 5940
aaccgaagaa tgtatgcctc tgttcttatg tgccacatcc ttgtttaaag gctctctgta 6000

tgaagagatg ggaccgtcat cagcacattc cctagtgagc ctactggctc ctggcagcgg 6060
cttttgtgga agactcacta gccagaagag aggagtggga cagtcctctc caccaagatc 6120
taaatccaaa caaaagcagg ctagagccag aagagaggac aaatctttgt tcttcctctt 6180
ctttacatac gcaaaccacc tgtgacagct ggcaatttta taaatcaggt aactggaagg 6240
aggttaaaca cagaaaaaag aagacctcag tcaattctct actttttttt ttttttccaa 6300
atcagataat agcccagcaa atagtgataa caaataaaac cttagctatt catgtcttga 6360
tttcaataat taattcttaa tcattaagag accataataa atactccttt tcaagagaaa 6420

agcaaaacca ttagaattgt tactcagctc cttcaaactc aggtttgtag catacatgag 6480

tccatccatc agtcaaagaa tggttccatc tggagtctta atgtagaaag aaaaatggag 6540

acttgtaata atgagctagt tacaaagtgc ttgttcatta aaatagcact gaaaattgaa 6600

acatgaatta actgataata ttccaatcat ttgccattta tgacaaaaat ggttggcact 6660

aacaaagaac gagcacttcc tttcagagtt tctgagataa tgtacgtgga acagtctggg 6720

tggaatgggg ctgaaaccat gtgcaagtct gtgtcttgtc agtccaagaa gtgacaccga 6780

gatgttaatt ttagggaccc gtgccttgtt tcctagccca caagaatgca aacatcaaac 6840

agatactcgc tagcctcatt taaattgatt aaaggaggag tgcatctttg gccgacagtg 6900

gtgtaactgt atgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgggt gtatgtgtgt 6960

tttgtgcata actatttaag gaaactggaa ttttaaagtt acttttatac aaaccaagaa 7020

tatatgctac agatataaga cagacatggt ttggtcctat atttctagtc atgatgaatg 7080

tattttgtat accatcttca tataataaac ttccaaaaac aca 7123

<210> 27

<211> 1338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser

1 5 10 15

Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Ser Lys Leu Lys Asp Pro

20 25 30

Glu Leu Ser Leu Lys Gly Thr Gln His Ile Met Gln Ala Gly Gln Thr

35 40 45

Leu His Leu Gln Cys Arg Gly Glu Ala Ala His Lys Trp Ser Leu Pro

50 55 60

Glu Met Val Ser Lys Glu Ser Glu Arg Leu Ser Ile Thr Lys Ser Ala

65 70 75 80

Cys Gly Arg Asn Gly Lys Gln Phe Cys Ser Thr Leu Thr Leu Asn Thr

85 90 95

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

100 105 110

Pro Thr Ser Lys Lys Lys Glu Thr Glu Ser Ala Ile Tyr Ile Phe Ile

115 120 125

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu

130 135 140

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val

145 150 155 160

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr

165 170 175

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe

180 185 190

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu

195 200 205

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

210 215 220

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Gln Ile Ser Thr Pro Arg Pro Val

225 230 235 240

Lys Leu Leu Arg Gly His Thr Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Thr Thr

245 250 255

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

260 265 270

Asn Lys Arg Ala Ser Val Arg Arg Arg Ile Asp Gln Ser Asn Ser His

275 280 285

Ala Asn Ile Phe Tyr Ser Val Leu Thr Ile Asp Lys Met Gln Asn Lys

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Val Asn Thr Ser Val His Ile Tyr Asp Lys Ala Phe Ile Thr Val

325 330 335

Lys His Arg Lys Gln Gln Val Leu Glu Thr Val Ala Gly Lys Arg Ser

340 345 350

Tyr Arg Leu Ser Met Lys Val Lys Ala Phe Pro Ser Pro Glu Val Val

355 360 365

Trp Leu Lys Asp Gly Leu Pro Ala Thr Glu Lys Ser Ala Arg Tyr Leu
370 375 380
Thr Arg Gly Tyr Ser Leu Ile Ile Lys Asp Val Thr Glu Glu Asp Ala

385 390 395 400
Gly Asn Tyr Thr Ile Leu Leu Ser Ile Lys Gln Ser Asn Val Phe Lys
405 410 415
Asn Leu Thr Ala Thr Leu Ile Val Asn Val Lys Pro Gln Ile Tyr Glu
420 425 430
Lys Ala Val Ser Ser Phe Pro Asp Pro Ala Leu Tyr Pro Leu Gly Ser
435 440 445
Arg Gln Ile Leu Thr Cys Thr Ala Tyr Gly Ile Pro Gln Pro Thr Ile

450 455 460
Lys Trp Phe Trp His Pro Cys Asn His Asn His Ser Glu Ala Arg Cys
465 470 475 480
Asp Phe Cys Ser Asn Asn Glu Glu Ser Phe Ile Leu Asp Ala Asp Ser
485 490 495
Asn Met Gly Asn Arg Ile Glu Ser Ile Thr Gln Arg Met Ala Ile Ile
500 505 510
Glu Gly Lys Asn Lys Met Ala Ser Thr Leu Val Val Ala Asp Ser Arg

515 520 525
Ile Ser Gly Ile Tyr Ile Cys Ile Ala Ser Asn Lys Val Gly Thr Val
530 535 540
Gly Arg Asn Ile Ser Phe Tyr Ile Thr Asp Val Pro Asn Gly Phe His
545 550 555 560
Val Asn Leu Glu Lys Met Pro Thr Glu Gly Glu Asp Leu Lys Leu Ser
565 570 575
Cys Thr Val Asn Lys Phe Leu Tyr Arg Asp Val Thr Trp Ile Leu Leu

580 585 590
Arg Thr Val Asn Asn Arg Thr Met His Tyr Ser Ile Ser Lys Gln Lys
595 600 605
Met Ala Ile Thr Lys Glu His Ser Ile Thr Leu Asn Leu Thr Ile Met

610 615 620

Asn Val Ser Leu Gln Asp Ser Gly Thr Tyr Ala Cys Arg Ala Arg Asn

625 630 635 640

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

645 650 655

Asp Gln Glu Ala Pro Tyr Leu Leu Arg Asn Leu Ser Asp His Thr Val

660 665 670

Ala Ile Ser Ser Ser Thr Thr Leu Asp Cys His Ala Asn Gly Val Pro

675 680 685

Glu Pro Gln Ile Thr Trp Phe Lys Asn Asn His Lys Ile Gln Gln Glu

690 695 700

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

705 710 715 720

Val Thr Glu Glu Asp Glu Gly Val Tyr His Cys Lys Ala Thr Asn Gln

725 730 735

Lys Gly Ser Val Glu Ser Ser Ala Tyr Leu Thr Val Gln Gly Thr Ser

740 745 750

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

755 760 765

Ala Thr Leu Phe Trp Leu Leu Leu Thr Leu Phe Ile Arg Lys Met Lys

770 775 780

Arg Ser Ser Ser Glu Ile Lys Thr Asp Tyr Leu Ser Ile Ile Met Asp

785 790 795 800

Pro Asp Glu Val Pro Leu Asp Glu Gln Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp

805 810 815

Ala Ser Lys Trp Glu Phe Ala Arg Glu Arg Leu Lys Leu Gly Lys Ser

820 825 830

Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Gln Ala Ser Ala Phe Gly

835 840 845

Ile Lys Lys Ser Pro Thr Cys Arg Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys

850 855 860

Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu Tyr Lys Ala Leu Met Thr Glu Leu Lys
865 870 875 880
Ile Leu Thr His Ile Gly His His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu Gly
885 890 895
Ala Cys Thr Lys Gln Gly Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu Tyr Cys

900 905 910
Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Tyr Leu Lys Ser Lys Arg Asp Leu Phe
915 920 925
Phe Leu Asn Lys Asp Ala Ala Leu His Met Glu Pro Lys Lys Glu Lys
930 935 940
Met Glu Pro Gly Leu Glu Gln Gly Lys Lys Pro Arg Leu Asp Ser Val
945 950 955 960
Thr Ser Ser Glu Ser Phe Ala Ser Ser Gly Phe Gln Glu Asp Lys Ser

965 970 975
Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Glu Asp Ser Asp Gly Phe Tyr Lys Glu
980 985 990
Pro Ile Thr Met Glu Asp Leu Ile Ser Tyr Ser Phe Gln Val Ala Arg
995 1000 1005
Gly Met Glu Phe Leu Ser Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu
1010 1015 1020
Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Asn Asn Val Val Lys Ile

1025 1030 1035
Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asn Pro Asp Tyr
1040 1045 1050
Val Arg Lys Gly Asp Thr Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro
1055 1060 1065
Glu Ser Ile Phe Asp Lys Ile Tyr Ser Thr Lys Ser Asp Val Trp
1070 1075 1080
Ser Tyr Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Gly Ser

1085 1090 1095
Pro Tyr Pro Gly Val Gln Met Asp Glu Asp Phe Cys Ser Arg Leu

1100 1105 1110

Arg Glu Gly Met Arg Met Arg Ala Pro Glu Tyr Ser Thr Pro Glu

1115 1120 1125

Ile Tyr Gln Ile Met Leu Asp Cys Trp His Arg Asp Pro Lys Glu

1130 1135 1140

Arg Pro Arg Phe Ala Glu Leu Val Glu Lys Leu Gly Asp Leu Leu

1145 1150 1155

Gln Ala Asn Val Gln Gln Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Pro Ile Asn

1160 1165 1170

Ala Ile Leu Thr Gly Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Ser Thr Pro Ala

1175 1180 1185

Phe Ser Glu Asp Phe Phe Lys Glu Ser Ile Ser Ala Pro Lys Phe

1190 1195 1200

Asn Ser Gly Ser Ser Asp Asp Val Arg Tyr Val Asn Ala Phe Lys

1205 1210 1215

Phe Met Ser Leu Glu Arg Ile Lys Thr Phe Glu Glu Leu Leu Pro

1220 1225 1230

Asn Ala Thr Ser Met Phe Asp Asp Tyr Gln Gly Asp Ser Ser Thr

1235 1240 1245

Leu Leu Ala Ser Pro Met Leu Lys Arg Phe Thr Trp Thr Asp Ser

1250 1255 1260

Lys Pro Lys Ala Ser Leu Lys Ile Asp Leu Arg Val Thr Ser Lys

1265 1270 1275

Ser Lys Glu Ser Gly Leu Ser Asp Val Ser Arg Pro Ser Phe Cys

1280 1285 1290

His Ser Ser Cys Gly His Val Ser Glu Gly Lys Arg Arg Phe Thr

1295 1300 1305

Tyr Asp His Ala Glu Leu Glu Arg Lys Ile Ala Cys Cys Ser Pro

1310 1315 1320

Pro Pro Asp Tyr Asn Ser Val Val Leu Tyr Ser Thr Pro Pro Ile

1325 1330 1335

<210> 28

<211> 6502

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

atcgaggtcc gcgggaggct cggagcgcgc caggcggaca ctcctctcgg ctcctccccg 60

gcagcggcgg cggctcggag cgggctccgg ggctcgggtg cagcggccag cgggcgcctg 120

gcggcgagga ttacccgggg aagtggttgt ctcctggctg gagccgcgag acgggcgctc 180

agggcgcggg gccggcggcg gcgaacgaga ggacggactc tggcggccgg gtcgttggcc 240

gcggggagcg cgggcaccgg gcgagcaggc cgcgtcgcgc tcaccatggt cagctactgg 300

gacaccgggg tcctgctgtg cgcgctgctc agctgtctgc ttctcacagg atctagttca 360

ggttcaaaat taaaagatcc tgaactgagt ttaaaaggca cccagcacat catgcaagca 420

ggccagacac tgcatctcca atgcaggggg gaagcagccc ataaatggtc tttgcctgaa 480

atggtgagta aggaaagcga aaggctgagc ataactaaat ctgcctgtgg aagaaatggc 540

aaacaattct gcagtacttt aaccttgaac acagctcaag caaaccacac tggcttctac 600

agctgcaaat atctagctgt acctacttca aagaagaagg aaacagaatc tgcaatctat 660

atatttatta gtgatacagg tagacctttc gtagagatgt acagtgaaat ccccgaaatt 720

atacacatga ctgaaggaag ggagctcgtc attccctgcc gggttacgtc acctaacatc 780

actgttactt taaaaaagtt tccacttgac actttgatcc ctgatggaaa acgcataatc 840

tgggacagta gaaagggctt catcatatca aatgcaacgt acaaagaaat agggcttctg 900

acctgtgaag caacagtcaa tgggcatttg tataagacaa actatctcac acatcgacaa 960

accaatacaa tcatagatgt ccaaataagc acaccacgcc cagtcaaatt acttagaggc 1020

catactcttg tcctcaattg tactgctacc actcccttga acacgagagt tcaaatgacc 1080

tggagttacc ctgatgaaaa aaataagaga gcttccgtaa ggcgacgaat tgaccaaagc 1140

aattcccatg ccaacatatt ctacagtgtt cttactattg acaaaatgca gaacaaagac 1200

aaaggacttt atacttgtcg tgtaaggagt ggaccatcat tcaaatctgt taacacctca 1260

gtgcatatat atgataaagc attcatcact gtgaaacatc gaaaacagca ggtgcttgaa 1320

accgtagctg gcaagcggtc ttaccggctc tctatgaaag tgaaggcatt tccctcgccg 1380

gaagttgtat ggttaaaaga tgggttacct gcgactgaga aatctgctcg ctatttgact 1440

cgtggctact cgttaattat caaggacgta actgaagagg atgcagggaa ttatacaatc 1500

ttgctgagca taaaacagtc aaatgtgttt aaaaacctca ctgccactct aattgtcaat 1560

gtgaaacccc agatttacga aaaggccgtg tcatcgtttc cagacccggc tctctaccca 1620

ctgggcagca gacaaatcct gacttgtacc gcatatggta tccctcaacc tacaatcaag 1680

tggttctggc acccctgtaa ccataatcat tccgaagcaa ggtgtgactt ttgttccaat 1740

aatgaagagt cctttatcct ggatgctgac agcaacatgg gaaacagaat tgagagcatc 1800

actcagcgca tggcaataat agaaggaaag aataagatgg ctagcacctt ggttgtggct 1860

gactctagaa tttctggaat ctacatttgc atagcttcca ataaagttgg gactgtggga 1920

agaaacataa gcttttatat cacagatgtg ccaaatgggt ttcatgttaa cttggaaaaa 1980

atgccgacgg aaggagagga cctgaaactg tcttgcacag ttaacaagtt cttatacaga 2040

gacgttactt ggattttact gcggacagtt aataacagaa caatgcacta cagtattagc 2100

aagcaaaaaa tggccatcac taaggagcac tccatcactc ttaatcttac catcatgaat 2160

gtttccctgc aagattcagg cacctatgcc tgcagagcca ggaatgtata cacaggggaa 2220

gaaatcctcc agaagaaaga aattacaatc agaggtgagc actgcaacaa aaaggctgtt 2280

ttctctcgga tctccaaatt taaaagcaca aggaatgatt gtaccacaca aagtaatgta 2340

aaacattaaa ggactcatta aaaagtaaca gttgtctcat atcatcttga tttattgtca 2400

ctgttgctaa ctttcaggct cggaggagat gctcctccca aaatgagttc ggagatgata 2460

gcagtaataa tgagaccccc gggccccagc tctgggcccc ccattcaggc cgagggggct 2520

gctccggggg gccgacttgg tgcacgtttg gatttggagg atccctgcac tgccttctct 2580

gtgtttgttg ctcttgctgt tttctcctgc ctgataaaca acaacttggg atgatccttt 2640

ccttccattt tgatgccaac ctctttttat ttttaagtgt tgaagctgca caaactgaat 2700

aatttaaaca aatgctggtt tctgccaaag atggacacga ataagttaat tttccagctc 2760

agaatgagta cagttgaatt tgagactctg tcggacttct gcctggtttt atttgggact 2820

atttcatctg ctcttgattt gtaaatagca cctggatagc aagttataat gcttatttat 2880

ttgaaaatgc ttttttttt tttacgttaa gcacatttat cttgaactgg agcttctaaa 2940

atgggcccca ggggtgcaag atgttggtgt aattcagaga tagtaaaggt ttatcgcagt 3000

gtgaattata agagtccatc caaatcaacg tcccctccct cctctcatgc gatccaggta 3060

attatgcagt tagtgccaca gtagactagc ctagcaaagg gtttgctcct tgctgtctct 3120

gactgcacca cacagctatt gatggcagct gaaagaaagt ggatcatgcc ttaattttaa 3180

atattcctgt cctctggtta ttattttaag gaacttcatc atgttaaaat gacagcattc 3240

aaaggtgtac cacaatcaat ttatcaagga aataaaggct attgtaacca gagatttaat 3300

gcattcttct aaatgtaaat ttaaaatttg ccctttaaaa aagtccactt tccccatatg 3360

caaatgttaa taggattttt atggggatta agaagcggca aaactacaga agcagaattc 3420

aaagtaattt aaaaaataca caccagtttt aaatcaagag aagttgtaat ctcttgtttt 3480

aagcttgcgt ttgagggaaa atgacttttt caccaattta atatgcattg ttctgttgtt 3540

tttatttatg attgatcatt atatgtgact tgcataaact atttaaaaaa aaaaactata 3600

atgaccaaaa tagccatggc tgagaaacac agtggctggg cagttcaata ggaggtgaca 3660

atatgacaac ttctcaagct tgggaactca ccagactgtt tcctccttta ggtaacagat 3720

tctgtcccac ggctaaactt gtctttcacg tgggaattgc ttttgtcaaa cgtgaaagag 3780

taaacaatag catttcccca gaatgccagt tttatggagc cccaaatgct ctgaaaacaa 3840

ttagtaacct ggaagttgtc agcccaaagg aaagaaaaat caattgtatc ttgaaatttt 3900

acctatggct ctttggcctg gcttctttgt tcattataag ttagtgtgtt ccttcaggaa 3960

acaatgcctt aataccatag aacatggggg ccttaatagt tgctaacatt aaaaaagcaa 4020

acagaatgat tgagggatcc ttatgaaaac aaaatggtga attggacatg cagaacctac 4080

catttccttc ccctgtttgc aatttttgtg gggaggggag gatgttagta tttacaaaag 4140

atgattttaa gaacttccaa gagatgagtt taagaattcc atagagtatt agttgttcac 4200

tgtgtaatta atccttccgg agagtctttt ttttttttt taaagaaact tttgggtggg 4260

ttttgttttt tattagttac cctaggggta tgttaccctg gggtatgaag ggaggtgaag 4320

ataacggagg ggggagaaaa aaaaaaggag aaaaaaggag cctaaaatgg ggaataattg 4380

aaatggaaca gggggtgtga ggctggttcc tcagtcccca ttccaaacgg aggatagaag 4440

ctgtgtattt atgtgacctg gcagatctct ggggccataa cactgaaaag tgaaagaacc 4500

tggtgggcag ctatctttgg ctactgataa ccagcagaaa tgtctgttaa ttctgatttt 4560

ctcaatttga agggatcagc tacactgtta aattttggaa agccactacc tacttccatc 4620

aagtaactta ggtttcgaaa tatgggttca acgcacctcc cttattcaaa atgtcaaaat 4680

agattattat aatgtataaa gtaagaattg acaaaatatg attcttgggt tgattggtca 4740

tttagaaact agccaaaagt gagactttta atgtagaaca tttttcagaa atgggtacaa 4800

agaaaaatgc atattactgt atatttcaga gtgtttatgt gaaccttgta tttaattgag 4860

agtcccatgt acgttctgca gccttttttgc tgcttctatc atctgaagtt tgtgtagtac 4920

aaataaggcc tttgggattc ttaatgacat ttatgttaaa atgttctctt ctctttaaac 4980

accgttttcc aatccacctg tcagggagtc caaatcgtgt ctgtgttgat gatgctatac 5040

tttgtagcta gaaaaacaat tttagtgttg tgggctctgt attcagactt ccttttttaca 5100

agaccgatgg gcagtgatag attattttat catatttaat gcatgggaaa tagtgtgctg 5160

aggaagctat taaaagtata actcagtgaa ttgggtctga gttttaaatg agatatttca 5220

aaattggctt gccactgtaa aagcgactaa ataataatat gatactgttc tttatgatct 5280

tgtcatgttt cactgatatg tttggggtct tcactatgta aaaaatgtca aaattgtaat 5340

gagcaagcat gtacaagtag tcgtaaatca aaggttttaa acaggactgc attttcaatt 5400

aggaaaagct gtttggcaga tagcatccaa tgcaaaaaca gaaatatcgt aacgttctgc 5460

ttagtgggca agataagata ggaaagacat gctcaaagag gcaaaagaat cattgctatc 5520

attcattcta cactagtttg aagaagtttt tgtacatcag agcacttcct tcagcacact 5580

tttttgcctt cagatttcat tttttataaa atgagaagac taatgataaa ctgtagaaat 5640

caaaatttat tgagaaatct gtttctccta acagatagta accctgccat gatatactac 5700

ttcaacaatg ttataaaatt tatgtgataa tatacatttt aacctgggat ttctaaattg 5760

ctttaacaaa tgctaatcct gagagttgcc ctgcaggact caaaagggaa aggttttggg 5820

acgtggcaga accctgcagg gacatggaat taaggccatt gcaatgtatc atctttgtag 5880

cattgtcatc actcctaagc tgccttcaca gttttagtac actaagatga ggaaatcgaa 5940

aatgggcaga gaaagctcat actgtataat tgaagacagt gacagagaac gtgtcagtta 6000

tgccaaaact cttttgattt ctgttccagg atttccaaca agaggggaaa ggaatgactt 6060

gggagggtgg gaaagacatt aggagttgtt tttatttttt accttggaag ctttagctac 6120

caatccagta ccctcctaac tagaatgtat acacatcagc aggactgact gactacttca 6180

ttagagatat actgtactca ttgggggcct tgggggtact gctgttctta tgtgggattt 6240

taatgttgta atgtattgca tcttaatgta ttgaattcat tttgttgtac tatattggtt 6300

ggcattttat taaaataaat tgtattgtat catatttgta tgttttaaga gaaaataata 6360

taaaatacaa tatttgtact attatatagt gcaaaaacta caaatctgtg cctctgcctc 6420

ttgaattaat tctttggttg cttgcatttg ggaagggaat ggagaaagga aagaaccaat 6480

aaagctttca aagttcaaga aa 6502

<210> 29

<211> 687

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser
1 5 10 15

Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Ser Lys Leu Lys Asp Pro
20 25 30

Glu Leu Ser Leu Lys Gly Thr Gln His Ile Met Gln Ala Gly Gln Thr

35 40 45

Leu His Leu Gln Cys Arg Gly Glu Ala Ala His Lys Trp Ser Leu Pro

50 55 60

Glu Met Val Ser Lys Glu Ser Glu Arg Leu Ser Ile Thr Lys Ser Ala

65 70 75 80

Cys Gly Arg Asn Gly Lys Gln Phe Cys Ser Thr Leu Thr Leu Asn Thr

85 90 95

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

100 105 110

Pro Thr Ser Lys Lys Lys Glu Thr Glu Ser Ala Ile Tyr Ile Phe Ile

115 120 125

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu

130 135 140

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val

145 150 155 160

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr

165 170 175

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe

180 185 190

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu

195 200 205

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

210 215 220

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Gln Ile Ser Thr Pro Arg Pro Val

225 230 235 240

Lys Leu Leu Arg Gly His Thr Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Thr Thr

245 250 255

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

260 265 270

Asn Lys Arg Ala Ser Val Arg Arg Arg Ile Asp Gln Ser Asn Ser His

275 280 285

Ala Asn Ile Phe Tyr Ser Val Leu Thr Ile Asp Lys Met Gln Asn Lys
290 295 300
Asp Lys Gly Leu Tyr Thr Cys Arg Val Arg Ser Gly Pro Ser Phe Lys
305 310 315 320

Ser Val Asn Thr Ser Val His Ile Tyr Asp Lys Ala Phe Ile Thr Val
325 330 335
Lys His Arg Lys Gln Gln Val Leu Glu Thr Val Ala Gly Lys Arg Ser
340 345 350
Tyr Arg Leu Ser Met Lys Val Lys Ala Phe Pro Ser Pro Glu Val Val
355 360 365
Trp Leu Lys Asp Gly Leu Pro Ala Thr Glu Lys Ser Ala Arg Tyr Leu
370 375 380

Thr Arg Gly Tyr Ser Leu Ile Ile Lys Asp Val Thr Glu Glu Asp Ala
385 390 395 400
Gly Asn Tyr Thr Ile Leu Leu Ser Ile Lys Gln Ser Asn Val Phe Lys
405 410 415
Asn Leu Thr Ala Thr Leu Ile Val Asn Val Lys Pro Gln Ile Tyr Glu
420 425 430
Lys Ala Val Ser Ser Phe Pro Asp Pro Ala Leu Tyr Pro Leu Gly Ser
435 440 445

Arg Gln Ile Leu Thr Cys Thr Ala Tyr Gly Ile Pro Gln Pro Thr Ile
450 455 460
Lys Trp Phe Trp His Pro Cys Asn His Asn His Ser Glu Ala Arg Cys
465 470 475 480
Asp Phe Cys Ser Asn Asn Glu Glu Ser Phe Ile Leu Asp Ala Asp Ser
485 490 495
Asn Met Gly Asn Arg Ile Glu Ser Ile Thr Gln Arg Met Ala Ile Ile
500 505 510

Glu Gly Lys Asn Lys Met Ala Ser Thr Leu Val Val Ala Asp Ser Arg
515 520 525
Ile Ser Gly Ile Tyr Ile Cys Ile Ala Ser Asn Lys Val Gly Thr Val

530 535 540

Gly Arg Asn Ile Ser Phe Tyr Ile Thr Asp Val Pro Asn Gly Phe His
545 550 555 560

Val Asn Leu Glu Lys Met Pro Thr Glu Gly Glu Asp Leu Lys Leu Ser
565 570 575

Cys Thr Val Asn Lys Phe Leu Tyr Arg Asp Val Thr Trp Ile Leu Leu
580 585 590

Arg Thr Val Asn Asn Arg Thr Met His Tyr Ser Ile Ser Lys Gln Lys
595 600 605

Met Ala Ile Thr Lys Glu His Ser Ile Thr Leu Asn Leu Thr Ile Met
610 615 620

Asn Val Ser Leu Gln Asp Ser Gly Thr Tyr Ala Cys Arg Ala Arg Asn
625 630 635 640

Val Tyr Thr Gly Glu Glu Ile Leu Gln Lys Lys Glu Ile Thr Ile Arg
645 650 655

Gly Glu His Cys Asn Lys Lys Ala Val Phe Ser Arg Ile Ser Lys Phe
660 665 670

Lys Ser Thr Arg Asn Asp Cys Thr Thr Gln Ser Asn Val Lys His
675 680 685

<210> 30

<211> 2973

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 30

atcgaggtcc gcgggaggct cggagcgcgc caggcggaca ctcctctcgg ctcctccccg 60

gcagcggcgg cggctcggag cgggctccgg ggctcgggtg cagcggccag cgggcgcctg 120

gcggcgagga ttacccgggg aagtggttgt ctcctggctg gagccgcgag acgggcgctc 180

agggcgcggg gccggcggcg gcgaacgaga ggacggactc tggcggccgg gtcgttggcc 240

gcggggagcg cgggcaccgg gcgagcaggc cgcgtcgcgc tcaccatggt cagctactgg 300

gacaccgggg tcctgctgtg cgcgctgctc agctgtctgc ttctcacagg atctagttca 360

ggttcaaaat taaaagatcc tgaactgagt ttaaaaggca cccagcacat catgcaagca 420

ggccagacac tgcatctcca atgcaggggg gaagcagccc ataaatggtc tttgcctgaa 480

atggtgagta aggaaagcga aaggctgagc ataactaaat ctgcctgtgg aagaaatggc 540
aaacaattct gcagtacttt aaccttgaac acagctcaag caaaccacac tggcttctac 600
agctgcaaat atctagctgt acctacttca aagaagaagg aaacagaatc tgcaatctat 660
atatttatta gtgatacagg tagacctttc gtagagatgt acagtgaaat ccccgaaatt 720
atacacatga ctgaaggaag ggagctcgtc attccctgcc gggttacgtc acctaacatc 780
actgttactt taaaaaagtt tccacttgac actttgatcc ctgatggaaa acgcataatc 840
tgggacagta gaaagggctt catcatatca aatgcaacgt acaaagaaat agggcttctg 900

acctgtgaag caacagtcaa tgggcatttg tataagacaa actatctcac acatcgacaa 960
accaatacaa tcatagatgt ccaaataagc acaccacgcc cagtcaaatt acttagaggc 1020
catactcttg tcctcaattg tactgctacc actcccttga acacgagagt tcaaatgacc 1080
tggagttacc ctgatgaaaa aaataagaga gcttccgtaa ggcgacgaat tgaccaaagc 1140
aattcccatg ccaacatatt ctacagtgtt cttactattg acaaaatgca gaacaaagac 1200
aaaggacttt atacttgtcg tgtaaggagt ggaccatcat tcaaatctgt taacacctca 1260
gtgcatatat atgataaagc attcatcact gtgaaacatc gaaaacagca ggtgcttgaa 1320

accgtagctg gcaagcggtc ttaccggctc tctatgaaag tgaaggcatt tccctcgccg 1380
gaagttgtat ggttaaaaga tgggttacct gcgactgaga aatctgctcg ctatttgact 1440
cgtggctact cgttaattat caaggacgta actgaagagg atgcagggaa ttatacaatc 1500
ttgctgagca taaaacagtc aaatgtgttt aaaaacctca ctgccactct aattgtcaat 1560
gtgaaacccc agatttacga aaaggccgtg tcatcgtttc cagacccggc tctctaccca 1620
ctgggcagca gacaaatcct gacttgtacc gcatatggta tccctcaacc tacaatcaag 1680
tggttctggc acccctgtaa ccataatcat tccgaagcaa ggtgtgactt ttgttccaat 1740

aatgaagagt cctttatcct ggatgctgac agcaacatgg gaaacagaat tgagagcatc 1800
actcagcgca tggcaataat agaaggaaag aataagatgg ctagcacctt ggttgtggct 1860
gactctagaa tttctggaat ctacatttgc atagcttcca ataaagttgg gactgtggga 1920
agaaacataa gcttttatat cacagatgtg ccaaatgggt ttcatgttaa cttggaaaaa 1980
atgccgacgg aaggagagga cctgaaactg tcttgcacag ttaacaagtt cttatacaga 2040
gacgttactt ggattttact gcggacagtt aataacagaa caatgcacta cagtattagc 2100
aagcaaaaaa tggccatcac taaggagcac tccatcactc ttaatcttac catcatgaat 2160

gtttccctgc aagattcagg cacctatgcc tgcagagcca ggaatgtata cacaggggaa 2220

gaaatcctcc agaagaaaga aattacaatc agagatcagg aagcaccata cctcctgcga 2280

aacctcagtg atcacacagt ggccatcagc agttccacca ctttagactg tcatgctaat 2340

ggtgtccccg agcctcagat cacttggttt aaaaacaacc acaaaataca acaagagcct 2400

gaactgtata catcaacgtc accatcgtca tcgtcatcat caccattgtc atcatcatca 2460

tcatcgtcat catcatcatc atcatagcta tcatcattat catcatcatc atcatcatca 2520

tcatagctac catttattga aaactattat gtgtcaactt caaagaactt atcctttagt 2580

tggagagcca agacaatcat aacaataaca aatggccggg catggtggct cacgcctgta 2640

atcccagcac tttgggaggc caaggcaggt ggatcatttg aggtcaggag ttcaagacca 2700

gcctgaccaa gatggtgaaa tgctgtctct attaaaaata caaaattagc caggcatggt 2760

ggctcatgcc tgtaatgcca gctactcggg aggctgagac aggagaatca cttgaaccca 2820

ggaggcagag gttgcaggga gccgagatcg tgtactgcac tccagcctgg gcaacaagag 2880

cgaaactccg tctcaaaaaa caaataaata aataaataaa taaacagaca aaattcactt 2940

tttattctat taaacttaac atacatgcat taa 2973

<210> 31

<211> 733

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser

1 5 10 15

Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Ser Lys Leu Lys Asp Pro

20 25 30

Glu Leu Ser Leu Lys Gly Thr Gln His Ile Met Gln Ala Gly Gln Thr

35 40 45

Leu His Leu Gln Cys Arg Gly Glu Ala Ala His Lys Trp Ser Leu Pro

50 55 60

Glu Met Val Ser Lys Glu Ser Glu Arg Leu Ser Ile Thr Lys Ser Ala

65 70 75 80

Cys Gly Arg Asn Gly Lys Gln Phe Cys Ser Thr Leu Thr Leu Asn Thr

85 90 95

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

100 105 110

Pro Thr Ser Lys Lys Lys Glu Thr Glu Ser Ala Ile Tyr Ile Phe Ile

115 120 125

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu

130 135 140

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val

145 150 155 160

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr

165 170 175

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe

180 185 190

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu

195 200 205

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

210 215 220

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Gln Ile Ser Thr Pro Arg Pro Val

225 230 235 240

Lys Leu Leu Arg Gly His Thr Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Thr Thr

245 250 255

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

260 265 270

Asn Lys Arg Ala Ser Val Arg Arg Arg Ile Asp Gln Ser Asn Ser His

275 280 285

Ala Asn Ile Phe Tyr Ser Val Leu Thr Ile Asp Lys Met Gln Asn Lys

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Val Asn Thr Ser Val His Ile Tyr Asp Lys Ala Phe Ile Thr Val

325 330 335

Lys His Arg Lys Gln Gln Val Leu Glu Thr Val Ala Gly Lys Arg Ser

340 345 350

Tyr Arg Leu Ser Met Lys Val Lys Ala Phe Pro Ser Pro Glu Val Val

355 360 365

Trp Leu Lys Asp Gly Leu Pro Ala Thr Glu Lys Ser Ala Arg Tyr Leu

370 375 380

Thr Arg Gly Tyr Ser Leu Ile Ile Lys Asp Val Thr Glu Glu Asp Ala

385 390 395 400

Gly Asn Tyr Thr Ile Leu Leu Ser Ile Lys Gln Ser Asn Val Phe Lys

405 410 415

Asn Leu Thr Ala Thr Leu Ile Val Asn Val Lys Pro Gln Ile Tyr Glu

420 425 430

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

435 440 445

Arg Gln Ile Leu Thr Cys Thr Ala Tyr Gly Ile Pro Gln Pro Thr Ile

450 455 460

Lys Trp Phe Trp His Pro Cys Asn His Asn His Ser Glu Ala Arg Cys

465 470 475 480

Asp Phe Cys Ser Asn Asn Glu Glu Ser Phe Ile Leu Asp Ala Asp Ser

485 490 495

Asn Met Gly Asn Arg Ile Glu Ser Ile Thr Gln Arg Met Ala Ile Ile

500 505 510

Glu Gly Lys Asn Lys Met Ala Ser Thr Leu Val Val Ala Asp Ser Arg

515 520 525

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

530 535 540

Gly Arg Asn Ile Ser Phe Tyr Ile Thr Asp Val Pro Asn Gly Phe His

545 550 555 560

Val Asn Leu Glu Lys Met Pro Thr Glu Gly Glu Asp Leu Lys Leu Ser

565 570 575

Cys Thr Val Asn Lys Phe Leu Tyr Arg Asp Val Thr Trp Ile Leu Leu

580 585 590

Arg Thr Val Asn Asn Arg Thr Met His Tyr Ser Ile Ser Lys Gln Lys

595 600 605

Met Ala Ile Thr Lys Glu His Ser Ile Thr Leu Asn Leu Thr Ile Met

610 615 620

Asn Val Ser Leu Gln Asp Ser Gly Thr Tyr Ala Cys Arg Ala Arg Asn

625 630 635 640

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

645 650 655

Asp Gln Glu Ala Pro Tyr Leu Leu Arg Asn Leu Ser Asp His Thr Val

660 665 670

Ala Ile Ser Ser Ser Thr Thr Leu Asp Cys His Ala Asn Gly Val Pro

675 680 685

Glu Pro Gln Ile Thr Trp Phe Lys Asn Asn His Lys Ile Gln Gln Glu

690 695 700

Pro Glu Leu Tyr Thr Ser Thr Ser Pro Ser Ser Ser Ser Ser Ser Pro

705 710 715 720

Leu Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser

725 730

<210> 32

<211> 1911

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 32

atcgaggtcc gcgggaggct cggagcgcgc caggcggaca ctcctctcgg ctcctccccg 60

gcagcggcgg cggctcggag cgggctccgg ggctcgggtg cagcggccag cgggcgcctg 120

gcggcgagga ttacccgggg aagtggttgt ctcctggctg gagccgcgag acgggcgctc 180

agggcgcggg gccggcggcg gcgaacgaga ggacggactc tggcggccgg gtcgttggcc 240

gcggggagcg cgggcaccgg gcgagcaggc cgcgtcgcgc tcaccatggt cagctactgg 300

gacaccgggg tcctgctgtg cgcgctgctc agctgtctgc ttctcacagg atctagttca 360

ggttcaaaat taaaagatcc tgaactgagt ttaaaaggca cccagcacat catgcaagca 420

ggccagacac tgcatctcca atgcaggggg gaagcagccc ataaatggtc tttgcctgaa 480

atggtgagta aggaaagcga aaggctgagc ataactaaat ctgcctgtgg aagaaatggc 540

aaacaattct gcagtacttt aaccttgaac acagctcaag caaaccacac tggcttctac 600

agctgcaaat atctagctgt acctacttca aagaagaagg aaacagaatc tgcaatctat 660

atatttatta gtgatacagg tagacctttc gtagagatgt acagtgaaat ccccgaaatt 720

atacacatga ctgaaggaag ggagctcgtc attccctgcc gggttacgtc acctaacatc 780

actgttactt taaaaaagtt tccacttgac actttgatcc ctgatggaaa acgcataatc 840

tgggacagta gaaagggctt catcatatca aatgcaacgt acaaagaaat agggcttctg 900

acctgtgaag caacagtcaa tgggcatttg tataagacaa actatctcac acatcgacaa 960

accaatacaa tcatagatgt ccaaataagc acaccacgcc cagtcaaatt acttagaggc 1020

catactcttg tcctcaattg tactgctacc actcccttga acacgagagt tcaaatgacc 1080

tggagttacc ctgatgaaaa aaataagaga gcttccgtaa ggcgacgaat tgaccaaagc 1140

aattcccatg ccaacatatt ctacagtgtt cttactattg acaaaatgca gaacaaagac 1200

aaaggacttt atacttgtcg tgtaaggagt ggaccatcat tcaaatctgt taacacctca 1260

gtgcatatat atgataaagc attcatcact gtgaaacatc gaaaacagca ggtgcttgaa 1320

accgtagctg gcaagcggtc ttaccggctc tctatgaaag tgaaggcatt tccctcgccg 1380

gaagttgtat ggttaaaaga tgggttacct gcgactgaga aatctgctcg ctatttgact 1440

cgtggctact cgttaattat caaggacgta actgaagagg atgcagggaa ttatacaatc 1500

ttgctgagca taaaacagtc aaatgtgttt aaaaacctca ctgccactct aattgtcaat 1560

gtgaaacccc agatttacga aaaggccgtg tcatcgtttc cagacccggc tctctaccca 1620

ctgggcagca gacaaatcct gacttgtacc gcatatggta tccctcaacc tacaatcaag 1680

tggttctggc acccctgtaa ccataatcat tccgaagcaa ggtgtgactt ttgttccaat 1740

aatgaagagt cctttatcct ggatgctgac agcaacatgg gaaacagaat tgagagcatc 1800

actcagcgca tggcaataat agaaggaaag aataagcttc caccagctaa cagttctttc 1860

atgttgccac ctacaagctt ctcttccaac tacttccatt tccttccgtg a 1911

<210> 33

<211> 541

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser

1 5 10 15

Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Ser Lys Leu Lys Asp Pro

20 25 30

Glu Leu Ser Leu Lys Gly Thr Gln His Ile Met Gln Ala Gly Gln Thr

35 40 45

Leu His Leu Gln Cys Arg Gly Glu Ala Ala His Lys Trp Ser Leu Pro

50 55 60

Glu Met Val Ser Lys Glu Ser Glu Arg Leu Ser Ile Thr Lys Ser Ala

65 70 75 80

Cys Gly Arg Asn Gly Lys Gln Phe Cys Ser Thr Leu Thr Leu Asn Thr

85 90 95

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

100 105 110

Pro Thr Ser Lys Lys Lys Glu Thr Glu Ser Ala Ile Tyr Ile Phe Ile

115 120 125

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu

130 135 140

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val

145 150 155 160

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr

165 170 175

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe

180 185 190

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu

195 200 205

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

210 215 220

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Gln Ile Ser Thr Pro Arg Pro Val

225 230 235 240

Lys Leu Leu Arg Gly His Thr Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Thr Thr

245 250 255

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

260 265 270

Asn Lys Arg Ala Ser Val Arg Arg Arg Ile Asp Gln Ser Asn Ser His

275 280 285

Ala Asn Ile Phe Tyr Ser Val Leu Thr Ile Asp Lys Met Gln Asn Lys

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Val Asn Thr Ser Val His Ile Tyr Asp Lys Ala Phe Ile Thr Val

325 330 335

Lys His Arg Lys Gln Gln Val Leu Glu Thr Val Ala Gly Lys Arg Ser

340 345 350

Tyr Arg Leu Ser Met Lys Val Lys Ala Phe Pro Ser Pro Glu Val Val

355 360 365

Trp Leu Lys Asp Gly Leu Pro Ala Thr Glu Lys Ser Ala Arg Tyr Leu

370 375 380

Thr Arg Gly Tyr Ser Leu Ile Ile Lys Asp Val Thr Glu Glu Asp Ala

385 390 395 400

Gly Asn Tyr Thr Ile Leu Leu Ser Ile Lys Gln Ser Asn Val Phe Lys

405 410 415

Asn Leu Thr Ala Thr Leu Ile Val Asn Val Lys Pro Gln Ile Tyr Glu

420 425 430

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

435 440 445

Arg Gln Ile Leu Thr Cys Thr Ala Tyr Gly Ile Pro Gln Pro Thr Ile

450 455 460

Lys Trp Phe Trp His Pro Cys Asn His Asn His Ser Glu Ala Arg Cys

465 470 475 480

Asp Phe Cys Ser Asn Asn Glu Glu Ser Phe Ile Leu Asp Ala Asp Ser

485 490 495

Asn Met Gly Asn Arg Ile Glu Ser Ile Thr Gln Arg Met Ala Ile Ile

500 505 510

Glu Gly Lys Asn Lys Leu Pro Pro Ala Asn Ser Ser Phe Met Leu Pro

515 520 525

Pro Thr Ser Phe Ser Ser Asn Tyr Phe His Phe Leu Pro

530 535 540

<210> 34

<211> 5849

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 34

actgagtccc gggaccccgg gagagcggtc aatgtgtggt cgctgcgttt cctctgcctg 60

cgccgggcat cacttgcgcg ccgcagaaag tccgtctggc agcctggata tcctctccta 120

ccggcacccg cagacgcccc tgcagccgcg gtcggcgccc gggctcccta gccctgtgcg 180

ctcaactgtc ctgcgctgcg gggtgccgcg agttccacct ccgcgcctcc ttctctagac 240

aggcgctggg agaaagaacc ggctcccgag ttctgggcat ttcgcccggc tcgaggtgca 300

ggatgcagag caaggtgctg ctggccgtcg ccctgtggct ctgcgtggag acccgggccg 360

cctctgtggg tttgcctagt gtttctcttg atctgcccag gctcagcata caaaaagaca 420

tacttacaat taaggctaat acaactcttc aaattacttg caggggacag agggacttgg 480

actggctttg gcccaataat cagagtggca gtgagcaaag ggtggaggtg actgagtgca 540

gcgatggcct cttctgtaag acactcacaa ttccaaaagt gatcggaaat gacactggag 600

cctacaagtg cttctaccgg gaaactgact tggcctcggt catttatgtc tatgttcaag 660

attacagatc tccatttatt gcttctgtta gtgaccaaca tggagtcgtg tacattactg 720

agaacaaaaa caaaactgtg gtgattccat gtctcgggtc catttcaaat ctcaacgtgt 780

cactttgtgc aagataccca gaaaagagat ttgttcctga tggtaacaga atttcctggg 840

acagcaagaa gggctttact attcccagct acatgatcag ctatgctggc atggtcttct 900

gtgaagcaaa aattaatgat gaaagttacc agtctattat gtacatagtt gtcgttgtag 960

ggtataggat ttatgatgtg gttctgagtc cgtctcatgg aattgaacta tctgttggag 1020

aaaagcttgt cttaaattgt acagcaagaa ctgaactaaa tgtggggatt gacttcaact 1080

gggaataccc ttcttcgaag catcagcata agaaacttgt aaaccgagac ctaaaaaccc 1140

agtctgggag tgagatgaag aaatttttga gcaccttaac tatagatggt gtaacccgga 1200

gtgaccaagg attgtacacc tgtgcagcat ccagtgggct gatgaccaag aagaacagca 1260

catttgtcag ggtccatgaa aaacctttg ttgcttttgg aagtggcatg gaatctctgg 1320

tggaagccac ggtgggggag cgtgtcagaa tccctgcgaa gtaccttggt tacccacccc 1380

cagaaataaa atggtataaa aatggaatac cccttgagtc caatcacaca attaaagcgg 1440

ggcatgtact gacgattatg gaagtgagtg aaagagacac aggaaattac actgtcatcc 1500

ttaccaatcc catttcaaag gagaagcaga gccatgtggt ctctctggtt gtgtatgtcc 1560

caccccagat tggtgagaaa tctctaatct ctcctgtgga ttcctaccag tacggcacca 1620

ctcaaacgct gacatgtacg gtctatgcca ttcctccccc gcatcacatc cactggtatt 1680

ggcagttgga ggaagagtgc gccaacgagc ccagccaagc tgtctcagtg acaaacccat 1740

acccttgtga agaatggaga agtgtggagg acttccaggg aggaaataaa attgaagtta 1800

ataaaaatca atttgctcta attgaaggaa aaaacaaaac tgtaagtacc cttgttatcc 1860

aagcggcaaa tgtgtcagct ttgtacaaat gtgaagcggt caacaaagtc gggagaggag 1920

agagggtgat ctccttccac gtgaccaggg gtcctgaaat tactttgcaa cctgacatgc 1980

agcccactga gcaggagagc gtgtctttgt ggtgcactgc agacagatct acgtttgaga 2040

acctcacatg gtacaagctt ggcccacagc ctctgccaat ccatgtggga gagttgccca 2100

cacctgtttg caagaacttg gatactcttt ggaaattgaa tgccaccatg ttctctaata 2160

gcacaaatga cattttgatc atggagctta agaatgcatc cttgcaggac caaggagact 2220

atgtctgcct tgctcaagac aggaagacca agaaaagaca ttgcgtggtc aggcagctca 2280

cagtcctaga gcgtgtggca cccacgatca caggaaacct ggagaatcag acgacaagta 2340

ttggggaaag catcgaagtc tcatgcacgg catctgggaa tccccctcca cagatcatgt 2400

ggtttaaaga taatgagacc cttgtagaag actcaggcat tgtattgaag gatgggaacc 2460

ggaacctcac tatccgcaga gtgaggaagg aggacgaagg cctctacacc tgccaggcat 2520

gcagtgttct tggctgtgca aaagtggagg catttttcat aatagaaggt gcccaggaaa 2580

agacgaactt ggaaatcatt attctagtag gcacggcggt gattgccatg ttcttctggc 2640

tacttcttgt catcatccta cggaccgtta agcgggccaa tggaggggaa ctgaagacag 2700

gctacttgtc catcgtcatg gatccagatg aactcccatt ggatgaacat tgtgaacgac 2760

tgccttatga tgccagcaaa tgggaattcc ccagagaccg gctgaagcta ggtaagcctc 2820

ttggccgtgg tgcctttggc caagtgattg aagcagatgc ctttggaatt gacaagacag 2880

caacttgcag gacagtagca gtcaaaatgt tgaaagaagg agcaacacac agtgagcatc 2940

gagctctcat gtctgaactc aagatcctca ttcatattgg tcaccatctc aatgtggtca 3000

accttctagg tgcctgtacc aagccaggag ggccactcat ggtgattgtg gaattctgca 3060

aatttggaaa cctgtccact tacctgagga gcaagagaaa tgaatttgtc ccctacaaga 3120

ccaaaggggc acgattccgt caagggaaag actacgttgg agcaatccct gtggatctga 3180

aacggcgctt ggacagcatc accagtagcc agagctcagc cagctctgga tttgtggagg 3240

agaagtccct cagtgatgta gaagaagagg aagctcctga agatctgtat aaggacttcc 3300

tgaccttgga gcatctcatc tgttacagct tccaagtggc taagggcatg gagttcttgg 3360

catcgcgaaa gtgtatccac agggacctgg cggcacgaaa tatcctctta tcggagaaga 3420

acgtggttaa aatctgtgac tttggcttgg cccgggatat ttataaagat ccagattatg 3480

tcagaaaagg agatgctcgc ctccctttga aatggatggc cccagaaaca atttttgaca 3540

gagtgtacac aatccagagt gacgtctggt cttttggtgt tttgctgtgg gaaatatttt 3600

ccttaggtgc ttctccatat cctggggtaa agattgatga agaattttgt aggcgattga 3660

aagaaggaac tagaatgagg gcccctgatt atactacacc agaaatgtac cagaccatgc 3720

tggactgctg gcacggggag cccagtcaga gacccacgtt ttcagagttg gtggaacatt 3780

tgggaaatct cttgcaagct aatgctcagc aggatggcaa agactacatt gttcttccga 3840

tatcagagac tttgagcatg gaagaggatt ctggactctc tctgcctacc tcacctgttt 3900

cctgtatgga ggaggaggaa gtatgtgacc ccaaattcca ttatgacaac acagcaggaa 3960

tcagtcagta tctgcagaac agtaagcgaa agagccggcc tgtgagtgta aaaacatttg 4020

aagatatccc gttagaagaa ccagaagtaa aagtaatccc agatgacaac cagacggaca 4080

gtggtatggt tcttgcctca gaagagctga aaactttgga agacagaacc aaattatctc 4140

catcttttgg tggaatggtg cccagcaaaa gcagggagtc tgtggcatct gaaggctcaa 4200

accagacaag cggctaccag tccggatatc actccgatga cacagacacc accgtgtact 4260

ccagtgagga agcagaactt ttaaagctga tagagattgg agtgcaaacc ggtagcacag 4320

cccagattct ccagcctgac tcggggacca cactgagctc tcctcctgtt taaaaggaag 4380

catccacacc cccaactcct ggacatcaca tgagaggtgc tgctcagatt ttcaagtgtt 4440

gttctttcca ccagcaggaa gtagccgcat ttgattttca tttcgacaac agaaaaagga 4500

cctcggactg cagggagcca gtcttctagg catatcctgg aagaggcttg tgacccaaga 4560

atgtgtctgt gtcttctccc agtgttgacc tgatcctctt tttcattcat ttaaaaagca 4620

tttatcatgc cccctgctgc gggtctcacc atgggtttag aacaaagacg ttcaagaaat 4680

ggccccatcc tcaaagaagt agcagtacct ggggagctga cacttctgta aaactagaag 4740

ataaaccagg caatgtaagt gttcgaggtg ttgaagatgg gaaggatttg cagggctgag 4800

tctatccaag aggctttgtt taggacgtgg gtcccaagcc aagccttaag tgtggaattc 4860

ggattgatag aaaggaagac taacgttacc ttgctttgga gagtactgga gcctgcaaat 4920

gcattgtgtt tgctctggtg gaggtgggca tggggtctgt tctgaaatgt aaagggttca 4980

gacggggttt ctggttttag aaggttgcgt gttcttcgag ttgggctaaa gtagagttcg 5040

ttgtgctgtt tctgactcct aatgagagtt ccttccagac cgttacgtgt ctcctggcca 5100

agccccagga aggaaatgat gcagctctgg ctccttgtct cccaggctga tcctttattc 5160
agaataccac aaagaaagga cattcagctc aaggctccct gccgtgttga agagttctga 5220
ctgcacaaac cagcttctgg tttcttctgg aatgaatacc ctcatatctg tcctgatgtg 5280
atatgtctga gactgaatgc gggaggttca atgtgaagct gtgtgtggtg tcaaagtttc 5340
aggaaggatt ttacccttt gttcttcccc ctgtccccaa cccactctca ccccgcaacc 5400
catcagtatt ttagttattt ggcctctact ccagtaaacc tgattgggtt tgttcactct 5460
ctgaatgatt attagccaga cttcaaaatt attttatagc ccaaattata acatctattg 5520

tattatttag acttttaaca tatagagcta tttctactga tttttgccct tgttctgtcc 5580
ttttttttcaa aaaagaaaat gtgtttttttg tttggtacca tagtgtgaaa tgctgggaac 5640
aatgactata agacatgcta tggcacatat atttatagtc tgtttatgta gaaacaaatg 5700
taatatatta aagccttata tataatgaac tttgtactat tcacattttg tatcagtatt 5760
atgtagcata acaaaggtca taatgctttc agcaattgat gtcattttat taaagaacat 5820
tgaaaaactt gaaaaaaaaa aaaaaaaaa 5849

<210> 35
<211> 1356
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35

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

Asn Asn Gln Ser Gly Ser Glu Gln Arg Val Glu Val Thr Glu Cys Ser
65 70 75 80
Asp Gly Leu Phe Cys Lys Thr Leu Thr Ile Pro Lys Val Ile Gly Asn
85 90 95

Asp Thr Gly Ala Tyr Lys Cys Phe Tyr Arg Glu Thr Asp Leu Ala Ser
100 105 110
Val Ile Tyr Val Tyr Val Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe Ile Ala Ser
115 120 125

Val Ser Asp Gln His Gly Val Val Tyr Ile Thr Glu Asn Lys Asn Lys
130 135 140
Thr Val Val Ile Pro Cys Leu Gly Ser Ile Ser Asn Leu Asn Val Ser
145 150 155 160
Leu Cys Ala Arg Tyr Pro Glu Lys Arg Phe Val Pro Asp Gly Asn Arg
165 170 175
Ile Ser Trp Asp Ser Lys Lys Gly Phe Thr Ile Pro Ser Tyr Met Ile
180 185 190

Ser Tyr Ala Gly Met Val Phe Cys Glu Ala Lys Ile Asn Asp Glu Ser
195 200 205
Tyr Gln Ser Ile Met Tyr Ile Val Val Val Val Gly Tyr Arg Ile Tyr
210 215 220
Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu
225 230 235 240
Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile
245 250 255

Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu
260 265 270
Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe
275 280 285
Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu
290 295 300
Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr
305 310 315 320

Phe Val Arg Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met
325 330 335
Glu Ser Leu Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Ile Pro Ala

340 345 350

Lys Tyr Leu Gly Tyr Pro Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly

355 360 365

Ile Pro Leu Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr

370 375 380

Ile Met Glu Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu

385 390 395 400

Thr Asn Pro Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val

405 410 415

Val Tyr Val Pro Pro Gln Ile Gly Glu Lys Ser Leu Ile Ser Pro Val

420 425 430

Asp Ser Tyr Gln Tyr Gly Thr Thr Gln Thr Leu Thr Cys Thr Val Tyr

435 440 445

Ala Ile Pro Pro Pro His His Ile His Trp Tyr Trp Gln Leu Glu Glu

450 455 460

Glu Cys Ala Asn Glu Pro Ser Gln Ala Val Ser Val Thr Asn Pro Tyr

465 470 475 480

Pro Cys Glu Glu Trp Arg Ser Val Glu Asp Phe Gln Gly Gly Asn Lys

485 490 495

Ile Glu Val Asn Lys Asn Gln Phe Ala Leu Ile Glu Gly Lys Asn Lys

500 505 510

Thr Val Ser Thr Leu Val Ile Gln Ala Ala Asn Val Ser Ala Leu Tyr

515 520 525

Lys Cys Glu Ala Val Asn Lys Val Gly Arg Gly Glu Arg Val Ile Ser

530 535 540

Phe His Val Thr Arg Gly Pro Glu Ile Thr Leu Gln Pro Asp Met Gln

545 550 555 560

Pro Thr Glu Gln Glu Ser Val Ser Leu Trp Cys Thr Ala Asp Arg Ser

565 570 575

Thr Phe Glu Asn Leu Thr Trp Tyr Lys Leu Gly Pro Gln Pro Leu Pro

580 585 590

Ile His Val Gly Glu Leu Pro Thr Pro Val Cys Lys Asn Leu Asp Thr
595 600 605
Leu Trp Lys Leu Asn Ala Thr Met Phe Ser Asn Ser Thr Asn Asp Ile
610 615 620
Leu Ile Met Glu Leu Lys Asn Ala Ser Leu Gln Asp Gln Gly Asp Tyr
625 630 635 640

Val Cys Leu Ala Gln Asp Arg Lys Thr Lys Lys Arg His Cys Val Val
645 650 655
Arg Gln Leu Thr Val Leu Glu Arg Val Ala Pro Thr Ile Thr Gly Asn
660 665 670
Leu Glu Asn Gln Thr Thr Ser Ile Gly Glu Ser Ile Glu Val Ser Cys
675 680 685
Thr Ala Ser Gly Asn Pro Pro Pro Gln Ile Met Trp Phe Lys Asp Asn
690 695 700

Glu Thr Leu Val Glu Asp Ser Gly Ile Val Leu Lys Asp Gly Asn Arg
705 710 715 720
Asn Leu Thr Ile Arg Arg Val Arg Lys Glu Asp Glu Gly Leu Tyr Thr
725 730 735
Cys Gln Ala Cys Ser Val Leu Gly Cys Ala Lys Val Glu Ala Phe Phe
740 745 750
Ile Ile Glu Gly Ala Gln Glu Lys Thr Asn Leu Glu Ile Ile Ile Leu
755 760 765

Val Gly Thr Ala Val Ile Ala Met Phe Phe Trp Leu Leu Leu Val Ile
770 775 780
Ile Leu Arg Thr Val Lys Arg Ala Asn Gly Gly Glu Leu Lys Thr Gly
785 790 795 800
Tyr Leu Ser Ile Val Met Asp Pro Asp Glu Leu Pro Leu Asp Glu His
805 810 815
Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp Ala Ser Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp
820 825 830

Arg Leu Lys Leu Gly Lys Pro Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Gln Val

835 840 845

Ile Glu Ala Asp Ala Phe Gly Ile Asp Lys Thr Ala Thr Cys Arg Thr

850 855 860

Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Gly Ala Thr His Ser Glu His Arg

865 870 875 880

Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly His His Leu

885 890 895

Asn Val Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Gly Gly Pro Leu

900 905 910

Met Val Ile Val Glu Phe Cys Lys Phe Gly Asn Leu Ser Thr Tyr Leu

915 920 925

Arg Ser Lys Arg Asn Glu Phe Val Pro Tyr Lys Thr Lys Gly Ala Arg

930 935 940

Phe Arg Gln Gly Lys Asp Tyr Val Gly Ala Ile Pro Val Asp Leu Lys

945 950 955 960

Arg Arg Leu Asp Ser Ile Thr Ser Ser Gln Ser Ser Ala Ser Ser Gly

965 970 975

Phe Val Glu Glu Lys Ser Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Glu Ala Pro

980 985 990

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

995 1000 1005

Ser Phe Gln Val Ala Lys Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys

1010 1015 1020

Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu

1025 1030 1035

Lys Asn Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile

1040 1045 1050

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

1055 1060 1065

Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Thr Ile Phe Asp Arg Val Tyr Thr

1070 1075 1080

Ile Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile
1085 1090 1095
Phe Ser Leu Gly Ala Ser Pro Tyr Pro Gly Val Lys Ile Asp Glu
1100 1105 1110
Glu Phe Cys Arg Arg Leu Lys Glu Gly Thr Arg Met Arg Ala Pro
1115 1120 1125
Asp Tyr Thr Thr Pro Glu Met Tyr Gln Thr Met Leu Asp Cys Trp
1130 1135 1140

His Gly Glu Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Ser Glu Leu Val Glu
1145 1150 1155
His Leu Gly Asn Leu Leu Gln Ala Asn Ala Gln Gln Asp Gly Lys
1160 1165 1170
Asp Tyr Ile Val Leu Pro Ile Ser Glu Thr Leu Ser Met Glu Glu
1175 1180 1185
Asp Ser Gly Leu Ser Leu Pro Thr Ser Pro Val Ser Cys Met Glu
1190 1195 1200

Glu Glu Glu Val Cys Asp Pro Lys Phe His Tyr Asp Asn Thr Ala
1205 1210 1215
Gly Ile Ser Gln Tyr Leu Gln Asn Ser Lys Arg Lys Ser Arg Pro
1220 1225 1230
Val Ser Val Lys Thr Phe Glu Asp Ile Pro Leu Glu Glu Pro Glu
1235 1240 1245
Val Lys Val Ile Pro Asp Asp Asn Gln Thr Asp Ser Gly Met Val
1250 1255 1260

Leu Ala Ser Glu Glu Leu Lys Thr Leu Glu Asp Arg Thr Lys Leu
1265 1270 1275
Ser Pro Ser Phe Gly Gly Met Val Pro Ser Lys Ser Arg Glu Ser
1280 1285 1290
Val Ala Ser Glu Gly Ser Asn Gln Thr Ser Gly Tyr Gln Ser Gly
1295 1300 1305
Tyr His Ser Asp Asp Thr Asp Thr Thr Val Tyr Ser Ser Glu Glu

1310 1315 1320

Ala Glu Leu Leu Lys Leu Ile Glu Ile Gly Val Gln Thr Gly Ser
1325 1330 1335
Thr Ala Gln Ile Leu Gln Pro Asp Ser Gly Thr Thr Leu Ser Ser
1340 1345 1350
Pro Pro Val
1355

<210> 36
<211> 5833
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 36

actttcagcc ccgagccgcg gccgctcggg tcggacccac gcgcagcggc cggagatgca 60
gcggggcgcc gcgctgtgcc tgcgactgtg gctctgcctg ggactcctgg acggcctggt 120

gagtggctac tccatgaccc ccccgacctt gaacatcacg gaggagtcac acgtcatcga 180
caccggtgac agcctgtcca tctcctgcag gggacagcac cccctcgagt gggcttggcc 240
aggagctcag gaggcgccag ccaccggaga caaggacagc gaggacacgg gggtggtgcg 300
agactgcgag ggcacagacg ccaggcccta ctgcaaggtg ttgctgctgc acgaggtaca 360
tgccaacgac acaggcagct acgtctgcta ctacaagtac atcaaggcac gcatcgaggg 420
caccacggcc gccagctcct acgtgttcgt gagagacttt gagcagccat tcatcaacaa 480
gcctgacacg ctcttggtca acaggaagga cgccatgtgg gtgccctgtc tggtgtccat 540

ccccggcctc aatgtcacgc tgcgctcgca aagctcggtg ctgtggccag acgggcagga 600
ggtggtgtgg gatgaccggc ggggcatgct cgtgtccacg ccactgctgc acgatgccct 660
gtacctgcag tgcgagacca cctggggaga ccaggacttc ctttccaacc ccttcctggt 720
gcacatcaca ggcaacgagc tctatgacat ccagctgttg cccaggaagt cgctggagct 780
gctggtaggg gagaagctgg tcctgaactg caccgtgtgg gctgagttta actcaggtgt 840
caccttttgac tgggactacc cagggaagca ggcagagcgg ggtaagtggg tgcccgagcg 900
acgctcccag cagacccaca cagaactctc cagcatcctg accatccaca acgtcagcca 960

gcacgacctg ggctcgtatg tgtgcaaggc caacaacggc atccagcgat ttcgggagag 1020
caccgaggtc attgtgcatg aaaatccctt catcagcgtc gagtggctca aaggacccat 1080
cctggaggcc acggcaggag acgagctggt gaagctgccc gtgaagctgg cagcgtaccc 1140

cccgcccgag ttccagtggt acaaggatgg aaaggcactg tccgggcgcc acagtccaca 1200

tgccctggtg ctcaaggagg tgacagaggc cagcacaggc acctacaccc tcgccctgtg 1260

gaactccgct gctggcctga ggcgcaacat cagcctggag ctggtggtga atgtgccccc 1320

ccagatacat gagaaggagg cctcctcccc cagcatctac tcgcgtcaca gccgccaggc 1380

cctcacctgc acggcctacg gggtgcccct gcctctcagc atccagtggc actggcggcc 1440

ctggacaccc tgcaagatgt ttgcccagcg tagtctccgg cggcggcagc agcaagacct 1500

catgccacag tgccgtgact ggagggcggt gaccacgcag gatgccgtga accccatcga 1560

gagcctggac acctggaccg agtttgtgga gggaaagaat aagactgtga gcaagctggt 1620

gatccagaat gccaacgtgt ctgccatgta caagtgtgtg gtctccaaca aggtgggcca 1680

ggatgagcgg ctcatctact tctatgtgac caccatcccc gacggcttca ccatcgaatc 1740

caagccatcc gaggagctac tagagggcca gccggtgctc ctgagctgcc aagccgacag 1800

ctacaagtac gagcatctgc gctggtaccg cctcaacctg tccacgctgc acgatgcgca 1860

cgggaacccg cttctgctcg actgcaagaa cgtgcatctg ttcgccaccc ctctggccgc 1920

cagcctggag gaggtggcac ctggggcgcg ccacgccacg ctcagcctga gtatcccccg 1980

cgtcgcgccc gagcacgagg gccactatgt gtgcgaagtg caagaccggc gcagccatga 2040

caagcactgc cacaagaagt acctgtcggt gcaggccctg gaagcccctc ggctcacgca 2100

gaacttgacc gacctcctgg tgaacgtgag cgactcgctg gagatgcagt gcttggtggc 2160

cggagcgcac gcgcccagca tcgtgtggta caaagacgag aggctgctgg aggaaaagtc 2220

tggagtcgac ttggcggact ccaaccagaa gctgagcatc cagcgcgtgc gcgaggagga 2280

tgcgggacgc tatctgtgca gcgtgtgcaa cgccaagggc tgcgtcaact cctccgccag 2340

cgtggccgtg gaaggctccg aggataaggg cagcatggag atcgtgatcc ttgtcggtac 2400

cggcgtcatc gctgtcttct tctgggtcct cctcctcctc atcttctgta acatgaggag 2460

gccggcccac gcagacatca agacgggcta cctgtccatc atcatggacc ccggggaggt 2520

gcctctggag gagcaatgcg aatacctgtc ctacgatgcc agccagtggg aattcccccg 2580

agagcggctg cacctgggga gagtgctcgg ctacggcgcc ttcgggaagg tggtggaagc 2640

ctccgctttc ggcatccaca agggcagcag ctgtgacacc gtggccgtga aaatgctgaa 2700

agagggcgcc acggccagcg agcaccgcgc gctgatgtcg gagctcaaga tcctcattca 2760

catcggcaac cacctcaacg tggtcaacct cctcggggcg tgcaccaagc cgcagggccc 2820

cctcatggtg atcgtggagt tctgcaagta cggcaacctc tccaacttcc tgcgcgccaa 2880

gcgggacgcc ttcagcccct gcgcggagaa gtctcccgag cagcgcggac gcttccgcgc 2940

catggtggag ctcgccaggc tggatcggag gcggccgggg agcagcgaca gggtcctctt 3000

cgcgcggttc tcgaagaccg agggcggagc gaggcgggct tctccagacc aagaagctga 3060

ggacctgtgg ctgagcccgc tgaccatgga agatcttgtc tgctacagct tccaggtggc 3120
cagagggatg gagttcctgg cttcccgaaa gtgcatccac agagacctgg ctgctcggaa 3180
cattctgctg tcggaaagcg acgtggtgaa gatctgtgac tttggccttg cccgggacat 3240
ctacaaagac cccgactacg tccgcaaggg cagtgcccgg ctgcccctga agtggatggc 3300
ccctgaaagc atcttcgaca aggtgtacac cacgcagagt gacgtgtggt cctttggggt 3360
gcttctctgg gagatcttct ctctgggggc ctccccgtac cctggggtgc agatcaatga 3420
ggagttctgc cagcggctga gagacggcac aaggatgagg gccccggagc tggccactcc 3480

cgccatacgc cgcatcatgc tgaactgctg gtccggagac cccaaggcga gacctgcatt 3540
ctcggagctg gtggagatcc tgggggacct gctccagggc aggggcctgc aagaggaaga 3600
ggaggtctgc atggccccgc gcagctctca gagctcagaa gagggcagct tctcgcaggt 3660
gtccaccatg gccctacaca tcgcccaggc tgacgctgag gacagcccgc caagcctgca 3720
gcgccacagc ctggccgcca ggtattacaa ctgggtgtcc tttcccgggt gcctggccag 3780
aggggctgag acccgtggtt cctccaggat gaagacattt gaggaattcc ccatgacccc 3840
aacgacctac aaaggctctg tggacaacca gacagacagt gggatggtgc tggcctcgga 3900

ggagtttgag cagatagaga gcaggcatag acaagaaagc ggcttcagct gtaaaggacc 3960
tggccagaat gtggctgtga ccagggcaca ccctgactcc caagggaggc ggcggcggcc 4020
tgagcggggg gcccgaggag gccaggtgtt ttacaacagc gagtatgggg agctgtcgga 4080
gccaagcgag gaggaccact gctccccgtc tgcccgcgtg actttcttca cagacaacag 4140
ctactaagca gcatcggaca agacccccag cacttggggg ttcaggcccg gcagggcggg 4200
cagagggctg gaggcccagg ctgggaactc atctggttga actctggtgg cacaggagtg 4260
tcctcttccc tctctgcaga cttcccagct aggaagagca ggactccagg cccaaggctc 4320

ccggaattcc gtcaccacga ctggccaggg ccacgctcca gctgccccgg cccctccccc 4380
tgagattcag atgtcattta gttcagcatc cgcaggtgct ggtcccgggg ccagcacttc 4440
catgggaatg tctctttggc gacctccttt catcacactg ggtggtggcc tggtccctgt 4500
tttcccacga ggaatctgtg ggtctgggag tcacacagtg ttggaggtta aggcatacga 4560
gagcagaggt ctcccaaacg ccctttcctc ctcaggcaca cagctactct ccccacgagg 4620
gctggctggc ctcacccacc cctgcacagt tgaagggagg ggctgtgttt ccatctcaaa 4680
gaaggcattt gcagggtcct cttctgggcc tgaccaaaca gccaactagc ccctggggtg 4740

gccaccagta tgacagtatt atacgctggc aacacagagg cagcccgcac acctgcgcct 4800

gggtgttgag agccatcctg caagtctttt tcaacagaac ttcacagact gttagagctg 4860

ctgagaagaa tttgctttcc gaattcagcc tggaaggcgc ccagggacag ctgtactgag 4920

tctagatgac tctgaccccc gccccaggtc aaggccagca gagcagtcag tgcctctgga 4980

gaaggccctt gctctcccac ctggcccaga ctccgaggag cctgggtctg gagctgccgg 5040

tctggttctt ccctttagag cccggatctg ccacctgcgg cccctcccaa gccgtgaacc 5100

agctcatgag agatgaacac tgtgggatcc actcaggaag gctcggggct ggcacaaagg 5160

accacccagc attgccctgt gccacccagc actcagtgga cattctgggg acctgccttc 5220

agccttttcc tgccctgtgc ctgacatcag caccctggct ggtcagaatg ccgccctccc 5280

agaggagcag ccgagagatc ccctgaaggc tggaggcatt ctgctcagga cccctatccc 5340

agctcacagt gcccaaccat ctcaccagga gaaagagcca catccccacg ttaggaccac 5400

ggagactgac caccaccctg acccccaaa cccacgcacc agacgcttgc aggacaggcg 5460

ccgcgcagcg ggcaggggct tgcccggccg accctcccct ccccacctcc cccactgcgc 5520

gttactccag gatatgccga gtgcacgtat aaggtcatct tcgtcgtccc cgtggacctc 5580

ccccttcctc tgcacgtcgt ccaacgtggg actggcgtgt caggcttccc tgggaggatc 5640

tggaggttgt tctctgcaga gaaccagcct ggctcctggc gcgcacctct gctcccttct 5700

cctcactacc cacccacgca tgtaccggga aaaaaactac tatgcccttc tagaccatgt 5760

tctgagaaaa gatcgaaaat atttaacaag agataataat aaatctgatg ccggtctttg 5820

tgtgtgttgc gga 5833

<210> 37

<211> 1363

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Met Gln Arg Gly Ala Ala Leu Cys Leu Arg Leu Trp Leu Cys Leu Gly

1 5 10 15

Leu Leu Asp Gly Leu Val Ser Gly Tyr Ser Met Thr Pro Pro Thr Leu

20 25 30

Asn Ile Thr Glu Glu Ser His Val Ile Asp Thr Gly Asp Ser Leu Ser

35 40 45

Ile Ser Cys Arg Gly Gln His Pro Leu Glu Trp Ala Trp Pro Gly Ala

50 55 60

Gln Glu Ala Pro Ala Thr Gly Asp Lys Asp Ser Glu Asp Thr Gly Val

65 70 75 80

Val Arg Asp Cys Glu Gly Thr Asp Ala Arg Pro Tyr Cys Lys Val Leu

85 90 95

Leu Leu His Glu Val His Ala Asn Asp Thr Gly Ser Tyr Val Cys Tyr

100 105 110

Tyr Lys Tyr Ile Lys Ala Arg Ile Glu Gly Thr Thr Ala Ala Ser Ser

115 120 125

Tyr Val Phe Val Arg Asp Phe Glu Gln Pro Phe Ile Asn Lys Pro Asp

130 135 140

Thr Leu Leu Val Asn Arg Lys Asp Ala Met Trp Val Pro Cys Leu Val

145 150 155 160

Ser Ile Pro Gly Leu Asn Val Thr Leu Arg Ser Gln Ser Ser Val Leu

165 170 175

Trp Pro Asp Gly Gln Glu Val Val Trp Asp Asp Arg Arg Gly Met Leu

180 185 190

Val Ser Thr Pro Leu Leu His Asp Ala Leu Tyr Leu Gln Cys Glu Thr

195 200 205

Thr Trp Gly Asp Gln Asp Phe Leu Ser Asn Pro Phe Leu Val His Ile

210 215 220

Thr Gly Asn Glu Leu Tyr Asp Ile Gln Leu Leu Pro Arg Lys Ser Leu

225 230 235 240

Glu Leu Leu Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Val Trp Ala

245 250 255

Glu Phe Asn Ser Gly Val Thr Phe Asp Trp Asp Tyr Pro Gly Lys Gln

260 265 270

Ala Glu Arg Gly Lys Trp Val Pro Glu Arg Arg Ser Gln Gln Thr His

275 280 285

Thr Glu Leu Ser Ser Ile Leu Thr Ile His Asn Val Ser Gln His Asp

290 295 300

Leu Gly Ser Tyr Val Cys Lys Ala Asn Asn Gly Ile Gln Arg Phe Arg

305 310 315 320

Glu Ser Thr Glu Val Ile Val His Glu Asn Pro Phe Ile Ser Val Glu

325 330 335

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

340 345 350

Lys Leu Pro Val Lys Leu Ala Ala Tyr Pro Pro Pro Glu Phe Gln Trp

355 360 365

Tyr Lys Asp Gly Lys Ala Leu Ser Gly Arg His Ser Pro His Ala Leu

370 375 380

Val Leu Lys Glu Val Thr Glu Ala Ser Thr Gly Thr Tyr Thr Leu Ala

385 390 395 400

Leu Trp Asn Ser Ala Ala Gly Leu Arg Arg Asn Ile Ser Leu Glu Leu

405 410 415

Val Val Asn Val Pro Pro Gln Ile His Glu Lys Glu Ala Ser Ser Pro

420 425 430

Ser Ile Tyr Ser Arg His Ser Arg Gln Ala Leu Thr Cys Thr Ala Tyr

435 440 445

Gly Val Pro Leu Pro Leu Ser Ile Gln Trp His Trp Arg Pro Trp Thr

450 455 460

Pro Cys Lys Met Phe Ala Gln Arg Ser Leu Arg Arg Arg Gln Gln Gln

465 470 475 480

Asp Leu Met Pro Gln Cys Arg Asp Trp Arg Ala Val Thr Thr Gln Asp

485 490 495

Ala Val Asn Pro Ile Glu Ser Leu Asp Thr Trp Thr Glu Phe Val Glu

500 505 510

Gly Lys Asn Lys Thr Val Ser Lys Leu Val Ile Gln Asn Ala Asn Val

515 520 525

Ser Ala Met Tyr Lys Cys Val Val Ser Asn Lys Val Gly Gln Asp Glu

530 535 540

Arg Leu Ile Tyr Phe Tyr Val Thr Thr Ile Pro Asp Gly Phe Thr Ile

545 550 555 560

Glu Ser Lys Pro Ser Glu Glu Leu Leu Glu Gly Gln Pro Val Leu Leu
565 570 575
Ser Cys Gln Ala Asp Ser Tyr Lys Tyr Glu His Leu Arg Trp Tyr Arg

580 585 590
Leu Asn Leu Ser Thr Leu His Asp Ala His Gly Asn Pro Leu Leu Leu
595 600 605
Asp Cys Lys Asn Val His Leu Phe Ala Thr Pro Leu Ala Ala Ser Leu
610 615 620
Glu Glu Val Ala Pro Gly Ala Arg His Ala Thr Leu Ser Leu Ser Ile
625 630 635 640
Pro Arg Val Ala Pro Glu His Glu Gly His Tyr Val Cys Glu Val Gln

645 650 655
Asp Arg Arg Ser His Asp Lys His Cys His Lys Lys Tyr Leu Ser Val
660 665 670
Gln Ala Leu Glu Ala Pro Arg Leu Thr Gln Asn Leu Thr Asp Leu Leu
675 680 685
Val Asn Val Ser Asp Ser Leu Glu Met Gln Cys Leu Val Ala Gly Ala
690 695 700
His Ala Pro Ser Ile Val Trp Tyr Lys Asp Glu Arg Leu Leu Glu Glu

705 710 715 720
Lys Ser Gly Val Asp Leu Ala Asp Ser Asn Gln Lys Leu Ser Ile Gln
725 730 735
Arg Val Arg Glu Glu Asp Ala Gly Arg Tyr Leu Cys Ser Val Cys Asn
740 745 750
Ala Lys Gly Cys Val Asn Ser Ser Ala Ser Val Ala Val Glu Gly Ser
755 760 765
Glu Asp Lys Gly Ser Met Glu Ile Val Ile Leu Val Gly Thr Gly Val

770 775 780
Ile Ala Val Phe Phe Trp Val Leu Leu Leu Leu Ile Phe Cys Asn Met
785 790 795 800
Arg Arg Pro Ala His Ala Asp Ile Lys Thr Gly Tyr Leu Ser Ile Ile

805 810 815

Met Asp Pro Gly Glu Val Pro Leu Glu Glu Gln Cys Glu Tyr Leu Ser

820 825 830

Tyr Asp Ala Ser Gln Trp Glu Phe Pro Arg Glu Arg Leu His Leu Gly

835 840 845

Arg Val Leu Gly Tyr Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Ser Ala

850 855 860

Phe Gly Ile His Lys Gly Ser Ser Cys Asp Thr Val Ala Val Lys Met

865 870 875 880

Leu Lys Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu His Arg Ala Leu Met Ser Glu

885 890 895

Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly Asn His Leu Asn Val Val Asn Leu

900 905 910

Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Gln Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu

915 920 925

Phe Cys Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Phe Leu Arg Ala Lys Arg Asp

930 935 940

Ala Phe Ser Pro Cys Ala Glu Lys Ser Pro Glu Gln Arg Gly Arg Phe

945 950 955 960

Arg Ala Met Val Glu Leu Ala Arg Leu Asp Arg Arg Arg Pro Gly Ser

965 970 975

Ser Asp Arg Val Leu Phe Ala Arg Phe Ser Lys Thr Glu Gly Gly Ala

980 985 990

Arg Arg Ala Ser Pro Asp Gln Glu Ala Glu Asp Leu Trp Leu Ser Pro

995 1000 1005

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

1010 1015 1020

Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu

1025 1030 1035

Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Ser Asp Val Val Lys Ile

1040 1045 1050

Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asp Pro Asp Tyr

1055 1060 1065

Val Arg Lys Gly Ser Ala Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro

1070 1075 1080

Glu Ser Ile Phe Asp Lys Val Tyr Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp

1085 1090 1095

Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Ala Ser

1100 1105 1110

Pro Tyr Pro Gly Val Gln Ile Asn Glu Glu Phe Cys Gln Arg Leu

1115 1120 1125

Arg Asp Gly Thr Arg Met Arg Ala Pro Glu Leu Ala Thr Pro Ala

1130 1135 1140

Ile Arg Arg Ile Met Leu Asn Cys Trp Ser Gly Asp Pro Lys Ala

1145 1150 1155

Arg Pro Ala Phe Ser Glu Leu Val Glu Ile Leu Gly Asp Leu Leu

1160 1165 1170

Gln Gly Arg Gly Leu Gln Glu Glu Glu Glu Val Cys Met Ala Pro

1175 1180 1185

Arg Ser Ser Gln Ser Ser Glu Glu Gly Ser Phe Ser Gln Val Ser

1190 1195 1200

Thr Met Ala Leu His Ile Ala Gln Ala Asp Ala Glu Asp Ser Pro

1205 1210 1215

Pro Ser Leu Gln Arg His Ser Leu Ala Ala Arg Tyr Tyr Asn Trp

1220 1225 1230

Val Ser Phe Pro Gly Cys Leu Ala Arg Gly Ala Glu Thr Arg Gly

1235 1240 1245

Ser Ser Arg Met Lys Thr Phe Glu Glu Phe Pro Met Thr Pro Thr

1250 1255 1260

Thr Tyr Lys Gly Ser Val Asp Asn Gln Thr Asp Ser Gly Met Val

1265 1270 1275

Leu Ala Ser Glu Glu Phe Glu Gln Ile Glu Ser Arg His Arg Gln

1280 1285 1290

Glu Ser Gly Phe Ser Cys Lys Gly Pro Gly Gln Asn Val Ala Val

1295 1300 1305

Thr Arg Ala His Pro Asp Ser Gln Gly Arg Arg Arg Arg Pro Glu

1310 1315 1320

Arg Gly Ala Arg Gly Gly Gln Val Phe Tyr Asn Ser Glu Tyr Gly

1325 1330 1335

Glu Leu Ser Glu Pro Ser Glu Glu Asp His Cys Ser Pro Ser Ala

1340 1345 1350

Arg Val Thr Phe Phe Thr Asp Asn Ser Tyr

1355 1360

<210> 38

<211> 4484

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 38

actttcagcc ccgagccgcg gccgctcggg tcggacccac gcgcagcggc cggagatgca 60

gcggggcgcc gcgctgtgcc tgcgactgtg gctctgcctg ggactcctgg acggcctggt 120

gagtggctac tccatgaccc ccccgacctt gaacatcacg gaggagtcac acgtcatcga 180

caccggtgac agcctgtcca tctcctgcag gggacagcac cccctcgagt gggcttggcc 240

aggagctcag gaggcgccag ccaccggaga caaggacagc gaggacacgg gggtggtgcg 300

agactgcgag ggcacagacg ccaggcccta ctgcaaggtg ttgctgctgc acgaggtaca 360

tgccaacgac acaggcagct acgtctgcta ctacaagtac atcaaggcac gcatcgaggg 420

caccacggcc gccagctcct acgtgttcgt gagagacttt gagcagccat tcatcaacaa 480

gcctgacacg ctcttggtca acaggaagga cgccatgtgg gtgccctgtc tggtgtccat 540

ccccggcctc aatgtcacgc tgcgctcgca aagctcggtg ctgtggccag acgggcagga 600

ggtggtgtgg gatgaccggc ggggcatgct cgtgtccacg ccactgctgc acgatgccct 660

gtacctgcag tgcgagacca cctggggaga ccaggacttc ctttccaacc ccttcctggt 720

gcacatcaca ggcaacgagc tctatgacat ccagctgttg cccaggaagt cgctggagct 780

gctggtaggg gagaagctgg tcctgaactg caccgtgtgg gctgagttta actcaggtgt 840

caccttgac tgggactacc cagggaagca ggcagagcgg ggtaagtggg tgcccgagcg 900

acgctcccag cagacccaca cagaactctc cagcatcctg accatccaca acgtcagcca 960

gcacgacctg ggctcgtatg tgtgcaaggc caacaacggc atccagcgat ttcgggagag 1020

caccgaggtc attgtgcatg aaaatccctt catcagcgtc gagtggctca aaggacccat 1080
cctggaggcc acggcaggag acgagctggt gaagctgccc gtgaagctgg cagcgtaccc 1140
cccgcccgag ttccagtggt acaaggatgg aaaggcactg tccgggcgcc acagtccaca 1200
tgccctggtg ctcaaggagg tgacagaggc cagcacaggc acctacaccc tcgccctgtg 1260
gaactccgct gctggcctga ggcgcaacat cagcctggag ctggtggtga atgtgccccc 1320
ccagatacat gagaaggagg cctcctcccc cagcatctac tcgcgtcaca gccgccaggc 1380
cctcacctgc acggcctacg gggtgcccct gcctctcagc atccagtggc actggcggcc 1440

ctggacaccc tgcaagatgt ttgcccagcg tagtctccgg cggcggcagc agcaagacct 1500
catgccacag tgccgtgact ggagggcggt gaccacgcag gatgccgtga accccatcga 1560
gagcctggac acctggaccg agtttgtgga gggaaagaat aagactgtga gcaagctggt 1620
gatccagaat gccaacgtgt ctgccatgta caagtgtgtg gtctccaaca aggtgggcca 1680
ggatgagcgg ctcatctact tctatgtgac caccatcccc gacggcttca ccatcgaatc 1740
caagccatcc gaggagctac tagagggcca gccggtgctc ctgagctgcc aagccgacag 1800
ctacaagtac gagcatctgc gctggtaccg cctcaacctg tccacgctgc acgatgcgca 1860

cgggaacccg cttctgctcg actgcaagaa cgtgcatctg ttcgccaccc ctctggccgc 1920
cagcctggag gaggtggcac ctggggcgcg ccacgccacg ctcagcctga gtatcccccg 1980
cgtcgcgccc gagcacgagg gccactatgt gtgcgaagtg caagaccggc gcagccatga 2040
caagcactgc cacaagaagt acctgtcggt gcaggccctg gaagcccctc ggctcacgca 2100
gaacttgacc gacctcctgg tgaacgtgag cgactcgctg gagatgcagt gcttggtggc 2160
cggagcgcac gcgcccagca tcgtgtggta caaagacgag aggctgctgg aggaaaagtc 2220
tggagtcgac ttggcggact ccaaccagaa gctgagcatc cagcgcgtgc gcgaggagga 2280

tgcgggacgc tatctgtgca gcgtgtgcaa cgccaagggc tgcgtcaact cctccgccag 2340
cgtggccgtg gaaggctccg aggataaggg cagcatggag atcgtgatcc ttgtcggtac 2400
cggcgtcatc gctgtcttct tctgggtcct cctcctcctc atcttctgta acatgaggag 2460
gccggcccac gcagacatca agacgggcta cctgtccatc atcatggacc ccggggaggt 2520
gcctctggag gagcaatgcg aatacctgtc ctacgatgcc agccagtggg aattcccccg 2580
agagcggctg cacctgggga gagtgctcgg ctacggcgcc ttcgggaagg tggtggaagc 2640
ctccgctttc ggcatccaca agggcagcag ctgtgacacc gtggccgtga aaatgctgaa 2700

agagggcgcc acggccagcg agcaccgcgc gctgatgtcg gagctcaaga tcctcattca 2760

catcggcaac cacctcaacg tggtcaacct cctcggggcg tgcaccaagc cgcagggccc 2820

cctcatggtg atcgtggagt tctgcaagta cggcaacctc tccaacttcc tgcgcgccaa 2880

gcgggacgcc ttcagcccct gcgcggagaa gtctcccgag cagcgcggac gcttccgcgc 2940

catggtggag ctcgccaggc tggatcggag gcggccgggg agcagcgaca gggtcctctt 3000

cgcgcggttc tcgaagaccg agggcggagc gaggcgggct tctccagacc aagaagctga 3060

ggacctgtgg ctgagcccgc tgaccatgga agatcttgtc tgctacagct tccaggtggc 3120

cagagggatg gagttcctgg cttcccgaaa gtgcatccac agagacctgg ctgctcggaa 3180

cattctgctg tcggaaagcg acgtggtgaa gatctgtgac tttggccttg cccgggacat 3240

ctacaaagac cccgactacg tccgcaaggg cagtgcccgg ctgcccctga agtggatggc 3300

ccctgaaagc atcttcgaca aggtgtacac cacgcagagt gacgtgtggt cctttggggt 3360

gcttctctgg gagatcttct ctctgggggc ctccccgtac cctggggtgc agatcaatga 3420

ggagttctgc cagcggctga gagacggcac aaggatgagg gccccggagc tggccactcc 3480

cgccatacgc cgcatcatgc tgaactgctg gtccggagac cccaaggcga gacctgcatt 3540

ctcggagctg gtggagatcc tgggggacct gctccagggc aggggcctgc aagaggaaga 3600

ggaggtctgc atggccccgc gcagctctca gagctcagaa gagggcagct tctcgcaggt 3660

gtccaccatg gccctacaca tcgcccaggc tgacgctgag gacagcccgc caagcctgca 3720

gcgccacagc ctggccgcca ggtattacaa ctgggtgtcc tttcccgggt gcctggccag 3780

aggggctgag acccgtggtt cctccaggat gaagacattt gaggaattcc ccatgacccc 3840

aacgacctac aaaggctctg tggacaacca gacagacagt gggatggtgc tggcctcgga 3900

ggagtttgag cagatagaga gcaggcatag acaagaaagc ggcttcaggt agctgaagca 3960

gagagagaga aggcagcata cgtcagcatt ttcttctctg cacttataag aaagatcaaa 4020

gactttaaga ctttcgctat ttcttctact gctatctact acaaacttca aagaggaacc 4080

aggaggacaa gaggagcatg aaagtggaca aggagtgtga ccactgaagc accacaggga 4140

ggggttaggc ctccggatga ctgcgggcag gcctggataa tatccagcct cccacaagaa 4200

gctggtggag cagagtgttc cctgactcct ccaaggaaag ggagacgccc tttcatggtc 4260

tgctgagtaa caggtgcctt cccagacact ggcgttactg cttgaccaaa gagccctcaa 4320

gcggcccttа tgccagcgtg acagagggct cacctcttgc cttctaggtc acttctcaca 4380

atgtcccttc agcacctgac cctgtgccca ccagttattc cttggtaata tgagtaatac 4440

atcaaagagt agtattaaaa gctaattaat catgtttata ctaa 4484

<210> 39

<211> 1298

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Met Gln Arg Gly Ala Ala Leu Cys Leu Arg Leu Trp Leu Cys Leu Gly
1 5 10 15

Leu Leu Asp Gly Leu Val Ser Gly Tyr Ser Met Thr Pro Pro Thr Leu
20 25 30

Asn Ile Thr Glu Glu Ser His Val Ile Asp Thr Gly Asp Ser Leu Ser
35 40 45

Ile Ser Cys Arg Gly Gln His Pro Leu Glu Trp Ala Trp Pro Gly Ala
50 55 60

Gln Glu Ala Pro Ala Thr Gly Asp Lys Asp Ser Glu Asp Thr Gly Val
65 70 75 80

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

Leu Leu His Glu Val His Ala Asn Asp Thr Gly Ser Tyr Val Cys Tyr
100 105 110

Tyr Lys Tyr Ile Lys Ala Arg Ile Glu Gly Thr Thr Ala Ala Ser Ser
115 120 125

Tyr Val Phe Val Arg Asp Phe Glu Gln Pro Phe Ile Asn Lys Pro Asp
130 135 140

Thr Leu Leu Val Asn Arg Lys Asp Ala Met Trp Val Pro Cys Leu Val
145 150 155 160

Ser Ile Pro Gly Leu Asn Val Thr Leu Arg Ser Gln Ser Ser Val Leu
165 170 175

Trp Pro Asp Gly Gln Glu Val Val Trp Asp Asp Arg Arg Gly Met Leu
180 185 190

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

Thr Trp Gly Asp Gln Asp Phe Leu Ser Asn Pro Phe Leu Val His Ile
210 215 220

Thr Gly Asn Glu Leu Tyr Asp Ile Gln Leu Leu Pro Arg Lys Ser Leu

225 230 235 240

Glu Leu Leu Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Val Trp Ala

245 250 255

Glu Phe Asn Ser Gly Val Thr Phe Asp Trp Asp Tyr Pro Gly Lys Gln

260 265 270

Ala Glu Arg Gly Lys Trp Val Pro Glu Arg Arg Ser Gln Gln Thr His

275 280 285

Thr Glu Leu Ser Ser Ile Leu Thr Ile His Asn Val Ser Gln His Asp

290 295 300

Leu Gly Ser Tyr Val Cys Lys Ala Asn Asn Gly Ile Gln Arg Phe Arg

305 310 315 320

Glu Ser Thr Glu Val Ile Val His Glu Asn Pro Phe Ile Ser Val Glu

325 330 335

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

340 345 350

Lys Leu Pro Val Lys Leu Ala Ala Tyr Pro Pro Pro Glu Phe Gln Trp

355 360 365

Tyr Lys Asp Gly Lys Ala Leu Ser Gly Arg His Ser Pro His Ala Leu

370 375 380

Val Leu Lys Glu Val Thr Glu Ala Ser Thr Gly Thr Tyr Thr Leu Ala

385 390 395 400

Leu Trp Asn Ser Ala Ala Gly Leu Arg Arg Asn Ile Ser Leu Glu Leu

405 410 415

Val Val Asn Val Pro Pro Gln Ile His Glu Lys Glu Ala Ser Ser Pro

420 425 430

Ser Ile Tyr Ser Arg His Ser Arg Gln Ala Leu Thr Cys Thr Ala Tyr

435 440 445

Gly Val Pro Leu Pro Leu Ser Ile Gln Trp His Trp Arg Pro Trp Thr

450 455 460

Pro Cys Lys Met Phe Ala Gln Arg Ser Leu Arg Arg Arg Gln Gln Gln

465 470 475 480

Asp Leu Met Pro Gln Cys Arg Asp Trp Arg Ala Val Thr Thr Gln Asp

485 490 495

Ala Val Asn Pro Ile Glu Ser Leu Asp Thr Trp Thr Glu Phe Val Glu

500 505 510

Gly Lys Asn Lys Thr Val Ser Lys Leu Val Ile Gln Asn Ala Asn Val

515 520 525

Ser Ala Met Tyr Lys Cys Val Val Ser Asn Lys Val Gly Gln Asp Glu

530 535 540

Arg Leu Ile Tyr Phe Tyr Val Thr Thr Ile Pro Asp Gly Phe Thr Ile

545 550 555 560

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

565 570 575

Ser Cys Gln Ala Asp Ser Tyr Lys Tyr Glu His Leu Arg Trp Tyr Arg

580 585 590

Leu Asn Leu Ser Thr Leu His Asp Ala His Gly Asn Pro Leu Leu Leu

595 600 605

Asp Cys Lys Asn Val His Leu Phe Ala Thr Pro Leu Ala Ala Ser Leu

610 615 620

Glu Glu Val Ala Pro Gly Ala Arg His Ala Thr Leu Ser Leu Ser Ile

625 630 635 640

Pro Arg Val Ala Pro Glu His Glu Gly His Tyr Val Cys Glu Val Gln

645 650 655

Asp Arg Arg Ser His Asp Lys His Cys His Lys Lys Tyr Leu Ser Val

660 665 670

Gln Ala Leu Glu Ala Pro Arg Leu Thr Gln Asn Leu Thr Asp Leu Leu

675 680 685

Val Asn Val Ser Asp Ser Leu Glu Met Gln Cys Leu Val Ala Gly Ala

690 695 700

His Ala Pro Ser Ile Val Trp Tyr Lys Asp Glu Arg Leu Leu Glu Glu

705 710 715 720

Lys Ser Gly Val Asp Leu Ala Asp Ser Asn Gln Lys Leu Ser Ile Gln
725 730 735
Arg Val Arg Glu Glu Asp Ala Gly Arg Tyr Leu Cys Ser Val Cys Asn

740 745 750
Ala Lys Gly Cys Val Asn Ser Ser Ala Ser Val Ala Val Glu Gly Ser
755 760 765
Glu Asp Lys Gly Ser Met Glu Ile Val Ile Leu Val Gly Thr Gly Val
770 775 780
Ile Ala Val Phe Phe Trp Val Leu Leu Leu Leu Ile Phe Cys Asn Met
785 790 795 800
Arg Arg Pro Ala His Ala Asp Ile Lys Thr Gly Tyr Leu Ser Ile Ile

805 810 815
Met Asp Pro Gly Glu Val Pro Leu Glu Glu Gln Cys Glu Tyr Leu Ser
820 825 830
Tyr Asp Ala Ser Gln Trp Glu Phe Pro Arg Glu Arg Leu His Leu Gly
835 840 845
Arg Val Leu Gly Tyr Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Ser Ala
850 855 860
Phe Gly Ile His Lys Gly Ser Ser Cys Asp Thr Val Ala Val Lys Met

865 870 875 880
Leu Lys Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu His Arg Ala Leu Met Ser Glu
885 890 895
Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly Asn His Leu Asn Val Val Asn Leu
900 905 910
Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Gln Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu
915 920 925
Phe Cys Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Phe Leu Arg Ala Lys Arg Asp

930 935 940
Ala Phe Ser Pro Cys Ala Glu Lys Ser Pro Glu Gln Arg Gly Arg Phe
945 950 955 960
Arg Ala Met Val Glu Leu Ala Arg Leu Asp Arg Arg Arg Pro Gly Ser

965 970 975

Ser Asp Arg Val Leu Phe Ala Arg Phe Ser Lys Thr Glu Gly Gly Ala

980 985 990

Arg Arg Ala Ser Pro Asp Gln Glu Ala Glu Asp Leu Trp Leu Ser Pro

995 1000 1005

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

1010 1015 1020

Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu

1025 1030 1035

Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Ser Asp Val Val Lys Ile

1040 1045 1050

Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asp Pro Asp Tyr

1055 1060 1065

Val Arg Lys Gly Ser Ala Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro

1070 1075 1080

Glu Ser Ile Phe Asp Lys Val Tyr Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp

1085 1090 1095

Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Ala Ser

1100 1105 1110

Pro Tyr Pro Gly Val Gln Ile Asn Glu Glu Phe Cys Gln Arg Leu

1115 1120 1125

Arg Asp Gly Thr Arg Met Arg Ala Pro Glu Leu Ala Thr Pro Ala

1130 1135 1140

Ile Arg Arg Ile Met Leu Asn Cys Trp Ser Gly Asp Pro Lys Ala

1145 1150 1155

Arg Pro Ala Phe Ser Glu Leu Val Glu Ile Leu Gly Asp Leu Leu

1160 1165 1170

Gln Gly Arg Gly Leu Gln Glu Glu Glu Glu Val Cys Met Ala Pro

1175 1180 1185

Arg Ser Ser Gln Ser Ser Glu Glu Gly Ser Phe Ser Gln Val Ser

1190 1195 1200

Thr Met Ala Leu His Ile Ala Gln Ala Asp Ala Glu Asp Ser Pro

1205 1210 1215

Pro Ser Leu Gln Arg His Ser Leu Ala Ala Arg Tyr Tyr Asn Trp

1220 1225 1230

Val Ser Phe Pro Gly Cys Leu Ala Arg Gly Ala Glu Thr Arg Gly

1235 1240 1245

Ser Ser Arg Met Lys Thr Phe Glu Glu Phe Pro Met Thr Pro Thr

1250 1255 1260

Thr Tyr Lys Gly Ser Val Asp Asn Gln Thr Asp Ser Gly Met Val

1265 1270 1275

Leu Ala Ser Glu Glu Phe Glu Gln Ile Glu Ser Arg His Arg Gln

1280 1285 1290

Glu Ser Gly Phe Arg

1295

<210> 40

<211> 4359

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 40

actttcagcc ccgagccgcg gccgctcggg tcggacccac gcgcagcggc cggagatgca 60

gcggggcgcc gcgctgtgcc tgcgactgtg gctctgcctg ggactcctgg acggcctggt 120

gagtggctac tccatgaccc ccccgacctt gaacatcacg gaggagtcac acgtcatcga 180

caccggtgac agcctgtcca tctcctgcag gggacagcac cccctcgagt gggcttggcc 240

aggagctcag gaggcgccag ccaccggaga caaggacagc gaggacacgg gggtggtgcg 300

agactgcgag ggcacagacg ccaggcccta ctgcaaggtg ttgctgctgc acgaggtaca 360

tgccaacgac acaggcagct acgtctgcta ctacaagtac atcaaggcac gcatcgaggg 420

caccacggcc gccagctcct acgtgttcgt gagagacttt gagcagccat tcatcaacaa 480

gcctgacacg ctcttggtca acaggaagga cgccatgtgg gtgccctgtc tggtgtccat 540

ccccggcctc aatgtcacgc tgcgctcgca aagctcggtg ctgtggccag acgggcagga 600

ggtggtgtgg gatgaccggc ggggcatgct cgtgtccacg ccactgctgc acgatgccct 660

gtacctgcag tgcgagacca cctggggaga ccaggacttc ctttccaacc ccttcctggt 720

gcacatcaca ggcaacgagc tctatgacat ccagctgttg cccaggaagt cgctggagct 780

gctggtaggg gagaagctgg tcctgaactg caccgtgtgg gctgagttta actcaggtgt 840
caccttttgac tgggactacc cagggaagca ggcagagcgg ggtaagtggg tgcccgagcg 900
acgctcccag cagacccaca cagaactctc cagcatcctg accatccaca acgtcagcca 960
gcacgacctg ggctcgtatg tgtgcaaggc caacaacggc atccagcgat ttcgggagag 1020
caccgaggtc attgtgcatg aaaatccctt catcagcgtc gagtggctca aaggacccat 1080
cctggaggcc acggcaggag acgagctggt gaagctgccc gtgaagctgg cagcgtaccc 1140
cccgcccgag ttccagtggt acaaggatgg aaaggcactg tccgggcgcc acagtccaca 1200

tgccctggtg ctcaaggagg tgacagaggc cagcacaggc acctacaccc tcgccctgtg 1260
gaactccgct gctggcctga ggcgcaacat cagcctggag ctggtggtga atgtgccccc 1320
ccagatacat gagaaggagg cctcctcccc cagcatctac tcgcgtcaca gccgccaggc 1380
cctcacctgc acggcctacg gggtgcccct gcctctcagc atccagtggc actggcggcc 1440
ctggacaccc tgcaagatgt ttgcccagcg tagtctccgg cggcggcagc agcaagacct 1500
catgccacag tgccgtgact ggagggcggt gaccacgcag gatgccgtga accccatcga 1560
gagcctggac acctggaccg agtttgtgga gggaaagaat aagactgtga gcaagctggt 1620

gatccagaat gccaacgtgt ctgccatgta caagtgtgtg gtctccaaca aggtgggcca 1680
ggatgagcgg ctcatctact tctatgtgac caccatcccc gacggcttca ccatcgaatc 1740
caagccatcc gaggagctac tagagggcca gccggtgctc ctgagctgcc aagccgacag 1800
ctacaagtac gagcatctgc gctggtaccg cctcaacctg tccacgctgc acgatgcgca 1860
cgggaacccg cttctgctcg actgcaagaa cgtgcatctg ttcgccaccc ctctggccgc 1920
cagcctggag gaggtggcac ctggggcgcg ccacgccacg ctcagcctga gtatcccccg 1980
cgtcgcgccc gagcacgagg gccactatgt gtgcgaagtg caagaccggc gcagccatga 2040

caagcactgc cacaagaagt acctgtcggt gcaggccctg gaagcccctc ggctcacgca 2100
gaacttgacc gacctcctgg tgaacgtgag cgactcgctg gagatgcagt gcttggtggc 2160
cggagcgcac gcgcccagca tcgtgtggta caaagacgag aggctgctgg aggaaaagtc 2220
tggagtcgac ttggcggact ccaaccagaa gctgagcatc cagcgcgtgc gcgaggagga 2280
tgcgggacgc tatctgtgca gcgtgtgcaa cgccaagggc tgcgtcaact cctccgccag 2340
cgtggccgtg gaaggctccg aggataaggg cagcatggag atcgtgatcc ttgtcggtac 2400
cggcgtcatc gctgtcttct tctgggtcct cctcctcctc atcttctgta acatgaggag 2460

gccggcccac gcagacatca agacgggcta cctgtccatc atcatggacc ccggggaggt 2520

gcctctggag gagcaatgcg aatacctgtc ctacgatgcc agccagtggg aattcccccg 2580

agagcggctg cacctgggga gagtgctcgg ctacggcgcc ttcgggaagg tggtggaagc 2640

ctccgctttc ggcatccaca agggcagcag ctgtgacacc gtggccgtga aaatgctgaa 2700

agagggcgcc acggccagcg agcaccgcgc gctgatgtcg gagctcaaga tcctcattca 2760

catcggcaac cacctcaacg tggtcaacct cctcggggcg tgcaccaagc cgcagggccc 2820

cctcatggtg atcgtggagt tctgcaagta cggcaacctc tccaacttcc tgcgcgccaa 2880

gcgggacgcc ttcagcccct gcgcggagaa gtctcccgag cagcgcggac gcttccgcgc 2940

catggtggag ctcgccaggc tggatcggag gcggccgggg agcagcgaca gggtcctctt 3000

cgcgcggttc tcgaagaccg agggcggagc gaggcgggct tctccagacc aagaagctga 3060

ggacctgtgg ctgagcccgc tgaccatgga agatcttgtc tgctacagct tccaggtggc 3120

cagagggatg gagttcctgg cttcccgaaa gtgcatccac agagacctgg ctgctcggaa 3180

cattctgctg tcggaaagcg acgtggtgaa gatctgtgac tttggccttg cccgggacat 3240

ctacaaagac cccgactacg tccgcaaggg cagtgcccgg ctgcccctga agtggatggc 3300

ccctgaaagc atcttcgaca aggtgtacac cacgcagagt gacgtgtggt cctttggggt 3360

gcttctctgg gagatcttct ctctgggggc ctccccgtac cctggggtgc agatcaatga 3420

ggagttctgc cagcggctga gagacggcac aaggatgagg gccccggagc tggccactcc 3480

cgccatacgc cgcatcatgc tgaactgctg gtccggagac cccaaggcga gacctgcatt 3540

ctcggagctg gtggagatcc tgggggacct gctccagggc aggggcctgc aagaggaaga 3600

ggaggtctgc atggccccgc gcagctctca gagctcagaa gagggcagct tctcgcaggt 3660

gtccaccatg gccctacaca tcgcccaggc tgacgctgag gacagcccgc caagcctgca 3720

gcgccacagc ctggccgcca ggtattacaa ctgggtgtcc tttcccgggt gcctggccag 3780

aggggctgag acccgtggtt cctccaggat gaagacattt gaggaattcc ccatgacccc 3840

aacgacctac aaaggctctg tggacaacca gacagacagt gggatggtgc tggcctcgga 3900

ggagtttgag cagatagaga gcaggcatag acaagaaagc ggcttcagag gaaccaggag 3960

gacaagagga gcatgaaagt ggacaaggag tgtgaccact gaagcaccac agggaggggt 4020

taggcctccg gatgactgcg ggcaggcctg gataatatcc agcctcccac aagaagctgg 4080

tggagcagag tgttccctga ctcctccaag gaaagggaga cgccctttca tggtctgctg 4140

agtaacaggt gccttcccag acactggcgt tactgcttga ccaaagagcc ctcaagcggc 4200

ccttatgcca gcgtgacaga gggctcacct cttgccttct aggtcacttc tcacaatgtc 4260

ccttcagcac ctgaccctgt gcccaccagt tattccttgg taatatgagt aatacatcaa 4320

agagtagtat taaaagctaa ttaatcatgt ttatactaa 4359

<210> 41

<211> 1306

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Met Gln Arg Gly Ala Ala Leu Cys Leu Arg Leu Trp Leu Cys Leu Gly
1 5 10 15
Leu Leu Asp Gly Leu Val Ser Gly Tyr Ser Met Thr Pro Pro Thr Leu

20 25 30
Asn Ile Thr Glu Glu Ser His Val Ile Asp Thr Gly Asp Ser Leu Ser
35 40 45
Ile Ser Cys Arg Gly Gln His Pro Leu Glu Trp Ala Trp Pro Gly Ala
50 55 60
Gln Glu Ala Pro Ala Thr Gly Asp Lys Asp Ser Glu Asp Thr Gly Val
65 70 75 80
Val Arg Asp Cys Glu Gly Thr Asp Ala Arg Pro Tyr Cys Lys Val Leu

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

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

Thr Trp Gly Asp Gln Asp Phe Leu Ser Asn Pro Phe Leu Val His Ile

210 215 220

Thr Gly Asn Glu Leu Tyr Asp Ile Gln Leu Leu Pro Arg Lys Ser Leu
225 230 235 240
Glu Leu Leu Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Val Trp Ala
245 250 255
Glu Phe Asn Ser Gly Val Thr Phe Asp Trp Asp Tyr Pro Gly Lys Gln
260 265 270
Ala Glu Arg Gly Lys Trp Val Pro Glu Arg Arg Ser Gln Gln Thr His

275 280 285

Thr Glu Leu Ser Ser Ile Leu Thr Ile His Asn Val Ser Gln His Asp
290 295 300
Leu Gly Ser Tyr Val Cys Lys Ala Asn Asn Gly Ile Gln Arg Phe Arg
305 310 315 320
Glu Ser Thr Glu Val Ile Val His Glu Asn Pro Phe Ile Ser Val Glu
325 330 335
Trp Leu Lys Gly Pro Ile Leu Glu Ala Thr Ala Gly Asp Glu Leu Val

340 345 350

Lys Leu Pro Val Lys Leu Ala Ala Tyr Pro Pro Pro Glu Phe Gln Trp
355 360 365
Tyr Lys Asp Gly Lys Ala Leu Ser Gly Arg His Ser Pro His Ala Leu
370 375 380
Val Leu Lys Glu Val Thr Glu Ala Ser Thr Gly Thr Tyr Thr Leu Ala
385 390 395 400
Leu Trp Asn Ser Ala Ala Gly Leu Arg Arg Asn Ile Ser Leu Glu Leu

405 410 415

Val Val Asn Val Pro Pro Gln Ile His Glu Lys Glu Ala Ser Ser Pro
420 425 430
Ser Ile Tyr Ser Arg His Ser Arg Gln Ala Leu Thr Cys Thr Ala Tyr
435 440 445
Gly Val Pro Leu Pro Leu Ser Ile Gln Trp His Trp Arg Pro Trp Thr

450 455 460

Pro Cys Lys Met Phe Ala Gln Arg Ser Leu Arg Arg Arg Gln Gln Gln

465 470 475 480

Asp Leu Met Pro Gln Cys Arg Asp Trp Arg Ala Val Thr Thr Gln Asp

485 490 495

Ala Val Asn Pro Ile Glu Ser Leu Asp Thr Trp Thr Glu Phe Val Glu

500 505 510

Gly Lys Asn Lys Thr Val Ser Lys Leu Val Ile Gln Asn Ala Asn Val

515 520 525

Ser Ala Met Tyr Lys Cys Val Val Ser Asn Lys Val Gly Gln Asp Glu

530 535 540

Arg Leu Ile Tyr Phe Tyr Val Thr Thr Ile Pro Asp Gly Phe Thr Ile

545 550 555 560

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

565 570 575

Ser Cys Gln Ala Asp Ser Tyr Lys Tyr Glu His Leu Arg Trp Tyr Arg

580 585 590

Leu Asn Leu Ser Thr Leu His Asp Ala His Gly Asn Pro Leu Leu Leu

595 600 605

Asp Cys Lys Asn Val His Leu Phe Ala Thr Pro Leu Ala Ala Ser Leu

610 615 620

Glu Glu Val Ala Pro Gly Ala Arg His Ala Thr Leu Ser Leu Ser Ile

625 630 635 640

Pro Arg Val Ala Pro Glu His Glu Gly His Tyr Val Cys Glu Val Gln

645 650 655

Asp Arg Arg Ser His Asp Lys His Cys His Lys Lys Tyr Leu Ser Val

660 665 670

Gln Ala Leu Glu Ala Pro Arg Leu Thr Gln Asn Leu Thr Asp Leu Leu

675 680 685

Val Asn Val Ser Asp Ser Leu Glu Met Gln Cys Leu Val Ala Gly Ala

690 695 700

His Ala Pro Ser Ile Val Trp Tyr Lys Asp Glu Arg Leu Leu Glu Glu
705 710 715 720
Lys Ser Gly Val Asp Leu Ala Asp Ser Asn Gln Lys Leu Ser Ile Gln

725 730 735
Arg Val Arg Glu Glu Asp Ala Gly Arg Tyr Leu Cys Ser Val Cys Asn
740 745 750
Ala Lys Gly Cys Val Asn Ser Ser Ala Ser Val Ala Val Glu Gly Ser
755 760 765
Glu Asp Lys Gly Ser Met Glu Ile Val Ile Leu Val Gly Thr Gly Val
770 775 780
Ile Ala Val Phe Phe Trp Val Leu Leu Leu Leu Ile Phe Cys Asn Met

785 790 795 800
Arg Arg Pro Ala His Ala Asp Ile Lys Thr Gly Tyr Leu Ser Ile Ile
805 810 815
Met Asp Pro Gly Glu Val Pro Leu Glu Glu Gln Cys Glu Tyr Leu Ser
820 825 830
Tyr Asp Ala Ser Gln Trp Glu Phe Pro Arg Glu Arg Leu His Leu Gly
835 840 845
Arg Val Leu Gly Tyr Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Ser Ala

850 855 860
Phe Gly Ile His Lys Gly Ser Ser Cys Asp Thr Val Ala Val Lys Met
865 870 875 880
Leu Lys Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu His Arg Ala Leu Met Ser Glu
885 890 895
Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly Asn His Leu Asn Val Val Asn Leu
900 905 910
Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Gln Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu

915 920 925
Phe Cys Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Phe Leu Arg Ala Lys Arg Asp
930 935 940
Ala Phe Ser Pro Cys Ala Glu Lys Ser Pro Glu Gln Arg Gly Arg Phe

945 950 955 960

Arg Ala Met Val Glu Leu Ala Arg Leu Asp Arg Arg Arg Pro Gly Ser

965 970 975

Ser Asp Arg Val Leu Phe Ala Arg Phe Ser Lys Thr Glu Gly Gly Ala

980 985 990

Arg Arg Ala Ser Pro Asp Gln Glu Ala Glu Asp Leu Trp Leu Ser Pro

995 1000 1005

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

1010 1015 1020

Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu

1025 1030 1035

Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Ser Asp Val Val Lys Ile

1040 1045 1050

Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asp Pro Asp Tyr

1055 1060 1065

Val Arg Lys Gly Ser Ala Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro

1070 1075 1080

Glu Ser Ile Phe Asp Lys Val Tyr Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp

1085 1090 1095

Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Ala Ser

1100 1105 1110

Pro Tyr Pro Gly Val Gln Ile Asn Glu Glu Phe Cys Gln Arg Leu

1115 1120 1125

Arg Asp Gly Thr Arg Met Arg Ala Pro Glu Leu Ala Thr Pro Ala

1130 1135 1140

Ile Arg Arg Ile Met Leu Asn Cys Trp Ser Gly Asp Pro Lys Ala

1145 1150 1155

Arg Pro Ala Phe Ser Glu Leu Val Glu Ile Leu Gly Asp Leu Leu

1160 1165 1170

Gln Gly Arg Gly Leu Gln Glu Glu Glu Glu Val Cys Met Ala Pro

1175 1180 1185

Arg Ser Ser Gln Ser Ser Glu Glu Gly Ser Phe Ser Gln Val Ser
1190 1195 1200
Thr Met Ala Leu His Ile Ala Gln Ala Asp Ala Glu Asp Ser Pro
1205 1210 1215
Pro Ser Leu Gln Arg His Ser Leu Ala Ala Arg Tyr Tyr Asn Trp

1220 1225 1230
Val Ser Phe Pro Gly Cys Leu Ala Arg Gly Ala Glu Thr Arg Gly
1235 1240 1245
Ser Ser Arg Met Lys Thr Phe Glu Glu Phe Pro Met Thr Pro Thr
1250 1255 1260
Thr Tyr Lys Gly Ser Val Asp Asn Gln Thr Asp Ser Gly Met Val
1265 1270 1275
Leu Ala Ser Glu Glu Phe Glu Gln Ile Glu Ser Arg His Arg Gln

1280 1285 1290
Glu Ser Gly Phe Arg Gly Thr Arg Arg Thr Arg Gly Ala
1295 1300 1305

<210> 42
<211> 1353
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 42

atgtaccgga tgcagctgct gagctgtatc gccctgtctc tggccctggt caccaattct 60
agcgataccg gcagaccctt cgtggaaatg tacagcgaga tccccgagat catccacatg 120

accgagggca gagagctggt catcccctgc agagtgacaa gccccaacat caccgtgact 180
ctgaagaagt tccctctgga cacactgatc cccgacggca agagaatcat ctgggacagc 240
cggaagggct tcatcatcag caacgccacc tacaaagaga tcggcctgct gacctgtgaa 300
gccaccgtga atggccacct gtacaagacc aactacctga cacacagaca gaccaacacc 360
atcatcgacg tggtgctgag ccctagccac ggcattgaac tgtctgtggg cgagaagctg 420
gtgctgaact gtaccgccag aaccgagctg aacgtgggca tcgacttcaa ctgggagtac 480

cccagcagca agcaccagca caagaaactg gtcaaccggg acctgaaaac ccagagcggc 540

agcgagatga agaaattcct gagcaccctg accatcgacg gcgtgaccag atctgaccag 600
ggcctgtaca catgtgccgc cagctctggc ctgatgacca agaaaaacag caccttcgtg 660
cgggtgcacg agaaggacaa gacccacacc tgtcctccat gtcctgctcc agaactgctc 720
ggcggacctt ccgtgttcct gtttcctcca aagcctaagg acaccctgat gatcagcaga 780
acccctgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggatcccga agtgaagttc 840
aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900
tacaatagca cctacagagt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ttggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgctcctat cgagaaaacc 1020
atctccaagg ccaagggcca gcctagggaa ccccaggttt acacactgcc tccaagcagg 1080
gacgagctga caaagaacca ggtgtccctg acctgcctgg tcaagggctt ctacccttcc 1140
gatatcgccg tggaatggga gagcaatggc cagcctgaga acaactacaa gacaacccct 1200
cctgtgctgg acagcgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgacagt ggacaagagc 1260
agatggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320
tacacccaga agtccctgag cctgtctcct gga 1353

<210> 43
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 43

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

Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe
50 55 60

Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser
65 70 75 80
Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu
85 90 95
Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr
100 105 110

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

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

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

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly

450

<210> 44

<211> 431

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 44

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu

1 5 10 15

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val

20 25 30

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr

35 40 45

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe

50 55 60

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile

100 105 110

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

115 120 125

Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr

165 170 175

Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met

180 185 190

Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Lys Thr

195 200 205

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

210 215 220

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

225 230 235 240

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

245 250 255

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

260 265 270

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

275 280 285

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
290 295 300
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
305 310 315 320
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
325 330 335
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

340 345 350
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
355 360 365
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
370 375 380
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
385 390 395 400
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

405 410 415
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
420 425 430

<210> 45
<211> 145
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 45
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcct 145

<210> 46
<211> 145
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 46

aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg 60

ccgggcgacc aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc 120

gagcgcgcag agagggagtg gccaa 145

<210> 47

<211> 119

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 47

ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc 60

ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttcct 119

<210> 48

<211> 130

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 48

aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg 60

ccgggcgacc aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc 120

gagcgcgcag 130

<210> 49

<211> 279

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 49

gtcgaggtga gccccacgtt ctgcttcact ctccccatct ccccccccctc cccaccccca 60

attttgtatt tatttatttt ttaattattt tgtgcagcga tgggggcggg gggggggggg 120

gggcgcgcgc caggcggggc ggggcggggc gaggggcggg gcggggcgag gcggagaggt 180

gcggcggcag ccaatcagag cggcgcgctc cgaaagtttc cttttatggc gaggcggcgg 240

cggcggcggc cctataaaaa gcgaagcgcg cggcgggcg 279

<210> 50

<211> 277

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 50

gtcgaggtga gccccacgtt ctgcttcact ctccccatct ccccccccctc cccaccccca 60

attttgtatt tatttatttt ttaattattt tgtgcagcga tgggggcggg gggggggggg 120

gcgcgcgcca ggcggggcgg ggcggggcga ggggcggggc ggggcgaggc ggagaggtgc 180

ggcggcagcc aatcagagcg gcgcgctccg aaagtttcct tttatggcga ggcggcggcg 240

gcggcggccc tataaaaagc gaagcgcgcg gcgggcg 277

<210> 51

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 51

gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc 60

catatatgga gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccca 120

acgacccccg cccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga 180

ctttccattg acgtcaatgg gtggactatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240

aagtgtatca tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct 300

ggcattatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360

tagtcatcgc tattaccatg ggtcgaggtg agccccacgt tctgcttcac tctccccatc 420

tccccccccc ccccacccccc aattttgtat ttatttattt tttaattatt ttgtgcagcg 480

atgggggcgg gggggggggg ggggcgcgcg ccaggcgggg cggggcgggg cgaggggcgg 540

ggcggggcga ggcggagagg tgcggcggca gccaatcaga gcggcgcgct ccgaaagttt 600

ccttttatgg cgaggcggcg gcggcggcgg ccctataaaa agcgaagcgc gcggcgggcg 660

<210> 52

<211> 658

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 52

gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc 60

catatatgga gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccca 120

acgacccccg cccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga 180

ctttccattg acgtcaatgg gtggactatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240

aagtgtatca tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct 300

ggcattatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360

tagtcatcgc tattaccatg ggtcgaggtg agccccacgt tctgcttcac tctccccatc 420

tccccccccc ccccacccccc aattttgtat ttatttattt tttaattatt ttgtgcagcg 480

atgggggcgg gggggggggg ggcgcgcgcc aggcggggcg gggcggggcg aggggcgggg 540

cggggcgagg cggagaggtg cggcggcagc caatcagagc ggcgcgctcc gaaagtttcc 600

ttttatggcg aggcggcggc ggcggcggcc ctataaaaag cgaagcgcgc ggcgggcg 658

<210> 53

<211> 1673

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 53

gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc 60

catatatgga gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccca 120

acgacccccg cccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaatagga 180

ctttccattg acgtcaatgg gtggactatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240

aagtgtatca tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct 300

ggcattatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360

tagtcatcgc tattaccatg ggtcgaggtg agccccacgt tctgcttcac tctccccatc 420

tccccccccc ccccaccccc aattttgtat ttatttattt tttaattatt ttgtgcagcg 480

atgggggcgg gggggggggg ggggcgcgcg ccaggcgggg cggggcgggg cgaggggcgg 540

ggcggggcga ggcggagagg tgcggcggca gccaatcaga gcggcgcgct ccgaaagttt 600

ccttttatgg cgaggcggcg gcggcggcgg ccctataaaa agcgaagcgc gcggcgggcg 660

ggagtcgctg cgttgccttc gccccgtgcc ccgctccgcg ccgcctcgcg ccgcccgccc 720

cggctctgac tgaccgcgtt actcccacag gtgagcgggc gggacggccc ttctcctccg 780

ggctgtaatt agcgcttggt ttaatgacgg ctcgtttctt ttctgtggct gcgtgaaagc 840

cttaaagggc tccgggaggg ccctttgtgc ggggggggagc ggctcggggg gtgcgtgcgt 900

gtgtgtgtgc gtggggagcg ccgcgtgcgg cccgcgctgc ccggcggctg tgagcgctgc 960

gggcgcggcg cggggctttg tgcgctccgc gtgtgcgcga ggggagcgcg gccgggggcg 1020

gtgccccgcg gtgcgggggg gctgcgaggg gaacaaaggc tgcgtgcggg gtgtgtgcgt 1080

ggggggggtga gcagggggtg tgggcgcggc ggtcgggctg taacccccccc ctgcaccccc 1140

ctccccgagt tgctgagcac ggcccggctt cgggtgcggg gctccgtgcg gggcgtggcg 1200

cggggctcgc cgtgccgggc gggggggtggc ggcaggtggg ggtgccgggc ggggcggggc 1260

cgcctcgggc cggggagggc tcgggggagg ggcgcggcgg cccccggagc gccggcggct 1320

gtcgaggcgc ggcgagccgc agccattgcc ttttatggta atcgtgcgag agggcgcagg 1380

gacttccttt gtcccaaatc tgtgcggagc cgaaatctgg gaggcgccgc cgcacccccc 1440

ctagcgggcg cggggcgaag cggtgcggcg ccggcaggaa ggaaatgggc ggggagggcc 1500

ttcgtgcgtc gccgcgccgc cgtccccttc tccctctcca gcctcggggc tgtccgcggg 1560

gggacggctg ccttcggggg ggacggggca gggcggggtt cggcttctgg cgtgtgaccg 1620

gcggctctag agcctctgct aaccatgttc atgccttctt ctttttccta cag 1673

<210> 54

<211> 1671

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 54

gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc 60

catatatgga gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccca 120

acgacccccg cccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaatagggа 180

ctttccattg acgtcaatgg gtggactatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240

aagtgtatca tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct 300

ggcattatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360

tagtcatcgc tattaccatg ggtcgaggtg agccccacgt tctgcttcac tctccccatc 420

tccccccccc ccccacccccc aattttgtat ttatttattt tttaattatt ttgtgcagcg 480

atgggggcgg gggggggggg ggcgcgcgcc aggcggggcg gggcggggcg aggggcgggg 540

cggggcgagg cggagaggtg cggcggcagc caatcagagc ggcgcgctcc gaaagtttcc 600

ttttatggcg aggcggcggc ggcggcggcc ctataaaaag cgaagcgcgc ggcgggcggg 660

agtcgctgcg ttgccttcgc cccgtgcccc gctccgcgcc gcctcgcgcc gcccgccccg 720

gctctgactg accgcgttac tcccacaggt gagcgggcgg gacggccctt ctcctccggg 780

ctgtaattag cgcttggttt aatgacggct cgtttctttt ctgtggctgc gtgaaagcct 840

taaagggctc cgggagggcc ctttgtgcgg gggggagcgg ctcgggggggt gcgtgcgtgt 900

gtgtgtgcgt ggggagcgcc gcgtgcggcc cgcgctgccc ggcggctgtg agcgctgcgg 960

gcgcggcgcg gggctttgtg cgctccgcgt gtgcgcgagg ggagcgcggc cgggggcggt 1020

gccccgcggt gcgggggggc tgcgagggga acaaaggctg cgtgcggggt gtgtgcgtgg 1080

gggggtgagc agggggtgtg ggcgcggcgg tcgggctgta acccccccct gcacccccct 1140

ccccgagttg ctgagcacgg cccggcttcg ggtgcggggc tccgtgcggg gcgtggcgcg 1200

gggctcgccg tgccgggcgg ggggtggcgg caggtggggg tgccgggcgg ggcggggccg 1260

cctcgggccg gggagggctc gggggagggg cgcggcggcc cccggagcgc cggcggctgt 1320

cgaggcgcgg cgagccgcag ccattgcctt ttatggtaat cgtgcgagag ggcgcaggga 1380

cttcctttgt cccaaatctg tgcggagccg aaatctggga ggcgccgccg cacccccctct 1440

agcgggcgcg gggcgaagcg gtgcggcgcc ggcaggaagg aaatgggcgg ggagggcctt 1500

cgtgcgtcgc cgcgccgccg tccccttctc cctctccagc ctcggggctg tccgcggggg 1560

gacggctgcc ttcgggggggg acggggcagg gcggggttcg gcttctggcg tgtgaccggc 1620

ggctctagag cctctgctaa ccatgttcat gccttcttct ttttcctaca g 1671

<210> 55

<211> 1725

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 55

ctatggagtt tgcataacaa acgtttggca gctcgctctc ttacactcca ttaacaagct 60

gtaacatata gctgcaggtt gctataatct cattaatatt ttggaaactt gaatattgag 120

tatttctgag tgctcattcc ccatatgcca gccacttctg ccatgctgac tggttccttt 180

ctctccatta ttagcaatta gcttcttacc ttccaaagtc agatccaagg tatccaagat 240

actagcaaag gaatcaacta tgtgtgcaag ttaagcatgc ttaatatcac ccaaacaaac 300

aaagaggcag catttcttaa agtaatgaag atagataaat cgggttagtc ctttgcgaca 360

ctgctggtgc tttctagagt tttatatatt ttaagcagct tgctttatat tctgtctttg 420

cctcccaccc caccagcact tttatttgtg gagggttttg gctcgccaca ctttgggaaa 480

cttatttgat ttcacggaga gctgaaggaa gatcattttt ggcaacagac aagtttaaac 540

acgatttcta tgggacattg ctaactgggg cccctaagga gaaaggggaa actgagcgga 600

gaatgggtta aatccttgga agcaggggag aggcagggga ggagagaagt cggaggagta 660

taaagaaaag gacaggaacc aagaagcgtg ggggtggttt gccgtaatgt gagtgtttct 720

taattagaga acggttgaca atagagggtc tggcagaggc tcctggccgc ggtgcggagc 780

gtctggagcg gagcacgcgc tgtcagctgg tgagcgcact ctcctttcag gcagctcccc 840

ggggagctgt gcggccacat ttaacaccat catcacccct ccccggcctc ctcaacctcg 900

gcctcctcct cgtcgacagc cttccttggc ccccaccagc agagctcaca gtagcgagcg 960

tctctcgccg tctcccgcac tcggccgggg cctctctcct cccccagctg cgcagcggga 1020

gccgccactg cccactgcac ctcccagcaa ccagcccagc acgcaaagaa gctgcgcaaa 1080

gttaaagcca agcaatgcca aggggagggg aagctggagg cgggctttga gtggcttctg 1140

ggcgcctggc gggtccagaa tcgcccagag ccgcccgcgg tcgtgcacat ctgacccgag 1200

tcagcttggg caccagccga gagccggctc cgcaccgctc ccgcacccca gccgccgggg 1260

tggtgacaca caccggagtc gaattacagc cctgcaatta acatatgaat ctgacgaatt 1320

taaaagaagg aaaaaaaaaa aaaaacctga gcaggcttgg gagtcctctg cacacaagaa 1380

cttttctcgg ggtgtaaaaa ctctttgatt ggctgctcgc acgcgcctgc ccgcgccctc 1440

cattggctga gaagacacgc gaccggcgcg aggagggggt tgggagagga gcgggggggag 1500

actgagtggc gcgtgccgct ttttaaaggg gcgcagcgcc ttcagcaacc ggagaagcat 1560

agttgcacgc gacctggtgt gtgatctccg agtgggtggg ggagggtcga ggagggaaaa 1620

aaaaataaga cgttgcagaa gagacccgga aagggccttt tttttggttg agctggtgtc 1680

ccagtgctgc ctccgatcct gagcctccga gcctttgcag tgcaa 1725

<210> 56

<211> 60

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 56

ctgccttctg agagcgctat aaaggcagcg gaagggtagt ccgcggggca ttccgggcgg 60

<210> 57

<211> 60

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

ctctaggcgg gctctgctct tctttaagga gtcccacagg gcctggcccg cccctgacct 60

<210> 58

<211> 2000

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 58

taaagagttg tgagttgtgt aggtgagttg ccatggagct acaaatatga gttgatattc 60

tgaaatccta gacagccatc tccaaggtta agaaaaatcc ttatgcactc acttgcaaag 120

atatccacag catgctctta atggagaaaa acaaagcctt agatcaaata tgtaaagtaa 180

tttttagttt tttgaaaagg tatgtttggg ctatagataa atctgttcaa aaaacatgag 240

agaagataat aatggttgaa aggagacaca gtgcttgccc tcaagaagtt tttgtctagt 300

gagggagaga gaacttgtat gtaaataaaa ttgtgttact aaggtagata gtgagaagta 360

acttaagaga ggatcagata aggtattaag agaatacaga aaagggtctg gattaattct 420

gaacagcatc aaagaatgtt cttgcaagag atagtgtttt caccagatct tgaaggtatg 480

gatgagggta tacagagtga gtatattcag attctacttt aaaacaaata ctttcctctg 540

ttgtagtgga gttgagctat acatccaaca ataatgaaaa aatacacgca tatatacata 600

tatggagaga gatacatatt ttagtacatg tagcaattga ttaataaatg tacagtttaa 660

gtcgcatgca aaaccttgga gtgatagcaa acttcattgt aggatgttta gcagcatctc 720

tggtctctac tcactagatc ccaatagcat ctccctaggt gtgacaacca aaaatgtctc 780

caggcattga cctctggagg caaaaaaagc cctttattaa gaaccagtgg tatacataag 840

taaaacatac acaagagatt cctcccctct tctctgtatg tgaataaaaa ttgcaaagtt 900

catgacctgg attttccttt taggtttctt ctttagtggt tcttaacttc attgggtgaa 960

gtaagccttt gaagatctgt tgaaagctgt tgactcattc acttctcagg aaaacgcaca 1020

tgctgactac catttcagag aatttgcatc agggttctct ggggaggagt tctgagttct 1080

gtttccagga gctcgtagaa ttgtcatggt ctgcatatgc aaggcaggtg gattacggaa 1140

ggttgatgta cagaggtctg tattttggag cctcttctgt atttacttca gaacactaac 1200

aatcaggcga gaatgttctg gtttatcaaa cccttccttc tgcctttcat cttaaccatg 1260

cattagtttt aacaaagttc atcccaacag aagacaaaac actgatgagg taggatagct 1320

ccagctcctc ctccctctct tctagtcttg atttccatgt agtccagttt attccttccc 1380

tgattgtcca ggagaatgag aaaaagaaaa aacagagtct agtgggtaag aaagggccac 1440

ctggacggct tgatttggat tgtgaaataa aacacacaca catgcacacg tagaataagt 1500

ggctaaaatc tgagtaaatc gtgaactctc tgtatcctcc acccattgaa tactcctaaa 1560

agactttcta gaaattcaag gacttattaa tatagaaacc tggccattgt tcctcttctc 1620

ctccccatgt ggtatgagag cacctgtggc aggctcccag agaccacgga cctcttcctc 1680

taggcgggct ctgctcttct ttaaggagtc ccacagggcc tggcccgccc ctgacctcgc 1740

aacccttgag attagtaacg ggatgagtga ggatccgggt ggcccctgcg tggcagccag 1800

taagagtctc agccttcccg gttcgggaaa ggggaagaat gcaggagggg taggatttct 1860

ttcctgatag gatcggttgg gaaagaccgc agcctgtgtg tgtctttccc ttcgaccaag 1920

gtgtctgttg ctccgtaaat aaaacgtccc actgccttct gagagcgcta taaaggcagc 1980

ggaagggtag tccgcggggc 2000

<210> 59

<211> 1400

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 59

ggctgctcgg aaaacaggac gaggggagag acttgctcaa taagctgaaa gttctgcccc 60

cgagagggct gcgacagctg ctggaatgtg cctgcagcgt ccgcctcttg gggacccgcg 120

gagcgcgccc tgacggttcc acgcctggcc cgggggtctg cacctctcct ccagtgcgca 180

cctggagctg cgtcccgggt caggtgcggg gagggaggga atctcagtgt ccccttccag 240

ccttgcaagc gcctttggcc cctgccccag cccctcggtt tgggggagat ttcagaacgc 300

ggacagcgcc ctggctgcgg gccatagggg actgggtgga actcgggaag cccccagagc 360

aggggcttac tcgcttcaag tttggggaac cccgggcagc gggtgcaggc cacgagaccc 420

gaaggttctc aggtgccccc ctgcaggctg gccgtgcgcg ccgtggggcg cttgtcgcga 480

gcgccgaggg ctgcaggacg cggaccagac tcgcggtgca ggggggcctg gctgcagcta 540

acaggtgatc ccgttctttc tgttcctcgc tcttcccctc cgatcgtcct cgcttaccgc 600

gtgtcctccc tcctcgctgt cctctggctc gcaggtcatg gcagcgccag gcggcaggtc 660

ggagccgccg cagctccccg agtacagctg cagctacatg gtgtcgcggc cggtctacag 720

cgagctcgct ttccagcaac agcacgagcg gcgcctgcag gagcgcaaga cgctgcggga 780

gagcctggcc aagtgctgca ggtagcggcc gcgcgggcct gcgtagagag aagcggagcg 840

gggcgtccac gccttgggga gggaagggcg tccccagcgg gcgagagtgg ggtgcgggcg 900

gcggagcccc tgggcgccag ctgcttctcc cagaggcccg actttcggtc tccggtcctc 960

cacgccgccc ttctggtggg agggtggctc catcagtctc gggcccgaaa tgaacttacc 1020

tgggaaactc gcctttgggg agagtgggtt ctaggagccc cgtctctctt tttcctctct 1080

gaaggaaact tggagtgcct cttggggtac agtgggtccc tgttgccttc ttgggagctt 1140

gtttaaatga aatgaatagg gaaacccagc tcttgaccag gaggagtcct tgaaacactc 1200

aagctaagta ggcgggctac cattcagtta gagaccagga tgcaagctag aacccagggg 1260

agcgcggggt gtgccaagta cttcatcagc aggctgtggg acccctgggg aaagccaccc 1320

tcagtctcta aacccaaaca tgccgtaact agatgtcaca aacataaaga aattagagtt 1380

tctaaaacct ttcattatag 1400

<210> 60

<211> 900

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 60

cggaaggttg atgtacagag gtctgtattt tggagcctct tctgtattta cttcagaaca 60

ctaacaatca ggcgagaatg ttctggttta tcaaaccctt ccttctgcct ttcatcttaa 120

ccatgcatta gttttaacaa agttcatccc aacagaagac aaaacactga tgaggtagga 180

tagctccagc tcctcctccc tctcttctag tcttgatttc catgtagtcc agtttattcc 240

ttccctgatt gtccaggaga atgagaaaaa gaaaaaacag agtctagtgg gtaagaaagg 300

gccacctgga cggcttgatt tggattgtga aataaaacac acacacatgc acacgtagaa 360

taagtggcta aaatctgagt aaatcgtgaa ctctctgtat cctccaccca ttgaatactc 420

ctaaaagact ttctagaaat tcaaggactt attaatatag aaacctggcc attgttcctc 480

ttctcctccc catgtggtat gagagcacct gtggcaggct cccagagacc acggacctct 540

tcctctaggc gggctctgct cttctttaag gagtcccaca gggcctggcc cgcccctgac 600

ctcgcaaccc ttgagattag taacgggatg agtgaggatc cgggtggccc ctgcgtggca 660

gccagtaaga gtctcagcct tcccggttcg ggaaagggga agaatgcagg aggggtagga 720

tttctttcct gataggatcg gttgggaaag accgcagcct gtgtgtgtct ttcccttcga 780

ccaaggtgtc tgttgctccg taaataaaac gtcccactgc cttctgagag cgctataaag 840

gcagcggaag ggtagtccgc ggggcattcc gggcggggcg cgagcagaga caggtgagtt 900

<210> 61

<211> 1269

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 61

agggctattt gtacctcaac gagggcttct ctccaagaaa gccctgaatc cttttcctcc 60

tttttcctgc agattcacta taggacactt tttgaagcaa gagcatgcat tttccccctg 120

gcgctctgca gcggttctca gagcccagtg tcactcacat aggtgggact gctctcagtt 180

cagagagcgc tgggacactt aagatgaaaa gtccctggaa gttagcaaac agccatctgt 240

cactctggca tcgatttact aaaagtgact tctagggtat tctaaaccac ttttaaaaaa 300

caaatgagtc acttcgactt cctcaccccg caagagatag gaaggcagca gtggagtgct 360

cgctcaggag ctgtatttgt ttagcgatta gcctagagct ttgattttag ggcaaaagcg 420

agccagacag tgcggcagac gtaaggatca aaaaggccac ctatcattcg ccggggacgc 480

ctgcctcctt accctgataa cgtaactatt tctctgcata ggattttagt ttttgtgttt 540

ttgttttgtt ttattctgtt taatcacttc aagtatctca tccattattt gaagcgggct 600

cggaggaaac gtgccgcatc ctccagtcct tgtgcgtctg tttaggtctc tccgaagcag 660

gtccctctcg actcttagat ctgggtctcc agcacgcatg aaggggtaag ggtgggggggg 720

tcccctattc cggcgcgcgg cgttgagcac tgaatcttcc aggcggaggc tcagtgggag 780

cgccgagaac tcgccagtac cgcgcgctgc ctgctgcctg ctgcctccca gcccaggact 840

tgggaaagga gggaggggac aagtggaggg aaagtggggc cgggcggggg gtgcctggga 900

agccaggctg cgctgacgtc actgggcgcg caattcgggc tggagcgctt taaaaaacga 960

gcgtgcaagc agagatgctg ctccacaccg ctcaggccgc gagcagcagc aaggcgcacc 1020

gccactgtcg ccgctgcagc cagggctgct ccgaaggccg gcgtggcggc aaccggcacc 1080

tctgtccccg ccgcgcttct cctcgccgcc cacgccgtgg ggtcaggaac gcggcgtctg 1140

gcgctgcaga cgcccgctga gttgcagaag cccacggagc ggcgcccggc gcgccacggc 1200

ccgtagcagt ccggtgctgc tctccgcccg cgtccggctc gtggcccccct acttcgggca 1260

ccgaccggt 1269

<210> 62

<211> 463

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 62

tgcgtatgag tgcaagtggg ttttaggacc aggatgaggc ggggtggggg tgcctacctg 60

acgaccgacc ccgacccact ggacaagcac ccaaccccca ttccccaaat tgcgcatccc 120

ctatcagaga gggggagggg aaacaggatg cggcgaggcg cgtgcgcact gccagcttca 180

gcaccgcgga cagtgccttc gcccccgcct ggcggcgcgc gccaccgccg cctcagcact 240

gaaggcgcgc tgacgtcact cgccggtccc ccgcaaactc cccttcccgg ccaccttggt 300

cgcgtccgcg ccgccgccgg cccagccgga ccgcaccacg cgaggcgcga gataggggggg 360

cacgggcgcg accatctgcg ctgcggcgcc ggcgactcag cgctgcctca gtctgcggtg 420

ggcagcggag gagtcgtgtc gtgcctgaga gcgcagtcga gaa 463

<210> 63

<211> 2204

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 63

cccacctccc tctctgtgct gggactcaca gagggagacc tcaggaggca gtctgtccat 60

cacatgtcca aatgcagagc ataccctggg ctgggcgcag tggcgcacaa ctgtaattcc 120

agcactttgg gaggctgatg tggaaggatc acttgagccc agaagttcta gaccagcctg 180

ggcaacatgg caagacccta tctctacaaa aaaagttaaa aaatcagcca cgtgtggtga 240

cacacacctg tagtcccagc tattcaggag gctgaggtga ggggatcact taaggctggg 300

aggttgaggc tgcagtgagt cgtggttgcg ccactgcact ccagcctggg caacagtgag 360

accctgtctc aaaagacaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gaacatatcc tggtgtggag 420

taggggacgc tgctctgaca gaggctcggg ggcctgagct ggctctgtga gctggggagg 480

aggcagacag ccaggccttg tctgcaagca gacctggcag cattgggctg gccgcccccc 540

agggcctcct cttcatgccc agtgaatgac tcaccttggc acagacacaa tgttcggggt 600

gggcacagtg cctgcttccc gccgcacccc agccccccctc aaatgccttc cgagaagccc 660

attgagcagg gggcttgcat tgcaccccag cctgacagcc tggcatcttg ggataaaagc 720

agcacagccc cctaggggct gcccttgctg tgtggcgcca ccggcggtgg agaacaaggc 780

tctattcagc ctgtgcccag gaaaggggat caggggatgc ccaggcatgg acagtgggtg 840

gcagggggggg agaggagggc tgtctgcttc ccagaagtcc aaggacacaa atgggtgagg 900

ggactgggca gggttctgac cctgtgggac cagagtggag ggcgtagatg gacctgaagt 960

ctccagggac aacagggccc aggtctcagg ctcctagttg ggcccagtgg ctccagcgtt 1020

tccaaaccca tccatcccca gaggttcttc ccatctctcc aggctgatgt gtgggaactc 1080

gaggaaataa atctccagtg ggagacggag gggtggccag ggaaacgggg cgctgcagga 1140

ataaagacga gccagcacag ccagctcatg tgtaacggct ttgtggagct gtcaaggcct 1200

ggtctctggg agagaggcac agggaggcca gacaaggaag gggtgacctg gagggacaga 1260

tccaggggct aaagtcctga taaggcaaga gagtgccggc cccctcttgc cctatcagga 1320

cctccactgc cacatagagg ccatgattga cccttagaca aagggctggt gtccaatccc 1380

agcccccagc cccagaactc cagggaatga atgggcagag agcaggaatg tgggacatct 1440

gtgttcaagg gaaggactcc aggagtctgc tgggaatgag gcctagtagg aaatgaggtg 1500

gcccttgagg gtacagaaca ggttcattct tcgccaaatt cccagcacct tgcaggcact 1560

tacagctgag tgagataatg cctgggttat gaaatcaaaa agttggaaag caggtcagag 1620

gtcatctggt acagcccttc cttccctttt ttttttttt ttttgtgaga caaggtctct 1680

ctctgttgcc caggctggag tggcgcaaac acagctcact gcagcctcaa cctactgggc 1740

tcaagcaatc ctccagcctc agcctcccaa agtgctggga ttacaagcat gagccacccc 1800

actcagccct ttccttcctt tttaattgat gcataataat tgtaagtatt catcatggtc 1860

caaccaaccc tttcttgacc caccttccta gagagagggt cctcttgctt cagcggtcag 1920

ggccccagac ccatggtctg gctccaggta ccacctgcct catgcaggag ttggcgtgcc 1980

caggaagctc tgcctctggg cacagtgacc tcagtggggt gaggggagct ctccccatag 2040

ctgggctgcg gcccaacccc acccccctcag gctatgccag ggggtgttgc caggggcacc 2100

cgggcatcgc cagtctagcc cactccttca taaagccctc gcatcccagg agcgagcaga 2160

gccagagcag gttggagagg agacgcatca cctccgctgc tcgc 2204

<210> 64

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 64

gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc 60

catatatgga gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccca 120

acgacccccg cccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaatagggа 180

ctttccattg acgtcaatgg gtggactatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240

aagtgtatca tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct 300

ggcattatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360

tagtcatcgc tattaccatg g 381

<210> 65

<211> 1013

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 65

ggagtcgctg cgttgccttc gccccgtgcc ccgctccgcg ccgcctcgcg ccgcccgccc 60

cggctctgac tgaccgcgtt actcccacag gtgagcgggc gggacggccc ttctcctccg 120

ggctgtaatt agcgcttggt ttaatgacgg ctcgtttctt ttctgtggct gcgtgaaagc 180

cttaaagggc tccgggaggg ccctttgtgc gggggggagc ggctcggggg gtgcgtgcgt 240

gtgtgtgtgc gtggggagcg ccgcgtgcgg cccgcgctgc ccggcggctg tgagcgctgc 300

gggcgcggcg cggggctttg tgcgctccgc gtgtgcgcga ggggagcgcg gccgggggcg 360

gtgccccgcg gtgcgggggg gctgcgaggg gaacaaaggc tgcgtgcggg gtgtgtgcgt 420

gggggggtga gcaggggtg tgggcgcggc ggtcgggctg taacccccc ctgcaccccc 480

ctccccgagt tgctgagcac ggcccggctt cgggtgcggg gctccgtgcg gggcgtggcg 540

cggggctcgc cgtgccgggc gggggggtggc ggcaggtggg ggtgccgggc ggggcggggc 600

cgcctcgggc cggggagggc tcgggggagg ggcgcggcgg cccccggagc gccggcggct 660

gtcgaggcgc ggcgagccgc agccattgcc ttttatggta atcgtgcgag agggcgcagg 720

gacttccttt gtcccaaatc tgtgcggagc cgaaatctgg gaggcgccgc cgcacccccc 780

ctagcgggcg cggggcgaag cggtgcggcg ccggcaggaa ggaaatgggc ggggagggcc 840

ttcgtgcgtc gccgcgccgc cgtcccccttc tccctctcca gcctcggggc tgtccgcggg 900

gggacggctg ccttcggggg ggacggggca gggcggggtt cggcttctgg cgtgtgaccg 960

gcggctctag agcctctgct aaccatgttc atgccttctt ctttttccta cag 1013

<210> 66

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 66

atgtaccgga tgcagctgct gagctgtatc gccctgtctc tggccctggt caccaattct 60

<210> 67

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 67

atgtatagaa tgcagctcct gtcctgcatt gccctgagcc tggctctcgt gaccaacagc 60

<210> 68

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 68

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser
20

<210> 69

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 69

ggctctggcg aaggcagagg cagcctgctt acatgtggcg acgtggaaga gaaccccgga 60

cct 63

<210> 70

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 70

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 71

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 71

gacaagaccc acaccggcaa gcggaagaga aga 33

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 72

Asp Lys Thr His Thr Gly Lys Arg Lys Arg Arg

1 5 10

<210> 73

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 73

gtaagtatca aggttacaag acaggtttaa ggagaccaat agaaactggg cttgtcgaga 60

cagagaagac tcttgcgttt ct 82

<210> 74

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 74

gataggcacc tattggtctt actgacatcc actttgcctt tctctccaca g 51

<210> 75

<211> 225

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 75

ctgtgccttc tagttgccag ccatctgttg tttgcccctc ccccgtgcct tccttgaccc 60

tggaaggtgc cactcccact gtcctttcct aataaaatga ggaaattgca tcgcattgtc 120

tgagtaggtg tcattctatt ctgggggggtg gggtggggca ggacagcaag ggggaggatt 180

gggaagacaa tagcaggcat gctggggatg cggtgggctc tatgg 225

<210> 76

<211> 122

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 76

aacttgttta ttgcagctta taatggttac aaataaagca atagcatcac aaatttcaca 60

aataaagcat ttttttcact gcattctagt tgtggtttgt ccaaactcat caatgtatct 120

ta 122

<210> 77

<211> 22

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 77

ttgtcgacgc ggccgcacgc gt 22

<210> 78

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 78

ctcctgggca acgtgctggt tattgtgacc ggtgccacc 39

<210> 79

<211> 24

<212>

DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 79

taagagctcg ctgatcagcc tcga 24

<210> 80

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 80

aagcttgaat tcagctgacg tgcctcggac cgcctagg 38

<210> 81

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
<400> 81
gcggccgcac gcgt 14
<210> 82
<211> 34
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
<400> 82
aagcttgaat tcagctgacg tgcctcggac cgct 34
<210> 83
<211> 159
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 83
Met Ile Ser Leu Ile Ala Ala Leu Ala Val Asp Tyr Val Ile Gly Met
1 5 10 15
Glu Asn Ala Met Pro Trp Asn Leu Pro Ala Asp Leu Ala Trp Phe Lys
20 25 30
Arg Asn Thr Leu Asn Lys Pro Val Ile Met Gly Arg His Thr Trp Glu
35 40 45

Ser Ile Gly Arg Pro Leu Pro Gly Arg Lys Asn Ile Ile Leu Ser Ser
50 55 60
Gln Pro Ser Thr Asp Asp Arg Val Thr Trp Val Lys Ser Val Asp Glu
65 70 75 80
Ala Ile Ala Ala Cys Gly Asp Val Pro Glu Ile Met Val Ile Gly Gly

85 90 95

Gly Arg Val Ile Glu Gln Phe Leu Pro Lys Ala Gln Lys Leu Tyr Leu

100 105 110

Thr His Ile Asp Ala Glu Val Glu Gly Asp Thr His Phe Pro Asp Tyr

115 120 125

Glu Pro Asp Asp Trp Glu Ser Val Phe Ser Glu Phe His Asp Ala Asp

130 135 140

Ala Gln Asn Ser His Ser Tyr Cys Phe Glu Ile Leu Glu Arg Arg

145 150 155

<210> 84

<211> 483

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 84

ggtaccatca gtctgattgc ggcgttagcg gtagattacg ttatcggcat ggaaaacgcc 60

atgccgtgga acctgcctgc cgatctcgcc tggtttaaac gcaacacctt aaataaaccc 120

gtgattatgg gccgccatac ctgggaatca atcggtcgtc cgttgccagg acgcaaaaat 180

attatcctca gcagtcaacc gagtacggac gatcgcgtaa cgtgggtgaa gtcggtggat 240

gaagccatcg cggcgtgtgg tgacgtacca gaaatcatgg tgattggcgg cggtcgcgtt 300

attgaacagt tcttgccaaa agcgcaaaaa ctgtatctga cgcatatcga cgcagaagtg 360

gaaggcgaca cccatttccc ggattacgag ccggatgact gggaatcggt attcagcgaa 420

ttccacgatg ctgatgcgca gaactctcac agctattgct ttgagattct ggagcggcga 480

taa 483

<210> 85

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 85

atcagtctga ttgcggcgtt agcggtagat tacgttatcg gcatggaaaa cgccatgccg 60

tggaacctgc ctgccgatct cgcctggttt aaacgcaaca ccttaaataa acccgtgatt 120

atgggccgcc atacctggga atcaatcggt cgtccgttgc caggacgcaa aaatattatc 180

ctcagcagtc aaccgagtac ggacgatcgc gtaacgtggg tgaagtcggt ggatgaagcc 240

atcgcggcgt gtggtgacgt accagaaatc atggtgattg gcggcggtcg cgttattgaa 300

cagttcttgc caaaagcgca aaaactgtat ctgacgcata tcgacgcaga agtggaaggc 360

gacacccatt tcccggatta cgagccggat gactgggaat cggtattcag cgaattccac 420

gatgctgatg cgcagaactc tcacagctat tgctttgaga ttctggagcg gcga 474

<210> 86

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 86

Met Gly Val Glu Lys Gln Val Ile Arg Pro Gly Asn Gly Pro Lys Pro
1 5 10 15

Ala Pro Gly Gln Thr Val Thr Val His Cys Thr Gly Phe Gly Lys Asp
20 25 30

Gly Asp Leu Ser Gln Lys Phe Trp Ser Thr Lys Asp Glu Gly Gln Lys
35 40 45

Pro Phe Ser Phe Gln Ile Gly Lys Gly Ala Val Ile Lys Gly Trp Asp
50 55 60

Glu Gly Val Ile Gly Met Gln Ile Gly Glu Val Ala Arg Leu Arg Cys
65 70 75 80

Ser Ser Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Gly Gly Phe Pro Ala Trp Gly Ile
85 90 95

Gln Pro Asn Ser Val Leu Asp Phe Glu Ile Glu Val Leu Ser Val Gln
100 105 110

<210> 87

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 87

ggatcccggg ctgactacaa agaccatgac ggtgattata aagatcatga catcgactac 60

aaggatgacg atgacaag 78

<210> 88

<211> 2208

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 88

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60

gagtggtggg acttgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120

gacggccggg gtctggtgct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180

aaggggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240

cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt 300

caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag 360

gccaagaagc gggttctcga acctctcggt ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420

ggaaagaaga gaccggtaga gcaatcaccc caggaaccag actcctcttc gggcatcggc 480

aagaaaggcc agcagcccgc gaagaagaga ctcaactttg ggcagacagg cgactcagag 540

tcagtgcccg accctcaacc actcggagaa ccccccgcag ccccctctgg tgtgggatct 600

aatacaatgg cagcaggcgg tggcgctcca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga 660

gtgggtaacg cctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcga cagagtcatc 720

accaccagca cccgaacctg ggccctcccc acctacaaca accacctcta caagcaaatc 780

tccagccaat cgggagcaag caccaacgac aacacctact tcggctacag cacccctgg 840

gggtattttg actttaacag attccactgc cacttctcac cacgtgactg gcagcgactc 900

atcaacaaca actggggatt ccggcccaag agactcaact tcaagctctt caacatccag 960

gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcacc acgaccatcg ccaataacct taccagcacg 1020

gttcaggtct ttacggactc ggaataccag ctcccgtacg tcctcggctc tgcgcaccag 1080

ggctgcctgc ctccgttccc ggcggacgtc ttcatgattc ctcagtacgg gtacctgact 1140

ctgaacaatg gcagtcaggc cgtgggccgt tcctccttct actgcctgga gtactttcct 1200

tctcaaatgc tgagaacggg caacaacttt gagttcagct acacgtttga ggacgtgcct 1260

tttcacagca gctacgcgca cagccaaagc ctggaccggc tgatgaaccc cctcatcgac 1320

cagtacctgt actacctgtc tcggactcag accacgagtg gtaccgcagg aaatcggacg 1380

ttgcaatttt ctcaggccgg gcctagtagc atggcgaatc aggccaaaaa ctggctaccc 1440

gggccctgct accggcagca acgcgtctcc aagacagcga atcaaaataa caacagcaac 1500

tttgcctgga ccggtgccac caagtatcat ctgaatggca gagactctct ggtaaatccc 1560

ggtcccgcta tggcaaccca caaggacgac gaagacaaat tttttccgat gagcggagtc 1620

ttaatatttg ggaaacaggg agctggaaat agcaacgtgg accttgacaa cgttatgata 1680

accagtgagg aagaaattaa aaccaccaac ccagtggcca cagaacagta cggcacggtg 1740

gccactaacc tgcaatcgtc aaacaccgct cctgctacag ggaccgtcaa cagtcaagga 1800

gccttacctg gcatggtctg gcagaaccgg gacgtgtacc tgcagggtcc tatctgggcc 1860

aagattcctc acacggacgg acactttcat ccctcgccgc tgatgggagg ctttggactg 1920

aaacacccgc ctcctcagat cctgattaag aatacacctg ttcccgcgaa tcctccaact 1980

accttcagtc cagctaagtt tgcgtcgttc atcacgcagt acagcaccgg acaggtcagc 2040

gtggaaattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaaac gctggaaccc agagattcaa 2100

tacacttcca actacaacaa atctacaaat gtggactttg ctgttgacac aaatggcgtt 2160

tattctgagc ctcgccccat cggcacccgt tacctcaccc gtaatctg 2208

<210> 89

<211> 736

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 89

```
Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1               5                  10                  15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
            20                  25                  30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
        35                  40                  45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
    50                  55                  60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65                  70                  75                  80
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
                85                  90                  95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
            100                 105                 110

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

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

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
```

245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Thr Asn Asp Asn Thr

260 265 270

Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe

275 280 285

His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn

290 295 300

Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln

305 310 315 320

Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn

325 330 335

Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro

340 345 350

Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala

355 360 365

Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly

370 375 380

Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro

385 390 395 400

Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr Thr Phe

405 410 415

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

420 425 430

Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg

435 440 445

Thr Gln Thr Thr Ser Gly Thr Ala Gly Asn Arg Thr Leu Gln Phe Ser

450 455 460

Gln Ala Gly Pro Ser Ser Met Ala Asn Gln Ala Lys Asn Trp Leu Pro

465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ala Asn Gln Asn

485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn
500 505 510

Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Thr His Lys
515 520 525

Asp Asp Glu Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly
530 535 540

Lys Gln Gly Ala Gly Asn Ser Asn Val Asp Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln
565 570 575

Tyr Gly Thr Val Ala Thr Asn Leu Gln Ser Ser Asn Thr Ala Pro Ala
580 585 590

Thr Gly Thr Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asn Pro Pro Thr Thr Phe Ser Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Asn Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asp Thr Asn Gly Val
705 710 715 720

Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 90

<211> 3792

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 90

ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc 60

ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg 120

cggccgcacg cgtgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca 180

ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct 240

ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta 300

acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggact atttacggta aactgcccac 360

ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt 420

aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag 480

tacatctacg tattagtcat cgctattacc atgggtcgag gtgagcccca cgttctgctt 540

cactctcccc atctcccccc cctccccacc cccaattttg tatttattta ttttttaatt 600

attttgtgca gcgatggggg cgggggggggg gggggcgcgc gccaggcggg gcggggcggg 660

gcgaggggcg gggcggggcg aggcggagag gtgcggcggc agccaatcag agcggcgcgc 720

tccgaaagtt tccttttatg gcgaggcggc ggcggcggcg gccctataaa aagcgaagcg 780

cgcggcgggc gggagtcgct gcgttgcctt cgccccgtgc cccgctccgc gccgcctcgc 840

gccgcccgcc ccggctctga ctgaccgcgt tactcccaca ggtgagcggg cgggacggcc 900

cttctcctcc gggctgtaat tagcgcttgg tttaatgacg gctcgtttct tttctgtggc 960

tgcgtgaaag ccttaaaggg ctccgggagg gccctttgtg cgggggggag cggctcgggg 1020

ggtgcgtgcg tgtgtgtgtg cgtggggagc gccgcgtgcg gcccgcgctg cccggcggct 1080

gtgagcgctg cgggcgcggc gcggggcttt gtgcgctccg cgtgtgcgcg aggggagcgc 1140

ggccgggggc ggtgccccgc ggtgcggggg ggctgcgagg ggaacaaagg ctgcgtgcgg 1200

ggtgtgtgcg tgggggggtg agcagggggt gtgggcgcgg cggtcgggct gtaacccccc 1260

cctgcacccc cctccccgag ttgctgagca cggcccggct tcgggtgcgg ggctccgtgc 1320

ggggcgtggc gcggggctcg ccgtgccggg cgggggggtgg cggcaggtgg gggtgccggg 1380

cggggcgggg ccgcctcggg ccggggaggg ctcgggggag gggcgcggcg gcccccggag 1440

cgccggcggc tgtcgaggcg cggcgagccg cagccattgc cttttatggt aatcgtgcga 1500

gagggcgcag ggacttcctt tgtcccaaat ctgtgcggag ccgaaatctg ggaggcgccg 1560

ccgcaccccc tctagcgggc gcggggcgaa gcggtgcggc gccggcagga aggaaatggg 1620

cggggagggc cttcgtgcgt cgccgcgccg ccgtcccctt ctccctctcc agcctcgggg 1680

ctgtccgcgg ggggacggct gccttcgggg gggacggggc agggcggggt tcggcttctg 1740

gcgtgtgacc ggcggctcta gagcctctgc taaccatgtt catgccttct tctttttcct 1800

acagctcctg ggcaacgtgc tggttattgt gaccggtgcc accatgtacc ggatgcagct 1860

gctgagctgt atcgccctgt ctctggccct ggtcaccaat tctgaggtgc agctggtgga 1920

atctggcggc ggacttgttc aacctggcgg ctctctgaga ctgagctgtg ccgcttctgg 1980

ctacgacttc acccactacg gcatgaactg ggtccgacag gcccctggca aaggccttga 2040

atgggtcgga tggatcaaca cctacaccgg cgagccaaca tacgccgccg acttcaagcg 2100

gagattcacc ttcagcctgg acaccagcaa gagcaccgcc tacctgcaga tgaacagcct 2160

gagagccgag gacaccgccg tgtactactg cgccaagtat ccctactact acggcaccag 2220

ccactggtac tttgacgtgt ggggacaggg cacactggtc acagtgtcta gcgcctctac 2280

aaagggcccc agcgttttcc cactggctcc tagcagcaag tctaccagcg gaggaacagc 2340

cgctctgggc tgtctggtca aggactactt tcccgagcct gtgaccgtgt cctggaattc 2400

tggcgctctg acaagcggcg tgcacacctt tccagctgtg ctgcaaagca gcggcctgta 2460

ctctctgagc agcgtcgtga cagtgccaag cagctctctg ggcacccaga cctacatctg 2520

caatgtgaac cacaagccta gcaacaccaa ggtggacaag aaggtggaac ccaagagctg 2580

cgacaagacc cacaccggca agcggaagag aagaggctct ggcgaaggca gaggcagcct 2640

gcttacatgt ggcgacgtgg aagagaaccc cggacctatg tatagaatgc agctcctgtc 2700

ctgcattgcc ctgagcctgg ctctcgtgac caacagcgac atccagctga cacagagccc 2760

cagcagcctg tctgcctctg tgggagacag agtgaccatc acctgtagcg ccagccagga 2820

catctccaac tacctgaact ggtatcagca aaagcccggc aaggccccta aggtgctgat 2880

ctacttcaca agcagcctgc actccggcgt gcccagcaga ttttctggct ctggcagcgg 2940

caccgacttc accctgacca tatctagcct gcagcctgag gacttcgcca cctactactg 3000

ccagcagtac agcaccgtgc cttggacatt tggccagggc acaaaggtgg aaatcaagcg 3060

gactgtggcc gctcctagcg tgttcatctt tccacctagc gacgagcagc tgaagtctgg 3120

cacagcctct gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc agagaagcca aggtgcagtg 3180

gaaagtggac aatgccctgc agagcggcaa cagccaagag agcgtgacag agcaggactc 3240

caaggatagc acctatagcc tgagcagcac cctgacactg agcaaggccg actacgagaa 3300

gcacaaagtg tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctt tctagccctg tgaccaagag 3360

cttcaaccgg ggcgaatgtt aagagctcgc tgatcagcct cgactgtgcc ttctagttgc 3420
cagccatctg ttgtttgccc ctccccgtg ccttccttga ccctggaagg tgccactccc 3480
actgtccttt cctaataaaa tgaggaaatt gcatcgcatt gtctgagtag gtgtcattct 3540
attctggggg gtggggtggg gcaggacagc aaggggggagg attgggaaga caatagcagg 3600
catgctgggg atgcggtggg ctctatggaa gcttgaattc agctgacgtg cctcggaccg 3660
ctaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga 3720
ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga 3780

gcgagcgcgc ag 3792

<210> 91
<211> 3847
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 91

ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120
gccaactcca tcactagggg ttcctttgtc gacgcggccg cacgcgtgac attgattatt 180
gactagttat taatagtaat caattacggg gtcattagtt catagcccat atatggagtt 240

ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc gcctggctga ccgcccaacg acccccgccc 300
attgacgtca ataatgacgt atgttcccat agtaacgcca tagggactt tccattgacg 360
tcaatgggtg gactatttac ggtaaactgc ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat 420
gccaagtacg ccccctattg acgtcaatga cggtaaatgg cccgcctggc attatgccca 480
gtacatgacc ttatgggact ttcctacttg gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat 540
taccatgggt cgaggtgagc cccacgttct gcttcactct ccccatctcc ccccccctcc 600
caccccaat tttgtattta tttatttttt aattattttg tgcagcgatg ggggcggggg 660

gggggggggg gcgcgcgcca ggcggggcgg ggcggggcga ggggcggggc ggggcgaggc 720
ggagaggtgc ggcggcagcc aatcagagcg gcgcgctccg aaagtttcct tttatggcga 780
ggcggcggcg gcggcggccc tataaaaagc gaagcgcgcg gcgggcggga gtcgctgcgt 840

tgccttcgcc ccgtgccccg ctccgcgccg cctcgcgccg cccgccccgg ctctgactga 900

ccgcgttact cccacaggtg agcgggcggg acggcccttc tcctccgggc tgtaattagc 960

gcttggttta atgacggctc gtttcttttc tgtggctgcg tgaaagcctt aaagggctcc 1020

gggagggccc tttgtgcggg ggggagcggc tcgggggggtg cgtgcgtgtg tgtgtgcgtg 1080

gggagcgccg cgtgcggccc gcgctgcccg gcggctgtga gcgctgcggg cgcggcgcgg 1140

ggctttgtgc gctccgcgtg tgcgcgaggg gagcgcggcc gggggcggtg ccccgcggtg 1200

cgggggggct gcgaggggaa caaaggctgc gtgcggggtg tgtgcgtggg ggggtgagca 1260

gggggtgtgg gcgcggcggt cgggctgtaa ccccccccctg caccccccctc cccgagttgc 1320

tgagcacggc ccggcttcgg gtgcggggct ccgtgcgggg cgtggcgcgg ggctcgccgt 1380

gccgggcggg gggtggcggc aggtgggggt gccgggcggg gcggggccgc ctcgggccgg 1440

ggagggctcg ggggaggggc gcggcggccc ccggagcgcc ggcggctgtc gaggcgcggc 1500

gagccgcagc cattgccttt tatggtaatc gtgcgagagg gcgcagggac ttcctttgtc 1560

ccaaatctgt gcggagccga aatctgggag gcgccgccgc acccccctcta gcgggcgcgg 1620

ggcgaagcgg tgcggcgccg gcaggaagga aatgggcggg gagggccttc gtgcgtcgcc 1680

gcgccgccgt ccccttctcc ctctccagcc tcggggctgt ccgcgggggg acggctgcct 1740

tcgggggggga cggggcaggg cggggttcgg cttctggcgt gtgaccggcg gctctagagc 1800

ctctgctaac catgttcatg ccttcttctt tttcctacag ctcctgggca acgtgctggt 1860

tattgtgacc ggtgccacca tgtaccggat gcagctgctg agctgtatcg ccctgtctct 1920

ggccctggtc accaattctg aggtgcagct ggtggaatct ggcggcggac ttgttcaacc 1980

tggcggctct ctgagactga gctgtgccgc ttctggctac gacttcaccc actacggcat 2040

gaactgggtc cgacaggccc ctggcaaagg ccttgaatgg gtcggatgga tcaacaccta 2100

caccggcgag ccaacatacg ccgccgactt caagcggaga ttcaccttca gcctggacac 2160

cagcaagagc accgcctacc tgcagatgaa cagcctgaga gccgaggaca ccgccgtgta 2220

ctactgcgcc aagtatccct actactacgg caccagccac tggtactttg acgtgtgggg 2280

acagggcaca ctggtcacag tgtctagcgc ctctacaaag ggccccagcg ttttcccact 2340

ggctcctagc agcaagtcta ccagcggagg aacagccgct ctgggctgtc tggtcaagga 2400

ctactttccc gagcctgtga ccgtgtcctg gaattctggc gctctgacaa gcggcgtgca 2460

caccttttcca gctgtgctgc aaagcagcgg cctgtactct ctgagcagcg tcgtgacagt 2520

gccaagcagc tctctgggca cccagaccta catctgcaat gtgaaccaca agcctagcaa 2580

caccaaggtg gacaagaagg tggaacccaa gagctgcgac aagacccaca ccggcaagcg 2640

gaagagaaga ggctctggcg aaggcagagg cagcctgctt acatgtggcg acgtggaaga 2700

gaaccccgga cctatgtata gaatgcagct cctgtcctgc attgccctga gcctggctct 2760

cgtgaccaac agcgacatcc agctgacaca gagccccagc agcctgtctg cctctgtggg 2820
agacagagtg accatcacct gtagcgccag ccaggacatc tccaactacc tgaactggta 2880
tcagcaaaag cccggcaagg cccctaaggt gctgatctac ttcacaagca gcctgcactc 2940
cggcgtgccc agcagatttt ctggctctgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatatc 3000
tagcctgcag cctgaggact tcgccaccta ctactgccag cagtacagca ccgtgccttg 3060
gacatttggc cagggcacaa aggtggaaat caagcggact gtggccgctc ctagcgtgtt 3120
catctttcca cctagcgacg agcagctgaa gtctggcaca gcctctgtcg tgtgcctgct 3180

gaacaacttc taccccagag aagccaaggt gcagtggaaa gtggacaatg ccctgcagag 3240
cggcaacagc caagagagcg tgacagagca ggactccaag gatagcacct atagcctgag 3300
cagcaccctg acactgagca aggccgacta cgagaagcac aaagtgtacg cctgcgaagt 3360
gacccaccag ggcctttcta gccctgtgac caagagcttc aaccggggcg aatgttaaga 3420
gctcgctgat cagcctcgac tgtgccttct agttgccagc catctgttgt ttgcccctcc 3480
cccgtgcctt ccttgaccct ggaaggtgcc actcccactg tcctttccta ataaaatgag 3540
gaaattgcat cgcattgtct gagtaggtgt cattctattc tgggggggtgg ggtggggcag 3600

gacagcaagg gggaggattg ggaagacaat agcaggcatg ctggggatgc ggtgggctct 3660
atggaagctt gaattcagct gacgtgcctc ggaccgccta ggaggaaccc ctagtgatgg 3720
agttggccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga ggccgggcga ccaaaggtcg 3780
cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcgc agagagggag 3840
tggccaa 3847

<210> 92
<211> 3845
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 92
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120
gccaactcca tcactagggg ttcctttgtc gacgcggccg cacgcgtgac attgattatt 180

gactagttat taatagtaat caattacggg gtcattagtt catagcccat atatggagtt 240

ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc gcctggctga ccgcccaacg acccccgccc 300

attgacgtca ataatgacgt atgttcccat agtaacgcca atagggactt tccattgacg 360

tcaatgggtg gactatttac ggtaaactgc ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat 420

gccaagtacg ccccctattg acgtcaatga cggtaaatgg cccgcctggc attatgccca 480

gtacatgacc ttatgggact ttcctacttg gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat 540

taccatgggt cgaggtgagc cccacgttct gcttcactct ccccatctcc ccccccctccc 600

caccccccaat tttgtattta tttatttttt aattattttg tgcagcgatg ggggcggggg 660

gggggggggc gcgcgccagg cggggcgggg cggggcgagg ggcggggcgg ggcgaggcgg 720

agaggtgcgg cggcagccaa tcagagcggc gcgctccgaa agtttccttt tatggcgagg 780

cggcggcggc ggcggcccta taaaaagcga agcgcgcggc gggcgggagt cgctgcgttg 840

ccttcgcccc gtgccccgct ccgcgccgcc tcgcgccgcc cgccccggct ctgactgacc 900

gcgttactcc cacaggtgag cgggcgggac ggcccttctc ctccgggctg taattagcgc 960

ttggtttaat gacggctcgt ttcttttctg tggctgcgtg aaagccttaa agggctccgg 1020

gagggccctt tgtgcggggg ggagcggctc gggggggtgcg tgcgtgtgtg tgtgcgtggg 1080

gagcgccgcg tgcggcccgc gctgcccggc ggctgtgagc gctgcgggcg cggcgcgggg 1140

ctttgtgcgc tccgcgtgtg cgcgagggga gcgcggccgg gggcggtgcc ccgcggtgcg 1200

gggggggctgc gaggggaaca aaggctgcgt gcggggtgtg tgcgtggggg ggtgagcagg 1260

gggtgtgggc gcggcggtcg ggctgtaacc ccccccctgca ccccccctccc cgagttgctg 1320

agcacggccc ggcttcgggt gcggggctcc gtgcggggcg tggcgcgggg ctcgccgtgc 1380

cgggcgggggg gtggcggcag gtgggggtgc cgggcggggc ggggccgcct cgggccgggg 1440

agggctcggg ggaggggcgc ggcggccccc ggagcgccgg cggctgtcga ggcgcggcga 1500

gccgcagcca ttgcctttta tggtaatcgt gcgagagggc gcagggactt cctttgtccc 1560

aaatctgtgc ggagccgaaa tctgggaggc gccgccgcac cccctctagc gggcgcgggg 1620

cgaagcggtg cggcgccggc aggaaggaaa tgggcgggga gggccttcgt gcgtcgccgc 1680

gccgccgtcc ccttctccct ctccagcctc ggggctgtcc gcgggggggac ggctgccttc 1740

gggggggacg gggcagggcg gggttcggct tctggcgtgt gaccggcggc tctagagcct 1800

ctgctaacca tgttcatgcc ttcttctttt tcctacagct cctgggcaac gtgctggtta 1860

ttgtgaccgg tgccaccatg taccggatgc agctgctgag ctgtatcgcc ctgtctctgg 1920

ccctggtcac caattctgag gtgcagctgg tggaatctgg cggcggactt gttcaacctg 1980

gcggctctct gagactgagc tgtgccgctt ctggctacga cttcacccac tacggcatga 2040

actgggtccg acaggcccct ggcaaaggcc ttgaatgggt cggatggatc aacacctaca 2100

ccggcgagcc aacatacgcc gccgacttca agcggagatt caccttcagc ctggacacca 2160
gcaagagcac cgcctacctg cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact 2220
actgcgccaa gtatccctac tactacggca ccagccactg gtactttgac gtgtggggac 2280
agggcacact ggtcacagtg tctagcgcct ctacaaaggg ccccagcgtt ttcccactgg 2340
ctcctagcag caagtctacc agcggaggaa cagccgctct gggctgtctg gtcaaggact 2400
actttcccga gcctgtgacc gtgtcctgga attctggcgc tctgacaagc ggcgtgcaca 2460
cctttccagc tgtgctgcaa agcagcggcc tgtactctct gagcagcgtc gtgacagtgc 2520

caagcagctc tctgggcacc cagacctaca tctgcaatgt gaaccacaag cctagcaaca 2580
ccaaggtgga caagaaggtg gaacccaaga gctgcgacaa gacccacacc ggcaagcgga 2640
agagaagagg ctctggcgaa ggcagaggca gcctgcttac atgtggcgac gtggaagaga 2700
accccggacc tatgtataga atgcagctcc tgtcctgcat tgccctgagc ctggctctcg 2760
tgaccaacag cgacatccag ctgacacaga gccccagcag cctgtctgcc tctgtgggag 2820
acagagtgac catcacctgt agcgccagcc aggacatctc caactacctg aactggtatc 2880
agcaaaagcc cggcaaggcc cctaaggtgc tgatctactt cacaagcagc ctgcactccg 2940

gcgtgcccag cagattttct ggctctggca gcggcaccga cttcaccctg accatatcta 3000
gcctgcagcc tgaggacttc gccacctact actgccagca gtacagcacc gtgccttgga 3060
catttggcca gggcacaaag gtggaaatca agcggactgt ggccgctcct agcgtgttca 3120
tctttccacc tagcgacgag cagctgaagt ctggcacagc ctctgtcgtg tgcctgctga 3180
acaacttcta ccccagagaa gccaaggtgc agtggaaagt ggacaatgcc ctgcagagcg 3240
gcaacagcca agagagcgtg acagagcagg actccaagga tagcacctat agcctgagca 3300
gcaccctgac actgagcaag gccgactacg agaagcacaa agtgtacgcc tgcgaagtga 3360

cccaccaggg cctttctagc cctgtgacca agagcttcaa ccggggcgaa tgttaagagc 3420
tcgctgatca gcctcgactg tgccttctag ttgccagcca tctgttgttt gcccctcccc 3480
cgtgccttcc ttgaccctgg aaggtgccac tcccactgtc ctttcctaat aaaatgagga 3540
aattgcatcg cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg gggggtgggg tggggcagga 3600
cagcaagggg gaggattggg aagacaatag caggcatgct ggggatgcgg tgggctctat 3660
ggaagcttga attcagctga cgtgcctcgg accgcctagg aggaacccct agtgatggag 3720
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 3780

cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 3840

gccaa 3845

<210> 93

<211> 4452

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 93

ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc 60

ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg 120

cggccgcacg cgtgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca 180

ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct 240

ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta 300

acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggact atttacggta aactgcccac 360

ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt 420

aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag 480

tacatctacg tattagtcat cgctattacc atgggtcgag gtgagcccca cgttctgctt 540

cactctcccc atctcccccc cctccccacc cccaattttg tatttattta ttttttaatt 600

attttgtgca gcgatggggg cgggggggggg gggggcgcgc gccaggcggg gcggggcggg 660

gcgaggggcg gggcggggcg aggcggagag gtgcggcggc agccaatcag agcggcgcgc 720

tccgaaagtt tccttttatg gcgaggcggc ggcggcggcg gccctataaa aagcgaagcg 780

cgcggcgggc gggagtcgct gcgttgcctt cgccccgtgc cccgctccgc gccgcctcgc 840

gccgcccgcc ccggctctga ctgaccgcgt tactcccaca ggtgagcggg cgggacggcc 900

cttctcctcc gggctgtaat tagcgcttgg tttaatgacg gctcgtttct tttctgtggc 960

tgcgtgaaag ccttaaaggg ctccgggagg gccctttgtg cgggggggag cggctcgggg 1020

ggtgcgtgcg tgtgtgtgtg cgtggggagc gccgcgtgcg gcccgcgctg cccggcggct 1080

gtgagcgctg cgggcgcggc gcggggcttt gtgcgctccg cgtgtgcgcg aggggagcgc 1140

ggccgggggc ggtgccccgc ggtgcggggg ggctgcgagg ggaacaaagg ctgcgtgcgg 1200

ggtgtgtgcg tgggggggtg agcagggggt gtgggcgcgg cggtcgggct gtaacccccc 1260

cctgcacccc cctccccgag ttgctgagca cggcccggct tcgggtgcgg ggctccgtgc 1320

ggggcgtggc gcggggctcg ccgtgccggg cgggggggtgg cggcaggtgg gggtgccggg 1380

cggggcgggg ccgcctcggg ccggggaggg ctcgggggag gggcgcggcg gccccccggag 1440

cgccggcggc tgtcgaggcg cggcgagccg cagccattgc cttttatggt aatcgtgcga 1500

gagggcgcag ggacttcctt tgtcccaaat ctgtgcggag ccgaaatctg ggaggcgccg 1560

ccgcaccccc tctagcgggc gcggggcgaa gcggtgcggc gccggcagga aggaaatggg 1620

cggggagggc cttcgtgcgt cgccgcgccg ccgtcccctt ctccctctcc agcctcgggg 1680

ctgtccgcgg ggggacggct gccttcgggg gggacggggc agggcggggt tcggcttctg 1740

gcgtgtgacc ggcggctcta gagcctctgc taaccatgtt catgccttct tctttttcct 1800

acagctcctg ggcaacgtgc tggttattgt gaccggtgcc accatgtacc ggatgcagct 1860

gctgagctgt atcgccctgt ctctggccct ggtcaccaat tctgaggtgc agctggtgga 1920

atctggcggc ggacttgttc aacctggcgg ctctctgaga ctgagctgtg ccgcttctgg 1980

ctacaccttc accaactacg gcatgaactg ggtccgacag gcccctggca aaggccttga 2040

atgggtcgga tggatcaaca cctacaccgg cgagccaaca tacgccgccg acttcaagcg 2100

gagattcacc ttcagcctgg acaccagcaa gagcaccgcc tacctgcaga tgaacagcct 2160

gagagccgag gacaccgccg tgtactactg cgccaagtat ccccactact acggcagcag 2220

ccactggtac tttgacgtgt ggggacaggg cacactggtc acagtgtcta gcgcctctac 2280

aaagggcccc agcgttttcc cactggctcc tagcagcaag tctaccagcg gaggaacagc 2340

cgctctgggc tgtctggtca aggactactt tcccgagcct gtgaccgtgt cctggaattc 2400

tggcgctctg acaagcggcg tgcacacctt tccagctgtg ctgcaaagca gcggcctgta 2460

ctctctgagc agcgtcgtga cagtgccaag cagctctctg ggcacccaga cctacatctg 2520

caatgtgaac cacaagccta gcaacaccaa ggtggacaag aaggtggaac ccaagagctg 2580

cgacaagacc cacacctgtc ctccatgtcc tgctccagaa ctgctcggcg gaccttccgt 2640

gttcctgttt cctccaaagc ctaaggacac cctgatgatc agcagaaccc ctgaagtgac 2700

ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga tcccgaagtg aagttcaatt ggtacgtgga 2760

cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag gaacagtaca acagcaccta 2820

cagagtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg ctgaacggca aagagtacaa 2880

gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc tcctatcgag aaaaccatca gcaaggccaa 2940

gggccagcct agggaacccc aggtttacac actgcctcca agccgggaag agatgaccaa 3000

gaaccaggtg tccctgacct gcctcgtgaa gggcttctac ccttccgata tcgccgtgga 3060

atgggagagc aatggccagc cagagaacaa ctacaagaca acccctcctg tgctggacag 3120

cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac aagtccagat ggcagcaggg 3180
caacgtgttc agctgcagcg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagtc 3240
tctgagcctg tctcctggca agcggaagag aagaggctct ggcgaaggca gaggcagcct 3300
gcttacatgt ggcgacgtgg aagagaaccc cggacctatg tatagaatgc agctcctgtc 3360
ctgcattgcc ctgagcctgg ctctcgtgac caacagcgac atccagatga cacagagccc 3420
cagcagcctg tctgcctctg tgggagacag agtgaccatc acctgtagcg ccagccagga 3480
catctccaac tacctgaact ggtatcagca aaagcccggc aaggccccta aggtgctgat 3540

ctacttcaca agcagcctgc actccggcgt gcccagcaga ttttctggct ctggcagcgg 3600
caccgacttc accctgacca tatctagcct gcagcctgag gacttcgcca cctactactg 3660
ccagcagtac agcaccgtgc cttggacatt tggccagggc acaaaggtgg aaatcaagcg 3720
gactgtggcc gctcctagcg tgttcatctt tccacctagc gacgagcagc tgaagtctgg 3780
cacagcctct gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc agagaagcca aggtgcagtg 3840
gaaagtggac aatgccctgc agagcggcaa cagccaagag agcgtgacag agcaggactc 3900
caaggatagc acctatagcc tgagcagcac cctgacactg agcaaggccg actacgagaa 3960

gcacaaagtg tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctt tctagccctg tgaccaagag 4020
cttcaaccgg ggcgaatgtt aagagctcgc tgatcagcct cgactgtgcc ttctagttgc 4080
cagccatctg ttgtttgccc ctccccccgtg ccttccttga ccctggaagg tgccactccc 4140
actgtccttt cctaataaaa tgaggaaatt gcatcgcatt gtctgagtag gtgtcattct 4200
attctggggg gtggggtggg gcaggacagc aagggggagg attgggaaga caatagcagg 4260
catgctgggg atgcggtggg ctctatggaa gcttgaattc agctgacgtg cctcggaccg 4320
ctaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga 4380

ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga 4440
gcgagcgcgc ag 4452
<210> 94
<211> 4507
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 94

ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60

cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcctttgtc gacgcggccg cacgcgtgac attgattatt 180

gactagttat taatagtaat caattacggg gtcattagtt catagcccat atatggagtt 240

ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc gcctggctga ccgcccaacg acccccgccc 300

attgacgtca ataatgacgt atgttcccat agtaacgcca atagggactt tccattgacg 360

tcaatgggtg gactatttac ggtaaactgc ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat 420

gccaagtacg ccccctattg acgtcaatga cggtaaatgg cccgcctggc attatgccca 480

gtacatgacc ttatgggact ttcctacttg gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat 540

taccatgggt cgaggtgagc cccacgttct gcttcactct ccccatctcc cccccctccc 600

cacccccaat tttgtattta tttatttttt aattattttg tgcagcgatg ggggcggggg 660

gggggggggg gcgcgcgcca ggcggggcgg ggcggggcga ggggcggggc ggggcgaggc 720

ggagaggtgc ggcggcagcc aatcagagcg gcgcgctccg aaagtttcct tttatggcga 780

ggcggcggcg gcggcggccc tataaaaagc gaagcgcgcg gcgggcggga gtcgctgcgt 840

tgccttcgcc ccgtgccccg ctccgcgccg cctcgcgccg cccgccccgg ctctgactga 900

ccgcgttact cccacaggtg agcgggcggg acggcccttc tcctccgggc tgtaattagc 960

gcttggttta atgacggctc gtttcttttc tgtggctgcg tgaaagcctt aaagggctcc 1020

gggagggccc tttgtgcggg ggggagcggc tcgggggggtg cgtgcgtgtg tgtgtgcgtg 1080

gggagcgccg cgtgcggccc gcgctgcccg gcggctgtga gcgctgcggg cgcggcgcgg 1140

ggctttgtgc gctccgcgtg tgcgcgaggg gagcgcggcc gggggcggtg ccccgcggtg 1200

cgggggggct gcgaggggaa caaaggctgc gtgcggggtg tgtgcgtggg ggggtgagca 1260

gggggtgtgg gcgcggcggt cgggctgtaa ccccccccctg cacccccctc cccgagttgc 1320

tgagcacggc ccggcttcgg gtgcggggct ccgtgcgggg cgtggcgcgg ggctcgccgt 1380

gccgggcggg gggtggcggc aggtgggggt gccgggcggg gcggggccgc ctcgggccgg 1440

ggagggctcg ggggaggggc gcggcggccc ccggagcgcc ggcggctgtc gaggcgcggc 1500

gagccgcagc cattgccttt tatggtaatc gtgcgagagg gcgcagggac ttcctttgtc 1560

ccaaatctgt gcggagccga aatctgggag gcgccgccgc acccccctcta gcgggcgcgg 1620

ggcgaagcgg tgcggcgccg gcaggaagga aatgggcggg gagggccttc gtgcgtcgcc 1680

gcgccgccgt cccccttctcc ctctccagcc tcggggctgt ccgcgggggg acggctgcct 1740

tcgggggggga cggggcaggg cggggttcgg cttctggcgt gtgaccggcg gctctagagc 1800

ctctgctaac catgttcatg ccttcttctt tttcctacag ctcctgggca acgtgctggt 1860

tattgtgacc ggtgccacca tgtaccggat gcagctgctg agctgtatcg ccctgtctct 1920
ggccctggtc accaattctg aggtgcagct ggtggaatct ggcggcggac ttgttcaacc 1980
tggcggctct ctgagactga gctgtgccgc ttctggctac accttcacca actacggcat 2040
gaactgggtc cgacaggccc ctggcaaagg ccttgaatgg gtcggatgga tcaacaccta 2100
caccggcgag ccaacatacg ccgccgactt caagcggaga ttcaccttca gcctggacac 2160
cagcaagagc accgcctacc tgcagatgaa cagcctgaga gccgaggaca ccgccgtgta 2220
ctactgcgcc aagtatcccc actactacgg cagcagccac tggtactttg acgtgtgggg 2280

acagggcaca ctggtcacag tgtctagcgc ctctacaaag ggccccagcg ttttcccact 2340
ggctcctagc agcaagtcta ccagcggagg aacagccgct ctgggctgtc tggtcaagga 2400
ctactttccc gagcctgtga ccgtgtcctg gaattctggc gctctgacaa gcggcgtgca 2460
caccttcca gctgtgctgc aaagcagcgg cctgtactct ctgagcagcg tcgtgacagt 2520
gccaagcagc tctctgggca cccagaccta catctgcaat gtgaaccaca agcctagcaa 2580
caccaaggtg gacaagaagg tggaacccaa gagctgcgac aagacccaca cctgtcctcc 2640
atgtcctgct ccagaactgc tcggcggacc ttccgtgttc ctgtttcctc caaagcctaa 2700

ggacaccctg atgatcagca gaacccctga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtccca 2760
cgaggatccc gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgccaa 2820
gaccaagcct agagaggaac agtacaacag cacctacaga gtggtgtccg tgctgaccgt 2880
gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgtcca acaaggccct 2940
gcctgctcct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc cagcctaggg aaccccaggt 3000
ttacacactg cctccaagcc gggaagagat gaccaagaac caggtgtccc tgacctgcct 3060
cgtgaagggc ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg gagagcaatg gccagccaga 3120

gaacaactac aagacaaccc ctcctgtgct ggacagcgac ggctcattct tcctgtacag 3180
caagctgaca gtggacaagt ccagatggca gcagggcaac gtgttcagct gcagcgtgat 3240
gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagtctctg agcctgtctc ctggcaagcg 3300
gaagagaaga ggctctggcg aaggcagagg cagcctgctt acatgtggcg acgtggaaga 3360
gaaccccgga cctatgtata gaatgcagct cctgtcctgc attgccctga gcctggctct 3420
cgtgaccaac agcgacatcc agatgacaca gagccccagc agcctgtctg cctctgtggg 3480
agacagagtg accatcacct gtagcgccag ccaggacatc tccaactacc tgaactggta 3540

tcagcaaaag cccggcaagg cccctaaggt gctgatctac ttcacaagca gcctgcactc 3600

cggcgtgccc agcagatttt ctggctctgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatatc 3660

tagcctgcag cctgaggact tcgccaccta ctactgccag cagtacagca ccgtgccttg 3720

gacatttggc cagggcacaa aggtggaaat caagcggact gtggccgctc ctagcgtgtt 3780

catctttcca cctagcgacg agcagctgaa gtctggcaca gcctctgtcg tgtgcctgct 3840

gaacaacttc taccccagag aagccaaggt gcagtggaaa gtggacaatg ccctgcagag 3900

cggcaacagc caagagagcg tgacagagca ggactccaag gatagcacct atagcctgag 3960

cagcaccctg acactgagca aggccgacta cgagaagcac aaagtgtacg cctgcgaagt 4020

gacccaccag ggcctttcta gccctgtgac caagagcttc aaccggggcg aatgttaaga 4080

gctcgctgat cagcctcgac tgtgccttct agttgccagc catctgttgt ttgcccctcc 4140

cccgtgcctt ccttgaccct ggaaggtgcc actcccactg tcctttccta ataaaatgag 4200

gaaattgcat cgcattgtct gagtaggtgt cattctattc tgggggggtgg ggtggggcag 4260

gacagcaagg gggaggattg ggaagacaat agcaggcatg ctggggatgc ggtgggctct 4320

atggaagctt gaattcagct gacgtgcctc ggaccgccta ggaggaaccc ctagtgatgg 4380

agttggccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga ggccgggcga ccaaaggtcg 4440

cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcgc agagagggag 4500

tggccaa 4507

<210> 95

<211> 3609

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 95

ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc 60

ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg 120

cggccgcacg cgtgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca 180

ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct 240

ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta 300

acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggact atttacggta aactgcccac 360

ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt 420

aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag 480

tacatctacg tattagtcat cgctattacc atgggtcgag gtgagcccca cgttctgctt 540

cactctcccc atctcccccc cctccccacc cccaattttg tatttattta ttttttaatt 600

attttgtgca gcgatggggg cgggggggggg gggggcgcgc gccaggcggg gcggggcggg 660

gcgaggggcg gggcggggcg aggcggagag gtgcggcggc agccaatcag agcggcgcgc 720

tccgaaagtt tccttttatg gcgaggcggc ggcggcggcg gccctataaa aagcgaagcg 780

cgcggcgggc gggagtcgct gcgttgcctt cgccccgtgc cccgctccgc gccgcctcgc 840

gccgcccgcc ccggctctga ctgaccgcgt tactcccaca ggtgagcggg cgggacggcc 900

cttctcctcc gggctgtaat tagcgcttgg tttaatgacg gctcgtttct tttctgtggc 960

tgcgtgaaag ccttaaaggg ctccgggagg gcccttgtg cgggggggag cggctcgggg 1020

ggtgcgtgcg tgtgtgtgtg cgtggggagc gccgcgtgcg gcccgcgctg cccggcggct 1080

gtgagcgctg cgggcgcggc gcggggcttt gtgcgctccg cgtgtgcgcg aggggagcgc 1140

ggccgggggc ggtgccccgc ggtgcggggg ggctgcgagg ggaacaaagg ctgcgtgcgg 1200

ggtgtgtgcg tgggggggtg agcagggggt gtgggcgcgg cggtcgggct gtaacccccc 1260

cctgcacccc cctccccgag ttgctgagca cggcccggct tcgggtgcgg ggctccgtgc 1320

ggggcgtggc gcggggctcg ccgtgccggg cgggggggtgg cggcaggtgg gggtgccggg 1380

cggggcgggg ccgcctcggg ccggggaggg ctcgggggag gggcgcggcg gccccggag 1440

cgccggcggc tgtcgaggcg cggcgagccg cagccattgc cttttatggt aatcgtgcga 1500

gagggcgcag ggacttcctt tgtcccaaat ctgtgcggag ccgaaatctg ggaggcgccg 1560

ccgcaccccc tctagcgggc gcggggcgaa gcggtgcggc gccggcagga aggaaatggg 1620

cggggagggc cttcgtgcgt cgccgcgccg ccgtcccctt ctccctctcc agcctcgggg 1680

ctgtccgcgg ggggacggct gccttcgggg gggacggggc agggcggggt tcggcttctg 1740

gcgtgtgacc ggcggctcta gagcctctgc taaccatgtt catgccttct tctttttcct 1800

acagctcctg ggcaacgtgc tggttattgt gaccggtgcc accatgtacc ggatgcagct 1860

gctgagctgt atcgccctgt ctctggccct ggtcaccaat tctagcgata ccggcagacc 1920

cttcgtggaa atgtacagcg agatccccga gatcatccac atgaccgagg gcagagagct 1980

ggtcatcccc tgcagagtga caagccccaa catcaccgtg actctgaaga agttccctct 2040

ggacacactg atccccgacg gcaagagaat catctgggac agccggaagg gcttcatcat 2100

cagcaacgcc acctacaaag agatcggcct gctgacctgt gaagccaccg tgaatggcca 2160

cctgtacaag accaactacc tgacacacag acagaccaac accatcatcg acgtggtgct 2220

gagccctagc cacggcattg aactgtctgt gggcgagaag ctggtgctga actgtaccgc 2280
cagaaccgag ctgaacgtgg gcatcgactt caactgggag taccccagca gcaagcacca 2340
gcacaagaaa ctggtcaacc gggacctgaa aacccagagc ggcagcgaga tgaagaaatt 2400
cctgagcacc ctgaccatcg acggcgtgac cagatctgac cagggcctgt acacatgtgc 2460
cgccagctct ggcctgatga ccaagaaaaa cagcaccttc gtgcgggtgc acgagaagga 2520
caagacccac acctgtcctc catgtcctgc tccagaactg ctcggcggac cttccgtgtt 2580
cctgtttcct ccaaagccta aggacaccct gatgatcagc agaaccccctg aagtgacctg 2640

cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggatcc cgaagtgaag ttcaattggt acgtggacgg 2700
cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa cagtacaata gcacctacag 2760
agtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg aacggcaaag agtacaagtg 2820
caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgctcc tatcgagaaa accatctcca aggccaaggg 2880
ccagcctagg gaaccccagg tttacacact gcctccaagc agggacgagc tgacaaagaa 2940
ccaggtgtcc ctgacctgcc tggtcaaggg cttctaccct tccgatatcg ccgtggaatg 3000
ggagagcaat ggccagcctg agaacaacta caagacaacc cctcctgtgc tggacagcga 3060

cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac agtggacaag agcagatggc agcagggcaa 3120
cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac cactacaccc agaagtccct 3180
gagcctgtct cctggataag agctcgctga tcagcctcga ctgtgccttc tagttgccag 3240
ccatctgttg tttgcccctc ccccgtgcct tccttgaccc tggaaggtgc cactcccact 3300
gtcctttcct aataaaatga ggaaattgca tcgcattgtc tgagtaggtg tcattctatt 3360
ctgggggggtg gggtggggca ggacagcaag ggggaggatt gggaagacaa tagcaggcat 3420
gctggggatg cggtgggctc tatggaagct tgaattcagc tgacgtgcct cggaccgcta 3480

ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc 3540
cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg 3600
agcgcgcag 3609

<210> 96

<211> 3664

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 96

ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60

cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcctttgtc gacgcggccg cacgcgtgac attgattatt 180

gactagttat taatagtaat caattacggg gtcattagtt catagcccat atatggagtt 240

ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc gcctggctga ccgcccaacg acccccgccc 300

attgacgtca ataatgacgt atgttcccat agtaacgcca tagggactt tccattgacg 360

tcaatgggtg gactatttac ggtaaactgc ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat 420

gccaagtacg ccccctattg acgtcaatga cggtaaatgg cccgcctggc attatgccca 480

gtacatgacc ttatgggact ttcctacttg gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat 540

taccatgggt cgaggtgagc cccacgttct gcttcactct ccccatctcc cccccctccc 600

caccccccaat tttgtattta tttatttttt aattattttg tgcagcgatg ggggcggggg 660

gggggggggg gcgcgcgcca ggcggggcgg ggcggggcga ggggcggggc ggggcgaggc 720

ggagaggtgc ggcggcagcc aatcagagcg gcgcgctccg aaagtttcct tttatggcga 780

ggcggcggcg gcggcggccc tataaaaagc gaagcgcgcg gcgggcggga gtcgctgcgt 840

tgccttcgcc ccgtgccccg ctccgcgccg cctcgcgccg cccgccccgg ctctgactga 900

ccgcgttact cccacaggtg agcgggcggg acggcccttc tcctccgggc tgtaattagc 960

gcttggttta atgacggctc gtttcttttc tgtggctgcg tgaaagcctt aaagggctcc 1020

gggagggccc tttgtgcggg ggggagcggc tcgggggggtg cgtgcgtgtg tgtgtgcgtg 1080

gggagcgccg cgtgcggccc gcgctgcccg gcggctgtga gcgctgcggg cgcggcgcgg 1140

ggctttgtgc gctccgcgtg tgcgcgaggg gagcgcggcc gggggcggtg ccccgcggtg 1200

cgggggggct gcgaggggaa caaaggctgc gtgcggggtg tgtgcgtggg ggggtgagca 1260

gggggtgtgg gcgcggcggt cgggctgtaa ccccccccctg caccccccctc cccgagttgc 1320

tgagcacggc ccggcttcgg gtgcggggct ccgtgcgggg cgtggcgcgg ggctcgccgt 1380

gccgggcggg gggtggcggc aggtgggggt gccgggcggg gcggggccgc ctcgggccgg 1440

ggagggctcg ggggaggggc gcggcggccc ccggagcgcc ggcggctgtc gaggcgcggc 1500

gagccgcagc cattgccttt tatggtaatc gtgcgagagg gcgcagggac ttcctttgtc 1560

ccaaatctgt gcggagccga aatctgggag gcgccgccgc acccccctcta gcgggcgcgg 1620

ggcgaagcgg tgcggcgccg gcaggaagga aatgggcggg gagggccttc gtgcgtcgcc 1680

gcgccgccgt ccccttctcc ctctccagcc tcggggctgt ccgcgggggg acggctgcct 1740

tcgggggggga cggggcaggg cggggttcgg cttctggcgt gtgaccggcg gctctagagc 1800

ctctgctaac catgttcatg ccttcttctt tttcctacag ctcctgggca acgtgctggt 1860

tattgtgacc ggtgccacca tgtaccggat gcagctgctg agctgtatcg ccctgtctct 1920

ggccctggtc accaattcta gcgataccgg cagacccttc gtggaaatgt acagcgagat 1980

ccccgagatc atccacatga ccgagggcag agagctggtc atcccctgca gagtgacaag 2040

ccccaacatc accgtgactc tgaagaagtt ccctctggac acactgatcc ccgacggcaa 2100

gagaatcatc tgggacagcc ggaagggctt catcatcagc aacgccacct acaaagagat 2160

cggcctgctg acctgtgaag ccaccgtgaa tggccacctg tacaagacca actacctgac 2220

acacagacag accaacacca tcatcgacgt ggtgctgagc cctagccacg gcattgaact 2280

gtctgtgggc gagaagctgg tgctgaactg taccgccaga accgagctga acgtgggcat 2340

cgacttcaac tgggagtacc ccagcagcaa gcaccagcac aagaaactgg tcaaccggga 2400

cctgaaaacc cagagcggca gcgagatgaa gaaattcctg agcaccctga ccatcgacgg 2460

cgtgaccaga tctgaccagg gcctgtacac atgtgccgcc agctctggcc tgatgaccaa 2520

gaaaaacagc accttcgtgc gggtgcacga gaaggacaag acccacacct gtcctccatg 2580

tcctgctcca gaactgctcg gcggaccttc cgtgttcctg tttcctccaa agcctaagga 2640

caccctgatg atcagcagaa cccctgaagt gacctgcgtg gtggtggatg tgtcccacga 2700

ggatcccgaa gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg gaagtgcaca acgccaagac 2760

caagcctaga gaggaacagt acaatagcac ctacagagtg gtgtccgtgc tgaccgtgct 2820

gcaccaggat tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag gtgtccaaca aggccctgcc 2880

tgctcctatc gagaaaacca tctccaaggc caagggccag cctagggaac cccaggttta 2940

cacactgcct ccaagcaggg acgagctgac aaagaaccag gtgtccctga cctgcctggt 3000

caagggcttc taccttccg atatcgccgt ggaatgggag agcaatggcc agcctgagaa 3060

caactacaag acaacccctc ctgtgctgga cagcgacggc tcattcttcc tgtacagcaa 3120

gctgacagtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgca gcgtgatgca 3180

cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgagc ctgtctcctg gataagagct 3240

cgctgatcag cctcgactgt gccttctagt tgccagccat ctgttgtttg cccctccccc 3300

gtgccttcct tgaccctgga aggtgccact cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa 3360

attgcatcgc attgtctgag taggtgtcat tctattctgg ggggtggggt ggggcaggac 3420

agcaaggggg aggattggga agacaatagc aggcatgctg gggatgcggt gggctctatg 3480

gaagcttgaa ttcagctgac gtgcctcgga ccgcctagga ggaaccccta gtgatggagt 3540

tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc cgggcgacca aaggtcgccc 3600

gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcaga gagggagtgg 3660

ccaa 3664

<210> 97

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 97

ccagcagagt cagggc 16

<210> 98

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 98

gatacagcta gagtcctgat tgc 23

<210> 99

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 99

gatctgccaa gtacctcact atg 23

<210> 100

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 100

ccgatttcgg cctattggtt a 21

<210> 101

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 101

ctgtggagag aaaggcaaag t 21

<210> 102

<211> 26

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 102

ggcacctatt ggtcttactg acatcc 26

<210> 103

<211> 1536

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 103

atgtaccgga tgcagctgct gagctgtatc gccctgtctc tggccctggt caccaattct 60

gaggtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgttcaac ctggcggctc tctgagactg 120

agctgtgccg cttctggcta cgacttcacc cactacggca tgaactgggt ccgacaggcc 180
cctggcaaag gccttgaatg ggtcggatgg atcaacacct acaccggcga gccaacatac 240
gccgccgact tcaagcggag attcaccttc agcctggaca ccagcaagag caccgcctac 300
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagtatccc 360
tactactacg gcaccagcca ctggtacttt gacgtgtggg gacagggcac actggtcaca 420
gtgtctagcg cctctacaaa gggccccagc gttttcccac tggctcctag cagcaagtct 480
accagcggag gaacagccgc tctgggctgt ctggtcaagg actactttcc cgagcctgtg 540

accgtgtcct ggaattctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacctttcc agctgtgctg 600
caaagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtcgtgacag tgccaagcag ctctctgggc 660
acccagacct acatctgcaa tgtgaaccac aagcctagca acaccaaggt ggacaagaag 720
gtggaaccca agagctgcga caagacccac accggcaagc ggaagagaag aggctctggc 780
gaaggcagag gcagcctgct tacatgtggc gacgtggaag agaaccccgg acctatgtat 840
agaatgcagc tcctgtcctg cattgccctg agcctggctc tcgtgaccaa cagcgacatc 900
cagctgacac agagccccag cagcctgtct gcctctgtgg gagacagagt gaccatcacc 960

tgtagcgcca gccaggacat ctccaactac ctgaactggt atcagcaaaa gcccggcaag 1020
gcccctaagg tgctgatcta cttcacaagc agcctgcact ccggcgtgcc cagcagattt 1080
tctggctctg gcagcggcac cgacttcacc ctgaccatat ctagcctgca gcctgaggac 1140
ttcgccacct actactgcca gcagtacagc accgtgcctt ggacatttgg ccagggcaca 1200
aaggtggaaa tcaagcggac tgtggccgct cctagcgtgt tcatctttcc acctagcgac 1260
gagcagctga agtctggcac agcctctgtc gtgtgcctgc tgaacaactt ctaccccaga 1320
gaagccaagg tgcagtggaa agtggacaat gccctgcaga gcggcaacag ccaagagagc 1380

gtgacagagc aggactccaa ggatagcacc tatagcctga gcagcaccct gacactgagc 1440
aaggccgact acgagaagca caaagtgtac gcctgcgaag tgacccacca gggcctttct 1500
agccctgtga ccaagagctt caaccggggc gaatgt 1536
<210> 104
<211> 239
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 104

Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu
1 5 10 15

Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly
20 25 30

Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile
35 40 45

Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr
50 55 60

Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys
65 70 75 80

Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu
85 90 95

Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu
100 105 110

Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly
115 120 125

Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr
130 135 140

Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn
145 150 155 160

Gly Ile Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser
165 170 175

Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly
180 185 190

Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu
195 200 205

Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe
210 215 220

Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys

225 230 235

<210> 105

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 105

atggtgagca agggcgagga gctgttcacc ggggtggtgc ccatcctggt cgagctggac 60

ggcgacgtaa acggccacaa gttcagcgtg tccggcgagg gcgagggcga tgccacctac 120

ggcaagctga ccctgaagtt catctgcacc accggcaagc tgcccgtgcc ctggcccacc 180

ctcgtgacca ccctgaccta cggcgtgcag tgcttcagcc gctaccccga ccacatgaag 240

cagcacgact tcttcaagtc cgccatgccc gaaggctacg tccaggagcg caccatcttc 300

ttcaaggacg acggcaacta caagacccgc gccgaggtga agttcgaggg cgacaccctg 360

gtgaaccgca tcgagctgaa gggcatcgac ttcaaggagg acggcaacat cctggggcac 420

aagctggagt acaactacaa cagccacaac gtctatatca tggccgacaa gcagaagaac 480

ggcatcaagg tgaacttcaa gatccgccac aacatcgagg acggcagcgt gcagctcgcc 540

gaccactacc agcagaacac ccccatcggc gacggccccg tgctgctgcc cgacaaccac 600

tacctgagca cccagtccgc cctgagcaaa gaccccaacg agaagcgcga tcacatggtc 660

ctgctggagt tcgtgaccgc cgccgggatc actctcggca tggacgagct gtacaag 717

<210> 106

<211> 4509

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 106

ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc 60

ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg 120

cggccgcacg cgtgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca 180

ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct 240

ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta 300

acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggact atttacggta aactgcccac 360

ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt 420

aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag 480

tacatctacg tattagtcat cgctattacc atgggtcgag gtgagcccca cgttctgctt 540

cactctcccc atctcccccc cctccccacc cccaattttg tatttattta ttttttaatt 600

attttgtgca gcgatggggg cgggggggggg gggggcgcgc gccaggcggg gcggggcggg 660

gcgaggggcg gggcggggcg aggcggagag gtgcggcggc agccaatcag agcggcgcgc 720

tccgaaagtt tccttttatg gcgaggcggc ggcggcggcg gccctataaa aagcgaagcg 780

cgcggcgggc gggagtcgct gcgttgcctt cgccccgtgc cccgctccgc gccgcctcgc 840

gccgcccgcc ccggctctga ctgaccgcgt tactcccaca ggtgagcggg cgggacggcc 900

cttctcctcc gggctgtaat tagcgcttgg tttaatgacg gctcgtttct tttctgtggc 960

tgcgtgaaag ccttaaaggg ctccgggagg gccctttgtg cgggggggag cggctcgggg 1020

ggtgcgtgcg tgtgtgtgtg cgtggggagc gccgcgtgcg gcccgcgctg cccggcggct 1080

gtgagcgctg cgggcgcggc gcggggcttt gtgcgctccg cgtgtgcgcg aggggagcgc 1140

ggccgggggc ggtgccccgc ggtgcggggg ggctgcgagg ggaacaaagg ctgcgtgcgg 1200

ggtgtgtgcg tgggggggtg agcagggggt gtgggcgcgg cggtcgggct gtaacccccc 1260

cctgcacccc cctccccgag ttgctgagca cggcccggct tcgggtgcgg ggctccgtgc 1320

ggggcgtggc gcggggctcg ccgtgccggg cggggggtgg cggcaggtgg gggtgccggg 1380

cggggcgggg ccgcctcggg ccggggaggg ctcgggggag gggcgcggcg gcccccggag 1440

cgccggcggc tgtcgaggcg cggcgagccg cagccattgc cttttatggt aatcgtgcga 1500

gagggcgcag ggacttcctt tgtcccaaat ctgtgcggag ccgaaatctg ggaggcgccg 1560

ccgcaccccc tctagcgggc gcggggcgaa gcggtgcggc gccggcagga aggaaatggg 1620

cggggagggc cttcgtgcgt cgccgcgccg ccgtcccctt ctccctctcc agcctcgggg 1680

ctgtccgcgg ggggacggct gccttcgggg gggacggggc agggcggggt tcggcttctg 1740

gcgtgtgacc ggcggctcta gagcctctgc taaccatgtt catgccttct tctttttcct 1800

acagctcctg ggcaacgtgc tggttattgt gaccggtgcc accatgtacc ggatgcagct 1860

gctgagctgt atcgccctgt ctctggccct ggtcaccaat tctgaggtgc agctggtgga 1920

atctggcggc ggacttgttc aacctggcgg ctctctgaga ctgagctgtg ccgcttctgg 1980

ctacgacttc acccactacg gcatgaactg ggtccgacag gcccctggca aaggccttga 2040

atgggtcgga tggatcaaca cctacaccgg cgagccaaca tacgccgccg acttcaagcg 2100

gagattcacc ttcagcctgg acaccagcaa gagcaccgcc tacctgcaga tgaacagcct 2160

gagagccgag gacaccgccg tgtactactg cgccaagtat ccctactact acggcaccag 2220

ccactggtac tttgacgtgt ggggacaggg cacactggtc acagtgtcta gcgcctctac 2280

aaagggcccc agcgttttcc cactggctcc tagcagcaag tctaccagcg gaggaacagc 2340

cgctctgggc tgtctggtca aggactactt tcccgagcct gtgaccgtgt cctggaattc 2400

tggcgctctg acaagcggcg tgcacacctt tccagctgtg ctgcaaagca gcggcctgta 2460

ctctctgagc agcgtcgtga cagtgccaag cagctctctg ggcacccaga cctacatctg 2520

caatgtgaac cacaagccta gcaacaccaa ggtggacaag aaggtggaac ccaagagctg 2580

cgacaagacc cacaccggca agcggaagag aagaggctct ggcgaaggca gaggcagcct 2640

gcttacatgt ggcgacgtgg aagagaaccc cggacctatg tatagaatgc agctcctgtc 2700

ctgcattgcc ctgagcctgg ctctcgtgac caacagcgac atccagctga cacagagccc 2760

cagcagcctg tctgcctctg tgggagacag agtgaccatc acctgtagcg ccagccagga 2820

catctccaac tacctgaact ggtatcagca aaagcccggc aaggccccta aggtgctgat 2880

ctacttcaca agcagcctgc actccggcgt gcccagcaga ttttctggct ctggcagcgg 2940

caccgacttc accctgacca tatctagcct gcagcctgag gacttcgcca cctactactg 3000

ccagcagtac agcaccgtgc cttggacatt tggccagggc acaaaggtgg aaatcaagcg 3060

gactgtggcc gctcctagcg tgttcatctt tccacctagc gacgagcagc tgaagtctgg 3120

cacagcctct gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc agagaagcca aggtgcagtg 3180

gaaagtggac aatgccctgc agagcggcaa cagccaagag agcgtgacag agcaggactc 3240

caaggatagc acctatagcc tgagcagcac cctgacactg agcaaggccg actacgagaa 3300

gcacaaagtg tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctt tctagccctg tgaccaagag 3360

cttcaaccgg ggcgaatgta tggtgagcaa gggcgaggag ctgttcaccg gggtggtgcc 3420

catcctggtc gagctggacg gcgacgtaaa cggccacaag ttcagcgtgt ccggcgaggg 3480

cgagggcgat gccacctacg gcaagctgac cctgaagttc atctgcacca ccggcaagct 3540

gcccgtgccc tggcccaccc tcgtgaccac cctgacctac ggcgtgcagt gcttcagccg 3600

ctaccccgac cacatgaagc agcacgactt cttcaagtcc gccatgcccg aaggctacgt 3660

ccaggagcgc accatcttct tcaaggacga cggcaactac aagacccgcg ccgaggtgaa 3720

gttcgagggc gacaccctgg tgaaccgcat cgagctgaag ggcatcgact tcaaggagga 3780

cggcaacatc ctggggcaca agctggagta caactacaac agccacaacg tctatatcat 3840

ggccgacaag cagaagaacg gcatcaaggt gaacttcaag atccgccaca acatcgagga 3900
cggcagcgtg cagctcgccg accactacca gcagaacacc cccatcggcg acggccccgt 3960
gctgctgccc gacaaccact acctgagcac ccagtccgcc ctgagcaaag accccaacga 4020
gaagcgcgat cacatggtcc tgctggagtt cgtgaccgcc gccgggatca ctctcggcat 4080
ggacgagctg tacaagtaag agctcgctga tcagcctcga ctgtgccttc tagttgccag 4140
ccatctgttg tttgcccctc ccccgtgcct tccttgaccc tggaaggtgc cactcccact 4200
gtcctttcct aataaaatga ggaaattgca tcgcattgtc tgagtaggtg tcattctatt 4260

ctgggggggtg gggtggggca ggacagcaag ggggaggatt gggaagacaa tagcaggcat 4320
gctggggatg cggtgggctc tatggaagct tgaattcagc tgacgtgcct cggaccgcta 4380
ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc 4440
cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg 4500
agcgcgcag 4509

<210> 107
<211> 5169
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 107
ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc 60
ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg 120
cggccgcacg cgtgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca 180
ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct 240
ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta 300
acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggact atttacggta aactgcccac 360
ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt 420

aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag 480
tacatctacg tattagtcat cgctattacc atgggtcgag gtgagcccca cgttctgctt 540
cactctcccc atctcccccc cctccccacc cccaattttg tatttattta ttttttaatt 600

attttgtgca gcgatggggg cgggggggggg gggggcgcgc gccaggcggg gcggggcggg 660

gcgaggggcg gggcggggcg aggcggagag gtgcggcggc agccaatcag agcggcgcgc 720

tccgaaagtt tccttttatg gcgaggcggc ggcggcggcg gccctataaa aagcgaagcg 780

cgcggcgggc gggagtcgct gcgttgcctt cgccccgtgc cccgctccgc gccgcctcgc 840

gccgcccgcc ccggctctga ctgaccgcgt tactcccaca ggtgagcggg cgggacggcc 900

cttctcctcc gggctgtaat tagcgcttgg tttaatgacg gctcgtttct tttctgtggc 960

tgcgtgaaag ccttaaaggg ctccgggagg gcccttgtg cgggggggag cggctcgggg 1020

ggtgcgtgcg tgtgtgtgtg cgtggggagc gccgcgtgcg gcccgcgctg cccggcggct 1080

gtgagcgctg cgggcgcggc gcggggcttt gtgcgctccg cgtgtgcgcg aggggagcgc 1140

ggccgggggc ggtgccccgc ggtgcggggg ggctgcgagg ggaacaaagg ctgcgtgcgg 1200

ggtgtgtgcg tgggggggtg agcagggggt gtgggcgcgg cggtcgggct gtaacccccc 1260

cctgcacccc cctccccgag ttgctgagca cggcccggct tcgggtgcgg ggctccgtgc 1320

ggggcgtggc gcggggctcg ccgtgccggg cgggggggtgg cggcaggtgg gggtgccggg 1380

cggggcgggg ccgcctcggg ccggggaggg ctcgggggag gggcgcggcg gcccccggag 1440

cgccggcggc tgtcgaggcg cggcgagccg cagccattgc cttttatggt aatcgtgcga 1500

gagggcgcag ggacttcctt tgtcccaaat ctgtgcggag ccgaaatctg ggaggcgccg 1560

ccgcaccccc tctagcgggc gcggggcgaa gcggtgcggc gccggcagga aggaaatggg 1620

cggggagggc cttcgtgcgt cgccgcgccg ccgtcccctt ctccctctcc agcctcgggg 1680

ctgtccgcgg ggggacggct gccttcgggg gggacggggc agggcggggt tcggcttctg 1740

gcgtgtgacc ggcggctcta gagcctctgc taaccatgtt catgccttct tctttttcct 1800

acagctcctg ggcaacgtgc tggttattgt gaccggtgcc accatgtacc ggatgcagct 1860

gctgagctgt atcgccctgt ctctggccct ggtcaccaat tctgaggtgc agctggtgga 1920

atctggcggc ggacttgttc aacctggcgg ctctctgaga ctgagctgtg ccgcttctgg 1980

ctacaccttc accaactacg gcatgaactg ggtccgacag gcccctggca aaggccttga 2040

atgggtcgga tggatcaaca cctacaccgg cgagccaaca tacgccgccg acttcaagcg 2100

gagattcacc ttcagcctgg acaccagcaa gagcaccgcc tacctgcaga tgaacagcct 2160

gagagccgag gacaccgccg tgtactactg cgccaagtat ccccactact acggcagcag 2220

ccactggtac tttgacgtgt ggggacaggg cacactggtc acagtgtcta gcgcctctac 2280

aaagggcccc agcgttttcc cactggctcc tagcagcaag tctaccagcg gaggaacagc 2340

cgctctgggc tgtctggtca aggactactt tcccgagcct gtgaccgtgt cctggaattc 2400

tggcgctctg acaagcggcg tgcacacctt tccagctgtg ctgcaaagca gcggcctgta 2460

ctctctgagc agcgtcgtga cagtgccaag cagctctctg ggcacccaga cctacatctg 2520

caatgtgaac cacaagccta gcaacaccaa ggtggacaag aaggtggaac ccaagagctg 2580
cgacaagacc cacacctgtc ctccatgtcc tgctccagaa ctgctcggcg gaccttccgt 2640
gttcctgttt cctccaaagc ctaaggacac cctgatgatc agcagaaccc ctgaagtgac 2700
ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga tcccgaagtg aagttcaatt ggtacgtgga 2760
cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag gaacagtaca acagcaccta 2820
cagagtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg ctgaacggca aagagtacaa 2880
gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc tcctatcgag aaaaccatca gcaaggccaa 2940

gggccagcct agggaacccc aggtttacac actgcctcca agccgggaag agatgaccaa 3000
gaaccaggtg tccctgacct gcctcgtgaa gggcttctac ccttccgata tcgccgtgga 3060
atgggagagc aatggccagc cagagaacaa ctacaagaca acccctcctg tgctggacag 3120
cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac aagtccagat ggcagcaggg 3180
caacgtgttc agctgcagcg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagtc 3240
tctgagcctg tctcctggca agcggaagag aagaggctct ggcgaaggca gaggcagcct 3300
gcttacatgt ggcgacgtgg aagagaaccc cggacctatg tatagaatgc agctcctgtc 3360

ctgcattgcc ctgagcctgg ctctcgtgac caacagcgac atccagatga cacagagccc 3420
cagcagcctg tctgcctctg tgggagacag agtgaccatc acctgtagcg ccagccagga 3480
catctccaac tacctgaact ggtatcagca aaagcccggc aaggccccta aggtgctgat 3540
ctacttcaca agcagcctgc actccggcgt gcccagcaga ttttctggct ctggcagcgg 3600
caccgacttc accctgacca tatctagcct gcagcctgag gacttcgcca cctactactg 3660
ccagcagtac agcaccgtgc cttggacatt tggccagggc acaaaggtgg aaatcaagcg 3720
gactgtggcc gctcctagcg tgttcatctt tccacctagc gacgagcagc tgaagtctgg 3780

cacagcctct gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc agagaagcca aggtgcagtg 3840
gaaagtggac aatgccctgc agagcggcaa cagccaagag agcgtgacag agcaggactc 3900
caaggatagc acctatagcc tgagcagcac cctgacactg agcaaggccg actacgagaa 3960
gcacaaagtg tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctt tctagccctg tgaccaagag 4020
cttcaaccgg ggcgaatgta tggtgagcaa gggcgaggag ctgttcaccg gggtggtgcc 4080
catcctggtc gagctggacg gcgacgtaaa cggccacaag ttcagcgtgt ccggcgaggg 4140
cgagggcgat gccacctacg gcaagctgac cctgaagttc atctgcacca ccggcaagct 4200

gcccgtgccc tggcccaccc tcgtgaccac cctgacctac ggcgtgcagt gcttcagccg 4260

ctaccccgac cacatgaagc agcacgactt cttcaagtcc gccatgcccg aaggctacgt 4320

ccaggagcgc accatcttct tcaaggacga cggcaactac aagacccgcg ccgaggtgaa 4380

gttcgagggc gacaccctgg tgaaccgcat cgagctgaag ggcatcgact tcaaggagga 4440

cggcaacatc ctggggcaca agctggagta caactacaac agccacaacg tctatatcat 4500

ggccgacaag cagaagaacg gcatcaaggt gaacttcaag atccgccaca acatcgagga 4560

cggcagcgtg cagctcgccg accactacca gcagaacacc cccatcggcg acggccccgt 4620

gctgctgccc gacaaccact acctgagcac ccagtccgcc ctgagcaaag accccaacga 4680

gaagcgcgat cacatggtcc tgctggagtt cgtgaccgcc gccgggatca ctctcggcat 4740

ggacgagctg tacaagtaag agctcgctga tcagcctcga ctgtgccttc tagttgccag 4800

ccatctgttg tttgcccctc ccccgtgcct tccttgaccc tggaaggtgc cactcccact 4860

gtcctttcct aataaaatga ggaaattgca tcgcattgtc tgagtaggtg tcattctatt 4920

ctgggggggtg gggtggggca ggacagcaag ggggaggatt gggaagacaa tagcaggcat 4980

gctggggatg cggtgggctc tatggaagct tgaattcagc tgacgtgcct cggaccgcta 5040

ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc 5100

cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg 5160

agcgcgcag 5169

<210> 108

<211> 1419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 108

atgtaccgga tgcagctgct gagctgtatc gccctgtctc tggccctggt caccaattct 60

gaggtgcagc tggtggaatc tggcggcgga cttgttcaac ctggcggctc tctgagactg 120

agctgtgccg cttctggcta caccttcacc aactacggca tgaactgggt ccgacaggcc 180

cctggcaaag gccttgaatg ggtcggatgg atcaacacct acaccggcga gccaacatac 240

gccgccgact tcaagcggag attcaccttc agcctggaca ccagcaagag caccgcctac 300

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagtatccc 360

cactactacg gcagcagcca ctggtacttt gacgtgtggg gacagggcac actggtcaca 420

gtgtctagcg cctctacaaa gggccccagc gttttcccac tggctcctag cagcaagtct 480

accagcggag gaacagccgc tctgggctgt ctggtcaagg actactttcc cgagcctgtg 540

accgtgtcct ggaattctgg cgctctgaca agcggcgtgc acacctttcc agctgtgctg 600

caaagcagcg gcctgtactc tctgagcagc gtcgtgacag tgccaagcag ctctctgggc 660

acccagacct acatctgcaa tgtgaaccac aagcctagca acaccaaggt ggacaagaag 720

gtggaaccca agagctgcga caagacccac acctgtcctc catgtcctgc tccagaactg 780

ctcggcggac cttccgtgtt cctgtttcct ccaaagccta aggacaccct gatgatcagc 840

agaacccctg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggatcc cgaagtgaag 900

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 960

cagtacaaca gcacctacag agtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg 1020

aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgctcc tatcgagaaa 1080

accatcagca aggccaaggg ccagcctagg gaaccccagg tttacacact gcctccaagc 1140

cgggaagaga tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgcc tcgtgaaggg cttctaccct 1200

tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaat ggccagccag agaacaacta caagacaacc 1260

cctcctgtgc tggacagcga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac agtggacaag 1320

tccagatggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1380

cactacaccc agaagtctct gagcctgtct cctggcaag 1419

<210> 109

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 109

gacatccaga tgacacagag ccccagcagc ctgtctgcct ctgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta gcgccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatca gcaaaagccc 120

ggcaaggccc ctaaggtgct gatctacttc acaagcagcc tgcactccgg cgtgcccagc 180

agattttctg gctctggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatatctag cctgcagcct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaccg tgccttggac atttggccag 300

ggcacaaagg tggaaatcaa gcggactgtg gccgctccta gcgtgttcat ctttccacct 360

agcgacgagc agctgaagtc tggcacagcc tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cccagagaag ccaaggtgca gtggaaagtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccaa 480

gagagcgtga cagagcagga ctccaaggat agcacctata gcctgagcag caccctgaca 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaaa gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctttctagcc ctgtgaccaa gagcttcaac cggggcgaat gt 642

<210> 110

<211> 678

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 110

gacaagaccc acacctgtcc tccatgtcct gctccagaac tgctcggcgg accttccgtg 60

ttcctgtttc ctccaaagcc taaggacacc ctgatgatca gcagaacccc tgaagtgacc 120

tgcgtggtgg tggatgtgtc ccacgaggat cccgaagtga agttcaattg gtacgtggac 180

ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cctagagagg aacagtacaa cagcacctac 240

agagtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggattggc tgaacggcaa agagtacaag 300

tgcaaggtgt ccaacaaggc cctgcctgct cctatcgaga aaaccatcag caaggccaag 360

ggccagccta gggaacccca ggtttacaca ctgcctccaa gccgggaaga gatgaccaag 420

aaccaggtgt ccctgacctg cctcgtgaag ggcttctacc cttccgatat cgccgtggaa 480

tgggagagca atggccagcc agagaacaac tacaagacaa cccctcctgt gctggacagc 540

gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg acagtggaca agtccagatg gcagcagggc 600

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtct 660

ctgagcctgt ctcctggc 678

<210> 111

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 111

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

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

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

<210> 112

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 112

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser
20 25 30

Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile
35 40 45

Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe
50 55 60

Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser
65 70 75 80

Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu
85 90 95

Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr
100 105 110

Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro
115 120 125

Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys
130 135 140

Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr
145 150 155 160

Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys
165 170 175

Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile
180 185 190

Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser

195 200 205

Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu

210 215 220

Lys

225

<210> 113

<211> 736

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (168)..(168)

<223> /replace="R"

<220><

221> VARIANT

<222> (204)..(204)

<223> /replace="S"

<220><221> VARIANT

<222> (266)..(266)

<223> /replace="G"

<220><221> VARIANT

<222> (311)..(311)

<223> /replace="K"

<220><221> VARIANT

<222> (411)..(411)

<223> /replace="Q"

<220><221> VARIANT

<222> (460)..(460)

<223> /replace="E"

<220><221> VARIANT

<222> (493)..(493)

<223> /replace="T"

<220><221> VARIANT

<222> (562)..(562)

<223> /replace="N"

<220><221> VARIANT

<222> (576)..(576)

<223> /replace="E"

<220><221> VARIANT

<222> (587)..(587)

<223> /replace="A"

<220><221> VARIANT

<222> (609)..(609)

<223> /replace="D"

<220><221> SITE

<222> (1)..(736)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 113

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

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

Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175
Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
180 185 190
Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Asn Thr Met Ala Ala Gly Gly Gly
195 200 205
Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240
Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255
Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Thr Asn Asp Asn Thr
260 265 270
Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe
275 280 285

His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn
290 295 300
Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln
305 310 315 320
Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn
325 330 335
Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro
340 345 350

Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala

355 360 365

Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly

370 375 380

Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro

385 390 395 400

Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr Thr Phe

405 410 415

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

420 425 430

Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg

435 440 445

Thr Gln Thr Thr Ser Gly Thr Ala Gly Asn Arg Thr Leu Gln Phe Ser

450 455 460

Gln Ala Gly Pro Ser Ser Met Ala Asn Gln Ala Lys Asn Trp Leu Pro

465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ala Asn Gln Asn

485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn

500 505 510

Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Thr His Lys

515 520 525

Asp Asp Glu Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly

530 535 540

Lys Gln Gly Ala Gly Asn Ser Asn Val Asp Leu Asp Asn Val Met Ile

545 550 555 560

Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln

565 570 575

Tyr Gly Thr Val Ala Thr Asn Leu Gln Ser Ser Asn Thr Ala Pro Ala

580 585 590

Thr Gly Thr Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln

595 600 605

Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620
Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640
Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655
Asn Pro Pro Thr Thr Phe Ser Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685
Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700
Tyr Asn Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asp Thr Asn Gly Val
705 710 715 720
Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 114
<211> 736
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 114
Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

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

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

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

Trp Gly Phe Arg Pro Lys Lys Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln

305 310 315 320

Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn

325 330 335

Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro

340 345 350

Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala

355 360 365

Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly

370 375 380

Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro

385 390 395 400

Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Thr Phe

405 410 415

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

420 425 430

Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg

435 440 445

Thr Gln Thr Thr Ser Gly Thr Ala Gly Asn Arg Thr Leu Gln Phe Ser

450 455 460

Gln Ala Gly Pro Ser Ser Met Ala Asn Gln Ala Lys Asn Trp Leu Pro

465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Thr Asn Gln Asn

485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn

500 505 510

Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Thr His Lys

515 520 525

Asp Asp Glu Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly

530 535 540

Lys Gln Gly Ala Gly Asn Ser Asn Val Asp Leu Asp Asn Val Met Ile

545 550 555 560

Thr Asn Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Glu
565 570 575
Tyr Gly Thr Val Ala Thr Asn Leu Gln Ser Ala Asn Thr Ala Pro Ala
580 585 590
Thr Gly Thr Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605
Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640
Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655
Asn Pro Pro Thr Thr Phe Ser Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670
Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700
Tyr Asn Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asp Thr Asn Gly Val
705 710 715 720
Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 115
<211> 8
<212> PRT
<213> Unknown
<220><221> source
<223> /note="Description of Unknown:
2A peptide motif sequence"

<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any amino acid

<400> 115

Asp Xaa Glu Xaa Asn Pro Gly Pro

1 5

<210> 116

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 116

aaataaaata cgaaatg 17

<210> 117

<211> 5000

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(5000)

<223> /note="This sequence may encompass 50-5000 nucleotides"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 117

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2220

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2280

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2340

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2400

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2460

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2520

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2580

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2640

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2700

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2760

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2820

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2880

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2940

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3000

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3060

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5000