(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0008243
(43) 공개일자 2023년01월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/20 (2006.01) *A61K 38/17* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/20 (2013.01)
A61K 38/177 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7045735(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년05월18일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2018-7036733
원출원일자(국제) 2017년05월18일
심사청구일자 2020년05월18일
(85) 번역문제출일자 2022년12월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/033395
(87) 국제공개번호 WO 2017/201325
국제공개일자 2017년11월23일
(30) 우선권주장
62/338,506 2016년05월18일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
모더나티엑스, 인크.
미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 테크놀로지 스퀘어 200
(72) 발명자
프레데릭, 조슈아
미국 02129 매사추세츠주 찰스타운 마뉴먼트 애비뉴 53
휴이트, 수잔나
미국 02130 매사추세츠주 자메이카 플레인 폴 고어 스트리트 100 넘버3
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

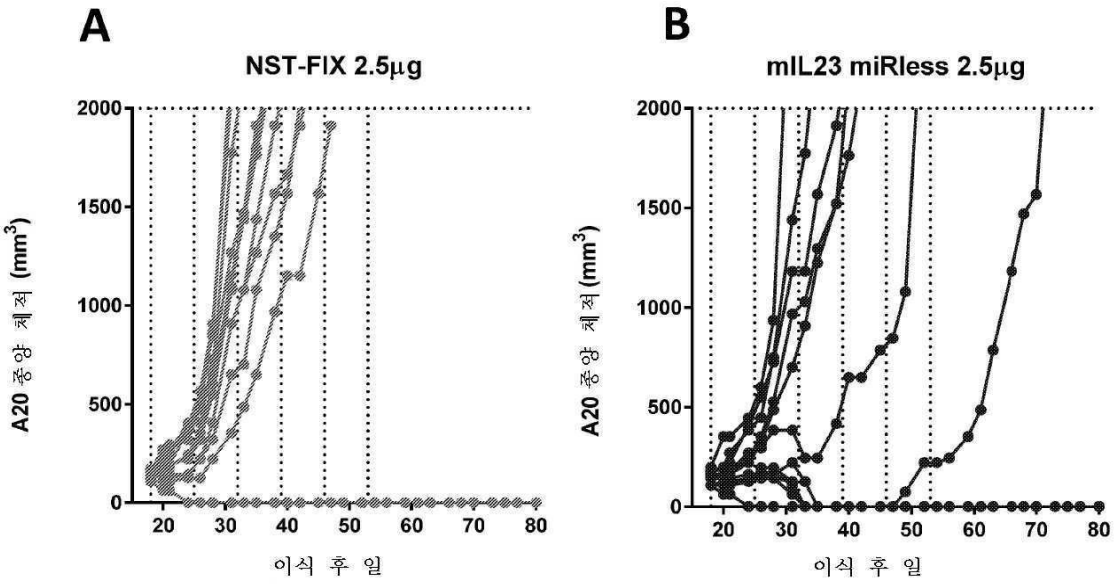
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **면역 조정 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA의 조합물 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 개시내용은 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드(예를 들어, 인터류킨 23(IL-23) 폴리펩타이드 또는 인터류킨 36 γ(IL-36-감마) 폴리펩타이드), 및 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드(예를 들어, OX40L 폴리펩타이드)를 암호화하는 면역조정 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)의 조합물의 조성물, 이의 제조 방법 및 생산, 및 이의 치료 용도에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)

(72) 발명자
바이, 에일린
미국 02458 매사추세츠주 뉴턴 팩스턴 스트리트 63
호그, 스티븐
미국 02446 매사추세츠주 브루클라인 서밋 애비뉴 66
프레슨야크, 블라디미르
미국 02141 매사추세츠주 케임브리지 웹스터 애비뉴 123 넘버3
맥페이든, 이안
미국 02174 매사추세츠주 알링턴 애머스트 스트리트 11
베네나토, 케리
미국 01776 매사추세츠주 서드버리 링컨 로드 415
쿠마라신게, 엘라라헤와게 사트야지트
미국 01451 매사추세츠주 하버드 리틀턴 로드 15 4비

(30) 우선권주장
62/338,496 2016년05월18일 미국(US)
62/338,483 2016년05월18일 미국(US)
62/338,467 2016년05월18일 미국(US)
62/404,173 2016년10월04일 미국(US)
62/404,175 2016년10월04일 미국(US)
62/415,424 2016년10월31일 미국(US)
62/438,942 2016년12월23일 미국(US)
62/438,945 2016년12월23일 미국(US)
62/443,693 2017년01월07일 미국(US)
62/472,513 2017년03월16일 미국(US)
62/480,400 2017년04월01일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

암의 치료 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2016년 5월 18일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/338,496호; 2016년 5월 18일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/338,506호; 2016년 5월 18일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/338,467호; 2016년 5월 18일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/338,483호; 2016년 10월 4일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/404,173호; 2016년 10월 4일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/404,175호; 2016년 10월 31일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/415,424호; 2016년 12월 23일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/438,945호; 2016년 12월 23일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/438,942호; 2017년 1월 7일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/443,693호; 2017년 3월 16일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/472,513호 및 2017년 4월 1일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/480,400호의 이익을 주장한다. 상기에 언급된 특허 출원의 전문은 본 명세서에 참고로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 암은 신체 내에서의 비제어된 세포 분열 및 성장을 특징으로 하는 질환이다. 미국에서, 대략적으로 전체 여성의 1/3 및 전체 남성의 1/2이 그들의 생애에서 암을 경험할 것이다. 표준 치료, 예컨대, 현재 사용되는 화학요법 및 방사선요법에 의해서 초래된 바람직하지 않은 결과로 인해서, 질환-관련 펩타이드의 조작을 위한 유전자 요법 및 이의 기능은 질환, 진단, 치료 및 관리에 대한 보다 표적화된 접근법을 제공한다. 그러나, 유전자 요법은 게놈 내의 무작위 위치에서의 유전자의 혼입으로 인해서 바람직하지 않은 면역 반응 및 안정성 문제를 비롯한 다수의 도전을 갖는다. 따라서, 종양을 치료하기 위한 개선된 치료적 접근법이 필요하다.

발명의 내용

[0004] 본 개시내용은 암의 치료를 위한 mRNA 치료제를 제공한다. 본 개시내용의 mRNA 치료제는 암의 치료에 특히 양호하게 적합한데, 그 이유는 이 기술이 면역 조정 폴리펩타이드(예를 들어, 면역-종양학("IO")에 유용한 면역 반응 자극제, 공동 자극 인자, 면역관문 저해제 등을 비롯한 종양학-관련 폴리펩타이드)를 암호화하는 mRNA의 세포내 전달, 그 다음 표적 세포 내에서, 예를 들어, 종양 내의 표적 세포 내에서 기능성 단백질의 신생 합성을 제공하기 때문이다. 본 개시내용은 (1) 원치않는 면역 활성화(예를 들어, 외부 핵산의 *생체내* 도입과 연관된 선천적 면역 반응)을 최소화시키도록 그리고 (2) mRNA의 단백질로의 번역 효율을 최적화하도록 변형된 뉴클레오타이드를 갖는 치료 mRNA를 특징으로 한다. 본 개시내용의 예시적인 양상은 선천적 면역 반응을 감소시키기 위한 뉴클레오타이드 변형, 및 단백질 발현을 향상시키기 위한 면역 조정 폴리펩타이드를 암호화하는, 특히, 치료 mRNA의 오픈 리딩 프레임(ORF) 내에서의 서열 최적화의 조합을 갖는 치료 mRNA를 특징으로 한다.

[0005] 다른 양상에서, 본 개시내용의 mRNA 치료 기술은 지질 나노입자(LNP) 전달 시스템을 통해서 면역 조정(예를 들어, 종양학-관련) 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA(들)를 전달하는 것을 특징으로 한다. 예시적인 실시형태에서, 본 개시내용의 mRNA 치료 기술은 지질 나노입자(LNP) 전달 시스템을 통해서 면역 조정 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA(들)를 종양 내로 전달하는 것을 특징으로 한다. 본 개시내용은 또한 면역 조정(예를 들어, 종양학-관련) 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA(들)와 조합되어, *생체내로* 투여되는 경우, 개선된 특성, 예를 들어, 세포 흡수, 세포내 수송 및/또는 엔도솜 방출 또는 엔도솜 탈출을 갖는 신규 이온화 가능한 지질-기반 LNP를 특징으로 한다. 본 개시내용의 LNP 제형은 또한 LNP의 *생체내* 투여와 연관된 감소된 면역원성을 나타낸다.

[0006] 따라서, 본 개시내용은 암을 치료하기 위한 방법 및 조성물, 특히, 면역치료 방법 및 조성물을 특징으로 한다.

일부 양상에서, 본 개시내용은 제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드 및 제2의 상이한 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드를 암호화하는 2종 이상의 면역 조정(예를 들어, 종양학-관련) 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및 임의로, 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및, 임의로, 면역관문 저해제 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 또는 면역관문 저해제 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드를 특징으로 하는 병용 요법을 사용하여 암을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 특징으로 한다. 일부 양상에서, 본 개시내용은 인터류킨-23(IL-23) 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 인터류킨-36 감마(IL-36 감마) 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 임의로, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 면역조정 조성물을 제공한다. 다른 양상에서, 본 개시내용은 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 인터류킨 18(IL-18) 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 임의로, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 면역조정 조성물을 제공한다.

[0007] 본 개시내용의 다른 양상은 IL-36 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA와 조합하여 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 mRNA로의 치료를 특징으로 한다. 본 개시내용의 다른 양상은 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA와 조합하여 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA로의 치료를 특징으로 한다. 본 개시내용의 추가의 다른 양상은 추가 치료제, 예컨대, 면역관문 저해제 폴리펩타이드(예를 들어, 항-PD-1 항체, 항-PDL-1 항체, 항-CTLA4, 또는 이들의 조합물)와 조합하여 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA로의 치료를 특징으로 한다. 예시적인 양상은 지질 나노입자-(LNP-) 캡슐화된 mRNA로의 치료를 특징으로 한다. 예시적인 양상은 이온화 가능한 아미노 지질-기반 LNP 중의 mRNA의 종양내 투여를 특징으로 한다.

[0008] 일부 양상에서, 본 개시내용은 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드를 투여함으로써 종양의 크기를 감소 또는 줄이거나 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 줄이는 방법 또는 종양 성장을 저해하는 방법을 제공하며, 여기서 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드는 제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드(예를 들어, IL-23 폴리펩타이드)를 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드 및 (제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드와는 상이한) 제2 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드, 예를 들어, IL-36 감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드 및 임의로, 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드(예를 들어, OX40L 폴리펩타이드)를 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드로부터 선택된다.

[0009] 일 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드는 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하고/포함하거나, 제2 폴리뉴클레오타이드는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하고/포함하거나 제3 폴리뉴클레오타이드는 제3 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드는 슈도우리딘, N1-메틸슈도우리딘, 5-메틸사이토신, 5-메톡시우리딘, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0010] 일 양상에서, 본 개시내용은 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 적어도 2종의 mRNA)를 포함하는 조성물, 예를 들어, 면역조정 조성물을 제공하며, 여기서 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0011] (i) 제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드를 암호화하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드 및 (제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드와는 상이한) 제2 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드를 암호화하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드("이중물");

[0012] (ii) 제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드를 암호화하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드, (제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드와는 상이한) 제2 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드를 암호화하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드, 및 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드를 암호화하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드("삼중물").

[0013] 일부 양상에서, 조성물은 적어도 1종의 면역관문 저해제 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함한다. 일부 양상에서, 조성물은 또 다른 암 요법, 예컨대, 면역관문 저해제 폴리펩타이드(예를 들어, 항-PD-1 항체, 항-PDL-1 항체, 항-CTLA4 항체, 또는 이들의 조합물)를 포함하는 폴리펩타이드와 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.

[0014] 일 양상에서, 조성물은 제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드를 암호화하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA) 및 (제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드와는 상이한) 제2 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드를 암호화하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)를 포함하며, 여기서 제1 면역 반응 프라이

머 폴리펩타이드 및 제2 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 활성을 갖는다:

[0015] (a) 수지상 세포를 프라이밍함;

[0016] (b) 수지상 세포 성숙을 촉진시킴;

[0017] (c) 항원 제시 세포 사이토카인 및/또는 케모카인 생산을 촉진시킴;

[0018] (d) Th17 세포를 확장 또는 유지시킴;

[0019] (e) Th1 및/또는 Th9 분화를 향상시킴; 및

[0020] (f) (a) 내지 (f)의 임의의 조합.

[0021] 일 양상에서, 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 IL-12 패밀리 구성원이다. 일 실시형태에서, IL-12 패밀리 구성원은 IL-12, IL-23, IL-12p40 소단위, IL-23p19 소단위, IL-27, IL-35, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩타이드이다. 일 실시형태에서, 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 IL-23이다. 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드는 서열번호 1, 서열번호 5 또는 서열번호 140의 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드는 서열번호 141 또는 142에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된다.

[0022] 다른 양상에서, 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 IL-1 패밀리 구성원이다. 일 실시형태에서, IL-1 패밀리 구성원은 IL-1α, IL-1β, IL-1Ra, IL-18, IL-33, IL-36Ra, IL-36α, IL-36β, IL-36γ, IL-37, IL-38, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩타이드이다. 일 실시형태에서, 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드이다. 일 실시형태에서, 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드이다. 일 실시형태에서, IL-36-감마 폴리펩타이드는 서열번호 16에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, IL-36-감마 폴리펩타이드는 서열번호 143 또는 144에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된다. 일 실시형태에서, 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 IL-18이다. 일 실시형태에서, IL-18 폴리펩타이드는 서열번호 147, 149, 151 또는 153에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, IL-18 폴리펩타이드는 서열번호 148 및 155 내지 162로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된다.

[0023] 일 양상에서 본 개시내용은 제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드 및 제2 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드를 암호화하는 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 2종의 mRNA)를 포함하는 조성물(예를 들어, 면역 조정 조성물)을 제공하며, 여기서 제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 IL-12 패밀리 구성원이고, 제2 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 IL-1 패밀리 구성원이다. 일 실시형태에서, 제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 IL-23 폴리펩타이드이고, 제2 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드이다. 일 실시형태에서, 제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 IL-23 폴리펩타이드이고, 제2 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 IL-18 폴리펩타이드이다.

[0024] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드를 암호화하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드, (제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드와는 상이한) 제2 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드를 암호화하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드, 및 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드를 암호화하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드를 암호화하는 적어도 3종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 3종의 mRNA)를 포함하는 조성물(예를 들어, 면역 조정 조성물)을 제공한다. 일부 양상에서, 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 활성을 갖는다:

[0025] (a) T 세포 증식, T 세포 생존, T 세포 모집, 또는 이들의 조합을 활성화, 자극, 촉진 또는 향상시킴; 및

[0026] (b) NK 세포 증식, NK 세포 생존, NK 세포 모집, 또는 이들의 조합을 활성화, 자극, 촉진 또는 향상시킴.

[0027] 일부 양상에서, 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 활성을 갖는다:

[0028] (c) T 세포 확장 및/또는 기능을 촉진 또는 향상시킴;

[0029] (d) Th1, Th2 및/또는 Th9 세포 발달을 촉진 또는 향상시킴;

[0030] (e) Treg 발달 및/또는 활성을 저해 또는 억제함;

[0031] (f) 기억 세포의 발달 및/또는 활성을 촉진 또는 향상시킴; 및

[0032] (g) (c) 내지 (f)의 조합.

[0033] 일 실시형태에서, 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드는 OX40L, CD80, IL-15, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드는 OX40L, CD80, IL-15, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드는 OX40L이다. 일 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드는 서열번호 21에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드는 서열번호 145 또는 146에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된다.

[0034] 일 양상에서, 본 개시내용은 제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드, 제2 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드 및 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드를 암호화하는 적어도 3종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 3종의 mRNA)를 포함하는 조성물(예를 들어, 면역 조정 조성물)을 제공하며, 여기서 제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 IL-23 폴리펩타이드이고, 제2 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 IL-18 폴리펩타이드이고, 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드는 OX-40L이다. 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드, 제2 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드 및 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드를 암호화하는 적어도 3종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 3종의 mRNA)를 포함하는 조성물(예를 들어, 면역조정 조성물)을 제공하며, 여기서 제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 IL-23 폴리펩타이드이고, 제2 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드이고, 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드는 OX-40L이다. 다른 실시형태에서, 조성물은 면역관문 저해제 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)를 추가로 포함한다.

[0035] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 종양의 크기를 감소시키거나 또는 종양의 성장을 저해하기 위한 조성물을 제공하며, 이 조성물은 적어도 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 2종의 mRNA)를 포함하며, 여기서 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0036] (i) IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드;

[0037] (ii) IL-36감마 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드;

[0038] (iii) IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드;

[0039] (iv) OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드;

[0040] (v) CD80 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및

[0041] (vi) 항-CTLA4 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및

[0042] (vii) 이들의 조합물.

[0043] 일 실시형태에서, 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0044] (i) IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드;

[0045] (ii) IL-36감마 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드;

[0046] (iii) IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드;

[0047] (iv) OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및

[0048] (v) 이들의 조합물.

[0049] 추가의 또 다른 실시형태에서, 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0050] (i) IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드;

[0051] (ii) IL-36감마 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드;

[0052] (iii) OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및

[0053] (iv) 이들의 조합물.

[0054] 또 다른 실시형태에서, 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0055] (i) IL23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 IL36감마 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드;

[0056] (ii) IL23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드;

[0057] (iii) IL36감마 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드;

[0058] (iv) IL23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 IL18 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드;

[0059] (v) IL36감마 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 IL18 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및

[0060] (vi) IL18 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0061] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 종양의 크기를 감소시키거나 또는 종양의 성장을 저해하기 위한 조성물을 제공하며, 이 조성물은 적어도 제1 폴리펩타이드, 제2 폴리펩타이드 및 제3 폴리펩타이드를 암호화하는 적어도 3종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 3종의 mRNA)를 포함하며, 여기서 적어도 3종의 폴리뉴클레오타이드는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0062] (i) IL23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, IL36감마 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및

[0063] (ii) IL23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 IL18 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0064] 일부 양상에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 하기를 포함한다: (i) IL-12p40 폴리펩타이드; (ii) IL-23p19 폴리펩타이드; 또는 (iii) IL-12p40 폴리펩타이드 및 IL-23p19 폴리펩타이드 둘 모두. 일 양상에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 IL-12p40 폴리펩타이드, IL-23p19 폴리펩타이드 및 IL-12p40 폴리펩타이드 와 IL-23p19 폴리펩타이드 사이에 작동 가능하게 위치된 링커를 포함한다. 일 양상에서, 링커는 서열번호 136 내지 139 중 임의의 것에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는, Gly/Ser 링커(예를 들어, G4S)이다. 일 양상에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 140에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 다른 양상에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 141에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0065] 일부 양상에서, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 이종 유래 신호 서열을 포함한다. 일 양상에서, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 147, 149, 151 또는 153에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일 양상에서, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 148 및 155 내지 162로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0066] 일부 양상에서, IL-36감마 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 이종 유래 신호 서열을 포함한다. 일 양상에서, IL36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 16에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일 양상에서, IL-36감마 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 143에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0067] 일 양상에서, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 21에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 145에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0068] 일 양상에서, 본 개시내용은 예를 들어, 종양의 크기를 감소시키거나 또는 종양의 성장을 저해하기 위한 조성물을 제공하며, 이 조성물은 적어도 제1, 제2 및 제3 폴리펩타이드를 암호화하는 적어도 3종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 3종의 mRNA)를 포함하고, 여기서 적어도 3종의 폴리뉴클레오타이드는 OX40L을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 IL-36감마를 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 제1, 제2 및 제3 폴리뉴클레오타이드 각각은 대략 1:1:2의 질량비로 조

성물 중에 존재한다. 일 실시형태에서, 각각 OX40L 및 IL-23을 암호화하는 제1 및 제2 폴리뉴클레오타이드는 대략 동일한 질량의 양으로 조성물 중에 존재하고, IL-36감마를 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드는 제1 및 제3 폴리뉴클레오타이드보다 더 높은 질량의 양으로 조성물 중에 존재한다. 조성물에 대한 추가적인 질량비는 본 명세서에 개시되어 있다.

[0069] 본 개시내용의 다른 양상은 상기 또는 관련 조성물 중 임의의 것을 포함하는 지질 나노입자에 관한 것이다. 일부 양상에서, 지질 나노입자는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 제형화된다. 일부 양상에서, 지질 나노입자는 종양내 투여(iTu)를 위해서 제형화된다.

[0070] 일 양상에서 본 개시내용은 인간 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(여기서 폴리뉴클레오타이드는 인간 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 ORF를 포함함); 인간 IL23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(여기서 폴리뉴클레오타이드는 인간 IL-23p19 폴리펩타이드에 작동 가능하게 연결된 인간 IL-12p40 폴리펩타이드를 암호화하는 ORF를 포함함); 및 인간 IL-36 감마 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(여기서 폴리뉴클레오타이드는 인간 IL-36 감마 폴리펩타이드를 암호화하는 ORF를 포함함)를 포함하는 지질 나노입자를 제공한다.

[0071] 일부 양상에서, 인간 IL-12p40 폴리펩타이드는 펩타이드 링커에 의해서 인간 IL-23p19 폴리펩타이드에 작동 가능하게 연결된다. 일부 양상에서, IL-12p40 폴리펩타이드는 IL-23p19 폴리펩타이드의 5' 말단 또는 링커(예를 들어, 펩타이드 링커)에 위치된다. 다른 양상에서, IL-12p40 폴리펩타이드는 IL-23p19 폴리펩타이드의 5' 말단 또는 링커(예를 들어, 펩타이드 링커)에 위치된다. 일부 양상에서, 링커는 펩타이드 링커, 예를 들어, Gly/Ser 링커(예를 들어, G6S)이다. 일부 양상에서, Gly/Ser 링커는 (GnS)m을 포함하며, 식 중 n은 1, 2 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 또는 20이고, m은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 또는 20이다. 일부 양상에서, Gly/Ser 링커는 (GnS)m을 포함하며, 식 중 n은 6이고, m은 1(즉, G6S)이다.

[0072] 관련 양상에서, 인간 IL23 폴리펩타이드를 암호화하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 또는 인간 IL-36 감마 폴리펩타이드를 암호화하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 신호 펩타이드를 추가로 포함한다. 일부 양상에서, 신호 펩타이드는 이종 유래 신호 펩타이드, 예를 들어, 인간 면역글로불린 카파 경쇄 가변 영역, hIGVK4로 유래된 신호 펩타이드이다.

[0073] 일부 양상에서, 인간 OX40L 폴리펩타이드는 서열번호 21에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 인간 IL-12p40 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 인간 IL-23p19 폴리펩타이드는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 인간 IL-36 감마 폴리펩타이드는 서열번호 16에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0074] 일부 양상에서, 본 개시내용은 하나 이상의 마이크로RNA(miRNA) 결합 부위를 추가로 포함하는 상기 또는 관련 폴리뉴클레오타이드 중 임의의 것을 제공한다. 일부 양상에서, miRNA 결합 부위는 miR-122 결합 부위(예를 들어, miR-122-3p 결합 부위, miR-122-5p 결합 부위 또는 둘 모두)이다. 일부 실시형태에서, miR 결합 부위는 적어도 하나의 miR-122-5p 결합 부위이다. 일부 실시형태에서 폴리뉴클레오타이드는 적어도 하나의 miR-122-5p 결합 부위를 포함하는 3' UTR을 포함한다. 일부 양상에서, miR-122-5p 결합 부위는 서열번호 26에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 120에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 3' UTR을 포함한다. 일 양상에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 27에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 5' UTR을 포함한다.

[0075] 다른 양상에서, 본 개시내용은 개체에서 암을 치료하거나 또는 암의 진행을 지연시키기 위한 의약의 제조에서의 본 명세서에 기술된 바와 같은 상기 또는 상기한 조성물 또는 지질 나노입자 중 임의의 것의 용도를 제공하며, 여기서 의약은 이러한 조성물 또는 지질 나노입자 및 임의적인 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하고, 여기서 치료는 면역관문 저해제 폴리펩타이드(예를 들어, 항-PD-1 항체, 항-PDL-1 항체, 항-CTLA4 항체, 또는 이들의 조합물), 및 임의적인 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물과 조합하여 의약을 투여하는 단계를 포함한다.

[0076] 일부 양상에서, 본 개시내용은 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA) 조성물 또는 본 명세서에 개시된 바와 같은 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA) 및 임의적인 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 지질 나노입자를 포함하는 용기, 및 개체에서 암을 치료하거나 또는 암의 진행을 지연시키기 위해서 지질 나노입자 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것에 대한 지시서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 양상에서, 상기 패키지 삽입물은 개체에서 암을 치료하거나 또는 암의 진행을 지연시키기 위해서 면역관문 저해제

폴리펩타이드 및 임의적인 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물과 조합하여 약제학적 조성물을 투여하는 것에 대한 지시서를 추가로 포함한다.

[0077] 추가의 다른 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기술된 바와 같은 상기 또는 상기한 조성물 또는 지질 나노입자 중 임의의 것 및 임의적인 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 의약, 및 개체에서 암을 치료하거나 또는 암의 진행을 지연시키기 위해서 의약을 단독으로 또는 면역관문 저해제 폴리펩타이드(예를 들어, 항-PD-1 항체, 항-PDL-1 항체, 항-CTLA4 항체, 또는 이들의 조합물), 및 임의적인 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물과 조합하여 투여하는 것에 대한 지시서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 양상에서, 키트는 개체에서 암을 치료하거나 또는 암의 진행을 지연시키기 위해서 제1 의약 및 제2 의약을 투여하는 것에 대한 지시서를 포함하는 패키지 삽입물을 추가로 포함한다.

[0078] 본 개시내용의 다른 양상은 개체에서 암을 치료하거나 또는 암의 진행을 지연시키는 데 사용하기 위한 본 명세서에 기술된 바와 같은 상기 또는 상기한 지질 나노입자 중 임의의 것 및 임의적인 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물에 관한 것이며, 여기서 치료는 제2 조성물과 조합하여 지질 나노입자를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제2 조성물은 면역관문 저해제 폴리펩타이드(예를 들어, 항-PD-1 항체, 항-PDL-1 항체, 항-CTLA4 항체, 또는 이들의 조합물), 및 임의적인 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0079] 일부 양상에서, 면역관문 저해제 폴리펩타이드는 PD1, PD-L1, CTLA4, 또는 이들의 조합물을 저해한다. 일 실시형태에서, 면역관문 저해제 폴리펩타이드는 항체 또는 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드이다. 일 실시형태에서, 항체는 CTLA4에 특이적으로 결합하는 항-CTLA4 항체 또는 이의 항원-결합 단편, PD1에 특이적으로 결합하는 항-PD1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, PD-L1에 특이적으로 결합하는 항-PD-L1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 이들의 조합물이다. 일 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙, 아벨루맙 또는 더발루맙이다. 일 실시형태에서, 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙 또는 이필리무맙이다. 일 실시형태에서, 항-PD1 항체는 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙이다.

[0080] 조성물의 다양한 실시형태에서, 조성물 중의 폴리뉴클레오타이드는 mRNA이고, 여기서 각각의 mRNA는 적어도 하나의 화학적 변형을 포함한다. 일 실시형태에서, 화학적 변형은 슈도우리딘, N1-메틸슈도우리딘, 2-티오우리딘, 4'-티오우리딘, 5-메틸사이토신, 2-티오-1-메틸-1-데아자-슈도우리딘, 2-티오-1-메틸-슈도우리딘, 2-티오-5-아자-우리딘, 2-티오-다이하이드로슈도우리딘, 2-티오-다이하이드로우리딘, 2-티오-슈도우리딘, 4-메톡시-2-티오-슈도우리딘, 4-메톡시-슈도우리딘, 4-티오-1-메틸-슈도우리딘, 4-티오-슈도우리딘, 5-아자-우리딘, 다이하이드로슈도우리딘, 5-메틸우리딘, 5-메틸우리딘, 5-메톡시우리딘, 및 2'-O-메틸 우리딘으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양상에서, mRNA는 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드를 포함하고, 여기서 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드는 슈도우리딘, N1-메틸슈도우리딘, 5-메틸사이토신, 5-메톡시우리딘, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드는 N1-메틸슈도우리딘이다. 일부 양상에서, 폴리뉴클레오타이드는 완전 변형된 N1-메틸슈도우리딘 mRNA이다. 추가 화학적 변형은 본 명세서에 개시되어 있다.

[0081] 조성물의 다양한 실시형태에서, 조성물은 지질 나노입자 담체 중에 제형화된다. 예를 들어, 본 명세서에 기술된 바와 같은, 제1 및 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 임의로 제3 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물은, 조성물 중의 모든 폴리뉴클레오타이드가 동일한 지질 나노입자 담체에 의해서 보유되도록 제형화된다. 일 실시형태에서, 지질 나노입자 담체는 약 20 내지 60%의 이온화 가능한 아미노 지질: 5 내지 25%의 인지질: 25 내지 55%의 스테롤; 및 0.5 내지 15%의 PEG-변형 지질의 몰비를 포함한다. 일 실시형태에서, 이온화 가능한 아미노 지질은 예를 들어, 2,2-다이리놀레일-4-다이메틸아미노에틸-[1,3]-다이옥솔란(DLin-KC2-DMA), 다이리놀레일-메틸-4-다이메틸아미노부티레이트(DLin-MC3-DMA), 및 다이((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(다이메틸아미노)부탄오일)옥시)-헵타데칸다이오에이트(L319)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 이온화 가능한 아미노 지질은 화합물 18이다.

[0082] 다른 양상에서, 지질 나노입자는 약 20 내지 60%의 이온화 가능한 아미노 지질: 5 내지 25%의 인지질: 25 내지 55%의 스테롤; 및 0.5 내지 15%의 PEG-변형 지질의 몰비를 포함한다. 다른 양상에서, 지질 나노입자 담체는 약 20 내지 60%의 화합물 18: 5 내지 25%의 인지질: 25 내지 55%의 콜레스테롤; 및 0.5 내지 15%의 PEG-변형 지질의 몰비를 포함한다. 다른 양상에서, 지질 나노입자 담체는 약 50%의 이온화 가능한 아미노 지질; 약 10%의 인지질: 약 38.5%의 콜레스테롤; 및 약 1.5%의 PEG-변형 지질의 몰비를 포함한다. 다른 양상에서, 지질 나노입자 담체는 약 50%의 화합물 18; 약 10%의 인지질: 약 38.5%의 콜레스테롤; 및 약 1.5%의 PEG-변형 지질의 몰비를 포함한다. 다른 양상에서, 지질 나노입자 담체는 약 49.83%의 이온화 가능한 아미노 지질: 약 9.83%의 인지질:

약 30.33%의 콜레스테롤; 및 약 2.0%의 PEG-변형 지질의 몰비를 포함한다. 다른 양상에서, 지질 나노입자 담체는 약 49.83%의 화합물 18: 약 9.83%의 인지질: 약 30.33%의 콜레스테롤; 및 약 2.0%의 PEG-변형 지질의 몰비를 포함한다.

[0083] 또 다른 양상에서, 본 발명은 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 본 명세서에 기술된 조성물 중 임의의 것을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 조성물은 종양내로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 조성물은 국지적으로(즉, 종양이 성장하는 영역 내에) 투여되고, 예를 들어 조성물은 복강에서 종양을 위해서 복강내로 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 종양은 간세포 암종이다. 또 다른 실시형태에서, 종양은 난소 종양, 결장 종양 또는 파종성 위 종양이다. 치료에 적합한 다른 종양 및 암은 본 명세서에 개시되어 있다.

[0084] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드는 **표 1**에 열거된 서열과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 IL-12p40 소단위를 포함하고, 여기서 아미노산 서열은 IL-23p19 소단위에 결합할 수 있고, IL-23 활성을 갖는 IL-23을 형성할 수 있다. 다른 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드는 **표 1**에 열거된 서열과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 IL-23p19 소단위를 포함하고, 여기서 아미노산 서열은 IL-12p40 소단위에 결합할 수 있고, IL-23 활성을 갖는 IL-23을 형성할 수 있다. 일부 실시형태에서, IL-12p40 소단위 및 IL-23P19 소단위는 단일 폴리펩타이드 쇄 또는 2개의 상이한 쇄 상에 존재한다.

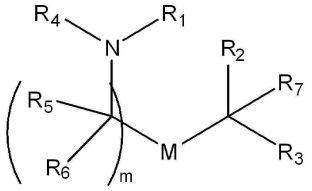
[0085] 일부 실시형태에서, IL-36-감마 폴리펩타이드는 **표 1**에 열거된 서열과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 서열은 IL-36-감마 활성을 갖는다.

[0086] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법은 제3 단백질 또는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 제3 단백질은 OX40L 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드는 **표 1a**에 열거된 서열과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 서열은 OX40L 활성을 갖는다.

[0087] 특정 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 miRNA 결합 부위, 예를 들어, miR-122를 포함하는 핵산 서열, 예를 들어, aacgccauua ucacacuaaa ua(서열번호 23) 또는 uggaguguga caaugguguu ug(서열번호 25)을 추가로 포함한다.

[0088] 제1 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 5' UTR, 3' UTR, 5' 말단 캡, 및/또는 3' 폴리A 테일을 추가로 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 코돈 최적화되거나, *시험관내* 전사되거나, 키메라이거나, 원형이다.

[0089] 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 전달제, 예를 들어, 지질 나노입자와 제형화된다. 다른 실시형태에서, 전달제는 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[0090] 

(I),

[0091] 식 중,

[0092] R_1은 C_{5-30} 알킬, C_{5-20} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0093] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알켄일, $-R^*YR"$, $-YR"$, 및 $-R^*OR"$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고;

[0094] R_4는 C_{3-6} 카보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 식 중, Q는 카보사이클, 헤테로사이클, $-OR$, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, $-CN$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)R$, $-N(OR)S(O)_2R$, $-N(OR)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, $-C(O)N(R)OR$, 및 $-C(R)N(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 독립적으로 선택되고;

[0095] 각각의 R_5는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0096] 각각의 R_6은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0097] M 및 M'는 $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-CH(OH)-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[0098] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0099] R_8은 C_{3-6} 카보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0100] R_9는 H, CN, NO_2, C_{1-6} 알킬, $-OR$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} 알켄일, C_{3-6} 카보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0101] 각각의 R은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0102] 각각의 R'는 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알켄일, $-R^*YR"$, $-YR"$, 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0103] 각각의 R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0104] 각각의 R^*은 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

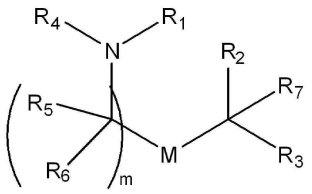
[0105] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카보사이클이고;

[0106] 각각의 X는 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0107] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로부터 선택되되;

[0108] 단 R_4가 $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, 또는 $-CQ(R)_2$인 경우, (i) n이 1, 2, 3, 4 또는 5인 경우 Q는 $-N(R)_2$가 아니거나, 또는 (ii) n이 1 또는 2인 경우 Q는 5, 6, 또는 7-원의 헤테로사이클로알킬이 아니다.

[0109] 다른 실시형태에서, 전달제는 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[0110] 

(I),

[0111] 식 중,

[0112] R_1은 C_{5-20} 알킬, C_{5-20} 알켄일, $-R^*YR"$, $-YR"$, 및 $-R"M'R'$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0113] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알켄일, $-R^*YR"$, $-YR"$, 및 $-R^*OR"$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고;

[0114] R_4는 C_{3-6} 카보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 식 중, Q는 카보사이클, 헤테로사이클, $-OR$, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, $-CN$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, 및 $-C(R)N(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 독립적으로 선택되고;

[0115] 각각의 R_5는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0116] 각각의 R_6은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0117] M 및 M'는 $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-CH(OH)-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S(O)_2-$, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[0118] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0119] 각각의 R은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0120] 각각의 R'는 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알켄일, $-R^*YR"$, $-YR"$, 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0121] 각각의 R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0122] 각각의 R^*은 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

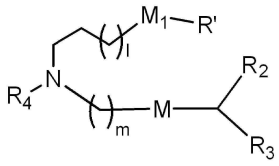
[0123] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카보사이클이고;

[0124] 각각의 X는 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0125] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로부터 선택되되;

[0126] 단 R_4가 $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, 또는 $-CQ(R)_2$인 경우, (i) n이 1, 2, 3, 4 또는 5인 경우 Q는 $-N(R)_2$가 아니거나, 또는 (ii) n이 1 또는 2인 경우 Q는 5, 6, 또는 7-원의 헤테로사이클로알킬이 아니다.

[0127] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (IA) 또는 이의 염 또는 입체이성질체이다:

[0128]  (IA),

[0129] 식 중,

[0130] l은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되고;

[0131] m은 5, 6, 7, 8, 및 9로부터 선택되고;

[0132] M_1은 결합 또는 M'이고;

[0133] R_4는 비치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-(CH_2)_nQ$이고, 식 중, n은 1, 2, 3, 4 또는 5이고, Q는 OH, $-NHC(S)N(R)_2$, 또는 $-NHC(O)N(R)_2$, $-NHC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)R_8$, $-NHC(=NR_9)N(R)_2$, $-NHC(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0134] M 및 M'는 $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S-S-$, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[0135] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, 및 C_{2-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0136] 일부 실시형태에서, m은 5, 7 또는 9이다.

[0137] 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 (IA), 또는 이의 염 또는 입체이성질체이고, 식 중, l은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되고;

[0138] m은 5, 6, 7, 8, 및 9로부터 선택되고;

[0139] M_1은 결합 또는 M'이고;

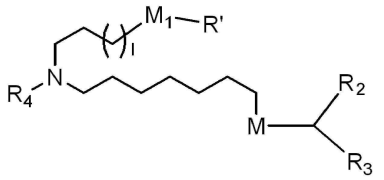
[0140] R_4는 비치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-(CH_2)_nQ$이고, 식 중, n은 1, 2, 3, 4 또는 5이고, Q는 OH, $-NHC(S)N(R)_2$, 또는 $-NHC(O)N(R)_2$이고;

[0141] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[0142] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, 및 C_{2-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0143] 일부 실시형태에서, m은 5, 7 또는 9이다.

[0144] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (II) 또는 이의 염 또는 입체이성질체이다:

[0145]  (II),

[0146] 식 중,

[0147] l은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되고;

[0148] M_1은 결합 또는 M'이고;

[0149] R_4는 비치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-(CH_2)_nQ$이고, 식 중, n은 2, 3, 또는 4이고, Q는 OH, $-NHC(S)N(R)_2$, 또는 $-NHC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)R_8$, $-NHC(=NR_9)N(R)_2$, $-NHC(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0150] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, -S-S-, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[0151] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, 및 C_{2-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0152] 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 (II), 또는 이의 염 또는 입체이성질체이고, 식 중, l은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되고;

[0153] M_1은 결합 또는 M'이고;

[0154] R_4는 비치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-(CH_2)_nQ$이고, 식 중, n은 2, 3, 또는 4이고, Q는 OH, $-NHC(S)N(R)_2$, 또는 $-NHC(O)N(R)_2$이고;

[0155] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[0156] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, 및 C_{2-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0157] 일부 실시형태에서, M_1은 M'이다.

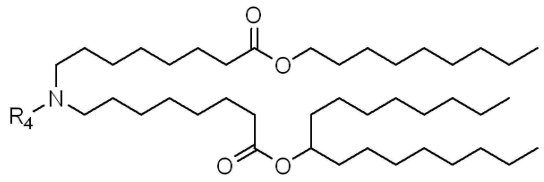
[0158] 일부 실시형태에서, M 및 M'는 독립적으로 -C(O)O- 또는 -OC(O)-이다.

[0159] 일부 실시형태에서, l은 1, 3, 또는 5이다.

[0160] 일부 실시형태에서, 화합물은 화합물 1 내지 화합물 232, 이들의 염 및 입체이성질체, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

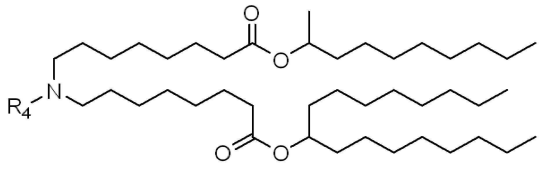
[0161] 일부 실시형태에서, 화합물은 화합물 1 내지 화합물 147, 이들의 염 및 입체이성질체, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0162] 특정 실시형태에서, 전달제는 하기 화학식 (IIa)의 화합물, 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:



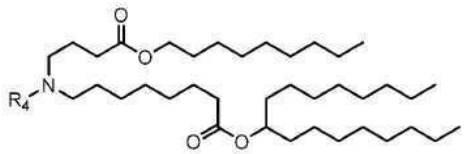
[0163] (IIa).

[0164] 특정 실시형태에서, 전달제는 하기 화학식 (IIb)의 화합물, 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

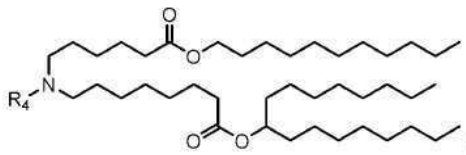


[0165] (IIb).

[0166] 특정 실시형태에서, 전달제는 하기 화학식 (IIc) 또는 (IIe)의 화합물, 또는 들의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:



(IIc),

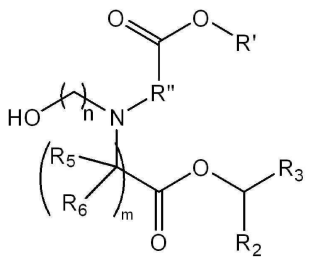


(IIe),

[0167] .

[0168] 일부 실시형태에서, R_4는 본 명세서에 기술된 바와 같다. 일부 실시형태에서, R_4는 $-(CH_2)_nQ$ 및 $-(CH_2)_nCHQR$로부터 선택된다.

[0169] 특정 실시형태에서, 전달제는 하기 화학식 (IId)의 화합물, 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:



[0170] (IId),

[0171] 식 중, n은 2, 3 및 4로부터 선택되고, m, R', R", 및 R_2 내지 R_6은 본 명세서에 기술된 바와 같다. 예를 들어, R_2 및 R_3 각각은 C_{5-14} 알킬 및 C_{5-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0172] 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 (IId), 또는 이의 염 또는 입체이성질체이고, 식 중, R_2 및 R_3은 C_{5-14} 알킬 및 C_{5-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, n은 2, 3, 및 4로부터 선택되고, R', R'', R_5, R_6 및 m은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0173] 일부 실시형태에서, R_2는 C_8 알킬이다.

[0174] 일부 실시형태에서, R_3은 C_5 알킬, C_6 알킬, C_7 알킬, C_8 알킬, 또는 C_9 알킬이다.

[0175] 일부 실시형태에서, m은 5, 7 또는 9이다.

[0176] 일부 실시형태에서, 각각의 R_5는 H이다.

[0177] 일부 실시형태에서, 각각의 R_6은 H이다.

[0178] 다른 실시형태에서, 전달제는 인지질, 구조 지질, PEG 지질, 이온화 가능한 지질, 및/또는 4차 아민 화합물을 추가로 포함한다.

[0179] 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 본 명세서에 개시된 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 본 명세서에 개시된 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 또는 이들의 조합물을 포함하는 조성물을 추가로 포함하고, 여기서 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 개시된 전달제 중에 제형화된다.

[0180] 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 본 명세서에 개시된 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및 본 명세서에 개시된 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 또는 이들의 조합물을 포함하는 조성물을 추가로 포함하고, 여기서 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 제3 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 개시된 전달제 중에 제형화된다.

[0181] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 개시된 조성물 및 본 명세서에 개시된 방법에 따라서 사용하는 것에 대한 지시서를 포함하는 키트를 개시한다.

[0182] 본 개시내용의 방법, 본 개시내용의 조성물, 또는 본 개시내용의 키트의 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 폴리뉴클레오타이드를 투여하는 것은 (i) 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 과립구 수준을 증가시킴; (ii) 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 교차-제시 수지상 세포 수준을 증가시킴; (iii) 역치 수준과 비교할 때 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 비율과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 효과기 대 억제인자 T 세포비의 증가; (iv) 역치 수준과 비교할 때 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 효과기 기억 T 세포 수준의 증가; (v) 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 PDL1 발현 수준의 증가; 또는 (vi) 이들의 조합을 초래한다.

[0183] 본 개시내용은 또한 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 (a) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 인터류킨-23 폴리펩타이드(IL-23)를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 인터류킨-36-감마 폴리펩타이드(IL-36-감마)를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는 (b) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드(OX40L)를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 대상체에게 이중물 또는 삼중물을 투여하는 것은 (i) 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 과립구 수준을 증가시킴; (ii) 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 교차-제시 수지상 세포 수준을 증가시킴; (iii) 역치 수준과 비교할 때 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 비율과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 효과기 대 억

제인자 T 세포비의 증가; (iv) 역치 수준과 비교할 때 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 효과기 기억 T 세포 수준의 증가; (v) 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 PDL1 발현 수준의 증가 ; 또는 (vi) 이들의 조합을 초래한다. 일부 양상에서, 여기서 과립구 수준의 증가는(i) CD45+ 세포의 백분율로서의 과립구, 또는 (ii) 종양 ㎎당 과립구로서 정량된다. 일부 양상에서, 교차-제시 수지상 세포는 CD103+ 세포이다. 일부 양상에서, 교차-제시 수지상 세포 수준의 증가는 (i) 종양 ㎎당 교차-제시 수지상 세포, (ii) 종양 드레이닝 림프절(tumor 드레이닝 림프절: TdLN) 중의 교차-제시 CD103+ 수지상 세포, 또는 (iii) CD45+ 세포의 백분율로서의 교차-제시 CD103+ 수지상 세포로서 정량된다. 일부 양상에서, 효과기 대 억제인자 T 세포비는 CD8:Treg비로서 정량된다. 일부 양상에서, 효과기 기억 T 세포는 CD4+ 및/또는 CD8+ 세포이다. 일부 양상에서, PDL1 발현 수준은 (i) 양성 CD11b+ 세포의 수, 또는 (ii) CD11b+ 세포 중의 PDL1 발현으로서 정량된다.

[0184] 본 개시내용은 또한 과립구 수준을 증가시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 과립구 수준을 증가시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 (a) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는 (b) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 과립구 수준은 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 측정된다. 일부 양상에서, 과립구 수준의 증가는 역치 수준과 비교되는 또는 IL-23을 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드 또는 IL-36-감마를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교되는 (i) CD45+ 세포의 백분율로서의 과립구, 및/또는 (ii) 종양 ㎎당 과립구로서 측정된다.

[0185] 본 개시내용은 또한 교차-제시 수지상 세포 수준을 증가시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 교차-제시 수지상 세포 수준을 증가시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 (a) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는 (b) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 교차-제시 수지상 세포 수준은 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 측정된다. 일부 양상에서, 교차-제시 수지상 세포는 CD103+ 세포이다. 일부 양상에서, 교차-제시 CD103+ 수지상 세포 수준의 증가는 역치 수준과 비교되는 또는 IL-23을 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드, 또는 OX40L을 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교되는 (i) 종양 ㎎당 교차-제시 CD103+ 수지상 세포, (ii) TdLN 중의 교차-제시 CD103+ 수지상 세포, (iii) CD45+ 세포의 백분율로서의 교차-제시 CD103+ 수지상 세포 또는 (iv) 이들의 조합으로서 정량된다.

[0186] 본 개시내용은 또한 효과기 대 억제인자 T 세포비를 증가시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 효과기 대 억제인자 T 세포비를 증가시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 (a) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는 (b) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 효과기 대 억제인자 T 세포비는 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 측정된다. 일부 양상에서, 효과기 대 억제인자 T 세포비는 CD8:Treg비로서 정량된다.

[0187] 본 개시내용은 또한 효과기 기억 T 세포 수준을 증가시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 효과기 기억 T 세포 수준을 증가시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 (a) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는 (b) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴

클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 효과기 기억 T 세포 수준은 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 측정된다. 일부 양상에서, 효과기 기억 T 세포는 CD4+ 및/또는 CD8+ 세포이다. 일부 양상에서, 효과기 기억 T 세포 수준의 증가는 역치 수준과 비교된 또는 OX40L을 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후 수준과 비교된 종양 내의 효과기 기억 T 세포로서 측정된다.

[0188] 본 개시내용은 또한 PDL1 양성 세포 수준을 증가시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 PDL1 양성 세포 수준을 증가시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 (a) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는 (b) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 PDL1 양성 세포 수준은 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 측정된다. 일부 양상에서, PDL1 양성 세포는 CD11b+ 세포이다.

[0189] 본 명세서에 개시된 방법의 일부 양상에서, 대상체로부터 얻은 샘플은 예를 들어, 종양 조직, 종양 침윤물, 혈액, 혈장, 또는 이들의 조합물로부터 선택된다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는, 본 명세서에 개시된 방법에서 측정된 세포(예를 들어, 과립구, 교차-제시 수지상 세포, 효과기 T 세포, 억제인자 T 세포, PDL1 양성 세포 등) 중 임의의 것, 및 이러한 측정치에 대응하는 파라미터(예를 들어, 세포의 절대 또는 상대 수준, 다른 세포에 대한 비, 구체적인 하위유형의 수준, 활성화 수준, 마커의 존재/부재 등)는 과도한 실험 없이 관련 기술 분야에 공지된 방법을 사용하여 이러한 세포가 존재하는 임의의 조직 샘플에서 측정될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0190] 본 명세서에 개시된 방법의 일부 양상에서, 1종 이상의 대조군 샘플은 건강한 대상체 또는 종양을 갖는 대상체로부터 얻은 샘플 또는 샘플들이다. 일부 양상에서, 역치 수준은 미리 결정된 값 또는 1종 이상의 샘플로부터 얻은 값이다.

[0191] 본 개시내용은 또한 종양 질환을 갖는 대상체를 (a) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는 (b) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물로 치료할지의 여부를 결정하는 방법을 제공하며, 이 방법은 역치 수준에 대해서 (1) 이중물 또는 삼중물의 제안된 초기 용량을 투여하는 단계, 및 (2) 이중물 또는 삼중물의 초기 용량의 투여 후에 대상체가 (a) 과립구의 수준, (b) 교차-제시 수지상 세포의 수준, (c) 효과기 대 억제인자 T 세포비, (d) 효과기 기억 T 세포의 수준, (e) PDL1 양성 세포의 수준, (f) PDL1 발현, 또는 (g) 이들의 조합의 증가를 갖는 것으로 결정되면 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.

[0192] 본 개시내용은 또한 종양으로 진단된 대상체를 (a) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는 (b) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물로의 치료를 위한 후보자로서 선택하는 방법을 제공하며, 이 방법은 역치 수준에 대해서 (1) 대상체에게 이중물 또는 삼중물의 초기 용량을 투여하는 단계, 및 (2) 이중물 또는 삼중물의 초기 용량의 투여 후에 대상체가 (a) 과립구의 수준, (b) 교차-제시 수지상 세포의 수준, (c) 효과기 대 억제인자 T 세포비, (d) 효과기 기억 T 세포의 수준, (e) PDL1 양성 세포의 수준, (f) PDL1 발현, 또는 (g) 이들의 조합의 증가를 갖는 것으로 결정되면 대상체를 치료를 위해서 선택하는 단계를 포함한다.

[0193] 본 개시내용은 또한 종양의 치료를 필요로 하는 대상체에서 종양을 치료하기 위한 조성물의 효능을 측정하는 방

법을 제공하며, 여기서 조성물은 (a) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는 (b) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하며; 여기서 이 방법은 대상체로부터 취한 적어도 1종의 샘플에서 (a) 과립구의 수준, (b) 교차-제시 수지상 세포의 수준, (c) 효과기 대 억제인자 T 세포비, (d) 효과기 기억 T 세포의 수준, (e) PDL1 양성 세포의 수준, (f) PDL1 발현, 또는 (g) 이들의 조합을 특정하는 단계를 포함하고, 여기서 역치 수준에 대한 측정치 중 적어도 하나의 증가는 대상체가 이중물 또는 삼중물로의 치료에 반응한다는 것을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0194] **도 1A** 및 **도 1B**는 A20 림프종 동물 모델에서 IL-23 mRNA 단일요법 효능을 나타낸 도면. **도 1A**는 NST-FIX 대조군(2.5㎍의 mRNA)으로의 처리를 나타낸 도면. 완전 반응이 12마리의 대상체 중 1마리(8.3%)에서 관찰되었다. **도 1B**는 mIL-23 miRless(2.5㎍의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. 완전 반응이 12마리의 대상체 중 5마리(41.6%)에서 관찰되었다. 투여 조건: 2.5㎍의 mRNA, 종양내(iTu) 투여, 화합물 18-기반 지질 나노입자 (SM68 LNP). NST-FIX는 음성 대조군 mRNA이다.

도 2A 및 **2B**는 MC38-C 결장암 동물 모델에서 IL-23 mRNA 단일요법 효능을 나타낸 도면. **도 2A**는 NST-OX40L(2.5㎍의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. **도 2B**는 3' UTR에서 miR 결합 부위가 결핍된 mIL-23 mRNA, "miRless"(2.5㎍의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. 완전 반응이 10마리의 대상체 중 4마리(40%)에서 관찰되었다. 부분 반응이 10마리의 대상체 중 2마리(20%)에서 관찰되었다. 투여 조건: 2.5㎍의 mRNA, iTu, 화합물 18-기반 LNP. NST-OX40L는 음성 대조군 mRNA이다.

도 3A 내지 **도 3F**는 IL-36-감마 또는 IL-18 중 어느 하나를 암호화하는 mRNA를 IL-23 mRNA 요법에 첨가하는 것이 MC38-C 결장암 모델에서 효능을 증가시킴을 나타낸 도면. **도 3A**는 IL-23을 암호화하는 mRNA 및 NST-FIX(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. 완전 반응이 10마리의 대상체 중 3마리(30%)에서 관찰되었다. 부분 반응이 10마리의 대상체 중 6마리(60%)에서 관찰되었다. **도 3B**는 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA와 조합하여 IL-23을 암호화하는 mRNA(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. 완전 반응이 10마리의 대상체 중 9마리(90%)에서 관찰되었다. 부분 반응이 10마리의 대상체 중 1마리(10%)에서 관찰되었다. **도 3C**는 IL-18을 암호화하는 mRNA와 조합하여 IL-23을 암호화하는 mRNA(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. 완전 반응이 10마리의 대상체 중 6마리(60%)에서 관찰되었다. 부분 반응이 10마리의 대상체 중 3마리(30%)에서 관찰되었다. **도 3D**는 NST-FIX 대조군(5㎍의 mRNA)으로의 처리를 나타낸 도면. 투여 조건: 2.5㎍의 mRNA 각각의 mRNA (대조군의 경우 5㎍), iTu, 화합물 18-기반 LNP. NST-FIX는 음성 대조군 mRNA이다. **도 3E**, **도 3F**, 및 **도 3G**는 각각 **도 3A**, **도 3B**, 및 **도 3D**에 제공된 동일한 실험에 상응하지만, 90일까지의 실험의 시간 프레임으로 연장된 데이터.

도 4A 내지 도 **4C**는 A20 림프종 모델에서 IL-23 및 IL-36-감마 또는 IL-18 조합 mRNA 요법의 효능을 나타낸 도면. **도 4A**는 IL-23 miRless을 암호화하는 mRNA 및 NST-FIX(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. 완전 반응이 12마리의 대상체 중 8마리(66.6%)에서 관찰되었다. 부분 반응이 12마리의 대상체 중 1마리(8.3%)에서 관찰되었다. **도 4B**는 IL-36-miR-122를 암호화하는 mRNA와 조합하여 IL-23 miRless를 암호화하는 mRNA(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. 완전 반응이 12마리의 대상체 중 10마리(83.3%)에서 관찰되었다. **도 4C**는 IL-23-암호화 "miRless" mRNA 및 IL-18-암호화 "miRless" mRNA(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. 완전 반응이 12마리의 대상체 중 6마리(50%)에서 관찰되었다. **도 4D**는 NST-FIX 대조군(5㎍의 mRNA)으로의 처리를 나타낸 도면. 투여 조건: 2.5㎍의 mRNA 각각의 RNA(대조군의 경우 5㎍), iTu, 화합물 18-기반 LNP. NST-FIX는 음성 대조군 mRNA이다.

도 5A 내지 **도 5C**는 A20 림프종 모델에서 고정된 5㎍ 용량의 mRNA를 사용하는 경우 IL-23을 암호화하는 mRNA 단독보다 우수한 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA와 IL-23을 암호화하는 mRNA의 효능을 미리 나타낸 도면. **도 5A**는 IL-23을 암호화하는 mRNA(5㎍의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. 완전 반응이 10마리의 대상체 중 1마리(10%)에서 관찰되었다. 부분 반응이 10마리의 대상체 중 4마리(40%)에서 관찰되었다. **도 5B**는 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA(5㎍의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. 완전 반응이 10마리의 대상체 중 2마리(20%)에서 관찰되었다. 부분 반응이 10마리의 대상체 중 1마리(10%)에서 관찰되었다. **도 5C**는 IL-23을 암호화하는 mRNA 및 IL-36-감마를 암

호화하는 mRNA(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. **도 5D**는 NST-FIX mRNA 대조군(5㎍의 mRNA)으로의 처리를 나타낸 도면. 투여 조건: 2.5㎍의 mRNA 각각의 mRNA(대조군의 경우 5㎍), iTu, 화합물 18-기반 LNP. NST-FIX는 음성 대조군 mRNA이다. IL-23/IL-36-감마 조합물은 고정된 5㎍의 mRNA 용량에서 1종의 구성성분보다 우수하다.

도 6A 내지 **도 6C**는 면역 침윤물의 MC38 결장암 모델 비교를 나타낸 도면. **도 6A**는 세포 조직 mg당 세포 단위의, MC38 모델 시스템에서 CD4+, CD8+ 및 CD11b+ 세포의 침윤의 정량을 나타낸 도면. 결과를 MC38-M(불량한 면역원성) 및 MC38-C(강한 면역원성)에 대해서 나타낸다. **도 6B**는 불량한 면역원성 MC38-M 샘플의 조직 현미경 사진을 나타낸 도면, 및 **도 6C**는 강한 면역원성 MC38-C 샘플의 조직 현미경사진을 나타낸 도면.

도 7A 내지 **도 7D**은 MC38-M 결장암 모델에서 IL-23 mRNA 단일요법 및 IL-23/IL-36-감마 또는 I1-23/IL-18 조합물 mRNA 요법의 효능의 효능을 분석한 도면. **도 7A**는 화합물 18-기반 LNP 중의 NST-OX40L(2.5㎍의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. 어떠한 반응도 관찰되지 않았다. **도 7B**는 화합물 18-기반 LNP 중의 IL-23 mRNA "miRless"(2.5㎍의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. 단지 1마리의 부분적인 반응이 관찰되었다(10마리 중 1마리, 10%). MC38-M은 OX40L, 항-PD-1 항체, 및 IL-23 단일요법이 효과적이지 않은 비교적 둔감한 모델이다. **도 7C**는 IL-23을 암호화하는 mRNA 및 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. 완전 반응이 10마리의 대상체 중 2마리(20%)에서 관찰되었다. 부분 반응이 10마리의 대상체 중 5마리(50%)에서 관찰되었다. 따라서, IL-23/IL-36-감마 mRNA 병용 요법은 불량한 면역원성 MC38-M 결장암에서 효능이 있다. **도 7E**는 IL-23을 암호화하는 mRNA 및 IL-18을 암호화하는 mRNA(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. 단지 1마리의 부분적인 반응이 관찰되었다(10마리 중 1마리, 10%). **도 7D**는 NST-FIX 대조군(5㎍의 mRNA)으로의 처리를 나타낸 도면.

도 8은 A20 종양 모델에서 OX40L mRNA 단일요법의 효능을 분석한 도면. OX40L을 암호화하는 mRNA(2.5㎍의 mRNA)를 화합물 18-기반 LNP 중에 제형화하였다. 2 마리의 완전 반응이 관찰되었다.

도 9A 내지 **도 9C**는 MC38-M(불량한 면역원성) 결장암 모델에서 OX40L mRNA "miRless" 또는 항-PD-1 단일요법 효능을 나타낸 도면. **도 9A**는 화합물 18-기반 LNP 중의 OX40L mRNA "miRless"(2.5㎍의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. **도 9B**는 항-PD-1 항체(5㎎/㎏ 2x/주 IP 투여)로의 처리를 나타낸 도면. **도 9C**는 MC38-M 결장암 모델 조직의 현미경 사진을 나타낸 도면.

도 10A 내지 **도 10H**는 IL-23을 암호화하는 mRNA, IL-36-감마를 암호화하는 mRNA, 및 OX40L을 암호화하는 mRNA를 사용한 단일요법, 이중 병용 요법; 및 삼중 병용 요법(다양한 투여량 수준에서의 단일 및 다회-용량 투여)의 효과를 나타낸 도면(여기서 각각의 mRNA는 miR122 결합 부위를 포함함). **도 10A**는 IL-23_miR-122로의 단일요법 처리를 나타낸 도면. 8마리의 일탈자를 제외하고는, 어떠한 완전 반응도 관찰되지 않았다. **도 10B**는 IL-23_miR-122 및 IL-36-감마_miR-122로의 조합물 처리를 나타낸 도면. 3 마리의 완전 반응이 관찰되었다(25%). 6마리의 일탈자가 관찰되었다. **도 10C**는 IL-23_miR-122, IL-36-감마_miR-122 및 OX40L_miR-122 삼중 병용 요법으로의 처리를 나타낸 도면 3 마리의 완전 반응이 관찰되었다(25%). 4마리의 일탈자가 관찰되었다. 각각의 샘플의 샘플의 경우: 5㎍의 총 mRNA/용량을 종양내에(iTu) 투여하였다. 미-번역된 대조군 mRNA 및 IL-36감마_miR-122 단독을 투여한 경우, 모든 마우스는 26일까지 진행되었다(데이터 나타내지 않음). **도 10D**, **도 10E**, 및 **도 10F**는 각각 **도 10A**, **도 10B**, 및 **도 10C**에 제공된 동일한 실험에 상응하지만, 70일까지의 실험의 시간 프레임으로 연장된 데이터. **도 10G**는 모의 대조군에 비해서, MC38 루시퍼라제 세포에서, 단일 용량(8㎍)에서의 IL-23_miR-122 및 IL-36-감마_miR-122 이중 요법으로의 치료 및 단일 용량 또는 다회 용량(12㎍)에서의 IL-23_miR-122, IL-36-감마_miR-122, 및 OX40L_miR-122 삼중 요법으로의 처리를 나타낸 도면. **도 10H**는 단일 8㎍ 용량의 IL-23_miR-122 및 IL-36-감마_miR-122 이중 요법, 단일 12㎍ 용량의 IL-23_miR-122, IL-36-감마_miR-122, 및 OX40L_miR-122 삼중 요법, 또는 다회 12㎍ 용량의 IL-23_miR-122, IL-36-감마_miR-122, 및 OX40L_miR-122 삼중 요법으로의 치료 후 47일까지의 생존을 나타낸 도면. 치료-관련 사망이 다회 12㎍ 용량의 IL-23_miR-122, IL-36-감마_miR-122, 및 OX40L_miR-122 삼중 요법에서 관찰되었다.

도 11은 재조합 IL-23 단백질과 비교된 mRNA로부터 생산된 IL-23 단백질의 생물활성(예를 들어, 1차 마우스 비장세포로부터의 뮤린 인터류킨 17(mIL-17) 발현의 유도). 상단 실선은 mIL-23을 암호화하는 mRNA가 형질주입된 HeLa 세포로부터 얻은 뮤린 IL-23(mIL-23)을 첨가한 후 1차 마우스 비장세포로부터 분비된 mIL-17(pg/㎖)을 나타내고; 하부 실선은 hIL-23을 암호화하는 mRNA가 형질주입된 HeLa 세포로부터 얻은 인간 IL-23(hIL-23)을 첨가한 후 mIL-17(pg/㎖) 발현을 나타낸다. 흑색 점선은 재조합 hIL-23을 첨가한 후 마우스 1차 비장세포로부터 분비된 mIL-17을 나타내고; 회색 점선은 재조합 mIL-23을 첨가한 후 비장세포로부터의 mIL-17 발현을 나타낸다.

실험에서 사용된 IL-23 단백질 수준은 0.1ng/㎖, 1ng/㎖, 3.3ng/㎖, 10ng/㎖ 및 100ng/㎖였다.

도 12A는 뮤린 IL-36감마(mIL-36γ) 단백질에 의해서 유도된 바와 같은 골수 유래 수지상 세포에서의 뮤린 인터류킨 6(mIL6)(ng/㎖) 생산을 나타낸 도면. 제1 패널(NT)은 음성 대조군이다. 제2 패널은 재조합 mIL-36γ을 첨가한 후 mIL6 발현을 나타낸다. 제3 패널은 mIL-36γ를 암호화하는 mRNA가 형질주입된 HeLa 세포로부터 얻은 mIL-36γ를 첨가한 후 mIL6 발현을 나타낸다. 제4 패널(모의물)은 모의 대조군을 나타낸다. **도 12B**는 재조합 인간 IL-36-감마 및 hIL-36-감마를 암호화하는 3종의 mRNA가 형질주입된 B16F10 세포로부터의 상청액에 의해서 A431 세포에서 인터류킨 8(IL8) 발현(OD450)을 나타낸 도면.

도 13A 내지 **도 13E**는 OX40L mRNA로 처리된 세포의 표면 상에서 발현된 OX40L의 공동자극성 생물학적 활성을 나타낸 도면. **도 13A**는 T-세포 활성화 검정의 개략도를 나타낸 도면. OX40L-발현 B16F10 세포 또는 HeLa 세포를 $CD4^+$ T-세포 및 항-마우스 CD3 항체(B16F10 세포) 또는 디나비즈(Dynabeads) 인간 T-활성화제(HeLa 세포)와 함께 공동 배양하였다. IL-2 생산을 ELISA를 사용하여 T-세포 활성화의 상관성으로서 측정하였다. **도 13B**는 마우스 IL-2에 의해서 측정된 바와 같은 T-세포 활성화 검정의 결과를 나타낸 도면. **도 13C**는 인간 IL-2에 의해서 측정된 바와 같은 T-세포 활성화 검정의 결과를 나타낸 도면. y-축은 ng/㎖ 단위의 mIL-2 발현을 나타낸다. **도 13D**는 미경험 T-세포 활성화 검정에 OX40L 발현 세포를 첨가한 것을 나타낸 개략도를 갖는 **도 13C**로부터의 데이터를 나타낸 도면. **도 13E**는 OX40L 발현 HeLa 세포의 존재 또는 부재 하에서 그리고 항-인간 CD3 항체의 존재 또는 부재 하에서 배양된 사전 자극된 T-세포를 사용한 T-세포 활성화 검정을 나타낸 도면.

도 14A 내지 **도 14D**는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드의 투여 이후에 A20 종양에서 종양 미세환경을 침윤하는 면역 세포의 상이한 유형을 나타낸 도면. **도 14A**는 DX5 마커에 의해서 검출된 바와 같은, 치료 24시간 후 종양 침윤물 중의 NK 세포의 백분율을 나타낸 도면. **도 14B**는 CD4 마커에 의해서 검출된 바와 같은, 치료 14일 후 종양 침윤물 중의 $CD4^+$ T-세포의 백분율을 나타낸 도면. **도 14C**는 CD8 마커에 의해서 검출된 바와 같은, 치료 14일 후 종양 침윤물 중의 $CD8^+$ T-세포의 백분율을 나타낸 도면. **도 14D**는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드의 제1 용량 및 제2 용량 24시간 및 72시간 후 MC38 종양의 종양 침윤물 중의 $CD8^+$ T-세포의 백분율을 나타낸 도면.

도 15A 및 **도 15B**는 종양내로 전달된mOX40L_miR-122의 *생체내* 항-종양 효능을 나타낸 도면. **도 15A**는 대조군 mRNA("NST-OX40L")로 종양내로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면(화살표는 주사일을 나타냄). **도 15B**는 mOX40L_miR-122 mRNA("OX40L-miR-122")로 종양내로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면(화살표는 주사일을 나타냄).

도 16A 내지 **도 16F**는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 및 miR-122 결합 부위를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 및 항-PD-1 항체를 포함하는 병용 요법의 *생체내* 항-종양 효능을 나타낸 도면. **도 16A**는 대조군 mRNA("NST_mOX40L_122") 및 대조군 항체("래트 IgG2a")의 종양내 주사로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면. **도 16B**는 mOX40L_miR-122("mOX40L_122")및 대조군 항체("래트 IgG2a")의 종양내 주사로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면. **도 16C**는 대조군 mRNA("NST_mOX40L_122") 및 항-PD-1 항체("항-PD-1")의 종양내 주사로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면. **도 16D**는 mOX40L_miR-122("mOX40L_122") 및 항-PD-1 항체("항-PD-1")의 종양내 주사로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면. **도 16E**는 항-PD-1 항체 및 PBS의 종양내 주사로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면. **도 16F**는 PBS 및 대조군 항체("래트 IgG2a")의 종양내 주사로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면. CR = 완전 반응자.

도 17은 대조군 mRNA와 대조군 항체("NST_mOX40L_122 + 래트 IgG2a"), mOX40L_miR-122와 대조군 항체("mOX40L_122 + 래트 IgG2a"), 대조군 mRNA와 항-PD-1 항체("NST_mOX40L_122 + 항-PD-1"), mOX40L_miR-122와 항-PD-1 항체("mOX40L_122 + 항-PD-1"), 항-PD-1 항체 및 PBS("PBS + 항-PD-1"), 및 PBS와 대조군 항체("PBS + 래트 IgG2a")를 포함하는 병용 요법으로 종양내로 처리된 동물에 대한 생존 곡선을 나타낸 도면.

도 18A 및 **도 18B**는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 및 miR-122 결합 부위를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 및 항-PD-1 항체를 포함하는 병용 요법으로 처리된 동물에서 기억 면역 반응을 나타낸 도면. 동물을 먼저 **도 16D**에 나타낸 바와 같이 mOX40L_miR-122 및 항-PD-1 항체의 종양내 주사로 치료하였다. 완전 반응자(CR)로서 식별된 4마리의 동물을 MC38 종양 세포로 재시험감염시켰다. **도 18A**는 MC38 종양 세포로 시험감염된 미경험 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면. **도 18B**는 MC38 종양 세포로 재시험감염된 4마리의 CR 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면.

도 19A 내지 **도 19G**는 이중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36을 암호화하는 mRNA의 조합물) 및 삼중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA, IL-36을 암호화하는 mRNA, 및 OX40L을 암호화하는 mRNA의 조합물)로 1차 치료된 및 미치료된 원위 종양 둘 모두에서의 *생체내* 종양 효능을 나타낸 도면. **도 19A**는 실험에서 사용된 MC38-S 이중 옆구리(dual 옆구리) 모델의 개략적인 설명을 나타낸 도면. 하나의 옆구리에 이식된 종양을 치료하고, 그 효과를 원발성의 치료된 종양 및 나머지 옆구리의 미치료된 종양 둘 모두에서 측정한다. **도 19B**는 원발성의 치료된 종양에 대한 음성 대조군 mRNA(OX40L에 대해서 암호화된 미번역 mRNA)의 효과를 나타낸 도면. **도 19C**는 미치료된 종양에 대한 음성 대조군 mRNA의 효과를 나타낸 도면. **도 19D**는 원발성의 치료된 종양에 대한 이중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA 및 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA)의 효과를 나타낸 도면. **도 19E**는 원위 미치료 종양에 대한 이중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA 및 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA)의 효과를 나타낸 도면. **도 19F**는 원발성의 치료된 종양에 대한 삼중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA, IL-36-감마를 암호화하는 mRNA, 및 OX40L을 암호화하는 mRNA)의 효과를 나타낸 도면. **도 19G**는 원위 미치료 종양에 대한 삼중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA, IL-36-감마를 암호화하는 mRNA, 및 OX40L을 암호화하는 mRNA)의 효과를 나타낸 도면. 각각의 경우에, 종양에 주사된 mRNA(대조군, 이중물 또는 삼중)의 총 용량은 5마이크로그램이다. mRNA를 종양내로 단일 용량으로 투여하였다.

도 20A 내지 **도 20D**는 항-PD-L1 항체와 조합된 삼중 mRNA 요법이B16F10-AP3 종양 모델을 치료하기 어려운 경우에 개선된 효능을 가짐을 나타낸 도면. **도 20A**는 음성 대조군으로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면. **도 20B**는 항-PD-L1 항체으로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면. **도 20C**는 삼중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA, IL-36-감마를 암호화하는 mRNA, 및 OX40L을 암호화하는 mRNA)으로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면. **도 20D**는 삼중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA, IL-36-감마를 암호화하는 mRNA, 및 OX40L을 암호화하는 mRNA)과 항-PD-L1 항체로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면.

도 21A 및 **도 21B**는 이중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA)으로 처리된 동물에서 기억 면역 반응을 나타낸 도면. 동물을 먼저 종양내로 Q7D로 투여된 5ug의 총 mRNA(2.5ug의 IL-23을 암호화하는 mRNA 및 2.5ug의 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA)로 치료하였다. 완전 반응자(CR)로서 식별된 10마리의 동물을 MC38-S 종양 세포로 재시험감염시켰다. **도 21A**는 MC38-S 종양 세포로 시험감염된 미경험 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면. **도 21B**는 MC38-S 종양 세포로 재시험감염된 10마리의 CR 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면.

도 22A 및 **도 22B**는 이중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA)으로의 MC38 종양의 치료에 대한 반응에서 Ly6G+ 과립구의 증가를 나타낸 도면. **도 22A**는 치료 24시간, 72시간, 7일, 및 14일 후 CD45+ 세포의 백분율로서의 과립구의 수준을 나타낸 도면. **도 22B**는 치료 24시간, 72시간, 7일, 및 14일 후 종양 mg당 과립구로서의 과립구의 수준을 나타낸 도면. 제시된 측정치는 대조군("NoRx" 및 "NST"), IL-23 및 IL-36-감마 단일요법("IL23" 및 "IL36"), 및 이중 mRNA 병용 요법("combo", 병용 요법의 단일 용량이 제공된 마우스에 상응함, 및 병용 요법의 2회 용량이 제공된 마우스에 상응하는 "combo 2 용량")으로의 치료에 대응한다. 수직 막대는 S.D를 갖는 평균을 나타낸다. 데이터 위의 수평 막대는 통계학적 유의성을 나타낸다.

도 23은 삼중 mRNA 병용 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA와 OX40L을 암호화하는 mRNA)으로의 MC38 종양의 치료 세포 24시간, 72시간 및 7일 후 CD45+ 세포의 백분율로서의 Ly6G+ 과립구의 증가를 나타낸 도면. 수직 막대는 S.D를 갖는 평균을 나타낸다. 데이터 위의 수평 막대는 통계학적 유의성을 나타낸다.

도 24A 및 **도24B**는 이중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA)으로의 MC38 종양의 치료에 대한 반응에서 CD103+ 수지상 세포(DC)의 증가를 나타낸 도면. **도 24A**는 치료 7일 후 CD45+ 세포의 백분율로서의 CD103+ 수지상 세포의 수준을 나타낸 도면. **도 24B**는 치료 7일 후 종양 mg당 CD103+ 수지상 세포로서의 CD103+ 수지상 세포의 수준을 나타낸 도면. 제시된 측정치는 대조군("NoRx" 및 "NST"), IL-23 및 IL-36-감마 단일요법("IL23" 및 "IL36"), 및 이중 mRNA 병용 요법으로의 치료에 해당한다. 수직 막대는 S.D를 갖는 평균을 나타낸다. 데이터 위의 수평 막대는 통계학적 유의성을 나타낸다.

도 25A 및 **도 25B**는 이중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA) 또는 삼중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA와 OX40L을 암호화하는 mRNA)로의 MC38 종양의 치료에 대한 반응에서 CD103+ 수지상 세포(DC)의 증가를 나타낸 도면. **도 25A**는 치료 7일 후 종양 mg당 CD8+ 세포로서의 CD103+ 수지상 세포의 수준을 나타낸 도면. **도 25B**는 치료 7일 후 종양 드레이닝 림프절(TdLN)에서 CD8+ 수지상 세포의 수준을 나타낸 도면. 제시된 측정치는 대조군("미경험" 및 "NST"), OX40L 단일

요법("OX40L"), 및 이중 및 삼중 mRNA 병용 요법(각각, "이중물" 및 "삼중물")으로의 치료에 해당한다. 수직 막대는 S.D를 갖는 평균을 나타낸다. 데이터 위의 수평 막대는 통계학적 유의성을 나타낸다.

도 26A 내지 **도 26D**는 삼중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA와 OX40L을 암호화하는 mRNA)으로의 치료에 대한 반응에서 MC38 종양 및 드레이닝 림프절에서 CD11b+ 수지상 세포의 증가를 나타낸 도면. **도 26A**는 치료 7일 후 종양 mg당 세포로서의 CD11+ cDC2 세포의 수준을 나타낸 도면. **도 26B**는 치료 7일 후 종양 드레이닝 림프절 (TdLN)에서 CD11+ cDC2 수지상 세포의 수준을 나타낸 도면. **도 26C**는 CD24 cDC2 세포의 백분율로서 측정된 삼중 mRNA 요법의 종양내 투여 24시간 및 72시간 후 드레이닝 림프절에서 CD11b+ cDC2에 대한 CD86 활성화를 나타낸 도면. **도 26D**는 평균 형광 강도(MFI)로서 측정된 삼중 mRNA 요법의 종양내 투여 24시간 및 72시간 후 드레이닝 림프절에서 CD11b+ cDC2에 대한 CD86 활성화를 나타낸 도면. 수직 막대는 S.D를 갖는 평균을 나타낸다. 데이터 위의 수평 막대는 통계학적 유의성을 나타낸다.

도 27A 및 **도 27B**는 CD8 cDC1 세포의 백분율(도 **27A**) 또는 평균 형광 강도(MFI)(도 **27B**)로서 측정된 MC38 종양에 대한 삼중 mRNA 요법의 종양내 투여 24시간 및 72시간 후 드레이닝 림프절에서 CD8 cDC1에 대한 CD86 활성화를 나타낸 도면. 수직 막대는 S.D를 갖는 평균을 나타낸다. 데이터 위의 수평 막대는 통계학적 유의성을 나타낸다.

도 28A 내지 **도 28D**는 삼중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA와 OX40L을 암호화하는 mRNA)으로의 치료에 대한 반응에서 MC38 종양 및 드레이닝 림프절에서 염증성 수지상 세포(iDC)의 증가를 나타낸 도면. **도 28A**는 치료 7일 후 종양 mg당 세포로서의 종양에서 iDC의 수준을 나타낸 도면. **도 28B**는 치료 7일 후 종양 드레이닝 림프절 (TdLN)에서 iDC의 수준을 나타낸 도면. **도 28C**는 iDC 세포의 백분율로서 측정된 삼중 mRNA 요법의 종양내 투여 24시간 및 72시간 후 드레이닝 림프절에서 iDC에 대한 CD86 활성화를 나타낸 도면. **도 28D**는 평균 형광 강도(MFI)로서 측정된 삼중 mRNA 요법의 종양내 투여 24시간 및 72시간 후 드레이닝 림프절에서 iDC에 대한 CD86 활성화를 나타낸 도면. 수직 막대는 S.D를 갖는 평균을 나타낸다. 데이터 위의 수평 막대는 통계학적 유의성을 나타낸다.

도 29는 이중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA) 및 삼중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA와 OX40L을 암호화하는 mRNA)로의 MC38 종양의 치료에 대한 반응에서 효과기 CD8(킬러) T 세포 대 조절 T 세포(Treg)의 비의 증가를 나타낸 도면. 측정치를 치료 72시간 및 7일 후에 취하였다. 제시된 측정치는 대조군("NST"), OX40L 단일요법("OX40L"), 및 이중 및 삼중 mRNA 병용 요법(각각, "이중물" 및 "삼중물")으로의 치료에 해당한다. 수직 막대는 S.D를 갖는 평균을 나타낸다. 데이터 위의 수평 막대는 통계학적 유의성을 나타낸다.

도 30A 및 **도 30B**는 이중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA) 또는 삼중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA와 OX40L을 암호화하는 mRNA)로의 MC38 종양의 치료에 대한 반응에서 중심 및 효과기 CD4 및 CD8 세포의 증가를 나타낸 도면. **도 30A**는 치료 7일 및 10일 후 종양 mg당 CD4 세포로서의 CD4 세포의 수준을 나타낸 도면. **도 30B**는 치료 7일 및 10일 후 종양 mg당 CD8 세포로서의 CD8 세포의 수준을 나타낸 도면. 제시된 측정치는 대조군("NST"), OX40L 단일요법("OX40L"), 및 이중 및 삼중 mRNA 병용 요법(각각, "이중물" 및 "삼중물")으로의 치료에 해당한다. 막대는 미경험, 중심 기억(central memory), 및 효과기 기억 CD4 및 CD8 세포의 수준을 나타낸다.

도 31은 삼중 mRNA 병용 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA와 OX40L을 암호화하는 mRNA)으로의 MC38 종양의 치료의 효능에 대한 CD 세포 고갈의 효과를 나타낸 생존 곡선을 나타낸 도면. MC38 종양을 갖는 마우스에게 항-CD4 항체 및 항-CD8 항체를 투여함으로써 CD4 및 CD8 세포 수준을 고갈시켰다. 화살표는 삼중 요법의 투여를 나타낸다. 삼중 요법의 투여 전 및 후에 CD 세포를 고갈시키는 항체의 용량을 투여하였다(원으로 나타냄).

도 32A 및 **도 32B**는 삼중 mRNA 요법의 투여에 대한 반응에서 MC38 종양을 갖는 마우스의 암 세포에서 PD-L1의 발현을 나타낸 도면. **도 32A**는 삼중 mRNA 요법으로의 치료 7일 후 PD-L1에 대해서 양성인 암 세포(CD45-, FSchi, MHCII-)의 백분율을 나타낸 도면. **도 32B**는 MFI(평균 형광 강도)로서 측정된 암 세포(CD45-, FSchi, MHCII-)에서 PD-L1 발현의 수준을 나타낸 도면. 수직 막대는 S.D를 갖는 평균을 나타낸다. 데이터 위의 수평 막대는 통계학적 유의성을 나타낸다.

도 33A 및 **도 33B**는 IL-23 또는 IL-36-감마 단일요법 또는 이중 mRNA 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA)의 투여에 대한 반응에서 MC38 종양을 갖는 마우스에서 PD-L1의 발현을 나타낸

도면. **도 33A**는 PD-L1에 대해서 양성인 CD11b+ 세포의 백분율을 나타낸 도면. **도 33B**는 MFI(평균 형광 강도)로서 측정된 CD11b+ 세포에서 PD-L1 발현의 강도를 나타낸 도면. 제시된 측정치는 대조군("NoRx" 및 "NST"), IL-23 및 IL-36-감마 단일요법("IL23" 및 "IL36"), 및 이중 mRNA 병용 요법으로의 치료에 해당한다. 수직 막대는 S.D를 갖는 평균을 나타낸다. 데이터 위의 수평 막대는 통계학적 유의성을 나타낸다. 모든 측정은 종양 세포를 이식하고 7일 후에 수행하였다.

도 34A 및 **도 34B**는 OX40L 단일요법 또는 이중물(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA) 또는 삼중물(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA와 OX40L을 암호화하는 mRNA) mRNA 요법의 투여에 대한 반응에서 MC38 종양을 갖는 마우스에서 PD-L1의 발현을 나타낸 도면. **도 34A**는 PD-L1에 대해서 양성인 CD11b+ 세포의 백분율을 나타낸 도면. **도 34B**는 MFI(평균 형광 강도)로서 측정된 CD11b+ 세포에서 PD-L1 발현의 강도를 나타낸 도면. 제시된 측정치는 대조군("NoRx"), OX40L 단일요법("OX40L"), 및 이중 및 삼중 mRNA 병용 요법(각각, "이중물" 및 "삼중물")으로의 치료에 해당한다. 수직 막대는 S.D를 갖는 평균을 나타낸다. 데이터 위의 수평 막대는 통계학적 유의성을 나타낸다. 모든 측정은 종양 세포 이식물을 이식하고 7일 후에 수행하였다.

도 **35A** 내지 **도 35D**는 면역억제성 MC38 종양에서 항 PD-L1 항체(10F.9G2)와 조합된 삼중 mRNA 요법의 *생체내* 항-종양 효능을 나타낸 도면. **도 35A**는 대조군 항체의 종양내 주사로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면. **도 35B**는 항 PD-L1 항체(10F.9G2) 단독의 종양내 주사로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면. **도 35C**는 삼중 mRNA 요법의 종양내 주사로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면. **도 35AD**는 삼중 mRNA 요법과 항 PD-L1 항체(10F.9G2)의 종양내 주사로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면. 수직 점선은 대조군 항체, 항 PD-L1 항체, 삼중 mRNA 요법, 또는 삼중 mRNA 요법과 항 PD-L1 항체의 투여일을 나타낸다.

도 36A 및 **도 36B**는 신제닉(syngenic) H22(간세포 암종 (HCC)) 모델에서 삼중 mRNA 병용 요법(IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA와 OX40L을 암호화하는 mRNA)의 *생체내* 항-종양 효능을 나타낸 도면. **도 36A**는 대조군 mRNA("NST-FIX")의 종양내 주사로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면. **도 36B**는 삼중 mRNA 병용 요법의 종양내 주사로 처리된 동물에서 종양 성장을 나타낸 도면.

도 37은 표 11에 열거된 설계에 따라서 치료된 마우스의 각각의 군에 대한 평균 종양 체적(㎣)을 나타낸 도면. 점선 화살표는 군 8에서 투여된 OX40L의 효능의 결핍 및 군 5에서 OX40L과 IL-23의 조합물의 상승작용적 효과를 나타낸다.

도 38A는 마우스 OX40L, 마우스 IL-23, 및 마우스 IL-36-감마를 포함하는 삼중 조합물로 치료된 마우스의 군에 대한 평균 종양 체적(㎣)을 나타낸 도면. 상이한 양의 마우스 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA를 각각의 삼중물에서 사용하였다. NST 대조군 mRNA의 적절한 양을 첨가함으로써 각각의 삼중물 용량에서 mRNA의 총량을 일정하게 유지시켰다.

도 38B는 마우스 OX40L, 마우스 IL-23, 및 인간 IL-36-감마를 포함하는 삼중 조합물로 치료된 마우스의 군에 대한 평균 종양 체적(㎣)을 나타낸 도면. 상이한 양의 인간 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA를 각각의 삼중물에서 사용하였다. NST 대조군 mRNA의 적절한 양을 첨가함으로써 각각의 삼중물 용량에서 mRNA의 총량을 일정하게 유지시켰다.

도 39A 내지 **도 39O**는 표 11에 열거된 연구 설계에 따라서 치료된 마우스의 각각의 군에 대한 평균 종양 체적(㎣)을 나타낸 도면. mRNA가 투여된 일을 수직 점선에 의해서 나타낸다. 각각의 도면은 군당 동물의 수(n), 완전 반응자의 수(CR), 및 연구 마지막에 100㎣ 체적 미만의 종양을 갖는 동물의 수를 나타낸다. 각각의 도면은 또한 각각의 동물에게 투여된 조성물 및 조성물 중의 각각의 mRNA 간의 비를 나타낸다.

도 40은 표 11에 열거된 연구 설계에 따라서 치료된 마우스의 각각의 군에 대한 체중 변화(%)를 나타낸 도면. 도면은 각각의 군에 대한 평균 체중 값을 나타낸다.

도 41A 내지 **도 41O**는 표 11에 열거된 연구 설계에 따라서 치료된 마우스의 각각의 군에 대한 체중 변화를 나타낸 도면. 도면은 각각의 군에 체중 값의 개별 변화를 나타낸다.

도 42는 표 11에 열거된 설계에 따른MC38 종양의 치료의 효과를 나타낸 생존 곡선을 나타낸 도면. 점선 화살표는 (i) 군 8에 투여된 OX40L의 효능의 결핍, (ii) 군 9에서 IL-23의 중간 정도의 효능, (iii) 군 5에서 OX40L과 IL-23의 조합물의 상승작용적 효과, 및 (iv) 군 1에 상응하는 관찰된 최대 효능(mOX40L/mIL-23/mIL-36-감마 1:1:1)을 나타낸다.

도 43A는 MC38-S 종양을 갖고, IL-23, IL-36-감마 및 OX40L을 포함하는 삼중 조합물로 치료된 마우스에 대한 평균 종양 체적(㎣)을 나타낸 도면.

도 43B는 MC38-S 종양을 갖고, IL-23 및 OX40L을 포함하는 이중 조합물로 치료된 마우스에 대한 평균 종양 체적(㎣)을 나타낸 도면. 도 43A에서와 같이 치료된 마우스와 비교할 때, NST 대조군 mRNA의 적절한 양을 첨가함으로써 용량에서 mRNA의 총량을 일정하게 유지시켰다.

도 44는 암 치료에 대한 압스코팔(abscopal) 효과를 나타낸 다이어그램.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0195] 암을 치료하기 위한 특히 흥미로운 접근법은 면역요법으로서 공지된 면역 반응을 자극하는 물질로 질환을 예방 또는 치료하는 것을 포함한다. 관련 기술 분야에서 면역-종양학이라고도 지칭되는 면역요법은 종양이 아닌 숙주 면역계를 표적화하는 요법을 도입함으로써, 암 치료에 대변혁을 일으키기 시작하였다. 이러한 요법은 독특한 약물학적 반응 프로파일을 보유하고, 따라서 매우 다양한 유형의 암을 치료할 수 있는 요법을 나타낸다. 폐, 신장, 방광 및 피부의 암은 생존 또는 종양 반응과 관련하여 면역-종양학으로의 치료로부터 실질적인 효능을 유도하는 것이며, 흑색종이 가능하게는 가장 큰 이익을 나타낸다. 면역요법은 종종 면역관문 저해제 항체라 공지된 생물학적 약물의 흥미로운 새로운 부류로의 면역관문 저해제 치료를 특징으로 한다.

[0196] 본 개시내용은 암을 치료하기 위한 방법 및 조성물, 특히, 면역치료 방법 및 조성물을 특징으로 한다. 일부 양상에서, 본 개시내용은 제1 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드 및 제2의 상이한 면역 반응 프라이머 폴리펩타이드를 암호화하는 2종 이상의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및 임의로, 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및, 임의로, 면역관문 저해제 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 또는 면역관문 저해제 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드를 특징으로 하는 병용 요법을 사용하여 암을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 특징으로 한다. 일부 양상에서, 본 개시내용은 인터류킨-23(IL-23) 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 인터류킨-36 감마(IL-36 감마) 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 임의로, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 면역조정 조성물을 제공한다. 다른 양상에서, 본 개시내용은 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 인터류킨 18(IL-18) 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 임의로, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 면역조정 조성물을 제공한다.

[0197] 일부 양상에서, 본 개시내용은 IL-23을 암호화하는 mRNA, IL-36 또는 IL-18을 암호화하는 mRNA 및/또는 OX40L을 암호화하는 mRNA를 특징으로 하는 조합 접근법을 사용하여 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 항-암 면역 반응의 프라이밍은 예를 들어, 종양내로, IL-12 패밀리 구성원(예를 들어, IL-23)을 암호화하는 mRNA 및/또는 IL-1 패밀리 구성원(예를 들어, IL-36 또는 IL-18)을 암호화하는 mRNA를 투여함으로써 가능하다고 여겨진다. IL-23은 예를 들어, T-세포, 자연 킬러 세포, 대식세포, 및 또는 수지상 세포의 자극에 중요하다. IL-36은 예를 들어, T-세포, 자연 킬러 세포, 과립구, 및/또는 수지상 세포의 자극에 중요하다. IL-12와 함께, IL-18은 세포-매개된 면역을 유도하고, 예를 들어, T-세포, 자연 킬러 세포, 및/또는 대식세포의 자극에 중요하다. IL-23을 암호화하는 mRNA와 조합하여 IL-36을 암호화하는 mRNA, 또는 IL-18을 암호화하는 mRNA는 예를 들어, mRNA의 종양내 주사를 통해서 예를 들어, 종양 환경 내에서 면역계에 제1 자극 신호를 제공한다고 여겨진다. 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드, 예를 들어, OX40L을 암호화하는 mRNA의 투여는 IL-23을 암호화하는 mRNA 및 IL-36를 암호화하는 mRNA와 조합하여 제공되는 경우, 적어도 부분적으로, T 세포를 자극하는 OX40L의 능력으로 인해서, 제2 자극 신호를 제공한다고 여겨진다.

[0198] 일부 양상에서, 본 명세서에 개시된 면역 치료 방법은 (1) 면역원성을 최적화하도록 종양 미세환경(TME)을 변형시킬 수 있고/있거나 (2) 압스코팔 제어 및 항암 기억을 도출하도록 T 세포 반응을 향상시킬 수 있다. 즉, 국소적으로 종양을 치료하지만, 광범위하게 작용하는 압스코팔 효과를 **도 44**에 도시한다.

[0199] 본 개시내용의 일부 양상은 IL-36을 암호화하는 mRNA과 조합하여 IL-23을 암호화하는 mRNA로의 치료를 특징으로 한다. 본 개시내용의 다른 양상은 IL-18을 암호화하는 mRNA과 조합하여 IL-23을 암호화하는 mRNA로의 치료를 특징으로 한다. 예시적인 양상은 지질 나노입자-(LNP-) 캡슐화된 mRNA로의 치료를 특징으로 한다. 예시적인 양상은 이온화 가능한 아미노 지질-기반 LNP 중의 mRNA의 종양내 투여를 특징으로 한다.

[0200] 본 개시내용의 다른 양상은 대상체에서 IL-23을 암호화하는 mRNA, IL-36-감마 또는 IL-18을 암호화하는 mRNA, 및 OX40L을 암호화하는 mRNA를 포함하는 유효량의 조합물을 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 줄이거나 또는 종양의 성장을 저해하기 위한 조성물 및 방법을 특징으로 한다. 일부 양상

에서, mRNA 조합물은 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 본 개시내용의 일 양상은 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 2종 이상의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0201] 또 다른 양상에서, 조성물은 이온화 가능한 아미노 지질, 예컨대, 하기에 개시된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48을 포함하는 지질 조성물이다. 본 개시내용의 일부 양상에서, 약제학적 조성물의 지질 조성물은 추가적인 지질/구성성분을 포함한다. 예를 들어, 지질 조성물은 1종 이상의 인지질, 예를 들어, MSPC 또는 DSPC를 포함할 수 있다. 지질 조성물은 또한 4차 아민 화합물, 예컨대, DOTAP를 포함할 수 있다.

[0202] 또 다른 양상에서, 본 출원은 하기를 포함하는 지질 조성물(예를 들어, 지질 나노입자(LNP))을 제공한다: (1) 화학식 (I)을 갖는 화합물; (2) 임의로 헬퍼 지질(예를 들어 인지질); (3) 임의로 구조 지질(예를 들어 스테롤); (4) 임의로 지질 접합체(예를 들어 PEG-지질); 및 (5) 임의로 4차 아민 화합물.

[0203] 본 명세서에 제공된 주제는 본 개시내용의 다양한 양상 또는 양상의 제한이 아니며, 이것은 전체로서 본 명세서를 참고로 정의될 수 있다. 따라서, 바로 아래에 정의되는 용어는 이의 전문에서 본 명세서에 참고로 보다 완전하게 정의된다. 본 개시내용을 상세하게 기술하기 전에, 본 개시내용은 구체적인 조성물 또는 공정 단계로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 하며, 따라서 달라질 수 있다.

[0204] **I.정의**

[0205] 본 개시내용이 보다 용이하게 이해될 수 있기 위해서, 특정 용어를 먼저 정의한다. 본 출원에서 사용되는 바와 같이, 본 명세서에 달리 명확하게 제공된 것을 제외하고, 하기 용어 각각은 하기에 언급된 의미를 가져야 한다. 추가적인 정의는 본 출원 전체에 언급되어 있다.

[0206] 본 개시내용은, 군의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그것에서 사용되거나, 그것과 달리 관련되는 실시형태를 포함한다. 본 개시내용은, 군 구성원의 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그것에서 사용되거나, 그것과 달리 관련되는 실시형태를 포함한다.

[0207] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태는 그 문맥이 달리 정의하지 않는 한 복수 대상을 포함한다. 단수 표현뿐만 아니라 용어 "하나 이상", 및 "적어도 하나"는 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용될 수 있다. 특정 양상에서, 단수 표현은 "단일"을 의미한다. 다른 양상에서, 단수 표현은 "2개 이상" 또는 "다수"를 포함한다.

[0208] 추가로, 본 명세서에서 사용되는 경우 "및/또는"은 다른 것이 존재하거나 또는 존재하지 않는 2개의 구체적인 특징부 또는 구성성분 각각의 구체적인 개시로서 간주되어야 한다. 따라서, 용어 "및/또는"은 구, 예컨대, "A 및/또는 B"에서 사용되는 경우 같이 본 명세서에서 "A 및 B", "A 또는 B", "A"(단독), 및 "B"(단독)을 포함하도록 의도된다. 마찬가지로, 용어 "및/또는"은 구, 예컨대, "A, B, 및/또는 C"에서 사용되는 경우 하기 양상 중 각각을 포함하도록 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).

[0209] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 개시내용이 관련된 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해서 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌[Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press]은 통상의 기술자에게 본 개시내용에서 사용되는 용어 중 다수의 일반적인 사전을 제공한다.

[0210] 양상이 언어 "포함하는"과 함께 본 명세서에 기술된 곳 어디라도, "이루어진" 및/또는 "본질적으로 이루어진"과 관련하여 기술된 유사한 양상이 또한 제공된다.

[0211] 단위, 접두사, 상징은 SI(Système International de Unites) 허용되는 형태로 표시된다. 수치 범위는 그 범위를 정의하는 수치를 포함한다. 값의 범위가 언급된 경우, 그 범위의 언급된 상한과 하한 사이의 각각의 사이의 정수 값, 및 이의 각각의 분수가 또한 그 값 사이의 각각의 하위범위와 함께 구체적으로 개시된다. 임의의 범위

의 상한 및 하한은 독립적으로 그 범위에 포함되거나 그 범위로부터 제외될 수 있고, 상한 및 하한은 어느 것도 또한 본 개시내용 에 포함되지 않거나 둘 모두가 포함된다. 값이 명백하게 언급되지 않은 경우, 언급된 값과 거의 동일한 양 또는 수량인 값이 본 개시내용의 범주에 또한 속한다는 것을 이해해야 한다. 조합물이 개시된 경우, 그 조합물의 요소의 각각의 하위조합물이 또한 구체적으로 개시되고, 본 개시내용의 범주에 속한다. 이에 반해서, 상이한 요소 또는 요소의 군이 개별적으로 개시된 경우, 이의 조합이 또한 개시된다. 개시내용의 임의의 요소가 복수의 대안품을 갖는 것으로서 개시된 경우, 각각의 대안품이 단독으로 또는 다른 대안품과 조합하여 제외된 개시내용의 예가 본 명세서에 개시되고; 개시내용의 하나 초과의 요소가 이러한 제외를 가질 수 있고, 이러한 제외를 갖는 요소의 모든 조합이 개시된다.

[0212] 뉴클레오타이드는 이의 일반적으로 허용되는 단일-문자 암호에 의해서 지칭된다. 달리 제시되지 않는 한, 핵산은 좌측에서 우측으로 5'에서 3' 배향으로 표기된다. 뉴클레오타이드는 본 명세서에서 IUPAC-IUB 생화학적 명명법 위원회(Biochemical Nomenclature Commission)에 의해서 권고된 이의 일반적으로 공지된 1-문자 상징에 의해서 지칭된다. 따라서, A는 아데닌을 나타내고, C는 사이토신을 나타내고, G는 구아닌을 나타내고, T는 티민을 나타내고, U는 우라실을 나타낸다.

[0213] 아미노산은 본 명세서에서 IUPAC-IUB 생화학적 명명법 위원회에 의해서 권고된 이의 일반적으로 공지된 3문자 상징에 의해서 또는 1-문자 상징에 의해서 지칭된다. 달리 제시되지 않는 한, 아미노산 서열은 좌측에서 우측으로 아미노에서 카복시 배향으로 표기된다.

[0214] *약:* 용어 "약"은 본 명세서 및 청구범위 전체에서 수치값과 관련하여 사용되는 경우 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 친숙하고 허용 가능한 정확도의 간격을 나타낸다. 일반적으로, 이러한 정확도의 간격은 ± 10%이다.

[0215] 범위가 주어진 경우, 종점이 포함된다. 추가로, 달리 제시되지 않는 한 또는 그 문맥 및 관련 기술 분야의 통상의 기술자의 이해로부터 달리 명백한 한, 범위로서 표현된 값은 그 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 본 개시내용의 상이한 실시형태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적인 값 또는 하위범위를, 그 범위의 하한의 단위의 1/10로 가정할 것이다.

[0216] *조합하여 투여된:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "조합하여 투여된", "조합된 투여", 또는 "병용 요법"은 2종 이상의 작용제가 동시에 또는 각각의 작용제의 환자에 대한 효과의 중첩이 존재할 수 있도록 하는 간격 내에서 대상체에게 투여되는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 이들은 서로의 약 60, 30, 15, 10, 5, 또는 1분 이내에 투여된다. 일부 실시형태에서, 작용제의 투여는 함께 조합(예를 들어, 상승작용적) 효과가 달성되도록 충분히 가깝게 이격된다.

[0217] *아미노산 치환:* 용어 "아미노산 치환"은 모체 또는 기준 서열(예를 들어, 야생형 서열) 중에 존재하는 아미노산 잔기를 또 다른 아미노산 잔기로 대체하는 것을 지칭한다. 아미노산은 예를 들어, 화학적 펩타이드 합성을 통해서 또는 관련 기술 분야에 공지된 재조합 방법을 통해서 모체 또는 기준 서열(예를 들어, 야생형 폴리펩타이드 서열) 내에서 치환될 수 있다. 따라서, "위치 X에서의 치환"에 대한 언급은 위치 X에 존재하는 아미노산의 대안적인 아미노산 잔기로의 치환을 지칭한다. 일부 양상에서, 치환 패턴은 도식 AnY에 따라서 기술될 수 있고, 식 중, A는 위치 n에 자연적으로 또는 본래 존재하는 아미노산에 상응하는 단일 문자 암호이고, Y는 치환 아미노산 잔기이다. 다른 양상에서, 치환 패턴은 도식 An(YZ)에 따라서 기술될 수 있고, 식 중, A는 위치 X에 자연적으로 또는 본래 존재하는 아미노산을 치환한 아미노산 잔기에 상응하는 단일 문자 암호이고, Y 및 Z는 대안적인 치환 아미노산 잔기이다.

[0218] 본 개시내용의 문맥에서, 치환(이것이 아미노산 치환으로서 지칭되는 경우에도)은 핵산 수준에서 수행되고, 즉, 아미노산 잔기를 대안적인 아미노산 잔기로 치환하는 것은, 제1 아미노산을 암호화하는 코돈을 제2 아미노산을 암호화하는 코돈으로 치환함으로써 수행된다.

[0219] *동물:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "동물"은 동물계의 임의의 구성원을 지칭한다. 일부 실시형태에서, "동물"은 임의의 발달 단계의 인간을 지칭한다. 일부 실시형태에서, "동물"은 임의의 발달 단계의 비인간 동물을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 비인간 동물은 포유동물(예를 들어, 설치류, 마우스, 래트, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 양, 소, 영장류, 또는 돼지)이다. 일부 실시형태에서, 동물은 포유동물, 조류, 파충류, 양서류, 어류, 및 웜(worm)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 동물은 트랜스제닉 동물, 유전자 조작된 동물, 또는 클론이다.

[0220] *대략:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "대략"은, 하나 이상의 관심 값에 적용될 때, 언급된 참조값과 유사한 값을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 용어 "대략"은 달리 언급되지 않거나 또는 문맥으로부터 달리 명백하지

않는 한 언급된 참조값의 임의의 방향(초과 또는 미만)으로의 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 그 미만에 포함되는 값의 범위를 지칭한다(이러한 수치가 가능한 값의 100%를 초과할 경우 제외).

[0221] *와 연관된:* 질환과 관련하여 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "와 연관된"은 해당 증상, 측정치, 특징 또는 상태가 그 질환의 진단, 발달, 존재 또는 진행과 관련됨을 의미한다. 연관이 질환에 연관된 원인일 수 있지만, 그렇지 않을 수 있다.

[0222] 둘 이상의 모이어티와 관련하여 사용되는 경우, 용어 "와 회합된", "접합된", "연결된", "부착된", 및 "테더링된"은, 2개 이상의 모이어티와 관련하여 사용되는 경우, 그 모이어티가 직접 또는 연결제로서 작용하는 하나 이상의 추가적인 모이어티를 통해서 서로와 물리적으로 연관 또는 연결되어, 그 모이어티가 구조물이 사용되는 조건, 예를 들어, 생리 조건 하에서 물리적으로 회합되어 유지되도록 충분히 안정적인 구조물을 형성한다는 것을 의미한다. "회합"은 직접적인 공유를 통한 화학 결합을 엄격하게 지칭할 필요는 없다. 이는 또한 "회합된" 엔티티가 물리적으로 회합되어 유지되도록 충분히 안정적인 이온 또는 수소 결합 또는 혼성화 기반 연결을 시사할 수 있다.

[0223] *생체적합성*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "생체적합성"은 면역계에 의한 부상, 독성 및 거부의 위험이 거의 없거나 전혀 없이 살아있는 세포, 조직, 기관 또는 계와 적합성인 것을 의미한다.

[0224] *생분해성*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "생분해성"은 살아있는 것의 작용에 의해서 무해한 생성물로 분해될 수 있다는 것을 의미한다.

[0225] *서열 최적화*: 용어 "서열 최적화"는 기준 핵산 서열 내의 핵염기가 대안적인 핵염기로 대체되어, 개선된 특성, 예를 들어, 개선된 단백질 발현 또는 감소된 면역원성을 갖는 핵산 서열을 초래하는, 과정 또는 일련의 과정을 지칭한다.

[0226] 일반적으로, 서열 최적화의 목적은 기준 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 동일한 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 동의 뉴클레오타이드 서열을 생산하는 것이다. 따라서, 기준 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 폴리펩타이드와 관련하여 코돈 최적화된 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 폴리펩타이드에서 (코돈 최적화의 결과로서) 아미노산 치환이 존재하지 않는다.

[0227] *코돈 치환*: 서열 최적화와 관련하여 용어 "코돈 치환" 또는 "코돈 대체"는 또 다른 코돈을 갖는 기준 핵산 서열 내에 존재하는 코돈을 대체하는 것을 지칭한다. 코돈은 예를 들어, 화학적 펩타이드 합성을 통해서 또는 관련 기술 분야에 공지된 재조합 방법을 통해서 기준 서열 핵산 서열 내에서 치환될 수 있다. 따라서, 핵산 서열(예를 들어, mRNA) 내의 특정 위치에서 또는 핵산 서열(예를 들어, mRNA)의 특정 영역 또는 하위서열 내에서의 "치환" 또는 "대체"에 대한 언급은 대안적인 코돈을 갖는 그러한 위치 또는 영역에서의 코돈의 치환을 지칭한다.

[0228] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "암호 영역" 또는 "암호화하는 영역" 및 이의 문법적 변형은, 발현 시에 폴리펩타이드 또는 단백질을 산출하는 폴리뉴클레오타이드 내의 오픈 리딩 프레임(ORF)을 지칭한다.

[0229] *화합물:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "화합물"은 도시된 구조의 모든 입체이성질체 및 동위원소를 포함하는 의미이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "입체이성질체"는 화합물의 임의의 기하 이성질체(예를 들어, 시스- 및 트랜스- 이성질체), 거울상이성질체, 또는 부분입체이성질체를 의미한다. 본 개시내용은 입체이성질체적으로 순수한 형태(예를 들어, 기하학적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 순수한, 또는 부분입체이성질체적으로 순수한) 및 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물, 예를 들어, 라세미체를 비롯한, 본 명세서에 기술된 화합물의 임의의 및 모든 입체이성질체를 포함한다. 화합물의 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물 및 이들을 이들의 구성성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 분할하는 수단은 널리 공지되어 있다. "동위원소"는 핵 내의 상이한 중성자 수로부터 초래한 동일한 원자 번호를 갖지만, 상이한 질량수를 갖는 원자를 지칭한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 이중수소를 포함한다. 추가로, 본 개시내용의 화합물, 염 또는 복합체는 용매 또는 물 분자와 조합하여 제조되어 일상적인 방법에 의해서 용매화물 및 수화물을 형성할 수 있다.

[0230] *보존적 아미노산 치환:* "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리, 예컨대, 염기성 측쇄(예를 들어, 라이신, 아르기닌, 또는 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파트산 또는 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 타이로신, 또는 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 또는 트립토판), 베타-분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 아이

소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 타이로신, 페닐알라닌, 트립토판, 또는 히스티딘)는 관련 기술 분야에 정의되어 있다. 따라서, 폴리펩타이드 내의 아미노산이 동일한 측쇄 패밀리로부터의 또 다른 아미노산으로 대체되면, 그 아미노산 치환은 보존적이라고 간주된다. 또 다른 양상에서, 아미노산의 스트링은 순서가 및/또는 측쇄 패밀리 구성원의 조성이 상이한 구조적으로 유사한 스트링으로 보존적으로 대체될 수 있다.

[0231] 비보존적 아미노산 치환은, (i) 전기양성 측쇄를 갖는 잔기(예를 들어, Arg, His 또는 Lys)가 전기음성 잔기(예를 들어, Glu 또는 Asp)에 대해서 또는 이것에 의해서 대체된 것, (ii) 친수성 잔기(예를 들어, Ser 또는 Thr)가 소수성 잔기(예를 들어, Ala, Leu, Ile, Phe 또는 Val)에 대해서 또는 이것에 의해서 대체된 것, (iii) 시스테인 또는 프롤린이 임의의 다른 잔기에 대해서 또는 이것에 의해서 대체된 것, 또는 (iv) 벌키 소수성 또는 방향족 측쇄를 갖는 잔기(예를 들어, Val, His, Ile 또는 Trp)가 더 작은 측쇄를 갖는 것(예를 들어, Ala또는 Ser) 또는 측쇄를 갖지 않는 것(예를 들어, Gly)에 대해서 또는 이것에 의해서 대체된 것을 포함한다.

[0232] 다른 아미노산 치환은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해서 쉽게 식별될 수 있다. 예를 들어, 아미노산 알라닌의 경우, 치환은 D-알라닌, 글리신, 베타-알라닌, L-시스테인 및 D-시스테인 중 어느 하나로부터 수득될 수 있다. 라이신의 경우, 치환은 D-라이신, 아르기닌, D-아르기닌, 호모-아르기닌, 메티오닌, D-메티오닌, 오르니틴, 또는 D- 오르니틴 중 어느 하나로부터 유래될 수 있다. 일반적으로, 단리된 폴리펩타이드의 특성 변화를 유도한다고 예상될 수 있는 기능적으로 중요한 영역에서의 치환은 (i) 극성 잔기, 예를 들어, 세린 또는 트레오닌이 소수성 잔기, 예를 들어, 류신, 아이소류신, 페닐알라닌, 또는 알라닌에 대해서(또는 이에 의해서) 치환된 것; (ii) 시스테인 잔기가 임의의 다른 잔기에 대해서(또는 이에 의해서) 치환된 것; (iii) 전기양성 측쇄를 갖는 잔기, 예를 들어, 라이신, 아르기닌 또는 히스티딘이 전기음성 측쇄를 갖는 잔기, 예를 들어, 글루탐산 또는 아스파트산에 대해서(또는 이에 의해서) 치환된 것; 또는 (iv) 벌키 측쇄를 갖는 잔기, 예를 들어, 페닐알라닌이 이러한 측쇄를 갖지 않는 것, 예를 들어, 글리신에 대해서(또는 이에 의해서) 치환된 것이다. 상기 비-보존적 치환 중 하나가 단백질의 기능적 특성을 변경할 수 있는 가능성은 또한 단백질의 기능적으로 중요한 영역과 관련하여 치환의 위치에 상관될 수 있고: 따라서 일부 비-보존적 치환은 생물학적 특성에 거의 효과가 없거나 전혀 효과가 없을 수 있다.

[0233] *보존된*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "보존된"은 비교될 2개 이상의 서열의 동일한 위치에서 비변형되게 일어나는 것인, 각각, 폴리뉴클레오타이드 서열 또는 폴리펩타이드 서열의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 잔기를 지칭한다. 비교적 보존된 뉴클레오타이드 또는 아미노산은 서열 내의 다른 곳에 존재하는 뉴클레오타이드 또는 아미노산보다 더 관련된 서열 중에서 보존된 것이다.

[0234] 일부 실시형태에서, 2개 이상의 서열은, 그들이 서로와 100% 동일하면 "완전히 보존된"다고 지칭된다. 일부 실시형태에서, 2개 이상의 서열은 그들이 서로와 적어도 70% 동일, 적어도 80% 동일, 적어도 90% 동일, 또는 적어도 95% 동일하면 "고도로 보존된"다고 지칭된다. 일부 실시형태에서, 2개 이상의 서열은 그들이 서로와 약 70% 동일, 약 80% 동일, 약 90% 동일, 약 95%, 약 98%, 또는 약 99% 동일하면 "고도로 보존된"다고 지칭된다. 일부 실시형태에서, 2개 이상의 서열은 그들이 서로와 적어도 30% 동일, 적어도 40% 동일, 적어도 50% 동일, 적어도 60% 동일, 적어도 70% 동일, 적어도 80% 동일, 적어도 90% 동일, 또는 적어도 95% 동일하면 "보존된"다고 지칭된다. 일부 실시형태에서, 2개 이상의 서열은 그들이 서로와 약 30% 동일, 약 40% 동일, 약 50% 동일, 약 60% 동일, 약 70% 동일, 약 80% 동일, 약 90% 동일, 약 95% 동일, 약 98% 동일, 또는 약 99% 동일하면 "보존된" 다고 지칭된다. 서열의 보존은 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드의 전체 길이에 적용될 수 있거나 또는 이의 부분, 영역 또는 특징부에 적용될 수 있다.

[0235] *접촉시키는*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "접촉하는"은 2종 이상의 엔티티 간의 물리적인 연결을 확립하는 것을 의미한다. 예를 들어, 포유동물 세포을 나노입자 조성물과 접촉시키는은 포유동물 세포 및 나노입자를 물리적으로 연결을 공유하도록 만드는 것을 의미한다. 세포를 외부 엔티티와 *생체내* 및 생체외 둘 모두에서 접촉시키는 방법은 생물학 분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 나노입자 조성물 및 포유동물 내에 분포된 포유동물 세포를 접촉시키는 것은 다양한 투여 경로(예를 들어, 정맥내, 근육내, 피내, 및 피하)에 의해서 수행될 수 있고, 다양한 양의 나노입자 조성물을 포함할 수 있다. 더욱이, 하나 초과의 포유동물 세포를 나노입자 조성물에 의해서 접촉시킬 수 있다.

[0236] *제어 방출형* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "제어 방출형"은 치료 결과에 영향을 미치기 위해서 특정 방출 패턴을 따르는 약제학적 조성물 또는 화합물 방출 프로파일을 지칭한다.

[0237] *공유 유도체*: 용어 "공유 유도체"는 폴리펩타이드를 지칭하는 경우 유기 단백질 또는 비-단백질 유도제(derivatizing agent) 및/또는 번역후 변형으로의 네이티브 또는 출발 단백질의 변형을 포함한다. 공유 변형은

단백질의 표적화 아미노산 잔기를 선택된 측쇄 또는 말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체와 반응시킴으로써 또는 선택된 재조합 숙주 세포에서 기능하는 번역후 변형의 기전을 이용함으로써 전통적으로 도입된다. 생성된 공유 유도체는 생물학적 활성, 면역검정, 또는 재조합 당단백질의 면역친화성을 위한 항-단백질 항체의 제조에 중요한 잔기를 식별하는 것과 관련된 프로그램에서 유용하다. 이러한 변형은 관련 기술 분야의 통상의 기술자의 범주에 속하고, 과도한 실험 없이 수행된다.

[0238] *환식 또는 환화된:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "환식"은 연속적인 루프의 존재를 지칭한다. 환식 분자는 환형일 필요는 없지만, 단지 결합하여 소단위의 파괴되지 않은 쇄를 형성한다. 환식 분자, 예컨대, 본 개시내용의 조작된 RNA 또는 mRNA는 단일 단위 또는 다량체일 수 있거나, 또는 복잡하거나 또는 더 고급 차수의 구조의 하나 이상의 구성성분을 포함할 수 있다.

[0239] *세포독성*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "세포독성"은 세포(예를 들어, 포유동물 세포(예를 들어, 인간 세포)), 박테리아, 바이러스, 진균, 원생동물, 기생충, 프리온, 또는 이들의 조합물을 사멸시키는 것 또는 이에 대해서 사멸 또는 부상, 독성 또는 치명적인 효과를 유발하는 것을 지칭한다.

[0240] *전달하는*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "전달하는"은 엔티티를 목적지에 제공하는 것을 의미한다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드를 대상체에게 전달하는 것은 (예를 들어, 정맥내, 근육내, 피내, 또는 피하 경로에 의해서) 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 나노입자 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 나노입자 조성물을 포유동물 또는 포유동물 세포에게 투여하는 것은 하나 이상의 세포를 나노입자 조성물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다.

[0241] *전달제*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "전달제"는 표적화된 세포에 대한 폴리뉴클레오타이드의 *생체내, 시험관내, 또는 생체외* 전달을 적어도 부분적으로 용이하게 하는 임의의 물질을 지칭한다.

[0242] *탈안정화된:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "탈안정적인", "탈안정화시키다", 또는 "영역을 탈안정화시키는"은 동일한 영역 또는 분자의 출발, 야생형 또는 네이티브 형태보다 덜 안정적인 영역 또는 분자를 의미한다.

[0243] *검출 가능한 표지:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, "검출 가능한 표지"는 방사선촬영, 형광, 화학발광, 효소 활성, 흡광도 등을 비롯한 관련 기술 분야에 공지된 방법에 의해서 쉽게 검출되는 또 다른 엔티티에 부착되거나, 이것에 혼입되거나 또는 이것과 회합되는 1종 이상의 마커, 신호, 또는 모이어티를 지칭한다. 검출 가능한 표지는 방사성동위원소, 형광단, 발색단, 효소, 염료, 금속 이온, 리간드, 예컨대, 바이오틴, 아비딘, 스트렙타비딘 및 합텐, 양자점 등을 포함한다. 검출 가능한 표지는 본 명세서에 개시된 펩타이드 또는 단백질 내의 임의의 위치에 위치될 수 있다. 이것은 아미노산, 펩타이드, 또는 단백질, 또는 내에 존재하거나 또는 N- 또는 C-말단에 위치될 수 있다.

[0244] *부분입체이성질체:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "부분입체이성질체"는 서로 거울상이 아니고, 서로 중첩되지 않는 입체이성질체를 의미한다.

[0245] *소화시키다*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "소화시키다"는 더 작은 조각 또는 구성성분으로 분해시키는 것을 의미한다. 폴리펩타이드 또는 단백질을 지칭하는 경우, 소화는 펩타이드의 생성물을 초래한다.

[0246] *원위:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "원위"는 중심으로부터 떨어져서 또는 관심 지점 또는 영역으로부터 떨어져서 위치되는 것을 의미한다.

[0247] *도메인*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 폴리펩타이드를 지칭하는 경우, 용어 "도메인"은 하나 이상의 식별 가능한 구조적 또는 기능성 특징 또는 특성(예를 들어, 단백질-단백질 상호작용으로서 작용하는, 결합 능력)을 갖는 폴리펩타이드의 모티프를 지칭한다.

[0248] *투여 치료요법*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "투여 치료요법" 또는 "투여 치료요법"은 치료, 예방조치, 또는 임시방편 치유의 투여 스케줄 또는 의사가 결정한 요법이다.

[0249] *유효량:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 작용제의 "유효량"은 이로운 또는 바람직한 결과, 예를 들어, 임상 결과를 달성하기에 충분한 양이고, 이와 같이, "유효량"은 그것이 적용되는 상황에 좌우된다. 예를 들어, 종양을 치료하는 작용제를 투여하는 것과 관련하여, 작용제의 유효량은 예를 들어, 그 작용제를 투여하지 않고 얻은 반응과 비교할 때, 종양의 크기를 감소시키거나 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하기에 충분한 양이다. 용어 "유효량"은 "유효 용량", "치료적 유효량", 또는 "치료적 유효 용량"과 상호 교환 가능하게 사용될 수 있다.

[0250] *거울상이성질체:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "거울상이성질체"는 적어도 80%(즉, 적어도 90%의 하나의

거울상이성질체 및 최대 10%의 나머지 거울상이성질체), 적어도 90%, 또는 적어도 98%의 광학 순도 또는 거울상이성질체 과잉률(관련 기술 분야의 표준 방법에 의해서 결정되는 경우)을 갖는, 본 개시내용의 화합물의 각각의 개별적인 광학적 활성 형태를 의미한다.

[0251] *캡슐화시키다:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "캡슐화시키다"는 에워싸거나, 둘러싸거나 감싸는 것을 의미한다.

[0252] *캡슐화 효율*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "캡슐화 효율"은 나노입자 조성물의 제조에서 사용되는 폴리뉴클레오타이드의 초기 총량에 대한, 나노입자 조성물의 부분이 되는 폴리뉴클레오타이드의 양을 지칭한다. 예를 들어, 조성물에 처음에 제공된 총 100㎎의 폴리뉴클레오타이드 중에서 97㎎의 폴리뉴클레오타이드가 나노입자 조성물 중에 캡슐화된 경우, 캡슐화 효율은 97%로서 제공될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "캡슐화"는 완전한, 실질적인, 부분적인 에워쌈, 가둠, 둘러쌈, 또는 감쌈을 지칭할 수 있다.

[0253] *암호화된 단백질 절단 신호*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "암호화된 단백질 절단 신호"는 단백질 절단 신호를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다.

[0254] *조작된:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 본 개시내용의 실시형태는, 이것이 출발점, 야생형 또는 네이티브 분자로부터 달라지는 (구조적 또는 화학적이든) 특징부 또는 특성을 갖도록 설계되는 경우 "조작된"다.

[0255] *향상된 전달*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "향상된 전달"은 관심 표적 조직(예를 들어, MC3, KC2, 또는 DLinDMA)으로의 대조군 나노입자에 의한 폴리뉴클레오타이드의 전달의 수준에 비해서, 관심 표적 조직(예를 들어, 포유동물 간)으로의 나노입자에 의한 폴리뉴클레오타이드의 더 많은(예를 들어, 적어도 1.5배 많은, 적어도 2배 많은, 적어도 3배 많은, 적어도 4배 많은, 적어도 5배 많은, 적어도 6배 많은, 적어도 7배 많은, 적어도 8배 많은, 적어도 9배 많은, 적어도 10배 많은) 전달은 의미한다. 특정 조직으로의 나노입자의 전달 수준은 조직에서 생산된 단백질의 양을 상기 조직의 중량과 비교함으로써, 조직 내의 폴리뉴클레오타이드의 양을 상기 조직의 중량과 비교함으로써, 조직에서 생산된 단백질의 양을 상기 조직 내의 총 단백질의 양과 비교함으로써, 또는 조직 내의 폴리뉴클레오타이드의 양을 상기 조직 내의 총 폴리뉴클레오타이드의 양과 비교함으로써 측정될 수 있다. 표적 조직으로의 나노입자의 향상된 전달은 치료될 대상체에서 결정될 필요는 없고, 그것은 대용물, 예컨대, 동물 모델(예를 들어, 래트 모델)에서 결정될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0256] *엑소좀:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, "엑소좀"는 RNA 분해에 관여되는 포유동물 세포 또는 복합체에 의해서 분비되는 소수포(vesicle)이다.

[0257] *발현*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 핵산 서열의 "발현"은 하기 사건 중 하나 이상을 지칭한다: (1) (예를 들어, 전사에 의한 DNA 서열로부터의 RNA 주형의 생산; (2) (예를 들어, 스플라이싱, 에디팅, 5' 캡 형성, 및/또는 3' 단부 가공에 의한) RNA 전사체의 가공; (3) RNA의 폴리펩타이드 또는 단백질로의 번역; 및 (4) 폴리펩타이드 또는 단백질의 번역후 변형.

[0258] *생체외*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "생체외"는 유기체(예를 들어, 동물, 식물, 또는 미생물 또는 이의 세포 또는 조직)의 외부에서 일어나는 사건을 지칭한다. 생체외 사건은 자연(예를 들어, *생체내*) 환경으로부터 일반적으로 변경된 환경에서 일어날 수 있다.

[0259] *특징부:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, "특징부"는 특징, 특성, 또는 구별되는 요소를 지칭한다. 폴리펩타이드를 지칭하는 경우, "지칭부"는 분자의 구별되는 아미노산 서열-기반 구성성분으로서 정의된다. 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드에 의해서 암호화된 폴리펩타이드의 특징부는 표면 징후, 국지적 입체배치 형상, 접힘부, 루프, 절반부-루프, 도메인, 절반부-도메인, 말단 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다.

[0260] *제형*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "제형"은 적어도 폴리뉴클레오타이드, 및 담체, 부형제 및 전달제 중 1종 이상을 포함한다.

[0261] *단편:* "단편"은, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 부분을 지칭한다. 예를 들어, 단백질의 단편은 배양된 세포로부터 단리된 전장 단백질을 소화시킴으로써 얻은 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 단편은 전장 단백질의 하위서열(예를 들어, IL-23의 소단위의 것)이며, 여기서 N-말단 및/또는 C-말단, 및/또는 내부 하위서열은 결실되어 있다. 본 개시내용의 일부 바람직한 양상에서, 본 개시내용의 단백질의 단편은 기능성 단편이다.

[0262] *기능성*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "기능성" 생물학적 분자는 그것이 특징규명된 특성 및/또는 활성을 나타내는 형태의 생물학적 분자를 지칭한다. 따라서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드의 기능성 단편은 기능성

인터류킨 단편을 발현할 수 있는 폴리뉴클레오타이드이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 인터류킨의 기능성 단편은 야생형 인터류킨의 단편(즉, 인터류킨의 자연 발생 형태의 단편), 또는 이의 돌연변이체 또는 변이체를 지칭하며, 여기서 단편은 상응하는 전장 단백질의 생물학적 활성의 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%를 보유한다.

[0263] *헬퍼 지질*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "헬퍼 지질"은 지질 모이어티(지질 층, 예를 들어, 지질 이중층 내로의 삽입을 위해서) 및 극성 모이어티(지질층의 표면에서 생리 용액과의 상호작용을 위해서)를 포함하는 화합물 또는 분자를 지칭한다. 전형적으로 헬퍼 지질은 인지질이다. 헬퍼 지질의 기능은 아미노 지질을 "보완"하고, 이중층의 융합생성성을 증가시키고/증가시키거나 예를 들어, 세포로 전달되는 핵산의 엔도솜 탈출을 용이하게 하는 것을 돕는 것이다. 헬퍼 지질은 또한 LNP의 표면에 대한 주요 구조 구성성분이라고 여겨진다.

[0264] *상동성*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "상동성"은 중합체 분자, 예를 들어, 핵산 분자(예를 들어 DNA 분자 및/또는 RNA 분자) 및/또는 폴리펩타이드 분자 간의 전체 관련성을 지칭한다. 일반적으로, 용어 "상동성"은 두 분자 간의 진화적 관계를 의미한다. 따라서, 상동성인 두 분자는 공통적인 진화적 조상을 가질 것이다. 본 개시내용의 문맥에서, 용어 상동성은 동일성 및 유사성 둘 모두를 포함한다.

[0265] 일부 실시형태에서, 중합체 분자는 분자 내의 단량체의 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%가 동일하거나(실제로 동일한 단량체) 또는 유사(보존적 치환)하면 서로와 "상동성"이라고 고려된다. 용어 "상동성"은 적어도 2개의 서열(폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 서열) 간의 비교를 본질적으로 지칭한다.

[0266] *동일성*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "동일성""은 중합체 분자, 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드 분자(예를 들어 DNA 분자 및/또는 RNA 분자) 및/또는 폴리펩타이드 분자 간의 전체 단량체 보존을 지칭한다. 2종의 폴리뉴클레오타이드 서열의 % 동일성의 계산은, 예를 들어, 최적의 비교 목적을 위해서 두 서열을 정렬함으로써 수행될 수 있다(예를 들어, 갭이 최적의 정렬을 위해서 제1 핵산 서열 및 제2 핵산 서열 중 하나 또는 둘 모두에 도입될 수 있고, 비동일한 서열은 비교 목적을 위해서 무시될 수 있다). 특정 실시형태에서, 비교 목적을 위해서 정렬된 서열의 길이는 기준 서열의 길이의 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100%이다. 이어서 상응하는 뉴클레오타이드 위치에서 뉴클레오타이드를 비교한다. 제1 서열에서의 위치가 제2 서열에서의 상응하는 위치와 동일한 뉴클레오타이드에 의해서 점유되는 경우, 그 분자는 그 위치에서 동일하다. 두 서열 간의 % 동일성은 두 서열의 최적의 정렬을 위해서 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려하여, 서열에 의해서 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다. 두 서열 간의 서열의 비교 및 % 동일성의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. DNA와 RNA를 비교하는 경우, 티민(T) 및 우라실 (U)은 동등하다고 고려될 수 있다.

[0267] 적합한 소프트웨어 프로그램은 다양한 공급원으로부터 그리고 단백질 및 뉴클레오타이드 서열 둘 모두의 정렬을 위해서 입수 가능하다. % 서열 동일성을 결정하기에 적합한 한 프로그램은 미국 정부의 생명공학 정보 센터 BLAST 웹사이트(blast.ncbi.nlm.nih.gov)로부터 입수 가능한 프로그램의 BLAST 시리즈의 부분인 b12seq이다. B12seq는 BLASTN 또는 BLASTP 알고리즘 중 어느 하나를 사용하여 두 서열 간의 비교를 수행한다. BLASTN은 핵산 서열을 비교하기 위해서 사용되는 반면, BLASTP는 아미노산 서열을 비교하기 위해서 사용된다. 다른 적합한 프로그램은, 예를 들어, 생물정보학 프로그램의 EMBOSS 시리즈의 부분이고, 또한 www.ebi.ac.uk/Tools/psa에서 유럽 생물정보학 연구소(EBI)로부터 입수 가능한 Needle, Stretcher, Water 또는 Matcher이다.

[0268] 서열 정렬은 관련 기술 분야에 공지된 방법, 예컨대, MAFFT, Clustal(ClustalW, Clustal X 또는 Clustal Omega), MUSCLE 등을 사용하여 수행될 수 있다.

[0269] 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 기준 서열과 정렬된 단일 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 표적 서열 내의 상이한 영역은 각각 그들 자신의 % 서열 동일성을 가질 수 있다. % 서열 동일성 값은 가장 가까운 10번째 값으로 반올림된다. 예를 들어, 80.11, 80.12, 80.13, 및 80.14는 80.1로 반내림되는 반면, 80.15, 80.16, 80.17, 80.18, 및 80.19는 80.2로 반올림된다. 길이 값은 항상 정수일 것을 또한 주목해야 한다.

[0270] 특정 양상에서, 제2 아미노산 서열(또는 핵산 서열)에 대한 제1 아미노산 서열(또는 핵산 서열)의 % 동일성 "%ID"는 %ID = 100 x (Y/Z)로서 계산되며, 식 중 Y는 제1 서열 및 제2 서열의 정렬에서 동일한 매치로서 점수매겨진 아미노산 잔기(또는 핵염기)의 수(육안 조사 또는 특정 서열 정렬 프로그램에 의해서 정렬되는 경우)이고,

Z는 제2 서열 내의 잔기의 총 수이다. 제1 서열의 길이가 제2 서열보다 길면, 제2 서열에 대한 제1 서열의 % 동일성은 제1 서열에 대한 제2 서열의 % 동일성보다 더 높을 것이다.

[0271] 관련 기술 분야의 통상의 기술자는, % 서열 동일성의 계산을 위한 서열 정렬의 생성이 1차 서열 데이터에 의해서 배타적으로 유래된 이중 서열-서열에 제한되지 않는다는 것을 인지할 것이다. 또한, 서열 정렬은 이질적인 공급원, 예컨대, 구조 데이터(예를 들어, 결정학적 단백질 구조), 기능성 데이터(예를 들어, 돌연변이의 위치) 또는 계통발생론적 데이터로부터의 데이터와 서열 데이터를 통합함으로써 생성될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 다중 서열 정렬을 생성하기 위해서 이질적인 데이터를 통합하는 적합한 프로그램은 www.tcoffee.org에서 입수 가능하고, 대안적으로 예를 들어, EBI로부터 입수 가능한 T-Coffee이다. % 서열 동일성을 계산하는 데 사용되는 최종 정렬은 자동방식으로 또는 수동방식으로 보조될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0272] *면역 면역관문 저해제*: "면역 면역관문 저해제" 또는 단순히 "면역관문 저해제"는 면역 세포가 암 세포에 의해서 턴 오프되는 것을 예방하는 분자를 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 면역관문 저해제는 면역관문 분자, 예컨대, 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4(CTLA-4), 예정된 사멸 1 수용체(PD-1), 또는 PD-1 리간드 1(PD-L1)을 중화시키거나 저해하는 폴리펩타이드(예를 들어, 항체) 또는 이러한 폴리펩타이드(예를 들어, mRNA)를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0273] *면역 반응:* 용어 "면역 반응"은 예를 들어, 침윤성 병원체, 병원체에 의해서 감염된 세포 또는 조직, 암성 세포, 또는 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우, 정상 인간 세포 또는 조직에 대한 선택적인 손상, 이의 파괴 또는 이의 인간 신체로부터의 제거를 초래하는 림프구, 항원 제시 세포, 식세포 세포, 과립구, 및 상기 세포 또는 간에 의해서 생산된 가용성 거대분자(항체, 사이토카인, 및 보체 포함)의 작용을 지칭한다.

[0274] *면역 반응 공동 자극 신호:* 용어 "면역 반응 공동 자극 신호"는 T 세포 및/또는 NK 세포 모집, 증식, 활성화, 생존, 또는 이들의 조합을 촉진시키는 면역-자극 분자를 지칭한다. 일부 양상에서, 면역 반응 공동 자극 신호는 T-세포 확장, 기능 및 기억 형성을 향상시키는 폴리펩타이드(예를 들어, OX40L)이다. 일부 양상에서, 공동 자극 신호는 Th1, Th2 및/또는 Th9 발달을 촉진시키고/거나, Treg 발달 또는 활성을 억제하고/거나, CD4 및/또는 CD8 T 세포의 확장 및/또는 생존을 향상시키고/거나 기억 세포를 촉진시킨다. 구체적인 양상에서, 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드는 OX40L, CD80 및 IL-15로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 특정 양상에서, 면역 반응 공동 자극 신호 폴리펩타이드는 OX40L 및 CD80로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0275] *면역 반응 프라이머:*_용어 "면역 반응 프라이머"는 항원 제시 및/또는 인식을 향상시키는 면역-자극 분자를 지칭한다. 일부 양상에서, 면역 반응 프라이머는 수지상 세포를 프라이밍하고/거나, 수지상 세포 성숙을 촉진시키고/거나, 항원 제시 세포 사이토카인/케모카인 생산을 촉진시키고/거나, Th17 세포를 확장 및/또는 팽창시키고/거나, T 세포 증식을 향상시키고/거나, Th1 및/또는 Th9 분화를 향상시키는 폴리펩타이드이다. 일부 양상에서, 면역 반응 프라이머는 IL-12 패밀리의 구성원(예를 들어, IL-12, IL-23, IL-12p40 소단위, IL-23p19 소단위, IL-27, IL-35)이다. 다른 양상에서, 면역 반응 프라이머는 IL-1 패밀리의 구성원(예를 들어, IL-1α, IL-1β, IL-1Ra, IL-18, IL-33, IL-36Ra, IL-36α, IL-36β, IL-36γ, IL-37, IL-38)이다. 일부 양상에서, 면역 반응 프라이머는 IL-23, IL-12p40 소단위, IL-23p19 소단위, IL-12, IL-36-감마, 및 IL-18로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩타이드이다.

[0276] *염증성 반응*: "염증성 반응"은 특이적 및 비특이적 방어 시스템에 관련된 면역 반응을 지칭한다. 특이적 방어 시스템 반응은 항원에 대한 특이적 면역계 반응이다. 특이적 방어 시스템 반응의 예는 항체 반응을 포함한다. 비특이적 방어 시스템 반응은 면역학적 기억이 일반적으로 불가능한 백혈구, 예를 들어, 대식세포, 호산구 및 호중구에 의해서 매개된 염증성 반응이다. 일부 양상에서, 면역 반응은 증가된 염증성 사이토카인 수준을 초래하는, 염증성 사이토카인의 분비를 포함한다.

[0277] *염증성 사이토카인*: 용어 "염증성 사이토카인"은 염증성 반응이 증가된 사이토카인을 지칭한다. 염증성 사이토카인의 예는 인터류킨-6(IL-6), CXCL1(케모카인(C-X-C 모티프) 리간드 1; GROα, 인터페론-γ(IFNγ라고도 공지됨), 종양 괴사 인자α(TNFα), 인터페론 γ-유도된 단백질 10(IP-10), 또는 과립구-집락 자극 인자(G-CSF)를 포함한다. 용어 염증성 사이토카인은 또한 관련 기술 분야에 공지된 염증성 반응과 연관된 다른 사이토카인, 예를 들어, 인터류킨-1(IL-1), 인터류킨-8(IL-8), 인터류킨-12(IL-12), 인터류킨-13(IL-13), 인터페론 α(IFN-α) 등을 포함한다.

[0278] *시험관내*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "*시험관내*"는 유기체(예를 들어, 동물, 식물 또는 미생물)가 아닌 인공 환경, 예를 들어, 시험관 또는 반응 용기, 세포 배양물, 페트리 디쉬 등에서 일어나는 사건을

지칭한다.

[0279] *생체내*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "생체내"는 유기체(예를 들어, 동물, 식물, 또는 미생물 또는 이의 세포 또는 조직) 내부에서 일어나는 사건을 지칭한다.

[0280] *삽입 및 결실 변이체:* "삽입 변이체"는 폴리펩타이드를 지칭하는 경우 네이티브 또는 출발 서열에서 특정 위치에서 아미노산에 바로 인접하게 삽입된 하나 이상의 아미노산을 갖는 것이다. 아미노산에 "바로 인접하게"는 아미노산의 알파-카복시 또는 알파-아미노 작용기 중 어느 하나에 연결된 것을 의미한다. "결실 변이체"는 폴리펩타이드를 지칭하는 경우 네이티브 또는 출발 아미노산에서 하나 이상의 아미노산이 제거된 것이다. 정상적으로, 결실 변이체는 분자의 특정 영역에서 결실된 하나 이상의 아미노산을 가질 것이다.

[0281] *무손상:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 폴리펩타이드와 관련하여, 용어 "무손상"은 예를 들어, 야생형 아미노산을 돌연변이시키거나 또는 치환시키는 아닌, 야생형 단백질에 상응하는 아미노산을 보유하는 것을 의미한다. 이에 반해서, 핵산과 관련하여, 용어 "무손상"은 예를 들어, 야생형 핵염기를 돌연변이시키거나 또는 치환시키는 아닌, 야생형 핵산에 상응하는 핵염기를 보유하는 것을 의미한다.

[0282] *이온화 가능한 아미노 지질*: 용어 "이온화 가능한 아미노 지질"은 1개, 2개, 3개 또는 그 초과의 지방산 또는 지방 알킬 쇄 및 pH-적정 가능한 아미노 헤드기(예를 들어, 알킬아미노 또는 다이알킬아미노 헤드기)를 갖는 지질을 포함한다. 이온화 가능한 아미노 지질은 전형적으로 아미노 헤드기의 pKa보다 낮은 pH에서 양성자화(즉, 양으로 하전)되고, 그 pKa보다 높은 pH에서 실질적으로 하전되지 않는다. 이러한 이온화 가능한 아미노 지질은 DLin-MC3-DMA(MC3) 및 (13Z,16Z)-N,N-다이메틸-3-노닐도코사-13-16-다이엔-1-아민(L608)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0283] *시험관내*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "*시험관내*"는 유기체(예를 들어, 동물, 식물 또는 미생물)가 아닌 인공 환경, 예를 들어, 시험관 또는 반응 용기, 세포 배양물, 페트리 디쉬 등에서 일어나는 사건을 지칭한다.

[0284] *생체내*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "생체내"는 유기체(예를 들어, 동물, 식물, 또는 미생물 또는 이의 세포 또는 조직) 내부에서 일어나는 사건을 지칭한다.

[0285] *단리된*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "단리된"은 그것이 회합된 구성성분 중 적어도 일부로부터 분리된 물질 또는 엔티티를 지칭한다(자연에서 이든 또는 실험 설정에서 이든 관계 없음). 단리된 물질(예를 들어, 뉴클레오타이드 서열 또는 단백질 서열)은 이것이 회합된 물질과 관련하여 다양한 수준의 순도를 가질 수 있다. 단리된 물질 및/또는 엔티티는 이것이 초기에 회합된 다른 구성성분의 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 그 초과로부터 분리될 수 있다. 일부 실시형태에서, 단리제는 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 초과, 또는 약 99% 초과로 순수하다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 물질은 그것이 다른 구성성분이 실질적으로 존재하지 않으면 "순수"하다. 용어 "실질적으로 단리된"은, 그 화합물이 그것이 형성되거나 검출된 환경으로부터 실질적으로 분리된 것을 의미한다. 부분적인 분리는 예를 들어, 본 개시내용의 화합물이 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는 적어도 약 50중량%, 적어도 약 60중량%, 적어도 약 70중량%, 적어도 약 80중량%, 적어도 약 90중량%, 적어도 약 95중량%, 적어도 약 97중량%, 또는 적어도 약 99중량%의 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 염을 함유하는 조성물을 포함할 수 있다.

[0286] "단리된" 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 폴리펩타이드, 세포, 또는 본 명세서에 개시된 임의의 조성물은 자연에서 발견되지 않는 형태로 존재하는 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 폴리펩타이드, 세포, 또는 조성물이다. 단리된 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 폴리펩타이드, 또는 조성물은 이것이 자연에서 발견되지 않는 형태로 더 이상 존재하지 않는 정도로 정제된 것을 포함한다. 일부 양상에서, 단리된 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 폴리펩타이드, 또는 조성물은 실질적으로 순수하다.

[0287] *이성질체:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "이성질체"는 본 개시내용의 임의의 화합물의 임의의 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 부분입체이성질체를 의미한다. 본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 카이랄 중심 및/또는 이중 결합을 가질 수 있고, 따라서, 입체이성질체, 예컨대, 이중-결합 이성질체(즉, 기하 E/Z 이성질체) 또는 부분입체이성질체(예를 들어, 거울상이성질체(즉, (+) 또는 (-)) 또는 시스/트랜스 이성질체)로서 존재한다. 본 개시내용에 따라서, 본 명세서에 도시된 화학 구조, 및 따라서 본 개시내용의 화합물은 상응하는 입체이성질체 모두, 즉, 입체이성질체적으로 순수한 형태(예를 들어, 기하학적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 순수한, 또는 부분입체이성질체적으로 순수한) 및 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물, 예를

들어, 라세미체 둘 모두를 포함한다. 본 개시내용의 화합물의 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물은 널리 공지된 방법, 예컨대, 카이랄-상 기체 크로마토그래피, 카이랄-상 고성능 액체 크로마토그래피에 의해서, 화합물을 카이랄 염 복합체로서 결정화시킴으로써, 또는 화합물을 카이랄 용매 중에서 결정화시킴으로써 이의 구성 성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 전형적으로 분할될 수 있다. 거울상이성질체 및 입체이성질체는 또한 널리 공지된 비대칭 합성 방법에 의해서 입체이성질체적으로 또는 거울상이성질체적으로 순수한 중간체, 시약, 및 촉매로부터 수득될 수 있다.

[0288] *링커*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "링커"는 원자, 예를 들어, 10 내지 1,000개 원자의 기를 지칭하고, 예컨대, 탄소, 아미노, 알킬아미노, 산소, 황, 설폭사이드, 설포닐, 카보닐, 및 이민으로 제한되지 않는 원자 또는 기로 구성될 수 있다. 링커는 제1 단부에서 핵염기 또는 당 모이어티 상의 변형된 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드에 부착될 수 있고, 제2 단부에서 페이로드, 예를 들어, 검출 가능한 작용제 또는 치료제 등에 부착될 수 있다. 링커는 핵산 서열 내로의 혼입을 방해하지 않도록 하는 충분한 길이를 가질 수 있다. 링커는 임의의 유용한 목적을 위해서, 예컨대, 폴리뉴클레오타이드 다량체(예를 들어, 2개 이상의 키메라 폴리뉴클레오타이드 분자 또는 IVT 폴리뉴클레오타이드의 링키지를 통해서) 또는 폴리뉴클레오타이드 접합체를 형성하기 위해서, 그리고 본 명세서에 기술된 바와 같이, 페이로드를 투여하기 위해서 사용될 수 있다. 링커에 혼입될 수 있는 화학기의 예는 알킬, 알켄일, 알카인일, 아미도, 아미노, 에터, 티오에터, 에스터, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 아릴, 또는 헤테로사이클릴을 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 이들 각각은 본 명세서에 기술된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 링커의 예는 불포화 알칸, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 에틸렌 또는 프로필렌 글리콜 단량체 단위, 예를 들어, 다이에틸렌 글리콜, 다이프로필렌 글리콜, 트라이에틸렌 글리콜, 트라이프로필렌 글리콜, 테트라에틸렌 글리콜, 또는 테트라에틸렌 글리콜), 및 덱스트란 중합체 및 이의 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 다른 예는 링커 내의 절단 가능한 잔기, 예컨대, 예를 들어, 환원제 또는 광분해를 사용하여 절단될 수 있는 다이설파이드 결합(-S-S-) 또는 아조 결합(-N=N-)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 선택적으로 절단 가능한 결합의 비제한적인 예는 아미도 결합을 포함하고, 그것은 예를 들어 트리스(2-카복시에틸)포스핀(TCEP), 또는 다른 환원제, 및/또는 광분해의 사용에 의해서 절단될 수 있고, 뿐만 아니라 에스터 결합은 예를 들어 산성 또는 염기성 가수분해에 의해서 절단될 수 있다.

[0289] *투여 방법*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "투여 방법"은 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 또는 대상체에게 조성물을 전달하는 다른 방법을 포함할 수 있다. 투여 방법은 신체의 특정 영역 또는 시스템에 대한 표적 전달(예를 들어, 특이적으로 전달)에 대해서 선택될 수 있다.

[0290] *변형된*: 본 명세서에 사용된 바와 같이 "변형된"은 본 개시내용의 분자의 변경된 상태 또는 구조를 지칭한다. 분자는 화학적으로, 구조적으로 그리고 기능적으로를 비롯한 다수의 방식으로 변형될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 mRNA 분자는, 예를 들어, 그것이 자연 리보뉴클레오타이드 A, U, G, 및 C와 관련되는 경우, 비자연 뉴클레오사이드 및/또는 뉴클레오타이드의 도입에 의해서 변형된다. 비정규(non정규) 뉴클레오타이드, 예컨대, 캡 구조는 이것이 A, C, G, U 리보뉴클레오타이드의 화학 구조와 상이함에도 불구하고, "변형된"이라고 고려되지 않는다.

[0291] *나노입자 조성물*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "나노입자 조성물"은 1종 이상의 지질을 포함하는 조성물이다. 나노입자 조성물은 전형적으로 마이크로미터 단위 또는 더 작은 크기이고, 지질 이중층을 포함할 수 있다. 나노입자 조성물은 지질 나노입자(LNP), 리포솜(예를 들어, 지질 소수포), 및 리포플렉스를 포함한다. 예를 들어, 나노입자 조성물은 500nm 이하의 직경을 갖는 지질 이중층을 갖는 리포솜일 수 있다.

[0292] *자연 발생*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "자연 발생"은 인공적인 도움 없이 자연에서 존재하는 것을 의미한다.

[0293] *비인간 척추동물*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "비인간 척추동물"은 야생종 및 순화종을 비롯한, 호모 사이펜스(*Homo sapiens*)를 제외한 모든 척추동물을 포함한다. 비인간 척추동물의 예는 포유동물, 예컨대, 알파카, 반텡(banteng), 들소, 낙타, 고양이, 소, 사슴, 개, 당나귀, 가얄, 염소, 기니피그, 말, 라마, 노새, 돼지, 토끼, 순록, 양 물소, 및 야크를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0294] *핵산 서열*: 용어 "핵산 서열", "뉴클레오타이드 서열", 또는 "폴리뉴클레오타이드 서열"은 상호 교환 가능하게 사용되고, 인접 핵산 서열을 지칭한다. 서열은 단일 가닥 또는 이중 가닥 DNA 또는 RNA, 예를 들어, mRNA일 수 있다.

[0295] 용어 "핵산"은, 이의 가장 넓은 의미에서 뉴클레오타이드의 중합체를 포함하는 임의의 화합물 및/또는 물질을

포함한다. 이들 중합체는 종종 폴리뉴클레오타이드라 지칭된다. 본 개시내용의 예시적인 핵산 또는 폴리뉴클레오타이드는 리보핵산(RNA), 데옥시리보핵산(DNA), 트레오스 핵산(TNA), 글리콜 핵산(GNA), 펩타이드 핵산(PNA), 잠금(locked) 핵산(LNA, β-D-리보 배치를 갖는 LNA, α-L-리보 배치를 갖는 α-LNA(LNA의 부분입체이성질체), 2'-아미노 작용화를 갖는 2'-아미노-LNA, 및 2'-아미노 작용화를 갖는 2'-아미노-α-LNA 포함), 에틸렌 핵산(ENA), 사이클로헥센일 핵산(CeNA) 또는 이들의 혼성체 또는 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0296] 구 "암호화하는 뉴클레오타이드 서열"은 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산(예를 들어, mRNA 또는 DNA 분자) 암호 서열을 지칭한다. 암호 서열은 추가로 프로모터를 비롯한 조절 요소에 작동 가능하게 연결된 개시 및 종결 신호 및 핵산이 투여된 개체 또는 포유동물의 세포에서 발현을 유도할 수 있는 폴리아데닐화 신호를 포함할 수 있다. 암호 서열은 추가로 신호 펩타이드를 암호화하는 서열을 포함할 수 있다.

[0297] *오프 타깃:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, "오프 타깃"은 임의의 1종 이상의 표적, 유전자 또는 세포 전사체에 대한 임의의 의도하지 않은 효과를 지칭한다.

[0298] *오픈 리딩 프레임:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, "오픈 리딩 프레임" 또는 "ORF"는 주어진 리딩 프레임 내에 중단 코돈을 함유하지 않은 서열을 지칭한다.

[0299] *작동 가능하게 연결된:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 구 "작동 가능하게 연결된"은 2종 이상의 분자, 작제물, 전사체, 엔티티, 잔기 등 사이에서 기능성 연결을 지칭한다.

[0300] *임의로 치환된:* 본 명세서에서 형태 "임의로 치환된 X"의 구(예를 들어, 임의로 치환된 알킬)는 "X이고, 여기서 X는 임의로 치환된"(예를 들어, "알킬이고, 여기서 상기 알킬은 임의로 치환된")과 동등하도록 의도된다. 특징부 "X"(예를 들어, 알킬)는 그 자체로 임의적임을 의미하도록 의도되지 않는다.

[0301] *부분*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 폴리뉴클레오타이드의 "부분" 또는 "영역"은 폴리뉴클레오타이드의 전체 길이보다 작은 폴리뉴클레오타이드의 임의의 부분으로서 정의된다.

[0302] *환자:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, "환자"는 치료를 필요로 하는 것으로 추구되거나 치료를 필요로 할 수 있는 대상체, 치료를 필요로 하는 대상체, 치료가 제공되고 있는 대상체, 치료가 제공될 대상체, 또는 특정 질환 또는 병태에 대해서 교육된 전문가에 의한 케어 하에 있는 대상체를 지칭한다.

[0303] 약제학적으로 *허용 가능한*: 구 "약제학적으로 허용 가능한"은 건전한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 타당한 유익/유해비에 비례하는 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여형을 지칭하도록 본 명세서에서 사용된다.

[0304] 약제학적으로 *허용 가능한 부형제:* 구 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 본 명세서에 기술된 화합물이 아니고(예를 들어, 활성 화합물을 현탁 또는 용해시킬 수 있는 비히클), 환자에서 실질적으로 비독성이고 비염증성인 특성을 갖는 임의의 성분을 지칭한다. 부형제는 예를 들어: 항접착제, 항산화제, 결합제, 코팅, 압착 보조제, 붕괴제, 염료(착색제), 진정제, 유화제, 충전제(희석제), 막 형성제 또는 코팅, 향미료, 향제, 활택제(유동 증진제), 윤활제, 보존제, 인쇄 잉크, 흡착제, 현탁제 또는 분산제, 감미료 및 수화수(water of hydration)를 포함할 수 있다. 예시적인 부형제는 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 탄산칼슘, 인산칼슘(이염기성), 스테아르산칼슘, 크로스카르멜로스, 가교된 폴리바이닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 시스테인, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 마그네슘 스테아레이트, 말티톨, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 미정질 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리바이닐 피롤리돈, 포비돈, 전호화 전분, 프로필 파라벤, 레틴일 팔미테이트, 쉘락, 이산화규소, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 시트르산나트륨, 소듐 전분 글리콜레이트, 솔비톨, 전분(옥수수), 스테아르산, 수크로스, 탈크, 이산화티타늄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, 및 자일리톨을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0305] 약제학적으로 *허용 가능한 염*: 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기술된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한 염"은 개시된 화합물의 유도체를 지칭하며, 여기서 모체 화합물은 기존의 산 또는 염기 모이어티를 이의 염 형태로 전환시킴으로써(예를 들어, 유리 염기기를 적합한 유기산과 반응시킴으로써) 변형된다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 염기성 잔기, 예컨대, 아민의 미네랄 또는 유기산 염; 산성 잔기, 예컨대, 카복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 대표적인 산 부가 염은 아세테이트, 아세트산, 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파테이트, 벤젠설포네이트, 벤젠 설폰산, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포에이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 다이글루코네이트,

도데실설페이트, 에탄설포네이트, 퓨마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코틴에이트, 나이트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타트레이트, 티오사이아네이트, 톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발러레이트 염 등을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 등뿐만 아니라 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 다이메틸아민, 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 에틸아민을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다. 본 개시내용의 약제학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어, 비독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모체 화합물의 종래의 비독성 염을 포함한다. 본 개시내용의 약제학적으로 허용 가능한 염은 종래의 화학적 방법에 의해서 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모체 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 물 또는 유기 용매 또는 이들 둘의 혼합물 중에서 반응시킴으로써 제조될 수 있고; 일반적으로, 비수성 매질, 예컨대, 에터, 에틸 아세테이트, 에탄올, 아이소프로판올 또는 아세토나이트릴이 사용된다. 적합한 염의 목록은 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), Wiley-VCH, 2008, 및 Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 1-19 (1977)]에서 발견되며, 이들 각각은 이들의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0306] 약제학적으로 *허용 가능한 용매화물*: 용어 "약제학적으로 허용 가능한 용매화물"은, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 적합한 용매의 분자가 결정 격자 내에 혼입된 본 개시내용의 화합물을 의미한다. 적합한 용매는 투여되는 투여량에서 생리학적으로 용인성이다. 예를 들어, 용매화물은 유기 용매, 물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 용액으로부터의 결정화, 재결정화 또는 침전에 의해서 제조될 수 있다. 적합한 용매의 예는 에탄올, 물(예를 들어, 일수화물, 이수화물, 및 삼수화물), *N*-메틸피롤리딘온(NMP), 다이메틸 설폭사이드(DMSO), *N,N'*-다이메틸폼아마이드(DMF), *N,N'*-다이메틸아세트아마이드(DMAC), 1,3-다이메틸-2-이미다졸리딘온(DMEU), 1,3-다이메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2-(1H)-피리미딘온(DMPU), 아세토나이트릴(ACN), 프로필렌 글리콜, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 2-피롤리돈, 벤질 벤조에이트 등이다. 물이 용매인 경우, 용매화물은 "수화물"이라 지칭된다.

[0307] *약동학:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, "약동학"은 분자 또는 화합물이 살아있는 유기체에 투여되는 물질의 운명의 결정에 관련되는 경우 그것의 임의의 하나 이상의 특성을 지칭한다. 약동학은 흡수, 분포, 대사 및 배출의 정도 및 속도를 비롯한 몇몇 영역으로 나뉜다. 이것은 일반적으로 ADME라 지칭된다: (A) 흡수는 혈액 순환계로 들어가는 물질의 과정이고; (D) 분포는 신체의 유체 및 조직 전체로의 물질의 분산 또는 전파이고; (M) 대사(또는 생체내 변화)는 모체 화합물의 딸 대사체로의 비가역적인 변형이고; (E) 배설(또는 제거)은 신체로부터의 물질의 제거를 지칭한다. 희귀한 경우, 일부 약물은 신체 조직에서 비가역적으로 축적된다.

[0308] *물리화학적:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, "물리화학적"은 물리적 및/또는 화학적 특성을 의미하거나 이와 관련된다.

[0309] *폴리뉴클레오타이드:* 용어 "폴리뉴클레오타이드" 본 명세서에 사용된 바와 같이 리보뉴클레오타이드, 데옥시리보뉴클레오타이드, 이들의 유사체, 또는 이들의 혼합물을 비롯한 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체를 지칭한다. 이 용어는 분자의 1차 구조를 지칭한다. 따라서, 이 용어는 삼중-, 이중- 및 단일-가닥 데옥시리보핵산("DNA"), 뿐만 아니라 삼중-, 이중- 및 단일-가닥 리보핵산("RNA")을 포함한다. 그것은 또한 폴리뉴클레오타이드의 예를 들어 알킬화에 의해서, 그리고/또는 캡핑에 의해서 변형된 형태 및 비변형된 형태를 포함한다. 보다 특별하게는, 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 폴리데옥시리보뉴클레오타이드(2-데옥시-D-리보스 함유), 폴리리보뉴클레오타이드(D-리보스 함유), 예컨대, tRNA, rRNA, hRNA, siRNA 및 mRNA(스플라이싱되든 스플라이싱되지 않든 관계 없음), 퓨린 또는 피리미딘 염기의 N- 또는 C-글리코시드인 임의의 다른 유형의 폴리뉴클레오타이드, 및 비뉴클레오타이드 골격을 함유하는 다른 중합체, 예를 들어, 폴리아마이드(예를 들어, 펩타이드 핵산 "PNA") 및 폴리모폴리노 중합체, 및 다른 합성 서열-특이적 핵산 중합체(단 중합체가 염기 짝지움 및 염기 적층을 허용하는, 예컨대 DNA 및 RNA에서 발견되는 배치의 핵염기를 함유하는 한)를 포함한다. 특정 양상에서, 폴리뉴클레오타이드는 mRNA를 포함한다. 다른 양상에서, mRNA는 합성 mRNA이다. 일부 양상에서, 합성 mRNA는 적어도 하나의 비자연 핵염기를 포함한다. 일부 양상에서, 특정 부류의 모든 핵염기는 비자연 핵염기로 대체되어 있다(예를 들어, 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드 내의 모든 우리딘은 비자연 핵염기, 예를 들어, 5-메톡시우리딘로

대체될 수 있다). 일부 양상에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 합성 RNA 또는 합성 DNA)는 합성 DNA의 경우 자연 핵염기, 즉, A,C, T 및 U, 또는 합성 RNA의 경우 A, C, T, 및 U 만을 포함한다.

[0310] 통상의 기술자는 본 명세서에 개시된 코돈 맵 내의 T 염기는 DNA 내에 존재하는 반면, T 염기는 상응하는 RNA에서 U 염기에 의해서 대체될 것이라는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, DNA 형태, 예를 들어, 벡터 또는 시험관내 번역(IVT) 주형에서 본 명세서에 개시된 코돈-뉴클레오타이드 서열은 이의 상응하는 전사된 mRNA에서 U 염기로서 전사된 이의 T 염기를 가질 것이다. 이와 관련하여, 코돈-최적화된 DNA 서열(T 포함함) 및 이의 상응하는 RNA 서열(U 포함함) 둘 모두는 본 개시내용의 코돈-최적화된 뉴클레오타이드 서열로서 간주된다. 통상의 기술자는 또한 하나 이상의 염기를 비자연 염기로 대체함으로써 동등한 코돈-맵이 생성될 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 예를 들어, TTC 코돈(DNA 맵)은 UUC 코돈(RNA 맵)에 상응할 것이고, 이것은 결국 ΨΨC 코돈(RNA 맵, 여기서 U는 슈도우리딘으로 대체됨)에 상응할 것이다.

[0311] 표준 A-T 및 G-C 염기쌍은 각각 티미딘의 N3-H 및 C4-옥시와 아데노신의 N1 및 C6-NH_2 간의 그리고 각각 사이티딘의 C2-옥시, N3 및 C4-NH_2와 구아노신의 C2-NH_2, N′ -H 및 C6-옥시 간의 수소 결합의 형성을 허용하는 조건하에서 형성된다. 따라서, 예를 들어, 구아노신(2-아미노-6-옥시-9-β-D-리보퓨라노실-퓨린)은 변형되어 아이소구아노신(2-옥시-6-아미노-9-β-D-리보퓨라노실-퓨린)을 형성할 수 있다. 이러한 변형은 사이토신과 표준 염기쌍을 더 이상 효과적으로 형성하지 않을 뉴클레오사이드 염기를 초래한다. 그러나, 아이소사이토신(1-β-D-리보퓨라노실-2-아미노-4-옥시-피리미딘-)을 형성하는 사이토신(1-β-D-리보퓨라노실-2-옥시-4-아미노-피리미딘)의 변형은 구아노신과 효과적으로 염기쌍을 형성하지 않을 것이지만 아이소구아노신과 염기쌍을 형성할 변형된 뉴클레오타이드를 초래한다(미국 특허 제5,681,702호(콜린스(Collins) 등)). 아이소사이토신은 시그마 케미컬 코.(Sigma Chemical Co.)(미국 미주리주 세인트 루이스 소재)로부터 입수 가능하고; 아이소사이티딘은 문헌[Switzer *et al.* (1993) Biochemistry 32:10489-10496] 및 그 문헌에 인용된 참고 문헌에 의해서 기술된 방법에 의해서 제조될 수 있고; 2'-데옥시-5-메틸-아이소사이티딘은 문헌[Tor *et al.* (1993) J. Am. Chem. Soc. 115:4461-4467], 및 그 문헌에 인용된 참고 문헌에 의해서 기술된 방법에 의해서 제조될 수 있고; 아이소구아닌 뉴클레오타이드는 상기 문헌[Switzer *et al.*, 1993] 및 문헌[Mantsch *et al.* (1993) Biochem. 14:5593-5601]에 기술된 방법을 사용하여, 또는 미국 특허 제5,780,610호(콜린스 등)에 기술된 방법에 의해서 제조될 수 있다. 다른 비자연 염기쌍은 2,6-다이아미노피리미딘 및 이의 보체 (1-메틸피라졸로-[4,3]피리미딘-5,7-(4H,6H)-다이온의 합성에 대한 문헌[Piccirilli *et al.* (1990) Nature 343:33-37]에 기술된 방법에 의해서 합성될 수 있다. 독특한 염기쌍을 형성하는 다른 이러한 변형된 뉴클레오타이드 단위, 예컨대, 문헌[Leach *et al.* (1992) J. Am. Chem. Soc. 114:3675-3683] 및 상기 문헌[Switzer *et al.*]에 기술된 것이 공지되어 있다.

[0312] *핵산 서열:* 용어 "핵산 서열", "뉴클레오타이드 서열", 또는 "폴리뉴클레오타이드"는 상호 교환 가능하게 사용되고, 인접 핵산 서열을 지칭한다. 서열은 단일 가닥 또는 이중 가닥 DNA 또는 RNA, 예를 들어, mRNA일 수 있다.

[0313] 구 "암호화하는 뉴클레오타이드 서열" 및 이의 변이체는 본 명세서에 언급된 바와 같은 폴리펩타이드 또는 이의 기능성 단편을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산(예를 들어, mRNA 또는 DNA 분자) 암호 서열을 지칭한다. 암호 서열은 추가로 프로모터를 비롯한 조절 요소에 작동 가능하게 연결된 개시 및 종결 신호 및 핵산이 투여된 개체 또는 포유동물의 세포에서 발현을 유도할 수 있는 폴리아데닐화 신호를 포함할 수 있다. 암호 서열은 추가로 신호 펩타이드를 암호화하는 서열을 포함할 수 있다.

[0314] *폴리펩타이드:* 용어 "폴리펩타이드", "펩타이드", 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭하도록 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용된다. 중합체는 변형된 아미노산을 포함할 수 있다. 이 용어는 또한 자연적으로 또는 개입; 예를 들어, 다이설파이드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 포스포릴화, 또는 임의의 다른 조작 또는 변형, 예컨대, 표지화 구성성분과의 접합에 의해서 변형된 아미노산 중합체를 포함한다. 또한 이 정의 내에는 예를 들어, 아미노산(예를 들어, 비자연 아미노산, 예컨대, 호모시스테인, 오르니틴, p-아세틸페닐알라닌, D-아미노산, 및 크레아틴)의 1종 이상의 유사체를 함유하는 폴리펩타이드, 뿐만 아니라 관련 기술 분야에 공지된 다른 변형이 포함된다.

[0315] 이 용어는, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 임의의 크기, 구조 또는 기능의 단백질, 폴리펩타이드, 및 펩타이드를 지칭한다. 폴리펩타이드는 유전자 산물, 자연 발생 폴리펩타이드, 합성 폴리펩타이드, 동족체, 오쏘로그, 파라로그, 단편 및 다른 등가물, 변이체, 및 상기한 것의 유사체를 포함한다. 폴리펩타이드는 단일 폴리펩타이드일 수 있거나 또는 다분자 복합체, 예컨대, 이량체, 삼량체 또는 사량체일 수 있다. 이들은 또한 단일 쇄 또는 다중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 가장 일반적인 다이설파이드 링키지는 다중쇄 폴리펩타이드에서 발견된

다. 용어 폴리펩타이드는 또한 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공적인 화학적 유사체인 아미노산 중합체에 적용될 수 있다. 일부 실시형태에서, "펩타이드"는 50개 이하의 아미노산 길이, 예를 들어, 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50개 아미노산 길이일 수 있다.

[0316] *폴리펩타이드 변이체*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "폴리펩타이드 변이체"는 이의 아미노산 서열이 네이티브 또는 기준 서열과 상이한 분자를 지칭한다. 아미노산 서열 변이체는 네이티브 또는 기준 서열과 비교할 때 아미노산 서열 내의 특정 위치에서 치환, 결실 및/또는 삽입을 보유할 수 있다. 정상적으로, 변이체는 네이티브 또는 기준 서열에 대해서 적어도 약 50% 동일성, 적어도 약 60% 동일성, 적어도 약 70% 동일성, 적어도 약 80% 동일성, 적어도 약 90% 동일성, 적어도 약 95% 동일성, 적어도 약 99% 동일성을 보유할 것이다. 일부 실시형태에서, 이것은 네이티브 또는 기준 서열과 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90% 동일할 것이다.

[0317] *단위 약물당(PUD) 폴리펩타이드*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, PUD 또는 단위 약물당 생성물은 체액에서의 측정치로 나눈, 농도, 예컨대, pmol/㎖, mmol/㎖ 등으로 통상적으로 정의되는, 체액 또는 조직에서 측정되는 바와 같은 생성물(예컨대, 폴리펩타이드)의 총 1일 용량의 분할된 부분, 통상적으로 1mg, pg, kg으로서 정의된다.

[0318] *예방하는*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "예방하는"은 감염, 질환, 장애 및/또는 병태의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시키는 것; 특정 감염, 질환, 장애, 및/또는 병태의 발병의 하나 이상의 증상, 특징부 또는 임상적 징후의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시키는 것; 특정 감염, 질환, 장애, 및/또는 병태의 하나 이상의 증상, 특징부 또는 징후의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시키는 것; 감염, 특정 질환, 장애 및/또는 병태로부터의 진행을 부분적으로 또는 완전히 지연시키는 것; 및/또는 감염, 질환, 장애, 및/또는 병태와 연관된 병리학의 발달 위험을 감소시키는 것을 지칭한다.

[0319] *전구약물*: 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기술된 화합물의 전구약물을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "전구약물"은 물질, 분자 또는 엔티티가 화학적 또는 물리적 변경 시에 치료제로서 작용한다고 예측되는 형태로 존재하는 임의의 물질, 분자 또는 엔티티를 지칭한다. 전구약물은 일부 방식으로 공유 결합되거나 또는 격리될 수 있고, 포유동물 대상체에게 투여되기 전에, 투여될 때, 또는 투여된 후에 활성 약물 모이어티로 방출 또는 전환된다. 전구약물은, 그 변형이 일상적인 조작으로 또는 *생체내에서* 모체 화합물로 절단되는 그러한 방식으로 화합물 중에 존재하는 작용기를 변경시킴으로써 제조될 수 있다. 전구약물은 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴 또는 카복실기가, 포유동물 대상체에 투여되는 경우, 절단되어 각각 유리 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴 또는 카복실기를 형성하는 임의의 기에 결합된 화합물을 포함한다. 전구약물의 제조 및 용도는 문헌[T. Higuchi and V. Stella, "Pro-약물s as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 논의되어 있고, 이들 모두는 이들의 전문이 참고로 포함된다.

[0320] *증식한다:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "증식한다"는 성장, 확장 또는 증가하거나 또는 신속하게 성장, 확장 또는 증식하게 한다는 것을 의미한다. "증식성"은 증식하는 능력을 갖는 것을 의미한다. "항-증식성"은 증식성 특성에 대한 반대 특성 또는 이와 관련 없는 특성을 갖는 것을 의미한다.

[0321] *예방적*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "예방적"은 질환을 확산을 예방하는 데 사용되는 치료 또는 작용 과정을 지칭한다.

[0322] *예방조치:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, "예방조치"는 질환의 확산을 예방하고 건강을 유지하기 위해서 취해지는 조치를 지칭한다. "면역 예방조치"는 질환의 확산을 예방하기 위한 능동 면역 또는 수동 면역을 생성하기 위한 조치를 지칭한다.

[0323] *단백질 절단 부위*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "단백질 절단 부위"는 아미노산 쇄의 제어된 절단이 화학적, 효소적 또는 광화학적 수단에 의해서 달성될 수 있는 부위를 지칭한다.

[0324] *단백질 절단 신호:* 본 명세서에 사용된 바와 같이 "단백질 절단 신호"는 절단을 위한 폴리펩타이드를 표시하거나 또는 표지하는 적어도 하나의 아미노산을 지칭한다.

[0325] *관심 단백질:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "관심 단백질" 또는 "목적하는 단백질"은 본 명세서에 제공된 것 및 단편, 돌연변이체, 변이체, 및 이의 변형체를 포함한다.

[0326] *근위:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "근위"는 중심에 가깝게 또는 관심 지점 또는 영역에 가깝에 위치되는 것을 의미한다.

[0327] *슈도우리딘:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 슈도우리딘은 뉴클레오사이드 우리딘의 C-글리코시드 이성질체를

지칭한다. "슈도우리딘 유사체"는 슈도우리딘의 임의의 변형, 변이체, 아이소폼 또는 유도체이다. 예를 들어, 슈도우리딘 유사체는 1-카복시메틸-슈도우리딘, 1-프로파인일-슈도우리딘, 1-타우린오메틸-슈도우리딘, 1-타우린오메틸-4-티오-슈도우리딘, 1-메틸슈도우리딘($m^1\Psi$), 1-메틸-4-티오-슈도우리딘($m^1s^4\Psi$), 4-티오-1-메틸-슈도우리딘, 3-메틸-슈도우리딘($m^3\Psi$), 2-티오-1-메틸-슈도우리딘, 1-메틸-1-데아자-슈도우리딘, 2-티오-1-메틸-1-데아자-슈도우리딘, 다이하이드로슈도우리딘, 2-티오-다이하이드로슈도우리딘, 2-메톡시우리딘, 2-메톡시-4-티오-우리딘, 4-메톡시-슈도우리딘, 4-메톡시-2-티오-슈도우리딘, N1-메틸-슈도우리딘, 1-메틸-3-(3-아미노-3-카복시프로필)슈도우리딘($acp^3\Psi$), 및 2'-O-메틸-슈도우리딘(Ψm)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0328] *정제된:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, "정제하다", "정제된", "정제"는 원치않는 구성성분, 물질 오염, 혼합물 또는 결함으로부터 실질적으로 순수하게 또는 정화되게 만드는 것을 의미한다.

[0329] *기준 핵산 서열*: 용어 "기준 핵산 서열" 또는 "기준 핵산" 또는 "기준 뉴클레오타이드 서열" 또는 "기준 서열"은 최적화된 서열일 수 있는 출발 핵산 서열(예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA 서열)을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 기준 핵산 서열은 이의 야생형 핵산 서열, 단편 또는 변이체이다. 일부 실시형태에서, 기준 핵산 서열은 이미 서열 최적화된 핵산 서열이다.

[0330] *반복된 형질주입:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "반복된 형질주입"은 동일한 세포 배양물을 폴리뉴클레오타이드로 복수의 횟수로 형질주입하는 것을 지칭한다. 세포 배양물은 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회, 적어도 6회, 적어도 7회, 적어도 8회, 적어도 9회, 적어도 10회, 적어도 11회, 적어도 12회, 적어도 13회, 적어도 14회, 적어도 15회, 적어도 16회, 적어도 17회 적어도 18회, 적어도 19회, 적어도 20회, 적어도 25회, 적어도 30회, 적어도 35회, 적어도 40회, 적어도 45회, 적어도 50회 또는 그 초과 횟수로 형질주입될 수 있다.

[0331] *염*: 일부 양상에서, 종양내 전달을 위한 약제학적 조성물은 본 명세서에 개시되어 있고, 이의 지질 구성성분 중 일부의 염을 포함한다. 용어 "염"은 임의의 음이온성 복합체 및 양이온성 복합체를 포함한다. 음이온의 비제한적인 예는 무기 음이온 및 유기 음이온, 예를 들어, 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 옥살레이트(예를 들어, 헤미옥살레이트), 포스페이트, 포스포네이트, 하이드로겐 포스페이트, 다이하이드로겐 포스페이트, 옥사이드, 카보네이트, 바이카보네이트, 나이트레이트, 나이트라이트, 나이트리드, 바이설파이트, 설파이드, 설파이트, 바이설페이트, 설페이트, 티오설페이트, 수소 설페이트, 보레이트, 폼에이트, 아세테이트, 벤조에이트, 시트레이트, 타트레이트, 락테이트, 아크릴레이트, 폴리아크릴레이트, 퓨마레이트, 말레에이트, 이타코네이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 말레이트, 만델레이트, 티글레이트, 아스코르베이트, 살리실레이트, 폴리메트아크릴레이트, 퍼클로레이트, 클로레이트, 클로라이트, 하이포클로라이트, 브로메이트, 하이포브로마이트, 아이오데이트, 알킬설포네이트, 아릴설포네이트, 아르세네이트, 아르세나이트, 크로메이트, 사이아나이드, 사이아네이트, 티오사이아네이트, 하이드록사이드, 퍼옥사이드, 퍼망가네이트, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0332] *샘플:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "샘플" 또는 "생물학적 샘플"은 이의 조직, 세포 또는 구성성분 부분의 하위세트(예를 들어, 혈액, 점액, 림프액, 활액, 뇌척수액, 타액, 양수, 제대혈, 소변, 질액 및 정액을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 체액)를 지칭한다. 샘플은 추가로 전체 유기체 또는 이의 조직, 세포 또는 구성성분 부분 또는 이의 분획 또는 일부로부터 제조된 호모제네이트(homogenate), 용해물 또는 추출물을 포함할 수 있고, 이것은 예를 들어, 혈장, 혈청, 척수액, 림프액, 피부, 호흡기, 장 및 비뇨생식기의 외부 분비물, 눈물, 타액, 젖, 혈액 세포, 종양, 기관을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 샘플은 추가로 세포 구성성분, 예컨대, 단백질 또는 핵산 분자를 함유할 수 있는 매질, 예컨대, 영양액 또는 젤을 지칭한다.

[0333] *신호 서열:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 구 "신호 서열", "신호 펩타이드", 및 "트랜짓 펩타이드"는 상호 교환 가능하게 사용되며, 특정 세포소기관, 세포 구획, 세포외 외수송부로의 단백질의 수송 또는 국지화를 유도할 수 있는 서열을 지칭한다. 이 용어는 신호 서열 폴리펩타이드 및 신호 서열을 암호화하는 핵산 서열 둘 모두를 포함한다. 따라서, 핵산과 관련하여 신호 서열에 대한 언급은 사실 신호 서열을 암호화하는 핵산 서열 폴리펩타이드를 지칭한다.

[0334] *신호 형질도입 경로*: "신호 형질도입 경로"는 세포의 하나의 부분으로부터 세포의 또 다른 부분으로의 신호의 전송에서 역할을 하는 다양한 신호 형질도입 분자 간의 생화학적 관계를 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 구 "세포 표면 수용체"는 예를 들어, 신호를 수신하고, 세포의 원형질막을 통해서 이러한 신호를 전송할 수 있는 세포의 분자 및 분자의 복합체를 포함한다.

[0335] *유사성*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "유사성"은 중합체 분자, 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드 분자(예를 들어 DNA 분자 및/또는 RNA 분자) 및/또는 폴리펩타이드 분자 간의 전체 관련성을 지칭한다. 중합체 분자의 서로에 대한 % 유사성의 계산은, % 유사성의 계산이 관련 기술 분야에서 이해되는 바와 같이 보존적 치환을 고려하는 것을 제외하고는, % 동일성과 동일한 방식으로 수행될 수 있다.

[0336] *특이적 전달*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "특이적 전달", "특이적으로 전달하는"은 오프 타깃 조직(예를 들어, 포유동물 비장)에 비해서, 관심 표적 조직(예를 들어, 포유동물 간)으로의 나노입자에 의한 폴리뉴클레오타이드의 더 많은(예를 들어, 적어도 1.5배 많은, 적어도 2배 많은, 적어도 3배 많은, 적어도 4배 많은, 적어도 5배 많은, 적어도 6배 많은, 적어도 7배 많은, 적어도 8배 많은, 적어도 9배 많은, 적어도 10배 많은) 전달은 의미한다. 특정 조직으로의 나노입자의 전달 수준은 조직에서 생산된 단백질의 양을 상기 조직의 중량과 비교함으로써, 조직 내의 폴리뉴클레오타이드의 양을 상기 조직의 중량과 비교함으로써, 조직에서 생산된 단백질의 양을 상기 조직 내의 총 단백질의 양과 비교함으로써, 또는 조직 내의 폴리뉴클레오타이드의 양을 상기 조직 내의 총 폴리뉴클레오타이드의 양과 비교함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 신장혈관 표적화의 경우, 폴리뉴클레오타이드의 전신 투여 이후에 간 또는 비장에 전달되는 것에 비해서, 조직 1g당 1.5, 2배, 3배, 5배, 10배, 15배, 또는 20배 더 많은 폴리뉴클레오타이드가 신장에 전달되면, 간 및 비장과 비교할 때 폴리뉴클레오타이드는 포유동물 신장에 특이적으로 제공된다. 표적 조직으로 특이적으로 전달되는 나노입자의 능력은 치료될 대상체에서 결정될 필요는 없고, 그것은 대용물, 예컨대, 동물 모델(예를 들어, 래트 모델)에서 결정될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0337] *안정적인:* 본 명세서에 사용된 바와 같이 "안정적인"은 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리를 견디고, 일부 경우에는 효능이 있는 치료제로 제형화될 수 있기에 충분히 강한 화합물을 지칭한다.

[0338] *안정화된:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "안정화시키기", "안정화된", "안정화된 영역"은 안정적으로 만들어지거나 안정적이 된 것을 의미한다.

[0339] *입체이성질체:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "입체이성질체"는 화합물(예를 들어, 본 명세서에 기술된 임의의 화학식의 화합물)이 가질 수 있는 모든 가능한 상이한 이성질체뿐만 아니라 입체배치 형태, 특히 기본 분자 구조의 모든 가능한 입체화학 및 입체배치 이성질체 형태, 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및/또는 컨포머를 지칭한다. 본 개시내용의 일부 화합물은 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 후자 모두는 본 개시내용의 범주에 포함된다.

[0340] *대상체:* "대상체" 또는 "개체" 또는 "동물" 또는 "환자" 또는 "포유동물"은 진단, 예후 또는 요법이 요구되는 임의의 대상체, 특히 포유동물 대상체를 의미한다. 포유동물 대상체는 인간, 가축, 농장 동물, 동물원 동물, 스포츠 동물, 애완 동물, 예컨대, 개, 고양이, 기니피그, 토끼, 래트, 마우스, 말, 소, 젖소; 영장류, 예컨대, 유인원, 원숭이, 오랑우탄, 및 침팬지; 개과, 예컨대, 개 및 늑대; 고양잇과, 예컨대, 고양이, 사자 및 호랑이; 말과, 예컨대, 말, 당나귀, 및 얼룩말; 곰, 식용 동물, 예컨대, 젖소, 돼지, 및 양; 유제류, 예컨대, 사슴 및 기린; 설치류, 예컨대, 마우스, 래트, 햄스터, 및 기니피그 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 포유동물은 인간 대상체이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 인간 환자이다. 특정 실시형태에서, 대상체는 암 치료를 필요로 하는 인간 환자이다.

[0341] *실질적으로*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로"는 관심 특징 또는 특성의 전체 또는 전체 근처의 양 또는 정도를 나타내는 질적 조건을 지칭한다. 생물 분야의 통상의 기술자는 생물학적 현상 및 화학적 현상이 (완결되었더라도) 드물게 완결되고/거나 완전성으로 진행되거나 절대적 결과를 달성하거나 회피한다는 것을 이해할 것이다. 용어 "실질적으로"는 따라서 다수의 생물학적 현상 및 화학적 현상에 내재하는 완전성의 잠재적인 부족을 캡처하도록 본 명세서에서 사용된다.

[0342] *실질적으로 동등한*: 본 명세서에 사용된 바와 같이 용량 간의 시간 차이에 관련되는 경우, 이 용어는 +/- 2%를 의미한다.

[0343] *실질적으로 동시에*: 본 명세서에 사용된 바와 같이 그리고 그것이 복수의 용량에 관련되는 경우, 이 용어는 2초 이내를 의미한다.

[0344] *앓고 있는*: 질환, 장애, 및/또는 병태를 "앓고 있는" 개체는 질환, 장애, 및/또는 병태의 하나 이상의 증상을 갖는 것으로 진단되거나 이를 나타낸다.

[0345] *에 민감한*: 질환, 장애, 및/또는 병태"에 민감한" 개체는 질환, 장애, 및/또는 병태의 증상을 갖는 것으로 진단

되지 않았고/거나 이를 나타낼 수 없지만, 질환 또는 이의 증상이 발달할 경향을 보유한다. 일부 실시형태에서, 질환, 장애, 및/또는 병태(예를 들어, 암)에 민감한 개체는 하기 중 하나 이상을 특징으로 할 수 있다: (1) 질환, 장애, 및/또는 병태의 발달과 연관된 유전적 돌연변이; (2) 질환, 장애, 및/또는 병태의 발달과 연관된 유전적 다형성; (3) 질환, 장애, 및/또는 병태와 연관된 단백질 및/또는 핵산의 증가된 및/또는 감소된 발현 및/또는 활성; (4) 질환, 장애, 및/또는 병태의 발달과 연관된 습관 및/또는 생활방식; (5) 질환, 장애, 및/또는 병태의 가족력; 및 (6) 질환, 장애, 및/또는 병태의 발달과 연관된 미생물에 대한 노출 및/또는 감염. 일부 실시형태에서, 질환, 장애, 및/또는 병태에 민감한 개체는 질환, 장애, 및/또는 병태가 발달할 것이다. 일부 실시형태에서, 질환, 장애, 및/또는 병태에 민감한 개체는 질환, 장애, 및/또는 병태가 발달하지 않을 것이다.

[0346] *지속 방출형:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "지속 방출형"은 특정 시간 기간에 걸쳐서 임의의 방출 속도를 따르는 약제학적 조성물 또는 화합물 방출 프로파일을 지칭한다.

[0347] *합성*: 용어 "합성"은 인간의 손에 의해서 생성, 제조 및/또는 제조된 것을 의미한다. 폴리뉴클레오타이드 또는 본 개시내용의 다른 분자의 합성은 화학적 또는 효소적일 수 있다.

[0348] *표적화된 세포*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "표적화된 세포"는 임의의 1종 이상의 관심 세포를 지칭한다. 세포는 *시험관내*, *생체내*, 동일계, 또는 유기체의 조직 또는 기관에서 발견될 수 있다. 유기체는 동물, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간 및 가장 바람직하게는 환자일 수 있다.

[0349] *표적 조직*: 본 명세서에 사용된 바와 같이 "표적 조직"은 폴리뉴클레오타이드의 전달이 목적하는 생물학적 및/또는 약물학적 효과를 산출할 임의의 1종 이상의 관심 조직 유형을 지칭한다. 관심 표적 조직의 예는 특정 조직, 기관 및 계 또는 이의 군을 포함한다. 특정 응용에서, 표적 조직은 신장, 폐, 비장, 혈관 내의 혈관 내피(예를 들어, 관상동맥 내 또는 대퇴부내), 또는 종양 조직(예를 들어, 종양내 주사를 통해서)일 수 있다. "오프 타깃 조직"은 암호화된 단백질의 발현이 목적하는 생물학적 및/또는 약물학적 효과를 산출하지 않는 임의의 1종 이상의 조직 유형을 지칭한다. 특정 응용에서, 오프 타깃 조직을 간 및 비장을 포함할 수 있다.

[0350] *표적화 서열*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 구 "표적화 서열"은 단백질 또는 폴리펩타이드의 수송 또는 국지화를 유도할 수 있는 서열을 지칭한다.

[0351] *말단*: 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "말단부" 또는 "말단"은, 폴리펩타이드를 지칭하는 경우, 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 원위부를 지칭한다. 이러한 원위부는 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 제1 또는 최종 부위만으로 제한되지 않고, 말단 영역에서 추가적인 아미노산을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 분자를 기반으로 하는 폴리펩타이드는 N-말단(유리 아미노기(NH_2)를 갖는 아미노산에 의해서 말단화됨) 및 C-말단(유리 카복실기(COOH)를 갖는 아미노산에 의해서 말단화됨) 둘 모두를 갖는 것으로서 특징규명될 수 있다. 본 개시내용의 단백질은 일부 경우에 다이설파이드 결합에 의해서 또는 비공유력(다량체, 올리고머)에 의해서 결합된 다수의 폴리펩타이드 쇄로 제조된다. 이러한 부류의 단백질은 다수의 N- 및 C-말단부를 가질 것이다. 대안적으로, 폴리펩타이드의 말단부는, 이것이 경우에 따라서 비폴리펩타이드 기반 모이어티, 예컨대, 유기 접합체로 시작되거나 종결될 수 있도록 변형될 수 있다.

[0352] *치료제:* 용어 "치료제"는 대상체에게 투여되는 경우, 치료적, 진단적 및/또는 예방적 효과를 갖고/거나 목적하는 생물학적 및/또는 약물학적 효과를 발휘하는 작용제를 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA가 치료제일 수 있다.

[0353] *치료적 유효량:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 감염, 질환, 장애, 및/또는 병태를 앓고 있거나 이것에 민감한 대상체에게 투여되는 경우 감염, 질환, 장애, 및/또는 병태의 증상을 치료, 개선시키고/거나 이의 발병을 진단, 예방 및/또는 지연시키기에 충분한 전달될 작용제(예를 들어, 핵산, 약물, 치료제, 진단제, 예방제)의 양을 의미한다.

[0354] *치료적으로 유효한 결과*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "치료적으로 유효한 결과"는 감염, 질환, 장애, 및/또는 병태를 앓고 있거나 이것에 민감한 대상체에서 감염, 질환, 장애, 및/또는 병태의 증상을 치료, 개선시키고/거나 이의 발병을 진단, 예방 및/또는 지연시키기에 충분한 결과를 의미한다.

[0355] *총 1일 용량:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, "총 1일 용량"은 24시간 기간 동안 주어진 또는 처방된 양이다. 총 1일 용량은 단일 단위 용량 또는 분할된 용량으로서 투여될 수 있다.

[0356] *전사 인자:* 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "전사 인자"는 예를 들어, 전사의 활성화 또는 억압에 의해서 DNA의 RNA로의 전사를 조절하는 DNA-결합 단백질을 지칭한다. 일부 전사 인자는 전사 단독의 조절을 달성하는

반면, 나머지 것은 다른 단백질과 협력하여 작용한다. 일부 전사 인자는 특정 조건 하에서 전사를 활성화시키고 억압시킬 수 있다. 일반적으로, 전사 인자는 표적 유전자의 조절 영역 내의 특정 컨센서스 서열과 매우 유사한 특정 표적 서열 또는 서열들에 결합한다. 전사 인자는 표적 유전자 단독 또는 다른 분자와의 복합체의 표적 유전자의 전사를 조절할 수 있다.

[0357] *전사*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "전사"는 외인성 핵산을 세포 내로 도입하는 방법을 지칭한다. 형질주입 방법은 화학적 방법, 물리적 처리 및 양이온성 지질 또는 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0358] *형질주입*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "형질주입"은 폴리뉴클레오타이드를 세포 내로 도입하는 것을 지칭하는데, 여기서 폴리뉴클레오타이드에 의해서 암호화된 폴리펩타이드가 발현되거나(예를 들어, mRNA) 또는 폴리펩타이드는 세포 기능을 조정한다(예를 들어, siRNA, miRNA). 본 명세서에 사용된 바와 같이, 핵산 서열의 "발현"은 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)의 폴리펩타이드 또는 단백질로의 번역 및/또는 폴리펩타이드 또는 단백질의 번역후 변형을 지칭한다.

[0359] *치료하는, 치료, 요법*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료" 또는 "요법"은 과증식성 질환, 예를 들어, 암의 발병을 부분적으로 또는 완전히 완화시키고, 증진시키고, 개선시키고, 덜어주고, 지연시키고/거나 이의 진행을 저해하고/거나 이의 중증도를 감소시키고/거나 이의 하나 이상의 증상 또는 특징부의 발생을 감소시키는 것을 지칭한다. 예를 들어, 암을 "치료하는"은 종양의 생존, 성장, 및/또는 확산을 저해하는 것을 지칭할 수 있다. 치료는 질환, 장애, 및/또는 병태와 연관된 병리학을 발달시킬 위험을 감소시키려는 목적을 위해서 질환, 장애, 및/또는 병태의 징후를 나타내지 않는 대상체 및/또는 질환, 장애, 및/또는 병태의 단지 초기 징후를 나타내는 대상체에게 투여될 수 있다.

[0360] *종양 미세환경"*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "종양 미세환경"은 침윤성 면역 및/또는 염증성 세포의 존재 또는 부재뿐만 아니라 종양 내의 이러한 세포 유형(들)에 대해서 종양 내의 세포 조성물을 지칭한다. 일 양상에서, 종양 미세환경은 "염증이 생긴 종양 미세환경"인데, 이것은 종양 내로 침윤된 면역 및/또는 염증성 세포의 존재를 지칭하고, 우세한 세포 유형은 과립구이다. 또 다른 양상에서, 종양 미세환경은 "면역억제성 종양 미세환경"인데, 이것은 종양 내로 침윤된 면역 및/또는 염증성 세포의 존재를 지칭하고, 우세한 세포 유형은 단핵구 세포 및 대식세포이다. 또 다른 양상에서, 종양 미세환경은 "면역학적으로 척박한 종양 미세환경"인데, 이것은 면역 및/또는 염증성 세포의 종양 내로의 상당한 침윤의 부재를 지칭한다.

[0361] *비변형된*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "비변형된"은 임의의 방식으로 변형되기 전의 임의의 물질, 화합물 또는 분자를 지칭한다. 비변형된은 항상 그러한 것은 아니지만 생물분자의 야생형 또는 네이티브 형태를 지칭한다. 분자는 일련의 변형을 겪을 수 있고, 이에 의해서 각각의 변형된 분자가 후속 변형을 위한 "비변형된" 출발 분자로서 제공될 수 있다.

[0362] *우라실*: 우라실은 RNA의 핵산 내의 4개의 핵염기 중 하나이며, 그것은 문자 U로 표현된다. 우라실은 β-N_1-글리코시드 결합을 통해서 리보스 고리, 보다 구체적으로는 리보푸라노스에 부착되어 뉴클레오사이드 우리딘을 생성할 수 있다. 뉴클레오사이드 우리딘은 또한 이의 핵염기의 1문자 암호, 즉, U에 따라서 일반적으로 약칭된다. 본 개시내용의 문맥에서, 폴리뉴클레오타이드 서열 내의 단량체가 U인 경우, 이러한 U는 "우라실" 또는 "우리딘"으로서 상호 교환 가능하게 지정된다.

[0363] *우리딘 함량*: 용어 "우리딘 함량" 또는 "우라실 함량"은 상호 교환 가능하며, 특정 핵산 서열 중에 존재하는 우라실 또는 우리딘의 양을 지칭한다. 우리딘 함량 또는 우라실 함량은 절대값(서열 내의 우리딘 또는 우라실의 총 수)으로서 또는 상대적으로(핵산 서열 내의 핵염기의 전체 수에 대한 우리딘 또는 우라실 백분율) 표현될 수 있다.

[0364] *우리딘-변형된 서열*: 용어 "우리딘-변형된 서열"은 후보 핵산 서열의 우리딘 함량 및/또는 우리딘 패턴에 대해서 상이한 전체 또는 국지적 우리딘 함량(더 높거나 더 낮은 우리딘 함량)을 갖거나 또는 상이한 우리틴 패턴(예를 들어, 구배 분포 또는 클러스터링)을 갖는 서열 최적화된 핵산(예를 들어, 합성 mRNA 서열)을 지칭한다. 본 개시내용의 내용에서, 용어 "우리딘-변형된 서열" 및 "우라실-변형된 서열"은 동등하고, 상호 교환 가능한 것으로 간주된다.

[0365] "고 우리딘 코돈"은 2개 또는 3개의 우리딘을 포함하는 코돈으로서 정의되고, "저 우리딘 코돈"은 1개의 우리딘을 포함하는 코돈으로서 정의되고, "무 우리딘 코돈"은 어떠한 우리딘도 존재하지 않는 코돈이다. 일부 실시형태에서, 우리딘-변형된 서열은 고 우리딘 코돈의 저 우리딘 코돈으로의 치환, 고 우리딘 코돈의 비 우리딘 코돈으로의 치환, 저 우리딘 코돈의 고 우리딘 코돈으로의 치환, 저 우리딘 코돈의 비 우리딘 코돈으로의 치환, 비

우리딘 코돈의 저 우리딘 코돈으로의 치환, 비 우리딘 코돈의 고 우리딘 코돈으로의 치환, 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 고 우리딘 코돈은 또 다른 고 우리딘 코돈으로 대체될 수 있다. 일부 실시형태에서, 저 우리딘 코돈은 또 다른 저 우리딘 코돈으로 대체될 수 있다. 일부 실시형태에서, 비 우리딘 코돈은 또 다른 비 우리딘 코돈으로 대체될 수 있다. 우리딘-변형된 서열은 우리딘이 풍부해지거나 는 우리딘이 희박해질 수 있다.

[0366] *우리딘이 풍부한*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "우리딘이 풍부한" 및 문법적 변형은 상응하는 후보 핵산 서열의 우리딘 함량에 대해서 서열 최적화된 핵산(예를 들어, 합성 mRNA 서열)에서 (절대값 또는 백분율 값으로 표현되는) 우리딘 함량의 증가를 지칭한다. 우리딘 풍부화는 후보 핵산 서열 내의 코돈을 더 적은 우리딘 핵염기를 함유하는 동의 코돈으로 치환시킴으로써 실시될 수 있다. 우리딘 풍부화는 전반적이거나(즉, 후보 핵산 서열의 전체 길이에 대해서) 또는 국지적(즉, 후보 핵산 서열의 하위서열 또는 영역에 대해서)일 수 있다.

[0367] *우리딘이 희박한*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "우리딘이 희박한" 및 문법적 변형은 상응하는 후보 핵산 서열의 우리딘 함량에 대해서 서열 최적화된 핵산(예를 들어, 합성 mRNA 서열)에서 (절대값 또는 백분율 값으로 표현되는) 우리딘 함량의 감소를 지칭한다. 우리딘 희박화는 후보 핵산 서열 내의 코돈을 더 적은 우리딘 핵염기를 함유하는 동의 코돈으로 치환시킴으로써 실시될 수 있다. 우리딘 희박화는 전반적이거나(즉, 후보 핵산 서열의 전체 길이에 대해서) 또는 국지적(즉, 후보 핵산 서열의 하위서열 또는 영역에 대해서)일 수 있다.

[0368] *변이체*: 용어 변이체는 본 개시내용에서 사용되는 바와 같이 자연 변이체(예를 들어, 다형체, 아이소폼 등) 및 인공 변이체(여기서 네이티브 또는 출발 서열(예를 들어, 야생형 서열) 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 제거되고, 상이한 아미노산이 동일한 위치에서 그 대신에 삽입됨) 둘 모두를 지칭한다. 이들 변이체는 "치환 변이체"라 기술될 수 있다. 치환은 단일(여기서 분자 내의 단지 하나의 아미노산이 치환됨)일 수 있거나, 또는 이것은 다중(2개 이상의 아미노산이 동일한 분자 내에서 치환됨)일 수 있다. 아미노산이 삽입 또는 결실되면, 생성된 변이체는 각각 "삽입 변이체" 또는 "결실 변이체"일 것이다.

[0369] **II.면역 조정 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조합물**

[0370] 본 개시내용은 암의 치료를 위한 조성물("본 개시내용의 조성물")을 제공한다. 일 실시형태에서, 조성물은 단일 제형으로, 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA) 또는 적어도 3종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)를 포함하고, 조성물 각각은 IL-23을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마를 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드(또는, 대안적으로, IL-18), 및/또는 OX40L을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드로부터 선택된다. 따라서, 본 개시내용은 예를 들어, (i) IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), (ii) IL-36-감마 폴리펩타이드(또는 IL-18 폴리펩타이드)를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및 (iii) OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)를 제공하며, 여기서 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 제3 폴리펩타이드는 다양한 조합물로 사용된다. 일 양상에서, 조성물은 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 제3 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 용어 "본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드"는 본 명세서에 개시된 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 제3 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0371] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "본 개시내용의 조합물"은 예를 들어, (i) IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드; (ii) IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA); (iii) IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA); 또는 (iv) IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)의 조합물을 포함한다. 용어 "본 개시내용의 조합물"은 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드의 물리적 조합물로 제한되지 않지만, 또한 이들 폴리뉴클레오타이드 모두를 함께 또는 순차적으로 별개로 투여하는 것을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0372] 따라서, 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물은 단일 폴리펩타이드, IL-23, IL-36-감마 또는 IL-18, 또

는 OX40L을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)를 포함하지만, 조성물(예를 들어, IL-23을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물, IL-36-감마 또는 IL-18을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물, 및 OX40L을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드) 각각이 본 명세서에 기술된 방법에서 조합하여 사용될 수 있다.

[0373] 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 또한 본 개시내용의 대안적인 실시형태가 폴리뉴클레오타이드 및/또는 단백질로서의 IL-23, IL-36-감마 또는 IL-18, 및/또는 OX40의 병용 요법을 포함한다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 본 개시내용은 (i) IL-23을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA) 및 IL-36-감마 또는 IL-18을 포함하는 제2 단백질; IL-23을 포함하는 제1 단백질 및 IL-36 감마 IL-18을 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA); 또는 (iii) IL-23을 포함하는 제1 단백질 및 IL-36 감마 또는 IL-18을 포함하는 제2 단백질의 병용 요법을 포함한다. 마찬가지로, 본 개시내용은 추가로 IL-23 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA) 또는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질, IL-36-감마 폴리뉴클레오타이드 또는 IL-18 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA) 또는 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질, OX40L 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA) 또는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질, 또는 이들의 조합물의 병용 요법을 포함한다.

[0374] **IL-23을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드**

[0375] IL-23은 선천적 면역 및 획득(adaptive) 면역에서 중요한 역할을 하는 염증전 사이토카인이다(Croxford *et al.* (2012) Eur. J. Immunol. 42:2263-2273). IL-23은 다이설파이드-연결된 p19 및 p40 소단위로 이루어진 60kDa의 헤테로이량체 단백질로서 주로 기능한다. IL-23은 염증전 사이토카인 IL-12와 구조적으로 또는 기능적으로 유사하다. IL-23은 IL-12와 동일한 p40 소단위를 함유하지만, IL-12의 p35가 아닌 p19 소단위를 포함한다(Oppman *et al.* (2000) Immunity 13:715-725). p19 소단위의 전구체 형태(NCBI 기준 서열: NP_057668; NM_016584; 유니프로트: Q9NPF7; 또한 IL-23A 및 IL-23 소단위 알파라 지칭됨)는 189개 아미노산 길이이지만, 성숙 형태는 170개 아미노산 길이이다. p40 소단위의전구체 형태(NCBI 기준 서열: NM_002187; 유니프로트:P29460; 또한 IL-12B, 자연 킬러 세포 자극 인자 2, 및 세포독성 림프구 성숙 인자 2라 지칭됨)는 328개 아미노산 길이이지만, 이의 성숙 형태는 306개 아미노산 길이이다.

[0376] 수지상 세포 및 대식세포를 비롯한 다수의 상이한 면역 세포가 항원 자극 시에 IL-23을 생산한다. IL-12와 IL-23 간의 한가지 차이점은 IL-12가 Th1 T 세포 집단의 발달 및 활성과 연관되는 반면, IL-23은 Th17 T 세포 집단의 발달 및 활성과 연관된다는 것이다(문헌[Vignali *et al.* (2014) Nat. Immunol. 13:722-728] 참고).

[0377] 일부 초기 연구가 항-종양 요법에 대해서 IL-23을 연루시켰지만(Belladonna *et al.* (2002) J. Immunol. 168:5448-5454), 보다 최근의 연구는 IL-23에 대한 잠재적인 친종양 형성(pro-tumorigenic) 기능을 나타낸다(예를 들어, 문헌[Croxford *et al.* (2012) Eur. J. Immunol. 42:2263-2273. Langowski *et al.* (2007) Trends Immunol. 28:207-212; Langowski *et al.* (2006) Nature 442:461-465; Teng *et al.* (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107:8328-8333; Teng *et al.* (2012) Cancer Res. 72:3987-3996] 참고). 문헌[Langowski (2006)]은 인간 종양에서 IL-23의 증가를 관찰하였다. *또한,* 문헌[Ngiow *et al.* (2013) Trends Immunol. 34:548-555; Wilke *et al.* (2011) Carcinogenesis 32:643-649; Xu *et al.* (2010) Clin. Dev. Immunol. 2010]을 참고하기 바란다. 예를 들어, 문헌[Wang *et al.* (2015) Clin. Exp. Rheumatol. 33 (Suppl. 92): S87-S90] 은 IL-23의 상승된 발현이 암에서 병원성 기능을 갖는다고 교시한다. IL-23은 종양 발달 및 진행에서 인과적인 역할을 갖고, 부정적인 예후 결과 및 전이성 질환으로의 신속한 진행에 관련되었는데, 이는 IL-23 발현의 저해가 암, 특히 결장직장암의 요법 및 예방에 유용할 수 있다는 것을 시사한다. 문헌[Teng *et al.* (2015) Nature Medicine 21: 719-29]은 IL-23이 종양형성, 성장, 및 전이를 간접적으로 또는 직접적으로 촉진시키고, IL-23 발현의 저해가 암의 요법 및 예방에서 사용될 수 있다는 것을 교시한다.

[0378] 본 개시내용에서 사용된 바와 같이, 용어 "IL-23 폴리펩타이드"는 예를 들어, IL-23의 IL-12p40 소단위, IL-23의 IL-23p19 소단위, 또는 IL-12p40 소단위 폴리펩타이드 및 IL-23p19 소단위 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 지칭한다. 일부 양상에서, 융합 단백질은 N-말단에서 C-말단으로 하기를 포함한다:

[0379] IL-12p40 신호 펩타이드를 포함하는 IL-12p40 소단위, 펩타이드 링커, 및 성숙 IL-23p19 소단위, 또는

[0380] IL-23p19 신호 펩타이드를 포함하는 IL-23p19 소단위, 펩타이드 링커, 및 성숙 IL-12p40.

[0381] 특정 일 양상에서, IL-23 폴리펩타이드는 **표 1**의 인간 또는 뮤린 IL-23 폴리펩타이드(예를 들어, 전구체 또는 성숙 IL-12p40 또는 IL-23p19) 또는 이들의 조합물을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이들로

이루어진다. 특정 일 양상에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 **표 1**의 IL-23-암호화 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이들로 이루어진다.

[0382] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드는 **표 1**에 열거된 IL-23 아미노산 서열 또는 **표 1**에 열거된 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 IL-23 폴리펩타이드는 상응하는 야생형 IL-23 폴리펩타이드의 활성(예를 들어, 이의 수용체에 대한 결합)의 적어도 10%를 갖는다. 특정 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드는 서열번호 1, 서열번호 5 또는 서열번호 140과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상응하는 야생형 IL-23 폴리펩타이드의 활성(예를 들어, 이의 수용체에 대한 결합)의 적어도 10%를 갖는다. 또 다른 실시형태에서 IL-23 폴리펩타이드는 서열번호 1, 서열번호 5 또는 서열번호 140으로 본질적으로 이루어지고, 상응하는 야생형 IL-23 폴리펩타이드의 활성(예를 들어, 이의 수용체에 대한 결합)의 적어도 10%를 갖는다.

[0383] 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드에 의해서 암호화된 IL-23 폴리펩타이드는 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 **표 1**에 열거되거나 또는 서열번호 1, 5 또는 140에 나타낸 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 보존적 치환은 이의 수용체에 대한 IL-23 폴리펩타이드의 결합 활성에 유의하게 영향을 미치지 않으며, 즉, IL-23 폴리펩타이드는 치환 후에 IL-23 수용체에 결합한다.

[0384] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA)은 **표 1**에 열거된 핵산 서열을 암호화하는 IL-23 폴리펩타이드와 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA)은 서열번호 19, 서열번호71, 서열번호 141 또는 서열번호 142와 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA)은 서열번호 19, 서열번호71, 서열번호 141 또는 서열번호 142로 본질적으로 이루어진다. IL-23 폴리펩타이드 오픈 리딩 프레임(ORF)을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA, 예를 들어, 서열번호 19, 서열번호 71 또는 서열번호 141)은 더 큰 작제물 내의 하나의 요소일 수 있고, 예를 들어, 5' 말단 캡, 5'UTR(예를 들어, 서열번호 27 또는 44), 3'UTR(예를 들어, 서열번호 119 또는 120), 및/또는 폴리A 테일을 추가로 포함함을 이해해야 한다.

[0385] **IL-12 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드**

[0386] 일부 양상에서, 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-12 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화한다. 본 개시내용에서 사용된 바와 같이, 용어 "IL-12 폴리펩타이드"는 예를 들어, IL-12(즉, IL12B)의 IL-12p40 소단위, IL-12(즉, IL12Aa)의 IL-12p35 소단위, 또는 IL-12p40 소단위 폴리펩타이드 및 IL-12p35 소단위 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 지칭한다. 일부 양상에서, 융합 단백질은 하기로부터 선택된 IL12B 폴리펩타이드를 포함한다:

[0387] 전장 IL12B 폴리펩타이드(예를 들어, 야생형 IL12B와 동일하거나 또는 본질적으로 동일한 길이를 가짐);

[0388] 전장 IL12B 폴리펩타이드의 기능성 단편(예를 들어, IL12B 야생형보다 더 짧은 절두된(예를 들어, 카복시, 아미노 말단, 또는 내부 영역의 결실) 서열; 하지만 IL12B 효소적 활성을 여전히 보유함);

[0389] 하나 이상의 아미노산이 대체된 이의 변이체(예를 들어, 전장 또는 절두된 IL12B 단백질, 예를 들어, 야생형 IL12B 폴리펩타이드에 대해서 폴리펩타이드의 IL12B 활성의 전부 또는 대부분을 보유하는 변이체(예컨대, 예를 들어, V33I, V298F, 또는 관련 기술 분야에 공지된 임의의 다른 자연 또는 인공 변이체); 또는

[0390] (i) 전장 IL12B 야생형, 이의 기능성 단편 또는 변이체, 및 (ii) 이종 유래 단백질을 포함하는 융합 단백질;

[0391] 및/또는

[0392] 하기로부터 선택된 IL12A 폴리펩타이드:

[0393] 전장 IL12A 폴리펩타이드(예를 들어, 야생형 IL12A와 동일하거나 또는 본질적으로 동일한 길이를 가짐);

[0394] 전장 IL12A 폴리펩타이드의 기능성 단편(예를 들어, IL12A 야생형보다 더 짧은 절두된(예를 들어, 카복시, 아미노 말단, 또는 내부 영역의 결실) 서열; 하지만 IL12A 효소적 활성을 여전히 보유함);

[0395] 하나 이상의 아미노산이 대체된 이의 변이체(예를 들어, 전장 또는 절두된 IL12A 단백질, 예를 들어, wtIL12A 폴리펩타이드에 대해서 폴리펩타이드의 IL12A 활성의 전부 또는 대부분을 보유하는 변이체(예컨대, 관련 기술 분야에 공지된 임의의 다른 자연 또는 인공 변이체); 또는

[0396] (i) 전장 IL12A 야생형, 이의 기능성 단편 또는 변이체, 및 (ii) 이종 유래 단백질을 포함하는 융합 단백질;

[0397] 특정 일 양상에서, IL-12 폴리펩타이드는 **표 1**의 인간 또는 뮤린 IL-12 폴리펩타이드(예를 들어, 전구체 또는 성숙 IL-12p40 또는 IL-12p35) 또는 이들의 조합물을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이들로 이루어진다. 특정 일 양상에서, IL-12 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 **표 1**의 IL-23-암호화 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이들로 이루어진다.

[0398] 일부 실시형태에서, IL-12 폴리펩타이드는 **표 1**에 열거된 IL-12 아미노산 서열 또는 **표 1**에 열거된 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 IL-12 폴리펩타이드는 상응하는 야생형 IL-12 폴리펩타이드의 활성(예를 들어, 이의 수용체에 대한 결합)의 적어도 10%를 갖는다.

[0399] 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드에 의해서 암호화된 IL-12 폴리펩타이드는 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 **표 1**에 열거된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 보존적 치환은 이의 수용체에 대한 IL-12 폴리펩타이드의 결합 활성에 유의하게 영향을 미치지 않으며, 즉, IL-12 폴리펩타이드는 치환 후에 IL-12 수용체에 결합한다.

[0400] 일부 실시형태에서, IL-12 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA)은 **표 1**에 열거된 핵산 서열을 암호화하는 IL-12 폴리펩타이드와 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, IL-12 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA)은 서열번호 183과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함한다. IL-12 폴리펩타이드 오픈 리딩 프레임(ORF)을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA)은 더 큰 작제물 내의 하나의 요소일 수 있고, 예를 들어, 5' 말단 캡, 5'UTR(예를 들어, 서열번호 27 또는 44), 3'UTR(예를 들어, 서열번호 119 또는 120), 및/또는 폴리A 테일을 추가로 포함함을 이해해야 한다.

[0401] **IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드**

[0402] 일부 양상에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-36 폴리펩타이드를 포함하는 제2를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드와 조합될 수 있다.

[0403] IL-36-감마는 사이토카인의 인터류킨-1 패밀리의 구성원이다. 사이토카인의 인터류킨-1 패밀리의 유사한 다른 구성원인, IL-36-감마는 완전 생물활성을 위해서 N-말단 절단이 필요하다. IL-36-감마는 신호 서열을 갖지 않고, 따라서, 세포질 세망 골지(Golgi) 경로를 통해서 분비되지 않는다(문헌[Gresnigt and van de Veerdonk (2013) Seminars in Immunology 25:458-465] 참고). IL-36-감마가 예를 들어, 면역 세포, 다른 상피 세포, 및 섬유아세포 상에서 작용하기 위해서 세포로부터 어떻게 분비되는 지는 명확하지 않다(Gabay *et al.* (2015) Journal of Leukocyte Biology 97:645-652). 본 발명의 예시적인 양상에서, IL-36, 예를 들어, IL-36-감마를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 이종 유래 신호 펩타이드를 암호화하는 서열을 포함한다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 이러한 "조작된" 신호 펩타이드-인터류킨 키메라 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 인플라솜 활성화의 부재 하에서 생체내에서 발현되는 경우 활성 단백질의 생성을 제공한다고 여겨진다.

[0404] 일 실시형태에서, 이종 유래 신호 펩타이드는 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄로부터 유래된다. 예시적인 실시형태에서, 이종 유래 신호 펩타이드는 면역글로불린 경쇄로부터, 예를 들어, 상기 경쇄의 가변 영역으로부터 유래된다. 예시적인 실시형태에서, 이종 신호 펩타이드는 인간 면역글로불린 카파 경쇄 가변 영역, hIGVK4로부터 유래된다. 예시적인 양상에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 서열에 작동 가능하게 연결된, 이종 유래 신호 펩타이드를 암호화한다.

[0405] 특정 일 양상에서, IL-36-감마 폴리펩타이드는 **표 1**의 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이들로 이루어진다. 특정 일 양상에서, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 **표 1**의 IL-36-감마-암호화 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이들로 이루어진다.

[0406] 일부 실시형태에서, IL-36-감마 폴리펩타이드는 **표 1**에 열거된 IL-36-감마 아미노산 서열 또는 **표 1**에 열거된 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 IL-36-감마 폴리펩타이드는 상응하는 야생형 IL-36-감마 폴리펩타이드의 활성(예를 들어, 이의 수용체에 대한 결합)의 적어도 10%를 갖는다. 특정 실시형태에서, IL-36-감마 폴리펩타이드는 서열번호 16과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상응하는 야생형 IL-36-감마 폴리펩타이드의 활성(예를 들어, 이의 수용체에 대한 결합)의 적어도 10%를 갖는다. 또 다른 실시형태에서 IL-36-감마 폴리펩타이드는 서열번호 16으로 본질적으로 이루어지고, 상응하는 야생형 IL-36-감마 폴리펩타이드의 활성(예를 들어, 이의 수용체에 대한 결합)의 적어도 10%를 갖는다.

[0407] 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드에 의해서 암호화된 IL-36-감마 폴리펩타이드는 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 **표 1**에 열거되거나 또는 서열번호 16에 나타낸 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 보존적 치환은 이의 수용체에 대한 IL-36-감마 폴리펩타이드의 결합 활성에 유의하게 영향을 미치지 않으며, 즉, IL-36-감마 폴리펩타이드는 치환 후에 IL-36-감마 수용체에 결합한다.

[0408] 일부 실시형태에서, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA)은 **표 1**에 열거된 핵산 서열을 암호화하는 IL-36-감마 폴리펩타이드와 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA)은 서열번호 17, 서열번호 94, 서열번호 143 또는 서열번호 144와 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서 IL-36 감마 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA)은 서열번호17, 서열번호94, 서열번호 143 또는 서열번호 144로 본질적으로 이루어진다. IL-23 폴리펩타이드 오픈 리딩 프레임(ORF)을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA, 예를 들어, 서열번호 17, 서열번호 94 또는 서열번호 143)은 더 큰 작제물 내의 하나의 요소일 수 있고, 예를 들어, 5' 말단 캡, 5'UTR(예를 들어, 서열번호 27 또는 44), 3'UTR(예를 들어, 서열번호 119 또는 120), 및/또는 폴리A 테일을 추가로 포함함을 이해해야 한다.

[0409] **IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드**

[0410] 일부 양상에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드와 조합될 수 있고, 여기서 제2 단백질은 IL-18 폴리펩타이드를 포함한다.

[0411] 인터페론-감마 유도 인자(IGIF) 및 IFN-γ 유도 인자라고도 공지된 IL-18은 사이토카인의 인터류킨-1 패밀리의 구성원이다. IL-18은 2개의 공지된 아이소폼, 아이소폼 1 및 아이소폼 2를 갖는다. 아이소폼 2는 그것이 잔기 27 내지 30이 누락되었다는 점에서 아이소폼 1과 상이하다. 사이토카인의 인터류킨-1 패밀리의 유사한 다른 구성원인, IL-18은 완전 생물활성을 위해서 N-말단 절단이 필요하다(Dinarello *et al.* (2013) Frontiers in Immunology 4:289). IL-18은 신호 서열을 갖지 않고, 따라서, 세포질 세망 골지(Golgi) 경로를 통해서 분비되지 않는다(문헌[Gresnigt and van de Veerdonk (2013) Seminars in Immunology 25:458-465] 참고).

[0412] IL-18은 IL-18α 및 IL-18β 공동 수용체를 통해서 신호를 보내서 NFκB 및 MAPK를 활성화시키는 신호전달 캐스케이드를 유도하는 염증전 *효능제*이다(Dinarello *et al.* (2013)). IL-23의 경우에서와 같이, 항암 요법을 위한 IL-18의 잠재적인 사용에 대해서는 충돌하는 보고서가 존재한다. 문헌[Ma *et al.* (2016) Clin. Cancer Res. 22:2969-2680]은 IL-18로의 공동 치료가 항-PD-L1 및/또는 항-CTLA-4에 의해서 도출되는 항종양 활성을 향상시킨다고 교시한다. 그러나, 문헌[Fabbi *et al.* (2015) J. Leukoc. Biol. 97:665-675]은 IL-18이 암에서 일탈적인 역할을 할 수 있는데, 이것은 일부 경우에서 항암 활성을 갖고, 다른 경우에서 종양-촉진 활성을 갖는다고 교시한다. 패비(Fabbi)는, 전임상 연구 및 일부 임상 연구가 IL-18이 항-종양 활성을 갖는다는 것을 시사하지만, 다른 연구는 IL-18이 상이한 종양 모델에서 침윤전(proinvasiv), 혈관형성전(proangiogenic) 및 면역-조절 활성을 가할 수 있다는 것을 나타낸다는 것을 보여준다. 예를 들어, 문헌[Term *et al.* (2011) Cancer Res. 71: 5393-9]은 IL-18이 암에서 면역억제성 사이토카인이고, 종양 세포에 의해서 생산된 IL-18은 PD-1-의존적 방식으로 NK-제어된 전이의 발달을 촉진시킨다고 교시한다. 문헌[Kang *et al.* (2009) Carcinogenesis 30:1987-86]은 IL-18이 위암의 전이 및 면역 탈출을 증가시킨다고 교시한다.

[0413] 본 발명의 예시적인 양상에서, IL-18을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 이종 유래 신호 펩타이드를 암호화하

는 서열을 포함한다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 이러한 "조작된" 신호 펩타이드-인터류킨 키메라 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 인플라솜 활성화의 부재 하에서 *생체내에서* 발현되는 경우 활성 단백질의 생성을 제공한다고 여겨진다.

[0414] 일 실시형태에서, 이종 유래 신호 펩타이드는 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄로부터 유래된다. 예시적인 실시형태에서, 이종 유래 신호 펩타이드는 면역글로불린 경쇄로부터, 예를 들어, 상기 경쇄의 가변 영역으로부터 유래된다.

[0415] 예시적인 실시형태에서, 이종 유래 신호 펩타이드는 인간 면역글로불린 카파 경쇄 가변 영역, hIGVK4로부터 유래된다. 예시적인 양상에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 서열에 작동 가능하게 연결된, 이종 유래 신호 펩타이드를 암호화한다.

[0416] 특정 일 양상에서, IL-18 폴리펩타이드는 **표 1**의 IL-18 폴리펩타이드를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이들로 이루어진다. 특정 일 양상에서, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 **표 1**의 18-암호화 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이들로 이루어진다.

[0417] 일부 실시형태에서, IL-18 폴리펩타이드는 **표 1**에 열거된 IL-18 아미노산 서열 또는 **표 1**에 열거된 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 IL-18 폴리펩타이드는 상응하는 야생형 IL-18 폴리펩타이드의 활성(예를 들어, 이의 수용체에 대한 결합)의 적어도 10%를 갖는다. 특정 실시형태에서, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA)은 서열번호 148, 서열번호155, 서열번호 156, 서열번호 157, 서열번호 158, 서열번호 159, 서열번호 160, 서열번호 161 또는 서열번호 162와 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서 IL18 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA)은 서열번호 148, 서열번호155, 서열번호 156, 서열번호 157, 서열번호 158, 서열번호 159, 서열번호 160, 서열번호 161 또는 서열번호 162로 본질적으로 이루어진다. IL-18 폴리펩타이드 오픈 리딩 프레임(ORF)을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA, 예를 들어, 서열번호 148, 서열번호 155, 서열번호 156, 서열번호 157, 서열번호 158, 서열번호 159, 서열번호 160, 서열번호 161 또는 서열번호 162에 대해서)은 더 큰 작제물 내의 하나의 요소일 수 있고, 예를 들어, 5' 말단 캡, 5'UTR(예를 들어, 서열번호 27 또는 44), 3'UTR(예를 들어, 서열번호 119 또는 120), 및/또는 폴리A 테일을 추가로 포함함을 이해해야 한다.

[0418] **OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드**

[0419] 일부 양상에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드와 조합될 수 있고, 여기서 제3 단백질은 OX40L 폴리펩타이드를 포함한다. 다른 양상에서, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드와 조합될 수 있고, 여기서 제3 단백질은 OX40L 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 양상에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드 및 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드와 조합될 수 있고, 여기서 제3 단백질은 OX40L 폴리펩타이드를 포함한다.

[0420] 인간 OX40L은 문헌[Tanaka *et al.* (Tanaka *et al.*, International Journal of Cancer (1985), 36(5):549-55)]에 의해서 인간 T-세포 백혈병 바이러스 타입-I(HTLV-I)에 의해서 감염된 인간 림프구의 표면 상에서 먼저 식별되었다. OX40L은 OX40(CD134)에 대한 리간드이다. OX40L은 CD252(분화 252의 클러스터), 종양 괴사 인자(리간드) 슈퍼패밀리, 구성원 4, tax-전사적으로 활성화된 당단백질 1, TXGP1, 또는 gp34로 지정되었다. 인간 OX40L은 183개 아미노산 길이이고, 3개의 도메인: 아미노산 1 내지 23의 세포질 도메인; 아미노산 24 내지 50의 막관통 도메인, 및 아미노산 51 내지 183의 세포외 도메인을 함유한다.

[0421] 일부 실시형태에서, 제3 폴리뉴클레오타이드는 포유동물 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 포유동물 OX40L 폴리펩타이드는 뮤린 OX40L 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 포유동물 OX40L 폴리펩타이드는 인간 OX40L 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드는 **표 1a**에 언급된 아미노산 서열을 포함한다.

[0422] 일부 실시형태에서, 각각의 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 mRNA, 즉, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는

mRNA, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA는 포유동물 IL-23 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA는 포유동물 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA는 포유동물 OX40L 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA는 뮤린 IL-23 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA는 뮤린 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA는 뮤린 OX40L 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA는 인간 IL-23 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA는 인간 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA는 인간 OX40L 폴리펩타이드를 암호화한다.

[0423] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드는 **표 1**에 언급된 인간 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-36-감마 폴리펩타이드는 **표 1**에 언급된 인간 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드는 **표 1a**에 언급된 인간 아미노산 서열을 포함한다.

[0424] 일부 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드는 **표 1a**에 열거된 아미노산 서열 또는 **표 1a**에 열거된 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 서열은 OX40 수용체에 결합할 수 있다. 특정 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드는 서열번호 21과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, OX40 수용체에 결합할 수 있다. 또 다른 실시형태에서 OX40L 폴리펩타이드는 서열번호 21로 본질적으로 이루어지고, OX40 수용체에 결합할 수 있다.

[0425] 특정 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드에 의해서 암호화된 OX40L 폴리펩타이드는 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 **표 1a**에 열거되거나 또는 서열번호 21에 나타낸 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 보존적 치환은 이의 수용체에 대한 OX40L 폴리펩타이드의 결합 활성에 유의하게 영향을 미치지 않으며, 즉, OX40L 폴리펩타이드는 치환 후에 OX40L 수용체에 결합한다.

[0426] 다른 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA)은 **표 1a**에 열거된 핵산 서열과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA)은 서열번호 116, 서열번호 145 및 서열번호 146과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA)은 서열번호 116, 서열번호 145 또는 서열번호 146으로 본질적으로 이루어진다. OX40L 폴리펩타이드 오픈 리딩 프레임(ORF)을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(즉, mRNA, 예를 들어, 서열번호 116 또는 서열번호 145)은 더 큰 작제물 내의 하나의 요소일 수 있고, 예를 들어, 5' 말단 캡, 5'UTR(예를 들어, 서열번호 27 또는 44), 3'UTR(예를 들어, 서열번호 119 또는 120), 및/또는 폴리A 테일을 추가로 포함함을 이해해야 한다.

[0427] 일부 실시형태에서, 방법 및 조성물에 유용한 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 OX40L의 세포외 도메인을 암호화하는 오픈 리딩 프레임을 포함한다. 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 OX40L의 세포질 도메인을 암호화하는 오픈 리딩 프레임을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 OX40L의 막관통 도메인을 암호화하는 오픈 리딩 프레임을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 OX40L의 세포외 도메인 및 OX40L의 막관통을 암호화하는 오픈 리딩 프레임을 포함한다. 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 OX40L의 세포외 도메인 및 OX40L의 세포질 도메인을 암호화하는 오픈 리딩 프레임을 포함한다. 추가의 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 OX40L의 세포외 도메인, OX40L의 막관통 및 OX40L의 세포질 도메인을 암호화하는 오픈 리딩 프레임을 포함한다.

[0428] **표 1** 또는 **표 1a**는 예를 들어, IL-23, IL-36-감마, 및 OX40L에 대한 전구체 및 성숙 서열뿐만 아니라 IL-23 또는 IL-36-감마를 포함하는 작제물을 제공한다. 본 개시내용의 문맥에서 IL-23 폴리뉴클레오타이드 또는 IL-23 폴리펩타이드는 "전구체" 및 "성숙" 형태 둘 모두를 포함한다. 추가로, IL-23, IL-36-감마, 및 OX40L을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 구성성분, 예컨대, 3' UTR 및 5' UTR을 추가로 포함하는 작제물은 IL-23, IL-36-감마, 및 OX40L 암호화 폴리뉴클레오타이드라 간주될 것이다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는, **표 1**

또는 1A에 압축적으로 개시된 네이티브 신호 서열 및 프로펩타이드 서열(전구체에 존재하고, 성숙한 상응하는 형태에 존재하지 않는 서열), 및 표 1 또는 1A에 개시된 비-네이티브 신호 펩타이드(IgKV4 신호 펩타이드)에 더하여, 다른 신호 서열이 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, IL-23, IL-36-감마, 및 OX40L 폴리펩타이드 또는 표 1에 따른 폴리뉴클레오타이드에 대한 언급은, 관련 기술 분야에 공지된 대안적인 신호 펩타이드(또는 암호화 서열)가 상기 IL-23, IL-36-감마, 및 OX40L 폴리펩타이드(또는 폴리뉴클레오타이드)에 부착된 변이체를 포함한다. 또한 본 출원에서 표 1에 개시된 서열에 대한 언급은 동등하게 적용 가능하고, 오쏘로그 및 기능성 변이체(예를 들어, 다형성 변이체) 및 본 출원이 출원된 시기에 관련 기술 분야에 공지된 서열의 아이소폼을 포함한다.

표 1

IL-23, IL-36-감마 및 IL-18 폴리펩타이드 및 폴리뉴클레오타이드 서열

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
hIL-23 IL-12p40 소단위 (전구체)	인간 IL-23 IL-12p40 소단위의 아미노산 서열 (유니프로트:P29460) (전구체)	MCHQQLVISWFSLVFLASPLVAIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTC DTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHS LLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTIST DLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSR QVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVIC RKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCS	서열번호 1
hIL-23 IL-12p40 소단위 (성숙)	인간 IL-23 IL-12p40 의 인간아미노산 서열 소단위 (유니프로트: P29460| 23-328) (성숙)	IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSG KTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKE PKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGA ATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYEN YTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLT FCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEW ASVPCS	서열번호 3
IL-23 IL-23p19 소단위 (전구체)	인간 IL-23 IL-23p19 소단위 의 아미노산 서열 (유니프로트: Q9NPF7 (전구체)	MLGSRAVMLLLLLPWTAQGRAVPGGSSPAWTQCQQLSQKLCTLAWSAHPL VGHMDLREEGDEETTNDVPHIQCGDGCDPQGLRDNSQFCLQRIHQGLIFY EKLLGSDIFTGEPSLLPDSPVGQLHASLLGLSQLLQPEGHHWETQQIPSL SPSQPWQRLLLRFKILRSLQAFVAVAARVFAHGAATLSP	서열번호 4
IL-23 IL-23p19 소단위 (성숙)	인간 IL-23 IL-23p19 소단위의 아미노산 서열 (유니프로트: Q9NPF7 20-189) (성숙)	RAVPGGSSPAWTQCQQLSQKLCTLAWSAHPLVGHMDLREEGDEETTNDVP HIQCGDGCDPQGLRDNSQFCLQRIHQGLIFYEKLLGSDIFTGEPSLLPDS PVGQLHASLLGLSQLLQPEGHHWETQQIPSLSPSQPWQRLLLRFKILRSL QAFVAVAARVFAHGAATLSP	서열번호 5

[0429]

[0430]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
hIL-23 (IL-12p40 소단위 및 IL-23p19 소단위)	인간 IL-23의 아미노산 서열 (GS 링커에 의해서 연결된 IL-12p40 소단위 및 IL-23p19 소단위)	MCHQQLVISWFSLVFLASPLVAIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTC DTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHS LLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTIST DLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSR QVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVIC RKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGGGGSRAVPGGSSPAWTQCQ QLSQKLCTLAWSAHPLVGHMDLREEGDEETTNDVPHIQCGDGCDPQGLRD NSQFCLQRIHQGLIFYEKLLGSDIFTGEPSLLPDSPVGQLHASLLGLSQL LQPEGHHWETQQIPSLSPSQPWQRLLLRFKILRSLQAFVAVAARVFAHGA ATLSP	140
IL-23 IL-12p40 소단위 (전구체)	인간 IL-23 IL-12p40 소단위의 뉴클레오타이드 서열 (전구체)	ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGC ATCTCCCCTCGTGGCCATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAG AATTGGATTGGTATCCGGATGCCCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGT GACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGA GGTCTTAGGCTCTGGCAAAACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAG ATGCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCG CTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGATATTTT AAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCA AGAATTATTCTGGACGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACT GATTTGACATTCAGTGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGG GGTGACGTGCGGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACA ACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCCTGCCCA GCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCACAA GCTCAAGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCA AACCTGACCCACCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGG CAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTC CTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAG AAAAGAAAGATAGAGTCTTCACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGC CGCAAAAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTC ATCTTGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGTTA	서열번호 6
IL-23 IL-12p40 소단위 (성숙)	인간 IL-23 IL-12p40 소단위의 뉴클레오타이드 서열 (성숙)	ATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAG AATTGGATTGGTATCCGGATGCCCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGT GACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGA GGTCTTAGGCTCTGGCAAAACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAG ATGCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCG CTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGATATTTT AAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCA AGAATTATTCTGGACGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACT GATTTGACATTCAGTGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGG GGTGACGTGCGGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACA ACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCCTGCCCA GCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCACAA GCTCAAGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCA AACCTGACCCACCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGG CAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTC CTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAG AAAAGAAAGATAGAGTCTTCACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGC CGCAAAAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTC ATCTTGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGTTA	서열번호 7

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
IL-23 IL-23p19 소단위 (건구체)	인간 IL-23 IL-23p19 소단위 (건구체)	ATGCTGGGGAGCAGAGCTGTAATGCTGCTGTTGCTGCTGCCCTGGACAGC TCAGGGCAGAGCTGTGCCTGGGGGCAGCAGCCCTGCCTGGACTCAGTGCC AGCAGCTTTCACAGAAGCTCTGCACACTGGCCTGGAGTGCACATCCACTA GTGGGACACATGGATCTAAGAGAAGAGGGAGATGAAGAGACTACAAATGA TGTTCCCCATATCCAGTGTGGAGATGGCTGTGACCCCCAAGGACTCAGGG ACAACAGTCAGTTCTGCTTGCAAAGGATCCACCAGGGTCTGATTTTTTAT GAGAAGCTGCTAGGATCGGATATTTTCACAGGGGAGCCTTCTCTGCTCCC TGATAGCCCTGTGGCGCAGCTTCATGCCTCCCTACTGGGCCTCAGCCAAC TCCTGCAGCCTGAGGGTCACCACTGGGAGACTCAGCAGATTCCAAGCCTC AGTCCCAGCCAGCCATGGCAGCGTCTCCTTCTCCGCTTCAAAATCCTTCG CAGCCTCCAGGCCTTTGTGGCTGTAGCCGCCCGGGTCTTTGCCCATGGAG CAGCAACCCTGAGTCCC	서열번호 8
IL-23 IL-23p19 소단위 (성숙)	인간 IL-23 IL-23p19 소단위의 뉴클레오타이드 서열 (성숙)	AGAGCTGTGCCTGGGGCAGCAGCCCTGCCTGGACTCAGTGCC AGCAGCTTTCACAGAAGCTCTGCACACTGGCCTGGAGTGCACATCCACTA GTGGGACACATGGATCTAAGAGAAGAGGGAGATGAAGAGACTACAAATGA TGTTCCCCATATCCAGTGTGGAGATGGCTGTGACCCCCAAGGACTCAGGG ACAACAGTCAGTTCTGCTTGCAAAGGATCCACCAGGGTCTGATTTTTTAT GAGAAGCTGCTAGGATCGGATATTTTCACAGGGGAGCCTTCTCTGCTCCC TGATAGCCCTGTGGCGCAGCTTCATGCCTCCCTACTGGGCCTCAGCCAAC TCCTGCAGCCTGAGGGTCACCACTGGGAGACTCAGCAGATTCCAAGCCTC AGTCCCAGCCAGCCATGGCAGCGTCTCCTTCTCCGCTTCAAAATCCTTCG CAGCCTCCAGGCCTTTGTGGCTGTAGCCGCCCGGGTCTTTGCCCATGGAG CAGCAACCCTGAGTCCC	서열번호 9
hIL-23 (IL-12p40 소단위 및 IL-23p19 소단위)	인간 IL-23 뉴클레오타이드 서열 (ORF) (GS 링커에 의해서 연결된 IL-12p40 소단위 및 IL-23p19 소단위)	AUGUGUCACCAGCAGUUGGUCAUCUCUUGGUUUUCCCUGGUAUUUUGGCA UCUCCCCCUGUGGCCAUAUGGGAACUGAAGAAAGAUGUUUAUGUCGUAGAA UUGGAUUGGUAUCCGGAUGCCCCUGGAGAAAUGGUGGUCCUCACCUGUGAC ACCCCUGAAGAAGAUGGUAUCACCUGGACCUUGGACCAGAGCAGUGAGGUC UUAGGCUCUUGGCAAGACCCUGACCAUCCAAGUCAAAGAGUUUGGAGAUGCU GGCCAGUACACCUGUCACAAAGGAGGCGAGGUUCUAAGCCAUUCGCUCCUG CUGCUUCACAAGAAGGAAGAUGGAAUUUGGUCCACUGAUAUUUUAAAGGAC CAGAAAGAACCCAAGAAUAAGACCUUUCUAAGAUGCGAGGCCAAGAAUUAU UCUGGAGUGUUCACCUGCUGGUGGCUGACGACAAUCAGUACUGAUUUGACA UUCAGUGUCAAGAGCAGCAGAGGCUCUUCUGACCCCCAAGGGGUGACGUGC GGAGCUGUUACACUCUUGCAGAGAGAGUCAGAGGGGACAACAAGGAGUAU GAGUACUCAGUGGAGUGCCAGGAGGACAGUGCCUGCCCAGCUGCUGAGGAG AGUCUGCCCAUUGAGGUCAUGGUGGAUGCCGUUCACAAGCUCAAGUAUGAG AACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGGGACAUCAUCAAACCUGACCCACCC AAGAACUUGCAGCUGAAGCCAUUAAAGAAUCUCUGGCAGGUGGAGGUCAGC UGGGAGUACCCUGACACCUGGAGUACUCCACAUUCCUACUUCUCCCUGACA UUCUGCGUUCAGGUCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGAUAGAGUC UUCACGGACAAGACCUCAGCCACGGUCAUCUGCCGCAAGAAUGCCAGCAUU AGCGUGCGGGCCAGGACCGCUACUAUAGCUCAUCUUGGAGCGAAUGGGCA UCUGUGCCCUGCAGUGGCGGAGGGGCGGAGGGAGCAGAGCUGUGCCUGGG GGCAGCAGCCCUGCCUGGACUCAGUGCCAGCAGCUUUCACAGAAGCUCUGC ACACUGGCCUGGAGUGCACAUCCACUAGUGGGACACAUGGAUCUAAGAGAA GAGGAGAUGAAGAGACUACAAAUGAUGUUCCCCAUAUCCAGUGUGGAGAU GGCUGUGACCCCCAAGGACUCAGGGACAACAGUCAGUUCUGCUUGCAAAGG AUCCACCAGGGUCUGAUCUUUUAUGAGAAGCUGCUAGGAUCGGAUAUUUUC ACAGGGGAGCCUUCUCUGCUCCCUGAUAGCCCUGUGGGCCAGCUUCAUGCC UCCCUACUGGGCCUCAGCCAACUCCUGCAGCCUGAGGGUCACCACUGGGAG ACUCAGCAGAUUCCAAGCCUCAGUCCCAGCCAGCCAUGGCAGCGUCUCCUU CUCCGCUUCAAGAUCCUUCGCAGCCUCCAGGCCUUUGUGGCUGUAGCCGCC	141

[0431]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		CGGGUCUUUGCCCAUGGAGCAGCAACCCUGAGUCCC	
hIL-23 (IL-12p40 소단위 및 IL-23p19 소단위)	인간 IL-23 의 전장 mRNA 뉴클레오타이드 서열 (5' UTR, ORF, 3' UTR, mir-122-5p (밑줄) 폴리 A 테일)(GS 링커에 의해서 연결된 IL-12p40 소단위 및 IL-23p19 소단위)	5′7Me-GpppGs′-OMeGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGA GCCACCAUGUGUCACCAGCAGUUGGUCAUCUUUGGUUUCCCUGGUAUUU CUGGCAUCUCCCCUCGUGCCAUAUGGAACUGAAGAAAGAUGUUUAUGUC GUAGAAUUGGAUUGGUAUCCGGAUGCCCCUGGAGAAAUGGUGGUCCUCACC UGUGACACCCCUGAAGAAGAUGGUAUCACCUGGACCUUGGACCAGAGCAGU GAGGUCUUAGGCUCUGGCAAGACCCUGACCAUCCAAGUCAAAGAGUUUGGA GAUGCUGGCCAGUACACCUGUCACAAAGGAGGCGAGGUUCUAAGCCAUUCG CUCCUGCUGCUUCACAAGAAGGAAGAUGGAAUUUGGUCCACUGAUAUUUUA AAGGACCAGAAAGAACCCAAGAAUAAGACCUUUCUAAGAUGCGAGGCCAAG AAUUAUUCUGGACGUUUCACCUGCUGGUGGCUGACGACAAUCAGUACUGAU UUGACAUUCAGUGUCAAGAGCAGCAGAGGCUCUUCUGACCCCCAAGGGUG ACGUGCGGAGCUGCUACACUCUCUGCAGAGAGAGUCAGAGGGGACAACAAG GAGUAUGAGUACUCAGUGGAGUGCCAGGAGGACAGUGCCUGCCCAGCUGCU GAGGAGAGUCUGCCCAUUGAGGUCAUGGUGGAUGCCGUUCACAAGCUCAAG UAUGAGAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGGAACAUCAUCAAACCUGAC CCACCAAGAACUUGCAGCUGAAGCCAUUAAAGAAUUCUCGGCAGGUGGAG GUCAGCUGGGAGUACCCUGACACCUGGAGUACUCCACAUUCCUACUUCUCC CUGACAUUCUGCGUUCAGGUCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGAU AGAGUCUUCACGGACAAGACCUCAGCCACGGUCAUCUGCGCCAAGAAUGCC AGCAUUAGCGUGCGGGCCAGGACCGCUACUAUAGCUCAUCUUGGAGCGAA UGGGCAUCUGUGCCCUGCAGUGGCGGAGGGGCGGAGGGAGCAGAGCUGUG CCUGGGGGCAGCAGCCCUGCUGGAUCAGUGCCAGCAGCUUUCACAGAAG CUCUGCACACUGGCCUGGAGUGCACAUCCACUAGUGGGACACAUGGAUUA AGAGAAGAGGGAGAUGAAGACUACAAAUGAUGUUCCCCAUAUCCAGUGU GGAGAUGGCUGUGACCCCAAGGACUCAGGGACAACAGUCAGUUCUGCUUG CAAAGGAUCCACCAGGGUCUGAUCUUUUAUGAGAAGCUGCUAGGAUCGGAU AUUUUCACAGGGAGCCUUCUCUGCUCCCUGAUAGCCCUGUGGGCCAGCUU CAUGCCUCCCUACUGGGCCUCAGCCAACUCCUGCAGCCUGAGGGUCACCAC UGGGAGACUCAGCAGAUUCCAAGCCUCAGUCCCAGCCAGCCAUGGCAGGU CUCCUUCUCCGCUUCAAGAUCCUUCGCAGCUUCCAGGCCUUUGUGGCUGUA GCCGCCGGGUCUUUGCCCAUGGAGCAGCAACCCUGAGUCCCUGAUAAUAG GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCC CUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAG UGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAGOM3′ 여기서: A, C G 및 U = 각각 AMP, CMP, GMP 및 N1-ΨUMP,; Me = 메틸; p = 부기 인산염	142
IL-36-감마 (전구체)	IL-36-감마의 아미노산 서열 (전구체)	MRGTPGDADGGGRAVYQSMCKPITGTINDLNQQVWTLQGQNLVAVPRSDS VTPVTVAVITCKYPEALEQGRGDPIYLGIQNPEMCLYCEKVGEQPTLQLK EQKIMDLYGQPEPVKPFLFYRAKTGRTSTLESVAFPDWFIASSKRDQPII LTSELGKSYNTAFELNIND	서열번호 10
IL-36-감마 (전구체)	IL-36-감마의 뉴클레오타이드 서열 (전구체)	ATGAGAGGCACTCCAGGAGACGCTGATGGTGGAGGAAGGGCCGTCTATCA ATCAATGTGTAAACCTATTACTGGGACTATTAATGATTTGAATCAGCAAG TGTGGACCCTTCAGGGTCAGAACCTTGTGGCAGTTCCACGAAGTGACAGT GTGACCCCAGTCACTGTTGCTGTTATCACATGCAAGTATCCAGAGGCTCT TGAGCAAGGCAGAGGGGATCCCATTTATTTGGGAATCCAGAATCCAGAAA TGTGTTTGTATTGTGAGAAGGTTGGAGAACAGCCCACATTGCAGCTAAAA GAGCAGAAGATCATGGATCTGTATGGCCAACCCGAGCCCGTGAAACCCTT	서열번호 11

[0432]

[0433]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		CCTTTTCTACCGTGCCAAGACTGGTAGGACCTCCACCCTTGAGTCTGTGG CCTTCCCGGACTGGTTCATTGCCTCCTCCAAGAGAGACCAGCCCATCATT CTGACTTCAGAACTTGGGAAGTCATACAACACTGCCTTTGAATTAAATAT AAATGAC	
IL-36-감마 (성숙)	IL-36-감마의 아미노산 서열 (성숙) (유니프로트 Q9NZH8, aa 18-169)	SMCKPITGTINDLNQQVWTLQGQNLVAVPRSDSVTPVTVAVITCKYPEAL EQGRGDPIYLGIQNPEMCLYCEKVGEQPTLQLKEQKIMDLYGQPEPVKPF LFYRAKTGRTSTLESVAFPDWFIASSKRDQPIILTSELGKSYNTAFELNI ND	서열번호 12
IL-36-감마 (성숙)	IL-36-감마의 뉴클레오타이드 서열 (성숙) (CCDS2108.1, nt 52-507)	TCAATGTGTAAACCTATTACTGGGACTATTAATGATTTGAATCAGCAAGT GTGGACCCTTCAGGGTCAGAACCTTGTGGCAGTTCCACGAAGTGACAGTG TGACCCCAGTCACTGTTGCTGTTATCACATGCAAGTATCCAGAGGCTCTTG AGCAAGGCAGAGGGGATCCCATTTATTTGGGAATCCAGAATCCAGAAATGT GTTTGTATTGTGAGAAGGTTGGAGAACAGCCCACATTGCAGCTAAAAGAGC AGAAGATCATGGATCTGTATGGCCAACCCGAGCCCGTGAAACCCTTCCTTT TCTACCGTGCCAAGACTGGTAGGACCTCCACCCTTGAGTCTGTGGCCTTCC CGGACTGGTTCATTGCCTCCTCCAAGAGAGACCAGCCCATCATTCTGACTT CAGAACTTGGGAAGTCATACAACACTGCCTTTGAATTAAATATAAATGAC	서열번호 13
IgKV4 신호 펩타이드	IgKV4 신호 펩타이드의 아미노산 서열 (유니프로트 P06212, aa 1-20)	MVLQTQVFISLLLWISGAYG	서열번호 14
IgKV4 신호 펩타이드	IgKV4 신호 펩타이드의 뉴클레오타이드 서열 (IMGT Z00023, nt 1-60)	ATGGTGTTGCAGACCCAGGTCTTCATTTCTCTGTTGCTCTGGATCTCTGG TGCCTACGGG	서열번호 15
hIGKV4-hIL-36g 작제물 (단백질)	hIGKV4-hIL-36g 작제물 (단백질)	MVLQTQVFISLLLWISGAYGSMCKPITGTINDLNQQVWTLQGQNLVAVPR SDSVTPVTVAVITCKYPEALEQGRGDPIYLGIQNPEMCLYCEKVGEQPTL QLKEQKIMDLYGQPEPVKPFLFYRAKTGRTSTLESVAFPDWFIASSKRDQ PIILTSELGKSYNTAFELNIND	서열번호 16
hIGKV4-hIL-36g 작제물 (RNA)	hIGKV4-hIL-36g 작제물 (RNA)	ATGGTGTTGCAGACCCAGGTCTTCATTTCTCTGTTGCTCTGGATCTCTGG TGCCTACGGGTCAATGTGTAAACCTATTACTGGGACTATTAATGATTTGA ATCAGCAAGTGTGGACCCTTCAGGGTCAGAACCTTGTGGCAGTTCCACGA AGTGACAGTGTGACCCCAGTCACTGTTGCTGTTATCACATGCAAGTATCC AGAGGCTCTTGAGCAAGGCAGAGGGGATCCCATTTATTTGGGAATCCAGA ATCCAGAAATGTGTTTGTATTGTGAGAAGGTTGGAGAACAGCCCACATTG CAGCTAAAAGAGCAGAAGATCATGGATCTGTATGGCCAACCCGAGCCCGT	서열번호 17

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		GAAACCCTTCCTTTTCTACCGTGCCAAGACTGGTAGGACCTCCACCCTTG AGTCTGTGGCCTTCCCGGACTGGTTCATTGCCTCCTCCAAGAGAGACCAG CCCATCATTCTGACTTCAGAACTTGGGAAGTCATACAACACTGCCTTTGA ATTAAATATAAATGAC	
인간 IL-36 감마	인간 IL-36-감마 mRNA (ORF)	AUGGUGUUGCAGACCCAGGUCUUCAUUUCUCUGUUGCUCUGGAUCUCUGGU GCCUACGGGUCAAUGUGUAAACCUAUUACUGGGACUAUUAAUGAUUUGAAU CAGCAAGUGUGGACCCUUCAGGGUCAGAACCUUGUGGCAGUUCCACGAAGU GACAGUGUGACCCAGUCACUGUUGCUGUUAUCACAUGCAAGUAUCCAGAG GCUCUUGAGCAAGGCAGAGGGGAUCCCAUUUAUUUGGGAAUCCAGAAUCCA GAAAUGUGUUUGUAUUGUGAGAAGGUUGGAGAACAGCCCACAUUGCAGCUA AAAGAGCAGAAGAUCAUGGAUCUGUAUGGCCAACCCGAGCCCGUGAAACCC UUCCUUUUCUACCGUGCCAAGACUGGUAGGACCUCCACCCUUGAGUCUGUG GCCUUCCCGGACUGGUUCAUUGCCUCCUCCAAGAGAGACCAGCCCAUCAUU CUGACUUCAGAACUUGGGAAGUCAUACAACACUGCCUUUGAAUUAAAUAUA AAUGAC	143
인간 IL-36-감마	인간 IL-36-감마의 전장 mRNA 뉴클레오타이드 서열 (5' UTR, ORF, 3' UTR, mir-122-5p (밑줄) 폴리 A 테일)	5′$^{Me}G_{ppp}G_{2'OMe}$GGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGA GCCACCAUGGUGUUGCAGACCCAGGUCUUCAUUUCUCUGUUGCUCUGGAUC UCUGGUGCCUACGGGUCAAUGUGUAAACCUAUUACUGGGACUAUUAAUGAU UUGAAUCAGCAAGUGUGGACCCUUCAGGGUCAGAACCUUGUGGCAGUUCCA CGAAGUGACAGUGUGACCCAGUCACUGUUGCUGUUAUCACAUGCAAGUAU CCAGAGGCUCUUGAGCAAGGCAGAGGGGAUCCCAUUUAUUUGGGAAUCCAG AAUCCAGAAAUGUGUUUGUAUUGUGAGAAGGUUGGAGAACAGCCCACAUUG CAGCUAAAAGAGCAGAAGAUCAUGGAUCUGUAUGGCCAACCCGAGCCCGUG AAACCCUUCCUUUUCUACCGUGCCAAGACUGGUAGGACCUCCACCCUUGAG UCUGUGGCCUUCCCGGACUGGUUCAUUGCCUCCUCCAAGAGAGACCAGCCC AUCAUUCUGACUUCAGAACUUGGGAAGUCAUACAACACUGCCUUUGAAUUA AAUAUAAAUGACUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCC CCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAA ACACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC AAAAA

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		CGCAAGAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTC ATCTTGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGTGGCGGAGGTGGCGGAG GGAGCAGAGCTGTGCCTGGCGGCAGCAGCCCTGCCTGGACTCAGTGCCAG CAGCTTTCACAGAAGCTCTGCACACTGGCCTGGAGTGCACATCCACTAGT GGGACACATGGATCTAAGAGAAGAGGGAGATGAAGAGACTACAAATGATG TTCCCCATATCCAGTGTGGAGATGGCTGTGACCCGCAAGGACTCAGGGAC AACAGTCAGTTCTGCTTGCAAAGGATCCACCAGGGTCTGATCTTTTATGA GAAGCTGCTAGGATCGGATATTTTCACAGGGGAGCCTTCTCTGCTCCCTG ATAGCCCTGTGGGCCAGCTTCATGCCTCCCTACTGGGCCTCAGCCAACTC CTGCAGCCTGAGGGTCACCACTGGGAGACTCAGCAGATTCCAAGCCTCAG TCCCAGCCAGCCATGGCAGCGTCTCCTTCTCCGCTTCAAGATCCTTCGCA GCCTCCAGGCCTTTGTGGCTGTAGCCGCCCGGGTCTTTGCCCATGGAGCA GCAACCCTGAGTCCC	
hIL-23_miR-122 작제물 2	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTATTTCTGGC ATCTCCCCTCGTGGCCATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAG AATTGGATTGGTATCCGGATGCCCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGT GACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGA GGTCTTAGGCTCTGGCAAGACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAG ATGCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCG CTCCTGCTGCTTCACAAGAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGATATTTT AAAGGACCAGAAAGAACCCAAGAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCA AGAATTATTCTGGACGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACT GATTTGACATTCAGTGTCAAGAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGG GGTGACGTGCGGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACA ACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCCTGCCCA GCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCACAA GCTCAAGTATGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCA AACCTGACCCACCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGG CAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTC CTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAG AGAAGAAAGATAGAGTCTTCACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGC CGCAAGAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTC ATCTTGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGTGGCGGAGGGGGCGGAG GGAGCAGAGCTGTGCCTGGGGGCAGCAGCCCTGCCTGGACTCAGTGCCAG CAGCTTTCACAGAAGCTCTGCACACTGGCCTGGAGTGCACATCCACTAGT GGGACACATGGATCTAAGAGAAGAGGGAGATGAAGAGACTACAAATGATG TTCCCCATATCCAGTGTGGAGATGGCTGTGACCCCCAAGGACTCAGGGAC AACAGTCAGTTCTGCTTGCAAAGGATCCACCAGGGTCTGATCTTTTATGA GAAGCTGCTAGGATCGGATATTTTCACAGGGGAGCCTTCTCTGCTCCCTG ATAGCCCTGTGGGCCAGCTTCATGCCTCCCTACTGGGCCTCAGCCAACTC CTGCAGCCTGAGGGTCACCACTGGGAGACTCAGCAGATTCCAAGCCTCAG TCCCAGCCAGCCATGGCAGCGTCTCCTTCTCCGCTTCAAGATCCTTCGCA GCCTCCAGGCCTTTGTGGCTGTAGCCGCCCGGGTCTTTGCCCATGGAGCA GCAACCCTGAGTCCC	서열번호 19
hIL-23_miR-122 작제물 3	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGC ATCTCCCCTCGTGGCCATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAG AATTGGATTGGTATCCGGATGCCCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGT GACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGA GGTCTTAGGCTCTGGCAAAACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAG ATGCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCG CTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGATATTTT AAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCA	서열번호 20

[0435]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		AGAATTATTCTGGACGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACT GATTTGACATTCAGTGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGG GGTGACGTGCGGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACA ACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCCTGCCCA GCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCACAA GCTCAAGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCA AACCTGACCCACCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGG CAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTC CTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAG AAAAGAAAGATAGAGTCTTCACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGC CGCAAAAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTC ATCTTGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGTGGCGGAGGGGCGGAG GGAGCAGAGCTGTGCCTGGGGGCAGCAGCCCTGCCTGGACTCAGTGCCAG CAGCTTTCACAGAAGCTCTGCACACTGGCCTGGAGTGCACATCCACTAGT GGGACACATGGATCTAAGAGAAGAGGGAGATGAAGAGACTACAAATGATG TTCCCCATATCCAGTGTGGAGATGGCTGTGACCCCCAAGGACTCAGGGAC AACAGTCAGTTCTGCTTGCAAAGGATCCACCAGGGTCTGATTTTTTATGA GAAGCTGCTAGGATCGGATATTTTCACAGGGGAGCCTTCTCTGCTCCCTG ATAGCCCTGTGGGCCAGCTTCATGCCTCCCTACTGGGCCTCAGCCAACTC CTGCAGCCTGAGGGTCACCACTGGGAGACTCAGCAGATTCCAAGCCTCAG TCCCAGCCAGCCATGGCAGCGTCTCCTTCTCCGCTTCAAAATCCTTCGCA GCCTCCAGGCCTTTGTGGCTGTAGCCGCCCGGGTCTTTGCCCATGGAGCA GCAACCCTGAGTCCC	
hIL-23_miR-122 작제물 4	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTATTTCTGGCA TCTCCCCTCGTGGCCATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAGAA TTGGATTGGTATCCGGATGCCCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGTGAC ACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTC TTAGGCTCTGGCAAGACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCT GGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCGCTCCTG CTGCTTCACAAGAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGAC CAGAAAGAACCCAAGAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTAT TCTGGACGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGATTTGACA TTCAGTGTCAAGAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGGGGTGACGTGC GGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACAACAAGGAGTAT GAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCCTGCCCAGCTGCTGAGGAG AGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCACAAGCTCAAGTATGAG AACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCTGACCCACCC AAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGGCAGGTGGAGGTCAGC TGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTTCTCCCTGACA TTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAGAAAGATAGAGTC TTCACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGCCGCAAGAATGCCAGCATT AGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGCGAATGGGCA TCTGTGCCCTGCAGTGGCGGAGGGGCGGAGGGAGCAGAGCTGTGCCTGGG GGCAGCAGCCCTGCCTGGACTCAGTGCCAGCAGCTTTCACAGAAGCTCTGC ACACTGGCCTGGAGTGCACATCCACTAGTGGGACACATGGATCTAAGAGAA GAGGGAGATGAAGAGACTACAAATGATGTTCCCCATATCCAGTGTGGAGAT GGCTGTGACCCCCAAGGACTCAGGGACAACAGTCAGTTCTGCTTGCAAAGG ATCCACCAGGGTCTGATCTTTTATGAGAAGCTGCTAGGATCGGATATTTTC ACAGGGGAGCCTTCTCTGCTCCCTGATAGCCCTGTGGGCCAGCTTCATGCC TCCCTACTGGGCCTCAGCCAACTCCTGCAGCCTGAGGGTCACCACTGGGAG ACTCAGCAGATTCCAAGCCTCAGTCCCAGCCAGCCATGGCAGCGTCTCCTT CTCCGCTTCAAGATCCTTCGCAGCCTCCAGGCCTTTGTGGCTGTAGCCGCC	서열번호 71

[0436]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		CGGGTCTTTGCCCATGGAGCAGCAACCCTGAGTCCC	
hIL-23	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTATTTCTGGCA TCTCCCCTCGTGGCCATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAGAA TTGGATTGGTATCCGGATGCCCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGTGAC ACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTC TTAGGCTCTGGCAAGACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCT GGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCGCTCCTG CTGCTTCACAAGAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGAC CAGAAAGAACCCAAGAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTAT TCTGGACGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGATTTGACA TTCAGTGTCAAGAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCGCAAGGGGTGACGTGC GGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACAACAAGGAGTAT GAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCCTGCCCAGCTGCTGAGGAG AGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCACAAGCTCAAGTATGAG AACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCTGACCCACCC AAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGGCAGGTGGAGGTCAGC TGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTTCTCCCTGACA TTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGATAGAGTC TTCACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGCCGCAAGAATGCCAGCATT AGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGCGAATGGGCA TCTGTGCCCTGCAGTGGCGGAGGTGGCGGAGGGAGCAGAGCTGTGCCTGGC GGCAGCAGCCCTGCCTGGACTCAGTGCCAGCAGCTTTCACAGAAGCTCTGC ACACTGGCCTGGAGTGCACATCCACTAGTGGGACACATGGATCTAAGAGAA GAGGGAGATGAAGAGACTACAAATGATGTTCCCCATATCCAGTGTGGAGAT GGCTGTGACCCGCAAGGACTCAGGGACAACAGTCAGTTCTGCTTGCAAAGG ATCCACCAGGGTCTGATCTTTTATGAGAAGCTGCTAGGATCGGATATTTTC ACAGGGGAGCCTTCTCTGGTCCCTGATAGCCCTGTGGGCCAGCTTCATGCC TCCCTACTGGGCCTCAGCCAACTCCTGCAGCCTGAGGGTCACCACTGGGAG ACTCAGCAGATTCCAAGCCTCAGTCCCAGCCAGCCATGGCAGCGTCTCCTT CTCCGCTTCAAGATCCTTCGCAGCCTCCAGGCCTTTGTGGCTGTAGCCGCC CGGGTCTTTGCCCATGGAGCAGCAACCCTGAGTCCC	서열번호 72
mIL-23AB+miR-122	코돈 최적화된 뮤린 IL-23 서열	ATGTGTCCTCAGAAGCTAACCATCTCCTGGTTTGCCATCGTTTTGCTGGTG TCTCCACTCATGGCCATGTGGGAGCTGGAGAAAGACGTTTATGTTGTAGAG GTGGACTGGACTCCCGATGCCCCTGGAGAAACAGTGAACCTCACCTGTGAC ACGCCTGAAGAAGATGACATCACCTGGACCTCAGACCAGAGACATGGAGTC ATAGGCTCTGGAAAGACCCTGACCATCACTGTCAAAGAGTTCCTAGATGCT GGCCAGTACACCTGCCACAAAGGAGGCGAGACTCTGAGCCACTCACATCTG CTGCTCCACAAGAAGGAAAATGGAATTTGGTCCACTGAAATTTTAAAAAAT TTCAAAAACAAGACTTTCCTGAAGTGTGAAGCACCAAATTACTCCGGACGG TTCACGTGCTCATGGCTGGTGCAAAGAAACATGGACTTGAAGTTCAACATC AAGAGCAGTAGCAGTTCCCCTGACTCTCGGGCAGTGACATGTGGAATGGCG TCTCTGTCTGCAGAGAAGGTCACACTGGACCAAAGGGACTATGAGAAGTAT TCAGTGTCCTGCCAGGAGGATGTCACCTGCCCAACTGCCGAGGAGACCCTG CCCATTGAACTGGCGTTGGAAGCACGGCAGCAGAATAAATATGAGAACTAC AGCACCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCAGACCCGCCCAAGAAC TTGCAGATGAAGCCTTTGAAGAACTCACAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTAC CCTGACTCCTGGAGCACTCCCCATTCCTACTTCTCCCTCAAGTTCTTTGTT CGAATCCAGCGCAAGAAAGAAAAGATGAAGGAGACAGAGGAGGGGTGTAAC CAGAAAGGTGCGTTCCTCGTAGAGAAGACATCTACCGAAGTCCAATGCAAA GGCGGGAATGTCTGCGTGCAAGCTCAGGATCGCTATTACAATTCCTCATGC AGCAAGTGGGCATGTGTTCCCTGCAGGGTCCGATCCGGAGGCGGAGGGAGC GGAGGCGGAGGGAGCGGAGGCGGAGGGAGCGTGCCTAGGAGTAGCAGTCCT	서열번호 73

[0437]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		GACTGGGCTCAGTGCCAGCAGCTCTCTCGGAATCTCTGCATGCTAGCCTGG AACGCACATGCACCAGCGGGACATATGAATCTACTAAGAGAAGAAGAGGAT GAAGAGACTAAAAATAATGTGCCCCGTATCCAGTGTGAAGATGGTTGTGAC CCACAAGGACTCAAGGACAACAGCCAGTTCTGCTTGCAAAGGATCCGCCAA GGTCTGGCTTTTTATAAGCACCTGCTTGACTCTGACATCTTCAAAGGGGAG CCTGCTCTACTCCCTGATAGCCCCATGGAGCAACTTCACACCTCCCTACTA GGACTCAGCCAACTCCTCCAGCCAGAGGATCACCCCCGGGAGACCCAACAG ATGCCCAGCCTGAGTTCTAGTCAGCAGTGGCAGCGCCCCCTTCTCCGTTCC AAGATCCTTCGAAGCCTCCAGGCCTTTTTGGCCATAGCTGCCCGGGTCTTT GCCCACGGAGCAGCAACTCTGACTGAGCCCTTAGTGCCAACAGCT	
SE_IL-23_026	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCAGCCTAGTGTTCCTCTGCC AGCCCACTCGTGGCCATCTGGGAGCTCAAGAAGGACGTCTACGTAGTAGAG CTGGACTGGTACCCGGACGCCCCGGGAGAGATGGTCGTGCTCACCTGCGAC ACCCCGGAAGAGGACGGCATCACCTGGACCCTCGACCAGAGCTCCGAGGTG CTCGGCAGCGGTAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCC GGCCAATACACGTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACTCCCTGCTG CTCCTGCATAAGAAGGAGGATGGAATCTGGTCCACCGACATCCTCAAGGAC CAGAAGGAGCCTAAGAACAAGACCTTCCTCCGGTGCGAGGCCAAGAACTAC TCGGGCCGATTCACCTGTTGGTGGCTGACTACCATTAGCACCGACCTCACC TTCAGCGTCAAGAGCAGCAGGGGCAGCAGCGACCCTCAGGGCGTGACCTGC GGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAAAGGGTGAGGGGCGACAACAAGGAGTAC GAATATAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCGGCCGCCGAGGAG AGCCTGCCTATCGAGGTCATGGTCGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAG AACTACACCAGCAGCTTCTTCATCCGGGACATCATCAAGCCGGACCCACCG AAGAACCTGCAACTCAAGCCACTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGTCC TGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCGCACTCCTATTTCTCCCTGACC TTCTGTGTGCAAGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGGGAGAAGAAGGACCGGGTG TTCACCGATAAGACCTCCGCCACCGTGATCTGCAGGAAGAACGCCTCCATC AGCGTGAGGGCCCAAGACAGATATTACAGCAGCTCATGGTCCGAGTGGGCC TCCGTCCCATGCTCCGGCGGCGGAGGAGGAGGAAGCAGGGCCGTCCCAGGC GGCTCTAGCCCTGCCTGGACCCAATGCCAGCAGCTGAGCCAGAAGCTGTGC ACTCTGGCCTGGTCCGCCCACCCGCTGGTGGGCCACATGGATCTGCGCGAG GAGGGCGACGAGGAAACCACCAACGACGTCCCGCATATCCAGTGCGGCGAC GGCTGCGATCCACAGGGCCTGAGGGACAACTCCCAGTTCTGCCTGCAGAGA ATCCACCAGGGACTGATCTTCTACGAGAAGCTGCTGGGCAGCGACATATTC ACCGGCGAACCGAGCCTGCTCCCTGACAGCCCGGTGGGCCAGCTGCATGCC AGCCTGCTGGGCCTGTCACAGCTGCTGCAGCCGGAGGGCCATCACTGGGAG ACTCAACAGATCCCTAGCCTCAGCCCTAGCCAGCCGTGGCAGCGGCTGCTG CTCAGGTTCAAGATCCTGAGGAGCCTGCAGGCCTTCGTGGCGGTGGCCGCC CGAGTGTTCGCCCACGGCGCCGCGACCCTGTCCCCG	서열번호 74
SE_IL-23_027	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGCCACCAACAACTCGTGATCTCCTGGTTCAGCCTCGTTTTCCTCGCA AGCCCACTCGTGGCTATCTGGGAACTCAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAG CTCGACTGGTACCCGGACGCCCCGGGCGAGATGGTGGTGCTCACCTGCGAT ACCCCGGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTCGACCAGTCCAGCGAAGTG CTGGGATCCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGATGCC GGCCAATACACGTGCCACAAGGGCGGCGAGGTCCTCTCCCACAGCCTGCTG CTGCTCCACAAGAAGGAGGACGGCATATGGAGCACCGACATCCTGAAGGAC CAGAAGGAACCTAAGAACAAGACCTTCCTGCGATGCGAGGCCAAGAACTAC AGCGGCAGATTCACCTGCTGGTGGTTAACTACCATAAGCACAGACCTGACC TTCAGCGTAAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCGCAGGGCGTGACCTGC GGCGCCGCCACCCTGTCCGCCGAGCGGGTGCGGGGCGACAACAAGGAGTAT GAGTACTCAGTGGAATGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCGGCCGCCGAGGAA	서열번호 75

[0438]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		AGCCTGCCTATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAG AACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAGCCGGACCCGCCG AAGAACCTGCAACTGAAGCCGCTGAAGAACAGCCGGCAAGTGGAGGTGTCC TGGGAGTACCCGGACACCTGGAGCACCCCGCATAGCTATTTCAGCCTCACC TTCTGCGTGCAAGTCCAGGGCAAGTCCAAGCGGGAGAAGAAGGACAGGGTG TTCACCGACAAGACTTCCGCCACTGTGATCTGCCGCAAGAACGCGAGCATC TCCGTGAGGGCGCAGGATAGGTATTATAGCAGCAGCTGGTCGGAGTGGGCC TCCGTGCCTTGCTCCGGCGGAGGCGGCGGAGGCTCGAGAGCCGTCCCAGGC GGCAGCTCCCCAGCCTGGACCCAGTGCCAGCAGCTGAGCCAGAAGCTCTGC ACCCTCGCCTGGAGTGCCCACCCACTGGTGGGCCACATGGACCTCCGCGAG GAAGGCGACGAGGAAACCACCAATGACGTGCCGCATATCCAGTGTGGCGAC GGCTGCGACCCTCAGGGTCTGAGGGATAACAGCCAGTTCTGCCTCCAGCGG ATCCATCAGGGCCTGATCTTCTACGAGAAGCTGCTGGGCAGCGATATCTTC ACCGGCGAGCCGTCCCTGCTGCCGGACAGCCCGGTGGGCCAGCTCCACGCC AGCCTGCTGGGCCTCAGCCAGCTGCTCCAGCCTGAAGGCCACCATTGGGAG ACTCAGCAGATCCCGAGCCTGAGCCCGAGCCAGCCGTGGCAGAGACTGCTG CTCCGTTTCAAGATCCTCAGGTCGCTGCAGGCCTTCGTGGCCGTGGCCGCT AGGGTGTTCGCCCACGGCGCCGCCACCCTGTCCCCT	
SE_IL-23_028	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGTCATCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCAGCCTCGTGTTCCTCGCA AGCCCGCTCGTCGCCATCTGGGAGCTCAAGAAGGACGTGTACGTTGTGGAG CTCGACTGGTACCCGGACGCCCCGGGCGAGATGGTGGTGCTCACCTGCGAC ACCCCGGAGGAGGACGGCATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCAGCGAGGTG CTGGGCAGCGGCAAGACGCTGACCATCCAGGTGAAGGAATTCGGCGATGCC GGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTTCTGAGCCACTCACTGCTG CTCCTCCACAAGAAGGAGGACGGCATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGAC CAGAAGGAGCCTAAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGCGAGGCCAAGAATTAC AGCGGACGGTTCACATGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACC TTCAGCGTCAAGTCCAGCCGGGGCTCAAGCGACCCGCAGGGCGTGACCTGC GGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGAGGGTCAGAGGCGACAACAAGGAGTAC GAATACAGCGTGGAGTGTCAGGAGGACTCGGCCTGCCCGGCCGCTGAGGAA TCCCTGCCGATCGAAGTAATGGTGGACGCTGTGCACAAGCTGAAGTACGAG AACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAGCCAGACCCTCCT AAGAACCTCCAGCTGAAGCCTCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGC TGGGAGTATCCGGACACCTGGTCCACCCCGCACTCCTACTTCAGCCTTACA TTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGGGAGAAGAAGGATAGGGTC TTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTCATCTGCAGAAAGAACGCCTCTATC TCCGTCAGGGCCAGGATCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCT TCCGTCCCTTGCTCAGGTGGCGGTGGCGGCGGCAGCAGGGCCGTCCCGGGT GGCAGCTGCCGGCCTGGACCCAGTGCCAGCAACTCTCGCAGAAGCTGTGT ACCCTGGCCTGGTCGGCCATCCGCTGGTGGGCCACATGGACCTGAGGGAG GAGGGCGATGAGGAGACGACCAATGATGTGCCTCACATCCAGTGTGGCGAC GGCTGCGACCCTCAAGGCCTGAGGGACAATAGCCAGTTCTGCCTGCAGAGG ATCCATCAGGGCCTGATCTTCTACGAGAAGCTGCTGGGCAGCGACATTTTC ACCGGCGAGCCGAGCCTCCTGCCGGACAGCCCTGTGGGTCAACTGCACGCC AGCCTCCTGGGCCTGTCCCAACTGCTGCAGCCGGAGGGCCACCACTGGGAA ACCCAGCAGATCCCAAGCCTGTCCCCGAGCCAACCGTGGCAGCGCCTGCTG CTGCGGTTCAAGATCCTGAGAAGCCTCCAGGCTTTCGTGGCAGTCGCCGCC AGGGTGTTCGCCCACGGCGCCGCCACCCTGTCCCCT	서열번호 76
SE_IL-23_029	코돈 최적화된 인간 IL-23	ATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATTAGCTGGTTCAGCCTCGTGTTCCTCGCC AGCCCGCTCGTGGCCATCTGGGAGCTTAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAG CTCGACTGGTACCCAGACGCGCCGGGCGAGATGGTGGTCCTTACCTGCGAC ACCCCGGAAGAGGACGGTATTACCTGGACCCTGGATCAGTCTAGCGAGGTG	서열번호 77

[0439]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
	서열	CTGGGATCAGGCAAGACCCTCACCATCCAGGTCAAGGAGTTCGGCGACGCC GGCCAGTATACGTGCCACAAGGGAGGCGAGGTGCTGAGCCATTCGCTGCTG CTCCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGAGCACCGACATTCTCAAGGAC CAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACCTTCCTCAGGTGCGAAGCAAAGAATTAC TCCGGACGCTTCACCTGCTGGTGGCTGACAACCATCAGCACCGACCTGACG TTCAGCGTCAAGTCCAGCAGGGGCAGCAGCGACCCGCAGGGCGTGACCTGC GGCGCTGCCACCCTCAGCGCCGAGCGAGTTAGGGGCGACAACAAGGAGTAC GAGTACTCCGTGGAGTGCCAGGAGGACTCCGCTTGCCCGGCCGCCGAGGAG TCCCTCCCTATCGAGGTGATGGTCGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTATGAG AACTACACCGAGCTCATTCTTCATCAGAGACATCATCAAGCCAGACCCGCCG AAGAACCTCCAGCTGAAGCCTCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTGTCC TGGGAGTACCCGGACACCTGGTCCACCCCGCACTCCTACTTCAGCCTGACC TTCTGCGTGCAGGTCCAAGGCAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACCGCGTG TTCACCGACAAGACCTCCGCCACGGTCATATGCAGGAAGAACGCCAGCATC AGCGTCAGAGCCCAGGATAGATACTACTCGAGCTCCTGGTCCGAGTGGGCG AGCGTGCCGTGCAGCGGCGGAGGCGGTGGCGGCTCCCGAGCCGTTCCAGGC GGCTCTAGCCCGGCATGGACGCAGTGCCAGCAGCTCTCCCAGAAGCTGTGT ACCCTGGCCTGGAGCGCCACCCACTGGTGGGTCACATGGACCTGAGGGAG GAGGGCGACGAGGAAACCACCAATGATGTGCCGCACATCCAGTGCGGCGAC GGCTGCGATCCTCAGGGCCTGCGGGACAACTCCCAGTTCTGCTTACAAAGG ATCCACCAGGGCCTGATCTTCTACGAGAAGCTCCTGGGCTCCGACATCTTC ACCGGCGAGCCAAGCCTCCTGCCGGACAGTCCGGTGGGCCAGCTGCACGCC TCCCTGCTGGGCCTGAGCCAACTGCTGCAGCCGGAGGGCCACCACTGGGAG ACACAGCAGATACCTAGCCTGTCCCCAAGCCAGCCTTGGCAGCGCCTGCTG CTGCGCTTCAAGATCCTGAGAAGCTTGCAGGCCTTCGTGGCCGTGGCCGCC CGGGTGTTCGCCCACGGCGCCGCAACCCTGAGCCCA	
SE_IL-23_030	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGTCACCAGCAGCTCGTAATCTCCTGGTTCAGCCTCGTGTTCCTGGCC TCCCCGCTCGTGGCTATCTGGGAGCTCAAGAAGGACGTGTACGTGGTCGAG CTGGACTGGTACCCAGACGCGCCGGGCGAGATGGTGGTGCTCACCTGCGAC ACCCCTGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCTTAGACCAGAGCTCCGAGGTG CTGGGCAGCGGCAAGACACTCACTATCCAAGTGAAGGAGTTCGGCGATGCC GGCCAGTACACGTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCATAGCCTGCTG CTGCTGCACAAGAAGGAAGACGGCATTTGGAGCACCGACATCCTGAAGGAC CAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACCTTCCTGCGCTGCGAGGCCAAGAACTAC TCCGGCCGATTCACCTGTTGGTGGCTGACAACCATCAGCACTGACCTGACC TTCTCCGTCAAGTCATCCCGCGGCAGCAGCGATCCGCAGGGCGTCACCTGC GGAGCCGCCACCCTGTCCGCCGAGAGGGTGCGCGGCGACAACAAGGAGTAC GAGTACTCCGTGGAGTGCCAGGAGGATAGCGCCTGCCCAGCCGCCGAGGAG TCCCTGCCAATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCATAAGCTCAAGTATGAG AACTACACCAGCAGCTTCTTCATAAGGGACATCATCAAGCCGGACCCTCCG AAGAACCTGCAACTGAAGCCGCTCAAGAACAGCAGGCAAGTGGAGGTGTCC TGGGAATACCCGGATACCTGGAGCACCCCGCACTCCTACTTCTCCCTGACC TTCTGCGTTCAGGTGCAAGGAAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACCGGGTG TTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATCTGCCGCAAGAATGCCAGCATC AGCGTAAGAGCCCAGGACAGGTACTACAGCTCGTCCTGGTCCGAGTGGGCC TCGGTGCCGTGTAGCGGCGGCGGAGGCGGTGGCAGCAGGGCCGTCCCAGGC GGCTCCTCACCAGCCTGGACACAGTGCCAGCAACTGAGCCAGAAGCTGTGT ACCCTGGCCTGGAGCGCCCACCCGCTGGTGGGCCATATGGACCTGCGGGAG GAGGGCGACGAGGAGACGACCAACGATGTGCCACACATCCAGTGCGGTGAT GGATGCGATCCACAGGGCCTGAGGGACAACAGCCAGTTCTGCCTGCAGAGA ATCCACCAGGGCCTGATCTTCTACGAGAAGCTGCTGGGAAGCGATATTTTC ACTGGAGAACCGAGCCTTTTGCCGGATAGCCCTGTGGGTCAGCTCCACGCC	서열번호 78

[0440]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		AGCCTGCTGGGTCTGTCCCAGCTGCTCCAGCCGGAGGGCCACCACTGGGAA ACCCAGCAGATCCCGAGCCTGTCCCCAAGCCAGCCATGGCAACGGCTGCTG CTTAGGTTCAAGATCCTGAGAAGCTTACAGGCCTTCGTGGCCGTGGCCGCC AGGGTGTTCGCCCACGGGCCGCGACCCTGAGCCCG	
SE_IL-23_031	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGCCACCAGCAGTTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTCGTGTTCCTCGCC AGCCCACTCGTCGCCATCTGGGAGTTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAG CTCGACTGGTACCCGGACGCCCCGGGCGAGATGGTGGTGCTCACCTGCGAC ACCCCGGAGGAGGACGGCATCACGTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGGTC CTGGGCAGCGGCAAGACCCTCACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCC GGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGAGAAGTGCTGAGCCATTCCCTGCTG CTGCTGCATAAGAAGGAGGATGGCATTTGGAGCACTGACATCCTCAAGGAC CAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACATTCCTGCGATGCGAGGCCAAGAATTAC AGCGGTAGGTTCACCTGCTGGTGGCTTACGACCATCAGCACAGACCTGACG TTCTCCGTGAAGTCCAGCAGGGGCAGCAGCGATCCGCAGGGCGTGACCTGC GGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGGTGAGAGGAGACAACAAGGAGTAT GAATACAGCGTGGAATGTCAGGAGGACTCGGCCTGCCCGGCTGCCGAGGAG AGCCTGCCAATCGAGGTGATGGTGGATGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAG AACTACACCAGCAGCTTCTTCATCCGTGACATCATCAAGCCGGACCCGCCG AAGAACCTGCAGCTGAAGCCGCTCAAGAACTCCCGACAGGTGGAAGTGTCC TGGGAGTATCCAGACACCTGGTCAACCCCGCACTCCTACTTCTCCCTCACA TTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGCGCGAGAAGAAGGATAGGGTG TTCACCGACAAGACGAGCGCGACCGTGATCTGCAGGAAGAACGCCAGCATC AGCGTGCGGGCCCAGGACAGGTACTACAGCTCCTCCTGGAGCGAATGGGCC TCCGTCCCGTGCTCAGGCGGTGGCGGCGGCGGCTCGCGGGCCGTGCCGGGA GGCAGCAGTCCTGCATGGACCCAGTGCCAACAGCTGAGCCAGAAGCTCTGC ACATTGGCCTGGAGCGCCCACCCGCTGGTGGGCCACATGGACCTCAGAGAG GAGGGCGACGAAGAAACCACCAACGACGTGCCGCACATCCAGTGCGGCGAC GGCTGCGACCCTCAGGGTCTGCGGGACAATAGCCAATTCTGCCTCCAGCGC ATCCATCAGGGCCTGATCTTCTACGAGAAGCTTCTGGGAAGCGACATCTTC ACCGGCGAGCCGAGCCTGCTGCCGGACAGCCCGGTGGGCCAGCTGCACGCC TCCCTCCTGGGCCTGAGCCAGCTGCTGCAACCAGAGGGCCATCACTGGGAA ACCCAGCAGATCCCTAGCCTGAGCCCGAGCCAGCCGTGGCAGAGGCTGCTC CTGCGGTTCAAGATCCTCAGGAGCCTGCAGGCCTTCGTGGCCGTGGCGGCC CGGGTGTTCGCCCACGGCGCCGCACCCTCAGCCCA	서열번호 79
SE_IL-23_032	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGCCACCAACAGCTCGTGATCAGCTGGTTCAGCCTCGTGTTCCTCGCC AGCCCGCTCGTGGCCATCTGGGAGCTCAAGAAGGACGTGTACGTCGTCGAA CTCGACTGGTACCCGGACGCGCCGGGCGAAATGGTGGTGCTAACCTGCGAC ACCCCGGAAGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAATCAAGCGAGGTG CTGGGTAGCGGAAAGACCCTCACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCC GGCCAATACACGTGTCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTCCTA CTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGTATCTGGAGCACCGACATACTGAAGGAC CAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACCTTCCTGCGCTGCGAGGCCAAGAACTAC TCTGGCAGGTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCAGCACCGACCTGACC TTCAGCGTCAAGAGCTCCCGGGGCAGTAGCGATCCGCAGGGCGTGACCTGC GGCGCCGCCACCCTCAGCGCCGAGCGGCGTCCGCGGCGACAACAAGGAGTAC GAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACTCCGCCTGCCCGGCCGCCGAGGAG AGCCTCCCGATCGAGGTCATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTATGAG AATTACACCTCCTCCTTCTTCATCCGGGATATCATAAAGCCGGACCCGCCG AAGAACTTACAGCTGAAGCCTCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGC TGGGAGTATCCGGACACCTGGAGCACCCCGCACTCCTATTTCAGCCTGACC TTCTGCGTCCAAGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGGGAGAAGAAGGACAGGGTG TTCACGGACAAGACCAGCGCCACCGTAATCTGTAGGAAGAACGCCAGCATC	서열번호 80

[0441]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		AGCGTGCGAGCCCAGGACAGGTACTACTCCAGTAGCTGGTCCGAGTGGGCC TCCGTGCCATGTAGCGGAGGCGGCGGCGGCGGCAGCCGGGCCGTGCCAGGA GGAAGCTCTCCGGCCTGGACCCAGTGCCAACAGCTGAGCCAGAAGCTGTGC ACCCTGGCCTGGAGCGCCCACCCGCTCGTGGGCCACATGGATCTGCGGGAG GAGGGCGACGAGGAAACTACCAACGACGTGCCACACATCCAGTGCGGCGAC GGCTGCGACCCACAGGGACTGAGGGACAATTCCCAGTTCTGCCTCCAGCGG ATCCACCAGGGCCTGATCTTCTACGAGAAGCTCCTGGGCAGCGATATCTTC ACCGGTGAGCCTTCCCTGCTGCCGGATTCCCCTGTGGGCCAGCTCCATGCC TCTCTGCTGGGCCTCAGCCAGCTGCTGCAACCGGAGGGACACCATTGGGAG ACGCAGCAAATCCCTAGCCTGAGCCCGAGCCAACCATGGCAAAGGCTCCTG CTGAGGTTCAAGATCCTGCGCAGCCTGCAGGCCTTCGTGGCCGTCGCCGCC CGGGTGTTCGCCCACGGCGCCGCCACGCTGAGCCCG	
SE_IL-23_033	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATAAGCTGGTTCAGCCTCGTCTTCCTCGCG AGCCCGCTCGTCGCCATCTGGGAACTCAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAG CTCGATTGGTACCCGGACGCCCCGGGTGAGATGGTGGTCCTCACCTGCGAC ACCCCGGAGGAGGACGGCATCACGTGGACTCTGGACCAGAGCAGCGAAGTG CTCGGCTCGGGTAAGACTCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGTGACGCC GGCCAGTACACCTGCCATAAGGGCGGAGAGGTGCTCTCCCACAGCCTGCTG CTGCTGCACAAGAAGGAAGACGGTATCTGGAGCACCGATATCCTGAAGGAC CAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGTGAGGCCAAGAACTAC AGCGGCAGATTCACCTGTTGGTGGCTGACCACCATCTCGACCGACCTGACA TTCAGCGTGAAGTCCTCCAGGGGTAGCAGCGACCCGCAGGGCGTGACCTGC GGCGCCGCCACCCTGTCCGCCGAGCGGGTGCGCGGCGACAACAAGGAGTAC GAGTACTCCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCAGCGGCGGAGGAG AGCCTCCCTATCGAAGTGATGGTGGACGCCGTACACAAGCTGAAGTATGAG AATTACACCAGCAGCTTCTTCATCCGGGACATAATCAAGCCGGATCCACCG AAGAATCTGCAGCTGAAGCCACTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGC TGGGAGTACCCGGACACCTGGTCCACCCCTCACAGCTACTTCAGCCTGACC TTCTGTGTGCAGGTCCAGGGCAAGTCCAAGCGCGAGAAGAAGGACCGAGTG TTCACCGACAAGACCTCGGCCACCGTGATCTGCCGTAAGAACGCATCTATC AGCGTGCGGGCCCAGGACCGGTACTACAGCTCCAGTTGGAGCGAATGGGCC AGCGTGCCTTGCTCCGGCGGCGGCGGCGGCGGAAGCAGGGCCGTGCCGGC GGCAGCTCCCCAGCATGGACCCAGTGCCAGCAACTGAGCCAGAAGCTGTGC ACCCTCGCCTGGTCTGCCCACCCGCTGGTGGGCCACATGGATCTGCGGGAG GAGGGCGATGAGGAAACCACCAACGACGTGCCGCACATCCAGTGCGGCGAC GGATCGACCCTCAAGGCCTGAGAGACAACAGCCAGTTCTGCCTGCAGCGA ATCCACCAGGGCCTGATCTTCTACGAGAAGCTGCTGGGCAGCGACATCTTC ACCGGCGAGCCGAGCCTGCTGCCGGACAGCCCGGTGGGCCAACTGCACGCC AGCCTGCTGGGACTGCCCAACTGCTGCAGCCGGAAGGCCACCACTGGGAG ACACAGCAGATCCCGAGCCTGAGCCCTTCCCAGCCGTGGCAGAGGCTGCTG CTGAGGTTCAAGATCCTCCGTTCTCTACAGGCCTTCGTGGCCGTGGCGGCC AGAGTGTTCGCCCACGGCGCCGCTACGCTCTCCCCG	서열번호 81
SE_IL-23_034	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCTCCTTGGTGTTCCTCGCA TCCCCACTCGTGGCCATCTGGGAGCTCAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAG CTCGACTGGTACCCGGACGCCCCAGGCGAGATGGTGGTGCTCACCTGTGAC ACCCCGGAGGAGGACGGCATCACTTGGACCCTGGACCAAAGCTCTGAGGTC CTGGGCTCCGGCAAGACGCTCACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGATGCC GGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTG CTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTGGTCCACCGATATTCTTAAGGAC CAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACGTTCCTGCGGTGCGAGGCCAAGAACTAC AGCGGCAGATTCACCTGCTGGTGGCTCACTACCATCAGCACCGACCTGACC TTCAGCGTGAAGTCCTCCAGGGGCAGCTCCGACCCGCAGGGAGTCACCTGC	서열번호 82

[0442]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		GGCGCCGCCACCCTGAGTGCGGAACGGGTGAGAGGAGACAACAAGGAGTAC GAGTACTCCGTGGAATGTCAGGAGGACAGCGCCTGCCCGGCCGCCGAGGAG AGCCTGCCGATCGAGGTCATGGTGGACGCCGTGCATAAGCTGAAGTACGAG AACTACACCAGCAGCTTCTTCATCCGGGACATCATCAAGCCGGACCCGCCG AAGAACCTGCAGCTGAAGCCGCTGAAGAACTCCCGACAGGTGGAGGTTAGC TGGGAGTACCCGGACACCTGGAGCACCCCACACAGCTACTTCAGCCTCACC TTCTGCGTGCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGGGAGAAGAAGGACAGGGTG TTCACCGACAAGACCAGCGCCACAGTGATCTGTAGAAAGAACGCCAGCATC TCCGTGCGCGCCCAGGACCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCT AGCGTCCCATGCTCCGGTGGCGGTGGCGGCGGCAGCAGAGCCGTGCCGGGC GGCAGCAGCCCAGCCTGGACACAGTGTCAGCAGCTCTCCCAGAAGCTGTGC ACCCTGCCTGGAGCGCCACCCGCTGGTGGGCCACATGGATCTCAGGGAG GAGGGCGACGAAGAAACCACCAACGACGTGCCGCACATCCAGTGTGGCGAT GGATGCGACCCGCAGGGCCTGAGGGACAACAGCCAGTTCTGCCTGCAGCGG ATCCACCAGGGCCTGATCTTCTATGAGAAGCTGCTGGGCTCAGACATTTTC ACCGGCGAACCAAGCCTCCTGCCGGACAGCCCGGTGGGACAGCTGCACGCC TCCCTGCTGGGCCTGAGCCAGCTGCTCCAGCCGGAGGGCCACCACTGGGAA ACGCAGCAGATCCCGAGCCTCTCCCCAAGCCAGCCATGGCAGAGGCTCCTG CTCCGCTTCAAGATCCTGCGGTCCCTGCAGGCCTTCGTGGCCGTGGCCGCG AGGGTCTTCGCCCACGGGGCCGCCACCCTGAGCCCT	
SE_IL-23_035	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCAGCCTCGTGTTCCTTGCC TCCCCGCTCGTGGCCATCTGGGAGCTCAAGAAGGACGTCTACGTGGTGGAG TTGGACTGGTATCCAGACGCCCCGGGCGAGATGGTGGTGCTTACCTGCGAT ACCCCAGAGGAGGATGGCATTACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAAGTG CTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCC GGCCAATACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTG CTTCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGAGCACAGACATCCTCAAGGAC CAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACCTTCCTTAGGTGCGAGGCCAAGAACTAC TCCGGCCGGTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATTTCCACCGACCTGACC TTCAGCGTCAAGAGCAGCCGGGGATCCTCTGATCCGCAGGGCGTGACCTGC GGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAACGCGTGAGGGGCGACAACAAGGAGTAC GAGTATTCAGTCGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCGGCCGCCGAGGAG AGCCTGCCGATCGAAGTCATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTAAAGTACGAG AACTACACCAGCTCCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAGCCTGACCCGCCA AAGAACCTGCAGCTGAAGCCGCTGAAGAACTCCAGGCAGGTGGAGGTCAGC TGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACCCCGCACTCCTACTTCTCGCTCACC TTCTGCGTGCAAGTGCAGGGCAAGTCCAAGAGGGAGAAGAAGGACCGGGTG TTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATATGCAGGAAGAACGCCAGCATC TCCGTCCGGGCTCAGGACAGGTACTACAGCTCCAGCTGGAGCGAATGGGCC TCCGTCCCGTGCAGCGGCGGCGGTGGCGGCGGTAGCCGTGCCGTCCCAGGC GGAAGCTCCCCTGCCTGGACACAGTGTCAGCAGCTGTCCCAGAAGCTGTGC ACCCTGGCCTGGTCCGCCCATCCGCTCGTGGGCCATATGGACCTCAGGGAG GAGGGCGACGAGGAAACAACCAACGATGTGCCGCATATCCAATGCGGCGAC GGCTGCGATCCGCAGGGCCTGCGGGATAACAGCCAATTCTGCCTGCAGAGA ATCCACCAGGGACTGATCTTCTACGAGAAGCTGCTGGGCAGCGACATCTTC ACAGGCGAACCTAGCCTGCTGCCAGACTCTCCTGTGGGTCAGCTGCACGCC AGCCTGCTGGGCCTCTCCAGCTCCTGCAACCGGAGGGCCACCACTGGGAG ACGCAGCAGATCCCAAGCCTCAGCCCGTCCCAGCCGTGGCAGAGGCTGCTC CTGCGCTTCAAGATCCTGCGCAGCCTGCAGGCCTTCGTCGCGGTGGCGGCC CGTGTGTTCGCGCACGGCGCCGCCACCCTGTCCCCA	서열번호 83
SE_IL-23_036	코돈 최적화된	ATGTGCCACCAGCAGCTCGTCATCAGCTGGTTCAGCCTCGTGTTCCTCGCC AGCCCGCTCGTGGCCATTTGGGAGCTCAAGAAGGACGTGTACGTGGTCGAG	서열번호 84

[0443]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
	인간 IL-23 서열	CTGGATTGGTACCCGGACGCCCCAGGAGAGATGGTGGTCCTCACCTGCGAC ACCCCGGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTCGACCAAAGCTCCGAGGTG CTCGGCAGCGGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAGTTCGGTGACGCC GGCCAGTACACCTGCCATAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTG CTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTGGTCTACCGACATCCTGAAGGAC CAGAAGGAGCCGAAGAATAAGACTTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTAC TCCGGCCGCTTCACCTGTTGGTGGCTGACCACTATCTCGACCGACCTGACC TTCAGCGTGAAGTCCTCGCGGGGCTCCTCCGACCCGCAGGGCGTGACCTGC GGCGCCGCCACTCTGTCCGCTGAGAGGGTCAGGGGCGACAACAAGGAGTAC GAGTACAGCGTCGAGTGTCAGGAGGACAGCGCCTGCCCGGCCGCCGAGGAG TCCCTGCCGATTGAGGTCATGGTGGACGCGGTGCACAAGCTGAAGTATGAG AACTATACCAGCTCCTTCTTCATCCGGGACATTATCAAGCCGGACCCGCCG AAGAACCTGCAGCTGAAGCCGCTGAAGAACTCCCGCCAGGTCGAGGTGTCC TGGGAGTATCCTGACACCTGGTCCACCCCGCACTCCTACTTCAGCCTGACC TTCTGCGTGCAGGTGCAAGGCAAGAGCAAGCGAGAGAAGAAGGATAGATG TTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATTTGCAGAAAGAACGCCAGCATC TCCGTGCGCGCCCAGGACCGCTACTACAGCAGCAGCTGGTCCGAGTGGGCC AGCGTGCCATGCAGCGGCGGAGGCGGAGGCGGTAGCCGCGCGTGCCAGGC GGAAGCTCCCCGGCGTGGACCCAGTGCCAGCAGCTGAGCCAGAAGCTCTGC ACACTGGCCTGGTCCGCCCATCCACTCGTGGGCCACATGGACCTCCGGGAG GAGGGAGACGAGGAAACGACGAACGACGTGCCGCACATCCAGTGCGGCGAC GGCTGCGACCCGCAGGGACTGCGGGACAACTCCCAGTTCTGCCTGCAGAGG ATCCATCAGGGTCTGATCTTCTACGAGAAGCTGCTGGGCAGCGACATCTTC ACCGGCGAACCAAGCCTGCTGCCTGACTCCCCTGTGGGCCAGCTGCACGCC TCCCTGCTGGGCCTGTCCCAGCTGCTCCAGCCGGAGGGCCACCACTGGGAA ACCCAACAAATCCCGAGCCTGAGCCCATCCCAGCCGTGGCAGCGCCTGCTG CTGAGGTTCAAGATCCTGCGCTCCCTGCAGGCCTTCGTGCCGTGGCCGCC AGAGTATTCGCCCACGGCGCCGCCACCCTGAGCCCG	
SE_IL-23_037	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGCCACCAGCAGCTCGTCATCAGCTGGTTCTCCCTCGTGTTCCTCGCG AGCCCTCTCGTGGCCATCTGGGAACTCAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAG CTGGACTGGTATCCAGACGCCCCGGGCGAAATGGTGGTGCTCACTTGTGAC ACCCCGGAGGAGGACGGTATCACCTGGACCCTGGACCAGTCCAGCGAGGTC CTGGGCAGCGGCAAGACGCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCC GGACAGTACACCTGCCATAAGGGCGGAGAGGTGCTCAGCCATTCCCTGCTC CTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATATGGAGCACGGACATACTGAAGGAC CAGAAGGAGCCTAAGAACAAGACCTTCCTGAGATGCGAGGCCAAGAACTAC TCCGGTCGGTTCACCTGTTGGTGGCTCACCACCATCTCCACCGACCTGACC TTCAGCGTGAAGTCCTCCAGAGGCTCCAGCGACCCGCAGGGCGTCACCTGC GGCGCCGCCACCCTGTCCGCCGAGAGGGTGAGGGGCGACAATAAGGAGTAC GAGTACAGCGTGGAATGTCAAGAGGATAGCGCCTGCCCGGCCGCCGAGGAA AGCCTGCCAATCGAGGTGATGGTGGATGCCGTGCACAAGCTGAAGTATGAG AACTACACCAGCTCCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAGCCGGACCCGCCG AAGAACCTGCAGCTCAAGCCACTGAAGAACAGCAGACAGGTGGAGGTGTCC TGGGAGTACCCGGACACATGGAGCACCCCGCACTCCTACTTCTCCCTCACC TTCTGCGTCCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACAGGGTG TTCACCGATAAGACCTCCGCCACAGTGATCTGCCGGAAGAACGCCTCCATC AGCGTGAGGGCCCAGGACAGATACTACAGCTCCAGCTGGAGCGAGTGGGCC AGCGTCCCATGCAGCGGCGGCGGAGGCGGCGGCAGCAGAGCCGTGCCGGGC GGCAGCTCCCCAGCATGGACACAGTGCCAGCAGCTGAGCCAGAAGCTCTGC ACCCTGGCCTGGTCGGCCCACCCGCTGGTGGGCCACATGGACCTGCGCGAG GAAGGCGACGAGGAAACCACGAACGACGTGCCGCACATCCAGTGCGGCGAC GGCTGCGACCCGCAGGGCCTCCGTGATAACAGCCAGTTCTGCCTGCAGAGG	서열번호 85

[0444]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		ATCCACCAGGGCCTGATCTTCTACGAGAAGCTGCTGGGCTCCGACATCTTC ACTGGCGAGCCGAGCCTGCTCCCAGATAGCCCAGTGGGACAGCTGCACGCC AGCCTGCTGGGCCTCTCCCAGCTGCTCCAACCGGAGGGCCATCACTGGGAA ACCCAGCAGATCCCGAGCCTGTCCCCGAGTCAGCCATGGCAGAGACTGCTG CTGAGGTTCAAGATCCTGCGGTCCCTGCAGGCCTTCGTGGCCGTGGCCGCC AGAGTGTTCGCCCACGGCGCCGCCACCCTCAGCCCA	
SE_IL-23_038	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCAGCCTTGTGTTCTTGGCC AGCCCCCTTGTGGCCATCTGGGAGTTAAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAG TTAGATGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTCACCTGCGAC ACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGGTG CTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCC GGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAAGTGCTGAGCCACAGCCTGCTG CTCCTGCACAAGAAGGAAGATGGCATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGAC CAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGCGAGGCCAAGAACTAC AGCGGCCGGTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGATCTGACC TTCAGCGTCAAGTCCAGCCGGGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGTGACCTGT GGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGCGGGGCGACAACAAGGAGTAC GAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCGCCGCCGAGGAG AGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAG AACTACACCTCCAGCTTCTTCATCCGGGACATCATCAAGCCCGACCCCCCT AAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGC TGGGAGTACCCAGACACATGGAGCACACCCCACAGCTACTTCTCCTTGACC TTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGATCGGGTG TTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATCTGCCGGAAGAACGCCAGCATC AGCGTGCGGGCCCAGGACCGGTACTACTCTTCTTCGTGGAGCGAGTGGGCC AGCGTGCCCTGCAGCGGCGGCGGAGGAGGCGGCAGCAGAGCCGTGCCGGC GGCAGTTCCCCCGCCTGGAGTCAGTGCCAGCAACTGAGCCAGAAGCTGTGC ACCCTGGCCTGGAGCGCCCACCCACTGGTGGGCCACATGGACCTGAGAGAG GAGGGCGACGAGGAGACGACCAACGACGTGCCCCACATCCAGTGCGGCGAC GGCTGCGACCCACAGGGTCTGCGAGACAACAGCCAGTTCTGCCTGCAGAGG ATCCACCAGGGCTTGATCTTCTACGAGAAGCTGCTGGGAAGCGACATCTTC ACCGGCGAGCCTTCCCTGCTGCCCGACAGCCCCGTCGGCCAGCTGCACGCC AGCCTCCTGGGCCTGTCCCAGCTGCTCCAGCCCGAGGGCCACCACTGGGAA ACCCAGCAGATCCCAAGCCTGAGCCCCAGCCAGCCCTGGCAGAGACTGCTG CTGCGGTTCAAGATCCTGCGGAGCCTGCAGGCCTTCGTGGCCGTGGCCGCC AGAGTCTTCGCCCACGGAGCCGCCACACTAAGCCCC	서열번호 86
SE_IL-23_039	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGCCACCAGCAGCTTGTGATCAGCTGGTTCAGCCTTGTGTTCCTCGCC AGCCCCTTAGTGGCCATCTGGGAGCTCAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAG CTGGACTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTAACCTGCGAC ACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGGTG CTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCC GGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTCCTGAGCCACAGCCTGTTG CTCCTGCACAAGAAGGAAGACGGTATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGAC CAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGCGAGGCCAAGAACTAC AGCGGCCGGTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCTCCACCGACCTGACC TTCAGCGTGAAGTCCAGCCGGGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGTGACATGC GGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGCGGGGCGACAACAAGGAGTAC GAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCGCCGCCGAGGAG AGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAG AACTACACAAGCAGCTTCTTCATCCGGGACATCATCAAGCCCGACCCCCCT AAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGC TGGGAGTACCCTGACACCTGGTCTACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTCACC	서열번호 87

[0445]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		TTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGATCGGGTG TTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATCTGCCGGAAGAACGCCAGCATC AGCGTGCGGGCCCAGGACCGGTACTACAGCAGCTCTTGGAGCGAGTGGGCC AGCGTGCCCTGCAGCGGCGGTGGCGGCGGCGGAAGCAGAGCCGTGCCAGGC GGCTCTAGCCCCGCATGGACCCAGTGTCAACAGCTGAGCCAGAAGCTGTGC ACCCTGGCCTGGAGCGCCCACCCTTTGGTGGGCCACATGGACCTGAGAGAG GAGGGCGACGAGGAAACGACCAACGACGTGCCCCACATCCAGTGCGGCGAC GGCTGTGACCCTCAGGGCCTGCGGGACAACAGCCAGTTCTGCCTGCAGAGG ATCCACCAGGGATTGATCTTCTACGAGAAGCTCCTGGGCTCTGACATCTTC ACCGGCGAGCCAAGCCTGCTCCCCGACAGCCCCGTGGGACAGCTGCACGCC TCCCTGCTGGGCCTGTCACAGCTCCTTCAGCCCGAGGGCCACCACTGGGAG ACACAGCAGATCCCATCTCTGAGCCCCAGCCAGCCCTGGCAGAGACTGTTG CTGCGGTTCAAGATCCTGCGGAGCCTGCAGGCCTTCGTGGCCGTGGCCGCC AGGGTGTTCGCCCACGGAGCAGCCACACTGTCCCCC	
SE_IL-23_040	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGCCACCAGCAGCTTGTGATCAGCTGGTTCAGCTTAGTGTTCCTCGCC AGCCCCTTAGTGGCCATCTGGGAGCTCAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAG CTTGACTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTCACCTGCGAC ACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGGTG CTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCC GGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTTCTTAGCCACAGCCTGCTG CTTCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGAC CAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGCGAGGCCAAGAACTAC AGCGGCCGGTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCTCTACCGACCTGACC TTCAGCGTTAAGAGCAGCCGGGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGTAACCTGC GGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGCGGGGCGACAACAAGGAGTAC GAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCGCCGCCGAGGAG AGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAG AACTATACCTCTAGCTTCTTCATCCGGGACATCATCAAGCCCGACCCCCA AAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGC TGGGAGTACCCTGACACATGGAGCACACCCCACAGCTACTTCAGTCTGACA TTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGATCGGGTG TTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATCTGCCGGAAGAACGCCAGCATC AGCGTGCGGGCCCAGGACCGGTACTACAGCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCC AGCGTGCCCTGCAGCGGCGGCGGAGGAGGCGGCAGCAGAGCCGTGCCAGGC GGCTCCTCTCCCCGCGTGGACCCAGTGCCAGCAGTTGAGCCAGAAGCTGTGC ACCCTGGCATGGTCCGCCCACCCACTGGTGGGCCACATGGACCTCAGGGAG GAGGGCGACGAGGAGACAACCAACGACGTGCCCCACATCCAGTGCGGCGAC GGCTGCGACCCACAGGGCCTGAGAGACAACAGCCAGTTCTGTCTGCAGAGA ATCCACCAGGGACTGATCTTCTACGAGAAGCTGCTCGGCTCCGACATCTTC ACCGGCGAGCCTAGCCTCCTGCCCGACAGCCCCGTGGGACAGCTGCACGCC AGTTTGTTGGGCCTGTCACAACTGCTGCAGCCCGAGGGCCACCACTGGGAG ACGCAGCAGATCCCTAGCCTGAGCCCCAGCCAGCCCTGGCAGCGGTTACTG CTGCGGTTCAAGATCCTGCGGAGCCTGCAGGCCTTCGTGGCCGTGGCCGCC CGCGTGTTCGCCCACGGAGCGGCCACACTGAGCCCC	서열번호 88
SE_IL-23_041	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCAGCCTTGTGTTCCTCGCC AGCCCCCTCGTGGCCATCTGGGAGCTCAAGAAGGACGTGTACGTCGTCGAG CTGGACTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTCGTCCTCACCTGCGAC ACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTCGACCAGTCCTCCGAGGTC CTCGGCTCCGGCAAGACCCTCACCATCCAGGTCAAGGAGTTCGGCGACGCC GGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGAGAGGTTCTGTCCCACTCCCTGCTG CTACTCCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGTCCACCGACATCCTCAAGGAC CAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTCCGCTGCGAGGCCAAGAACTAC	서열번호 89

[0446]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		TCCGGCCGCTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCTCCACAGACCTCACC TTCTCCGTCAAGTCCTCCCGCGGCTCCTCCGACCCCCAGGGCGTTACCTGC GGCGCCGCCACCCTCTCCGCCGAGCGCGTCCGCGGCGACAACAAGGAGTAC GAGTACTCCGTCGAGTGCCAGGAGGACTCCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAG TCCCTCCCCATCGAGGTCATGGTCGACGCCGTCCACAAGCTCAAGTACGAG AACTACACCAGCTCCTTCTTCATCCGCGACATCATCAAGCCTGACCCTCCT AAGAATCTCCAGCTCAAGCCCCTCAAGAACTCCCGCCAGGTCGAGGTGTCC TGGGAATATCCAGACACCTGGAGCACCCCCCACTCCTACTTCTCCCTGACC TTCTGCGTCCAGGTCCAGGGCAAGTCCAAGCGCGAGAAGAAGGATCGCGTC TTCACCGACAAGACATCCGCCACCGTCATCTGCGCGAAGAACGCCTCCATC TCCGTCCGCGCCCAGGACCGCTACTACTCCTCCTCTTGGTCCGAGTGGGCC TCCGTCCCCTGCTCCGGCGGAGGCGGCGGTGGATCCCGCGCCGTCCCTGGC GGCAGCTCCCCAGCTTGGACCCAGTGTCAGCAGCTCTCCCAGAAGCTCTGC ACCCTCGCCTGGAGCGCCCACCCCCTCGTCGGCCACATGGACCTCAGGGAG GAGGGCGACGAGGAGACAACCAACGACGTCCCCCACATCCAGTGCGGCGAC GGCTGCGACCCACAGGGACTTAGAGACAACTCCCAGTTCTGCCTCCAGCGC ATCCACCAGGGCCTCATCTTCTACGAGAAGCTTTTGGGATCCGACATCTTC ACTGGCGAGCCTAGCCTGCTGCCGGACTCCCCTGTGGGCCAGCTCCACGCG TCTCTGCTGGGCCTGAGTCAGCTCCTCCAGCCCGAGGGCCACCACTGGGAA ACCCAGCAGATCCCTTCCTTGTCCCCCTCCCAGCCCTGGCAGCGCCTCCTG CTGCGGTTCAAGATCCTGAGATCCCTCCAGGCCTTCGTCGCCGTCGCCGCC CGGGTCTTCGCCCATGGCGCTGCTACACTGAGCCCC	
SE_IL-23_042	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCAGCCTCGTGTTCCTAGCC AGCCCCCTTGTGGCCATCTGGGAGCTCAAGAAGGACGTGTACGTCGTCGAG CTCGACTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTCGTCCTCACCTGCGAC ACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTCGACCAGTCCTCCGAGGTC CTCGGCTCCGGCAAGACCCTCACCATCCAGGTCAAGGAGTTCGGCGACGCC GGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGTCCCACTCCCTGCTG CTGGTCCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGTCCACCGACATCCTCAAGGAC CAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTCCGCTGCGAGGCCAAGAACTAC TCCGGCCGCTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCAGCACCGACCTCACC TTCTCCGTCAAGTCCTCCCGCGGCTCCTCCGACCCCCAGGGCGTGACATGC GGCGCCGCCACCCTCTCCGCCGAGCGCGTCCGCGGCGACAACAAGGAGTAC GAGTACTCCGTCGAGTGCCAGGAGGACTCCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAG TCCCTCCCCATCGAGGTCATGGTCGACGCCGTCCACAAGCTCAAGTACGAG AACTACACCAGTAGCTTCTTCATCCGCGACATCATCAAGCCTGACCCTCCA AAGAACCTCCAGCTCAAGCCCCTCAAGAACTCCCGCCAGGTCGAAGTGTCC TGGGAGTACCCAGACACCTGGTCAACTCCCCACTCCTACTTCAGCCTTACG TTCTGCGTCCAGGTCCAGGGCAAGTCCAAGCGCGAGAAGAAGGATCGCGTC TTCACCGACAAGACTTCCGCCACCGTCATCTGCCGCAAGAACGCCTCCATC TCCGTCCGCGCCCAGGACCGCTACTACAGCTCCTCTTGGTCCGAGTGGGCC TCCGTCCCCTGCTCCGGAGGCGGTGGCGGCGGATCCCGCGCCGTCCCAGGC GGAAGCTCCCCCGCATGGACCCAGTGTCAGCAGCTCTCCCAGAAGCTCTGC ACCCTCGCCTGGTCCGCCCACCCCCTCGTCGGCCACATGGACCTGCGCGAG GAGGGCGACGAGGAGACAACCAACGACGTCCCCCACATCCAGTGCGGCGAC GGCTGCGATCCACAGGGCCTGAGGGACAACTCCCAGTTCTGCCTCCAGCGC ATCCACCAGGGACTCATCTTCTACGAGAAGCTGCTGGGAAGCGACATATTC ACCGGCGAGCCTTCCTTGCTGCCAGACTCCCCTGTGGGCCAGCTCCACGCC TCCCTCCTGGGCCTCTCCCAACTGCTCCAGCCCGAGGGCCACCACTGGGAG ACACAGCAGATCCCATCCCTGTCCCCCTCCCAGCCCTGGCAGCGCCTGCTA CTGCGCTTCAAGATCCTGAGATCCCTCCAGGCCTTCGTCGCCGTCGCCGCC AGAGTGTTCGCCCATGGAGCCGCCACACTGAGCCCC	서열번호 90

[0447]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
SE_IL-23_043	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCC AGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAG CTGGACTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGAC ACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGGTG CTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCC GGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTG CTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGAC CAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGCGAGGCCAAGAACTAC AGCGGCCGGTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACC TTCAGCGTGAAGAGCAGCCGGGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGTGACCTGC GGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGGTGCGGGGCGACAACAAGGAGTAC GAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAG AGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAG AACTACACCAGCAGCTTCTTCATCCGGGACATCATCAAGCCCGACCCCCCC AAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGC TGGGAGTACCCCGACACCTGGAGCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACC TTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACCGGGTG TTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATCTGCCGGAAGAACGCCAGCATC AGCGTGCGGGCCCAGGACCGGTACTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCC AGCGTGCCCTGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCCGGGCCGTGCCCGGC GGCAGCAGCCCCGCCTGGACCCAGTGCCAGCAGCTGAGCCAGAAGCTGTGC ACCCTGGCCTGGAGCGCCCACCCCCTGGTGGGCCACATGGACCTGCGGGAG GAGGGCGACGAGGAGACCACCAACGACGTGCCCCACATCCAGTGCGGCGAC GGCTGCGACCCCCAGGGCCTGCGGGACAACAGCCAGTTCTGCCTGCAGCGG ATCCACCAGGGCCTGATCTTCTACGAGAAGCTGCTGGGCAGCGACATCTTC ACCGGCGAGCCCAGCCTGCTGCCCGACAGCCCCGTGGGCCAGCTGCACGCC AGCCTGCTGGGCCTGAGCCAGCTGCTGCAGCCCGAGGGCCACCACTGGGAG ACCCAGCAGATCCCCAGCCTGAGCCCCAGCCAGCCCTGGCAGCGGCTGCTG CTGCGGTTCAAGATCCTGCGGAGCCTGCAGGCCTTCGTGGCCGTGGCCGCC CGGGTGTTCGCCCACGGCGCCGCCACCCTGAGCCCC	서열번호 91
SE_IL-23_044	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCC AGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAG CTGGACTGGTACCCGGACGCCCCGGGGGAGATGGTGGTGCTGACGTGCGAC ACGCCGGAGGAGGACGGGATCACGTGGACGCTGGACCAGAGCAGCGAGGTG CTGGGGAGCGGGAAGACGCTGACGATCCAGGTGAAGGAGTTCGGGGACGCG GGGCAGTACACGTGCCACAAGGGGGGGGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTG CTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGGATCTGGAGCACGGACATCCTGAAGGAC CAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACGTTCCTGAGGTGCGAGGCGAAGAACTAC AGCGGGAGGTTCACGTGCTGGTGGCTGACGACGATCAGCACGGACCTGACG TTCAGCGTGAAGAGCAGCAGGGGGAGCAGCGACCCGCAGGGGGTGACGTGC GGGGCGGCGACGCTGAGCGCGGAGAGGGTGAGGGGGGACAACAAGGAGTAC GAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCGTGCCCGGCGGCGGAGGAG AGCCTGCCGATCGAGGTGATGGTGGACGCGGTGCACAAGCTGAAGTACGAG AACTACACGAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAGCCGGACCCGCCG AAGAACCTGCAGCTGAAGCCGCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGC TGGGAGTACCCGGACACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCTGACG TTCTGCGTGCAGGTGCAGGGGAAGAGCAAGAGGGAGAAGAAGGACAGGGTG TTCACGGACAAGACGAGCGCGACGGTGATCTGCAGGAAGAACGCGAGCATC AGCGTGAGGGCGCAGGACAGGTACTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCG AGCGTGCCGTGCAGCGGGGGGGGGGGGGGGGGAGCAGGGCGGTGCCGGGG GGAGCAGCCCGGCGTGGACGCAGTGCCAGCAGCTGAGCCAGAAGCTGTGC ACGCTGGCGTGGAGCGCGCACCCGCTGGTGGGGCACATGGACCTGAGGGAG	서열번호 92

[0448]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		GAGGGGGACGAGGAGACGACGAACGACGTGCCGCACATCCAGTGCGGGGAC GGGTGCGACCCGCAGGGGCTGAGGGACAACAGCCAGTTCTGCCTGCAGAGG ATCCACCAGGGGCTGATCTTCTACGAGAAGCTGCTGGGGAGCGACATCTTC ACGGGGGAGCCGAGCCTGCTGCCGGACAGCCCGGTGGGGCAGCTGCACGCG AGCCTGCTGGGGCTGAGCCAGCTGCTGCAGCCGGAGGGGCACCACTGGGAG ACGCAGCAGATCCCGAGCCTGAGCCCGAGCCAGCCGTGGCAGAGGCTGCTG CTGAGGTTCAAGATCCTGAGGAGCCTGCAGGCGTTCGTGGCGGTGGCGGCG AGGGTGTTCGCGCACGGGGCGGCGACGCTGAGCCCG	
SE_IL-23_045	코돈 최적화된 인간 IL-23 서열	ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCC AGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTCGTCGAG CTGGACTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTCGTCCTCACCTGCGAC ACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTCGACCAGTCCTCCGAGGTC CTCGGCTCCGGCAAGACCCTCACCATCCAGGTCAAGGAGTTCGGCGACGCC GGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTCCTCTCCCACTCCCTCCTC CTCCTCCACAAGAAGGAGGACGGCATCTGGTCCACCGACATCCTCAAGGAC CAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTCCGCTGCGAGGCCAAGAACTAC TCCGGCCGCTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCTCCACCGACCTCACC TTCTCCGTCAAGTCCTCCCGCGGCTCCTCCGACCCCCAGGGCGTCACCTGC GGCGCCGCCACCCTCTCCGCCGAGCGCGTCCGCGGCGACAACAAGGAGTAC GAGTACTCCGTCGAGTGCCAGGAGGACTCCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAG TCCCTCCCCATCGAGGTCATGGTCGACGCCGTCCACAAGCTCAAGTACGAG AACTACACCTCCTCCTTCTTCATCCGCGACATCATCAAGCCCGACCCCCCC AAGAACCTCCAGCTCAAGCCCCTCAAGAACTCCCGCCAGGTCGAGGTCTCC TGGGAGTACCCCGACACCTGGTCCACCCCCCACTCCTACTTCTCCCTCACC TTCTGCGTCCAGGTCCAGGGCAAGTCCAAGCGCGAGAAGAAGGACCGCGTC TTCACCGACAAGACCTCCGCCACCGTCATCTGCCGCAAGAACGCCTCCATC TCCGTCCGCGCCCAGGACCGCTACTACTCCTCCTCCTGGTCCGAGTGGGCC TCCGTCCCCTGCTCCGGCGGCGGCGGCGGCGGCTCCCGCGCCGTCCCCGGC GGCTCCTCCCCCGCCTGGACCCAGTGCCAGCAGCTCTCCCAGAAGCTCTGC ACCGTCGCCTGGTCCGCCCACCCCCTCGTCGGCCACATGGACCTCCGCGAG GAGGGCGACGAGGAGACCACCAACGACGTCCCCCACATCCAGTGCGGCGAC GGCTGCGACCCCCAGGGCCTCCGCGACAACTCCCAGTTCTGCCTCCAGCGC ATCCACCAGGGCCTCATCTTCTACGAGAAGCTCCTCGGCTCCGACATCTTC ACCGGCGAGCCCTCCCTCCTCCCGACTCCCCCGTCGGCCAGCTCCACGCC TCCCTCCTCGGCCTCTCCCAGCTCCTCCAGCCCGAGGGCCACCACTGGGAG ACCCAGCAGATCCCCTCCCTCTCCCCCTCCCAGCCCTGGCAGCGCCTCCTC CTCCGCTTCAAGATCCTCCGCTCCCTCCAGGCCTTCGTGGCCGTGGCCGCC CGCGTCTTCGCCCACGGCGCCGCCACCCTCTCCCCC	서열번호 93
hIGKV4-IL-36g	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGTTGCAGACCCAGGTCTTCATTTCTCTGTTGCTCTGGATCTCTGGT GCCTACGGGTCAATGTGTAAACCTATTACTGGGACTATTAATGATTTGAAT CAGCAAGTGTGGACCCTTCAGGGTCAGAACCTTGTGGCAGTTCCACGAAGT GACAGTGTGACCCCAGTCACTGTTGCTGTTATCACATGCAAGTATCCAGAG GCTCTTGAGCAAGGCAGAGGGGATCCCATTTATTTGGGAATCCAGAATCCA GAAATGTGTTTGTATTGTGAGAAGGTTGGAGAACAGCCCACATTGCAGCTA AAAGAGCAGAAGATCATGGATCTGTATGGCCAACCCGAGCCCGTGAAACCC TTCCTTTTCTACCGTGCCAAGACTGGTAGGACCTCCACCCTTGAGTCTGTG GCCTTCCCGGACTGGTTCATTGCCTCCTCCAAGAGAGACCAGCCCATCATT CTGACTTCAGAACTTGGGAAGTCATACAACACTGCCTTTGAATTAAATATA AATGAC	서열번호 94
SE_IL-36_001	코돈 최적화된 hIGKV4-	ATGGTGCTCCAGACCCAGGTGTTCATCTCCTTGCTCTTGTGGATCAGTGGC GCTTACGGATCAATGTGCAAGCCTATTACCGGCACCATCAACGACTTAAAC CAGCAGGTTTGGACCCTCCAGGGCCAGAACCTCGTTGCCGTGCCTCGCAGC	서열번호 95

[0449]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
	hIL-36g	GACAGCGTGACCCCTGTCACCGTGGCCGTGATCACGTGTAAGTACCCTGAA GCACTGGAGCAGGGCAGAGGCGACCCAATTTATCTCGGAATCCAGAACCCG GAGATGTGCCTGTACTGCGAGAAGGTGGGCGAACAGCCTACCCTGCAGCTG AAGGAGCAGAAGATCATGGATCTGTATGGACAGCCTGAGCCGGTGAAGCCG TTCCTGTTCTACAGAGCGAAGACTGGAAGGACAAGCACCCTAGAGAGCGTC GCCTTCCCGGACTGGTTCATCGCCAGCTCAAAGAGGGATCAGCCTATCATT CTGACGTCAGAGCTTGGCAAGAGCTACAACACCGCCTTCGAGCTTAATATC AACGAC	
SE_IL-36_002	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGCTTCAGACCCAGGTGTTCATCAGCCTACTCCTCTGGATCAGCGGC GCCTACGGCAGCATGTGCAAGCCCATCACCGGCACCATCAACGACTTAAAC CAGCAGGTGTGGACCCTCCAGGGCCAGAACCTTGTGGCCGTGCCCCGGAGC GACAGCGTGACCCCGGTGACCGTTGCTGTGATCACCTGCAAGTACCCCGAG GCCCTGGAGCAGGGCCGGGGCGACCCCATCTACCTGGGCATCCAGAACCCC GAGATGTGCCTGTACTGCGAGAAGGTGGGCGAGCAGCCCACTTTGCAGCTG AAGGAGCAGAAGATCATGGACCTGTACGGCCAGCCCGAGCCCGTGAAGCCC TTCCTGTTCTACCGGGCCAAGACCGGCCGGACCAGCACCCTGGAGAGCGTG GCCTTCCCCGACTGGTTCATCGCCAGCAGCAAGCGGGACCAGCCGATCATC CTGACCAGCGAGCTGGGCAAGAGCTACAACACCGCCTTCGAGCTGAATATC AATGAC	서열번호 96
SE_IL-36_003	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGCTCCAGACGCAGGTGTTCATCAGCTTGCTTCTTTGGATCAGCGGA GCCTACGGTCCATGTGCAAGCCTATCACAGGCACCATCAACGACTTAAAC CAGCAGGTGTGGACCCTCCAGGGTCAGAACTTAGTGGCCGTGCCTCGGAGC GACAGCGTCACGCCTGTGACCGTGGCCGTAATAACCTGTAAGTATCCTGAG GCCCTGGAACAGGGCAGGGGAGATCCAATATACCTGGGCATCCAGAACCCT GAGATGTGTCTCTACTGCGAGAAGGTGGGCGAACAGCCTACCTTGCAGCTG AAGGAGCAGAAGATAATGGACCTGTACGGACAGCCAGAACCAGTCAAGCCG TTCCTGTTCTATAGAGCCAAGACCGGTAGAACCTCCAGCTCGAGTCCGTG GCATTCCCTGACTGGTTCATCGCCTCCAGCAAGCGCGACCAGCCGATCATA CTGACCTCTGAGTTGGGCAAGAGCTATAACACCGCCTTCGAGCTGAATATC AATGAC	서열번호 97
SE_IL-36_004	코돈 최적화된: hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGCTTCAGACCCAGGTGTTCATCAGCTTGCTCCTCTGGATCAGCGGC GCCTACGGCAGCATGTGCAAGCCCATCACCGGCACCATCAACGACCTCAAC CAGCAGGTCTGGACCCTCCAGGGCCAGAACCTCGTCGCCGTGCCTCGCTCC GACTCCGTCACCCCTGTCACGGTGGCCGTGATCACCTGCAAGTACCCCGAG GCCCTGAGCAGGGCCGGGGCGACCCCATCTACCTGGGCATCCAGAACCCC GAGATGTGCCTCTACTGCGAGAAGGTCGGCGAGCAGCCCACTCTGCAGCTC AAGGAGCAGAAGATCATGGACCTCTACGGCCAGCCCGAGCCCGTCAAGCCC TTCCTCTTCTACCGCGCCAAGACCGGCCGCACCTCCACCCTCGAGTCCGTC GCCTTCCCCGACTGGTTCATCGCCTCCTCCAAGCGCGACCAGCCTATTATC CTCACCTCCGAGCTCGGCAAGTCCTACAACACCGCCTTCGAGCTCAACATC AATGAC	서열번호 98
SE_IL-36_005	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGCTCCAGACCCAGGTGTTCATTAGCCTATTACTTTGGATATCCGGC GCTTACGGCAGCATGTGCAAGCCTATCACCGGCACCATCAACGACCTCAAC CAGCAGGTTTGGACACTCCAGGGCCAGAACCTTGTGGCCGTGCCTAGATCC GACTCTGTTACCCCTGTTACAGTGGCTGTGATCACTTGCAAGTACCCGGAA GCCCTGGAGCAGGGCAGGGGAGATCCTATCTATCTGGGTATCCAGAACCCA GAAATGTGCCTTTATTGCGAGAAGGTGGGCGAGCAGCCTACACTTCAGCTG AAGGAACAGAAGATCATGGACCTCTACGGACAGCCAGAACCAGTGAAGCCT TTCCTGTTCTACCGAGCCAAGACCGGCCGGACCAGCACCCTGGAGAGCGTG GCGTTCCCTGATTGGTTCATCGCCTCTAGCAAGAGGGACCAACCTATCATC TTAACCAGTGAGCTGGGCAAGAGCTACAACACGGCCTTCGAGCTCAACATT AATGAT	서열번호 99

[0450]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
SE_IL-36_006	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGCTCCAGACCCAGGTGTTCATCAGCCTATTGCTCTGGATCAGCGGC GCCTACGGCAGCATGTGCAAGCCCATCACCGGCACCATCAACGACTTGAAC CAGCAGGTGTGGACCTTGCAGGGCCAGAACCTCGTGGCCGTGCCCCGGAGC GACAGCGTGACGCCAGTGACCGTGGCGGTCATCACCTGCAAGTACCCCGAG GCCCTGGAGCAGGGCCGGGGCGACCCCATCTACCTGGGCATCCAGAACCCC GAGATGTGCCTGTACTGCGAGAAGGTGGGCGAGCAGCCCACCCTTCAGCTG AAGGAGCAGAAGATCATGGACCTGTACGGCCAGCCCGAGCCCGTGAAGCCC TTCCTGTTCTACCGGGCCAAGACCGGCCGGACCAGCACCCTGGAGAGCGTG GCCTTCCCCGACTGGTTCATCGCCAGCAGCAAGCGGGACCAGCCTATCATC CTGACCAGCGAGCTGGGCAAGAGCTACAACACCGCCTTCGAGCTGAATATC AATGAC	서열번호 100
SE_IL-36_007	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGCTCCAGACACAGGTGTTCATCTCTCTCCTCCTCTGGATATCCGGA GCCTACGGCTCAATGTGTAAGCCTATCACCGGCACTATCAACGATTTAAAT CAGCAGGTGTGGACCTTCAGGGCCAGAACCTCGTGGCAGTGCCGAGAAGC GACAGCGTGACCCCGGTGACCGTGGCCGTGATCACTTGTAAGTACCCAGAG GCCCTGGAGCAGGGTCGCGGCGACCCAATCTATCTGGGTATTCAGAACCCT GAGATGTGCCTGTATTGCGAGAAGGTGGGCGAACAGCCGACGCTGCAGCTC AAGGAGCAGAAGATCATGGATTTATACGGCCAGCCTGAGCCGGTGAAGCCA TTCCTGTTCTACAGGGCCAAGACGGGCAGGACTTCCACCTTGGAGAGCGTG GCTTTCCCGGACTGGTTCATTGCATCTTCCAAGAGGGACCAGCCTATTATC CTGACAAGCGAGCTGGGCAAGTCATACAACACCGCCTTCGAGCTGAACATT AATGAC	서열번호 101
SE_IL-36_008	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGCTCCAGACCCAGGTGTTCATCAGCTTGCTCCTCTGGATCAGCGGC GCCTACGGCAGCATGTGCAAGCCCATCACCGGCACCATCAACGACTTGAAC CAGCAGGTGTGGACCTTGCAGGGCCAGAACCTCGTGGCCGTGCCCCGGAGC GACAGCGTGACTCCTGTGACCGTGGCGGTGATCACCTGCAAGTACCCCGAG GCCCTGGAGCAGGGCCGGGGCGACCCCATCTACCTGGGCATCCAGAACCCC GAGATGTGCCTGTACTGCGAGAAGGTGGGCGAGCAGCCCACCCTCCAGCTG AAGGAGCAGAAGATCATGGACCTGTACGGCCAGCCCGAGCCCGTGAAGCCC TTCCTGTTCTACCGGGCCAAGACCGGCCGGACCAGCACCCTGGAGAGCGTG GCCTTCCCCGACTGGTTCATCGCCAGCAGCAAGCGGGACCAGCCTATCATC CTGACCAGCGAGCTGGGCAAGAGCTACAACACCGCCTTCGAGCTGAATATC AACGAC	서열번호 102
SE_IL-36_009	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGCTTCAGACACAGGTCTTCATTAGCCTCTTATTATGGATATCCGGC GCTTACGGCTCTATGTGCAAGCCTATTACCGGCACAATCAACGATTTGAAC CAGCAAGTGTGGACCCTCCAGGGCCAGAATTTGGTGGCCGTGCCGAGATCC GATAGCGTGACCCCAGTGACCGTGGCTGTGATTACCTGTAAGTACCCTGAA GCTCTGGAGCAGGGCAGGGGCGACCCAATTTACCTCGGCATCCAGAACCCT GAGATGTGTCTGTACTGTGAGAAGGTGGGCGAGCAGCCAACTTTACAACTC AAGGAACAGAAGATCATGGACCTCTACGGCCAGCCAGAGCCGGTTAAGCCT TTCCTGTTCTATAGAGCCAAGACTGGCAGGACCAGTACCCTGGAGTCAGTG GCTTTCCCTGATTGGTTCATTGCCTCCAGCAAGCGGGATCAGCCAATTATT CTGACCAGCGAGCTGGGAAAGAGCTACAACACCGCGTTCGAGCTGAACATC AACGAT	서열번호 103
SE_IL-36_010	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGCTCCAGACCCAGGTGTTCATCAGCTTGCTCTTGTGGATCAGCGGC GCCTACGGCAGCATGTGCAAGCCCATCACCGGCACCATCAACGACCTCAAC CAGCAGGTCTGGACCCTCCAGGGCCAGAACCTCGTCGCCGTGCCTCGCTCC GACTCCGTCACTCCAGTCACAGTGGCTGTGATCACCTGCAAGTACCCCGAG GCCCTCGAGCAGGGCCGCGGCGACCCCATCTACCTCGGCATCCAGAACCCC GAGATGTGCCTCTACTGCGAGAAGGTCGGCGAGCAGCCCACCTTGCAGCTC AAGGAGCAGAAGATCATGGACCTCTACGGCCAGCCCGAGCCCGTCAAGCCC TTCCTCTTCTACCGCGCCAAGACCGGCCGCACCTCCACCCTCGAGTCCGTC	서열번호 104

[0451]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		GCCTTCCCCGACTGGTTCATCGCCTCCTCCAAGCGCGACCAGCCTATTATC CTCACCTCCGAGCTCGGCAAGTCCTACAACACCGCCTTCGAGCTCAATATC AACGAC	
SE_IL-36_041	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTCCTCCAGACCCAAGTCTTCATCTCCTTGTTGCTCTGGATCAGCGGG GCCTACGGCTCTATGTGTAAGCCCATTACCGGCACCATCAACGACCTCAAC CAACAGGTCTGGACCCTTCAGGGTCAGAACCTCGTCGCCGTGCCCAGATCC GACTCCGTGACCCCTGTCACCGTGGCCGTGATCACCTGCAAATATCCCGAG GCCCTGGAGCAGGGGCGCGGCGACCCCATATACCTGGGCATCCAGAACCCC GAGATGTGCCTCTACTGCGAGAAGGTGGGCGAACAGCCCACCCTCCAGCTG AAGGAGCAGAAGATCATGGACCTGTACGGCCAGCCCGAGCCCGTGAAGCCC TTCCTGTTCTATAGGGCCAAGACCGGCCGCACCTCCACCCTGGAGTCCGTG GCCTTCCCCGATTGGTTTATTGCCAGTAGCAAGAGGGACCAGCCCATCATC CTCACCAGCGAACTGGGCAAGAGCTACAACACCGCCTTCGAGCTGAACATC AATGAC	서열번호 105
SE_IL-36_042	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGCTCCAGACACAGGTGTTCATCAGCCTCCTCCTCTGGATCAGCGGG GCCTACGGCAGCATGTGCAAGCCCATCACAGGCACCATCAACGACCTCAAT CAGCAAGTCTGGACCCTCCAGGGTCAGAACCTCGTGGCCGTGCCCCGCAGC GACAGCGTGACGCCCGTGACAGTGGCCGTCATCACGTGCAAATACCCCGAA GCCCTGGAGCAGGGCCGTGGCGACCCTATCTACCTGGGCATACAGAACCCC GAGATGTGCCTGTACTGCGAGAAGGTGGGTGAGCAGCCCACCCTGCAACTG AAGGAGCAGAAGATCATGGACCTCTACGGACAACCGGAGCCCGTGAAACCC TTCCTGTTCTACAGGGCCAAGACCGGGAGGACCTCCACCCTGGAAAGCGTG GCCTTTCCCGACTGGTTTATCGCCAGCTCCAAGAGGGACCAACCCATCATC CTCACCAGCGAGCTGGGCAAGTCTTACAACACCGCCTTTGAGCTGAACATC AATGAT	서열번호 106
SE_IL-36_043	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGCTCCAGACCCAGGTGTTCATCAGCCTCCTCCTCTGGATCAGCGGG GCCTACGGGAGCATGTGCAAGCCCATCACCGGGACCATCAACGACCTCAAC CAGCAGGTCTGGACGCTCCAGGGGCAGAATCTCGTGGCCGTGCCCAGATCC GACAGCGTGACCCCGGTGACCGTGGCCGTCATCACCTGTAAGTACCCGGAG GCCCTGGAACAGGGCCGAGGTGACCCCATCTATCTGGGTATCCAGAATCCG GAGATGTGCCTGTACTGCGAGAAGGTGGGCGAGCAGCCCACCCTGCAGCTG AAGGAGCAGAAGATCATGGACCTGTACGGCCAACCCGAGCCCGTGAAGCCC TTCCTGTTTTACAGGGCCAAGACCGGCCGGACGAGCACCCTGGAGAGCGTG GCCTTTCCCGACTGGTTCATCGCCAGTAGCAAGAGGGACCAACCCATCATC CTGACCTCCGAGCTGGGCAAGAGCTACAATACCGCCTTCGAGCTCAACATC AATGAT	서열번호 107
SE_IL-36_044	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTCCTACAGACCCAAGTGTTCATCAGCCTCCTTCTCTGGATCAGCGGA GCCTACGGCTCCATGTGTAAGCCCATCACCGGCACTATCAACGACCTCAAT CAGCAGGTGTGGACACTCCAGGGCCAGAACCTCGTGGCCGTGCCCAGAAGC GACAGCGTGACCCCGGTCACCGTCGCCGTGATCACCTGCAAATATCCCGAG GCCCTGGAGCAGGGCCGAGGGACCCCATCTACCTCGGGATCCAGAACCCG GAGATGTGTCTGTATTGTGAGAAGGTCGGCGAGCAACCTACCCTGCAGCTG AAGGAGCAGAAGATCATGGACCTGTACGGCCAGCCCGAGCCGGTGAAACCG TTCCTGTTCTACCGGGCCAAGACCGGCAGAACCAGCACCCTGGAAAGCGTG GCCTTTCCCGACTGGTTCATCGCGAGCAGTAAACGGGACCAACCCATCATC CTGACCAGCGAGCTGGGCAAGAGCTACAACACCGCGTTTGAGCTGAACATC AACGAC	서열번호 108
SE_IL-36_045	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGCTACAGACCCAGGTGTTCATCAGCCTCCTACTTTGGATCAGCGGG GCGTACGGCAGCATGTGCAAACCCATCACAGGAACCATCAACGACCTTAAC CAGCAGGTCTGGACACTCCAGGGCCAGAACCTCGTGGCCGTGCCCAGGAGC GATTCCGTCACGCCCGTGACCGTGGCTGTGATCACCTGCAAGTACCCCGAG GCCCTGGAGCAGGGGCGAGGGGACCCCATCTACCTGGGCATCCAGAACCCC	서열번호 109

[0452]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		GAGATGTGCCTGTACTGCGAGAAGGTCGGTGAACAGCCCACCCTCCAACTC AAGGAGCAGAAGATTATGGACCTGTACGGCCAGCCAGAGCCCGTGAAGCCA TTTCTGTTCTATAGGGCCAAGACCGGCCGCACCTCCACCCTGGAGTCCGTG GCCTTCCCCGACTGGTTCATCGCCAGCAGCAAACGGGACCAGCCCATCATT CTGACCAGCGAACTGGGCAAGAGCTACAATACCGCCTTCGAGCTTAATATC AATGAC	
SE_IL-36_046	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGCTCCAAACTCAGGTGTTCATCAGCCTCCTCCTCTGGATCAGCGGG GCGTACGGCAGCATGTGTAAGCCCATCACCGGCACCATCAACGACCTCAAC CAGCAAGTGTGGACCTTGCAGGGCCAGAATCTCGTGGCCGTGCCCAGGTCC GACAGCGTGACGCCCGTGACTGTGGCCGTCATCACCTGCAAATATCCGGAG GCGCTGGAGCAGGGCAGAGGCGATCCCATCTATCTGGGATCCAGAACCCC GAGATGTGCCTGTATTGCGAGAAGGTCGGCGAGCAGCCCACCCTCCAGCTG AAGGAGCAGAAGATCATGGACCTGTATGGCCAGCCCGAGCCCGTGAAGCCC TTCCTGTTCTACCGGGCGAAGACCGGCCGCACCTCCACCCTGGAAAGCGTG GCCTTCCCCGATTGGTTCATCGCGTCCAGCAAGAGGGACCAGCCGATCATC CTGACCTCAGAGCTGGGCAAGTCCTACAACACCGCCTTCGAGCTGAATATC AACGAC	서열번호 110
SE_IL-36_047	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGCTCCAGACCCAGGTGTTCATAAGCCTCCTCCTCTGGATCAGCGGC GCCTACGGCTCTATGTGCAAGCCCATCACCGGGACCATCAACGACCTCAAC CAGCAGGTGTGGACCCTACAGGGCCAGAACCTCGTGGCCGTGCCCCGGAGC GACTCTGTGACTCCCGTCACCGTGGCCGTCATCACCTGCAAGTACCCCGAG GCCCTGGAGCAGGGCAGGGGCGACCCGATCTATCTGGGCATCCAGAATCCC GAGATGTGCCTCTACTGCGAGAAGGTGGGCGAACAGCCCACCCTCCAGCTG AAGGAGCAGAAGATAATGGATCTGTACGGTCAGCCCGAGCCCGTGAAGCCG TTCCTGTTCTACCGGGCCAAGACGGGAAGGACAAGCACCCTGGAGAGCGTG GCATTTCCCGATGGTTCATCGCCAGCTCCAAGAGGGATCAGCCCATAATC CTGACCAGCGAGCTGGGCAAGAGCTACAACACCGCCTTCGAGCTGAATATC AACGAC	서열번호 111
SE_IL-36_048	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGCTCCAGACCCAAGTCTTCATCAGCCTCCTCCTCTGGATCTCCGGC GCCTACGGGAGCATGTGCAAGCCCATCACGGGCACCATCAACGACCTCAAT CAGCAGGTCTGGACCCTCCAGGGTCAGAACCTCGTGGCCGTCCCCAGGTCC GACAGCGTGACCCCGGTGACCGTGGCCGTGATCACCTGCAAGTACCCCGAG GCGCTGGAGCAAGGCCGGGGCGACCCCATCTACCTGGGTATCCAGAACCCC GAGATGTGCCTGTACTGTGAGAAAGTGGGCGAGCAGCCCACACTGCAGCTG AAGGAGCAGAAGATCATGGATCTGTACGGTCAGCCCGAGCCCGTGAAACCC TTCCTGTTTTACAGGGCCAAGACCGGCAGGACCAGCACCCTGGAGAGCGTG GCCTTCCCGGACTGGTTCATCGCCAGCAGTAAGAGGGACCAACCCATAATA CTGACCAGCGAGCTCGGCAAGAGCTACAATACCGCCTTCGAGCTGAATATC AACGAC	서열번호 112
SE_IL-36_049	코돈 최적화된 hIGKV4-hIL-36g	ATGGTGTTGCAGACACAGGTGTTCATCAGCCTCCTCCTCTGGATCAGCGGC GCTTACGGCAGCATGTGCAAGCCCATCACCGGCACCATCAACGATCTCAAT CAGCAGGTGTGGACCCTCCAGGGCCAGAATCTCGTAGCCGTTCCCAGAAGC GACAGCGTGACGCCCGTCACGGTGGCTGTGATCACGTGCAAATACCCAGAG GCACTCGAGCAGGGCAGAGGCGATCCTATCTACCTGGGAATCCAGAACCCC GAGATGTGCCTGTACTGCGAGAAGGTCGGAGAGCAGCCTACCCTGCAACTG AAGGAGCAGAAGATAATGGACCTGTACGGACAGCCCGAGCCCGTGAAGCCA TTTCTGTTCTACAGAGCCAAGACCGGAAGAACAAGCACACTGGAAAGCGTG GCATTTCCTGACTGGTTCATTGCCAGCTCCAAGCGGGACCAGCCCATAATC CTCACCTCTGAGCTGGGCAAGAGCTACAACACCGCCTTCGAGCTGAACATC AACGAC	서열번호 113
SE_IL-36_050	코돈	ATGGTGCTCCAGACACAGGTGTTCATCAGCCTCCTCCTCTGGATCAGTGGC	서열번

[0453]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
	최적화된 hIGKV4-hIL-36g	GCGTACGGATCAATGTGCAAGCCCATCACAGGCACCATTAACGATCTCAAC CAGCAGGTGTGGACCCTCCAGGGCCAGAACCTCGTGGCCGTGCCCAGGTCC GACAGCGTGACTCCTGTCACAGTAGCCGTGATCACCTGCAAGTACCCCGAG GCACTTGAGCAGGGCCGGGGCGACCCCATCTACCTGGGGATCCAGAACCCT GAGATGTGTCTGTACTGCGAGAAAGTGGGCGAGCAGCCCACACTGCAGGTC AAGGAGCAGAAGATCATGGATCTGTATGGCCAGCCCGAGCCCGTGAAGCCT TTCCTGTTTTATCGCGCCAAGACAGGACGGACTTCAACCTTGGAATCCGTG GCTTTCCCCGACTGGTTCATCGCGTCTTCCAAGAGGGACCAGCCTATCATT CTTACCTCAGAGCTGGGCAAATCATATAACACAGCTTTCGAGCTGAACATC AATGAC	호 114
mIL-2sp_mIL-36g_노폴리	코돈 최적화된 뮤린 mIL-2-mIL-36g	ATGTACAGCATGCAGCTCGCATCCTGTGTCACATTGACACTTGTGCTCCTT GTCAACAGCGGAAGAGAAACTCCTGACTTTGGGGAGGTTTTTGACTTGGAC CAGCAGGTGTGGATCTTTCGTAATCAGGCCCTTGTGACAGTTCCACGAAGC CACAGAGTAACCCCAGTCAGCGTGACTATCCTCCCATGCAAGTACCCAGAG TCTCTTGAACAGGACAAAGGGATTGCCATTTATTTGGGAATTCAGAATCCA GATAAATGCCTGTTTTGTAAGGAAGTTAATGGACACCCTACTTTGCTGCTA AAGGAAGAGAAGATTTTGGATTTGTACCACCACCCTGAGCCAATGAAGCCA TTCCTGTTTTACCACACCCGGACAGGTGGAACATCCACCTTTGAATCAGTG GCTTTCCCTGGCCACTATATTGCCTCCTCCAAGACTGGCAACCCCATCTTC CTCACATCAAAGAAGGGAGAATATTACAACATTAACTTCAATTTAGATATA AAGTCT	서열번호 115
IL-18 아이소폼 1 (전구체)	인간 IL 18 아이소폼 1 (유니프로트: Q14116) (전구체)	MAAEPVEDNCINFVAMKFIDNTLYFIAEDDENLESDYFGKLESKLSVIRN LNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTI SVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDNKMQ FESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNED	서열번호 147
IL-18 아이소폼 1 (전구체)	IL-18 아이소폼 1의 뉴클레오타이드 서열 (전구체)	ATGGCTGCTGAACCAGTAGAAGACAATTGCATCAACTTTGTGGCAATGAA ATTTATTGACAATAGCTTTACTTTATAGCTGAAGATGATGAAAACCTGG AATCAGATTACTTTGGCAAGCTTGAATCTAAATTATCAGTCATAAGAAAT TTGAATGACCAAGTTCTCTTCATTGACCAAGGAAATCGGCCTCTATTTGA AGATATGACTGATTCTGACTGTAGAGATAATGCACCCCGGACCATATTTA TTATAAGTATGTATAAAGATAGCCAGCCTAGAGGTATGGCTGTAACTATC TCTGTGAAGTGTGAGAAAATTTCAACTCTCTCCTGTGAGAACAAAATTAT TTCCTTTAAGGAAATGAATCCTCCTGATAACATCAAGGATACAAAAAGTG ACATCATATTCTTTCAGAGAAGTGTCCCAGGACATGATAATAAGATGCAA TTTGAATCTTCATCATACGAAGGATACTTTCTAGCTTGTGAAAAAGAGAG AGACCTTTTTAAACTCATTTTGAAAAAAGAGGATGAATTGGGGGATAGAT CTATAATGTTCACTGTTCAAAACGAAGAC	서열번호 148
IL-18 아이소폼 1 (성숙)	IL-18 아이소폼 1의 아미노산 서열 (유니프로트: Q14116 37-193) (성숙)	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS MYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDII FFQRSVPGHDNKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNED	서열번호 149
IL-18 아이소폼 1 (성숙)	IL-18 아이소폼 1의	상기 성숙 아미노산 서열을 암호화하는 IL-18 아이소폼 1을 암호화하는 전구체 서열의 하위서열	서열번호 150

[0454]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
	뉴클레오타이드 서열 (성숙)		
IL-18 아이소폼 2 (전구체)	의 아미노산 서열 아이소폼 2 (유니프로트: Q14116-2) 델타 3 프로-IL-18, 27-30 누락 (전구체)	MAAEPVEDNCINFVAMKFIDNTLVFIENLESDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDNKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNED	서열번호 151
IL-18 아이소폼 2 (전구체)	아이소폼 2 의 뉴클레오타이드 서열 (전구체)	상기 전구체 아미노산 서열을 암호화하는 IL-18 아이소폼 1 을 암호화하는 전구체 서열의 하위서열	서열번호 152
IL-18 아이소폼 2 (성숙)	IL-18 아이소폼 2 의 아미노산 서열 (유니프로트: Q14116 37-193) (성숙)	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPGHDNKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNED	서열번호 153
IL-18 아이소폼 2 (성숙)	IL-18 아이소폼 2 의 뉴클레오타이드 서열 (성숙)	상기 전구체 아미노산 서열을 암호화하는 IL-18 아이소폼 1 을 암호화하는 전구체 서열의 하위서열	서열번호 154
hIL-2sp-hIL-18_miR122	코돈 최적화된 서열	ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTCACAAACAGTTACTTTGGCAAGCTTGAATCTAAATTATCAGTCATAAGAAATTTGAATGACCAAGTTCTCTTCATTGACCAAGGAAATCGGCCTCTATTTGAAGATATGACTGATTCTGACTGTAGAGATAATGCACCCCGGACCATATTTATTATAAGTATGTATAAAGATAGCCAGCCTAGAGGTATGGCTGTAACTATCTCTGTGAAGTGTGAGAAGATTTCAACTCTCTCCTGTGAGAACAAGATTATTTCCTTTAAGGAAATGAATCCTCCTGATAACATCAAGGATACAAAGAGTGACATCATATTCTTTCAGAGAAGTGTCCCAGGACATGATAATAAGATGCAATTTGAATCTTCATCATACGAAGGATACTTTCTAGCTTGTGAGAAAGAGAGAGACCTGTTTAAACTCATTTTGAAGAAAGAGGATGAATTGGGCGATAGATCTATAATGTTCACTGTTCAGAACGAAGAC	서열번호 155
hIL1ra-hIL-18_miR122	코돈 최적화된	ATGGAAATCTGCAGAGGCCTCCGCAGTCACCTAATCACTCTCCTCCTCTTCCTGTTCCATTCAGAGACGATCTGCTACTTTGGCAAGCTTGAATCTAAATTA	서열번호 156

[0455]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
	서열	TCAGTCATAAGAAATTTGAATGACCAAGTTCTCTTCATTGACCAAGGAAAT CGGCCTCTATTTGAAGATATGACTGATTCTGACTGTAGAGATAATGCACCC CGGACCATATTTATTATAAGTATGTATAAAGATAGCCAGCCTAGAGGTATG GCTGTAACTATCTCTGTGAAGTGTGAGAAGATTTCAACTCTCTCCTGTGAG AACAAGATTATTTCCTTTAAGGAAATGAATCCTCCTGATAACATCAAGGAT ACAAAGAGTGACATCATATTCTTTCAGAGAAGTGTCCCAGGACATGATAAT AAGATGCAATTTGAATCTTCATCATACGAAGGATACTTTCTAGCTTGTGAG AAAGAGAGAGACCTGTTTAAACTCATTTTGAAGAAAGAGGATGAATTGGGC GATAGATCTATAATGTTCACTGTTCAGAACGAAGAC	
hIL1ra-hIL8_miR122	코돈 최적화된 서열	ATGGAAATCTGCAGAGGCCTCCGCAGTCACCTAATCACTCTCCTCCTCTTC CTGTTCCATTCAGAGACGATCTGCTACTTTGGCAAGCTTGAATCTAAATTA TCAGTCATAAGAAATTTGAATGACCAAGTTCTCTTCATTGACCAAGGAAAT CGGCCTCTATTTGAAGATATGACTGATTCTGACTGTAGAGATAATGCACCC CGGACCATATTTATTATAAGTATGTATAAAGATAGCCAGCCTAGAGGTATG GCTGTAACTATCTCTGTGAAGTGTGAGAAAATTTCAACTCTCTCCTGTGAG AACAAAATTATTTCCTTTAAGGAAATGAATCCTCCTGATAACATCAAGGAT ACAAAGAGTGACATCATATTCTTTCAGAGAAGTGTCCCAGGACATGATAAT AAGATGCAATTTGAATCTTCATCATACGAAGGATACTTTCTAGCTTGTGAG AAAGAGAGAGACCTTTTTAAACTCATTTTGAAGAAAGAGGATGAATTGGGG GATAGATCTATAATGTTCACTGTTCAAAACGAAGAC	서열번호 157
hIGLV3-21-hIL-18	코돈 최적화된 서열	ATGGCCTGGACCGTTCTCCTCCTCGGCCTCCTCTCTCACTGCACAGGCTCT GTGACCTCCTACTTTGGCAAGCTTGAATCTAAATTATCAGTCATAAGAAAT TTGAATGACCAAGTTCTCTTCATTGACCAAGGAAATCGGCCTCTATTTGAA GATATGACTGATTCTGACTGTAGAGATAATGCACCCCGGACCATATTTATT ATAAGTATGTATAAAGATAGCCAGCCTAGAGGTATGGCTGTAACTATCTCT GTGAAGTGTGAGAAAATTTCAACTCTCTCCTGTGAGAACAAAATTATTTCC TTTAAGGAAATGAATCCTCCTGATAACATCAAGGATACAAAGAGTGACATC ATATTCTTTCAGAGAAGTGTCCCAGGACATGATAATAAGATGCAATTTGAA TCTTCATCATACGAAGGATACTTTCTAGCTTGTGAGAAAGAGAGAGACCTT TTTAAACTCATTTTGAAGAAAGAGGATGAATTGGGGGATAGATCTATAATG TTCACTGTTCAAAACGAAGAC	서열번호 158
hIL-2-hIL-18_mod_miR122	코돈 최적화된 서열	ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC ACAAACAGTTACTTTGGCAAGCTTGAATCTAAATTATCAGTCATAAGAAAT TTGAATGACCAAGTTCTCTTCATTGACCAAGGAAATCGGCCTCTATTTGAA GATATGACTGATTCTGACTGTAGAGATAATGCACCCCGGACCATATTTATT ATAAGTATGTATAAAGATAGCCAGCCTAGAGGTATGGCTGTAACTATCTCT GTGAAGTGTGAGAAAATTTCAACTCTCTCCTGTGAGAACAAAATTATTTCC TTTAAGGAAATGAATCCTCCTGATAACATCAAGGATACAAAGAGTGACATC ATATTCTTTCAGAGAAGTGTCCCAGGACATGATAATAAGATGCAATTTGAA TCTTCATCATACGAAGGATACTTTCTAGCTTGTGAGAAAGAGAGAGACCTT TTTAAACTCATTTTGAAGAAAGAGGATGAATTGGGGGATAGATCTATAATG TTCACTGTTCAAAACGAAGAC	서열번호 159
hIL-2sp-hIL-18	코돈 최적화된 서열	ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC ACAAACAGTTACTTTGGCAAGCTTGAATCTAAATTATCAGTCATAAGAAAT TTGAATGACCAAGTTCTCTTCATTGACCAAGGAAATCGGCCTCTATTTGAA GATATGACTGATTCTGACTGTAGAGATAATGCACCCCGGACCATATTTATT ATAAGTATGTATAAAGATAGCCAGCCTAGAGGTATGGCTGTAACTATCTCT GTGAAGTGTGAGAAAATTTCAACTCTCTCCTGTGAGAACAAAATTATTTCC TTTAAGGAAATGAATCCTCCTGATAACATCAAGGATACAAAAAGTGACATC ATATTCTTTCAGAGAAGTGTCCCAGGACATGATAATAAGATGCAATTTGAA TCTTCATCATACGAAGGATACTTTCTAGCTTGTGAAAAAGAGAGAGACCTT TTTAAACTCATTTTGAAAAAAGAGGATGAATTGGGGGATAGATCTATAATG	서열번호 160

[0456]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		TTCACTGTTCAAAACGAAGAC	
Hs IL-18 WT	인간 IL-18 뉴클레오타이드 서열	ATGGCTGCTGAACCAGTAGAAGACAATTGCATCAACTTTGTGGCAATGAAA TTTATTGACAATACGCTTTACTTTATAGCTGAAGATGATGAAAACCTGGAA TCAGATTACTTTGGCAAGCTTGAATCTAAATTATCAGTCATAAGAAATTTG AATGACCAAGTTCTCTTCATTGACCAAGGAAATCGGCCTCTATTTGAAGAT ATGACTGATTCTGACTGTAGAGATAATGCACCCCGGACCATATTTATTATA AGTATGTATAAAGATAGCCAGCCTAGAGGTATGGCTGTAACTATCTCTGTG AAGTGTGAGAAAATTTCAACTCTCTCCTGTGAGAACAAAATTATTTCCTTT AAGGAAATGAATCCTCCTGATAACATCAAGGATACAAAAAGTGACATCATA TTCTTTCAGAGAAGTGTCCCAGGACATGATAATAAGATGCAATTTGAATCT TCATCATACGAAGGATACTTTCTAGCTTGTGAAAAAGAGAGAGACCTTTTT AAACTCATTTTGAAAAAAGAGGATGAATTGGGGGATAGATCTATAATGTTC ACTGTTCAAAACGAAGAC	서열번호 161
mIL-2sp-mIL-18+miR122	코돈 최적화된 뮤린 IL-18	ATGTACAGCATGCAGCTCGCATCCTGTGTCACATTGACACTTGTGCTCCTT GTCAACAGCAACTTTGGCCGACTTCACTGTACAACCGCAGTAATACGGAAT ATAAATGACCAAGTTCTCTTCGTTGACAAAAGACAGCCTGTGTTCGAGGAT ATGACTGATATTGATCAAAGTGCCAGTGAACCCCAGACCAGACTGATAATA TACATGTACAAAGACAGTGAAGTAAGAGGACTGGCTGTGACCCTCTCTGTG AAGGATAGTAAAATGTCTACCCTCTCCTGTAAGAACAAGATCATTTCCTTT GAGGAAATGGATCCACCTGAAAATATTGATGATATACAAAGTGATCTCATA TTCTTTCAGAAACGTGTTCCAGGACACAACAAGATGGAGTTTGAATCTTCA CTGTATGAAGGACACTTTCTTGCTTGCCAAAAGGAAGATGATGCTTTCAAA CTCATTCTGAAAAAAAAGGATGAAAATGGGGATAAATCTGTAATGTTCACT CTCACTAACTTACATCAAAGT	서열번호 162
hIL12AB_002	인간 IL-12에 대한 mRNA ORF	AUGUGCCACCAGCAGCUGGUGAUCAGCUGGUUCAGCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCC CUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGUACGUGGUGGAGUUGGAUUGGUAC CCCGACGCCCCCGGCGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCCGAGGAGGACGGC AUCACCUGGACCCUGGACCAGAGCAGCGAGGUGCUGGGCAGCGGCAAGACCCUGACC AUCCAGGUGAAGGAGUUCGGCGACGCCGGCCAGUACACCUGCCACAAGGGCGGCGAG GUGCUGAGCCACAGCCUGCUGCUGCACAAGAAGGAGGACGGCAUCUGGAGCACC GACAUCCUGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCUUCCUGAGAUGCGAGGCC AAGAACUACAGCGGCAGAUUCACCUGCUGGUGGCUGACCACCAUCAGCACCGACCUG ACCUUCAGCGUGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGUGACCUGCGGC GCCGCCACCCUGAGCGCCGAGAGAGUGAGAGGCGACAACAAGGAGUACGAGUACAGC GUGGAGUGCCAGGAAGAUAGCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCCAUCGAG GUGAUGGUGGACGCCGUGCACAAGCUGAAGUACGAGAACUACACCAGCAGCUUCUUC AUCAGAGAUAUCAUCAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCUGCAGCUGAAGCCCCUGAAG AACAGCCGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGAGCACCCCCCAC AGCUACUUCAGCCUGACCUUCUGCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAG AAAGAUAGAGUGUUCACCGACAAGACCAGCGCCACCGUGAUCUGCAGAAAGAACGCC AGCAUCAGCGUGAGAGCCCAAGAUAGAUACUACAGCAGCAGCUGGAGCGAGUGGGCC AGCGUGCCCUGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCUGCCCGUGGCCACC CCCGACCCCGGCAUGUUCCCCUGCCUGCACCACAGCCAGAACCUGCUGAGAGCCGUG AGCAACAUGCUGCAGAAGGCCCGGCAGACCCUGGAGUUCUACCCCUGCACCAGCGAG GAGAUCGACCACGAAGAUAUCACCAAAGAUAAGACCAGCACCGUGGAGGCCUGCCUG CCCCUGGAGCUGACCAAGAACGAGAGCUGCCUGAACAGCAGAGAGACCAGCUUCAUC ACCAACGGCAGCUGCCUGGCCAGCAGAAAGACCAGCUUCAUGAUGGCCCUGUGCCUG AGCAGCAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGACCAUGAACGCC AAGCUGCUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGUG AUCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAACUUCAACAGCGAGACCGUGCCCCAGAAGAGC AGCCUGGAGGAGCCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCCUGCUGCAC GCCUUCAGAAUCAGAGCCGUGACCAUCGACAGAGUGAUGAGCUACCUGAACGCCAGC	서열번호 183
IL12B	신호 아미노산이	IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQV KEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNY SGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEC	서열번호 184

[0457]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
	없는 야생형 IL12B	QEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSR QVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASIS VRAQDRYYSSS WSEWASVPCS	
IL12B	신호 핵산이 없는 야생형 IL12B	ATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAGAATTGGATTGGTATCCGGATGCC CCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGTGACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGG ACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTGGCAAAACCCTGACCATCCAAGTC AAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGC CATTCGCTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGATATTTTA AAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTAT TCTGGACGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGATTTGACATTCAGT GTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGGGGTGACGTGCGGAGCTGCTACA CTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGC CAGGAGGACAGTGCCTGCCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTG GATGCCGTTCACAAGCTCAAGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGAC ATCATCAAACCTGACCCACCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGG CAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTT CTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGATAG AGTCTTCACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGCCGCAAAAATGCCAGCATTAG CGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGCGAATGGGCATCTGTGCC CTGCAGT	서열번호 185
IL12A	신호 아미노산이 없는 야생형 IL12A	RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKT STVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQV EFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKI KLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS	서열번호 186
IL12A	신호 핵산이 없는 야생형 IL12A	AGAAACCTCCCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGAATGTTCCCATGCCTTCACCACTCC CAAAACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGACAAACTCTAGAA TTTTACCCTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGAAGATATCACAAAAGATAAAACC AGCACAGTGGAGGCCTGTTTACCATTGAATTAACCAAGAATGAGAGTTGCCTAAAT TCCAGAGAGACCTCTTTCATAACTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCAGAAAGACCTCT TTTATGATGGCCCTGTGCCTTAGTAGTATTTATGAAGACTTGAAGATGTACCAGGTG GAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTTCTGATGGATCCTAAGAGGCAGATCTTTCTA GATCAAAACATGCTGGCAGTTATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGT GAGACTGTGCCACAAAAATCCTCCCTTGAAGAACCGGATTTTTATAAAACTAAAATC AAGCTCTGCATACTTCTTCATGCTTTCAGAATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTG ATGAGCTATCTGAATGCTTCC	서열번호 187
IL12B	야생형 IL12B 신호 펩타이드 아미노산	MCHQQLVISWFSLVFLASPLVA	서열번호 188
IL12B	야생형 IL12B 신호 펩타이드 핵산	ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCTCCC CTCGTGGCC	서열번호 189

[0458]

[0459] [표 1a]

OX40L 폴리펩타이드 및 폴리뉴클레오타이드 서열

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
OX40L (TNFSF4)	종양 괴사 인자 리간드 슈퍼패밀리 구성원 4 아이소폼 1 [호모 사피엔스] NP_003317	MERVQPLEENVGNAARPRFERNKLLLVASVIQGLGLLLCFTYICLHFSA LQVSHRYPRIQSIKVQFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKVQNNSVIINCD GFYLISLKGYFSQEVNISLHYQKDEEPLFQLKKVRSVNSLMVASLTYKD KVYLNVTTDNTSLDDFHVNGGELILIHQNPGEFCVL	서열번호 21 183 aa
OX40L (TNFSF4)	TNFSF4 아이소폼 2 [호모 사피엔스] NP_001284491	MVSHRYPRIQSIKVQFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKVQNNSVIINCDG FYLISLKGYFSQEVNISLHYQKDEEPLFQLKKVRSVNSLMVASLTYKDK VYLNVTTDNTSLDDFHVNGGELILIHQNPGEFCVL	서열번호 2 133 aa
OX40L (TNFSF4)	TNFSF4 [루스 부스팔루스] NP_033478	MEGEGVQPLDENLENGSRPRFKWKKTLRLVVSGIKGAGMLLCFIVVCLQ LSSSPAKDPPIQRLRGAVTRCEDGQLFISSYKNEYQTMEVQNNSVVIKC DGLYIIYLKGSFFQEVKIDLHFREDHNPISIPMLNDGRRIVFTVVASLA FKDKVYLTVNAPDTLCEHLQINDGELIVVQLTPGYCAPEGSYHSTVNQV PL	서열번호 65 198 aa
인간 OX40L	인간 OX40L mRNA (ORF)	AUGGRAAGGGUCCAACCCCUGGAAGAGAAUGUGGGAAAUGCAGCCAGGC CAAGAUUCGAGAGGAACAAGCUAUUGCUGGUGGCCUCUGUAAUUCAGGG ACUGGGGCUGCUCCUGUGCUUCACCUACAUCUGCCUGCACUUCUCUGCU CUUCAGGUAUCACAUCGGUAUCCUCGAAUUCAAAGUAUCAAAGUACAAU UUACCGAAUAUAAGAAGGAGAAAGGUUUCAUCCUCACUUCCCAAAAGGA GGAUGAAAUCAUGAAGGUGCAGAACAACUCAGUCAUCAUCAACUGUGAU GGGUUUUAUCUCAUCUCCCUGAAGGGCUACUUCUCCCAGGAAGUCAACA UUAGCCUUCAUUACCAGAAGGAUGAGGAGCCCCUUCUUCAACUGAAGAA GGUCAGGUCUGUCAACUCCUUGAUGGUGGCCUCUUUGACUUACAAAGAC AAAGUCUACUUGAAUGUGACCACUGACAAUACCUCCCUGGAUGACUUCC AUGUGAAUGGCGGAGAACUGAUUCUUAUCCAUCAAAAUCCUGGUGAAUU CUGUGUCCUU	145
인간 OX40L	인간 OX40L의 전장 mRNA 뉴클레오타이드 서열 (5' UTR, ORF, 3' UTR, miR-122-5p (밑줄) 폴리 A 테일)	5'$^{7Me}G_{ppp}G_{2'OMe}$GGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAA GAGCCACCAUGGAAAGGGUCCAACCCCUGGAAGAGAAUGUGGGAAAUGC AGCCAGGCCAAGAUUCGAGAGGAACAAGCUAUUGCUGGUGGCCUCUGUA AUUCAGGGACUGGGGCUGCUCCUGUGCUUCACCUACAUCUGCCUGCACU UCUCUGCUUCAGGUAUCACAUCGGUAUCCUCGAAUUCAAAGUAUCAAA AGUACAAUUUACCGAAUAUAAGAAGGAGAAAGGUUUCAUCCUCACUCCC CAAAAGGAGGAUGAAAUCAUGAAGGUGCAGAACAACUCAGUCAUCAUCA ACUGUGAUGGGUUUUAUCUCAUCUCCCUGAAGGGCUACUUCUCCCAGGA AGUCAACAUUAGCCUUCAUUACCAGAAGGAUGAGGAGCCCCUUCUUCAA CUGAAGAAGGUCAGGUCUGUCAACUCCUUGAUGGUGGCCUCUUUGACUU ACAAAGACAAAGUCUACUUGAAUGUGACCACUGACAAUACCUCCCUGGA	146

[0460]

알호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		UGACUUCCAUGUGAAUGGCGGAGAACUGAUUCUUAUCCAUCAAAAUCCU GGUGAAUUCUGUGUCCUUUGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGC UUCUUGCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCC GUACCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUC UGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAUCUAG$_{OH}$3′ 여기서: A,C G 및 U = 각각 AMP, CMP, GMP 및 N1-ΨUMP; Me = 메틸; p = 부기 인산염	
OX40L (TNFSF4)	TNFSF4, ORF [호모 사피엔스]	AUGGAAAGGGUCCAACCCCUGGAAGAGAAUGUG GGAAAUGCAGCCAGGCCAAGAUUCGAGAGGAAC AAGCUAUUGCUGGUGGCCUCUGUAAUUCAGGGA CUGGGGCUGCUCCUGUGCUUCACCUACAUCUGC CUGCACUUCUCUGCUCUUCAGGUAUCACAUCGG UAUCCUCGAAUUCAAAGUAUCAAAGUACAAUUU ACCGAAUAUAAGAAGGAGAAAGGUUUCAUCCUC ACUUCCCAAAAGGAGGAUGAAAUCAUGAAGGUG CAGAACAACUCAGUCAUCAUCAACUGUGAUGGG UUUUAUCUCAUCUCCCUGAAGGGCUACUUCUCC CAGGAAGUCAACAUUAGCCUUCAUUACCAGAAG GAUGAGGAGCCCCUCUUCCAACUGAAGAAGGUC AGGUCUGUCAACUCCUUGAUGGUGGCCUCUUG ACUUACAAAGACAAAGUCUACUUGAAUGUGACC ACUGACAAUACCUCCCUGGAUGACUUCCAUGUG AAUGGCGGAGAACUGAUUCUUAUCCAUCAAAAU CCUGGUGAAUUCUGUGUCCUU	서열번호 66 552nts
OX40L (TNFSF4)	TNFSF4, 전사체 변이체 1, mRNA NM_003326	GGCCCUGGGACCUUUGCCUAUUUUCUGAUUGAU AGGCUUUGUUUGUCUUUACCUCCUUCUUUCUG GGGAAAACUUCAGUUUUAUCGCACGUUCCCCUU UUCCAUAUCUUCAUCUUCCCUCUACCCAGAUUG UGAAGAUGGAAAGGGUCCAACCCCUGGAAGAGA AUGUGGGAAAUGCAGCCAGGCCAAGAUUCGAGA GGAACAAGCUAUUGCUGGUGGCCUCUGUAAUUC AGGGACUGGGGCUGCUCCUGUGCUUCACCUACA UCUGCCUGCACUUCUCUGCUCUUCAGGUAUCAC AUCGGUAUCCUCGAAUUCAAAGUAUCAAAGUAC AAUUUACCGAAUAUAAGAAGGAGAAAGGUUUCA UCCUCACUUCCCAAAAGGAGGAUGAAAUCAUGA AGGUGCAGAACAACUCAGUCAUCAUCAACUGUG AUGGGUUUUAUCUCAUCUCCCUGAAGGGCUACU UCUCCCAGGAAGUCAACAUUAGCCUUCAUUACC AGAAGGAUGAGGAGCCCCUCUUCCAACUGAAG AAGGUCAGGUCUGUCAACUCCUUGAUGGUGGC CUCUCUGACUUACAAAGACAAAGUCUACUUGA AUGUGACCACUGACAAUACCUCCCUGGAUGAC UUCCAUGUGAAUGGCGGAGAACUGAUUCUUAU CCAUCAAAAUCCUGGUGAAUUCUGUGUCCUUU GAGGGGCUGAUGGCAAUAUCUAAAACCAGGCA CCAGCAUGAACACCAAGCUGGGGGUGGACAGG GCAUGGAUUCUUCAUUGCAAGUGAAGGAGCCU CCCAGCUCAGCCACGUGGGAUGUGACAAGAAG	서열번호 67 3484 nts

[0461]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		CAGAUCCUGGGCCCUCCCGCCCCCACCCCUCAG GGAUAUUUAAAACUUAUUUUAUAUACCAGUUA AUCUUAUUUAUCCUUAUAUUUUCUAAAUUGCC UAGCCGUCACACCCCAAGAUUGCCUUGAGCCU ACUAGGCACCUUUGUGAGAAAGAAAAAAUAGA UGCCUCUUUCUUCAAGAUGCAUUGUUUCUAUUG GUCAGGCAAUUGUCAUAAUAAACUUAUGUCAU UGAAAACGGUACCUGACUACCAUUUGCUGGAA AUUUGACAUGUGUGUGGCAUUAUCAAAAUGAA GAGGAGCAAGGAGUGAAGGAGUGGGGUUAUGA AUCUGCCAAAGGUGGUAUGAACCAACCCCUGG AAGCCAAAGCGGCCUCUCCAAGGUUAAAUUGA UUGCAGUUUGCAUAUUGCCUAAAUUUAAACUU UCUCAUUUGGUGGGGGUUCAAAAGAAGAAUCA GCUUGUGAAAAAUCAGGACUUGAAGAGAGCCG UCUAAGAAAUACCACGUGCUUUUUUUCUUUAC CAUUUUGCUUUCCCAGCCUCCAAACAUAGUUA AUAGAAAUUUCCCUUCAAAGAACUGUCUGGGG AUGUGAUGCUUUGAAAAAUCUAAUCAGUGACU UAAGAGAGAUUUUCUUGUAUACAGGGAGAGUG AGAUAACUUAUUGUGAAGGGUUAGCUUUACUG UACAGGAUAGCAGGGAACUGGACAUCUCAGGG UAAAAGUCAGUACGGAUUUUAAUAGCCUGGGG AGGAAAACACAUUCUUUGCCACAGACAGGCAA AGCAACACAUGCUCAUCCUCCUGCCUAUGCUG AGAUACGCACUCAGCUCCAUGUCUUGUACACA CAGAAACAUUGCUGGUUUCAAGAAAUGAGGUG AUCCUAUUAUCAAAUUCAAUCUGAUGUCAAAU AGCACUAAGAAGUUAUUGUGCCUUAUGAAAAA UAAUGAUCUCUGUCUAGAAAUACCAUAGACCA UAUAUAGUCUCACAUUGAUAAUUGAAACUAGA AGGGUCUAUAAUCAGCCUAUGCCAGGGCUUCA AUGGAAUAGUAUCCCCUUAUGUUUAGUUGAAA UGUCCCCUUAACUUGAUAUAAUGUGUUAUGCU UAUGGCGUUGUGGACAAUCUGAUUUUUCAUGU CAACUUUCCAGAUGAUUUGUAACUUCUCUGUG CCAAACCUUUUAUAAACAUAAAUUUUUGAGAU AUGUAUUUUAAAAUUGUAGCACAUGUUUCCCU GACAUUUUCAAUAGAGGAUACAACAUCACAGA AUCUUUCUGGAUGAUUCUGUGUUAUCAAGGAA UUGUACUGUGCUACAAUUAUCUCUAGAAUCUC CAGAAAGGUGGAGGGCUGUUCGCCCUUACACU AAAUGGUCUCAGUUGGAUUUUUUUUCCUGUU UUCUAUUUCCUCUUAAGUACACCUUCAACUAU AUUCCCAUCCCUCUAUUUUAAUCUGUUAUGAA GGAAGGUAAAUAAAAAUGCUAAAUAGAAGAAA UUGUAGGUAAGGUAAGAGGAAUCAAGUUCUGA GUGGCUGCCAAGGCACUCACAGAAUCAUAAUC AUGGCUAAAUAUUUAUGGAGGGCCUACUGUGG ACCAGGCACUGGGCUAAAUACUUACAUUUACA AGAAUCAUUCUGAGACAGAUAUUCAAUGAUAU CUGGCUUCACUACUCAGAAGAUUGUGUGUGUG	

[0462]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		UUUGUGUGUGUGUGUGUGUGUGUAUUUCACUU UUUGUUAUUGACCAUGUUCUUGCAAAAUUGCAG UUACUCAGUGAGUGAUAUCCGAAAAAGUAAAC GUUUAUGACUAUAGGUAAUAUUUAAGAAAAUG CAUGGUUCAUUUUUAAGUUUGGAAUUUUUAUC UAUAUUUCUCACAGAUGUGCAGUGCACAUGCA GGCCUAAGUAUAUGUUGUGUGUGUUGUUUGUC UUUGAUGUCAUGGUCCCCUUCUUAGGUGCUC ACUCGCUUUGGGUGCACCUGGCCUGCUCUUCC CAUGUUGGCCUCUGCAACCACACAGGGAUAUU UCUGCUAUGCACCAGCCUCACUCCACCUUCCU UCCAUCAAAAAUAUGUGUGUGUGUCUCAGUCC CUGUAAGUCAUGUCCUUCACAGGGAGAAUUAA CCCUUCGAUAUACAUGGCAGAGUUUUGUGGGA AAAGAAUUGAAUGAAAAGUCAGGAGAUCAGAA UUUUAAAUUUGACUUAGCCACUAACUAGCCAU GUAACCUUGGGAAAGUCAUUUCCCAUUUCUGG GUCUUGCUUUUCUUUCUGUUAAAUGAGAGGAA UGUUAAAUAUCUAACAGUUUAGAAUCUUAUGC UUACAGUGUUAUCUGUGAAUGCACAUAUUAAA UGUCUAUGUUCUUGUUGCUAUGAGUCAAGGAG UGUAACCUUCUCCUUUACUAUGUUGAAUGUAU UUUUUUCUGGACAAGCUUACAUCUUCCUCAGC CAUCUUUGUGAGUCCUUCAAGAGCAGUUAUCA AUUGUUAGUUAGAUAUUUUCUAUUUAGAGAAU GCUUAAGGGAUUCCAAUCCCGAUCCAAAUCAU AAUUUGUUUUAAGUAUACUGGGCAGGUCCCC UAUUUUAAGUCAUAAUUUUGUAUUUAGUGUUU UCCUGGCUCUCAGAGAGUAUUAAUAUUGAUAU UAAUAAUAUAGUUAAUAGUAAUAUUGCUAUUU ACAUGGAAACAAAUAAAAGAUCUCAGAAUUCA CUAAAAAAAAAAA	
OX40L (TNFSF4)	푸스 *푸스풀푸스* Tnfsf4, mRNA NM_009452	AUUGCUUUUUGUCUCCUGUUCUGGGACCUUUA UCUUCUGACCCGCAGGCUUGACUUUGCCCUUA UUGGCUCCUUUGUGGUGAAGAGCAGUCUUCCC CCAGGUUCCCCGCCACAGCUGUAUCUCCUCUG CACCCCGACUGCAGAGAUGGAAGGGGAAGGGG UUCAACCCCUGGAUGAGAAUCUGGAAAACGGA UCAAGGCCAAGAUUCAAGUGGAAGAAGACGCU AAGGCUGGUGGUCUCUGGGAUCAAGGGAGCAG GGAUGCUUCUGUGCUUCAUCUAUGUCUGCCUG CAACUCCUCUUCCUCUCCGGCAAAGGACCCUCC AAUCCAAAGACUCAGAGGAGCAGUUACCAGAU GUGAGGAUGGGCAACUAUUCAUCAGCUCAUAC AAGAAUGAGUAUCAAACUAUGGAGGUGCAGAA CAAUUCGGUUGUCAUCAAGUGCGAUGGGCUUU AUAUCAUCUACCUGAAGGGCUCCUUUUUCCAG GAGGUCAAGAUUGACCUUCAUUUCGGGAGGA UCAUAAUCCCAUCUCUAUUCCAAUGCUGAACG AUGGUCGAAGGAUUGUCUUCACUGUGGUGGCC UCUUUGGCUUUCAAAGAUAAAGUUUACCUGAC UGUAAAUGCUCCUGAUACUCUCUGCGAACACC	서열번호 68 1609 nts

[0463]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		UCCAGAUAAAUGAUGGGGAGCUGAUUGUUGUC CAGCUAACGCCUGGAUACUGUGCUCCUGAAGG AUCUUACCACAGCACUGUGAACCAAGUACCAC UGUGAAUUCCACUCUUGAGGGUGGACGGGACAC AGGUUCUUUCUCGAGAGAGAUGAGUGCAUCCU GCUCAUGAGAUGUGACUGAAUGCAGAGCCUAC CCUACUUCCUCACUCAGGGAUAUUUAAAUCAU GUCUUACAUAACAGUUGACCUCUCAUUCCCAG GAUUGCCUUGAGCCUGCUAAGAGCUGUUCUGG GAAUGAAAAAAAAAAUAAAUGUCUCUUCAAGA CACAUUGCUUCUGUCGGUCAGAAGCUCAUCGU AAUAAACAUCUGCCACUGAAAAUGGCGCUUGA UUGCUAUCUUCUAGAAUUUUGAUGUUGUCAAA AGAAAGCAAAACAUGGAAAGGGUGGUGUCCAC CGGCCAGUAGGAGCUGGAGUGCUCUCUUCAAG GUUAAGGUGAUAGAAGUUUACAUGUUGCCUAA AACUGUCUCUCAUCUCAUGGGGGCUUGGAAA GAAGAUUACCCGUGGAAAGCAGGACUUGAAG AUGACUGUUUAAGCAACAAGGUGCACUCUUUU CCUGGCCCCUGAAUACACAUAAAAGACAACUU CCUUCAAAGAACUACCUAGGGACUAUGAUACC CACCAAAGAACCACGUCAGCGAUGCAAAGAAA ACCAGGAGAGCUUUGUUUAUUUUGCAGAGUAU ACGAGAGAUUUUACCCUGAGGCUAUUUUUAU UAUACAGGAUGAGAGUGAACUGGAUGUCUCAG GAUAAAGGCCAAGAAGGAUUUUUCACAGUCUG AGCAAGACUGUUUUUGUAGGUUCUCUCUCCAA AACUUUUAGGUAAAUUUUUGAUAAUUUUAAAA UUUUUAGUUAUAUUUUUGGACCAUUUUCAAUA GAAGAUUGAAACAUUUCCAGAUGGUUUCAUAU CCCCACAAG	
인간 OX40L	mRNA 서열: 5'-UTR, 3'-UTR, 및 miR-122 결합 부위를 갖는 인간 OX40L	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGA AAUAUAAGAGCCACCAUGGAAAGGGUCCAACC CCUGGAAGAGAAUGUGGGAAAUGCAGCCAGGC CAAGAUUCGAGAGGAACAAGCUAUUGCUGGUG GCCUCUGUAAUUCAGGGACUGGGGCUGCUCCU GUGCUUCACCUACAUCUGCCUGCACUUCUCUG CUCUUCAGGUAUCACAUCGGUAUCCUCGAAUU CAAAGUAUCAAAGUACAAUUUACCGAAUAUAA GAAGGAGAAAGGUUUCAUCCUCACUUCCCAAA AGGAGGAUGAAAUCAUGAAGGUGCAGAACAAC UCAGUCAUCAUCAACUGUGAUGGGUUUUAUCU CAUCUCCCUGAAGGGCUACUUCUCCCAGGAAG UCAACAUUAGCCUUCAUUACCAGAAGGAUGAG GAGCCCCUCUUCCAACUGAAGAAGGUCAGGUC UGUCAACUCCUUGAUGGUGGCCUCUCUGACUU ACAAAGACAAAGUCUACUUGAAUGUGACCACU GACAAUACCUCCCUGGAUGACUUCCAUGUGAA UGGCGGAGAACUGAUUCUUAUCCAUCAAAAUC CUGGUGAAUUCUGUGUCCUUUGAUAAUAGGCU GGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUG GGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGC	서열번호 69

[0464]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		ACCCGUACCCCCAAACACCAUUGUCACACUC CAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGG C	
뮤린 OX40L	5'-UTR, 3'-UTR, 및 miR-122 결합 부위를 갖는 mRNA 서열: 뮤린 OX40L	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAA AUAUAAGAGCCACCAUGGAAGGGGAAGGGGUUC AACCCCUGGAUGAGAAUCUGGAAAACGGAUCAA GGCCAAGAUUCAAGUGGAAGAAGACGCUAAGGC UGGUGGUUCUCUGGGAUCAAGGGAGCAGGGAUGC UUCUGUGCUUCAUCUAUGUCUGCCUGCAACUCU CUUCCUCUCCCGGCAAAGGACCCUCCAAUCCAAA GACUCAGAGGAGCAGUUACCAGAUGUGAGGAUG GGCAACUAUUCAUCAGCUCAUACAAGAAUGAGU AUCAAACUAUGGAGGUGCAGAACAAUUCGGUUG UCAUCAAGUGCGAUGGGCUUUAUAUCAUCUACC UGAAGGGCUCCUUUUUCCAGGAGGUCAAGAUUG ACCUUCAUUUCCGGGAGGAUCAUAAUCCCAUCU CUAUUCCAAUGCUGAACGAUGGUCGAAGGAUUG UCUUCACUGUGGUGGCCUCUUUGGCUUUCAAAG AUAAAGUUUACCUGACUGUAAAUGCUCCUGAUA CUCUUUGCGAACACCUCCAGAUAAAUGAUGGGG AGCUGAUUGUUGUCCAGCUAACGCCUGGAUACU GUGCUCCUGAAGGAUCUUACCACAGCACUGUGA ACCAAGUACCACUGUGAUAAUAGGCUGGAGCCU CGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCC CCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACC CCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUU UGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	서열번호 70
hOX40L miR-122	코돈 최적화된 인간 OX40L 서열	ATGGAAAGGGTCCAACCCCTGGAAGAGAATGTGGGAAATGCAGCCAGGC CAAGATTCGAGAGGAACAAGCTATTGCTGGTGGCCTCTGTAATTCAGGG ACTGGGGCTGCTCCTGTGCTTCACCTACATCTGCCTGCACTTCTCTGCT CTTCAGGTATCACATCGGTATCCTCGAATTCAAAGTATCAAAGTACAAT TTACCGAATATAAGAAGGAGAAAGGTTTCATCCTCACTTCCCAAAAGGA GGATGAAATCATGAAGGTGCAGAACAACTCAGTCATCATCAACTGTGAT GGGTTTTATCTCATCTCCCTGAAGGCTACTTCTCCCAGGAAGTCAACA TTAGCCTTCATTACCAGAAGGATGAGGAGCCCCTCTTCCAACTGAAGAA GGTCAGGTCTGTCAACTCCTTGATGGTGGCCTCTGTGACTTACAAAGAC AAAGTCTACTTGAATGTGACCACTGACAATACCTCCCTGGATGACTTCC ATGTGAATGGCGGAGAACTGATTCTTATCCATCAAAATCCTGGTGAATT CTGTGTCCTT	서열번호 116
mOX40L + miR-122	코돈 최적화된 마우스 OX40L 서열	ATGGAAGGGGAAGGGGTTCAACCCCTGGATGAGAATCTGGAAAACGGAT CAAGGCCAAGATTCAAGTGGAAGAAGACGCTAAGGCTGGTGGTCTCTGG GATCAAGGGAGCAGGGATGCTTCTGTGCTTCATCTATGTCTGCCTGCAA CTCTCTTCCTCTCCGGCAAAGGACCCTCCAATCCAAAGACTCAGAGGAG CAGTTACCAGATGTGAGGATGGGCAACTATTCATCAGCTCATACAAGAA TGAGTATCAAACTATGGAGGTGCAGAACAATTCGGTTGTCATCAAGTGC GATGGGCTTTATATCATCTACCTGAAGGGCTCCTTTTTCCAGGAGGTCA AGATTGACCTTCATTTCCGGGAGGATCATAATCCCATCTCTATTCCAAT GCTGAACGATGGTCGAAGGATTGTCTTCACTGTGGTGGCCTCTTTGGCT TTCAAAGATAAAGTTTACCTGACTGTAAATGCTCCTGATACTCTCTGCG AACACCTCCAGATAAATGATGGGGAGCTGATTGTTGTCCAGCTAACGCC	서열번호 117

[0465]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		TGGATACTGTGCTCCTGAAGGATCTTACCACAGCACTGTGAACCAAGTACCACTG	
OX40L (TNFSF4)	ENSP 281834 에 대한 코돈 최적화된 서열 1	AUGGAGAGAGUGCAGCCCCUGGAGGAGAACGUG GGCAACGCCGCCAGACCCAGAUUCGAGAGAAAC AAGCUGCUGCUGGUGGCCAGCGUGAUCCAGGGC CUGGGCCUGCUGCUGUGCUUCACCUACAUCUGC CUGCACUUCAGCGCCCUGCAGGUGAGCCACAGA UACCCCAGAAUCCAGAGCAUCAAGGUGCAGUUC ACCGAGUACAAGAAGGAGAAGGGCUUCAUCCUG ACCAGCCAGAAGGAGGACGAGAUCAUGAAGGUG CAGAACAACAGCGUGAUCAUCAACUGCGACGGC UUCUACCUGAUCAGCCUGAAGGGCUACUUCAGC CAGGAGGUGAACAUCAGCCUGCACUACCAGAAG GACGAGGAGCCCCUGUUCCAGCUGAAGAAGGUG AGAAGCGUGAACAGCCUGAUGGUGGCCAGCCUG ACCUACAAGGACAAGGUGUACCUGAACGUGACC ACCGACAACACCAGCCUGGACGACUUCCACGUG AACGGCGGCGAGCUGAUCCUGAUCCACCAGAAC CCCGGCGAGUUCUGCGUGCUG	서열번호 121
OX40L (TNFSF4)	ENSP 281834 에 대한 코돈 최적화된 서열 2	AUGGAGCGUGUGCAGCCUCUUGAGGAGAAUGUG GGAAAUGCAGCCCGGCCUCGAUUCGAACGUAAU AAACUCCUGCUCGUGGCCUCCGUGAUCCAGGGU CUCGGUUUAUUGCUGUGUUUUACCUAUAUAUGC UUACACUUUAGUGCAUUACAGGUCUCACACCGG UACCCUCGCAUUCAGUCUAUAAAAGUGCAGUUU ACCGAGUAUAAGAAGGAGAAAGGUUUUAUACUG ACUUCUCAGAAAGAGGACGAGAUCAUGAAGGUG CAGAAUAAUAGCGUCAUUAUCAACUGCGAUGGA UUCUAUCUAAUUUCCCUAAAGGGGUACUUCAGC CAGGAGGUCAAUAUAUCACUGCACUAUCAAAAG GACGAGGAGCCCCUGUUUCAACUGAAGAAAGUG CGAUCAGUUAACUCUCUGAUGGUUGCCUCUCUG ACCUAUAAGGACAAAGUCUACUUGAACGUGACA ACUGACAACACCUCACUGGAUGACUUUCAUGUG AAUGGGGGGGAACUGAUUCUUAUCCAUCAGAAU CCAGGAGAAUUCUGUGUGCUC	서열번호 122
OX40L (TNFSF4)	ENSP 281834 에 대한 코돈 최적화된 서열 3	AUGGAGCGGGUGCAGCCCCUGGAGGAGAAUGUG GGCAAUGCUGCCCGGCCCAGGUUUGAAAGAAAC AAGCUGCUGCUGGUGGCCAGCGUCAUCCAGGGC CUGGGCCUGCUGCUGUGCUUCACCUACAUCUGC CUGCACUUCAGCGCCCUGCAGGUGAGCCACCGC UACCCCGCAUCCAGAGCAUCAAGGUGCAGUUC ACAGAGUACAAGAAGGAGAAGGGCUUCAUCCUG ACCAGCCAGAAGGAGGAUGAGAUCAUGAAGGUG CAGAACAACAGCGUCAUCAUCAACUGUGAUGGC UUCUACCUGAUCAGCCUGAAGGGCUACUUCAGC CAGGAGGUGAACAUCAGCCUGCACUACCAGAAG GAUGAGGAGCCCCUCUUCCAGCUGAAGAAGGUG CGUCUGUGAACAGCCUGAUGGUGGCCAGCCUG ACCUACAAGGACAAGGUGUACCUGAAUGUGACC ACAGACAACACCAGCCUGGAUGACUUCCACGUG AAUGGAGGAGAGCUGAUCCUGAUCCACCAGAAC	서열번호 123

[0466]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		CCUGGAGAGUUCUGUGUGCUG	
OX40L (TNFSF4)	ENSP 281834 에 대한 코돈 최적화된 서열 4	AUGGAGCGGGUGCAGCCCCUGGAGGAGAACGUG GGCAACGCCGCCCGCCCGCGUUUUGAGCGAAAU AAGUUACUGCUUGUUGCAUCUGUGAUACAGGGG UUGGGUUUACUUCUUUGCUUUACAUAUAUUUGU CUCCACUUUAGUGCGCUUCAGGUAUCCCAUCGG UACCCGCGCAUCCAGUCAAUCAAGGUCCAGUUC ACUGAAUAUAAAAAGGAGAAAGGAUUCAUUCUG ACUUCACAAAAAGAGGACGAAAUCAUGAAAGUG CAGAACAAUCUGUAAUUAUAAACUGCGAUGGG UUCUAUCUGAUCAGUCUGAAGGAUAUUUAGC CAGGAAGUAAAUAUUUCACUACAUUAUCAGAAG GACGAAGAACCACUUUUUCAACUGAAGAAAGUC CGGUCCGUGAACUCCCUGAUGGUUGCUAGCCUU ACCUACAAGGAUAAAGUCUAUUUAAACGUCACA ACAGAUAACACUAGCCUCGACGAUUUCCAUGUG AACGGAGGUGAACUGAUAUUGAUCCAUCAAAAC CCCGGCGAGUUCUGCGUUUUA	서열번호 124
OX40L (TNFSF4)	ENSP 281834 에 대한 코돈 최적화된 서열 5	AUGGAGCGGGUCCAGCCCCUCGAGGAGAACGUU GGUAAUGCCGCACGUCCCAGGUUUGAACGCAAC AAGCUGCUGUUGGUGGCCAGCGUCAUUCAGGGG CUGGGUUUGUUGCUGUGCUUCACUUACAUCUGU CUGCAUUUUAGUGCACUCCAGGUGUCCCACCGC UACCCCCGUAUCCAAUCCAUUAAAGUCCAAUUU ACCGAAUACAAAAAAGAGAAGGGUUUCAUUCUU ACCUCCCAGAAGGAGGAUGAAAUUAUGAAGGUG CAGAACAAUUCUGUUAUCAUCAACUGUGACGGA UUCUAUCUGAUUUCACUGAAGGGAUACUUUUCC CAGGAGGUGAACAUCAGUCUGCAUUAUCAGAAG GACGAAGAACCGCUUUUUCAACUGAAGAAGGUU AGGAGUGUGAACUCCUUAAUGGUAGCCAGCCUG ACAUAUAAGGACAAGGUAUAUCUGAACGUCACC ACUGAUAACACCUCUUUAGACGAUUUUCAUGUA AAUGGGGGAGAAUUGAUACUCAUUCACCAGAA UCCGGGUGAGUUUUGUGUUCUG	서열번호 125
OX40L (TNFSF4)	ENSP 356691 에 대한 코돈 최적화된 서열 1	AUGGUGAGCCACAGAUACCCCAGAAUCCAGAGCA UCAAGGUGCAGUUCACCGAGUACAAGAAGGAGAA GGGCUUCAUCCUGACCAGCCAGAAGGAGGACGAG AUCAUGAAGGUGCAGAACAACAGCGUGAUCAUCA ACUGCGACGGCUUCUACCUGAUCAGCCUGAAGGG CUACUUCAGCCAGGAGGUGAACAUCAGCCUGCAC UACCAGAAGGACGAGGAGCCCCUGUUCCAGCUGA AGAAGGUGAGAAGCGUGAACAGCCUGAUGGUGGC CAGCCUGACCUACAAGGACAAGGUGUACCUGAAC GUGACCACCGACAACACCAGCCUGGACGACUUCC ACGUGAACGGCGGCGAGCUGAUCCUGAUCCACCA GAACCCCGGCGAGUUCUGCGUGUG	서열번호 126
OX40L (TNFSF4)	ENSP 356691 에 대한 코돈 최적화된	AUGGUUUCUCACCGUUACCCACGGAUCCAGUCUA UCAAGGUUCAGUUUACCGAGUACAAAAAGGAAAA AGGGUUCAUCCUCACCUCUUCAGAAAGAGGACGAA AUCAUGAAGGUGCAGAAUAACUCUGUAAUCAUUA AUUGCGACGGUUUUUAUCUGAUUUCACUGAAGGG	서열번호 127

[0467]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
	서열 2	CUACUUUAGUCAGGAAGUUAAUAUUAGUUUGCAC UACCAAAAGGACGAGGAGCCUCUCUUCCAACUAA AAAAGGUAAGAUCCGUUAAUUCCCUUAUGGUGGC CUCCUUAACUUAUAAGGACAAGGUGUAUCUGAAU GUGACCACAGAUAACACAUCCCUGGACGACUUUC AUGUAAAUGGCGGCGAGUUAAUUCUGAUACACCA GAACCCUGGCGAGUUCUGCGUGCUG	
OX40L (TNFSF4)	ENSP 356691 에 대한 코돈 최적화된 서열 3	AUGGUGAGCCACCGCUACCCCCGCAUCCAGAGCA UCAAGGUGCAGUUCACAGAGUACAAGAAGGAGAA GGGCUUCAUCCUGACCAGCCAGAAGGAGGAUGAG AUCAUGAAGGUGCAGAACAACAGCGUCAUCAUCA ACUGUGAUGGCUUCUACCUGAUCAGCCUGAAGGG CUACUUCAGCCAGGAGGUGAACAUCAGCCUGCAC UACCAGAAGGAUGAGGAGCCCCUUUUCCAGCUGA AGAAGGUGCGCUUGUGAACAGCCUGAUGGUGGC CAGCCUGACCUACAAGGACAAGGUGUACCUGAAU GUGACCACAGACAACACCAGCCUGGAUGACUUCC ACGUGAAUGGAGGAGAGCUGAUCCUGAUCCACCA GAACCCUGGAGAGUUCUGUGUGCUG	서열번호 128
OX40L (TNFSF4)	ENSP 356691 에 대한 코돈 최적화된 서열 4	AUGGUGAGCCACCGGUACCCCCGGAUCCAGAGCA UCAAGGUGCAGUUCACCGAAUACAAGAAGGAGAA GGGUUUUAUCCUGACGAGCCAGAAGGAAGACGAG AUUAUGAAGGUCCAAAACAACUCAGUCAUCAUAA ACUGCGAUGGAUUUUACCUGAUCUCUCUGAAAGG GUACUUCUCCCAGGAAGUGAAUAUUAGCUUGCAC UAUCAAAAAGAUGAGGAGCCUCUAUUCCAGCUCA AGAAGGUCAGAAGCGUCAAUAGUCUGAUGGUCGC AUCAUUAACCUAUAAAGACAAAGUAUAUCUAAAU GUGACGACAGACAAUACAUCCCUCGAUGAUUUUC ACGUCAACGGAGGCGAACUCAUUCUGAUCCACCA GAAUCCAGGGGAAUUUUGCGUGCUG	서열번호 129
OX40L (TNFSF4)	ENSP 356691 에 대한 코돈 최적화된 서열 5	AUGGUCUCACACCGGUACCCCCGUAUCCAGAGUA UUAAGGUGCAAUUCACGGAGUAUAAAAAAGAAAA GGGAUUCAUUCUGACGUCUCAGAAGGAAGAUGAG AUCAUGAAGGUCCAGAACAAUUCUGUGAUCAUUA AUUGCGAUGGAUUUUAUCUGAUUUCACUUAAAGG AUAUUUUUCCCAGGAGGUUAAUAUCAGUUUGCAC UAUCAGAAAGACGAGGAGCCAUUAUUCCAGCUGA AGAAGGUGAGAUCAGUGAAUAGCCUGAUGGUUGC GUCACUGACGUAUAAAGACAAAGUUUAUCUAAAC GUUACCACUGAUAAUACAUCCCUUGAUGAUUUUC AUGUGAACGGGGGUGAACUGAUCCUUAUACACCA GAACCCCGGAGAGUUCUGUGUGUUG	서열번호 130
OX40L (TNFSF4)	ENSP 439704 에 대한 코돈 최적화된 서열 1	AUGGUGAGCCACAGAUACCCCAGAAUCCAGAGCAU CAAGGUGCAGUUCACCGAGUACAAGAAGGAGAAG GGCUUCAUCCUGACCAGCCAGAAGGAGGACGAGA UCAUGAAGGUGCAGAACAACAGCGUGAUCAUCAA CUGCGACGGCUUCUACCUGAUCAGCCUGAAGGGC UACUUCAGCCAGGAGGUGAACAUCAGCCUGCACU ACCAGAAGGACGAGGAGCCCCUGUUCCAGCUGAA GAAGGUGAGAAGCGUGAACAGCCUGAUGGUGGCC AGCCUGACCUACAAGGACAAGGUGUACCUGAACG	서열번호 131

[0468]

암호화된 폴리펩타이드	설명	서열	서열번호
		UGACCACCGACAACACCAGCCUGGACGACUUCCA CGUGAACGGCGGCGAGCCUGAUCCUGAUCCACCAG AACCCCGGCGAGUUCUGCGUGCUG	
OX40L (TNFSF4)	ENSP 439704 에 대한 코돈 최적화된 서열 2	AUGGUGUCACAGCGGUACCCUCGGAUCCAGUCUA UUAAAGUUCAAUUUACGGAGUACAAGAAAGAAAA AGGCUUUAUCCUUACAAGCCAAAAGGAAGACGAG AUCAUGAAAGUGCAAAACAACAGUGUGAUUAUAA AUUGUGAUGGCUUCUACCUUAUUAGUCUGAAGGG CUACUUUAGUCAGGAAGUCAAUAUUAGCCUACAC UACCAGAAAGACGAGGAGCCCCUCUUUCAACUGA AAAAGGUGCGCUCCGUGAAUUCGUUGAUGGUCGC CUCUCUGACCUACAAAGAUAAGGUGUAUCUUAAC GUUACUACCGACAAUACUAGUCUGGACGACUUCC ACGUCAACGGAGGCGAACUUAUUCUGAUCCACCA GAACCCCGGCGAAUUCUGCGUGCUG	서열번호 132
OX40L (TNFSF4)	ENSP 439704 에 대한 코돈 최적화된 서열 3	AUGGUGAGCCACCGCUACCCCCGCAUCCAGAGCA UCAAGGUGCAGUUCACAGAGUACAAGAAGGAGAA GGGCUUCAUCCUGACCAGCCAGAAGGAGGAUGAG AUCAUGAAGGUGCAGAACAACAGCGUCAUCAUCA ACUGUGAUGGCUUCUACCUGAUCAGCCUGAAGGG CUACUUCAGCCAGGAGGUGAACAUCAGCCUGCAC UACCAGAAGGAUGAGGAGCCCCUCUUUCCAGCUGA AGAAGGUGCGCUCUGUGAACAGCCUGAUGGUGGC CAGCCUGACCUACAAGGACAAGGUGUACCUGAAU GUGACCACAGACAACACCAGCCUGGAUGACUUCC ACGUGAAUGGAGGAGAGCUGAUCCUGAUCCACCA GAACCCUGGAGAGUUCUGUGUGCUG	서열번호 133
OX40L (TNFSF4)	ENSP 439704 에 대한 코돈 최적화된 서열 4	AUGGUGAGCCACCGGUACCCCCGGAUCCAGAGCA UCAAGGUGCAGUUCACAGAGUACAAGAAGGAGAA GGGAUUUAUUCUCACAAGUCAGAAAGAAGAUGAG AUCAUGAAGGUUCAGAACAACUCAGUCAUUAUUA AUUGCGACGGAUUCUAUCUCAUUAGCCUCAAAGG CUAUUUCAGCCAGGAGGUCAAUAUCAGCCUGCAC UACCAGAAGGAUGAGGAACCUCUCUUUCAGCUGA AAAAAGUCCGCUCUGUGAAUUCCCUCAUGGUCGC UUCCCUGACCUACAAGGAUAAAGUUUAUUUGAAC GUUACAACAGAUAAUACAUCGCUGGACGACUUCC AUGUGAAUGGUGGCGAACUAAUUCUAAUACACCA AAAUCCAGGCGAAUUUUGUGUCCUU	서열번호 134
OX40L (TNFSF4)	ENSP 439704 에 대한 코돈 최적화된 서열 5	AUGGUAUCCCAUAGAUACCCACGUAUUCAAAGCA UUAAGGUGCAGUUCACAGAGUACAAAAAGGAGAA GGGUUUCAUACUGACGUCACAGAAGGAGGACGAG AUAAUGAAGGUGCAGAAUAAUAGUGUGAUCAUCA AUUGUGAUGGAUUCUAUUUGAUCAGCCUCAAAGG UUAUUUCUCACAGGAAGUCAACAUUUCCCUGCAC UACCAGAAGGACGAAGAGCCUUUGUUUCAGCUGA AGAAGGUGCGCUCAGUGAACAGUUUGAUGGUAGC CUCCCUAACUUAUAAAGAUAAAGUUUAUCUGAAC GUGACAACCGAUAACACAUCCCUGGACGACUUUC ACGUCAAUGGAGGUGAGUUAAUCCUGAUCCAUCA GAAUCCCGGAGAAUUCUGCGUUCUU	서열번호 135

[0469]

[0470] 본 명세서에 제공된, 특히 표 1 및 표 1a에서의 RNA 서열을 기반으로, 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 상응하는 DNA 서열(예를 들어, 우라실의 티민으로의 전환)을 이해할 것이다. 마찬가지로, 제공된 DNA 서열을 기반으로, 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 상응하는 RNA 서열(예를 들어, 티민의 우라실로의 전환)을 이해할 것이다.

[0471] 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 코돈 최적화된 서열을 포함하는 mRNA(예를 들어, 서열번호 141)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 코돈 최적화된 서열을 포함하는 mRNA(예를 들어, 서열번호 143)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 코돈 최적화된 서열을 포함하는 mRNA(예를 들어, 서열번호 145)를 포함한다.

[0472] 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드는 전장인 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드는 야생형 IL-23 폴리펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에서 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 14개, 또는 적어도 15개의 아미노산이 결여된 인간 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함한다.

[0473] 일부 실시형태에서, 제2 폴리뉴클레오타이드는 전장인 IL-36 감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 폴리뉴클레오타이드는 야생형 IL-36-감마 폴리펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에서 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 14개, 또는 적어도 15개의 아미노산이 결여된 인간 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함한다.

[0474] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 전장인 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 183개 아미노산 길이인 인간 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함한다. 특정 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드는 OX40L 폴리펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에서 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10

개, 적어도 14개, 또는 적어도 15개의 아미노산이 결여될 수 있다.

[0475] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 "구조적으로 변형된" 또는 "화학적으로 변형된"다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "구조적" 변형은 2개 이상의 연결된 뉴클레오사이드가 mRNA 자체를 유의하게 화학적으로 변형시키지 않으면서 폴리뉴클레오타이드에서 삽입, 결실 또는, 복제, 역전 또는 무작위화된 것이다. 화학 결합은 절단되어 구조적 변형을 달성하도록 재형성될 필요가 있을 것이지만, 구조적 변형은 화학적 본성을 갖고, 따라서 화학적 변형이다. 그러나, 구조적 변형은 뉴클레오타이드의 상이한 서열을 초래할 것이다. 예를 들어, mRNA "AUCG"는 "AU-5meC-G"로 화학적으로 변형될 수 있다. 동일한 mRNA는 "AUCG"에서 "AUCCCG"로 구조적으로 변형될 수 있다. 여기서, 다이뉴클레오타이드 "CC"는 삽입되어, 폴리뉴클레오타이드에 구조적 변형을 초래하였다.

[0476] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 동일한 뉴클레오사이드 유형 모두 또는 이의 임의의 것의 균일한 화학적 변형 또는 동일한 뉴클레오사이드 유형 모두 또는 이의 임의의 것에서 동일한 출발 변형의 단지 하향 적정에 의해서 생성된 변형의 집단, 또는 동일하지만 무작위 혼입을 갖는 뉴클레오사이드 유형의 임의의 것 모두의 화학적 변형(예컨대, 여기서 모든 우리딘이 우리딘 유사체, 예를 들어, 슈도우리딘 또는 5-메톡시우리딘에 의해서 대체됨)의 백분율 측정치를 가질 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA)는 전체 폴리뉴클레오타이드 전체에서 동일한 뉴클레오사이드 유형의 2개, 3개, 4개의 균일한 화학적 변형을 가질 수 있다(예를 들어, mRNA)(예컨대 모든 우리딘 및 모든 사이토신 등이 동일한 방식으로 변형됨). 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA)가 화학적으로 및/또는 구조적으로 변형된 경우, mRNA는 "변형된 mRNA"라 지칭될 수 있다. 화학적 변형의 비제한적인 예는 본 명세서 다른 곳에 기술되어 있다.

[0477] 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제2 폴리뉴클레오타이드는 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드는 본 명세서에 개시된 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드 중 임의의 것 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0478] 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드는 슈도우리딘, N1-메틸슈도우리딘, 5-메틸사이토신, 5-메톡시우리딘, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0479] 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드 내의 뉴클레오사이드는 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100%가 화학적으로 변형된다.

[0480] 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드 내의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드는 우리딘, 아데닌, 사이토신, 구아닌, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드 내의 우리딘 뉴클레오사이드는 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100%가 화학적으로 변형된다.

[0481] 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드 내의 아데노신 뉴클레오사이드는 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100%가 화학적으로 변형된다.

[0482] 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드 내의 사이티딘 뉴클레오사이드는 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적

어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100%가 화학적으로 변형된다.

[0483] 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드 내의 구아노신 뉴클레오사이드는 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100%가 화학적으로 변형된다.

[0484] 일부 실시형태에서, 제1 단백질을 암호화하는 mRNA, 제2 단백질을 암호화하는 mRNA, 및 제3 단백질을 암호화하는 mRNA 각각은 오픈 리딩 프레임을 포함한다.

[0485] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드는 **표 1**에 열거된 IL-23 폴리펩타이드 서열에 대해서 적어도 약 50%, 적어도 약 55% 적어도 약 60% 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100%인 아미노산 서열을 포함하는 IL-12p40 소단위를 포함하고, 여기서 아미노산 서열은 IL-23p19 소단위에 결합할 수 있고, IL-23 활성을 갖는 IL-23을 형성할 수 있다.

[0486] 일부 실시형태에서, IL-12p40 소단위는 **표 1**에 열거된 IL-23 폴리펩타이드 암호화 서열과 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열에 의해서 암호화된다.

[0487] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드는 **표 1**에 열거된 IL-23 폴리펩타이드 서열과 적어도 약 50%, 적어도 약 55% 적어도 약 60% 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 IL-23p19 소단위를 포함하고, 여기서 아미노산 서열은 IL-12p40 소단위에 결합할 수 있고, IL-23 활성을 갖는 IL-23을 형성할 수 있다.

[0488] 일부 실시형태에서, IL-23p19 소단위는 **표 1**에 열거된 IL-23 폴리펩타이드 암호화 서열과 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열에 의해서 암호화된다.

[0489] 일부 실시형태에서, IL-23 단백질의 IL-12p40 소단위 및 IL-23p19 소단위는 단일 폴리펩타이드 쇄 또는 2개의 상이한 쇄 상에 존재한다. 일부 실시형태에서, IL-12p40 소단위 및 IL-23p19 소단위는 링커에 의해서 융합된다. 일부 실시형태에서, IL-12p40 소단위는 신호 펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-23p19 소단위는 신호 펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-12p40 소단위는 성숙 IL-12p40이다(즉, 그것은 신호 펩타이드를 포함하지 않는다). 일부 실시형태에서, IL-23p19 소단위는 성숙 IL-23p19이다(즉, 그것은 신호 펩타이드를 포함하지 않는다). 일부 실시형태에서, IL-12p40 소단위는 비-네이티브 단일 펩타이드를 포함한다. 일부 양상에서, IL-23p19 소단위는 비-네이티브 단일 펩타이드를 포함한다.

[0490] 일부 실시형태에서, IL-23은 하기 대안적인 화학식 중 임의의 것에 따른 IL-12p40 소단위 및 IL-23p19 소단위를 포함하는 융합 폴리펩타이드이다:

[0491] [신호 펩타이드 1]-[IL-12p40]-[링커]-[IL-23p19]

[0492] [신호 펩타이드 2]-[IL-23p19]-[링커]-[IL-12p40]

[0493] 식 중, [신호 펩타이드 1]은 IL-12p40 신호 펩타이드 또는 비-네이티브 신호 펩타이드일 수 있고, [신호 펩타이드 2]는 IL-23p19 신호 펩타이드 또는 비-네이티브 신호 펩타이드일 수 있고, [IL-12p40]은 성숙 IL-12p40이고, [IL-23p19]는 성숙 IL-23p29이고, [링커]는 펩타이드 링커이다.

[0494] 일부 실시형태에서, 펩타이드 링커는 (GS) 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, (GS) 링커는 (GnS)m 서열을 포함하고, 식 중, n은 1 내지 20이고, m은 1 내지 100이다. 일부 실시형태에서, (GS) 링커는 서열 GGS, GGGS, GGGGS(서열번호 136), GGGGGS(서열번호 137), GGGGGGS(서열번호 138), GGGGGGGS(서열번호 139) GGSGGGGSGG(서열번호 183), GGSGGGGG(서열번호 184), 또는 GSGSGSGS(서열번호 185)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(EAAAK)_q$(서열번호 163)를 포함할 수 있고, 식 중, q는 1 내지 5의 정수이다. 일 실시형태에서, 링커는 $(EAAAK)_3$, 즉, EAAAKEAAAKEAAAK(서열번호 164)를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커는 예를 들어, $(Gly)_p$를 포함하는 Gly-풍부 링커일 수 있고, 식 중 p는 1 내지 40의 정수이다. 일부 실시형태에서, Gly-풍부 링커는 GGGGG(서열번호 165), GGGGGG(서열번호 166), GGGGGGG(서열번호 167) 또는 GGGGGGGG(서열번호 168)를

포함할 수 있다. 추가로 예시적인 링커는 GGGGSLVPRGSGGGGS(서열번호 169), GSGSGS(서열번호 170), GGGGSLVPRGSGGGG(서열번호 171), GGSGGHMGSGG(서열번호 172), GGSGGSGGSGG(서열번호 173), GGSGG(서열번호 174), GSGSGSGS(서열번호 175), GGGSEGGGSEGGGSEGGG(서열번호 176), AAGAATAA(서열번호 177), GGSSG(서열번호 178), GSGGGTGGGSG(서열번호 179), GSGSGSGSGGSG(서열번호 180), GSGGSGSGGSGGSG(서열번호 181), 및 GSGGSGGSGGSGGS(서열번호 182)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에 기술된 링커는 본 명세서에 기술된 폴리뉴클레오타이드 중 임의의 것에서 사용될 수 있다.

[0495] 일부 실시형태에서, 상기 화학식에 따른 IL-23 폴리펩타이드(즉, IL-12p40 소단위 및 IL-23p19 소단위를 포함하는 IL-23 폴리펩타이드)는 **표 1**에 열거된 IL-23 폴리펩타이드 서열과 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 서열은 적어도 하나의 IL-23 활성(예를 들어, IL-23 수용체에 결합함)을 가질 수 있다.

[0496] 일부 실시형태에서, 상기 화학식에 따른 IL-23 폴리펩타이드(즉, IL-12p40 소단위 및 IL-23p19 소단위를 포함하는 IL-23 폴리펩타이드)는 **표 1**에 열거된 서열과 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열에 의해서 암호화된다.

[0497] 일부 실시형태에서, IL-36-감마 폴리펩타이드는 **표 1**에 열거된 IL-36-감마 폴리펩타이드 서열과 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서, 폴리펩타이드는 IL-36-감마 활성(예를 들어, IL-36 수용체에 결합함)을 가질 수 있다.

[0498] 일부 실시형태에서, IL-36-감마 폴리펩타이드는 **표 1**에 열거된 IL-36-감마 폴리펩타이드 암호화 서열과 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열에 의해서 암호화된다.

[0499] 일부 실시형태에서, IL-18 폴리펩타이드는 **표 1**에 열거된 IL-18 폴리펩타이드 서열과 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서, 폴리펩타이드는 IL-18 활성(예를 들어, IL-18 수용체에 결합함)을 가질 수 있다.

[0500] 일부 실시형태에서, IL-18 폴리펩타이드는 **표 1**에 열거된 IL-18 폴리펩타이드 암호화 서열과 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열에 의해서 암호화된다.

[0501] 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물은 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 제3 폴리뉴클레오타이드는 제3 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화한다.

[0502] 일부 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드는 **표 1a**에 열거된 OX40L 폴리펩타이드 서열과 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서, 폴리펩타이드는 OX40L 활성(예를 들어, OX40L 수용체에 결합함)을 가질 수 있다.

[0503] 일부 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드는 **표 1a**에 열거된 OX40L 폴리펩타이드 암호화 서열과 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열에 의해서 암호화된다.

[0504] 특정 실시형태에서, 조성물은 제4 단백질을 암호화하는 제4 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 제4 폴리뉴클레오타이드는 제4 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 제3 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제4 폴리뉴클레오타이드는 miRNA 결합 부위를 포함하는 핵산 서열을 추가로 포함한다.

[0505] 일부 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 miR-122에 결합한다. 일부 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 miR-122-3p 또는 miR-122-5p에 결합한다. 일부 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 서열번호 24와 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 miRNA 결합 부위는 miR-122(miR-122-3p, 22nt - aacgccauuaucacacuaaaua)에 결합한다. 일부 실시형태에서, miRNA 결합 부위

는 서열번호 26과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 miRNA 결합 부위는 miR-122 (miR-122-5p, 22nt - uggaguguga caaugguguuug)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 제3 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제4 폴리뉴클레오타이드는 2개의 상이한 miRNA 결합 부위 또는 동일한 miRNA 결합 부위를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 제3 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제4 폴리뉴클레오타이드는 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 miRNA 결합 부위를 포함한다.

[0506] 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 제3 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제4 폴리뉴클레오타이드는 5' UTR을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 5' UTR은 **표 3**에 열거된 5' UTR 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 5' UTR은 서열번호 27 또는 서열번호 44와 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서 5' UTR은 서열번호 27 또는 서열번호 44의 핵산 서열로 본질적으로 이루어진다. 5' UTR은 더 큰 작제물 내의 하나의 요소일 수 있고, 예를 들어, 5' 말단 캡, OFR(예를 들어, 서열번호 서열번호 17, 19, 71, 94 및 116), 3'UTR(예를 들어, 서열번호 119 또는 120), 및/또는 폴리A 테일을 추가로 포함함을 이해해야 한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 miRNA 결합 부위는 하나 이상의 가능한 삽입 부위에서 5' UTR 내에 위치될 수 있다.

[0507] 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 제3 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제4 폴리뉴클레오타이드는 3' UTR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 3' UTR은 **표 4A** 또는 **4B** 열거된 3' UTR 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 3' UTR은 서열번호 119 또는 서열번호 120과 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서 3' UTR은 서열번호 119 또는 서열번호 120의 핵산 서열로 본질적으로 이루어진다. 3' UTR은 더 큰 작제물 내의 하나의 요소일 수 있고, 예를 들어, 5' 말단 캡, 5' UTR(예를 들어, 서열번호 27 또는 44), OFR(예를 들어, 서열번호 서열번호 17, 19, 71, 94 및 116) 및/또는 폴리A 테일을 추가로 포함함을 이해해야 한다.

[0508] 일부 실시형태에서, miRNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 3' UTR 내에 삽입된다. 일부 실시형태에서, miRNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 본 발명의 폴리리보뉴클레오타이드, 예를 들어, mRNA 내의 암호 영역의 중단 코돈의 하류에서 3' UTR 내에 삽입되고, 이러한 경우 중단 코돈과 miR 결합 부위(들) 사이에 3' UTR 염기가 존재한다. 일부 실시형태에서, 작제물 내에 중단 코돈의 다수의 카피가 존재하는 경우, miRNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 최종 중단 코돈의 하류에서 삽입된다. 일부 실시형태에서, miRNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 중단 코돈(또는 작제물 내에 다수의 중단 코돈이 존재하는 경우에는 최종 중단 코돈)의 하류에서 약 10, 약 20, 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 또는 약 100개 염기가 삽입된다. 특정 실시형태에서, miRNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 중단 코돈(또는 작제물 내에 다수의 중단 코돈이 존재하는 경우에는 최종 중단 코돈)의 하류에서 삽입되어 중단 코돈과 miR 결합 부위(들) 사이에 79개의 3' UTR 염기가 존재한다.

[0509] 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 제3 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제4 폴리뉴클레오타이드는 miRNA 결합 부위에 융합된 스페이서 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이서 서열은 적어도 약 10개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 15개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 20개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 25개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 30개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 35개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 40개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 45개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 50개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 55 뉴클레오타이드, 적어도 약 60개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 65개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 70개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 75개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 80개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 85개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 90개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 95개의 뉴클레오타이드, 또는 적어도 약 100개의 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0510] 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 제3 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제4 폴리뉴클레오타이드는 5' 말단 캡을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 5' 말단 캡은 캡0, 캡1, ARCA, 이노신, N1-메틸-구아노신, 2'플루오로-구아노신, 7-데아자-구아노신, 8-옥소-구아노신, 2-아미노-구아노신, LNA-구아노신, 2-아지도구아노신, 캡2, 캡4, 5' 메틸G 캡, 또는 이들의 유사체이다. 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클

레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 제3 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제4 폴리뉴클레오타이드는 3' 폴리A 테일을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 제3 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제4 폴리뉴클레오타이드 코돈 최적화된다. 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 제3 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제4 폴리뉴클레오타이드는 *시험관내에서* 전사된다(IVT). 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 제3 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제4 폴리뉴클레오타이드는 키메라이다. 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 제3 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제4 폴리뉴클레오타이드는 환형이다.

[0511] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드 IL-12p40 소단위, IL-23 폴리펩타이드 IL-23p19 소단위, IL-36-감마 폴리펩타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드는 이종 유래 폴리펩타이드에 융합된다.

[0512] 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 5' 말단 캡, 5' UTR, 오픈 리딩 프레임(ORF), 3' UTR, 및 폴리A 테일을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어진다. 일 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 서열번호 27 또는 44, 서열번호 19, 71 또는 141, 및 서열번호 119 또는 120의 핵산 서열을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 서열번호 27 또는 44, 서열번호 17, 94 또는 143, 및 서열번호 119 또는 120의 핵산 서열을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이들로 이루어진다. 추가의 다른 실시형태에서, 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 서열번호 27 또는 44, 서열번호 116 또는 145, 및 서열번호 119 또는 120의 핵산 서열을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나 또는 이들로 이루어진다.

[0513] 특정 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 142와 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서 제1 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 142의 핵산 서열로 본질적으로 이루어진다. 추가의 또 다른 실시형태에서 제1 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 142의 핵산 서열로 이루어진다.

[0514] 특정 실시형태에서, 제2 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 144와 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서 제2 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 144의 핵산 서열로 본질적으로 이루어진다. 추가의 또 다른 실시형태에서 제3 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 144의 핵산 서열로 이루어진다.

[0515] 특정 실시형태에서, 제3 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 146과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서 제3 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 146의 핵산 서열로 본질적으로 이루어진다. 추가의 또 다른 실시형태에서 제2 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 146의 핵산 서열로 이루어진다.

[0516] 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드는 **표 1**에 개시된 IL-23-암호화 서열 중 임의의 것과 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0517] 일부 실시형태에서, 제2 폴리뉴클레오타이드는 **표 1**에 개시된 IL-36-감마-암호화 서열 중 임의의 것과 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0518] 일부 실시형태에서, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-18을 암호화하는 서열과 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 상기 서열은 **표 1**에 개시된 IL-18-암호화 서열을 포함한다.

[0519] 일부 실시형태에서, 제3 폴리뉴클레오타이드는 **표 1a**의 OX40L-암호화 서열 또는 OX40L_miR-122 작제물과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0520] 다른 실시형태에서, 본 개시내용을 위한 조성물은 제4 단백질 또는 제4 단백질을 암호화하는 제4 폴리뉴클레오

타이드를 포함한다. 예를 들어, 제4 폴리뉴클레오타이드는 제4 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함할 수 있다.

[0521] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 데 사용하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 데 사용하기 위한 것이다.

[0522] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되어 암을 치료하고, 조성물의 투여는 암의 증상을 치료 또는 증진시킨다.

[0523] 일부 실시형태에서, 암은 부신피질암, 진행암, 항문암, 재생불량 빈혈, 담관암, 방광암, 골암, 골전이, 뇌종양, 뇌암, 유방암, 소아암, 미지의 1차 기원의 암, 캐슬맨병, 자궁경부암, 결장/직장암, 자궁내막암, 식도암, 유잉 패밀리의 종양, 안암, 담낭암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양, 임신 융모 질환, 호지킨병, 카포시 육종, 신장 세포 암종, 후두 및 하인두암, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수단핵구 백혈병, 간암, 간세포 암종(HCC), 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 폐 카르시노이드 종양, 피부의 림프종, 악성 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 비강 및 부비강암, 비인두암, 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 구강 및 구강인두 암, 골육종, 난소암, 췌장암, 음경암, 뇌하수체 종양, 전립선암, 망막모세포종, 횡분근육종, 타액선암, 성인 연조직 내의 육종, 기저 및 편평 세포 피부암, 흑색종, 소장암, 위암, 고환암, 인후암, 흉선암, 갑상선암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 발덴스트롬 마크로글루불린혈증(Waldenstrom macroglobulinemia), 윌름스 종양, 암 치료에 의해서 유발된 2차 암, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0524] 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 펌프, 패치, 약물 저장소, 짧은 바늘 장치, 단일 바늘 장치, 다중 바늘 장치, 미세-바늘 장치, 제트 주사 장치, 탄도 분말/입자 전달 장치, 카테터, 루멘, 저온탐침, 캐눌라, 미세캐눌라, 또는 열 사용 장치, RF 에너지, 전류 또는 이들의 조합을 포함하는 장치에 의해서 전달되기 위해서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물의 유효량은 약 0.10mg/kg 내지 약 1000mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 인간 대상체에 대한 투여를 위해서 제형화된다.

[0525] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물 및 제형은 암의 치료에서 사용하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 개시된 조성물 및 제형은 암의 치료를 위한 의약의 제조를 위해서 사용된다.

[0526] 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드 조합물(예를 들어, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 제2 폴리뉴클레오타이드 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 제3 폴리뉴클레오타이드)을 개시된 특정 형태로 제한할 의도가 없음이 이해되어야 한다. 이와 관련하여, 본 섹션에서 특정 폴리뉴클레오타이드 및 이의 각각의 암호화된 폴리펩타이드에 관련된 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 IL-23, IL-36-감마, IL-18, 및/또는 OX40L-암호화 폴리뉴클레오타이드와 조합될, 추가적인 폴리뉴클레오타이드 및 이의 각각의 암호화된 폴리펩타이드, 예를 들어, 제3, 제4, 제5 등의 폴리펩타이드에 동등하게 적용 가능하다. 따라서, "제1 폴리뉴클레오타이드" 또는 "제2 폴리뉴클레오타이드"(또는 각각의 암호화된 폴리펩타이드)에 관련된 개시내용은 "제3 폴리뉴클레오타이드" 및 연속적인 폴리뉴클레오타이드 (또는 이의 각각의 암호화된 폴리펩타이드)에 동등하게 적용 가능하다.

[0527] 또한, 제1 또는 제2 폴리뉴클레오타이드에 의해서 암호화된 특정 단백질에 관련된 구체적인 개시내용, 예를 들어, "제2 뉴클레오타이드가 야생형 IL-36-감마 폴리펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에서 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 14개, 또는 적어도 15개의 아미노산이 결여된 인간 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는" 개시내용이 제3 및 연속적인 단백질에 동등하게 적용 가능할 것이다. 따라서, 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 제3 단백질이 예를 들어, OX40L이면, 제3 폴리뉴클레오타이드는 본 개시내용의 제1 또는 제2 폴리펩타이드와 관련하여 상기에 개시된 바와 같이, 야생형 OX40L폴리펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에서 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 14개, 또는 적어도 15개의 아미노산이 결여된 인간 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함할 수 있을 것이라는 것을 이해할 것이다.

[0528] **III.면역 조정 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드의 조합물의 사용 방법**

[0529] 면역-종양학이라고도 공지된 면역요법은 종양이 아닌 숙주 면역계를 표적화하는 요법을 도입함으로써, 암 치료에 대변혁을 일으켰고, 요법은 독특한 이상 반응 프로파일을 갖고, 요법은 다수의 유형의 암을 치유할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "면역요법"은 면역 반응을 유도, 향상 또는 억제함으로써 질환을 치료하는 것을 지칭한다. 면역 반응을 도출하거나 증폭시키기 위해서 설계된 면역요법은 "활성화 면역요법"이라 지칭되는 반면, 면역 반응을 감소 또는 억제하는 면역요법은 "억제 면역요법"이라 지칭된다.

[0530] 폐, 신장, 방광 및 피부의 암은 생존 또는 종양 반응과 관련하여 면역-종양학으로의 치료로부터 실질적인 효능을 유도하는 것이며, 흑색종이 가능하게는 가장 큰 이익을 나타낸다. 면역요법은 종종 면역관문 저해제 항체라 공지된 생물학적 약물의 흥미로운 새로운 부류로의 면역관문 저해제 치료를 특징으로 한다. 표적은 예를 들어, PD-1, PD-L1, 및 CTLA-4를 포함한다.

[0531] PD-1, PD-L1, 또는 CTLA4를 표적화하는 단클론성 항체는 암 세포에 대한 면역 반응을 증가시킬 수 있고, 특정 암을 치료하는 데 있어서 매우 높은 장래성을 보여주었다. 예를 들어, 펨브롤리주맙(케이트루다(Keytruda)(등록상표)) 및 니볼루맙(옵디보(Opdivo)(등록상표))은 PD-1을 표적화하고; 아테졸리주맙 (테센트리크(Tecentriq)(등록상표))는 PD-L1을 표적화하고; 이필리무맙(에르보이(Yervoy)(등록상표))은 CTLA-4에 결합하고, 이것을 저해한다.

[0532] 이러한 약물이 갖는 하나의 문제점은, 이것이 면역계가 신체의 일부 정상 기관을 공격하도록 할 수 있고, 이것은 일부 사람에서 심각하거나 또는 심지어는 생명을 위협하는 부작용으로 이어질 수 있다는 것이다. 이러한 부작용을 감소시키기 위한 하나의 방법은 이들 면역관문 저해제 항체와 조합하여 다른 작용제를 투여하여, 이상적으로는, 의사가 항체의 치료 용량을 낮추는 것을 가능하게 하는 것이다.

[0533] 따라서, 본 개시내용은 상기 **섹션 II**에 개시된 조성물 중 임의의 것을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법(예를 들어, 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 방법)을 제공한다. 특히, 본 개시내용은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 하기를 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법(예를 들어, 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 방법)을 제공한다:

[0534] (i) IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드,

[0535] (ii) IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드, 및/또는

[0536] (iii) OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드.

[0537] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 종양의 크기를 감소시키거나 줄이고/거나 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 줄이는 방법 및/또는 종양 성장을 저해하는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드로부터 선택된다. 특정 일 양상에서, 종양의 크기를 감소시키거나 줄이고/거나 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 줄이는 방법 및/또는 종양 성장을 저해하는 방법은 대상체에게 (i) IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, (ii) IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, (iii) OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리펩타이드, 및/또는 (iv) 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 종양의 크기를 감소시키거나 줄이고/거나 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 줄이는 방법 및/또는 종양 성장을 저해하는 방법은 대상체에게 (i) IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 서열번호 141), (ii) IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 서열번호 143), (iii) OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 145)를 바람직하게는 1:2:1 w/w의 질량비로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 특정 양상에서, 종양의 크기를 감소시키거나 줄이고/거나 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 줄이는 방법 및/또는 종양 성장을 저해하는 방법은 대상체에게 유효량의 추가적인 폴리뉴

클레오타이드, 예를 들어, 제4 또는 제5 단백질을 암호화하는 제4 또는 제5 폴리뉴클레오타이드를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0538] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 제1, 제2, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)를 투여함으로써 항-종양 효과(예를 들어, T 세포 증식을 유도하는 것, 종양에서 T 세포 침윤을 유도하는 것, 기억 T 세포 반응을 유도하는 것, NK 세포의 수를 증가시키는 것 등)를 촉진시키는 방법을 제공한다.

[0539] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 T 세포 활성화를 필요로 하는 대상체에서 T 세포를 활성화시키는 방법, T 세포 증식 유도를 필요로 하는 대상체에서 T 세포 증식을 유도하는 방법, T 세포 침윤 유도를 필요로 하는 대상체의 종양에서 T 세포 침윤을 유도하는 방법 및/또는 기억 T 세포 반응 유도를 필요로 하는 대상체에서 기억 T 세포 반응을 유도하는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 IL-23을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 또는 IL-18을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, OX40L을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 조합물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, T 세포 활성화를 필요로 하는 대상체에서 T 세포를 활성화시키는 방법, T 세포 증식 유도를 필요로 하는 대상체에서 T 세포 증식을 유도하는 방법, T 세포 침윤 유도를 필요로 하는 대상체의 종양에서 T 세포 침윤을 유도하는 방법 및/또는 기억 T 세포 반응 유도를 필요로 하는 대상체에서 기억 T 세포 반응을 유도하는 방법은 대상체에게 (i) IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 서열번호 141), (ii) IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 서열번호 143), (iii) OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 145)를 바람직하게는 1:2:1 w/w의 질량비로 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)의 종양내 투여는 다른 투여 경로에 비해서 항-종양 효과(예를 들어, 종양 중의 T 세포 침윤)의 효능을 증가시킬 수 있다.

[0540] 일 실시형태에서, 대상체에서 활성화된 T 세포는 종양의 크기를 감소시키거나 줄이거나 또는 대상체에서 종양의 성장을 저해한다. T 세포의 활성화는 관련 기술 분야에서의 응용을 사용하여, 예컨대, T 세포 증식을 측정하여; 효소-연결된 면역흡착 검정(ELISA) 또는 효소-연결된 면역스팟 검정(ELISPOT)을 사용하여 사이토카인 생산을 측정하여; 또는 기술, 예컨대, 유세포 분석법을 사용하여 T 세포 활성화(예를 들어, CD69, CD40L, CD137, CD25, CD71, CD26, CD27, CD28, CD30, CD154 및 CD134)와 연관된 세포-표면 마커를 검출하여 측정될 수 있다.

[0541] 일 실시형태에서, 대상체에서 T 세포 증식은 대상체에서 항-종양 면역 반응에 관련된다. 또 다른 양상에서, 대상체에서 T 세포 증식은 종양의 크기를 감소시키거나 줄이거나 또는 대상체에서 종양의 성장을 저해한다. T 세포 증식은 관련 기술 분야에서의 응용을 사용하여, 예컨대, 세포 계수, 생존성 염색, 광학 밀도 검정, 또는 기술, 예컨대, 유세포 분석법을 사용하여 T 세포 활성화(예를 들어, CD69, CD40L, CD137, CD25, CD71, CD26, CD27, CD28, CD30, CD154 및 CD134)와 연관된 세포-표면 마커를 검출하여 측정될 수 있다.

[0542] 일 실시형태에서, 대상체의 종양에서의 T 세포 침윤은 대상체에서 항-종양 면역 반응에 관련된다. 또 다른 양상에서, 대상체의 종양에서의 T 세포 침윤은 종양의 크기를 감소시키거나 줄이거나 또는 대상체에서 종양의 성장을 저해한다. 종양에서의 T 세포 침윤은 관련 기술 분야에서의 응용을 사용하여, 예컨대, 조직 절편화하거나, 세포 마커에 대해서 염색하거나, 종양 부위에서 국지적 사이토카인 생산을 측정하거나, 또는 기술, 예컨대, 유세포 분석법을 사용하여 T 세포-표면 마커를 검출하여 측정될 수 있다.

[0543] 일 실시형태에서, 대상체에서 기억 T 세포 반응은 대상체에서 항-종양 면역 반응에 관련된다. 또 다른 양상에서, 대상체에서 기억 T 세포 반응은 종양의 크기를 감소시키거나 줄이거나 또는 대상체에서 종양의 성장을 저해한다. 기억 T 세포 반응은 관련 기술 분야에서의 응용을 사용하여, 예컨대, 기억 T 세포와 연관된 T 세포 마커를 측정하여, 기억 면역 반응과 관련된 국지적 사이토카인 생산을 측정하여, 또는 기술, 예컨대, 유세포 분석법을 사용하여 기억 T 세포-표면 마커를 검출하여 측정될 수 있다.

[0544] 특정 실시형태에서, 본 방법에 의한 활성화된 T 세포는 $CD4^+$ 세포, $CD8^+$ 세포, $CD62^+$ (L-se레시틴$^+$) 세포, $CD69^+$ 세포, $CD40L^+$ 세포, $CD137^+$ 세포, $CD25^+$ 세포, $CD71^+$ 세포, $CD26^+$ 세포, $CD27^+$ 세포, $CD28^+$ 세포, $CD30^+$ 세포, $CD45^+$ 세포, $CD45RA^+$ 세포, $CD45RO^+$ 세포, $CD11b^+$ 세포, $CD154^+$ 세포, $CD134^+$ 세포, $CXCR3^+$ 세포, $CCR4^+$ 세포, $CCR6^+$ 세포, $CCR7^+$ 세포, $CXCR5^+$ 세포, $Crth2^+$ 세포, 감마 델타 T 세포, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 일부 실시형태에서, 본 방법에 의한 활성화된 T 세포는 Th_1 세포이다. 다른 실시형태에서, 본 방법에 의해서 활성화된 T 세포는 Th_2 세포이다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용에 의해서 활성화된 T 세포는 세포독성 T 세포이다.

[0545] 일부 실시형태에서, 본 방법에 의한 침윤성 T 세포는 $CD4^+$ 세포, $CD8^+$ 세포, $CD62^+$ (L-se레시틴$^+$) 세포, $CD69^+$ 세포, $CD40L^+$ 세포, $CD137^+$ 세포, $CD25^+$ 세포, $CD71^+$ 세포, $CD26^+$ 세포, $CD27^+$ 세포, $CD28^+$ 세포, $CD30^+$ 세포, $CD45^+$ 세포, $CD45RA^+$ 세포, $CD45RO^+$ 세포, $CD11b^+$ 세포, $CD154^+$ 세포, $CD134^+$ 세포, $CXCR3^+$ 세포, $CCR4^+$ 세포, $CCR6^+$ 세포, $CCR7^+$ 세포, $CXCR5^+$ 세포, $Crth2^+$ 세포, 감마 델타 T 세포, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 일부 실시형태에서, 본 방법에 의한 침윤성 T 세포는 Th_1 세포이다. 다른 실시형태에서, 본 방법에 의한 침윤성 T 세포는 Th_2 세포이다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용에 의한 침윤성 T 세포는 세포독성 T 세포이다.

[0546] 일부 실시형태에서, 본 방법에 의해서 유도된 기억 T 세포는 $CD4^+$ 세포, $CD8^+$ 세포, $CD62^+$ (L-se레시틴$^+$) 세포, $CD69^+$ 세포, $CD40L^+$ 세포, $CD137^+$ 세포, $CD25^+$ 세포, $CD71^+$ 세포, $CD26^+$ 세포, $CD27^+$ 세포, $CD28^+$ 세포, $CD30^+$ 세포, $CD45^+$ 세포, $CD45RA^+$ 세포, $CD45RO^+$ 세포, $CD11b^+$ 세포, $CD154^+$ 세포, $CD134^+$ 세포, $CXCR3^+$ 세포, $CCR4^+$ 세포, $CCR6^+$ 세포, $CCR7^+$ 세포, $CXCR5^+$ 세포, $Crth2^+$ 세포, 감마 델타 T 세포, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 일부 실시형태에서, 본 방법에 의한 기억 T 세포는 Th_1 세포이다. 다른 실시형태에서, 본 방법에 의한 기억 T 세포는 Th_2 세포이다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용에 의한 기억 T 세포는 세포독성 T 세포이다.

[0547] 본 개시내용은 자연 킬러(NK) 세포의 수의 증가를 필요로 하는 대상체에서 자연 킬러(NK) 세포의 수를 증가시키는 방법을 추가로 제공하며, 이 방법은 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-23을 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 IL-36-감마 또는 IL-18을 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 자연 킬러(NK) 세포의 수의 증가를 필요로 하는 대상체에서 자연 킬러(NK) 세포의 수의 증가시키는 방법은 대상체에게 (i) IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 서열번호 141), (ii) IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 서열번호 143), (iii) OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 145)를 바람직하게는 1:2:1 w/w의 질량비로 투여하는 단계를 포함한다. 일 양상에서, 대상체에서 NK 세포의 수의 증가는 대상체에서 항-종양 면역 반응에 관련된다. 또 다른 양상에서, 대상체에서 NK 세포의 수의 증가는 종양의 크기를 감소시키거나 줄이거나 또는 대상체에서 종양의 성장을 저해한다. 대상체에서 NK 세포의 수의 증가는 관련 기술분야에서의 응용을 사용하여, 예컨대, NK 세포-표면 마커(예를 들어, CD335/NKp46; CD336/NKp44; CD337/NPp30) 또는 세포내 NK 세포 마커(예를 들어, *퍼포린*; 그랜자임; 그래눌라이신)를 사용하여 측정될 수 있다.

[0548] 특정 실시형태에서, IL-23을 암호화하는 mRNA, IL-36-감마 또는 IL-18을 암호화하는 mRNA을 암호화하는 mRNA, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA로부터 선택된 적어도 2종의 mRNA의 투여는, 적어도 2종의 mRNA가 투여되지 않은 대상체 또는 IL-23을 암호화하는 mRNA 단독, the IL-36-감마를 암호화하는 mRNA 단독, IL-18을 암호화하는 mRNA, 또는 OX40L을 암호화하는 mRNA 단독이 투여된 대상체에 비해서 대상체에서 NK 세포의 총 수를 증가시킨다. 다른 실시형태에서, IL-23을 암호화하는 mRNA, IL-36-감마를 암호화하는 mRNA, IL-18을 암호화하는 mRNA, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA로부터 선택된 적어도 2종의 mRNA의 투여는, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 단독, IL-23을 암호화하는 mRNA 단독, 또는 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA 단독, 또는 IL-18을 암호화하는 mRNA가 형질도입된 수지상 세포가 투여된 대상체에 비해서 대상체에서 NK 세포의 총 수를 증가시킨다. 다른 실시형태에서, IL-23을 암호화하는 mRNA, IL-36-감마를 암호화하는 mRNA, IL-18을 암호화하는 mRNA, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA로부터 선택된 적어도 2종의 mRNA의 투여는, 적어도 2종의 mRNA가 투여되지 않은 대상체 또는 IL-23을 암호화하는 mRNA 단독, the IL-36-감마를 암호화하는 mRNA 단독, IL-18을 암호화하는 mRNA 단독, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 단독이 투여된 대상체의 것에 비해서 종양 미세환경 내에서 대상체에서 NK 세포의 총 수를 증가시킨다. 다른 실시형태에서, IL-23을 암호화하는 mRNA, IL-36-감마를 암호화하는 mRNA, IL-18을 암호화하는 mRNA, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA로부터 선택된 적어도 2종의 mRNA의 투여는, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 단독, IL-23을 암호화하는 mRNA 단독, IL-18을 암호화하는 mRNA 단독, 또는 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA 단독이 형질도입된 수지상 세포가 투여된 대상체의 것에 비해서 종양 미세 환경 내에서 대상체에서 NK 세포의 총 수를 증가시킨다. 다른 실시형태에서, 종양 미세환경 내의 NK 세포의 농도는 증가되지만, 대상체에서 NK 세포의 총 수는 동일하게 유지된다.

[0549] 특정 실시형태에서 본 개시내용의, NK 세포의 수는 대조군(예를 들어, 염수 또는 IL-23, IL-36-감마, 또는

OX40L 발현이 없는 mRNA)에 비해서 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 또는 적어도 약 10배 증가된다. 특정 실시형태에서, NK 세포의 수는 대조군(예를 들어, 염수 또는 IL-23, IL-36-감마, IL-18 또는 OX40L 발현이 없는 mRNA)에 비해서 IL-23을 암호화하는 mRNA, IL-36-감마를 암호화하는 mRNA, IL-18을 암호화하는 mRNA, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA로부터 선택된 적어도 2종의 mRNA에 의해서 적어도 약 2배 증가된다.

[0550] 일 양상에서, 본 명세서에 개시된 조합물의 투여는 (i) 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드 단독(예를 들어, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드)의 투여, (ii) 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드 단독(예를 들어, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드)의 투여, 또는 (iii) 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드 단독(예를 들어, OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드)의 투여보다 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 3배, 적어도 3.5배, 적어도 4배, 적어도 4.5배, 또는 적어도 5배 더 양호하게 종양의 크기를 감소시키거나 줄이거나 또는 종양 성장을 저해한다. 크기의 감소 또는 줄임 또는 종양 성장의 저해는 관련 기술 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 과도한 실험 없이 측정될 수 있다.

[0551] 일부 양상에서, 종양의 크기의 감소 또는 줄임, 또는 종양 성장의 저해는 대조군(예를 들어, PBS로의 치료, 대조군 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드로의 치료, 또는 대조군 단백질로의 치료)보다 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 3배, 적어도 3.5배, 적어도 4배, 적어도 4.5배, 또는 적어도 5배 더 높다.

[0552] 일부 양상에서, 본 명세서에 개시된 방법에 따라서 투여되는 제1 폴리뉴클레오타이드는 제1 단백질(예를 들어, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 단백질)을 암호화하는, RNA, 예를 들어, mRNA를 포함한다. 일부 양상에서, 본 명세서에 개시된 방법에 따라서 투여되는 제2 폴리뉴클레오타이드는 제2 단백질(예를 들어, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 단백질)을 암호화하는, RNA, 예를 들어, mRNA를 포함한다. 일부 양상에서, 본 명세서에 개시된 방법에 따라서 투여되는 제3 폴리뉴클레오타이드는 제3 단백질(예를 들어, OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 단백질)을 암호화하는, RNA, 예를 들어, mRNA를 포함한다.

[0553] 본 명세서에 개시된 방법은, 종양내, 장내, 위장내, 경막외, 경구, 경피, 경막외(경막주위(peridural)), 대뇌내(대뇌 내에), 뇌실내(뇌실 내에), 표피(epicutaneous)(피부 상의 도포), 피내,(피부 자체 내에), 피하(피부 아래), 비내 투여(코를 통해서), 정맥내(정맥 내에), 복강내(복강 내에), 동맥내(동맥 내에), 근육내(근육 내에), 심장내(심장 내에), 골내 주입(골수 내에), 척추강내(척추관 내에), 복강내(복막 내의 주입 또는 주사), 방광내 주입, 유리체내(눈을 통해서), 해면체 내 주사(음경의 기저부 내에), 질내 투여, 자궁내, 양막외 투여, 경피(전신 분포를 위한 무손상 피부를 통한 확산), 점막경유(점막을 통한 확산), 흡입법(코흡입(snorting)), 설하, 입술하, 관장, 점안제(결막 상에), 또는 점이제를 포함하지만 이들로 제한되지 않는, 사용 가능한 임의의 경로에 의해서 본 개시내용의 조성물 중 임의의 것을 투여하는 단계를 포함한다.

[0554] 일부 양상에서, 본 명세서에 개시된 방법은 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드를 피하로, 정맥내로, 근육내로, 관절내로, 활액내로, 흉골내로, 척추강내로, 간내로, 병소내로, 두개내로, 심실내로, 경구로, 흡입 스프레이에 의해서, 국소적으로, 직장내로, 비내로, 협측으로, 질내로 또는 이식된 저장소를 통해서 투여하는 단계를 포함한다.

[0555] 일부 양상에서, 본 명세서에 개시된 방법은 근육내, 피하, 종양내, 또는 피내 전달을 위형 제형으로서 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 근육내, 피하, 종양내, 또는 피내 전달을 위한 제형은 추가적인 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어, 제3, 제4 또는 제5 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드의 종양내 투여는 다른 투여 경로에 비해서 항-종양 효과의 효능을 증가시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 추가적인 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어, 제3, 제4 또는 제5 폴리뉴클레오타이드는 종양내로 투여되는 경우 다른 투여 경로에 비해서 항-종양 효과의 효능을 증가시킨다.

[0556] 본 명세서에 개시된 방법의 일부 양상에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 *생체내* 전달을 위해서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 제3 폴리뉴클레오타이드는 다양한 중량비로 공동 제형화될 수 있는데, 예를 들어, 각각의 폴리뉴클레오타이드는 동등한 양(중량 기준)이거나 또는 폴리뉴클레오타이드 중 임의의 하나는 나머지 폴리뉴클레오타이드의 양(중량 기준)의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50배로 존재한다. 일 실시형태에서, IL-23:IL-36감마:OX40L 폴리뉴클레오타이드는, IL-

23 및 OX40L 폴리뉴클레오타이드는 대략 동일한 양이고, IL-36감마 폴리뉴클레오타이드는 더 많은 중량(질량) 양으로, 예컨대, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 또는 5.0배 더 많은 중량(질량) 양으로 존재하도록 하는 중량(질량)비로 공동 제형화된다. 특정 일 실시형태에서, IL-23:IL-36감마:OX40L 폴리뉴클레오타이드는 1:2:1의 중량(질량)비로 공동 제형화된다. 본 명세서 사용된 것에서, 질량비는 또한 1:1:2의 중량(질량)비로 제형화된 OX40L:IL-23:IL-36감마를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)를 포함하는 조성물을 참고로 지칭될 수 있다.

[0557] 다른 실시형태에서, IL-23:IL-36감마:OX40L 폴리뉴클레오타이드는 1:1:1, 2:1:1, 1:2:1, 1:1:2, 3:1:1, 1:3:1, 1:1:3, 4:1:1, 1:4:1, 1:1:4, 5:1:1, 1:5:1, 1:1:5, 6:1:1, 1:6:1, 1:1:6, 7:1:1, 1:7:1, 1:1:8, 9:1:1, 1:9:1, 1:1:9, 10:1:1, 1:10:1, 1:1:10, 11:1:1, 1:11:1, 1:1:11, 12:1:1, 1:12:1, 1:1:12, 13:1:1, 1:13:1, 1:1:13, 14:1:1, 1:14:1, 1:1:14, 15:1:1, 1:15:1, 1:1:15, 16:1:1, 1:16:1, 1:1:16, 17:1:1, 1:17:1, 1:1:17, 18:1:1, 1:18:1, 1:1:18, 19:1:1, 1:19:1, 1:1:19, 20:1:1, 1:20:1, 1:1:20, 25:1:1, 1:25:1, 1:1:25, 30:1:1, 1:30:1, 1:1:30, 35:1:1, 1:35:1, 1:1:35, 40:1:1, 1:40:1, 1:1:40, 45:1:1, 1:45:1, 1:1:45, 50:1:1, 1:50:1, 또는 1:1:50의 중량(질량)비로 공동 제형화된다. 다른 실시형태에서, 3종의 폴리뉴클레오타이드 각각은 상이한 중량으로 공동 제형 중에 존재할 수 있다. 단지 예의 방식에 의해서, IL-23:IL-36감마:OX40L 폴리뉴클레오타이드는 1:2:3, 1:3:2, 2:1:3, 2:3:1, 3:1:2, 또는 3:2:1의 중량(질량)비; 또는 대안적으로 1:3:5, 1:5:3, 3:5:1, 3:1:5, 5:1:3, 또는 5:3:1의 중량(질량)비; 또는 대안적으로 1:5:10, 1:10:5, 5:1:10, 5:10:1, 10:1:5, 또는 10:5:1의 중량(질량)비로 공동 제형화될 수 있다. 특정 실시형태에서, (i) IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 서열번호 140), (ii) 제2 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제2 단백질(예를 들어, 서열번호 16), 및 (iii) OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 21)는 1:2:1의 중량(질량)비로 제형화된다. 이것이 바람직한 제형이지만, 통상의 기술자는 이 비를 벗어난 3종의 구성성분 중 임의의 하나의 양이 본 명세서에 개시된 방법 중 임의의 것에서 사용하기에 적합한 제형을 또한 제공할 수 있다는 것을 쉽게 인식할 것이다.

[0558] 폴리뉴클레오타이드 공동 제형은 단일 용량으로서 또는 다회 용량으로서 투여될 수 있다. 다양한 중량(질량)비를 갖는 공동 제형, 예를 들어, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 제3 폴리뉴클레오타이드가 1:2:1 w/w로 존재하는 공동 제형 #1 및 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 제3 폴리뉴클레오타이드가 1:1:2 w/w로 존재하는 공동 제형 #2는 각각 한번에 또는 다수의 횟수로 순차적으로, 함께 또는 동시에 투여될 수 있다.

[0559] 일 실시형태에서, (i) IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 서열번호 140), (ii) 제2 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제2 단백질(예를 들어, 서열번호16), 및 (iii) OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 21)의 1:2:1 공동 제형은 단일 용량으로서 또는 다회 용량으로서 투여된다.

[0560] 본 명세서에 개시된 방법의 일부 양상에서, 본 명세서에 개시된 조성물의 투여는 암을 치료한다.

[0561] 본 명세서에 개시된 방법의 특정 양상에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 부신피질암, 진행암, 항문암, 재생불량 빈혈, 담관암, 방광암, 골암, 골전이, 뇌종양, 뇌암, 유방암, 소아암, 미지의 1차 기원의 암, 캐슬맨병, 자궁경부암, 결장/직장암, 자궁내막암, 식도암, 유잉 패밀리의 종양, 안암, 담낭암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양, 임신 융모 질환, 호지킨병, 카포시 육종, 신장 세포 암종, 후두 및 하인두암, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수단핵구 백혈병, 간암, 간세포암종(HCC), 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 폐 카르시노이드 종양, 피부의 림프종, 악성 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 비강 및 부비강암, 비인두암, 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 구강 및 구강인두 암, 골육종, 난소암, 췌장암, 음경암, 뇌하수체 종양, 전립선암, 망막모세포종, 횡분근육종, 타액선암, 성인 연조직 내의 육종, 기저 및 편평 세포 피부암, 흑색종, 소장암, 위암, 고환암, 인후암, 흉선암, 갑상선암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 발덴스트롬 마크로글루불린혈증, 윌름스 종양, 암 치료에 의해서 유발된 2차 암, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위해서 투여된다.

[0562] 본 명세서에 개시된 방법의 일부 양상에서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 펌프, 패치, 약물 저장소, 짧은 바늘 장치, 단일 바늘 장치, 다중 바늘 장치, 미세-바늘 장치, 제트 주사 장치, 탄도 분말/입자 전달 장치, 카테터, 루멘, 저온탐침, 캐눌라, 미세캐눌라, 또는 열 사용 장치, RF 에너지, 전류 또는 이들의 조합을 포함하는 장치에 의해서 전달된다. 본 명세서에 개시된 방법의 다른

양상에서, 추가적인 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어, 제3, 제4 또는 제5 폴리뉴클레오타이드는 또한 펌프, 패치, 약물 저장소, 짧은 바늘 장치, 단일 바늘 장치, 다중 바늘 장치, 미세-바늘 장치, 제트 주사 장치, 탄도 분말/입자 전달 장치, 카테터, 루멘, 저온탐침, 캐눌라, 미세캐눌라, 또는 열 사용 장치, RF 에너지, 전류 또는 이들의 조합을 포함하는 장치에 의한 전달에 의해서 전달된다.

[0563] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법에서 사용되는 본 명세서에 개시된 조성물의 유효량은 약 0.10㎎/㎏ 내지 약 1000㎎/㎏이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

[0564] 본 명세서에 개시된 방법의 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드는 동일한 조성물의 부분이다(예를 들어, 용액은 제1, 제2, 및 제3 폴리뉴클레오타이드 모두를 함유한다). 본 명세서에 개시된 방법의 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드는 상이한 조성물의 부분이다(예를 들어, 각각의 폴리뉴클레오타이드는 상이한 용액 중에 존재할 수 있거나, 또는 이들은 상이한 용액 중에서 조합될 수 있다).

[0565] 본 명세서에 개시된 방법의 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, 및 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드는 동시에 투여된다. 본 명세서에 개시된 방법의 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, 및 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드는 함께 투여된다. 본 명세서에 개시된 방법의 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, 및 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드는 순차적으로 투여된다(즉, 제1 폴리뉴클레오타이드가 먼저 투여되고, 그 다음 제2 폴리뉴클레오타이드가 투여될 수 있거나 또는 그 반대이다).

[0566] 본 명세서에 개시된 방법의 일부 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 및 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 동시에 투여된다. 본 명세서에 개시된 방법의 일부 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 및 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 함께 투여된다. 본 명세서에 개시된 방법의 일부 실시형태에서, OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 및 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 순차적으로 투여된다(즉, OX40L 폴리뉴클레오타이드가 먼저 투여되고, 그 다음 IL-36-감마 폴리뉴클레오타이드 또는 IL-18 폴리뉴클레오타이드가 투여될 수 있거나 또는 그 반대이다).

[0567] 본 명세서에 개시된 방법의 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드는 동시에 투여된다. 본 명세서에 개시된 방법의 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드는 함께 투여된다. 본 명세서에 개시된 방법의 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드는 순차적으로 투여된다(즉, 제1, 제2, 및 제3 폴리뉴클레오타이드는 임의의 투여 순서에 따라서 투여될 수 있다). 특정 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질(예를 들어, 서열번호 141에 의해서 암호화된, 서열번호 140), IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 서열번호 143에 암호화된, 서열번호 16), 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 서열번호 145에 암호화된, 서열번호 21)는 투여 순서에 관계 없이 최종 1:2:1의 중량(질량)비로 투여된다.

[0568] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 치료되는 종양(근위 종양)에 대해서 원위에 위치된 종양을 치료하는 방법(예를 들어, 종양의 크기를 감소시킴)을 제공한다. 일부 실시형태에서, 근위 종양은 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 또는 이들의 조합물로 치료된다. 본 명세서에 개시된 방법은 본 명세서에 개시된 조성물(예를 들어, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA(예를 들어, 서열번호 141), mRNA IL-36-감마 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 143), 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 제3 mRNA(예를 들어, 서열번호 145)을 종양내로 하나 이상의 접근 가능한 종양에 투여함으로써, 예를 들어, 요법의 종양내로의 투여가 안전하지 않거나 또는 비현실적인 위치에서 종양을 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 요법의 근위 종양으로의 투여는 전이를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0569] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 면역관문 저해제(예를 들어, PD-1 또는 PD-L1, 예컨대, 항-PD-L1 항체를 표적화하는 분자)에 반응성이 아니거나 또는 불량하게 반응성인 종양을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 또는 이들의 조합물을 면역관문 저해제(예를 들어, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-PD-1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체)와 함께 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질(예를 들어, 서열번호 140, 서열번호 141에 의해서 암호화됨), IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 서열번호 16, 서열번호 143 에 의해서 암호화됨), 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 서열번호 21, 서열번호 145 에 의해서 암호화됨) 면역관문 저해제(예를 들어, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-PD-1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체)와 함께 투여한다.

[0570] 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "이중물", "이중 요법", "이중 병용 요법", "이중 mRNA 요법" 및 이의 문법적 변형은 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드로부터 선택된 2종의 단백질을 암호화하는 2종의 mRNA가 이를 필요로 하는 환자에게 투여되는 조합물 치료를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 이중 요법은 각각 IL-23 폴리펩타이드 및 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 2종의 mRNA로 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어진다. 이중 요법은 예를 들어, (i) mRNA 둘 모두를 포함하는 단일 조성물로서, 또는 (ii) 각각 하나의 mRNA를 포함하는 것인 별개의 조성물로서 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이중 요법에서의 mRNA는 동시에 투여된다. 다른 실시형태에서, 이중 요법에서의 mRNA는 순차적으로 투여된다.

[0571] 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "삼중물", "삼중 요법", "삼중 병용 요법", "삼중 mRNA 요법" 및 이의 문법적 변형은 상호 교환 가능하게 사용되고, IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 3종의 mRNA가 이를 필요로 하는 환자에게 투여되는 조합물 치료를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 삼중 요법은 각각 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 3종의 mRNA로 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어진다. 삼중 요법은 예를 들어, (i) 3종의 mRNA를 (예를 들어, 1:2:1 w/w IL-23:IL-36감마:OX40L의 최종 중량(질량)비로) 포함하는 단일 조성물로서, 또는 (ii) 각각 1종 또는 2종의 mRNA를 (예를 들어, 1:2:1 w/w IL-23:IL-36감마:OX40L의 최종 중량(질량)비로) 포함하는 것인 별개의 조성물로서 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 삼중 요법에서의 mRNA는 동시에 투여된다. 다른 실시형태에서, 삼중 요법에서의 각각의 mRNA, 또는 이의 조합물은 순차적으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 삼중 요법은 바람직하게는 1:2:1의 중량(질량)비로 제형화되고, 임의의 투여 순서(예를 들어, 순차적으로, 함께 또는 동시에)에 따라서 투여되는 (i) IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 서열번호 141에 의해서 암호화된, 서열번호 140), (ii) 제2 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제2 단백질(예를 들어, 서열번호 143에 의해서 암호화된, 서열번호 16), 및 (iii) OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 145에 의해서 암호화된, 서열번호 145)를 포함하거나 또는 이들로 본질적으로 이루어진다.

[0572] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 치료 방법을 제공하며, 여기서 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)의 조합물을 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 암 환자)에게 투여하는

것은 하기를 초래한다:

[0573] (a) 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마 또는 IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 과립구 수준을 증가시킴;

[0574] (b) 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마 또는 IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 교차-제시 수지상 세포 수준을 증가시킴;

[0575] (c) 역치 수준과 비교할 때 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 비율과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 효과기 대 억제인자 T 세포비를 증가시킴;

[0576] (d) 역치 수준과 비교할 때 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 기억 T 세포 수준을 증가시킴;

[0577] (e) 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마 또는 IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 PDL1 발현 수준을 증가시킴; 또는

[0578] (f) 이들의 조합.

[0579] 본 개시내용은 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 (i) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 인터류킨-23 폴리펩타이드(IL-23)를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 인터류킨-36-감마 폴리펩타이드(IL-36-감마) 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는 (ii) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드 (예를 들어, mRNA, 예를 들어, 서열번호 141, 143 및 145)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드(OX40L)를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 대상체에게 이중물 또는 삼중물을 투여하는 것은 하기를 초래한다:

[0580] (a) 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마 또는 IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 과립구 수준을 증가시킴;

[0581] (b) 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마 또는 IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 교차-제시 수지상 세포 수준을 증가시킴;

[0582] (c) 역치 수준과 비교할 때 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 비율과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 효과기 대 억제인자 T 세포비를 증가시킴;

[0583] (d) 역치 수준과 비교할 때 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 기억 T 세포 수준을 증가시킴;

[0584] (e) 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 PDL1 발현 수준을 증가시킴; 또는

[0585] (f) 이들의 조합.

[0586] 과립구, 교차-제시 수지상 세포(예를 들어, CD103+ 세포), 효과기 T 세포(예를 들어, CD4+ 또는 CD8+ 세포), 억제인자 T 세포(예를 들어, Treg 세포), 효과기 기억 T 세포(예를 들어, CD4+ 또는 CD8+ 세포), CD11b+ 세포,

PD-L1의 발현 등의 수준은 관련 기술 분야에 공지된 임의의 방법에 따라서 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 측정될 수 있다.

[0587] 일부 실시형태에서, 과립구 수준의 증가는(i) CD45+ 세포의 백분율로서의 과립구, 또는 (ii) 종양 mg당 과립구로서 정량된다. 일부 실시형태에서, 교차-제시 수지상 세포는 CD103+ 세포이다. 일부 실시형태에서, 교차-제시 수지상 세포 수준의 증가는 (i) 종양 mg당 교차-제시 수지상 세포, (ii) 종양 드레이닝 림프절(tumor draining lymph node: TdLN) 중의 교차-제시 CD103+ 수지상 세포, 또는 (iii) CD45+ 세포의 백분율로서의 교차-제시 CD103+ 수지상 세포 또는 이들의 임의의 조합물로서 정량된다. 일부 실시형태에서, 효과기 대 억제인자 T 세포비는 CD8:Treg비로서 정량된다. 실시형태에서, 효과기 기억 T 세포는 CD4+ 및/또는 CD8+ 세포이다. 일부 실시형태에서, PD-L1 발현 수준은 (i) 양성 CD11b+ 세포의 수, 또는 (ii) CD11b+ 세포 중의 PD-L1 발현으로서 정량된다.

[0588] 본 개시내용은 또한 과립구 수준을 증가시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 과립구 수준을 증가시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 (i) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는 (ii) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 과립구 수준은 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 측정된다. 일부 실시형태에서, 과립구 수준의 증가는 역치 수준과 비교되는 또는 IL-23을 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드 또는 IL-36-감마 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교되는 (i) CD45+ 세포의 백분율로서의 과립구, 및/또는 (ii) 종양 mg당 과립구로서 측정된다.

[0589] 또한 교차-제시 수지상 세포 수준을 증가시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 교차-제시 수지상 세포 수준을 증가시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 (i) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA, 예를 들어, 서열번호 141, 143 및 145)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는 (ii) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 교차-제시 수지상 세포 수준은 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 측정된다. 일부 실시형태에서, 교차-제시 수지상 세포는 CD103+ 세포이다. 일부 실시형태에서, 교차-제시 CD103+ 수지상 세포 수준의 증가는 역치 수준과 비교되는 또는 IL-23을 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드, 또는 OX40L을 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교되는 (i) 종양 mg당 교차-제시 CD103+ 수지상 세포, (ii) TdLN 중의 교차-제시 CD103+ 수지상 세포, (iii) CD45+ 세포의 백분율로서의 교차-제시 CD103+ 수지상 세포 또는 (iv) 이들의 조합으로서 정량된다.

[0590] 본 개시내용은 또한 효과기 대 억제인자 T 세포비를 증가시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 효과기 대 억제인자 T 세포비를 증가시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 (i) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는 (ii) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA, 서열번호 141, 143 및 145)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 효과기 대 억제인자 T 세포비는 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 측정된다. 일부 실시형태에서, 효과기 T 세포 대 억제인자 T 세포비는 CD8+ 세포와 조절 T 세포(Treg) 간의 비, 즉, CD8:Treg비로서 측정된다.

[0591] 본 개시내용은 또한 효과기 기억 T 세포 수준을 증가시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 효과기 기억 T 세포 수준을 증가시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 (i) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(예

를 들어, mRNA)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는 (ii) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA, 서열번호 141, 143 및 145)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 효과기 기억 T 세포 수준은 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 측정된다. 일부 실시형태에서, 효과기 기억 T 세포는 CD4+ 및/또는 CD8+ 세포이다. 일부 실시형태에서, 효과기 기억 T 세포 수준의 증가는 역치 수준과 비교된 또는 OX40L을 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후 수준과 비교된 종양 내의 효과기 기억 T 세포로서 측정된다.

[0592] 본 개시내용은 또한 PD-L1 양성 세포 수준을 증가시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 PD-L1 양성 세포 수준을 증가시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 (i) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는 (ii) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA, 서열번호 141, 143 및 145)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 PD-L1 양성 세포 수준은 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 측정된다. 일부 실시형태에서, PD-L1 양성 세포는 CD11b+ 세포이다.

[0593] 본 명세서에 개시된 방법의 일부 양상에서, 대상체로부터 얻은 샘플 또는 샘플들은 종양 조직, 종양 침윤물, 혈액, 혈장, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 대조군 샘플은 건강한 대상체 또는 종양을 갖는 대상체로부터 얻은 샘플 또는 샘플들이다.

[0594] 일부 실시형태에서, 역치 수준은 미리 결정된 값 또는 1종 이상의 샘플로부터 얻은 값 또는, 예를 들어, 건강한 개체의 집단 또는 종양을 갖는 대상체의 집단으로부터의 샘플의 풀로부터 얻은 값이다.

[0595] 본 개시내용은 종양 질환을 갖는 대상체를 (i) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); (ii) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA, 서열번호 141, 143 및 145)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물, 또는 (iii) 본 명세서에 개시된 임의의 조성물로 치료할 것인지를 결정하는 방법을 또한 제공하며, 이 방법은

[0596] (i) 이중물 또는 삼중물의 제안된 초기 용량을 투여하는 단계, 및

[0597] (ii) 이중물 또는 삼중물의 초기 용량의 투여 후에 대상체가 역치 수준에 비해서 하기에서 증가를 갖는 것으로 결정되면 대상체를 치료하는 단계를 포함한다:

[0598] (a) 과립구의 수준,

[0599] (b) 교차-제시 수지상 세포의 수준,

[0600] (c) 효과기 대 억제인자 T 세포비,

[0601] (d) 효과기 기억 T 세포의 수준,

[0602] (e) PD-L1 양성 세포의 수준,

[0603] (f) PD-L1 발현, 또는

[0604] (g) 이들의 조합.

[0605] 또한 종양 질환으로 진단된 대상체를 (i) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는

IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); (ii) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA, 서열번호 141, 143 및 145)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물, 또는 (iii) 본 명세서에 개시된 임의의 조성물로 치료하기 위한 후보자로서 선택하는 방법이 제공되며, 이 방법은

[0606] (i) 대상체에게 이중물 또는 삼중물의 초기 용량을 투여하는 단계, 및

[0607] (ii) 이중물 또는 삼중물의 초기 용량의 투여 후에 대상체가 역치 수준에 비해서 하기에서 증가를 갖는 것으로 결정되면 대상체를 치료를 위해서 선택하는 단계를 포함한다:

[0608] (a) 과립구의 수준,

[0609] (b) 교차-제시 수지상 세포의 수준,

[0610] (c) 효과기 대 억제인자 T 세포비,

[0611] (d) 효과기 기억 T 세포의 수준,

[0612] (e) PD-L1 양성 세포의 수준,

[0613] (f) PD-L1 발현, 또는

[0614] (g) 이들의 조합.

[0615] 본 개시내용은 또한 종양의 치료를 필요로 하는 대상체에서 종양을 치료하기 위한 조성물의 효능을 측정하는 방법을 제공하며, 여기서 조성물은 (i) 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는 (ii) 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA, 예를 들어, 서열번호 141, 143 및 145)(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함); 또는 (iii) 본 명세서에 개시된 임의의 조성물을 포함하며; 여기서 이 방법은 대상체로부터 취한 적어도 1종의 샘플에서 (a) 과립구의 수준, (b) 교차-제시 수지상 세포의 수준, (c) 효과기 대 억제인자 T 세포비, (d) 효과기 기억 T 세포의 수준, (e) PD-L1 양성 세포의 수준, (f) PD-L1 발현, 또는 (g) 이들의 조합을 특정하는 단계를 포함하고, 여기서, 역치 수준에 비해서 측정치 중 적어도 하나에서의 증가는 대상체가 이중물 또는 삼중물로의 치료에 반응함을 나타낸다.

[0616] **IV.질환, 장애 및/또는 병태**

[0617] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 예를 들어, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 제3 폴리뉴클레오타이드는 종양의 크기를 감소 또는 줄이거나 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소 또는 줄이거나 종양 성장을 저해하는 데 사용될 수 있다.

[0618] 일부 실시형태에서, 추가적인 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 제4 폴리뉴클레오타이드)는 종양의 크기를 감소 또는 줄이거나 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소 또는 줄이거나 종양 성장을 저해하기 위해서 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 제3 폴리뉴클레오타이드와 조합하여 투여될 수 있다.

[0619] 따라서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 즉, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 제3 폴리뉴클레오타이드는 종양의 크기를

감소 또는 줄이거나 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소 또는 줄이거나 종양 성장을 저해하는 데 사용될 수 있다.

[0620] 일부 실시형태에서, 종양은 질환, 장애, 및/또는 병태와 연관된다. 특정 실시형태에서, 질환, 장애, 및/또는 병태는 암이다. 따라서, 일 양상에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 제3 폴리뉴클레오타이드의 투여는 암을 치료한다.

[0621] 또 다른 양상에서, 추가로 제3 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 제3 폴리뉴클레오타이드(여기서 제3 단백질은 OX40L 폴리펩타이드를 포함함)와 조합하여, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 제2 폴리뉴클레오타이드를 투여하는 것은 암을 치료한다.

[0622] "암"은 신체에서 비정상 세포의 제어되지 않는 성장을 특징으로 하는 다양한 질환의 넓은 군을 지칭한다. 비조절된 세포 분열 및 성장은 이웃 조직을 침입하고, 림프계 또는 혈류를 통해서 신체의 먼 부분까지 또한 전이될 수 있는 악성 종양을 형성한다. "암" 또는 "암 조직"은 다양한 병기의 종양을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 암 또는 종양은 0기여서, 예를 들어, 암 또는 종양은 발달에서 매우 초기이며, 전이되지 않았다. 일부 실시형태에서, 암 또는 종양은 I기여서, 예를 들어, 암 또는 종양은 비교적 작은 크기이고, 근처 조직으로 확산되지 않았고, 전이되지 않았다. 다른 실시형태에서, 암 또는 종양은 II기 또는 III기여서, 예를 들어, 암 또는 종양은 0기 또는 I기보다 더 크고, 그것은 이웃 조직으로 성장되었지만, 잠재적으로 림프절을 제외하고는 전이되지 않았다. 다른 실시형태에서, 암 또는 종양은 IV기여서, 예를 들어, 암 또는 종양은 전이되었다. IV기는 진행암 또는 전이암이라고 또한 지칭될 수 있다.

[0623] 일부 양상에서, 암은 부신피질암, 진행암, 항문암, 재생불량 빈혈, 담관암, 방광암, 골암, 골전이, 뇌종양, 뇌암, 유방암, 소아암, 미지의 1차 기원의 암, 캐슬맨병, 자궁경부암, 결장/직장암, 자궁내막암, 식도암, 유잉 패밀리의 종양, 안암, 담낭암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양, 임신 융모 질환, 호지킨병, 카포시 육종, 신장 세포 암종, 후두 및 하인두암, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수단핵구 백혈병, 간암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 폐 카르시노이드 종양, 피부의 림프종, 악성 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 비강 및 부비강암, 비인두암, 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 구강 및 구강인두 암, 골육종, 난소암, 췌장암, 음경암, 뇌하수체 종양, 전립선암, 망막모세포종, 횡분근육종, 타액선암, 성인 연조직 내의 육종, 기저 및 편평 세포 피부암, 흑색종, 소장암, 위암, 고환암, 인후암, 흉선암, 갑상선암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 발덴스트롬 마크로글루불린혈증, 윌름스 종양 및 암 치료에 의해서 유발된 2차 암을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0624] 일부 양상에서, 종양은 고형 종양이다. "고형 종양"은 육종, 흑색종, 암종, 또는 다른 고형 종양 암을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. "육종"은 초기 결합 조직과 유사한 물질로 구성된 종양을 지칭하고, 일반적으로 미소섬유 또는 균질한 물질에 내포된 밀접하게 패킹된 세포로 구성된다. 육종은 연골육종, 섬유육종, 림프육종, 흑색육종, 점액육종, 골육종, 아베메티 육종(Abemethy's sarcoma), 지방 육종, 지질육종, 치조 연조직 육종, 모세혈관 육종, 포도상 육종, 염색체 육종, 융모막 암종, 태생 육종, 윌름스 종양 육종, 자궁내막 육종, 기질 육종, 유잉 육종, 근막 육종, 섬유아세포 육종, 거대 세포 육종, 과립구 육종, 호지킨 육종, 특발성 다색성 출혈육종, B 세포의 면역아세포 육종, 림프종, T- 세포의 면역아세포 육종, 젠슨 육종(Jensen's sarcoma), 카포시 육종, 쿠퍼(Kupffer) 세포 육종, 혈관육종, 백혈육종, 악성 간엽종 육종, 방골성 육종, 망상구 육종, 라우스 육종, 세로사이스틱(serocystic sarcoma) 육종, 활액 육종, 또는 혈관확장 육종(telangiectaltic sarcoma)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0625] 용어 "흑색종"은 피부 또는 다른 기관의 멜라닌세포계로부터 발생한 종양을 지칭한다. 흑색종은 예를 들어, 사지말단-흑점형 흑색종(acra-lentiginous melanoma), 무멜라닌성 흑색종, 양성 소아 흑색종, 클라우드만 흑색종(Cloudman's melanoma), S91 흑색종, 하딩-파세이 흑색종(Harding-Passey melanoma), 청소년 흑색종, 악성 흑색점 흑색종, 악성 흑색종, 전이성 흑색종, 결절성 흑색종, 조갑하 흑색종, 또는 표피 확산 흑색종을 포함한다.

[0626] 용어 "암종"은 주변 조직에 침윤되고, 전이가 생기는 경향이 있는 상피 세포로 구성된 악성의 새로운 성장을 지칭한다. 예시적인 암종은 예를 들어, 소엽 암종, 방상 암종, 샘낭 암종, 선모낭 암종, 선암종, 부신 피질 암종, 치조 암종, 치조 세포 암종, 기저 세포 암종, 암종 기저세포, 바살로이드(basaloid) 암종, 기저 편평 세포 암종, 기관지폐포 암종, 세기관지 암종, 기관지원성 암종, 대뇌형 암종, 담관세포 암종, 융모막 암종, 콜로이드

암종, 면포 암종, 자궁체부 암종, 소공질 암종, 흉부 갑옷 암종(carcinoma en cuirasse), 피각 암종(carcinoma cutaneum), 원주 암종, 원주 세포 암종, 관 암종, 경성 암종(carcinoma durum), 배아 암종, 뇌질형 암종, 표피형 암종, 선양 상피 암종(carcinoma epitheliale adenoides), 외장성 암종(exophytic carcinoma), 궤양외 암종, 섬유구조 암종, 젤라틴형 암종, 젤라틴 암종, 거대 세포 암종, 거대세포 암종, 선암종, 과립 세포 암종, 모기질 암종, 혈액모양 암종, 간세포 암종, 허틀(Hurthle) 세포 암종, 유리질 암종, 부신형 암종, 영아 배아세포성 암종, 동일계 암종, 표피내 암종, 상피내 암종, 크롬퍼처(Krompecher's) 암종, 쿨치츠키(Kulchitzky)-세포 암종, 대세포 암종, 수정체 암종, 수정체성 암종, 지방종성 암종, 림프상피성 암종, 수질 암종, 수질성 암종, 멜라닌 암종, 연성 암종, 뮤신 암종, 뮤시파룸 암종, 점액세포 암종, 점액표피 암종, 점막층 암종, 점액성 암종, 점액종성 암종, 비인두 암종, 귀리 세포 암종, 골화성 암종, 골형 암종, 유두상 암종, 문맥주위 암종, 침투전(preinvasive) 암종, 가시 세포(prickle cell) 암종, 펄프형(pultaceous) 암종, 신장 세포 암종, 예비 세포 암종, 육종성 암종, 슈나이더(schneiderian) 암종, 경화 암종, 음낭 암종, 반지 세포(signet-ring cell) 암종, 단순 암종(carcinoma simplex), 작은 세포 암종, 감자 모양(solanoid) 암종, 구형 세포(spheroidal cell) 암종, 방추 세포 암종, 해면체모양 암종, 편평 암종, 편평 세포 암종, 현(string) 암종, 모세혈관확장성(telangiectacticum) 암종, 모세혈관확장 암종(carcinoma telangiectodes), 이행 세포 암종, 결절성 암종, 결절 암종, 사마귀모양 암종 및 융모 암종을 포함한다.

[0627] 치료될 수 있는 추가적인 암은, 예를 들어, 백혈병, 호지킨병, 비호지킨병, 림프종, 다발성 골수종, 신경아세포종, 유방암, 난소암, 폐암, 횡분근육종, 원발성 혈소판 증가증, 원발성 거대글로불린혈증, 소세포 폐 종양, 원발성 뇌 종양, 위암, 결장암, 악성 췌장 인슐린종, 악성 카르시노이드, 방광암, 전악성 피부 병변, 고환암, 림프종, 갑상선암, 유두상 갑상선 암, 신경아세포종, 신경내분비암, 식도암, 비뇨생식관암, 악성 고칼슘혈증, 자궁경부 암, 자궁내막 암, 부신 피질 암, 전립선 암, 뮐러리안(Muellerian) 암, 난소암, 복막암, 나팔관암, 또는 자궁 유두상 장액성 암종을 포함한다.

[0628] 본 발명의 방법에 따라서 치료될 수 있는 암 및/또는 종양은직접 종양내 및/또는 국지 투여, 즉, 표적 종양의 영역 내의 투여를 통해서 접근 가능한 것을 포함한다. 예를 들어, 단순한 주사기 주사로의 투여로 접근 가능한 종양이 쉽게 치료될 수 있다. 또한 치료될 수 있는 것은 그 내부의 주사가 일부 영상화 및/또는 안내되는 투여를 필요로 하는 종양, 및/또는 주사가 영상-안내된 피부경유 주사, 또는 카테터/캐눌러를 통해서 부위에 직접 가능하거나 또는 내시경을 통해서 가능한 종양이다.

[0629] 치료될 수 있는 예시적인 암 및/또는 종양은 흑색종, 유방암, 예를 들어, TNBC, 두경부암, 육종, CTLC, NHL, 기저 세포 암종, 비소세포 폐 암종(NSCLC), 간세포 암종(HCC), 신경교종, 위암, 및 췌장암을 포함한다. 특히 치료될 수 있는 것은 흑색종, 유방암, 예를 들어, TNBC, 및 두경부암이다.

[0630] **흑색종**

[0631] 흑색종은 피부암의 가장 공격적인 형태 중 하나이다. 추가로, 발생률이 증가하고 있고, 사용가능한 치료 선택이 거의 없다. 흑색종은 전세계에서 매년 132,000건의 신규 사건(미국에서 매년 76,000건의 신규 사건)의 비율로 검출되며, 미국에서 대략 매년 10,000건의 사망을 차지한다. 환자 중 약 25%가 40세 미만이다. PD-1 저해제(예를 들어, 니볼루맙, 펨브롤리주맙)가 현재 치료 기준이고, 2년에서 37%의 지속적인 반응률, 및 30%의 무진행 생존을 나타낸다. 그러나, 비반응자에 대해서 신속한 진행이 관찰되며(중간 4m), 단지 40%의 전체 생존률이 3년에 관찰되고, 유지에 대한 증거가 없고, 즉, 치료된 환자는 계속 퇴행한다.

[0632] 따라서, 이러한 설정에서 새롭고 보다 효과적인 치료가 명백하게 필요하다. 흑색종은 또한 암에 대한 면역을 이해하기 위한 모델 종양으로서 작용한다. 흑색종 종양-연관된 항원은 식별되고 분류될 제1 암 항원이었고, 추가 연구는 이들 중 다수가 또한 다른 종양 유형에 의해서 발현된다는 것을 보여준다. 또한, 흑색종 퇴행은 이러한 유형의 암에서 면역계의 활발한 역할을 시각적으로 확인해주는 백반증과 연관되어 있고, 원발성 흑색종의 퇴행은 일부 경우에서 또한 관찰되었다. 흑색종에서 면역계의 활성과 관련된 이러한 관찰은, 이러한 종양이 면역요법에 적용될 수 있다는 것을 증명할 수 있는 강한 증거를 제공하였다. 이러한 배경에 대해서, 흑색종은 면역-종양학 연구의 최첨단에 오랫 동안 존재하였고, 면역-종양학에 대한 본 발명자들의 이해를 증가시키고, 면역 요법 반응성 암의 다른 유형에서 치료 선택을 알리기 위해서 모델 종양으로서 계속 사용될 것이다.

[0633] **삼중 음성 유방암**

[0634] 유방암은 상이한 유형의 치료를 필요로 하는 상이한 특징을 나타낸다. 대부분의 유방암은 호르몬 수용체-양성인데, 이는 암 세포가 여성 호르몬 에스트로겐 및/또는 프로게스테론에 대한 노출로부터 성장하도록 자극된다는

것을 의미한다. 다른 유방암은 HER2-양성으로 지칭되는데, 이는 이것이 세포의 복제 및 성장에 관여되는 생물경로인 인간 상피 성장 인자 수용체 2를 과발현한다는 것을 의미한다. HER2-양성 유방암은 유방암의 대략 25%를 차지하며, 수용체를 표적화하여 성장 및 복제를 둔화시키는 작용제로 치료된다. 에스트로겐 또는 프로게스테론에 대한 노출로부터 성장하도록 자극되지 않는 유방암은 HER2-음성이고, 삼중-음성 유방암이라 지칭된다. 삼중-음성 유방암은 다른 유방암보다 더 공격적인 경향이 있고, 다른 유방암과 비교할 때 치료 선택이 더 적다. 유방암은 면역학적으로 침묵성이라고 역사적으로 간주되어 왔지만, 몇몇 전임상 및 임상 연구는 면역요법이 유방암을 갖는 환자에 대해서 임상 결과를 개선시킬 가능성을 갖는다는 것을 시사한다. 종합적으로, 면역요법은 종양 그 자체에 안내되는 종래의 화학요법 치료 및 표적화 치료보다 몇몇 중요한 이점을 갖는다. 먼저, 면역요법은 일반적으로 더 적은 부작용을 초래하는데, 이는 이것이 더 긴 시간 기간 동안 그리고/또는 독성이 추가되지 않고 다른 작용제와 조합하여 투여되는 것을 가능하게 한다. 환자는 또한 면역요법에 대한 내성을 덜 발생시킬 수 있는데, 이는 다수의 암 항원을 동시에 표적화하고, 변화하는 암 세포에 적응하는 면역계의 능력으로 인한 것이다.

[0635] **두경부암**

[0636] 두경부 편평 세포 암종(HNSCC)은 다양한 기전을 통해서 면역 억제 상태를 유도한다. HNSCC를 갖는 환자는 건강한 대조군에 비해서 변경된 림프구 항상성(주로 CD3+, CD4+, 및 CD8+ T 세포의 감소된 수준)을 갖는다. 이러한 불균형은 심지어는 치유 의도(curative intent)를 갖는 치료 2년 후에도 유지된다. 일치하게, 더 많은 수의 종양 침윤성 CD4+ 및 CD8+ 림프구가 HNSCC 환자에서 더 양호한 전체 생존과 연관된다. 추가로, 자연 킬러 세포(NK) 기능이 HNSCC 환자에서 손상된다.

[0637] HNSCC 세포는 면역-감시 및 후속 제거를 탈출하기 위한 특정 전력을 적용한다. 예를 들어, 이것은 면역계와 간접적으로 상호작용하여 면역억제성 미세환경을 유지한다. 본질적으로, HNSCC는, 면역계가 면역 면역관문을 통해서 엄격하게 조절되어 생리학적 상황 하에서 자가면역 또는 면역계 과활성화를 회피한다는 사실을 이용한다.

[0638] **종양-지향되는 면역-요법**

[0639] 면역-종양학 분야를 위한 중요한 목표는, 불리한 부작용을 증가시키지 않으면서 반응률을 개선시키고, 면역요법에 반응하는 종양 적응증의 수를 증가시키는 것이다. 이러한 목표를 위한 한가지 접근법은 종양-지향되는 면역요법을 사용하는 것, 즉, 면역계의 가장 관련된 부분에 대해서 면역 활성화의 초점을 맞추는 것이다. 이는 항-종양 효능을 개선시킬 수 있을 뿐만 아니라 면역 관련된 이상 반응을 감소시킬 수 있다. 종양-지향되는 면역 활성화는 종양에 또는 종양 면적에 직접 면역 조정제를 국지적으로 주사함으로써 달성될 수 있다. 면역관문 저해제 및 공동 자극 수용체를 표적화하는 것에 초점을 맞춘 요법은 국지화된 면역 활성화를 통해서 종양-특이적 T 세포 반응을 생성시킬 수 있다.

[0640] **종양 미세환경의 조정**

[0641] 특정 실시형태에서, 본 발명의 조성물(예를 들어, 이중 또는 삼중 mRNA 조성물)은 종양 미세환경을 조정하는 데 사용될 수 있고/있거나 치료될 대상체에서 종양 미세환경을 기반으로 하는 치료를 위해서 선택될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 염증이 생긴 종양 미세환경을 갖는 종양을 치료하는 데 사용된다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 면역억제성 종양 미세환경을 갖는 종양을 치료하는 데 사용된다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 면역학적으로 척박한 종양 미세환경을 갖는 종양을 치료하는 데 사용된다. 종양이 염증이 생긴 종양 미세환경을 갖는 상황, 즉, 종양 미세환경이 이미 면역 및/또는 염증성 세포의 침윤을 나타내는 상황에서, 이중 mRNA 요법으로의 치료는 삼중 mRNA 요법으로의 치료보다 충분할 수 있다(예를 들어, 실시예 23, 도 45A 내지 B 참고). 예를 들어, 염증이 생긴 종양 미세환경을 갖는 종양의 치료를 위해서, 일 실시형태에서, 종양은 IL-12 패밀리 구성원(예를 들어, IL-23)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 면역 반응 공동 자극 신호(예를 들어, OX40L)를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드로 치료된다.

[0642] **V.병용 요법**

[0643] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 치료 방법은 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드를 투여하는 단계를 포함하고, 1종 이상의 항암제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 치료 방법은 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드

를 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드를 투여하는 단계를 포함하고, 1종 이상의 항암제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0644] 일부 실시형태에서, 1종 이상의 항암제는 mRNA이다. 특정 실시형태에서, 1종 이상의 항암제는 종양 항원을 암호화하는 mRNA이다. 다른 실시형태에서, 1종 이상의 항암제는 종양 항원 또는 종양 항원을 암호화하는 mRNA가 아니다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 항암제는 미국 식품의약국에 의해서 허용되는 작용제이다. 다른 실시형태에서, 1종 이상의 항암제는 미국 식품의약국에 의해서 사전 승인된 작용제이다.

[0645] 일부 양상에서, 본 방법 또는 조성물은 위한 대상체는 1종 이상의 치료 기준 요법으로 치료되었다. 다른 양상에서, 본 방법 또는 조성물은 위한 대상체는 1종 이상의 치료 기준 요법 또는 항암 요법에 대해서 반응성이 아니었다.

[0646] 최근에, 치료 목적을 위한 면역 면역관문 저해제의 도입은 암 치료에 변혁을 일으켰다. 관심이 있는 것은 면역관문 저해제와 다른 공동자극성 또는 저해성 분자의 조합물을 특징으로 하는 요법이다.

[0647] T 세포 조절, 즉, 활성화 또는 저해는 공동 자극성 또는 공동 저해성 신호를 통해서 매개된다. 이러한 상호작용은 리간드/수용체 상호작용에 의해서 발휘된다. T 세포는 무수한 활성화 수용체, 예컨대, OX40, 및 저해성 수용체(즉, 면역 면역관문), 예컨대, 예정된 사멸 수용체 1(PD-1) 또는 세포독성 T 림프구-연관된 단백질 4 (CTLA-4) 둘 모두를 보유한다(Mellman et al. 2011 Nature.;480:480-489). 이러한 면역 면역관문의 활성화는 T 세포 비활성화를 초래하고, 종양 세포에 의해서 이들 경로를 징발하는 것은 이의 성공적인 면역 탈출에 기여한다.

[0648] 면역 면역관문 저해제, 예컨대, 예정된 사멸 수용체 1/예정된 사멸 리간드 1(PD-1/PD-L1)와 PD-L2 간의 상호작용을 표적화하는 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙은, 다양한 악성종양의 치료를 위해서 최근 승인되었고, 현재 흑색종, 두경부 편평 세포 암종(HNSCC)을 비롯한 암에 대한 임상 시험이 진행중이다. 이러한 시험으로부터 입수 가능한 데이터는, 이들 환자 집단에서의 이로운 안전성 및 독성 프로파일과 함께 실질적인 활성을 나타낸다.

[0649] 예를 들어, 면역관문 저해제는 흑색종의 치료를 위한 임상 시험에서 시험되었다. 특히, III상 임상 시험은, 요법, 예컨대, 각각 CTLA4 및 PD-1 면역 면역관문을 표적화하는 이필리무맙 및 펨브롤리주맙이 흑색종을 갖는 환자의 3년 생존을 약 70%로 상승시키고, 전체 생존(5년 초과)을 약 30%로 상승시켰다는 것은 드러내었다.

[0650] 마찬가지로, 면역관문 저해제는 두경부암의 치료를 위한 임상 시험에서 시험되었다. 전임상 연구에서, HNSCC 종양의 45 내지 80%가 예정된 사멸 리간드 1(PD-L1)를 발현한다는 것을 보여주었다(Zandberg et al. (2014) Oral Oncol. 50:627-632). 현재, 단일요법으로서 또는 HNSCC에서의 병용 치료요법에서 면역 면역관문 저해제의 효능 및 안전성을 평가하는 많은 임상 시험이 존재한다. 예를 들어, PD 1, PD-L1, 및 CTLA-4 저해제를 사용한 임상 시험이 HNSCC에서 시험되고 있다. PD-1 항체 펨브롤리주맙이 전이성/재발성(R/M) HNSCC 환자에서 효과적일 수 있다는 데이터가 1b상 키노트-012상 I/II상에서 생성되었다(Cheng. ASCO 2015, 구두 발표). 보다 최근에, 무작위 CheckMate-141 III상 임상 시험의 데이터가 제공되었다(Gillison. AACR 2016, 구두 발표). 이 연구는 백금 난치성 R/M HNSCC 환자에서 2주마다 제공된 단클론성 PD 1 항체 니볼루맙의 효능을 조사하였다. 이 연구는 연구의 니볼루맙 아암의 우월성으로 인해서 초기에 중단되었다.

[0651] 일 양상에서, 대상체는 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 이전에 PD-1 길항제로 이미 치료되었다. 또 다른 양상에서, 대상체는 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 이전에 PD-1에 결합하는 단클론성 항체로 치료되었다. 또 다른 양상에서, 대상체는 본 방법 또는 조성물의 폴리뉴클레오타이드 이전에 항-PD-1 단클론성 항체 요법으로 치료되었다. 다른 양상에서, 항-PD-1 단클론성 항체 요법은 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다. 또 다른 양상에서, 대상체는 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 이전에 PD-L1에 결합하는 단클론성 항체로 치료되었다. 또 다른 양상에서, 대상체는 본 방법 또는 조성물의 폴리뉴클레오타이드 이전에 항-PD-L1 단클론성 항체 요법으로 치료되었다. 다른 양상에서, 항-PD-L1 단클론성 항체 요법은 더발루맙, 아벨루맙, MEDI473, BMS-936559, 아에졸리주맙, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다.

[0652] 일부 양상에서, 대상체는 본 개시내용의 조성물로의 치료 이전에 CTLA-4 길항제로 치료되었다. 또 다른 양상에서, 대상체는 본 개시내용의 조성물 이전에 CTLA-4에 결합하는 단클론성 항체로 치료되었다. 또 다른 양상에서, 대상체는 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 이전에 항-CTLA-4 단클론성 항체로 치료되었다. 다른 양상에서, 항-CTLA-4 항체 요법은 이필리무맙 또는 트레멜리무맙을 포함한다.

[0653] 일부 양상에서, 본 개시내용은 암의 치료 또는 면역요법을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법 및/또는 면역요법의 방법에 관한 것이며, 이 방법은 대상체에게(예를 들어, 종양내로, 복강내로, 또는 정맥내로) 각각 IL-23 폴리펩타이드, 또는 IL-36감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는

제1, 제2, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA)를 PD-1 길항제, 예를 들어, PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어, 항-PD-1 단클론성 항체와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다.

[0654] 일 실시형태에서, 본 개시내용에 유용한 항-PD-1 항체(또는 이의 항원-결합 부분)는 펨브롤리주맙이다. 펨브롤리주맙("케이트루다(등록상표)", 람브롤리주맙, 및 MK-3475이라고도 공지됨)은 인간 세포 표면 수용체 PD-1(예정된 사멸-1 또는 예정된 세포사-1)에 대해서 지향된 인간화된 단클론성 IgG4 항체이다. 펨브롤리주맙은 예를 들어, 미국 특허 제8,900,587호에 기술되어 있고; 예를 들어, http://www.cancer.gov/약물dictionary?cdrid=695789(마지막 접근: 2014년 12월 14일)를 참고하기 바란다. 펨브롤리주맙은 재발성 또는 불치성 흑색종 및 진행형 NSCLC의 치료를 위해서 FDA에 의해서 승인되었다.

[0655] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용에 유용한 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙("옵디보(등록상표)"라고도 공지됨; 이전에는 5C4, BMS-936558, MDX-1106, 또는 ONO-4538이라 지정됨)은 PD-1 리간드(PD-L1 및 PD-L2)와의 상호작용을 선택적으로 예방함으로써, 항종양 T-세포 기능의 하향조절을 차단하는 완전 인간 IgG4(S228P) PD-1 면역 면역관문 저해제 항체이다(미국 특허 제8,008,449호; Wang *et al.*, 2014 *Cancer Immunol Res.* 2(9):846-56). 니볼루맙은 신장 세포 암종(신장 선암, 또는 부신종), 흑색종, 및 비소세포 폐암(NSCLC)을 비롯한 다양한 진행성 고형 종양에서 활성인 것으로 밝혀져 있다(Topalian et al., 2012a; Topalian et al., 2014; Drake et al., 2013; 국제 특허 제WO 2013/173223호).

[0656] 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 MEDI0680(이전 AMP-514)이고, 이것은 PD-1 수용체에 대한 단클론성 항체이다. MEDI0680은 예를 들어, 미국 특허 제8,609,089B2호 또는 http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=756047(마지막 접근: 2014년 12월 14일)에 기술되어 있다.

[0657] 특정 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 BGB-A317이고, 이것은 인간화된 단클론성 항체이다. BGB-A317은 미국 특허 공개 제2015/0079109호에 기술되어 있다.

[0658] 특정 실시형태에서, PD-1 길항제는 AMP-224이고, 이것은 B7-DC Fc 융합 단백질이다. AMP-224는 미국 특허 공개 제2013/0017199호 in http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?cdrid=700595(마지막 접근 2015년 7월 8일)에 논의되어 있다.

[0659] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 암의 치료 또는 면역요법을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법 및/또는 면역요법의 방법을 포함하며, 이 방법은 대상체에게(예를 들어, 종양내로, 복강내로, 또는 정맥내로) 각각 IL-23 폴리펩타이드, 또는 IL-36감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 제1, 제2, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA)를 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 예를 들어, 항-PD-1 단클론성 항체와 함께 투여하는 단계를 포함하며, 예를 들어, 항-PD-1 단클론성 항체는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다.

[0660] 일부 양상에서, 본 개시내용은 암의 치료 또는 면역요법을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법 및/또는 면역요법의 방법에 관한 것이며, 이 방법은 대상체에게(예를 들어, 종양내로, 복강내로, 또는 정맥내로) 각각 IL-23 폴리펩타이드, 또는 IL-36감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 제1, 제2, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA)를 PD-L1 길항제, 예를 들어, PD-L1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어, 항-PD-L1 단클론성 항체와 조합하여 투여하는 단계를 포함하며, 예를 들어, 항-PD-L1 단클론성 항체는 더발루맙, 아벨루맙, MEDI473, BMS-936559, 아테졸리주맙, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다.

[0661] 특정 실시형태에서, 본 개시내용에 유용한 항-PD-L1 항체는 MSB0010718C(아벨루맙라고도 불림; 미국 특허 제US 2014/0341917호 참고) 또는 BMS-936559(이전 12A4 또는 MDX-1105)이다(예를 들어, 미국 특허 제7,943,743호; 국제 특허 제WO 2013/173223호 참고). 다른 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 MPDL3280A(RG7446 라고도 공지됨)(예를 들어, 문헌[Herbst et al. (2013) *J Clin Oncol* 31(suppl):3000. Abstract]; 미국 특허 제8,217,149호 참고), MEDI4736(더발루맙이라고도 불림; Khleif (2013) In: Proceedings from the European Cancer Congress 2013; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands)이다.

[0662] 일부 양상에서, 본 개시내용은 암의 치료 또는 면역요법을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법 및/또는 면역요법의 방법에 관한 것이며, 이 방법은 대상체에게(예를 들어, 종양내로, 복강내로, 또는 정맥내로) 각각 IL-23 폴리펩타이드, 또는 IL-36감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는

제1, 제2, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA)를 CTLA-4 길항제, 예를 들어, CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 예를 들어, 항-CTLA-4 단클론성 항체와 조합하여 투여하는 단계를 포함하며, 예를 들어, 항-CTLA-4 단클론성 항체는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다.

[0663] 예시적인 임상 항-CTLA-4 항체는 미국 특허 제6,984,720호에 개시된 바와 같은 인간 mAb 10D1(현재 이필리무맙이라 공지되며, YERVOY(등록상표)로 판매됨)이다. 본 방법에 유용한 또 다른 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙(CP-675,206이라고도 공지됨)이다. 트레멜리무맙은 인간 IgG2 단클론성 항-CTLA-4 항체이다. 트레멜리무맙은 국제 특허 제WO/2012/122444호, 미국 특허 공개 제2012/263677제 또는 WO 공개 제2007/113648 A2호에 기술되어 있다.

[0664] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36 감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리펩타이드는 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분, PD-1 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분, PD-L1 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 이를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물와 조합하여 투여된다.

[0665] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36 감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리펩타이드는 PD-1 또는 PD-L1 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분 또는 이를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드와 조합하여 투여된다.

[0666] 또 다른 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36 감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리펩타이드는 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분 또는 이를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드와 조합하여 투여된다.

[0667] 추가의 또 다른 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36 감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리펩타이드는 PD-1 또는 PD-L1 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분 및 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분(또는 이의 폴리뉴클레오타이드)과 조합하여 투여된다.

[0668] **VI. 면역 조정 폴리펩타이드를 암호화하는 서열-최적화된 폴리뉴클레오타이드 서열**

[0669] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드, 예를 들어, IL-23(IL-23의 적어도 하나의 소단위 또는 IL-23의 두 소단위 모두를 포함하는 융합 단백질), IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L을 암호화하는 서열-최적화된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 오픈 리딩 프레임(ORF)을 포함하며, 여기서 ORF는 서열 최적화되었다(예를 들어, 서열번호 141). 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 오픈 리딩 프레임(ORF)을 포함하며, 여기서 ORF는 서열 최적화되었다(예를 들어, 서열번호 143). 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 오픈 리딩 프레임(ORF)을 포함하며, 여기서 ORF는 서열 최적화되었다(예를 들어, 서열번호 145).

[0670] 일부 실시형태에서, 서열 최적화된 IL-23, IL-36-감마 또는 IL-18 폴리펩타이드 및/또는 OX40L 서열, 이의 단편, 및 변이체는 본 명세서에 개시된 방법을 실시하기 위해서 사용된다. 일부 실시형태에서, 서열 최적화된 IL-23, IL-36-감마 또는 IL-18 폴리펩타이드 및/또는 OX40L 단편 및 이의 변이체는 이들 각각의 야생형 서열(**표 1** 및 **1A**에 나타냄)과 조합되거나 이에 대한 대안이다.

[0671] 본 명세서에 개시된 서열-최적화된 뉴클레오타이드 서열은 상응하는 야생형 뉴클레오타이드산 서열 및 다른 공지된 서열-최적화된 뉴클레오타이드 서열과 구별되고, 예를 들어, 이들 서열-최적화된 핵산은 독특한 조성 특징을 갖는다.

[0672] 일부 실시형태에서, 서열-최적화된 뉴클레오타이드 서열(예를 들어, IL-23, IL-36-감마 또는 IL-18 폴리펩타이드 및/또는 OX40L 폴리펩타이드, 이의 기능성 단편, 또는 변이체를 암호화함) 내의 우라실 또는 티민 핵염기의

백분율은 기준 야생형 뉴클레오타이드 서열 내의 우라실 또는 티민 핵염기의 백분율에 대해서 변형된다(예를 들어, 감소된다). 이러한 서열은 우라실-변형된 또는 티민-변형된 서열이라 지칭된다. 뉴클레오타이드 서열 내의 우라실 또는 티민 함량의 백분율은 서열 내의 우라실 또는 티민의 수를 뉴클레오타이드의 총수로 나누고 100을 곱함으로써 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 서열-최적화된 뉴클레오타이드 서열은 기준 야생형 서열 내의 우라실 또는 티민의 함량보다 더 낮은 우라실 또는 티민 함량을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 서열-최적화된 뉴클레오타이드 서열 내의 우라실 또는 티민 함량은 기준 야생형 서열 내의 우라실 또는 티민 함량보다 더 높고, 기준 야생형 서열과 비교하는 경우 이로운 효과, 예를 들어, 증가된 발현 및/또는 신호전달 반응을 여전히 보유한다.

[0673] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 최적화된 서열은 서열 내에 독특한 범위의 우라실 또는 티민(DNA인 경우)을 함유한다. 최적화된 서열의 우라실 또는 티민 함량은 다양한 방식으로 표현될 수 있는데, 예를 들어, 이론적 최소값에 대한($\%U_{TM}$ 또는 $\%T_{TM}$), 야생형에 대한($\%U_{WT}$ 또는 $\%T_{WT}$), 및 총 뉴클레오타이드 함량에 대한($\%U_{TL}$ 또는 $\%T_{TL}$) 최적화된 서열의 우라실 또는 티민 함량으로 표현될 수 있다. DNA의 경우, 티민이 우라실 대신에 존재하고, U가 존재하는 곳이 T로 치환될 것이라는 것이 인지된다. 따라서, 예를 들어, RNA에 대해서 $\%U_{TM}$, $\%U_{WT}$, 또는 $\%U_{TL}$에 관련된 모든 본 개시내용은 DNA에 대해서 $\%T_{TM}$, $\%T_{WT}$, 또는 $\%T_{TL}$에 동등하게 적용될 수 있다.

[0674] 우라실 또는 티민 이론적 최소치에 대한 우라실- 또는 티민-함량은 서열-최적화된 뉴클레오타이드 서열 내의 우라실 또는 티민의 수를 가상 뉴클레오타이드 서열(가상 서열 내의 모든 코돈은 가장 낮은 가능한 우라실 또는 티민 함량을 갖는 동의 코돈으로 대체됨) 내의 우라실 또는 티민의 수로 나누고, 100을 곱함으로써 결정된 파라미터를 지칭한다. 이 파라미터는 본 명세서에서 $\%U_{TM}$ 또는 $\%T_{TM}$이라 약칭된다.

[0675] 본 개시내용의 IL-23, IL-36-감마 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 우라실- 또는 티민-변형된 서열은 또한 상응하는 야생형 핵산 서열 내의 우라실 또는 티민 함량에 대한 이의 우라실 또는 티민 함량($\%U_{WT}$ 또는 $\%T_{WT}$)에 따라서 기술될 수 있다. 구 "야생형 핵산 서열 내의 우라실 또는 티민 함량에 대한 우라실 또는 티민 함량"은 서열-최적화된 핵산 내의 우라실 또는 티민의 수를 상응하는 야생형 핵산 서열 내의 우라실 또는 티민의 총 수로 나누고, 100을 곱함으로써 결정된 파라미터를 지칭한다. 이 파라미터는 본 명세서에서 $\%U_{WT}$ 또는 $\%T_{WT}$라 약칭된다.

[0676] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 우라실-변형된 서열은 상응하는 야생형 핵산 서열에 대해서 연속 우라실의 감소된 수를 갖는다. 예를 들어, 2개의 연속 류신은 4개의 우라실 클러스터를 포함하는 서열 CUUUUG에 의해서 암호화될 수 있다. 이러한 하위서열은 우라실 클러스터를 제거한 예를 들어, CUGCUC로 치환될 수 있다. 페닐알라닌은 UUC 또는 UUU에 의해서 암호화될 수 있다. 따라서, UUU에 의해서 암호화된 페닐알라닌이 UUC에 의해서 대체되더라도, 동의 코돈은 여전히 우라실쌍(UU)을 함유한다. 따라서, 서열 내의 페닐알라닌의 수는 암호화된 폴리펩타이드 내의 페닐알리닌의 수를 변경시키지 않으면서 제거될 수 없는 우라실쌍(UU)의 최소 수를 확립한다.

[0677] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 우라실-변형된 서열은 야생형 핵산 서열에 대해서 우라실 삼중쌍(UUU)의 감소된 수를 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 우라실-변형된 서열은 야생형 핵산 서열 내의 우라실쌍(UU)의 수에 대해서 우라실쌍(UU)의 감소된 수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 우라실-변형된 서열은 야생형 핵산 서열 내의 우라실쌍(UU)의 가능한 최소 수에 상응하는 다수의 우라실쌍(UU)을 갖는다.

[0678] 구 "야생형 핵산 서열 내의 우라실쌍(UU)에 대한 우라실쌍(UU)"은, 서열-최적화된 뉴클레오타이드 서열 내의 우라실쌍(UU)의 수를 상응하는 야생형 뉴클레오타이드 서열 내의 우라실쌍(UU)의 총 수로 나누고, 100을 곱함으로써 결정된 파라미터를 지칭한다. 이 파라미터는 본 명세서에서 $\%UU_{wt}$라 약칭된다. 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 우라실-변형된 서열은 100% 미만 사이의 $\%UU_{wt}$를 갖는다.

[0679] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 개시된 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 우라실-변형된 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 우라실-변형된 서열은 적어도 1종의 화학적으로 변형된

핵염기, 예를 들어, 5-메톡시우라실을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 우라실-변형된 서열 내의 핵염기(예를 들어, 우라실) 중 적어도 95%는 변형된 핵염기이다. 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 우라실-변형된 서열 내의 우라실 중 적어도 95%는 5-메톡시우라실이다. 일부 실시형태에서, 우라실-변형된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 miR-122에 결합하는 miRNA 결합 부위, 예를 들어, miRNA 결합 부위를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 우라실-변형된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 전달제, 예를 들어, **화학식 (I)**을 갖는 화합물, 예를 들어, 화합물 1 내지 147 중 임의의 것, 또는 화합물 1 내지 232 중 임의의 것과 함께 제형화된다.

[0680] **VII.서열 최적화 방법**

[0681] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(예를 들어, 야생형 서열, 이의 기능성 단편, 또는 변이체)을 포함하는 폴리뉴클레오타이드)는 서열 최적화된다.

[0682] 서열 최적화된 뉴클레오타이드 서열(뉴클레오타이드 서열은 또한 본 명세서에서 "핵산"이라 지칭됨)은 기준 서열(예를 들어, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 야생형 서열)에 대해서 적어도 하나의 코돈 변형을 포함한다. 따라서, 서열 최적화된 핵산에서, 적어도 하나의 코돈은 기준 서열(예를 들어, 야생형 서열) 내에서 상응하는 코돈과 상이하다.

[0683] 일반적으로, 서열 최적화된 핵산은 적어도 기준 서열 내의 코돈을 동의 코돈(즉, 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈)으로 치환시키는 단계에 의해서 생성된다. 이러한 치환은 예를 들어, 코돈 치환 맵(즉, 코돈 최적화된 서열에서 각각의 아미노산을 암호화할 코돈을 제공하는 표)을 적용함으로써, 또는 규칙 세트(예를 들어, 글리신이 중성 아미노산 다음에 존재하면, 글리신은 특정 코돈에 의해서 암호화될 것이지만, 그것이 극성 아미노산 다음에 존재하면, 그것은 또 다른 코돈에 의해서 암호화될 것임)를 적용함으로써 달성될 수 있다. 코돈 치환(즉, "코돈 최적화")에 더하여, 본 명세서에 개시된 서열 최적화 방법은 코돈 최적화에 밀접하게 관련되지 않은 추가적인 최적화 단계, 예컨대 유해한 모티프(모티프 치환을 탈안정화시킴)의 제거를 포함한다. 이러한 서열 최적화된 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA)을 포함하는 조성물 및 제형은 기능적으로 활성인 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드의 *생체내* 발현을 용이하게 하기 위해서 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다.

[0684] 세포 배양물에서 큰 분자의 재조합 발현은 다수의 한계(예를 들어, 불량한 단백질 발현 수준, 절두된 발현 생성물을 초래하는 정지된 번역, 단백질 미스폴딩 등)을 갖는 도전적인 과제일 수 있다. 이러한 한계는 기능적으로 활성인 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA) 또는 이를 포함하는 조성물 또는 제형을 암을 앓고 있는 환자에게 투여하여, 암을 치료하기 위한 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드의 합성 또는 전달이 내인성으로 일어나게 함으로써 감소되거나 회피될 수 있다.

[0685] *시험관내* 발현계(예를 들어, 세포 배양물)로부터 *생체내* 발현으로의 변화는 치료제를 암호화하는 핵산 서열의 재설계를 필요로 한다. 암호화된 아미노산 서열을 필수적으로 변경하지 않고 상이한 코돈을 선택함으로써 자연 발생 유전자 서열을 재설계하는 것은 종종 단백질 발현 수준의 극적인 증가로 이어질 수 있다(Gustafsson et al., 2004, Journal/Trends Biotechnol 22, 346-53). 변수, 예컨대, 코돈 적응 지수(codon adaptation index: CAI), mRNA 2차 구조, 시스-조절 서열, GC 함량 및 다수의 유사한 변수가 단백질 발현 수준과 어느 정도 상관관계를 나타내었다(Villalobos et al., 2006, "Journal/BMC Bioinformatics 7, 285). 그러나, 유전 암호의 퇴화로 인해서, 동일한 치료제를 모두 암호화할 수 있는 다수의 상이한 핵산 서열이 존재한다. 각각의 아미노산은 최대 6개의 동의 코돈에 의해서 암호화되고; 이들 코돈 간의 선택이 유전자 발현에 영향을 준다. 또한, 코돈 사용빈도(codon usage)(즉, 상이한 유기체가 폴리펩타이드 서열을 발현하기 위해서 코돈을 사용하는 빈도)는 유기체 중에서 상이하다(예를 들어, 인간 또는 인간화된 치료 항체의 재조합 생산은 햄스터 세포 배양물 중에서 빈번하게 일어난다).

[0686] 일부 실시형태에서, 기준 핵산 서열은 코돈 맵을 적용함으로써 최적화된 서열일 수 있다. 통상의 기술자는 하기에 개시된 코돈 맵 내의 T 염기는 DNA 내에 존재하는 반면, T 염기는 상응하는 RNA에서 U 염기에 의해서 대체될 것이라는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, DNA 형태, 예를 들어, 벡터 또는 시험관내 번역(IVT) 주형에서 본 명세서에 개시된 서열 최적화된 핵산은 이의 상응하는 전사된 mRNA에서 U 염기로서 전사된 이의 T 염기를 가질 것이다. 이와 관련하여, 서열 최적화된 DNA 서열(T 포함함) 및 이의 상응하는 RNA 서열(U 포함함) 둘 모두는 본

개시내용의 서열 최적화된 핵산으로서 간주된다. 통상의 기술자는 또한 하나 이상의 염기를 비자연 염기로 대체함으로써 동등한 코돈-맵이 생성될 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 예를 들어, TTC 코돈(DNA 맵)은 UUC 코돈(RNA 맵)에 상응할 것이고, 이것은 결국 ΨΨC 코돈(RNA 맵, 여기서 U는 슈도우리딘으로 대체됨)에 상응할 수 있다.

[0687] 일 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 기준 서열은 특정 아미노산을 암호화하는 모든 코돈을 코돈 맵에 제공된 대안적인 코돈 중 단지 하나로 대체함으로써 최적화될 수 있다. 예를 들어, 최적화된 서열 내의 모든 발린은 GTG 또는 GTC 또는 GTT에 의해서 암호화될 것이다.

[0688] 본 개시내용의 서열 최적화된 폴리뉴클레오타이드는 하나 이상의 코돈 최적화 방법, 또는 이들의 조합을 사용하여 생성될 수 있다. 핵산 서열을 서열 최적화하는 데 사용될 수 있는 서열 최적화 방법은 본 명세서에 상세하게 기술되어 있다. 이러한 방법의 목록은 포괄적이거나 또는 제한이 아니다.

[0689] 하기에 논의된 서열 최적화 방법의 각각의 것에 대해서 기술된 설계 원칙 및 규칙, 예를 들어, 일부 영역에 대한 높은 G/C 함량 서열 최적화 또는 기준 핵산 서열의 다른 영역에 대한 우리딘 함량 서열 최적화, 뿐만 아니라 서열 전체에서 2차 구조를 최소화하거나 유해한 모티프를 제거하기 위한 표적화된 뉴클레오타이드 돌연변이는 다수의 상이한 방식으로 조합될 수 있다는 것이 인지될 것이다.

[0690] 서열 최적화 방법의 잠재적인 조합의 선택은 예를 들어, 합성 폴리뉴클레오타이드를 제조하는 데 사용되는 특정 화학에 좌우될 수 있다. 이러한 선택은 또한 서열 최적화된 핵산에 의해서 암호화된 단백질, 예를 들어, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드 등을 포함하는 전체 서열, 기능성 단편 또는 융합 단백질의 특징에 좌우될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 선택은 서열 최적화된 핵산(예를 들어, 치료 합성 mRNA)에 의해서 표적화된 특정 조직 또는 세포에 좌우될 수 있다.

[0691] 최적화 방법의 응용 및 분석으로부터 유래된 서열 최적화 방법 또는 설계 규칙을 조합하는 기전은 단순하거나 또는 복잡할 수 있다. 예를 들어, 조합은 다음과 같을 수 있다:

[0692] (i) *순차성*: 각각의 서열 최적화 방법 또는 설계 규칙의 세트가 전체 서열의 상이한 서열에 적용하고, 예를 들어, 코돈 위치 1 내지 30에서 우리딘을 감소시키고, 나머지 서열에 대해서 높은 빈도 코돈을 선택함;

[0693] (ii) *계층성*: 몇몇 서열 최적화 방법 또는 설계 규칙의 세트를 계층적인 결정론적 방식으로 조합함. 예를 들어, 가장 빈번한 코돈을 선택함으로써 가장 CG-풍부 코돈, 브레이킹 타이(breaking tie)(이것이 일반적임)를 사용함.

[0694] (iii) *다인자성 / 다파라미터성*: 기계 학습 또는 다른 모델링 기술을 사용하여 다중 중첩 및 가능하게는 모순되는 요건을 가장 양호하게 충족시키는 단일 서열을 설계함. 이러한 접근법은 다수의 수학적 기술, 예를 들어, 유전자 알고리즘을 적용하는 컴퓨터의 사용이 필요할 것이다.

[0695] 궁극적으로, 이들 접근법 각각의 것은 많은 경우에 단일 코돈 표로 요약될 수 있는 특정 규칙 세트, 즉, 표적 단백질(즉, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드) 내의 각각의 아미노산에 대한 분류된 코돈 목록을 초래할 수 있으며, 특정 규칙 또는 규칙 세트는 각각의 아미노산 위치에 대해서 특이적 코돈을 선택하는 방법을 나타낸다.

[0696] ***a우리딘 함량 최적화***

[0697] 핵산 서열 내의 우리딘의 국지적인 높은 농도의 존재는 특히, 변형된 우리딘 유사체게 합성 mRNA의 생산에서 사용되는 경우, 번역에 해로운 효과를 가질 수 있는데, 예를 들어, 번역이 둔화되거나 조기에 종결된다. 추가로, 높은 우리딘 함량은 또한 TLR 활성화로 인해서 합성 mRNA의 *생체내* 반감기를 감소시킬 수 있다.

[0698] 따라서, 핵산 서열은 적어도 하나의 우리딘 함량 최적화 단계를 포함하는 방법을 사용하여 서열 최적화될 수 있다. 이러한 단계는, 예를 들어, 기준 핵산 내의 적어도 하나의 코돈을 대안적인 코돈으로 치환시켜 우리딘-변형된 서열을 생성하는 단계를 포함하며, 여기서 우리딘-변형된 서열은 하기 특성 중 적어도 하나를 갖는다:

[0699] (i) 전체 우리딘 함량의 증가 또는 감소;

[0700] (ii) 국지적 우리딘 함량의 증가 또는 감소(즉, 우리딘 함량의 변화는 특정 하위서열에 제한됨);

[0701] (iii) 전체 우리딘 함량을 변경시키지 않으면서, 우리딘 분포를 변화시시킴;

[0702] (iv) 우리딘 클러스터링(예를 들어, 클러스터의 수, 클러스터의 위치 또는 클러스터 간의 거리)의 변화; 또는

[0703] (v) 이들의 조합.

[0704] 일부 실시형태에서, 서열 최적화 공정은 전체 우리딘 함량을 최적화시키는 단계, 즉 기준 핵산 서열 내의 우리딘 핵염기의 백분율에 대해서 서열 최적화된 핵산 내의 우리딘 핵염기의 백분율을 최적화시키는 단계를 포함한다. 예를 들어, 핵염기 중 30%가 기준 서열에서 우리딘일 수 있고, 핵염기 중 10%가 서열 최적화된 핵산에서 우리딘일 수 있다.

[0705] 다른 실시형태에서, 서열 최적화 공정은 기준 핵산 서열의 특정 영역에서 국지적 우리딘 함량을 감소시키는 단계, 즉, 기준 핵산 서열의 상응하는 서열 내의 우리딘 핵염기의 백분율에 대해서 서열 최적화된 핵산의 서열 내의 우리딘 핵염기의 백분율을 최적화시키는 단계를 포함한다. 예를 들어, 기준 핵산 서열은 30%의 국지적인 우리딘 함량을 갖는 5'-단부 영역(예를 들어, 30개 코돈)을 가질 수 있고, 이러한 동일한 영역 내의 우리딘 함량은 서열 최적화된 핵산에서 10%로 감소될 수 있다.

[0706] 구체적인 실시형태에서, 코돈은 예를 들어, 단백질 번역에 해로운 효과를 가질 수 있는 우리딘 클러스터의 수, 크기, 위치 또는 분포를 감소시키거나 변형시키기 위해서 기준 핵산 서열 내에서 대체될 수있다. 일반적인 원칙으로서 기준 핵산 서열의 우리딘 함량을 감소시키는 것이 바람직하지만, 특정 실시형태에서 기준 핵산 서열의 일부 하위서열의 우리딘 함량, 및 특히 국소적 우리딘 함량이 증가될 수 있다.

[0707] 번역에 대한 부작용을 회피하기 위한 우리딘 함량의 감소는 다른 설계 목표를 달성하기 위해서 본 명세서에 개시된 다른 최적화 방법과 조합하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 우리딘 함량 최적화는 램프 설계와 조합될 수 있는데, 그 이유는 대부분의 아미노산에 대해서 가장 희귀한 코돈은 몇몇 예외를 가지고 U 함량을 감소시킬 것이기 때문이다.

[0708] 일부 실시형태에서, 우리딘-변형된 서열은 준 핵산 서열과 비교하는 경우 더 낮은 톨-유사 수용체(Toll-Like Receptor: TLR) 반응을 유도하도록 설계된다. 몇몇 TLR은 핵산을 식별하고, 이것에 대해서 반응한다. 빈번한 바이러스 구성성분인 이중-가닥(ds)RNA는 TLR3을 활성화하는 것으로 밝혀져 있다(문헌[Alexopoulou et al. (2001) Nature, 413:732-738 및 Wang et al. (2004) Nat. Med., 10:1366-1373. 단일-가닥 (ss)RNA는 TLR7을 활성화시킨다(문헌[Diebold et al. (2004) Science 303 :1529-1531] 참고). RNA 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 링키지를 갖는 RNA는 인간 TLR8의 리간드이다(문헌[Heil et al. (2004) Science 303:1526-1529] 참고). 박테리아 및 바이러스 DNA의 특징인, 비메틸화된 CpG 모티프를 함유하는 DNA는 TLR9를 활성화한다(문헌[Hemmi et al. (2000) Nature, 408: 740-745] 참고).

[0709] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "TLR 반응"은 TLR7 수용체에 의한 단일 가닥 RNA의 인식에 의해서 정의되고, 일부 실시형태에서 RNA의 절단 및/또는 수용체에 의한 단일 가닥 RNA의 인식에 의해서 유발된 생리학적 반응을 포함한다. TLR7에 대한 RNA의 결합을 결정 및 정량하는 방법은 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 유사하게, RNA가 TLR7-매개된 생리학적 반응(예를 들어, 사이토카인 분비)을 촉발시켰는지의 여부를 결정하는 방법은 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있다. 일부 실시형태에서, TLR 반응은 TLR7 대신에 TLR3, TLR8, 또는 TLR9에 의해서 매개될 수 있다.

[0710] TLR7-매개된 반응의 억제는 뉴클레오사이드 변형을 통해서 달성될 수 있다. RNA는 자연에서 수백개 초과의 상이한 뉴클레오사이드 변형을 경험한다(mods.rna.albany.edu에서 입수 가능한 RNA ModificationDatabase 참고). 인간 rRNA는, 예를 들어, 박테리아 rRNA보다 10배 더 높은 슈도우리딘(Ψ) 및 25배 더 높은 2'-O-메틸화된 뉴클레오사이드를 갖는다. 박테리아 mRNA는 뉴클레오사이드 변형을 함유하지 않는 반면, 포유동물 mRNA는 N7-메틸구아노신(m7G)에 더하여 변형된 뉴클레오사이드, 예컨대, 5-메틸사이티딘(m5C), N6-메틸아데노신(m6A), 이노신 및 다수의 2'-O-메틸화된 뉴클레오사이드를 갖는다.

[0711] RNA의 2가지 한정된 특징부인 우라실 및 리보스 둘 모두가 TLR7 자극을 위해서 필요하고, 충분하며, 짧은 단일 가닥 RNA(ssRNA)는, 그것이 가깝게 몇몇 우리딘을 함유하는 한 서열 독립적인 방식으로 TLR7 효능제로서 작용한다(문헌[Diebold et al. (2006) Eur. J. Immunol. 36:3256-3267] 참고, 이것은 본 명세서 이의 전문이 참고로 포함됨). 따라서, 본 명세서에 개시된 최적화 방법 중 하나 이상은 우리딘 함량을 감소시키는 것(국지적으로 및/또는 국소적으로) 및/또는 우리딘 클러스터링을 감소 또는 변형시켜 TLR7-매개된 반응을 감소 또는 억제시키는 것을 포함한다.

[0712] 일부 실시형태에서, 우리딘-변형된 서열에 의해서 유발된 TLR 반응(예를 들어, TLR7에 의해서 매개된 반응)은 기준 핵산 서열에 의해서 유발된 TLR 반응보다 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약

60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100% 더 낮다.

[0713] 일부 실시형태에서, 기준 핵산 서열에 의해서 유발된 TLR 반응은 우리딘-변형된 서열에 의해서 유발된 TLR 반응보다 적어도 약 1배, 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.2배, 적어도 약 1.3배, 적어도 약 1.4배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 1.6배, 적어도 약 1.7배, 적어도 약 1.8배, 적어도 약 1.9배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 또는 적어도 약 10배 더 높다.

[0714] 일부 실시형태에서, 우리딘-변형된 서열의 우리딘 함량(평균 전체 우리딘 함량)(절대치 또는 상대치)은 기준 핵산 서열의 우리딘 함량(절대치 또는 상대치)보다 더 높다. 따라서, 일부 실시형태에서, 우리딘-변형된 서열은 기준 핵산 서열보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100% 더 많은 우리딘을 함유한다.

[0715] 다른 실시형태에서, 우리딘-변형된 서열의 우리딘 함량(평균 전체 우리딘 함량)(절대치 또는 상대치)은 기준 핵산 서열의 우리딘 함량(절대치 또는 상대치)보다 더 낮다. 따라서, 일부 실시형태에서, 우리딘-변형된 서열은 기준 핵산 서열보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100% 더 적은 우리딘을 함유한다.

[0716] 일부 실시형태에서, 우리딘-변형된 서열의 우리딘 함량 (평균 전체 우리딘 함량)(절대치 또는 상대치)은 우리딘-변형된 서열 내의 총 핵염기의 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 미만이다. 일부 실시형태에서, 우리딘-변형된 서열의 우리딘 함량은 약 10% 내지 약 20%이다. 일부 특별한 실시형태에서, 우리딘-변형된 서열의 우리딘 함량은 약 12% 내지 약 16%이다.

[0717] 일부 실시형태에서, 기준 핵산 서열의 우리딘 함량은 슬라이딩창(sliding window)을 사용함으로써 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 슬라이딩창의 길이는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40개의 핵염기이다. 일부 실시형태에서, 슬라이딩창은 40개 초과의 핵염기 길이이다. 일부 실시형태에서, 슬라이딩창은 20개 초과의 핵염기 길이이다. 슬라이딩창을 사용하여 측정된 우리딘 함량을 기준으로, 기준 핵산 서열 및 서열 최적화된 핵산의 길이 전체에서 우리딘 함량을 나타내는 히스토그램을 생성시키는 것이 가능하다.

[0718] 일부 실시형태에서, 기준 핵산 서열은 특정 백분율 값보다 높거나 낮은 히스토그램에서의 피크를 감소시키거나 제거하도록 변형될 수 있다. 일부 실시형태에서, 기준 핵산 서열은 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 또는 30% 초과의 우리딘인 슬라이딩창 표시 내의 피크를 제거하도록 변형될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 기준 핵산 서열은 20개 핵염기 슬라이딩창을 사용하여 측정되는 경우, 어떠한 피크도 서열 최적화된 핵산 내에서 30% 초과의 우리딘이 아니도록 변형될 수 있다. 일부 실시형태에서, 기준 핵산 서열은 20개 핵염기 슬라이딩창을 사용하여 측정되는 경우, 서열 최적화된 핵 서열에서 미리 결정된 수의 피크 이하 또는 이상이 특정 역치 값을 초과하거나 그 값 미만이 되도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 기준 핵산 서열은, 서열 최적화된 핵산에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개 이하의 피크가 10%, 15%, 20%, 25% 또는 30% 초과의 우리딘이거나 어느 피크도 상기와 같지 않도록 변형될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 서열 최적화된 핵산은 30% 이상의 우리딘 함량을 갖는 0개 피크 내지 2개 피크를 함유한다.

[0719] 일부 실시형태에서, 기준 핵산 서열은 연속 우리딘의 발생을 감소시키도록 서열 최적화될 수 있다. 예를 들어, 2개의 연속 류신은 4개의 우리딘 클러스터를 포함할 서열 CUUUUG에 의해서 암호화될 수 있다. 이러한 하위서열은 우리딘 클러스터를 효과적으로 제거할 CUGCUC로 치환될 수 있다. 따라서, 기준 핵 서열은 우리딘쌍(UU), 우리딘 삼중쌍(UUU) 또는 우리딘 사중쌍(UUUU)을 감소 또는 제거함으로써 서열 최적화될 수 있다. 더 높은 차수의 U의 조합은 더 낮은 차수의 조합의 조합물인 것으로 고려되지 않는다. 따라서, 예를 들어, UUUU는 사중쌍인 것으로 엄격하게 고려되며, 2개의 연속 U쌍이 아니거나; 또는 UUUUUU는 육중쌍인 것으로 고려되며, 3개의 연속 U쌍, 또는 2개의 연속 U 삼중쌍 등이 아니다.

[0720] 일부 실시형태에서, 모든 우리딘쌍(UU) 및/또는 우리딘 삼중쌍(UUU) 및/또는 우리딘 사중쌍(UUUU)은 기준 핵산 서열로부터 제거될 수 있다. 다른 실시형태에서, 우리딘쌍(UU) 및/또는 우리딘 삼중쌍(UUU) 및/또는 우리딘 사중쌍(UUUU)은 특정 역치보다 낮게, 예를 들어, 서열 최적화된 핵산에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 이하의 사건으로 감소될 수 있다. 특정 실시형태에서, 서열 최적화된 핵산은 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 미만의 우리딘쌍을 함유한다. 또 다른 실시형태에서 서열 최적화된 핵산은 우리딘쌍 및/또는 삼중쌍을 함유하지 않는다.

[0721] 페닐알라닌 코돈, 즉, UUC 또는 UUU는 우리딘쌍 또는 삼중쌍을 포함하고, 따라서 우리딘 함량을 감소시키기 위한 서열 최적화는 기껏해야 페닐알라닌 U 삼중쌍을 페닐알라닌 U쌍으로 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 우리딘 쌍(UU) 및/또는 우리딘 삼중쌍(UUU)의 존재는 단지 비-페닐알라닌 U쌍 또는 삼중쌍을 지칭한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 비-페닐알리닌 우리딘쌍(UU) 및/또는 우리딘 삼중쌍(UUU)은 특정 역치보다 낮게, 예를 들어, 서열 최적화된 핵산에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 이하의 사건으로 감소될 수 있다. 특정 실시형태에서, 서열 최적화된 핵산은 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 미만의 비-페닐알라닌 우리딘쌍 및/또는 삼중쌍을 함유한다. 또 다른 실시형태에서 서열 최적화된 핵산은 비-페닐알라닌 우리딘쌍 및/또는 삼중쌍을 함유하지 않는다.

[0722] 일부 실시형태에서, 서열 최적화된 핵산에서의 우리딘 조합물(예를 들어, 쌍, 삼중쌍, 사중쌍)의 감소는 기준 핵산 서열에 존재하는 우리딘 조합물에 대한 백분율 감소로서 표현될 수 있다.

[0723] 일부 실시형태에서, 서열 최적화된 핵산은 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 또는 65%의, 기준 핵산 서열에 존재하는 우리딘쌍의 총 수를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 서열 최적화된 핵산은 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 또는 65%의, 기준 핵산 서열에 존재하는 우리딘 삼중쌍의 총 수를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 서열 최적화된 핵산은 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 또는 65%의, 기준 핵산 서열에 존재하는 우리딘 사중쌍의 총 수를 함유할 수 있다.

[0724] 일부 실시형태에서, 서열 최적화된 핵산은 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 또는 65%의, 기준 핵산 서열에 존재하는 비-페닐알라닌 우리딘쌍의 총 수를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 서열 최적화된 핵산은 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 또는 65%의, 기준 핵산 서열에 존재하는 비-페닐알라닌 우리딘 삼중쌍의 총 수를 함유할 수 있다.

[0725] 일부 실시형태에서, 서열 최적화된 서열 내의 우리딘 함량은 서열 내의 이론적인 최소 우리딘 함량에 대해서 표현될 수 있다. 용어 "이론적인 최소 우리딘 함량"은, 서열 내의 모든 코돈을 가장 낮은 우리딘 함량을 갖는 동의 코돈으로 대체한 후 서열 길이의 백분율로서의 핵산 서열의 우리딘 함량으로서 정의된다. 일부 실시형태에서, 서열 최적화된 핵산의 우리딘 함량은 기준 서열(예를 들어, 야생형 서열)의 이론적인 최소 우리딘 함량과 동일하다. 일부 양상에서, 서열 최적화된 핵산의 우리딘 함량은 기준 서열(예를 들어, 야생형 서열)의 이론적인 최소 우리딘 함량의 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 105%, 약 110%, 약 115%, 약 120%, 약 125%, 약 130%, 약 135%, 약 140%, 약 145%, 약 150%, 약 155%, 약 160%, 약 165%, 약 170%, 약 175%, 약 180%, 약 185%, 약 190%, 약 195% 또는 약 200%이다.

[0726] 일부 실시형태에서, 서열 최적화된 핵산의 우리딘 함량은 기준 서열(예를 들어, 야생형 서열)의 이론적인 최소 우리딘 함량과 동일하다.

[0727] 기준 핵산 서열(예를 들어, 야생형 서열)은, 이의 수, 크기, 위치, 분포 또는 이들의 조합으로 인해서 번역에 대해서 부정적인 효과를 갖는 우리딘 클러스터를 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "우리딘 클러스터"는 특정 역치를 초과하는 우리딘 함량(통상적으로 백분율로서 기술됨)을 함유하는 기준 핵산 서열 또는 서열 최적화된 핵 서열 내의 하위서열을 지칭한다. 따라서, 특정 실시형태에서, 하위서열이 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 또는 65% 초과의 우리딘 함량을 포함하면, 이러한 하위서열은 우리딘 클러스터라고 고려될 것이다.

[0728] 우리딘 클러스터의 부정적인 효과는 예를 들어, TLR7 반응을 도출하는 것일 수 있다. 따라서, 본 명세서에 개시

된 핵산 서열 최적화 방법의 일부 구현에서, 클러스터의 수, 클러스터의 크기, 클러스터의 위치(예를 들어, 핵산 서열의 5' 및/또는 3' 단부에 가까움), 클러스터 간의 거리 또는 우리딘 클러스터의 분포(예를 들어, 핵산 서열에 따른 클러스터의 특정 패턴, 발현된 생성물 내의 2차 구조 요소에 대한 클러스터의 분포 또는 mRNA의 2차 구조에 대한 클러스터의 분포)를 감소시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0729] 일부 실시형태에서, 기준 핵산 서열은 적어도 하나의 우리딘 클러스터를 포함하고, 여기서 상기 우리딘 클러스터는 기준 핵산 서열의 하위서열이고, 여기서 상기 하위서열 중의 총 우리딘 핵염기의 백분율은 미리 결정된 역치보다 높다. 일부 실시형태에서, 하위서열의 길이는 적어도 약 10, 적어도 약 15, 적어도 약 20, 적어도 약 25, 적어도 약 30, 적어도 약 35, 적어도 약 40, 적어도 약 45, 적어도 약 50, 적어도 약 55, 적어도 약 60, 적어도 약 65, 적어도 약 70, 적어도 약 75, 적어도 약 80, 적어도 약 85, 적어도 약 90, 적어도 약 95, 또는 적어도 약 100개의 핵염기이다. 일부 실시형태에서, 하위서열은 100개 핵염기보다 더 길다. 일부 실시형태에서, 역치는 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% 또는 25%의 우리딘 함량이다. 일부 실시형태에서, 역치는 25% 초과이다.

[0730] 예를 들어, A, D, G, S 및 R을 포함하는 아미노산 서열은 핵산 서열 GCU, GAU, GGU, AGU, CGU에 의해서 암호화될 수 있다. 이러한 서열은 임의의 우리딘쌍, 삼중쌍, 또는 사중쌍을 함유하지 않지만, 핵염기의 1/3은 우리딘일 것이다. 이러한 우리딘 클러스터는 대안적인 코돈을 사용함으로써, 예를 들어, 우리딘을 함유하지 않을 GCC, GAC, GGC, AGC, 및 CGC를 사용함으로써 제거될 수 있다.

[0731] 다른 실시형태에서, 기준 핵산 서열은 적어도 하나의 우리딘 클러스터를 포함하고, 여기서 상기 우리딘 클러스터는 기준 핵산 서열의 하위서열이고, 여기서 상기 하위서열의 우리딘 핵염기의 백분율은 슬라이딩창을 사용하여 측정되는 경우 미리 결정된 역치보다 높다. 일부 실시형태에서, 슬라이딩창의 길이는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40개의 핵염기이다. 일부 실시형태에서, 슬라이딩창은 40개 초과의 핵염기 길이이다. 일부 실시형태에서, 역치는 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% 또는 25%의 우리딘 함량이다. 일부 실시형태에서, 역치는 25% 초과이다.

[0732] 일부 실시형태에서, 기준 핵산 서열은 적어도 2개의 우리딘 클러스터를 포함한다. 일부 실시형태에서, 우리딘-변형된 서열은 기준 핵산 서열보다 더 적은 우리딘-풍부 클러스터를 함유한다. 일부 실시형태에서, 우리딘-변형된 서열은 기준 핵산 서열보다 더 많은 우리딘-풍부 클러스터를 함유한다. 일부 실시형태에서, 우리딘-변형된 서열은 기준 핵산 서열 내의 상응하는 우리딘-풍부 클러스터보다 길이가 더 짧은 우리딘-풍부 클러스터를 함유한다. 다른 실시형태에서, 우리딘-변형된 서열은 기준 핵산 서열 내의 상응하는 우리딘-풍부 클러스터보다 길이가 더 긴 우리딘-풍부 클러스터를 함유한다(문헌[Kariko et al. (2005) Immunity 23:165-175; Kormann et al. (2010) Nature Biotechnology 29:154-157; or Sahin et al. (2014) Nature Reviews 약물 Discovery | AOP, published online 19 September 2014m doi:10.1038/nrd4278] 참고; 이들 모두는 이들의 전문이 본 명세서에 참고로 포함됨).

[0733] *b.구아닌/사이토신(G/C) 함량*

[0734] 기준 핵산 서열은 기준 핵산 서열의 구아닌/사이토신(G/C) 함량 (절대치 또는 상대치)을 변경시키는 것을 포함하는 방법을 사용하여 서열 최적화될 수 있다. 이러한 최적화는 기준 핵산 서열의 전체 G/C 함량(절대치 또는 상대치)을 변경시키는 것(예를 들어, 증가시키거나 감소시키는 것); 기준 핵산 서열에서 G/C 함량의 국지적 변화를 도입하는 것(예를 들어, 기준 핵산 서열 내의 선택된 영역 또는 하위서열에서 G/C를 증가시키거나 감소시키는 것); 기준 핵산 서열에서 G/C 클러스터의 빈도, 크기 및 분포를 변경시키는 것 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0735] 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 서열 최적화된 핵산은 기준 핵산 서열의 G/C 함량(절대치 또는 상대치)에 대해서 G/C 함량(절대치 또는 상대치)의 전체 증가를 포함한다. 일부 실시형태에서, G/C 함량(절대치 또는 상대치)의 전체 증가는 기준 핵산 서열의 G/C 함량(절대치 또는 상대치)에 대해서 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%이다.

[0736] 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 서열 최적화된 핵산은

기준 핵산 서열의 G/C 함량에 대해서 G/C 함량(절대치 또는 상대치)의 전체 감소를 포함한다. 일부 실시형태에서, G/C 함량(절대치 또는 상대치)의 전체 감소는 기준 핵산 서열의 G/C 함량(절대치 또는 상대치)에 대해서 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%이다.

[0737] 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 서열 최적화된 핵산은 기준 핵산 서열 내의 상응하는 하위서열의 G/C 함량(절대치 또는 상대치)에 대해서 하위 서열(즉, G/C 변형된 하위서열) 내에서 구아닌/사이토신(G/C) 함량 (절대치 또는 상대치)의 국지적 증가를 포함한다. 일부 실시형태에서, G/C 함량(절대치 또는 상대치)의 국지적 증가는 기준 핵산 서열 내의 상응하는 하위서열의 G/C 함량(절대치 또는 상대치)에 대해서 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%이다.

[0738] 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 서열 최적화된 핵산은 기준 핵산 서열 내의 상응하는 하위서열의 G/C 함량(절대치 또는 상대치)에 대해서 하위 서열(즉, G/C 변형된 하위서열) 내에서 구아닌/사이토신(G/C) 함량 (절대치 또는 상대치)의 국지적 감소를 포함한다. 일부 실시형태에서, G/C 함량(절대치 또는 상대치)의 국지적 감소는 기준 핵산 서열 내의 상응하는 하위서열의 G/C 함량(절대치 또는 상대치)에 대해서 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%이다.

[0739] 일부 실시형태에서, G/C 함량(절대치 또는 상대치)은 길이가 적어도 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100개 핵염기인 하위서열에서 증가되거나 감소된다.

[0740] 일부 실시형태에서, G/C 함량(절대치 또는 상대치)은 길이가 적어도 약 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 또는 1000개 핵염기인 하위서열에서 증가되거나 감소된다.

[0741] 일부 실시형태에서, G/C 함량(절대치 또는 상대치)은 길이가 적어도 약 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700, 5800, 5900, 6000, 6100, 6200, 6300, 6400, 6500, 6600, 6700, 6800, 6900, 7000, 7100, 7200, 7300, 7400, 7500, 7600, 7700, 7800, 7900, 8000, 8100, 8200, 8300, 8400, 8500, 8600, 8700, 8800, 8900, 9000, 9100, 9200, 9300, 9400, 9500, 9600, 9700, 9800, 9900, 또는 10000개 핵염기인 하위서열에서 증가되거나 감소된다.

[0742] 본 명세서에 기술된 G 및 C 함량(절대치 또는 상대치)의 증가 또는 감소 낮은 G/C 함량을 갖는 동의 코돈을 더 높은 G/C 함량을 갖는 동의 코돈으로 대체함으로써 또는 그 역에 의해서 수행될 수 있다. 예를 들어, L은 6개의 동의 코돈을 갖고: 이들 중 2개는 2개의 G/C를 갖고(CUC, CUG), 3개는 단일 G/C를 갖고(UUG, CUU, CUA), 하나는 G/C를 갖지 않는다(UUA). 따라서 기준 핵산이 특정 위치에서 CUC 코돈을 가지면, 그 위치에서 G/C 함량은 CUC를 단일 G/C를 갖는 코돈 중 임의의 것 또는 G/C를 갖지 않는 코돈으로 대체함으로써 감소될 수 있다.

[0743] 미국 특허 공개 제US20140228558호, 제US20050032730 A1호; 문헌[Gustafsson et al. (2012) Protein Expression and Purification 83: 37-46]을 참고하기 바라며; 이들 모두는 이들의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0744] ***c.코돈 빈도 - 코돈 사용빈도 바이어스***

[0745] 관련 기술 분야에 공지된 다수의 코돈 최적화 방법은 기준 핵산 서열 내의 코돈을 더 높은 빈도를 갖는 코돈으

로 치환하는 것을 기반으로 한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 비-코돈 최적화된 서열에서의 사용 빈도와 관련하여 서열 최적화된 서열 내의 다른 동의 코돈에 대해서 하나 이상의 코돈의 사용 빈도에서의 변형의 사용을 포함하는 방법을 사용하여 서열 최적화될 수 있다.

[0746] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "코돈 빈도"는 코돈 사용빈도 바이어스, 즉 암호 DNA/RNA에서 동의 코돈의 존재의 빈도의 차이를 지칭한다. 일반적으로 코돈 선호는 돌연변이 바이어스와 번역 최적화를 위한 자연 선택 간의 균형을 반영한다고 인지된다. 최적 코돈은 더 신속한 번역률 및 높은 정확성을 달성하는 것을 돕는다. 이러한 인자의 결과로서, 번역 선택은 고도로 발현된 유전자에서 더 강하다고 예측된다. 생물정보학 및 컴퓨터 생물학 분야에서, 코돈 사용빈도 바이어스를 분석하기 위해서 다수의 통계학적 방법이 제안되고 사용되어 왔다(예를 들어, 문헌[Comeron & Aguad ι (1998) J. Mol. Evol. 47: 268-74] 참고). 방법, 예컨대, '최적 코돈의 빈도'(Fop)(Ikemura (1981) J. Mol. Biol. 151 (3): 389-409), the Relative Codon Adaptation (RCA) (Fox & Eril (2010) DNA Res. 17 (3): 185-96) 또는 '코돈 적응 지수'(CAI)(Sharp & Li (1987) Nucleic Acids Res. 15 (3): 1281-95)를 사용하여 유전자 발현 수준을 예측하는 반면, 방법, 예컨대, '코돈의 유효수'(Nc) 및 정보 이론으로부터의 샤논 엔트로피를 사용하여 코돈 사용빈도 균등도를 측정한다. 다변수 통계 방법, 예컨대, 대응 분석 및 주성분 분석을 광범위하게 사용하여 유전자 중에서 코돈 사용빈도의 변동을 분석한다(Suzuki et al. (2008) DNA Res. 15 (6): 357-65; Sandhu et al., In Silico Biol. 2008;8(2):187-92).

[0747] 본 명세서에 개시된 IL-23, IL-36-감마 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열(예를 들어, 야생형 핵산 서열, 돌연변이체 핵산 서열, 키메라 핵서열, 등, 이것은 예를 들어, mRNA일 수 있음)은 기준 핵산 서열 내의 적어도 하나의 코돈을 동의 코돈 세트 내의 더 높거나 더 낮은 코돈 빈도를 갖는 대안적인 코돈으로 대체하는 것을 포함하는 방법을 사용하여 코돈 최적화될 수 있고; 여기서 생성된 서열 최적화된 핵산은 기준 핵산 서열에 대해서 적어도 하나의 최적화된 특성을 갖는다.

[0748] 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 기준 핵산 서열에서 코돈의 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100%는 대안적인 코돈으로 치환되는데, 각각의 대안적인 코돈은 동의 코돈 세트 내의 치환된 코돈의 코돈 빈도보다 더 높은 코돈 빈도를 갖는다.

[0749] 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 기준 핵산 서열에서 적어도 하나의 코돈은 동의 코돈 세트 내의 치환된 코돈의 코돈 빈도보다 더 높은 코돈 빈도를 갖는 대안적인 코돈으로 치환되고, 기준 핵산 서열에서 적어도 하나의 코돈은 동의 코돈 세트 내의 치환된 코돈의 코돈 빈도보다 더 낮은 코돈 빈도를 갖는 대안적인 코돈으로 치환된다.

[0750] 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 기준 핵산 서열에서 코돈의 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 75%는 대안적인 코돈으로 치환되는데, 각각의 대안적인 코돈은 동의 코돈 세트 내의 치환된 코돈의 코돈 빈도보다 더 높은 코돈 빈도를 갖는다.

[0751] 일부 실시형태에서, 더 높은 코돈 빈도를 갖는 적어도 하나의 대안적인 코돈은 동의 코돈 세트에서 최고 코돈 빈도를 갖는다. 다른 실시형태에서, 더 높은 코돈 빈도를 갖는 모든 대안적인 코돈은 동의 코돈 세트에서 최고 코돈 빈도를 갖는다.

[0752] 일부 실시형태에서, 더 낮은 코돈 빈도를 갖는 적어도 하나의 대안적인 코돈은 동의 코돈 세트에서 최저 코돈 빈도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 더 높은 코돈 빈도를 갖는 모든 대안적인 코돈은 동의 코돈 세트에서 최대 코돈 빈도를 갖는다.

[0753] 일부 구체적인 실시형태에서, 적어도 하나의 대안적인 코돈은 동의 코돈 세트에서 두 번째로 높거나, 세 번째로 높거나, 네 번째로 높거나, 다섯 번째로 높거나 여섯 번째로 높은 빈도를 갖는다. 일부 구체적인 실시형태에서, 적어도 하나의 대안적인 코돈은 동의 코돈 세트에서 두 번째로 낮거나, 세 번째로 낮거나, 네 번째로 낮거나, 다섯 번째로 낮거나 여섯 번째로 낮은 빈도를 갖는다.

[0754] 코돈 빈도를 기반으로 하는 최적화는 상기에 기술된 바와 같이 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩

타이드를 암호화하는 기준 핵산 서열에 전체적으로 적용될 수 있고 국지적으로 적용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 국지적으로 적용되는 경우, 기준 핵산 서열의 영역은 코돈 빈도를 기반으로 변경될 수 있고, 특정 하위서열에서 코돈의 모든 또는 특정 백분율을 그의 각각의 동의 코돈 세트 내의 더 높거나 더 낮은 빈도를 갖는 코돈으로 치환시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 기준 핵산 서열의 하위서열에서 코돈의 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 100%는 대안적인 코돈으로 치환되는데, 각각의 대안적인 코돈은 동의 코돈 세트 내의 치환된 코돈의 코돈 빈도보다 더 높은 코돈 빈도를 갖는다.

[0755] 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 기준 핵산 서열의 하위서열에서 적어도 하나의 코돈은 동의 코돈 세트 내의 치환된 코돈의 코돈 빈도보다 더 높은 코돈 빈도를 갖는 대안적인 코돈으로 치환되고, 기준 핵산 서열의 하위서열에서 적어도 하나의 코돈은 동의 코돈 세트 내의 치환된 코돈의 코돈 빈도보다 더 낮은 코돈 빈도를 갖는 대안적인 코돈으로 치환된다.

[0756] 일부 실시형태에서, IL-23 및/또는 IL-36-감마, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 기준 핵산 서열의 하위서열에서 코돈의 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 75%는 대안적인 코돈으로 치환되는데, 각각의 대안적인 코돈은 동의 코돈 세트 내의 치환된 코돈의 코돈 빈도보다 더 높은 코돈 빈도를 갖는다.

[0757] 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하고, 더 높은 코돈 빈도를 갖는 기준 핵산 서열의 하위서열에서 치환된 적어도 하나의 대안적인 코돈은 동의 코돈 세트에서 최고 코돈 빈도를 갖는다. 다른 실시형태에서, 더 낮은 코돈 빈도를 갖는 기준 핵산 서열의 하위서열에서 치환된 모든 대안적인 코돈은 동의 코돈 세트에서 최저 코돈 빈도를 갖는다.

[0758] 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하고, 더 낮은 코돈 빈도를 갖는 기준 핵산 서열의 하위서열에서 치환된 적어도 하나의 대안적인 코돈은 동의 코돈 세트에서 최저 코돈 빈도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 더 높은 코돈 빈도를 갖는 기준 핵산 서열의 하위서열에서 치환된 모든 대안적인 코돈은 동의 코돈 세트에서 최고 코돈 빈도를 갖는다.

[0759] 구체적인 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 서열 최적화된 핵산은 특정 위치에서, 예를 들어, 서열 최적화된 핵산의 5' 단부 또는 3' 단부에서 또는 이들 영역으로부터 미리 결정된 거리(예를 들어, 서열 최적화된 핵산의 5' 단부 또는 3' 단부로부터 적어도 1, 2, 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 또는 100개 코돈) 내에서, 기준 핵산 서열의 상응하는 하위서열에서 전체 코돈 빈도보다 더 높거나 또는 더 낮은 전체 코돈 빈도를 갖는 하위서열을 포함할 수 있다.

[0760] 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 서열 최적화된 핵산은 기준 핵산 서열의 상응하는 하위서열에서 전체 코돈 빈도보다 더 높거나 또는 더 낮은 전체 코돈 빈도를 갖는 하나를 초과하는 하위서열을 포함할 수 있다. 통상의 기술자는 전체 더 높거나 또는 더 낮은 전체 코돈 빈도를 갖는 서열이 전체 코돈 빈도가 더 높은지 또는 더 낮은지의 여부, 하위서열의 길이, 하위서열 간의 거리, 하위서열의 위치 등에 따라서 무수한 패턴으로 조직화될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0761] 미국 특허 제US5082767호, 제US8126653호, 제US7561973호, 제US8401798호; 미국 특허 공개 제US 20080046192호, 제US 20080076161호; 국제 공개 제WO2000018778호; 문헌[Welch et al. (2009) PLoS ONE 4(9): e7002; Gustafsson et al. (2012) Protein Expression and Purification 83: 37-46; Chung et al. (2012) BMC Systems Biology 6:134]을 참고하기 바라며; 이들 모두는 이들의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0762] ***d. 탈안정화 모티프 치환***

[0763] 예를 들어, 하기 다양한 비배타적인 카테고리에 포함되는 서열 최적화에 영향을 줄 수 있는 다양한 모티프가 존재한다:

[0764] (i) *1차 서열 기반 모티프*: 뉴클레오타이드의 단순한 배열에 의해서 정의된 모티프.

[0765] (ii) *구조적 모티프*: 특정 2차 구조를 형성하는 경향이 있는 뉴클레오타이드의 배열에 의해서 암호화된 모티프.

[0766] (iii) *국지적 모티프*: 하나의 인접 하위서열에서 암호화된 모티프.

[0767] (iv) *분포된 모티프*: 2개 이상의 해체된 하위서열에서 암호화된 모티프.

[0768] (v) *이로운 모티프*: 뉴클레오타이드 구조 또는 기능을 개선시키는 모티프.

[0769] (vi) *유해한 모티프*: 뉴클레오타이드 구조 또는 기능에 해로운 효과를 갖는 모티프.

[0770] 유해한 모티프의 카테고리에 적절한 다수의 모티프가 존재한다. 일부 예는, 예를 들어, 상대적으로 짧은 실제 서열, 예컨대, *XbaI*(TCTAGA), *EcoRI*(GAATTC), *EcoRII*(CCWGG, 식 중 W는 IUPAC 모호성 코드에 따라서 A 또는 T를 의미함), 또는 *HindIII*(AAGCTT)에 대한 제한 부위 모티프인 경향이 있는 제한 효소 모티프; 이러한 T7 RNA 중합효소에서 더 길고, 실제가 아닌 컨센서스 서열을 기반으로 하는 경향이 있는 효소 부위(GnnnnWnCRnCTCnCnnWnD, 식 중 n은 임의의 뉴클레오타이드를 의미하고, R은 A 또는 G를 의미하고, W는 A 또는 T를 의미하고, D는 C가 아닌 A 또는 G 또는 T를 의미함); 구조적 모티프, 예컨대, GGGG 반복부(Kim et al. (1991) Nature 351(6324):331-2); 또는 다른 모티프, 예컨대, CUG-삼중 반복부(Querido et al. (2014) J. Cell Sci. 124:1703-1714)를 포함한다.

[0771] 따라서, 본 명세서에 개시된 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 기준 핵산 서열에서 적어도 하나의 탈안정화 모티프를 치환시키는 단계, 및 이러한 유해한 모티프를 제거하는 단계, 또는 그것을 이로운 모티프로 대체하는 단계를 포함하는 방법을 사용하여 서열 최적화될 수 있다.

[0772] 일부 실시형태에서, 최적화 공정은 기준 핵서열에서 이로운 및/또는 유해한 모티프를 식별하는 단계를 포함하며, 여기서 이러한 모티프는, 예를 들어, 최적화 공정 이전에 또는 그 동안에 기준 핵산 서열에서 안정성 손실을 유발할 수 있는 특정 하위서열이다. 예를 들어, 최적화 동안 특정 염기의 치환은 제한 효소에 의해서 인식되는 하위서열(모티프)을 생성할 수 있다. 따라서, 최적화 공정 동안 유해한 모티프의 출현은 서열 최적화된 서열을 유해하다고 공지된 모티프의 라이브러리와 비교함으로써 모니터링될 수 있다. 이어서, 유해한 모티프의 식별은 즉, 기준 핵산 서열에서 잠재적으로 도입될 수 있는 특정 변형이 실제로 구현될 것인지의 여부를 결정하기 위해서, 사후(post-hoc) 필터로서 사용될 수 있다.

[0773] 일부 실시형태에서, 유해한 모티프의 식별은 본 명세서에 개시된 서열 최적화 방법 이전에 사용될 수 있고, 즉, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 기준 핵산 서열에서 모티프의 식별 및 대안적인 핵산 서열로의 이의 대체는 예를 들어, 우리딘 환원 이전에, 가공 단계로서 사용될 수 있다.

[0774] 다른 실시형태에서, 유해한 모티프의 식별 및 이의 제거는 본 명세서에 개시된 서열 최적화 방법 중 둘 이상을 포함하는 멀티파라미터 핵산 최적화 방법에 통합된 추가적인 서열 최적화 기술로서 사용된다. 이러한 방식으로 사용되는 경우, 최적화 공정 동안 식별된 유해한 모티프는 예를 들어, 본래 설계 원리(들)에 가능한 가깝게 보존되기 위해서, 핵염기의 가장 낮은 가능한 수를 치환시킴으로써 제거될 것이다(예를 들어, 낮은 U, 높은 빈도 등).

[0775] 예를 들어, 미국 특허 공개 제US20140228558호, 제US20050032730호, 또는 제US20140228558호를 참고하기 바라며, 이것은 본 명세서에 이의 전문이 참고로 포함된다.

[0776] ***e.제한된 코돈 세트 최적화***

[0777] 일부 특정 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 기준 핵산 서열의 서열 최적화는 제한된 코돈 세트, 예를 들어, 네이티브 수보다 더 적은 코돈을 사용하여 20개의 자연 아미노산, 20개의 자연 아미노산의 하위세트 또는 예를 들어, 비-자연 아미노산을 포함하는 아미노산의 확장된 세트를 암호화하는 코돈 세트를 사용하여 수행될 수 있다.

[0778] 유전 암호는 모든 유기체에서 상당히 유사하고, 단백질 번역과 개시 코돈 및 중단 코돈에 포함된 20개의 표준 아미노산을 암호화할 64개의 엔트리를 갖는 단순한 표로 표현될 수 있다. 유전 암호는 축중되고, 즉, 일반적으로, 하나 초과의 코돈이 각각의 아미노산을 명시한다. 예를 들어, 아미노산 류신은 UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, 또는 CUG 코돈에 의해서 명시되지만, 아미노산 세린은 UCA, UCG, UCC, UCU, AGU, 또는 AGC 코돈(제1, 제2, 또는 제3 위치에서의 차이)에 의해서 명시된다. 네이티브 유전 암호는 자연 발생 아미노산을 암호화하는 62개의 코돈을 포함한다. 따라서, 본 명세서에 개시된 방법의 일부 실시형태에서 20개의 아미노산을 암호화하기 위해서 62개 미만의 코돈을 포함하는 최적화된 코돈 세트(유전 암호)는 61, 60, 59, 58, 57, 56, 55, 54, 53, 52, 51, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 30, 29, 28, 27,

26, 25, 24, 23, 22, 21, 또는 20개의 코돈을 포함할 수 있다.

[0779] 일부 실시형태에서, 제한된 코돈 세트는 20개 미만의 코돈을 포함한다. 예를 들어, 단백질이 20개 미만의 유형의 아미노산을 함유하면, 이러한 단백질은 20개 미만의 코돈을 갖는 코돈 세트에 의해서 암호화될 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 최적화된 코돈 세트는 상이한 유형의 아미노산이 기준 핵산 서열에 의해서 암호화되는 단백질에 존재하는 만큼의 코돈을 포함한다. 일부 실시형태에서, 최적화된 코돈 세트는 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 심지어는 1개의 코돈을 포함한다.

[0780] 일부 실시형태에서, Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Ser, T시간, Tyr, 및 Val으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산, 즉, 하나를 초과하는 코돈에 의해서 자연적으로 암호화된 아미노산은 동의 코돈의 자연 발생 수보다 더 적은 코돈으로 암호화된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, Ala은 3, 2 또는 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; Cys은 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; Asp는 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; Glu은 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; Phe은 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; Gly은 3, 2 또는 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; His은 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; Ile은 2개의 코돈 또는 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; Lys은 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; Leu은 5개의 코돈, 4개의 코돈, 3개의 코돈, 2개의 코돈 또는 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; Asn은 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; Pro은 3, 2 또는 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; Gln은 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; Arg은 5개의 코돈, 4개의 코돈, 3개의 코돈, 2개의 코돈 또는 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; Ser은 5개의 코돈, 4개의 코돈, 3개의 코돈, 2개의 코돈 또는 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; Thr은 3개의 코돈, 2개의 코돈 또는 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; Val은 3개의 코돈, 2개의 코돈 또는 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있고; Tyr은 1개의 코돈에 의해서 서열 최적화된 핵산에서 암호화될 수 있다.

[0781] 일부 실시형태에서, Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Ser, T시간, Tyr, 및 Val으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산, 즉, 하나를 초과하는 코돈에 의해서 자연적으로 암호화된 아미노산은 제한된 코돈 세트에서 단일 코돈에 의해서 암호화된다.

[0782] 일부 구체적인 실시형태에서, 서열 최적화된 핵산은 DNA이고, 제한된 코돈 세트는 20개의 코돈으로 이루어지고, 여기서 각각의 코돈은 20개의 아미노산 중 하나를 암호화한다. 일부 실시형태에서, 서열 최적화된 핵산은 DNA이고, 제한된 코돈 세트는 GCT, GCC, GCA, 및 GCG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; CGT, CGC, CGA, CGG, AGA, 및 AGG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; AAT 또는 ACC로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; GAT 또는 GAC로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; TGT 또는 TGC로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; CAA 또는 CAG로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; GAA 또는 GAG로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; GGT, GGC, GGA, 및 GGG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; CAT 또는 CAC로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; ATT, ATC, 및 ATA로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; TTA, TTG, CTT, CTC, CTA, 및 CTG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; AAA 또는 AAG로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; ATG 코돈; TTT 또는 TTC로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; CCT, CCC, CCA, 및 CCG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; TCT, TCC, TCA, TCG, AGT, 및 AGC로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; ACT, ACC, ACA, 및 ACG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; TGG 코돈; TAT 또는 TAC로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; 및 GTT, GTC, GTA, 및 GTG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈을 포함한다.

[0783] 다른 실시형태에서, 서열 최적화된 핵산은 RNA(예를 들어, mRNA)이고, 제한된 코돈 세트는 20개의 코돈으로 이루어지고, 여기서 각각의 코돈은 20개의 아미노산 중 하나를 암호화한다. 일부 실시형태에서, 서열 최적화된 핵산은 RNA이고, 제한된 코돈 세트는 GCU, GCC, GCA, 및 GCG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; CGU, CGC, CGA, CGG, AGA, 및 AGG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; AAU 또는 ACC로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; GAU 또는 GAC로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; UGU 또는 UGC로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; CAA 또는 CAG로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; GAA 또는 GAG로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; GGU, GGC, GGA, 및 GGG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; CAU 또는 CAC로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; AUU, AUC, 및 AUA로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, 및 CUG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; AAA 또는 AAG로부터 선택된 적어도 하나의 코돈;

AUG 코돈; UUU 또는 UUC로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; CCU, CCC, CCA, 및 CCG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, 및 AGC로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; ACU, ACC, ACA, 및 ACG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; UGG 코돈; UAU 또는 UAC로부터 선택된 적어도 하나의 코돈; 및 GUU, GUC, GUA, 및 GUG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 코돈을 포함한다.

[0784] 일부 구체적인 실시형태에서, 제한된 코돈 세트는 특정 조직 또는 세포에 투여한 후에 서열 최적화된 핵산(예를 들어, 합성 mRNA)의 *생체내* 발현을 위해서 최적화되었다.

[0785] 일부 실시형태에서, 최적화된 코돈 세트(예를 들어, 20개의 아미노산을 암호화하는 20개의 코돈 세트)는 하기 특성 중 하나에 적어도 따른다:

[0786] (i) 최적화된 코돈 세트는 본래 또는 네이티브 코돈 세트보다 더 높은 평균 G/C 함량을 가짐; 또는,

[0787] (ii) 최적화된 코돈 세트는 본래 또는 네이티브 코돈 세트보다 더 낮은 평균 U 함량을 가짐; 또는,

[0788] (iii) 최적화된 코돈 세트는 최고 빈도를 갖는 코돈으로 구성됨; 또는

[0789] (iv) 최적화된 코돈 세트는 최저 빈도를 갖는 코돈으로 구성됨; 또는

[0790] (v) 이들의 조합.

[0791] 일부 구체적인 실시형태에서, 최적화된 코돈 세트 내의 적어도 하나의 코돈은 동의 코돈 세트에서 두 번째로 높거나, 세 번째로 높거나, 네 번째로 높거나, 다섯 번째로 높거나 여섯 번째로 높은 빈도를 갖는다. 일부 구체적인 실시형태에서, 최적화된 코돈 세트 내의 적어도 하나의 코돈은 동의 코돈 세트에서 두 번째로 낮거나, 세 번째로 낮거나, 네 번째로 낮거나, 다섯 번째로 낮거나 여섯 번째로 낮은 빈도를 갖는다.

[0792] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "네이티브 코돈 세트"는 기준 핵산 서열을 암호화하기 위해서 기원 유기체에 의해서 태생적으로 사용되는 코돈 세트를 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "본래 코돈 세트"는 서열 최적화의 시작 전에 기준 핵산 서열을 암호화하기 위해서 사용되는 코돈 세트, 또는 서열 최적화가 반복적으로 또는 되풀이되어 적용되는 경우 새로운 최적화 반복의 시작 시에 기준 핵산 서열의 최적화된 변이체를 암호화하기 위해서 사용되는 코돈 세트를 지칭한다.

[0793] 일부 실시형태에서, 코돈 세트 내의 코돈의 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%는 최고 빈도를 갖는 것이다. 다른 실시형태에서, 코돈 세트 내의 코돈의 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%는 최저 빈도를 갖는 것이다.

[0794] 일부 실시형태에서, 코돈 세트 내의 코돈의 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%는 최고 우리딘 함량을 갖는 것이다. 일부 실시형태에서, 코돈 세트 내의 코돈의 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%는 최저 우리딘 함량을 갖는 것이다.

[0795] 일부 실시형태에서, 코돈 세트의 평균 G/C 함량(절대치 또는 상대치)은 본래 코돈 세트의 평균 G/C 함량(절대치 또는 상대치)보다 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 더 높다. 일부 실시형태에서, 코돈 세트의 평균 G/C 함량(절대치 또는 상대치)은 본래 코돈 세트의 평균 G/C 함량(절대치 또는 상대치)보다 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 더 낮다.

[0796] 일부 실시형태에서, 코돈 세트의 우라실 함량(절대치 또는 상대치)은 본래 코돈 세트의 평균 우라실 함량(절대치 또는 상대치)보다 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 더 높다. 일부 실시형태에서, 코돈 세트의 우라실 함량(절대치 또는 상대치)은 본래 코돈 세트의 평균 우라실 함량(절대치 또는 상대치)보다 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 더 낮다(또한 미국 출원 공개 제2011/0082055호, 및 국제 공개 제WO2000018778호 참고, 이들 둘 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참고로 포함됨).

[0797] **VIII.서열 최적화된 핵산의 특징규명**

[0798] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 본 명

세서에 개시된 서열 최적화된 핵산을 포함하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA)를 시험하여 적어도 하나의 핵산 서열 특성(예를 들어, 뉴클레아제에 노출될 때의 안정성) 또는 발현 특성이 비-서열 최적화된 핵산에 대해서 개선되었는지의 여부를 결정할 수 있다.

[0799] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "발현 특성"은 *생체내*(예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여한 후 합성 mRNA의 번역 효능) 또는 *시험관내*(예를 들어, *시험관내* 모델 시스템에서 시험된 합성 mRNA의 번역 효능)에서 핵산 서열의 특성을 지칭한다. 발현 특성은 투여 후 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA에 의해서 생산된 단백질의 양, 및 생산된 가용성 또는 다른 기능성 단백질의 양을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 서열 최적화된 핵산은 본 명세서에 개시된 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 서열 최적화된 핵산 서열(예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA)에 의해서 암호화된 단백질을 발현하는 세포의 생존율에 따라서 평가될 수 있다.

[0800] 특정 실시형태에서, 비-최적화된 기준 핵산 서열에 대해서 코돈 치환을 함유하는 복수의 본 명세서에 개시된 서열 최적화된 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA)은 관심 특성, 예를 들어, *시험관내* 모델 시스템 또는 표적 조직 또는 세포 내의 *생체내에서* 발현 특성을 측정하기 위해서 기능적으로 특징규명될 수 있다.

[0801] ***a.핵산 서열 고유 특성의 최적화***

[0802] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드의 목적하는 특성은 핵산 서열의 고유 특성이다. 예를 들어, 뉴클레오타이드 서열(예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA)은 *생체내* 또는 *시험관내* 안정성을 위해서 최적화된 서열일 수 있다. 일부 실시형태에서, 뉴클레오타이드 서열은 특정 표적 조직 또는 세포 내에서의 발현을 위해서 서열 최적화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 핵산 서열은 엔도 및 엑소뉴클레아제에 의한 이의 절단을 예방함으로써 이의 혈장 절반부를 증가시키도록 최적화된 서열이다.

[0803] 다른 실시형태에서, 핵산 서열은 용액 중에서의 가수분해에 대한 이의 내성을 증가시키도록, 예를 들어, 서열 최적화된 핵산 또는 서열 최적화된 핵산을 포함하는 약제학적 조성물이 최소 분해로 수성 조건 하에서 저장될 수 있는 시간을 증가시키도록 최적화된 서열이다.

[0804] 다른 실시형태에서, 서열 최적화된 핵산은 무수 저장 조건에서 가수분해에 대한 이의 내성을 증가시키도록, 예를 들어, 서열 최적화된 핵산이 최소 분해로 동결건조 후에 최소 분해로 저장될 수 있는 시간을 증가시키도록 최적화될 수 있다.

[0805] ***b.단백질 발현을 위해서 최적화된 핵산 서열***

[0806] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드의 목적하는 특성은 본 명세서에 개시된 서열 최적화된 서열에 의해서 암호화된 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드의 발현의 수준이다. 단백질 발현 수준은 하나 이상의 발현 시스템을 사용하여 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 발현은 세포 배양 시스템, 예를 들어, CHO 세포 또는 HEK293 세포에서 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 발현은 살아있는 세포의 추출물, 예를 들어, 토끼 망상적혈구 용해물로부터 제조된 *시험관내* 발현 시스템, 또는 정제된 개체 구성성분의 어셈블리에 의해서 제조된 *시험관내* 발현 시스템을 사용하여 측정될 수 있다. 다른 실시형태에서, 단백질 발현은 *생체내* 시스템, 예를 들어, 마우스, 토끼, 원숭이 등에서 측정된다.

[0807] 일부 실시형태에서, 용액 형태의 단백질 발현이 바람직할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 기준 서열은 가용성 형태의 발현된 단백질의 최적화된 수준을 갖는 서열 최적화된 핵산 서열을 산출하도록 최적화된 서열일 수 있다. 단백질 발현의 수준 및 다른 특성, 예컨대, 가용성, 응집 수준 및 절두 생성물(즉, 단백질분해, 가수분해, 또는 결함 번역으로 인한 단편)의 존재는 관련 기술 분야에 공지된 방법에 따라서, 예를 들어, 전기영동법(예를 들어, 네이티브 또는 SDS-PAGE) 또는 크로마토그래피 방법(예를 들어, HPLC, 크기 배제 크로마토그래피 등)을 사용하여 측정될 수 있다.

[0808] ***c.표적 조직 또는 표적 세포 생존율의 최적화***

[0809] 일부 실시형태에서, 핵산 서열에 의해서 암호화된 이종 유래 치료 단백질의 발현은 표적 조직 또는 세포에 유해한 효과를 가질 수 있어서, 단백질 수율을 감소시키거나, 또는 발현 산물의 품질을 감소시키거나(예를 들어, 봉입체 내에서의 단백질 단편의 존재 또는 발현된 단백질의 침전으로 인해서), 또는 독성을 유발한다.

[0810] 따라서, 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 핵산 서열, 예를 들어, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열의 서열 최적화를 사용하여 서열 최적화된 핵산에 의해

서 암호화된 단백질을 발현하는 표적 세포의 생존율을 증가시킬 수 있다.

[0811] 이종 유래 단백질 발현은 자가 유래 또는 이종 유래 이식을 위해서 핵산 서열로 형질주입된 세포에 유해할 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 일부 실시형태에서 본 명세서에 개시된 핵산 서열의 서열 최적화를 사용하여 서열 최적화된 핵산 서열에 의해서 암호화된 단백질을 발현하는 표적 세포의 생존율을 증가시킬 수 있다. 세포 또는 조직 생존율, 독성 및 다른 생리학적 반응의 변화는 관련 기술 분야에 공지된 방법에 따라서 측정될 수 있다.

[0812] ***d.면역 및/또는 염증성 반응의 감소***

[0813] 일부 경우에, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 서열 최적화된 핵산 또는 이의 기능성 단편의 투여는 면역 반응을 촉발시킬 수 있는데, 이것은 (i) 치료제(예를 들어, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA), 또는 (ii) 이러한 치료제의 발현 산물(예를 들어, mRNA에 의해서 암호화된 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드), 또는 (iv) 이들의 조합물에 의해서 유발될 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 일부 실시형태에서 본 명세서에 개시된 핵산 서열(예를 들어, mRNA)의 서열 최적화를 사용하여 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 또는 이러한 핵산에 의해서 암호화된 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드의 발현 산물의 투여에 의해서 촉발되는 면역 또는 염증성 반응을 감소시킬 수 있다.

[0814] 일부 양상에서, 염증성 반응은 관련 기술 분야에 공지된 방법, 예를 들어, ELISA를 사용하여 1종 이상의 염증성 사이토카인의 수준의 증가된 수준을 검출함으로써 측정될 수 있다. 용어 "염증성 사이토카인"은 염증성 반응이 증가된 사이토카인을 지칭한다. 염증성 사이토카인의 예는 인터류킨-6(IL-6), CXCL1(케모카인(C-X-C 모티프) 리간드 1; GROα, 인터페론-γ(IFNγ라고도 공지됨), 종양 괴사 인자 α(TNFα), 인터페론 γ-유도된 단백질 10(IP-10), 또는 과립구-집락 자극 인자(G-CSF)를 포함한다. 용어 염증성 사이토카인은 또한 관련 기술 분야에 공지된 염증성 반응과 연관된 다른 사이토카인, 예를 들어, 인터류킨-1(IL-1), 인터류킨-8(IL-8), 인터류킨-13(IL-13), 인터페론 α(IFN-α) 등을 포함한다.

[0815] **IX.마이크로RNA 결합 부위를 포함하는 면역 조정 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드**

[0816] IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 하나 이상의 마이크로RNA 결합 부위를 추가로 포함할 수 있다. 마이크로RNA(또는 miRNA)는 핵산 분자의 3'UTR에 결합하고 핵산 분자 안정성을 감소시킴으로써 또는 번역을 저해함으로써 유전자 발현을 하향 조절하는 19 내지 25개 뉴클레오타이드 길이의 비암호 RNA이다.

[0817] 본 발명은 또한 상기에 기술된 폴리리보뉴클레오타이드 중 임의의 것을 포함하는 약제학적 조성물 및 제형을 제공한다. 일부 실시형태에서, 조성물 또는 제형은 전달제를 추가로 포함한다.

[0818] 일부 실시형태에서, 조성물 또는 제형은 폴리펩타이드를 암호화하는 본 명세서에 개시된 서열 최적화된 핵산 서열을 포함하는 폴리리보뉴클레오타이드를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물 또는 제형은 폴리펩타이드를 암호화하는 본 명세서에 개시된 서열 최적화된 핵산 서열과 상당한 서열 동일성을 갖는 폴리리보뉴클레오타이드(예를 들어, ORF)를 포함하는 폴리리보뉴클레오타이드(예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA)를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리리보뉴클레오타이드는 miR-122에 결합하는 miRNA 결합 부위, 예를 들어, miRNA 결합 부위를 추가로 포함한다.

[0819] 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 내에서(예를 들어, 3'UTR 유사 영역 또는 영역에서) 마이크로RNA 표적 서열을 조작함으로써, 해당 마이크로RNA가 사용 가능하다면, 분해 또는 감소된 번역을 위해서 분자를 표적화할 수 있다. 이것은 폴리리보뉴클레오타이드의 전달 시에 오프 타깃 효과를 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 폴리리보뉴클레오타이드가 조직 또는 세포로 전달되도록 의도되지 않지만 결국 상기 조직 또는 세포에 존재하게 되면, 조직 또는 세포에 풍부한 miRNA는 miRNA의 하나 또는 다수의 결합 부위가 5'UTR 및/또는 3'UTR 내에서 조작되면 관심 발현을 저해할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 mRNA 내로의 하나 이상의 miRNA 결합 부위의 혼입은 핵산 분자 전달 시에 오프 타깃 효과의 위험을 감소시킬 수 있고/있거나 mRNA에 의해서 암호화된 폴리펩타이드의 발현의 조직 특이적 조절을 가능하게 한다. 더 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 mRNA 내로의 하나 이상의 miRNA 결합 부위의 혼입은 *생체내에서* 핵산 전달 시에 면역 반응을 조절할 수 있다. 추가 실시형태에서, 본 개시내용의 mRNA 내로의 하나 이상의 miRNA 결합 부위의 혼입은 지질-포함 화합물 및 본 명세서에 기술된 조성물의 가속화된 혈액 클리어런스(ABC)를 조정할 수 있다.

[0820] 이에 반해서, miRNA 결합 부위는 이것이 특정 조직에서 단백질 발현을 증가시키기 위해서 자연적으로 발생하는 폴리리보뉴클레오타이드 서열로부터 제거될 수 있다. 예를 들어, 특정 miRNA에 대한 결합 부위는 miRNA를 함유

하는 조직 또는 세포에서 단백질 발현을 개선시키기 위해서 폴리리보뉴클레오타이드로부터 제거될 수 있다.

[0821] 마이크로RNA는 프리-miRNA(전구체-miRNA)라 종종 지칭되는 짧은 헤어핀 구조를 형성하기 위해서 그 자체 상에서 다시 접힌 RNA 전사체의 영역으로부터 효소적으로 유래된다. 프리-miRNA는 전형적으로 이의 3' 단부에서 2-뉴클레오타이드 오버행을 갖고, 3' 하이드록실기 및 5' 포스페이트기를 갖는다. 이러한 전구체-mRNA는 핵에서 가공되고, 그 다음 세포질(여기서 이것은 다이서(RNase III 효소)에 의해서 추가로 가공됨)로 수송되어, 대략 22개 뉴클레오타이드의 성숙 마이크로RNA를 형성한다. 이어서 성숙 마이크로RNA는 리보핵 입자 내로 혼입되어 RNA-유도된 침묵 복합체, RISC를 형성하고, 이것은 유전자 침묵을 매개한다. 성숙 miRNA에 대한 관련 기술 분야에 인식되는 명명법은 전형적으로 성숙 miRNA가 유래되는 프리-miRNA의 아암을 지정하는데; "5p"는 마이크로RNA가 프리-miRNA 헤어핀의 5 프라임 아암으로부터 유래한다는 것을 의미하고, "3p"는 마이크로RNA가 프리-miRNA 헤어핀의 3 프라임 단부로부터 유래한다는 것을 의미한다. 본 명세서에서 숫자에 의해서 지칭되는 miR는 동일한 프리-miRNA의 반대 아암(예를 들어, 3p 또는 5p 마이크로RNA)으로부터 기원한 2개의 성숙 마이크로RNA 중 어느 하나를 지칭할 수 있다. 본 명세서에서 지칭되는 모든 miR는, 3p 또는 5p 지정에 의해서 특별하게 명시되지 않는 한, 3p 및 5p 아암/서열 둘 모두를 포함한다.

[0822] 일 실시형태에서, miRNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 다이서를 함유하는 활성 RNA-유도된 침묵 복합체(RISC)의 부분인 상응하는 성숙 miRNA에 결합한다. 또 다른 실시형태에서, RISC 내의 상응하는 miRNA에 대한 miRNA 결합 부위의 결합은 miRNA 결합 부위를 함유하는 mRNA를 절단하거나 또는 mRNA가 번역되는 것을 예방한다.

[0823] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "마이크로RNA 결합 부위"는 마이크로RNA 표적 부위 또는 마이크로RNA 인식 부위, 또는 마이크로RNA가 결합하거나 또는 회합하는 임의의 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다. "결합"은 전통적인 왓슨-크릭 혼성화 규칙을 따를 수 있거나 또는 마이크로RNA 부위에서 또는 그에 인접한 표적 서열과 마이크로RNA의 임의의 안정한 회합을 반영할 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0824] 일부 마이크로RNA, 예를 들어, miR-122는 정상 조직에서 풍부하지만, 암 또는 종양 조직에서 훨씬 더 낮은 수준으로 존재한다. 따라서, 마이크로RNA 표적 서열(즉, 마이크로RNA 결합 부위)을 IL-23 및/또는 IL-36-감마, IL-18 및/또는 제3 단백질(예를 들어, OX40L 폴리펩타이드)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 내에서(예를 들어, 3'UTR 유사 영역 또는 다른 영역에서) 조작하는 것은 암 또는 종양 조직(마이크로RNA가 훨씬 더 낮은 수준으로 존재함)에서는 높은 수준의 번역을 제공하면서, 정상 조직(마이크로RNA가 풍부함)에서는 분해 또는 감소된 번역을 위한 분자를 효과적으로 표적화할 수 있다. 이것은 본 개시내용의 조성물 및 방법을 위한 종양-표적화 접근법을 제공한다.

[0825] 일부 실시형태에서, 마이크로RNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)은 miRNA(예를 들어, miR-122)에 대해서 완전히 상보성이기 때문에, miRNA 결합 부위에 융합된 mRNA를 분해한다. 다른 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA에 대해서 완전히 상보성이지는 않다. 특정 실시형태에서, miRNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 miRNA(예를 들어, miR-122)와 동일한 길이이다. 다른 실시형태에서, 마이크로RNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 5' 말단, 3' 말단, 또는 둘 모두에서 상응하는 마이크로RNA(예를 들어, miR-122, 이것은 22nt를 가짐)보다 더 짧은 하나의 뉴클레오타이드이다. 더 다른 실시형태에서, 마이크로RNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 5' 말단, 3' 말단, 또는 둘 모두에서 상응하는 마이크로RNA(예를 들어, miR-122)보다 더 짧은 2개의 뉴클레오타이드이다. 추가의 다른 실시형태에서, 마이크로RNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 5' 말단, 3' 말단, 또는 둘 모두에서 상응하는 마이크로RNA(예를 들어, miR-122)보다 더 짧은 3개의 뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, 마이크로RNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 5' 말단, 3' 말단, 또는 둘 모두에서 상응하는 마이크로RNA(예를 들어, miR-122)보다 더 짧은 4개의 뉴클레오타이드이다. 다른 실시형태에서, 마이크로RNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 5' 말단, 3' 말단, 또는 둘 모두에서 상응하는 마이크로RNA(예를 들어, miR-122)보다 더 짧은 5개의 뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, 마이크로RNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 5' 말단, 3' 말단, 또는 둘 모두에서 상응하는 마이크로RNA(예를 들어, miR-122)보다 더 짧은 6개의 뉴클레오타이드이다. 다른 실시형태에서, 마이크로RNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 5' 말단 또는 3' 말단에서 상응하는 마이크로RNA(예를 들어, miR-122)보다 더 짧은 7개의 뉴클레오타이드이다. 다른 실시형태에서, 마이크로RNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 5' 말단 또는 3' 말단에서 상응하는 마이크로RNA(예를 들어, miR-122)보다 더 짧은 8개의 뉴클레오타이드이다. 다른 실시형태에서, 마이크로RNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 5' 말단 또는 3' 말단에서 상응하는 마이크로RNA(예를 들어, miR-122)보다 더 짧은 9개의 뉴클레오타이드이다. 다른 실시형태에서, 마이크로RNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 5' 말단 또는 3' 말단에서 상응하는 마

이크로RNA(예를 들어, miR-122)보다 더 짧은 10개의 뉴클레오타이드이다. 다른 실시형태에서, 마이크로RNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 5' 말단 또는 3' 말단에서 상응하는 마이크로RNA(예를 들어, miR-122)보다 더 짧은 11개의 뉴클레오타이드이다. 다른 실시형태에서, 마이크로RNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 5' 말단 또는 3' 말단에서 상응하는 마이크로RNA(예를 들어, miR-122)보다 더 짧은 12개의 뉴클레오타이드이다. 상응하는 miRNA보다 더 짧은 miRNA 결합 부위는 iRNA 결합 부위 중 하나 이상을 혼입한 mRNA를 여전히 분해할 수 있고, mRNA가 번역되는 것을 예방할 수 있다.

[0826] 일부 실시형태에서, 마이크로RNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 miRNA(예를 들어, miR-122)에 대해서 충분한 상보성을 가져서 miRNA(예를 들어, miR-122)를 포함하는 RISC 복합체는 마이크로RNA 결합 부위를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 절단한다. 다른 실시형태에서, 마이크로RNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 불완전한 상보성을 가져서 miRNA(예를 들어, miR-122)를 포함하는 RISC 복합체는 마이크로RNA 결합 부위를 포함하는 폴리뉴클레오타이드에서 불안정성을 유도한다. 또 다른 실시형태에서, 마이크로RNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 불완전한 상보성을 가져서 miRNA(예를 들어, miR-122)를 포함하는 RISC 복합체는 마이크로RNA 결합 부위를 포함하는 폴리뉴클레오타이드의 전사를 억압한다.

[0827] miRNA에 대해서 충분한 상보성을 갖는 miRNA 결합 부위는 폴리리보뉴클레오타이드의 miRNA-매개된 조절, 예를 들어, 폴리리보뉴클레오타이드의 miRNA-매개된 번역 억압 또는 분해를 용이하게 하기에 충분한 상보성 정도를 지칭한다. 본 발명의 예시적인 양상에서, miRNA에 대해서 충분한 상보성을 갖는 miRNA 결합 부위는 폴리리보뉴클레오타이드의 miRNA-매개된 분해, 예를 들어, mRNA의 miRNA-안내되는 RNA-유도된 침묵 복합체(RISC)-매개된 절단을 용이하게 하기에 충분한 상보성 정도를 지칭한다. miRNA 결합 부위는 예를 들어, 19 내지 25개 뉴클레오타이드 길이의 miRNA 서열에 대해서, 긴 19 내지 23개의 뉴클레오타이드 miRNA 서열, 또는 긴 22개 뉴클레오타이드 miRNA 서열에 대해서 상보성을 가질 수 있다. miRNA 결합 부위는 miRNA의 단지 일부에 대해서, 예를 들어, 자연 발생 miRNA 서열의 전장의 1, 2, 3, 또는 4개 미만의 뉴클레오타이드의 일부에 대해서, 또는 자연 발생 miRNA 서열보다 1, 2, 3, 또는 4개 미만의 뉴클레오타이드보다 더 짧은 일부에 대해서 상보성을 갖는다(이러한 miRNA 결합 부위는 "불완전한 상보성"을 갖는다). 완전 또는 완전한 상보성(예를 들어, 자연 발생 miRNA의 길이의 전부 또는 상당한 부분에 걸친 완전 상보성 또는 완전한 상보성)은 목적하는 조절이 mRNA 분해인 경우에 바람직하다.

[0828] 일 실시형태에서, miRNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 miRNA(예를 들어, miR-122)로부터 하나의 미스매치를 갖는다. 또 다른 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA로부터 2개의 미스매치를 갖는다. 다른 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA로부터 3개의 미스매치를 갖는다. 다른 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA로부터 4개의 미스매치를 갖는다. 일부 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA로부터 5개의 미스매치를 갖는다. 다른 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA로부터 6개의 미스매치를 갖는다. 특정 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA로부터 7개의 미스매치를 갖는다. 다른 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA로부터 8개의 미스매치를 갖는다. 다른 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA로부터 9개의 미스매치를 갖는다. 다른 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA로부터 10개의 미스매치를 갖는다. 다른 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA로부터 11개의 미스매치를 갖는다. 다른 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA로부터 12개의 미스매치를 갖는다.

[0829] 특정 실시형태에서, miRNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 miRNA(예를 들어, miR-122)의 적어도 약 10개의 인접 뉴클레오타이드에 대해서 상보성인 적어도 약 10개의 인접 뉴클레오타이드, 상응하는 miRNA의 적어도 약 11개의 인접 뉴클레오타이드에 대해서 상보성인 적어도 약 11개의 인접 뉴클레오타이드, 상응하는 miRNA의 적어도 약 12개의 인접 뉴클레오타이드에 대해서 상보성인 적어도 약 12개의 인접 뉴클레오타이드, 상응하는 miRNA의 적어도 약 13개의 인접 뉴클레오타이드에 대해서 상보성인 적어도 약 13개의 인접 뉴클레오타이드, 또는 상응하는 miRNA의 적어도 약 14개의 인접 뉴클레오타이드에 대해서 상보성인 적어도 약 14개의 인접 뉴클레오타이드를 갖는다. 일부 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA의 적어도 약 15개의 인접 뉴클레오타이드에 대해서 상보성인 적어도 약 15개의 인접 뉴클레오타이드, 상응하는 miRNA의 적어도 약 16개의 인접 뉴클레오타이드에 대해서 상보성인 적어도 약 16개의 인접 뉴클레오타이드, 상응하는 miRNA의 적어도 약 17개의 인접 뉴클레오타이드에 대해서 상보성인 적어도 약 17개의 인접 뉴클레오타이드, 상응하는 miRNA의 적어도 약 18개의 인접 뉴클레오타이드에 대해서 상보성인 적어도 약 18개의 인접 뉴클레오타이드, 상응하는 miRNA의 적어도 약 19개의 인접 뉴클레오타이드에 대해서 상보성인 적어도 약 19개의 인접 뉴클레오타이드, 상응하는 miRNA의 적어도 약 20개의 인접 뉴클레오타이드에 대해서 상보성인 적어도 약 20개의 인접 뉴클레오타이

드, 또는 상응하는 miRNA의 적어도 약 21개의 인접 뉴클레오타이드에 대해서 상보성인 적어도 약 21개의 인접 뉴클레오타이드를 갖는다.

[0830] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 및 적어도 하나의 miR-122 결합 부위, 적어도 2개의 miR-122 결합 부위, 적어도 3개의 miR-122 결합 부위, 적어도 4개의 miR-122 결합 부위, 또는 적어도 5개의 miR-122 결합 부위를 포함한다. 일 양상에서, miRNA 결합 부위는 miR-122에 결합하거나 또는 miR-122에 대해서 상보성이다. 또 다른 양상에서, miRNA 결합 부위는 miR-122-3p 또는 miR-122-5p에 결합한다. 특정 양상에서, miRNA 결합 부위는 서열번호 24와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 miRNA 결합 부위는 miR-122에 결합한다. 또 다른 특정 양상에서, miRNA 결합 부위는 서열번호 26과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 miRNA 결합 부위는 miR-122에 결합한다. 이들 서열을 하기 **표 2**에 나타낸다.

표 2

miR-122 및 miR-122 결합 부위

서열번호	설명	서열
서열번호 22	miR-122	CCUUAGCAGAGCUGUGGAGUGUGACAAUGGUGUUUGUGUCUAAACUAUCAAACGCCAUUAUCACACUAAAUAGCUACUGCUAGGC
서열번호 23	miR-122-3p	AACGCCAUUAUCACACUAAAUA
서열번호 24	miR-122-3p 결합 부위	UAUUUAGUGUGAUAAUGGCGUU
서열번호 25	miR-122-5p	UGGAGUGUGACAAUGGUGUUUG
서열번호 26	miR-122-5p 결합 부위	CAAACACCAUUGUCACACUCCA

[0831]

[0832] 일부 실시형태에서, miRNA 결합 부위(예를 들어, miR-122 결합 부위)는 폴리뉴클레오타이드의 임의의 위치(예를 들어, 3' UTR)에서 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 내에 삽입되고; 폴리뉴클레오타이드 내의 삽입 부위는 폴리뉴클레오타이드 내의 miRNA 결합 부위의 삽입이 상응하는 miRNA(예를 들어, miR-122)의 부재 하에서 기능성 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드의 번역을 방해하지 않는 한 폴리뉴클레오타이드 내의 어느 위치에도 존재할 수 있고; miRNA(예를 들어, miR-122)의 존재 하에서, 폴리뉴클레오타이드 내의 miRNA 결합 부위의 삽입 및 상응하는 miRNA에 대한 miRNA 결합 부위의 결합은 폴리뉴클레오타이드를 분해할 수 있거나 폴리뉴클레오타이드의 번역을 예방할 수 있다. 일 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 폴리뉴클레오타이드의 3'UTR 내에 삽입된다.

[0833] 특정 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드 암호화 mRNA의 중단 코돈으로부터의 하류에서 적어도 약 30개 뉴클레오타이드 내에 삽입된다. 일부 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드 암호화 mRNA의 중단 코돈으로부터의 하류에서 적어도 약 10개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 15개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 20개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 25개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 30개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 35개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 40개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 45개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 50개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 55 뉴클레오타이드, 적어도 약 60개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 65개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 70개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 75개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 80개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 85개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 90개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 95개의 뉴클레오타이드, 또는 적어도 약 100개의 뉴클레오타이드 내에 삽입된다. 다른 실시형태에서, miRNA 결합 부위는 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드 암호화 mRNA의 중단 코돈으로부터의 하류에서 약 10개의 뉴클레오타이드 내지 약 100개의 뉴클레오타이드, 약 20개의 뉴클레오타이드 내지 약 90개의 뉴클레오타이드, 약 30개의 뉴클레오타이드 내지 약 80개의 뉴클레오타이드, 약 40개의 뉴클레오타이드 내지 약 70개의 뉴클레오타이드, 약 50개의 뉴클레오타이드 내지 약 60개의 뉴클레오타이드, 약 45개의 뉴클레오타이드 내지 약 65개의 뉴클레오타이드 내에 삽입된다.

[0834] **IVT 폴리뉴클레오타이드 아키텍처**

[0835] 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 IVT 폴리뉴클레오타이드이다. 전통적으로, mRNA 분자의 기본 구성성분은 적어도 암호 영역, 5'UTR, 3'UTR, 5' 캡 및 폴리-A 테일을 포함한다. 본 개시내용의 IVT 폴리뉴클레오타이드는 mRNA로서 기능할 수 있지만, 예를 들어, 핵산 기반 치료제를 사용하여 효과적인 폴리펩타이드 생산의 기존의 문제점을 해결하도록 작용하는 이의 기능적 및/또는 구조적 설계 특징부에서 야생형 mRNA와 구별된다.

[0836] IVT 폴리뉴클레오타이드의 1차 작제물은 제1 플랭킹 영역 및 제2 플랭킹 영역에 의해서 플랭킹된 연결된 뉴클레오타이드의 제1 영역을 포함한다. 이러한 제1 영역은 암호화된 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 제1 플랭킹 영역은 5' 미번역 영역(UTR), 예컨대, 폴리펩타이드의 네이티브 5' UTR을 암호화하는 핵산 중 임의의 것의 5' UTR 또는 비-네이티브 5'UTR, 예컨대, 비제한적으로 이종 유래 5' UTR 또는 합성 5' UTR로서 기능하는 연결된 뉴클레오사이드의 서열을 포함할 수 있다. IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 IVT는 이의 5 말단에서 하나 이상의 신호 서열을 암호화하는 신호 서열 영역을 포함할 수 있다. 플랭킹 영역은 하나 이상의 완전 또는 불완전 5' UTR 서열을 포함하는 연결된 뉴클레오타이드의 영역을 포함할 수 있다. 플랭킹 영역은 또한 5' 말단 캡을 포함할 수 있다. 제2 플랭킹 영역은 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드의 네이티브 3' UTR 또는 비-네이티브 3' UTR, 예컨대, 비제한적으로 이종 유래 3' UTR 또는 합성 3' UTR을 암호화할 수 있는 하나 이상의 완전 또는 불완전 3' UTR을 포함하는 연결된 뉴클레오타이드의 영역을 포함할 수 있다. 플랭킹 영역은 또한 3' 테일링 서열을 포함할 수 있다. 3' 테일링 서열은 폴리A 테일, 폴리A-G 퀴텟 및/또는 스템 루프 서열일 수 있지만 이들로 제한되지 않는다.

[0837] 제1 영역의 5' 말단 및 제1 플랭킹 영역의 브릿징은 제1 작동 영역이다. 전통적으로, 이러한 작동 영역은 개시 코돈을 포함한다. 작동 영역은 대안적으로 개시 코돈을 비롯한 임의의 번역 개시 서열 또는 신호를 포함한다.

[0838] 제1 영역의 3' 말단 및 제2 플랭킹 영역의 브릿징은 제2 작동 영역이다. 전통적으로, 이러한 작동 영역은 중단 코돈을 포함한다. 작동 영역은 대안적으로 중단 코돈을 비롯한 임의의 번역 개시 서열 또는 신호를 포함한다. 다수의 연속적인 중단 코돈이 또한 IVT 폴리뉴클레오타이드에서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 영역은 2개의 중단 코돈을 포함할 수 있다. 제1 중단 코돈은 "TGA" 또는 "UGA"일 수 있고, 제2 중단 코돈은 "TAA", "TGA", "TAG", "UAA", "UGA" 또는 "UAG"로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0839] IVT 폴리뉴클레오타이드 1차 작제물은 제1 플랭킹 영역 및 제2 플랭킹 영역에 의해서 플랭킹된 연결된 뉴클레오타이드의 제1 영역을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "제1 영역"은 "암호 영역" 또는 "암호화하는 영역" 또는 단순히 "제1 영역"이라 지칭될 수 있다. 이러한 제1 영역은 암호화된 관심 폴리펩타이드를 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 일 양상에서, 제1 영역은 적어도 1종의 관심 폴리펩타이드를 암호화하는 오픈 리딩 프레임을 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 오픈 리딩 프레임은 전체적으로 또는 부분적으로 코돈 최적화될 수 있다. 플랭킹 영역은 하나 이상의 완전 또는 불완전 5' UTR 서열(이것은 완전히 코돈 최적화되거나 부분적으로 코돈 최적화될 수 있음)을 포함하는 연결된 뉴클레오타이드의 영역을 포함할 수 있다. 플랭킹 영역은 miR 서열, TERZAK(상표명) 서열 및 번역 대조군 서열을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 적어도 하나의 핵산 서열을 포함할 수 있다. 플랭킹 영역은 또한 5' 말단 캡 138을 포함할 수 있다. 5' 말단 캡핑 영역은 자연 발생 캡, 합성 캡 또는 최적화된 캡을 포함할 수 있다. 제2 플랭킹 영역은 하나 이상의 완전 또는 불완전 3' UTR을 포함하는 연결된 뉴클레오타이드의 영역을 포함할 수 있다. 제2 플랭킹 영역은 완전히 코돈 최적화되거나 부분적으로 코돈 최적화될 수 있다. 플랭킹 영역은 miR 서열 및 번역 대조군 서열을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 적어도 하나의 핵산 서열을 포함할 수 있다. 제2 플랭킹 영역 이후에, 폴리뉴클레오타이드 1차 작제물은 3' 테일링 서열을 포함할 수 있다. 3' 테일링 서열은 합성 테일링 영역 및/또는 쇄 종결 뉴클레오사이드를 포함할 수 있다. 합성 테일링 영역의 비제한적인 예는 폴리A 서열, 폴리C 서열, 폴리A-G 퀴텟을 포함한다. 쇄 종결 뉴클레오사이드의 비제한적인 예는 2'-O 메틸, F 및 잠금 핵산(LNA)을 포함한다.

[0840] 제1 영역의 5' 말단 및 제1 플랭킹 영역의 브릿징은 제1 작동 영역이다. 전통적으로, 이러한 작동 영역은 개시 코돈을 포함한다. 작동 영역은 대안적으로 개시 코돈을 비롯한 임의의 번역 개시 서열 또는 신호를 포함한다.

[0841] 제1 영역의 3' 말단 및 제2 플랭킹 영역의 브릿징은 제2 작동 영역이다. 전통적으로, 이러한 작동 영역은 중단 코돈을 포함한다. 작동 영역은 대안적으로 중단 코돈을 비롯한 임의의 번역 개시 서열 또는 신호를 포함한다. 본 개시내용에 따라서, 다수의 연속 중단 코돈이 또한 사용될 수 있다.

[0842] 일부 실시형태에서, IVT 폴리뉴클레오타이드의 제1 및 제2 플랭킹 영역은 독립적으로 15 내지 1,000개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 30, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1,000, 1,500, 2,000, 2,500, 3,000, 3,500, 4,000, 4,500, 5,000, 5,500개 뉴클레오타이드 초과 또는 적어도 30, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1,000, 1,500, 2,000, 2,500, 3,000, 3,500, 4,000, 4,500, 5,000, 5,500개 뉴클레오타이드)의 범위일 수 있다.

[0843] 일부 실시형태에서, IVT 폴리뉴클레오타이드의 테일링 서열은 0개 내지 500개 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 적어도 60, 70, 80, 90, 120, 140, 160, 180, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 또는 500개 뉴클레오타이드)의 범위일 수 있다. 테일링 영역이 폴리A 테일인 경우, 그 길이는 폴리A 결합 단백질 결합의 단위 또는 이의 함수로서 결정될 수 있다. 이러한 실시형태에서, 폴리A 테일은 폴리A 결합 단백질의 적어도 4개의 단량체에 결합하기에 충분히 길다. 폴리A 결합 단백질 단량체는 대략 38개 뉴클레오타이드의 스트레치에 결합한다. 이와 같이, 약 80개 뉴클레오타이드 및 160개 뉴클레오타이드의 폴리A 테일이 기능성이라고 관찰되어 왔다.

[0844] 일부 실시형태에서, IVT 폴리뉴클레오타이드의 캡핑 영역은 단일 캡 또는 캡을 형성하는 일련의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서 캡핑 영역은 1 내지 10개, 예를 들어, 2 내지 9개, 3 내지 8개, 4 내지 7개, 1 내지 5개, 5 내지 10개, 또는 적어도 2개, 또는 10개 또는 그 미만의 뉴클레오타이드 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 캡은 존재하지 않는다.

[0845] 일부 실시형태에서, IVT 폴리뉴클레오타이드의 제1 및 제2 작동 영역은 3 내지 40개, 예를 들어, 5 내지 30개, 10 내지 20개, 15개, 또는 적어도 4개, 또는 30 또는 그 미만의 뉴클레오타이드 길이 범위일 수 있고, 개시 및/또는 중단 코돈에 더하여, 하나 이상의 신호 및/또는 제한 서열을 포함할 수 있다.

[0846] 일부 실시형태에서, IVT 폴리뉴클레오타이드는 구조적으로 변형되거나 또는 화학적으로 변형될 수 있다. IVT 폴리뉴클레오타이드가 화학적으로 및/또는 구조적으로 변형되는 경우 폴리뉴클레오타이드는 "변형된 IVT 폴리뉴클레오타이드"라고 지칭될 수 있다.

[0847] 일부 실시형태에서, IVT 폴리뉴클레오타이드가 화학적으로 변형되면, 이들은 동일한 뉴클레오사이드 유형 모두 또는 이의 임의의 것의 균일한 화학적 변형 또는 동일한 뉴클레오사이드 유형 모두 또는 이의 임의의 것에서 동일한 출발 변형의 단지 하향 적정에 의해서 생성된 변형의 집단, 또는 동일하지만 무작위 혼입을 갖는 뉴클레오사이드 유형의 임의의 것 모두의 화학적 변형(예컨대, 여기서 모든 우리딘이 우리딘 유사체, 예를 들어, 슈도우리딘 또는 5-메톡시우리딘에 의해서 대체됨)의 백분율 측정치를 가질 수 있다. 또 다른 실시형태에서, IVT 폴리뉴클레오타이드는 전체 폴리뉴클레오타이드 전체에서 동일한 뉴클레오사이드 유형의 2개, 3개, 4개의 균일한 화학적 변형을 가질 수 있다(예컨대 모든 우리딘 및 모든 사이토신 등이 동일한 방식으로 변형됨).

[0848] 일부 실시형태에서, IVT 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 기술된 자가-절단 펩타이드, 예컨대, 비제한적으로 2A 펩타이드를 암호화하는 서열을 포함할 수 있다. IVT 폴리뉴클레오타이드에서 2A 펩타이드의 폴리뉴클레오타이드 서열은 본 명세서에 기술된 방법 및/또는관련 기술 분야에 공지된 방법에 의해서 변형되거나 또는 코돈 최적화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이 서열은 IVT 폴리뉴클레오타이드에서 2개 이상의 관심 폴리펩타이드의 암호 영역을 분리시키는 데 사용될 수 있다.

[0849] **키메라 폴리뉴클레오타이드 아키텍처**

[0850] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 키메라 폴리뉴클레오타이드이다. 본 명세서에 개시된 키메라 폴리뉴클레오타이드 또는 RNA 작제물은 IVT 폴리뉴클레오타이드와 유사한 모듈식 조직화를 유지하지만, 키메라 폴리뉴클레오타이드는 폴리뉴클레오타이드에 유용한 특성을 부여하는 하나 이상의 구조적 변형 및/또는 화학적 변형 또는 변경을 포함한다. 이와 같이, 본 개시내용의 변형된 mRNA 분자인 키메라 폴리뉴클레오타이드는 "키메라 변형된 mRNA" 또는 "키메라 mRNA"라 지칭된다.

[0851] 키메라 폴리뉴클레오타이드는 크기 및/또는 화학적 변형 패턴, 화학적 변형 위치, 화학적 변형 백분율 또는 화학적 변형 집단 및 상기의 조합이 상이한 부분 또는 영역을 갖는다.

[0852] 부분 또는 영역(여기서 키메라 폴리뉴클레오타이드는 mRNA로서 기능하고, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화함)의 예는 미번역 영역(UTR, 예컨대, 5' UTR 또는 3' UTR), 암호 영역, 캡 영역, 폴리A 테일 영역, 개시 영역, 정지 영역, 신호 서열 영역, 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 다른 영역 사이에서 결합되고 그 사이에 놓이는 영역 또는 부분은 또한 하위영역을 갖도록 설계될 수 있

다.

[0853] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 키메라 폴리뉴클레오타이드는 화학식 X를 포함하는 구조를 갖는다.

[0854] 5' [An]x-L1-[Bo]y-L2-[Cp]z-L3 3'

[0855] 화학식 X

[0856] 식 중,

[0857] A 및 B 각각은 독립적으로 연결된 뉴클레오사이드의 영역을 포함하고;

[0858] A 또는 B 중 어느 하나 또는 A 및 B 둘 모두는 본 명세에 다른 곳에 기술된 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하고;

[0859] C는 연결된 뉴클레오사이드의 임의적인 영역이고;

[0860] 영역 A, B, 또는 C 중 적어도 하나는 위치적으로 변형되고, 여기서 상기 위치적으로 변형된 영역은 아데노신, 티미딘, 구아노신, 사이티딘, 또는 우리딘의 동일한 뉴클레오사이드 유형 중 하나 이상의 적어도 2개의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드를 포함하고, 여기서 동일한 유형의 뉴클레오사이드의 화학적 변형 중 적어도 2개는 상이한 화학적 변형을 갖고;

[0861] n, o 및 p는 독립적으로 15 내지 1000의 정수이고;

[0862] x 및 y는 독립적으로 1 내지 20이고;

[0863] z는 0 내지 5이고;

[0864] L1 및 L2는 독립적으로 임의적인 링커 모이어티이고, 상기 링커 모이어티는 핵산 기반이거나 또는 비핵산 기반이고;

[0865] L3은 임의적인 접합체 또는 임의적인 링커 모이어티이고, 상기 링커 모이어티는 핵산 기반이거나 또는 비핵산 기반이다.

[0866] 일부 실시형태에서, A의 연결된 뉴클레오사이드의 영역 중 적어도 하나는 5' 미번역 영역(UTR)으로서 기능할 수 있는 연결된 뉴클레오사이드의 서열을 포함한다. 연결된 뉴클레오사이드의 서열은 자연 또는 합성 5' UTR일 수 있다. 비제한적인 예로서, 키메라 폴리뉴클레오타이드는 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화할 수 있고, A의 연결된 뉴클레오사이드의 서열은 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드의 네이티브 5' UTR 또는 비-이종 유래 5' UTR, 예컨대, 비제한적으로 합성 UTR을 암호화할 수 있다.

[0867] 또 다른 실시형태에서, A의 연결된 뉴클레오사이드의 영역 중 적어도 하나는 캡 영역이다. 캡 영역은 5'UTR로서 기능하는 A의 연결된 뉴클레오사이드의 영역에 대해서 5'에 위치될 수 있다. 캡 영역은 적어도 하나의 캡, 예컨대, 비제한적으로 캡0, 캡1, ARCA, 이노신, N1-메틸-구아노신, 2'플루오로-구아노신, 7-데아자-구아노신, 8-옥소-구아노신, 2-아미노-구아노신, LNA-구아노신, 2-아지도-구아노신, 캡2 및 캡4를 포함할 수 있다.

[0868] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 캡1 5'UTR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하기 위한, 5'UTR 서열, 예를 들어, 캡1을 포함하는 폴리뉴클레오타이드는, 상이한 5'UTR(예를 들어, 캡0, ARCA, 이노신, N1-메틸-구아노신, 2'플루오로-구아노신, 7-데아자-구아노신, 8-옥소-구아노신, 2-아미노-구아노신, LNA-구아노신, 2-아지도-구아노신, 캡2 또는 캡4)을 포함하는 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 비해서 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드의 발현을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 캡1 5'UTR을 포함하고, 여기서 폴리뉴클레오타이드는 IL-23, IL-36-감마 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, 캡1 5'UTR을 포함하는 폴리뉴클레오타이드는, IL-23, IL-36-감마 및/또는 OX40L 폴리펩타이드 발현을 증가시킨다.

[0869] 일부 실시형태에서, B의 연결된 뉴클레오사이드의 영역 중 적어도 하나는 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열의 적어도 하나의 오픈 리딩 프레임을 포함한다. 핵산 서열은 코돈 최적화될 수 있고/있거나 적어도 하나의 변형을 포함할 수 있다.

[0870] 일부 실시형태에서, C의 연결된 뉴클레오사이드의 영역 중 적어도 하나는 3' UTR로서 기능할 수 있는 연결된 뉴클레오사이드의 서열을 포함한다. 연결된 뉴클레오사이드의 서열은 자연 또는 합성 3' UTR일 수 있다. 비제한적

인 예로서, 키메라 폴리뉴클레오타이드는 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화할 수 있고, C의 연결된 뉴클레오사이드의 서열은 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드의 네이티브 3' UTR 또는 비-이종 유래 3' UTR, 예컨대, 비제한적으로 합성 UTR을 암호화할 수 있다.

[0871] 일부 실시형태에서, A의 연결된 뉴클레오사이드의 영역 중 적어도 하나는 5' UTR로서 기능하는 연결된 뉴클레오사이드의 서열을 포함하고, C의 연결된 뉴클레오사이드의 영역 중 적어도 하나는 3' UTR로서 기능하는 연결된 뉴클레오사이드의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 5' UTR 및 3' UTR은 동일하거나 또는 상이한 종으로부터 유래할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 5' UTR 및 3' UTR은 동일하거나 또는 상이한 종으로부터의 상이한 단백질로부터의 네이티브 미번역 영역을 암호화할 수 있다.

[0872] 본 개시내용의 키메라 폴리뉴클레오타이드(이의 부분 또는 영역 포함)는 헤미머(hemimer), 갭머(gapmer), 윙머(wingmer), 또는 블록머(blockmer)로서 분류될 수 있다.

[0873] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "헤미머"는 하나의 패턴의 절반부, 화학적 변형(들)의 백분율, 위치 또는 집단, 및 제2 패턴의 절반부, 화학적 변형(들)의 백분율, 위치 또는 집단을 포함하는 영역 또는 부분을 포함하는 키메라 폴리뉴클레오타이드이다. 본 개시내용의 키메라 폴리뉴클레오타이드는 또한 헤미머 하위영역을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 부분 또는 영역은 하나가 50%이고, 나머지가 50%이다.

[0874] 일부 실시형태에서, 전체 키메라 폴리뉴클레오타이드는 하나가 50%이고, 나머지가 50%이다. 본 개시내용의 임의의 키메라 폴리뉴클레오타이드의 임의의 영역 또는 부분은 헤미머일 수 있다. 헤미머의 유형은 패턴 헤미머, 집단 헤미머 또는 위치 헤미머를 포함한다. 정의에 따르면, 헤미머는 50:50%의 헤미머이다.

[0875] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "갭머"는 부분 또는 영역 사이에 갭을 갖는 적어도 3개의 부분 또는 영역을 갖는 키메라 폴리뉴클레오타이드이다. "갭"은 그것을 플랭킹하는 2개의 부분 또는 영역의 키메라 본성과 상이한 연결된 뉴클레오사이드 또는 단일 뉴클레오사이드의 영역을 포함할 수 있다. 갭머의 2개의 부분 또는 영역은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0876] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "윙머"는 부분 또는 영역 사이에 갭을 갖는 적어도 3개의 부분 또는 영역을 갖는 키메라 폴리뉴클레오타이드이다. 갭머와 달리, 윙머 내의 갭을 둘러싼 2개의 플랭킹 부분 또는 영역은 정도 또는 유형이 동일하다. 이러한 유사성은 상이한 변형의 단위의 수의 길이 또는 변형의 수일 수 있다. 윙머의 윙은 갭보다 더 길거나 더 짧을 수 있다. 윙 부분 또는 영역은 갭을 포함하는 영역보다 길이가 20, 30, 40, 50, 60 70, 80, 90 또는 95% 더 길거나 더 짧을 수 있다.

[0877] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "블록머"는 패턴화된 폴리뉴클레오타이드이고, 여기서 부분 또는 영역은 변형의 동일한 크기 또는 수 및 유형을 갖는다. 블록머 내의 영역 또는 하위영역은 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 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, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490 또는 500개 뉴클레오사이드 길이일 수 있다.

[0878] 화학적 변형 패턴을 갖는 본 개시내용의 키메라 폴리뉴클레오타이드(이의 부분 또는 영역 포함)는 "패턴 키메라"라 지칭된다. 패턴 키메라는 또한 블록머라고 지칭될 수 있다. 패턴 키메라는 영역 또는 부분 내에서, 그것에 걸쳐서 또는 그것 중에서 변형의 패턴을 갖는 폴리뉴클레오타이드이다.

[0879] 부분 또는 영역 내에서의 변형의 패턴은 정의된 영역 내에서 시작하고, 중단되는 것이다. 부분 또는 영역에 걸친 변형의 패턴은 부분 또는 영역 상에서 시작하고, 또 다른 인접한 부분 또는 영역에서 끝나는 그러한 패턴이

다. 부분 또는 영역 중에서 변형의 패턴은 하나의 부분 또는 영역에서 시작하고 끝나고, 상이한 부분 또는 영역(그것은 제1 영역 또는 부분에 필수적으로 인접하지는 않음)에서 반복되는 것이다.

[0880] 패턴 키메라 또는 블록머의 영역 또는 하위영역은 단순한 교호 패턴, 예컨대, ABAB[AB]n을 가질 수 있는데, 식 중 각각의 "A" 및 각각의 "B"는 상이한 화학적 변형(염기, 당 또는 골격 링커 중 적어도 하나), 화학적 변형의 상이한 유형(예를 들어, 자연 발생 및 비자연 발생), 변형의 상이한 백분율 또는 변형의 상이한 집단을 나타낸다. 패턴은 n 수치의 횟수로 반복될 수 있고, 식 중 n은 3 내지 300이다. 추가로, 각각의 A 또는 B는 패턴에서 1 내지 2500단위(예를 들어, 뉴클레오사이드)로 반복될 수 있다. 패턴은 교호 배수, 예컨대, AABBAABB[AABB]n(교호 이중 배수) 또는 AAABBBAAABBB[AAABBB]n(교호 삼중 배수) 패턴일 수 있다. 패턴은 n 수치의 횟수로 반복될 수 있고, 식 중 n은 3 내지 300이다.

[0881] 상이한 패턴이 함께 혼합되어 2차 패턴을 형성할 수 있다. 예를 들어, 단일 교호 패턴이 삼중 교호 패턴과 조합되어 2차 교호 패턴 A'B'을 형성할 수 있다. 일례는 [ABABAB][AAABBBAAABBB] [ABABAB][AAABBBAAABBB] [ABABAB][AAABBBAAABBB]일 것이고, 식 중 [ABABAB]는 A'이고, [AAABBBAAABBB]는 B'이다. 유사한 방식에서, 이들 패턴은 n 수치의 횟수로 반복될 수 있고, 식 중 n은 3 내지 300이다.

[0882] 패턴은 3개 이상의 변형을 포함하여 ABCABC[ABC]n 패턴을 형성할 수 있다. 이들 3개의 구성성분 패턴은 또한 배수, 예컨대, AABBCCAABBCC[AABBCC]n일 수 있고, 다른 패턴과의 조합, 예컨대, ABCABCAABBCCABCABCAABBCC으로서 설계될 수 있고, 더 높은 차수의 패턴일 수 있다.

[0883] 위 치의 영역 또는 하위영역, 백분율 및 집단 변형은 각각의 변형 유형으로부터 동일한 기여를 반영할 필요는 없다. 이것은 시리즈, 예컨대, "1-2-3-4", "1-2-4-8"을 형성할 수 있고, 여기서 각각의 정수는 특정 변형 유형의 단위의 수를 나타낸다. 대안적으로, 이것은 단지 홀수, 예컨대, "1-3-3-1-3-1-5" 또는 단지 짝수 "2-4-2-4-6-4-8" 또는 홀수 및 짝수 단위 둘 모두의 혼합물, 예컨대, "1-3-4-2-5-7-3-3-4"일 수 있다.

[0884] 패턴 키메라는 정도(예컨대 상기에 기술된 것) 또는 부류(예를 들어, 상이한 변형)에 의해서 이의 화학적 변형이 달라질 수 있다.

[0885] 동일한 뉴클레오사이드 유형(A, C,G, T, 또는 U)의 2개 이상의 뉴클레오사이드 구성원의 2개 이상의 상이한 화학적 변형을 갖는 적어도 하나의 영역을 갖는 본 개시내용의 키메라 폴리뉴클레오타이드(이의 부분 또는 영역 포함)는 "위치적으로 변형된" 키메라라 지칭된다. 위치적으로 변형된 키메라는 또한 본 명세서에서 "선택적인 배치" 키메라 또는 "선택적인 배치 폴리뉴클레오타이드"라 지칭된다. 그 명칭이 의미하는 바와 같이, 선택적인 배치는, 임의의 A, C,G, T 또는 U에 대한 변형이 합성 방법으로 인해서 동일한 관련 기술 분야에서의 폴리뉴클레오타이드와 달리, 폴리뉴클레오타이드 또는 이의 영역에서 개별 As, Cs, Gs, Ts 또는 Us에 대해서 상이한 변형을 가질 수 있는 폴리뉴클레오타이드의 설계를 지칭한다. 예를 들어, 위치적으로 변형된 키메라 폴리뉴클레오타이드에서, As, Cs, Gs, Ts, 또는 Us의 뉴클레오사이드 유형 중 임의의 것에 대해서 2개 이상의 상이한 화학적 변형이 존재할 수 있다. 또한 동일한 뉴클레오사이드 유형 중 임의의 2개 이상에 대해서 2개 이상의 조합물이 존재할 수 있다. 예를 들어, 위치적으로 변형된 또는 선택적인 배치 키메라 폴리뉴클레오타이드는 분자 내의 아데닌의 집단에 대해서 3개의 상이한 변형을 포함할 수 있고, 또한 작제물 내의 사이토신의 집단에 대해서 3개의 상이한 변형을 포함할 수 있고, 이들 모두는 독특한 비무작위 배치를 가질 수 있다.

[0886] 화학적 변형 백분율을 갖는 본 개시내용의 키메라 폴리뉴클레오타이드(이의 부분 또는 영역 포함)는 "퍼센트 키메라"라 지칭된다. 퍼센트 키메라는 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 5%, 적어도 8%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99%의 변형의 위치적, 패턴 또는 집단을 포함하는 영역 또는 부분을 가질 수 있다. 대안적으로, 퍼센트 키메라는 변형 위치, 패턴, 또는 집단에 대해서 완전히 변형될 수 있다. 퍼센트 키메라의 변형 백분율은 자연 발생 변형과 비-자연 발생 변형 사이에서 나뉠 수 있다.

[0887] 화학적 변형 집단을 갖는 본 개시내용의 키메라 폴리뉴클레오타이드(이의 부분 또는 영역 포함)는 "집단 키메라"라 지칭된다. 집단 키메라는 뉴클레오사이드(이의 염기, 당 또는 골격 링키지, 또는 이들의 조합)가 선택된 변형 집단을 갖는 영역 또는 부분을 포함할 수 있다. 이러한 변형은 기능성 집단, 예컨대, 표현형 결과를 유도, 변경 또는 조정하는 변형으로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 기능성 집단은 사이토카인의 수준을 증가시키는 화학적 변형의 집단 또는 선택일 수 있다. 다른 기능성 집단은 개별적으로 또는 집합적으로 기능하여 1종 이상의 사이토카인의 수준을 감소시킬 수 있다. 키메라 폴리뉴클레오타이드에서 이러한 유사-기능 변형의 사용은 따라서 "기능성 집단 키메라"를 구성한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "기능성 집단 키메라"는 독특한

기능성 특징부가 상기에 기술된 바와 같은 변형의 집단에 의해서 정의되는 것일 수 있거나 또는 이 용어는 키메라 폴리뉴클레오타이드 그 자체의 전체 기능에 적용할 수 있다. 예를 들어, 전체로서 키메라 폴리뉴클레오타이드는 비변형된 또는 비키메라 폴리뉴클레오타이드와 비교할 때 상이하거나 우수한 방식으로 기능할 수 있다.

[0888] 동일한 뉴클레오사이드 유형의 임의의 것 모두의 균일한 화학적 변형 또는 동일한 뉴클레오사이드 유형의 임의의 것 모두에서 동일한 출발 변형의 단지 하향 적정에 의해서 생성된 변형의 집단, 또는 동일하지만 무작위 혼입을 갖는 뉴클레오사이드 유형의 임의의 것 모두 화학적 변형(예컨대, 여기서 모든 우리딘이 우리딘 유사체, 예를 들어, 슈도우리딘 또는 5-메톡시우리딘에 의해서 대체됨)의 백분율 측정치를 갖는 폴리뉴클레오타이드는 키메라 폴리뉴클레오타이드로 간주되지 않음을 주목해야 한다. 마찬가지로, 전체 폴리뉴클레오타이드 전체에서 동일한 뉴클레오사이드 유형의 2개, 3개, 4개의 균일한 화학적 변형을 갖는 폴리뉴클레오타이드(예컨대 모든 우리딘 및 모든 사이토신 등이 동일한 방식으로 변형됨)는 키메라 폴리뉴클레오타이드로 간주되지 않는다. 키메라가 아닌 폴리뉴클레오타이드의 일례는 정규(canonical) 슈도우리딘/5-메틸 사이토신 변형된 폴리뉴클레오타이드이다. 이들 동형(uniform) 폴리뉴클레오타이드는 전적으로 *시험관내* 전사(IVT) 효소 합성법을 통해서 도달되고; 합성 효소의 한계로 인해서, 이들은 폴리뉴클레오타이드에서 발견되는 동일한 뉴클레오사이드 유형 각각, 즉, 아데노신 (A), 티미딘(T), 구아노신 (G), 사이티딘(C) 또는 우리딘(U)의 출현에서 단지 하나의 부류의 변형을 함유한다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 IVT 폴리뉴클레오타이드로서 특징규명될 수 있다.

[0889] 본 개시내용의 키메라 폴리뉴클레오타이드는 구조적으로 변형되거나 또는 화학적으로 변형될 수 있다. 본 개시내용의 키메라 폴리뉴클레오타이드가 화학적으로 및/또는 구조적으로 변형되는 경우 폴리뉴클레오타이드는 "변형된 키메라 폴리뉴클레오타이드"라고 지칭될 수 있다.

[0890] 키메라 폴리뉴클레오타이드의 영역 또는 부분은 링커 또는 스페이서 모이어티에 의해서 분리될 수 있다. 이러한 링커 또는 스페이서는 핵산 기반 또는 비뉴클레오사이드성일 수 있다.

[0891] 일부 실시형태에서, 키메라 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 기술된 자가-절단 펩타이드, 예컨대, 비제한적으로 2A 펩타이드를 암호화하는 서열을 포함할 수 있다. 키메라 폴리뉴클레오타이드에서 2A 펩타이드의 폴리뉴클레오타이드 서열은 본 명세서에 기술된 방법 및/또는관련 기술 분야에 공지된 방법에 의해서 변형되거나 또는 코돈 최적화될 수 있다.

[0892] 상기에도 불구하고, 본 개시내용의 키메라 폴리뉴클레오타이드는 위치적으로 변형되지 않거나 본 명세서에 정의된 바와 같은 키메라가 아닌 영역 또는 부분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 키메라 폴리뉴클레오타이드의 영역 또는 부분은 하나 이상의 A, T, C,G, 또는 U에서 균일하게 변형될 수 있지만, 폴리뉴클레오타이드는 전체 영역 또는 부분 전체에서 균일하게 변형되지 않을 것이다.

[0893] 본 개시내용의 키메라 폴리뉴클레오타이드는 완전히 위치적으로 변형되거나 부분적으로 위치적으로 변형될 수 있다. 이것은 또한 임의의 패턴 또는 설계를 가질 수 있는 하위영역을 가질 수 있다.

[0894] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드의 영역 또는 하위영역은 0 내지 500개 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 적어도 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 또는 500개 뉴클레오타이드) 범위일 수 있다. 영역이 폴리A 테일인 경우, 그 길이는 폴리A 결합 단백질 결합의 단위 또는 이의 함수로서 결정될 수 있다. 이러한 실시형태에서, 폴리A 테일은 폴리A 결합 단백질의 적어도 4개의 단량체에 결합하기에 충분히 길다. 폴리A 결합 단백질 단량체는 대략 38개 뉴클레오타이드의 스트레치에 결합한다. 이와 같이, 약 80개 뉴클레오타이드 내지 약 160개 뉴클레오타이드의 폴리A 테일이 기능성이라고 관찰되어 왔다. mRNA로서 기능하는 본 개시내용의 키메라 폴리뉴클레오타이드는 폴리A 테일을 포함할 필요가 없다.

[0895] 본 개시내용에 따라서, mRNA로서 기능하는 키메라 폴리뉴클레오타이드는 캡핑 영역을 가질 수 있다. 캡핑 영역은 단일 캡 또는 캡을 형성하는 일련의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서 캡핑 영역은 1 내지 10개, 예를 들어, 2 내지 9개, 3 내지 8개, 4 내지 7개, 1 내지 5개, 5 내지 10개, 또는 적어도 2개, 또는 10개 또는 그 미만의 뉴클레오타이드 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 캡은 존재하지 않는다.

[0896] 본 개시내용은 환형 또는 환식인 키메라 폴리뉴클레오타이드를 고려한다. 그 명칭이 의미하는 바와 같이, 환형 폴리뉴클레오타이드는 본래 환형이며, 이는 말단부가 결찰, 공유 결합, 동일한 단백질 분자 또는 다른 분자 또는 복합체와의 공통 회합 또는 혼성화이든 간에 일부 방식으로 연결된 것을 의미한다.

[0897] 키메라 폴리뉴클레오타이드, 키메라 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제형 및 조성물, 및 키메라 폴리뉴클레오타이드의 제조 방법, 사용 방법 및 투여 방법은 또한 국제 특허 출원 제PCT/US2014/53907호에 기술되어 있다.

[0898] 일부 실시형태에서, 키메라 폴리뉴클레오타이드는 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 키메라 폴리뉴클레오타이드는 **표 1a**에 열거된 IL-23 및/또는 IL-36-감마, IL-18 핵산 서열 표 1에 열거된 및/또는 OX40L 핵산 서열 중 임의의 하나를 포함한다. 일부 실시형태에서 본 개시내용의 키메라 폴리뉴클레오타이드는 **표 1**에 열거된 IL-23 및/또는 IL-36-감마, IL-18 및/또는 **표 1a**에 열거된 OX40L 폴리펩타이드 중 임의의 하나를 포함한다.

[0899] **환형 폴리뉴클레오타이드**

[0900] IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 환형 또는 환식일 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "환형 폴리뉴클레오타이드" 또는 "circP"는 실질적으로 RNA와 같이 작용하고, 이의 특성을 갖는 단일 가닥 환형 폴리뉴클레오타이드를 의미한다. 용어 "환형"은 circP의 임의의 2차 또는 3차 배치를 포함하는 것을 의미한다. 환형 폴리뉴클레오타이드는 본래 환형이며, 이는 말단부가 결찰, 공유 결합, 동일한 단백질 분자 또는 다른 분자 또는 복합체와의 공통 회합 또는 혼성화이든 간에 일부 방식으로 연결된 것을 의미한다.

[0901] 환형 폴리뉴클레오타이드, 환형 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제형 및 조성물, 및 환형 폴리뉴클레오타이드의 제조 방법, 사용 방법 및 투여 방법은 또한 국제 특허 출원 제PCT/US2014/53904호(국제 특허 제WO2015034925호로서 공개됨, 또는 미국 특허 제US 2016-0194368호 참고)에 개시되어 있다.

[0902] 일부 실시형태에서, 환형 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 환형 폴리뉴클레오타이드는 **표 1**에 열거된 IL-23, IL-36-감마, IL-18 핵산 서열, 또는 **표 1a**에 열거된 OX40L 핵산 서열 중 임의의 하나를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 환형 폴리뉴클레오타이드는 **표 1**에 열거된 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마, IL-18 폴리펩타이드, 또는 **표 1a**에 열거된 OX40L 폴리펩타이드 중 임의의 하나를 암호화한다. 일부 실시형태에서, 환형 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 또는 OX40L 폴리펩타이드를 증가시킨다.

[0903] **폴리뉴클레오타이드의 다량체**

[0904] 일부 실시형태에서, 다중의 구별되는 키메라 폴리뉴클레오타이드 및/또는 IVT 폴리뉴클레오타이드는 3'-말단에서 변형된 뉴클레오타이드를 사용하여 3'-단부를 통해서 함께 연결될 수 있다. 화학적 접합을 사용하여 세포로의 전달의 화학량론을 제어할 수 있다. 이는, 하나의 폴리뉴클레오타이드 종 상의 3'-아지도 말단 뉴클레오타이드를 사용하여 키메라 폴리뉴클레오타이드 및/또는 IVT 폴리뉴클레오타이드를 화학적으로 연결시키고 반대 폴리뉴클레오타이드 종 상의 C5-에타인일 또는 알카인일-함유 뉴클레오타이드를 화학적으로 연결시킴으로써 제어될 수 있다. 변형된 뉴클레오타이드는 제조사의 프로토콜에 따라서 말단 트랜스퍼라제(뉴 잉글랜드 바이오랩스(New England Biolabs), 미국 매사추세츠주 입스위치 소재)를 사용하여 번역후에 첨가된다. 3'-변형된 뉴클레오타이드의 첨가 후에, 두 폴리뉴클레오타이드 종은 수성 용액 중에서, 구리의 존재 또는 부재 하에서 배합되어, 문헌에 기술된 바와 같은 클릭 화학 기전을 통해서 새로운 공유 링키지를 형성할 수 있다.

[0905] 또 다른 예에서, 2개 초과의 키메라 폴리뉴클레오타이드 및/또는 IVT 폴리뉴클레오타이드가 작용화된 링커 분자를 사용하여 함께 연결될 수 있다. 예를 들어, 작용화된 사카라이드 분자를 다수의 화학적 반응성 기(SH-, NH_2-, N_3 등)를 함유하도록 화학적으로 변형시켜 3'-작용화된 mRNA 분자 상의 동족 모이어티(즉, 3'-말레이미드 에스터, 3'-NHS-에스터, 알카인일)와 반응시킬 수 있다. 변형된 사카라이드 상의 반응성 기의 수는 화학량론적 방식으로 제어되어 접합된 키메라 폴리뉴클레오타이드 및/또는 IVT 폴리뉴클레오타이드를 직접 제어할 수 있다.

[0906] 일부 실시형태에서, 키메라 폴리뉴클레오타이드 및/또는 IVT 폴리뉴클레오타이드는 패튼으로 함께 연결될 수 있다. 패턴은 단순한 교호 패턴, 예컨대, CD[CD]x일 수 있고, 식 중 각각의 "C" 및 각각의 "D"는 키메라 폴리뉴클레오타이드, IVT 폴리뉴클레오타이드, 상이한 키메라 폴리뉴클레오타이드 또는 상이한 IVT 폴리뉴클레오타이드를 나타낸다. 패턴은 x 수치의 횟수로 반복될 수 있고, 식 중 x는 1 내지 300이다. 패턴은 교호 배수, 예컨대, CCDD[CCDD] x(교호 이중 배수) 또는 CCCDDD[CCCDDD] x(교호 삼중 배수) 패턴일 수 있다. 교호 이중 배수 또는 교호 삼중 배수는 x 수치의 횟수로 반복될 수 있고, 식 중 x는 1 내지 300이다.

[0907] **폴리뉴클레오타이드의 접합체 및 조합물**

[0908] 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 다른 폴리뉴클레오타이드, 염료, 삽입제(intercalating

agent)(예를 들어 아크리딘), 가교-링커(예를 들어 소랄렌, 미토마이신 C), 포피린(TPPC4, 텍사피린, 사피린), 폴리환식 방향족 탄화수소(예를 들어, 페나진페나진, 다이하이드로페나진), 인공 엔도뉴클레아제(예를 들어 EDTA), 알킬화제, 포스페이트, 아미노, 머캅토, PEG(예를 들어, PEG-40K), MPEG, $[MPEG]_2$, 폴리아미노, 알킬, 치환된 알킬, 방사성 동위원소 표지된 마커, 효소, 합텐(예를 들어 바이오틴), 수송/흡수 촉진제(예를 들어, 아스피린, 비타민 E, 엽산), 합성 리보뉴클레아제, 단백질, 예를 들어, 당단백질, 또는 펩타이드, 예를 들어, 공동 리간드에 대해서 특이적 친화도를 갖는 분자, 또는 항체, 예를 들어 명시된 세포 유형, 예컨대, 암 세포, 내피 세포, 또는 골세포에 결합하는 항체, 호르몬 및 호르몬 수용체, 비-단백질 종, 예컨대, 지질, 레시틴, 탄수화물, 비타민, 공동인자, 또는 약물에 접합되도록 설계될 수 있다.

[0909] 접합은 증가된 안정성 및/또는 반감기를 초래할 수 있고/있거나 폴리뉴클레오타이드를 세포, 조직 또는 유기체 내의 특정 부위에 대해서 표적화시키는 데 특히 유효할 수 있다.

[0910] 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 추가로 1종 이상의 이종 유래 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 1종 이상의 이종 유래 폴리펩타이드는 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드, 또는 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 적어도 1종의 mRNA)의 약동학 특성 또는 약력학 특성을 개선시킨다. 또 다른 실시형태에서, 1종 이상의 이종 유래 폴리펩타이드는 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드의 반감기를 연장시킬 수 있는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0911] 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 미번역 영역으로서 작용 또는 기능하는 하나 이상의 영역 또는 부분을 추가로 포함할 수 있다. 정의에 따르면, 유전자의 야생형 미번역 영역(UTR)은 번역되지 않고 전사된다. mRNA에서, 5'UTR은 전사 개시 부위에서 시작되고, 개시 코돈까지 계속되지만, 개시 코돈을 포함하지 않는 반면; 3'UTR은 중단 코돈 직후에 시작되어 전사 종결 신호까지 계속된다. 핵산 분자의 안정성 및 번역에 대해서 UTR에 의해서 수행되는 조절 역할에 대한 증거가 점차 많아지고 있다. UTR의 조절 특징부는 특히 분자의 안정성을 향상시키기 위해서 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 내에 혼입될 수 있다. 전사체가 바람직하지 않은 기관 부위에 잘못 전달되는 경우 전사체의 제어된 하향 조절을 보장하기 위해서 특정 특징부가 또한 혼입될 수 있다. **표 3** 및 **표 4A 및 4B**는 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드에서 사용될 수 있는 예시적인 UTR의 목록을 제공한다.

[0912] **5' UTR 및 번역 개시**

[0913] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 5' UTR 및/또는 번역 개시 서열을 추가로 포함한다. 자연 5'UTR은 번역 개시에서 역할을 하는 특징부를 보유한다. 이것은 리보솜이 다수의 유전자의 번역을 개시하는 과정에 관여되는 것으로 일반적으로 공지된 코작 서열과 유사한 특징부를 보유한다. 5'UTR은 또한 연장 인자 결합에 관여되는 2차 구조를 형성하는 것으로 공지되어 있다.

[0914] 특정 표적 기관의 풍부하게 발현되는 유전자에서 전형적으로 발견되는 특징부를 조작함으로써, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드의 안정성 및 단백질 생산을 향상시킬 수 있다. 예를 들어, 암에서 상향조절된다고 공지된 mRNA, 예컨대, c-myc의 5' UTR의 도입을 사용하여 암 세포에서, 핵산 분자, 예컨대, 폴리뉴클레오타이드의 발현을 향상시킬 수 있었다. 폴리뉴클레오타이드의 설계 및 제조에 유용한 미번역 영역은 국제 특허 공개 제WO 2014/164253호(또한 미국 특허 제US20160022840호)에 개시된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0915] **표 3**은 본 개시내용의 5'-미번역 영역의 목록을 나타낸다. 5' UTR의 변이체가 사용될 수 있는데, 여기서 A, U, C 또는 G를 비롯한 하나 이상의 뉴클레오타이드는 말단부에 추가되거나 제거된다.

표 3

5'-미번역 영역

5′ UTR 식별자	명칭/ 설명	서열	서열번호
5UTR-001	상류 UTR	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACC	서열번호 27
5UTR-002	상류 UTR	GGGAGAUCAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACC	서열번호 28
5UTR-003	상류 UTR	GGAAUAAAAGUCUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCAAC	서열번호 29
5UTR-004	상류 UTR	GGGAGACAAGCUUGGCAUUCCGGUACUGUUGGUAAAGCCACC	서열번호 30
5UTR-005	상류 UTR	GGGAGAUCAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACC	서열번호 31
5UTR-006	상류 UTR	GGAAUAAAAGUCUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCAAC	서열번호 32
5UTR-007	상류 UTR	GGGAGACAAGCUUGGCAUUCCGGUACUGUUGGUAAAGCCACC	서열번호 33
5UTR-008	상류 UTR	GGGAAUUAACAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACC	서열번호 34
5UTR-009	상류 UTR	GGGAAAUUAGACAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACC	서열번호 35
5UTR-010	상류 UTR	GGGAAAUAAGAGAGUAAAGAACAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACC	서열번호 36
5UTR-011	상류 UTR	GGGAAAAAAGAGAGAAAAGAAGACUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACC	서열번호 37
5UTR-012	상류 UTR	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAUAUAUAAGAGCCACC	서열번호 38
5UTR-013	상류 UTR	GGGAAAUAAGAGACAAAACAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACC	서열번호 39
5UTR-014	상류 UTR	GGGAAAUUAGAGAGUAAAGAACAGUAAGUAGAAUUAAAAGAGCCACC	서열번호 40
5UTR-015	상류 UTR	GGGAAAUAAGAGAGAAUAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACC	서열번호 41
5UTR-016	상류 UTR	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAAUUAAGAGCCACC	서열번호 42
5UTR-017	상류 UTR	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUUUAAGAGCCACC	서열번호 43
5UTR-018	상류 UTR	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACC	서열번호 44
5UTR-019	상류 UTR	UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACC	서열번호 118

[0916]

[0917] 다른 비-UTR 서열이 또한 폴리뉴클레오타이드 내에서 영역 또는 하위영역으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 인트론 또는 인트론 서열의 부분이 폴리뉴클레오타이드의 영역 내에 혼입될 수 있다. 인트론 서열의 혼입은 단백질 생산뿐만 아니라 폴리뉴클레오타이드 수준을 증가시킬 수 있다.

[0918] 특징부의 조합이 플랭킹 영역에 포함될 수 있고, 다른 특징부 내에 함유될 수 있다. 예를 들어, ORF는 강한 코작 번역 개시 신호를 함유할 수 있는 5' UTR 및/또는 폴리-A 테일의 주형화된 첨가를 위한 올리고(dT) 서열을 포함할 수 있는 3' UTR에 의해서 플랭킹될 수 있다. 5'UTR은 동일한 유전자 및/또는 상이한로부터의 제1 폴리뉴클레오타이드 단편 및 제2 폴리뉴클레오타이드 단편, 예컨대, 미국 특허 출원 공개 제2010-0293625호에 기술된 5'UTR을 포함할 수 있다.

[0919] 이들 UTR 또는 이의 부분은 이들이 선택되었거나 배향 또는 위치가 변경될 수 있는 전사체에서와 동일한 배향으로 배치될 수 있다. 따라서 5' 또는 3' UTR은 반전되거나, 단축되거나, 증가되거나, 하나 이상의 다른 5' UTR 또는 3' UTR로 제조될 수 있다.

[0920] 일부 실시형태에서, UTR 서열은 기준 서열과 관련하여 일부 방식으로 변화될 수 있다. 예를 들어, 3' 또는 5' UTR은 상기에 교시된 바와 같이 배향 또는 위치의 변화에 의해서 야생형 또는 네이티브 UTR에 대해서 변경될 수

있거나 또는 추가적인 뉴클레오타이드의 포함, 뉴클레오타이드의 결실, 뉴클레오타이드의 교체 또는 전위에 의해서 변경될 수 있다. "변경된" UTR(3'이든 또는 5'이든)을 생산하는 이러한 변화 중 임의의 것은 변이체 UTR을 포함한다.

[0921] 일부 실시형태에서, 이중, 삼중 또는 사중 UTR, 예컨대, 5' 또는 3' UTR이 사용될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "이중" UTR은 동일한 UTR의 2개의 카피가 직렬로 또는 실질적으로 직렬로 암호화된 것이다. 예를 들어, 이중 베타-글로빈 3' UTR은 미국 특허 출원 공개 제2010-0129877호에 기술된 바와 같이 사용될 수 있다.

[0922] 일부 실시형태에서, 플랭킹 영역은 이종 유래일 수 있다. 일부 실시형태에서, 5' 미번역 영역은 3' 미번역 영역과 상이한 종으로부터 유래될 수 있다. 미번역 영역은 또한 번역 인핸서 요소(TEE)를 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, TEE는 미국 특허 출원 공개 제2009-0226470호에 기술된 것을 포함할 수 있다.

[0923] **3' UTR 및 AU 풍부 요소**

[0924] 특정 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 3' UTR을 추가로 포함한다. 3'-UTR은 번역 종결 코돈에 바로 이어진 mRNA의 섹션이고, 종종 유전자 발현에 전사 후에 영향을 주는 조절 영역을 함유한다. 3'-UTR 내의 조절 영역은 mRNA의 폴리아데닐화, 번역 효율, 국지화, 및 안정성에 영향을 줄 수 있다. 일 실시형태에서, 본 개시내용에 유용한 3'-UTR은 조절 단백질 또는 마이크로RNA에 대한 결합 부위를 포함한다. 일부 실시형태에서, 3'-UTR은 리프레서 단백질에 결합하고, mRNA의 발현을 저해하는 침묵자 영역을 갖는다. 다른 실시형태에서, 3'-UTR은 AU-풍부 요소를 포함한다. 단백질은 ARE에 결합하여 국지적인 방식으로 전사체의 안정성 또는 붕괴율에 영향을 미치거나 번역 개시에 영향을 미친다. 다른 실시형태에서, 3'-UTR은 폴리(A) 테일이라고 불리는 수백개의 아데닌 잔기의 mRNA 전사체의 단부에 대한 첨가를 유도하는 서열 AAUAAA을 포함한다.

[0925] **표 4A**는 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA에 유용한 3'-미번역 영역의 목록을 나타낸다. 3' UTR의 변이체가 사용될 수 있는데, 여기서 A, U, C 또는 G를 비롯한 하나 이상의 뉴클레오타이드는 말단부에 추가되거나 제거된다.

[0926] [표 4A]

예시적인 3'-미번역 영역

3' UTR 식별자	명칭/설명	서열	서열번호
3UTR-001	크레아틴 카이나제	GCGCCUGCCCACCUGCCACCGACUGCUGGAACCCAGCCAGUGGGAGGGCCUGGCCCACCAGAGUCCUGCUCCCCUCACUCCUCGCCCCGCCCCCUGUCCCAGAGUCCCACCUGGGGGCUCUCUCCACCCUUUCUCAGAGUUCCAGUUUCAACCAGAGUUCCAACCAAUGGGCUCCAUCCUCUGGAUUCUGGCCAAUGAAAUAUCUCCCUGGCAGGGUCCUCUUUCUUUUCCCAGAGCUCCACCCCAACCAGGAGCUCUAGUUAAUGGAGAGCUCCCAGCACACUGGAGCUUGUGCUUUGUCUCCACGCAAAGCGAUAAAUAAAAGCAUUGGUGGCCUUUGGUCUUUGAAUAAAGCCUGAGUAGGAAGUCUAGA	서열번호 45
3UTR-002	미오글로빈	GCCCCUGCCGCUCCCACCCCCACCCAUCUGGGCCCCGGGUUCAAGAGAGCGGGGUCUGAUCUCGUGUAGCCAUAUAGAGUUUGCUUCUGAGUGUCUGCUUUGUUUAGUAGAGGUGGGCAGGAGGAGCUGAGGGGCUGGGGCUGGGGUGUUGAAGUUGGCUUUGCAUGCCCAGCGAUGCGCCUCCCUGUGGGAUGUCAUCACCCUGGGAACCGGGAGUGGCCCUUGGCUCACUGUGUUCUGCAUGGUUUGGAUCUGAAUUAAUUGUCCUUUC	서열번호 46

[0927]

[0928]

3′ UTR 식별자	명칭/ 설명	서열	서열번호
		UUCUAAAUCCCAACCGAACUUCUUCCAACCUCCAAACUG GCUGUAACCCCAAAUCCAAGCCAUUAACUACACCUGACA GUAGCAAUUGUCUGAUUAAUCACUGGCCCCUUGAAGACA GCAGAAUGUCCCUUUGCAAUGAGGAGGAGAUCUGGGCUG GGCGGGCCAGCUGGGGAAGCAUUUGACUAUCUGGAACUU GUGUGUGCCUCCUCAGGUAUGGCAGUGACUCACCUGGUU UUAAUAAAACAACCUGCAACAUCUCAUGGUCUUUGAAUA AAGCCUGAGUAGGAAGUCUAGA	
3UTR-003	α-액틴	ACACACUCCACCUCCAGCACGCGACUUCUCAGGACGACG AAUCUUCUCAAUGGGGGGGCGGCUGAGCUCCAGCCACCC CGCAGUCACUUUCUUUGUAACAACUUCCGUUGCUGCCAU CGUAAACUGACACAGUGUUUAUAACGUGUACAUACAUUA ACUUAUUACCUCAUUUUGUUAUUUUUCGAAACAAAGCCC UGUGGAAGAAAAUGGAAAACUUGAAGAAGCAUUAAAGUC AUUCUGUUAAGCUGCGUAAAUGGUCUUUGAAUAAAGCCU GAGUAGGAAGUCUAGA	서열번호 47
3UTR-004	알부민	CAUCACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCAUGAGAAUAA GAGAAAGAAAAUGAAGAUCAAAAGCUUAUUCAUCUGUUU UUCUUUUUCGUUGGUGUAAAGCCAACACCCUGUCUAAAAA AACAUAAAUUUCUUUAAUCAUUUUGCCUCUUUUCUCUGU GCUUCAAUUAAUAAAAAAUGGAAAGAAUCUAAUAGAGUG GUACAGCACUGUUAUUUUUCAAAGAUGUGUUGCUAUCCU GAAAAUUCUGUAGGUUCUGUGGAAGUUCCAGUGUUCUCU CUUAUUCCAGUUCGGUAGAGGAUUUCUAGUUUCUUGUGG GCUAAUUAAAUAAAUCAUUAAUACUCUUCUAAUGGUCUU UGAAUAAAGCCUGAGUAGGAAGUCUAGA	서열번호 48
3UTR-005	α-글로빈	GCUGCCUUCUGCGGGGCUUGCCUUCUGGCCAUGCCCUUC UUCUCUCCCUUGCACCUGUACCUCUUGGUCUUUGAAUAA AGCCUGAGUAGGAAGGCGGCCGCUCGAGCAUGCAUCUAG A	서열번호 49
3UTR-006	G-CSF	GCCAAGCCCUCCCCAUCCCAUGUAUUUAUCUCUAUUUAA UAUUUAUGUUAUUUAAGCCUCAUAUUUAAAGACAGGGA AGAGCAGAACGGAGCCCCAGGCCUCUGUGUCCUUCCCUG CAUUUCUGAGUUUCAUUCUCCUGCCUGUAGCAGUGAGAA AAAGCUCCUGUCCUCCCAUCCCCUGGACUGGGAGGUAGA UAGGUAAAUACCAAGUAUUUAUUACUAUGACUGCUCCCC AGCCCUGGCUCUGCAAUGGGCACUGGGAUGAGCCGCUGU GAGCCCCUGGUCCUGAGGGUCCCCACCUGGGACCCUUGA GAGUAUCAGGUCUCCCACGUGGGAGACAAGAAAUCCCUG UUUAAUAUUUAAACAGCAGUGUUCCCCAUCUGGGUCCUU GCACCCCUCACUCUGGCCUCAGCCGACUGCACAGCGGCC CCUGCAUCCCCUUGGCUGUGAGGCCCCUGGACAAGCAGA GGUGGCAGAGCUGGGAGGCAUGGCCCUGGGGUCCCACG AAUUUGCUGGGGAAUCUCGUUUUUCUUCUUAAGACUUUU GGGACAUGGUUUGACUCCCGAACAUCACCGACGCGUCUC CUGUUUUUCUGGGUGGCCUCGGGACACCUGCCCUGCCCC CACGAGGGUCAGGACUGUGACUCUUUUUAGGGCCAGGCA GGUGCCUGGACAUUUGCCUUGCUGGACGGGGACUGGGGA UGUGGGAGGGAGCAGACAGGAGGAAUCAUGUCAGGCCUG UGUGUGAAAGGAAGCUCCACUGUCACCCUCCACCUCUUC ACCCCCACUCACCAGUGUCCCCUCCACUGUCACAUUGU AACUGAACUUCAGGAUAAUAAAGUGUUUGCCUCCAUGGU	서열번호 50

3' UTR 식별자	명칭/ 설명	서열	서열번호
		CUUUGAAUAAAGCCUGAGUAGGAAGGCGGCCGCUCGAGC AUGCAUCUAGA	
3UTR-007	Col1a2; 콜라겐, 타입 I, 알파 2	ACUCAAUCUAAAUUAAAAAAGAAAGAAAUUUGAAAAAAC UUUCUCUUUGCCAUUUCUUCUUCUUCUUUUUUAACUGAA AGCUGAAUCCUUCCAUUUCUUCUGCACAUCUACUUGCUU AAAUUGUGGGCAAAAGAGAAAAAGAAGGAUUGAUCAGAG CAUUGUGCAAUACAGUUUCAUUAACUCCUUCCCCCGCUC CCCCAAAAAUUUGAAUUUUUUUUUCAACACUCUUACACC UGUUAUGGAAAAUGUCAACCUUUGUAAGAAAACCAAAAU AAAAAUUGAAAAAUAAAAACCAUAAACAUUUGCACCACU UGUGGCUUUUGAAUAUCUUCCACAGAGGGAAGUUUAAAA CCCAAACUUCCAAAGGUUUAAACUACCUCAAAACACUUU CCCAUGAGUGUGAUCCACAUUGUUAGGUGCUGACCUAGA CAGAGAUGAACUGAGGUCCUUGUUUUGUUUUGUUCAUAA UACAAAGGUGCUAAUUAAUAGUAUUUCAGAUACUUGAAG AAUGUUGAUGGUGCUAGAAGAAUUUGAGAAGAAAUACUC CUGUAUUGAGUUGUAUCGUGUGGUGUAUUUUUUAAAAAA UUUGAUUUAGCAUUCAUAUUUUCCAUCUUAUUCCCAAUU AAAAGUAUGCAGAUUAUUUGCCCAAAUCUUCUUCAGAUU CAGCAUUUGUUCUUUGCCAGUCUCAUUUUCAUCUUCUUC CAUGGUUCCACAGAAGCUUUGUUUCUUGGGCAAGCAGAA AAAUUAAAUUGUACCUAUUUUGUAUAUGUGAGAUGUUUA AAUAAAUUGUGAAAAAAAUGAAAUAAAGCAUGUUUGGUU UUCCAAAAGAACAUAU	서열번호 51
3UTR-008	Col6a2; 콜라겐, 타입 VI, 알파 2	CGCCGCCGCCCGGGCCCCGCAGUCGAGGGUCGUGAGCCC ACCCGUCCAUGGUGCUAAGCGGGCCCGGGUCCCACACG GCCAGCACCGCUGCUCACUCGGACGACGCCCUGGGCCUG CACCUCUCCAGCUCCUCCCACGGGGUCCCCGUAGCCCCG GCCCCCGCCCAGCCCCAGGUCUCCCCAGGCCCUCCGCAG GCUGCCCGGCCUCCCCUCCCCCUGCAGCCAUCCCAAGGCU CCUGACCUACCUGGCCCCUGAGCUCUGGAGCAAGCCCUG ACCCAAUAAAGGCUUUGAACCCAU	서열번호 52
3UTR-009	RPN1; 리보포린 I	GGGGCUAGAGCCCCUCCCGCACAGCGUGGAGACGGGGCA AGGAGGGGGGUUAUUAGGAUUGGUGGUUUUGUUUUGCUU UGUUUAAAGCCGUGGGAAAAUGGCACAACUUUACCUCUG UGGGAGAUGCAACACUGAGAGCCAAGGGUGGGAGUUGG GAUAAUUUUUAUAUAAAAGAAGUUUUUCCACUUUGAAUU GCUAAAAGUGGCAUUUUUCCUAUGUGCAGUCACUCCCUC CAUUUCUAAAAUAGGGACGUGGCCAGGCACGGUGGCUCA UGCCUGUAAUCCCAGCACUUUGGGAGGCCGAGGCAGGCG GCUCACGAGGUCAGGAGAUCGAGACUAUCCUGGCUAACA CGGUAAAACCCUGUCUCUACUAAAAGUACAAAAAAUUAG CUGGGCGUGGUGGUGGGCACCUGUAGUCCCAGCUACUCG GGAGGCUGAGGCAGGAGAAGGCAUGAACCCAAGAGGCA GAGCUUGCAGUGAGCUGAGAUCACGCCAUUGCACUCCAG CCUGGGCAACAGUGUUAAGACUCUGUCUCAAAUAUAAAU AAAUAAAUAAAUAAAUAAAUAAAUAAAUAAAAAUAAAGC GAGAUGUUGCCCUCAAA	서열번호 53
3UTR-010	LRP1; 저밀도 지질단백질 수용체-	GGCCCUGCCCCGUCGGACUGCCCCCAGAAAGCCUCCUGC CCCCUGCCAGUGAAGUCCUUCAGUGAGCCCCUCCCCAGC CAGCCCUUCCCUGGCCCCGCCGGAUGUAUAAAUGUAAAA AUGAAGGAAUUACAUUUUAUAUGUGAGCGAGCAAGCCGG	서열번호 54

[0929]

3′ UTR 식별자	명칭/ 설명	서열	서열번호
	관련 단백질 1	CAAGCGAGCACAGUAUUAUUUCUCCAUCCCCUCCCUGCC UGCUCCUUGGCACCCCCAUGCUGCCUUCAGGAGACAGG CAGGGAGGGCUUGGGGCUGCACCUCCUACCCUCCCACCA GAACGCACCCCACUGGGAGAGCUGGUGGUGCAGCCUUCC CCUCCCUGUAUAAGACACUUUGCCAAGGCUCUCCCCUCU GCCCCAUCCCUGCUUGCCCGCUCCCACAGCUUCCUGAG GGCUAAUUCUGGGAAGGAGAGUUCUUUGCUGCCCCUGU CUGGAAGACGUGGCUCUGGGUGAGGUAGGCGGGAAAGGA UGGAGUGUUUUAGUUCUUGGGGGAGGCCACCCCAAACCC CAGCCCCAACUCCAGGGGCACCUAUGAGAUGGCCAUGCU CAACCCCCCUCCCAGACAGGCCCUCCCUGUCUCCAGGGC CCCCACCGAGGUUCCCAGGGCUGGAGACUUCCUCUGGUA AACAUUCCUCCAGCCUCCCCUCCCCUGGGGACGCCAAGG AGGUGGGCCACACCCAGGAAGGGAAAGCGGGCAGCCCCG UUUUGGGGACGUGAACGUUUUAAUAAUUUUUGCUGAAUU CCUUUACAACUAAAUAACACAGAUAUUGUUAUAAAUAAA AUUGU	
3UTR-011	Nnt1; 카디오트로핀-유사 사이토카인 인자 1	AUAUUAAGGAUCAAGCUGUUAGCUAAUAAUGCCACCUCU GCAGUUUUGGGAACAGGCAAAUAAAGUAUCAGUAUACAU GGUGAUGUACAUCUGUAGCAAAGCUCUUGGAGAAAAUGA AGACUGAAGAAAGCAAAGCAAAAACUGUAUAGAGAGAUU UUUCAAAAGCAGUAAUCCCUCAAUUUUAAAAAAGGAUUG AAAAUUCUAAAUGUCUUUCUGUGCAUAUUUUUUGUGUUA GGAAUCAAAAGUAUUUUAUAAAAGGAGAAAGAACAGCCU CAUUUUAGAUGUAGUCCUGUUGGAUUUUUUAUGCCUCCU CAGUAACCAGAAAUGUUUUAAAAAACUAAGUGUUUAGGA UUUCAAGACAACAUUAUACAUGGCUCUGAAAUAUCUGAC ACAAUGUAAACAUUGCAGGCACCUGCAUUUUAUGUUUUU UUUUUCAACAAAUGUGACUAAUUUGAAACUUUUAUGAAC UUCUGAGCUGUCCCCUUGCAAUUCAACCGCAGUUUGAAU UAAUCAUAUCAAAUCAGUUUUAAUUUUUUAAAUUGUACU UCAGAGUCUAUAUUUCAAGGGCACAUUUUCUCACUACUA UUUUAAUACAUUAAAGGACUAAAUAAUCUUUCAGAGAUG CUGGAAACAAAUCAUUUGCUUUAUAUGUUUCAUUAGAAU ACCAAUGAAACAUACAACUUGAAAAUUAGUAAUAGUAUU UUUGAAGAUCCCAUUUCUAAUUGGAGAUCUCUUUAAUUU CGAUCAACUUAUAAUGUGUAGUACUAUAUUAAGUGCACU UGAGUGGAAUUCAACAUUUGACUAAUAAAAUGAGUUCAU CAUGUUGGCAAGUGAUGUGGCAAUUAUCUCUGGUGACAA AAGAGUAAAAUCAAAUAUUUCUGCCUGUUACAAAUAUCA AGGAAGACCUGCUACUAUGAAAUAGAUGACAUUAAUCUG UCUUCACUGUUUAUAAUACGGAUGGAUUUUUUUUCAAAU CAGUGUGUGUUUUGAGGUCUUAUGUAAUUGAUGACAUUU GAGAGAAAUGGUGGCUUUUUUUAGCUACCUCUUUGUUCA UUUAAGCACCAGUAAAGAUCAUGUCUUUUUAUAGAAGUG UAGAUUUUCUUUGUGACUUUGCUAUCGUGCCUAAAGCUC UAAAUAUAGGUGAAUGUGUGAUGAAUACUCAGAUUAUUU GUCUCUCUAUAUAAUUAGUUUGGUACUAAGUUUCUCAAA AAAUUAUUAACACAUGAAAGACAAUCUCUAAACCAGAAA AAGAAGUAGUACAAAUUUUGUUACUGUAAUGCUCGCGUU UAGUGAGUUUAAAACACACAGUAUCUUUUGGUUUUAUAA UCAGUUUCUAUUUUGCUGUGCCUGAGAUUAAGAUCUGUG	서열번호 55

[0930]

[0931]

3′ UTR 식별자	명칭/ 설명	서열	서열번호
		UAUGUGUGUGUGUGUGUGUGCGUUUGUGUGUUAAAGC AGAAAAGACUUUUUUAAAAGUUUUAAGUGAUAAAUGCAA UUUGUUAAUUGAUCUUAGAUCACUAGUAAACUCAGGGCU GAAUUAUACCAUGUAUAUUCUAUUAGAAGAAAGUAAACA CCAUCUUUAUUCCUGCCCUUUUUCUUCUCUCAAGUAGU UGUAGUUAUAUCUAGAAAGAAGCAAUUUUGAUUUCUUGA AAAGGUAGUUCCUGCACUCAGUUUAAACUAAAAAUAAUC AUACUUGGAUUUUAUUUAUUUUUGUCAUAGUAAAAAUUU UAAUUUAUAUAUAUUUUAUUUAGUAUUAUCUUAUUCUU UGCUAUUUGCCAAUCCUUUGUCAUCAAUUGUGUUAAAUG AAUUGAAAAUUCAUGCCCUGUUCAUUUAUUUUACUUUA UUGGUUAGGAUAUUUAAAGGAUUUUUGUAUAUAUAAUUU CUUAAAUUAAUAUUCCAAAAGGUUAGUGGACUUAGAUUA UAAAUUAUGGCAAAAAUCUAAAAACAACAAAAAUGAUUU UUAUACAUUCUAUUUCAUUAUUCCUCUUUUUCCAAUAAG UCAUACAAUUGGUAGAUAUGACUUAUUUUAUUUUUGUAU UAUUCACUAUAUCUUUAUGAUAUUUAAGUAUAAAUAAUU AAAAAAAUUUAUUGUACCUUAUAGUCUGUCACCAAAAAA AAAAAAUUAUCUGUAGGUAGUGAAAUGCUAAUGUUGAUU UGUCUUUAAGGGCUUGUUAACUAUCCUUUAUUUUCUCAU UUGUCUUAAAUUAGGAGUUUGUGUUUAAAUUACUCAUCU AAGCAAAAAAUGUAUAUAAAUCCCAUUACUGGGUAUAUA CCCAAAGGAUUAUAAAUCAUGCUGCUAUAAAGACACAUG CACACGUAUGUUUAUUGCAGCACUAUUCACAAUAGCAAA GACUUGGAACCAACCCAAAUGUCCAUCAAUGAUAGACUU GAUUAAGAAAAUGUGCACAUAUACACCAUGGAAUACUAU GCAGCCAUAAAAAAGGAUGAGUUCAUGUCCUUUGUAGGG ACAUGGAUAAAGCUGGAAACCAUCAUUCUGAGCAAACUA UUGCAAGGACAGAAAACCAAACACUGCAUGUUCUCACUC AUAGGUGGGAAUUGAACAAUGAGAACACUUGGACACAAG GUGGGGAACACCACACACCAGGGCCUGUCAUGGGGUGGG GGGAGUGGGGAGGGAUAGCAUUAGGAGAUAUACCUAAUG UAAAUGAUGAGUUAAUGGGUGCAGCACACCAACAUGGCA CAUGUAUACAUAUGUAGCAAACCUGCACGUUGUGCACAU GUACCCUAGAACUUAAAGUAUAAUUAAAAAAAAAAAGAA AACAGAAGCUAUUUAUAAAGAAGUUAUUUGCUGAAAUAA AUGUGAUCUUUCCCAUUAAAAAAAUAAAGAAAUUUUGGG GUAAAAAAACACAAUAUAUUGUAUUCUUGAAAAAUUCUA AGAGAGUGGAUGUGAAGUGUUCUCACCACAAAAGUGAUA ACUAAUUGAGGUAAUGCACAUAUUAAUUAGAAAGAUUUU GUCAUUCCACAAUGUAUAUAUACUUAAAAAUAUGUUAUA CACAAUAAAAUACAUACAUUAAAAAAUAAGUAAAUGUA	서열번호 56
3UTR-012	Col6a1; 콜라겐, 타입 VI, 알파 1	CCCACCCUGCACGCCGGCACCAAACCCUGUCCUCCCACC CCUCCCCACUCAUCACUAAACAGAGUAAAAUGUGAUGCG AAUUUUCCCGACCAACCUGAUUCGCUAGAUUUUUUUUAA GGAAAAGCUUGGAAAGCCAGGACACAACGCUGCUGCCUG CUUUGUGCAGGGUCCUCCGGGGCUCAGCCCUGAGUUGGC AUCACCUGCGCAGGGCCCUCUGGGCUCAGCCCUGAGCU AGUGUCACCUGCACAGGGCCCUCUGAGGCUCAGCCCUGA GCUGGCGUCACCUGUGCAGGGCCCUCUGGGCUCAGCCC UGAGCUGGCCUCACCUGGGUUCCCCACCCCGGGCUCUCC UGCCCUGCCCUCCUGCCCGCCCUCCCUCCUGCCUGCGCA	서열번호 56

[0932]

3′ UTR 식별자	명칭/ 설명	서열	서열번호
		GCUCCUUCCCCUAGGCACCUCUGUGCUGCAUCCCACCAGC CUGAGCAAGACGCCCUCUCGGGGCCUGUGCCGCACUAGC CUCCCUCUCCCUCUGUCCCCAUAGCUGGUUUUCCCCACCA AUCCUCACCUAACAGUUACUUUACAAUUAAACUCAAAGC AAGCUUCUUCCCUCAGCUUGGGGCAGCCAUUGGCCUCUG UCUCGUUUUGGGAAACCAAGGUCAGGAGGCCGUUGCAGA CAUAAAUCUCGGCGACUCGGCCCCGUCUCCUGAGGGUCC UGCUGGUGACCGGCCUGGACCUUGGCCCUACAGCCCUGG AGGCCGCUGCUGACCAGCACUGACCCCGACCUCAGAGAG UACUCGCAGGGCGCUGGCUGCACUCAAGACCCUCGAGA UUAACGGUGCUAACCCCGUCUGCUCCUCCCCUCCCGCAGA GACUGGGCCCUGGACUGGACAUGAGAGCCCCUUGGUGCC ACAGAGGGCUGUGUCUUACUAGAAACAACGCAAACCUCU CCUUCCUCAGAAUAGUGAUGUGUUCGACGUUUUAUCAAA GGCCCCCUUUCUAUGUUCAUGUUAGUUUUGCUCCUUCUG UGUUUUUUUCUGAACCAUAUCCAUGUUGCUGACUUUUCC AAAUAAAGGUUUUCACUCCUCUC	
3UTR-013	Calr; 칼레티큘린	AGAGGCCUGCCUCCAGGGCUGGACUGAGGCCUGAGCGCU CCUGCCGCAGAGCUGGCCGCGCCAAAUAAUGUCUCUGUG AGACUCGAGAACUUUCAUUUUUUUCAGGCUGGUUCGGA UUUGGGGUGGAUUUUGGUUUUGUUCCCCUCCUCCACUCU CCCCCACCCCCUCCCCGCCCUUUUUUUUUUUUUUUUUA AACUGGUAUUUUAUCUUUGAUUCUCCUUCAGCCCUCACC CCUGGUUCUCAUCUUUCUUGAUCAACAUCUUUUCUUGCC UCUGUCCCCUUCUCUCAUCUCUUAGCUCCCCUCCAACCU GGGGGGCAGUGGUGUGGAGAAGCCACAGGCCUGAGAUUU CAUCUGCUCUCCUUCCUGGAGCCCAGAGGAGGGCAGCAG AAGGGGGUGGUGUCUCCAACCCCCCAGCACUGAGGAAGA ACGGGGCUUUUUCAUUUCACCCCUCCCUUUCUCCCCCUG CCCCCAGGACUGGGCCACUUCUGGGUGGGGCAGUGGGUC CCAGAUUGGCUCACACUGAGAAUGUAAGAACUACAAACA AAAUUUCUAUUAAAUUAAAUUUUGUGUCUCC	서열번호 57
3UTR-014	Colla1; 콜라겐, 타입 I, 알파 1	CUCCCUCCAUCCCAACCUGGCUCCCUCCCACCCAACCAA CUUUCCCCCCAACCCGGAAACAGACAAGCAACCCAAACU GAACCCCCUCAAAAGCCAAAAAAUGGGAGACAAUUUCAC AUGGACUUUGGAAAAUAUUUUUUUCCUUUGCAUUCAUCU CUCAAACUUAGUUUUUAUCUUUGACCAACCGAACAUGAC CAAAAACCAAAAGUGCAUUCAACCUUACCAAAAAAAAAA AAAAAAAAAGAAUAAAUAAAUAACUUUUUAAAAAAGGAA GCUUGGUCCACUUGCUUGAAGACCCAUGCGGGGGUAAGU CCUUUCUGCCCGUUGGGCUUAUGAAACCCCAAUGCUGC CCUUUUGCUCCUUUUCUCCACACCCCCCUUGGGGCCUCC CCUCCACUCCUUCCCAAAUCUGUCUCCCCAGAAGACACA GGAAACAAUGUAUUGUCUGCCCAGCAAUCAAAGCAAUG CUCAAACACCCAAGUGGCCCCCACCUUCAGCCCGCUCCU GCCCGCCCAGCACCCCCAGGCCCUGGGGACCUGGGGUU CUCAGACUGCCAAAGAAGCCUUGCCAUCUGGCGCUCCCA UGGCUCUUGCAACAUCUCCCCUUCGUUUUGAGGGGUC AUGCCGGGGGAGCCACCAGCCCCUCACUGGGUUCGGAGG AGAGUCAGGAAGGGCCACGACAAAGCAGAAACAUCGGAU UUGGGGAACGCGUGUCAAUCCCUUGUGCCGCAGGGCUGG GCGGGAGAGACUGUUCUGUUCCUUGUGUAACUGUGUUGC	서열번호 58

3′ UTR 식별자	명칭/ 설명	서열	서열번호
		UGAAAGACUACCUCGUUCUUGUCUUGAUGUGUCACCGGG GCAACUGCCUGGGGGCGGGGAUGGGGGCAGGGUGGAAGC GGCUCCCCAUUUUAUACCAAAGGUGUACAUCCUAUGUGA UGGGUGGGGUGGGGAGGGAAUCACUGGUGCUAUAGAAAU UGAGAUGCCCCCCCAGGCCAGCAAAUGUCCCUUUUUGUU CAAAGUCUAUUUUUAUUCCCUUGAUAUUUUUCUUUUUUU UUUUUUUUUUUGUGGAUGGGGACUUGUGAAUUUUUCUAA AGGUGCUAUUAACAUGGGAGGAGAGCGUGUGCGGCUCC AGCCCAGCCCGCUGCUCACUUUCCACCCUCUCUCCACCU GCCUCUGGCUUCUCAGGCCUCUGCUCUCCGACCUCUUC CUCUGAAACCCUCCUCCCACAGCUGCAGCCCAUCCUCCCG GCUCCCUCCUAGUCUGUCCUGCGUCCUCUGUCCCCGGGU UUCAGAGACAACUUCCCAAAGCACAAAGCAGUUUUCCC CCUAGGGGUGGGAGGAAGCAAAAGACUCUGUACCUAUUU UGUAUGUGUAUAAUAAUUUGAGAUGUUUUAAUUAUUUU GAUUGCUGGAAUAAAGCAUGUGGAAAUGACCCAAACAUA AUCCGCAGUGGCCUCCUAAUUUCCUUCUUUGGAGUUGGG GGAGGGGUAGACAUGGGGAAGGGGCUUUGGGGUGAUGGG CUUGCCUUCCAUUCCUGCCCUUUCCUCCCCACUAUUCU CUUCUAGAUCCCUCCAUAACCCACUCCCCUUUCCUCCUA CCCUUCUUAUACCGCAAACCUUUCUACUUCCUCUUUCAU UUUCUAUUCUUGCAAUUCCUUGCACCUUUUCCAAAUCC UCUUCUCCCCUGCAAUACCAUACAGGCAAUCCACGUGCA CAACACACACACACUCUUCACAUCUGGGGUUGUCCAA ACCUCAUACCCACUCCCCUUCAAGCCCAUCCACUCUCCA CCCCCUGGAUGCCCUGCACUUGGUGGCGGUGGGAUGCUC AUGGAUACUGGGAGGGUGAGGGGAGUGGAACCCGUGAGG AGGACCUGGGGGCCUCCUCCUUGAACUGACAUGAAGGGUC AUCUGGCCUCUGUCCCCUUCUCACCCACGCUGACCUCCU GCCGAAGGAGCAACGCAACAGGAGAGGGGUCUGCUGAGC CUGGCGAGGGUCUGGGAGGGACCAGGAGGAAGGCGUGCU CCCUGCUCGCUGUCCUGCCCUGGGGGAGUGAGGGAGAC AGACACCUGGGAGAGCUGUGGGGAAGGCACUCGCACCGU GCUCUUGGGAAGGAAGGAGACCUGGCCCUGCUCACCACG GACUGGGUGCCUCGACUCCCUGAAUCCCCAGAACACAAC CCCCCUGGGCUGGGGUGGUCUGGGGAACCAUCGUGCCCC CGCCUCCCCGCCUACUCCUUUUUAAGCUU	서열번호 59
3UTR-015	Plod1; 프로콜라겐-타이신, 2-옥소글루타레이트 5-다이옥시게나제 1	UUGGCCAGGCCUGACCCUCUUGGACCUUUCUUCUUUGCC GACAACCAUGCCCAGCAGCCUCUGGGACCUCUGGGGUCC CAGGGAACCCAGUCCAGCCUCCCUGGCUGUUGACUUCCCA UUGCUCUUGGAGCCACCAAUCAAAGAGAUUCAAAGAGAU UCCUGCAGGCCAGAGGCGGAACACACCUUUAUGGCUGGG GCUCUCCGUGGUGUUCCUGGACCCAGCCCCUGGAGACACC AUUCACUUUUACUGCUUUGUAGUGACUCGUGCUCUCCAA CCUGUCUUCCUGAAAAACCAAGGCCCCCUUCCCCCACCU CUUCCAUGGGGUGAGACUUGAGCAGAACAGGGGCUUCCC CAAGUUGCCCAGAAAGACUGUCUGGGUGAGAAGCCAUGG CCAGAGCUUCUCCCAGGCACAGGUGUUGCACCAGGGACU UCUGCUUCAAGUUUUGGGGUAAAGACACCUGGAUCAGAC UCCAAGGGCUGCCCUGAGUCUUGGGACUUCUGCCUCCAUG GCUGGUCAUGAGAGCAAACCGUAGUCCCCUGGAGACAGC GACUCCAGAGAACCUCUUGGGAGACAGAAGAGGCAUCUG	서열번호 59

[0933]

3′ UTR 식별자	명칭/ 설명	서열	서열번호
		UGCACAGCUCGAUCUUUCUACUUGCCUGUGGGGAGGGGAG UGACAGGUCCACACACCACACUGGGUCACCCUGUCCUGG AUGCCUCUGAAGAGAGGGACAGACCGUCAGAAACUGGAG AGUUUCUAUUAAAGGUCAUUUAAACCA	
3UTR-016	Nucb1; 뉴클레오빈딘 1	UCCUCCGGGACCCCAGCCCUCAGGAUUCCUGAUGCUCCA AGGCGACUGAUGGGCGCUGGAUGAAGUGGCACAGUCAGC UUCCCUGGGGGCUGGUGUCAUGUUGGGCUCCUGGGGCGG GGGCACGGCCUGGCAUUUCACGCAUUGCUGCCACCCCAG GUCCACCUGUCUCCACUUUCACAGCCUCCAAGUCUGUGG CUCUUCCCUUCUGUCCUCCGAGGGGCUUGCCUUCUCUG UGUCCAGUGAGGUGCUCAGUGAUCGGCCUUAACUUAGAGA AGCCCGCCCCCUCCCCCUUCUCCGUCUGUCCCAAGAGGU CUGCUCUGAGCCUGCGUUCCUAGGUGGCUCGGCCUCAGC UGCCUGGGUUGUGGCCGCCCUAGCAUCCUGUAUGCCCAC AGCUACUGGAAUCCCCGCUGCUGCUCCGGGCCAAGCUUC UGGUUGAUUAAUGAGGGCAUGGGGUGGUCCCUCAAGACC UUCCCCUACCUUUUGUGGAACCAGUGAUGCCUCAAAGAC AGUGUCCCCUCCACAGCUGGGUGCCAGGGGCAGGGGAUC CUCAGUAUAGCCGGGUGAACCCUGAUACCAGGAGCCUGGG CCUCCCUGAACCCCUGGCUUCCAGCCAUCUCAUCGCCAG CCUCCUCCUGGACCUCUUGGCCCCCAGCCCCUUCCCCAC ACAGCCCCAGAAGGGUCCCAGAGCUGACCCCACUCCAGG ACCUAGGCCCAGCCCCUCAGCCUCAUCUGGAGCCCCUGA AGACCAGUCCCACCCACCUUUCUGGCCUCAUCUGACACU GCUCCGCAUCCUGCUGUGUGUCCUGUUCCAUGUUCCGGU UCCAUCCAAAUACACUUUCUGGAACAAA	서열번호 60
3UTR-017	α-글로빈	GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUUGCCCCUUGGGCC UCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCC CGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	서열번호 61
3UTR-018	하류 UTR	UAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUUGCCCCU UGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCG UACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	서열번호 62
3UTR-019	하류 UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUUGCC CCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCAC CCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGG C	서열번호 119

[0934]

[0935] 특정 실시형태에서, 본 개시내용에 유용한 3' UTR 서열은 서열번호 45 내지 62 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 서열과 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 3' UTR 서열은 miRNA 결합 부위, 예를 들어, miR-122 결합 부위를 추가로 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용에 유용한 3'UTR 서열은 3' UTR-018(서열번호 62)을 포함한다.

[0936] 특정 실시형태에서, 3' UTR 서열은 3' UTR의 기능을 방해하지 않는 하나 이상의 miRNA 결합 부위, 예를 들어, miR-122 결합 부위, 또는 그 내의 임의의 다른 이종 유래 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. miRNA 결합 부위를 포함하는 3' UTR 서열의 일부 예를 **표 4B**에 열거한다.

[0937] [표 4B]

miRNA 결합부위를 갖는 예시적인 3'UTR

3' UTR 식별자/miRNA BS	명칭/설명	서열	서열번호
3UTR-018 + miR-122-5p 결합 부위	하류 UTR	UAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCC CCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUG CACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAG UGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	서열번호 63
3UTR-018 + miR-122-3p 결합 부위	하류 UTR	UAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCC CCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUG CACCCGUACCCCCUAUUUAGUGUGAUAAUGGCGUUG UGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	서열번호 64
3UTR-019 + miR-122 결합 부위	하류 UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUC CUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUC CAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	서열번호 120

*miRNA 결합 부위는 상자 또는 밑줄 처리됨.

[0938]

[0939] 특정 실시형태에서, 본 개시내용에 유용한 3' UTR 서열은 서열번호 63 또는 64에 언급된 서열과 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0940] **5' 캡을 갖는 영역**

[0941] 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 5' 캡을 추가로 포함할 수 있다. IL-23, IL-36-감마 IL-18 폴리펩타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드 암호화 mRNA에 유용한 5' 캡은 mRNA 캡 결합 단백질(CBP)에 결합함으로써, mRNA 안정성을 증가시킬 수 있다. 캡은 mRNA 스플라이싱 동안 5' 근위 인트론 제거의 제거를 추가로 도울 수 있다.

[0942] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 가수분해 가능하지 않은 캡 구조를 포함하여 탈캡핑을 예방하고, 따라서 mRNA 반감기를 증가시킨다. 캡 구조 가수분해는 5'-ppp-5' 포스포로다이에스터 링키지의 절단을 필요로 하기 때문에, 변형된 뉴클레오타이드가 캡핑 반응 동안 사용될 수 있다. 예를 들어, 뉴 잉글랜드 바이오랩스(미국 매사추세츠주 입스위치 소재)로부터의 백시나 캡핑 효소(Vaccinia Capping Enzyme)가 제조사의 지시서에 따라서 α-티오-구아노신 뉴클레오타이드와 함께 사용되어 5'-ppp-5' 캡에서 포스포로티오에이트 링키지를 생성할 수 있다. 추가적인 변형된 구아노신 뉴클레오타이드, 예컨대, α-메틸-포스포네이트 및 셀레노-포스페이트 뉴클레오타이드가 사용될 수 있다.

[0943] 특정 실시형태에서, 5' 캡은 당 고리의 2'-하이드록실기 상의 5'-말단 및/또는 5'-말단전(anteterminal) 뉴클레오타이드의 리보스 당의 2'-O-메틸화를 포함한다. 다른 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드-암호화 mRNA에 대한 캡은 캡 유사체를 포함하는데, 이것은 본 명세서에서 합성 캡 유사체, 화학적 캡, 화학적 캡 유사체, 또는 구조적 또는 기능적 캡 유사체라고도 지칭되며, 캡 기능을 보유하지만, 이의 화학 구조에서 자연(즉, 내인성, 야생형 또는 생리학적) 5'-캡과 상이하다. 캡 유사체는 화학적으로(즉, 비-효소적으로) 또는 효소적으로 합성될 수 있고/있거나 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드에 연결될 수 있다.

[0944] 예를 들어, 안티-리버스 캡 유사체(Anti-Reverse Cap Analog: ARCA) 캡은 5'-5'-트라이포스페이트기에 의해서 연결된 2개의 구아닌을 함유하는데, 여기서 하나의 구아닌은 N7 메틸기뿐만 아니라 3'-O-메틸기(즉, N7,3'-O-다이메틸-구아노신-5'-트라이포스페이트-5'-구아노신(m^7G-3'mppp-G; 이것은 3' O-Me-m7G(5')ppp(5')G라 동등하게 지정될 수 있음)를 함유한다. 나머지, 비변형된, 구아닌의 3'-O 원자는 캡핑된 폴리뉴클레오타이드의 5'-말단 뉴클레오타이드에 연결된다. N7- 및 3'-O-메틸화된 구아닌은 캡핑된 폴리뉴클레오타이드의 말단 모이어티를 제공한다.

[0945] 또 다른 예시적인 캡은 mCAP인데, 이것은 ARCA와 유사하지만 구아노신 상에 2'-O-메틸기를 갖는다(즉, N7,2'-O-다이메틸-구아노신-5'-트라이포스페이트-5'-구아노신, ^{7}mGm-ppp-G).

[0946] 일부 실시형태에서, 캡은 다이 뉴클레오타이드 캡 유사체이다. 비제한적인 예로서, 다이뉴클레오타이드 캡 유사체는 상이한 포스페이트 위치에서 보라노포스페이트기 또는 포포로셀레노에이트기, 예컨대 미국 특허 제8,519,110호에 기술된 다이뉴클레오타이드 캡 유사체로 변형될 수 있다.

[0947] 또 다른 실시형태에서, 캡은 캡 유사체이고, 이것은 관련 기술 분야에 공지된 그리고/또는 본 명세서에 기술된 캡의 N7-(4-클로로페녹시에틸) 치환된 다이뉴클레오타이드 형태이다. 캡 유사체의 N7-(4-클로로페녹시에틸) 치환된 다이뉴클레오타이드 형태의 비제한적인 예는 N7-(4-클로로페녹시에틸)-G(5')ppp(5')G 및 N7-(4-클로로페녹시에틸)-m$^{3'-O}$G(5')ppp(5')G 캡 유사체를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Kore *et al.* (2013) Bioorganic & Medicinal Chemistry 21:4570-4574]에 기술된 다양한 캡 유사체 및 캡 유사체의 합성 방법을 참고하기 바란다. 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 캡 유사체는 4-클로로/브로모페녹시에틸 유사체이다.

[0948] 캡 유사체는 *시험관내* 전사 반응에서 폴리뉴클레오타이드 또는 이의 영역의 공동 캡핑을 허용하면서, 전사체의 최대 20%가 비캡핑된 채로 유지될 수 있다. 이것, 뿐만 아니라 캡 유사체와 내인성 세포 전사 머시너리에 의해서 생산된 핵산의 내인성 5'-캡 구조의 구조적 차이가 감소된 번역 적격 및 감소된 세포 안정성으로 이어질 수 있다.

[0949] 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드 암호화 mRNA는 또한 더 정확한(authentic) 5'-캡 구조를 생성하기 위해서, 효소를 사용하여 제조 후에(IVT이든 또는 화학적 합성이든 간에) 캡핑될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 구 "더 정확한"은 내인성 또는 야생형 특징부를 구조적으로 또는 기능적으로 밀접하게 반영하거나 또는 모방하는 특징부를 지칭한다. 즉, "더 정확한" 특징부는 관련 기술 분야의 합성 특징부 또는 유사체 등과 비교할 때 내인성, 야생형, 자연 또는 생리학적 세포 기능 및/또는 구조를 보다 양호하게 나타내거나, 이것은 하나 이상의 면에서 상응하는 내인성, 야생형, 자연 또는 생리학적 특징부를 능가한다.

[0950] 본 개시내용의 더 정확한 5' 캡 구조의 비제한적인 예는 관련 기술 분야에 공지된 합성 5' 캡 구조(또는 야생형, 자연 또는 생리학적 5' 캡 구조)와 비교할 때, 특히, 캡 결합 단백질의 향상된 결합, 증가된 반감기, 5' 엔도뉴클레아제에 대한 감소된 민감성 및/또는 감소된 5' 탈캡핑을 갖는 것이다. 예를 들어, 재조합 백시나 바이러스 캡핑 효소 및 재조합 2'-O-메틸트랜스퍼라제 효소는 폴리뉴클레오타이드의 5'-말단 뉴클레오타이드와 구아닌 캡 뉴클레오타이드 사이에 정규 5'-5'-트라이포스페이트 링키지를 생성할 수 있고, 여기서 캡 구아닌은 N7 메틸화를 함유하고, mRNA의 5'-말단 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸을 함유한다. 이러한 구조는 캡 1 구조라 지칭된다. 이러한 캡은 예를 들어, 관련 기술 분야에 공지된 다른 5' 캡 유사체와 비교할 때, 더 높은 번역-적격 및 세포 안정성 및 세포 염증전 사이토카인의 감소된 활성화를 초래한다. 캡 구조는 7mG(5')ppp(5')N,pN2p(캡 0), 7mG(5')ppp(5')N1mpNp(캡 1), 및 7mG(5')-ppp(5')N1mpN2mp(캡 2)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0951] 본 개시내용에 따라서, 5' 말단 캡은 내인성 캡 또는 캡 유사체를 포함할 수 있다. 본 개시내용에 따라서, 5' 말단 캡은 구아닌 유사체를 포함할 수 있다. 유용한 구아닌 유사체는 이노신, N1-메틸-구아노신, 2'플루오로-구아노신, 7-데아자-구아노신, 8-옥소-구아노신, 2-아미노-구아노신, LNA-구아노신, 및 2-아지도-구아노신을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0952] **폴리-A 테일**

[0953] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 폴리 A 테일을 추가로 포함한다. 추가 실시형태에서, 폴리-A 테일 상의 말단기는 안정화를 위해서 혼입될 수 있다. 다른 실시형태에서, 폴리-A 테일은 데스-3' 하이드록실 테일을 포함한다. 유용한 폴리-A 테일은 또한 문헌[Li *et al.* (2005) Current Biology 15:1501-1507]에 교시된 바와 같은 구조 모이어티 또는 2'-O메틸 변형을 포함할 수 있다.

[0954] 일 실시형태에서, 존재하는 경우 폴리-A 테일의 길이는 30개 초과의 뉴클레오타이드 길이이다. 또 다른 실시형태에서, 폴리-A 테일은 35개 초과의 뉴클레오타이드의 길이(예를 들어, 적어도 약 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1,000, 1,100, 1,200, 1,300, 1,400, 1,500, 1,600, 1,700, 1,800, 1,900, 2,000, 2,500, 및 3,000개 뉴클레오타이드 또는 그 초과)이다.

[0955] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드 또는 이의 영역은 약 30 내지 약 3,000개의 뉴클레오타이드(예를 들어, 30 내지 50, 30 내지 100, 30 내지 250, 30 내지 500, 30 내지 750, 30 내지 1,000, 30 내지 1,500, 30 내지 2,000, 30 내지 2,500, 50 내지 100, 50 내지 250, 50 내지 500, 50 내지 750, 50 내지 1,000, 50 내지 1,500, 50 내지 2,000, 50 내지 2,500, 50 내지 3,000, 100 내지 500, 100 내지 750, 100 내지 1,000, 100 내지 1,500, 100 내지 2,000, 100 내지 2,500, 100 내지 3,000, 500 내지 750, 500 내지 1,000, 500 내지 1,500, 500 내지 2,000, 500 내지 2,500, 500 내지 3,000, 1,000 내지 1,500, 1,000 내지 2,000, 1,000 내지 2,500, 1,000 내지 3,000, 1,500 내지 2,000, 1,500 내지 2,500, 1,500 내지 3,000, 2,000 내지 3,000, 2,000 내지 2,500, 및 2,500 내지 3,000개)를 포함한다.

[0956] 일부 실시형태에서, 폴리-A 테일은 전체 폴리뉴클레오타이드의 길이 또는 폴리뉴클레오타이드의 특정 영역의 길이에 대해서 설계된다. 이러한 설계는 암호 영역의 길이, 특정 특징부 또는 영역의 길이를 기반으로 하거나 또는 폴리뉴클레오타이드로부터 발현된 최후 생성물의 길이를 기반으로 할 수 있다.

[0957] 이와 관련하여, 폴리-A 테일은 폴리뉴클레오타이드 또는 이의 특징부보다 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100% 더 큰 길이일 수 있다. 폴리-A 테일은 또한 그것이 속한 폴리뉴클레오타이드의 분율로서 설계될 수 있다. 이와 관련하여 폴리-A 테일은 작제물의 총 길이, 작제물 영역 또는 작제물의 총 길이에서 폴리-A 테일을 뺀 길이의 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90% 또는 그 초과일 수 있다. 추가로, 폴리-A 결합 단백질에 대한 폴리뉴클레오타이드의 조작된 결합 부위 및 접합은 발현을 향상시킬 수 있다.

[0958] 추가로, 다중의 구별되는 폴리뉴클레오타이드가 폴리-A 테일의 3'-말단에서 변형된 뉴클레오타이드를 사용하여 3'-단부를 통해서 PABP(폴리-A 결합 단백질)를 통해서 함께 연결될 수 있다. 형질주입 실험은 관련 세포주에서 수행될 수 있고, 단백질 생산은 형질주입 12시간, 24시간, 48시간, 72시간 및 7일 후에 ELISA에 의해서 검정될 수 있다

[0959] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 폴리A-G 쿼텟 영역을 포함하도록 설계된다. G-쿼텟은 DNA 및 RNA 둘 모두에서 G-풍부 서열에 의해서 형성될 수 있는 4개의 구아닌 뉴클레오타이드의 환식 수소 결합된 어레이이다. 이러한 실시형태에서, G-쿼텟은 폴리-A 테일의 단부에서 혼입된다. 생성된 폴리뉴클레오타이드는 다양한 시점에서 안정성, 단백질 생산 및 반감기를 비롯한 다른 파라미터에 대해서 검정된다. 폴리A-G 쿼텟은 120개의 뉴클레오타이드 단독의 폴리-A 테일을 사용하여 인지된 것의 적어도 75%에 동등하게 mRNA로부터 단백질 생산을 초래한다.

[0960] **개시 코돈 영역**

[0961] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 개시 코돈 영역과 유사하게 기능하거나 이것에 유사한 영역을 추가로 포함한다.

[0962] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드의 번역은 개시 코돈 AUG가 아닌 코돈 상에서 개시된다. 폴리뉴클레오타이드의 번역은 대안적인 개시 코돈, 예컨대, 비제한적으로 ACG, AGG, AAG, CTG/CUG, GTG/GUG, ATA/AUA, ATT/AUU, TTG/UUG 상에서 개시될 수 있다(문헌[Touriol *et al*. (2003) Biology of the Cell 95:169-178 및 Matsuda and Mauro (2010) PLoS ONE 5:11] 참고) 비제한적인 예로서, 폴리뉴클레오타이드의 번역은 대안적인 개시 코돈 ACG에서 시작한다. 또 다른 비제한적인 예로서, 폴리뉴클레오타이드 번역은 대안적인 개시 코돈 CTG 또는 CUG에서 시작한다. 추가도 또 따른 비제한적인 예로서, 폴리뉴클레오타이드의 번역은 대안적인 개시 코돈 GTG 또는 GUG에서 시작한다.

[0963] 번역을 개시하는 코돈, 예컨대, 비제한적으로 개시 코돈 또는 대안적인 개시 코돈을 플랭킹하는 뉴클레오타이드는 폴리뉴클레오타이드의 번역 효율, 길이 및/또는 구조에 영향을 준다고 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Matsuda and Mauro (2010) PLoS ONE 5:11] 참고). 번역을 개시하는 코돈을 플랭킹하는 뉴클레오타이드 중 임의의 것의 차폐를 사용하여 폴리뉴클레오타이드의 번역 개시의 위치, 번역 효율, 길이 및/또는 구조를 변경할 수 있다.

[0964] 일부 실시형태에서, 코돈을 차폐시키거나 숨겨서 차폐된 개시 코돈 또는 대안적인 개시 코돈에서 번역 개시의 가능성을 감소시키기 위해서 차폐제를 개시 코돈 또는 대안적인 개시 코돈 근처에서 사용한다. 차폐제의 비제한적인 예는 안티센스 잠금 핵산(LNA) 폴리뉴클레오타이드 및 엑손-정션 복합체(EJC)를 포함한다(예를 들어, 문헌[Matsuda and Mauro (2010) PLoS ONE 5:11] 참고, 차폐제 LNA 폴리뉴클레오타이드 및 EJC를 기술함).

[0965] 또 다른 실시형태에서, 번역이 대안적인 개시 코돈 상에서 개시될 가능성을 증가시키기 위해서 차폐제를 사용하여 폴리뉴클레오타이드의 개시 코돈을 차폐시킨다. 일부 실시형태에서, 번역이 차폐된 개시 코돈 또는 대안적인 개시 코돈에 대해서 하류에서 개시 코돈 또는 대안적인 개시 코돈 상에서 개시될 기회를 증가시키기 위해서 차폐제를 사용하여 제1 개시 코돈 또는 대안적인 개시 코돈을 차폐시킨다.

[0966] 일부 실시형태에서, 개시 코돈 또는 대안적인 개시 코돈은 miR 결합 부위에 대한 완벽한 보체 내에 위치된다. miR 결합 부위의 완벽한 보체는 차폐제와 유사한 폴리뉴클레오타이드의 번역, 길이 및/또는 구조를 제어하는 것을 도울 수 있다. 비제한적인 예로서, 개시 코돈 또는 대안적인 개시 코돈은 miR-122 결합 부위에 대한 완벽한 보체의 중간에 위치된다. 개시 코돈 또는 대안적인 개시 코돈은 제1 뉴클레오타이드, 제2 뉴클레오타이드, 제3 뉴클레오타이드, 제4 뉴클레오타이드, 제5 뉴클레오타이드, 제6 뉴클레오타이드, 제7 뉴클레오타이드, 제8 뉴클레오타이드, 제9 뉴클레오타이드, 제10 뉴클레오타이드, 제11 뉴클레오타이드, 제12 뉴클레오타이드, 제13 뉴클레오타이드, 제14 뉴클레오타이드, 제15 뉴클레오타이드, 제16 뉴클레오타이드, 제17 뉴클레오타이드, 제18 뉴클레오타이드, 제19 뉴클레오타이드, 제20 뉴클레오타이드 또는 제21 뉴클레오타이드 이후에 위치될 수 있다.

[0967] 또 다른 실시형태에서, 개시 코돈이 아닌 코돈 상에서 폴리뉴클레오타이드의 번역이 시작되게 하기 위해서 폴리뉴클레오타이드의 개시 코돈은 폴리뉴클레오타이드 서열로부터 제거된다. 폴리뉴클레오타이드의 번역은 제거된 개시 코돈 이후의 코돈 상에서 또는 개시 코돈 또는 대안적인 개시 코돈 하류 상에서 시작될 수 있다. 비제한적인 예에서, 개시 코돈 ATG 또는 AUG는 하류 개시 코돈 또는 대안적인 개시 코돈 상에서 번역이 개시되게 하기 위해서 폴리뉴클레오타이드 서열의 첫번째 3개의 뉴클레오타이드로서 제거된다. 번역의 개시, 폴리뉴클레오타이드의 길이 및/또는 폴리뉴클레오타이드의 구조를 제어하거나 제어하도록 시도하기 위해서 개시 코돈이 제거된 폴리뉴클레오타이드 서열은 하류 개시 코돈 및/또는 대안적인 개시 코돈에 대한 적어도 하나의 차폐제를 추가로 포함할 수 있다.

[0968] **중단 코돈 영역**

[0969] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 3' 미번역 영역(UTR) 이전에 적어도 하나의 중단 코돈 또는 적어도 2개의 중단 코돈을 추가로 포함할 수 있다. 중단 코돈은 UGA, UAA, 및 UAG로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 중단 코돈 UGA 및 하나의 추가적인 중단 코돈을 포함한다. 추가 실시형태에서 추가 중단 코돈은 UAA일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 3개의 중단 코돈, 4개의 중단 코돈, 또는 그 초과를 포함한다.

[0970] **X.폴리뉴클레오타이드의 제조 방법**

[0971] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드 또는 이의 보체의 제조 방법을 제공한다. 일부 양상에서, 본 명세서에 개시되고, IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 *시험관내* 전사를 사용하여 작제될 수 있다.

[0972] 다른 양상에서, 본 명세서에 개시되고, IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 올리고뉴클레오타이드 합성기를 사용하여 화학적 합성에 의해서 작제될 수 있다. 다른 양상에서, 본 명세서에 개시되고, IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 숙주 세포를 사용하여 제조될 수 있다. 다른 양상에서, 본 명세서에 개시되고, IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 IVT, 화학적 합성, 숙주 세포 발현 또는 관련 기술 분야에 공지된 임의의 다른 방법에 의해서 제조된다.

[0973] 자연 발생 뉴클레오사이드, 비자연 발생 뉴클레오사이드, 또는 이의 조합물은 후보 뉴클레오타이드 서열에 존재하는 자연 발생 뉴클레오사이드를 전체적으로 또는 부분적으로 대체할 수 있고, IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 서열-최적화된 뉴클레오타이드 서열(예를 들어, mRNA) 내에 혼입될 수 있다. 이어서 생성된 mRNA를 단백질을 생산하는 이의 능력 및/또는 치료 결과를 생성시키는 이의 능력에 대해서 조사할 수 있다.

[0974] **시험관내 전사-효소적 합성**

[0975] 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드는 *시험관내* 전사(IVT) 시스템을 사용하여 전사될 수 있다. 시스템은 전

형적으로 전사 완충액, 뉴클레오타이드 트라이포스페이트(NTP), RNase 저해제 및 폴리머라제를 포함한다. NTP는 자연 및 비자연(변형된) NTP를 비롯한 본 명세서에 기술된 것으로부터 선택될 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 폴리머라제는 T7 RNA 폴리머라제, T3 RNA 폴리머라제 및 돌연변이체 폴리머라제, 예컨대, 비제한적으로, 변형된 핵산을 혼입할 수 있는 폴리머라제로부터 선택될 수 있지만 이들로 제한되지 않는다(미국 특허 공개 제US2013-0259923호 참고).

[0976] IVT 시스템은 전형적으로 전사 완충액, 뉴클레오타이드 트라이포스페이트(NTP), RNase 저해제 및 폴리머라제를 포함한다. NTP는 자연 및 비자연(변형된) NTP를 비롯한 본 명세서에 기술된 것으로부터 선택될 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 폴리머라제는 T7 RNA 폴리머라제, T3 RNA 폴리머라제 및 돌연변이체 폴리머라제, 예컨대, 비제한적으로, 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드를 혼입할 수 있는 폴리머라제로부터 선택될 수 있지만 이들로 제한되지 않는다.

[0977] 임의의 수의 RNA 폴리머라제 또는 변이체가 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드의 합성에서 사용될 수 있다.

[0978] RNA 폴리머라제는 RNA 폴리머라제 서열의 아미노산을 삽입 또는 결실시킴으로써 변형될 수 있다. 비제한적인 예로서, RNA 폴리머라제는 비변형된 RNA 폴리머라제에 비해서 2'-변형된 뉴클레오타이드 트라이포스페이트를 혼입하는 증가된 능력을 나타내도록 변형된다(국제 공개 제WO2008078180호 및 미국 특허 제8,101,385호 참고).

[0979] 변이체는 RNA 폴리머라제를 발달시키고/거나, RNA 폴리머라제 아미노산 및/또는 핵산 서열을 최적화하고/하거나 관련 기술 분야에 공지된 다른 방법을 사용함으로써 수득될 수 있다. 비제한적인 예로서, T7 RNA 폴리머라제 변이체는 문헌[Esvelt *et al*. (2011) Nature 472:499-503]에 의해서 제시된 연속 유도 발달 시스템을 사용하여 발달되는데, 여기서 T7 RNA 폴리머라제의 클론은 적어도 하나의 돌연변이, 예컨대, 비제한적으로, 트레오닌(K93T), I4M, A7T, E63V, V64D, A65E, D66Y, T76N, C125R, S128R, A136T, N165S, G175R, H176L, Y178H, F182L, L196F, G198V, D208Y, E222K, S228A, Q239R, T243N, G259D, M267I, G280C, H300R, D351A, A354S, E356D, L360P, A383V, Y385C, D388Y, S397R, M401T, N410S, K450R, P451T, G452V, E484A, H523L, H524N, G542V, E565K, K577E, K577M, N601S, S684Y, L699I, K713E, N748D, Q754R, E775K, A827V, D851N 또는 L864F에 대해서 치환된 위치 93에서 라이신을 암호화할 수 있다. 또 다른 비제한적인 예로서, T7 RNA 폴리머라제 변이체는 미국 공개 제20100120024호 및 제20070117112호에 기술된 바와 같이 적어도 돌연변이를 암호화할 수 있다. RNA 폴리머라제의 변이체는 또한 치환 변이체, 보존적 아미노산 치환, 삽입 변이체, 결실 변이체 및/또는 공유 유도체를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0980] 일 양상에서, 폴리뉴클레오타이드는 야생형 또는 변이체 RNA 폴리머라제에 의해서 인식되도록 설계될 수 있다. 그렇게 하여, 폴리뉴클레오타이드는 야생형 또는 모체 키메라 폴리뉴클레오타이드로부터의 서열 변화의 부위 또는 영역을 함유하도록 변형될 수 있다.

[0981] 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산 합성 반응은 폴리머라제를 사용하는 효소 방법에 의해서 수행될 수 있다. 폴리머라제는 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산 쇄 내에서 뉴클레오타이드 간의 포스포다이에스터 결합의 생성을 촉매작용한다. 현재 공지된 DNA 폴리머라제는 아미노산 서열 비교 및 결정 구조 분석을 기반으로 상이한 패밀리로 나뉠 수 있다. DNA 폴리머라제 I(pol I) 또는 A 폴리머라제 패밀리, 예컨대, 이. 콜라이(*E. coli*)의 클레노브 단편, 바실루스(*Bacillus*) DNA 폴리머라제 I, 터무스 아쿠아티쿠스(*Thermus aquaticus*)(Taq) DNA 폴리머라제, 및 T7 RNA 및 DNA 폴리머라제가 이들 패밀리 중에서 가장 널리 연구된 것이다. 또 다른 큰 패밀리는 DNA 폴리머라제 α(pol α) 또는 B 폴리머라제 패밀리, 예컨대, 모든 진핵 복제 DNA 폴리머라제 및 파지 T4 및 RB69로부터의 폴리머라제이다. 이들은 유사한 촉매 기전을 사용하지만, 이들 패밀리의 폴리머라제는 기질 특이성, 기질 유사체-혼입 효율, 프라이머 연장 정도 및 속도, DNA 합성 모드, 엑소뉴클레아제 활성, 및 저해제에 대한 감도가 상이하다.

[0982] DNA 폴리머라제는 또한 이들이 필요로 하는 최적의 반응 조건, 예컨대, 반응 온도, pH, 및 주형 및 프라이머 농도를 기반으로 선택된다. 때때로 1종 초과의 DNA 폴리머라제의 조합물을 사용하여 목적하는 DNA 단편 크기 및 합성 효율을 달성한다. 예를 들어, 첸(Cheng) 등은 클로닝된 삽입부 및 인간 게놈 DNA로부터의 긴 표적을 효과적으로 증폭시키기 위해서 pH를 증가시키고, 글리세롤 및 다이메틸 설폭사이드를 첨가하고, 변성 시간을 감소시키고, 연장 시간을 증가시키고, 3'에서 5'엑소뉴클레아제 활성을 보유하는 2차 열안정성 DNA 폴리머라제를 사용한다(Cheng *et al*. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:5695-5699). 박테리오파지 T3, T7, 및 SP6으로부터의 RNA 폴리머라제는 생화학 및 생물리학 연구를 위한 RNA를 제조하기 위해서 널리 사용되어 왔다. RNA 폴리머라제, 캡핑 효소, 및 폴리-A 폴리머라제는 국제 공개 제WO2014028429호(또한 미국 특허 제US 20150211039호 참고)에 개시되어 있다.

[0983] 일 양상에서, 본 명세서에 기술된 폴리뉴클레오타이드의 합성에서 사용될 수 있는 RNA 폴리머라제는 Syn5 RNA 폴리머라제이다(문헌[Zhu *et al*. (2013) Nucleic Acids Research 288:3545-3552] 참고). Syn5 RNA 폴리머라제는 주(Zhu) 등에 의해서 바다 시아노파지(marine cyanophage) Syn5로부터 최근에 특징규명되었는데, 여기서 그들은 또한 프로모터 서열을 식별하였다(문헌[Zhu *et al*. (2013) Nucleic Acids Research 288:3545-3552] 참고). 주 등은 Syn5 RNA 폴리머라제가 T7 RNA 폴리머라제와 비교할 때 더 광범위한 온도 및 염도에 걸쳐서 RNA 합성을 촉매작용한다는 것을 발견하였다. 추가로, 프로모터에서 뉴클레오타이드를 개시시키기 위한 요건은 T7 RNA 폴리머라제와 비교할 때 Syn5 RNA 폴리머라제에 대해서 덜 엄격하여 Syn5 RNA 폴리머라제가 RNA 합성을 위해서 유망하다는 것이 밝혀져 있다.

[0984] 일 양상에서, Syn5 RNA 폴리머라제는 본 명세서에 기술된 폴리뉴클레오타이드의 합성에서 사용될 수 있다. 비제한적인 예로서, Syn5 RNA 폴리머라제는 정밀한 3'-말단부를 요구하는 폴리뉴클레오타이드의 합성에서 사용될 수 있다.

[0985] 일 양상에서, Syn5 프로모터는 폴리뉴클레오타이드의 합성에서 사용될 수 있다. 비제한적인 예로서, Syn5 프로모터는 문헌[Zhu *et al*. (2013) Nucleic Acids Research 288:3545-3552]에 기술된 바와 같이 5'-ATTGGGCACCCGTAAGGG-3'일 수 있다.

[0986] 일 양상에서, Syn5 RNA 폴리머라제는 본 명세서에 기술되고/되거나 관련 기술 분야에 공지된 적어도 하나의 화학적 변형을 포함하는 폴리뉴클레오타이드의 합성에서 사용될 수 있다(예를 들어, 슈도-UTP 및 5Me-CTP의 혼입은 문헌[Zhu *et al*. (2013) Nucleic Acids Research 288:3545-3552]에 기술되어 있음).

[0987] 일 양상에서, 본 명세서에 기술된 폴리뉴클레오타이드는 문헌[Zhu *et al*. (2013) Nucleic Acids Research 288:3545-3552]에 의해서 기술된 변형되고 개선된 정제 절차를 사용하여 정제된 Syn5 RNA 폴리머라제를 사용하여 합성될 수 있다.

[0988] 유전자 조작에서의 다양한 툴은 주형으로서 작용하는 표적 유전자의 효소 증폭을 기반으로 한다. 개별 유전자 또는 특정 관심 영역의 서열의 연구 및 다른 연구 요구를 위해서, 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산의 작은 샘플로부터의 표적 유전자의 다수의 카피를 생성시키는 것이 필요하다. 이러한 방법이 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드의 제조에서 적용될 수 있다.

[0989] 폴리머라제 연쇄 반응(PCR)은 표적 유전자, 뿐만 아니라 게놈 맵핑 및 서열결정에서 다양한 응용을 갖는다. DNA를 합성하기 위한 주요 구성성분은 주형으로서의 표적 DNA 분자, 표적 DNA 가닥의 단부에 상보성인 프라이머, 빌딩 블록으로서의 데옥시뉴클레오사이드 트라이포스페이트(dNTP), 및 DNA 폴리머라제를 포함한다. PCR은 변성, 어닐링 및 연장 단계를 통해서 진행하기 때문에, 새로 생산된 DNA 분자는 복제의 다음 단계를 위한 주형으로서 작용하여, 표적 DNA의 기하급수적 증폭을 달성할 수 있다. PCR은 변성 및 어닐링을 위해서 가열 및 냉각 사이클이 필요하다. 기본적인 PCR의 변동은 비대칭 PCR(Innis *et al*. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:9436-9440), 반전 PCR(Ochman et al. (1988) Genetics 120:621-623), 역전사 PCR(RT-PCR)(Freeman *et al*. (1999) BioTechniques 26:112-22, 124-5)을 포함한다. RT-PCR에서, 단일 가닥 RNA가 목적하는 표적이고, 이것은 역전사효소에 의해서 먼저 이중 가닥 DNA로 전환된다.

[0990] 다양한 *시험관내* 핵산 증폭 기술이 PCR의 대안 또는 보완으로서 개발되어 왔다. 예를 들어, 가닥 변위 증폭(SDA)은 닉을 형성하는 제한 효소의 능력을 기반으로 한다(Walker *et al*. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:392-396 이의 내용은 본 명세서에 참고로 포함됨).

[0991] 제한 효소 인식 서열은 어닐링된 프라이머 서열 내에 삽입된다. 프라이머는 DNA 폴리머라제 및 dNTP에 의해서 연장되어 듀플렉스를 형성한다. 듀플렉스의 단지 한 가닥이 제한 효소에 의해서 절단된다. 이어서 각각의 단일 가닥 쇄가 후속 합성의 주형으로서 사용 가능하다. SDA는 PCR의 복잡한 온도 제어 사이클이 필요하지 않다.

[0992] 전사 매개 증폭(TMA)이라고도 불리는 핵산 서열-기반 증폭(NABA)은 또한 DNA 폴리머라제, 역전사효소, RNase H, 및 T7 RNA 폴리머라제의 조합물을 사용하는 등온 증폭 방법이다(Compton (1991) Nature 350:91-92). 표적 RNA가 주형으로서 사용되고, 역전사효소가 이의 상보성 DNA 가닥을 합성한다. RNase H는 RNA 주형을 가수분해시켜, DNA 폴리머라제를 위한 공간을 형성하여 RNA 표적에 상보성인 제1 DNA 가닥에 상보성인 DNA 가닥을 합성하여, DNA 듀플렉스를 형성한다. T7 RNA 폴리머라제는 이러한 DNA 듀플렉스의 상보성 RNA 가닥을 연속적으로 생성한다. 이들 RNA 가닥은 새로운 DNA 합성 사이클에 대한 주형으로서 작용하여, 표적 유전자의 증폭을 초래한다.

[0993] 롤링-서클 증폭(RCA)은 단일 가닥 환형 폴리뉴클레오타이드를 증폭시키고, 다수의 라운드의 등온 효소 합성을 포함하는데, 여기서 ϕ29 DNA 폴리머라제가 폴리뉴클레오타이드 서클 주변에서 연속적으로 진행하고 이의 서열을 다시 여러 번 복제함으로써 프라이머를 연장시킨다. 따라서, 환형 주형의 선형 카피가 달성된다. 이어서 프라이머는 이러한 선형 카피에 대해서 어닐링될 수 있고, 이의 상보성 쇄가 합성될 수 있다(문헌[Lizardi *et al.* (1998) Nature Genetics 19:225-232] 참고). 단일 가닥 환형 DNA는 또한 RNA 폴리머라제의 존재 하에서 RNA 합성을 위한 주형으로서 제공될 수 있다(Daubendiek *et al.* (1995) JACS 117:7818-7819). cDNA 단부의 반전 신속 증폭(RACE) RCA은 폴리도로스(Polidoros) 등에 의해서 기술되어 있다. 메신저RNA(mRNA)가 cDNA로 역전사되고, 그 다음 RNase H 처리되어 cDNA를 분리한다. 이어서 cDNA는 서클리가제(CircLigase)에 의해서 환형 DNA로 환형이 된다. 생성된 환형 DNA의 증폭은 RCA로 달성된다(Polidoros *et al.* (2006) BioTechniques 41:35-42).

[0994] 상기 방법 중 임의의 것은 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드의 하나 이상의 영역의 제조에서 사용될 수 있다.

[0995] 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산을 리가제에 의해서 조립하는 것이 또한 널리 사용된다. DNA 또는 RNA 리가제는 포스포다이에스터 결합의 형성을 통해서 폴리뉴클레오타이드 쇄의 5' 및 3' 단부의 분자내 결찰을 촉진시킨다. 리가제 연쇄 반응(LCR)은 2개의 인접한 폴리뉴클레오타이드 프로브가 표적 유전자의 하나의 가닥에 혼성화하고, 리가제에 의해서 서로에 커플링하는 원리를 기반으로 하는 유망한 진단 기술이다. 표적 유전자가 존재하지 않거나, 또는 표적 유전자에서 미스매치, 예컨대, 단일-뉴클레오타이드 다형체(SNP)가 존재하면, 프로브는 결찰될 수 없다(Wiedmann *et al.* (1994) PCR Methods and Application 3(4):s51-s64). LCR은 다양한 증폭 기술와 조합되어 그것이 폴리뉴클레오타이드 및 핵산을 합성하는 데 사용되는 경우 검출 감도를 증가시키거나 또는 생성물의 양을 증가시킨다.

[0996] 핵산을 위한 몇몇 라이브러리 제조 키트가 상업적으로 입수 가능하다. 이들은 소량의 핵산 샘플을 하류 응용을 위해서 색인된 라이브러리로 전환시키기 위해서 효소 및 완충액을 포함한다. 예를 들어, DNA 단편은 단부 제조, 결찰, 크기 선택, 정화, PCR 증폭 및 최종 정화를 위해서 뉴잉글랜드 바이오랩스(등록상표)에 의해서 NEBNEXT(등록상표) ULTRATM DNA 라이브러리 프렙 키트에 배치될 수 있다.

[0997] 계속되는 개발은 증폭 기술을 개선시키고 있다. 예를 들어, 미국 특허 제8,367,328호(아사다(Asada) 등)는 반응 인핸서를 사용하여 DNA 폴리머라제에 의해서 DNA 합성 반응의 효율을 증가시킨 것을 교시한다. 반응 인핸서는 산성 물질 또는 산성 물질의 양이온 복합체를 포함한다. 미국 특허 제7.384,739호(키타바야시(Kitabayashi) 등)는 효소적 DNA 합성을 촉진시키는 카복실레이트 이온-공급 물질을 교시하는데. 여기서 카복실레이트 이온-공급 물질은 옥살산, 말론산, 옥살산의 에스터, 말론산의 에스터, 말론산의 염, 및 말레산의 에스터로부터 선택된다. 미국 특허 제7,378,262호(소벡(Sobek) 등)은 DNA 증폭의 충실도를 증가시키기 위한 효소 조성물을 개시한다. 조성물은 3' 엑소뉴클레아제 활성을 갖지만 폴리머라제 활성을 갖지 않는 하나의 효소 및 폴리머라제인 또 다른 효소를 포함한다. 이 효소 둘 모두는 열안정적이고, 더 낮은 온도에서 불활성으로 가역적으로 변형된다.

[0998] 미국 특허 제7,550,264호(겟츠(Getts) 등)는, cDNA 분자의 3' 단부 상에 올리고데옥시뉴클레오타이드 테일을 부착시키고, RNA 폴리머라제를 사용하여 RNA 전사를 개시시킴으로써 센스 RNA 분자의 다수의 라운드의 합성이 수행됨을 교시한다. 미국 특허 공개 제2013/0183718호(로하이엠(Rohayem))는 단일 가닥 DNA 주형에 대해서 RNA 폴리머라제 활성을 나타내는 RNA-의존성 RNA 폴리머라제(RdRp)에 의한 RNA 합성을 교시한다. 비표준 뉴클레오타이드를 갖는 올리고뉴클레오타이드는 미국 특허 제6,617,106호(베너(Benner))에 개시된 바와 같이 비표준 뉴클레오타이드를 포함하는 주형을 그 주형의 뉴클레오타이드에 상보성인 뉴클레오타이드의 혼합물과 접촉시킴으로써 효소 중합으로 합성될 수 있다.

[0999] **화학적 합성**

[1000] 표준 방법을 적용하여 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오타이드 서열을 합성할 수 있다. 예를 들어, 특별한 단리된 폴리펩타이드를 위한 코돈-최적화된 뉴클레오타이드 서열 암호를 함유하는 단일 DNA 또는 RNA 올리고머를 합성할 수 있다. 다른 양상에서, 목적하는 폴리펩타이드의 부분을 위한 몇몇 작은 올리고뉴클레오타이드 암호를 합성할 수 있고, 결찰시킬 수 있다. 일부 양상에서, 개별 올리고뉴클레오타이드는 전형적으로 상보성 어셈블리에 대해서 5' 및 3' 오버행을 함유한다.

[1001] 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 관련 기술 분야에 공지된 화학적 합성 방법 및 잠재적인 핵염기 치환을 사용하여 화학적으로 합성될 수 있다(예를 들어, 국제 공개 제WO2014093924호(또한 제

US20150307542호 참고), 제WO2013052523(또한 제US20130115272호 참고); 제WO2013039857호, 제WO2012135805호(또한 참고 제US20120251618호 참고), 제WO2013151671호(또한 US20150044277호 참고); 미국 특허 공개 제US20130115272호; 또는 미국 특허 제US8999380호, 제US8710200호 참고).

[1002] **정제**

[1003] 본 명세서에 기술된 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)의 정제는 폴리뉴클레오타이드 정화, 품질 보증 및 품질 제어를 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 정화는 관련 기술 분야에 공지된 방법, 예컨대, 비제한적으로, AGENCOURT(등록상표) 비드(베크만 컬처 제노믹스, 미국 매사추세츠주 댄버스 소재), 폴리-T 비드, LNA(상표명) 올리고-T 캡처 프로브(엑시콘(등록상표) 인크(EXIQON® Inc), 덴마크 베드백 소재) 또는 HPLC 기반 정제 방법, 예컨대, 비제한적으로, 강한 음이온 교환 HPLC, 약한 음이온 교환 HPLC, 역상 HPLC(RP-HPLC), 및 소수성 상호작용 HPLC(HIC-HPLC)에 의해서 수행될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드와 관련하여 사용되는 경우, 용어 "정제된", 예컨대, "정제된 폴리뉴클레오타이드"는 적어도 하나의 오염물로부터 분리된 것을 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "오염물"은 또 다른 부적합하거나, 순수하지 않거나 열등하게 만드는 임의의 물질이다. 따라서, 정제된 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, DNA 및 RNA)는 그것이 본래 존재하는 것과 상이한 형태 또는 설정, 또는 그것을 처리 또는 정제 방법에 적용하기 전에 존재하는 것과 상이한 형태 또는 설정으로 존재한다.

[1004] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)의 정제는 원치않는 면역 반응, 예를 들어, 사이토카인 활성의 감소를 감소시키거나 제거할 수 있는 불순물을 제거한다.

[1005] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)는 칼럼 크로마토그래피(예를 들어, 강한 음이온 교환 HPLC, 약한 음이온 교환 HPLC, 역상 HPLC(RP-HPLC), 및 소수성 상호작용 HPLC(HIC-HPLC), 또는 (LCMS))를 사용하여 투여 전에 정제된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는, 칼럼 크로마토그래피(예를 들어, 강한 음이온 교환 HPLC, 약한 음이온 교환 HPLC, 역상 HPLC(RP-HPLC), 및 소수성 상호작용 HPLC(HIC-HPLC), 또는 (LCMS)) 정제된 폴리뉴클레오타이드는, 상이한 정제 방법에 의해서 정제된 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드에 비해서 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드의 발현을 증가시킨다.

[1006] 일부 실시형태에서, 칼럼 크로마토그래피(예를 들어, 강한 음이온 교환 HPLC, 약한 음이온 교환 HPLC, 역상 HPLC(RP-HPLC), 및 소수성 상호작용 HPLC(HIC-HPLC), 또는 (LCMS))를 정제된 폴리뉴클레오타이드는 포유동물 IL-23 폴리펩타이드, 포유동물 IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 및/또는 포유동물 OX40L 폴리펩타이드를 암호화한. 일부 실시형태에서, 정제된 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, 정제된 폴리뉴클레오타이드는 인간 IL-23 폴리펩타이드, 인간 IL-36-감마 폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 및/또는 인간 OX40L 폴리펩타이드를 암호화한다.

[1007] 일부 실시형태에서, 정제된 폴리뉴클레오타이드는 적어도 약 80% 순수하거나, 적어도 약 85% pure, 적어도 약 90% 순수하거나, 적어도 약 95% 순수하거나, 적어도 약 96% 순수하거나, 적어도 약 97% 순수하거나, 적어도 약 98% 순수하거나, 적어도 약 99% 순수하거나, 또는 약 100% 순수하다.

[1008] 품질 보증 및/또는 품질 제어 체크는 방법, 예컨대, 비제한적으로, 젤 전기영동법, UV 흡광도, 분석용 HPLC를 사용하여 수행될 수 있다.

[1009] 또 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 역전사효소-PCR을 포함하지만 이에 제한되지 않는 방법에 의해서 서열결정될 수 있다.

[1010] **XI.화학적 변형**

[1011] 본 명세서에 사용된 바와 같이 본 개시내용에 따라서 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 IL-18 폴리펩타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이의 조합에서, 용

어 "화학적 변형" 또는, 적절한 경우, "화학적으로 변형된"은 이의 위치, 패턴, 백분율 또는 집단 중 하나 이상에서 아데노신(A), 구아노신(G), 우리딘(U), 티미딘(T) 또는 사이티딘(C) 리보- 또는 데옥시리보뉴클레오타이드와 관련된 변형을 지칭한다. 일반적으로, 본 명세서에서, 이들 용어는 자연 발생 5'-말단 mRNA 캡 모이어티에서 리보뉴클레오타이드 변형을 지칭하도록 의도되지 않는다.

[1012] 폴리펩타이드에서, 용어 "변형"은 20개 아미노산의 정규 세트와 비교되는 경우의 변형을 지칭한다.

[1013] 변형은 다양한 구별되는 변형일 수 있다. 일부 실시형태에서, 영역은 1개, 2개 또는 그 초과의 (임의로 상이한) 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드 (핵염기) 변형을 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포에 도입된 변형된 폴리뉴클레오타이드는 비변형된 폴리뉴클레오타이드와 비교할 때, 세포에서 감소된 분해를 나타낼 수 있다. 다른 실시형태에서, 변형은 핵염기 및/또는 당 구조 내에 존재한다. 더 다른 실시형태에서, 변형은 골격 구조 내에 존재한다.

[1014] **화학적 변형**

[1015] 본 개시내용의 일부 실시형태는 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 제1 폴리뉴클레오타이드, 및 IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 제3 폴리뉴클레오타이드를 제공하며, 여기서 mRNA는 적어도 하나의 화학적 변형을 포함한다.

[1016] 본 개시내용의 다른 실시형태는 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 제3 폴리뉴클레오타이드를 제공하며, 여기서 mRNA는 적어도 하나의 화학적 변형을 포함한다.

[1017] 일부 실시형태에서, 화학적 변형은 슈도우리딘, N1-메틸슈도우리딘, 2-티오우리딘, 4'-티오우리딘, 5-메틸사이토신, 2-티오-1-메틸-1-데아자-슈도우리딘, 2-티오-1-메틸-슈도우리딘, 2-티오-5-아자-우리딘, 2-티오-다이하이드로슈도우리딘, 2-티오-다이하이드로우리딘, 2-티오-슈도우리딘, 4-메톡시-2-티오-슈도우리딘, 4-메톡시-슈도우리딘, 4-티오-1-메틸-슈도우리딘, 4-티오-슈도우리딘, 5-아자-우리딘, 다이하이드로슈도우리딘, 5-메틸우리딘, 5-메톡시우리딘, 및 2'-O-메틸 우리딘으로부터 선택된다.

[1018] "뉴클레오사이드"는 본 명세서에 사용된 바와 같이 유기 염기(예를 들어, 퓨린 또는 피리미딘) 또는 이의 유도체(본 명세서 "핵염기"라고도 지칭됨)와 조합하여 당 분자(예를 들어, 펜토스 또는 리보스) 또는 이의 유도체를 함유하는 화합물을 지칭한다. "뉴클레오타이드"는 본 명세서에 사용된 바와 같이 포스페이트기를 포함하는 뉴클레오사이드를 지칭한다. 변형된 뉴클레오타이드는 임의의 유용한 방법, 예컨대, 예를 들어, 화학적, 효소적 또는 재조합 방식에 의해서 합성되어 하나 이상의 변형된 또는 비자연 뉴클레오사이드를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 연결된 뉴클레오사이드의 영역 또는 영역들을 포함할 수 있다. 이러한 영역은 가변 골격 링키지를 가질 수 있다. 링키지는 표준 포스포다이에스터 링키지일 수 있는데, 이러한 경우 폴리뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드의 영역을 포함한다.

[1019] 변형된 뉴클레오타이드 염기 짝짓기는 표준 아데노신-티민, 아데노신-우라실, 또는 구아노신-사이토신 염기쌍뿐만 아니라 비표준 또는 변형된 염기를 포함하는 뉴클레오타이드 간에 형성된 염기쌍 및/또는 변형된 뉴클레오타이드 간에 형성된 염기쌍을 포함하고, 여기서 수소 결합 주개 및 수소 결합 받개의 배열은 비표준 염기와 표준 염기 간의 수소 결합 또는 2개의 상보성 비표준 염기 구조 간의 수소 결합을 허용한다. 이러한 비표준 염기 짝짓기의 일례는 변형된 뉴클레오타이드 이노신과 아데닌, 사이토신 또는 우라실 간의 염기 짝짓기이다. 염기/당 또는 링커의 임의의 조합이 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드에 혼입될 수 있다.

[1020] 통상의 기술자는 달리 주목되는 것을 제외하고, 본 출원에 제시된 폴리뉴클레오타이드 서열이 대표적인 DNA 서열에서 "T"를 언급하지만, 서열이 RNA인 경우, "T"는 "U"에 대해서 치환될 것이라는 것을 인식할 것이다.

[1021] 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드, 조성물, 방법 및 합성 방법에서 유용한 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)의 변형은 하기 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드, 및 핵염기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: 2-메틸티오-N6-(시스-하이드록시아이소펜텐일)아데노신; 2-메틸티오-N6-메틸아데노신; 2-메틸티오-N6-트레오닐 카바모일아데노신; N6-글리신일카바모일아데노신; N6-아이소펜텐일아데노신; N6-메틸아데노신; N6-트레오닐카바모일아데노신; 1,2'-O-다이메틸아데노신; 1-메틸아데노신; 2'-O-메틸아데노신; 2'-O-리보실아데노신(포스페이트); 2-메틸아데노신; 2-메틸티오-N6 아이소펜텐일아데노신; 2-메틸티오-N6-하이드록시노르발릴 카바모일아데노신; 2'-O-메틸아데노신; 2'-O-리보실아데노신(포스페이트); 아이

소펜텐일아데노신; N6-(시스-하이드록시아이소펜텐일)아데노신; N6,2'-O-다이메틸아데노신; N6,2'-O-다이메틸아데노신; N6,N6,2'-O-트라이메틸아데노신; N6,N6-다이메틸아데노신; N6-아세틸아데노신; N6-하이드록시노르발릴카바모일아데노신; N6-메틸-N6-트레오닐카바모일아데노신; 2-메틸아데노신; 2-메틸티오-N6-아이소펜텐일아데노신; 7-데아자-아데노신; N1-메틸-아데노신; N6, N6 (다이메틸)아데닌; N6-시스-하이드록시-아이소펜텐일-아데노신; α-티오-아데노신; 2 (아미노)아데닌; 2 (아미노프로필)아데닌; 2 (메틸티오) N6 (아이소펜텐일)아데닌; 2-(알킬)아데닌; 2-(아미노알킬)아데닌; 2-(아미노프로필)아데닌; 2-(할로)아데닌; 2-(할로)아데닌; 2-(프로필)아데닌; 2'-아미노-2'-데옥시-ATP; 2'-아지도-2'-데옥시-ATP; 2'-데옥시-2'-a-아미노아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-아지도아데노신 TP; 6 (알킬)아데닌; 6 (메틸)아데닌; 6-(알킬)아데닌; 6-(메틸)아데닌; 7(데아자)아데닌; 8 (알켄일)아데닌; 8 (알카인일)아데닌; 8 (아미노)아데닌; 8 (티오알킬)아데닌; 8-(알켄일)아데닌; 8-(알킬)아데닌; 8-(알카인일)아데닌; 8-(아미노)아데닌; 8-(할로)아데닌; 8-(하이드록실)아데닌; 8-(티오알킬)아데닌; 8-(티올)아데닌; 8-아지도-아데노신; 아자 아데닌; 데아자 아데닌; N6 (메틸)아데닌; N6-(아이소펜틸)아데닌; 7-데아자-8-아자-아데노신; 7-메틸아데닌; 1-데아자아데노신 TP; 2'플루오로-N6-Bz-데옥시아데노신 TP; 2'-OMe-2-아미노-ATP; 2'O-메틸-N6-Bz-데옥시아데노신 TP; 2'-a-에타인일아데노신 TP; 2-아미노아데닌; 2-아미노아데노신 TP; 2-아미노-ATP; 2'-a-트라이플루오로메틸아데노신 TP; 2-아지도아데노신 TP; 2'-b-에타인일아데노신 TP; 2-브로모아데노신 TP; 2'-b-트라이플루오로메틸아데노신 TP; 2-클로로아데노신 TP; 2'-데옥시-2',2'-다이플루오로아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-머캅토아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-티오메톡시아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아미노아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아지도아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-브로모아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-클로로아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-플루오로아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아이오도아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-머캅토아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-티오메톡시아데노신 TP; 2-플루오로아데노신 TP; 2-아이오도아데노신 TP; 2-머캅토아데노신 TP; 2-메톡시-아데닌; 2-메틸티오-아데닌; 2-트라이플루오로메틸아데노신 TP; 3-데아자-3-브로모아데노신 TP; 3-데아자-3-클로로아데노신 TP; 3-데아자-3-플루오로아데노신 TP; 3-데아자-3-아이오도아데노신 TP; 3-데아자아데노신 TP; 4'-아지도아데노신 TP; 4'-탄소환식 아데노신 TP; 4'-에타인일아데노신 TP; 5'-호모-아데노신 TP; 8-아자-ATP; 8-브로모-아데노신 TP; 8-트라이플루오로메틸아데노신 TP; 9-데아자아데노신 TP; 2-아미노퓨린; 7-데아자-2,6-다이아미노퓨린; 7-데아자-8-아자-2,6-다이아미노퓨린; 7-데아자-8-아자-2-아미노퓨린; 2,6-다이아미노퓨린; 7-데아자-8-아자-아데닌, 7-데아자-2-아미노퓨린; 2-티오사이티딘; 3-메틸사이티딘; 5-폼일사이티딘; 5-하이드록시메틸사이티딘; 5-메틸사이티딘; N4-아세틸사이티딘; 2'-O-메틸사이티딘; 2'-O-메틸사이티딘; 5,2'-O-다이메틸사이티딘; 5-폼일-2'-O-메틸사이티딘; 라이시딘; N4,2'-O-다이메틸사이티딘; N4-아세틸-2'-O-메틸사이티딘; N4-메틸사이티딘; N4,N4-다이메틸-2'-OMe-사이티딘 TP; 4-메틸사이티딘; 5-아자-사이티딘; 슈도-아이소-사이티딘; 피롤로-사이티딘; α-티오-사이티딘; 2-(티오)사이토신; 2'-아미노-2'-데옥시-CTP; 2'-아지도-2'-데옥시-CTP; 2'-데옥시-2'-a-아미노사이티딘 TP; 2'-데옥시-2'-a-아지도사이티딘 TP; 3(데아자) 5 (아자)사이토신; 3 (메틸)사이토신; 3-(알킬)사이토신; 3-(데아자) 5 (아자)사이토신; 3-(메틸)사이티딘; 4,2'-O-다이메틸사이티딘; 5 (할로)사이토신; 5 (메틸)사이토신; 5(프로파인일)사이토신; 5 (트라이플루오로메틸)사이토신; 5-(알킬)사이토신; 5-(알카인일)사이토신; 5-(할로)사이토신; 5-(프로파인일)사이토신; 5-(트라이플루오로메틸)사이토신; 5-브로모-사이티딘; 5-아이오도-사이티딘; 5-프로파인일 사이토신; 6-(아조)사이토신; 6-아자-사이티딘; 아자 사이토신; 데아자 사이토신; N4 (아세틸)사이토신; 1-메틸-1-데아자-슈도아이소사이티딘; 1-메틸-슈도아이소사이티딘; 2-메톡시-5-메틸-사이티딘; 2-메톡시-사이티딘; 2-티오-5-메틸-사이티딘; 4-메톡시-1-메틸-슈도아이소사이티딘; 4-메톡시-슈도아이소사이티딘; 4-티오-1-메틸-1-데아자-슈도아이소사이티딘; 4-티오-1-메틸-슈도아이소사이티딘; 4-티오-슈도아이소사이티딘; 5-아자-제불라린; 5-메틸-제불라린; 피롤로-슈도아이소사이티딘; 제불라린; (E)-5-(2-브로모-바이닐)사이티딘 TP; 2,2'-언하이드로-사이티딘 TP 하이드로클로라이드; 2'플루오로-N4-Bz-사이티딘 TP; 2'플루오로-N4-아세틸-사이티딘 TP; 2'-O-메틸-N4-아세틸-사이티딘 TP; 2'O-메틸-N4-Bz-사이티딘 TP; 2'-a-에타인일사이티딘 TP; 2'-a-트라이플루오로메틸사이티딘 TP; 2'-b-에타인일사이티딘 TP; 2'-b-트라이플루오로메틸사이티딘 TP; 2'-데옥시-2',2'-다이플루오로사이티딘 TP; 2'-데옥시-2'-a-머캅토사이티딘 TP; 2'-데옥시-2'-a-티오메톡시사이티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아미노사이티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아지도사이티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-브로모사이티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-클로로사이티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-플루오로사이티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아이오도사이티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-머캅토사이티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-티오메톡시사이티딘 TP; 2'-O-메틸-5-(1-프로파인일)사이티딘 TP; 3'-에타인일사이티딘 TP; 4'-아지도사이티딘 TP; 4'-탄소환식 사이티딘 TP; 4'-에타인일사이티딘 TP; 5-(1-프로파인일)아라-사이티딘 TP; 5-(2-클로로-페닐)-2-티오사이티딘 TP; 5-(4-아미노-페닐)-2-티오사이티딘 TP; 5-아미노알릴-CTP; 5-사이아노사이티딘 TP; 5-에타인일아라-사이티딘 TP; 5-에타인일사이티딘 TP; 5'-호모-사이티딘 TP; 5-메톡시사이티딘 TP; 5-트라이플루오로메틸-사이티딘 TP; N4-아미노-사이티딘 TP; N4-벤조일-사이티딘 TP; 슈도아이소사이티딘; 7-메틸구아노신; N2,2'-O-다이메틸구아노신; N2-메틸구아노신; 와이오신;

1,2'-O-다이메틸구아노신; 1-메틸구아노신; 2'-O-메틸구아노신; 2'-O-리보실구아노신(포스페이트); 2'-O-메틸구아노신; 2'-O-리보실구아노신(포스페이트); 7-아미노메틸-7-데아자구아노신; 7-사이아노-7-데아자구아노신; 아르카에오신; 메틸와이오신; N2,7-다이메틸구아노신; N2,N2,2'-O-트라이메틸구아노신; N2,N2,7-트라이메틸구아노신; N2,N2-다이메틸구아노신; N2,7,2'-O-트라이메틸구아노신; 6-티오-구아노신; 7-데아자-구아노신; 8-옥소-구아노신; N1-메틸-구아노신; α-티오-구아노신; 2 (프로필)구아닌; 2-(알킬)구아닌; 2'-아미노-2'-데옥시-GTP; 2'-아지도-2'-데옥시-GTP; 2'-데옥시-2'-a-아미노구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-아지도구아노신 TP; 6 (메틸)구아닌; 6-(알킬)구아닌; 6-(메틸)구아닌; 6-메틸-구아노신; 7 (알킬)구아닌; 7(데아자)구아닌; 7 (메틸)구아닌; 7-(알킬)구아닌; 7-(데아자)구아닌; 7-(메틸)구아닌; 8 (알킬)구아닌; 8 (알카인일)구아닌; 8 (할로)구아닌; 8 (티오알킬)구아닌; 8-(알켄일)구아닌; 8-(알킬)구아닌; 8-(알카인일)구아닌; 8-(아미노)구아닌; 8-(할로)구아닌; 8-(하이드록실)구아닌; 8-(티오알킬)구아닌; 8-(티올)구아닌; 아자 구아닌; 데아자 구아닌; N (메틸)구아닌; N-(메틸)구아닌; 1-메틸-6-티오-구아노신; 6-메톡시-구아노신; 6-티오-7-데아자-8-아자-구아노신; 6-티오-7-데아자-구아노신; 6-티오-7-메틸-구아노신; 7-데아자-8-아자-구아노신; 7-메틸-8-옥소-구아노신; N2,N2-다이메틸-6-티오-구아노신; N2-메틸-6-티오-구아노신; 1-Me-GTP; 2'플루오로-N2-아이소부틸-구아노신 TP; 2'O-메틸-N2-아이소부틸-구아노신 TP; 2'-a-에타인일구아노신 TP; 2'-a-트라이플루오로메틸구아노신 TP; 2'-b-에타인일구아노신 TP; 2'-b-트라이플루오로메틸구아노신 TP; 2'-데옥시-2',2'-다이플루오로구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-머캅토구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-티오메톡시구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아미노구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아지도구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-브로모구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-클로로구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-플루오로구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아이오도구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-머캅토구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-티오메톡시구아노신 TP; 4'-아지도구아노신 TP; 4'-탄소환식 구아노신 TP; 4'-에타인일구아노신 TP; 5'-호모-구아노신 TP; 8-브로모-구아노신 TP; 9-데아자구아노신 TP; N2-아이소부틸-구아노신 TP; 1-메틸이노신; 이노신; 1,2'-O-다이메틸이노신; 2'-O-메틸이노신; 7-메틸이노신; 2'-O-메틸이노신; 에폭시케오신; 갈락토실-케오신; 만노실케오신; 케오신; 알리아미노-티미딘; 아자티미딘; 데아자 티미딘; 데옥시-티미딘; 2'-O-메틸우리딘; 2-티오우리딘; 3-메틸우리딘; 5-카복시메틸우리딘; 5-하이드록시우리딘; 5-메틸우리딘; 5-타우린오메틸-2-티오우리딘; 5-타우린오메틸우리딘; 다이하이드로우리딘; 슈도우리딘; (3-(3-아미노-3-카복시프로필)우리딘; 1-메틸-3-(3-아미노-5-카복시프로필)슈도우리딘; 1-메틸슈도우리딘; 1-에틸-슈도우리딘; 2'-O-메틸우리딘; 2'-O-메틸슈도우리딘; 2'-O-메틸우리딘; 2-티오-2'-O-메틸우리딘; 3-(3-아미노-3-카복시프로필)우리딘; 3,2'-O-다이메틸우리딘; 3-메틸-슈도-우리딘 TP; 4-티오우리딘; 5-(카복시하이드록시메틸)우리딘; 5-(카복시하이드록시메틸)우리딘 메틸 에스터; 5,2'-O-다이메틸우리딘; 5,6-다이하이드로-우리딘; 5-아미노메틸-2-티오우리딘; 5-카바모일메틸-2'-O-메틸우리딘; 5-카바모일메틸우리딘; 5-카복시하이드록시메틸우리딘; 5-카복시하이드록시메틸우리딘 메틸 에스터; 5-카복시메틸아미노메틸-2'-O-메틸우리딘; 5-카복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘; 5-카복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘; 5-카복시메틸아미노메틸우리딘; 5-카복시메틸아미노메틸우리딘; 5-카바모일메틸우리딘 TP; 5-메톡시카보닐메틸-2'-O-메틸우리딘; 5-메톡시카보닐메틸-2-티오우리딘; 5-메톡시카보닐메틸우리딘; 5-메틸우리딘,), 5-메톡시우리딘; 5-메틸-2-티오우리딘; 5-메틸아미노메틸-2-셀레노우리딘; 5-메틸아미노메틸-2-티오우리딘; 5-메틸아미노메틸우리딘; 5-메틸다이하이드로우리딘; 5-옥시아세트산- 우리딘 TP; 5-옥시아세트산-메틸 에스터-우리딘 TP; N1-메틸-슈도-우라실; N1-에틸-슈도-우라실; 우리딘 5-옥시아세트산; 우리딘 5-옥시아세트산 메틸 에스터; 3-(3-아미노-3-카복시프로필)-우리딘 TP; 5-(아이소-펜텐일아미노메틸)- 2-티오우리딘 TP; 5-(아이소-펜텐일아미노메틸)-2'-O-메틸우리딘 TP; 5-(아이소-펜텐일아미노메틸)우리딘 TP; 5-프로파인일 우라실; α-티오-우리딘; 1 (아미노알킬아미노-카보닐에틸렌일)-2(티오)-슈도우라실; 1 (아미노알킬아미노카보닐에틸렌일)-2,4-(다이티오)슈도우라실; 1 (아미노알킬아미노카보닐에틸렌일)-4 (티오)슈도우라실; 1 (아미노알킬아미노카보닐에틸렌일)-슈도우라실; 1 (아미노카보닐에틸렌일)-2(티오)-슈도우라실; 1 (아미노카보닐에틸렌일)-2,4-(다이티오)슈도우라실; 1 (아미노카보닐에틸렌일)-4 (티오)슈도우라실; 1 (아미노카보닐에틸렌일)-슈도우라실; 1 치환된 2(티오)-슈도우라실; 1 치환된 2,4-(다이티오)슈도우라실; 1 치환된 4 (티오)슈도우라실; 1 치환된 슈도우라실; 1-(아미노알킬아미노-카보닐에틸렌일)-2-(티오)-슈도우라실; 1-메틸-3-(3-아미노-3-카복시프로필) 슈도우리딘 TP; 1-메틸-3-(3-아미노-3-카복시프로필)슈도-UTP; 1-메틸-슈도-UTP; 1-에틸-슈도-UTP; 2 (티오)슈도우라실; 2' 데옥시 우리딘; 2' 플루오로우리딘; 2-(티오)우라실; 2,4-(다이티오)슈도우라실; 2' 메틸, 2'아미노, 2'아지도, 2'플루오로-구아노신; 2'-아미노-2'-데옥시-UTP; 2'-아지도-2'-데옥시-UTP; 2'-아지도-데옥시우리딘 TP; 2'-O-메틸슈도우리딘; 2' 데옥시 우리딘; 2' 플루오로우리딘; 2'-데옥시-2'-a-아미노우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-a-아지도우리딘 TP; 2-메틸슈도우리딘; 3 (3 아미노-3 카복시프로필)우라실; 4 (티오)슈도우라실; 4-(티오)슈도우라실; 4-(티오)우라실; 4-티오우라실; 5 (1,3-다이아졸-1-알킬)우라실; 5 (2-아미노프로필)우라실; 5 (아미노알킬)우라실; 5 (다이메틸아미노알킬)우라실; 5 (구아니디늄알킬)우라실; 5 (메톡시카보닐메틸)-2-(티오)우라실; 5 (메톡시카보닐-메

틸)우라실; 5 (메틸) 2 (티오)우라실; 5 (메틸) 2,4(다이티오)우라실; 5 (메틸) 4 (티오)우라실; 5 (메틸아미노메틸)-2 (티오)우라실; 5 (메틸아미노메틸)-2,4(다이티오)우라실; 5 (메틸아미노메틸)-4 (티오)우라실; 5(프로파인일)우라실; 5 (트라이플루오로메틸)우라실; 5-(2-아미노프로필)우라실; 5-(알킬)-2-(티오)슈도우라실; 5-(알킬)-2,4(다이티오)슈도우라실; 5-(알킬)-4 (티오)슈도우라실; 5-(알킬)슈도우라실; 5-(알킬)우라실; 5-(알카인일)우라실; 5-(알릴아미노)우라실; 5-(사이아노알킬)우라실; 5-(다이알킬아미노알킬)우라실; 5-(다이메틸아미노알킬)우라실; 5-(구아니디늄알킬)우라실; 5-(할로)우라실; 5-(1,3-다이아졸-1-알킬)우라실; 5-(메톡시)우라실; 5-(메톡시카보닐메틸)-2-(티오)우라실; 5-(메톡시카보닐-메틸)우라실; 5-(메틸) 2(티오)우라실; 5-(메틸) 2,4(다이티오)우라실; 5-(메틸) 4 (티오)우라실; 5-(메틸)-2-(티오)슈도우라실; 5-(메틸)-2,4(다이티오)슈도우라실; 5-(메틸)-4 (티오)슈도우라실; 5-(메틸)슈도우라실; 5-(메틸아미노메틸)-2 (티오)우라실; 5-(메틸아미노메틸)-2,4(다이티오)우라실; 5-(메틸아미노메틸)-4-(티오)우라실; 5-(프로파인일)우라실; 5-(트라이플루오로메틸)우라실; 5-아미노알릴-우리딘; 5-브로모-우리딘; 5-아이오도-우리딘; 5-우라실; 6 (아조)우라실; 6-(아조)우라실; 6-아자-우리딘; 알리아미노-우라실; 아자 우라실; 데아자 우라실; N3 (메틸)우라실; 슈도-UTP-1-2-에탄산; 슈도우라실; 4-티오-슈도-UTP; 1-카복시메틸-슈도우리딘; 1-메틸-1-데아자-슈도우리딘; 1-프로파인일-우리딘; 1-타우린오메틸-1-메틸-우리딘; 1-타우린오메틸-4-티오-우리딘; 1-타우린오메틸-슈도우리딘; 2-메톡시-4-티오-슈도우리딘; 2-티오-1-메틸-1-데아자-슈도우리딘; 2-티오-1-메틸-슈도우리딘; 2-티오-5-아자-우리딘; 2-티오-다이하이드로슈도우리딘; 2-티오-다이하이드로우리딘; 2-티오-슈도우리딘; 4-메톡시-2-티오-슈도우리딘; 4-메톡시-슈도우리딘; 4-티오-1-메틸-슈도우리딘; 4-티오-슈도우리딘; 5-아자-우리딘; 다이하이드로슈도우리딘; (±)1-(2-하이드록시프로필)슈도우리딘 TP; (2R)-1-(2-하이드록시프로필)슈도우리딘 TP; (2S)-1-(2-하이드록시프로필)슈도우리딘 TP; (E)-5-(2-브로모-바이닐)아라-우리딘 TP; (E)-5-(2-브로모-바이닐)우리딘 TP; (Z)-5-(2-브로모-바이닐)아라-우리딘 TP; (Z)-5-(2-브로모-바이닐)우리딘 TP; 1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-슈도-UTP; 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)슈도우리딘 TP; 1-(2,2-다이에톡시에틸)슈도우리딘 TP; 1-(2,4,6-트라이메틸벤질)슈도우리딘 TP; 1-(2,4,6-트라이메틸-벤질)슈도-UTP; 1-(2,4,6-트라이메틸-페닐)슈도-UTP; 1-(2-아미노-2-카복시에틸)슈도-UTP; 1-(2-아미노-에틸)슈도-UTP; 1-(2-하이드록시에틸)슈도우리딘 TP; 1-(2-메톡시에틸)슈도우리딘 TP; 1-(3,4-Bis-트라이플루오로메톡시벤질)슈도우리딘 TP; 1-(3,4-다이메톡시벤질)슈도우리딘 TP; 1-(3-아미노-3-카복시프로필)슈도-UTP; 1-(3-아미노-프로필)슈도-UTP; 1-(3-사이클로프로필-프로프-2-아인일)슈도우리딘 TP; 1-(4-아미노-4-카복시부틸)슈도-UTP; 1-(4-아미노-벤질)슈도-UTP; 1-(4-아미노-부틸)슈도-UTP; 1-(4-아미노-페닐)슈도-UTP; 1-(4-아지도벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-브로모벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-클로로벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-플루오로벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-아이오도벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-메탄설포닐벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-메톡시벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-메톡시-벤질)슈도-UTP; 1-(4-메톡시-페닐)슈도-UTP; 1-(4-메틸벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-메틸-벤질)슈도-UTP; 1-(4-나이트로벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-나이트로-벤질)슈도-UTP; 1(4-나이트로-페닐)슈도-UTP; 1-(4-티오메톡시벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-트라이플루오로메톡시벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-트라이플루오로메틸벤질)슈도우리딘 TP; 1-(5-아미노-펜틸)슈도-UTP; 1-(6-아미노-헥실)슈도-UTP; 1,6-다이메틸-슈도-UTP; 1-[3-(2-{2-[2-(2-아미노에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시)-프로피온일]슈도우리딘 TP; 1-{3-[2-(2-아미노에톡시)-에톡시]-프로피온일} 슈도우리딘 TP; 1-아세틸슈도우리딘 TP; 1-알킬-6-(1-프로파인일)-슈도-UTP; 1-알킬-6-(2-프로파인일)-슈도-UTP; 1-알킬-6-알릴-슈도-UTP; 1-알킬-6-에타인일-슈도-UTP; 1-알킬-6-호모알릴-슈도-UTP; 1-알킬-6-바이닐-슈도-UTP; 1-알릴슈도우리딘 TP; 1-아미노메틸-슈도-UTP; 1-벤조일슈도우리딘 TP; 1-벤질옥시메틸슈도우리딘 TP; 1-벤질-슈도-UTP; 1-바이오틴일-PEG2-슈도우리딘 TP; 1-바이오틴일슈도우리딘 TP; 1-부틸-슈도-UTP; 1-사이아노메틸슈도우리딘 TP; 1-사이클로부틸메틸-슈도-UTP; 1-사이클로부틸-슈도-UTP; 1-사이클로헵틸메틸-슈도-UTP; 1-사이클로헵틸-슈도-UTP; 1-사이클로헥실메틸-슈도-UTP; 1-사이클로헥실-슈도-UTP; 1-사이클로옥틸메틸-슈도-UTP; 1-사이클로옥틸-슈도-UTP; 1-사이클로펜틸메틸-슈도-UTP; 1-사이클로펜틸-슈도-UTP; 1-사이클로프로필메틸-슈도-UTP; 1-사이클로프로필-슈도-UTP; 1-에틸-슈도-UTP; 1-헥실-슈도-UTP; 1-호모알릴슈도우리딘 TP; 1-하이드록시메틸슈도우리딘 TP; 1-아이소-프로필-슈도-UTP; 1-Me-2-티오-슈도-UTP; 1-Me-4-티오-슈도-UTP; 1-Me-알파-티오-슈도-UTP; 1-메탄설포닐메틸슈도우리딘 TP; 1-메톡시메틸슈도우리딘 TP; 1-메틸-6-(2,2,2-트라이플루오로에틸)슈도-UTP; 1-메틸-6-(4-모폴리노)-슈도-UTP; 1-메틸-6-(4-티오모폴리노)-슈도-UTP; 1-메틸-6-(치환된 페닐)슈도-UTP; 1-메틸-6-아미노-슈도-UTP; 1-메틸-6-아지도-슈도-UTP; 1-메틸-6-브로모-슈도-UTP; 1-메틸-6-부틸-슈도-UTP; 1-메틸-6-클로로-슈도-UTP; 1-메틸-6-사이아노-슈도-UTP; 1-메틸-6-다이메틸아미노-슈도-UTP; 1-메틸-6-에톡시-슈도-UTP; 1-메틸-6-에틸카복실레이트-슈도-UTP; 1-메틸-6-에틸-슈도-UTP; 1-메틸-6-플루오로-슈도-UTP; 1-메틸-6-폼일-슈도-UTP; 1-메틸-6-하이드록시아미노-슈도-UTP; 1-메틸-6-하이드록시-슈도-UTP; 1-메틸-6-아이오도-슈도-UTP; 1-메틸-6-아이소-프로필-슈도-UTP; 1-메틸-6-메톡시-슈도-UTP; 1-메틸-6-메틸아미노-슈도-UTP; 1-메틸-6-페닐-슈도-UTP; 1-메틸-6-프로필-슈도-UTP; 1-메틸-6-tert-부틸-슈도-UTP; 1-메틸-6-트라이플루오로메톡시-슈도-UTP;

1-메틸-6-트라이플루오로메틸-슈도-UTP; 1-모폴리노메틸슈도우리딘 TP; 1-펜틸-슈도-UTP; 1-페닐-슈도-UTP; 1-피발로일슈도우리딘 TP; 1-프로파질슈도우리딘 TP; 1-프로필-슈도-UTP; 1-프로파인일-슈도우리딘; 1-p-톨릴-슈도-UTP; 1-tert-부틸-슈도-UTP; 1-티오메톡시메틸슈도우리딘 TP; 1-티오모폴리노메틸슈도우리딘 TP; 1-트라이플루오로아세틸슈도우리딘 TP; 1-트라이플루오로메틸-슈도-UTP; 1-바이닐슈도우리딘 TP; 2,2'-언하이드로-우리딘 TP; 2'-브로모-데옥시우리딘 TP; 2'-F-5-메틸-2'-데옥시-UTP; 2'-OMe-5-Me-UTP; 2'-OMe-슈도-UTP; 2'-a-에타인일우리딘 TP; 2'-a-트라이플루오로메틸우리딘 TP; 2'-b-에타인일우리딘 TP; 2'-b-트라이플루오로메틸우리딘 TP; 2'-데옥시-2',2'-다이플루오로우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-a-머캅토우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-a-티오메톡시우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아미노우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아지도우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-브로모우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-클로로우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-플루오로우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아이오도우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-머캅토우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-티오메톡시우리딘 TP; 2-메톡시-4-티오-우리딘; 2-메톡시우리딘; 2'-O-메틸-5-(1-프로파인일)우리딘 TP; 3-알킬-슈도-UTP; 4'-아지도우리딘 TP; 4'-탄소환식 우리딘 TP; 4'-에타인일우리딘 TP; 5-(1-프로파인일)아라-우리딘 TP; 5-(2-퓨란일)우리딘 TP; 5-사이아노우리딘 TP; 5-다이메틸아미노우리딘 TP; 5'-호모-우리딘 TP; 5-아이오도-2'-플루오로-데옥시우리딘 TP; 5-페닐에타인일우리딘 TP; 5-트라이듀테로메틸-6-듀테로우리딘 TP; 5-트라이플루오로메틸-우리딘 TP; 5-바이닐아라우리딘 TP; 6-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-슈도-UTP; 6-(4-모폴리노)-슈도-UTP; 6-(4-티오모폴리노)-슈도-UTP; 6-(치환된-페닐)-슈도-UTP; 6-아미노-슈도-UTP; 6-아지도-슈도-UTP; 6-브로모-슈도-UTP; 6-부틸-슈도-UTP; 6-클로로-슈도-UTP; 6-사이아노-슈도-UTP; 6-다이메틸아미노-슈도-UTP; 6-에톡시-슈도-UTP; 6-에틸카복실레이트-슈도-UTP; 6-에틸-슈도-UTP; 6-플루오로-슈도-UTP; 6-폼일-슈도-UTP; 6-하이드록시아미노-슈도-UTP; 6-하이드록시-슈도-UTP; 6-아이오도-슈도-UTP; 6-아이소-프로필-슈도-UTP; 6-메톡시-슈도-UTP; 6-메틸아미노-슈도-UTP; 6-메틸-슈도-UTP; 6-페닐-슈도-UTP; 6-페닐-슈도-UTP; 6-프로필-슈도-UTP; 6-tert-부틸-슈도-UTP; 6-트라이플루오로메톡시-슈도-UTP; 6-트라이플루오로메틸-슈도-UTP; 알파-티오-슈도-UTP; 슈도우리딘 1-(4-메틸벤젠설폰산) TP; 슈도우리딘 1-(4-메틸벤조산) TP; 슈도우리딘 TP 1-[3-(2-에톡시)]프로피온산; 슈도우리딘 TP 1-[3-{2-(2-[2-(2-에톡시)-에톡시]-에톡시)-에톡시}]프로피온산; 슈도우리딘 TP 1-[3-{2-(2-[2-{2(2-에톡시)-에톡시}-에톡시]-에톡시)-에톡시}]프로피온산; 슈도우리딘 TP 1-[3-{2-(2-[2-에톡시]-에톡시)-에톡시}]프로피온산; 슈도우리딘 TP 1-[3-{2-(2-에톡시)-에톡시}] 프로피온산; 슈도우리딘 TP 1-메틸포스폰산; 슈도우리딘 TP 1-메틸포스폰산 다이에틸 에스터; 슈도-UTP-N1-3-프로피온산; 슈도-UTP-N1-4-부탄산; 슈도-UTP-N1-5-펜탄산; 슈도-UTP-N1-6-헥산산; 슈도-UTP-N1-7-헵탄산; 슈도-UTP-N1-메틸-p-벤조산; 슈도-UTP-N1-p-벤조산; 와이부토신; 하이드록시와이부토신; 아이소와이오신; 퍼옥시와이부토신; 언더모디파이드(undermodified) 하이드록시와이부토신; 4-데메틸와이오신; 2,6-(다이아미노)퓨린;1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진-1-일; 1,3-(다이아자)-2-(옥소)-펜티아진-1-일;1,3-(다이아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일;1,3,5-(트라이아자)-2,6-(다이옥사)-나프탈렌;2 (아미노)퓨린;2,4,5-(트라이메틸)페닐;2' 메틸, 2'아미노, 2'아지도, 2'플루오로-사이티딘;2' 메틸, 2'아미노, 2'아지도, 2'플루오로-아데닌;2' 메틸, 2'아미노, 2'아지도, 2'플루오로-우리딘;2'-아미노-2'-데옥시리보스; 2-아미노-6-클로로-퓨린; 2-아자-이노신일; 2'-아지도-2'-데옥시리보스; 2'플루오로-2'-데옥시리보스; 2'-플루오로-변형된 염기; 2'-O-메틸-리보스; 2-옥소-7-아미노피리도피리미딘-3-일; 2-옥소-피리도피리미딘-3-일; 2-피리디논; 3 나이트로피롤; 3-(메틸)-7-(프로파인일)아이소카보스타이릴릴; 3-(메틸)아이소카보스타이릴릴; 4-(플루오로)-6-(메틸)벤즈아미다졸; 4-(메틸)벤즈아미다졸; 4-(메틸)인돌릴; 4,6-(다이메틸)인돌릴; 5 나이트로인돌; 5 치환된 피리미딘; 5-(메틸)아이소카보스타이릴릴; 5-나이트로인돌; 6-(아자)피리미딘; 6-(아조)티민; 6-(메틸)-7-(아자)인돌릴; 6-클로로-퓨린; 6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 7-(아미노알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-펜티아진-1-일; 7-(아미노알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진-1-일; 7-(아미노알킬하이드록시)-1,3-(다이아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일; 7-(아미노알킬하이드록시)-1,3-(다이아자)-2-(옥소)-펜티아진-1-일; 7-(아미노알킬하이드록시)-1,3-(다이아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일; 7-(아자)인돌릴; 7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진-1-일; 7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-펜티아진-1-일; 7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진-1-일; 7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1,3-(다이아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일; 7-(구아니디늄알킬-하이드록시)-,3-(다이아자)-2-(옥소)-펜티아진-1-일; 7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1,3-(다이아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일; 7-(프로파인일)아이소카보스타이릴릴; 7-(프로파인일)아이소카보스타이릴릴, 프로파인일-7-(아자)인돌릴; 7-데아자-이노신일; 7-치환된 1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진-1-일; 7-치환된 1,3-(다이아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일; 9-(메틸)-이미디조피리딘일; 아미노인돌릴; 안트라센일; 비스-오쏘-(아미노알킬하이드록시)-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 비스-오쏘-치환된-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 다이플루오로톨릴; 하이포잔틴; 이미디조피리딘일; 이노신일; 아이소카보스타이릴릴; 아이소구아니신; N2-치환된 퓨린; N6-메틸-2-아미노-퓨린; N6-치환된 퓨린; N-알킬화된 유도체; 나프탈렌일; 나이트로벤즈이미다졸릴; 나이트로이미다졸릴; 나이트로인다졸릴;

나이트로피라졸릴; 누불라린; O6-치환된 퓨린; O-알킬화된 유도체; 오쏘-(아미노알킬하이드록시)-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 오쏘-치환된-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 옥소폼마이신 TP; 파라-(아미노알킬하이드록시)-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 파라-치환된-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 펜타센일; 펜안트라센일; 페닐; 프로파인일-7-(아자)인돌릴; 피렌일; 피리도피리미딘-3-일; 피리도피리미딘-3-일, 2-옥소-7-아미노-피리도피리미딘-3-일; 피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 피롤로피리미딘일; 피롤로피리진일; 스틸벤질; 치환된 1,2,4-트라이아졸; 테트라센일; 투버시딘; 잔틴; 잔토신-5'-TP; 2-티오-제불라린; 5-아자-2-티오-제불라린; 7-데아자-2-아미노-퓨린; 피리딘-4-온 리보뉴클레오사이드; 2-아미노-리보사이드-TP; 폼마이신 A TP; 폼마이신 B TP; 피롤로신 TP; 2'-OH-아라-아데노신 TP; 2'-OH-아라-사이티딘 TP; 2'-OH-아라-우리딘 TP; 2'-OH-아라-구아노신 TP; 5-(2-카보메톡시바이닐)우리딘 TP; 및 N6-(19-아미노-펜타옥사노나데실)아데노신 TP.

[1022] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 상기에 언급된 변형된 핵염기 중 적어도 2종(예를 들어, 2, 3, 4종 이상)의 조합물을 포함한다.

[1023] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물 내의 변형된 핵염기는 슈도우리딘(Ψ), 2-티오우리딘, 4'-티오우리딘, 5-메틸사이토신, 2-티오-1-메틸-1-데아자-슈도우리딘, 2-티오-1-메틸-슈도우리딘, 2-티오-5-아자-우리딘, 2-티오-다이하이드로슈도우리딘, 2-티오-다이하이드로우리딘, 2-티오-슈도우리딘, 4-메톡시-2-티오-슈도우리딘, 4-메톡시-슈도우리딘, 4-티오-1-메틸-슈도우리딘, 4-티오-슈도우리딘, 5-아자-우리딘, 다이하이드로슈도우리딘, 5-메틸우리딘,), 5-메톡시우리딘, 2'-O-메틸 우리딘 1-메틸-슈도우리딘(m1Ψ), 1-에틸-슈도우리딘(e1Ψ), 5-메톡시-우리딘(mo5U), 5-메틸-사이티딘(m5C), α-티오-구아노신, α-티오-아데노신, 5-사이아노 우리딘, 4'-티오 우리딘 7-데아자-아데닌, 1-메틸-아데노신(m1A), 2-메틸-아데닌(m2A), N6-메틸-아데노신(m6A), 및 2,6-다이아미노퓨린, (I), 1-메틸-이노신(m1I), 와이오신(imG), 메틸와이오신(mimG), 7-데아자-구아노신, 7-사이아노-7-데아자-구아노신(preQ0), 7-아미노메틸-7-데아자-구아노신(preQ1), 7-메틸-구아노신(m7G), 1-메틸-구아노신(m1G), 8-옥소-구아노신, 7-메틸-8-옥소-구아노신, 2,8-다이메틸아데노신, 2-제라닐티오우리딘, 2-라이시딘, 2-셀레노우리딘, 3-(3-아미노-3-카복시프로필)-5,6-다이하이드로우리딘, 3-(3-아미노-3-카복시프로필)슈도우리딘, 3-메틸슈도우리딘, 5-(카복시하이드록시메틸)-2'-O-메틸우리딘 메틸 에스터, 5-아미노메틸-2-제라닐티오우리딘, 5-아미노메틸-2-셀레노우리딘, 5-아미노메틸우리딘, 5-카바모일하이드록시메틸우리딘, 5-카바모일메틸-2-티오우리딘, 5-카복시메틸-2-티오우리딘, 5-카복시메틸아미노메틸-2-제라닐티오우리딘, 5-카복시메틸아미노메틸-2-셀레노우리딘, 5-사이아노메틸우리딘, 5-하이드록시사이티딘, 5-메틸아미노메틸-2-제라닐티오우리딘, 7-아미노카복시프로필-데메틸와이오신, 7-아미노카복시프로필와이오신, 7-아미노카복시프로필와이오신 메틸 에스터, 8-메틸아데노신, N4,N4-다이메틸사이티딘, N6-폼일아데노신, N6-하이드록시메틸아데노신, 아그마티딘, 환식 N6-트레오닐카바모일아데노신, 글루탐일-케오신, 메틸화된 언더모디파이드 하이드록시와이부토신, N4,N4,2'-O-트라이메틸사이티딘, 제라닐화 5-메틸아미노메틸-2-티오우리딘, 제라닐화 5-카복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘, Q베이스(Qbase), 프레Q0베이스(preQ0base), 프레Q1베이스(preQ1base), 및 이들 둘 이상의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드는 슈도우리딘, 1-메틸-슈도우리딘, 1-에틸-슈도우리딘, 5-메틸사이토신, 5-메톡시우리딘, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 상기에 언급된 변형된 핵염기 중 적어도 2종(예를 들어, 2, 3, 4종 이상)의 조합물을 포함한다.

[1024] **염기 변형**

[1025] 특정 실시형태에서, 화학적 변형은 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드) 내의 핵염기에서 존재한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드) 내의 변형된 핵염기는 1-메틸-슈도우리딘(m1Ψ), 1-에틸-슈도우리딘(e1Ψ), 5-메톡시-우리딘(mo5U), 5-메틸-사이티딘(m5C), 슈도우리딘(Ψ), α-티오-구아노신 및 α-티오-아데노신으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 상기에 언급된 변형된 핵염기 중 적어도 2종(예를 들어, 2, 3, 4종 이상)의 조합물을 포함한다.

[1026] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 슈도우리딘(Ψ) 및 5-메틸-사이티딘(m5C)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오

타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 1-메틸-슈도우리딘(m1Ψ)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 1-에틸-슈도우리딘(e1Ψ)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 1-메틸-슈도우리딘(m1Ψ) 및 5-메틸-사이티딘(m5C)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 1-에틸-슈도우리딘(e1Ψ) 및 5-메틸-사이티딘(m5C)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 2-티오우리딘(s2U)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 2-티오우리딘 및 5-메틸-사이티딘(m5C)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 메톡시-우리딘(mo5U)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 5-메톡시-우리딘(mo5U) 및 5-메틸-사이티딘(m5C)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 2'-O-메틸 우리딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 2'-O-메틸 우리딘 및 5-메틸-사이티딘(m5C)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 N6-메틸-아데노신(m6A)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 N6-메틸-아데노신(m6A) 및 5-메틸-사이티딘(m5C)을 포함한다.

[1027] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 특정 변형에 대해서 균일하게 변형된다(예를 들어, 완전 변형되거나 전체 서열 전체에서 변형된다). 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 5-메틸-사이티딘(m5C)으로 균일하게 변형될 수 있는데, 이는 mRNA 서열 내의 모든 사이토신 잔기가 5-메틸-사이티딘(m5C)로 대체됨을 의미한다. 유사하게, 폴리뉴클레오타이드는 변형된 잔기, 예컨대, 상기에 언급된 것 중 임의의 것으로의 대체에 의해서 서열에 존재하는 임의의 유형의 뉴클레오사이드 잔기에 대해서 균일하게 변형될 수 있다.

[1028] 일부 실시형태에서, 오픈 리딩 프레임 내의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드는 우리딘, 아데닌, 사이토신, 구아닌, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1029] 일부 실시형태에서, 변형된 핵염기는 변형된 사이토신이다. 변형된 사이토신을 갖는 핵염기 및 뉴클레오사이드의 예는 N4-아세틸-사이티딘(ac4C), 5-메틸-사이티딘(m5C), 5-할로-사이티딘(예를 들어, 5-아이오도-사이티딘), 5-하이드록시메틸-사이티딘(hm5C), 1-메틸-슈도아이소사이티딘, 2-티오-사이티딘(s2C), 2-티오-5-메틸-사이티딘을 포함한다.

[1030] 일부 실시형태에서, 변형된 핵염기는 변형된 우리딘이다. 변형된 우리딘을 갖는 예시적인 핵염기 및 뉴클레오사이드는 5-사이아노 우리딘 또는 4'-티오 우리딘을 포함한다.

[1031] 일부 실시형태에서, 변형된 핵염기는 변형된 아데닌이다. 변형된 아데닌을 갖는 예시적인 핵염기 및 뉴클레오사이드는 7-데아자-아데닌, 1-메틸-아데노신(m1A), 2-메틸-아데닌(m2A), N6-메틸-아데닌(m6A), 및 2,6-다이아미노퓨린을 포함한다.

[1032] 일부 실시형태에서, 변형된 핵염기는 변형된 구아닌이다. 변형된 구아닌을 갖는 예시적인 핵염기 및 뉴클레오사이드는 이노신(I), 1-메틸-이노신(m1I), 와이오신(imG), 메틸와이오신(mimG), 7-데아자-구아노신, 7-사이아노-7-데아자-구아노신(preQ0), 7-아미노메틸-7-데아자-구아노신(preQ1), 7-메틸-구아노신(m7G), 1-메틸-구아노신(m1G), 8-옥소-구아노신, 7-메틸-8-옥소-구아노신을 포함한다.

[1033] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드) 내의 핵염기 변형된 뉴클레오타이드는 5-메톡시우리딘이다.

[1034] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 변형된 핵염기 중 적어도 2종(예를 들어, 2, 3, 4종 이상)의 조합물을 포함한다.

[1035] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드)에서 핵염기(예를 들어, 우라실)의 유형의 적어도 95%는 변형된 핵염기이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마폴리펩타이드, IL-18 폴

리펩타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드) 중의 우라실의 적어도 95%는 5-메톡시우라실이다.

[1036] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 5-메톡시우리딘(5mo5U) 및 5-메틸-사이티딘(m5C)을 포함한다.

[1037] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 특정 변형에 대해서 균일하게 변형된다(예를 들어, 완전 변형되거나 전체 서열 전체에서 변형된다). 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 5-메톡시우리딘으로 균일하게 변형될 수 있는데, 이는 mRNA 서열 내의 실질적으로 모든 우리딘 잔기가 5-메톡시우리딘으로 대체됨을 의미한다. 유사하게, 폴리뉴클레오타이드는 변형된 잔기, 예컨대, 상기에 언급된 것 중 임의의 것으로의 대체에 의해서 서열에 존재하는 임의의 유형의 뉴클레오사이드 잔기에 대해서 균일하게 변형될 수 있다.

[1038] 일부 실시형태에서, 변형된 핵염기는 변형된 사이토신이다.

[1039] 일부 실시형태에서, 변형된 핵염기는 변형된 우라실이다. 변형된 우라실을 갖는 예시적인 핵염기 및 뉴클레오사이드는 5-메톡시우라실을 포함한다.

[1040] 일부 실시형태에서, 변형된 핵염기는 변형된 아데닌이다.

[1041] 일부 실시형태에서, 변형된 핵염기는 변형된 구아닌이다.

[1042] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마폴리펩타이드, OX40L 폴리펩타이드, 또는 이들의 임의의 조합물을 암호화하는 오픈 리딩 프레임 내의 핵염기, 당, 골격, 또는 이들의 임의의 조합물은 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100%가 화학적으로 변형된다.

[1043] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마폴리펩타이드, OX40L 폴리펩타이드, 또는 이들의 임의의 조합물을 암호화하는 오픈 리딩 프레임 내의 우리딘 뉴클레오사이드는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100%가 화학적으로 변형된다.

[1044] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, OX40L 폴리펩타이드, 또는 이들의 임의의 조합물을 암호화하는 오픈 리딩 프레임 내의 아데노신 뉴클레오사이드는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100%가 화학적으로 변형된다.

[1045] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, OX40L 폴리펩타이드, 또는 이들의 임의의 조합물을 암호화하는 오픈 리딩 프레임 내의 사이티딘 뉴클레오사이드는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100%가 화학적으로 변형된다.

[1046] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드, IL-36-감마폴리펩타이드, IL-18 폴리펩타이드, OX40L 폴리펩타이드, 또는 이들의 임의의 조합물을 암호화하는 오픈 리딩 프레임 내의 구아노신 뉴클레오사이드는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100%가 화학적으로 변형된다.

[1047] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 뉴클레오사이드 사이에 임의의 유용한 링커를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 조성물에 유용한, 골격 변형을 비롯한, 이러한 링커는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: 3'-알킬렌 포스포네이트, 3'-아미노 포스포르아미데이트, 알켄 함유 골격, 아미노알킬포스포르아미데이트, 아미노알킬포스포트라이에스터, 보란오포스페이트, $-CH_2-O-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, 카이랄 포스포네이트, 카이랄 포스포로티오에이트, 폼아세틸 및 티오폼아세틸 골격, 메틸렌(메틸이미노), 메틸렌 폼아세틸 및 티오폼아세틸 골격, 메틸렌이미노 및 메틸렌하이드라지노 골격, 모폴리노 링키지, $-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$, 헤테로원자 인터뉴클레오사이드 링키지를 갖는 올리고뉴클레오사이드, 포스피네이트, 포스포르아미데이트, 포스포로다이티오에이트, 포스포로티오에이트인터뉴클레오사이드 링키지, 포스포로티오에이트, 포스포트라이에스터, PNA, 실록산 골격, 설파메이트 골격, 설파이드 설폭사이드 및 설폰 골격, 설포네이트 및 설폰아마이드 골격, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트라이에스터, 및 티오노포스포르아미데이트.

[1048] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩

타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물 내의 변형된 핵염기는 1-메틸-슈도우리딘(m1Ψ), 5-메톡시-우리딘(mo5U), 5-메틸-사이티딘(m5C), 슈도우리딘(Ψ), α-티오-구아노신 및 α-티오-아데노신으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 상기에 언급된 변형된 핵염기 중 적어도 2종(예를 들어, 2, 3, 4종 이상)의 조합물을 포함한다.

[1049] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 슈도우리딘(Ψ) 및 5-메틸-사이티딘(m5C)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 1-메틸-슈도우리딘(m1Ψ)을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 1-메틸-슈도우리딘(m1Ψ) 및 5-메틸-사이티딘(m5C)을 포함한다.

[1050] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 2-티오우리딘(s2U)을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 2-티오우리딘 및 5-메틸-사이티딘(m5C)을 포함한다.

[1051] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 메톡시-우리딘(mo5U)을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 5-메톡시-우리딘(mo5U) 및 5-메틸-사이티딘(m5C)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, mRNA 폴리뉴클레오타이드)는 2'-O-메틸 우리딘을 포함한다.

[1052] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 2'-O-메틸 우리딘 및 5-메틸-사이티딘(m5C)을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 N6-메틸-아데노신(m6A)을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 N6-메틸-아데노신(m6A) 및 5-메틸-사이티딘(m5C)을 포함한다.

[1053] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 특정 변형에 대해서 균일하게 변형된다(예를 들어, 완전히 변형되거나, 전체 서열 전체에서 변형된다). 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 5-메틸-사이티딘(m5C)으로 균일하게 변형될 수 있는데, 이는 mRNA 서열 내의 모든 사이토신 잔기가 5-메틸-사이티딘(m5C)로 대체됨을 의미한다. 유사하게, 폴리뉴클레오타이드는 변형된 잔기, 예컨대, 상기에 언급된 것 중 임의의 것으로의 대체에 의해서 서열에 존재하는 임의의 유형의 뉴클레

오사이드 잔기에 대해서 균일하게 변형될 수 있다.

[1054] 일부 실시형태에서, 변형된 핵염기는 변형된 사이토신이다. 변형된 사이토신을 갖는 핵염기 및 뉴클레오사이드의 예는 N4-아세틸-사이티딘(ac4C), 5-메틸-사이티딘(m5C), 5-할로-사이티딘(예를 들어, 5-아이오도-사이티딘), 5-하이드록시메틸-사이티딘(hm5C), 1-메틸-슈도아이소사이티딘, 2-티오-사이티딘(s2C), 2-티오-5-메틸-사이티딘을 포함한다.

[1055] 일부 실시형태에서, 변형된 핵염기는 변형된 우리딘이다. 변형된 우리딘을 갖는 예시적인 핵염기 및 뉴클레오사이드는 5-사이아노 우리딘 또는 4'-티오 우리딘을 포함한다.

[1056] 일부 실시형태에서, 변형된 핵염기는 변형된 아데닌이다. 변형된 아데닌을 갖는 예시적인 핵염기 및 뉴클레오사이드는 7-데아자-아데닌, 1-메틸-아데노신(m1A), 2-메틸-아데닌(m2A), N6-메틸-아데노신(m6A), 및 2,6-다이아미노퓨린을 포함한다.

[1057] 일부 실시형태에서, 변형된 핵염기는 변형된 구아닌이다. 변형된 구아닌을 갖는 예시적인 핵염기 및 뉴클레오사이드는 이노신(I), 1-메틸-이노신(m1I), 와이오신(imG), 메틸와이오신(mimG), 7-데아자-구아노신, 7-사이아노-7-데아자-구아노신(preQ0), 7-아미노메틸-7-데아자-구아노신(preQ1), 7-메틸-구아노신(m7G), 1-메틸-구아노신(m1G), 8-옥소-구아노신 또는 7-메틸-8-옥소-구아노신을 포함한다.

[1058] 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드에서 유용할 수 있는 다른 변형을 **표 5**에 열거한다.

표 5

추가적인 변형 유형

명칭	유형
2,6-(다이아미노)퓨린	기타
1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진-1-일	기타
1,3-(다이아자)-2-(옥소)-펜티아진-1-일	기타
1,3-(다이아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일	기타
1,3,5-(트라이아자)-2,6-(다이옥사)-나프탈렌	기타
2 (아미노)퓨린	기타
2,4,5-(트라이메틸)페닐	기타
2' 메틸, 2'아미노, 2'아지도, 2'플루오로-사이티딘	기타
2' 메틸, 2'아미노, 2'아지도, 2'플루오로-아데닌	기타
2'메틸, 2'아미노, 2'아지도, 2'플루오로-우리딘	기타
2'-아미노-2'-데옥시리보스	기타
2-아미노-6-클로로-퓨린	기타
2-아자-이노신일	기타
2'-아지도-2'-데옥시리보스	기타
2'플루오로-2'-데옥시리보스	기타
2'-플루오로-변형된 염기	기타
2'-O-메틸-리보스	기타
2-옥소-7-아미노피리도피리미딘-3-일	기타
2-옥소-피리도피리미딘-3-일	기타

[1059]

명칭	유형
2-피리딘온	기타
3 나이트로피롤	기타
3-(메틸)-7-(프로파인일)아이소카보스타이릴릴	기타
3-(메틸)아이소카보스타이릴릴	기타
4-(플루오로)-6-(메틸)벤즈이미다졸	기타
4-(메틸) 벤즈이미다졸	기타
4-(메틸)인돌릴	기타
4,6-(다이메틸)인돌릴	기타
5 나이트로인돌	기타
5 치환된 피리미딘	기타
5-(메틸)아이소카보스타이릴릴	기타
5-나이트로인돌	기타
6-(아자)피리미딘	기타
6-(아조)티민	기타
6-(메틸)-7-(아자)인돌릴	기타
6-클로로-퓨린	기타
6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일	기타
7-(아미노알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-펜티아진-1-일	기타
7-(아미노알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진-1-일	기타
7-(아미노알킬하이드록시)-1,3-(다이아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일	기타
7-(아미노알킬하이드록시)-1,3-(다이아자)-2-(옥소)-펜티아진-1-일	기타
7-(아미노알킬하이드록시)-1,3-(다이아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일	기타
7-(아자)인돌릴	기타
7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진 1-일	기타
7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-펜티아진-1-일	기타
7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진-1-일	기타
7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1,3-(다이아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일	기타
7-(구아니디늄알킬-하이드록시)-1,3-(다이아자)-2-(옥소)-펜티아진-1-일	기타
7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1,3-(다이아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일	기타
7-(프로파인일)아이소카보스타이릴릴	기타

[1060]

[1061]

명칭	유형
7-(프로파인일)아이소카보스타이릴릴, 프로파인일-7-(아자)인돌릴	기타
7-데아자-이노신일	기타
7-치환된 1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진-1-일	기타
7-치환된 1,3-(다이아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일	기타
9-(메틸)-이미디조피리딘일	기타
아미노인돌릴	기타
안트라센일	기타
비스-오쏘-(아미노알킬하이드록시)-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일	기타
비스-오쏘-치환된-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일	기타
다이플루오로톨릴	기타
하이포잔틴	기타
이미디조피리딘일	기타
이노신일	기타
아이소카보스타이릴릴	기타
아이소구아니신	기타
N2-치환된 퓨린	기타
N6-메틸-2-아미노-퓨린	기타
N6-치환된 퓨린	기타
N-알킬화된 유도체	기타
나프탈렌일	기타
나이트로벤즈이미다졸릴	기타
나이트로이미다졸릴	기타
나이트로인다졸릴	기타
나이트로피라졸릴	기타
누볼라린	기타
O6-치환된 퓨린	기타
O-알킬화된 유도체	기타
오쏘-(아미노알킬하이드록시)-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일	기타
오쏘-치환된-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일	기타
옥소폼마이신 TP	기타

명칭	유형
파라-(아미노알킬하이드록시)-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일	기타
파라-치환된-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일	기타
펜타센일	기타
펜안트라센일	기타
페닐	기타
프로파인일-7-(아자)인돌릴	기타
피렌일	기타
피리도피리미딘-3-일	기타
피리도피리미딘-3-일, 2-옥소-7-아미노-피리도피리미딘-3-일	기타
피롤로-피리미딘-2-온-3-일	기타
피롤로피리미딘일	기타
피롤로피리진일	기타
스틸벤길	기타
치환된 1,2,4-트라이아졸	기타
테트라센일	기타
투버시딘	기타
잔틴	기타
잔토신 -5'-TP	기타
2-티오-제불라린	기타
5-아자-2-티오-제불라린	기타
7-데아자-2-아미노-퓨린	기타
피리딘-4-온 리보뉴클레오사이드	기타
2-아미노-리보사이드 -TP	기타
폼마이신 A TP	기타
폼마이신 B TP	기타
피롤로신 TP	기타
2'-OH-아라-아데노신 TP	기타
2'-OH-아라-사이티딘 TP	기타
2'-OH- 아라-우리딘 TP	기타
2'-OH- 아라-구아노신 TP	기타

[1062]

명칭	유형
5-(2-카보메톡시바이닐)우리딘 TP	기타
N6-(19-아미노-펜타옥사노나데실)아데노신 TP	기타

[1063]

[1064] 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 뉴클레오사이드 사이에 임의의 유용한 링커를 포함할 수 있다. 골격 변형을 비롯한 이러한 링커를 **표 6**에 제공한다.

표 6

링커 변형

[1065]

명칭	유형
3'-알킬렌 포스포네이트	링커
3'-아미노 포스포르아미데이트	링커
알켄 함유 골격	링커
아미노알킬포스포르아미데이트	링커
아미노알킬포스포트라이에스터	링커
보란오포스페이트	링커
-CH2-O-N(CH3)-CH2-	링커
-CH2-N(CH3)-N(CH3)-CH2-	링커
-CH2-NH-CH2-	링커
카이랄 포스포네이트	링커
카이랄 포스포로티오에이트	링커
폼아세틸 및 티오폼아세틸 골격	링커
메틸렌 (메틸이미노)	링커
메틸렌 폼아세틸 및 티오폼아세틸 골격	링커
메틸렌이미노 및 메틸렌하이드라지노 골격	링커
모폴리노 링키지	링커
-N(CH3)-CH2-CH2-	링커
헤테로원자 인터뉴클레오사이드 링키지를 갖는 올리고뉴클레오사이드	링커
포스파네이트	링커
포스포르아미데이트	링커
포스포로다이티오에이트	링커
포스포로티오에이트인터뉴클레오사이드 링키지	링커
포스포로티오에이트	링커
포스포트라이에스터	링커
PNA	링커
실록산 골격	링커

[1066]

설파메이트 골격	링커
설파이드 설폭사이드 및 설폰 골격	링커
설포네이트 및 설폰아마이드 골격	링커
티오노알킬포스포네이트	링커
티오노알킬포스포트라이에스터	링커
티오노포스포르아미데이트	링커

[1067] 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 예컨대, 당, 핵염기, 또는 인터뉴클레오사이드 링키지로(예를 들어, 연결 포스페이트로/포스포다이에스터 링키지로/포스포다이에스터 골격으로)의 임의의 유용한 변형을 포함할 수 있다. 피리미딘 핵염기 중 하나 이상의 원자는 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 티올, 임의로 치환된 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸), 또는 할로(예를 들어, 클로로 또는 플루오로)로 대체되거나 또는 치환될 수 있다. 특정 실시형태에서, 변형(예를 들어, 하나 이상의 변형)은 당 및 인터뉴클레오사이드 링키지 각각에 존재한다. 본 개시내용에 따른 변형은 리보핵산(RNA)의 변형의 데옥시리보핵산(DNA), 트레오스 핵산(TNA), 글리콜 핵산(GNA), 펩타이드 핵산(PNA), 잠금 핵산(LNA), 헥시톨 핵산(HNA), 또는 이들의 혼성체로의 변형일 수 있다. 추가적인 변형은 본 명세서에 기술되어 있다. 변형된 핵산 및 이의 합성은 국제 특허 공개 제WO2013052523호(또한 미국 특허 제

US20130115272호 참고)에 개시되어 있다.

[1068] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 mRNA가 도입된 세포의 선천적 면역 반응을 실질적으로 유도하지 않는다. 유도된 선천적 면역 반응의 특징부는 1) 염증전 사이토카인의 증가된 발현, 2) 세포내 PRR(RIG-I, MDA5 등)의 활성화 및/또는 3) 단백질 번역의 종결 또는 감소를 포함한다.

[1069] 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물의 영역 중 임의의 것은 본 명세서에 교시된 바와 같이 또는 국제 특허 공개 제WO2013052523호(또한 미국 특허 제US20130115272호 참고)에 교시된 바와 같이 화학적으로 변형될 수 있다.

[1070] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의, 본 명세서에 기술된 적어도 하나의 변형을 포함하는 변형된 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어, mRNA는 IL-23, IL-36-감마, IL-18 폴리펩타이드 및/또는 OX40L을 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의, 본 명세서에 기술된 적어도 하나의 변형을 포함하는 변형된 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어, mRNA는 인간 IL-23, IL-36-감마, IL18 및/또는 OX40L을 암호화한다.

[1071] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의, 본 명세서에 기술된 적어도 하나의 변형을 포함하는 변형된 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어, mRNA는 **표 1**에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의, 본 명세서에 기술된 적어도 하나의 변형을 포함하는 변형된 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어, mRNA는 **표 1**에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화한다.

[1072] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의, 본 명세서에 기술된 적어도 하나의 변형을 포함하는 변형된 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어, mRNA는 적어도 하나의 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 돌연변이체, 이의 단편, 또는 변이체, 예를 들어, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L의 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 기능성 단편을 암호화한다.

[1073] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의, 본 명세서에 기술된 적어도 하나의 변형을 포함하는 변형된 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어, mRNA는 **표 1**에 열거된 IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 핵산 서열로부터 선택된다.

[1074] 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 또한 폴리뉴클레오타이드 분자의 빌딩 블록, 예를 들어, 변형된 리보뉴클레오사이드, 및 변형된 리보뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 이들 빌딩 블록은 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드를 제조하는 데 유용할 수 있다. 이러한 빌딩 블록은 국제 특허 공개 제WO2013052523호(또한 미국 특허 제US20130115272호 참고) 및 국제 출원 공개 제WO2014093924호(또한 미국 특허 제US20150307542호 참고)에 교시되어 있다.

[1075] **당에 대한 변형**

[1076] 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 본 명세서에 기술된 바와 같은 RNA 또는 mRNA), IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 본 명세서에 기술된 바와 같은 RNA 또는 mRNA), IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 본 명세서에 기술된 바와 같은 RNA 또는 mRNA)에 혼입될 수 있는, 변형된 뉴클레오사이드 및 뉴클레오타이드(예를 들어, 빌딩 블록 분자)는 리보핵산의 당 상에서 변형될 수 있다.

[1077] 예를 들어, 2' 하이드록실기(OH)는 다수의 상이한 치환기로 변형되거나 대체될 수 있다. 2'-위치에서 예시적인 치환은 H, 할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시; 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴옥시; 임의로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬; 임의로 치환된 C_{3-8} 사이클로알콕시; 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴옥시; 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴-C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_{1-12} (헤테로사이클릴)옥시; 당(예를 들어, 리보스, 펜토스 또는 본 명세서에 기술된 임의의 것); 폴리에틸렌글리콜(PEG), $-O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR$(식 중 R은 H 또는 임의로 치환된 알킬이고, n

은 0 내지 20(예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 8, 0 내지 10, 0 내지 16, 1 내지 4, 1 내지 8, 1 내지 10, 1 내지 16, 1 내지 20, 2 내지 4, 2 내지 8, 2 내지 10, 2 내지 16, 2 내지 20, 4 내지 8, 4 내지 10, 4 내지 16, 및 4 내지 20)의 정수임); "잠금" 핵산(LNA)(여기서 2'-하이드록실은 C_{1-6} 알킬렌 또는 C_{1-6} 헤테로알킬렌 브릿지에 의해서 동일한 리보스 당의 4'-탄소에 연결되고, 여기서 예시적인 브릿지는 메틸렌, 프로필렌, 에터, 또는 아미노 브릿지를 포함하였음); 본 명세서에 정의된 바와 같은 아미노알킬; 본 명세서에 정의된 바와 같은 아미노알콕시; 본 명세서에 정의된 바와 같은 아미노; 및 본 명세서에 정의된 바와 같은 아미노산을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1078] 일반적으로, RNA는 산소를 갖는 5-원 고리인 당기 리보스를 포함한다. 예시적인, 비제한적인 변형된 뉴클레오타이드는 리보스 내의 산소의 (예를 들어, S, Se, 또는 알킬렌, 예컨대, 메틸렌 또는 에틸렌으로의) 대체; (예를 들어, 리보스를 사이클로펜텐일 또는 사이클로헥센일로 대체하기 위한) 이중 결합의 첨가; (예를 들어, 사이클로부탄 또는 옥세탄의 4-원 고리를 형성하기 위한) 리보스의 고리 축소; (예컨대, 언하이드로헥시톨, 알트라이톨, 만니톨, 사이클로헥산일, 사이클로헥센일, 및 또한 포스포르아미데이트 골격을 갖는 모폴리노의 경우, 예를 들어, 추가적인 탄소 또는 헤테로원자를 갖는 6- 또는 7-원 고리를 형성하기 위한) 리보스의 고리 확장; 다환식 형태(예를 들어, 트라이사이클로; 및 "비잠금" 형태, 예컨대, 글리콜 핵산(GNA)(예를 들어, R-GNA 또는 S-GNA, 여기서 리보스는 포스포다이에스터 결합에 부착된 글리콜 단위에 의해서 대체됨), 트레오스 핵산(TNA, 여기서 리보스는 α-L-트레오퓨라노실-(3'→2')로 대체됨), 및 펩타이드 핵산(PNA, 여기서 2-아미노-에틸-글리신 링키지는 리보스 및 포스포다이에스터 골격을 대체함)을 포함한다. 당기는 리보스에서 상응하는 탄소의 것과 반대의 입체화학적 배치를 갖는 하나 이상의 탄소를 함유할 수 있다. 따라서, 폴리뉴클레오타이드 분자는 당으로서, 예를 들어, 아라비노스를 함유하는 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 이러한 당 변형은 국제 특허 공개 제WO2013052523호(또한 미국 특허 제US20130115272호 참고) 및 국제 출원 공개 제WO2014093924호(또한 미국 특허 제US20150307542호 참고)에 교시되어 있다.

[1079] **변형된 당, 핵염기, 및 인터뉴클레오사이드 링키지의 조합**

[1080] 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 당, 핵염기, 및/또는 인터뉴클레오사이드 링키지에 대한 임의의 변형의 조합을 포함할 수 있다. 이들 조합은 본 명세서에 기술된 임의의 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다.

[1081] 변형된 뉴클레오타이드 및 변형된 뉴클레오타이드 조합의 예는 하기 **표 7**에 제공되어 있다. 변형된 뉴클레오타이드의 이러한 조합을 사용하여 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드를 형성할 수 있다. 달리 제시되지 않는 한, 변형된 뉴클레오타이드는 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드의 자연 뉴클레오타이드에 대해서 완전히 치환될 수 있다. 비제한적인 예로서, 자연 뉴클레오타이드 우리딘은 본 명세서에 기술된 변형된 뉴클레오사이드로 치환될 수 있다. 또 다른 비제한적인 예에서, 자연 뉴클레오타이드 우리딘은 본 명세서에 개시된 변형된 뉴클레오사이드 중 적어도 하나로 부분적으로(예를 들어, 약 0.1%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99.9%) 치환될 수 있다. 염기/당 또는 링커의 임의의 조합이 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드에 혼입될 수 있고, 이러한 당 변형은 국제 특허 공개 제WO2013052523호(또한 미국 특허 제US20130115272호 참고) 및 국제 출원 공개 제WO2014093924호(또한 미국 특허 제US20150307542호 참고)에 교시되어 있다.

표 7

조합물

변형된 뉴클레오타이드	변형된 뉴클레오타이드 조합물
α-티오-사이티딘	α-티오-사이티딘/5-아이오도-우리딘
	α-티오-사이티딘/N1-메틸-슈도우리딘
	α-티오-사이티딘/α-티오-우리딘
	α-티오-사이티딘/5-메틸-우리딘
	α-티오-사이티딘/슈도-우리딘
	사이토신 중 약 50%가 α-티오-사이티딘임
슈도아이소사이티딘	슈도아이소사이티딘/5-아이오도-우리딘
	슈도아이소사이티딘/N1-메틸-슈도우리딘
	슈도아이소사이티딘/α-티오-우리딘
	슈도아이소사이티딘/5-메틸-우리딘
	슈도아이소사이티딘/슈도우리딘
	사이토신 중 약 25%가 슈도아이소사이티딘임
	슈도아이소사이티딘/우리딘 중 약 50%가 N1-메틸-슈도우리딘이고 우리딘 중 약 50%가 슈도우리딘임
	슈도아이소사이티딘/우리딘 중 약 25%가 N1-메틸-슈도우리딘이고 우리딘 중 약 25%가 슈도우리딘임
피롤로-사이티딘	피롤로-사이티딘/5-아이오도-우리딘
	피롤로-사이티딘/N1-메틸-슈도우리딘
	피롤로-사이티딘/α-티오-우리딘
	피롤로-사이티딘/5-메틸-우리딘
	피롤로-사이티딘/슈도우리딘
	사이토신 중 약 50%가 피롤로-사이티딘임
5-메틸-사이티딘	5-메틸-사이티딘/5-아이오도-우리딘

[1082]

변형된 뉴클레오타이드	변형된 뉴클레오타이드 조합물
	5-메틸-사이티딘/N1-메틸-슈도우리딘
	5-메틸-사이티딘/α-티오-우리딘
	5-메틸-사이티딘/5-메틸-우리딘
	5-메틸-사이티딘/슈도우리딘
	사이토신 중 약 25%가 5-메틸-사이티딘임
	사이토신 중 약 50%가 5-메틸-사이티딘임
	5-메틸-사이티딘/5-메톡시-우리딘
	5-메틸-사이티딘/5-브로모-우리딘
	5-메틸-사이티딘/2-티오-우리딘
	5-메틸-사이티딘/우리딘 중 약 50%가 2-티오-우리딘임
	우리딘 중 약 50%가 5-메틸-사이티딘임/우리딘 중 약 50%가 2-티오-우리딘임
N4-아세틸-사이티딘	N4-아세틸-사이티딘 /5-아이오도-우리딘
	N4-아세틸-사이티딘 /N1-메틸-슈도우리딘
	N4-아세틸-사이티딘 /α-티오-우리딘
	N4-아세틸-사이티딘 /5-메틸-우리딘
	N4-아세틸-사이티딘 /슈도우리딘
	사이토신 중 약 50%가 N4-아세틸-사이티딘임
	사이토신 중 약 25%가 N4-아세틸-사이티딘임
	N4-아세틸-사이티딘 /5-메톡시-우리딘
	N4-아세틸-사이티딘 /5-브로모-우리딘
	N4-아세틸-사이티딘 /2-티오-우리딘
	사이토신 중 약 50%가 N4-아세틸-사이티딘임/우리딘 중 약 50%가 2-티오-우리딘임

[1083]

[1084] 변형된 뉴클레오타이드 및 변형된 뉴클레오타이드 조합의 추가 예는 하기 **표 8**에 제공되어 있다.

표 8

추가적인 조합물

우라실	사이토신	아데닌	구아닌
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	N4Ac-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-트라이플루오로메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-하이드록시메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-브로모-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	N4Ac-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-트라이플루오로메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-하이드록시메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-브로모-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	N4-Ac-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-아이오도-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-브로모-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP

[1085]

[1086]

우라실	사이토신	아데닌	구아닌
5-메톡시-UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP

[1087]

우라실	사이토신	아데닌	구아닌
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	알파-티오-ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	알파-티오-ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	알파-티오-GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	알파-티오-GTP
5-메톡시-UTP	CTP	N6-Me-ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	N6-Me-ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP

[1088]

우라실	사이토신	아데닌	구아닌
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-에틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메톡시-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-에타인일-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP

[1089]

우라실	사이토신	아데닌	구아닌
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % 1-메틸-슈도-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % 1-메틸-슈도-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % 1-메틸-슈도-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % 1-메틸-슈도-UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % 1-메틸-슈도-UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % 1-메틸-슈도-UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % 1-메틸-슈도-UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % 1-메틸-슈도-UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % 1-메틸-슈도-UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % 1-메틸-슈도-UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % 1-메틸-슈도-UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP

[1090]

우라실	사이토신	아데닌	구아닌
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % 1-메틸-슈도-UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % 1-메틸-슈도-UTP	CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % 1-메틸-슈도-UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % 1-메틸-슈도-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP (인하우스)	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP (혼젠(Hongene))	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP (혼젠)	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP

[1091]

우라실	사이토신	아데닌	구아닌
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP

우라실	사이토신	아데닌	구아닌
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP

[1092]

우라실	사이토신	아데닌	구아닌
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP

[1093]

우라실	사이토신	아데닌	구아닌
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP

[1094]

우라실	사이토신	아데닌	구아닌
5-메톡시-UTP	5-플루오로-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-페닐-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	N4-Bz-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	N6-Isopentenyl-ATP	GTP
5-메톡시-UTP	N4-Ac-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % N4-Ac-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % N4-Ac-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % N4-Ac-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % N4-Ac-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-하이드록시메틸-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-하이드록시메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-하이드록시메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-하이드록시메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-하이드록시메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	N4-메틸 CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % N4-메틸 CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % N4-메틸 CTP + 25 % CTP	ATP	GTP

[1095]

우라실	사이토신	아데닌	구아닌
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % N4-메틸 CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % N4-메틸 CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-트라이플루오로메틸-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-트라이플루오로메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-트라이플루오로메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-트라이플루오로메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-트라이플루오로메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-브로모-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-브로모-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-브로모-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-브로모-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-브로모-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-아이오도-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-아이오도-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-아이오도-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-아이오도-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP

[1096]

우라실	사이토신	아데닌	구아닌
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-아이오도-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-에틸-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-에틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-에틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-에틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-에틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메톡시-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메톡시-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메톡시-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-메톡시-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메톡시-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-에타인일-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-에타인일-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-에타인일-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-에타인일-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-에타인일-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP

[1097]

우라실	사이토신	아데닌	구아닌
5-메톡시-UTP	5-슈도-아이소-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-슈도-아이소-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-슈도-아이소-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-슈도-아이소-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-슈도-아이소-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-폼일-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-폼일-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-폼일-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-폼일-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-폼일-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-아미노알릴-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-아미노알릴-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-아미노알릴-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-아미노알릴-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-아미노알릴-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP

[1098]

[1099] **XII.약제학적 조성물: 제형, 투여, 전달 및 투여량**

[1100] 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 조성물 중 임의의 것, 예를 들어, IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 제1 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제3 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는 제3 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 제형을 제공하며, 여기서 제3 단백질은 본 명세서 다른 곳에 기술된 바와 같은 OX40L 폴리펩타이드를 포함한다.

[1101] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 조합하여 조성물 및 복합체로 제형화된다. 약제학적 조성물은 1종 이상의 추가적인 활성 물질, 예를 들어, 치료적으로 및/또는 예방적으로 활성인 물질을 임의로 포함할 수 있다. 본 개시내용의 약제학적 조성물은 멸균 및/또는 발열원-무함유일 수 있다. 약제의 제형 및/또는 제조는 예를 들어, 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005]에서 찾아볼 수 있다.

[1102] 일부 실시형태에서, 조성물은 인간, 인간 환자 또는 대상체에게 투여된다. 본 개시내용의 목적을 위해서, 구 "활성 성분"은 일반적으로 본 명세서에 기술된 바와 같이 전달될 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다.

[1103] 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물의 설명이 원칙적으로 인간에게 투여하기에 적합한 약제학적 조성물에 관한 것이지만, 통상의 기술자는 이러한 조성물이 일반적으로 임의의 다른 동물, 예를 들어 비인간 동물, 예를 들어, 비인간 포유동물에게 투여하기에 적합하다는 것을 이해할 것이다. 조성물을 다양한 동물에게 투여하기에 적합하게 하기 위해서 인간에게 투여하기에 적합한 약제학적 조성물을 변형하는 것은 널리 이해되며, 통상의 수의 약리학자는 존재하는 경우 단지 통상적인 실험으로 이러한 변형을 설계 및/또는 수행할 수 있다. 약제학적 조성물의 투여가 고려되는 대상체는 인간 및/또는 다른 영장류; 포유동물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1104] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 피하, 정맥내, 복강내, 종양내, 근육내, 내관절, 활액내, 흉골내, 척추강내, 간내, 장애내, 두개내, 심실내, 경구, 흡입 스프레이, 국소, 직장, 코, 협측, 질, 종양내, 또는 이식된 저장소, 근육내, 피하, 종양내, 또는 피내 전달을 위해서 제형화된다. 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 종양내, 복강내, 또는 정맥내 전달을 위해서 제형화된다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 종양내 전달을 위해서 제형화된다.

[1105] 본 명세서에 기술된 약제학적 조성물의 제형은 임의의 공지된 방법에 의해서 제조될 수 있고, 그 후에 약리학 기술 분야에서 개발될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 활성 성분을 부형제 및/또는 1종 이상의 보조 성분과 회합하는 단계, 및 그 다음 필요한 경우 그리고/또는 바람직한 경우, 생성물을 목적하는 단일- 또는 다회-용량 단위로 분할, 정형화 및/또는 패키징하는 단계를 포함한다.

[1106] 본 개시내용에 따라서 약제학적 조성물 중의 활성 성분, 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 및/또는 임의의 추가적인 성분의 상대적인 양은 치료되는 대상체의 아이덴티티, 체격 및/또는 병태에 따라서 그리고 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라서 달라질 것이다. 예의 방식에 의해서, 조성물은 0.1% 내지 100%, 예를 들어, 0.5% 내지 50%, 1% 내지 30%, 5% 내지 80%, 또는 적어도 80%(w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[1107] **제형**

[1108] 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 1종 이상의 부형제를 사용하여 제형화될 수 있다.

[1109] 1종 이상의 부형제의 기능은 예를 들어, 다음과 같다: (1) 안정성을 증가시킴; (2) 세포 형질주입을 증가시킴; (3) 지속적인 또는 연장된 방출(예를 들어, 폴리뉴클레오타이드의 데포(depot) 제형으로부터)을 허용함; (4) 생물분포를 변경함(예를 들어, 특정 조직 또는 세포 유형에 대해서 폴리뉴클레오타이드를 표적화함); (5) 암호화된 단백질의 번역을 *생체내에서* 증가시킴; 및/또는 (6) 암호화된 단백질의 방출 프로파일을 *생체내에서* 변경함. 전통적인 부형제, 예컨대, 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제에 더하여, 본 개시내용의 부형제는 비제한적으로 리피도이드, 리포솜, 지질 나노입자, 중합체, 리포플렉, 코어-쉘 나노입자, 펩타이드, 단백질, 폴리뉴클레오타이드가 형질주입된 세포(예를 들어, 대상체 내로의 이식을 위한), 히알루로니다제, 나노입자 모방체 및 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 제형은 1종 이상의 부형제를, 각각 함께 폴리뉴클레오타이드의 안정성을 증가시키고/거나, 폴리뉴클레오타이드에 의한 세포 형질주입을 증가시키고/거나, 단백질을 암호화한 폴리뉴클레오타이드의 발현을 증가시키고/거나, 단백질을 암호화한 폴리뉴클레오타이드의 방출 프로파일을 변경시키는 양으로 포함할 수 있다. 추가로, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 자기-조립된 핵산 나노입자를 사용하여 제형화될 수 있다.

[1110] 본 명세서에 기술된 약제학적 조성물의 제형은 임의의 공지된 방법에 의해서 제조될 수 있고, 그 후에 약리학 기술 분야에서 개발될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 활성 성분을 부형제 및/또는 1종 이상의 보조 성분과 회합하는 단계를 포함한다.

[1111] 본 개시내용에 따라서 약제학적 조성물은 벌크로, 단일 단위 용량으로 및/또는 복수의 단일 단위 용량으로 제조, 패키징 및/또는 판매될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "단위 용량"은 미리 결정된 양의 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물의 개별 양을 지칭한다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 활성 성분의 투여량 및/또는 이러한 투여량의 편리한 분율, 예컨대, 예를 들어, 이러한 투여량의 1/2 또는 1/3에 동일하다.

[1112] 본 개시내용에 따라서 약제학적 조성물 중의 활성 성분, 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 및/또는 임의의 추가적인 성분의 상대적인 양은 치료될 대상체의 아이덴티티, 체격 및/또는 병태에 따라서 그리고 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라서 달라질 수 있다. 예를 들어, 조성물은 0.1% 내지 99%(w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다. 예의 방식에 의해서, 조성물은 0.1% 내지 100%, 예를 들어, .5% 내지 50%, 1 내지 30%, 5 내지 80%, 또는 적어도 80%(w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[1113] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 제형은 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드를 함유한다. 비제한적인 예로서, 제형은 1, 2, 3, 4 또는 5종의 폴리뉴클레오타이드를 함유한다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 이를 필요로 하는 환자의 종양에서 종양내 전달을 위해서 제형화된다.

[1114] 약제학적 제형은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있는데, 이것은, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 목적하는 투여형에 적절한 바와 같은 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 약제학적 조성물을 제형화하기 위한 다양한 부형제 및 조성물을 제조하기 위한 기술은 관련 기술 분야에 공지되어 있다(문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro, Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006] 참고). 예컨대, 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하거나 또는 약제학적 조성물의 임의의 다른 구성성분(들)과 유해한 방식으로 달리 상호작용함으로써, 임의의 종래의 부형제 매질이 물질 또는 이의 유도체와 비상용성인 경우를 제외하고는, 종래의 부형제 매질의 사용이 본 개시내용의 범주에서 고려될 수 있다.

[1115] 일부 실시형태에서, 지질 나노입자의 입자 크기는 증가 및/또는 감소된다. 입자 크기의 변화는 반대 생물학적 반응, 예컨대, 비제한적으로, 염증을 도울 수 있거나 또는 포유동물로 전달되는 변형된 mRNA의 생물학적 효과를 증가시킬 수 있다.

[1116] 약제학적 조성물의 제조에 사용되는 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 불활성 희석제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 보존제, 완충제, 윤활제, 및/또는 오일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이러한 부형제는 본 개시내용의 약제학적 제형 중에 임의로 포함될 수 있다.

[1117] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 분자, 예컨대, 콜레스테롤을 격리시킬 수 있는 나노구조물 중에 또는 나노구조물로 투여되거나, 나노구조물 중에 제형화되거나 또는 나노구조물로 전달된다. 이러한 나노구조물 및 이러한 나노구조물의 제조 방법의 비제한적인 예는 미국 특허 공개 제US20130195759호에 기술되어 있다. 이러한 나노구조물의 예시적인 구조는 미국 특허 공개 제US20130195759호에 제시되어 있고, 코어 및 코어를 둘러싼 쉘을 포함할 수 있다.

[1118] **리피도이드**

[1119] IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 리피도이드와 함께 제형화될 수 있다. 리피도이드의 합성은 광범위하게 기술되어 있고, 이들 화합물을 함유하는 제형은 폴리뉴클레오타이드의 전달에 특별하게 적절하다(문헌[Mahon et al., Bioconjug Chem. 2010 21:1448-1454; Schroeder *et al.*, J Intern Med. 2010 267:9-21; Akinc *et al.*, Nat Biotechnol. 2008 26:561-569; Love *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 107:1864-1869; Siegwart *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 108:12996-3001] 참고).

[1120] 이들 리피도이드는 설치류 및 비인간 영장류에서 이중 가닥 소간섭 RNA 분자를 효과적으로 전달하는 데 사용되어 왔지만(문헌[Akinc *et al.*, Nat Biotechnol. 2008 26:561-569; Frank-Kamenetsky *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 105:11915-11920; Akinc *et al.*, Mol Ther. 2009 17:872-879; Love *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 107:1864-1869; Leuschner *et al.*, Nat Biotechnol. 2011 29:1005-1010] 참고), 본 개시내용은 폴리뉴클레오타이드를 전달하는 데 있어서의 이의 제형 및 사용을 기술한다.

[1121] 복합체 마이셀, 리포솜 또는 입자를 이들 리피도이드를 함유하도록 제조할 수 있고, 따라서, 암호화된 단백질의 생산, 그 다음 국지 및/또는 전신 투여 경로를 통한 리피도이드 제형의 주사에 의해서 판단되는 바와 같이, 폴리뉴클레오타이드의 효과적인 전달을 초래할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드의 리피도이드 복합체는 정맥내, 복강내, 종양내, 근육내, 또는 피하 경로를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다양한 수단에 의해서 투여될 수 있다.

[1122] 핵산의 *생체내* 전달은 제형 조성물, 입자 페길화의 본성, 적재 정도, 폴리뉴클레오타이드 대 지질비, 및 생물물리학 파라미터, 예컨대, 비제한적으로, 입자 크기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다수의 파라미터에 의해서 영향을 받을 수 있다(Akinc *et al.*, Mol Ther. 2009 17:872-879). 예로서, 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG) 지질의 앵커 쇄 길이의 작은 변화가 *생체내* 효능에 상당한 효과를 초래할 수 있다. 펜타[3-(1-라우릴아미노프로피온일)]-트라이에틸렌테트라민 하이드로클로라이드(TETA-5LAP; aka 98N12-5, 문헌[Murugaiah *et al.*, Analytical Biochemistry, 401:61 (2010)), C12-200(유도체 및 변이체 포함), 및 MD1을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 상이한 리피도이드를 갖는 제형이 *생체내* 활성에 대해서 시험될 수 있다.

[1123] 본 명세서에서 "98N12-5"라 지칭되는 리피도이드는 문헌[Akinc *et al.*, Mol Ther. (2009) 17:872-879]에 개시

되어 있다.

[1124] 본 명세서에서 "C12-200"이라 지칭되는 리피도이드는 문헌[Love *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2010) 107:1864-1869 및 Liu and Huang (2010) Molecular Therapy. 2010:669-670]에 개시되어 있다. 리피도이드 제형은 폴리뉴클레오타이드에 더하여 3종 또는 4종 또는 그 초과의 구성성분을 포함하는 입자를 포함할 수 있다.

[1125] 리피도이드 및 리피도이드를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 제형은 국제 출원 공개 제WO2014093924호(또한 미국 특허 제US20150307542호 참고)에 기술되어 있다.

[1126] **리포솜, 리포플렉스 및 지질 나노입자**

[1127] 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 1종 이상의 리포솜, 리포플렉스, 또는 지질 나노입자를 사용하여 제형화될 수 있다. 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드의 약제학적 조성물은 리포솜을 포함한다. 리포솜은 지질 이중층으로 주로 구성될 수 있고, 약제학적 제형의 투여를 위한 전달 비히클로서 사용될 수 있는 인공적으로 제조된 소수포이다. 리포솜은 상이한 크기, 예컨대, 비제한적으로, 직경이 수 백 나노미터일 수 있고, 좁은 수성 구획에 의해서 분리된 일련의 중심 이중층을 함유할 수 있는 멀티라멜라 소수포(MLV), 직경이 50nm보다 작을 수 있는 작은 유니셀룰라 소수포(SUV), 및 직경이 50 내지 500nm일 수 있는 큰 유니라멜라 소수포(LUV)를 가질 수 있다. 리포솜 설계는 건강하지 않은 조직에 대한 리포솜의 부착을 개선시키기 위해서 또는 사건, 예컨대, 비제한적으로, 엔도사이토시스를 활성화시키기 위해서 옵소닌 또는 리간드를 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 리포솜은 약제학적 제형의 전달을 개선시키기 위해서 낮거나 높은 pH를 함유할 수 있다.

[1128] 리포솜의 형성은 물리화학적 특징, 예컨대, 비제한적으로, 포집된 약제학적 제형 및 리포솜 성분, 지질 소수포가 분산된 매질의 본성, 포집된 물질의 유효 농도 및 이의 잠재적인 독성, 소수포의 적용 및/또는 전달 동안 관여되는 임의의 추가적인 과정, 의도되는 적용을 위한 소수포의 최적화 크기, 다분산도 및 저장 수명, 및 안전하고 효과적인 리포솜 생성물의 대규모 생산의 배취 대 배취 재현성 및 대규모 생산 가능성에 좌우될 수 있다.

[1129] 비제한적인 예로서, 리포솜, 예컨대, 합성 막 소수포는 미국 특허 공개 제US20130177638호, 제US20130177637호, 제US20130177636호, 제US20130177635호, 제US20130177634호, 제US20130177633호, 제US20130183375호, 제US20130183373호 및 US20130183372호에 기술된 방법, 장비 및 장치에 의해서 제조된다.

[1130] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 약제학적 조성물은 비제한적으로 리포솜, 예컨대, 1,2-다이올레일옥시-N,N-다이메틸아미노프로판(DODMA) 리포솜, 마리나 바이오테크(Marina Biotech)(미국 워싱턴주 보텔 소재)로부터의 DiLa2 리포솜, 1,2-다이리놀레일옥시-3-다이메틸아미노프로판(DLin-DMA), 2,2-다이리놀레일-4-(2-다이메틸아미노에틸)-[1,3]-다이옥솔란(DLin-KC2-DMA), 및 MC3(미국 특허 제US20100324120호에 기술된 바와 같음) 및 소분자 약물을 전달할 수 있는 리포솜, 예컨대, 비제한적으로, 얀센 바이오테크 인크.(Janssen Biotech, Inc.)(미국 펜실베니아주 호샴 소재)로부터의 DOXIL(등록상표)로부터 형성된 것을 포함한다.

[1131] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 약제학적 조성물은 비제한적으로 리포솜, 예컨대, *시험관내* 및 *생체내에서* 올리고뉴클레오타이드 전달에 적합한 것으로 이미 기술되어 밝혀진 안정화된 플라스미드-지질 입자(SPLP) 또는 안정화된 핵산 지질 입자(SNALP)의 합성으로부터 형성된 것을 포함할 수 있다(문헌[Wheeler et al. Gene Therapy. 1999 6:271-281; Zhang et al. Gene Therapy. 1999 6:1438-1447; Jeffs et al. Pharm Res. 2005 22:362-372; Morrissey et al., Nat Biotechnol. 2005 2:1002-1007; Zimmermann et al., Nature. 2006 441:111-114; Heyes et al. J Contr Rel. 2005 107:276-287; Semple et al. Nature Biotech. 2010 28:172-176; Judge et al. J Clin Invest. 2009 119:661-673; deFougerolles Hum Gene Ther. 2008 19:125-132]; 미국 특허 공개 제US20130122104호 참고). 휠러(Wheeler) 등에 의한 본래 제조 방법은 세정제 투석 방법이었는데, 이것은 이것은 제프(Jeffs) 등에 의해서 후에 개선되었고, 자발적 소수포 형성 방법이라 지칭된다. 리포솜 제형은 폴리뉴클레오타이드에 더하여 3 내지 4종의 지질 구성성분으로 구성된다. 예로서 리포솜은 제프 등에 기술된 바와 같이 55%의 콜레스테롤, 20%의 다이스테로일포스파티딜 콜린(DSPC), 10%의 PEG-S-DSG, 및 15%의 1,2-다이올레일옥시-N,N-다이메틸아미노프로판(DODMA)을 함유할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 또 다른 예로서, 특정 리포솜 제형은 48%의 콜레스테롤, 20%의 DSPC, 2%의 PEG-c-DMA, 및 30%의 이온화 가능한 지질을 함유하지만 이들로 제한되지 않으며, 여기서 이온화 가능한 지질은 헤이에스(Heyes) 등에 기술된 바와 같이 1,2-다이스테아를옥시-N,N-다이메틸아미노프로판(DSDMA), DODMA, DLin-DMA, 또는 1,2-다이리놀렌일옥시-3-다이메틸아미노프로판

(DLenDMA)일 수 있다.

[1132] 일부 실시형태에서, 리포솜 제형은 약 25.0% 콜레스테롤 내지 약 40.0% 콜레스테롤, 약 30.0% 콜레스테롤 내지 약 45.0% 콜레스테롤, 약 35.0% 콜레스테롤 내지 약 50.0% 콜레스테롤 및/또는 약 48.5% 콜레스테롤 내지 약 60%의 콜레스테롤을 포함한다. 다른 실시형태에서, 제형은 28.5%, 31.5%, 33.5%, 36.5%, 37.0%, 38.5%, 39.0% 및 43.5%로 이루어진 군으로부터 선택된 콜레스테롤의 백분율을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제형은 약 5.0% 내지 약 10.0%의 DSPC 및/또는 약 7.0% 내지 약 15.0%의 DSPC를 포함한다.

[1133] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 전달하도록 형성된 리포솜을 포함한다. 폴리뉴클레오타이드는 리포솜에 의해서 캡슐화될 수 있고/있거나 그것은 수성 코어 중에 함유될 수 있고, 이것은 이어서 리포솜에 의해서 캡슐화될 수 있다(국제 공개 제WO2012031046호(또한 미국 특허 제US20130189351호 참고), WO2012031043(또한 미국 특허 제US20130202684호 참고), WO2012030901(또한 미국 특허 제US20130195969호 참고) 및 WO2012006378(또한 미국 특허 제US20130171241호 참고) 및 미국 특허 공개 제US20130189351호, 제US20130195969호 및 제US20130202684호 참고).

[1134] 또 다른 실시형태에서, 리포솜은 표적화 전달을 위해서 제형화된다. 비제한적인 예로서, 리포솜은 간에 대한 표적화 전달을 위해서 제형화된다. 표적화 전달을 위해서 사용되는 리포솜은 미국 특허 공개 제US20130195967호 기술된 리포솜 및 이것에 기술된 리포솜의 제조 방법을 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다.

[1135] 또 다른 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 양이온성 수중유 에멀션(여기서 에멀션 입자는 오일 코어 및 폴리뉴클레오타이드와 상호작용하여 그 분자를 에멀션 입자에 고정시킬 수 있는 양이온성 지질을 포함함) 중에 제형화된다(국제 공개 제WO2012006380호(또한 참고 미국 특허 제US20160256541호) 참고).

[1136] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 친수성 상이 분산된 연속적인 소수성 상을 포함하는 유중수 에멀션 중에 제형화된다. 비제한적인 예로서, 에멀션은 국제 공개 제WO2013087791호(또한 미국 특허 제US20140294904호 참고)에 기술된 방법에 의해서 제조될 수 있다.

[1137] 또 다른 실시형태에서, 지질 제형은 적어도 이온화 가능한 지질, 형질주입을 향상시킬 수 있는 지질 및 지질 모이어티에 연결된 친수성 헤드기를 함유하는 적어도 1종의 지질을 포함한다(국제 공개 제WO2011076807호 및 미국 공개 제20110200582호 참고). 또 다른 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 작용화된 지질 이중층 사이를 가교결합할 수 있는 지질 소수포 중에 제형화된다(미국 공개 제20120177724호 참고).

[1138] 일 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드 국제 특허 공개 제WO2013086526호(또한 참고 미국 특허 제US20140356416)에 기술된 바와 같은 리포솜 중에 제형화된다. 폴리뉴클레오타이드는 역 pH 구배 및/또는 국제 특허 공개 제WO2013086526호에 기술된 바와 같은 최적화된 내부 완충액 조성물을 사용하여 리포솜 중에 캡슐화될 수 있다.

[1139] 일 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드 약제학적 조성물은 리포솜, 예컨대, 비제한적으로, DiLa2 리포솜(마리나 바이오테크, 미국 워싱턴주 보텔 소재), SMARTICLES(등록상표)(마리나 바이오테크, 미국 워싱턴주 보텔 소재), 중성 DOPC (1,2-다이올레일-sn-글리세로-3-포스포콜린) 기반 리포솜(예를 들어, 난소 암을 위한 siRNA 전달(Landen et al. Cancer Biology & Therapy 2006 5(12)1708-1713)) 및 히알루로난-코팅된 리포솜(퀴에트 쎄라퓨틱스(Quiet Therapeutics), 이스라엘 소재) 중에 제형화된다.

[1140] 일 실시형태에서, 양이온성 지질은 저분자량 양이온성 지질, 예컨대, 미국 특허 출원 제20130090372호에 기술된 것이다. 또 다른 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이

드는 작용화된 지질 이중층 사이를 가교결합할 수 있는 지질 소수포 중에 제형화된다.

[1141] 다른 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 양이온성 지질을 포함하는 리포솜 중에 제형화된다. 리포솜은 국제 공개 제WO2013006825호에 기술된 바와 같이 1:1 내지 20:1의 양이온성 지질 중의 질소 원자 대 폴리뉴클레오타이드 중의 포스페이트의 몰비(N:P비)를 가질 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 리포솜은 20:1 초과 또는 1:1 미만의 N:P비를 가질 수 있다.

[1142] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 지질-다양이온(polycation) 복합체 중에 제형화된다. 지질-다양이온 복합체의 형성은 관련 기술 분야에 공지된 방법에 의해서 및/또는 미국 공개 제20120178702호에 기술된 바와 같이 달성될 수 있다. 비제한적인 예로서, 다양이온은 국제 공개 제WO2012013326호 또는 미국 특허 공개 제US20130142818호에 기술된 양이온성 펩타이드 또는 폴리펩타이드, 예컨대, 비제한적으로, 폴리라이신, 폴리오르니틴 및/또는 폴리아르기닌 및 양이온성 펩타이드를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 비양이온성 지질, 예컨대, 비제한적으로, 콜레스테롤 또는 다이올레일 포스파티딜에탄올아민(DOPE)을 추가로 포함할 수 있는 지질-다양이온 복합체 중에 제형화된다.

[1143] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 아미노알코올 리피도이드 중에 제형화된다. 본 개시내용에서 사용될 수 있는 아미노알코올 리피도이드는 미국 특허 제8,450,298호에 기술된 방법에 의해서 제조될 수 있다.

[1144] 리포솜 제형은 비제한적으로 이온화 가능한 지질 구성성분의 선택, 이온화 가능한 지질 포화도, 페길화의 본성, 모든 구성성분의 비및 생물물리학 파라미터, 예컨대, 크기에 영향을 받을 수 있다. 셈플(Semple) 등에 의한 일례에서(Semple et al. Nature Biotech. 2010 28:172-176), 리포솜 제형은 57.1%의 이온화 가능한 지질, 7.1%의 다이팔미토일포스파티딜콜린, 34.3%의 콜레스테롤, 및 1.4%의 PEG-c-DMA로 구성되었다. 또 다른 예로서, 이온화 가능한 지질의 조성을 변화시키는 것이 siRNA를 다양한 항원 제시 세포로 보다 효과적으로 전달 할 수 있다(Basha et al. Mol Ther. 2011 19:2186-2200). 일부 실시형태에서, 리포솜 제형은 약 35 내지 약 45%의 이온화 가능한 지질, 약 40% 내지 약 50%의 이온화 가능한 지질, 약 50% 내지 약 60%의 이온화 가능한 지질 및/또는 약 55% 내지 약 65%의 이온화 가능한 지질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 리포솜에서 지질 대 mRNA의 비는 약 5:1 내지 약 20:1, 약 10:1 내지 약 25:1, 약 15:1 내지 약 30:1 및/또는 적어도 30:1이다.

[1145] 일부 실시형태에서, 지질 나노입자(LNP) 제형에서 PEG의 비는 증가되거나 감소되고/되거나 PEG 지질의 탄소 쇄 길이는 C14 내지 C18에서 변형되어 LNP 제형의 약동학 및/또는 생체분포를 변경한다. 비제한적인 예로서, LNP 제형은 이온화 가능한 지질, DSPC 및 콜레스테롤과 비교할 때 약 0.5% 내지 약 3.0%, 약 1.0% 내지 약 3.5%, 약 1.5% 내지 약 4.0%, 약 2.0% 내지 약 4.5%, 약 2.5% 내지 약 5.0% 및/또는 약 3.0% 내지 약 6.0%의 PEG-c-DOMG(R-3-[(ω-메톡시-폴리(에틸렌글리콜)2000)카바모일)]-1,2-다이미리스틸옥시프로필-3-아민)(본 명세서 PEG-DOMG라고도 지칭됨)의 지질 몰비를 함유한다. 또 다른 실시형태에서 PEG-c-DOMG는 PEG 지질, 예컨대, 비제한적으로, PEG- DSG(1,2-다이스테아로일-sn-글리세롤, 메톡시폴리에틸렌 글리콜), PEG-DMG(1,2-다이미리스토일-sn-글리세롤) 및/또는 PEG-DPG (1,2-다이팔미토일-sn-글리세롤, 메톡시폴리에틸렌 글리콜)로 대체될 수 있다. 이온화 가능한 지질은 관련 기술 분야에 공지된 임의의 지질, 예컨대, 비제한적으로, DLin-MC3-DMA, DLin-DMA, C12-200 및 DLin-KC2-DMA로부터 선택될 수 있다.

[1146] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 지질 나노입자, 예컨대, 국제 공개 제WO2012170930호(또한 미국 특허 제US20140294938호 참고)에 기술된 것 중에 제형화된다.

[1147] 또 다른 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드(들)를 포함하는 제형은 적어도 1종의 지질을 포함할 수 있는 나노입자이다. 지질은 DLin-DMA, DLin-K-DMA, 98N12-5, C12-200, DLin-MC3-DMA, DLin-KC2-DMA, DODMA, PLGA, PEG, PEG-DMG, 페길화된 지질 및 아미노 알코올 지질로부터 선택될 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 또 다른 양상

에서, 지질은 양이온성 지질, 예컨대, 비제한적으로, DLin-DMA, DLin-D-DMA, DLin-MC3-DMA, DLin-KC2-DMA, DODMA 및 아미노 알코올 지질이다. 아미노 알코올 양이온성 지질은 미국 특허 출원 공개 제US20130150625호에 기술된 지질 및/또는 이것에 기술된 방법에 의해서 제조된 지질일 수 있다. 비제한적인 예로서, 양이온성 지질은 2-아미노-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일옥시]-2-{[(9Z,2Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일옥시]메틸}프로판-1-올(미국 특허 제US20130150625호의 화합물 1); 2-아미노-3-[(9Z)-옥타데스-9-엔-1-일옥시]-2-{[(9Z)-옥타데스-9-엔-1-일옥시]메틸}프로판-1-올(미국 특허 제US20130150625호의 화합물 2); 2-아미노-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일옥시]-2-[(옥틸옥시)메틸]프로판-1-올(미국 특허 제US20130150625호의 화합물 3); 및 2-(다이메틸아미노)-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일옥시]-2-{[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일옥시]메틸} 프로판-1-올(미국 특허 제US20130150625호의 화합물 4); 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체일 수 있다.

[1148] 본 개시내용은 이로운 특성을 갖는 약제학적 조성물을 제공한다. 특히, 본 출원은 하기를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다:

[1149] (i) IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드; 또는,

[1150] (ii) IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드; 또는,

[1151] (iii) IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 및 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드; 또는

[1152] (iv) IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드; 또는

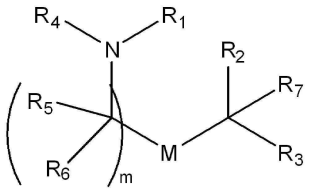
[1153] (v) IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드; 또는

[1154] (vi) IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드;

[1155] 및

[1156] (b) 전달제.

[1157] 일부 실시형태에서, 전달제는 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[1158] 

(I),

[1159] 식 중,

[1160] R_1은 C_{5-30} 알킬, C_{5-20} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1161] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고;

[1162] R_4는 C_{3-6} 카보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 카보사이클, 헤테로사이클, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$,

$-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)R$, $-N(OR)S(O)_2R$, $-N(OR)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, $-C(O)N(R)OR$, 및 $-C(R)N(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 독립적으로 선택되고;

[1163] 각각의 R_5는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1164] 각각의 R_6은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1165] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, $-P(O)(OR')O-$, $-S(O)_2-$, -S-S-, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[1166] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1167] R_8은 C_{3-6} 카보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1168] R_9는 H, CN, NO_2, C_{1-6} 알킬, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} 알켄일, C_{3-6} 카보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1169] 각각의 R은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1170] 각각의 R'는 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알켄일, $-R^*YR"$, -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1171] 각각의 R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1172] 각각의 R^*은 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1173] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카보사이클이고;

[1174] 각각의 X는 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로부터 선택된다.

[1175] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 하위세트는 하기 정의를 갖는 것 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[1176] R_1은 C_{5-20} 알킬, C_{5-20} 알켄일, $-R^*YR"$, -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1177] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알켄일, $-R^*YR"$, -YR", 및 $-R^*OR"$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고;

[1178] R_4는 C_{3-6} 카보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 카보사이클, 헤테로사이클, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, 및 $-C(R)N(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 독립적으로 선택되고;

[1179] 각각의 R_5는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1180] 각각의 R_6은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1181] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, $-P(O)(OR')O-$, $-S(O)_2-$, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[1182] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1183] 각각의 R은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1184] 각각의 R'는 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알켄일, $-R^*YR"$, -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1185] 각각의 R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1186] 각각의 R^*은 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1187] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카보사이클이고;

[1188] 각각의 X는 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로부터 선택되고,

[1189] 식 중 알킬 및 알켄일기는 선형 또는 분지형일 수 있다.

[1190] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 하위세트는 R_4가 $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 또는 $-CQ(R)_2$인 경우, (i) n이 1, 2, 3, 4 또는 5인 경우 Q는 $-N(R)_2$가 아니거나, 또는 (ii) n이 1 또는 2인 경우 Q는 5, 6, 또는 7-원의 헤테로사이클로알킬이 아니다.

[1191] 또 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는 하기 정의를 갖는 것 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[1192] R_1은 C_{5-30} 알킬, C_{5-20} 알켄일, $-R^*YR"$, -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1193] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알켄일, $-R^*YR"$, -YR", 및 $-R^*OR"$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고;

[1194] R_4는 C_{3-6} 카보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 C_{3-6} 카보사이클, N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원의 헤테로아릴, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)R$, $-N(OR)S(O)_2R$, $-N(OR)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, -C(O)N(R)OR, 및 N, O, 및 S(이것은 옥소(=O), OH, 아미노, 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원의 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 각각의 n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 독립적으로 선택되고;

[1195] 각각의 R_5는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1196] 각각의 R_6은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1197] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, -S-S-, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[1198] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1199] R_8은 C_{3-6} 카보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1200] R_9는 H, CN, NO_2, C_{1-6} 알킬, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} 알켄일, C_{3-6} 카보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1201] 각각의 R은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1202] 각각의 R'는 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1203] 각각의 R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1204] 각각의 R*은 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1205] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카보사이클이고;

[1206] 각각의 X는 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1207] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로부터 선택된다.

[1208] 또 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는 하기 정의를 갖는 것 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[1209] R_1은 C_{5-20} 알킬, C_{5-20} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1210] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고;

[1211] R_4는 C_{3-6} 카보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 C_{3-6} 카보사이클, N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원의 헤테로아릴, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, 및 N, O, 및 S(이것은 옥소(=O), OH, 아미노, 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원의 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 각각의 n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 독립적으로 선택되고;

[1212] 각각의 R_5는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1213] 각각의 R_6은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1214] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[1215] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1216] 각각의 R은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1217] 각각의 R'는 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1218] 각각의 R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1219] 각각의 R*은 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1220] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카보사이클이고;

[1221] 각각의 X는 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1222] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로부터 선택된다.

[1223] 추가의 또 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는 하기 정의를 갖는 것 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[1224] R_1은 C_{5-30} 알킬, C_{5-20} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1225] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알켄일, $-R^*YR"$, $-YR"$, 및 $-R^*OR"$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고;

[1226] R_4는 C_{3-6} 카보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 C_{3-6} 카보사이클, N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원의 헤테로사이클, $-OR$, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)R$, $-N(OR)S(O)_2R$, $-N(OR)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)N$

[1227] $(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, $-C(O)N(R)OR$, 및 $-C(=NR_9)N(R)_2$로부터 선택되고, 각각의 n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 Q가 5- 내지 14-원의 헤테로사이클이고, (i) R_4가 $-(CH_2)_nQ$(식 중 n은 1 또는 2임)이거나, 또는 (ii) R_4가 $-(CH_2)_nCHQR$(식 중 n은 1임)이거나, 또는 (iii) R_4가 $-CHQR$, 및 $-CQ(R)_2$인 경우, Q는 5- 내지 14-원의 헤테로아릴 또는 8- 내지 14-원의 헤테로사이클로알킬이고;

[1228] 각각의 R_5는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1229] 각각의 R_6은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1230] M 및 M'는 $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-CH(OH)-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[1231] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1232] R_8은 C_{3-6} 카보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1233] R_9는 H, CN, NO_2, C_{1-6} 알킬, $-OR$, $-S(O)_2R$,

[1234] $-S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} 알켄일, C_{3-6} 카보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1235] 각각의 R은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1236] 각각의 R'는 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알켄일, $-R^*YR"$, $-YR"$, 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1237] 각각의 R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1238] 각각의 R^*은 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1239] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카보사이클이고;

[1240] 각각의 X는 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1241] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로부터 선택된다.

[1242] 추가의 또 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는 하기 정의를 갖는 것 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[1243] R_1은 C_{5-20} 알킬, C_{5-20} 알켄일, $-R^*YR"$, $-YR"$, 및 $-R"M'R'$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1244] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알켄일, $-R^*YR"$, $-YR"$, 및 $-R^*OR"$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고;

[1245] R_4는 C_{3-6} 카보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선

택되고, 여기서 Q는 C_{3-6} 카보사이클, N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원의 헤테로사이클, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 Q가 5- 내지 14-원의 헤테로사이클이고, (i) R_4가 $-(CH_2)_nQ$(식 중 n은 1 또는 2임)이거나, 또는 (ii) R_4가 $-(CH_2)_nCHQR$(식 중 n은 1임)이거나, 또는 (iii) R_4가 -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$인 경우, Q는 5- 내지 14-원의 헤테로아릴 또는 8- 내지 14-원의 헤테로사이클로알킬이고;

[1246] 각각의 R_5는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1247] 각각의 R_6은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1248] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[1249] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1250] 각각의 R은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1251] 각각의 R'는 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알켄일, $-R^*YR"$, -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1252] 각각의 R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1253] 각각의 R^*은 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1254] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카보사이클이고;

[1255] 각각의 X는 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1256] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로부터 선택된다.

[1257] 추가의 또 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는 하기 정의를 갖는 것 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[1258] R_1은 C_{5-30} 알킬, C_{5-20} 알켄일, $-R^*YR"$, -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1259] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알켄일, $-R^*YR"$, -YR", 및 $-R^*OR"$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고;

[1260] R_4는 C_{3-6} 카보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 C_{3-6} 카보사이클, N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원의 헤테로아릴, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(OR)C(O)R, $-N(OR)S(O)_2R$, -N(OR)C(O)OR, -N(OR)C(O)N

[1261] $(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, -C(O)N(R)OR, 및 $-C(=NR_9)N(R)_2$로부터 선택되고, 각각의 n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 독립적으로 선택되고;

[1262] 각각의 R_5는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1263] 각각의 R_6은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1264] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, -S-S-, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[1265] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1266] R_8은 C_{3-6} 카보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1267] R_9는 H, CN, NO_2, C_{1-6} 알킬, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} 알켄일, C_{3-6} 카보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1268] 각각의 R은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1269] 각각의 R'는 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알켄일, $-R^*YR"$, -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1270] 각각의 R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1271] 각각의 R^*은 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1272] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카보사이클이고;

[1273] 각각의 X는 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1274] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로부터 선택된다.

[1275] 추가의 또 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는 하기 정의를 갖는 것 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[1276] R_1은 C_{5-20} 알킬, C_{5-20} 알켄일, $-R^*YR"$, -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1277] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알켄일, $-R^*YR"$, -YR", 및 $-R^*OR"$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고;

[1278] R_4는 C_{3-6} 카보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 C_{3-6} 카보사이클, N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원의 헤테로아릴, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 독립적으로 선택되고;

[1279] 각각의 R_5는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1280] 각각의 R_6은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1281] M 및 M'는 $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-CH(OH)-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S(O)_2-$, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[1282] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1283] 각각의 R은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1284] 각각의 R'는 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알켄일, $-R^*YR"$, -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1285] 각각의 R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1286] 각각의 R^*은 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1287] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카보사이클이고;

[1288] 각각의 X는 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1289] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로부터 선택된다.

[1290] 추가의 또 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는 하기 정의를 갖는 것 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[1291] R_1은 C_{5-30} 알킬, C_{5-20} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1292] R_2 및 R_3은 H, C_{2-14} 알킬, C_{2-14} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고;

[1293] R_4는 $-(CH_2)_nQ$ 또는 $-(CH_2)_nCHQR$이고, 여기서 Q는 $-N(R)_2$이고, n은 3, 4 및 5로부터 선택되고;

[1294] 각각의 R_5는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1295] 각각의 R_6은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1296] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, -S-S-, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[1297] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1298] 각각의 R은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1299] 각각의 R'는 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1300] 각각의 R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1301] 각각의 R*은 C_{1-12} 알킬 및 C_{1-12} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1302] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카보사이클이고;

[1303] 각각의 X는 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1304] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로부터 선택된다.

[1305] 추가의 또 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는 하기 정의를 갖는 것 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[1306] R_1은 C_{5-20} 알킬, C_{5-20} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1307] R_2 및 R_3은 H, C_{2-14} 알킬, C_{2-14} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고;

[1308] R_4는 $-(CH_2)_nQ$ 또는 $-(CH_2)_nCHQR$이고, 여기서 Q는 $-N(R)_2$이고, n은 3, 4 및 5로부터 선택되고;

[1309] 각각의 R_5는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1310] 각각의 R_6은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1311] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[1312] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1313] 각각의 R은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1314] 각각의 R'는 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1315] 각각의 R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1316] 각각의 R*은 C_{1-12} 알킬 및 C_{1-12} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1317] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카보사이클이고;

[1318] 각각의 X는 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1319] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로부터 선택된다.

[1320] 추가의 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는 하기 정의를 갖는 것 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[1321] R_1은 C_{5-30} 알킬, C_{5-20} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1322] R_2 및 R_3은 C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고;

[1323] R_4는 $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 $-N(R)_2$이고, n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되고;

[1324] 각각의 R_5는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1325] 각각의 R_6은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1326] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, -S-S-, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[1327] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1328] 각각의 R은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1329] 각각의 R'는 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1330] 각각의 R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1331] 각각의 R*은 C_{1-12} 알킬 및 C_{1-12} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1332] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카보사이클이고;

[1333] 각각의 X는 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1334] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로부터 선택된다.

[1335] 추가의 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는 하기 정의를 갖는 것 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[1336] R_1은 C_{5-20} 알킬, C_{5-20} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1337] R_2 및 R_3은 C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알켄일, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고;

[1338] R_4는 $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 $-N(R)_2$이고, n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되고;

[1339] 각각의 R_5는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1340] 각각의 R_6은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1341] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[1342] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1343] 각각의 R은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1344] 각각의 R'는 C_1-_{18} 알킬, C_2-_{18} 알켄일, $-R^*YR"$, -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1345] 각각의 R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

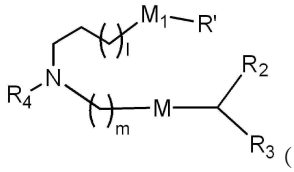
[1346] 각각의 R^*은 C_{1-12} 알킬 및 C_{1-12} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1347] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카보사이클이고;

[1348] 각각의 X는 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1349] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로부터 선택된다.

[1350] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 하위세트는 하기 화학식 (IA)의 것 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[1351]  (IA),

[1352] 식 중 l은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되고; m은 5, 6, 7, 8, 및 9로부터 선택되고; M_1은 결합 또는 M'이고; R_4는 비치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-(CH_2)_nQ$이고, 여기서 Q는 OH, $-NHC(S)N(R)_2$, $-NHC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)R_8$,

[1353] $-NHC(=NR_9)N(R)_2$, $-NHC(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고; M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, -S-S-, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[1354] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, 및 C_{2-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[1355] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 하위세트는 하기 화학식 (IA)의 것 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[1356] 식 중,

[1357] l은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되고; m은 5, 6, 7, 8, 및 9로부터 선택되고;

[1358] M_1은 결합 또는 M'이고;

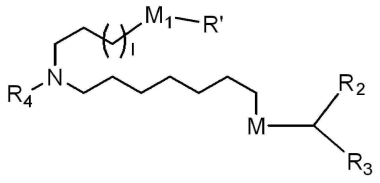
[1359] R_4는 비치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-(CH_2)_nQ$이고, 식 중 Q는 OH, $-NHC(S)N(R)_2$, 또는 $-NHC(O)N(R)_2$이고;

[1360] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[1361] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, 및 C_{2-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[1362] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 하위세트는 하기 화학식 (II)의 것 또는 이의 염 또는 입체이성질체

를 포함한다:

[1363]  (II)

[1364] 식 중 l은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되고; M_1은 결합 또는 M'이고; R_4는 비치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-(CH_2)_nQ$이고, 여기서 n은 2, 3, 또는 4이고, Q는 OH, $-NHC(S)N(R)_2$, $-NHC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)R_8$, $-NHC(=NR_9)N(R)_2$, $-NHC(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고; M 및 M'는 $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S-S-$, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[1365] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, 및 C_{2-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[1366] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 하위세트는 하기 화학식 (II)의 것 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함한다:

[1367] 식 중, l은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되고;

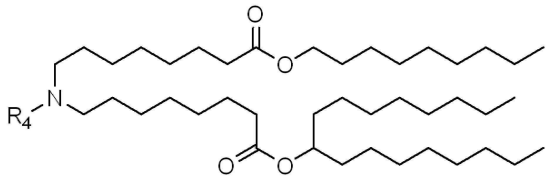
[1368] M_1은 결합 또는 M'이고;

[1369] R_4는 비치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-(CH_2)_nQ$이고, 식 중 n은 2, 3 또는 4이고, Q는 OH, $-NHC(S)N(R)_2$, 또는 $-NHC(O)N(R)_2$이고;

[1370] M 및 M'는 $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$, $-P(O)(OR')O-$, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

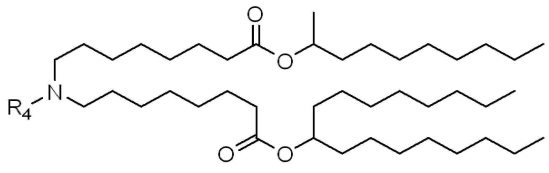
[1371] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, 및 C_{2-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[1372] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IIa) 또는 이의 염이다:

[1373]  (IIa),

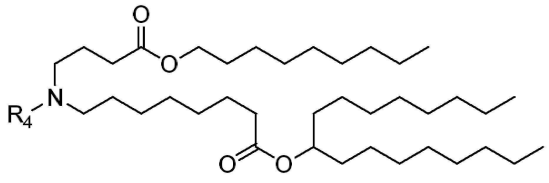
[1374] 식 중 R_4는 상기에 기술된 바와 같다.

[1375] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IIb) 또는 이의 염이다:

[1376]  (IIb),

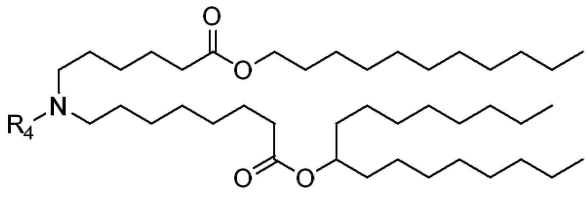
[1377] 식 중 R_4는 상기에 기술된 바와 같다.

[1378] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IIc) 또는 이의 염이다:

[1379]  (IIc),

[1380] 식 중 R_4는 상기에 기술된 바와 같다.

[1381] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IIe) 또는 이의 염이다:

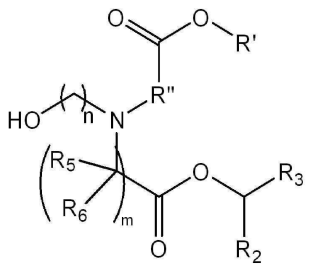
[1382]  (IIe),

[1383] 식 중 R_4는 상기에 기술된 바와 같다.

[1384] 일부 실시형태에서, 화학식 (IIa), (IIb), (IIc), 또는 (IIe)의 화합물은 $-(CH_2)_nQ$ 및 $-(CH_2)_nCHQR$로부터 선택된 R_4를 포함하고, 여기서 Q, R 및 n은 상기에 정의된 바와 같다.

[1385] 일부 실시형태에서, Q는 -OR, -OH, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -OC(O)R, $-CX_3$, -CN, -N(R)C(O)R, -N(H)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(H)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(H)(R)$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(H)(R)$, 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R은 상기에 정의된 바와 같다. 일부 양상에서, n은 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, Q는 OH, $-NHC(S)N(R)_2$, 또는 $-NHC(O)N(R)_2$이다.

[1386] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IId) 또는 이의 염이다:

[1387]  (IId),

[1388] 식 중, R_2 및 R_3은 C_{5-14} 알킬 및 C_{5-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, n은 2, 3, 및 4로부터 선택되고, R', R'', R_5, R_6 및 m은 상기에 정의된 바와 같다.

[1389] 화학식 (IId)의 화합물의 일부 양상에서, R_2는 C_8 알킬이다. 화학식 (IId)의 화합물의 일부 양상에서, R_3은 C_5-C_9 알킬이다. 화학식 (IId)의 화합물의 일부 양상에서, m은 5, 7, 또는 9이다. 화학식 (IId)의 화합물의 일부 양상에서, 각각의 R_5는 H이다. 화학식 (IId)의 화합물의 일부 양상에서, 각각의 R_6은 H이다.

[1390] 또 다른 양상에서, 본 출원은 하기를 포함하는 지질 조성물(예를 들어, 지질 나노입자(LNP))을 제공한다: (1) 화학식 (I)을 갖는 화합물; (2) 임의로 헬퍼 지질(예를 들어 인지질); (3) 임의로 구조 지질(예를 들어 스테롤); (4) 임의로 지질 접합체(예를 들어 PEG-지질); 및 (5) 임의로 4차 아민 화합물. 예시적인 실시형태에서, 지질 조성물(예를 들어, LNP)은 그 내에 캡슐화된 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 조합물, 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함한다.

[1391] 특정 일 실시형태에서, 지질 조성물(예를 들어, LNP)은 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리

뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 지질 조성물(예를 들어, LNP)은 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함한다.

[1392] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬" 또는 "알킬기"는 하나 이상의 탄소 원자(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 또는 그 초과의 탄소 원자)를 포함하는 선형 또는 분지형, 포화 탄화수소를 의미한다.

[1393] 표기법 "C_{1-14} 알킬"은 1 내지 14개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형, 포화 탄화수소를 의미한다. 알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[1394] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "알켄일" 또는 "알켄일기"는 2개 이상의 탄소 원자(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 또는 그 초과의 탄소 원자) 및 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소를 의미한다.

[1395] 표기법 "C_{2-14} 알켄일"은 2 내지 14개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소를 의미한다. 알켄일기는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 초과의 이중 결합을 포함할 수 있다. 예를 들어, C_{18} 알켄일은 1개 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다. 2개의 이중 결합을 포함하는 C_{18} 알켄일기는 리놀레일기일 수 있다. 알켄일기는 임의로 치환될 수 있다.

[1396] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "카보사이클" 또는 "탄소환식기"는 탄소 원자의 하나 이상의 고리를 포함하는 단환식 또는 다환식 시스템을 의미한다. 고리는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15원의 고리일 수 있다.

[1397] 표기법 "C_{3-6} 카보사이클"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 단일 고리를 포함하는 카보사이클을 의미한다. 카보사이클은 1개 이상의 이중 결합을 포함할 수 있고, 방향족(예를 들어, 아릴기)일 수 있다. 카보사이클의 예는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐, 나프틸, 및 1,2-다이하이드로나프틸기를 포함한다. 카보사이클는 임의로 치환될 수 있다.

[1398] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로환식기"는 하나 이상의 고리를 포함하는 단환식 또는 다환식 시스템을 의미하며, 여기서 적어도 하나의 고리는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함한다. 헤테로원자는 예를 들어, 질소, 산소, 또는 황 원자일 수 있다. 고리는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12원의 고리일 수 있다. 헤테로사이클은 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있고 방향족(예를 들어, 헤테로아릴기)일 수 있다. 헤테로사이클의 예는 이미다졸릴, 이미다졸리딘일, 옥사졸릴, 옥사졸리딘일, 티아졸릴, 티아졸리딘일, 피라졸리딘일, 피라졸릴, 이속사졸리딘일, 이속사졸릴, 아이소티아졸리딘일, 아이소티아졸릴, 모폴린일, 피롤릴, 피롤리딘일, 퍼릴, 테트라하이드로퍼릴, 티오페닐, 피리딘일, 피페리딘일, 퀴놀릴, 및 아이소퀴놀릴기를 포함한다. 헤테로사이클은 임의로 치환될 수 있다.

[1399] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "생분해성기"는 대상체에서 지질의 더 신속한 대사를 용이하게 할 수 있는 기이다. 생분해성기는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, 아릴기, 및 헤테로아릴기일 수 있지만 이들로 제한되지 않는다.

[1400] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "아릴기"는 하나 이상의 방향족기를 포함하는 탄소환식기이다. 아릴기의 예는 페닐 및 나프틸기를 포함한다.

[1401] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "헤테로아릴기"는 하나 이상의 방향족기를 포함하는 헤테로환식기이다. 헤테로아릴기의 예는 피롤릴, 퍼릴, 티오페닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 및 티아졸릴을 포함한다. 아릴 및 헤테로아릴기 둘 모두는 임의로 치환될 수 있다. 예를 들어, M 및 M'는 임의로 치환된 페닐, 옥사졸, 및 티아졸로 이루어진 비제한적인 군으로부터 선택될 수 있다. 본 명세서 화학식에서, M 및 M'는 상기 생분해성기의 목록으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[1402] 알킬, 알켄일 및 사이클릴(예를 들어, 카보사이클릴 및 헤테로사이클릴)기는 달리 명시되지 않는 한 임의로 치환될 수 있다. 임의적인 치환기는 할로겐 원자(예를 들어, 클로라이드, 브로마이드, 플루오라이드, 또는 아이오

다이드기), 카복실산(예를 들어, -C(O)OH), 알코올(예를 들어, 하이드록실, -OH), 에스터(예를 들어, -C(O)OR 또는 -OC(O)R), 알데하이드(예를 들어, -C(O)H), 카보닐(예를 들어, -C(O)R, 대안적으로 C=O로 표현됨), 아실 할라이드(예를 들어, -C(O)X, 식 중 X는 브로마이드, 플루오라이드, 클로라이드, 및 아이오다이드로부터 선택된 할라이드임), 카보네이트(예를 들어, -OC(O)OR), 알콕시(예를 들어, -OR), 아세탈(예를 들어, $-C(OR)_2R''$, 식 중 각각의 OR은 동일하거나 상이할 수 있는 알콕시기이고, R"는 알킬 또는 알켄일기임), 포스페이트(예를 들어, $P(O)_4^{3-}$), 티올(예를 들어, -SH), 설폭사이드(예를 들어, -S(O)R), 설핀산(예를 들어, -S(O)OH), 설폰산(예를 들어, $-S(O)_2OH$), 티알(예를 들어, -C(S)H), 설페이트(예를 들어, $S(O)_4^{2-}$), 설포닐(예를 들어, $-S(O)_2-$), 아마이드(예를 들어, $-C(O)NR_2$, 또는 -N(R)C(O)R), 아지도(예를 들어, $-N_3$), 나이트로(예를 들어, $-NO_2$), 사이아노(예를 들어, -CN), 아이소사이아노(예를 들어, -NC), 아실옥시(예를 들어, -OC(O)R), 아미노(예를 들어, $-NR_2$, -NRH, 또는 $-NH_2$), 카바모일(예를 들어, $-OC(O)NR_2$, -OC(O)NRH, 또는 $-OC(O)NH_2$), 설폰아마이드(예를 들어, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2NRH$, $-S(O)_2NH_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(H)S(O)_2R$, $-N(R)S(O)_2H$, 또는 $-N(H)S(O)_2H$), 알킬기, 알켄일기, 및 사이클릴(예를 들어, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴)기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1403] 상기 중 임의의 것에서, R은 본 명세서에 정의된 바와 같은, 알킬 또는 알켄일기이다. 일부 실시형태에서, 치환기 자체는 예를 들어, 본 명세서에 정의된 바와 같은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 치환기를 추가로 치환될 수 있다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬기는 본 명세서에 기술된 바와 같은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 치환기를 추가로 치환될 수 있다.

[1404] 화학식 (I), (IA), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), 및 (IIe) 중 임의의 것의 화합물은 적용 가능한 경우 하기 특징부 중 하나 이상을 포함한다.

[1405] 일부 실시형태에서, R_4는 C_{3-6} 카보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 C_{3-6} 카보사이클, N, O, S 및 P로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원의 방향족 또는 비방향족 헤테로사이클, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-C(R)N(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 독립적으로 선택되고;

[1406] 또 다른 실시형태에서, R_4는 C_{3-6} 카보사이클, $-CH_2)_nQ$, $CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 C_{3-6} 카보사이클, N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원의 헤테로아릴, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, -C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-C(R)N(R)_2C(O)OR$, 및 N, O, 및 S(이것은 옥소(=O), OH, 아미노, 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원의 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 각각의 n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 독립적으로 선택된다.

[1407] 또 다른 실시형태에서, R_4는 C_{3-6} 카보사이클,$-CH_2)_nQ$, $-CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 C_{3-6} 카보사이클, N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원의 헤테로사이클, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, -C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-C(R)N(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 Q가 5- 내지 14-원의 헤테로사이클이고, (i) R_4가 $-(CH_2)_nQ$(식 중 n은 1 또는 2임)이거나, 또는 (ii) R_4가 $-CH_2)_nCHQR$(식 중 n은 1임)이거나, 또는 (iii) R_4가 -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$인 경우, Q는 5- 내지 14-원의 헤테로아릴 또는 8- 내지 14-원의 헤테로사이클로알킬이다.

[1408] 또 다른 실시형태에서, R_4는 C_{3-6} 카보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 C_{3-6} 카보사이클, N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원의 헤테로아릴, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, -C(O)N(R)$_2$, -N(R)C(O)R,

$-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-C(R)N(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 독립적으로 선택된다.

[1409] 또 다른 실시형태에서, R_4는 비치환된 C_{1-4} 알킬, 예를 들어, 비치환된 메틸이다.

[1410] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)을 갖는 화합물을 제공하고, 식 중, R_4는 $-CH_2)_nQ$ 또는 $-CH_2)_nCHQR$이고, 여기서 Q는 $-N(R)_2$이고, n은 3, 4 및 5로부터 선택된다.

[1411] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)을 갖는 화합물을 제공하고, 식 중, R_4는 $-CH_2)_nQ$, $-CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 $-N(R)_2$이고, n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택된다.

[1412] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)을 갖는 화합물을 제공하고, 식 중, R_2 및 R_3은 C_{2-14} 알킬, C_{2-14} 알켄일, $-R^*YR"$, -YR", 및 $-R^*OR"$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고, R_4는 $-CH_2)_nQ$ 또는 $-CH_2)_nCHQR$이고, 여기서 Q는 $-N(R)_2$이고, n은 3, 4 및 5로부터 선택된다.

[1413] 특정 실시형태에서, R_2 및 R_3은 C_{2-14} 알킬, C_{2-14} 알켄일, $-R^*YR"$, -YR", 및 $-R^*OR"$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성한다.

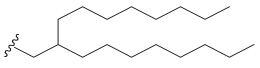
[1414] 일부 실시형태에서, R_1은 C_{5-20} 알킬 및 C_{5-20} 알켄일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1415] 다른 실시형태에서, R_1는 $-R^*YR"$, -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1416] 특정 실시형태에서, R_1은 $-R^*YR"$ 및 -YR"로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, Y는 사이클로프로필기이다. 일부 실시형태에서, R^*는 C_8 알킬 또는 C_8 알켄일이다. 특정 실시형태에서, R"는 C_{3-12} 알킬이다. 예를 들어, R"는 C_3 알킬일 수 있다. 예를 들어, R"는 C_{4-8} 알킬(예를 들어, C_4, C_5, C_6, C_7, 또는 C_8 알킬)일 수 있다.

[1417] 일부 실시형태에서, R_1은 C_{5-20} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R_1은 C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R_1은 C_8 알킬이다. 다른 실시형태에서, R_1은 C_9 알킬이다. 특정 실시형태에서, R_1은 C_{14} 알킬이다. 다른 실시형태에서, R_1은 C_{18} 알킬이다.

[1418] 일부 실시형태에서, R_1은 C_{5-20} 알켄일이다. 특정 실시형태에서, R_1은 C_{18} 알켄일이다. 일부 실시형태에서, R_1은 리놀레일이다.

[1419] 특정 실시형태에서, R_1은 분지형(예를 들어, 데칸-2-일, 운데칸-3-일, 도데칸-4-일, 트라이데칸-5-일, 테트라데칸-6-일, 2-메틸운데칸-3-일, 2-메틸데칸-2-일, 3-메틸운데칸-3-일, 4-메틸도데칸-4-일, 또는 헵타데카-9-일)이다. 특정 실시형태에서, R_1은  이다.

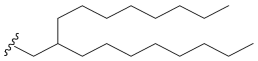
[1420] 특정 실시형태에서, R_1은 비치환된 C_{5-20} 알킬 또는 C_{5-20} 알켄일이다. 특정 실시형태에서, R'는 치환된 C_{5-20} 알킬 또는 C_{5-20} 알켄일(예를 들어, C_{3-6} 카보사이클로 치환된 것, 예컨대, 1-사이클로프로필노닐로 치환됨)이다.

[1421] 다른 실시형태에서, R_1은 -R"M'R'이다.

[1422] 일부 실시형태에서, R'는 $-R^*YR"$ 및 -YR"로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, Y는 C_{3-8} 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, Y는 C_{6-10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, Y는 사이클로프로필기이다. 일부 실시형태에서, Y는 사이클로헥실기이다. 특정 실시형태에서, R^*은 C_1 알킬이다.

[1423] 일부 실시형태에서, R"는 C_{3-12} 알킬 및 C_{3-12} 알켄일로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, Y에 인접한 R"는 C_1 알킬이다. 일부 실시형태에서, Y에 인접한 R"는 C_{4-9} 알킬(예를 들어, C_4, C_5, C_6, C_7 또는 C_8 또는 C_9 알킬)이다.

[1424] 일부 실시형태에서, R'는 C_4 알킬 및 C_4 알켄일로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, R'는 C_5 알킬 및 C_5 알켄일로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R'는 C_6 알킬 및 C_6 알켄일로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R'는 C_7 알킬 및 C_7 알켄일로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R'는 C_9 알킬 및 C_9 알켄일로부터 선택된다.

[1425] 다른 실시형태에서, R'는 C_{11} 알킬 및 C_{11} 알켄일로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, R'는 C_{12} 알킬, C_{12} 알켄일, C_{13} 알킬, C_{13} 알켄일, C_{14} 알킬, C_{14} 알켄일, C_{15} 알킬, C_{15} 알켄일, C_{16} 알킬, C_{16} 알켄일, C_{17} 알킬, C_{17} 알켄일, C_{18} 알킬, 및 C_{18} 알켄일로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, R'는 분지형(예를 들어, 데칸-2-일, 운데칸-3-일, 도데칸-4-일, 트라이데칸-5-일, 테트라데칸-6-일, 2-메틸운데칸-3-일, 2-메틸데칸-2-일, 3-메틸운데칸-3-일, 4-메틸도데칸-4-일, 또는 헵타데카-9-일)이다. 특정 실시형태에서, R'는  이다.

[1426] 특정 실시형태에서, R'는 비치환된 C_{1-18} 알킬이다. 특정 실시형태에서, R'는 치환된 C_{1-18} 알킬(예를 들어, C_{3-6} 카보사이클로 치환된 C_{1-15} 알킬, 예컨대, 1-사이클로프로필노닐)이다.

[1427] 일부 실시형태에서, R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알켄일로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R"는 C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬, C_6 알킬, C_7 알킬, 또는 C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R"는 C_9 알킬, C_{10} 알킬, C_{11} 알킬, C_{12} 알킬, C_{13} 알킬, 또는 C_{14} 알킬이다.

[1428] 일부 실시형태에서, M'는 -C(O)O-이다. 일부 실시형태에서, M'는 -OC(O)-이다.

[1429] 다른 실시형태에서, M'는 아릴기 또는 헤테로아릴기이다. 예를 들어, M'는 페닐, 옥사졸, 및 티아졸로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[1430] 일부 실시형태에서, M은 -C(O)O-이다. 일부 실시형태에서, M은 -OC(O)-이다. 일부 실시형태에서, M은 -C(O)N(R')-이다. 일부 실시형태에서, M은 -P(O)(OR')O-이다.

[1431] 다른 실시형태에서, M은 아릴기 또는 헤테로아릴기이다. 예를 들어, M'은 페닐, 옥사졸, 및 티아졸로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[1432] 일부 실시형태에서, M은 M'와 동일하다. 다른 실시형태에서, M은 M'와 상이하다.

[1433] 일부 실시형태에서, 각각의 R_5는 H이다. 특정 이러한 실시형태에서, 각각의 R_6은 또한 H이다.

[1434] 일부 실시형태에서, R_7은 H이다. 다른 실시형태에서, R_7은 C_{1-3} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 i-프로필)이다.

[1435] 일부 실시형태에서, R_2 및 R_3은 독립적으로 C_{5-14} 알킬 또는 C_{5-14} 알켄일이다.

[1436] 일부 실시형태에서, R_2 및 R_3은 동일하다. 일부 실시형태에서, R_2 및 R_3은 C_8 알킬이다. 특정 실시형태에서, R_2 및 R_3은 C_2 알킬이다. 다른 실시형태에서, R_2 및 R_3은 R_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R_2 및 R_3은 C_4 알킬이다. 특정 실시형태에서, R_2 및 R_3은 C_5 알킬이다. 다른 실시형태에서, R_2 및 R_3은 C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R_2 및 R_3은 C_7 알킬이다.

[1437] 다른 실시형태에서, R_2 및 R_3은 상이하다. 특정 실시형태에서, R_2는 C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R_3은 C_{1-7}(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, 또는 C_7 알킬) 또는 C_9 알킬이다.

[1438] 일부 실시형태에서, R_7 및 R_3은 H이다.

[1439] 특정 실시형태에서, R_2는 H이다.

[1440] 일부 실시형태에서, m은 5, 7 또는 9이다.

[1441] 일부 실시형태에서, R_4는 $-(CH_2)_nQ$ 및 $-(CH_2)_nCHQR$로부터 선택된다.

[1442] 일부 실시형태에서, Q는 -OR, -OH, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -OC(O)R, $-CX_3$, -CN, -N(R)C(O)R, -N(H)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(H)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(R)_2$, -N(H)C(O)N(H)(R), $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(R)_2$, -N(H)C(S)N(H)(R), $-C(R)N(R)_2C(O)OR$, 카보사이클, 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1443] 특정 실시형태에서, Q는 -OH이다.

[1444] 특정 실시형태에서, Q는 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원의 헤테로아릴이고, 예를 들어, Q는 이미다졸, 피리미딘, 퓨린, 2-아미노-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온-9-일(또는 구아닌-9-일), 아데닌-9-일, 사이토신-1-일, 또는 우라실-1-일이다. 특정 실시형태에서, Q는 치환된 5- 내지 14-원의 헤테로사이클로알킬(예를 들어, 옥소(=O), OH, 아미노, 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨)이다. 예를 들어, Q는 4-메틸피페라진일, 4-(4-메톡시벤질)피페라진일, 또는 아이소인돌린-2-일-1,3-다이온이다.

[1445] 특정 실시형태에서, Q는 비치환된 또는 치환된 C_{6-10} 아릴(예컨대 페닐) 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이다.

[1446] 일부 실시형태에서, n은 1이다. 다른 실시형태에서, n은 2이다. 추가 실시형태에서, n은 3이다. 특정 다른 실시형태에서, n은 4이다. 예를 들어, R_4는 $-(CH_2)_2OH$일 수 있다. 예를 들어, R_4는 $-(CH_2)_3OH$일 수 있다. 예를 들어, R_4는 $-(CH_2)_4OH$일 수 있다. 예를 들어, R_4는 벤질일 수 있다. 예를 들어, R_4는 4-메톡시벤질일 수 있다.

[1447] 일부 실시형태에서, R_4는 C_{3-6} 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, R_4는 C_{3-6} 사이클로킬이다. 예를 들어, R_4는 예를 들어, OH, 할로, C_{1-6} 알킬 등으로 임의로 치환된 사이클로헥실일 수 있다. 예를 들어, R_4는 2-하이드록시사이클로헥실일 수 있다.

[1448] 일부 실시형태에서, R은 H이다.

[1449] 일부 실시형태에서, R은 비치환된 C_{1-3} 알킬 또는 비치환된 C_{2-3} 알켄일이다. 예를 들어, R_4는 $-CH_2CH(OH)CH_3$ 또는 $-CH_2CH(OH)CH_2CH_3$일 수 있다.

[1450] 일부 실시형태에서, R은 치환된 C_{1-3} 알킬, 예를 들어, CH_2OH이다. 예를 들어, R_4는 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$일 수 있다.

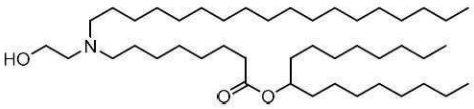
[1451] 일부 실시형태에서, R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 N, O, S, 및 P로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원의 방향족 또는 비방향족 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 방향족 또는 비방향족인, 임의로 치환된 C_{3-20} 카보사이클(예를 들어, C_{3-18} 카보사이클, C_{3-15} 카보사이클, C_{3-12} 카보사이클, 또는 C_{3-10} 카보사이클)을 형성한다. 일부 실시형태에서, R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 C_{3-6} 카보사이클을 형성한다. 다른 실시형태에서, R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 C_6 카보사이클, 예컨대, 사이클로헥실 또는 페닐기를 형성한다. 특정 실시형태에서, 헤테로사이클 또는 C_{3-6} 카보사이클은 (예를 들어, 동일한 고리 원자에서 또는 인접한 또는 비인접한 고리 원자에서) 하나 이상의 알킬기로 치환된다. 예를 들어, R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 C_5 알킬 치환을 갖는 사이클로헥실 또는 페닐기를 형성할 수 있다. 특정 실시형태에서, R_2와 R_3에 의해서 형성된 헤테로사이클 또는 C_{3-6} 카보사이클은 카보사이클기로 치환된다. 예를 들어, R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 사이클로헥실로 치환된 사이클로헥실 또는 페닐기를 형성할 수 있다. 일부 실시형태에서, R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 C_{7-15} 카보사이클, 예컨대, 사이클로헵틸, 사이클로펜타데칸일, 또는 나프틸기를 형성한다.

[1452] 일부 실시형태에서, R_4는 $-(CH_2)_nQ$ 및 $-(CH_2)_nCHQR$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, Q는 -OR, -OH, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -OC(O)R, $-CX_3$, -CN, -N(R)C(O)R, -N(H)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(H)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(R)_2$, -N(H)C(O)N(H)(R), $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(R)_2$, -N(H)C(S)N(H)(R), 및 헤테로사이클로 이

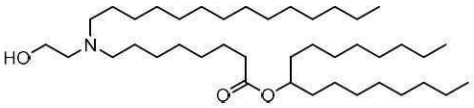
루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, Q는 이미다졸, 피리미딘, 및 퓨린으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1453] 일부 실시형태에서, R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 C_{3-6} 카보사이클, 예컨대, 페닐기를 형성한다. 특정 실시형태에서, 헤테로사이클 또는 C_{3-6} 카보사이클은 (예를 들어, 동일한 고리 원자에서 또는 인접한 또는 비인접한 고리 원자에서) 하나 이상의 알킬기로 치환된다. 예를 들어, R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 하나 이상의 C_5 알킬 치환을 갖는 페닐기를 형성할 수 있다.

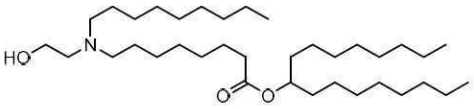
[1454] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물, 화학식 (I)의 화합물은



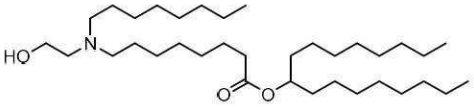
(화합물 1),



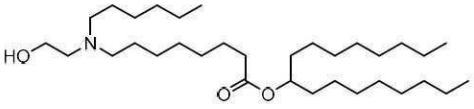
(화합물 2),



(화합물 3),

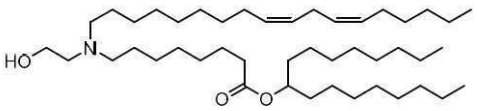


(화합물 4),

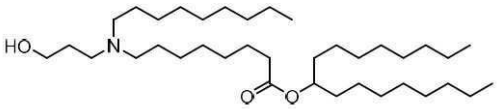


(화합물 5),

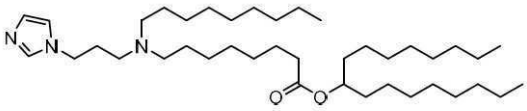
[1455]



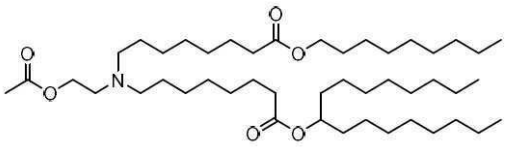
(화합물 6),



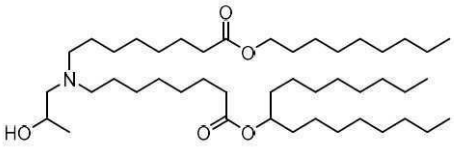
(화합물 7),



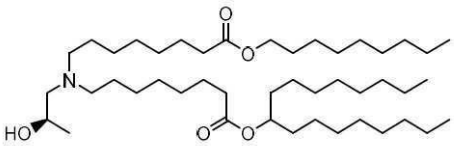
(화합물 8),



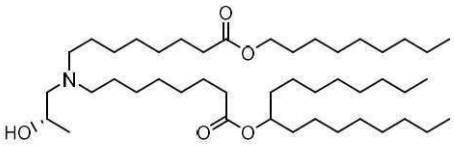
(화합물 9),



(화합물 10),

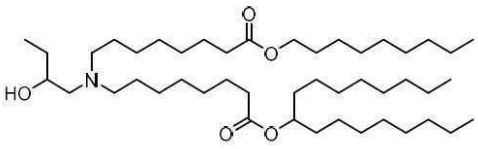


(화합물 11),

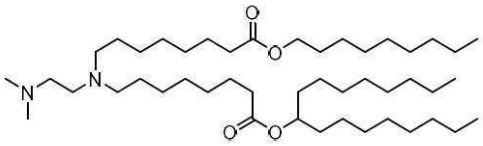


(화합물 12),

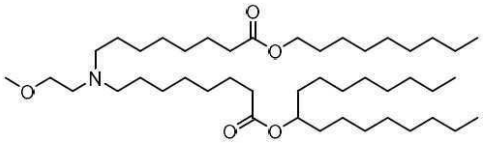
[1456]



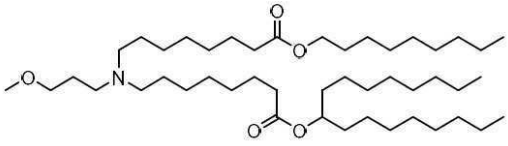
(화합물 13),



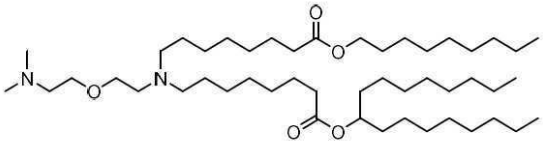
(화합물 14),



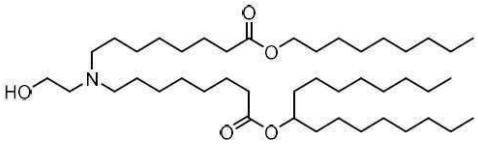
(화합물 15),



(화합물 16),

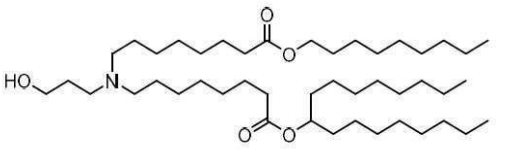


(화합물 17),

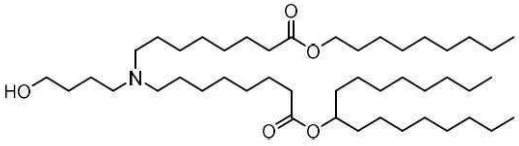


(화합물 18),

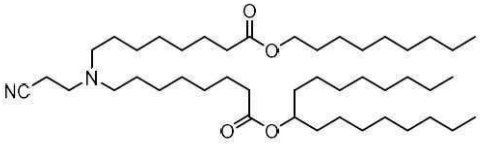
[1457]



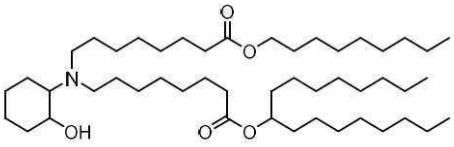
(화합물 19),



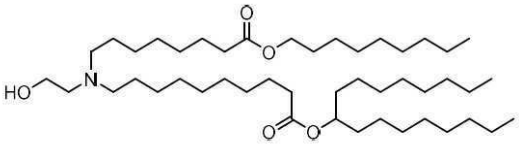
(화합물 20),



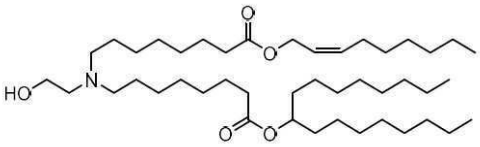
(화합물 21),



(화합물 22),

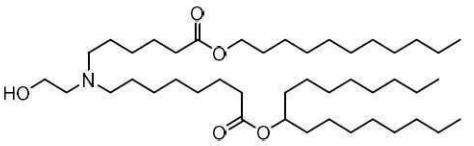


(화합물 23),

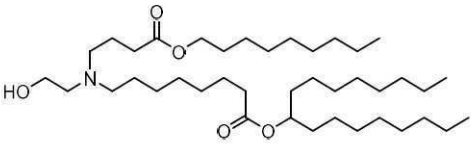


(화합물 24),

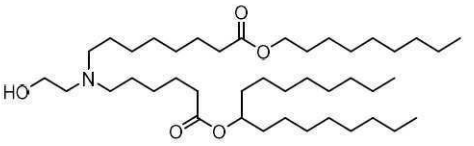
[1458]



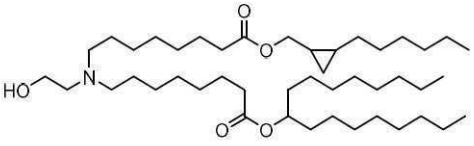
(화합물 25),



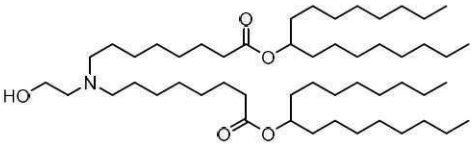
(화합물 26),



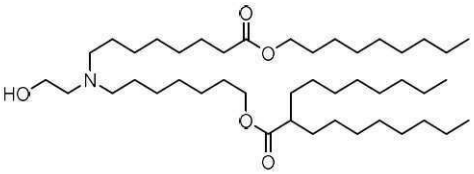
(화합물 27),



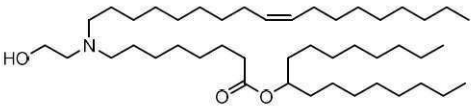
(화합물 28),



(화합물 29),

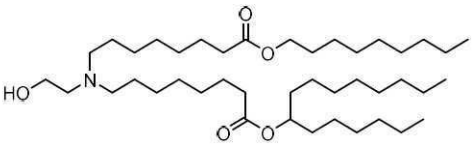


(화합물 30),

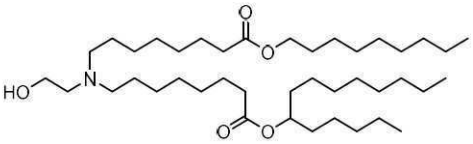


(화합물 31),

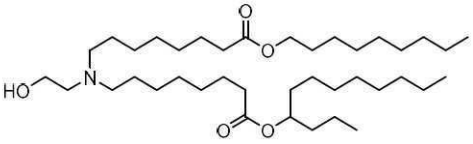
[1459]



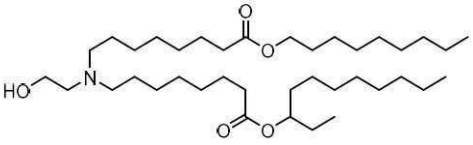
(화합물 32),



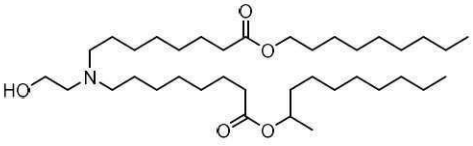
(화합물 33),



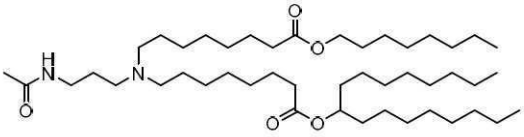
(화합물 34),



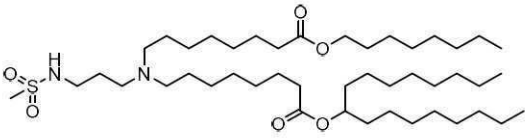
(화합물 35),



(화합물 36),

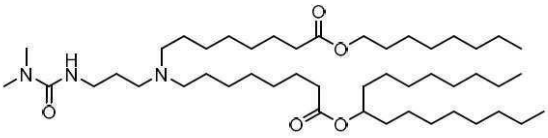


(화합물 37),

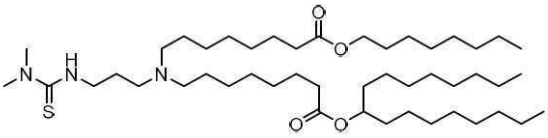


(화합물 38),

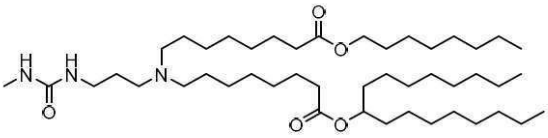
[1460]



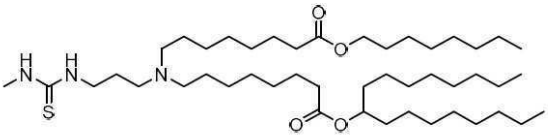
(화합물 39),



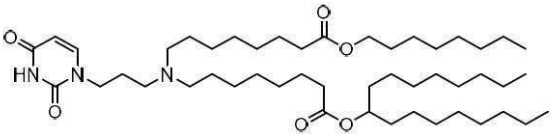
(화합물 40),



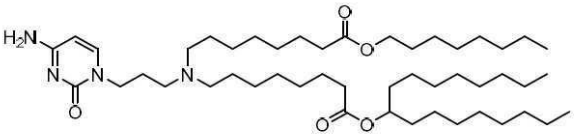
(화합물 41),



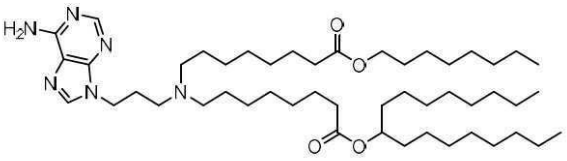
(화합물 42),



(화합물 43),

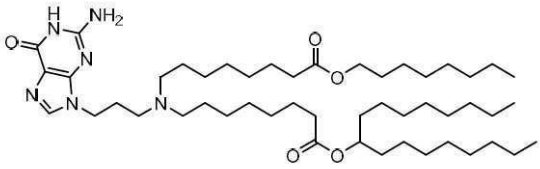


(화합물 44),

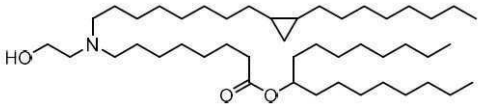


(화합물 45),

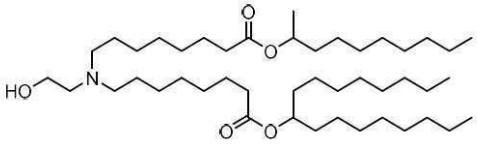
[1461]



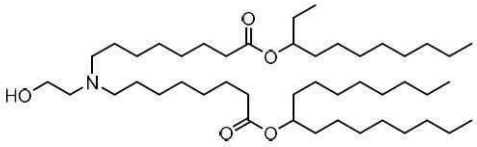
(화합물 46),



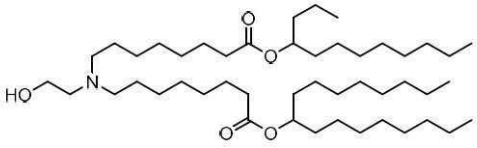
(화합물 47),



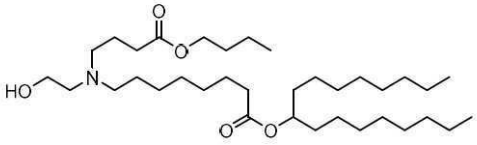
(화합물 48),



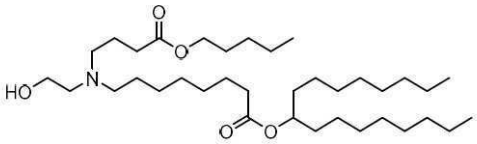
(화합물 49),



(화합물 50),



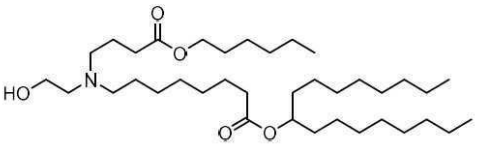
(화합물 51),



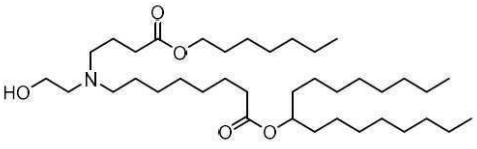
(화합물 52),

[1462]

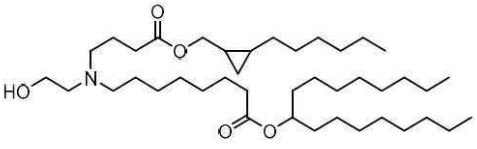
[1463]



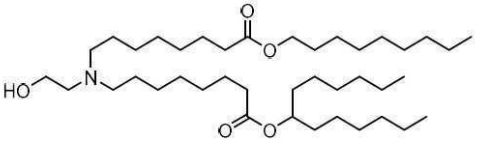
(화합물 53),



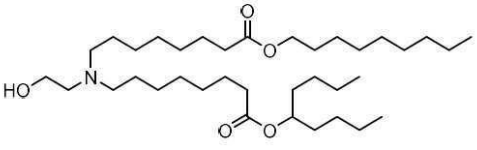
(화합물 54),



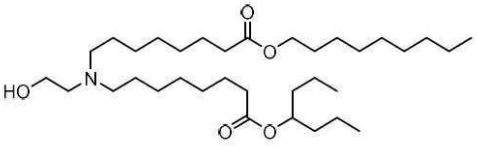
(화합물 55),



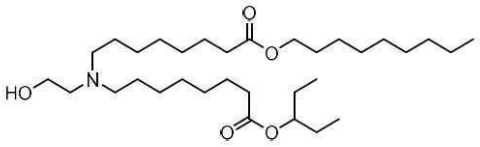
(화합물 56),



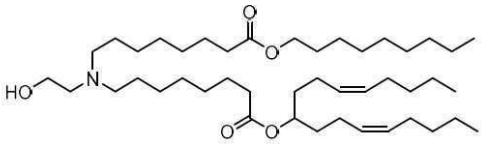
(화합물 57),



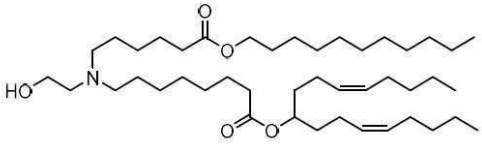
(화합물 58),



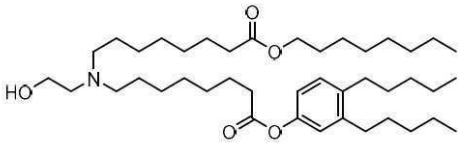
(화합물 59),



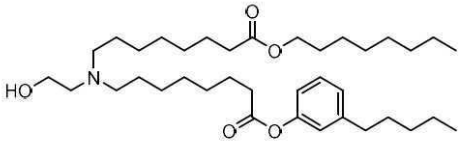
(화합물 60),



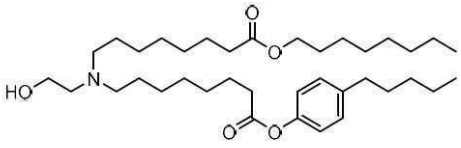
(화합물 61),



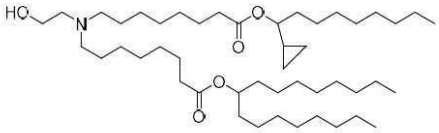
(화합물 62),



(화합물 63),

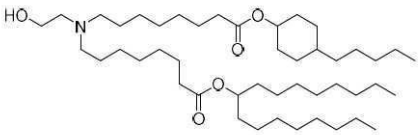


(화합물 64),

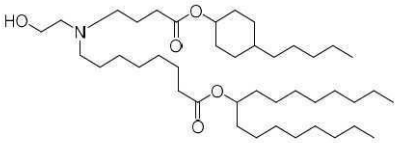


(화합물 65),

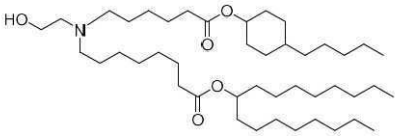
[1464]



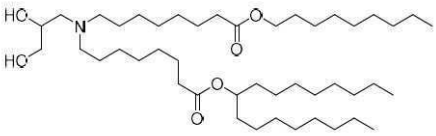
(화합물 66),



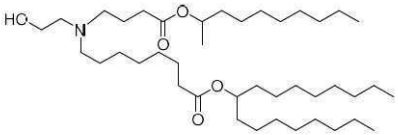
(화합물 67),



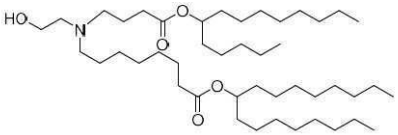
(화합물 68),



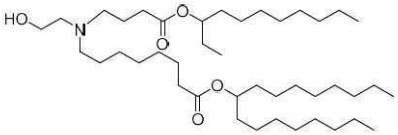
(화합물 69),



(화합물 70),

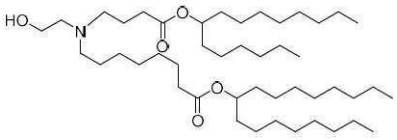


(화합물 71),

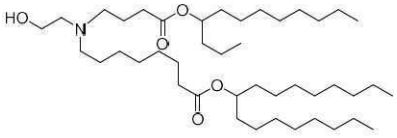


(화합물 72),

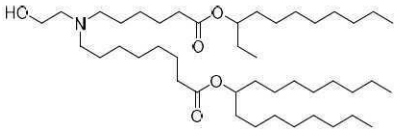
[1465]



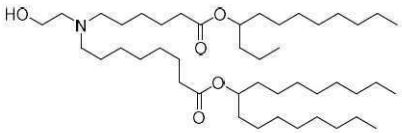
(화합물 73),



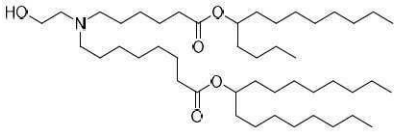
(화합물 74),



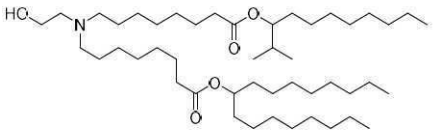
(화합물 75),



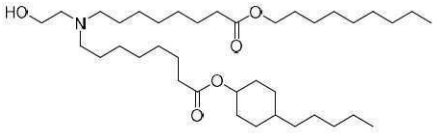
(화합물 76),



(화합물 77),

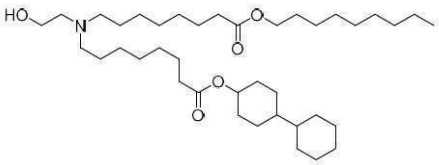


(화합물 78),

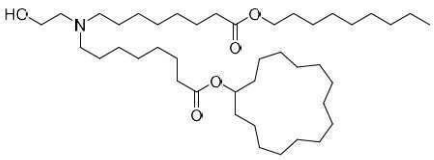


(화합물 79),

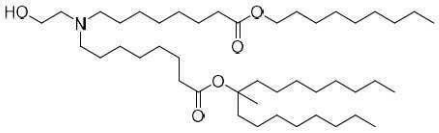
[1466]



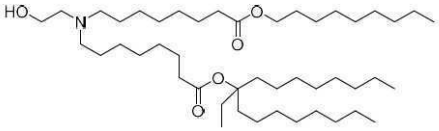
(화합물 80),



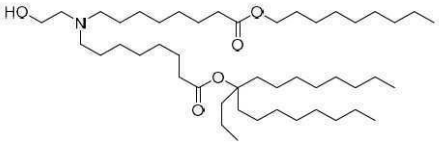
(화합물 81),



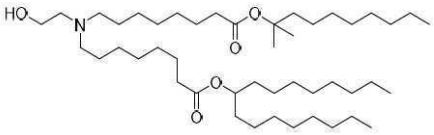
(화합물 82),



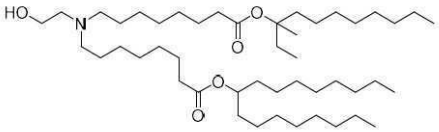
(화합물 83),



(화합물 84),

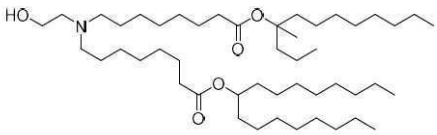


(화합물 85),

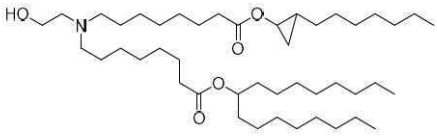


(화합물 86),

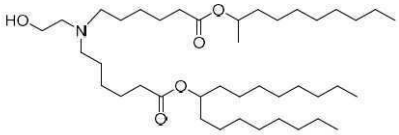
[1467]



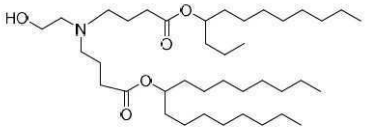
(화합물 87),



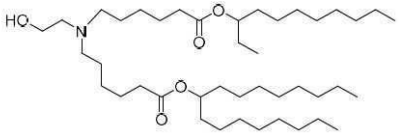
(화합물 88),



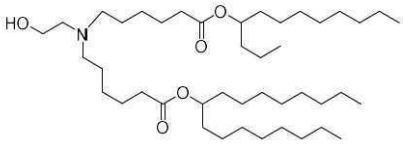
(화합물 89),



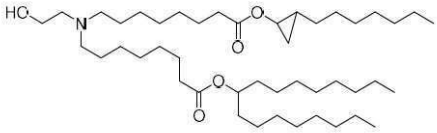
(화합물 90),



(화합물 91),

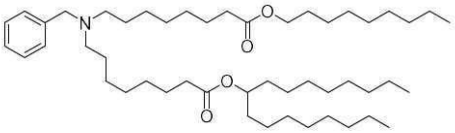


(화합물 92),

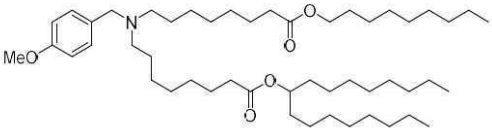


(화합물 93),

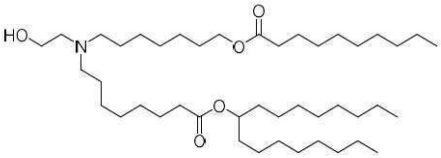
[1468]



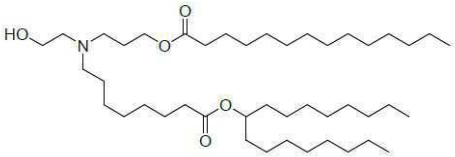
(화합물 94),



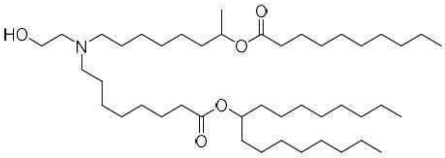
(화합물 95),



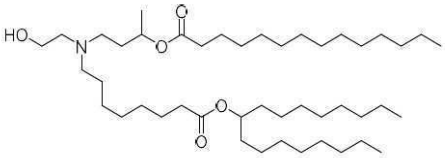
(화합물 96),



(화합물 97),

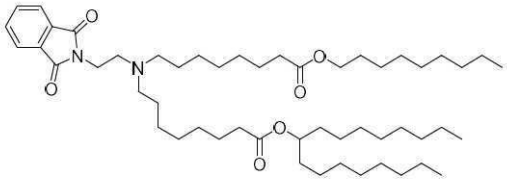


(화합물 98),

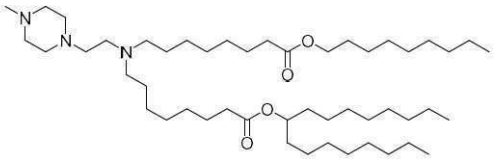


(화합물 99),

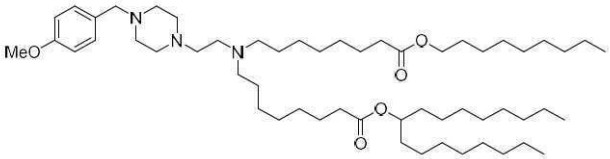
[1469]



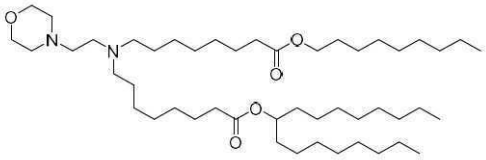
(화합물 100),



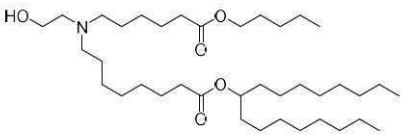
(화합물 101),



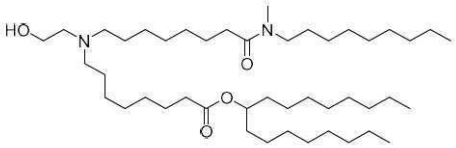
(화합물 102),



(화합물 103),

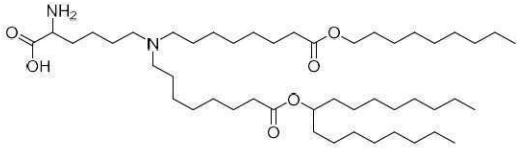


(화합물 104),

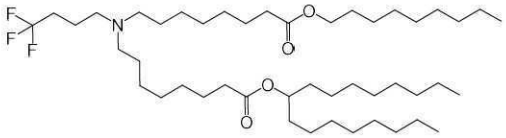


(화합물 105),

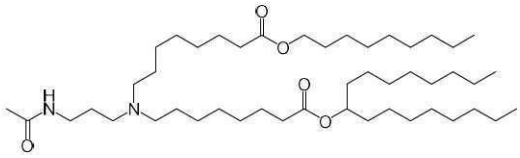
[1470]



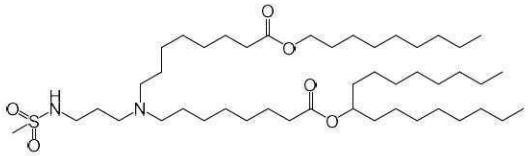
(화합물 106),



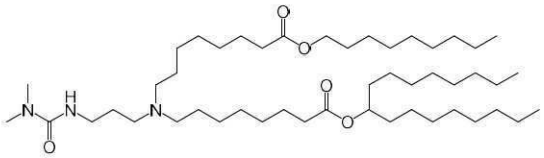
(화합물 107),



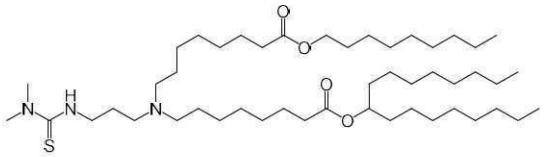
(화합물 108),



(화합물 109),

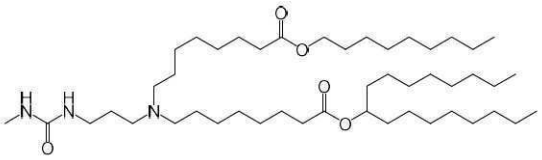


(화합물 110),

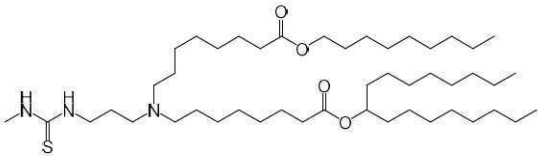


(화합물 111),

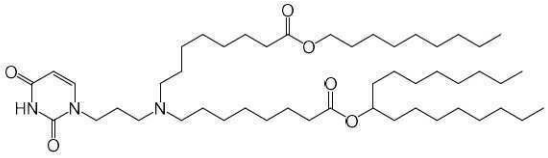
[1471]



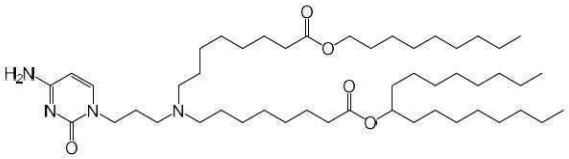
(화합물 112),



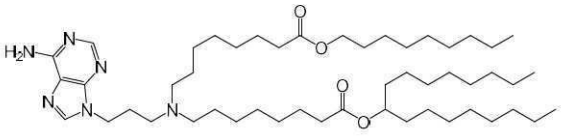
(화합물 113),



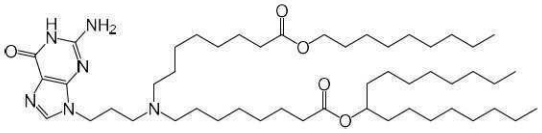
(화합물 114),



(화합물 115),

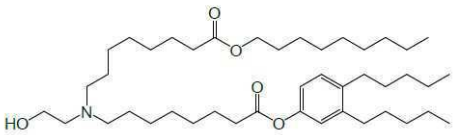


(화합물 116),

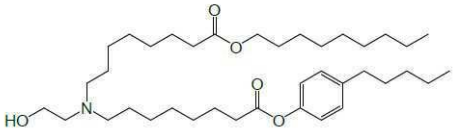


(화합물 117),

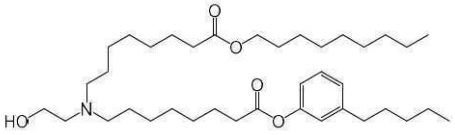
[1472]



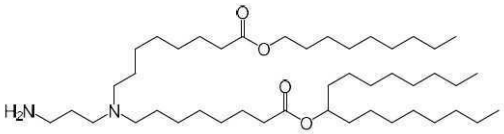
(화합물 118),



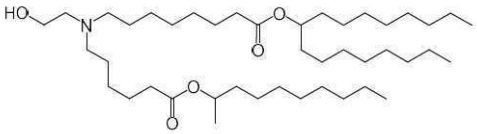
(화합물 119),



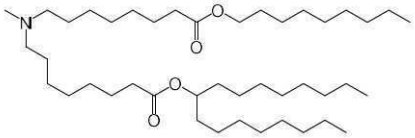
(화합물 120),



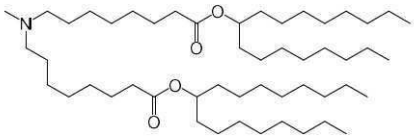
(화합물 121),



(화합물 122),

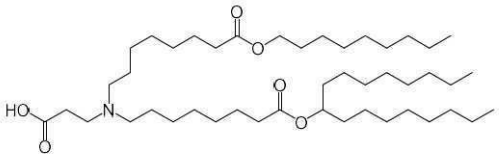


(화합물 123),

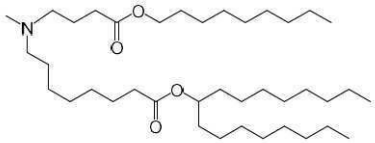


(화합물 124),

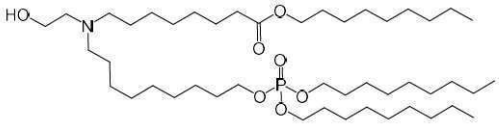
[1473]



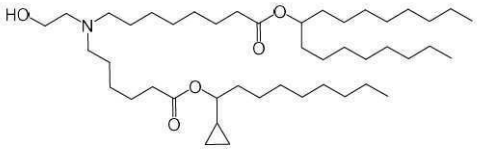
(화합물 125),



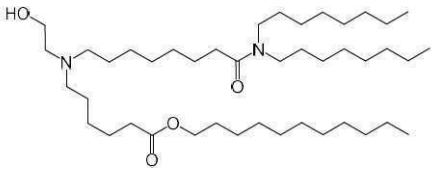
(화합물 126),



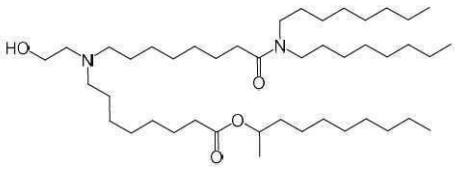
(화합물 127),



(화합물 128),

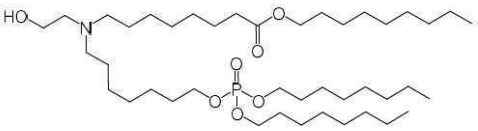


(화합물 129),

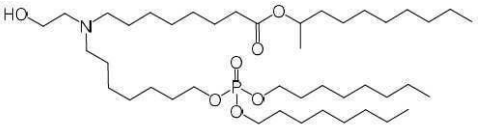


(화합물 130),

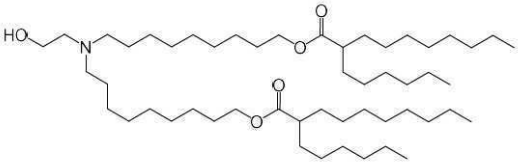
[1474]



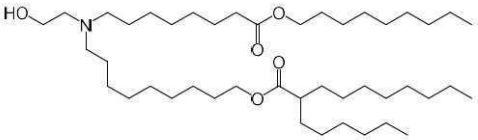
(화합물 131),



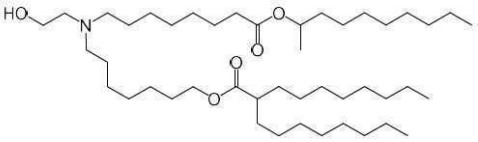
(화합물 132),



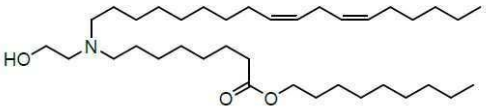
(화합물 133),



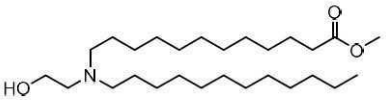
(화합물 134),



(화합물 135),

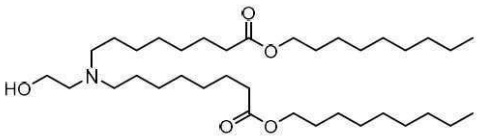


(화합물 136),

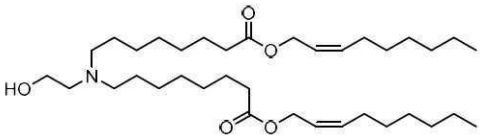


(화합물 137),

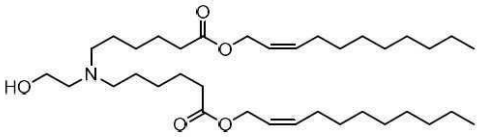
[1475]



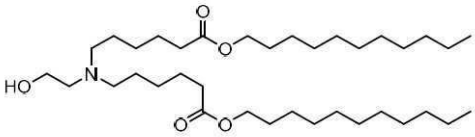
(화합물 138),



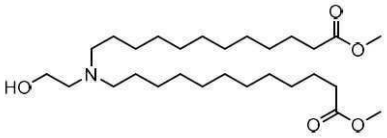
(화합물 139),



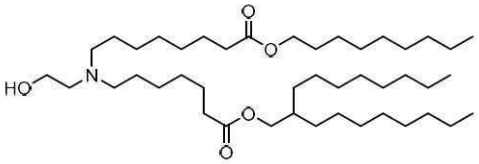
(화합물 140),



(화합물 141),

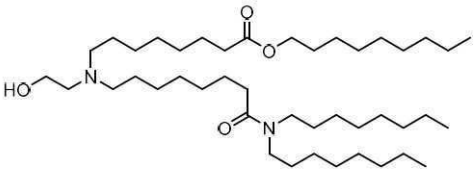


(화합물 142),

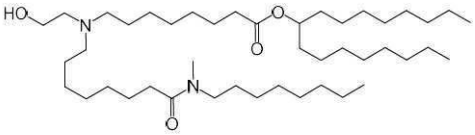


(화합물 143),

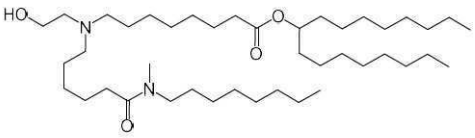
[1476]



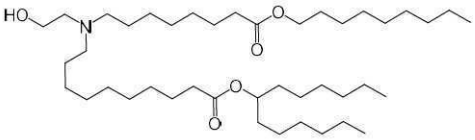
(화합물 144),



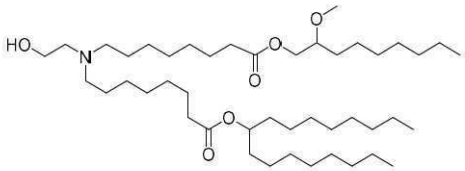
(화합물 145),



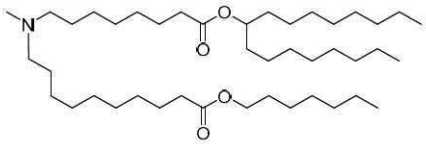
(화합물 146),



(화합물 147),

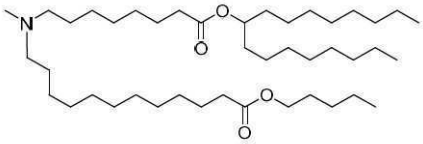


(화합물 148),

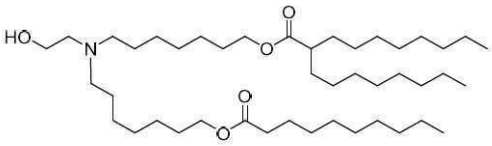


(화합물 149),

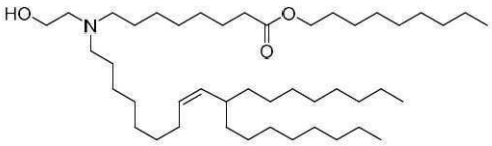
[1477]



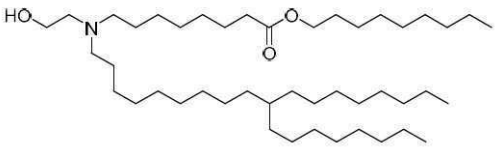
(화합물 150),



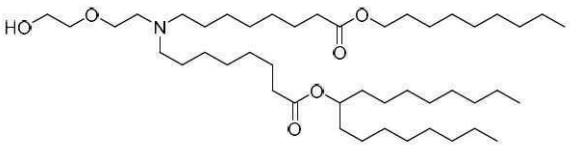
(화합물 151),



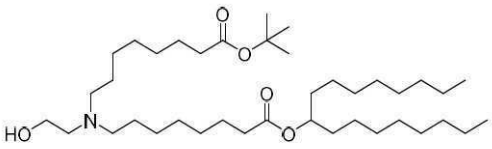
(화합물 152),



(화합물 153),

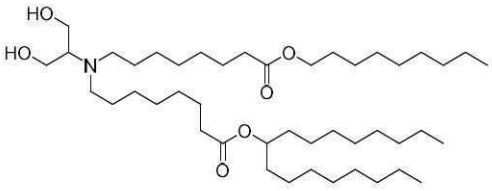


(화합물 154),

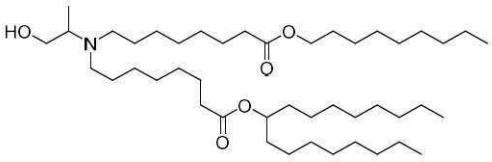


(화합물 155),

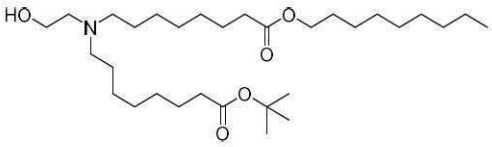
[1478]



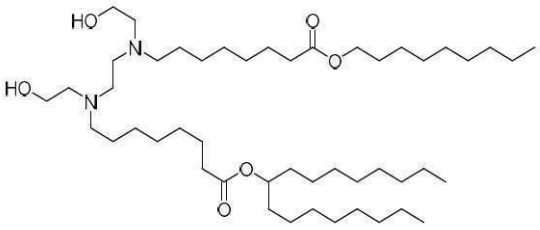
(화합물 156),



(화합물 157),

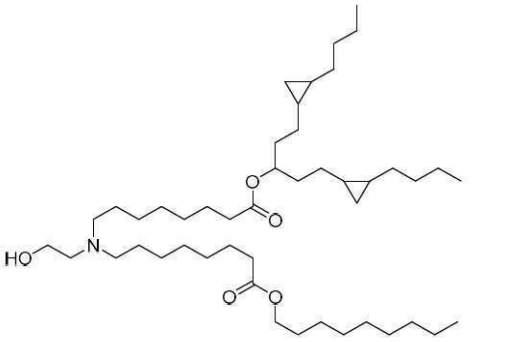


(화합물 158),

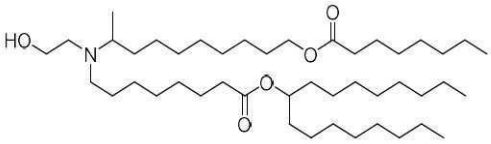


(화합물 159),

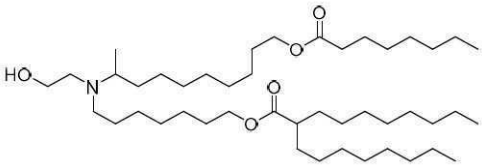
[1479]



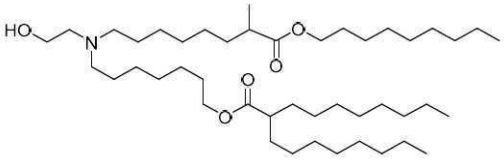
(화합물 160),



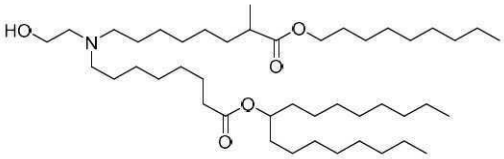
(화합물 161),



(화합물 162),

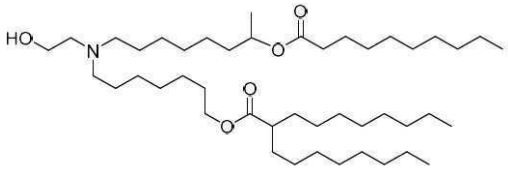


(화합물 163),

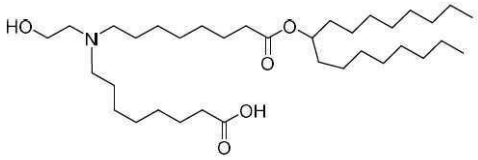


(화합물 164),

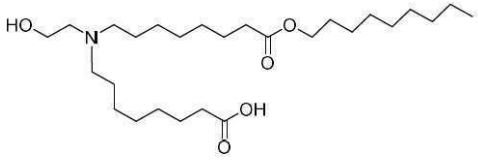
[1480]



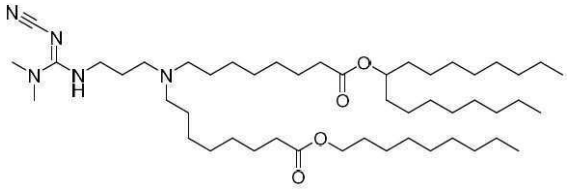
(화합물 165),



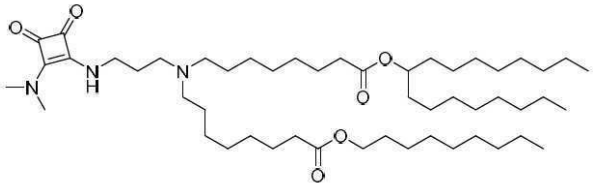
(화합물 166),



(화합물 167),

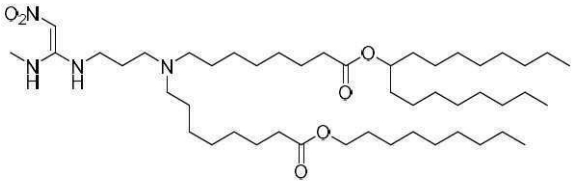


(화합물 168),

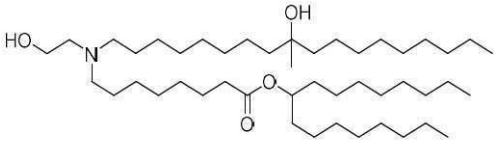


(화합물 169),

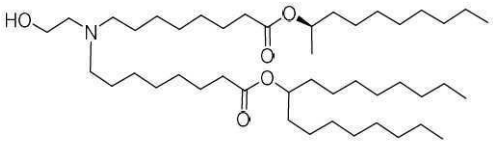
[1481]



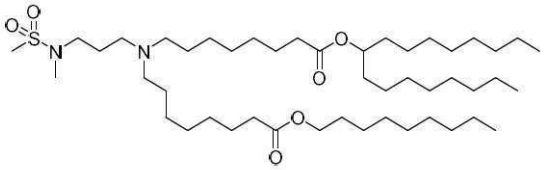
(화합물 170),



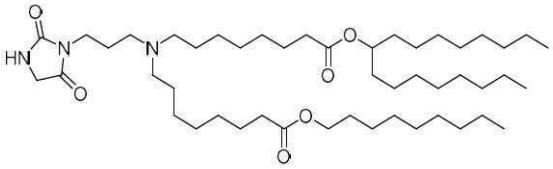
(화합물 171),



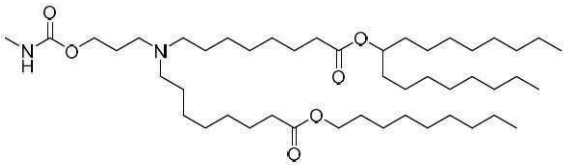
(화합물 172),



(화합물 173),

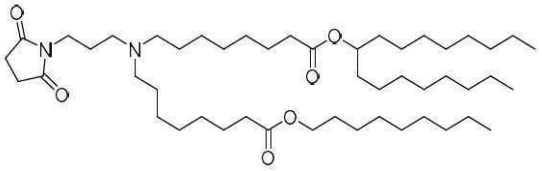


(화합물 174),

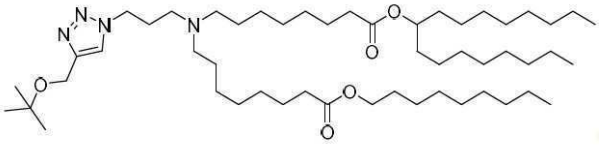


(화합물 175),

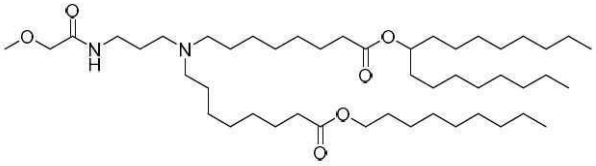
[1482]



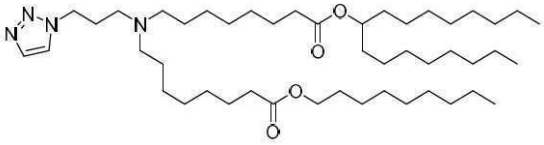
(화합물 176),



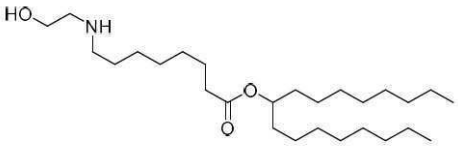
(화합물 177),



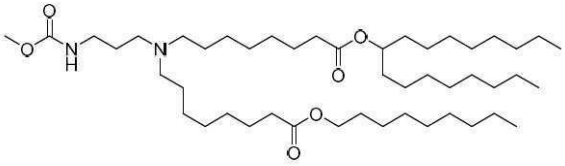
(화합물 178),



(화합물 179),

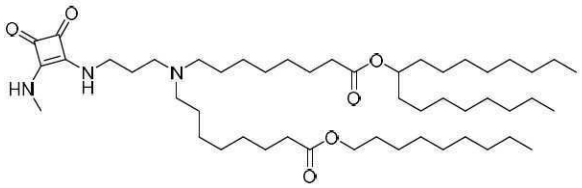


(화합물 180),

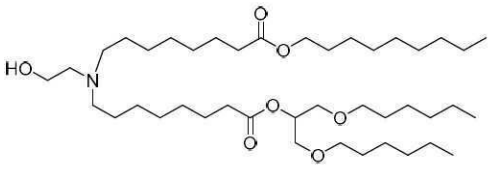


(화합물 181),

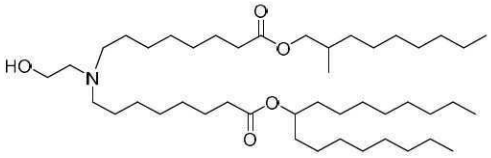
[1483]



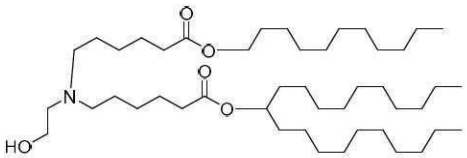
(화합물 182),



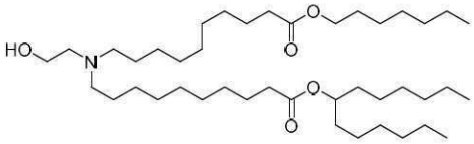
(화합물 183),



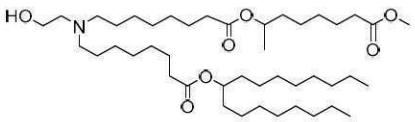
(화합물 184),



(화합물 185),

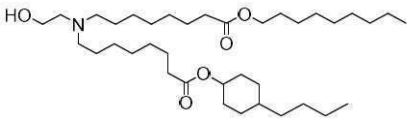


(화합물 186),

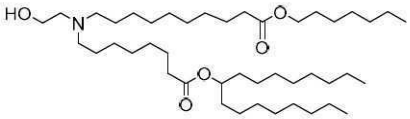


(화합물 187),

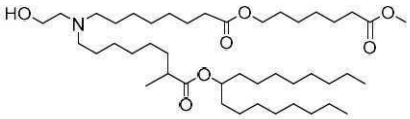
[1484]



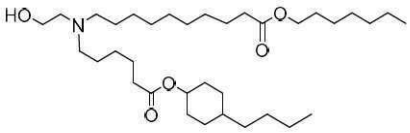
(화합물 188),



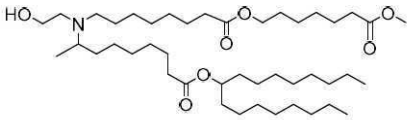
(화합물 189),



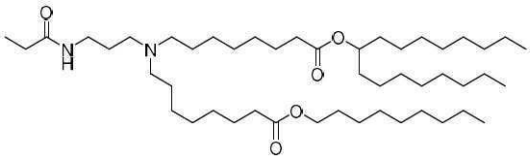
(화합물 190),



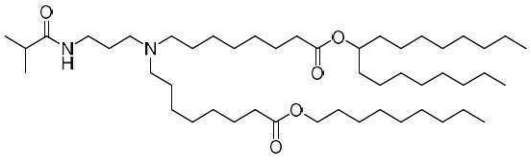
(화합물 191),



(화합물 192),

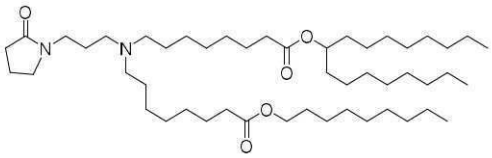


(화합물 193),

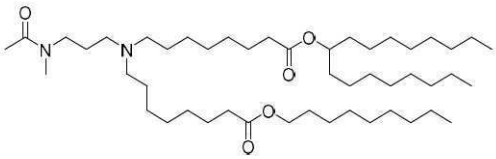


(화합물 194),

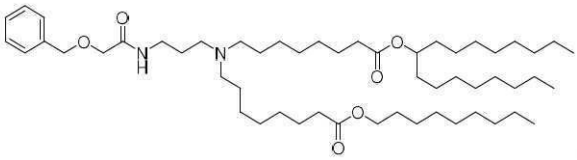
[1485]



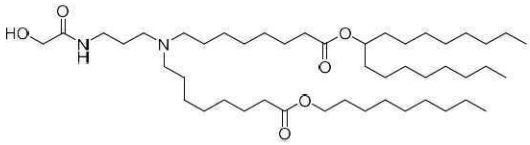
(화합물 195),



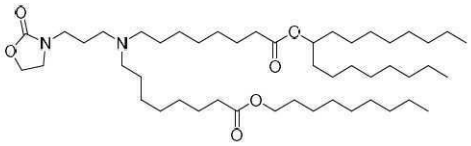
(화합물 196),



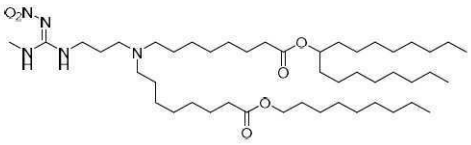
(화합물 197),



(화합물 198),

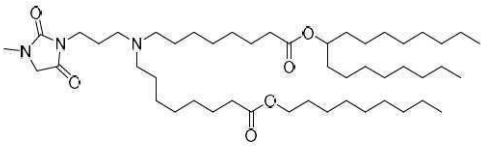


(화합물 199),

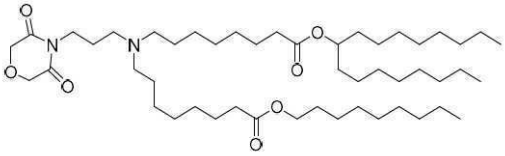


(화합물 200),

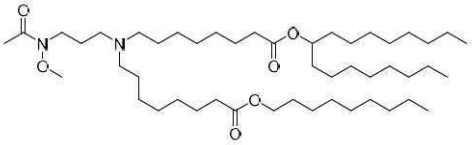
[1486]



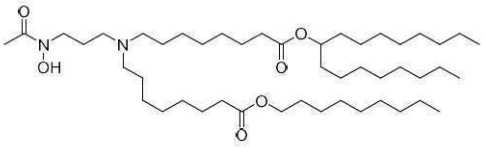
(화합물 201),



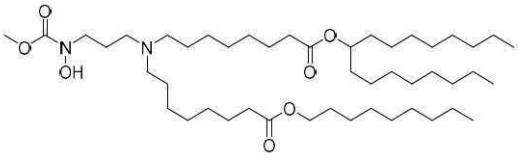
(화합물 202),



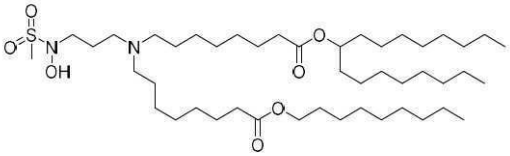
(화합물 203),



(화합물 204),

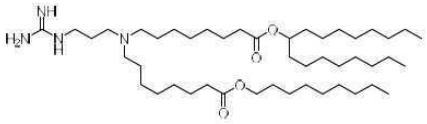


(화합물 205),

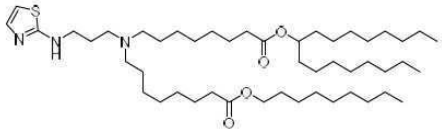


(화합물 206),

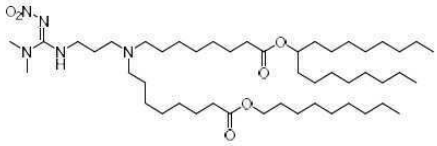
[1487]



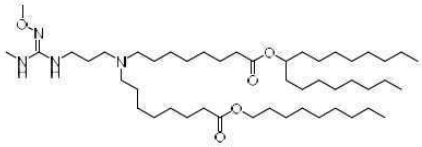
(화합물 207),



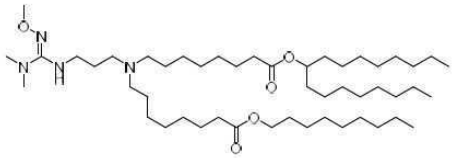
(화합물 208),



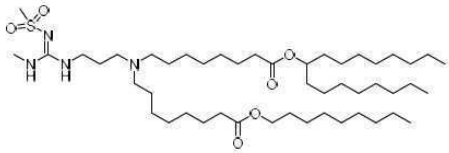
(화합물 209),



(화합물 210),

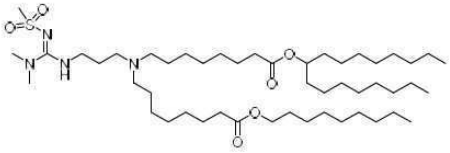


(화합물 211),

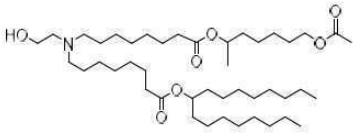


(화합물 212),

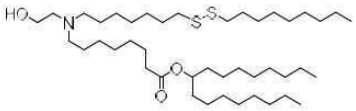
[1488]



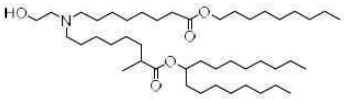
(화합물 213),



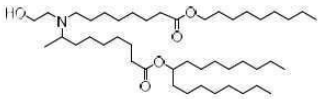
(화합물 214),



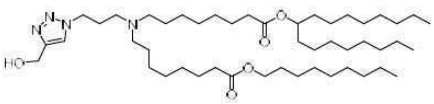
(화합물 215),



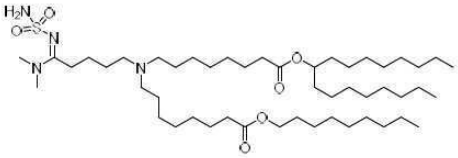
(화합물 216),



(화합물 217),

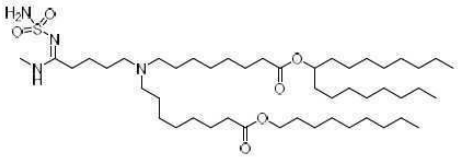


(화합물 218),

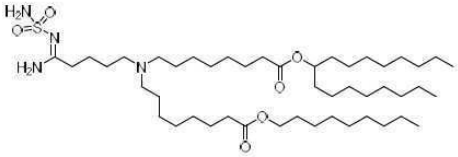


(화합물 219),

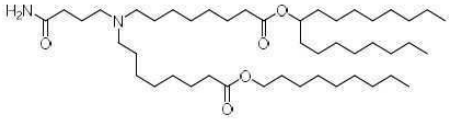
[1489]



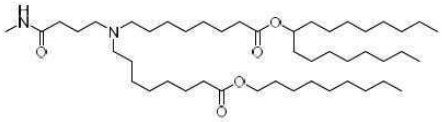
(화합물 220),



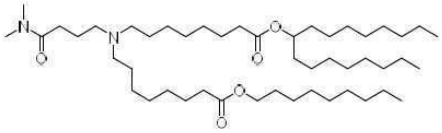
(화합물 221),



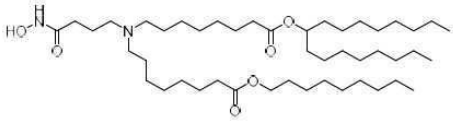
(화합물 222),



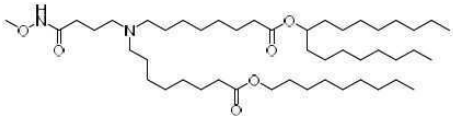
(화합물 223),



(화합물 224),

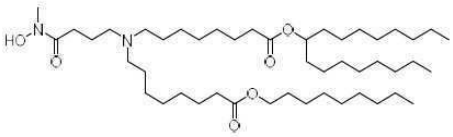


(화합물 225),

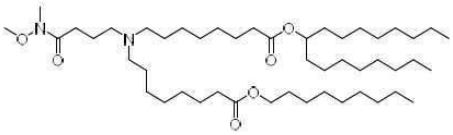


(화합물 226),

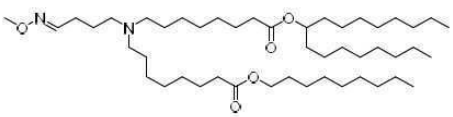
[1490]



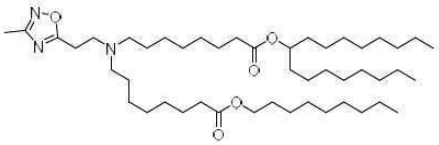
(화합물 227),



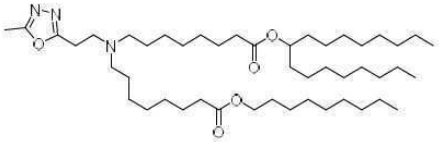
(화합물 228),



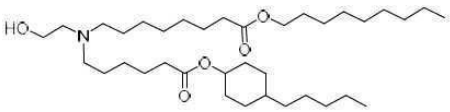
(화합물 229),



(화합물 230),



(화합물 231),



(화합물 232),

[1491]

[1492] 및 이들의 염 또는 입체이성질체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1493] 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 1-화합물 147, 또는 이의 염 또는 입체이성질체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1494] 본 명세서에 개시된 지질 화합물의 아민 모이어티는 특정 조건 하에서 양성자화될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 지질의 중심 아민 모이어티는 아미노 모이어티의 pKa보다 낮은 pH에서 전형적으로 양성자화(즉, 양으로 하전)되고, 그 pKa보다 높은 pH에서 실질적으로 하전되지 않는다. 이러한 지질은 이온화 가능한 아미노 지질이라 지칭될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이온화 가능한 지질은, 관련 기술 분야에서 "이온화 가능한 양이온성 지질"이라고도 지칭되는 이온화 가능한 아미노 지질이다.

[1495] 일부 실시형태에서, 이온화 가능한 아미노 지질, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 양은 지질 조성물에서 약 1 ㏖% 내지 99㏖% 범위이다.

[1496] 일 실시형태에서, 이온화 가능한 아미노 지질, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 양은 지질 조성물에서 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99㏖%이다.

[1497] 일 실시형태에서, 이온화 가능한 아미노 지질, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 양은 지질 조성물에서 약 30 ㏖% 내지 약 70㏖%, 약 35㏖% 내지 약 65㏖%, 약 40㏖% 내지 약 60㏖%, 및 약 45㏖% 내지 약 55㏖%이다.

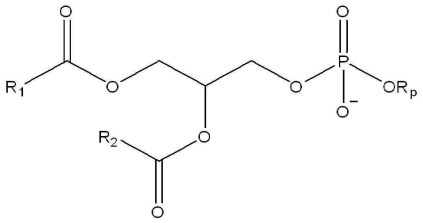
[1498] 구체적인 일 실시형태에서, 이온화 가능한 아미노 지질, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 양은 지질 조성물에서 약 50㏖%이다.

[1499] 이온화 가능한 아미노 지질, 예를 들어, 화학식 I의 화합물에 더하여, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 추가적인 구성성분, 예컨대, 인지질, 구조 지질, 4차 아민 화합물, PEG-지질, 및 이들의 임의의 조합물을 포함할 수 있다.

[1500] **지질 조성물 중의 추가적인 구성성분**

[1501] **A.인지질**

[1502] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 1종 이상의 인지질, 예를 들어, 1종 이상의 포화 또는 (폴리)불포화 인지질 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 일반적으로, 인지질은 인지질 모이어티 및 1종 이상의 지방산 모이어티를 포함한다. 예를 들어, 인지질은 하기 화학식 (VII)에 따른 지질일 수 있다:



[1503] (III)

[1504] 식 중, R_p는 인지질 모이어티를 나타내고, R_1 및 R_2는 동일하거나 상이할 수 있는 불포화되거나 불포화되지 않은 지방산 모이어티를 나타낸다.

[1505] 인지질 모이어티는 예를 들어, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 글리세롤, 포스파티딜 세린, 포스파티드산, 2-라이소포스파티딜 콜린, 및 스핑고마이엘린으로 이루어진 비제한적인 군으로부터 선택될 수 있다.

[1506] 지방산 모이어티는 예를 들어, 라우르산, 미리스트산, 미리스트올레산, 팔미트산, 팔미트올레산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 알파-리놀렌산, 에루스산, 파이탄산, 아라키드산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔오산, 베헨산, 도코사펜타엔오산, 및 도코사헥사엔오산으로 이루어진 비제한적인 군으로부터 선택될 수 있다.

[1507] 특정 인지질은 막에 대한 융합을 용이하게 할 수 있다. 예를 들어, 양이온성 인지질은 막의 1종 이상의 음으로 하전된 인지질(예를 들어, 세포 또는 세포내 막)과 상호작용할 수 있다. 막에 대한 인지질의 융합은 지질-함유 조성물(예를 들어, LNP)의 1종 이상의 요소(예를 들어, 치료제)가 막을 통과할 수 있게 하여, 예를 들어, 1종 이상의 요소가 표적 조직(예를 들어, 종양 조직)으로 전달되는 것을 허용한다.

[1508] 분지화, 산화, 고리화, 및 알카인을 포함한 치환 및 변형을 갖는 자연 종을 포함하는 비자연 인지질 종이 또한 고려된다. 예를 들어, 인지질은 1종 이상의 알카인(예를 들어, 하나 이상의 이중 결합이 삼중 결합으로 대체된 알켄일기)으로 작용화되거나 또는 이것에 가교결합될 수 있다. 적절한 반응 조건 하에서, 알카인기는 아자이드에 노출될 때 구리 촉매작용화된 고리화첨가 반응을 겪을 수 있다. 이러한 반응은 막 침투 또는 세포 인식을 용이하기 하기 위해서 나노입자 조성물의 지질 이중층을 작용화시키는 데 유용할 수 있거나 또는 나노입자 조성물을 유용한 구성성분, 예컨대, 표적화 또는 영상화 모이어티(예를 들어, 염료)에 접합시키는 데 유용할 수 있다.

[1509] 인지질은 글리세로인지질, 예컨대, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜 글리세롤, 및 포스파티드산을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 인지질은 또한 포스포스핑고리피드, 예컨대, 스핑고마이엘린을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 종양내 전달을 위한 약제학적 조성물은 1종 초과의 인지질을 포함할 수 있다. 1종 초과의 인지질이 사용되는 경우, 이러한 인지질은 동일한 인지질 부류(예를 들어, MSPC 및 DSPC) 또는 상이한 부류(예를 들어, MSPC 및 MSPE)에 속할 수 있다.

[1510] 인지질은 대칭 또는 비대칭 유형일 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "대칭 인지질"은 스핑고신 골격의 가변 지방산 모이어티 및 탄화수소 쇄가 대등한 수의 탄소 원자를 포함하는 스핑고지질 및 매칭 지방산 모이어티를 갖는 글리세로인지질을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "비대칭 인지질"은 라이소지질, 상이한 지방산 모이어티(예를 들어, 상이한 수의 탄소 원자 및/또는 불포화도(예를 들어, 이중 결합)를 갖는 지방산 모이어티)를 갖는 글리세로인지질, 및 스핑고신 골격의 가변 지방산 모이어티 및 탄화수소 쇄가 다른 수의 탄소 원자를 포함하는 스핑고지질(예를 들어, 가변 지방산 모이어티는 탄화수소 쇄보다 적어도 2개 더 많은 탄소 원자 또는 탄화수소 쇄보다 적어도 2개 더 적은 탄소 원자를 포함함)을 포함한다.

[1511] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 적어도 하나의 대칭 인지질을 포함한다. 대칭 인지질은 하기로 이루어진 비제한적인 군으로부터 선택될 수 있다:

[1512] 1,2-다이프로피온일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(03:0 PC),

[1513] 1,2-다이부타이릴-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(04:0 PC),

[1514] 1,2-다이펜탄오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(05:0 PC),

[1515] 1,2-다이헥산오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(06:0 PC),

[1516] 1,2-다이헵탄오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(07:0 PC),

[1517] 1,2-다이옥탄오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(08:0 PC),

[1518] 1,2-다이노난오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(09:0 PC),

[1519] 1,2-다이데칸오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(10:0 PC),

[1520] 1,2-다이운데칸오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(11:0 PC, DUPC),

[1521] 1,2-다이라우로일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(12:0 PC),

[1522] 1,2-다이트라이데칸오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(13:0 PC),

[1523] 1,2-다이미리스토일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(14:0 PC, DMPC),

[1524] 1,2-다이펜타데칸오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(15:0 PC),

[1525] 1,2-다이팔미토일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(16:0 PC, DPPC),

[1526] 1,2-다이파이탄오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(4ME 16:0 PC),

[1527] 1,2-다이헵타데칸오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(17:0 PC),

[1528] 1,2-다이스테아로일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:0 PC, DSPC),

[1529] 1,2-다이노나데칸오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(19:0 PC),

[1530] 1,2-다이아라키도일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(20:0 PC),

[1531] 1,2-다이헨아라키도일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(21:0 PC),

[1532] 1,2-다이베헨오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(22:0 PC),

[1533] 1,2-다이트라이코산오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(23:0 PC),

[1534] 1,2-다이리그노세로일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(24:0 PC),

[1535] 1,2-다이미리스트올레일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(14:1 (Δ9-시스) PC),

[1536] 1,2-다이미리스트엘라이도일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(14:1 (Δ9-트랜스) PC),

[1537] 1,2-다이팔미트올레일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(16:1 (Δ9-시스) PC),

[1538] 1,2-다이팔미트엘라이도일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(16:1 (Δ9-트랜스) PC),

[1539] 1,2-다이페트로셀레노일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:1 (Δ6-시스) PC),

[1540] 1,2-다이올레일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:1 (Δ9-시스) PC, DOPC),

[1541] 1,2-다이엘라이도일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18: 1(Δ9-트랜스) PC),

[1542] 1,2-다이리놀레오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:2 (시스) PC, DLPC),

[1543] 1,2-다이리놀렌오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:3 (시스) PC, DLnPC),

[1544] 1,2-다이에이코센오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(20:1 (시스) PC),

[1545] 1,2-다이아라키돈오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(20:4 (시스) PC, DAPC),

[1546] 1,2-다이에루코일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(22:1 (시스) PC),

[1547] 1,2-다이도코사헥사엔오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(22:6 (시스) PC, DHAPC),

[1548] 1,2-다이너본오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(24:1 (시스) PC),

[1549] 1,2-다이헥산오일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(06:0 PE),

[1550] 1,2-다이옥탄오일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(08:0 PE),

[1551] 1,2-다이데칸오일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(10:0 PE),

[1552] 1,2-다이라우로일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(12:0 PE),

[1553] 1,2-다이미리스토일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(14:0 PE),

[1554] 1,2-다이펜타데칸오일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(15:0 PE),

[1555] 1,2-다이팔미토일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(16:0 PE),

[1556] 1,2-다이파이탄오일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(4ME 16:0 PE),

[1557] 1,2-다이헵타데칸오일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(17:0 PE),

[1558] 1,2-다이스테아로일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(18:0 PE, DSPE),

[1559] 1,2-다이팔미트올레일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(16:1 PE),

[1560] 1,2-다이올레일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(18:1 (Δ9-시스) PE, DOPE),

[1561] 1,2-다이엘라이도일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(18:1 (Δ9-트랜스) PE),

[1562] 1,2-다이리놀레오일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(18:2 PE, DLPE),

[1563] 1,2-다이리놀렌오일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(18:3 PE, DLnPE),

[1564] 1,2-다이아라키돈오일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(20:4 PE, DAPE),

[1565] 1,2-다이도코사헥사엔오일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(22:6 PE, DHAPE),

[1566] 1,2-다이-O-옥타데센일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:0 다이에터 PC),

[1567] 1,2-다이올레일-*sn*-글리세로-3-포스포-rac-(1-글리세롤) 소듐 염(DOPG), 및

[1568] 이들의 임의의 조합물.

[1569] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 DLPC, DMPC, DOPC, DPPC, DSPC, DUPC, 18:0 다이에터 PC, DLnPC,DAPC, DHAPC, DOPE, 4ME 16:0 PE, DSPE, DLPE,DLnPE,DAPE, DHAPE, DOPG, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 비제한적인 군으로부터 선택된 적어도 하나의 대칭 인지질을 포함한다.

[1570] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 적어도 1종의 비대칭 인지질을 포함한다. 비대칭 인지질은 하기로 이루어진 비제한적인 군으로부터 선택될 수 있다:

[1571] 1-미리스토일-2-팔미토일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(14:0-16:0 PC, MPPC),

[1572] 1-미리스토일-2-스테아로일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(14:0-18:0 PC, MSPC),

[1573] 1-팔미토일-2-아세틸-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(16:0-02:0 PC),

[1574] 1-팔미토일-2-미리스토일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(16:0-14:0 PC, PMPC),

[1575] 1-팔미토일-2-스테아로일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(16:0-18:0 PC, PSPC),

[1576] 1-팔미토일-2-올레일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(16:0-18:1 PC, POPC),

[1577] 1-팔미토일-2-리놀레오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(16:0-18:2 PC, PLPC),

[1578] 1-팔미토일-2-아라키돈오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(16:0-20:4 PC),

[1579] 1-팔미토일-2-도코사헥사엔오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(14:0-22:6 PC),

[1580] 1-스테아로일-2-미리스토일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:0-14:0 PC, SMPC),

[1581] 1-스테아로일-2-팔미토일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:0-16:0 PC, SPPC),

[1582] 1-스테아로일-2-올레일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:0-18:1 PC, SOPC),

[1583] 1-스테아로일-2-리놀레오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:0-18:2 PC),

[1584] 1-스테아로일-2-아라키돈오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:0-20:4 PC),

[1585] 1-스테아로일-2-도코사헥사엔오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:0-22:6 PC),

[1586] 1-올레일-2-미리스토일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:1-14:0 PC, OMPC),

[1587] 1-올레일-2-팔미토일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:1-16:0 PC, OPPC),

[1588] 1-올레일-2-스테아로일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:1-18:0 PC, OSPC),

[1589] 1-팔미토일-2-올레일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(16:0-18:1 PE, POPE),

[1590] 1-팔미토일-2-리놀레오일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(16:0-18:2 PE),

[1591] 1-팔미토일-2-아라키돈오일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(16:0-20:4 PE),

[1592] 1-팔미토일-2-도코사헥사엔오일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(16:0-22:6 PE),

[1593] 1-스테아로일-2-올레일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(18:0-18:1 PE),

[1594] 1-스테아로일-2-리놀레오일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(18:0-18:2 PE),

[1595] 1-스테아로일-2-아라키돈오일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(18:0-20:4 PE),

[1596] 1-스테아로일-2-도코사헥사엔오일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(18:0-22:6 PE),

[1597] 1-올레일-2-콜레스테릴헤미석신오일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(OChemsPC), 및

[1598] 이들의 임의의 조합물.

[1599] 지질 조성물에 유용한 비대칭 지질은 또한 라이소지질일 수 있다. 라이소지질은 하기로 이루어진 비제한적인 군으로부터 선택될 수 있다:

[1600] 1-헥산오일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(06:0 Lyso PC),

[1601] 1-헵탄오일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(07:0 Lyso PC),

[1602] 1-옥탄오일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(08:0 Lyso PC),

[1603] 1-노난오일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(09:0 Lyso PC),

[1604] 1-데칸오일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(10:0 Lyso PC),

[1605] 1-운데칸오일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(11:0 Lyso PC),

[1606] 1-라우로일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(12:0 Lyso PC),

[1607] 1-트라이데칸오일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(13:0 Lyso PC),

[1608] 1-미리스토일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(14:0 Lyso PC),

[1609] 1-펜타데칸오일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(15:0 Lyso PC),

[1610] 1-팔미토일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(16:0 Lyso PC),

[1611] 1-헵타데칸오일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(17:0 Lyso PC),

[1612] 1-스테아로일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:0 Lyso PC),

[1613] 1-올레일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(18:1 Lyso PC),

[1614] 1-노나데칸오일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(19:0 Lyso PC),

[1615] 1-아라키도일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(20:0 Lyso PC),

[1616] 1-베헨오일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(22:0 Lyso PC),

[1617] 1-리그노세로일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(24:0 Lyso PC),

[1618] 1-헥사코산오일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(26:0 Lyso PC),

[1619] 1-미리스토일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(14:0 Lyso PE),

[1620] 1-팔미토일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(16:0 Lyso PE),

[1621] 1-스테아로일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(18:0 Lyso PE),

[1622] 1-올레일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(18:1 Lyso PE),

[1623] 1-헥사데실-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(C16 Lyso PC), 및

[1624] 이들의 임의의 조합물.

[1625] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 MPPC, MSPC, PMPC, PSPC, SMPC, SPPC, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 비대칭 인지질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 비대칭 인지질은 1-미리스토일-2-스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(MSPC)이다.

[1626] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 지질 조성물은 1종 이상의 대칭 인지질, 1종 이상의 비대칭 인지질, 또는 이들의 조합물을 함유할 수 있다. 다수의 인지질이 존재하는 경우, 이것은 동일몰비 또는 비동일몰비로 존재할 수 있다.

[1627] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 지질 조성물에서 약 1㏖% 내지 약 20㏖%, 약 5㏖%내지 약 20㏖%, 약 10㏖% 내지 약 20㏖%, 약 15㏖% 내지 약 20㏖%, 약 1㏖% 내지 약 15㏖%, 약 5㏖% 내지 약 15㏖%, 약 10㏖% 내지 약 15㏖%, 약 5㏖% 내지 약 10㏖% 범위인 인지질(예를 들어, MSPC)의 총량을 포함한다. 일 실시형태에서, 인지질의 챠은 지질 조성물에서 약 8㏖% 내지 약 15㏖%이다. 일 실시형태에서, 인지질(예를 들어, MSPC)의 양은 지질 조성물에서 약 10㏖%이다.

[1628] 일부 양상에서, 특정 인지질(예를 들어, MSPC)의 양은 지질 조성물에서 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20㏖%이다.

[1629] **B.4차 아민 화합물**

[1630] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 1종 이상의 4차 아민 화합물(예를 들어, DOTAP)을 포함할 수 있다. 용어 "4차 아민 화합물"은 하나 이상의 4차 아민기(예를 들어, 트라이알킬아미노기)를 갖고 양전하를 영구적으로 보유하고, 염의 형태로 존재하는 그러한 화합물을 포함하도록 사용된다. 예를 들어, 하나 이상의 4차 아민기가 지질 또는 중합체(예를 들어, PEG) 중에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 4차 아민 화합물은 (1) 4차 아민기 및 (2) (i) 탄화수소 쇄, 선형 또는 분지형, 및 포화 또는 불포화, 및 (ii) 4차 아민기와 탄화수소 쇄 사이에 임의로 에터, 에스터, 카보닐, 또는 케탈 링키지를 포함하는 적어도 하나의 소수성 테일을 포함한다. 일부 실시형태에서, 4차 아민기는 트라이메틸암모늄기일 수 있다. 일부 실시형태에서, 4차 아민 화합물은 2개의 동일한 탄화수소 쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 4차 아민 화합물은 2개의 상이한 탄화수소 쇄를 포함한다.

[1631] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 적어도 1종의 4차 아민 화합물을 포함한다. 4차 아민 화합물은 하기로 이루어진 비제한적인 군으로부터 선택될 수 있다:

[1632] 1,2-다이올레일-3-트라이메틸암모늄-프로판(DOTAP),

[1633] N-[1-(2,3-다이올레일옥시)프로필]-N,N,N-트라이메틸암모늄 클로라이드(DOTMA),

[1634] 1-[2-(올레일옥시)에틸]-2-올레일-3-(2-하이드록시에틸)이미다졸리늄 클로라이드(DOTIM),

[1635] 2,3-다이올레일옥시-N-[2(스퍼민카복스아미도)에틸]-N,N-다이메틸-1-프로판아미늄 트라이플루오로아세테이트(DOSPA),

[1636] N,N-다이스테아릴-N,N-다이메틸암모늄 브로마이드(DDAB),

[1637] N-(1,2-다이미리스틸옥시프로프-3-일)-N,N-다이메틸-N-하이드록시에틸 암모늄 브로마이드(DMRIE),

[1638] N-(1,2-다이올레일옥시프로프-3-일)-N,N-다이메틸-N-하이드록시에틸 암모늄 브로마이드(DORIE),

[1639] N,N-다이올레일-N,N-다이메틸암모늄 클로라이드(DODAC),

[1640] 1,2-다이라우로일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DLePC),

[1641] 1,2-다이스테아로일-3-트라이메틸암모늄-프로판(DSTAP),

[1642] 1,2-다이팔미토일-3-트라이메틸암모늄-프로판(DPTAP),

[1643] 1,2-다이리놀레오일-3-트라이메틸암모늄-프로판(DLTAP),

[1644] 1,2-다이미리스토일-3-트라이메틸암모늄-프로판(DMTAP)

[1645] 1,2-다이스테아로일 -sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DSePC)

[1646] 1,2-다이팔미토일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DPePC),

[1647] 1,2-다이미리스토일 -sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DMePC),

[1648] 1,2-다이올레일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOePC),

[1649] 1,2-다이-(9Z-테트라데센오일)-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(14:1 EPC),

[1650] 1-팔미토일-2-올레일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(16:0-18:1 EPC),

[1651] 및 이들의 임의의 조합물.

[1652] 일 실시형태에서, 4차 아민 화합물은 1,2-다이올레일-3-트라이메틸암모늄-프로판(DOTAP)이다.

[1653] 4차 아민 화합물은 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 예컨대, 미국 특허 출원 공개 제US2013/0245107호 및 제US2014/0363493호, 미국 특허 제8,158,601호, 국제 공개 제WO2015/123264호, 제WO2015/148247호(이들은 이들의 전문이 참고로 본 명세서에 포함됨)에 기술된 것이다.

[1654] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 지질 조성물 중의 4차 아민 화합물(예를 들어, DOTAP)의 양은 약 0.01㏖% 내지 약 20㏖% 범위이다.

[1655] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 지질 조성물 중의 4차 아민 화합물(예를 들어, DOTAP)의 양은 약 0.5㏖% 내지 약 20㏖%, 약 0.5㏖% 내지 약 15㏖%, 약 0.5㏖% 내지 약 10㏖%, 약 1㏖% 내지 약 20㏖%, 약 1㏖% 내지 약 15㏖%, 약 1㏖% 내지 약 10㏖%, 약 2㏖% 내지 약 20㏖%, 약 2㏖% 내지 약 15㏖%, 약 2㏖% 내지 약 10㏖%, 약 3㏖% 내지 약 20㏖%, 약 3㏖% 내지 약 15㏖%, 약 3㏖% 내지 약 10㏖%, 약 4㏖% 내지 약 20㏖%, 약 4㏖% 내지 약 15㏖%, 약 4㏖% 내지 약 10㏖%, 약 5㏖% 내지 약 20㏖%, 약 5㏖% 내지 약 15㏖%, 약 5㏖% 내지 약 10㏖%, 약 6㏖% 내지 약 20㏖%, 약 6㏖% 내지 약 15㏖%, 약 6㏖% 내지 약 10㏖%, 약 7㏖% 내지 약 20 ㏖%, 약 7㏖% 내지 약 15㏖%, 약 7㏖% 내지 약 10㏖%, 약 8㏖% 내지 약 20㏖%, 약 8㏖% 내지 약 15㏖%, 약 8㏖% 내지 약 10㏖%, 약 9㏖% 내지 약 20㏖%, 약 9㏖% 내지 약 15㏖%, 약 9㏖% 내지 약 10㏖% 범위이다.

[1656] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 지질 조성물 중의 4차 아민 화합물(예를 들어, DOTAP)의 양은 약 5㏖% 내지 약 10㏖% 범위이다.

[1657] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 지질 조성물 중의 4차 아민 화합물(예를 들어, DOTAP)의 양은 약 5㏖%이다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 지질 조성물 중의 4차 아민 화합물(예를 들어, DOTAP)의 양은 약 10%이다.

[1658] 일부 실시형태에서, 4차 아민 화합물(예를 들어, DOTAP)의 양은 본 명세서에 개시된 지질 조성물에서 어도 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5 또는 20㏖%이다

[1659] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 화학식 (I)의 화합물을 포함한다. 일 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48) 대 4차 아민 화합물(예를 들어, DOTA)의 몰비는 100:1 내지 약 2.5:1이다. 일 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48) 대 4차 아민 화합물(예를 들어, DOTAP)의 몰비는 약 90:1, 약 80:1, 약 70:1, 약 60:1, 약 50:1, 약 40:1, 약 30:1, 약 20:1, 약 15:1, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 또는 약 2.5:1이다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 지질 조성물 중의 식 (I)의 화합물(예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48) 대 4차 아민 화합물(예를 들어, DOTAP)의 몰비는 약 10:1이다.

[1660] 일부 양상에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 4차 아민 화합물을 포함하지 않는다. 일부 양상에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 DOTAP를 포함하지 않는다

[1661] **C.구조 지질**

[1662] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 1종 이상의 구조 지질을 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "구조 지질"은 스테롤 및 또한 스테롤 모이어티를 함유하는 지질을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 구조 지질은 콜레스테롤, 페코스테롤, 시토스테롤, 에르고스테롤, 캄페스테롤, 스티그마스테롤, 브라시카스테롤, 토마티딘, 토마틴, 우르솔산, 알파-토코페롤 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 구조 지질은 콜레스테롤이다.

[1663] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물 중의 구조 지질(예를 들어, 스테롤, 예컨대, 콜레스테롤)의 양은 약 20㏖% 내지 약 60㏖%, 약 25㏖% 내지 약 55㏖%, 약 30㏖% 내지 약 50㏖%, 또는 약 35㏖% 내지 약 45㏖% 범위이다.

[1664] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 지질 조성물 중의 구조 지질(예를 들어, 스테롤, 예컨대, 콜레스테롤)의 양은 약 25㏖% 내지 약 30㏖%, 약 30㏖% 내지 약 35㏖%, 또는 약 35㏖% 내지 약 40㏖% 범위이다.

[1665] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 지질 조성물 중의 구조 지질(예를 들어, 스테롤, 예컨대, 콜레스테롤)의 양은 약 23.5㏖%, 약 28.5㏖%, 약 33.5㏖%, 또는 약 38.5㏖%이다.

[1666] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 지질 조성물 중의 구조 지질(예를 들어, 스테롤, 예컨대, 콜레스테롤)의 양은 적어도 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 또는 60㏖%이다.

[1667] 일부 양상에서, 개시된 종양내 전달을 위한 약제학적 조성물의 지질 조성물 구성성분은 콜레스테롤을 포함하지 않는다.

[1668] **D.폴리에틸렌 글리콜(PEG)-지질**

[1669] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 1종 이상의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 지질을 포함할 수 있다.

[1670] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "PEG-지질"은 폴리에틸렌 글리콜(PEG)-변형 지질을 지칭한다. PEG-지질의 비제한적인 예는 PEG-변형된 포스파티딜에탄올아민 및 포스파티드산, PEG-세라마이드 접합체(예를 들어, PEG-CerC14 또는 PEG-CerC20), PEG-변형된 다이알킬아민 및 PEG-변형된 1,2-다이아실옥시프로판-3-아민을 포함한다. 이러한 지질은 또한 페길화된 지질이라고 지칭된다. 예를 들어, PEG 지질은 PEG-c-DOMG, PEG-DMG, PEG-DLPE, PEG-DMPE, PEG-DPPC, 또는 PEG-DSPE 지질일 수 있다.

[1671] 일부 실시형태에서, PEG-지질은 1,2-다이미리스토일-sn-글리세롤 메톡시폴리에틸렌 글리콜(PEG-DMG), 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[아미노(폴리에틸렌 글리콜)](PEG-DSPE), PEG-다이스테릴 글리세롤(PEG-DSG), PEG-다이팔메트올레일, PEG-다이올레일, PEG-다이스테아릴, PEG-다이아실글리크아마이드(PEG-DAG), PEG-다이팔미토일 포스파티딜에탄올아민(PEG-DPPE), 또는 PEG-1,2-다이미리스틸옥슬프로필-3-아민(PEG-c-DMA)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[1672] 일 실시형태에서, PEG-지질은 PEG-변형된 포스파티딜에탄올아민, PEG-변형된 포스파티드산, PEG-변형된 세라마이드, PEG-변형된 다이알킬아민, PEG-변형된 다이아실글리세롤, PEG-변형된 다이알킬글리세롤, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1673] 일부 실시형태에서, PEG-지질의 지질 모이어티는 약 C_{14} 내지 약 C_{22}, 바람직하게는 약 C_{14} 내지 약 C_{16}의 길이를 갖는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, PEG 모이어티, 예를 들어 mPEG-NH_2는 약 1000, 2000, 5000, 10,000, 15,000 또는 20,000달톤의 크기를 갖는다. 일 실시형태에서, PEG-지질은 PEG_{2k}-DMG이다.

[1674] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 지질 나노입자는 비확산성 PEG인 PEG 지질을 포함한다. 비확산성 PEG의 비제한적인 예는 PEG-DSG 및 PEG-DSPE를 포함한다.

[1675] PEG-지질은 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 예컨대, 미국 특허 제8158601호 및 국제 공개 제WO2015/130584호(이들은 이들의 전문이 참고로 본 명세서에 포함됨)에 기술된 것이다.

[1676] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물 중의 PEG-지질의 양은 약 0.1mol% 내지 약 5mol%, 약 0.5mol% 내지 약 5mol%, 약 1mol% 내지 약 5mol%, 약 1.5mol% 내지 약 5mol%, 약 2mol% 내지 약 5mol%mol%, 약 0.1mol% 내지 약 4mol%, 약 0.5mol% 내지 약 4mol%, 약 1mol% 내지 약 4mol%, 약 1.5mol% 내지 약 4mol%, 약 2mol% 내지 약 4mol%, 약 0.1mol% 내지 약 3mol%, 약 0.5mol% 내지 약 3mol%, 약 1mol% 내지 약 3mol%, 약 1.5mol% 내지 약 3mol%, 약 2mol% 내지 약 3mol%, 약 0.1mol% 내지 약 2mol%, 약 0.5mol% 내지 약 2mol%, 약 1mol% 내지 약 2mol%, 약 1.5mol% 내지 약 2mol%, 약 0.1mol% 내지 약 1.5mol%, 약 0.5mol% 내지 약 1.5mol%, 또는 약 1mol% 내지 약 1.5mol% 범위이다.

[1677] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 지질 조성물 중의 PEG-지질의 양은 약 1.5mol%이다.

[1678] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 지질 조성물 중의 PEG-지질의 양은 적어도 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 또는 5mol%이다.

[1679] 일부 양상에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 PEG-지질을 포함하지 않는다.

[1680] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 지질 조성물은 이온화 가능한 아미노 지질, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 및 비대칭 인지질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 지질 조성물은 화합물 18 및 MSPC를 포함한다.

[1681] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 지질 조성물은 이온화 가능한 아미노 지질, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 및 4차 아민 화합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 지질 조성물은 화합물 18 및 DOTAP를 포함한다.

[1682] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 지질 조성물은 이온화 가능한 아미노 지질, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 비대칭 인지질, 및 4차 아민 화합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 지질 조성물은 화합물 18, MSPC 및 DOTAP를 포함한다.

[1683] 일 실시형태에서, 지질 조성물은 약 50mol%의 화학식 (I)의 화합물(예를 들어 화합물 18, 25, 26 또는 48), 약 10mol%의 DSPC 또는 MSPC, 약 33.5mol%의 콜레스테롤, 약 1.5mol%의 PEG-DMG, 및 약 5mol%의 DOTAP를 포함한다. 일 실시형태에서, 지질 조성물은 약 50mol%의 화학식 (I)의 화합물(예를 들어 화합물 18, 25, 26 또는 48), 약 10mol%의 DSPC 또는 MSPC, 약 28.5mol%의 콜레스테롤, 약 1.5mol%의 PEG-DMG, 및 약 10mol%의 DOTAP를 포함한다.

[1684] 지질 나노입자의 구성성분은 목적하는 결과를 기반으로 폴리뉴클레오타이드의 최적의 전달을 위해서 조정될 수 있다. 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 40 내지 60mol%의 이온화 가능한 아미노 지질(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물), 8 내지 16mol%의 인지질, 30 내지 45mol%의 콜레스테롤, 1 내지 5mol%의 PEG 지질, 및 임의로 1 내지 15mol%의 4차 아민 화합물을 포함할 수 있다.

[1685] 일부 실시형태에서, 지질 나노입자는 45 내지 65mol%의 이온화 가능한 아미노 지질(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물), 5 내지 10mol%의 인지질, 25 내지 40mol%의 콜레스테롤, 0.5 내지 5mol%의 PEG 지질, 및 임의로 1 내지 15 mol%의 4차 아민 화합물을 포함할 수 있다.

[1686] 핵산 지질 입자의 비제한적인 예는 미국 특허 공개 제20140121263(이의 전문이 본 명세서에 참고로 포함됨)에 개시되어 있다.

[1687] **E.다른 이온화 가능한 아미노 지질**

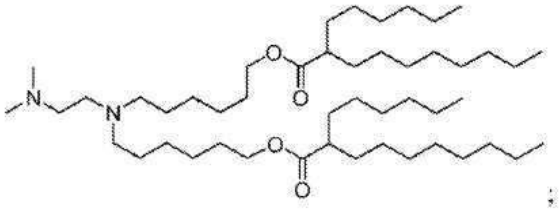
[1688] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 화학식 (I)에 따른 지질에 더하어 1종 이상의 이온화 가능한 아미노 지질을 포함할 수 있다.

[1689] 이온화 가능한 지질은 3-(다이도데실아미노)-N1,N1,4-트라이도데실-1-피페라진에탄아민(KL10), N1-[2-(다이도데실아미노)에틸]-N1,N4,N4-트라이도데실-1,4-피페라진다이에탄아민(KL22), 14,25-다이트라이데실-15,18,21,24-테트라아자-옥타트라이아콘탄(KL25), 1,2-다이리놀레일옥시-N,N-다이메틸아미노프로판(DLin-DMA), 2,2-다이리놀레일-4-다이메틸아미노메틸-[1,3]-다이옥솔란(DLin-K-DMA), 헵타트라이아콘탄-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(다이메틸아미노)부탄오에이트(DLin-MC3-DMA), 2,2-다이리놀레일-4-(2-다이메틸아미노에틸)-[1,3]-다이옥솔란(DLin-KC2-DMA), 1,2-다이올레일옥시-N,N-다이메틸아미노프로판(DODMA), (13Z,16Z)-N,N-다이메틸-3-노닐도코사-13-16-다이엔-1-아민(L608), 2-({8-[(3β)-콜레스트-5-엔-3-일옥시]옥틸}옥시)-N,N-다이메틸-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일옥시]프로판-1-아민(옥틸-CLinDMA),
(2R)-2-({8-[(3β)-콜레스트-5-엔-3-일옥시]옥틸}옥시)-N,N-다이메틸-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일옥시]프로판-1-아민(옥틸-CLinDMA (2R)), 및 (2S)-2-({8-[(3β)-콜레스트-5-엔-3-일옥시]옥틸}옥시)-N,N-다이

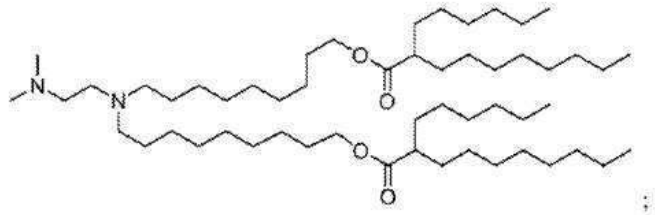
메틸-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일옥시]프로판-1-아민(옥틸-CLinDMA (2S))으로 이루어진 비제한적인 군으로부터 선택될 수 있다. 이들에 더하여, 이온화 가능한 아미노 지질은 또한 환식 아민기를 포함하는 지질일 수 있다.

[1690] 이온화 가능한 지질은 또한 국제 공개 제WO2015/199952호(또한 미국 특허 제US20150376115 참고)(이들의 전문이 참고로 포함됨)에 개시된 화합물일 수 있다. 예를 들어, 이온화 가능한 아미노 지질은 하기 화합물 및 이들의 임의의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다:

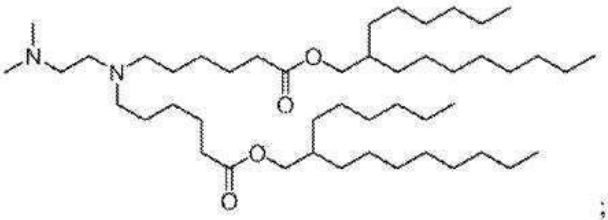
[1691]



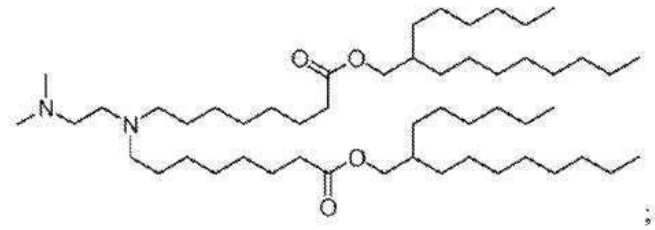
;



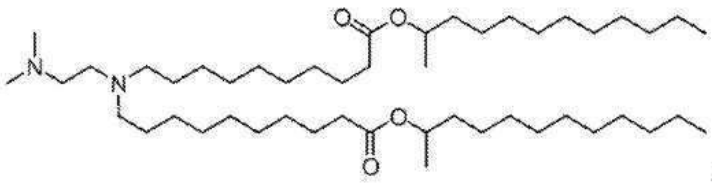
;



;

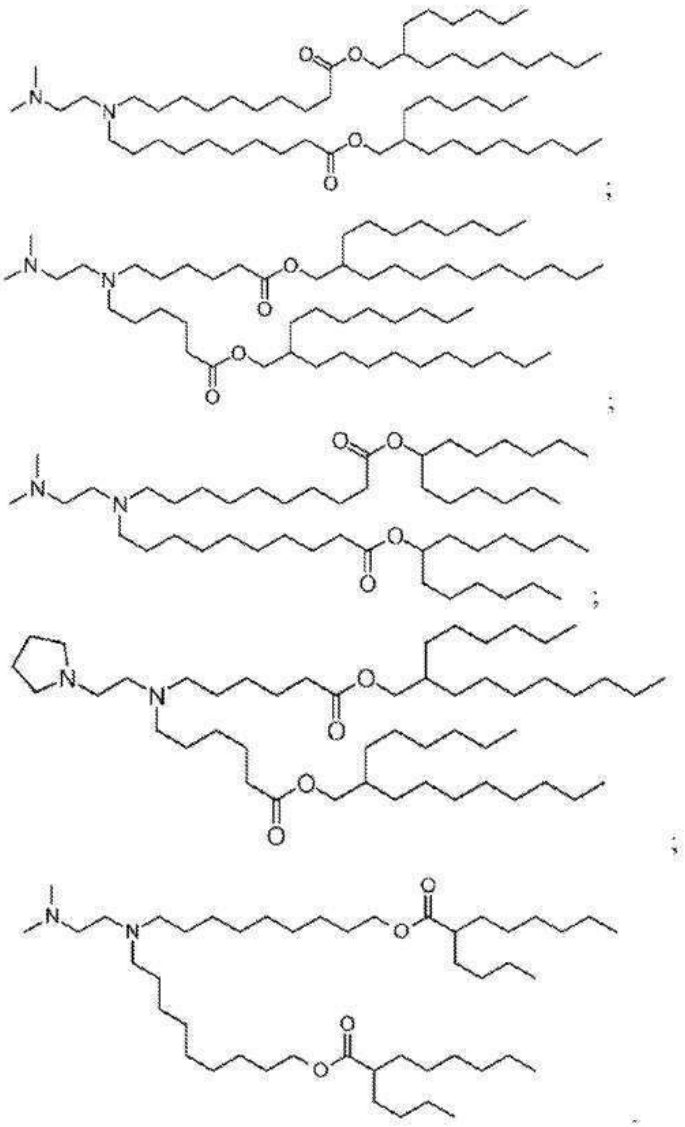


;



;

[1692]



[1693]

[1694] F. 다른 지질 조성물 구성성분

[1695] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 지질 조성물은 상기에 기술된 것에 더하여 1종 이상의 구성성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 지질 조성물은 1종 이상의 침투성 인핸서 분자, 탄수화물, 중합체, 표면 변경제(예를 들어, 계면활성제), 또는 다른 구성성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 침투성 인핸서 분자는 미국 특허 출원 공개 제2005/0222064호에 기술된 분자일 수 있다. 탄수화물은 단당류(예를 들어, 글루코스) 및 다당류(예를 들어, 글리코겐 및 이의 유도체 및 유사체)을 포함할 수 있다. 지질 조성물은 완충액, 예컨대, 비제한적으로, 시트레이트 또는 포스페이트(pH 7에서), 염 및/또는 당을 포함할 수 있다. 염 및/또는 당은 등장성을 위해서 본 명세서에 기술된 제형 중에 포함될 수 있다.

[1696] 중합체를 포함시키고/거나 사용하여 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물(예를 들어, 지질 나노입자 형태의 약제학적 조성물)을 캡슐화시키거나 부분적으로 캡슐화시킬 수 있다. 중합체는 생분해성 및/또는 생체적합성일 수 있다. 중합체는 폴리아민, 폴리에터, 폴리아마이드, 폴리에스터, 폴리카바메이트, 폴리우레아, 폴리카보네이트, 폴리스타이렌, 폴리이미드, 폴리설폰, 폴리우레탄, 폴리아세틸렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌이민, 폴리아이소사이아네이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메트아크릴레이트, 폴리아크릴로나이트릴, 및폴리아릴레이트로부터 선택될 수 있지만 이들로 제한되지 않는다.

[1697] 지질 조성물과 폴리뉴클레오타이드 간의 비는 약 10:1 내지 약 60:1(wt/wt) 범위이다.

[1698] 일부 실시형태에서, 지질 조성물과 폴리뉴클레오타이드 간의 비는 약 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1, 36:1, 37:1, 38:1, 39:1, 40:1, 41:1, 42:1, 43:1, 44:1, 45:1, 46:1, 47:1, 48:1, 49:1,

50:1, 51:1, 52:1, 53:1, 54:1, 55:1, 56:1, 57:1, 58:1, 59:1 또는 60:1(wt/wt)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 지질 조성물 대 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드의 wt/wt비는 약 20:1 또는 약 15:1이다.

[1699] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 1종 초과의 폴리펩타이드, 예를 들어, 2종, 3종 또는 그 초과의 폴리펩타이드를 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 2종, 3종 또는 그 초과의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)를 함유할 수 있다.

[1700] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 지질 나노입자는 5:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1, 40:1, 45:1, 50:1, 55:1, 60:1 또는 70:1, 또는 이들 비의 범위 또는 임의의 것, 예컨대, 비제한적으로, 5:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 15:1, 약 5:1 내지 약 20:1, 약 5:1 내지 약 25:1, 약 5:1 내지 약 30:1, 약 5:1 내지 약 35:1, 약 5:1 내지 약 40:1, 약 5:1 내지 약 45:1, 약 5:1 내지 약 50:1, 약 5:1 내지 약 55:1, 약 5:1 내지 약 60:1, 약 5:1 내지 약 70:1, 약 10:1 내지 약 15:1, 약 10:1 내지 약 20:1, 약 10:1 내지 약 25:1, 약 10:1 내지 약 30:1, 약 10:1 내지 약 35:1, 약 10:1 내지 약 40:1, 약 10:1 내지 약 45:1, 약 10:1 내지 약 50:1, 약 10:1 내지 약 55:1, 약 10:1 내지 약 60:1, 약 10:1 내지 약 70:1, 약 15:1 내지 약 20:1, 약 15:1 내지 약 25:1,약 15:1 내지 약 30:1, 약 15:1 내지 약 35:1, 약 15:1 내지 약 40:1, 약 15:1 내지 약 45:1, 약 15:1 내지 약 50:1, 약 15:1 내지 약 55:1, 약 15:1 내지 약 60:1 또는 약 15:1 내지 약 70:1의 지질:폴리뉴클레오타이드 중량비로 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)를 포함할 수 있다.

[1701] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 지질 나노입자는 대략 0.1mg/mℓ 내지 2mg/mℓ, 예컨대, 비제한적으로, 0.1 mg/mℓ, 0.2mg/mℓ, 0.3mg/mℓ, 0.4mg/mℓ, 0.5mg/mℓ, 0.6mg/mℓ, 0.7mg/mℓ, 0.8mg/mℓ, 0.9mg/mℓ, 1.0mg/mℓ, 1.1mg/mℓ, 1.2mg/mℓ, 1.3mg/mℓ, 1.4mg/mℓ, 1.5mg/mℓ, 1.6mg/mℓ, 1.7mg/mℓ, 1.8mg/mℓ, 1.9mg/mℓ, 2.0mg/mℓ 또는 2.0mg/mℓ 초과의 농도로 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

[1702] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 폴리뉴클레오타이드 및 지질 나노입자를 포함하는 제형은 0.15mg/mℓ 내지 2mg/mℓ의 본 명세서에 기술된 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA)를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제형은 10mM의 시트레이트 완충액을 추가로 포함할 수 있고, 제형은 최대 10%w/w의 수크로스(예를 들어, 적어도 1%w/w, 적어도 2%w/w/, 적어도 3%w/w, 적어도 4%w/w, 적어도 5%w/w, 적어도 6%w/w, 적어도 7%w/w, 적어도 8%w/w, 적어도 9%w/w 또는 10%w/w)를 추가로 포함할 수 있다.

[1703] **나노입자 조성물**

[1704] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 지질 나노입자(LNP)로서 제형화된다. 따라서, 본 개시내용은 (i) 전달제, 예컨대, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 지질 조성물, 및 (ii) IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하는 나노입자 조성물을 또한 제공한다. 이러한 나노입자 조성물에서, 본 명세서에 개시된 지질 조성물은 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물을 캡슐화시킬 수 있다.

[1705] 특정 일 실시형태에서, (i) IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 개별적으로(즉, 나노입자의 2개의 집단으로) 캡슐화된다. 또 다른 특정 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 개별적으로(즉, 나노입자의 3개의 집단으로) 캡슐화된다. 특정 일 실시형태에서, (i) IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 및 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, (ii) IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 (iii) IL-23 폴리펩타이드를 암호

화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 함께(즉, 나노입자의 단일 집단으로) 캡슐화된다. 또 다른 실시형태에서 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 함께(즉, 나노입자의 단일 집단으로) 캡슐화된다.

[1706] 나노입자 조성물은 전형적으로 마이크로미터 단위 또는 더 작은 크기이고, 지질 이중층을 포함할 수 있다. 나노입자 조성물은 지질 나노입자(LNP), 리포솜(예를 들어, 지질 소수포), 및 리포플렉스를 포함한다. 예를 들어, 나노입자 조성물은 500㎚ 이하의 직경을 갖는 지질 이중층을 갖는 리포솜일 수 있다.

[1707] 나노입자 조성물은, 예를 들어, 지질 나노입자(LNP), 리포솜, 및 리포플렉스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 나노입자 조성물은 하나 이상의 지질 이중층을 포함하는 소수포이다. 특정 실시형태에서, 나노입자 조성물은 수성 구획에 의해서 분리된 2개 이상의 동심 이중층을 포함한다. 지질 이중층은 서로 작용화 및/또는 가교될 수 있다. 지질 이중층은 1종 이상의 리간드, 단백질, 또는 채널을 포함할 수 있다.

[1708] 본 개시내용의 나노입자 조성물은 화학식 (I)에 따른 적어도 1종의 화합물을 포함한다. 예를 들어, 나노입자 조성물은 화합물 1 내지 147 중 1종 이상, 또는 화합물 1 내지 232 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 나노입자 조성물은 또한 다양한 다른 구성성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 나노입자 조성물은 화학식 (I), (II), 또는 (IIa) 내지 (IId)에 따른 지질, 예컨대, (i) 적어도 1종의 인지질, (ii) 적어도 1종의 4차 아민 화합물, (iii) 적어도 하나의 구조 지질, (iv) 적어도 1종의 PEG-지질, 또는 (v) 이들의 임의의 조합물에 더하여 1종 이상의 다른 지질을 포함할 수 있다.

[1709] 일부 실시형태에서, 나노입자 조성물은 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 나노입자 조성물은 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48) 및 인지질(예를 들어, DSPC 또는 MSPC)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 나노입자 조성물은 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48), 인지질(예를 들어, DSPC 또는 MSPC), 및 4차 아민 화합물(예를 들어, DOTAP)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 나노입자 조성물은 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48) 및 4차 아민 화합물(예를 들어, DOTAP)을 포함한다.

[1710] 일부 실시형태에서, 나노입자 조성물은 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48)로 이루어지거나 본질적으로 이루어진 지질 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 나노입자 조성물은 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48) 및 인지질(예를 들어, DSPC 또는 MSPC)로 이루어지거나 본질적으로 이루어진 지질 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 나노입자 조성물은 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48), 인지질(예를 들어, DSPC 또는 MSPC), 및 4차 아민 화합물(예를 들어, DOTAP)로 이루어지거나 본질적으로 이루어진 지질 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 나노입자 조성물은 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48), 및 4차 아민 화합물(예를 들어, DOTAP)로 이루어지거나 본질적으로 이루어진 지질 조성물을 포함한다.

[1711] 일 실시형태에서, 나노입자 조성물은 (1) 약 50몰%의 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48); 약 10몰%의 DSPC 또는 MSPC; 약 33.5몰%의 콜레스테롤; 약 1.5몰%의 PEG-DMG(예를 들어, PEG_{2k}-DMG); 약 5몰%의 DOTAP를 포함하는 지질 조성물; 및 (2) 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.

[1712] 일 실시형태에서, 나노입자 조성물은 (1) 약 50몰%의 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48); 약 10몰%의 DSPC 또는 MSPC; 약 28.5몰%의 콜레스테롤; 약 1.5몰%의 PEG-DMG(예를 들어, PEG_{2k}-DMG); 약 10몰%의 DOTAP를 포함하는 지질 조성물; 및 (2) 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.

[1713] 일 실시형태에서, 나노입자 조성물은 (1) 약 50몰%의 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48); 약 10몰%의 DSPC 또는 MSPC; 약 23.5몰%의 콜레스테롤; 약 1.5몰%의 PEG-DMG(예를 들어, PEG_{2k}-DMG); 약 15몰%의 DOTAP를 포함하는 지질 조성물; 및 (2) 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.

[1714] 일반적으로 본 명세서에 정의된 바와 가이, 용어 "지질"은 소수성 또는 양친매성 특성을 갖는 소분자를 지칭한다. 지질은 자연 발생이거나 또는 합성일 수 있다. 지질의 부류의 예는 지방, 왁스, 스테롤-함유 대사체, 비타민, 지방산, 글리세로지질, 글리세로인지질, 스핑고지질, 사카로지질, 및 폴리케타이드, 및 프렌올 지질을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 예에서, 일부 지질의 양친매성 특성은 이것을 수성 매질 중에서 리포솜, 소수포, 또는 막으로 만든다.

[1715] 일부 실시형태에서, 지질 나노입자(LNP)는 이온화 가능한 지질을 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "이온화 가능한 지질"은 관련 기술 분야에서의 이의 통상의 의미를 갖고, 1종 이상의 하전된 모이어티를 포함하는 지질을 지칭할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이온화 가능한 지질은 양으로 하전되거나 음으로 하전될 수 있다. 이온화 가능한 지질은 양으로 하전될 수 있는데, 이 경우 그것은 "양이온성 지질"이라 지칭될 수 있다. 예를 들어, 이온화 가능한 분자는 이온화 가능한 아미노 지질이라고 지칭되는, 아민기를 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "하전된 모이어티"는 형식 전하, 예를 들어, 1가(+1, 또는 -1), 2가(+2, 또는 -2), 3가(+3, 또는 -3)를 보유하는 화학 모이어티이다. 하전된 모이어티는 음이온성(즉, 음으로 하전) 또는 양이온성(즉, 양으로 하전)일 수 있다. 양으로 하전된 모이어티의 예는 아민기(예를 들어, 1차, 2차, 및/또는 3차 아민), 암모늄기, 피리디늄기, 구아니딘기, 및 이미디졸륨기를 포함한다. 특정 실시형태에서, 하전된 모이어티는 아민기를 포함한다. 음으로 하전된 기 또는 이의 전구체의 예는 카복실레이트기, 설포네이트기, 설페이트기, 포스포네이트기, 포스페이트기, 하이드록실기 등을 포함한다. 하전된 모이어티의 전하는 일부 경우에 환경 조건에 따라서 달라질 수 있고, 예를 들어, pH 변화가 모이어티의 전하를 변경할 수 있고/있거나 모이어티가 하전되거나 비하전되게 할 수 있다. 일반적으로, 분자의 전하 밀도는 목적에 따라서 선택될 수 있다.

[1716] 용어 "하전된" 또는 "하전된 모이어티"는 분자 상의 "부분 음성 전하" 또는 "부분 양성 전하"를 지칭하지 않음을 이해해야 한다. 용어 "부분 음성 전하" 및 "부분 양성 전하"는 관련 기술 분야에서의 이의 종래의 의미로 제공된다. "부분 음성 전하"는 작용기가 편극된 결합을 포함하여 전자 밀도가 그 결합의 하나의 원자로 끌려서, 그 원자 상에 부분 음성 전하를 생성하는 경우 생성될 수 있다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는, 일반적으로, 이러한 방식으로 편극될 수 있는 결합을 인식할 것이다.

[1717] 일부 실시형태에서, 이온화 가능한 지질은, 관련 기술 분야에서 "이온화 가능한 양이온성 지질"이라고도 지칭되는 이온화 가능한 아미노 지질이다. 일 실시형태에서, 이온화 가능한 아미노 지질은 양으로 하전된 친수성 헤드 및 링커 구조를 통해서 연결된 소수성 테일을 가질 수 있다.

[1718] 나노입자 조성물은 다양한 방법에 의해서 특징규명될 수 있다. 예를 들어, 현미경법(예를 들어, 투과 전자 현미경법 또는 주사 전자 현미경법)을 사용하여 나노입자 조성물의 모폴로지 및 크기 분포를 조사할 수 있다. 동적 광 산란 또는 전위차법(예를 들어, 전위차 적정)을 사용하여 제타 전위를 측정할 수 있다. 동적 광 산란을 또한 사용하여 입자 크기를 결정할 수 있다. 장비, 예컨대, 제타사이저 나노(Zetasizer Nano) ZS(맬버른 인스트루먼츠 엘티디(Malvern Instruments Ltd), 영국 워세스터셔 맬버른 소재)를 또한 사용하여 나노입자 조성물의 다수의 특징, 예컨대, 입자 크기, 다분산 지수 및 제타 전위를 측정할 수 있다.

[1719] 나노입자의 크기는 반대 생물학적 반응, 예컨대, 비제한적으로, 염증을 도울 수 있거나, 또는 폴리뉴클레오타이드의 생물학적 효과를 증가시킬 수 있다.

[1720] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 나노입자 조성물과 관련하여 "크기" 또는 "평균 크기"는 나노입자 조성물의 평균 직경을 지칭한다.

[1721] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이는 지질 나노입자 중에 제형화된다. 일부 양상에서, 지질 나노입자는 약 10 내지 약 100nm, 예컨대, 비제한적으로, 약 10 내지 약 20nm, 약 10 내지 약 30nm, 약 10 내지 약 40nm, 약 10 내지 약 50nm, 약 10 내지 약 60nm, 약 10 내지 약 70nm, 약 10 내지 약 80nm, 약 10 내지 약 90nm, 약 20 내지 약 30nm, 약 20 내지 약 40nm, 약 20 내지 약 50nm, 약 20 내지 약 60nm, 약 20 내지 약 70nm, 약 20 내지 약 80nm, 약 20 내지 약 90nm, 약 20 내지 약 100nm, 약 30 내지 약 40nm, 약 30 내지 약 50nm, 약 30 내지 약 60nm, 약 30 내지 약 70nm, 약 30 내지 약 80nm, 약 30 내지 약 90nm, 약 30 내지 약 100nm, 약 40 내지 약 50nm, 약 40 내지 약 60nm, 약 40 내지 약 70nm, 약 40 내지 약 80nm, 약 40 내지 약 90nm, 약 40 내지 약 100nm, 약 50 내지 약 60 nm, 약 50 내지 약 70nm, 약 50 내지 약 80nm, 약 50 내지 약 90nm, 약 50 내지 약 100nm, 약 60 내지 약 70nm, 약 60 내지 약 80nm, 약 60 내지 약 90nm, 약 60 내지 약 100nm, 약 70 내지 약 80nm, 약 70 내지 약 90 nm, 약 70 내지 약 100nm, 약 80 내지 약 90nm, 약 80 내지 약 100 nm 및/또는 약 90 내지 약 100 nm의 직경을 갖는다.

[1722] 일 실시형태에서, 나노입자는 약 10 내지 500nm의 직경을 갖는다. 일 실시형태에서, 나노입자는 100nm 초과, 150nm 초과, 200nm 초과, 250nm 초과, 300nm 초과, 350nm 초과, 400nm 초과, 450nm 초과, 500nm 초과, 550nm 초과, 600nm 초과, 650nm 초과, 700nm 초과, 750nm 초과, 800nm 초과, 850nm 초과, 900nm 초과, 950nm 초과 또

는 1000 ㎚ 초과의 직경을 갖는다.

[1723] 일부 실시형태에서, 나노입자 조성물의 최대 직경은 1㎛ 이하(예를 들어, 1㎛, 900㎚, 800㎚, 700㎚, 600㎚, 500㎚, 400㎚, 300㎚, 200㎚, 175㎚, 150㎚, 125㎚, 100㎚, 75㎚, 50㎚, 또는 그 미만)이다.

[1724] 나노입자 조성물은 비교적 균질할 수 있다. 다분산 지수를 사용하여 나노입자 조성물의 균질성, 예를 들어, 나노입자 조성물의 입자 크기 분포를 나타낼 수 있다. 작은(예를 들어, 0.3 미만) 다분산 지수는 일반적으로 좁은 입자 크기 분포를 나타낸다. 나노입자 조성물은 약 0 내지 약 0.25, 예컨대, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.10, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.20, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24, 또는 0.25의 다분산 지수를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 나노입자 조성물의 다분산 지수는 약 0.10 내지 약 0.20일 수 있다.

[1725] 나노입자 조성물의 제타 전위를 사용하여 조성물의 전기역학적 전위를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 제타 전위는 나노입자 조성물의 표면 전하를 기술할 수 있다. 비교적 낮은 양성 또는 음성 전하를 갖는 나노입자 조성물이 일반적으로 바람직한데, 그 이유는 높게 하전된 종은 세포, 조직, 및 신체 내의 다른 요소와 바람직하지 않게 상호작용할 수 있기 때문이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 나노입자 조성물의 제타 전위는 약 -10mV 내지 약 +20mV, 약 -10mV 내지 약 +15mV, 약 10mV 내지 약 +10mV, 약 -10mV 내지 약 +5mV, 약 -10mV 내지 약 0mV, 약 -10mV 내지 약 -5mV, 약 -5mV 내지 약 +20mV, 약 -5mV 내지 약 +15mV, 약 -5mV 내지 약 +10mV, 약 -5mV 내지 약 +5mV, 약 -5mV 내지 약 0mV, 약 0mV 내지 약 +20mV, 약 0mV 내지 약 +15mV, 약 0mV 내지 약 +10mV, 약 0mV 내지 약 +5mV, 약 +5mV 내지 약 +20mV, 약 +5mV 내지 약 +15mV, 또는 약 +5mV 내지 약 +10mV일 수 있다.

[1726] 일부 실시형태에서, 지질 나노입자의 제타 전위는 약 0mV 내지 약 100mV, 약 0mV 내지 약 90mV, 약 0mV 내지 약 80mV, 약 0mV 내지 약 70mV, 약 0mV 내지 약 60mV, 약 0mV 내지 약 50mV, 약 0mV 내지 약 40mV, 약 0mV 내지 약 30mV, 약 0mV 내지 약 20mV, 약 0mV 내지 약 10mV, 약 10mV 내지 약 100mV, 약 10mV 내지 약 90mV, 약 10mV 내지 약 80mV, 약 10mV 내지 약 70mV, 약 10mV 내지 약 60mV, 약 10mV 내지 약 50mV, 약 10mV 내지 약 40mV, 약 10mV 내지 약 30mV, 약 10mV 내지 약 20mV, 약 20mV 내지 약 100mV, 약 20mV 내지 약 90mV, 약 20mV 내지 약 80mV, 약 20mV 내지 약 70mV, 약 20mV 내지 약 60mV, 약 20mV 내지 약 50mV, 약 20mV 내지 약 40mV, 약 20mV 내지 약 30mV, 약 30mV 내지 약 100mV, 약 30mV 내지 약 90mV, 약 30mV 내지 약 80mV, 약 30mV 내지 약 70mV, 약 30mV 내지 약 60mV, 약 30mV 내지 약 50mV, 약 30mV 내지 약 40mV, 약 40mV 내지 약 100mV, 약 40mV 내지 약 90mV, 약 40mV 내지 약 80mV, 약 40mV 내지 약 70mV, 약 40mV 내지 약 60mV, 및 약 40mV 내지 약 50mV일 수 있다. 일부 실시형태에서, 지질 나노입자의 제타 전위는 약 10mV 내지 약 50mV, 약 15mV 내지 약 45mV, 약 20mV 내지 약 40mV, 및 약 25mV 내지 약 35mV일 수 있다. 일부 실시형태에서, 지질 나노입자의 제타 전위는 약 10mV, 약 20mV, 약 30mV, 약 40mV, 약 50mV, 약 60mV, 약 70mV, 약 80mV, 약 90mV, 및 약 100mV일 수 있다.

[1727] 용어 폴리뉴클레오타이드의 "캡슐화 효율"은 제공된 초기 양에 대해서, 제조 후에 나노입자 조성물에 의해서 캡슐화되거나 이에 의해서 달리 회합된 폴리뉴클레오타이드의 양을 기술한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "캡슐화"는 완전한, 실질적인, 부분적인 에워쌈, 가둠, 둘러쌈, 또는 감쌈을 지칭할 수 있다.

[1728] 캡슐화 효율은 바람직하게는 높다(예를 들어, 100%에 근접). 캡슐화 효율은 예를 들어, 1종 이상의 유기 용매 또는 세정제를 갖는 나노입자 조성물을 파괴하기 전 나노입자 조성물을 함유하는 용액 중의 폴리뉴클레오타이드의 양을, 이를 파괴한 후와의 양과 비교함으로써 측정될 수 있다.

[1729] 형광을 사용하여 용액 중의 유리 폴리뉴클레오타이드의 양을 측정할 수 있다. 본 명세서에 기술된 나노입자 조성물의 경우, 폴리뉴클레오타이드의 캡슐화 효율은 적어도 50%, 예를 들어 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%일 수 있다. 일부 실시형태에서, 캡슐화 효율은 적어도 80%일 수 있다. 특정 실시형태에서, 캡슐화 효율은 적어도 90%일 수 있다.

[1730] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물 중의 폴리뉴클레오타이드의 양은 다수의 인자, 예컨대, 폴리뉴클레오타이드의 크기, 목적하는 표적 및/또는 응용 또는 나노입자 조성물의 다른 특성뿐만 아니라 폴리뉴클레오타이드의 특성에 좌우될 수 있다.

[1731] 예를 들어, 나노입자 조성물에서 유용한 mRNA의 양은 mRNA의 크기(길이, 또는 몰질량으로서 표현), 서열, 및 다른 특징에 좌우될 수 있다. 나노입자 조성물 중의 폴리뉴클레오타이드의 상대적인 양은 또한 달라질 수 있다.

[1732] 본 개시내용의 지질 나노입자 조성물 중에 존재하는 지질 조성물 및 폴리뉴클레오타이드의 상대적인 양은 효능 및 내약성의 고려사항에 따라서 최적화될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드로서 mRNA를 포함하는 조성물의 경우,

N:P비가 유용한 측정치로서 제공될 수 있다.

[1733] 나노입자 조성물의 N:P비는 발현 및 내약성 둘 모두를 제어하기 때문에, 낮은 N:P비 및 강한 발현을 갖는 나노입자 조성물이 바람직하다. N:P비는 나노입자 조성물 중의 지질 대 RNA의 비에 따라서 달라질 수 있다.

[1734] 일반적으로, 더 낮은 N:P비가 바람직하다. 1종 이상의 RNA, 지질, 및 이의 양은 약 2:1 내지 약 30:1, 예컨대, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 12:1, 14:1, 16:1, 18:1, 20:1, 22:1, 24:1, 26:1, 28:1, 또는 30:1의 N:P비를 제공하도록 선택될 수 있다. 특정 실시형태에서, N:P비는 약 2:1 내지 약 8:1일 수 있다. 다른 실시형태에서, N:P비는 약 5:1 내지 약 8:1이다. 특정 실시형태에서, N:P비는 5:1 내지 6:1이다. 구체적인 일 양상에서, N:P비는 대략 약 5.67:1이다.

[1735] 나노입자 조성물을 제공하는 것에 더하여, 본 개시내용은 또한 폴리뉴클레오타이드를 캡슐화시키는 단계를 포함하는 지질 나노입자의 생산 방법을 제공한다. 이러한 방법은 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물 중 임의의 것을 사용하는 단계 및 관련 기술 분야에 공지된 지질 나노입자의 생산 방법에 따라서 지질 나노입자를 생산하는 단계를 포함한다(예를 들어, 문헌[Wang (*et al.* 2015) Adv. Drug Deliv. Rev. 87:68-80; Silva *et al.* (2015) Curr. Pharm. Technol. 16: 940-954; Naeri *et al.* (2015) Adv. Pharm. Bull. 5:305-13; Silva *et al.* (2015) Curr. Pharm. Biotechnol. 16:291-302] 및 이들 문헌에서 인용된 참고문헌 참고).

[1736] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 지질 나노입자 중에 제형화되고, 여기서 폴리뉴클레오타이드는 **표 1**에 개시된 mRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 지질 나노입자 중에 제형화되고, 여기서 폴리뉴클레오타이드는 **표 1**에 제시된 서열을 포함한다.

[1737] 지질 나노입자 제형은 전형적으로 지질, 특히, 이온화 가능한 아미노 지질, 예를 들어, 2,2-다이리놀레일-4-다이메틸아미노에틸-[1,3]-다이옥솔란(DLin-KC2-DMA), 다이리놀레일-메틸-4-다이메틸아미노부티레이트(DLin-MC3-DMA), 또는 다이((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(다이메틸아미노)부탄오일)옥시)헵타데칸다이오에이트(L319)를 포함하고, 중성 지질, 스테롤 및 입자 응집을 감소시킬 수 있는 분자, 예를 들어 PEG 또는 PEG-변형 지질을 추가로 포함한다.

[1738] 일 실시형태에서, 지질 나노입자 제형은 약 20 내지 60%의 이온화 가능한 아미노 지질: 5 내지 25%의 중성 지질: 25 내지 55%의 스테롤; 0.5 내지 15%의 PEG-지질의 몰비로, (i) 2,2-다이리놀레일-4-다이메틸아미노에틸-[1,3]-다이옥솔란(DLin-KC2-DMA), 다이리놀레일-메틸-4-다이메틸아미노부티레이트(DLin-MC3-DMA), 및 다이((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(다이메틸아미노)부탄오일)옥시)헵타데칸다이오에이트(L319)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 지질; (ii) DSPC, DPPC, POPC, DOPE 및 SM으로부터 선택된 중성 지질; (iii) 스테롤, 예를 들어, 콜레스테롤; 및 (iv) PEG-지질, 예를 들어, PEG-DMG 또는 PEG-cDMA로 본질적으로 이루어진다.

[1739] 일 실시형태에서, 제형은 몰 기준으로 약 25% 내지 약 75%의 2,2-다이리놀레일-4-다이메틸아미노에틸-[1,3]-다이옥솔란(DLin-KC2-DMA), 다이리놀레일-메틸-4-다이메틸아미노부티레이트(DLin-MC3-DMA), 및 다이((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(다이메틸아미노)부탄오일)옥시)헵타데칸다이오에이트(L319)로부터 선택된 이온화 가능한 아미노 지질, 예를 들어, 몰 기준으로 약 35 내지 약 65%, 약 45 내지 약 65%, 약 60%, 약 57.5%, 약 50% 또는 약 40%를 포함한다.

[1740] 일 실시형태에서, 제형은 몰 기준으로 약 0.5% 내지 약 15%의 중성 지질, 예를 들어, 몰 기준으로 약 3 내지 약 12%, 약 5 내지 약 10% 또는 약 15%, 약 10%, 또는 약 7.5%를 포함한다. 예시적인 중성 지질은 DSPC, POPC, DPPC, DOPE 및 SM을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 제형은 몰 기준으로 약 5% 내지 약 50%의 스테롤(예를 들어, 몰 기준으로 약 15 내지 약 45%, 약 20 내지 약 40%, 약 40%, 약 38.5%, 약 35%, 또는 약 31%)을 포함한다. 예시적인 스테롤은 콜레스테롤이다. 일 실시형태에서, 제형은 몰 기준으로 약 0.5% 내지 약 20%의 PEG 또는 PEG-변형 지질(예를 들어, 몰 기준으로 약 0.5 내지 약 10%, 약 0.5 내지 약 5%, 약 1.5%, 약 0.5%, 약 1.5%, 약 3.5%, 또는 약 5%)을 포함한다. 일 실시형태에서, PEG 또는 PEG 변형된 지질은 2,000Da의 평균 분자량의 PEG 분자를 포함한다. 다른 실시형태에서, PEG 또는 PEG 변형된 지질은 2,000 미만, 예를 들어 대략 1,500Da, 대략 1,000Da, 또는 대략 500Da의 평균 분자량의 PEG 분자를 포함한다. 예시적인 PEG-변형 지질은 PEG-다이스테아로일 글리세롤(PEG-DMG)(본 명세서에서 PEG-C14 또는 C14-PEG라고도 지칭됨), PEG-cDMA(추가로 문헌[Reyes *et al.* (2005) J. Controlled Release 107:276-287]에서 논의됨)포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1741] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 제형은 몰 기준으로 25 내지 75%의 2,2-다이리놀레일-4-다이메틸아미노에틸-[1,3]-다이옥솔란(DLin-KC2-DMA), 다이리놀레일-메틸-4-다이메틸아미노부티레이트(DLin-MC3-DMA), 및 다이

((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(다이메틸아미노)부탄오일)옥시)헵타데칸다이오에이트(L319)로부터 선택된 이온화 가능한 아미노 지질, 0.5 내지 15%의 중성 지질, 5 내지 50%의 스테롤, 및 0.5 내지 20%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 포함한다.

[1742] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 제형은 몰 기준으로 35 내지 65%의 2,2-다이리놀레일-4-다이메틸아미노에틸-[1,3]-다이옥솔란(DLin-KC2-DMA), 다이리놀레일-메틸-4-다이메틸아미노부티레이트(DLin-MC3-DMA), 및 다이((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(다이메틸아미노)부탄오일)옥시)헵타데칸다이오에이트(L319)로부터 선택된 이온화 가능한 아미노 지질, 3 내지 12%의 중성 지질, 15 내지 45%의 스테롤, 및 0.5 내지 10%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 포함한다.

[1743] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 제형은 몰 기준으로 45 내지 65%의 2,2-다이리놀레일-4-다이메틸아미노에틸-[1,3]-다이옥솔란(DLin-KC2-DMA), 다이리놀레일-메틸-4-다이메틸아미노부티레이트(DLin-MC3-DMA), 및 다이((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(다이메틸아미노)부탄오일)옥시)헵타데칸다이오에이트(L319)로부터 선택된 이온화 가능한 아미노 지질, 5 내지 10%의 중성 지질, 25 내지 40%의 스테롤, 및 0.5 내지 10%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 포함한다.

[1744] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 제형은 몰 기준으로 약 60%의 2,2-다이리놀레일-4-다이메틸아미노에틸-[1,3]-다이옥솔란(DLin-KC2-DMA), 다이리놀레일-메틸-4-다이메틸아미노부티레이트(DLin-MC3-DMA), 및 다이((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(다이메틸아미노)부탄오일)옥시)헵타데칸다이오에이트(L319)로부터 선택된 이온화 가능한 아미노 지질, 약 7.5%의 중성 지질, 약 31%의 스테롤, 및 약 1.5%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 포함한다.

[1745] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 제형은 몰 기준으로 약 50%의 2,2-다이리놀레일-4-다이메틸아미노에틸-[1,3]-다이옥솔란(DLin-KC2-DMA), 다이리놀레일-메틸-4-다이메틸아미노부티레이트(DLin-MC3-DMA), 및 다이((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(다이메틸아미노)부탄오일)옥시)헵타데칸다이오에이트(L319)로부터 선택된 이온화 가능한 아미노 지질, 약 10%의 중성 지질, 약 38.5%의 스테롤, 및 약 1.5%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 포함한다.

[1746] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 제형은 몰 기준으로 약 50%의 2,2-다이리놀레일-4-다이메틸아미노에틸-[1,3]-다이옥솔란(DLin-KC2-DMA), 다이리놀레일-메틸-4-다이메틸아미노부티레이트(DLin-MC3-DMA), 및 다이((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(다이메틸아미노)부탄오일)옥시)헵타데칸다이오에이트(L319)로부터 선택된 이온화 가능한 아미노 지질, 약 10%의 중성 지질, 약 35%의 스테롤, 약 4.5% 또는 약 5%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질 및 약 0.5%의 표적화 지질을 포함한다.

[1747] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 제형은 몰 기준으로 약 40%의 2,2-다이리놀레일-4-다이메틸아미노에틸-[1,3]-다이옥솔란(DLin-KC2-DMA), 다이리놀레일-메틸-4-다이메틸아미노부티레이트(DLin-MC3-DMA), 및 다이((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(다이메틸아미노)부탄오일)옥시)헵타데칸다이오에이트(L319)로부터 선택된 이온화 가능한 아미노 지질, 약 15%의 중성 지질, 약 40%의 스테롤, 및 약 5%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 포함한다.

[1748] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 제형은 몰 기준으로 약 57.2%의 2,2-다이리놀레일-4-다이메틸아미노에틸-[1,3]-다이옥솔란(DLin-KC2-DMA), 다이리놀레일-메틸-4-다이메틸아미노부티레이트(DLin-MC3-DMA), 및 다이((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-(다이메틸아미노)부탄오일)옥시)헵타데칸다이오에이트(L319)로부터 선택된 이온화 가능한 아미노 지질, 약 7.1%의 중성 지질, 약 34.3%의 스테롤, 및 약 1.4%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 포함한다.

[1749] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 제형은 몰 기준으로 약 57.5%의 PEG 지질, PEG-cDMA(PEG-cDMA는 문헌[Reyes *et al.* (2005) J. Controlled Release 107:276-287)로부터 선택된 이온화 가능한 아미노 지질, 약 7.5%의 중성 지질, 약 31.5%의 스테롤, 및 약 3.5%의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 포함한다.

[1750] 일부 실시형태에서, 지질 나노입자 제형은 약 20 내지 70%의 이온화 가능한 아미노 지질: 5 내지 45%의 중성 지질: 20 내지 55%의 콜레스테롤: 0.5 내지 15%의 PEG-변형 지질의 몰비; 예를 들어, 약 20 내지 60%의 이온화 가능한 아미노 지질: 5 내지 25%의 중성 지질: 25 내지 55%의 콜레스테롤: 0.5 내지 15%의 PEG-변형 지질의 몰비의 지질 혼합물로 본질적으로 이루어진다.

[1751] 특정 실시형태에서, 지질 몰비는 대략 50/10/38.5/1.5(mol% 이온화 가능한 아미노 지질/중성 지질, 예를 들어, DSPC/Chol/PEG-변형 지질, 예를 들어, PEG-DMG, PEG-DSG 또는 PEG-DPG), 57.2/7.1134.3/1.4(mol% 이온화 가능한 아미노 지질/ 중성 지질, 예를 들어, DPPC/Chol/ PEG-변형 지질, 예를 들어, PEG-cDMA), 40/15/40/5(mol% 이온

화 가능한 아미노 지질/ 중성 지질, 예를 들어, DSPC/Chol/ PEG-변형 지질, 예를 들어, PEG-DMG), 50/10/35/4.5/0.5(mol% 이온화 가능한 아미노 지질/ 중성 지질, 예를 들어, DSPC/Chol/ PEG-변형 지질, 예를 들어, PEG-DSG), 50/10/35/5 (이온화 가능한 아미노 지질/ 중성 지질, 예를 들어, DSPC/Chol/ PEG-변형 지질, 예를 들어, PEG-DMG), 40/10/40/10(mol% 이온화 가능한 아미노 지질/ 중성 지질, 예를 들어, DSPC/Chol/ PEG-변형 지질, 예를 들어, PEG-DMG 또는 PEG-cDMA), 35/15/40/10(mol% 이온화 가능한 아미노 지질/ 중성 지질, 예를 들어, DSPC/Chol/ PEG-변형 지질, 예를 들어, PEG-DMG 또는 PEG-cDMA) 또는 52/13/30/5(mol% 이온화 가능한 아미노 지질/ 중성 지질, 예를 들어, DSPC/Chol/ PEG-변형 지질, 예를 들어, PEG-DMG 또는 PEG-cDMA)이다.

[1752] 예시적인 지질 나노입자 조성물 및 이의 제조 방법은 예를 들어, 문헌[Semple *et al.* (2010) Nat. Biotechnol. 28:172-176; Jayarama *et al.* (2012) Angew. Chem. Int. Ed. 51:8529-8533; 및 Maier *et al.* (2013) Molecular Therapy 21:570-1578]에 기술되어 있다.

[1753] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 지질 나노입자 제형은 이온화 가능한 아미노 지질, PEG 지질 및 구조 지질을 포함하고, 비양이온성 지질을 임의로 포함한다. 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 약 40 내지 60%의 이온화 가능한 아미노 지질, 약 5 내지 15%의 비양이온성 지질, 약 1 내지 2%의 PEG 지질 및 약 30 내지 50%의 구조 지질을 포함한다. 또 다른 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 약 50%의 이온화 가능한 아미노 지질, 약 10%의 비양이온성 지질, 약 1.5%의 PEG 지질 및 약 38.5%의 구조 지질을 포함한다. 추가의 또 다른 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 약 55%의 이온화 가능한 아미노 지질, 약 10%의 비양이온성 지질, 약 2.5%의 PEG 지질 및 약 32.5%의 구조 지질을 포함한다. 일 실시형태에서, 이온화 가능한 아미노 지질은 본 명세서에 기술된 임의의 이온화 가능한 아미노 지질, 예컨대, 비제한적으로, DLin-KC2-DMA, DLin-MC3-DMA 및 L319이다.

[1754] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 지질 나노입자 제형은 4종 구성성분 지질 나노입자이다. 지질 나노입자는 이온화 가능한 아미노 지질, 비양이온성 지질, PEG 지질 및 구조 지질을 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 약 40 내지 60%의 이온화 가능한 아미노 지질, 약 5 내지 15%의 비양이온성 지질, 약 1 내지 2%의 PEG 지질 및 약 30 내지 50%의 구조 지질을 포함할 수 있다. 또 다른 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 약 50%의 이온화 가능한 아미노 지질, 약 10%의 비양이온성 지질, 약 1.5%의 PEG 지질 및 약 38.5%의 구조 지질을 포함할 수 있다. 추가의 또 다른 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 약 55%의 이온화 가능한 아미노 지질, 약 10%의 비양이온성 지질, 약 2.5%의 PEG 지질 및 약 32.5%의 구조 지질을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 이온화 가능한 아미노 지질은 본 명세서에 기술된 임의의 이온화 가능한 아미노 지질, 예컨대, 비제한적으로, DLin-KC2-DMA, DLin-MC3-DMA 및 L319일 수 있다.

[1755] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 지질 나노입자 제형은 이온화 가능한 아미노 지질, 비양이온성 지질, PEG 지질 및 구조 지질을 포함한다. 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 약 50%의 이온화 가능한 아미노 지질 DLin-KC2-DMA, 약 10%의 비양이온성 지질 DSPC, 약 1.5%의 PEG 지질 PEG-DOMG 및 약 38.5%의 구조 지질 콜레스테롤을 포함한다. 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 약 50%의 이온화 가능한 아미노 지질 DLin-MC3-DMA, 약 10%의 비양이온성 지질 DSPC, 약 1.5%의 PEG 지질 PEG-DOMG 및 약 38.5%의 구조 지질 콜레스테롤을 포함한다. 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 약 50%의 이온화 가능한 아미노 지질 DLin-MC3-DMA, 약 10%의 비양이온성 지질 DSPC, 약 1.5%의 PEG 지질 PEG-DMG 및 약 38.5%의 구조 지질 콜레스테롤을 포함한다. 추가의 또 다른 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 약 55%의 이온화 가능한 아미노 지질 L319, 약 10%의 비양이온성 지질 DSPC, 약 2.5%의 PEG 지질 PEG-DMG 및 약 32.5%의 구조 지질 콜레스테롤을 포함한다.

[1756] 일 실시형태에서, 지질은 절단 가능한 지질, 예컨대, 국제 공개 제WO2012170889호에 기술된 것이다. 또 다른 실시형태에서, 지질은 양이온성 지질, 예컨대, 비제한적으로, 미국 특허 출원 제US20130064894호의 화학식 (I)이다.

[1757] 일 실시형태에서, 지질은 관련 기술 분야에 공지된 방법 및/또는 국제 공개 제WO2012040184호, 제WO2011153120호, 제WO2011149733호, 제WO2011090965호, 제WO2011043913호, 제WO2011022460호, 제WO2012061259호, 제WO2012054365호, 제WO2012044638호, 제WO2010080724호, 제WO201021865호, 제WO2013086373호 및 제WO2013086354호에 기술된 바와 같이 합성된다.

[1758] 또 다른 실시형태에서, 양이온성 지질은 트라이알킬 양이온성 지질이다. 트라이알킬 양이온성 지질 및 트라이알킬 양이온성 지질의 제조 방법 및 사용 방법의 비제한적인 예는 국제 특허 공개 제WO2013126803호에 기술되어 있다.

[1759] 일 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드의 LNP 제형은 PEG-c-DOMG를 3%의 지질 몰비로 함유한다. 또 다른 실시형

태에서, 폴리뉴클레오타이드의 LNP 제형은 PEG-c-DOMG를 1.5% 지질 몰비로 함유한다.

[1760] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드의 약제학적 조성물은 국제 공개 제WO2012099755호에 기술된 페길화된 지질 중 적어도 1종을 포함한다.

[1761] 일 실시형태에서, LNP 제형은 PEG-DMG 2000(1,2-다이미리스토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[메톡시(폴리에틸렌 글리콜)-2000)을 함유한다. 일 실시형태에서, LNP 제형은 PEG-DMG 2000, 관련 기술 분야에 공지된 이온화 가능한 아미노 지질 및 적어도 1종의 다른 구성성분을 함유할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, LNP 제형은 PEG-DMG 2000, 관련 기술 분야에 공지된 이온화 가능한 아미노 지질, DSPC 및 콜레스테롤을 함유한다. 비제한적인 예로서, LNP 제형은 PEG-DMG 2000, DLin-DMA, DSPC 및 콜레스테롤을 함유한다. 또 다른 비제한적인 예로서 LNP 제형은 PEG-DMG 2000, DLin-DMA, DSPC 및 콜레스테롤을 2:40:10:48의 몰비로 함유한다(예를 들어, 문헌 [Geall *et al.* (2012) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 109:14604-9] 참고).

[1762] 일 실시형태에서, LNP 제형은 국제 공개 제WO2011127255호 또는 제WO2008103276호에 기술된 방법에 의해서 제형화된다. 비제한적인 예로서, 본 명세서에 기술된 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 국제 특허 제WO2011127255호 및/또는 제WO2008103276호에 기술된 바와 같은 LNP 제형 내에 캡슐화되고; 또한 미국 특허 출원 공개 제US20130037977호 및 제US20100015218호(이것은 본 명세서에 이의 전문이 참고로 포함됨)를 참고하기 바란다.

[1763] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 미국 특허 출원 공개 제US20120207845호에 기술된 바와 같이 비경구 경로에 의해서 전달될 나노입자 중에 제형된다.

[1764] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 미국 특허 출원 공개 제US20130156845호 또는 국제 공개 제WO2013093648호 또는 제WO2012024526호에 기술된 방법에 의해서 제조된 지질 나노입자 중에 제형화된다.

[1765] 본 명세서에 기술된 지질 나노입자는 미국 특허 출원 공개 제US20130164400호에 기술된 시스템 및/또는 방법에 의해서 멸균 환경에서 제조될 수 있다.

[1766] 일 실시형태에서, LNP 제형은 나노입자, 예컨대, 미국 특허 제8,492,359호에 기술된 핵산-지질 입자 중에 제형화된다. 비제한적인 예로서, 지질 입자는 1종 이상의 활성제 또는 치료제; 입자 중에 존재하는 총 지질의 약 50 mol% 내지 약 85mol%를 차지하는 1종 이상의 이온화 가능한 아미노 지질; 입자 중에 존재하는 총 지질의 약 13mol% 내지 약 49.5mol%를 차지하는 1종 이상의 비양이온성 지질; 및 입자 중에 존재하는 총 지질의 약 0.5mol% 내지 약 2mol%를 차지하는 입자의 응집을 방지하는 1종 이상의 접합된 지질을 포함한다. 나노입자 중의 핵산은 본 명세서에 기술된 및/또는 관련 기술 분야에 공지된 폴리뉴클레오타이드일 수 있다.

[1767] 일 실시형태에서, LNP 제형은 국제 공개 제WO2011127255호 또는 제WO2008103276호에 기술된 방법에 의해서 제형화된다. 비제한적인 예로서, 본 명세서에 기술된 변형된 RNA는 국제 특허 제WO2011127255호 및/또는 제WO2008103276호에 기술된 바와 같이 LNP 제형 중에 캡슐화된다.

[1768] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 LNP 제형은 다양이온성 조성물을 포함한다. 비제한적인 예로서, 다양이온성 조성물은 미국 특허 공개 제US20050222064호의 화학식 1 내지 60으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 다양이온성 조성물을 포함하는 LNP 제형은 *생체내* 및/또는 *시험관내에서* 본 명세서에 기술된 변형된 RNA의 전달을 위해서 사용된다.

[1769] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 LNP 제형은 침투성 인핸서 분자를 추가로 포함한다. 비제한적인 침투성 인핸서 분자는 미국 특허 출원 공개 제US20050222064호에 기술되어 있다.

[1770] 일 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드 약제학적 조성물은 리포솜, 예컨대, 비제한적으로, DiLa2 리포솜(마리나 바이오테크, 미국 워싱턴주 보텔 소재), SMARTICLES(등록상표)(마리나 바이오테크, 미국 워싱턴주 보텔 소재), 중성 DOPC (1,2-다이올레일-sn-글리세로-3-포스포콜린) 기반 리포솜(예를 들어, 난소 암을 위한 siRNA 전달

(Landen et al.(2006) Cancer Biology & Therapy 5:1708-1713)) 및 히알루로난-코팅된 리포솜(퀴에트 세라퓨틱스, 이스라엘 소제) 중에 제형화된다.

[1771] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 미국 특허 출원 공개 제US2012060293호에 기술된 바와 같이 동결건조된 젤-상 리포솜 조성물 중에 제형화된다.

[1772] 나노입자 제형은 포스페이트 접합체를 포함할 수 있다. 포스페이트 접합체는 *생체내* 순환 시간을 증가시킬 수 있고/있거나 나노입자의 표적화 전달을 증가시킬 수 있다. 본 개시내용에서 사용하기 위한 포스페이트 접합체는 국제 출원 제WO2013033438호 또는 미국 특허 출원 공개 제US20130196948호에 기술된 방법에 의해서 제조될 수 있다. 비제한적인 예로서, 포스페이트 접합체는 국제 출원 제WO2013033438호에 기술된 제형 중 임의의 것의 화합물을 포함할 수 있고; 또한 미국 특허 출원 공개 제US20130066086호를 참고하기 바란다.

[1773] 나노입자 제형은 중합체 접합체를 포함할 수 있다. 중합체 접합체는 수 용해성 접합체일 수 있다. 중합체 접합체는 미국 특허 출원 공개 제20130059360호에 기술된 바와 같은 구조를 가질 수 있다. 일 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 갖는 중합체 접합체는 미국 특허 출원 공개 제US20130072709호에 기술된 방법 및/또는 분절화 중합체 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 중합체 접합체, 예컨대, 비제한적으로, 미국 특허 출원 공개 제US20130196948호에 기술된 중합체 접합체는 고리 모이어티를 포함하는 펜던트 측기를 가질 수 있다.

[1774] 나노입자 제형은 대상체에서 본 개시내용의 나노입자의 전달을 향상시키기 위해서 접합체를 포함할 수 있다. 추가로, 접합체는 대상체에서 나노입자의 식세포 클리어런스를 저해할 수 있다. 일 실시형태에서, 접합체는 인간 막 단백질 CD47로부터 설계된 "자가" 펩타이드이다, 예를 들어, 문헌[Rodriguez *et al.* (2013) Science 339:971-975]에 기술된 "자가" 입자이다. 로드리쿠에즈(Rodriguez) 등에 의해서 밝혀진 바와 같이, 자가 펩타이드는 나노입자의 전달을 향상시킨 나노입자의 대식세포-매개된 클리어런스를 연장시켰다. 또 다른 실시형태에서, 접합체는 막 단백질 CD47이다(예를 들어, 문헌[Rodriguez *et al.* (2013) Science 339:971-975] 참고). 로드리쿠에즈 등은 "셀프" 펩타이드와 유사하게, CD47이 스크램블드(scrambled) 펩타이드 및 PEG 코팅된 나노입자와 비교할 때 대상체에서 순환 입자비를 증가시킬 수 있다는 것을 발견하였다.

[1775] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 대상체에서 본 개시내용의 나노입자의 전달을 향상시키기 위해서 접합체를 포함하는 나노입자 중에 제형화된다. 접합체는 CD47 막일 수 있고, 접합체는 CD47 막 단백질, 예컨대, 이미 기술된 "자가" 펩타이드로부터 유래될 수 있다. 또 다른 양상에서 나노입자는 PEG 및 CD47의 접합체 또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. 추가의 또 다른 양상에서, 나노입자는 상기에 기술된 "자가" 펩타이드 및 막 단백질 CD47 둘 모두를 포함한다.

[1776] 또 다른 양상에서, "자가" 펩타이드 및/또는 CD47 단백질은 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드의 전달을 위해서 본 명세서에 기술된 바와 같이, 바이러스-유사 입자 또는 슈도비리온에 접합된다.

[1777] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물은 분해 가능한 링키지를 접합체를 포함할 수 있다. 접합체의 비제한적인 예는 이온화 가능한 수소 원자를 포함하는 방향족 모이어티, 스페이서 모이어티, 및 수-용해성 중합체를 포함한다. 비제한적인 예로서, 분해 가능한 링키지를 갖는 접합체를 포함하는 약제학적 조성물 및 이러한 약제학적 조성물의 전달 방법은 미국 특허 출원 공개 제US20130184443호에 기술되어 있다.

[1778] 나노입자 제형은 탄수화물 담체 및 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 탄수화물 나노입자일 수 있다. 비제한적인 예로서, 탄수화물 담체는 무수물-변형된 파이토글리코겐 또는 글리코겐-유형 물질, 파이토글리코겐 옥텐일 석시네이트, 파이토글리코겐 베타-덱스트린, 무수물-변형된 파이토글리코겐 베타-덱스트린을 를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다(예를 들어, 국제 공개 제WO2012109121호 참고; 또한 미국 특허 출원 공개 제US20140066363호

참고).

[1779] 본 개시내용의 나노입자 제형은 입자의 전달을 개선시키기 위해서 계면활성제 또는 중합체로 코팅될 수 있다. 일 실시형태에서, 나노입자는 친수성 코팅, 예컨대, 비제한적으로, PEG 코팅 및/또는 중성 표면 전하를 갖는 코팅으로 코팅된다. 친수성 코팅은 더 큰 페이로드, 예컨대, 비제한적으로, 폴리뉴클레오타이드를 갖는 나노입자를 중추신경계로 전달하는 것을 도울 수 있다. 비제한적인 예로서 친수성 코팅을 포함하는 나노입자 및 이러한 나노입자의 제조 방법은 미국 특허 출원 공개 제US20130183244호에 기술되어 있다.

[1780] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 지질 나노입자는 친수성 중합체 입자이다. 친수성 중합체 입자의 비제한적인 예 및 친수성 중합체 입자의 제조 방법은 미국 특허 출원 공개 제US20130210991호에 기술되어 있다.

[1781] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 지질 나노입자는 소수성 중합체 입자이다. 지질 나노입자 제형은 이온화 가능한 양이온성 지질을, 지질 나노입자(reLNP)를 시속하게 제거하는 것으로 공지된 생분해성 이온화 가능한 양이온성 지질로 대체함으로써 개선될 수 있다. 이온화 가능한 양이온성 지질, 예컨대, 비제한적으로, DLinDMA, DLin-KC2-DMA, 및 DLin-MC3-DMA는 시간에 따라서 혈장 및 조직에서 축적되는 것으로 밝혀져 있고, 잠재적인 독성 공급원이 될 수 있다. 신속하게 제거되는 지질의 신속한 대사는 내약성 및 지질 나노입자의 치료 지수, 래트에서 1mg/kg 용량 내지 10mg/kg 용량의 정도까지 개선시킬 수 있다. 효소적으로 분해되는 에스터 링키지의 포함은 reLNP 제형의 활성을 여전히 유지시키면서, 양이온성 구성성분의 분해 및 대사 프로파일을 개선시킬 수 있다. 에스터 링키지는 지질 쇄 내에 내부에 위치될 수 있거나 또는 그것은 지질 쇄의 말단 단부에서 말단에 위치될 수 있다. 내부 에스터 링키지는 지질 쇄에서 임의의 탄소를 대체할 수 있다.

[1782] 일 실시형태에서, 내부 에스터 링키지는 포화 탄소의 측면 중 어느 하나에 위치된다.

[1783] 일 실시형태에서, 면역 반응은 나노종, 중합체 및 면역원을 포함할 수 있는 지질 나노입자를 전달함으로써 도출된다(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제US20120189700호 및 국제 공개 제WO2012099805호 참고). 중합체는 나노종을 캡슐화시킬 수 있거나 또는 나노종을 부분적으로 캡슐화시킬 수 있다. 면역원은 재조합 단백질, 변형된 RNA 및/또는 본 명세서에 기술된 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 본 명세서에 기술된 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 본 명세서에 기술된 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다.

[1784] 지질 나노입자는 입자의 표면 특성을 변경하도록 조작될 수 있어서 지질 나노입자는 점막 장벽을 통과할 수 있다. 점액은 점막 조직, 예컨대, 비제한적으로, 경구(예를 들어, 협측 식도막 및 편도 조직), 눈, 위장(예를 들어, 위, 소장, 대장, 결장, 직장), 코, 호흡기(예를 들어, 코, 인두, 기관 및 기관지막), 생식기(예를 들어, 질, 자궁경부 및 요도막) 상에 위치된다. 더 높은 약물 캡슐화 효율 및 다양한 약물 어레이의 지속적인 전달을 제공하는 능력을 위해서 바람직한 10 내지 200nm보다 더 큰 나노입자는 너무 커서 점막 장벽을 통해서 신속하게 확산될 수 없다고 생각되어 왔다. 점액은 연속적으로 분비, 제거, 폐기 또는 소화되고 재순환되어 포획된 입자 대부분은 수 초 내에 또는 수 시간 내에 점막 조직으로부터 제거될 수 있다. 저분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG)으로 조밀하게 코팅된 큰 중합체 나노입자(직경 200nm 내지 500nm)는 물 중에서 동일한 입자 확산보다 단지 4 내지 6배 더 낮게 점막을 통해서 확산되었다(Lai *et al.* (2007) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 104:1482-487; Lai *et al.* (2009) Adv. Drug Deliv. Rev. 61:158-171). 나노입자의 수송은 침투율 및/또는 광염색 후 형광 회수(FRAP) 및 고 해상도 다중 입자 트래킹(MPT)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 형광 현미경법 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 비제한적인 예로서, 점막 장벽을 통과할 수 있는 조성물은 미국 특허 제8,241,670호 또는 국제 특허 공개 제WO2013110028호(또한 미국 특허 출원 공개 제US20150297531호)에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.

[1785] 점액을 통과하도록 조작된 지질 나노입자는 중합체 물질(즉, 중합체 코어) 및/또는 중합체-비타민 접합체 및/또는 삼블록 공중합체를 포함할 수 있다. 중합체 물질은 폴리아민, 폴리에터, 폴리아마이드, 폴리에스터, 폴리카바메이트, 폴리우레아, 폴리카보네이트, 폴리(스타이렌), 폴리이미드, 폴리설폰, 폴리우레탄, 폴리아세틸렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌이민, 폴리아이소사이아네이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메트아크릴레이트, 폴리아크릴로나이트릴, 및 폴리아릴레이트를 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 중합체 물질은 생분해성 및/또는 생체적합성일 수 있다. 생체적합성 중합체의 비제한적인 예는 국제 특허 공개 제WO2013116804(또한 미국 특허 출원 공개 제US20130203713호)참고)(이들은 본 명세서에 이의 전문이 참고로 포함됨)에 기술되어 있다. 중합체 물질은 추가로 방사선 조사될 수 있다. 비제한적인 예로서, 중합체 물질은 감마 방사선 조사될 수 있다(예를 들어, 국제 출원 제WO2012082165호 참고; 또한 미국 특허 출원 공개 제US20130101609호 참고, 이들은 본 명세서에 이

의 전문이 참고로 포함됨).

[1786] 구체적인 중합체의 비제한적인 예는 폴리(카프로락톤)(PCL), 에틸렌 바이닐 아세테이트 중합체 (EVA), 폴리(락트산)(PLA), 폴리(L-락트산)(PLLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리(락트산-코-글리콜산)(PLGA), 폴리(L-락트산-코-글리콜산)(PLLGA), 폴리(D,L-락티드)(PDLA), 폴리(L-락티드)(PLLA), 폴리(D,L-락티드-코-카프로락톤), 폴리(D,L-락티드-코-카프로락톤-코-글리콜리드), 폴리(D,L-락티드-코-PEO-코-D,L-락티드), 폴리(D,L-락티드-코-PPO-코-D,L-락티드), 폴리알킬 사이아노아크랄레이트, 폴리우레탄, 폴리-L-라이신(PLL), 하이드록시프로필 메트아크릴레이트(HPMA), 폴리에틸렌글리콜, 폴리-L-글루탐산, 폴리(하이드록시산), 폴리무수물, 폴리오쏘에스터, 폴리(에스터 아마이드), 폴리아마이드, 폴리(에스터 에터), 폴리카보네이트, 폴리알킬렌, 예컨대, 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대, 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG), 폴리알킬렌 옥사이드(PEO), 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 예컨대, 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리바이닐 알코올(PVA), 폴리바이닐 에터, 폴리바이닐 에스터, 예컨대, 폴리(바이닐 아세테이트), 폴리바이닐 할라이드, 예컨대, 폴리(바이닐 클로라이드)(PVC), 폴리바이닐피롤리돈, 폴리실록산, 폴리스타이렌(PS), 폴리우레탄, 유도체화된 셀룰로스, 예컨대, 알킬 셀룰로스, 하이드록시알킬 셀룰로스, 셀룰로스 에터, 셀룰로스 에스터, 나이트로 셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 아크릴산의 중합체, 예컨대, 폴리(메틸(메트)아크릴레이트)(PMMA), 폴리(에틸(메트)아크릴레이트), 폴리(부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(아이소부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(헥실(메트)아크릴레이트), 폴리(아이소데실(메트)아크릴레이트), 폴리(라우릴(메트)아크릴레이트), 폴리(페닐(메트)아크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(아이소프로필 아크릴레이트), 폴리(아이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트) 및 공중합체 및 이들의 혼합물, 폴리다이옥산온 및 이의 공중합체, 폴리하이드록시알칸오에이트, 폴리프로필렌 퓨마레이트, 폴리옥시메틸렌, 폴록사머s, 폴리(오쏘)에스터, 폴리(부티르산), 폴리(발레르산), 폴리(락티드-코-카프로락톤), PEG-PLGA-PEG 및 트라이메틸렌 카보네이트, 폴리바이닐피롤리돈을 포함한다.지질 나노입자는 공중합체, 예컨대, 비제한적으로, 블록 공중합체(예컨대, 국제 공개 제WO2013012476호에 기술된 분지형 폴리에터-폴리아마이드 블록 공중합체), 및 (폴리(에틸렌 글리콜))-(폴리(프로필렌 옥사이드))-(폴리(에틸렌 글리콜)) 삼블록 공중합체로 코팅 또는 이와 회합될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제US20120121718호 및 제US20100003337호, 및 미국 특허 제8,263,665호 참고).

[1787] 공중합체는 일반적으로 일반적으로 안전한 것으로 간주되는(GRAS) 중합체일 수 있고, 지질 나노입자의 형성은 어떠한 새로운 화학적 엔티티도 생성될 수 없는 방식으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 지질 나노입자는 인간 점액을 여전히 신속하게 통과할 수 있는 새로운 화학적 엔티티를 형성하지 않으면서 폴록사머 코팅 PLGA 나노입자를 포함할 수 있다(Yang *et al.* (2011) Angew. Chem. Int. Ed. 50:2597-2600). 인간 점액을 통과할 수 있는 나노입자를 생성하기 위한 비제한적인 확장 가능한 방법은 문헌[Xu *et al.* (2013) J. Control Release 170:279-86]에 기술되어 있다.

[1788] 중합체-비타민 접합체의 비타민은 비타민 E일 수 있다. 접합체의 비타민 부분은 다른 적합한 구성성분, 예컨대, 비제한적으로, 비타민 A, 비타민 E, 다른 비타민, 콜레스테롤, 다른 계면활성제의 소수성 모이어티, 또는 소수성 구성성분(예를 들어, 스테롤 쇄, 지방산, 탄화수소 쇄 및 알킬렌 옥사이드 쇄)로 치환될 수 있다.

[1789] 점액을 통과하도록 조작된 지질 나노입자는 표면 변경제, 예컨대, 비제한적으로, 폴리뉴클레오타이드, 음이온성 단백질(예를 들어, 우 혈청 알부민), 계면활성제(예를 들어, 양이온성 계면활성제, 예컨대, 예를 들어 다이메틸다이옥타데실-암모늄 브로마이드), 당 또는 당 유도체(예를 들어, 사이클로덱스트린), 핵산, 중합체(예를 들어, 헤바린, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴록사머), 점액용해제(예를 들어, N-아세틸시스테인, 머그워트, 브로멜린, 파파인, 클레로덴드럼, 아세틸시스테인, 브롬헥신, 카보시스테인, 에프라지논, 메스나, 암브록솔, 소브레롤, 도미오돌, 레토스테인, 스테프로닌, 티오프로닌, 젤솔린, 티모신 β4 도나에 알파, 넬테넥신, 에르도스테인) 및 rhDNae를 비롯한 다양한 DNaes를 포함할 수 있다. 표면 변경제는 입자 표면 내에 내포되거나 또는 엔메싱(enmeshing)될 수 있거나 또는 (예를 들어, 코팅, 흡착, 공유 링키지 또는 다른 과정에 의해서) 지질 나노입자의 표면 상에 배치된다(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제US20100215580호, 제US20080166414호 및 제US20130164343호 참고).

[1790] 일 실시형태에서, 점액 통과 지질 나노입자는 본 명세서에 기술된 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 폴리뉴클레오타이드는 지질 나노입자 및/또는 중에 캡슐화될 수 있고/있거나 입자의 표면 상에 배치될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 지질 나노입자에 공유 결합될 수 있다. 점액 통과 지질 나노입자의 제형은 복수의 나노입자를 포함할 수 있다. 추가로, 제형은 점액과 상호작용할 수 있고, 주변 점액의 구조 및/또는 접착 특성을 변경시켜 점막접착을 감소시킬 수 있고, 이것은 점액 통과 지질 나노입자의 점막 조직으로의 전달을

증가시킬 수 있다.

[1791] 또 다른 실시형태에서, 점액 통과 지질 나노입자는 점막 통과 향상 코팅을 포함하는 저장성(hypotonic) 제형이다. 제형은 그것이 전달되는 상피에 대해서 저장성일 수 있다. 저장성 제형의 비제한적인 예는 국제 특허 공개 제WO2013110028호(또한 미국 특허 출원 공개 제US20150297531호 참고, 이것은 본 명세서에 이의 전문이 참고로 포함됨)에서 찾아볼 수 있다.

[1792] 일 실시형태에서, 점막 장벽을 통한 전달을 향상시키기 위해서, 폴리뉴클레오타이드 제형은 저장성 용액을 포함하거나 저장성 용액이다. 저장성 용액은 점액불활성(mucoinert) 입자, 예컨대, 비제한적으로, 점액-통과 입자가 질 상피 표면에 도달할 수 있는 비율을 증가시킨다고 밝혀졌다(예를 들어, 문헌[Ensign *et al.* (2013) Biomaterials 34:6922-9] 참고).

[1793] 일 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 리포플렉스, 예컨대, 비제한적으로 ATUPLEX(상표명) 시스템, DACC 시스템, DBTC 시스템 및 사일런스 쎄라퓨틱스(Silence Therapeutics)(영국 런던 소재)로부터의 다른 siRNA-리포플렉스 기술, STEMGENT(등록상표)(미국 매사추세츠주 캠브리지 소재)로부터의 STEMFECT(상표명), 및 폴리에틸렌이민(PEI) 또는 핵산의 프로타민-기반 표적화 및 비표적화 전달로서 제형화된다(문헌[Aleku *et al.* (2008) Cancer Res. 68:9788-9798; Strumberg *et al.* (2012) Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 50:76-78; Santel *et al.* (2006) Gene Ther. 13:1222-1234; Santel *et al.* (2006) Gene Ther. 13:1360-1370; Gutbier *et al.* (2010) Pulm. Pharmacol. Ther. 23:334-344; Kaufmann *et al.* (2010) Microvasc. Res. 80:286-293; Weide *et al.* (2009) J. Immunother. 32:498-507; Weide *et al.* (2008) J. Immunother. 31:180-188; Pascolo (2004) Expert Opin. Biol. Ther. 4:1285-1294; Fotin-Mleczek *et al.* (2011) J. Immunother. 34:1-15; Song *et al.* (2005) Nature Biotechnol. 23:709-717; Peer *et al.* (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 6:104:4095-4100; deFougerolles (2008) Hum. Gene Ther. 19:125-132] 참고).

[1794] 일 실시형태에서, 이러한 제형은 또한 이것이 *생체내에서* 간세포, 면역 세포, 종양 세포, 내피 세포, 항원 제시 세포, 및 백혈구를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 상이한 세포 유형으로 수동적으로 또는 능동적으로 안내되도록 작제되거나 조성이 변경된다(Akinc *et al.* (2010) Mol. Ther. 18:1357-1364; Song *et al.* (2005) Nat. Biotechnol. 23:709-717; Judge *et al.* (2009) J. Clin. Invest. 119:661-673; Kaufmann *et al.* (2010) Microvasc. Res. 80:286-293; Santel *et al.* (2006) Gene Ther. 13:1222-1234; Santel *et al.* (2006) Gene Ther. 13:1360-1370; Gutbier *et al.* (2010) Pulm. Pharmacol. Ther. 23:334-344; Basha *et al.* (2011) Mol. Ther. 19:2186-2200; Fenske and Cullis (2008) Expert Opin. Drug Deliv. 5:25-44; Peer *et al.* (2008) Science 319:627-630; Peer and Lieberman (2011) Gene Ther. 18:1127-1133). 제형의 간 세포로의 능동 표적화의 일례는 아포지질단백질 E에 결합하고 *생체내에서* 이 제형의 결합 및 간세포 내로의 흡수를 촉진시키는 것으로 밝혀진 DLin-DMA, DLin-KC2-DMA 및 DLin-MC3-DMA-기반 지질 나노입자 제형을 (Akinc *et al.* (2010) Mol. Ther. 18:1357-1364).

[1795] 제형은 또한 비제한적으로 폴레이트, 트랜스페린, N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 및 항체 표적화된 접근법에 의해서 예시된 바와 같이 이의 표면 상에서의 상이한 리간드의 발현을 통해서 선택적으로 표적화될 수 있다(예를 들어, 문헌[Kolhatkar et al., Curr Drug Discov Technol. 2011 8:197-206; Musacchio and Torchilin, Front Biosci. 2011 16:1388-1412; Yu et al., Mol Membr Biol. 2010 27:286-298; Patil et al., Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2008 25:1-61; Benoit et al., Biomacromolecules. 2011 12:2708-2714; Zhao et al., Expert Opin Drug Deliv. 2008 5:309-319; Akinc et al., Mol Ther. 2010 18:1357-1364; Srinivasan et al., Methods Mol Biol. 2012 820:105-116; Ben-Arie et al., Methods Mol Biol. 2012 757:497-507; Peer 2010 J Control Release. 20:63-68; Peer et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 104:4095-4100; Kim et al., Methods Mol Biol. 2011 721:339-353; Subramanya et al., Mol Ther. 2010 18:2028-2037; Song et al., Nat Biotechnol. 2005 23:709-717; Peer et al., Science. 2008 319:627-630; 및 Peer and Lieberman, Gene Ther. 2011 18:1127-1133](이들 모두는 본 명세서에 들의 전문이 참고로 포함됨) 참고).

[1796] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 고체 지질 나노입자로서 제형화된다.

[1797] 고체 지질 나노입자(SLN)는 평균 직경이 10 내지 1,000nm인 구체일 수 있다. SLN은 친유성 분자를 가용화할 수

있고, 계면활성제 및/또는 유화제로 안정화될 수 있는 고체 지질 코어 매트릭스를 보유한다. 추가 실시형태에서, 지질 나노입자는 자가-조립 지질-중합체 나노입자일 수 있다(문헌[Zhang et al. (2008) ACS Nano 2:1696-1702] 참고). 비제한적인 예로서, SLN은 국제 특허 공개 제WO2013105101호에 기술된 SLN일 수 있다. 또 다른 비제한적인 예로서, SLN은 국제 특허 공개 제WO2013105101호에 기술된 방법 또는 공정에 의해서 제조될 수 있다.

[1798] 리포솜, 리포플렉스, 또는 지질 나노입자는 사용하여 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 이들의 임의의 조합물의 효능을 개선시킬 수 있는데, 그 이유는 이들 제형이 폴리뉴클레오타이드에 의한 세포 형질주입을 증가시킬 수 있고/있거나 암호화된 IL-23, IL-36, IL-18, 및 OX40L의 번역을 증가시킬 수 있기 때문이다. 이러한 일례는 지질 캡슐화를 사용하여 폴리플렉스 플라스미드DNA의 효과적인 전신 전달을 가능하게 하는 것을 포함한다(문헌[Heyes et al. (2007) Mol. Ther. 15:713-720] 참고). 리포솜, 리포플렉스, 또는 지질 나노입자를 또한 사용하여 폴리뉴클레오타이드의 안정성을 증가시킬 수 있다.

[1799] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 제어 방출형 및/또는 표적화 전달을 위해서 제형화된다.

[1800] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "제어 방출형"은 치료 결과에 영향을 미치기 위해서 특정 방출 패턴을 따르는 약제학적 조성물 또는 화합물 방출 프로파일을 지칭한다. 일 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 제어 방출형 및/또는 표적화 전달을 위해서 본 명세서에 기술된 및/또는 관련 기술 분야에 공지된 전달제 중에 캡슐화된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "캡슐화시키다"는 에워싸거나, 둘러싸거나 감싸는 것을 의미한다. 그것이 본 개시내용의 화합물의 제형에 관련되기 때문에, 캡슐화는 실질적으로, 완전하게 또는 부분적으로 수행될 수 있다. 용어 "실질적으로 캡슐화된"은 본 개시내용의 약제학적 조성물 또는 화합물의 적어도 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.9, 99.9 초과 또는 99.999% 초과가 전달제 내에 에워싸지거나, 둘러싸지거나 감싸진 것을 의미한다. 용어 "부분적으로 캡슐화된"은 본 개시내용의 약제학적 조성물 또는 화합물의 10, 10, 20, 30, 40 50 미만 또는 더 적은 양이 전달제 내에 에워싸지거나, 둘러싸지거나 감싸진 것을 의미한다. 이롭게는, 캡슐화는 형광 및/또는 전자 현미경사진을 사용하여 본 개시내용의 약제학적 조성물 또는 화합물의 탈출 또는 활성을 측정함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 약제학적 조성물 또는 화합물의 적어도 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.9, 99.99 또는 99.99% 초과가 전달제 중에 캡슐화된다.

[1801] 일 실시형태에서, 제어 방출형 제형은 삼블록 공중합체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 비제한적인 예로서, 제형은 2종의 상이한 유형의 삼블록 공중합체를 포함한다(국제 공개 제WO2012131104호 및 제WO2012131106호 참고; 또한 참고 미국 특허 출원 공개 제US20140219923호 및 제US20150165042호 참고, 이들은 본 명세서에 이들의 전문이 참고로 포함됨).

[1802] 또 다른 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L을 암호화하는 폴리펩타이드 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 지질 나노입자 또는 신속하게 제거되는 지질 나노입자 중에 캡슐화되고, 이어서 지질 나노입자 또는 신속하게 제거되는 지질 나노입자는 본 명세서에 기술된 및/또는 관련 기술 분야에 공지된 중합체, 하이드로젤 및/또는 의료용 실란트 중에 캡슐화될 수 있다. 비제한적인 예로서, 중합체, 하이드로젤 또는 의료용 실란트는 PLGA, 에틸렌 바이닐 아세테이트(EVAc), 폴록사머, GELSITE(등록상표)(나노쎄라퓨틱스, 인크.(Nanotherapeutics, Inc.), 미국 플로리다주 알라추아 소재), HYLENEX(등록상표)(할로자임 쎄라퓨틱스(Halozyme Therapeutics), 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), 의료용 실란트, 예컨대, 피브리노겐 중합체(에티콘 인크(Ethicon Inc.). 미국 조지아주 코닐리아 소재), TISSELL(등록상표)(박스터 인터내셔널, 인크(Baxter International, Inc), 미국 일리노이주 디어필드 소재), PEG-기반 실란트, 또는 COSEAL(등록상표)(박스터 인터내셔널, 인크, 미국 일리노이주 디어필드 소재)이다.

[1803] 또 다른 실시형태에서, 지질 나노입자는 대상체에게 주사되는 경우 겔을 형성할 수 있는 관련 기술 분야에 공지된 임의의 중합체 중에 캡슐화된다. 또 다른 비제한적인 예로서, 지질 나노입자는 생분해성일 수 있는 중합체

매트릭스 중에 캡슐화된다.

[1804] 일 실시형태에서, 제어 방출형 및/또는 표적화 전달을 위한 제형은 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L을 암호화하는 폴리펩타이드 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 적어도 하나의 제어 방출형 코팅을 또한 포함한다.

[1805] 제어 방출형 코팅은 OPADRY(등록상표), 폴리바이닐피롤리돈/바이닐 아세테이트 공중합체, 폴리바이닐피롤리돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, EUDRAGIT RL(등록상표), EUDRAGIT RS(등록상표) 및 셀룰로스 유도체, 예컨대, 에틸셀룰로스 수성 분산액(AQUACOAT(등록상표) 및 SURELEASE(등록상표))를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1806] 일 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드 제어 방출형 및/또는 표적화 전달 제형은 다양이온성 측쇄를 함유할 수 있는 적어도 하나의 분해 가능한 폴리에스터를 포함한다. 분해 가능한 폴리에스터는 폴리(세린 에스터), 폴리(L-락티드-코-L-라이신), 폴리(4-하이드록시-L-프롤린 에스터), 및 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 또 다른 실시형태에서, 분해 가능한 폴리에스터는 PEG 접합을 포함하여 페길화된 중합체를 형성할 수 있다.

[1807] 일 실시형태에서, 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 제어 방출형 및/또는 표적화 전달 제형은 미국 특허 제8,404,222호에 기술된 바와 같은 적어도 1종의 PEG 및/또는 PEG 관련된 중합체 유도체를 포함한다.

[1808] 또 다른 실시형태에서, 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 제어 방출형 전달 제형은 미국 특허 출원 공개 제US20130130348호에 기술된 제어 방출형 중합체 시스템이다.

[1809] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 및 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 치료용 나노입자 중에 캡슐화된다.

[1810] 치료용 나노입자는 본 명세서에 기술된 방법 및 관련 기술 분야에 공지된 방법, 예컨대, 비제한적으로, 국제 공개 제WO2010005740호, 제WO2010030763호, 제WO2010005721호, 제WO2010005723호, 제WO2012054923호, 미국 특허 출원 공개 제US20110262491호, 제US20100104645호, 제US20100087337호, 제US20100068285호, 제US20110274759호, 제US20100068286호, 제US20120288541호, 제US20130123351호, 및 제US20130230567호, 및 미국 특허 제8,206,747호, 제8,293,276호, 제8,318,208호, 및 제 8,318,211호에 의해서 제형화될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료용 중합체 나노입자는 미국 특허 출원 공개 제US20120140790호에 기술된 방법에 의해서 식별될 수 있다.

[1811] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 지속 방출형을 위해서 제형화된다.

[1812] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "지속 방출형"은 특정 시간 기간에 걸쳐서 임의의 방출 속도를 따르는 약제학적 조성물 또는 화합물을 지칭한다. 시간 기간은 시간, 일, 주, 개월 및 년을 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 비제한적인 예로서, 지속 방출형 나노입자는 중합체 및 치료제, 예컨대, 비제한적으로, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 및 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다(국제 공개 제WO2010075072호 및 미국 특허 출원 공개 제US20100216804호, 제US20110217377호 및 제US20120201859호 참고). 또 다른 비제한적인 예에서, 지속 방출형 제형은 지속적인 생체이용률을 허용하는 작용제, 예컨대, 비제한적으로, 결정, 거대분자 젤 및/또는 미립자 현탁액을 포함한다(미국 특허 출원 공개 제US20130150295호 참고).

[1813] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 표적 특이적이도록 제형화될 수 있다.

[1814] 비제한적인 예로서, 치료용 나노입자는 코티코스테로이드를 포함한다(국제 공개 제WO2011084518호 참고). 비제한적인 예로서, 치료용 나노입자는 국제 공개 제WO2008121949호, 제WO2010005726호, 제WO2010005725호, 제WO2011084521호 및 미국 특허 출원 공개 제US20100069426호, 제US20120004293호, 및 제US20100104655호에 기술된 나노입자 중에 제형화된다.

[1815] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 나노입자는 중합체 매트릭스를 포함한다. 비제한적인 예로서, 나노입자는 2종 이상의 중합체, 예컨대, 비제한적으로, 폴리에틸렌, 폴리카보네이트, 폴리무수물, 폴리하이드록시산, 폴리프로필퓨머레이트, 폴리카프로락톤, 폴리아마이드, 폴리아세탈, 폴리에터, 폴리에스터, 폴리(오쏘에스터), 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리바이닐 알코올, 폴리우레탄, 폴리포스파젠, 폴리아크릴레이트, 폴리메트아크릴레이트, 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리우레아, 폴리스타이렌, 폴리아민, 폴리라이신, 폴리(에틸렌 이민), 폴리(세린 에스터), 폴리(L-락티드-코-L-라이신), 폴리(4-하이드록시-L-프롤린 에스터) 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[1816] 일 실시형태에서, 치료용 나노입자는 이블록 공중합체를 포함한다. 일 실시형태에서, 이블록 공중합체는 중합체, 예컨대, 비제한적으로, 폴리에틸렌, 폴리카보네이트, 폴리무수물, 폴리하이드록시산, 폴리프로필퓨머레이트, 폴리카프로락톤, 폴리아마이드, 폴리아세탈, 폴리에터, 폴리에스터, 폴리(오쏘에스터), 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리바이닐 알코올, 폴리우레탄, 폴리포스파젠, 폴리아크릴레이트, 폴리메트아크릴레이트, 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리우레아, 폴리스타이렌, 폴리아민, 폴리라이신, 폴리(에틸렌 이민), 폴리(세린 에스터), 폴리(L-락티드-코-L-라이신), 폴리(4-하이드록시-L-프롤린 에스터) 또는 이들의 조합물과 조합하여 PEG를 포함한다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 이블록 공중합체는 고-X 이블록 공중합체, 예컨대, 국제 특허 공개 제WO2013120052; 또한 참고 미국 특허 출원 공개 제US20150337068에 기술된 것(이들은 본 명세서에 이들의 전문이 참고로 포함됨)에 기술된 것이다.

[1817] 비제한적인 예로서 치료용 나노입자는 PLGA-PEG 블록 공중합체를 포함한다(미국 특허 출원 공개 제US20120004293호 및 미국 특허 제8,236,330호 참고). 또 다른 비제한적인 예에서, 치료용 나노입자는 PEG와 PLA 또는 PEG와 PLGA의 이블록 공중합체를 포함하는 스텔쓰(stealth) 나노입자이다(미국 특허 제8,246,968호 및 국제 공개 제WO2012166923호 참고). 추가의 또 다른 비제한적인 예에서, 치료용 나노입자는 미국 특허 출원 공개 제US20130172406호에 기술된 바와 같은 스텔쓰 나노입자 또는 표적 특이적 스텔쓰 나노입자이다.

[1818] 일 실시형태에서, 치료용 나노입자는 다중블록 공중합체를 포함한다(예를 들어, 미국 특허 제8,263,665호 및 제8,287,910호 및 미국 특허 출원 공개 제US20130195987호 참고). 추가의 또 다른 비제한적인 예에서, 지질 나노입자는 블록 공중합체 PEG-PLGA-PEG를 포함한다(예를 들어, 문헌[Lee et al. (2003) Pharmaceutical Research 20:1995-2000; Li et al. (2003) Pharmaceutical Research 20:884-888; and Chang et al. (2007) J. Controlled Release. 118:245-253] 참고).

[1819] 본 개시내용의 IL-23, IL-36-감마 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 PEG-PLGA-PEG 블록 공중합체를 포함하는 지질 나노입자 중에 제형화될 수 있다.

[1820] 일 실시형태에서, 치료용 나노입자는 다중블록 공중합체를 포함한다(예를 들어, 미국 특허 제8,263,665호 및 제8,287,910호 및 미국 특허 출원 공개 제US20130195987호 참고).

[1821] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 블록 공중합체는 비중합체 마이셀 및 블록 공중합체를 포함하는 다중이온 복합체 중에 포함된다(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제US20120076836호 참고).

[1822] 일 실시형태에서, 치료용 나노입자는 적어도 1종의 아크릴 중합체를 포함한다. 아크릴 중합체는 아크릴산, 메트아크릴산, 아크릴산 및 메트아크릴산 공중합체, 메틸 메트아크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메트아크릴레이트, 사이아노에틸 메트아크릴레이트, 아미노 알킬 메트아크릴레이트 공중합체, 폴리(아크릴산), 폴리(메트아크릴산), 폴리사이아노아크릴레이트 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[1823] 일 실시형태에서, 치료용 나노입자는 적어도 1종의 폴리(바이닐 에스터) 중합체를 포함한다. 폴리(바이닐 에스터) 중합체는 공중합체, 예컨대, 랜덤 공중합체일 수 있다. 비제한적인 예로서, 랜덤 공중합체는 구조, 예컨대, 국제 출원 제WO2013032829호 또는 미국 특허 출원 공개 제US20130121954호에 기술된 것을 갖는다. 일 양상에서, 폴리(바이닐 에스터) 중합체는 본 명세서에 기술된 폴리뉴클레오타이드에 접합될 수 있다.

[1824] 일 실시형태에서, 치료용 나노입자는 적어도 1정의 이블록 공중합체를 포함한다. 이블록 공중합체는 폴리(락트)산-폴리(에틸렌)글리콜 공중합체일 수 있지만 이들로 제한되지 않는다(예를 들어, 국제 특허 공개 제WO2013044219호 참고).

[1825] 비제한적인 예로서, 치료용 나노입자를 사용하여 암을 치료한다(국제 공개 제WO2013044219호 참고; 또한 미국 특허 출원 공개 제US20150017245호 참고, 이것은 본 명세서에 이의 전문이 참고로 포함됨).

[1826] 일 실시형태에서, 치료용 나노입자는 본 명세서에 기술된 및/또는 관련 기술 분야에 공지된 적어도 1종의 양이온성 중합체를 포함한다.

[1827] 일 실시형태에서, 치료용 나노입자는 적어도 1종의 아민-함유 중합체, 예컨대, 비제한적으로 폴리라이신, 폴리에틸렌 이민, 폴리(아미도아민) 덴드리머, 폴리(베타-아미노 에스터)및 이들의 조합물을 포함한다(예를 들어, 미국 특허 제8,287,849호 참고).

[1828] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 나노입자는 아민 양이온성 지질, 예컨대, 국제 특허 출원 제WO2013059496호에 기술된 것을 포함한다. 일 양상에서 양이온성 지질은 아미노-아민 또는 아미노-아마이드 모이어티를 갖는다.

[1829] 일 실시형태에서, 치료용 나노입자는 다양이온성 측쇄를 함유할 수 있는 적어도 1종의 분해 가능한 폴리에스터를 포함한다. 분해 가능한 폴리에스터는 폴리(세린 에스터), 폴리(L-락티드-코-L-라이신), 폴리(4-하이드록시-L-프롤린 에스터), 및 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 또 다른 실시형태에서, 분해 가능한 폴리에스터는 PEG 접합을 포함하여 페길화된 중합체를 형성할 수 있다.

[1830] 또 다른 실시형태에서, 치료용 나노입자는 적어도 하나의 표적화 리간드의 접합을 포함한다. 표적화 리간드는 관련 기술 분야에 공지된 임의의 리간드, 예컨대, 비제한적으로, 단클론성 항체일 수 있다(문헌[Kirpotin et al (2006) Cancer Res. 66:6732-6740] 참고).

[1831] 일 실시형태에서, 치료용 나노입자는 암을 치료하는 데 사용될 수 있는 수성 용액 중에 제형화된다(국제 공개 제WO2011084513호 및 미국 특허 출원 공개 제US20110294717호 참고).

[1832] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 조합물은 미국 특허 제8,404,799호에 기술된 방법을 사용하여 제형화된다.

[1833] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 조합물은 합성 나노담체 중에 캡슐되고/거나 이것에 연결되고/거나 이것과 회합된다.

[1834] 합성 나노담체는 국제 공개 제WO2010005740호, 제WO2010030763호, 제WO201213501호, 제WO2012149252호, 제WO2012149255호, 제WO2012149259호, 제WO2012149265호, 제WO2012149268호, 제WO2012149282호, 제WO2012149301호, 제WO2012149393호, 제WO2012149405호, 제WO2012149411호, 제WO2012149454호 및 제WO2013019669호, 및 미국 특허 출원 공개 제US20110262491호, 제US20100104645호, 제US20100087337호 및 제US20120244222호에 기술된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 합성 나노담체는 관련 기술 분야에 공지된 방법 및/또는 본 명세서에 기술된 방법을 사용하여 제형화될 수 있다. 비제한적인 예로서, 합성 나노담체는 국제 공개 제WO2010005740호, 제WO2010030763호 및 제WO201213501호, 미국 특허 출원 공개 제US20110262491호, 제US20100104645호, 제US20100087337호 및 제US2012024422호에 기술된 방법에 의해서 제형화될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 합성 나노담체 제형은 국제 공개 제WO2011072218호 및 미국 특허 제8,211,473호에 기술된 방법에 의해서 동결건조될 수 있다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 합성 나노담체를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 본 개시내용의 제형은 미국 특허 출원 공개 제US20130230568호에 기술된 방법에 의해서 동결건조 또는 재구성될 수 있다.

[1835] 일 실시형태에서, 합성 나노담체는 본 명세서에 기술된 폴리뉴클레오타이드를 방출시키기 위해서 반응성 기를 함유한다(국제 공개 제WO20120952552호 및 미국 특허 출원 공개 제US20120171229호 참고).

[1836] 일 실시형태에서, 합성 나노담체는 합성 나노담체의 전달로부터 면역 반응을 향상시키기 위해서 면역자극제를 함유한다. 비제한적인 예로서, 합성 나노담체는 면역계의 Th1-기반 반응을 향상시킬 수 있는 Th1 면역자극제 포함할 수 있다(국제 공개 제WO2010123569호 및 미국 특허 출원 공개 제US20110223201호 참고).

[1837] 일 실시형태에서, 합성 나노담체는 표적화된 방출을 위해서 제형화된다. 일 실시형태에서, 합성 나노담체는 명시된 pH 및/또는 목적하는 시간 간격 이후에 폴리뉴클레오타이드를 방출하도록 제형화된다. 비제한적인 예로서, 합성 나노입자는 24시간 후에 및/또는 pH 4.5에서 폴리뉴클레오타이드를 방출하도록 제형화된다(국제 공개 제

WO2010138193호 및 제WO2010138194호 및 미국 특허 출원 공개 제US20110020388호 및 제US20110027217호 참고).

[1838] 일 실시형태에서, 합성 나노담체는 본 명세서에 기술된 폴리뉴클레오타이드의 제어 방출형 및/또는 지속 방출형을 위해서 제형화된다. 비제한적인 예로서, 지속 방출형을 위한 합성 나노담체는 관련 기술 분야에 공지된 방법, 본 명세서에 기술된 방법 및/또는 국제 공개 제WO2010138192호 및 미국 특허 출원 공개 제20100303850호(이들 모두는 본 명세서에 이들의 전문이 참고로 포함됨)에 기술된 바와 같은 방법에 의해서 제형화된다.

[1839] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 조합물은 제어 방출형 및/또는 지속 방출형을 위해서 제형화되는데, 여기서 이러한 제형은 결정질 측쇄(CYSC) 중합체인 적어도 1종의 중합체를 포함한다. CYSC 중합체는 미국 특허 제8,399,007호에 기술되어 있다.

[1840] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 조합물은 쯔비터이온성 지질 중에 캡슐되고/거나 이것에 연결되고/거나 이것과 회합된다. 쯔비터이온성 지질 및 쯔비터이온성 지질의 사용 방법의 비제한적인 예는 미국 특허 출원 공개 제US20130216607호에 기술되어 있다. 일 양상에서, 쯔비터이온성 지질은 본 명세서에 기술된 리포솜 및 지질 나노입자 중에서 사용될 수 있다.

[1841] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 조합물은 미국 특허 출원 공개 제US20130197100호에 기술된 바와 같이 콜로이드 나노담체 중에 제형화된다.

[1842] 일 실시형태에서, 나노입자는 경구 투여를 위해서 최적화된다. 나노입자는 적어도 1종의 양이온성 생물중합체, 예컨대, 비제한적으로, 키토산 또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 나노입자는 미국 특허 출원 공개 제US20120282343호에 기술된 방법에 의해서 제형화될 수 있다.

[1843] 일부 실시형태에서, LNP는 지질 KL52(미국 특허 출원 공개 제US2012/0295832호에 개시된 아미노-지질)를 포함한다. LNP 투여의 활성 및/또는 안전성(ALT/AST, 백혈구 수치 및 사이토카인 유도 중 하나 이상을 조사함으로써 측정되는 바와 같음)은 이러한 지질의 혼입에 의해서 개선될 수 있다. KL52를 포함하는 LNP는 정맥내로 및/또는 1회 이상의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, KL52를 포함하는 LNP의 투여는 MC3을 포함하는 LNP와 비교할 때 동등하거나 또는 개선된 mRNA 및/또는 단백질 발현을 초래한다.

[1844] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 더 작은 LNP를 사용하여 전달된다. 이러한 입자는 0.1um 미만 100nm 이하, 예컨대, 비제한적으로, 0.1um 미만, 1.0um 미만, 5um 미만, 10um 미만, 15um 미만, 20um 미만, 25um 미만, 30um 미만, 35um 미만, 40um 미만, 50um 미만, 55um 미만, 60um 미만, 65um 미만, 70um 미만, 75um 미만, 80um 미만, 85um 미만, 90um 미만, 95um 미만, 100um 미만, 125um 미만, 150um 미만, 175um 미만, 200um 미만, 225um 미만, 250um 미만, 275um 미만, 300um 미만, 325um 미만, 350um 미만, 375um 미만, 400um 미만, 425um 미만, 450um 미만, 475um 미만, 500um 미만, 525um 미만, 550um 미만, 575um 미만, 600um 미만, 625um 미만, 650um 미만, 675um 미만, 700um 미만, 725um 미만, 750um 미만, 775um 미만, 800um 미만, 825um 미만, 850um 미만, 875um 미만, 900um 미만, 925um 미만, 950um 미만, 또는 975um 미만의 직경을 포함할 수 있다.

[1845] 또 다른 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 더 작은 LNP를 사용하여 전달되는데, 이것은 약 1nm 내지 약 100nm, 약 1nm 내지 약 10nm, 약 1nm 내지 약 20nm, 약 1nm 내지 약 30nm, 약 1nm 내지 약 40nm, 약 1nm 내지 약 50nm, 약 1nm 내지 약 60nm, 약 1nm 내지 약 70nm, 약 1nm 내지 약 80nm, 약 1nm 내지 약 90nm, 약 5nm 내지 약 100nm, 약 5nm 내지 약 10nm, 약 5nm 내지 약 20nm, 약 5nm 내지 약 30nm, 약 5nm 내지 약 40nm, 약 5nm 내지 약 50nm, 약 5nm 내지 약 60nm, 약 5nm 내지 약 70nm, 약 5nm 내지 약 80nm, 약 5nm 내지 약 90nm, 약 10 내지 약 50nm, 약 20 내지 약 50nm,

약 30 내지 약 50nm, 약 40 내지 약 50nm, 약 20 내지 약 60nm, 약 30 내지 약 60nm, 약 40 내지 약 60nm, 약 20 내지 약 70nm, 약 30 내지 약 70nm, 약 40 내지 약 70nm, 약 50 내지 약 70nm, 약 60 내지 약 70nm, 약 20 내지 약 80nm, 약 30 내지 약 80nm, 약 40 내지 약 80nm, 약 50 내지 약 80nm, 약 60 내지 약 80nm, 약 20 내지 약 90nm, 약 30 내지 약 90nm, 약 40 내지 약 90nm, 약 50 내지 약 90nm, 약 60 내지 약 90 nm 및/또는 약 70 내지 약 90nm의 직경을 포함할 수 있다.

[1846] 일부 실시형태에서, 이러한 LNP는 미세유체 혼합기를 포함하는 방법을 사용하여 합성된다. 예시적인 미세유체 혼합기는 마이크로인노바(Microinnova)(오스트리아 알레르하일리겐 바이빌돈 소재)에 의해서 제조된 것을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 슬릿 인터디지털 미세혼합기(slit interdigitial micromixer) 및/또는 스태거드 헤링본 마이크로혼합기(staggered herringbone micromixer: SHM)를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다(문헌[Zhigaltsev et al. (2012) Langmuir 28:3633-40; Belliveau et al. (2012) Molecular Therapy-Nucleic Acids 1:e37; Chen et al. (2012) J. Am. Chem. Soc. 134:6948-51] 참고).

[1847] 일부 실시형태에서, SHM을 포함하는 LNP 생성 방법은 적어도 2종의 투입 스트림의 혼합을 추가로 포함하는데, 여기서 혼합은 미세구조-유도된 혼동류(microstructure-induced chaotic advection: MICA)에 의해서 일어난다. 이러한 방법에 따라서, 유체 스트림은 헤링본 패턴으로 존재하는 채널을 통해서 통과하여 회전 유동을 유발하고, 유체를 서로 폴딩되게 한다. 이러한 방법은 또한 유체 혼합을 위한 표면을 포함할 수 있는데, 여기서 표면은 유체 순환 동안 배향을 변화시킨다. SHM을 사용하여 LNP를 생성하는 방법은 미국 특허 출원 공개 제US2004/0262223호 및 제US2012/0276209호에 개시된 것을 포함한다.

[1848] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 조합물은 미세혼합기, 예컨대, 비제한적으로,슬릿 인터디지털 미세혼합기(SIMM-V2) 표준 슬릿 인터디지털 미세혼합기(SSIMM) 또는 카터필러(Caterpillar)(CPMM) 또는 인스티튜트 퍼 마이크로테크닉 마인즈 게엠베하(Institut fuer Mikrotechnik Mainz GmbH)(독일 마인즈 소재)로부터의 임핑잉-제트(Impinging-jet: IJMM)를 사용하여 생성된 지질 나노입자 중에 제형화된다.

[1849] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 조합물은 미세유체 기술을 사용하여 생성된 지질 나노입자 중에 제형화된다(문헌[Whitesides (2006) Nature 442: 368-373; 및 Abraham et al. (2002) Science 295:647-651] 참고). 비제한적인 예로서, 제어된 미세유체 제형화는 낮은 레이놀드수에서 마이크로 채널 내에서 일정 압력-유도된 유동의 스트림을 혼합하는 능동 방법을 포함한다(예를 들어, 문헌[Abraham et al. (2002) Science 295: 647-651] 참고).

[1850] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 조합물은 미세혼합기 칩, 예컨대, 비제한적으로 하바드 어패러터스(Harvard Apparatus)(미국 매사추세츠주 홀리스톤 소재) 또는 돌로마이트 마이크로플루이딕스(Dolomite Microfluidics)(영국 로이스톤 소재)로부터의 것을 사용하여 생성된 지질 나노입자 중에 제형화될 수 있다. 미세혼합기 칩은 스플리트 및 재조합 메커니즘을 사용한 2종 이상의 유체 스트림의 신속한 혼합을 위해서 사용될 수 있다.

[1851] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 국제 특허 공개 제WO2013063468호 또는 미국 특허 제8,440,614호에 기술된 약물 캡슐화 미세구체를 사용하여 전달을 위해서 제형화된다. 미세구체는 국제 특허 공개 제WO2013063468호에 기술된 바와 같은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물을 포함할 수 있다. 또 다른 양상에서, 아미노산, 펩타이드, 폴리펩타이드, 지질(APPL)은 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드를 세포에 전달하는 데 유용하다(국제 특허 공개 제WO2013063468호; 또한 참고, 미국 특허 출원 공개 제US20130158021호 참고, 이들은 본 명세서에 이들의 전문이 참고로 포함됨).

[1852] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타

이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 약 10 내지 약 100nm, 예컨대, 비제한적으로, 약 10 내지 약 20nm, 약 10 내지 약 30nm, 약 10 내지 약 40nm, 약 10 내지 약 50nm, 약 10 내지 약 60nm, 약 10 내지 약 70nm, 약 10 내지 약 80nm, 약 10 내지 약 90nm, 약 20 내지 약 30nm, 약 20 내지 약 40nm, 약 20 내지 약 50nm, 약 20 내지 약 60nm, 약 20 내지 약 70 nm, 약 20 내지 약 80nm, 약 20 내지 약 90nm, 약 20 내지 약 100nm, 약 30 내지 약 40nm, 약 30 내지 약 50nm, 약 30 내지 약 60nm, 약 30 내지 약 70nm, 약 30 내지 약 80nm, 약 30 내지 약 90nm, 약 30 내지 약 100 nm, 약 40 내지 약 50nm, 약 40 내지 약 60nm, 약 40 내지 약 70nm, 약 40 내지 약 80nm, 약 40 내지 약 90nm, 약 40 내지 약 100nm, 약 50 내지 약 60nm, 약 50 내지 약 70 nm 약 50 내지 약 80nm, 약 50 내지 약 90nm, 약 50 내지 약 100nm, 약 60 내지 약 70nm, 약 60 내지 약 80nm, 약 60 내지 약 90nm, 약 60 내지 약 100nm, 약 70 내지 약 80nm, 약 70 내지 약 90nm, 약 70 내지 약 100nm, 약 80 내지 약 90nm, 약 80 내지 약 100 nm 및/또는 약 90 내지 약 100nm의 직경을 갖는 지질 나노입자 중에 제형화된다.

[1853] 일 실시형태에서, 지질 나노입자는 약 10 내지 500nm의 직경을 갖는다. 일 실시형태에서, 지질 나노입자는 100 nm 초과, 150nm 초과, 200nm 초과, 250nm 초과, 300nm 초과, 350nm 초과, 400nm 초과, 450nm 초과, 500nm 초과, 550nm 초과, 600nm 초과, 650nm 초과, 700nm 초과, 750nm 초과, 800nm 초과, 850nm 초과, 900nm 초과, 950nm 초과 또는 1000 nm 초과의 직경을 갖는다.

[1854] 일 양상에서, 지질 나노입자는 국제 특허 공개 제WO2013059922호에 기술된 제한 크기 지질 나노입자이다(또한 미국 특허 출원 공개 제US20140328759호 참고, 이것은 본 명세서에 이의 전문이 참고로 포함됨). 제한 크기 지질 나노입자는 수성 코어 또는 소수성 코어를 둘러싼 지질 이중층을 포함할 수 있는데; 여기서 지질 이중층은 인지질, 예컨대, 비제한적으로, 다이아실포스파티딜콜린, 다이아실포스파티딜에탄올아민, 세라마이드, 스핑고마이엘린, 다이하이드로스핑고마이엘린, 세팔린, 세레브로시드, C8-C20 지방산 다이아실포스파티딜콜린, 및 1-팔미토일-2-올레일 포스파티딜콜린(POPC)을 포함할 수 있다. 또 다른 양상에서 제한 크기 지질 나노입자는 폴리에틸렌 글리콜-지질, 예컨대, 비제한적으로, DLPE-PEG, DMPE-PEG, DPPC-PEG 및 DSPE-PEG를 포함할 수 있다.

[1855] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 국제 특허 공개 제WO2013063530호에 기술된 전달 방법을 사용하여 특정 위치에 전달, 국지화 및/또는 농축된다(또한 미국 특허 출원 공개 제US20140323907호 참고, 이것은 본 명세서에 이의 전문이 참고로 포함됨). 비제한적인 예로서, 대상체는 대상체에게 폴리뉴클레오타이드를 전달하기 전에, 전달과 동시에 또는 전달한 후에 빈 중합체 입자가 투여될 수 있다. 빈 중합체 입자는 대상체와 접촉할 때 체적이 변화되고, 대상체 내의 특정 위치에 머무르거나, 내포되거나, 고정되거나 또는 포집된다.

[1856] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 활성 물질 방출 시스템 중에 제형화된다(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제US20130102545호 참고). 활성 물질 방출 시스템은 1) 촉매 활성 핵산과 혼성화된 올리고뉴클레오타이드 저해제 가닥에 결합된 적어도 1종의 나노입자, 및 2) 치료 활성 물질(예를 들어, 본 명세서에 기술된 폴리뉴클레오타이드)에 결합된 적어도 1종의 기질 분자에 결합된 화합물(여기서 치료 활성 물질은 촉매 활성 핵산에 의한 기질 분자의 절단에 의해서 방출됨)을 포함할 수 있다.

[1857] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 비세포 물질을 포함하는 내부 코어 및 세포막을 포함하는 외부 표면을 포함하는 나노입자 중에 제형화된다. 세포막은 세포로부터 또는 바이러스로부터 유래된 막으로부터 유래될 수 있다. 비제한적인 예로서, 나노입자는 국제 특허 공개 제WO2013052167호에 기술된 방법에 의해서 제조된다. 또 다른 비제한적인 예로서, 국제 특허 공개 제WO2013052167호에 기술된 나노입자를 사용하여 본 명세서에 기술된 폴리뉴클레오타이드를 전달한다(또한 미국 특허 출원 공개 제US20130337066호 참고, 이것은 본 명세서에 이의 전문이 참고로 포함됨).

[1858] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타

이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 다공성 나노입자-지지된 지질 이중층(원세포) 중에 제형화된다. 원세포는 국제 특허 공개 제WO2013056132호에 기술되어 있다(또한 미국 특허 출원 공개 제US20150272885 참고, 이것은 본 명세서에 이의 전문이 참고로 포함됨).

[1859] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 에 기술된 바와 같은 중합체 나노입자 중에 제형화되거나 또는 미국 특허 제8,420,123호 및 제8,518,963호 및 유럽 특허 제EP2073848B1호에 기술된 방법에 의해서 제조된다. 비제한적인 예로서, 중합체 나노입자, 예컨대, 미국 특허 제8,518,963호에 기술된 나노입자 또는 이것에 기술된 방법에 의해서 제조된 나노입자는 높은 유리 전이 온도를 갖는다. 또 다른 비제한적인 예로서, 경구 제형 및 비경구 제형을 위한 중합체 나노입자는 유럽 특허 제EP2073848B1호에 기술된 방법에 의해서 제조된다.

[1860] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 영상화에서 사용되는 나노입자 중에 제형화된다. 이러한 나노입자는 리포솜 나노입자, 예컨대, 미국 특허 출원 공개 제US20130129636호에 기술된 것일 수 있다. 비제한적인 예로서, 리포솜은 가돌리늄(III)2-{4,7-비스-카복시메틸-10-[(N,N-다이스테아릴아미도메틸-N'-아미도-메틸]-1,4,7,10-테트라-아자사이클로도데크-1-일}-아세트산 및 중성, 완전 포화 인지질 구성성분을 포함할 수 있다(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제US20130129636호 참고).

[1861] 일 실시형태에서, 본 개시내용에서 사용될 수 있는 나노입자는 미국 특허 출원 공개 제US20130130348호에 기술된 방법에 의해서 형성된다.

[1862] 본 개시내용의 나노입자는 추가로 영양소, 예컨대, 비제한적으로 결핍이 빈혈에서 신경관 결손까지의 건강 위험으로 이어질 수 있는 것을 포함할 수 있다(예를 들어 국제 특허 공개 제WO2013072929호에 기술된 나노입자 참고; 또한 미국 특허 출원 공개 제US20150224035호 참고, 이들은 본 명세서에 이들의 전문이 참고로 포함됨). 비제한적인 예로서, 영양소는 제1철, 제2철염, 또는 원소 철의 형태의 철, 아이오딘, 엽산, 비타민 또는 미량영양소이다.

[1863] 일 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 팽창성 나노입자 중에 제형화된다. 팽창성 나노입자는 미국 특허 제8,440,231호에 기술된 것일 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 비제한적인 실시형태로서, 팽창성 나노입자는 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드를 폐기관계에 전달하기 위해서 사용된다(예를 들어, 미국 특허 제8,440,231호 참고).

[1864] IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 폴리무수물 나노입자, 예컨대, 비제한적으로, 미국 특허 제8,449,916호에 기술된 것 중에 제형화된다.

[1865] 본 개시내용의 나노입자 및 마이크로입자는 대식세포 및/또는 면역 반응을 조정하도록 기하학적으로 조작될 수 있다. 일 양상에서, 기하학적으로 조작된 입자는 표적화된 전달, 예컨대, 비제한적으로, 폐 전달을 위해서 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드를 혼입하기 위해서 다양한 형상, 크기 및/또는 표면 전하를 가질 수 있다(예를 들어, 국제 공개 제WO2013082111호 참고). 기하학적으로 조작된 입자가 가질 수 있는 다른 물리적 특징은 천공, 각이 있는 아암, 비대칭 및 표면 조도, 전하(이것은 세포 및 조직과의 상호작용을 변경할 수 있음)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 비제한적인 예로서, 본 개시내용의 나노입자는 국제 공개 제WO2013082111호에 기술된 방법에 의해서 제조된다(또한 미국 특허 출원 공개 제US20150037428호 참고).

[1866] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 나노입자는 수 용해성 나노입자, 예컨대, 비제한적으로, 국제 공개 제WO2013090601호에 기술된 것이다(또한 미국 특허 출원 공개 제US20130184444호 참고). 나노입자는 양호한 수 용

해도를 나타내기 위해서 컴팩트한 쯔비터이온성 리간드를 갖는 무기 나노입자일 수 있다. 나노입자는 또한 작은 수력학적 반경(HD), 시간, pH, 및 염도에 따른 안정성 및 낮은 수준의 비특이적 결합을 가질 수 있다.

[1867] 일 실시형태에서 본 개시내용의 나노입자는 미국 특허 출원 공개 제US20130172406호에 기술된 방법에 의해서 개발된다.

[1868] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 나노입자는 스텔쓰 나노입자 또는 표적 특이적 스텔쓰 나노입자, 예컨대, 비제한적으로, 미국 특허 출원 공개 제US20130172406호에 기술된 것이다. 본 개시내용의 나노입자는 미국 특허 출원 공개 제US20130172406호에 기술된 방법에 의해서 제조될 수 있다.

[1869] 또 다른 실시형태에서, 스텔쓰 또는 표적 특이적 스텔쓰 나노입자는 중합체 매트릭스를 포함한다. 중합체 매트릭스는 2종 이상의 중합체, 예컨대, 비제한적으로, 폴리에틸렌, 폴리카보네이트, 폴리무수물, 폴리하이드록시산, 폴리프로필퓨머레이트, 폴리카프로락톤, 폴리아마이드, 폴리아세탈, 폴리에터, 폴리에스터, 폴리(오쏘에스터), 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리바이닐 알코올, 폴리우레탄, 폴리포스파젠, 폴리아크릴레이트, 폴리메트아크릴레이트, 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리우레아, 폴리스타이렌, 폴리아민, 폴리에스터, 폴리무수물, 폴리에터, 폴리우레탄, 폴리메트아크릴레이트, 폴리아크릴레이트, 폴리사이아노아크릴레이트 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다.

[1870] 일 실시형태에서, 나노입자는 고밀도 핵산층을 갖는 나노입자-핵산 혼성 구조이다. 비제한적인 예로서, 나노입자-핵산 혼성 구조는 미국 특허 출원 공개 제US20130171646호에 기술된 방법에 의해서 제조된다. 나노입자는 핵산, 예컨대, 비제한적으로, 본 명세서에 기술된 및/또는 관련 기술 분야에 공지된 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

[1871] 본 개시내용의 나노입자 중 적어도 1종은 코어 나노구조 내에 내포될 수 있거나 또는 저밀도 다공성 3-D 구조물 또는 나노구조물의 표면 내에 또는 그 상에서 적어도 하나의 페이로드를 보유하거나 이와 회합할 수 있는 코팅으로 코팅될 수 있다. 적어도 1종의 나노입자를 포함하는 나노구조물의 비제한적인 예는 국제 특허 공개 제WO2013123523호에 기술되어 있다(또한 미국 특허 출원 공개 제US20150037249호 참고, 이것은 본 명세서에 이의 전문이 참고로 포함됨).

[1872] **히알루로니다제**

[1873] IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물의 근육내, 종양내, 또는 피하 국지화 주사는 히알루로난의 가수분해를 촉매작용하는 히알루로니다제를 포함할 수 있다.

[1874] 사이벽의 구성성분인, 히알루로난의 가수분해를 촉매작용함으로써, 히알루로니다제는 히알루로난의 점도를 낮추고, 이에 따라서 조직 침투성을 증가시킨다(Frost, Expert Opin. Drug Deliv. (2007) 4:427-440). 이것은 형질주입된 세포에 의해서 생산된 암호화된 단백질의 분산 및 전힌 분포를 빠르게 하는 데 유용하다. 대안적으로, 히알루로니다제는 근육내로, 종양내로, 또는 피하로 투여되는 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드에 노출되는 세포의 수를 증가시키기 위해서 사용될 수 있다.

[1875] **나노입자 모방체**

[1876] IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 나노입자 모방체 내에 캡슐화될 수 있고/있거나 이것에 흡착될 수 있다. 나노입자 모방체는 유기체 또는 입자, 예컨대, 비제한적으로, 병원체, 바이러스, 박테리아, 진균, 기생충, 프리온 및 세포의 전달 기능을 모방할 수 있다. 비제한적인 예로서 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 바이러스의 전달 기능을 모방할 수 있는 비-비리온 입자 중에 캡슐화될 수 있다(국제 공개 제WO2012006376호 및 미국 특허 출원 공개 제US20130171241호 및 제US20130195968호 참고).

[1877] **나노튜브**

[1878] IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 적어도

하나의 나노튜브, 예컨대, 비제한적으로, 로제트(rosette) 나노튜브, 링커를 갖는 이중 베이스를 갖는 로제트 나노튜브, 탄소 나노튜브 및/또는 단일벽 탄소 나노튜브에 부착되거나 또는 달리 결합될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 힘, 예컨대, 비제한적으로, 입체, 이온, 공유 및/또는 다른 힘을 통해서 나노튜브에 결합될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 나노튜브 및 나노튜브 제형은 국제 특허 출원 제PCT/US2014/027077호(제WO2014152211호로 공개됨)에 기술되어 있다.

[1879] **자기-조립된 나노입자**

[1880] IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 자가-조립된 나노입자 중에 제형화될 수 있다. 핵산 자가-조립된 나노입자는 국제 특허 출원 제PCT/US2014/027077호(제WO2014152211호로 공개됨), 예컨대, 단락 [000740] 내지 [000743]에 기술되어 있다. 중합체-기반 자가-조립된 나노입자는 국제 특허 출원 제PCT/US2014/027077호에 기술되어 있다(또한 미국 특허 출원 공개 제US20160038612호 참고, 이것은 본 명세서에 이의 전문이 참고로 포함됨).

[1881] **자가-조립된 거대분자**

[1882] IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 양친매성 거대분자(AM) 중에 제형화될 수 있다. AM은 폴리(에틸렌 글리콜)에 공유 결합된 알킬화된 당 골격을 갖는 생체적합성 양친매성 중합체를 포함한다. 수성 용액에서, AM은 자가 조립하여 마이셀을 형성한다. AM의 형성 방법 및 AM의 비제한적인 예는 미국 특허 출원 공개 제US20130217753호에 기술되어 있다.

[1883] **무기 나노입자**

[1884] IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 무기 나노입자 중에 제형화될 수 있다(미국 특허 제8,257,745호). 무기 나노입자는 수 팽창성인 점토 물질을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 비제한적인 예로서, 무기 나노입자는 단순 실리케이트로부터 제조된 합성 스멕타이트 점토를 포함한다(예를 들어, 미국 특허 제5,585,108호 및 제8,257,745호 참고).

[1885] 일부 실시형태에서, 무기 나노입자는 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드의 코어 및 중합체 쉘을 포함한다. 중합체 쉘은 본 명세서에 기술된 중합체 중 임의의 것일 수 있고, 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 추가적인 실시형태에서, 중합체 쉘은 코어 중의 폴리뉴클레오타이드를 보호하기 위해서 사용된다.

[1886] **반전도성 및 금속성 나노입자**

[1887] IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 반전도성 금속성 물질을 포함하는 수분산성 나노입자 중에 제형화될 수 있거나(미국 특허 출원 공개 제US20120228565호) 자성 나노입자 중에 형성될 수 있다(미국 특허 출원 공개 제US20120265001호 및 제US20120283503호). 수분산성 나노입자는 소수성 나노입자 또는 친수성 나노입자일 수 있다.

[1888] 일부 실시형태에서, 반전도성 및/또는 금속성 나노입자는 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드의 코어 및 중합체 쉘을 포함할 수 있다. 중합체 쉘은 본 명세서에 기술된 중합체 중 임의의 것일 수 있고, 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 추가적인 실시형태에서, 중합체 쉘은 코어 중의 폴리뉴클레오타이드를 보호하기 위해서 사용된다.

[1889] **의료용 실란트: 젤 및 하이드로젤**

[1890] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 대상체에 주사되는 경우 젤을 형성하는 관련 기술 분야에 공지된 임의의 하이드로젤 중에 캡슐화된

다. 의료용 실란트, 예컨대, 젤 및 하이드로젤은 국제 특허 출원 제PCT/US2014/027077호에 기술되어 있다.

[1891] **현탁액 제형**

[1892] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드, 수 비혼화성 오일 데포, 계면활성제 및/또는 공계면활성제 및/또는 공용매를 포함하는 현탁액 제형이 제공된다. 오일과 계면활성제의 조합은 폴리뉴클레오타이드를 갖는 현탁액 제형을 가능하게 할 수 있다. 수 비혼화성 데포 중의 폴리뉴클레오타이드의 전달을 사용하여 데포로부터 주변 생리 환경으로의 mRNA의 지속 방출을 통해서 생체이용률을 개선시키고, 뉴클레아제에 의한 폴리뉴클레오타이드 분해를 예방할 수 있다.

[1893] 일부 실시형태에서, mRNA의 현탁액 제형은 폴리뉴클레오타이드, 오일-기반 용액 및 계면활성제의 조합물을 사용하여 제조된다. 이러한 제형은 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 수성 상 및 오일과 계면활성제를 포함하는 오일-기반 상을 포함하는 2-부분 시스템으로서 제조될 수 있다. 현탁액 제형을 위한 예시적인 오일은 참깨 오일 및 미글리올(Miglyol)(포화 코코넛 및 팜 커넬 오일-유래 카프릴 및 카프르 지방산 및 글리세린 또는 프로필렌 글리콜의 에스터를 포함함), 옥수수 오일, 대두 오일, 땅콩 오일, 비즈왁스 및/또는 팜 시드 오일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 계면활성제는 크레모포(Cremophor), 폴리솔베이트 20, 폴리솔베이트 80, 폴리에틸렌 글리콜, 트랜스쿠톨(transcutol), 캡물(Capmul)(등록상표), 라브라졸, 아이소프로필 미리스테이트, 및/또는 스팬(Span) 80을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 현탁액은 에탄올, 글리세롤 및/또는 프로필렌 글리콜을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 공용매를 포함할 수 있다.

[1894] 현탁액은 먼저 폴리뉴클레오타이드의 수성 용액을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 제형 및 1종 이상의 계면활성제를 포함하는 오일-기반 상을 제조함으로써 형성될 수 있다. 현탁액 형성은 2개의 상(수성 상 및 오일-기반 상)의 혼합 결과로서 일어난다. 일부 실시형태에서, 이러한 현탁액은 수성 상으로 전달되어 수중유 에멀션을 형성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 현탁액의 수성 상으로의 전달은, 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 오일-기반 상이 나노미터 크기의 소적 내지 마이크로미터 크기의 소적의 크기 범위일 수 있는 소적을 형성하는 수중유 에멀션의 형성을 초래한다. 일부 실시형태에서, 오일, 계면활성제, 공계면활성제 및/또는 공용매의 특정 조합물을 사용하여 오일 상 중에서 폴리뉴클레오타이드를 현탁시킬 수 있고/있거나 수성 환경으로의 전달 시에 수중유 에멀션을 형성할 수 있다.

[1895] 일부 실시형태에서, 현탁액은 폴리뉴클레오타이드의 주변 환경으로의 방출의 조정을 제공한다. 이러한 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드 방출은 수 비혼화성 데포로부터의 확산, 그 다음 주변 환경(예를 들어, 수성 환경) 중에서의 재용해에 의해서 조정될 수 있다.

[1896] 일부 실시형태에서, 수 비혼화성 데포(예를 들어, 오일 상 내에 현탁됨) 내에서의 폴리뉴클레오타이드는 변경된 폴리뉴클레오타이드 안정성(예를 들어, 뉴클레아제에 의한 변경된 분해)을 초래한다.

[1897] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 주사 시에, 에멀션이 동시에 형성되도록 제형화된다(예를 들어, 수성 상에 전달되는 경우). 이러한 입자 형성은 오일 상으로부터 수성 상으로의 폴리뉴클레오타이드의 방출을 위해서 높은 표면적 대 체적비를 제공할 수 있다.

[1898] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 나노에멀션, 예컨대, 비제한적으로, 미국 특허 제8,496,945호에 기술된 나노에멀션 중에 제형화된다. 나노에멀션은 본 명세서에 기술된 나노입자를 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 나노입자는 지질 또는 계면활성제 층으로 둘러싸이거나 코팅될 수 있는 액체 소수성 코어를 포함할 수 있다. 지질 또는 계면활성제 층은 적어도 1종의 막-통합 펩타이드를 포함할 수 있고, 또한 표적화 리간드를 포함할 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제8,496,945호 참고).

[1899] **양이온 및 음이온**

[1900] IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물의 제형은

양이온 또는 음이온을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제형은 금속 양이온, 예컨대, 비제한적으로, Zn^{2+}, Ca^{2+}, Cu^{2+}, Mg^{2+} 및 이들의 조합물을 포함한다. 비제한적인 예로서, 제형은 금속 양이온과 복합체화된 폴리뉴클레오타이드 및 중합체를 포함한다(예를 들어, 미국 특허 제6,265,389호 및 6,555,525호 참고).

[1901] 일부 실시형태에서, 2가 양이온 및 1가 양이온의 조합물을 포함하는 양이온성 나노입자가 폴리뉴클레오타이드와 제형화된다. 이러한 나노입자는 용액 중에서 주어진 기간(예를 들어, 시간, 일 등)에 걸쳐서 자발적으로 형성될 수 있다. 이러한 나노입자는 2가 양이온 단독의 존재 하에서 또는 1가 양이온 단독의 존재 하에서는 형성되지 않는다. 양이온성 나노입자 중의 또는 양이온성 나노입자를 포함하는 1종 이상의 데포 중의 폴리뉴클레오타이드의 전달은, 지속 작용성 데포로서 작용하고/하거나 뉴클레아제에 의한 분해 속도를 감소시킴으로써 폴리뉴클레오타이드 생체이용률을 개선시킬 수 있다.

[1902] **성형된 나노입자 및 마이크로입자**

[1903] IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 나노입자 및/또는 마이크로입자 중에 제형화될 수 있다. 예로서, 나노입자 및/또는 마이크로입자는 LIQUIDA TECHNOLOGIES(등록상표)(미국 노쓰캐롤라이나주 모리스 힐 소재)에 의한 PRINT(등록상표) 기술을 사용하여 제조될 수 있다(예를 들어, 국제 공개 제WO2007024323호 참고).

[1904] 일부 실시형태에서, 나노입자는 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드의 코어 및 중합체 쉘을 포함한다. 중합체 쉘은 본 명세서에 기술된 중합체 중 임의의 것일 수 있고, 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 추가적인 실시형태에서, 중합체 쉘은 코어 중의 폴리뉴클레오타이드를 보호하기 위해서 사용된다.

[1905] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 마이크로입자 중에 제형화된다. 마이크로입자는 폴리뉴클레오타이드의 코어 및 생체적합성 및/또는 생분해성 중합체의 코텍스를 함유할 수 있다. 비제한적인 예로서, 본 개시내용에서 사용될 수 있는 마이크로입자는 미국 특허 제8,460,709, 미국 특허 출원 공개 제US20130129830호 및 국제 특허 공개 제WO2013075068호에 기술된 것일 수 있다. 또 다른 비제한적인 예로서, 마이크로입자는 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드의 방출을 목적하는 시간에 걸쳐서 연장하도록 설계될 수 있다(예를 들어 미국 특허 출원 공개 제US20130129830호에서 치료 단백질의 연장 방출형 참고).

[1906] **나노자켓 및 나노리포솜**

[1907] IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 키스톤 나노(Keystone Nano)(미국 펜실베니아주 스테이트 컬리지 소재)에 의한 나노자켓 및 나노리포솜 중에 제형화될 수 있다. 나노자켓은 칼슘, 포스페이트를 포함하는 신체에서 자연적으로 발견되는 화합물로 제조되고, 또한 소량의 실리케이트를 포함할 수 있다. 나노자켓은 5 내지 50㎚의 크기 범위일 수 있고, 이것은 친수성 화합물 및 소수성 화합물, 예컨대, 비제한적으로, 폴리뉴클레오타이드를 전달하는 데 사용될 수 있다.

[1908] 나노리포솜은 지질, 예컨대, 비제한적으로, 신체에서 자연적으로 발생되는 지질로 제조된다. 나노리포솜은 60 내지 80㎚의 크기 범위일 수 있고, 이것은 친수성 화합물 및 소수성 화합물, 예컨대, 비제한적으로, 폴리뉴클레오타이드를 전달하는 데 사용될 수 있다. 일 양상에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 나노리포솜, 예컨대, 비제한적으로, 세라마이드 나노리포솜 중에 제형화된다.

[1909] **소세포**

[1910] 일 양상에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조

합물은 박테리아 소세포 중에 제형화될 수 있다. 비제한적인 예로서, 박테리아 소세포는 국제 공개 제WO2013088250 또는 미국 특허 공개 제US20130177499호에 기술된 것이다. 치료제, 예컨대, 본 명세서에 기술된 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 박테리아 소세포를 사용하여 치료제를 뇌종양으로 전달할 수 있다.

[1911] **반고체 조성물**

[1912] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 소수성 매트릭스와 함께 제형화되어 반고체 조성물을 형성한다. 비제한적인 예로서, 반고체 조성물 또는 페이스트-유사 조성물은 국제 특허 공개 제WO201307604호에 기술된 방법에 의해서 제조된다. 반고체 조성물은 국제 특허 공개 제WO201307604호에 기술된 바와 같은 지속 방출형 제형일 수 있다.

[1913] 또 다른 실시형태에서, 반고체 조성물은 추가로 조성물 주변에 형성된 미세-다공성 막 또는 생분해성 중합체를 갖는다(예를 들어, 국제 특허 공개 제WO201307604호 참고).

[1914] IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물을 사용하는 반고체 조성물은 국제 특허 공개 제WO201307604호에 기술된 바와 같은 반고체 혼합물의 특징을 가질 수 있다(예를 들어, 적어도 10^{-4}N · ㎜$^{-2}$의 탄성률 및/또는 적어도 100mPa · s의 점도).

[1915] **엑소좀**

[1916] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 엑소좀 중에 제형화된다. 엑소좀은 적어도 1종의 폴리뉴클레오타이드와 적재되어 세포, 조직 및/또는 유기체에 전달될 수 있다. 비제한적인 예로서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 국제 공개 제WO2013084000호에 기술된 엑소좀 중에 적재될 수 있다.

[1917] **실크-기반 전달**

[1918] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 지속 방출형 실크-기반 전달 시스템 중에 제형화된다. 실크-기반 전달 시스템은 실크 피브로인 용액을 치료제, 예컨대, 비제한적으로, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물과 접촉시킴으로써 형성될 수 있다. 비제한적인 예로서, 본 개시내용에서 사용될 수 있는 지속 방출형 실크-기반 전달 시스템 및 이러한 시스템의 제조 방법은 미국 특허 공개 제20130177611호에 기술되어 있다.

[1919] **마이크로입자**

[1920] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하는 제형은 마이크로입자를 포함한다. 마이크로입자는 본 명세서에 기술된 및/또는 관련 기술분야에 공지된 중합체, 예컨대, 비제한적으로, 폴리(α-하이드록시산), 폴리하이드록시 부티르산, 폴리카프로락톤, 폴리오쏘에스터 및 폴리무수물를 포함할 수 있다. 마이크로입자는 흡착성 표면을 가져서 생물학적 활성 분자, 예컨대, 폴리뉴클레오타이드에 흡착할 수 있다. 비제한적인 예로서 본 개시내용에서 사용하기 위한 마이크로입자 및 마이크로입자의 제조 방법은 미국 특허 공개 제US2013195923호 및 US20130195898호 및 미국 특허 제

8,309,139호 및 제8,206,749호에 기술되어 있다.

[1921] 또 다른 실시형태에서, 제형은 마이크로입자 및 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 마이크로에멀션이다. 비제한적인 예로서, 마이크로입자를 포함하는 마이크로에멀션은 미국 특허 공개 제2013195923호 및 제20130195898호 및 미국 특허 제8,309,139호 및 8,206,749호에 기술되어 있다.

[1922] **아미노산 지질**

[1923] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물은 아미노산 지질 중에 제형화된다. 아미노산 지질은 아미노산 잔기 및 하나 이상의 친유성 테일을 포함하는 친유성 화합물이다. 아미노산 지질 및 아미노산 지질의 제조 방법의 의 비제한적인 예는 미국 특허 제8,501,824호에 기술되어 있다.

[1924] 일부 실시형태에서, 아미노산 지질은 친수성 부분 및 친유성 부분을 갖는다. 친수성 부분은 아미노산 잔기일 수 있고, 친유성 부분은 적어도 하나의 친유성 테일을 포함할 수 있다.

[1925] 일부 실시형태에서, 아미노산 지질 제형을 사용하여 대상체에 폴리뉴클레오타이드를 전달한다.

[1926] 또 다른 실시형태에서, 아미노산 지질 제형은 폴리뉴클레오타이드에 결합하고 이것을 방출하는 아미노산 지질을 포함하는 방출 가능한 형태로 폴리뉴클레오타이드를 전달한다. 비제한적인 예로서, 폴리뉴클레오타이드의 방출은 산-불안정성 링커, 예컨대, 비제한적으로, 미국 특허 제7,098,032호, 제6,897,196호, 제6,426,086호, 제7,138,382호, 제5,563,250호, 및 제5,505,931호에 기술된 것에 의해서 제공될 수 있다.

[1927] **마이크로소수포**

[1928] 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 마이크로소수포 중에 제형화된다. 마이크로소수포의 비제한적인 예는 미국 특허 제US20130209544호에 기술된 것을 포함한다.

[1929] 일부 실시형태에서, 마이크로소수포는 ARRDC1-매개된 마이크로소수포(ARMM)이다. ARMM 및 ARMM의 제조 방법의 비제한적인 예는 국제 특허 공개 제WO2013119602호에 기술되어 있다.

[1930] **인터폴리일렉트롤라이트(interpolyelectrolyte) 복합체**

[1931] 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 인터폴리일렉트롤라이트 복합체 중에 제형화된다. 인터폴리일렉트롤라이트 복합체는 전하 동적(charge-dynamic polymer)가 1종 이상의 음이온성 분자와 복합체화되는 경우 형성된다. 전하 동적 중합체 및 인터폴리일렉트롤라이트 복합체 및 인터폴리일렉트롤라이트 복합체의 제조 방법의 비제한적인 예는 미국 특허 제8,524,368호에 기술되어 있다.

[1932] **결정질 중합체 시스템**

[1933] 일부 실시형태에서, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드는 결정질 중합체 시스템 중에 제형화된다. 결정질 중합체 시스템은 결정질 모이어티 및/또는 결정질 모이어티를 포함하는 말단 단위를 갖는 중합체이다. "CYC 중합체"라 지칭되는, 결정질 모이어티 및/또는 결정질 모이어티를 포함하는 말단 단위를 갖는 중합체, 결정질 중합체 시스템 및 이러한 중합체 및 시스템의 제조 방법의 비제한적인 예는 미국 특허 제8,524,259호에 기술되어 있다.

[1934] **부형제**

[1935] 약제학적 제형은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있는데, 이것은, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 목적하는 투여형에 적절한 바와 같은 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 계면활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제, 향미제, 안정화제, 항산화제, 삼투압 조정제, pH 조정제 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 약제학적 조성물을 제형화하기 위한 다양한 부형제 및 조성물을 제조하기 위한 기술은 관련 기술 분야에 공지되어 있다 (문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro, Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006] 참고). 예컨대, 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하거

나 또는 약제학적 조성물의 임의의 다른 구성성분(들)과 유해한 방식으로 달리 상호작용함으로써, 임의의 종래의 부형제 매질이 물질 또는 이의 유도체와 비사용성인 경우를 제외하고는, 종래의 부형제 매질의 사용이 본 개시내용의 범주에서 고려될 수 있고, 이의 사용은 본 개시내용의 범주에 포함되는 것으로 고려된다.

[1936] 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 순수하다. 일부 실시형태에서, 부형제는 인간 및 수의과 용도로 승인된다. 일부 실시형태에서, 부형제는 미국 식품의약국에 의해 승인될 수 있다. 일부 실시형태에서, 부형제는 약제학적 등급일 수 있다. 일부 실시형태에서, 부형제는 미국 약전(USP), 유럽 약전(EP), 영국 약전 및/또는 국제 약전의 표준을 충족시킬 수 있다.

[1937] 약제학적 조성물의 제조에 사용되는 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 계면활성제 및/또는 유화제, 붕괴제, 결합제, 보존제, 완충제, 윤활제, 및/또는 오일을포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이러한 부형제는 임의로 약제학적 조성물 중에 포함될 수 있다. 조성물은 또한 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미료, 풍미료 및/또는 방향제를 포함할 수 있다.

[1938] 예시적인 희석제는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 인산수소칼슘, 인산나트륨 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 솔비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수전분, 분말당, 등, 및/또는 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1939] 예시적인 과립화제 및/또는 분산제는 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 점토, 알긴산, 구아검, 시트러스 펄프, 아가, 벤토나이트, 셀룰로스 및 목재 제품, 천연 스펀지, 양이온-교환 수지, 탄산칼슘, 실리케이트, 탄산나트륨, 가교결합된 폴리(바이닐-피롤리돈)(크로스포비돈), 나트륨 카복시메틸 전분 (소듐 전분 글리콜레이트), 카복시메틸 셀룰로스, 가교결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(크로스카르멜로스), 메틸셀룰로스, 전호화 전분(전분 1500), 미정질 전분, 수 불용성 전분, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트(VEEGUM(등록상표)), 소듐 라우릴 설페이트, 4차 암모늄 화합물 등 및/또는 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1940] 예시적인 표면 활성제 및/또는 유화제는 자연 유화제(예를 들어 아카시아, 아가, 알긴산, 알긴산나트륨, 트라가칸트, 콘드룩스, 콜레스테롤, 잔탄, 펙틴, 젤라틴, 난황, 카제인, 양모지, 콜레스테롤, 왁스, 및 레시틴), 콜로이드성 점토(예를 들어, 벤토나이트[알루미늄 실리케이트] 및 VEEGUM(등록상표) [마그네슘 알루미늄 실리케이트]), 장쇄 아미노산 유도체, 고분자량 알코올(예를 들어 스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 올레일 알코올, 트라이아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 다이스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 및 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리바이닐 알코올), 카보머(예를 들어 카복시 폴리메틸렌, 폴리아크릴산, 아크릴산 중합체, 및 카복시바이닐 중합체), 카라기난, 셀룰로스 유도체(예를 들어 카복시메틸셀룰로스 소듐, 분말 셀룰로스, 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스), 솔비탄 지방산 에스터(예를 들어 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노라우레이트[TWEEN(등록상표)20], 폴리옥시에틸렌 솔비탄 [TWEEN(등록상표)60], 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레에이트 [TWEEN(등록상표)80], 솔비탄 모노팔미테이트 [SPAN(등록상표)40], 솔비탄 모노스테아레이트 [SPAN(등록상표)60], 솔비탄 트라이스테아레이트 [SPAN(등록상표)65], 글리세릴 모노올레에이트, 솔비탄 모노올레에이트 [SPAN(등록상표)80]), 폴리옥시에틸렌 에스터(예를 들어 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트 [MYRJ(등록상표)45], 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자 오일, 폴리에톡실화된 피마자 오일, 폴리옥시메틸렌 스테아레이트, 및 SOLUTOL(등록상표)), 수크로스 지방산 에스터, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스터(예를 들어 CREMOPHOR(등록상표)), 폴리옥시에틸렌 에터,(예를 들어 폴리옥시에틸렌 라우릴 에터 [BRIJ(등록상표)30]), 폴리(바이닐-피롤리돈), 다이에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 트라이에탄올아민 올레에이트, 소듐 올레에이트, 칼륨 올레에이트, 에틸 올레에이트, 올레산, 에틸 라우레이트, 소듐 라우릴 설페이트, PLUORINC(등록상표)F 68, 폴록사머(등록상표)188, 세트리모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 도쿠세이트 소듐, 등 및/또는 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[1941] 예시적인 결합제는 전분(예를 들어, 옥수수전분 및 전분 페이스트); 젤라틴; 당(예를 들어 수크로스, 글루코스, 덱스트로스, 덱스트린, 당밀, 락토스, 락티톨, 만니톨); 아미노산(예를 들어, 글리신); 천연 및 합성 검(예를 들어 아카시아, 알긴산나트륨, 아이리쉬 모스(Irish moss)의 추출물, 판와검(panwar gum), 가티검, 이사폴 허스

크(isapol husk)의 점액질, 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(바이닐-피롤리돈), 마그네슘 알루미늄 실리케이트(VEEGUM(등록상표)), 및 라치 아라보갈락탄(larch arabogalactan)); 알지네이트; 폴리에틸렌 옥사이드; 폴리에틸렌 글리콜; 무기 칼슘 염; 규산; 폴리메트아크릴레이트; 왁스; 물; 알코올 등; 및 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1942] 예시적인 보존제는 항산화제, 킬레이팅제, 항미생물 보존제, 항진균 보존제, 알코올 보존제, 산성 보존제, 및/또는 다른 보존제를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 산화는 mRNA, 특히 액체 mRNA 제형을 위한 잠재적인 분해 경로이다. 산화를 방지하기 위해, 항산화제가 제형에 첨가될 수 있다. 예시적인 항산화제는, 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아코빌 팔미테이트, 벤질 알코올, 부틸화된 하이드록시아니솔, EDTA, m-크레졸, 메티오닌, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 칼륨 메타바이설파이트, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 소듐 아스코르베이트, 소듐 바이설파이트, 소듐 메타바이설파이트, 티오글리세롤 및/또는 아황산나트륨을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 킬레이팅제는 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA), 시트르산 일수화물, 다이소듐 에데테이트, 다이칼륨 에데테이트, 에데트산, 퓨마르산, 말산, 인산, 소듐 에데테이트, 타타르산 및/또는 트라이소듐 에데테이트를 포함한다. 예시적인 항미생물 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알코올, 브로노폴, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로르옥시렌올, 크레졸, 에틸 알코올, 글리세린, 헥세티딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알코올, 페닐머큐릭 나이트레이트, 프로필렌 글리콜, 및/또는 티머로잘을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 항진균 보존제는 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 하이드록시벤조산, 칼륨 벤조에이트, 칼륨 솔베이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 프로피오네이트, 및/또는 솔브산을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 알코올 보존제는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 하이드록시벤조에이트, 및/또는 페닐에틸 알코올을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 산성 보존제는, 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로텐, 시트르산, 아세트산, 데하이드로아세트산, 아스코르브산, 솔브산, 및/또는 피트산을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 다른 보존제는 토코페롤, 토코페롤 아세테이트, 데테록심 메실레이트, 세트리마이드, 부틸화된 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 에틸렌다이아민, 소듐 라우릴 설페이트(SLS), 소듐 라우릴 에터 설페이트(SLES), 소듐 바이설파이트, 소듐 메타바이설파이트, 칼륨 설파이트, 칼륨 메타바이설파이트, GLYDANT PLUS(등록상표), PHENONIP(등록상표), 메틸파라벤, GERMALL(등록상표)115, GERMABEN(등록상표)II, NEOLONE™, KATHON™, 및/또는 EUXYL(등록상표)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1943] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드 용액의 pH는 안정성을 향상시키기 위해 pH 5 내지 pH 8로 유지된다. pH를 제어하기 위한 예시적인 완충액은 인산나트륨, 시트르산나트륨, 석신산나트륨, 히스티딘(또는 히스티딘-HCl), 탄산나트륨, 및/또는 말레산나트륨을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 또 다른 실시형태에서, 상기 열거된 예시적인 완충제는 추가적인 1가 반대이온(칼륨을 포함하지만 이에 제한되지 않음)과 함께 사용될 수 있다. 2가 양이온이 또한 완충제 반대이온으로서 사용될 수 있지만; 이것은 복합체 형성 및/또는 mRNA 분해로 인해서 바람직하지 않다.

[1944] 예시적인 완충제는 또한 시트레이트 완충액 용액, 아세테이트 완충액 용액, 포스페이트 완충액 용액, 암모늄 클로라이드, 탄산칼슘, 염화칼슘, 칼슘 시트레이트, 칼슘 글루비오네이트, 칼슘 글루셉테이트, 칼슘 글루코네이트, d-글루콘산, 칼슘 글리세로포스페이트, 칼슘 락테이트, 프로판산, 칼슘 레불리네이트, 펜탄산, 이염기성 인산칼슘, 인산, 삼염기성 인산칼슘, 칼슘 하이드록사이드 포스페이트, 아세트산칼륨, 염화칼륨, 글루콘산칼륨, 칼륨 혼합물, 이염기성 인산칼륨, 일염기성 인산칼륨, 칼륨 포스페이트 혼합물, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 락트산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 일염기성 인산나트륨, 인산나트륨 혼합물, 트로메타민, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 알긴산, 발열원-무함유 수(pyrogen-free water), 등장성 염수, 링거액, 에틸 알코올 및/또는 이들의 조합물을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1945] 예시적인 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산칼슘, 스테아르산, 실리카, 탈크, 맥아, 글리세릴 베헤네이트, 수소화 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 염화나트륨, 류신, 마그네슘 라우릴 설페이트, 소듐 라우릴 설페이트 등 및 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1946] 예시적인 오일은 아몬드, 행인(apricot kernel), 아보카도, 바바수, 베르가모트, 블랙 커런트씨, 보리지, 노간주 나무, 카모마일, 캐놀라, 캐러웨이, 카나우바, 피마자, 시나몬, 코코아 버터, 코코넛, 대구 간, 커피, 옥수수, 목화씨, 에뮤(emu), 유칼립투스, 달맞이꽃, 어류, 아마씨, 제라니올, 박(gourd), 포도씨, 헤이즐넛, 히솝,

아이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿠쿠이넛, 라반딘, 라벤더, 레몬, 리세아 쿠베바(litsea cubeba), 마카다미아넛, 아욱, 망고씨, 메도우폼씨, 밍크, 육두구, 올리브, 오렌지, 오렌지 러피, 팜, 팜 커넬, 피치 커넬, 땅콩, 양귀비씨, 호박씨, 평지씨, 쌀겨, 로즈마리, 잇꽃, 샌들우드, 사스쿠아나(sasquana), 세이버리(savoury), 산자나무, 참깨, 쉬어 버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 티트리, 엉겅퀴, 츠바키, 베티베르, 호두, 맥아 오일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 오일은 부틸 스테아레이트, 카프릴산 트라이글리세라이드, 카프르산 트리글리세라이드, 사이클로메티콘, 다이에틸 세바케이트, 다이메티콘 360, 아이소프로필 미리스테이트, 광유, 옥틸도데칸올, 올레일 알코올, 실리콘 오일, 및/또는 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 아니다.

[1947] 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미료, 풍미료 및/또는 방향제는 조제자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[1948] 예시적인 첨가제는 생리학적으로 생체적합성 완충액(예를 들어, 트라이메틸아민 하이드로클로라이드), 킬런트(예컨대, 예를 들어, DTPA 또는 DTPA-비스아마이드) 또는 칼슘 킬레이트 복합체(예를 들어 칼슘 DTPA, CaNaDTPA-비스아마이드)의 첨가, 또는, 임의로, 칼슘 또는 나트륨 염(예를 들어, 염화칼슘, 칼슘 아스코르베이트, 칼슘 글루코네이트 또는 칼슘 락테이트)의 첨가를 포함한다. 또한, 항산화제 및 현탁제가 사용될 수 있다.

[1949] **mRNA를 위한 동결보호제(cryoprotectant)**

[1950] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드 제형은 동결보호제를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "동결보호제"는 주어진 물질과 조합되는 경우, 동결시 발생하는 그 물질에 대한 손상을 감소시키거나 제거하는 데 도움을 주는 1종 이상의 작용제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 동결보호제는 동결 동안 폴리뉴클레오타드를 안정화시키기 위해 이것과 조합된다. -20℃ 내지 -80℃의 mRNA의 냉동 저장은 폴리뉴클레오타이드의 장기간(예를 들면, 36개월) 안정성에 유리할 수 있다. 일부 실시형태에서, 동결보호제는 동결/해동 사이클을 통해 및 냉동 저장 조건 하에서 폴리뉴클레오타이드를 안정화시키기 위해 폴리뉴클레오타이드 제형에 포함된다. 본 발명의 동결보호제는 수크로스, 트레할로스, 락토스, 글리세롤, 덱스트로스, 라피노스 및/또는 만니톨을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 트레할로스는 미국 식품 의약국에 의해 일반적으로 안전한 것으로 간주(GRAS)된다고 열거되며, 시판의 약제학적 제형에서 통상적으로 사용된다.

[1951] **벌킹제(bulking agent)**

[1952] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드 제형은 벌킹제를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "벌킹제"는 제형에 목적하는 조도 및/또는 제형 구성성분의 안정화를 부여하기 위해 제형에 포함되는 1종 이상의 제제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 벌킹제는 "약제학적으로 적합한" 케이크를 수득하기 위해 동결건조된 폴리뉴클레오타이드 제형에 포함되어, 장기간(예를 들어, 36개월) 저장 동안 동결건조된 폴리뉴클레오티타이를 안정화시킨다. 본 개시내용의 벌킹제는 수크로스, 트레할로스, 만니톨, 글리신, 락토스 및/또는 라피노스를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 동결보호제와 벌킹제의 조합물(예를 들어, 수크로스/글리신 또는 트레할로스/만니톨)이 동결 동안 폴리뉴클레오타이드를 안정화시키고, 그리고 동결건조용 벌킹제를 제공하기 위해서 포함될 수 있다.

[1953] 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드의 제형 및 제형화 방법의 비제한적인 예는 또한 2012년 12월 14일자로 출원된 국제 공개 제WO2013090648호에 제공된다.

[1954] **네이키드(naked) 전달**

[1955] IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 조합물은 네이키드 세포(예를 들어, 종양 세포)로 전달될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "네이키드"는 형질주입을 촉진시키는 작용제가 없이 폴리뉴클레오타이드를 전달하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 세포, 예를 들어, 종양 세포로 전달된 폴리뉴클레오타이드는 변형을 함유하지 않을 수 있다. IL-23, IL-36-감마, IL-18, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 네이키드폴리뉴클레오타이드는 관련 기술 분야에 공지된 투여 경로, 예를 들어, 종양내 투여, 및 본 명세서에 기술된 투여 경로를 사용하여 종양 세포에 전달될 수 있다.

[1956] **비경구 및 주사 투여**

[1957] 비경구 투여, 예를 들어, 종양내를 위한 액체 투여형은 약제학적으로 허용가능한 에멀션, 마이크로에멀션,

용액, 현탁액, 시럽 및/또는 엘릭시르를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 활성 성분에 부가하여, 액체 투여형은, 관련 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대, 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 다이메틸포름아미드, 오일(특히 면실 오일, 땅콩 오일, 옥수수 오일, 배아 오일, 올리브 오일, 피마자 오일 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로퍼퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스터, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 아주반트, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미료, 향미료 및/또는 방향제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 특정 실시형태에서, 조성물은 가용화제, 예컨대, CREMOPHOR(등록상표), 알코올, 오일, 변형된 오일, 글리콜, 폴리솔베이트, 사이클로덱스트린, 중합체, 및/또는 이들의 조합물과 혼합된다.

[1958] 비경구 투여, 예를 들어, 종양내 투여를 위한 약제학적 조성물은 적어도 1종의 불활성 성분을 포함할 수 있다. 사용되는 불활성 성분 중의 어느 것이나 어느 것도 미국 식품 의약국(FDA)에 승인될 수 있다. 비경구 투여용 약제학적 조성물에서 사용하기 위한 불활성 성분의 비전면 목록은 염산, 만니톨, 질소, 아세트산나트륨, 염화나트륨 및 수산화나트륨을 포함한다.

[1959] 주사 가능한 제제, 예를 들어, 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제, 습윤제 및/또는 현탁제를 사용해서 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 제제는, 예를 들어, 1,3-부탄다이올 중의 용액으로서, 비독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 및/또는 용매 중의 멸균 주사 가능한 용액, 현탁액 및/또는 에멀션일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 멸균 고정유(fixed oil)는 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 다이글리세리드를 포함하는 어떠한 블랜드 고정유도 사용될 수 있다. 지방산, 예컨대, 올레산이 주사 가능한 제제에서 사용될 수 있다. 멸균 제형은 또한 아주반트, 국소 마취제, 보존제 및 완충제를 포함할 수 있다.

[1960] 주사 가능한 제형, 예를 들어, 종양내는, 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해서, 그리고/또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사 가능한 매질 중에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균화제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

[1961] 주사 가능한 제형은 조직, 기관 및/또는 대상체의 영역, 예를 들어, 종양에 직접 주사하기 위한 것일 수 있다.

[1962] 활성 성분의 효과를 연장시키기 위하여, 종양내 주사로부터 활성 성분의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이것은 불량한 수용해도를 가진 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이때 약물의 흡수율은, 최종적으로 결정 크기 및 결정 형태에 좌우될 수 있는, 이의 용해율에 좌우된다. 대안적으로, 비경구로 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사 가능한 데포 형태는 생분해성 중합체, 예컨대, 폴리락티드-폴리글리콜리드 중에 약물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비 및 사용되는 특정 중합체의 본성에 따라서, 약물 방출의 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오쏘에스터) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 데포 주사 가능한 제형은 체조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀션 중에 약물을 포집함으로써 제조된다.

[1963] **투여형**

[1964] 본 명세서에 기술된 약제학적 조성물은 본 명세서에 기술된 투여형, 예컨대, 국소, 비내, 기관내, 또는 주사 가능형(예를 들어, 정맥내, 종양내, 안내, 유리체내, 근육내, 심내, 복강내, 피하)으로 제형화될 수 있다.

[1965] **액체 투여형**

[1966] 비경구 투여(예를 들어, 종양내)를 위한 액체 투여형은 약제학적으로 허용가능한 에멀션, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및/또는 엘릭시르를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 활성 성분에 부가하여, 액체 투여형은, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대, 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 다이메틸포름아미드, 오일(특히 면실 오일, 땅콩 오일, 옥수수 오일, 배아 오일, 올리브 오일, 피마자 오일 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로퍼퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스터, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 관련 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 특정 실시형태에서, 조성물은 가용화제, 예컨대, CREMOPHOR(등록상표), 알코올, 오일, 변형된 오일, 글리콜, 폴리솔베이트, 사이클로덱스트린, 중합체, 및/또는 이들의 조합물과 혼합될 수 있다.

[1967] **주사 가능형**

[1968] 주사 가능한 제제(예를 들어, 종양내), 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액은 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있고, 적합한 분산제, 습윤제 및/또는 현탁제를 포함할 수 있다. 멸균 주사 가능한 제제는 비독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 및/또는 용매, 예를 들어, 1,3-부탄다이올 중 용액 중의 멸균 주사 가능한 용액, 현탁액 및/또는 에멀션일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 멸균 고정유는 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 다이글리세리드를 포함하는 어떠한 블랜드 고정유도 사용될 수 있다. 지방산, 예컨대, 올레산이 주사 가능한 제제에서 사용될 수 있다.

[1969] 주사 가능한 제형은, 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해서, 그리고/또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사 가능한 매질 중에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균화제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

[1970] 활성 성분의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 활성 성분의 흡수를 늦추는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 불량한 수용해도를 가진 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이때 폴리뉴클레오타이드의 흡수율은, 최종적으로 결정 크기 및 결정 형태에 좌우될 수 있는, 이의 용해율에 좌우된다. 대안적으로, 비경구로 투여되는 폴리뉴클레오타이드의 지연된 흡수는 오일 비히클 중에 폴리뉴클레오타이드를 용해 또는 현탁시킴으로써 달성될 수 있다. 주사 가능한 데포 형태는 생분해성 중합체, 예컨대, 폴리락티드-폴리글리콜리드 중에 폴리뉴클레오타이드의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 폴리뉴클레오타이드 대 중합체의 비 및 사용되는 특정 중합체의 본성에 따라서, 폴리뉴클레오타이드 방출의 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오쏘에스터) 및 폴리(언하이드라이드)를 포함하지만 이들로 제한되지 않느다. 데포 주사 가능한 제형은 체조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀션 중에 폴리뉴클레오타이드를 포집함으로써 제조될 수 있다.

[1971] **종양내 전달 방법**

[1972] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 종양에 대한 투여에 적합하다. 용어 "종양"은 본 명세서에서 넓은 의미로 사용되며, 비생리학적 기능을 보유하고, 비제어되는 통상적으로 신속한 세포 증식으로부터 발생되는 조직의 임의의 비정상적인 새로운 성장을 지칭한다. 용어 "종양"은 본 명세서에 사용된 바와 같이 양성 종양 및 악성 종양 둘 모두에 관한 것이다.

[1973] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 조합물을 종양에 전달하는 방법을 제공하며, 이 방법은 폴리뉴클레오타이드를 본 명세서에 기술된 약제학적 조성물, 예를 들어, 지질 나노입자 형태 중에 제형화하는 단계, 및 약제학적 조성물을 종양에 투여하는 단계를 포함한다. 약제학적 조성물의 종양에 대한 투여는 관련 기술 분야에 공지된 임의의 방법(예를 들어, 볼러스 주사, 관류, 수술적 이식 등)을 사용하여 수행될 수 있다.

[1974] 본 명세서에 개시된 종양내 투여를 위한 약제학적 조성물을 사용하여, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 단독으로 또는 조합하여 종양으로 전달하는 것은 하기를 가능하게 할 수 있고:

[1975] (i) 폴리뉴클레오타이드의 종양 내에서의 보유를 증가시킬 있음;

[1976] (ii) 종양주변 조직 내에서 발현된 폴리펩타이드의 수준에 비해서 종양 내에서 발현된 폴리펩타이드의 수준을 증가시킬 수 있음;

[1977] (iii) 오프-타깃 조직(예를 들어, 종양주변 조직, 또는 원위 위치, 예를 들어, 간 조직)에 대한 폴리뉴클레오타이드 또는 발현된 산물의 누출을 감소시킬 수 있음; 또는

[1978] (iv) 이들의 임의의 조합,

[1979] 여기서 특정 특성에 대해서 관찰된 증가 또는 감소는 상응하는 기준 조성물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물이 존재하지 않거나 또는 또 다른 이온화 가능한 아미노 지질, 예를 들어, MC3에 의해서 치환된 조성물)에 대한 것

이다.

[1980] 일 실시형태에서, 누출 감소는 종양 조직에서의 폴리펩타이드 발현 대 비-종양 조직, 예컨대, 종양주변 조직에서 또는 또 다른 조직 또는 기관, 예를 들어, 간 조직에 대한 폴리펩타이드 발현의 비의 증가로서 정량될 수 있다.

[1981] IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 조합물의 종양으로의 전달은 예를 들어, 나노입자 형태 중의, IL-23, IL-36-감마, IL-18 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 약제학적 조성물의 투여는 종양을 조성물로 접촉시키는 단계를 포함한다.

[1982] IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 mRNA인 예에서, 종양 내의 세포를 약제학적 조성물과 접촉시키면, 번역 가능한 mRNA는 세포에서 번역되어 관심 폴리펩타이드를 생산할 수 있다. 그러나, 실질적으로 번역 가능하지 않을 수 있는 mRNA가 또한 종양으로 전달될 수 있다. 실질적으로, 미-번역 가능한 mRNA는 백신으로서 유용할 수 있고/있거나 세포의 번역 가능한 구성성분을 격리시켜 세포에서 다른 종의 발현을 감소시킬 수 있다.

[1983] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 특이적 전달을 증가시킬 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "특이적 전달"오프 타깃 조직(예를 들어, 포유동물 간)에 비해서, 관심 표적 조직(예를 들어, 종양)으로의 (예를 들어, 나노입자 형태 중의) 본 개시내용에 개시된 약제학적 조성물에 의한, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드의 더 많은(예를 들어, 적어도 1.5배 많은, 적어도 2배 많은, 적어도 3배 많은, 적어도 4배 많은, 적어도 5배 많은, 적어도 6배 많은, 적어도 7배 많은, 적어도 8배 많은, 적어도 9배 많은, 적어도 10배 많은) 전달은 의미한다.

[1984] 나노입자의 특정 조직에 대한 전달 수준은 예를 들어, 하기와 같이 측정될 수 있다:

[1985] (i) 조직에서의, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드로부터 발현된 단백질의 양을 상기 조직의 중량에 대해서 비교함;

[1986] (ii) 조직에서의 폴리뉴클레오타이드의 양을 상기 조직의 중량에 대해서 비교함; 또는

[1987] (iii) 조직에서의, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드로부터 발현된 단백질의 양을 상기 조직에서의 총 단백질의 양에 대해서 비교함.

[1988] 종양 또는 종양 내의 세포의 특정 부류에 대한 특이적 전달은, 대상체에 대한 약제학적 조성물의 투여 시에 다른 오프 타깃에 비해서, 더 높은 비율의 IL-23, IL-36-감마, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 약제학적 조성물이 표적 목적지(예를 들어, 표적 조직)로 전달된다는 것을 암시한다.

[1989] **개선된 종양내 전달을 위한 방법**

[1990] (예를 들어, 나노입자 형태 중의) 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물이 종양에 투여되는 경우, 본 개시내용은 또한 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드의 개선된 종양내 전달을 달성하는 방법을 제공한다. 전달의 개선은 예를 들어, 하기로 인한 것일 수 있고:

[1991] (i) 종양에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리

뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드의 증가된 보유;

[1992] (ii) 종양주변 조직 내에서 발현된 폴리펩타이드의 수준에 비해서 종양 내에서 발현된 폴리펩타이드의 증가된 수준;

[1993] (iii) 오프-타깃 조직(예를 들어, 종양주변 조직, 또는 왼위 위치, 예를 들어, 간 조직)에 대한 폴리뉴클레오타이드 또는 발현된 산물의 감소된 누출; 또는

[1994] (iv) 이들의 임의의 조합,

[1995] 여기서 특정 특성에 대해서 관찰된 증가 또는 감소는 상응하는 기준 조성물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물이 존재하지 않거나 또는 또 다른 이온화 가능한 아미노 지질, 예를 들어, MC3에 의해서 치환된 조성물)에 대한 것이다.

[1996] 일 실시형태에서, 누출 감소는 종양 조직에서의 폴리펩타이드 발현 대 비-종양 조직, 예컨대, 종양주변 조직에서 또는 또 다른 조직 또는 기관, 예를 들어, 간 조직에 대한 폴리펩타이드 발현의 비의 증가로서 정량될 수 있다.

[1997] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 사용한 결과로서 유발된 또 다른 전달 개선은, 다른 지질 구성성분을 사용하여 동일한 치료제 또는 치료제를 암호화하는 뉴클레오타이드를 전달할 때 관찰되는 면역 반응에 대한 면역 반응의 감소이다.

[1998] 따라서, 본 개시내용은 대상체에서 종양 조직 내에서 치료제(예를 들어, 약제학적 조성물의 부분으로서 투여된 폴리펩타이드)의 보유를 증가시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 종양 조직에 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 종양 내로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 종양 조직 내에서의 치료제의 보유는 상응하는 기준 조성물을 투여한 후 종양 조직 내에서의 치료제의 보유와 비교할 때 증가된다.

[1999] 또한, 대상체에서 종양 조직 내에서 폴리뉴클레오타이드의 보유를 증가시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 종양 조직에 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 종양 내로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 종양 조직 내에서의 폴리뉴클레오타이드의 보유는 상응하는 기준 조성물을 투여한 후 종양 조직 내에서의 폴리뉴클레오타이드의 보유와 비교할 때 증가된다.

[2000] 또한, 대상체에서 종양 조직 내에서 발현된 폴리펩타이드의 보유를 증가시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 종양 조직에 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 약제학적 조성물은 발현된 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 종양 조직 내에서의 발현된 폴리펩타이드의 보유는 상응하는 기준 조성물을 투여한 후 종양 조직 내에서의 폴리펩타이드의 보유와 비교할 때 증가된다.

[2001] 본 개시내용은 또한 이를 필요로 하는 대상체에게 종양내로 투여된 폴리뉴클레오타이드의 발현 누출을 감소시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 폴리뉴클레오타이드를 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물로서 종양내로 종양 조직에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 비-종양 조직 내에서의 폴리펩타이드의 발현 수준은 상응하는 기준 조성물을 투여한 후 비-종양 조직 내에서의 폴리펩타이드의 발현 수준에 비해서 감소된다.

[2002] 또한 이를 필요로 하는 대상체에게 종양내로 투여된 치료제(예를 들어, 약제학적 조성물의 부분으로서 투여된 폴리펩타이드)의 발현 누출을 감소시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 상기 치료제를 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물로서 종양내로 종양 조직에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 비-종양 조직 내에서의 치료제의 양은 상응하는 기준 조성물을 투여한 후 비-종양 조직 내에서의 치료제의 양과 비교할 때 감소된다.

[2003] 또한, 대상체에서 종양 내에서 발현된 폴리펩타이드의 발현 누출을 감소시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 종양 조직에 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 약제학적 조성물은 발현된 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 비-종양 조직 내에서의 발현된 폴리펩타이드의 양은 상응하는 기준 조성물을 투여한 후 비-종양 조직 내에서의 발현된 폴리펩타이드의 양과 비교할 때 감소된다.

[2004] 일부 실시형태에서, 비-종양 조직은 종양주변 조직이다. 다른 실시형태에서, 비-종양 조직은 간 조직이다.

[2005] 본 개시내용은 또한 이러한 조성물 중의 지질 중 하나 또는 전부를 화학식 (I)의 화합물의 화합물로 대체함으로써, 약제학적 조성물, 예를 들어, 관련 기술 분야에 공지된 지질을 포함하는 약제학적 조성물의 종양내 투여에 의해서 유발된 면역 반응을 감소 또는 예방하는 방법을 제공한다. 예를 들어, MC3(또는 관련 기술 분야에 공지

된 지질)을 포함하는 약제학적 조성물 중의 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드의 투여에 의해서 유발된 면역 반응은 MC3을 화학식 (I)의 화합물, 예를 들어, 화합물 18로 대체함으로써 예방(회피) 또는 증진될 수 있다.

[2006] 일부 실시형태에서, IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물을 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물로 투여한 후 관찰되는 면역 반응은, 치료제 또는 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물을 포스페이트 완충염수(PBS) 또는 또 다른 생리학적 완충액 용액(예를 들어, 링거액, 타이로드액(Tyrode's solution), 행크 균형 염 용액 등) 중에서 투여되는 경우 관찰되는 면역 반응에 비해서 증가되지 않는다.

[2007] 일부 실시형태에서, 치료제 또는 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물을 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물로 투여한 후 관찰되는 면역 반응은, PBS 또는 또 다른 생리학적 완충액 용액은 단독으로 투여되는 경우 관찰되는 면역 반응에 비해서 증가되지 않는다.

[2008] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물이 종양내로 대상체에 투여되는 경우 어떠한 면역 반응도 관찰되지 않는다.

[2009] 따라서, 본 개시내용은 또한 치료제 또는 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 이를 필요로 하는 대상체에게 전달하는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 종양내로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 약제학적 조성물의 투여에 의해서 유발되는 면역 반응은 하기 물질의 종양내 투여에 의해서 유발되는 면역 반응에 비해서 증가되지 않는다:

[2010] (i) PBS 단독, 또는 또 다른 생리학적 완충액 용액(예를 들어, 링거액, 타이로드액, 행크 균형 염 용액 등);

[2011] (ii) PBS 또는 또 다른 생리학적 완충액 용액 중의 치료제 또는 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 및 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드; 또는 PBS 또는 또 다른 생리학적 완충액 용액 중의 치료제 또는 IL-23 폴리뉴클레오타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드; 또는

[2012] (iii) 상응하는 기준 조성물, 즉, 화학식 (I)의 화합물이 또 다른 이온화 가능한 아미노 지질, 예를 들어, MC3에 의해서 치환된 동일한 약제학적 조성물.

[2013] **XIII.키트 및 장치**

[2014] **키트**

[2015] 본 개시내용은 본 개시내용의 방법을 편리하게 그리고/또는 효율적으로 수행하기 위한 다양한 키트를 제공한다. 전형적으로 키트는 사용자가 대상체(들)의 다중 치료를 수행할 수 있게 하고/하거나 다수의 실험을 수행할 수 있게 하기에 충분한 양 및/또는 개수의 구성성분을 포함할 것이다.

[2016] 일 양상에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시형태에서, 키트는 1종 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.

[2017] 키트는 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는, 단백질

생산을 위한 것일 수 있다. 키트는 포장재 및 지시서 및/또는 제형 조성물을 형성하기 위한 전달제를 추가로 포함할 수있다. 전달제는 염수, 완충 용액, 리피도이드 또는 본 명세서에 개시된 임의의 전달제를 포함할 수 있다.

[2018] 일부 양상에서, 본 개시내용은 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA) 조성물 또는 본 명세서에 개시된 바와 같은 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA) 및 임의적인 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 지질 나노입자를 포함하는 용기, 및 개체에서 암을 치료하거나 또는 암의 진행을 지연시키기 위해서 지질 나노입자 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것에 대한 지시서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 양상에서, 상기 패키지 삽입물은 개체에서 암을 치료하거나 또는 암의 진행을 지연시키기 위해서 면역관문 저해제 폴리펩타이드 및 임의적인 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물과 조합하여 약제학적 조성물을 투여하는 것에 대한 지시서를 추가로 포함한다.

[2019] 다른 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 바와 같은 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, mRNA), 및 임의적인 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 지질 나노입자를 포함하는 의약, 및 개체에서 암을 치료하거나 또는 암의 진행을 지연시키기 위해서 의약을 단독으로 또는 면역관문 저해제 폴리펩타이드 및 임의적인 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물과 조합하여 투여하는 것에 대한 지시서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 양상에서, 키트는 개체에서 암을 치료하거나 또는 암의 진행을 지연시키기 위해서 제1 의약 및 제2 의약을 투여하는 것에 대한 지시서를 포함하는 패키지 삽입물을 추가로 포함한다.

[2020] 관련 양상에서, 면역관문 저해제 폴리펩타이드는 PD1, PD-L1, CTLA4, 또는 이들의 조합물을 저해한다. 일부 양상에서, 면역관문 저해제 폴리펩타이드는 항체, 예컨대, CTLA4에 특이적으로 결합하는 항-CTLA4 항체 또는 이의 항원-결합 단편, PD1에 특이적으로 결합하는 항-PD1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, PD-L1에 특이적으로 결합하는 항-PD-L1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 이들의 조합물이다. 일부 양상에서, 면역관문 저해제 폴리펩타이드는 아테졸리주맙, 아벨루맙 또는 더발루맙로부터 선택된 항-PD-L1 항체이다. 일부 양상에서, 면역관문 저해제 폴리펩타이드는 트레멜리무맙 또는 이필리무맙으로부터 선택된 항-CTLA-4 항체이다. 일부 양상에서, 면역관문 저해제 폴리펩타이드는 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙으로부터 선택된 항-PD1 항체이다.

[2021] 일부 실시형태에서, 키트는 예를 들어, 염화나트륨, 염화칼슘, 포스페이트 및/또는 EDTA를 비롯한 완충액 용액을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 완충액 용액은 염수, 2mM 칼슘을 갖는 염수, 5% 수크로스, 2mM 칼슘을 갖는 5% 수크로스, 5% 만니톨, 2mM 칼슘을 갖는 5% 만니톨, 링거 락테이트, 염화나트륨, 2mM 칼슘을 갖는 염화나트륨 및 만노스(예를 들어, 미국 공개 제20120258046호 참고)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 추가 실시형태에서, 완충액 용액은 침전되거나 또는 그것은 동결건조된다. 각각의 구성성분의 양은 일관되고, 재현성 있는 더 높은 농도의 염수 또는 단순 완충액 제형을 가능하게 하기 위해서 변경될 수 있다. 구성성분은 또한 시간 기간에 걸쳐서 그리고/또는 다양한 조건 하에서 완충액 용액 중에서의 변형된 RNA의 안정성을 증가시키기 위해서 변경될 수 있다. 일 양상에서, 본 개시내용은 단백질 생산을 위한 키트를 제공하며, 이 키트는 표적 세포로 도입되는 경우 번역 가능한 영역에 의해서 암호화된 단백질의 목적하는 양을 생산하기에 충분한 유효한 양으로 제공된, 번역 가능한 영역을 포함하는 폴리뉴클레오타이드; 세포의 선천적 면역 반응을 실질적으로 저해하기에 유효한 양으로 제공된, 저해성 핵산을 포함하는 제2 폴리뉴클레오타이드; 및 포장재 및 지시서를 포함한다.

[2022] 일 양상에서 본 개시내용은 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드(여기서 폴리뉴클레오타이드는 세포 뉴클레아제에 의한 감소된 분해를 나타냄), 포장재 및 지시서를 포함하는, 단백질 생산을 위한 키트를 제공한다.

[2023] 일부 실시형태에서, 단일 폴리뉴클레오타이드는 (i) IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 및 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, (ii) IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA, 또는 (iii) IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 단일 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA, 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 제3 단백질(예를 들어, OX40L 폴리펩타이드)을 암호화하는 mRNA, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다.

[2024] **장치**

[2025] 본 개시내용은 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 혼입할 수 있는 장치를 제공한다. 예를 들어, 장치는 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이들의 임의의 조합물을 혼입할 수 있다. 이들 장치는 폴리뉴클레오타이드를 이를 필요로 하는 대상체, 예컨대, 인간 환자에게 즉시 전달되도록 하기 위해서 사용 가능한 제형으로 합성하기 위한 시약을 안정한 제형 중에 함유한다. 일부 실시형태에서, 단일 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 및 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 단일 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA, IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA, 또는 IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다.

[2026] 투여를 위한 장치를 사용하여 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 및 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, IL-18 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를, 본 명세서에 개시된 단일, 다회- 또는 분할-투여 치료요법에 따라서 전달할 수 있다. 이러한 장치는 예를 들어 국제 공개 제WO 2013151666 A2호에 교시되어 있다.

[2027] 세포, 기관 및 조직에 대한 다회-투여를 위한 관련 기술 분야에 공지된 방법 및 장치가 본 개시내용의 실시형태로서 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물과 함께 사용하기 위해서 고려된다. 이들은 예를 들어, 다수의 바늘을 갖는 장치, 예를 들어, 루멘 또는 카테터를 사용하는 혼성 장치뿐만 아니라 열, 전류 또는 방사선 유도된 기전을 사용하는 장치 및 이들 방법을 포함한다.

[2028] 본 개시내용에 따라서, 이들 다회-투여 장치는 본 명세서에 고려된 단일, 다회- 또는 분할 용량을 전달하기 위해서 사용될 수 있다. 이러한 장치는 예를 들어 국제 공개 제WO 2013151666 A2호에 교시되어 있다.

[2029] **본 개시내용의 다른 실시형태:**

[2030] E1. 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 방법으로서, 대상체에게 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드를 조합물로 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드는 인터류킨-23(IL-23)을 포함하는 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드 폴리펩타이드, 인터류킨-36-감마(IL-36-감마) 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드로부터 선택되는, 방법.

[2031] E2. 실시형태 1에 있어서, 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드는 (i) 제1 폴리뉴클레오타이드 및 제2 폴리뉴클레오타이드; (ii) 제1 폴리뉴클레오타이드 및 제3 폴리뉴클레오타이드; (iii) 제2 폴리뉴클레오타이드 및 제3 폴리뉴클레오타이드; 또는 (iv) 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 제3 폴리뉴클레오타이드를 포함하는, 방법.

[2032] E3. 실시형태 1에 있어서, 적어도 2종의 폴리뉴클레오타이드는 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 제3 폴리뉴클레오타이드를 포함하는, 방법.

[2033] E4. 실시형태 1에 있어서, 투여는 (i) 제1 단백질을 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드의 투여, (ii) 제2 단백질을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드의 투여, 또는 (iii) 제3 단백질을 암호화하는 제3 폴리뉴클레오타이드의 투여보다 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 3배, 적어도 3.5배, 적어도 4배, 적어도 4.5배, 또는 적어도 5배 더 양호하게 종양의 크기를 감소시키거나 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는, 방법.

[2034] E5. 실시형태 1 또는 4에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드는 제1 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는, 방법.

[2035] E6. 실시형태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 제2 폴리뉴클레오타이드는 제2 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는, 방법.

[2036] E7. 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 제3 폴리뉴클레오타이드는 제3 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는, 방법.

[2037] E8. 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드를 포함하는, 방법.

[2038] E9. 실시형태 8에 있어서, 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드는 섹션 XI에 열거된 것 및 이들의 조합물 중 임의의 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[2039] E10. 실시형태 8 또는 9에 있어서, 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드는 슈도우리딘, N1-메틸슈도우리딘, 5-메틸사이토신, 5-메톡시우리딘, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[2040] E11. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드 중의 뉴클레오사이드는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100%가 화학적으로 변형된, 방법.

[2041] E12. 실시형태 8 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드 내의 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드는 우리딘, 아데닌, 사이토신, 구아닌, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[2042] E13. 실시형태 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드 중의 우리딘 뉴클레오사이드는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100%가 화학적으로 변형된, 방법.

[2043] E14. 실시형태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드 중의 아데노신 뉴클레오사이드는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100%가 화학적으로 변형된, 방법.

[2044] E15. 실시형태 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드 중의 사이티딘 뉴클레오사이드는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100%가 화학적으로 변형된, 방법.

[2045] E16. 실시형태 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드 중의 구아노신 뉴클레오사이드는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100%가 화학적으로 변형된, 방법.

[2046] E17. 실시형태 5 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 제1 단백질을 암호화하는 mRNA, 제2 단백질을 암호화하는 mRNA, 및 제3 단백질을 암호화하는 mRNA 각각은 오픈 리딩 프레임을 포함하는, 방법.

[2047] E18. 실시형태 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, IL-23 폴리펩타이드는 표 1에 열거된 서열과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 IL-12p40 소단위를 포함하고, 여기서 아미노산 서열은 IL-23p19 소단위에 결합할 수 있고, IL-23 활성을 갖는 IL-23을 형성할 수 있는, 방법.

[2048] E19. 실시형태 18에 있어서, IL-12p40 소단위는 서열 표 1에 열거된 핵산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열에 의해서 암호화된, 방법.

[2049] E20. 실시형태 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, IL-23 폴리펩타이드는 표 1에 열거된 서열과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 IL-23p19 소단위를 포함하고, 여기서 아미노산 서열은 IL-12p40 소단위에 결합할 수 있고, IL-23 활성을 갖는 IL-23을 형성할 수 있는, 방법.

[2050] E21. 실시형태 20에 있어서, IL-23p19 소단위는 서열 표 1에 열거된 핵산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열에 의해서 암호화된, 방법.

[2051] E22. 실시형태 20 또는 21에 있어서, IL-12p40 소단위 및 IL-23P19 소단위는 단일 폴리펩타이드 쇄 또는 2개의

상이한 쇄 상에 존재하는, 방법.

[2052] E23. 실시형태 20 또는 21에 있어서, IL-12p40 소단위 및 IL-23P19 소단위는 링커에 의해서 융합된, 방법.

[2053] E24. 실시형태 23에 있어서, 링커는 (GS) 링커를 포함하는, 방법.

[2054] E25. 실시형태 24에 있어서, (GS) 링커는 (GnS)m을 포함하되, n은 1 내지 10이고, m은 1 내지 100인, 방법.

[2055] E26. 실시형태 24에 있어서, (GS) 링커는 GGS, GGGS, GGGGS(서열번호136), GGGGGS(서열번호 137), GGGGGGS(서열번호 138), 또는 GGGGGGGS(서열번호 139)를 포함하는, 방법.

[2056] E27. 실시형태 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, IL-23 폴리펩타이드는 표 1에 열거된 서열과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 서열은 적어도 하나의 IL-23 활성을 가질 수 있는, 방법.

[2057] E28. 실시형태 27에 있어서, IL-23 폴리펩타이드는 서열 표 1에 열거된 핵산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열에 의해서 암호화된, 방법.

[2058] E29. 실시형태 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, IL-36-감마 폴리펩타이드는 표 1에 열거된 서열과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 서열은 적어도 하나의 IL-36-감마 활성을 가질 수 있는, 방법.

[2059] E30. 실시형태 29에 있어서, IL-36-감마 폴리펩타이드는 서열 표 1에 열거된 핵산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열에 의해서 암호화된, 방법.

[2060] E31. 실시형태 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, OX40L 폴리펩타이드는 표 1A에 열거된 서열과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 서열은 적어도 하나의 OX40L 활성을 가질 수 있는, 방법.

[2061] E32. 실시형태 31에 있어서, OX40L 폴리펩타이드는 서열 표 1A에 열거된 핵산 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열에 의해서 암호화된, 방법.

[2062] E33. 실시형태 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 miRNA 결합 부위를 포함하는 핵산 서열을 더 포함하는, 방법.

[2063] E34. 실시형태 33에 있어서, miRNA 결합 부위는 miR-122에 결합하는, 방법.

[2064] E35. 실시형태 33 또는 34에 있어서, miRNA 결합 부위는 miR-122-3p 또는 miR-122-5p에 결합하는, 방법.

[2065] E36. 실시형태 34에 있어서, miRNA 결합 부위는 aacgccauua ucacacuaaa ua(서열번호 23)와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 miRNA 결합 부위는 miR-122에 결합하는, 방법.

[2066] E37. 실시형태 34에 있어서, miRNA 결합 부위는 uggaguguga caaugguguu ug(서열번호 25)와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 miRNA 결합 부위는 miR-122에 결합하는, 방법.

[2067] E38. 실시형태 33에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 제3 폴리뉴클레오타이드는 상이한 miRNA 결합 부위 또는 동일한 miRNA 결합 부위를 포함하는, 방법.

[2068] E39. 실시형태 17 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 5' 미번역 영역(UTR)을 더 포함하는, 방법.

[2069] E40. 실시형태 39에 있어서, 5' UTR은 표 3에 열거된 서열과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열을 포함하는, 방법.

[2070] E41. 실시형태 17 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 3' 미번역 영역(UTR)을 포함하는, 방법.

[2071] E42. 실시형태 41에 있어서, 3' UTR은 표 4A 또는 4B에 열거된 서열과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열을 포함하는, 방법.

[2072] E43. 실시형태 40 또는 41에 있어서, miRNA 결합 부위는 3' UTR 내에 삽입되는, 방법.

[2073] E44. 실시형태 43에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 miRNA 결합 부위에 융합된 스페이서 서열을 더 포함하는, 방법.

[2074] E45. 실시형태 44에 있어서, 스페이서 서열은 적어도 약 10개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 20개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 30개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 40개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 50개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 60개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 70개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 80개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 90개의 뉴클레오타이드, 또는 적어도 약 100개의 뉴클레오타이드를 포함하는, 방법.

[2075] E46. 실시형태 17 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 5' 말단 캡을 더 포함하는, 방법.

[2076] E47. 실시형태 46에 있어서, 5' 말단 캡은 캡0, 캡1, ARCA, 이노신, N1-메틸-구아노신, 2'플루오로-구아노신, 7-데아자-구아노신, 8-옥소-구아노신, 2-아미노-구아노신, LNA-구아노신, 2-아지도구아노신, 캡2, 캡4, 5' 메틸 G 캡, 또는 이들의 유사체인, 방법.

[2077] E48. 실시형태 17 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 3' 폴리A 테일을 포함하는, 방법.

[2078] E49. 실시형태 33 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 miRNA 결합 부위를 포함하는, 방법.

[2079] E50. 실시형태 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 코돈 최적화된, 방법.

[2080] E51. 실시형태 1 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 시험관내 번역(IVT)된, 방법.

[2081] E52. 실시형태 1 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 키메라인, 방법.

[2082] E53. 실시형태 1 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 환형인, 방법.

[2083] E54. 실시형태 18 내지 53 중 어느 하나에 있어서, IL-12p40 소단위, IL-23p19 소단위, IL-36-감마 폴리펩타이드, 및/또는 OX40L 폴리펩타이드는 이종 유래 폴리펩타이드에 융합된, 방법.

[2084] E55. 실시형태 1 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드는 표 1(서열번호 19 또는 서열번호 71)의 IL23-암호화 서열 또는 hIL-23_miR-122 작제물과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 방법.

[2085] E56. 실시형태 1 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 제2 폴리뉴클레오타이드는 표 1(서열번호 17 또는 서열번호 94)의 IL36-암호화 서열 또는 hIL-36_miR-122 작제물과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 방법.

[2086] E57. 실시형태 1 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 제3 폴리뉴클레오타이드는 표 1(서열번호 116)의 OX40L-암호화 서열 또는 OX40L_miR-122 작제물과 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 방법.

[2087] E58. 실시형태 1 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 제4 단백질 또는 제4 단백질을 암호화하는 제4 폴리뉴클레오타이드를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[2088] E59. 실시형태 58에 있어서, 제4 폴리뉴클레오타이드는 제4 단백질을 암호화하는 mRNA를 포함하는, 방법.

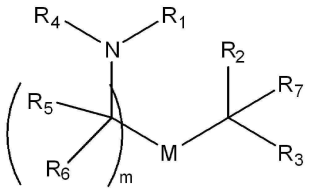
[2089] E60. 실시형태 1 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드, 제3 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제4 폴리뉴클레오타이드는 전달제와 함께 제형화된, 방법.

[2090] E61. 실시형태 60에 있어서, 전달제는 리피도이드, 리포솜, 리포플렉스, 지질 나노입자, 중합체 화합물, 펩타이드, 단백질, 세포, 나노입자 모방체, 나노튜브, 또는 접합체를 포함하는, 방법.

[2091] E62. 실시형태 60에 있어서, 전달제는 지질 나노입자인, 방법.

[2092] E63. 실시형태 62에 있어서, 지질 나노입자는 DLin-DMA, DLin-K-DMA, 98N12-5, C12-200, DLin-MC3-DMA, DLin-KC2-DMA, DODMA, PLGA, PEG, PEG-DMG, 페길화된 지질, 아미노 알코올 지질, KL22, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 지질을 포함하는, 방법.

[2093] E64. 실시형태 60 내지 63 또는 80 중 어느 하나에 있어서, 전달제는 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함하는, 방법:

[2094]  (I),

[2095] 식 중,

[2096] R_1은 C_{5-20} 알킬, C_{5-20} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2097] R_2 및 R_3은 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고;

[2098] R_4는 C_{3-6} 카보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$,

[2099] -CHQR, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 식 중, Q는 카보사이클, 헤테로사이클, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, 및 $-C(R)N(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 독립적으로 선택되고;

[2100] 각각의 R_5는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2101] 각각의 R_6은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2102] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, -S(O)2-, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[2103] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2104] 각각의 R은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2105] 각각의 R'는 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2106] 각각의 R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2107]

[2108] 각각의 R*은 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

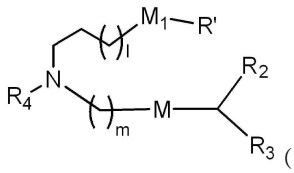
[2109] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카보사이클이고;

[2110] 각각의 X는 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2111] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로부터 선택되되;

[2112] 단 R_4가 $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 또는 $-CQ(R)_2$인 경우, (i) n이 1, 2, 3, 4 또는 5인 경우 Q는 $-N(R)_2$가 아니거나, 또는 (ii) n이 1 또는 2인 경우 Q는 5, 6, 또는 7-원의 헤테로사이클로알킬이 아니다.

[2113] E65. 실시형태 64에 있어서, 화합물은 화학식 (IA) 또는 이의 염 또는 입체이성질체인, 방법:

[2114]  (IA),

[2115] 식 중,

[2116] l은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되고;

[2117] m은 5, 6, 7, 8, 및 9로부터 선택되고;

[2118] M1은 결합 또는 M'이고;

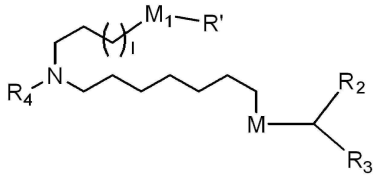
[2119] R4는 비치환된 C1-3 알킬, 또는 -(CH2)nQ이고, 식 중, n은 1, 2, 3, 4 또는 5이고, Q는 OH, -NHC(S)N(R)2, 또는 -NHC(O)N(R)2이고;

[2120] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[2121] R2 및 R3은 H, C1-14 알킬, 및 C2-14 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[2122] E66. 실시형태 64 내지 66 중 어느 하나에 있어서, m은 5, 7, 또는 9인, 방법.

[2123] E67. 실시형태 64에 있어서, 화합물은 화학식 (II) 또는 이의 염 또는 입체이성질체인, 방법:

[2124]  (II),

[2125] 식 중,

[2126] l은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되고;

[2127] M1은 결합 또는 M'이고;

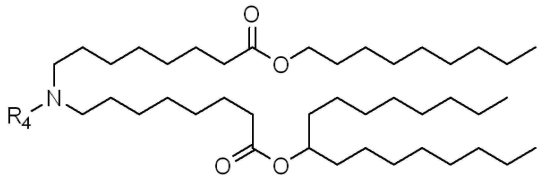
[2128] R4는 비치환된 C1-3 알킬, 또는 -(CH2)nQ이고, 식 중, n은 2, 3, 또는 4이고, Q는 OH, -NHC(S)N(R)2, 또는 -NHC(O)N(R)2이고;

[2129] M 및 M'는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

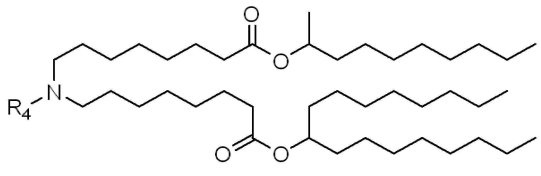
[2130] R2 및 R3은 H, C1-14 알킬, 및 C2-14 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[2131] E68. 실시형태 64 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 화합물 1 내지 화합물 147, 및 이들의 염 및 입체이성질체로부터 선택되는, 방법.

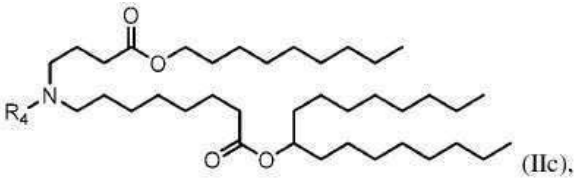
[2132] E69. 실시형태 64에 있어서, 화합물은 화학식 (IIa) 또는 이의 염 또는 입체이성질체인, 방법:

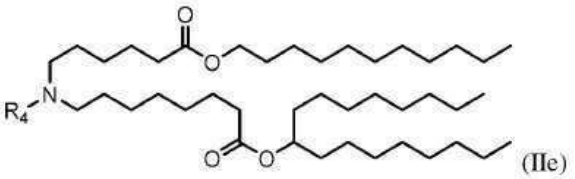
[2133]  (IIa).

[2134] E70. 실시형태 64에 있어서, 화합물은 화학식 (IIb) 또는 이의 염 또는 입체이성질체인, 방법:

[2135]  (IIb).

[2136] E71. 실시형태 64 또는 65에 있어서, 화합물은 화학식 (IIc) 또는 (IIe), 또는 이들의 염 또는 입체이성질체인, 방법:

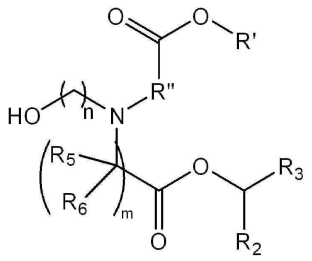
 (IIc),

 (IIe)

[2137] .

[2138] E72. 실시형태 64에 있어서, R4는 -(CH2)nQ 및 -(CH2)nCHQR로부터 선택되고, 식 중 Q, R 및 n은 제64항에 상기에 정의된 바와 같은, 방법.

[2139] E73. 실시형태 64에 있어서, 화합물은 화학식 (IId) 또는 이의 염 또는 입체이성질체인, 방법:

[2140]  (IId),

[2141] 식 중, R2 및 R3은 C5-14 알킬 및 C5-14 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, n은 2, 3, 및 4로부터 선택되고, R', R'', R_5, R_6 및 m은 제64항 상기에 정의된 바와 같다.

[2142] E74. 실시형태 73에 있어서, R2는 C8 알킬인, 방법.

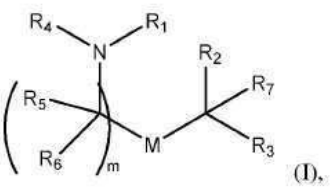
[2143] E75. 실시형태 73 또는 74에 있어서, R3은 C5 알킬, C6 알킬, C7 알킬, C8 알킬, 또는 C9 알킬인, 방법.

[2144] E76. 실시형태 73 내지 75 중 어느 하나에 있어서, m은 5, 7, 또는 9인, 방법.

[2145] E77. 실시형태 73 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R5는 H인, 방법.

[2146] E78. 실시형태 77에 있어서, 각각의 R6은 H인, 방법.

[2147] E79. 실시형태 60 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 전달제는 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함하는, 방법:

[2148]  (I),

[2149] 식 중,

[2150] R1은 C530 알킬, C520 알켄일, R*YR", YR", 및 R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2151] R2 및 R3은 H, C114 알킬, C214 알켄일, R*YR", YR", 및 R*OR"로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R2과 R3은 이들이 부착된 원자와 함께, 헤테로사이클 또는 카보사이클을 형성하고;

[2152] R4는 C36 카보사이클, (CH2)nQ, (CH2)nCHQR, CHQR, CQ(R)2, 및 비치환된 C16 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 카보사이클, 헤테로사이클, OR, O(CH2)nN(R)2, C(O)OR, OC(O)R, CX3, CX2H, CXH2, CN, N(R)2, C(O)N(R)2, N(R)C(O)R, N(R)S(O)2R, N(R)C(O)N(R)2, N(R)C(S)N(R)2, -N(R)R8, -O(CH2)nOR, -N(R)C(=NR9)N(R)2, -N(R)C(=CHR9)N(R)2, -OC(O)N(R)2, -N(R)C(O)OR, -N(OR)C(O)R, -N(OR)S(O)2R, -N(OR)C(O)OR, -N(OR)C(O)N(R)2, -N(OR)C(S)N(R)2, -N(OR)C(=NR9)N(R)2, -N(OR)C(=CHR9)N(R)2, -C(=NR9)N(R)2, -C(=NR9)R, -C(O)N(R)OR, 및 -C(R)N(R)2C(O)OR로부터 선택되고, 각각의 n은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 독립적으로 선택되고;

[2153] 각각의 R5는 C13 알킬, C23 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2154] 각각의 R6은 C13 알킬, C23 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2155] M 및 M'는 C(O)O, OC(O), C(O)N(R'), N(R')C(O), C(O), C(S), C(S)S, SC(S), CH(OH), P(O)(OR')O, S(O)2, -S-S-, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[2156] R7은 C13 알킬, C23 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2157] R8은 C3-6 카보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2158] R9는 H, CN, NO2, C1-6 알킬, -OR, -S(O)2R, -S(O)2N(R)2, C2-6 알켄일, C3-6 카보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2159] 각각의 R은 C13 알킬, C23 알켄일 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2160] 각각의 R'는 C118 알킬, C218 알켄일, R*YR", YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2161] 각각의 R"는 C314 알킬 및 C314 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

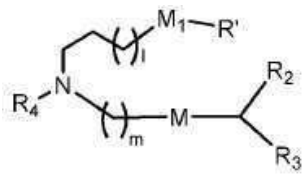
[2162] 각각의 R*은 C112 알킬 및 C212 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2163] 각각의 Y는 독립적으로 C36 카보사이클이고;

[2164] 각각의 X는 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 및 13으로부터 선택되되,

[2165] 단 R4가-(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -CHQR, 또는 -CQ(R)2인 경우, (i) n이 1, 2, 3, 4 또는 5인 경우 Q는 -N(R)2가 아니거나, 또는 (ii) n이 1 또는 2인 경우 Q는 5, 6, 또는 7-원의 헤테로사이클로알킬이 아니다.

[2166] E80. 실시형태 79에 있어서, 전달제는 화학식 (IA) 또는 이의 염 또는 입체이성질체를 포함하는, 조성물:



(IA).

[2167]

[2168] 식 중,

[2169] l은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되고;

[2170] m은 5, 6, 7, 8, 및 9로부터 선택되고;

[2171] M_1은 결합 또는 M'이고;

[2172] R4는 비치환된 C13 알킬, 또는 (CH2)nQ이고, 식 중 Q는 OH, NHC(S)N(R)2, 또는 NHC(O)N(R)2, -NHC(O)N(R)2, -N(R)C(O)R, -N(R)S(O)2R, -N(R)R8, -NHC(=NR9)N(R)2, -NHC(=CHR9)N(R)2, -OC(O)N(R)2, -N(R)C(O)OR, 헤테로

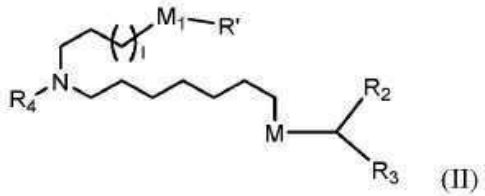
아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[2173] M 및 M'는 C(O)O, OC(O), C(O)N(R'), P(O)(OR')O, -S-S-, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[2174] R2 및 R3은 H, C114 알킬, 및 C214 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[2175] E81. 79 또는 80에 있어서, m은 5, 7, 또는 9인, 조성물.

[2176] E82. 실시형태 79 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 화학식 (II) 또는 이의 염 또는 입체이성질체인, 조성물:



(II)

[2177]

[2178] 식 중,

[2179] l은 1, 2, 3, 4 및 5로부터 선택되고;

[2180] M1은 결합 또는 M'이고;

[2181] R4는 비치환된 C13 알킬, 또는 (CH2)nQ이고, 식 중 n은 2, 3, 또는 4이고, Q는 OH, NHC(S)N(R)2, 또는 NHC(O)N(R)2, -N(R)C(O)R, -N(R)S(O)2R, -N(R)R8, -NHC(=NR9)N(R)2, -NHC(=CHR9)N(R)2, -OC(O)N(R)2, -N(R)C(O)OR, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[2182] M 및 M'는 C(O)O, OC(O), C(O)N(R'), P(O)(OR')O, -S-S-, 아릴기, 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

[2183] R2 및 R3은 H, C114 알킬, 및 C214 알켄일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[2184] E83. 실시형태 80 내지 82 중 어느 하나에 있어서, M1은 M'인, 조성물.

[2185] E84. 제83항에 있어서, M 및 M'는 독립적으로 -C(O)O- 또는 -OC(O)-인, 조성물.

[2186] E85. 실시형태 80 내지 84 중 어느 하나에 있어서, l은 1, 3, 또는 5인, 조성물.

[2187] E86. 제79항에 있어서, 화합물은 화합물 1 내지 화합물 232, 이들의 염 및 입체이성질체, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

[2188] E87. 실시형태 60 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 전달제는 인지질을 더 포함하는, 방법.

[2189] E88. 실시형태 87에 있어서, 인지질은 1,2-다이리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DLPC), 1,2-다이미리스토일-sn-글리세로-포스포콜린(DMPC), 1,2-다이올레일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DOPC), 1,2-다이팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DPPC), 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC), 1,2-다이운데칸오일-sn-글리세로-포스포콜린(DUPC), 1-팔미토일-2-올레일-sn-글리세로-3-포스포콜린(POPC), 1,2-다이-O-옥타데센일-sn-글리세로-3-포스포콜린(18:0 다이에터 PC), 1-올레일-2-콜레스테릴헤미석신오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(OChemsPC), 1-헥사데실-sn-글리세로-3-포스포콜린(C16 Lyso PC), 1,2-다이리놀렌오일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 1,2-다이아라키돈오일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 1,2-다이도코사헥사엔오일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 1,2-다이올레일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DOPE), 1,2-다이파이탄오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(ME 16:0 PE), 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, 1,2-다이리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, 1,2-다이리놀렌오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, 1,2-다이아라키돈오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, 1,2-다이도코사헥사엔오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, 1,2-다이올레일-sn-글리세로-3-포스포-rac-(1-글리세롤) 소듐 염(DOPG), 스핑고마이엘린, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[2190] E89. 실시형태 87에 있어서, 인지질은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법:

[2191] 1-미리스토일-2-팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(14:0-16:0 PC, MPPC),

[2192] 1-미리스토일-2-스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(14:0-18:0 PC, MSPC),

[2193] 1-팔미토일-2-아세틸-sn-글리세로-3-포스포콜린(16:0-02:0 PC),

[2194] 1-팔미토일-2-미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(16:0-14:0 PC, PMPC),

[2195] 1-팔미토일-2-스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(16:0-18:0 PC, PSPC),

[2196] 1-팔미토일-2-올레일-sn-글리세로-3-포스포콜린(16:0-18:1 PC, POPC),

[2197] 1-팔미토일-2-리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(16:0-18:2 PC, PLPC),

[2198] 1-팔미토일-2-아라키돈오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(16:0-20:4 PC),

[2199] 1-팔미토일-2-도코사헥사엔오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(14:0-22:6 PC),

[2200] 1-스테아로일-2-미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(18:0-14:0 PC, SMPC),

[2201] 1-스테아로일-2-팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(18:0-16:0 PC, SPPC),

[2202] 1-스테아로일-2-올레일-sn-글리세로-3-포스포콜린(18:0-18:1 PC, SOPC),

[2203] 1-스테아로일-2-리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(18:0-18:2 PC),

[2204] 1-스테아로일-2-아라키돈오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(18:0-20:4 PC),

[2205] 1-스테아로일-2-도코사헥사엔오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(18:0-22:6 PC),

[2206] 1-올레일-2-미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(18:1-14:0 PC, OMPC),

[2207] 1-올레일-2-팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(18:1-16:0 PC, OPPC),

[2208] 1-올레일-2-스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(18:1-18:0 PC, OSPC),

[2209] 1-팔미토일-2-올레일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(16:0-18:1 PE, POPE),

[2210] 1-팔미토일-2-리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(16:0-18:2 PE),

[2211] 1-팔미토일-2-아라키돈오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(16:0-20:4 PE),

[2212] 1-팔미토일-2-도코사헥사엔오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(16:0-22:6 PE),

[2213] 1-스테아로일-2-올레일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(18:0-18:1 PE),

[2214] 1-스테아로일-2-리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(18:0-18:2 PE),

[2215] 1-스테아로일-2-아라키돈오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(18:0-20:4 PE),

[2216] 1-스테아로일-2-도코사헥사엔오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(18:0-22:6 PE),

[2217] 1-올레일-2-콜레스테릴헤미석신오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(OChemsPC), 및

[2218] 이들의 임의의 조합물.

[2219] E90. 실시형태 60 내지 89 중 어느 하나에 있어서, 전달제는 구조 지질을 더 포함하는, 방법.

[2220] E91. 실시형태 90에 있어서, 구조 지질은 콜레스테롤, 페코스테롤, 시토스테롤, 에르고스테롤, 캄페스테롤, 스티그마스테롤, 브라시카스테롤, 토마티딘, 토마틴, 우르솔산, 알파-토코페롤 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[2221] E92. 실시형태 60 내지 91 중 어느 하나에 있어서, 전달제는 PEG 지질을 더 포함하는, 방법.

[2222] E93. 실시형태 92에 있어서, PEG 지질은 PEG-변형된 포스파티딜에탄올아민, PEG-변형된 포스파티드산, PEG-변형된 cer아마이드, PEG-변형된 다이알킬아민, PEG-변형된 다이아실글리세롤, PEG-변형된 다이알킬글리세롤, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[2223] E94. 실시형태 60 내지 93 중 어느 하나에 있어서, 전달제는 3-(다이도데실아미노)-N1,N1,4-트라이도데실-1-피페라진에탄아민(KL10), N1-[2-(다이도데실아미노)에틸]-N1,N4,N4-트라이도데실-1,4-피페라진다이에탄아민(KL22), 14,25-다이트라이데실-15,18,21,24-테트라아자-옥타트라이아콘탄(KL25), 1,2-다이리놀레일옥시-N,N-다

이메틸아미노프로판(DLin-DMA), 2,2-다이리놀레일-4-다이메틸아미노메틸-[1,3]-다이옥솔란(DLin-K-DMA), 헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(다이메틸아미노)부탄오에이트(DLin-MC3-DMA), 2,2-다이리놀레일-4-(2-다이메틸아미노에틸)-[1,3]-다이옥솔란(DLin-KC2-DMA), 1,2-다이올레일옥시-N,N-다이메틸아미노프로판(DODMA), 2-({8-[(3β)-콜레스트-5-엔-3-일옥시]옥틸}옥시)-N,N-다이메틸-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일옥시]프로판-1-아민(옥틸-CLinDMA), (2R)-2-({8-[(3β)-콜레스트-5-엔-3-일옥시]옥틸}옥시)-N,N-다이메틸-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일옥시]프로판-1-아민(옥틸-CLinDMA (2R)), 및 (2S)-2-({8-[(3β)-콜레스트-5-엔-3-일옥시]옥틸}옥시)-N,N-다이메틸-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일옥시]프로판-1-아민(옥틸-CLinDMA (2S))로 이루어진 군으로부터 선택된 이온화 가능한 지질을 더 포함하는, 방법.

[2224] E95. 실시형태 60 내지 94 중 어느 하나에 있어서, 전달제는 4차 아민 화합물을 더 포함하는, 방법.

[2225] E96. 실시형태 95에 있어서, 4차 아민 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법:

[2226] 1,2-다이올레일-3-트라이메틸암모늄-프로판(DOTAP),

[2227] N-[1-(2,3-다이올레일옥시)프로필]-N,N,N-트라이메틸암모늄 클로라이드(DOTMA),

[2228] 1-[2-(올레일옥시)에틸]-2-올레일-3-(2-하이드록시에틸)이미다졸리늄 클로라이드(DOTIM),

[2229] 2,3-다이올레일옥시-N-[2(스퍼민카복스아미도)에틸]-N,N-다이메틸-1-프로판아미늄 트라이플루오로아세테이트(DOSPA),

[2230] N,N-다이스테아릴-N,N-다이메틸암모늄 브로마이드(DDAB),

[2231] N-(1,2-다이미리스틸옥시프로프-3-일)-N,N-다이메틸-N-하이드록시에틸 암모늄 브로마이드(DMRIE),

[2232] N-(1,2-다이올레일옥시프로프-3-일)-N,N-다이메틸-N-하이드록시에틸 암모늄 브로마이드(DORIE),

[2233] N,N-다이올레일-N,N-다이메틸암모늄 클로라이드(DODAC),

[2234] 1,2-다이라우로일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DLePC),

[2235] 1,2-다이스테아로일-3-트라이메틸암모늄-프로판(DSTAP),

[2236] 1,2-다이팔미토일-3-트라이메틸암모늄-프로판(DPTAP),

[2237] 1,2-다이리놀레오일-3-트라이메틸암모늄-프로판(DLTAP),

[2238] 1,2-다이미리스토일-3-트라이메틸암모늄-프로판(DMTAP),

[2239] 1,2-다이스테아로일 -sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DSePC),

[2240] 1,2-다이팔미토일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DPePC),

[2241] 1,2-다이미리스토일 -sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DMePC),

[2242] 1,2-다이올레일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(DOePC),

[2243] 1,2-다이-(9Z-테트라데센오일)-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(14:1 EPC),

[2244] 1-팔미토일-2-올레일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(16:0-18:1 EPC),

[2245] 및 이들의 임의의 조합물.

[2246] E97. 실시형태 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 제1 폴리뉴클레오타이드 또는 실시형태 60 내지 96 중 어느 하나에 따른 전달제 중에 제형화된 실시형태 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 제1 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물.

[2247] E98. 실시형태 1 내지 59 중 어느 하나에 따른 제2 폴리뉴클레오타이드 또는 실시형태 60 내지 96 중 어느 하나에 따른 전달제 중에 제형화된 실시형태 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 제2 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물.

[2248] E99. 실시형태 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 제3 폴리뉴클레오타이드 및 실시형태 60 내지 96 중 어느 하나에 따른 전달제 중에 제형화된 실시형태 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 제3 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물.

[2249] E100. (i) 실시형태 1 내지 59 중 어느 하나에 따른 제1 폴리뉴클레오타이드 및 실시형태 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 제2 폴리뉴클레오타이드, (ii) 실시형태 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 제1 폴리뉴클레오타이드 및 실시형태 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 제3 폴리뉴클레오타이드, (iii) 실시형태 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 제2 폴리뉴클레오타이드 및 실시형태 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 제3 폴리뉴클레오타이드, 또는 (iv) 실시형태 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 제1 폴리뉴클레오타이드, 실시형태 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 실시형태 1 내지 59 중 어느 하나에 따른 제3 폴리뉴클레오타이드를 포함하는, 조성물.

[2250] E101. 제93항에 있어서, 실시형태 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 제1 폴리뉴클레오타이드, 실시형태 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 제2 폴리뉴클레오타이드, 및 실시형태 1 내지 57 중 어느 하나에 따른 제3 폴리뉴클레오타이드를 포함하는, 조성물.

[2251] E102. 실시형태 101에 있어서, 전달제를 더 포함하는, 조성물.

[2252] E103. 실시형태 102에 있어서, 전달제는 리피도이드, 리포솜, 리포플렉스, 지질 나노입자, 중합체 화합물, 펩타이드, 단백질, 세포, 나노입자 모방체, 나노튜브, 또는 접합체를 포함하는, 조성물.

[2253] E104. 실시형태 102에 있어서, 전달제는 실시형태 64 내지 104 중 어느 하나에 따른 전달제를 포함하는, 조성물.

[2254] E105. 실시형태 87 내지 104 중 어느 하나에 있어서, 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 데 사용하기 위한, 조성물.

[2255] E106. 실시형태 97에 있어서, 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 데 사용하기 위한, 실시형태 98의 조성물과 조합된, 조성물.

[2256] E107. 실시형태 1 내지 96 또는 실시형태 97 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 생체내 전달을 위해서 제형화된, 방법 또는 조성물.

[2257] E108. 실시형태 107에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제2 폴리뉴클레오타이드, 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 근육내, 피하, 종양내, 또는 피내 전달을 위해서 제형화된, 방법 또는 조성물.

[2258] E109. 실시형태 1 내지 96, 107 및 108 중 어느 하나 또는 실시형태 97 내지 108 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제2 폴리뉴클레오타이드는 피하로, 정맥내로, 근육내로, 관절내로, 활액내로, 흉골내로, 척추강내로, 간내로, 병소내로, 두개내로, 심실내로, 경구로, 흡입 스프레이에 의해서, 국소적으로, 직장내로, 비내로, 협측으로, 질내로 또는 이식된 저장소를 통해서 투여되는, 방법 또는 조성물.

[2259] E110. 실시형태 1 내지 96, 107 및 108 중 어느 하나 또는 실시형태 97 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 투여는 암을 치료하는, 방법 또는 조성물.

[2260] E111. 실시형태 110에 있어서, 암은 부신피질암, 진행암, 항문암, 재생불량 빈혈, 담관암, 방광암, 골암, 골전이, 뇌종양, 뇌암, 유방암, 소아암, 미지의 1차 기원의 암, 캐슬맨병, 자궁경부암, 결장/직장암, 자궁내막암, 식도암, 유잉 패밀리의 종양, 안암, 담낭암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양, 임신 융모 질환, 호지킨병, 카포시 육종, 신장 세포 암종, 후두 및 하인두암, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수단핵구 백혈병, 간암, 간세포 암종(HCC), 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 폐 카르시노이드 종양, 피부의 림프종, 악성 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 비강 및 부비강암, 비인두암, 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 구강 및 구강인두 암, 골육종, 난소암, 췌장암, 음경암, 뇌하수체 종양, 전립선암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 성인 연조직 내의 육종, 기저 및 편평 세포 피부암, 흑색종, 소장암, 위암, 고환암, 인후암, 흉선암, 갑상선암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 발덴스트롬 마크로글루불린혈증, 윌름스 종양, 암 치료에 의해서 유발된 2차 암, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[2261] E112. 실시형태 1 내지 96, 107 및 111 중 어느 하나 또는 실시형태 97에 있어서 제1 폴리뉴클레오타이드, 제2 폴리뉴클레오타이드 및/또는 제3 폴리뉴클레오타이드는 펌프, 패치, 약물 저장소, 짧은 바늘 장치, 단일 바늘 장치, 다중 바늘 장치, 미세-바늘 장치, 제트 주사 장치, 탄도 분말/입자 전달 장치, 카테터, 루멘, 저온탐침, 캐눌라, 미세캐눌라, 또는 열 사용 장치, RF 에너지, 전류 또는 이들의 조합을 포함하는 장치에 의해서 전달되

는, 방법 또는 조성물.

[2262] E113. 실시형태 1 내지 96 및 107 내지 112 중 어느 하나 또는 실시형태 97 내지 112 중 어느 하나에 있어서, 유효량은 약 0.10㎎/㎏ 내지 약 1,000㎎/㎏인, 방법 또는 조성물.

[2263] E114. 실시형태 1 내지 96 및 107 내지 113 중 어느 하나 또는 실시형태 97 내지 113 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 인간인, 방법 또는 조성물.

[2264] E115. 실시형태 107 내지 113 중 어느 하나의 조성물 및 실시형태 1 내지 97 및 107 내지 115 중 어느 하나의 방법에 따라서 사용하기 위한 지시서를 포함하는, 키트.

[2265] E116. 실시형태 1 내지 96 또는 107 내지 113 중 어느 하나, 실시형태 97 내지 115 또는 실시형태 123에 있어서, 폴리뉴클레오타이드를 대상체에게 투여하는 것은 하기를 초래하는, 방법, 조성물 또는 키트.

[2266] 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 과립구 수준을 증가시킴;

[2267] 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 교차-제시 수지상 세포 수준을 증가시킴;

[2268] 역치 수준과 비교할 때 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 비율과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 효과기 대 억제인자 T 세포비를 증가시킴;

[2269] 역치 수준과 비교할 때 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 기억 T 세포 수준을 증가시킴;

[2270] 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 PDL1 발현 수준을 증가시킴; 또는

[2271] 이들의 조합.

[2272] E117. 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 또는 줄이거나 또는 종양 성장을 저해하는 방법으로서, 대상체에게

[2273] 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 인터류킨-23 폴리펩타이드(IL-23)를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 인터류킨-36-감마 폴리펩타이드(IL-36-감마)를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는

[2274] 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드(OX40L)를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,

[2275] 대상체에게 이중물 또는 삼중물을 투여하는 것은 하기를 초래하는, 방법:

[2276] 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 과립구 수준을 증가시킴;

[2277] 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마, 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 교차-제시 수지상 세포 수준을 증가시킴;

[2278] 역치 수준과 비교할 때 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 비율과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 효과기 대 억제인자 T 세포비

를 증가시킴;

[2279] 역치 수준과 비교할 때 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 기억 T 세포 수준을 증가시킴;

[2280] 역치 수준과 비교할 때 또는 IL-23, IL-36-감마 또는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교할 때 이중물 또는 삼중물의 투여 후에 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 PDL1 발현 수준을 증가시킴; 또는

[2281] 이들의 조합.

[2282] E118. 실시형태 117에 있어서, 과립구 수준의 증가는

[2283] (i) CD45+ 세포의 백분율로서의 과립구, 또는

[2284] (ii) 종양 ㎎당 과립구로서 정량되는, 방법.

[2285] E119. 실시형태 117에 있어서, 교차-제시 수지상 세포는 CD103+ 세포인, 방법.

[2286] E120. 실시형태 117에 있어서, 교차-제시 수지상 세포 수준의 증가는

[2287] (i) 종양 ㎎당 교차-제시 수지상 세포,

[2288] (ii) 종양 드레이닝 림프절(TdLN) 중의 교차-제시 CD103+ 수지상 세포, 또는

[2289] (iii) CD45+ 세포의 백분율로서의 교차-제시 CD103+ 수지상 세포로서 정량되는, 방법.

[2290] E121. 실시형태 117에 있어서, 효과기 대 억제인자 T 세포비는 CD8:Treg비로서 정량되는, 방법.

[2291] E122. 실시형태 117에 있어서, 효과기 기억 T 세포는 CD4+ 및/또는 CD8+ 세포인, 방법.

[2292] E123. 실시형태 117에 있어서, PDL1 발현 수준은

[2293] (i) 양성 CD11b+ 세포의 수, 또는

[2294] (ii) CD11b+ 세포 중의 PDL1 발현으로서 정량되는, 방법.

[2295] E124. 과립구 수준의 증가를 필요로 하는 대상체에서 과립구 수준을 증가시키는 방법으로서, 대상체에게

[2296] 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는

[2297] 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,

[2298] 과립구 수준은 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 측정되는, 방법.

[2299] E125. 실시형태 124에 있어서, 과립구 수준의 증가는

[2300] 역치 수준과 비교되는 또는 IL-23을 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드 또는 IL-36-감마를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후의 수준과 비교되는

[2301] (i) CD45+ 세포의 백분율로서의 과립구, 및/또는

[2302] (ii) 종양 ㎎당 과립구로서 측정되는, 방법.

[2303] E126. 교차-제시 수지상 세포 수준의 증가를 필요로 하는 대상체에서 교차-제시 수지상 세포 수준을 증가시키는 방법으로서, 대상체에게

[2304] 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는

[2305] 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,

[2306] 여기서 교차-제시 수지상 세포 수준은 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 측정되는, 방법.

[2307] E127. 실시형태 126에 있어서, 교차-제시 수지상 세포는 CD103+ 세포인, 방법.

[2308] E128. 실시형태 127에 있어서, 교차-제시 CD103+ 수지상 세포 수준의 증가는 하기와 같이 측정되는, 방법:

[2309] (i) 종양 ㎎당 교차-제시 CD103+ 수지상 세포,

[2310] (ii) TdLN 중의 교차-제시 CD103+ 수지상 세포,

[2311] (iii) CD45+ 세포의 백분율로서의 교차-제시 CD103+ 수지상 세포, 또는

[2312] (iv) 이들의 조합,

[2313] 역치 수준과 비교할 때 또는의 투여 후의 수준과 비교할 때 IL-23을 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드, IL-36-감마를 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드, 또는 OX40L을 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드.

[2314] E129. 효과기 대 억제인자 T 세포비의 증가를 필요로 하는 대상체에서 효과기 대 억제인자 T 세포비를 증가시키는 방법으로서, 대상체에게

[2315] 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는

[2316] 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,

[2317] 여기서 효과기 대 억제인자 T 세포비는 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 측정되는, 방법.

[2318] E130. 실시형태 129에 있어서, 효과기 대 억제인자 T 세포비는 CD8:Treg비로서 측정되는, 방법.

[2319] E131. 효과기 기억 T 세포 수준의 증가를 필요로 하는 대상체에서효과기 기억 T 세포 수준을 증가시키는 방법으로서, 대상체에게

[2320] 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는

[2321] 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,

[2322] 여기서 효과기 기억 T 세포 수준은 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 측정되는, 방법.

[2323] E132. 실시형태 131에 있어서, 효과기 기억 T 세포는 CD4+ 및/또는 CD8+ 세포인, 방법.

[2324] E133. 실시형태 132에 있어서, 효과기 기억 T 세포 수준의 증가는 역치 수준과 비교된 또는 OX40L을 암호화하는 단일 폴리뉴클레오타이드의 투여 후 수준과 비교된 종양 내의 효과기 기억 T 세포로서 측정되는, 방법.

[2325] E134. PDL1 양성 세포 수준의 증가를 필요로 하는 대상체에서 PDL1 양성 세포 수준을 증가시키는 방법으로서, 대상체에게

[2326] 조합물(이중물)의 2종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화함); 또는

[2327] 조합물(삼중물)의 3종의 폴리뉴클레오타이드(여기서 제1 폴리뉴클레오타이드는 IL-23 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단백질을 암호화하고, 제2 폴리뉴클레오타이드는 IL-36-감마 폴리펩타이드를 포함하는 제2 단백질을 암호화하고, 제3 폴리뉴클레오타이드는 OX40L 폴리펩타이드를 포함하는 제3 단백질을 암호화함)를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,

[2328] 여기서 PDL1 양성 세포 수준은 대상체로부터 얻은 1종 이상의 샘플에서 측정되는, 방법.

[2329] E135. 실시형태 134에 있어서, PDL1 양성 세포는 CD11b+ 세포인, 방법.

[2330] E136. 실시형태 117 내지 135 중 어느 하나에 있어서, 대상체로부터 얻은 샘플은 종양 조직, 종양 침윤물, 혈액, 혈장, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[2331] E137. 실시형태 117 내지 136 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 대조군 샘플은 건강한 대상체 또는 종양을 갖는 대상체로부터 얻은 샘플 또는 샘플들인, 방법.

[2332] E138. 실시형태 117 내지 137 중 어느 하나에 있어서, 역치 수준은 미리 결정된 값 또는 1종 이상의 샘플로부터 얻은 값인, 방법.

[2333] **등가물 및 범주**

[2334] 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 통상적인 실험, 본 명세서에 기술된 본 개시내용에 따른 구체적인 실시형태에 대한 많은 등가물을 사용하여 인식하거나, 추정할 수 있을 것이다. 본 개시내용의 범주는 상기 상세한 설명으로 제한되는 것으로 의도된 것이 아니라, 오히려 첨부된 청구범위에 기술된 바와 같다.

[2335] 청구범위에서, 단수 표현은 달리 나타내거나 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 하나 또는 하나 이상을 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은, 그 군 구성원 중의 하나, 하나 초과, 또는 모두가, 달리 나타내지 않는 한 또는 내용으로부터 명백하지 않는 한, 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 사용되거나, 달리 관련되는 경우 만족되는 것으로 간주된다. 본 개시내용은, 군의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그것에서 사용되거나, 그것과 달리 관련되는 실시형태를 포함한다. 본 개시내용은, 군 구성원의 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그것에서 사용되거나, 그것과 달리 관련되는 실시형태를 포함한다.

[2336] 또한, 용어 "포함하는"은 개방적이고 추가적인 요소 또는 단계의 포괄을 허용하지만 이를 필요로 하는 것은 아님을 주지해야 한다. " 용어 "포함하는"이 본 명세서에서 사용되는 경우, 용어 "로 이루어진"이란 용어도 포함되고 개시된다.

[2337] 범위가 주어진 경우, 종점이 포함된다. 추가로, 달리 제시되지 않는 한 또는 그 문맥 및 관련 기술 분야의 통상의 기술자의 이해로부터 달리 명백한 한, 범위로서 표현된 값은 그 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 본 개시내용의 상이한 실시형태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적인 값 또는 하위범위를, 그 범위의 하한의 단위의 1/10로 가정할 것이라는 것이 이해되어야 한다.

[2338] 또한, 선행 기술에 속하는 본 개시내용의 어떠한 특정 실시형태도 청구범위의 임의의 하나 이상으로부터 명확하게 배제될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 실시형태는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 간주되므로, 이들은, 배제가 본 명세서에 명확하게 기술되지 않은 경우에도, 배제될 수 있다. 본 개시내용의 조성물의 임의의 특정 실시형태(예를 들어, 이에 의해 암호화된 임의의 핵산 또는 단백질; 임의의 생산 방법; 임의의 사용 방법 등)은 하나 이상의 청구범위로부터, 어떠한 이유에서도, 선행 기술의 존재와의 관련 여부와 상관없이 배제될 수 있다.

[2339] 모든 인용된 자료, 예를 들어, 본 명세서에 인용된 참조문헌, 간행물, 데이터베이스, 데이터베이스 실체, 및 기술은, 심지어 인용에서 명확하게 기술되지 않는 경우에도, 참고로 본 출원에 포함된다. 인용된 문헌과 본 출원의 기술이 상충되는 경우에, 본 출원의 기술이 지배할 것이다.

[2340] 섹션 및 표 제목은 제한으로 의도되지 않는다.

[2341] **실시예**

[2342] **실시예 1**

[2343] **화학식 I에 따른 화합물의 합성**

[2344] A. 일반적인 고려사항

[2345] 사용된 모든 용매 및 시약은 달리 언급되지 않는 한 상업적으로 입수되고, 그대로 사용되었다. ^{1}H NMR 스펙트럼은 $CDCl_3$ 중에서 300K에서 브루커 울트라쉴드(Bruker Ultrashield) 300MHz 장비를 사용하여 기록하였다. 화학적 이동은 ^{1}H의 경우 TMS(0.00)에 대한 백만분율(ppm)로서 기록한다. 실리카젤 크로마토그래피는 ISCO 래디셉(RediSep) Rf 골드 플래쉬 카트리지즈(Gold Flash Cartridges)(입자 크기: 20 내지 40마이크로미터)를 사용하여 ISCO 콤비플래쉬(CombiFlash) Rf+ 루멘 인스트루먼츠(Lumen Instruments) 상에서 수행하였다. 역상 실리카젤 크로마토그래피는 래디셉 Rf 골드 C18 고성능 칼럼을 사용하여 ISCO 콤비플래쉬 Rf+ 루멘 인스트루먼츠 상에서 수행하였다. 모든 최종 화합물은 DAD 및 ELSD가 구비된 워터스 어퀴티(Waters Acquity) UPLC 장비 및 ZORBAX 래피드 레졸류션 하이 데피니션(Rapid Resolution High Definition: RRHD) SB-C18 LC 칼럼, 2.1㎜, 50㎜, 1.8㎛, 및 1.2㎖/분에서 5분에 걸친 0.1% TFA를 함유한 물 중의 65에서 100% 아세토나이트릴로의 구배를 사용하여 역상 UPLC-MS(체류시간, RT, 분 단위)에 의한 분석을 통해서 85% 초과의 순도인 것으로 결정되었다. 주입 체적은 5㎕였고, 칼럼 온도는 80℃였다. 검출은 워터스 SQD 질량 분석기(미국 매사추세츠주 밀리포드 소재) 및 증발 광산란 검출기를 사용하여 양성 모드의 전자분무 이온화(ESI)를 기반으로 하였다.

[2346] 하기에 기술된 대표적인 절차가 화합물 1 내지 232의 합성에 유용하다.

[2347] 하기 약어를 본 명세서에서 사용한다:

[2348] THF: 테트라하이드로퓨란

[2349] DMAP: 4-다이메틸아미노피리딘

[2350] LDA: 리튬 다이아이소프로필아마이드

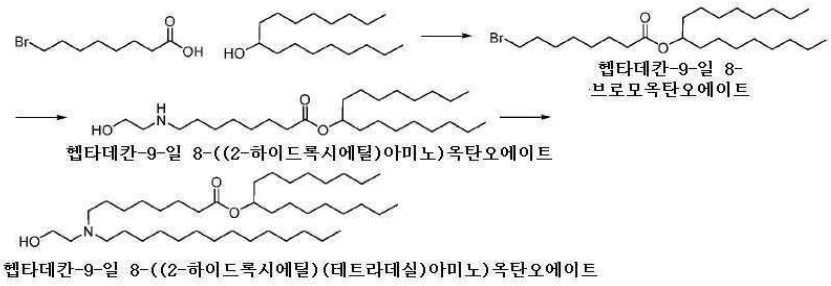
[2351] rt: 실온

[2352] DME: 1,2-다이메톡시에탄

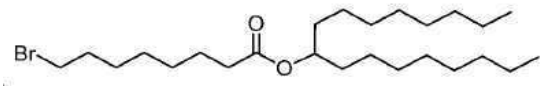
[2353] *n*-BuLi: *n*-부틸리튬

[2354] B. 화합물 2: 헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)(테트라데실)아미노) 옥탄오에이트

[2355] *대표적인 절차 1:*

[2356] 

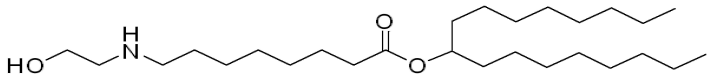
[2357] **헵타데칸-9-일 8-브로모옥탄오에이트(방법 A)**

[2358] 

[2359] 다이클로로메탄(20㎖) 중의 8-브로모옥탄산(1.04g, 4.6mmol) 및 헵타데칸-9-올(1.5g, 5.8mmol)의 용액에 *N*-(3-다이메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(1.1g, 5.8mmol), *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(3.3㎖, 18.7mmol) 및 DMAP(114㎎, 0.9mmol)를 첨가하였다. 반응을 rt에서 18시간 동안 교반하였다. 반응을 다이클로로메탄으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 유기 층을 여과하고, 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카젤 크로마토그래피(헥산 중의 0에서 10% 에틸 아세테이트)에 의해서 정제하여 헵타데칸-9-일 8-브로모옥탄오에이트(875㎎, 1.9mmol, 41%)를 얻었다.

[2360] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 4.89(m, 1H); 3.42(m, 2H); 2.31(m, 2H); 1.89(m, 2H); 1.73-1.18 (br. m, 36H); 0.88(m, 6H).

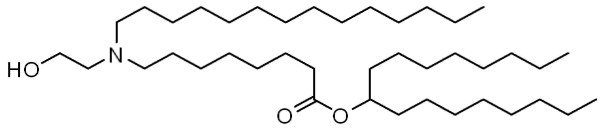
[2361] **헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)아미노)옥탄오에이트(방법 B)**

[2362] 

[2363] 에탄올(3㎖) 중의 헵타데칸-9-일 8-브로모옥탄오에이트(3.8g, 8.2mmol) 및 2-아미노에탄-1-올(15㎖, 248mmol)의 용액을 62℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 중에 취하였다. 유기 층을 분리하고, 물, 포화 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 증발시켰다. 실리카젤 크로마토그래피(다이클로로메탄 중의 0에서 100%(다이클로로메탄 중의 1% NH_4OH, 20% MeOH의 혼합물))에 의해서 잔류물을 정제하여 헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)아미노)옥탄오에이트(3.1g, 7mmol, 85%)를 얻었다. UPLC/ELSD: RT = 2.67분. MS (ES): $C_{27}H_{55}NO_3$에 대해서 *m/z*(MH^+) 442.68

[2364] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 4.89(p, 1H); 3.67 (t, 2H); 2.81 (t, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.30 (t, 2H); 2.05 (br. m, 2H); 1.72-1.41 (br. m, 8H); 1.40-1.20 (br. m, 30H); 0.88(m, 6H).

[2365] **헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)(테트라데실)아미노)옥탄오에이트(방법 C)**

[2366] 

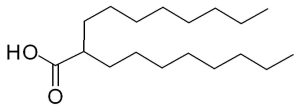
[2367] 화학식: $C_{41}H_{83}NO_3$

[2368] 분자량: 638.12

[2369] 에탄올 중의 헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)아미노)옥탄오에이트(125㎎, 0.28mmol), 1-브로모테트라데칸(94㎎, 0.34mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(44㎎, 0.34mmol)의 용액을 65℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 중탄산나트륨 중에 취하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발시켰다. 실리카젤 크로마토그래피(다이클로로메탄 중의 0에서 100%(다이클로로메탄 중의 1% NH_4OH, 20% MeOH의 혼합물))에 의해서 잔류물을 정제하여 헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)(테트라데실)아미노)옥탄오에이트(89㎎, 0.14mmol, 50%)를 얻었다. UPLC/ELSD: RT = 3.61분. MS (ES): $C_{41}H_{83}NO_3$에 대해서 *m/z*(MH^+) 638.91. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 4.86(p, 1H); 3.72-3.47 (br. m, 2H); 2.78-2.40 (br. m, 5H); 2.28 (t, 2H); 1.70-1.40(m, 10H); 1.38-1.17 (br. m, 54H); 0.88(m, 9H).

[2370] ***중간체의 합성:***

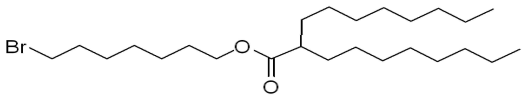
[2371] **중간체 A: 2-옥틸데칸산**

[2372] 

[2373] THF(10㎖) 중의 다이아이소프로필아민(2.92㎖, 20.8mmol)의 용액을 -78℃까지 냉각시키고, *n*-BuLi(7.5㎖, 18.9mmol, 헥산 중의 2.5M)의 용액을 첨가하였다. 반응을 0℃까지 가온시켰다. 0℃에서 THF(20㎖) 중의 데칸산(2.96g, 17.2mmol) 및 NaH (754㎎, 18.9mmol, 60%w/w)의 용액에 LDA의 용액을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반하였다. 이 시간 후, 1-아이오도옥탄(5g, 20.8mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 45℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응을 1N HCl(10㎖)로 반응정지시켰다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카젤 크로마토그래피(헥산 중의 0에서 20% 에틸 아세테이트)에 의해서 정제하여

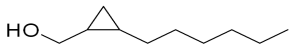
2-옥틸데칸산(1.9g, 6.6mmol, 38%)을 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 2.38 (br. m, 1H); 1.74-1.03 (br. m, 28H); 0.91(m, 6H).

[2374] **중간체 B: 7-브로모헵틸 2-옥틸데칸오에이트**

[2375] 

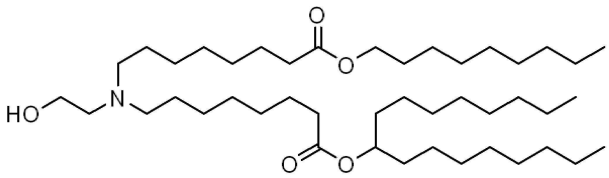
[2376] 7-브로모헵틸 2-옥틸데칸오에이트를 방법 A를 사용하여 2-옥틸데칸산 및 7-브로모헵탄-1-올로부터 합성하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 4.09 (br. m, 2H); 3.43 (br. m, 2H); 2.48-2.25 (br. m, 1H); 1.89 (br. m, 2H); 1.74-1.16 (br. m, 36H); 0.90(m, 6H).

[2377] **중간체 C: (2-헥실사이클로프로필)메탄올**

[2378] 

[2379] 다이클로로메탄(20mℓ) 중의 다이에틸 징크(20mℓ, 20mmol, 헥산 중의 1M)의 용액을 -40℃까지 5분 동안 냉각시켰다. 이어서, 다이클로로메탄(10mℓ) 중의 다이아이오도메탄(3.22mℓ, 40mmol)의 용액을 적가하였다. 반응을 1시간 동안 -40℃에서 교반한 후, 다이클로로메탄(10mℓ) 중의 트라이클로로-아세트산(327mg, 2mmol) 및 DME(1mℓ, 9.6mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응을 -15℃까지 가온시키고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 다이클로로메탄(10mℓ) 중의 (*Z*)-논-2-엔-1-올(1.42g, 10mmol)의 용액을 -15℃ 용액에 첨가하였다. 이어서, 반응을 rt까지 가온시키고, 18시간 동안 교반하였다. 이 시간 후, 포화 NH_4Cl(200mℓ)을 첨가하고, 반응을 다이클로로메탄(3X)으로 추출하고, 포화 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기 을층 여과하고, 진공 하에서 증발시키고, 잔류물을 실리카젤 크로마토그래피(헥산 중의 0에서 50% 에틸 아세테이트)에 의해서 정제하여 (2-헥실사이클로프로필)메탄올(1.43g, 9.2mmol, 92%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 3.64(m, 2H); 1.57-1.02(m, 12H); 0.99-0.80(m, 4H); 0.72(m, 1H), 0.00(m, 1H).

[2380] C. 화합물 18: 헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)(8-(노닐옥시)-8-옥소옥틸)아미노) 옥탄오에이트

[2381] 

[2382] 화학식: $C_{44}H_{87}NO_5$

[2383] 분자량: 710.18

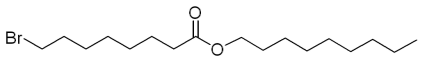
[2384] 화합물 18을 일반 절차 및 상기에 기술된 대표적인 절차 1에 따라서 합성하였다.

[2385] UPLC/ELSD: RT = 3.59분. MS (ES): $C_{44}H_{87}NO_5$에 대해서 *m/z*(MH^+) 710.89. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 4.86(m, 1H); 4.05 (t, 2H); 3.53 (br. m, 2H); 2.83-2.36 (br. m, 5H); 2.29(m, 4H); 0.96-1.71(m, 64H); 0.88(m, 9H).

[2386] D. 화합물 136: 노닐 8-((2-하이드록시에틸)((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)아미노)옥탄오에이트

[2387] *대표적인 절차 2:*

[2388] **노닐 8-브로모옥탄오에이트(방법 A)**

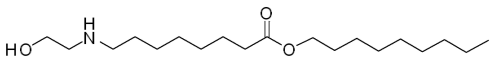
[2389] 

[2390] 다이클로로메탄(100mℓ) 중의 8-브로모옥탄산 (5g, 22mmol) 및 노난-1-올(6.46g, 45mmol)의 용액에 *N*-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(4.3g, 22mmol) 및 DMAP(547mg, 4.5mmol)를 첨가하였다.

반응을 rt에서 18시간 동안 교반하였다. 반응을 다이클로로메탄으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 유기 층을 여과하고, 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카젤 크로마토그래피(헥산 중의 0에서 10% 에틸 아세테이트)에 의해서 정제하여 노닐 8-브로모옥탄오에이트(6.1g, 17mmol, 77%)를 얻었다.

[2391] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 4.06 (t, 2H); 3.40 (t, 2H); 2.29 (t, 2H); 1.85(m, 2H); 1.72-0.97(m, 22H); 0.88(m, 3H).

[2392] **노닐 8-((2-하이드록시에틸)아미노)옥탄오에이트**

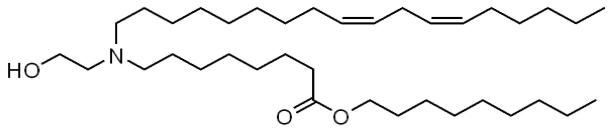
[2393] 

[2394] 에탄올(2mℓ) 중의 노닐 8-브로모옥탄오에이트(1.2g, 3.4mmol) 및 2-아미노에탄-1-올(5mℓ, 83mmol)의 용액을 62℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물, 포화 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기 층을 여과하고, 진공 하에서 증발시켰다. 실리카젤 크로마토그래피(다이클로로메탄 중의 0에서 100%(다이클로로메탄 중의 1% NH_4OH, 20% MeOH의 혼합물))에 의해서 잔류물을 정제하여 노닐 8-((2-하이드록시에틸)아미노)옥탄오에이트(295mg, 0.9mmol, 26%)를 얻었다.

[2395] UPLC/ELSD: RT = 1.29분. MS (ES): $C_{19}H_{39}NO_3$에 대해서 *m/z*(MH^+) 330.42

[2396] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 4.07 (t, 2H); 3.65 (t, 2H); 2.78 (t, 2H); 2.63 (t, 2H); 2.32-2.19(m, 4H); 1.73-1.20(m, 24H); 0.89(m, 3H)

[2397] **노닐 8-((2-하이드록시에틸)((9*Z*,12*Z*)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)아미노)옥탄오에이트**

[2398] 

[2399] 화학식: $C_{37}H_{71}NO_3$

[2400] 분자량: 577.98

[2401] 에탄올(2mℓ) 중의 노닐 8-((2-하이드록시에틸)아미노)옥탄오에이트(150mg, 0.46mmol), (6*Z*,9*Z*)-18-브로모옥타데카-6,9-다이엔(165mg, 0.5mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(65mg, 0.5mmol)의 용액을 48시간 동안 환류 하에서 교반하였다. 반응을 rt까지 냉각시키고, 용매를 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카젤 크로마토그래피(다이클로로메탄 중의 0에서 10% MeOH)에 의해서 정제하여 노닐 8-((2-하이드록시에틸)((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)아미노)옥탄오에이트(81mg, 0.14mmol, 30%)를 HBr 염으로서 얻었다.

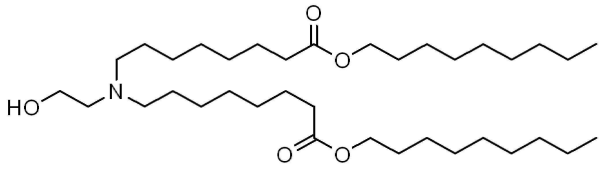
[2402] UPLC/ELSD: RT = 3.24분. MS (ES): $C_{37}H_{71}NO_3$에 대해서 *m/z*(MH^+) 578.64

[2403] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 10.71 (br., 1H); 5.36 (br. m, 4H); 4.04(m, 4H); 3.22-2.96 (br. m, 5H); 2.77(m, 2H); 2.29(m, 2H); 2.04 (br. m, 4H); 1.86 (br. m, 4H); 1.66-1.17 (br. m, 40H); 0.89(m, 6H)

[2404] E. 화합물 138: 다이노닐 8,8'-((2-하이드록시에틸)아잔다이일)다이옥탄오에이트

[2405] *대표적인 절차 3:*

[2406] 다이노닐 8,8'-((2-하이드록시에틸)아잔다이일)다이옥탄오에이트

[2407] 

[2408] 화학식: $C_{36}H_{71}NO_5$

[2409] 분자량: 597.97

[2410] THF/CH_3CN(1:1)(3㎖) 중의 노닐 8-브로모옥탄오에이트(200㎎, 0.6㎜ol) 및 2-아미노에탄-1-올(16㎎, 0.3㎜ol) 및 *N, N*-다이아이소프로필에틸아민(74㎎, 0.6㎜ol)의 용액을 63℃에서 72시간 동안 교반하였다. 반응을 rt까지 냉각시키고, 용매를 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 중탄산나트륨으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카젤 크로마토그래피(다이클로로메탄 중의 0에서 10% MeOH)에 의해서 정제하여 다이노닐 8,8'-((2-하이드록시에틸)아잔다이일)다이옥탄오에이트(80㎎, 0.13㎜ol, 43%)를 얻었다.

[2411] UPLC/ELSD: RT = 3.09분. MS (ES): $C_{36}H_{71}NO_5$에 대해서 *m/z*(MH^+) 598.85

[2412] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 4.05(m, 4H); 3.57 (br. m, 2H); 2.71-2.38 (br. m, 6H); 2.29(m, 4H), 1.71-1.01 (br. m, 49H), 0.88(m, 6H).

[2413] 본 명세서에 개시된 모든 다른 지질 화합물은 상기에 기술된 바와 같은 대표적인 절차 1 내지 3 및/또는 관련 기술 분야에 공지된 방법과 유사한 방법에 의해서 수득될 수 있다.

[2414] **실시예 2**

[2415] **나노입자 조성물의 생산**

[2416] A. 나노입자 조성물의 생산

[2417] 혼합 공정, 예컨대, 미세유체공학 및 두 유체 스트림(이들 중 하나는 폴리뉴클레오타이드를 함유하고, 나머지는 지질 구성성분을 함유함)의 T-정션 혼합을 사용하여 나노입자를 제조하였다.

[2418] 본 명세서에 개시된 이온화 가능한 아미노 지질, 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 지질, 인지질(예컨대, 아반티 폴라 리피즈(Avanti Polar Lipids)(미국 알라바마주 앨러배스터 소재)로부터 입수 가능한 DOPE 또는 DSPC), PEG 지질(예컨대, 1,2-다이미리스토일-*sn*-글리세롤 메톡시폴리에틸렌 글리콜, PEG-DMG라고도 공지됨, 아반티 폴라 리피즈(미국 알라바마주 앨러배스터 소재)로부터 입수 가능함), 및 구조 지질(예컨대, 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)(독일 타우프커첸 소재)로부터 입수 가능한 콜레스테롤, 또는 코티코스테로이드(예컨대, 프레드니솔론, 덱사메타손, 프레드니손 및 하이드로코티손), 또는 이들의 조합물)을 에탄올 중에서 약 50mM의 농도로 배합함으로써 지질 조성물을 제조한다. 용액은 저장을 위해서, 예를 들어, -20℃에서 냉동되어야 한다. 지질을 배합하여 목적하는 몰비를 산출하고, 물 및 에탄올을 사용하여 약 5.5 mM 내지 약 25mM의 최종 지질 농도로 희석시킨다.

[2419] 지질 용액을 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 용액과 약 5:1 내지 약 50:1의 지질 조성물 대 폴리뉴클레오타이드 wt:wt비로 배합함으로써 폴리뉴클레오타이드 및 지질 조성물을 포함하는 나노입자 조성물을 제조한다. 지질 용액을 나노어셈블 미세유체 역학 기반 시스템을 사용하여 약 10㎖/분 내지 약 18㎖/분에서 폴리뉴클레오타이드 용액 중에 신속하게 주입하여 약 1:1 내지 약 4:1의 물 대 에탄올비를 갖는 현탁액을 생성한다.

[2420] RNA를 포함하는 나노입자 조성물의 경우, 탈이온수 중의 0.1㎎/㎖의 농도의 RNA의 용액을 pH 3 내지 4에서 50mM 시트르산나트륨 완충액 중에 희석시켜 스톡 용액을 형성한다.

[2421] 투석하여 에탄올을 제거하고, 완충액 교환을 달성함으로써 나노입자 조성물을 가공할 수 있다. 10kD의 분자량 컷오프를 갖는 슬라이드-에이-라이저(Slide-A-Lyzer) 카세트(써모 피셔 사이언티픽 인크.(Thermo Fisher Scientific Inc.), 미국 일리노이주 락포드 소재)를 사용하여 1차 생성물의 것의 200배 체적에서, 포스페이트

완충 염수(PBS)(pH 7.4)에 대해서 제형을 2회 투석한다. 제1 투석은 실온에서 3시간 동안 수행한다. 이어서 제형을 밤새 4℃에서 투석한다. 생성된 나노입자 현탁액을 0.2㎛ 멸균 필터(사르스데트(Sarstedt), 독을 뉨브레크트 소재)를 통해서 유리 바이알로 여과하고, 크림프 마개로 밀봉한다. 0.01㎎/㎖ 내지 0.10㎎/㎖의 나노입자 조성물 용액을 일반적으로 수득한다.

[2422] 상기에 기술된 방법은 나노-침전 및 입자 형성을 유도한다. T-정션 및 직접 주입을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 대안적인 공정을 사용하여 동일한 나노-침전을 달성할 수 있다.

[2423] B. 나노입자 조성물의 특징규명

[2424] 제타사이저 나노 ZS(맬버른 인스트루먼츠 엘티디, 영국 워세스터셔 맬버른 소재)를 사용하여 나노입자 조성물의 입자 크기, 다분산 지수(PDI) 및 제타 전위를 결정할 수 있는데, 입자 크기 결정에서는 1XPBS 및 제타 전위 결정에서는 15㎜M PBS를 사용한다.

[2425] 자외광-가시광 분광학을 사용하여 나노입자 조성물 중의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, RNA)의 농도를 결정할 수 있다. 1XPBS 중의 희석된 제형 100㎕를 메탄올 및 클로로폼의 4:1(v/v) 혼합물 900㎕에 첨가한다. 혼합 후, 용액의 흡광도 스펙트럼을 예를 들어, 230㎚ 내지 330㎚에서 DU 800 분광광도계(베크만 쿨터(Beckman Coulter), 베크만 쿨터, 인크.(Beckman Coulter Inc.), 미국 캘리포니아주 브레아 소재) 상에서 기록한다. 나노입자 조성물 중의 폴리뉴클레오타이드의 농도를 조성물에서 사용된 폴리뉴클레오타이드의 흡광 계수를 기반으로 그리고 예를 들어, 260㎚의 파장에서의 흡광도와 예를 들어, 330㎚의 파장에서의 기준선 값의 차이를 기반으로 계산할 수 있다.

[2426] RNA를 포함하는 나노입자 조성물의 경우, QUANT-IT(상표명) RIBOGREEN(등록상표) RNA 검정(인비트로젠 코퍼레이션(Invitrogen Corporation), 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재)을 사용하여 나노입자 조성물에 의해서 RNA의 캡슐화를 측정할 수 있다. 샘플을 TE 완충액 용액(10㎜M 트리스-HCl, 1㎜M EDTA, pH 7.5) 중에서 대략 5㎍/㎖의 농도로 희석시킨다. 50㎕의 희석된 샘플을 폴리스타이렌 96웰 플레이트로 옮기고, 50㎕의 TE 완충액 또는 50㎕의 2% 트리톤 X-100 용액 중 어느 하나를 웰에 첨가한다. 플레이트를 37℃의 온도에서 15분 동안 인큐베이션시킨다. RIBOGREEN(등록상표) 시약을 TE 완충액 중에 1:100으로 희석시키고, 이 용액 100㎕를 각각의 웰에 첨가한다. 형광 플레이트 판독기(왈락 빅터 1420 멀티레이블 카운터(Wallac Victor 1420 Multilabel Counter); 퍼킨 엘머, 미국 매사추세츠주 왈탐 소재)를 사용하여 예를 들어, 약 480㎚의 여기 파장 및 예를 들어, 약 520㎚의 방출 파장에서 형광 강도를 측정할 수 있다. 시약 블랭크의 형광 값을 샘플 각각의 값으로부터 뺄셈하고, 무손상 샘플(트리톤 X-100을 첨가하지 않음)의 형광 강도를 파괴된 샘플(트리톤 X-100의 첨가에 의해서 유발됨)의 형광 값으로 나눔으로써 유리 RNA의 백분율을 결정한다.

[2427] 나노입자 조성물의 예시적인 제형을 하기 표 9에 제공한다.

표 9

나노입자 조성물의 예시적인 제형

조성 (mol %)	구성성분
40:20:38.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
45:15:38.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
50:10:38.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
55:5:38.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
60:5:33.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
45:20:33.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
50:20:28.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
55:20:23.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
60:20:18.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
40:15:43.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
50:15:33.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
55:15:28.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
60:15:23.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
40:10:48.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
45:10:43.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
55:10:33.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
60:10:28.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
40:5:53.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
45:5:48.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
50:5:43.5:1.5	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
40:20:40:0	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
45:20:35:0	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG

[2428]

조성 (mol %)	구성성분
50:20:30:0	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
55:20:25:0	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
60:20:20:0	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
40:15:45:0	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
45:15:40:0	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
50:15:35:0	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
55:15:30:0	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
60:15:25:0	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
40:10:50:0	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
45:10:45:0	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
50:10:40:0	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
55:10:35:0	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG
60:10:30:0	화합물:인지질:Chol:PEG-DMG

[2429]

[2430] **실시예 3**

[2431] **A20(림프종) 및 MC38-C에서 IL-23 mRNA 단일요법 효능 (결장암) 모델**

[2432] IL-23 mRNA 단일요법을 사용한 단일요법 효능을 A20 림프종 모델 및 MC38-C 결장암 모델에서 평가하였다. MC-38 결장 선암 종양을 C57BL/6 마우스에서 피하로 확립하였다(문헌[Rosenberg et al., Science 233(4770):1318-21 (1986)] 참고). A20 마우스 B-세포 림프종 세포(A20, ATCC No. TIB-208; ATCC, 미국 버지니아주 매나서스 소재)를 판매사의 지시서에 따라서 배양하였다. A20 세포를 BALB/c 마우스에서 피하로 접종하여 피하 종양을 생성시켰다. 종양을 크기 및 촉진성(palpability)에 대해서 모니터링하였다(문헌[Kim et al., Journal of Immunology 122(2):549-554 (1979); Donnou et al., Advances in Hematology 2012:701704 (2012)] 참고).

[2433] IL-23을 암호화하는 mRNA(miR-122 결합 부위가 없는 mRNA) 및 NST-FIX 대조군 mRNA에 상응하는 폴리뉴클레오타이드를 본 명세서에 기술된 바와 같이 제조하였다. mRNA를 화합물 18 LNP 중에 제형화하였다.

[2434] MC-38 또는 A20 종양이 대략 100mm3의 평균 크기에 도달하면, 동물을 mRNA의 단일 종양내 용량(2.5㎍/용량)으로 처리하였다.

[2435] 대조군 동물을 동등한 용량의 음성 대조군 mRNA로 처리하였다. "NST" 대조군은 대조군 단백질을 암호화하는 mRNA의 미-번역 가능한 버전이며, 여기서 mRNA는 다수의 중단 코돈을 포함한다.

[2436] 종양 체적을 수동 캘리퍼를 사용하여 제시된 시간 지점에서 측정하였다. 종양 체적을 세제곱밀리미터 단위로 기록하였다.

[2437] A20 림프종 모델에서 IL-23 mRNA 단일요법 효능을 **도 1A** 및 **도 1B**에 나타낸다. **도 1A**는 NST-FIX mRNA 대조군(2.5㎍의 mRNA)으로의 처리를 나타낸다. 완전 반응("CR")이 12마리 대상체 중 1마리(8.3%)에서 관찰되었다. **도 1B**는 miRNA 결합 부위가 없는 mIL-23을 암호화하는 mRNA "miRless"(2.5㎍의 mRNA)로의 처리를 나타낸다. IL-23 mRNA로의 처리는 12마리의 대상체 중 5마리(41.6%)에서 완전 반응을 도출하였다. MC38-C 결장암 모델에서 IL-23 mRNA 단일요법 효능을 **도 2A** 및 **도 2B**에 나타낸다. **도 2A**는 NST-OXL40 mRNA 대조군(2.5㎍의 mRNA)으로의 처리를 나타낸다. **도 2B**는 miRNA 결합 부위 없이 mIL-23을 암호화하는 mRNA "miRless"(2.5㎍의 mRNA)로의 처리를 나타낸다. IL-23 mRNA의 투여는 10마리의 대상체 중 4마리(40%)에서 완전 반응을 도출하였다. 부분 반응이 10마리의 대상체 중 2마리(20%)에서 관찰되었다.

[2438] **실시예 4**

[2439] **IL-36 감마 또는 IL-18을 암호화하는 mRNA를 IL-23을 암호화하는 mRNA에 첨가하는 것은 MC38-C 모델에서 효능을 증가시킨다.**

[2440] 인터류킨 36-감마 또는 인터류킨 18을 암호화하는 mRNA를 IL-23 mRNA 치료에 첨가하는 것의 효과를 또한 MC38-C 결장암 모델에서 평가하였다. 실시예 3에서와 같이, MC-38 결장 선암 종양을 C57BL/6 마우스에서 피하로 확립하여 피하 종양을 생성시켰다.

[2441] IL-23을 암호화하는 mRNA, IL-36-감마 및 IL-18 mRNA에 상응하는 폴리뉴클레오타이드를 본 명세서에 기술된 바와 같이 제조하였다. mRNA를 화합물 18 LNP 중에 제형화하였다. MC38 종양이 대략 100㎜3의 평균 크기에 도달하면, 동물을 mRNA의 단일 종양내 용량으로 처리하였다. 대조군 동물을 동등한 용량의 음성 대조군 mRNA로 처리하였다.

[2442] 종양 체적을 수동 캘리퍼를 사용하여 제시된 시간 지점에서 측정하였다. 종양 체적을 세제곱밀리미터 단위로 기록하였다. *생체내* 효능 연구를 투여 후 50일 전체에서 수행하였다.

[2443] 이 데이터는, IL-36-감마 또는 IL-18을 IL-23-암호화 mRNA를 포함하는 치료에 첨가하는 것이 MC38-C 결장암 모델에서 치료의 효능을 증가시켰음을 나타내었다. **도 3A**는 IL-23을 암호화하는 mRNA 및 NST-FIX mRNA 대조군(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸다. 완전 반응이 10마리의 대상체 중 3마리(30%)에서 관찰되었다. 부분 반응이 10마리의 대상체 중 6마리(60%)에서 관찰되었다. 90일까지의 연장된 데이터를 **도 3E**에 나타낸다.

[2444] **도 3B**는 IL-23을 암호화하는 mRNA 및 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸다. 완전 반응이 10마리의 대상체 중 9마리(90%)에서 관찰되었다. 부분 반응이 10마리의 대상체 중 1마리(10%)에서 관찰되었다. 90일까지의 연장된 데이터를 **도 3F**에 나타낸다.

[2445] **도 3C**는 IL-23을 암호화하는 mRNA 및 IL-18을 암호화하는 제2 mRNA(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸 도면. 완전 반응이 10마리의 대상체 중 6마리(60%)에서 관찰되었다. 부분 반응이 10마리의 대상체 중 3마리(30%)에서 관찰되었다.

[2446] **도 3D**는 NST-FIX mRNA 대조군 단독(5㎍의 mRNA)으로의 처리를 나타낸 도면. 70일까지의 연장된 데이터를 **도 3G**에 나타낸다.

[2447] 데이터는, IL-23-암호화 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 제2 mRNA의 조합물이 IL-23 mRNA 단일요법보다 더 효과적이었음을 나타낸다. 추가로, IL-23 및 IL-36-감마 병용 요법은 IL-36-감마 단일요법과 음성 대조군 mRNA(나타내지 않음)보다 더 효과적이었다. 데이터는 또한 IL-23을 암호화하는 mRNA mRNA와 IL-18을 암호화하는 제2 mRNA의 조합물이 IL-23을 암호화하는 mRNA로의 단일요법보다 더 효과적이었음을 나타낸다. 추가로, IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-18을 암호화하는 mRNA의 조합물은 IL-18을 암호화하는 mRNA 단일요법과 음성 대조군 mRNA(나타내지 않음)보다 더 효과적이었다.

[2448] **실시예 5**

[2449] **IL-36-감마 및 IL-18 병용 요법에 대한 miR-122 결합 부위의 첨가 효과**

[2450] IL-36-감마를 암호화하는 mRNA와 IL-23 mRNA 요법의 조합 효능, 뿐만 아니라 IL-23을 암호화하는 mRNA를 사용한 병용 요법에서 사용되는 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA에 대한 miR-122의 첨가 효과를 평가하였다.

[2451] IL-23 mRNA 병용 요법을 사용한 효능을 상기에 기술된 바와 같이 A20 림프종 모델에서 평가하였다. A20 마우스 B-세포 림프종 세포를 판매사의 지시서에 따라서 배양하고, BALB/c 마우스에서 피하로 접종시켜 피하 종양을 생성시켰고, A20 종양이 대략 100㎜3의 평균 크기에 도달하면, 동물을 mRNA의 단일 종양내 용량으로 처리하였다.

[2452] NST-FIX 대조군을 암호화하는 mRNA, miR-122가 없는 IL-23 또는 IL-18을 암호화하는 mRNA "miRless", 및 miR-122가 있는 IL-36-감마 또는 IL-18을 암호화하는 mRNA에 상응하는 폴리뉴클레오타이드를 본 명세서에 기술된 바와 같이 제조하였다. mRNA를 화합물 18 LNP 중에 제형화하였다. 종양 체적을 수동 캘리퍼를 사용하여 제시된 시간 지점에서 측정하였다. 종양 체적을 세제곱밀리미터 단위로 기록하였다. *생체내* 효능 연구를 투여 후 80일 전체에서 수행하였다.

[2453] **도 4A** 내지 **도 4C**는 IL-23을 암호화하는 mRNA에 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA를 첨가하는 것이 A20 림프종 모델에서 효능을 증가시킨다는 것을 나타낸다. **도 4A**는 miR-122가 없는 IL-23을 암호화하는 mRNA "miRless" 및 NST-FIX mRNA(2.5㎍의 각각의 mRNA)를 포함하는 병용 요법으로의 처리를 나타낸다. 완전 반응이 12마리의 대상체 중 8마리(66.6%)에서 관찰되었다. 부분 반응이 12마리의 대상체 중 1마리(8.3%)에서 관찰되었다. **도 4B**는 miR-122가 없는 IL-23을 암호화하는 mRNA "miRless" 및 miR-122를 갖는 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸다. 완전 반응이 12마리의 대상체 중 10마리(83.3%)에서 관찰되었다. **도 4C**는

miR122 결합 부위가 없는 IL-23을 암호화하는 mRNA "miRless" 및 miR122 결합 부위가 없는 IL-18을 암호화하는 mRNA "miRless"(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸다. 완전 반응이 12마리의 대상체 중 6마리(50%)에서 관찰되었다. **도 4D**는 NST-FIX mRNA 대조군(5㎍의 mRNA)으로의 처리를 나타낸다. IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마 또는 IL-18을 암호화하는 mRNA 조합물은 단일 구성성분과 음성 대조군 mRNA(IL-1 단일요법 나타내지 않음)보다 우수하였다. mRNA의 5' UTR 영역에서 mR122 결합 부위를 포함하는 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA와 IL-23을 암호화하는 mRNA의 조합물의 효능은 miRless mRNA(즉, 5'-UTR 영역에서 miR-122 결합 부위가 없는 mRNA)를 포함하는 조합물에 비해서 특별하게 높았다.

[2454] **실시예 6**

[2455] **A20 림프종 모델에서 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA와 IL-23을 암호화하는 mRNA의 효능**

[2456] 고정된 5mg 용량의 mRNA를 사용하는 경우 IL-23을 암호화하는 mRNA 단독에 대한 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA와 IL-23을 암호화하는 mRNA의 효능을 A20 림프종 모델에서 평가하였다. 실험을 상기에 상술된 바와 같이 수행하였다.

[2457] **도 5A**는 IL-23을 암호화하는 mRNA(5㎍의 mRNA)로의 처리를 나타낸다. 완전 반응이 10마리의 대상체 중 1마리(10%)에서 관찰되었다. 부분 반응이 10마리의 대상체 중 4마리(40%)에서 관찰되었다. **도 5B**는 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA(5㎍의 mRNA)로의 처리를 나타낸다. 완전 반응이 10마리의 대상체 중 2마리(20%)에서 관찰되었다. 부분 반응이 10마리의 대상체 중 1마리(10%)에서 관찰되었다. **도 5C**는 IL-23을 암호화하는 mRNA 및 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸다. **도 5D**는 NST-FIX mRNA 대조군(5㎍의 mRNA)으로의 처리를 나타낸다. 데이터는, IL-23/IL-36-감마 mRNA 조합물이 고정된 5㎍의 mRNA 용량에서 단일구성성분 요법의 투여보다 우수하였음을 나타낸다.

[2458] **실시예 7**

[2459] **MC38-M 결장암 모델에서 IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마 또는 IL-18을 암호화하는 mRNA의 효능**

[2460] IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마 또는 IL-18을 암호화하는 mRNA의 병용 요법의 효능을 상기에 기술된 바와 같이 MC38 결장암 모델에서 평가하였다. 이전 실시예에서의 실험을 MC38-C 모델(강한 면역원성)을 사용하여 수행하였다. 이에 반해서, 본 실시예에서의 실험을 MC38-M 모델(불량한 면역원성)을 사용하여 수행하였다. 두 모델 간의 면역 침윤물에서의 차이 및 조직학적 차이를 **도 6A** 및 **도 6B**에 나타낸다.

[2461] **도 7A** 및 **도 7B**는 MC38-M 결장암 모델에서 IL-23 mRNA 단일요법 효능이 미약하다는 것을 나타낸다. **도 7A**는 화합물 18-기반 LNP 중의 NST-OX40L mRNA 대조군(2.5㎍의 mRNA)으로의 처리를 나타낸다. 어떠한 반응도 관찰되지 않았다. **도 7B**는 화합물 18-기반 LNP 중의 miR-122가 없는 IL-23을 암호화하는 mRNA "miRless"(2.5㎍의 mRNA)로의 처리를 나타낸다. 단지 1마리의 부분적인 반응이 관찰되었다(10마리 중 1마리, 10%). MC38-M은 OX40L, 항-PD-1 항체, 및 IL-23 단일요법이 효과적이지 않은 비교적 둔감한 모델이다.

[2462] **도 7C**는 IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA의 조합물이 불량한 면역원성 MC38-M 결장암에서 효능이 있다는 것을 나타낸다. 이 도면은 IL-23을 암호화하는 mRNA 및 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸다. IL-23을 암호화하는 mRNA 및 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA로의 처리는 10마리 대상체 중 2마리(20%)에서 완전 반응을 도출하였고, 10마리 대상체 중 5마리(50%)에서 부분 반응이 관찰되었다.

[2463] **도 7E**는 IL-23을 암호화하는 mRNA와 IL-18을 암호화하는 mRNA의 조합물이 불량한 면역원성 MC38-M 결장암에서 효능이 있다는 것을 나타낸다. 이 도면은 IL-23을 암호화하는 mRNA 및 IL-18을 암호화하는 mRNA(2.5㎍의 각각의 mRNA)로의 처리를 나타낸다. **도 7D**는 NST-FIX mRNA 대조군(5㎍의 mRNA)으로의 처리를 나타낸다.

[2464] **실시예 8**

[2465] **MC38-M 결장암 모델에서 IL-23, IL-36-감마, 및 OX40L을 암호화하는 mRNA의 삼중 조합물의 효능**

[2466] IL-23을 암호화하는 mRNA, IL-36-감마를 암호화하는 mRNA 및 OX40L을 암호화하는 mRNA의 삼중 병용 요법의 효능을 상기에 기술된 바와 같이 MC38 결장암 모델에서 평가하였다. 본 실시예에서의 실험을 MC38-M 모델(불량한 면역원성)을 사용하여 수행하였다(**도 9C** 참고).

[2467] **도 8**는 OX40L이 A20 종양 모델에서 효능이 있음을 나타낸다. 이에 반해서, OX40L이 MC38-M 결장암 모델에서 사용된 경우 미약한 효능이 존재하였다(**도 9A**). 관찰된 효과는 동일한 모델이 항-PD-1 항체로 처리된 경우 관찰된

것과 유사하였다(**도 9B**).

[2468] 이에 반해서, miR-122 결합 부위를 포함하는 IL-23을 암호화하는 mRNA(화합물 18-기반 LNP 중의 5㎍의 mRNA)의 경우 MC38-M 결장암 모델에서의 효능이 관찰되었다(**도 10A**). 어떠한 완전 반응도 관찰되지 않았지만, 8마리의 일탈자가 관찰되었다. 70일까지의 연장된 데이터를 **도 10D**에 나타낸다.

[2469] miR-122 결합 부위를 포함하는 IL-23을 암호화하는 mRNA(2.5㎍의 mRNA)를 miR-122 결합 부위를 포함하는 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA(2.5㎍의 mRNA)와 배합한 경우(**도 10B**), 3마리의 완전 반응자가 관찰되었고(25%), 및 일탈자의 수는 8마리에서 6마리로 감소되었다. 70일까지의 연장된 데이터를 **도 10E**에 나타낸다.

[2470] miR-122 결합 부위를 포함하는 IL-23을 암호화하는 mRNA(1.7㎍의 mRNA)를 miR-122 결합 부위를 포함하는 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA(1.7㎍의 mRNA) 및 miR-122 결합 부위를 포함하는 OX40L을 암호화하는 mRNA(1.7㎍의 mRNA)와 조합한 경우(**도 10C**), 3마리의 완전 반응자가 관찰되었고(25%), 일탈자의 수는 6마리에서 4마리로 감소되었다. 70일까지의 연장된 데이터를 **도 10F**에 나타낸다.

[2471] 추가 실험은 MC38 루시퍼라제 세포를 사용한 MC38 모델에서 이중물의 단일 투여 및 삼중물의 단일 또는 다회 투여를 평가하였다. miR-122 결합 부위를 포함하는 IL-23을 암호화하는 mRNA를 miR-122 결합 부위를 포함하는 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA와 배합하고, 단일 용량(8㎍)으로 투여하였다. miR-122 결합 부위를 포함하는 IL-23을 암호화하는 mRNA, miR-122 결합 부위를 포함하는 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA, 및 miR-122 결합 부위를 포함하는 OX40L을 암호화하는 mRNA를 12㎍의 단일 용량 또는 다회 용량으로 투여하였다. 대조군에 대해서, 이중 조합물의 단일 용량, 및 삼중 조합물의 단일 용량 및 다회 용량 둘 모두에서 생물발광은 감소되었고, 삼중 조합물에서 더 상당한 감소가 인지되었다(**도 10G**). 그러나, 45일에 걸친 생존은 이는 치료 관련된 사망에 상응하게 삼중 조합물의 다회 용량으로 처리된 마우스에서 감소되었다(**도 10H**).

[2472] **실시예 9**

[2473] **mRNA로부터 생산된 IL-23의 생물활성**

[2474] 세포 내에 도입된 mRNA로부터 생산된 IL-23 단백질의 활성을 생물검정으로 검정하였고, 재조합 IL-23 단백질의 활성과 비교하였다. 뮤린 IL-23 또는 인간 IL-23을 암호화하는 mRNA에 상응하는 폴리뉴클레오타이드를 본 명세서에 기술된 바와 같이 제조하였다. HeLa 세포를 뮤린 IL-23을 암호화하는 mRNA(mRNA mIL-23), 인간 IL-23을 암호화하는 mRNA(mRNA hIL-23), 또는 형질주입된 모의물로 형질주입하였고, 상청액을 형질주입된 세포로부터 수거하였다. 수집된 상청액 중의 IL-23 단백질의 양을 ELISA에 의해서 측정하고, 이어서 다양한 수준(모의물(0ng/㎖), 0.1ng/㎖, 1ng/㎖, 3.3ng/㎖, 10ng/㎖, 또는 100ng/㎖)의 mRNA-생산된 단백질, 또는 재조합 뮤린 IL-23(rec mIL-23), 또는 재조합 인간 IL-23(mRNA hIL-23)을 배양된 마우스 1차 비장세포에 첨가하였다. 비장세포를 IL-23-함유 상청액, 또는 재조합 단백질과 함께 3일 동안 배양하였고, 이어서 비장세포에 의해서 생산된 IL-17의 양을 측정하였다. IL-17 생산은 IL-23 생물활성의 지시자로서 작용한다.

[2475] **도 11**은 mRNA로부터 생산된 IL-23이 재조합 IL-23 단백질(예를 들어, rec hIL-23와 비교할 때 단백질 형태 mRNA hIL-23)에 대해서 동등한 생물활성, 즉, 1차 마우스 비장세포로부터의 IL-17 발현의 유도를 갖는다는 것을 나타낸다. 추가로, 인간 IL-23 mRNA로부터의 *생체내* 발현은 마우스 오쏘로그로부터의 발현보다 더 높은 것으로 결정되었다(데이터 나타내지 않음).

[2476] **실시예 10**

[2477] **mRNA로부터 생산된 IL-36-감마의 생물활성**

[2478] 세포 내에 도입된 mRNA로부터 생산된 IL-36-감마 단백질의 활성을 생물검정으로 검정하였고, 재조합 IL-36-감마 단백질의 활성과 비교하였다. 뮤린 IL-36-감마 또는 인간 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA에 상응하는 폴리뉴클레오타이드를 본 명세서에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[2479] 뮤린 IL-36-감마 실험을 위해서, HeLa 세포를 뮤린 IL-36-감마 단백질을 암호화하는 mRNA(mIL-36γ mRNA_v1)로 형질주입하거나 또는 모의물-형질주입하였고, 형질주입된 세포로부터의 상청액을 수집하였다. 골수 유래 수지상 세포(BMDC)를 부비된 성숙 뮤린 IL-36-감마 또는 재조합 뮤린 IL-36-감마(rmIL-36γ)를 다양한 농도로 함유하는 수집된 상청액에 노출시키고, 노출된 BMDC에 의한 IL6 생산을 평가하였다. IL6 생산은 뮤린 IL-36-감마 활성의 지시자로서 작용한다. **도 12A**는 뮤린 IL-36-감마 단백질을 암호화하는 mRNA가 재조합 인간 IL-36-감마 단백질에 대해서 동등한 활성을 갖는다는 것을 나타낸다(mIL-36γ와 비교된 rmIL-36γ).

[2480] 인간 IL-36-감마 실험을 위해서, IL-36-감마의 생물활성을 표피모양 암종(예를 들어, A431) 세포를 사용하여 평가하였다. B16F10 세포를 상이한 신호 펩타이드를 갖는 인간 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA(hIL-36γ mRNA_v1; hIL-36γ mRNA_v2; 또는 hIL-36γ mRNA_v3)로 형질주입하였고, 형질주입된 세포로부터의 상청액을 수집하였다. 상청액 중의 hIL-36g의 농도를 ELISA에 의해서 결정하였다. A431 세포를 다양한 수준에서 hIL-36g-함유 상청액 또는 재조합 인간 IL-36-감마 단백질(rhIL-36γ)에 노출시키고, 처리된 A431 세포의 상청액에서 IL8 생산을 측정하였다. IL8 생산은 인간 IL-36-감마 활성의 지시자로서 작용한다. **도 12B**는 mRNA-유래된 인간 IL-36-감마 단백질이 재조합 인간 IL-36-감마 단백질(rhIL-36γ와 비교된 hIL-36γ mRNA_v1; hIL-36γ mRNA_v2; 또는 hIL-36γ mRNA_v3)에 대해서 동등한 생물활성을 갖는다는 것을 나타낸다.

[2481] **실시예 11**

[2482] **OX40L의 *시험관내* 생물학적 활성**

[2483] T-세포 활성화는 2개의 동시 세포 신호전달 사건: T-세포 수용체 복합체(예를 들어, CD3 자극)로부터의 1차 신호 및 공동자극성 리간드-수용체 상호작용(예를 들어, OX40L/OX40R 상호작용)으로부터의 제2 신호에 관여한다(Kober *et al.*, European Journal of Immunology 38:2678-2688 (2008)). 본 실시예에서, mOX40L_miR-122 또는 hOX40L_miR-122로 처리된 세포의 표면 상에서 발현된 OX40L의 공동자극성 생물학적 활성을 평가하였다.

[2484] A. OX40L-발현 세포의 제조

[2485] 마우스 흑색종 세포(B16F10, ATCC No. CRL-6475; ATCC, 미국 버지니아주 매나서스 소재)를 웰당 300,000개 세포의 밀도로 6-웰 플레이트에 시딩하였다. 인간 자궁경부 암종 세포(HeLa)를 상기에 기술된 바와 같이 6-웰 플레이트에 시딩하였다. OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하고, 추가로 miR-122 결합 부위를 포함하는 폴리뉴클레오타이드(마우스 OX40L, mOX40L_miR-122, 서열번호 66; 인간 OX40L, hOX40L_miR-122, 서열번호 65)를 상기 실시예 2에 기술된 바와 같이 L2K 중에 제형화하였다. 세포를 시딩하고 24시간 후, 3㎍의 mOX40L_miR-122 또는 hOX40L_miR-122 mRNA를 함유하는 제형을 각각의 웰에 첨가하였다. 대조군 세포는 모의물-처리되거나 또는 음성 대조군 mRNA(개시 코돈을 갖지 않는 것을 제외하고는 동일한 mRNA의 미-번역 가능한 버전)로 처리하였다. 세포를 24시간 동안 37℃에서 인큐베이션시켰다.

[2486] B. 미경험 CD4+ T-세포의 제조

[2487] Balb/c 마우스로부터의 비장을 제거하고, 관련 기술 분야에서의 표준 기술을 사용하여 가공하여 비장세포의 단일 세포 현탁액을 생성시켰다. 총 $CD4^+$ T-세포를 마우스 CD4 T 세포 단리 키트(밀테니이(Miltenyi), 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)를 사용하여 비장세포 현탁액으로부터 단리하였다. 상업적으로 입수 가능한 자성 비드 T 세포 단리 키트를 사용하여 비-CD4 세포를 고갈시킴으로써 미경험 인간 $CD4^+$ T-세포를 인간 말초 혈액 단핵세포(PBMC)로부터 단리하였다.

[2488] C. T-세포 활성화 검정

[2489] 200,000개의 T-세포를 효능작용 항-마우스 CD3 항체(알앤디 시스템즈(R&D Systems), 미국 미네소타주 미네아폴리스 소재) 또는 디나비즈 인간 T-활성화제의 존재 하에서 형질주입된 B16F10 세포 또는 HeLa 세포의 각각의 웰에 첨가하였고; 세포를 72시간(마우스) 또는 120시간(인간) 동안 공동 배양하였다. 검정의 개략도를 **도 13A**에 나타낸다.

[2490] T-세포와의 공동 배양 후, 마우스 IL-2 생산을 마우스 IL-2 ELISA(마우스 IL-2 듀오세트 ELISA, 알앤디 시스템즈, 미국 미네소타주 미네아폴리스 소재)를 사용하여 측정하였다. $CD4^+$ T-세포에 의해서 생산된 IL-2의 양은 T-세포 활성화의 지시자로서 작용한다. 결과를 **도 13B**에 나타낸다. 인간 IL-2 생산을 인간 IL-2 ELISA(인간 IL-2 듀오세트 ELISA, 알앤디 시스템즈, 미국 미네소타주 미네아폴리스 소재)를 사용하여 측정하였다. 결과를 **도 13A, 도 13B** 및 **도 13C**에 나타낸다.

[2491] D. 결과

[2492] **도 13B**는 mOX40L_miR-122로 처리된 B16F10 세포의 표면 상에서의 OX40L 발현은 *시험관내에서* T-세포 IL-2 반응을 도출함을 나타낸다. mOX40L_miR-122 mRNA는 약 12ng/㎖의 IL-2를 유도하였다. 미-번역 가능한 음성 대조군 mRNA로 처리된 B16F10 세포는 모의물-처리된 세포와 대등한 T-세포 활성화의 기준선 수준(즉, IL-2 약 6ng/㎖)을 나타내었다. 따라서, mOX40L_miR-122 mRNA는 대조군(모의물 처리된 또는 미-번역 가능한 mRNA)에 비해서 약

2배 더 높은 IL-2 발현을 유도하였다.

[2493] **도 13C** 및 **도 13D**는 1차 T-세포 활성화제로서의 디나비즈 인간 T-활성화제의 존재 하에서, OX40L mRNA 형질주입된 HeLa 세포와의 공동 배양이 IL-2 생산을 상당히 향상시켰다는 것을 나타낸다. OX40L 발현 없이는, IL-2 생산이 거의 또는 전혀 검출되지 않았다. **도 13E**는 사전 자극된(즉, 비-미경험) $CD4^+$ T-세포를 사용하여 동일한 실험을 수행하는 경우 증가된 인간 IL-2 생산의 유사한 수준을 나타낸다.

[2494] 이들 결과는, OX40L 폴리펩타이드가 공동자극성 분자로서 생물학적으로서 활성인 것을 나타낸다.

[2495] **실시예 12**

[2496] **OX40L mRNA로 처리된 종양 내에서 면역 세포 집단의 조정**

[2497] 선천적 면역 자연 킬러(NK) 세포 및 획득 CD4+/CD8+ T 세포에 대한 OX40L의 예증된 활성을 고려하여, 하기 연구의 목적은 종양-연관된 면역 세포 집단에 대한 OX40L 종양내 치료의 약력학적 효과를 평가하는 것이었다. 마우스 A20 및 MC38 종양 모델을 상기에 기술된 바와 같이 확립하였다.

[2498] A. 유세포 분석법에 의한 세포 분화

[2499] A20 종양을 지질 나노입자 중에 제형화된 mOX40L_miR-122 또는 대조군 mRNA(RNA/LNP)의 단일 12.5μg 용량으로 처리하였다. 종양 샘플을 먼저 치료 24시간 후에 분석하였다. NK 세포를 성숙 NK 세포 표면 마커, DX5에 대한 항체를 사용하여 분화시켰다. 결과를 **도 14A**에 나타낸다. 다른 종양 샘플을 mOX40L_miR-122로의 치료 14일 후에 분석하였다. $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T-세포를 항-마우스 CD4 및 항-마우스 CD8 항체 각각을 사용하여 식별하였다. 결과를 **도 14B** 내지 **도 14C**에 나타낸다.

[2500] 유사한 실험을 MC38 종양 모델에서 수행하였다. MC38 종양이 있는 마우스에게 mOX40L_miR-122 또는 NST-OX40L의 단일 종양내 주사를 투여하였다. 일부 동물에서 mRNA의 제2 용량을 제1 용량 6일 후에 투여하였다. 면역 세포 침윤물을 $CD8^+$ 세포에 대해서 mRNA의 각각의 용량 24시간 및 72시간 후에 평가하였다. 결과를 **도 14D**에 나타낸다.

[2501] B. 결과

[2502] **도 14A**는 A20 종양에 대한 mOX40L_miR-122의 투여 24시간 후에, NK 세포 침윤은 대조군과 비교할 때 OX40L-투여된 동물에서 상당히 증가하였음을 나타낸다. **도 14B** 내지 **도 14C**는 A20 종양에 대한 mOX40L_miR-122의 투여 14일 후, 종양 미세환경 내로의 $CD4^+$(**도 14B**) 및 $CD8^+$(**도 14C**) T-세포 침윤 둘 모두는 대조군 종양 샘플과 비교할 때 상당히 증가하였음을 나타낸다.

[2503] **도 14D**는 대조군 처리된 종양과 비교할 때 MC38 종양에서 mOX40L_miR-122의 제2 용량 72시간 후에 침윤성 $CD8^+$ T-세포의 상당한 증가를 나타낸다.

[2504] 두 종양 모델로부터의 이들 데이터는, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드의 투여가 종양 미세환경 내에서 선천적 면역 세포 및 획득 면역 세포 둘 모두의 수의 증가를 촉진시킨다는 것을 예증한다.

[2505] **실시예 13**

[2506] **종양내 투여 후 OX40L-암호화 폴리뉴클레오타이드의 *생체내* 활성**

[2507] A. OX40L 변형된 mRNA의 제조

[2508] OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하고, 추가로 miRNA 결합 부위(miR-122)를 포함하는 폴리뉴클레오타이드(뮤린 OX40L)를 상기에 기술된 바와 같이 제조하였다(mOX40L_miR-122; 서열번호 66). 음성 대조군 mRNA을 또한 제조하였다(다수의 중단 코돈을 함유하는 동일한 mRNA의 미-번역 가능한 버전: NST_OX40L_122).

[2509] B. 급성 골수성 백혈병(AML) 종양 모델

[2510] 급성 골수성 백혈병(AML) 종양을 DBA/2 마우스에서 피하로 확립하였다. 마우스 AML 세포 P388D1, ATCC No. CCL-46; ATCC, 미국 버지니아주 매나서스 소재)를 판매사의 지시서에 따라서 배양하였다. 세포를 마우스에서 피하로 접종하여 피하 종양을 생성시켰다. 종양을 크기 및 촉진성에 대해서 모니터링하였다.

[2511] 종양이 확립되면, 동물을 2개의 군, 즉 mOX40L_miR-122 군 및 대조군 군으로 나누었다. 각각의 군을 위한 종양내 투여는 종양 이식 7일 후 시작하여, 7일 마다(Q7D) 수행되었다. 군 I을 체중 kg당 12.5ug(고정 용량) mRNA의 용량으로 mOX40L_miR-122의 종양내 용량으로 처리하였다. 군 II를 동일한 투여 치료요법으로 대조군 NST_OX40L_122 mRNA의 종양내 용량으로 처리하였다.

[2512] C. 결과

[2513] 결과를 **도 15A** 및 **도 15B**에 나타낸다. **도 15A**는 대조군 NST_OX40L_122 mRNA의 종양내 용량으로 처리된 동물에서 개별 종양 성장을 나타낸다. **도 15B**는 mOX40L_miR-122 mRNA의 종양내 용량으로 처리된 동물에서 개별 종양 성장을 나타낸다. 이들 결과는, miRNA 결합 부위를 포함하는 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드의 종양내 투여가 대조군 mRNA 또는 PBS 치료와 비교할 때 종양 성장을 감소시키거나 저해하는 것을 나타낸다.

[2514] **실시예 14**

[2515] **OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 및 항-PD-1 항체의 조합물의 *생체내* 효능**

[2516] A. OX40L 변형된 mRNA 및 항-PD-1의 제조

[2517] OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하고, 추가로 miRNA 결합 부위(miR-122)를 포함하는 폴리뉴클레오타이드(뮤린 OX40L)를 상기에 기술된 바와 같이 제조하였다(mOX40L_miR-122; 서열번호 66). 음성 대조군 mRNA을 또한 제조하였다(NST_OX40L_122).

[2518] 스톡의 분취물(6.37mg/mℓ)을 멸균 PBS 중에서 0.5mg/mℓ로 희석시킴으로써 항-PD-1(바이오엑스셀(BioXcell) BE0146, 항-mPD-1, 클론 RMP1-14, 롯트 번호 5792-599016J1) 투여 용액을 제조하였다. 0.5mg/mℓ의 투여 용액은 10mℓ/kg의 투여 체적에서 5mg/kg 투여량을 제공하였다. 항-PD-1 투여 용액을 매일 새로 제조하고, 4℃에서 광으로부터 보호하면서 저장하였다.

[2519] 스톡의 분취물(7.38mg/mℓ)을 멸균 PBS 중에서 0.5mg/mℓ로 희석시킴으로써 래트 IgG2a(바이오엑스셀 BE0089, 래트 IgG2a, 클론 2A3, 롯트 번호 601416M1) 투여 용액을 제조하엿다. 0.5mg/mℓ의 투여 용액은 10mℓ/kg의 투여 체적에서 5mg/kg 투여량을 제공하였다. 항-PD-1 투여 용액을 매일 새로 제조하고, 4℃에서 광으로부터 보호하면서 저장하였다.

[2520] B. MC38 결장 선암 모델

[2521] MC-38 결장 선암 종양을 상기에 기술된 바와 같이 C57BL/6 마우스에서 피하로 확립하였다.

[2522] 종양이 확립된 후, 동물을 군으로 나누고, 하기 표에 나타낸 하기 병용 요법 중 하나의 종양 내 용량을 제공하였다:

표 10

조합물 투여 및 간격

군	치료제	용량	간격
i	NST_OX40L_122	용량당 2.5 μg mRNA	Q7D
	래트 IgG2a 항체	kg당 5 mg	BIWx2
ii	mOX40L_miR-122	용량당 2.5 μg mRNA	Q7D
	래트 IgG2a 항체	kg당 5 mg	BIWx2
iii	NST_OX40L_122	용량당 2.5 μg mRNA	Q7D
	항-PD-1 항체	kg당 5 mg	BIWx2
iv	mOX40L_miR-122	용량당 2.5 μg mRNA	Q7D
	항-PD-1 항체	kg당 5 mg	BIWx2
v	PBS	해당없음	Q7D
	항-PD-1 항체	kg당 5 mg	BIWx2
vi	PBS	해당없음	Q7D
	Rat IgG2a 항체	kg당 5 mg	BIWx2

[2523]

[2524] 마우스에게 7일마다(Q7D) mRNA의 종양내 용량을 제공하였다. 마우스에게 2주마다(BIWx2) 항체의 종양내 용량을 제공하였다.

[2525] C. 결과

[2526] 결과를 **도 16A** 내지 **도16E** 및 **도 17**에 나타낸다. **도 16A**는 대조군 항체의 종양내 용량과 조합된 대조군 NST_OX40L_122 mRNA의 종양내 용량으로 처리된 동물에서 개별 종양 성장을 나타낸다. 대조군 군에서는 0/15 완전 반응자(CR)가 존재하였다. **도 16B**는 대조군 항체의 종양내 용량과 조합된 mOX40L_miR-122 mRNA의 종양내 용량으로 처리된 동물에서 개별 종양 성장을 나타낸다. 이식 후 90일까지, 이 군에 대해서 CR은 0/15이었다. **도 16C**는 항-PD-1 항체의 종양내 용량과 조합된 종양내 대조군 mRNA로 처리된 동물에서 개별 종양 성장을 나타낸다. 이식 후 90일까지, 이 군에 대해서 CR은 2/15였다. **도 16D**는 항-PD-1 항체의 종양내 용량과 조합된 mOX40L_miR-122 mRNA의 종양내 용량으로 처리된 동물에서 개별 종양 성장을 나타낸다. 이식 후 90일까지, 이중 조합물 군에 대해서 CR은 6/15였다. **도 16E**는 항-PD-1 항체의 종양내 용량과 조합된 PBS의 종양내 용량으로 처리된 동물에서 개별 종양 성장을 나타낸다. 이식 후 90일까지, 이 군에 대해서 CR은 0/15이었다. **도 16F**는 대조군 항체의 종양내 용량과 조합된 PBS의 종양내 용량으로 처리된 동물에서 개별 종양 성장을 나타낸다. 이식 후 90일까지, 이 처리군에 대한 CR은 0/14이었다.

[2527] 이러한 결과는, OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 및 면역치료제, 예컨대, 항-PD-1 항체를 포함하는 병용 요법이 MC38 마우스 종양 모델에서 종양 성장을 저해 또는 감소시키는 데 *생체내에서* 효과적임을 나타낸다. mOX40L_miR-122와 항-PD-1의 조합물은 상승작용적 *생체내* 항-종양 효능을 나타내었다. 이러한 결과는 또한 더 낮은 용량의 mRNA가 병용 요법에서 사용될 수 있음을 나타낸다.

[2528] **도 17**은 동일한 치료군에서 동물에 대한 생존 곡선을 나타낸다. 이들 결과는, 변형된 OX40L mRNA의 종양내 투여와 항-PD-1 항체의 종양내 투여를 조합하는 것이 대조군 치료군과 비교할 때 마우스 종양 모델에서 생존을 효과적으로 증가시킴을 나타낸다.

[2529] **실시예 15**

[2530] **병용 요법으로의 치료 후 *생체내* 기억 면역 반응**

[2531] 마우스를 실시예 14에 상기에 기술된 바와 같이 항-PD-1 항체와 조합된 mOX40L_miR-122로 처리하였다. 종양 접종 후 90일에, mOX40L_miR-122 + 항-PD-1 병용 요법 군으로부터의 4마리의 완전 반응자 동물(CR)을 5 x 10^5

MC38 종양 세포로 재시험감염시켰다. 대조군으로서, 10마리의 미경험 동물을 또한 5 x 10^5 MC38 세포로 접종하였다. 분석 결과를 **도 18A** 및 **도 18B**에 나타낸다.

[2532] **도 18A** 는 MC38 종양 세포로 시험감염된 미경험 동물에서 개별 종양 성장을 나타낸다. 미경험 마우스는 대략 이식 5일 후에 검출 가능한 종양이 발달하였고, 종양은 견구 동안 계속 성장하였다. **도 18B**는 mOX40L_miR-122 및 항-PD-1 항체의 병용 요법의 종양내 용량이 이미 제공된 완전 반응자 동물에서 개별 종양 성장을 나타낸다. 완전 반응자 동물은 종양 세포로의 재시험감염 후에 23일 동안 종양 성장(0/4 동물)을 나타내지 않았다. 이에 반해서, 미경험 동물은 높은 백분율의 종양 성장을 나타내었다. 이들 결과는, 항-PD-1 항체와 조합된 OX40L 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA의 종양내 투여가 항-종양 효과를 갖는 기억 면역 반응을 유도한다는 것을 나타낸다.

[2533] **실시예 16**

[2534] **삼중 mRNA 요법으로 원발성의 처리된 종양 및 미처리된 원위 종양 둘 모두에서의 상당한 효능**

[2535] MC38-S 마우스 종양 모델을 사용하여 실험을 수행하였다. 종양을 각각의 동물의 각각의 옆구리에 이식하였다(**도 19A** 참고). 한 옆구리 상의 원발성 종양을 대조군 mRNA(OX40L에 대해서 암호화하는 미-번역 mRNA), IL-23 및 IL36-감마를 암호화하는 mRNA의 조합물, 또는 IL-23, IL-36-감마, 및 OX40L을 암호화하는 mRNA의 삼중 조합물로 처리하였다. 이어서, 제1 종양의 치료 효과를 제2(미처리) 종양에 대해서 측정하였다. **도 19A**. 치료당 mRNA의 총 용량은 5㎍의 mRNA였다. mRNA를 단일 종양내 용량으로서 투여하였다.

[2536] **도 19B** 및 **도 19C**는 대조군 mRNA로 처리된 마우스에서 처리된 종양 및 원위 종양 둘 모두에서 큰 종양 체적을 나타낸다. 이중 mRNA 요법이 근위 종양에 투여되는 경우(**도 19D**), 9마리의 완전 반응(50%)이 이러한 원위 종양에서 관찰되었다(**도 19E**). 삼중 mRNA 요법이 근위 종양에 투여되는 경우(**도 19F**), 15마리의 완전 반응(83.3%)이 원위 종양에서 관찰되었다(**도 19G**).

[2537] 이러한 데이터는 종양을 mRNA 치료 조성물로 치료하는 것이 다른 위치에서 종양을 효과적으로 치료할 수 있다는 것을 나타낸다.

[2538] **실시예 17**

[2539] **삼중 mRNA와 항-PD-L1 Ab는 B16F10-AP3 종양 모델을 치료하기 어려운 경우에 개선된 효능을 나타낸다.**

[2540] 면역관문 저해제에 반응하지 않는 모델을 치료하기 어려운 경우에서 삼중 요법(IL-23, IL-36-감마, 및 OX40L을 암호화하는 mRNA의 삼중 조합물)의 개선된 효능을 평가하기 위해서, B16F10-AP3 뮤린 흑색종 세포 모델을 사용하였다. 이전 실시예에서와 같이, 총 mRNA 투여는 단일 용량으로서 종양내로 투여되는, 5ug의 총 mRNA를 사용하였다. 항-PD-L1 항체를 복강내로 10mg/kg으로 주당 2회 투여하였다.

[2541] **도 20A**는 대조군 mRNA로 처리된 마우스에서 종양 체적을 나타낸다. 항-PD-L1 항체가 단독으로 투여되는 경우 어떠한 반응도 관찰되지 않았다(**도 20B**). 삼중 mRNA 요법(IL23, IL36 감마, 및 OX40L을 암호화하는 mRNA)이 투여되는 경우, 어떠한 완전 반응도 관찰되지 않았다(**도 20C**). 다른 한편, 삼중 mRNA 요법이 항-PD-L1 항체와 조합하여 투여되는 경우, 15마리 중 5마리의 완전 반응이 관찰되었다(33%). 하나의 마우스에서 완전 반응에 더하여, 종양은 크기가 60㎟ 미만으로 감소되었다(**도 20D**).

[2542] 이러한 데이터는, 종래의 요법, 예를 들어, 항-PD-L1 항체로의 치료에 난치성인 종양이, 이러한 요법을 본 명세서에 개시된 몇몇 mRNA(예를 들어, IL-23, IL-36-감마, 및 OX40L을 암호화하는 mRNA를 포함하는 삼중 요법)와 조합함으로써 효과적으로 치료될 수 있음을 나타낸다.

[2543] **실시예 18**

[2544] **IL-23:IL-36-감마 이중 요법 및 IL23:IL-36-감마:OX40L 삼중 요법으로의 치료 후 기억 면역 반응**

[2545] 이중 병용 요법으로 치료된 동물에서 기억 면역 반응을 평가하였다. MC38-S 종양 세포가 접종된 마우스를 IL-23 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 및 IL-36-감마 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA를 포함하는 제2 폴리뉴클레오타이드로 이루어진 이중 병용 요법으로 처리하였다. 5마이크로그램의 총 mRNA를 4주 동안 종양내로 주사하였다(Q7D).

[2546] 10마리의 마우스 중 10마리가 완전 반응자였다. 미경험 동물을 동일한 암으로 시험감염시킨 경우, 모든 마우스(15마리 중 15마리)는 일탈자였다(**도 21A**). 이에 반해서, 완전 반응자인 마우스를 동일한 암으로 재시험감염시

킨 경우, 재시험감염된 마우스 중 어느 것에서도 종양 성장이 관찰되지 않았다(**도 21B**).

[2547] 국지 요법 후 항암 기억의 생성(즉, 종양은 초기 치료로부터 완전 반응자인 재시험감염된 마우스에서 성장되지 않았음)은 상기에 논의된 바와 같이, 이중 mRNA 요법(IL-23:IL-36-감마)으로 치료된 마우스 및 또한 삼중 mRNA 요법(IL23:IL-36-감마:OX40L)으로 치료된 마우스에 대해서 관찰되었다(종양은 초기 치료로부터 완전 반응자인 재시험감염된 5마리의 마우스 중 5마리에서 성장하지 않았음; 나타내지 않음).

[2548] **실시예 19**

[2549] **면역 세포의 수준에 대한 이중 요법 및 삼중 요법의 효과**

[2550] 이중 요법(각각 IL-23 및 IL-36-감마를 암호화하는 mRNA의 이중 조합물) 및 삼중 요법(각각 IL-23, IL-36-감마, 및 OX40L을 암호화하는 mRNA의 삼중 조합물)의 효능을 평가하기 위해서, 면역 세포 수준을 평가하였다.

[2551] MC38-R 종양 세포가 접종된 마우스를 이중 요법으로 치료하는 것은 CD45+ 세포의 백분율로서의 과립구(**도 22A**) 또는 종양 mg당 과립구(**도 22B**)로서 측정되는 경우, MC38-R 종양에서 Ly6G+ 과립구의 수준의 뚜렷한 증가를 유발하였다. 과립구의 극적인 증가가 또한 삼중 요법으로의 치료 후에 관찰되었다(**도 23**).

[2552] 이중 요법 및 삼중 요법으로의 치료는 교차-제시 수지상 세포의 수준을 증가시켰다(**도 24A** 및 **도 24B** 참고).

[2553] 이중 요법으로의 치료는 CD45+ 세포의 백분율로서의 CD103+ 수지상 세포(**도 24A**) 또는 종양 mg당 CD103+ 수지상 세포(**도 24B**)로서 측정되는 경우, MC28-R 종양에서 교차-제시 CD103+ 수지상 세포의 수준을 증가시켰다. MC38-R 종양 세포가 접종된 마우스를 삼중 요법으로 치료하면 종양 및 드레이닝 림프절 모두에서 교차-제시 수지상 세포의 유사한 증가를 나타내었다(**도 25A** 및 **도 25B** 참고). 수지상 세포의 이러한 증가는, 종양 mg당 CD103+ 수지상 세포를 정량하는 분석(**도 25A**), 및 또한 종양 드레이닝 림프절 내의 CD8+ 수지상 세포를 정량하는 분석(**도 25B**)에서 관찰되었다.

[2554] 삼중 요법으로의 치료는 종양 mg당 CD11b+ 수지상 세포로서 측정되는 경우, 종양에서 CD11b+ 수지상 세포의 수준을 증가시켰다(**도 26A**). CD11b+ 수지상 세포의 증가는 드레이닝 림프절에서 또한 관찰되었다(**도 26B**). 삼중 요법의 투여는 드레이닝 림프절 내의 CD11b+ 수지상 세포에서 CD86 활성화의 변경을 유발하였다(**도 26C** 및 **도 26D** 참고).

[2555] **도 27A** 및 **도 27B**는 CD8 cDC1 세포의 백분율(도 **27A**) 또는 평균 형광 강도(MFI)(도 **27B**)로서 측정된 MC38 종양에 대한 삼중 mRNA 요법의 종양내 투여 24시간 및 72시간 후 드레이닝 림프절에서 CD8 cDC1에 대한 CD86 활성화를 나타낸다.

[2556] 또한, 이중 요법 및 삼중 요법의 투여 후, CD86 및 MHCI의 초기 증가가 관찰되었다. CD86 및 MHCI는 7시간에서 이중 치료 후에 CD8+ 수지상 세포 상에서 더 높았지만, MHCI는 7일에서 삼중물 치료 후에 더 높았다. CD103+ 수지상 세포에서 투여 후에 CD86 및 MHCI의 초기 증가가 관찰되지 않았다. 드레이닝 림프절 내의 CD8+ DC 세포에서 투여 후에 또한 CD86 및 MHCI가 증가되었다. CD 86 및 MHCI는 72시간에서 이중 이후에 CD8+ 드레이닝 림프절에서 더 높았지만, MHCI는 7일에서 삼중물 이후에 더 높았다(데이터 나타내지 않음).

[2557] 삼중 요법의 투여는 또한 종양(**도 28A**) 및 및 드레이닝 림프절(**도 28B**) 둘 모두에서 염증성 수지상 세포(iDC)의 증가를 유발하였다. 삼중 요법의 투여 후, CD86의 증가가 또한 염증성 수지상 세포 상에서 관찰되었다(**도 28C** 및 **도 28D**).

[2558] 이중 요법 또는 삼중 요법으로의 치료는 또한 MC38-R 종양에서 CD8:Treg비를 증가시켰는데, 이는 개선된 효과기 대 억제인자 T 세포비를 예증한다(**도 29**). 이러한 효과는 이중 또는 삼중 요법의 투여 7일 후에 보다 뚜렷하였다.

[2559] 활성화 시, 미경험 T 세포 하위세트는 효과기 세포의 증식 및 분화하고, 그 다음 기억 T 세포의 풀을 생성한다. 이동 패턴 및 기능을 기반으로, 이것은 중심 기억(림프절로 우세하게 회귀함) 및 효과기 기억(림프외 부위로 우세하게 회귀함) 하위세트로 분류된다. 이중 요법 또는 삼중 요법으로의 치료는 종양 냉에서 CD4+(**도 30A**) 및 CD8+(**도 30B**) 중심 기억 T 세포 및 효과기 기억 T 세포를 증가시켰다. OX40L:IL-23:IL-36-감마 삼중 요법은 IL-23:IL-36-감마 이중물보다 종양에서 효과기 기억 세포의 더 높은 증가를 유발하였다.

[2560] **도 31**은 MC38-R 종양 세포가 접종된 마우스의 생존에 대한 세포독성 T 세포 고갈의 효과를 나타낸다. 마우스를 종양내로 투여된 5마이크로그램 용량의 mRNA 삼중물로 처리하였다. 도면에서의 화살표는 mRNA 삼중 요법의 투여일을 나타내었다. 항체 고갈(원)은 mRNA 투여 2일 전에 시작하였다. 가장 긴 생존은 삼중물 단독, 삼중물과 대

조군 항체, 또는 삼중물과 항-CD4 항체로 처리된 마우스에서 관찰되었다. 삼중물과 항-CD8 항체의 공동 투여는 생존율의 극적인 감소를 초래하였는데, 이는 세포독성 T 세포가 OX40L:IL-23:IL-36-감마 삼중 요법으로부터의 생존 이익에 필수적임을 예증한다.

[2561] **실시예 20**

[2562] **MC38 모델에서 삼중 mRNA 요법 및 항-PDL1 항체를 포함하는 조합물 치료의 효능**

[2563] 이중 요법 및 삼중 요법의 투여는 PD-L1의 수준을 증가시켰다. 삼중 요법의 투여 후에 PD-L1 수준의 약간의 증가가 암 세포, 예를 들어, CD45-, FsChi 및 MHCII-에서 관찰되었다(**도 32A** 및 **도 32B**).

[2564] 이중물 IL-23:IL-36-감마의 투여는 또한 PD-L1에 대해서 양성인 CD11b+ 세포의 백분유을 증가시켰다(**도 33A**). 이러한 관찰은 CD11b+ 세포에서 PD-L1 발현의 증가와 상관관계가 있었다(**도 33B**). 삼중 조합물의 투여는 또한 PDL1에 대해서 양성인 CD11b+ 세포의 백분율 증가(**도 34A**) 및 CD11b+ 세포에서 PDL1 발현의 증가(**도 34B**)를 초래하였다.

[2565] 삼중 mRNA 요법으로의 치료에 반응한, MC38 모델에서의 PD-L1의 발현의 증가는 삼중 요법과 항-PD-L1 항체의 조합에 대한 합리성을 제공하였다. 총 mRNA 투여는 단일 용량으로서 종양내로 투여되는, 5ug의 총 mRNA를 사용하였다. 항체(항-PD-L1 항체 10F.9G2 또는 대조군)를 복강내로 10mg/kg으로 주당 2회 투여하였다. 음성 대조군 항체(**도 35A**) 또는 항-PD-L1 항체(**도 35B**)가 단독으로 투여되는 경우 어떠한 반응도 관찰되지 않았다. 삼중 mRNA 요법(IL23, IL36 감마, 및 OX40L을 암호화하는 mRNA)이 투여되는 경우, 어떠한 완전 반응도 관찰되지 않았지만(**도 35C**), 15마리 마우스 중 4마리는 감소된 크기의 종양을 나타내었다. 다른 한편, 삼중 mRNA 요법이 항-PD-L1 항체와 조합하여 투여되는 경우, 15마리 마우스 중 12마리는 감소된 종양 크기 또는 완전 반응을 경험하였다(**도 35D**). 이러한 데이터는, 종래의 요법, 예를 들어, 항-PD-L1 항체로의 치료에 난치성인 종양이, 이러한 요법을 본 명세서에 개시된 몇몇 mRNA(예를 들어, IL-23, IL-36-감마, 및 OX40L을 암호화하는 mRNA를 포함하는 삼중 요법)와 조합함으로써 효과적으로 치료될 수 있음을 나타낸다.

[2566] **실시예 21**

[2567] **HCC 동계 모델에서 이중 요법 삼중 요법의 효능**

[2568] 상기에 나타낸 이전 실험은 mRNA 병용 요법, 예를 들어, IL-23/IL-36-감마(이중물) 및 IL-23/IL-36-감마/OX40L(삼중물) 병용 요법이 MC38 결장 선암, A20 마우스 B-세포 림프종, 또는 B16F10-AP3 흑색종 모델에서 효능이 있음을 나타낸다. 본 개시내용에 사용된 세포주 각각의 것, 예를 들어, H22, MC38, 및 B16F10 세포주를 사용하여 별개의 종양 미세환경을 모델링하였다. MC38 세포는 면역억제성 환경을 모델링하는 반면, B16F10 세포는 면역학적으로 척박한 환경을 모델링한다. 본 실험에서, 이중 병용 요법 및 삼중 병용 요법의 효능을 염증이 생긴 종양 미세환경을 모델링하는 간세포암 세포주인 동계 H22 세포주에서 평가하였다.

[2569] 마우스에게 화합물 18 지질 나노입자 중에 제형화된 삼중 병용 요법(IL-23/IL-36-감마/OX40L) 중의 각각의 mRNA 2.5ug, 즉 총 7.5ug 또는 대조군 mRNA(NST-FIX) 7.5ug을 투여하였다. mRNA를 종양내로 Q7Dx3로 투여하였다(N=10 마우스/군). 30일 후, 모든 대조군 마우스는 1,500㎟ 초과의 체적을 갖는 종양을 가졌다(**도 36A**). 이에 반해서 삼중 요법으로 처리된 마우스 중 어느 것도 1,500㎟ 초과의 체적을 갖는 종양을 갖지 않았고(**도 36B**), 따라서, 이는 삼중 병용 요법이 또한 HCC 동계 모델에서 효능이 있다는 것을 나타낸다.

[2570] **실시예 22**

[2571] **MC38-M(R)에서 OASIS의 부분으로서의 인간 IL-36 대 마우스 IL-36 효능**

[2572] 삼중 mRNA 요법에서 인간 IL-36 감마 대 마우스 IL-36의 효능을 결정하기 위해서, OX40L, IL-23, 및 마우스 IL-36-감마 또는 인간 IL-36-감마 중 어느 하나를 암호화하는 mRNA의 다수의 조합물을 시험하는 연구를 설계하였다. 연구 설계를 **표 11**에 나타낸다.

[2573] MC-38-M 결장 선암 종양을 상기에 기술된 바와 같이 C57BL/6 마우스에서 피하로 확립하였다.

[2574] 종양이 확립된 후, 동물을 군으로 나누고, 하기 표에 나타낸 하기 병용 요법 중 하나의 종양 내 용량을 제공하였다: 각각의 군을 15마리의 동물을 포함하였다. 각각의 동물에게 25ul의 총 용량 체적으로 5ug/마우스의 총 mRNA 용량을 qdx4로 투여하였다.

표 11

군	mRNA/ 치료제 1	mRNA/ 치료제 2	mRNA/ 처리 3	mRNA/ 치료제 4	mRNA 용량 (ug)	각각의 치료제의 최종 농도 (mg/mL)
1	mOX40L_122	mIL23_122	mIL36_122		1.67, 1.67, 1.67	0.067
2	mOX40L_122	mIL23_122	mIL36_122	NST-OX40L_122	1.67, 1.67, 0.83, 0.83	0.067, 0.067, 0.033, 0.033
3	mOX40L_122	mIL23_122	mIL36_122	NST-OX40L_122	1.67, 1.67, 0.42, 1.25	0.067, 0.067, 0.0165, 0.05
4	mOX40L_122	mIL23_122	mIL36_122	NST-OX40L_122	1.67, 1.67, 0.21, 1.46	0.067, 0.067, 0.008, 0.058
5	mOX40L_122	mIL23_122		NST-OX40L_122	1.67, 1.67, 1.67	0.067, 0.067, 0.067
6		mIL23_122	mIL36_122	NST-OX40L_122	1.67, 1.67, 1.67	0.067, 0.067, 0.067
7	mOX40L_122		mIL36_122	NST-OX40L_122	1.67, 1.67, 1.67	0.067, 0.067, 0.067
8	mOX40L_122			NST-OX40L_122	1.67, 3.34	0.067, 0.134
9		mIL23_122		NST-OX40L_122	1.67, 3.34	0.067, 0.134
10			mIL36_122	NST-OX40L_122	1.67, 3.34	0.067, 0.134
11				NST-OX40L_122	5	0.2
12	mOX40L_122	mIL23_122	hIL36_122		1.67, 1.67, 1.67	0.067, 0.067, 0.067
13	mOX40L_122	mIL23_122	hIL36_122		1.25, 1.25, 2.5	0.05, 0.05, 0.1
14	mOX40L_122	mIL23_122	hIL36_122		0.83, 0.83, 3.33	0.033, 0.033, 0.133
15	mOX40L_122	mIL23_122	hIL36_122		0.5, 0.5, 4	0.02, 0.02, 0.16

혈장을 위해서 투여 6시간+24시간 후에 혈액을 수집함

[2575]

[2576] 인간 IL-36-감마 또는 마우스 IL-36-감마 중 어느 하나를 사용하는 경우 종양 크기의 감소가 관찰되었지만; 마우스 IL-36 감마를 사용한 삼중 요법의 효능이 더 우수하였다(**도 37**). 이 데이터는, OX40L 단일요법이 종양 크기 감소를 초래하지 않았음을 나타낸다. IL-23 단일요법은 종양 크기 감소를 초래하였다. 그러나, IL-23에 대한 종양의 반응은 IL-23과 OX40L의 상승작용적 조합물에 대한 반응보다 더 낮았다. 종양 크기의 감소는 시험된 mIL-36-감마 대 OX40 및 IL-23의 모든 비에서 관찰되었다(**도 38A**). hIL-36-감마를 포함하는 삼중 mRNA 조합물과 관련하여 유사한 효과가 관찰되었지만, 평균 종양 체적에 대한 이들 조성물의 효과는 덜 두드러졌다(**도 38B**). 본 연구에서 각각의 군 및 각각의 개별 동물에 대응하는 데이터를 **도 39A** 내지 **도 390**에 나타낸다. 군 8(OX40L 단일요법)의 동물 모두는 일탈자였다(**도 39H**). 군(IL-23 단일요법)의 4마리의 동물은 완전 반응자였다(**도 39I**). 조합물 OX40L 및 IL-23 단일요법은 9마리의 완전 반응자를 초래하였다(**도39E**). 따라서, 조합물 OX40L 및 IL-23 단일요법은 부가적이지 않고, 상승작용적이었다. 가장 효과적인 병용 요법은 OX40L을 암호화하는 mRNA, IL-23을 암호화하는 mRNA, 및 마우스 IL-36 감마를 암호화하는 mRNA를 1:1:0.125비로 포함하는 삼중 요법이었다(**도 39D**). 이러한 삼중 요법은 10마리의 완전 반응과, 100㎟ 미만의 종양 체적을 갖는 2마리의 동물을 초래하였다. 군에서 15마리 동물 중에서, 임의의 2마리가 일탈자였다. **도 40** 및 **도 41A** 내지 **도 410**는 체중에 대해서 시험된 상이한 요법의 효과를 나타낸다.

[2577] **도 42**는 생존율에 대해서 시험된 상이한 요법의 효과를 나타낸다. OX40L 단일요법으로 처리된 어떠한 동물도 연구 30일 이후에 생존하지 않았다. 50일 후, IL-23 단일요법으로 처리된 동물에 대한 생존율은 40%보다 약간 더 낮았다. 그러나, OX40L 및 IL-23 둘 모두로 처리된 동물에 대한 생존율은 50일 후 70%에 근접하였는데, 이는 OX40L과 IL-23의 조합물의 상승작용적 작용을 다시 나타낸다. 최고 생존율은 1:1:1비(생존율 90% 초과) 또는 1:1:0.5(80% 생존율)에서 삼중 요법 mOX40L:mIL-23:mIL-36-감마로 치료된 동물에 상응하였다. 마우스 IL-36-감마를 사용한 경우 관찰된 생존율은 인간 I1-36-감마를 사용한 경우 관찰된 생존율보다 상당히 더 높았다.

[2578] **실시예 23**

[2579] **염증이 생긴 종양 미세환경 모델에서 삼중 mRNA 요법만큼 효과적인 이중 mRNA 요법**

[2580] 염증이 생긴 종양 미세환경에 대한 모델로서 MC38-S 마우스 종양 모델을 사용하여 실험을 수행하였다. 종양을 이식하였고, 동물을 IL-23 및 OX40L을 암호화하는 이중 mRNA 요법(즉, 하나는 면역 반응 프라이머이고, 하나는 면역 반응 공동 자극 신호임) 또는 IL-23, IL-36-감마 및 OX40L을 암호화하는 삼중 mRNA 요법(즉, 둘은 면역 반응 프라이머이고, 하나는 면역 반응 공동 자극 신호임) 중 어느 하나로 처리하였다. 치료당 mRNA의 총 용량은 5 ㎍의 mRNA였다. NST 대조군 mRNA의 적절한 양을 첨가함으로써 각각의 용량에서 mRNA의 총량을 일정하게 유지시켰다. mRNA를 단일 종양내 용량으로서 투여하였다. 종양 체적을 이식 후에 시간에 따라서 측정하였다. 결과를 **도 43A**(삼중 mRNA 요법) 및 **도 43B**(이중 mRNA 요법)에 나타낸다. 이 결과는, 이중 및 삼중 mRNA 요법 둘 모두가 동물에서 종양의 성장을 저해하는 데 효과적이었음을 예증한다.

[2581] 이 데이터는, 염증이 생긴 종양 미세환경을 갖는 종양의 효과적인 치료가 단일 면역 반응 프라이머 및 단일 면역 반응 공동 자극 신호를 암호화하는 mRNA(들)(즉, 이중 mRNA 요법)를 사용하여 달성될 수 있음을 나타낸다.

[2582] **다른 실시형태**

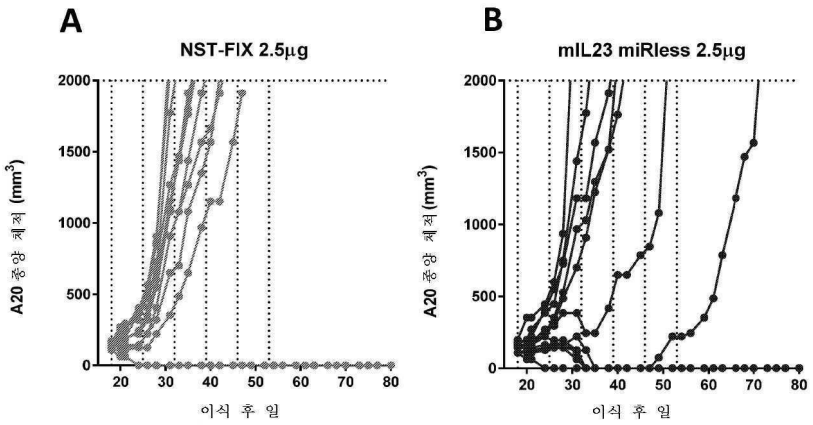
[2583] 사용되고 있는 단어는 제한보다는 설명을 위한 단어이며, 본 개시내용의 진정한 범주와 사상으로부터 벗어나지 않으면서 첨부된 청구범위의 조항 내에서 이의 보다 넓은 양상으로 변화가 행해질 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[2584] 본 개시내용은 몇몇 기술된 실시형태에 관하여 일부 길이로 그리고 일부 상세하게 기술되어 있지만, 임의의 이러한 상세 또는 실시형태 또는 임의의 특정한 실시형태로 제한되도록 의도된 것이 아니라, 선행 기술에 비추어 청구범위의 가능한 가장 넓은 해석을 제공하고 따라서 본 개시내용의 의도된 범위를 효과적으로 망라하도록 이러한 첨부된 청구범위를 참고하여 해석되어야 한다.

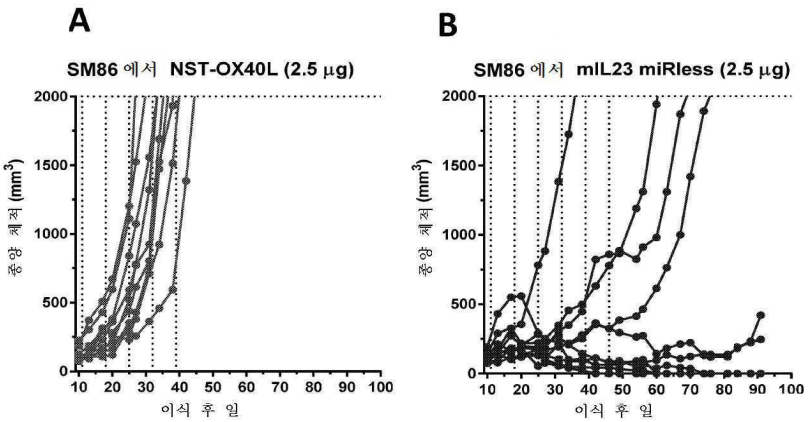
[2585] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 기타 참조문헌은 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다. 상충될 경우, 정의를 비롯하여 본 명세서가 지배할 것이다. 또한, 섹션의 제목, 재료, 방법 및 실시예는 단지 예시적일 뿐 제한하는 것으로 의도되는 것은 아니다.

도면

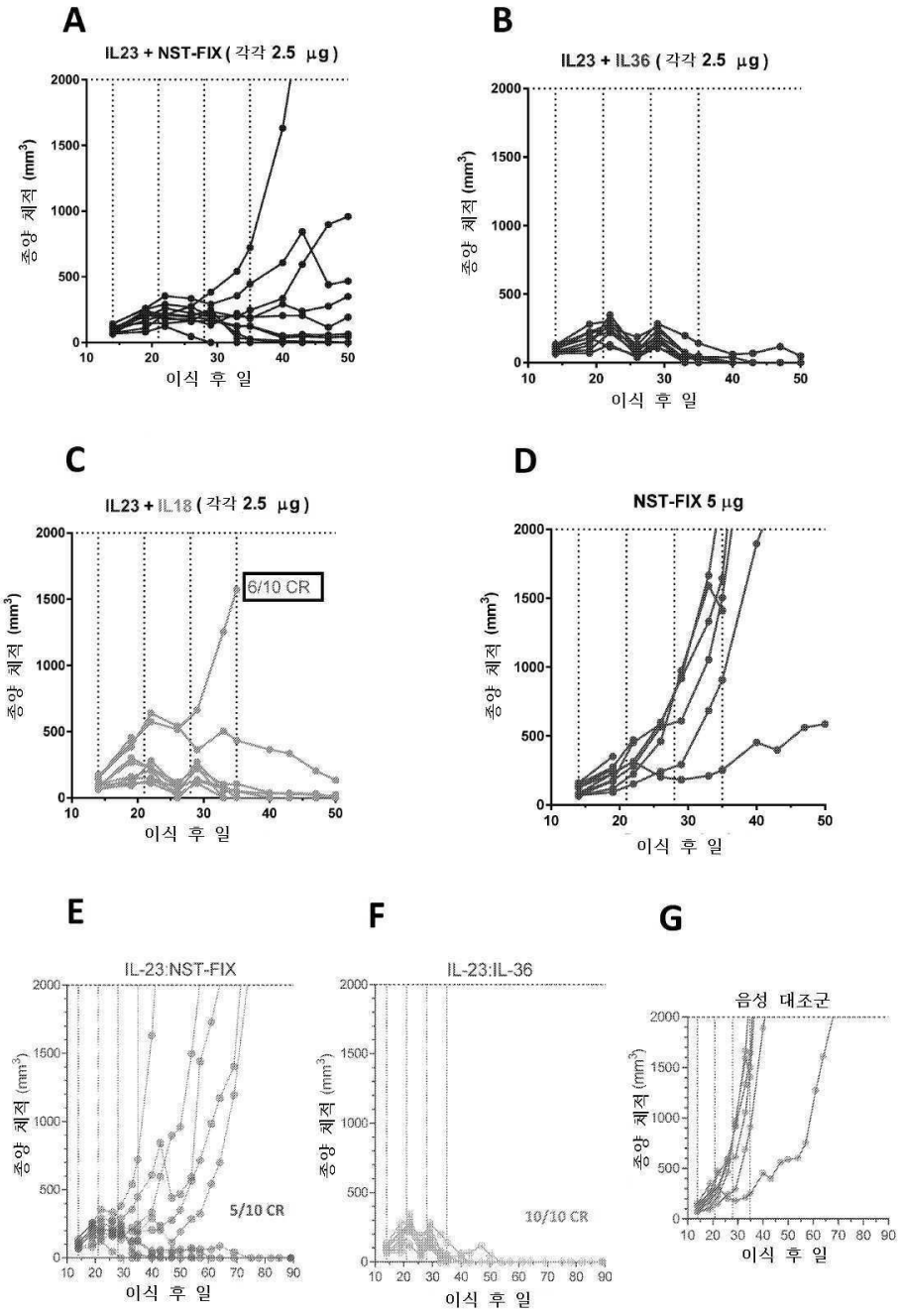
도면1



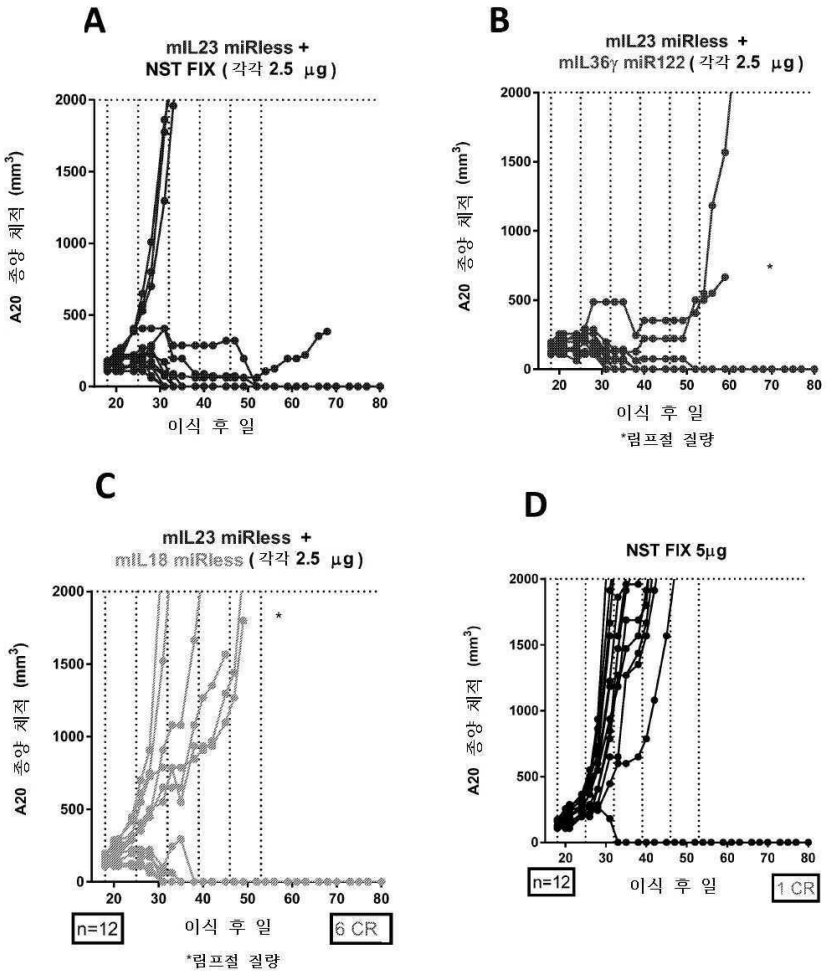
도면2



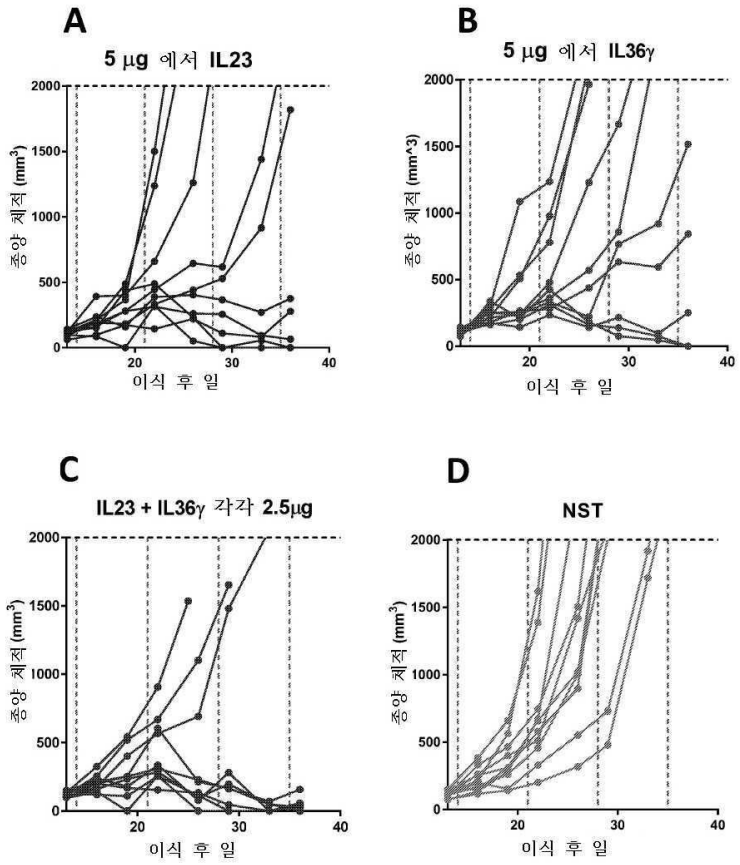
도면3


A
IL23 + NST-FIX (각각 2.5 μg)
종양 체적 (mm3)
이식 후 일
B
IL23 + IL36 (각각 2.5 μg)
종양 체적 (mm3)
이식 후 일
C
IL23 + IL18 (각각 2.5 μg)
6/10 CR
종양 체적 (mm3)
이식 후 일
D
NST-FIX 5 μg
종양 체적 (mm3)
이식 후 일
E
IL-23:NST-FIX
5/10 CR
종양 체적 (mm3)
이식 후 일
F
IL-23:IL-36
10/10 CR
종양 체적 (mm3)
이식 후 일
G
음성 대조군
종양 체적 (mm3)
이식 후 일

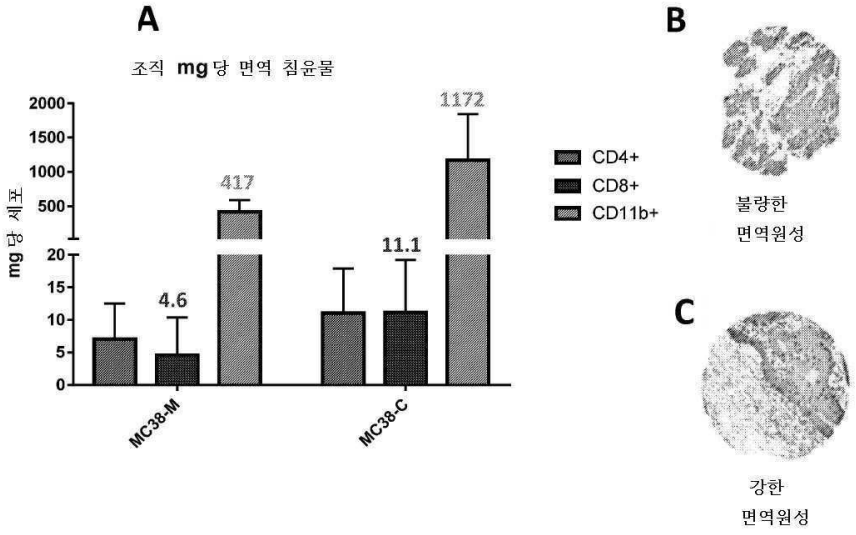
도면4


A
mIL23 miRless +
NST FIX (각각 2.5 μg)
A20 종양 체적 (mm3)
이식 후 일
B
mIL23 miRless +
mIL36γ miR122 (각각 2.5 μg)
A20 종양 체적 (mm3)
이식 후 일
*림프절 질량
C
mIL23 miRless +
mIL18 miRless (각각 2.5 μg)
A20 종양 체적 (mm3)
n=12
이식 후 일
6 CR
*림프절 질량
D
NST FIX 5μg
A20 종양 체적 (mm3)
n=12
이식 후 일
1 CR

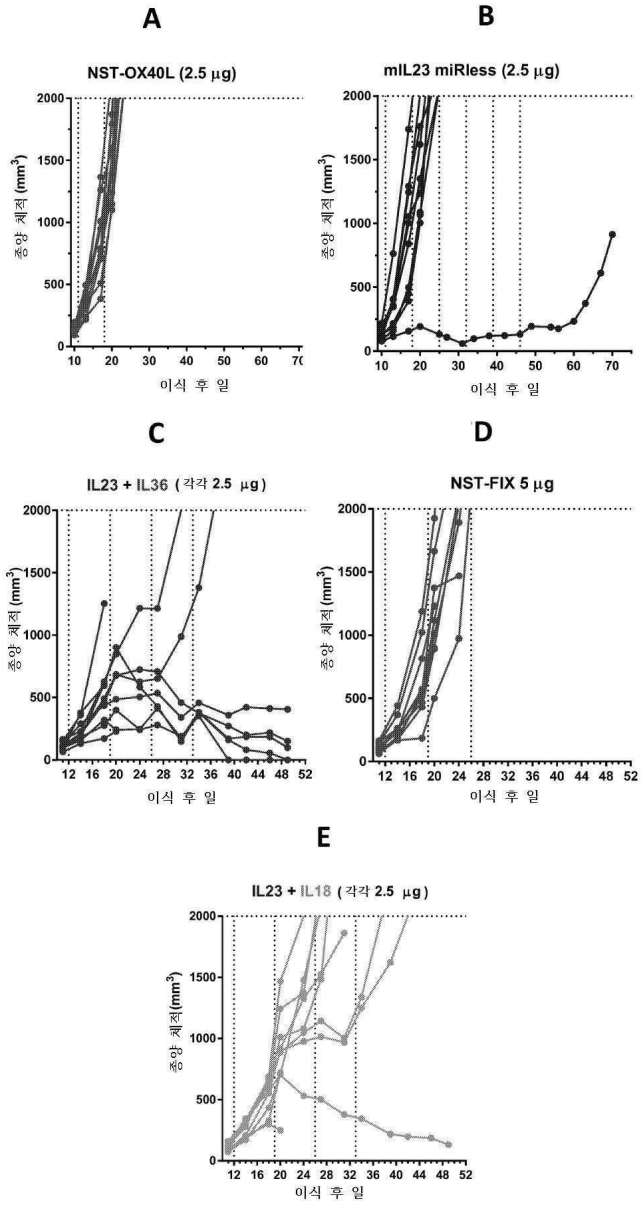
도면5


A
5 μg 에서 IL23
종양 체적 (mm³)
이식 후 일
B
5 μg 에서 IL36γ
종양 체적 (mm^3)
이식 후 일
C
IL23 + IL36γ 각각 2.5μg
종양 체적 (mm³)
이식 후 일
D
NST
종양 체적 (mm³)
이식 후 일

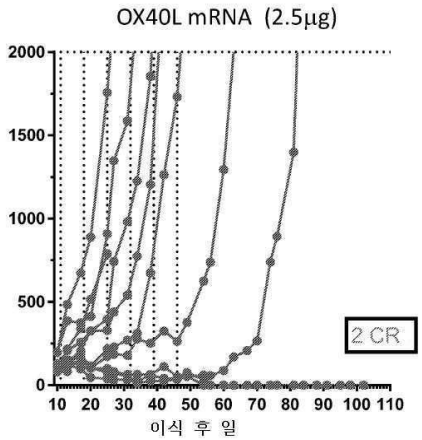
도면6


A
조직 mg당 면역 침윤물
mg 당 세포
4.6
417
11.1
1172
MC38-M
MC38-C
CD4+
CD8+
CD11b+
B
불량한
면역원성
C
강한
면역원성

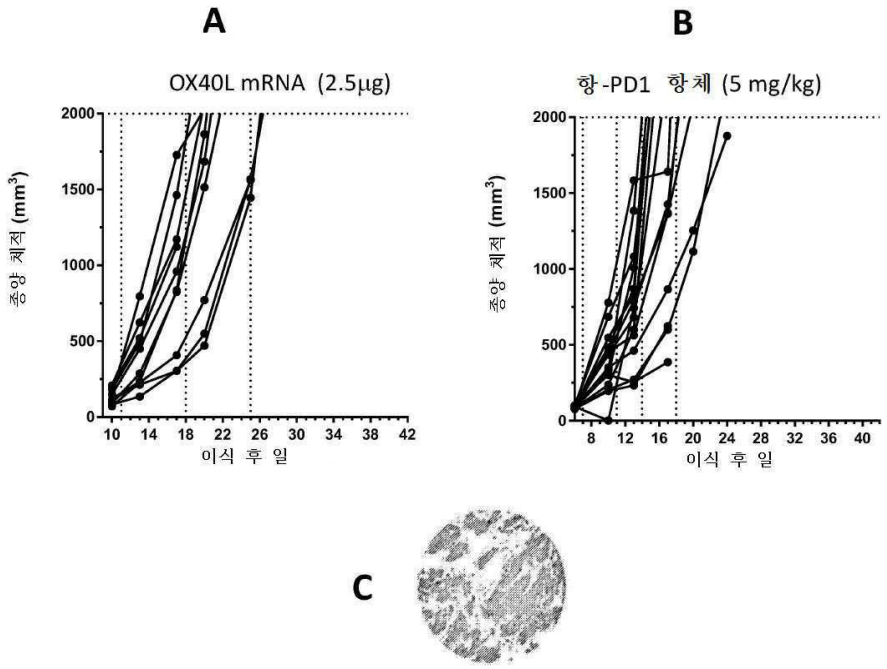
도면7


A
NST-OX40L (2.5 μg)
B
mIL23 miRless (2.5 μg)
C
IL23 + IL36 (각각 2.5 μg)
D
NST-FIX 5 μg
E
IL23 + IL18 (각각 2.5 μg)
종양 체적 (mm3)
이식 후 일

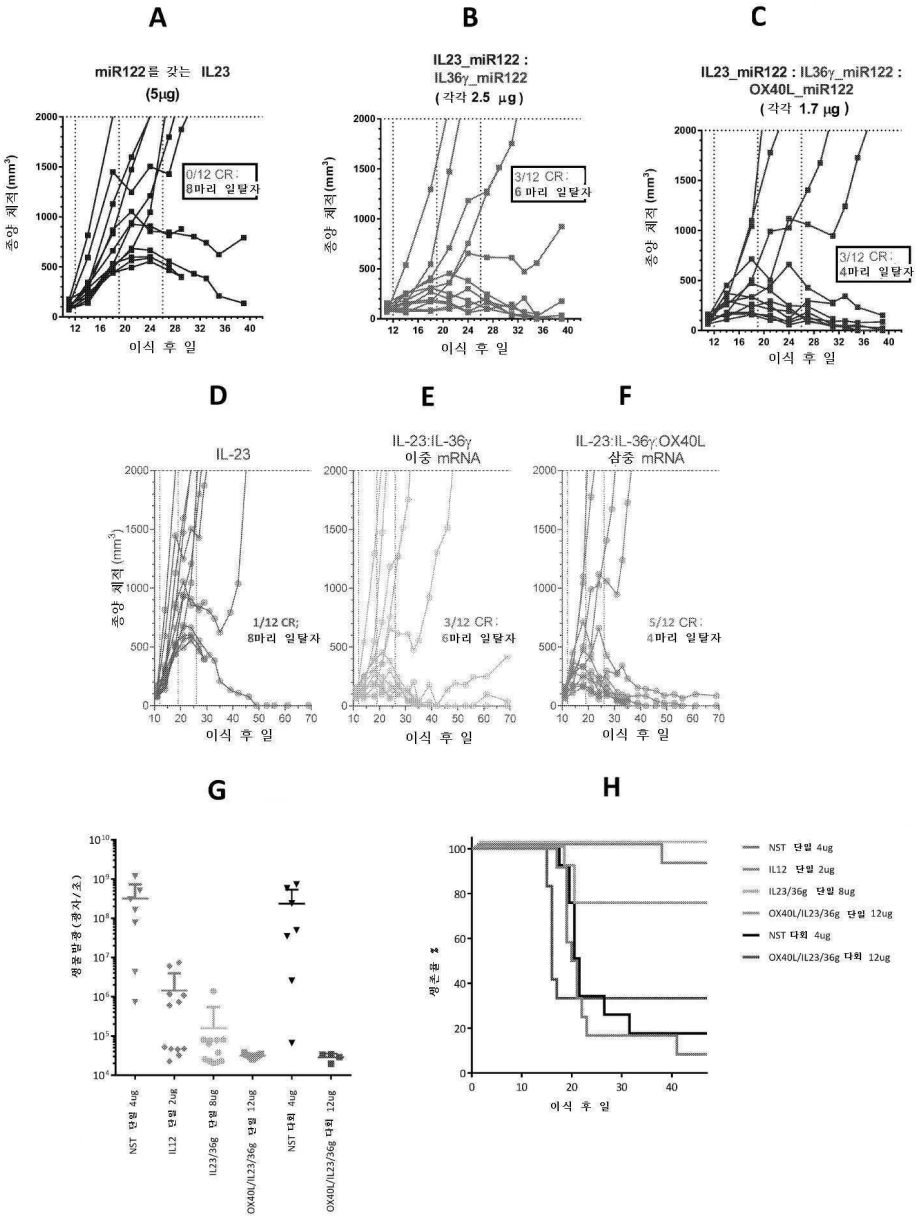
도면8


OX40L mRNA (2.5μg)
2 CR
종양 체적 (mm3)
이식 후 일

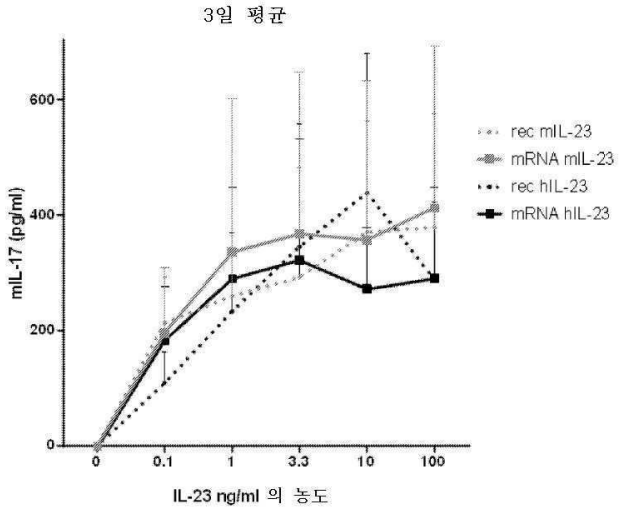
도면9


A
OX40L mRNA (2.5μg)
종양 체적 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
10 14 18 22 26 30 34 38 42
이식 후 일
B
항-PD1 항체 (5 mg/kg)
종양 체적 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
8 12 16 20 24 28 32 36 40
이식 후 일
C

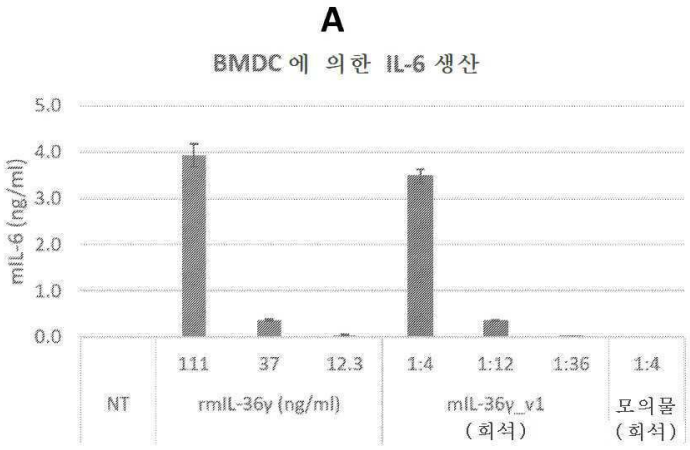
도면10

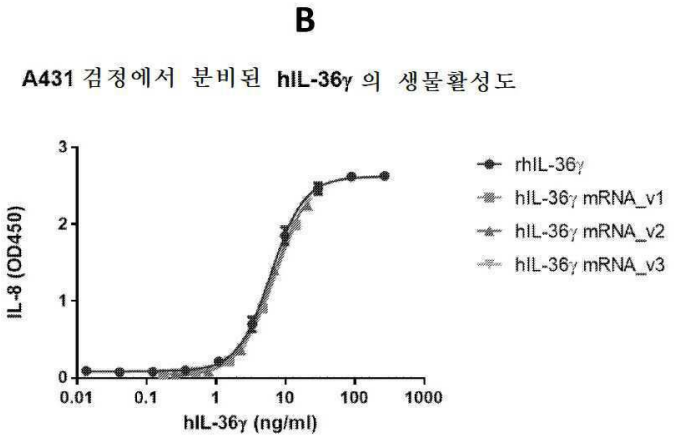

A
miR122를 갖는 IL23
(5μg)
0/12 CR:
8마리 일탈자
종양 체적 (mm³)
이식 후 일
B
IL23_miR122 :
IL36γ_miR122
(각각 2.5 μg)
3/12 CR:
6 마리 일탈자
종양 체적 (mm³)
이식 후 일
C
IL23_miR122 : IL36γ_miR122 :
OX40L_miR122
(각각 1.7 μg)
3/12 CR:
4마리 일탈자
종양 체적 (mm³)
이식 후 일
D
IL-23
1/12 CR;
8마리 일탈자
종양 체적 (mm³)
이식 후 일
E
IL-23:IL-36γ
이중 mRNA
3/12 CR:
6마리 일탈자
이식 후 일
F
IL-23:IL-36γ:OX40L
삼중 mRNA
5/12 CR:
4마리 일탈자
이식 후 일
G
생물발광 (광자/초)
NST 단일 4ug
IL12 단일 2ug
IL23/36g 단일 8ug
OX40L/IL23/36g 단일 12ug
NST 다회 4ug
OX40L/IL23/36g 다회 12ug
H
생존율 %
이식 후 일
NST 단일 4ug
IL12 단일 2ug
IL23/36g 단일 8ug
OX40L/IL23/36g 단일 12ug
NST 다회 4ug
OX40L/IL23/36g 다회 12ug

도면11

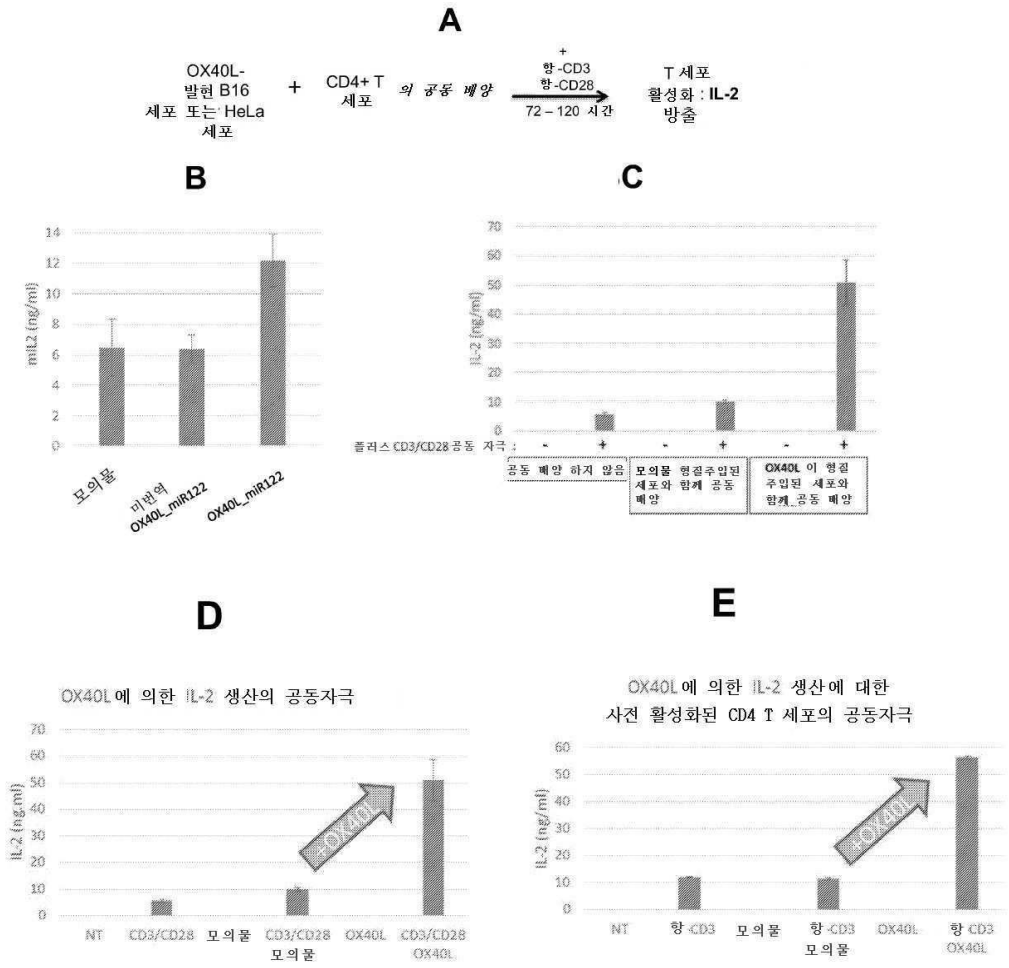

3일 평균
mIL-17 (pg/ml)
600
400
200
0
0
0.1
1
3.3
10
100
IL-23 ng/ml 의 농도
rec mIL-23
mRNA mIL-23
rec hIL-23
mRNA hIL-23

도면12

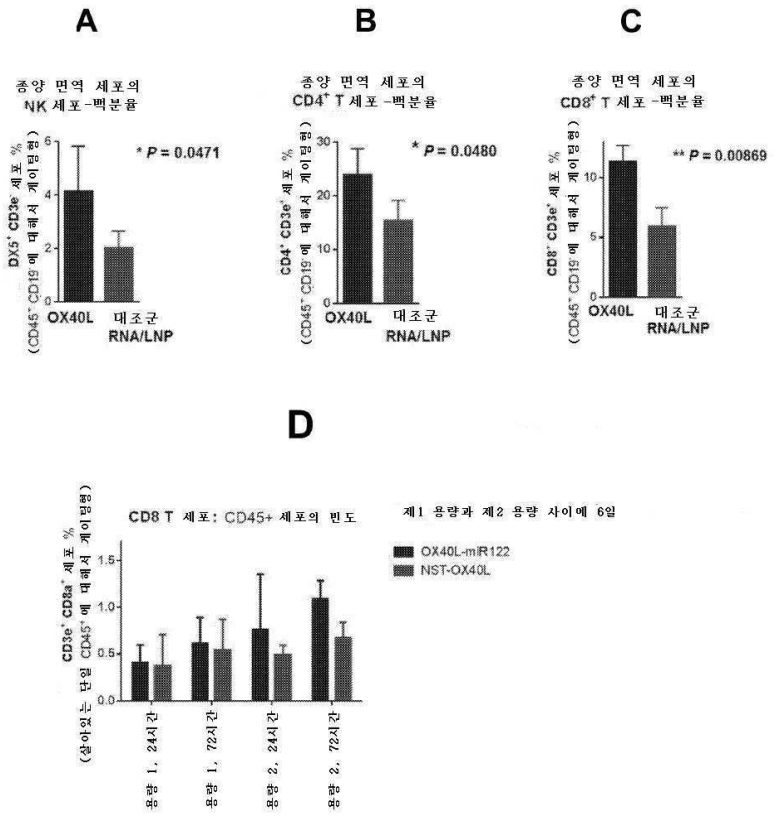

A
BMDC 에 의한 IL-6 생산
mIL-6 (ng/ml)
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
111
37
12.3
1:4
1:12
1:36
1:4
NT
rmIL-36γ (ng/ml)
mIL-36γ_v1
(희석)
모의물
(희석)


B
A431 검정에서 분비된 hIL-36γ 의 생물활성도
IL-8 (OD450)
3
2
1
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
hIL-36γ (ng/ml)
rhIL-36γ
hIL-36γ mRNA_v1
hIL-36γ mRNA_v2
hIL-36γ mRNA_v3

도면13

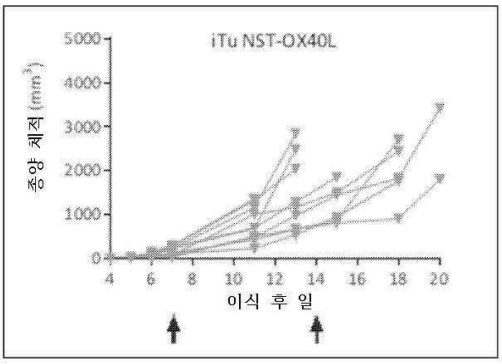

A
OX40L-발현 B16 세포 또는 HeLa 세포
+
CD4+ T 세포
의 공동 배양
+항-CD3 항-CD28
72 – 120 시간
T 세포 활성화 : IL-2 방출
B
C
D
E
OX40L에 의한 IL-2 생산의 공동자극
OX40L에 의한 IL-2 생산에 대한 사전 활성화된 CD4 T 세포의 공동자극
NT
CD3/CD28
모의물
OX40L
항-CD3
항 CD3
OX40L
모의물

도면14

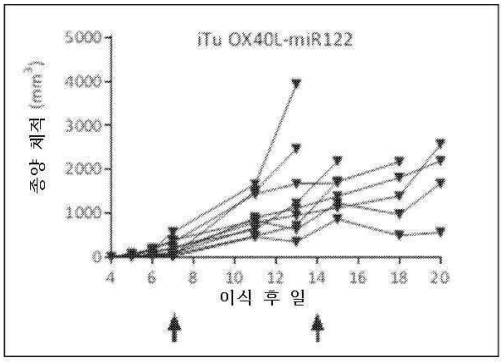

A
종양 면역 세포의
NK 세포-백분율
* P = 0.0471
OX40L
대조군
RNA/LNP
B
종양 면역 세포의
CD4+ T 세포-백분율
* P = 0.0480
OX40L
대조군
RNA/LNP
C
종양 면역 세포의
CD8+ T 세포-백분율
** P = 0.00869
OX40L
대조군
RNA/LNP
D
CD8 T 세포: CD45+ 세포의 빈도
제1 용량과 제2 용량 사이에 6일
OX40L-miR122
NST-OX40L
용량 1, 24시간
용량 1, 72시간
용량 2, 24시간
용량 2, 72시간

도면15

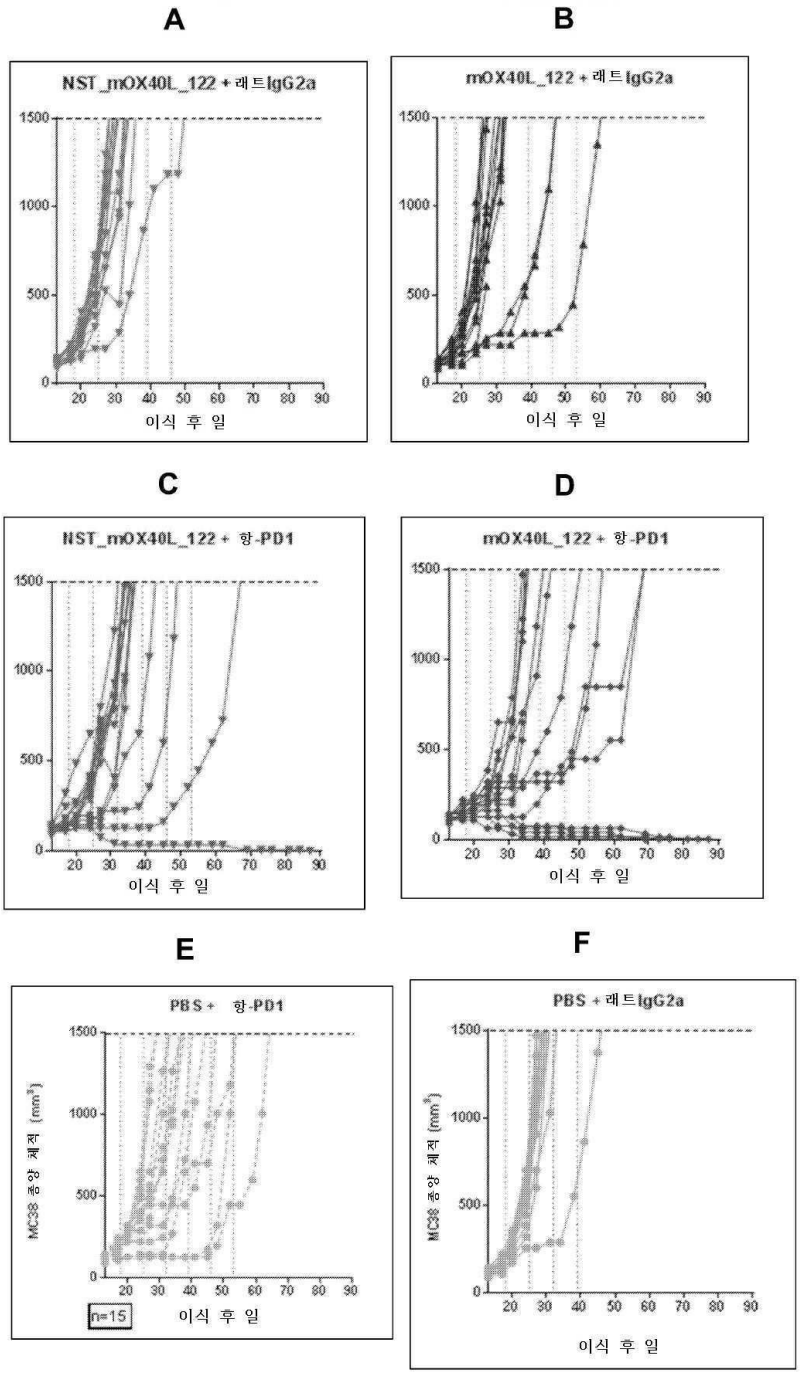
A


iTu NST-OX40L
종양 체적 (mm³)
5000
4000
3000
2000
1000
0
4
6
8
10
12
14
16
18
20
이식 후 일

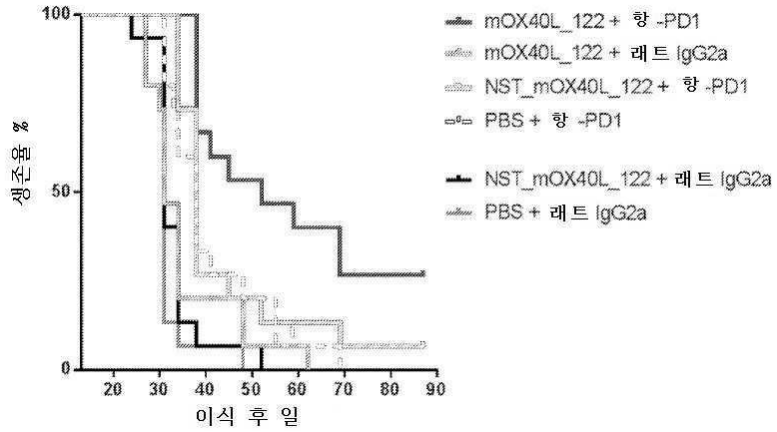
B


iTu OX40L-miR122
종양 체적 (mm³)
5000
4000
3000
2000
1000
0
4
6
8
10
12
14
16
18
20
이식 후 일

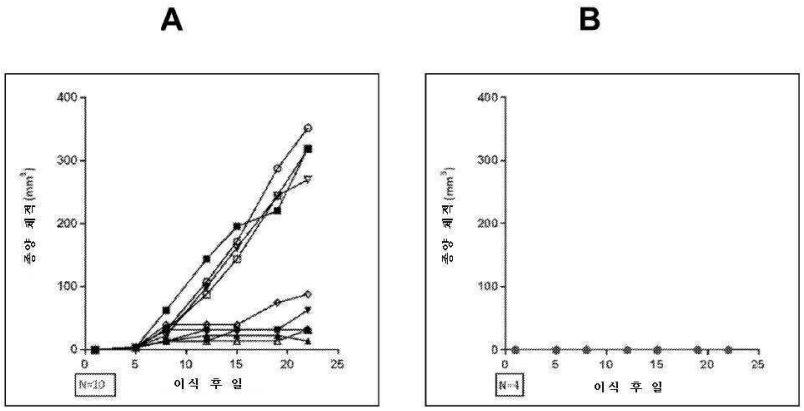
도면16


A
NST_mOX40L_122 + 래트IgG2a
B
mOX40L_122 + 래트IgG2a
C
NST_mOX40L_122 + 항-PD1
D
mOX40L_122 + 항-PD1
E
PBS + 항-PD1
F
PBS + 래트IgG2a
MC38 종양 체적 (mm³)
이식 후 일
n=15

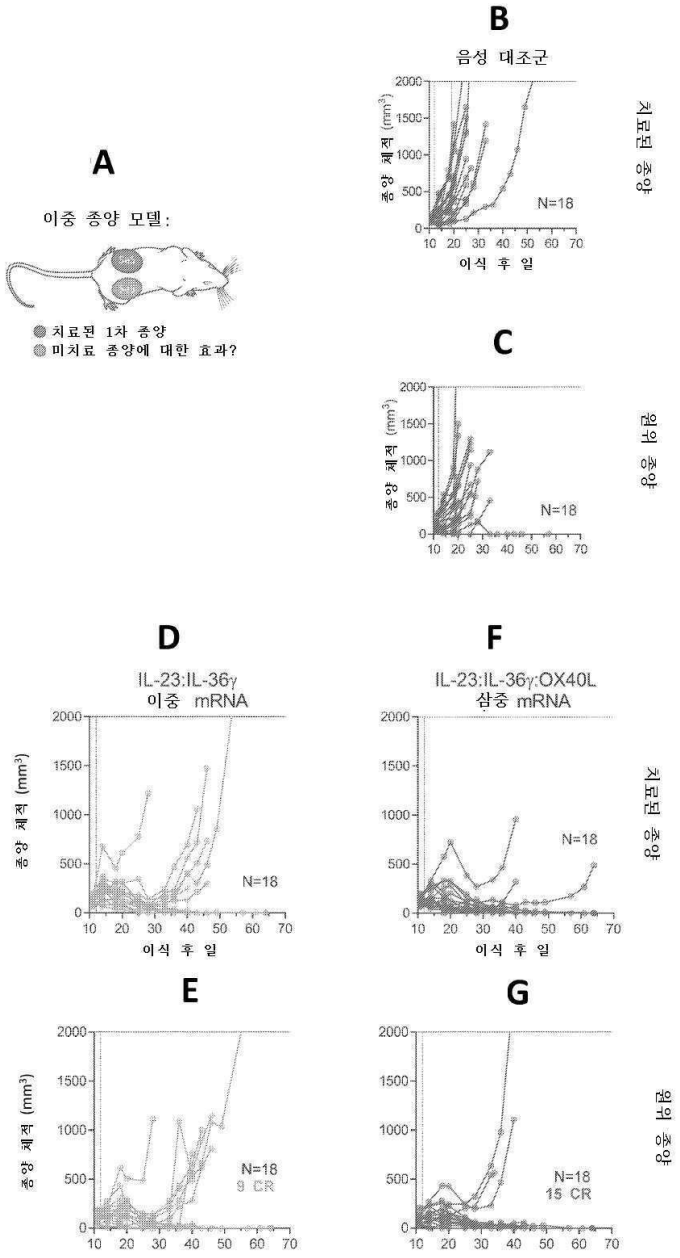
도면17


100
50
0
생존율 %
20
30
40
50
60
70
80
90
이식 후 일
mOX40L_122 + 항 -PD1
mOX40L_122 + 래트 IgG2a
NST_mOX40L_122 + 항 -PD1
PBS + 항 -PD1
NST_mOX40L_122 + 래트 IgG2a
PBS + 래트 IgG2a

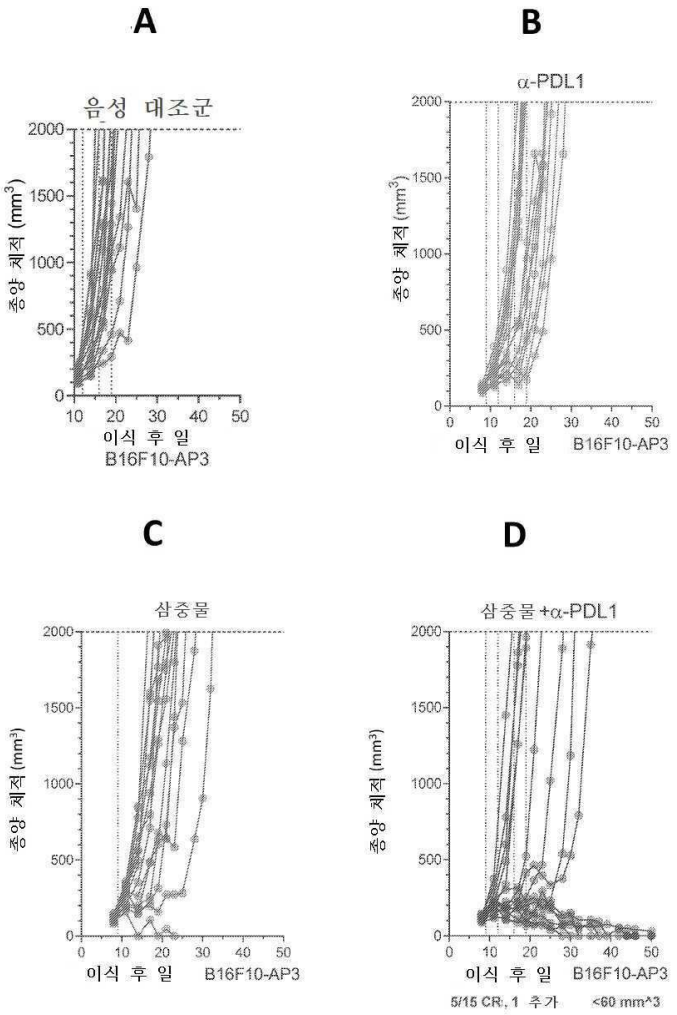
도면18


A
B
400
300
200
100
0
종양 체적 (mm³)
0
5
10
15
20
25
이식 후 일
N=10
N=1

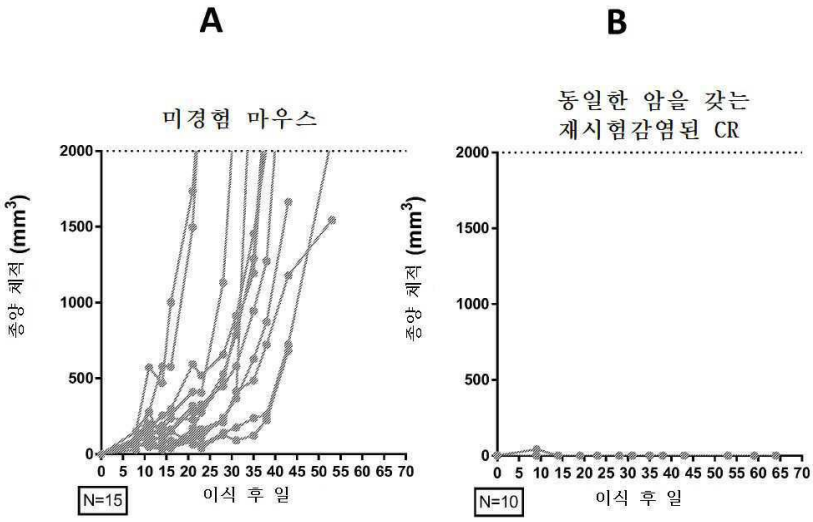
도면19


A
이중 종양 모델:
치료된 1차 종양
미치료 종양에 대한 효과?
B
음성 대조군
종양 체적 (mm³)
N=18
이식 후 일
치료된 종양
C
미치료 종양
D
IL-23:IL-36γ
이중 mRNA
F
IL-23:IL-36γ:OX40L
삼중 mRNA
E
9 CR
G
15 CR

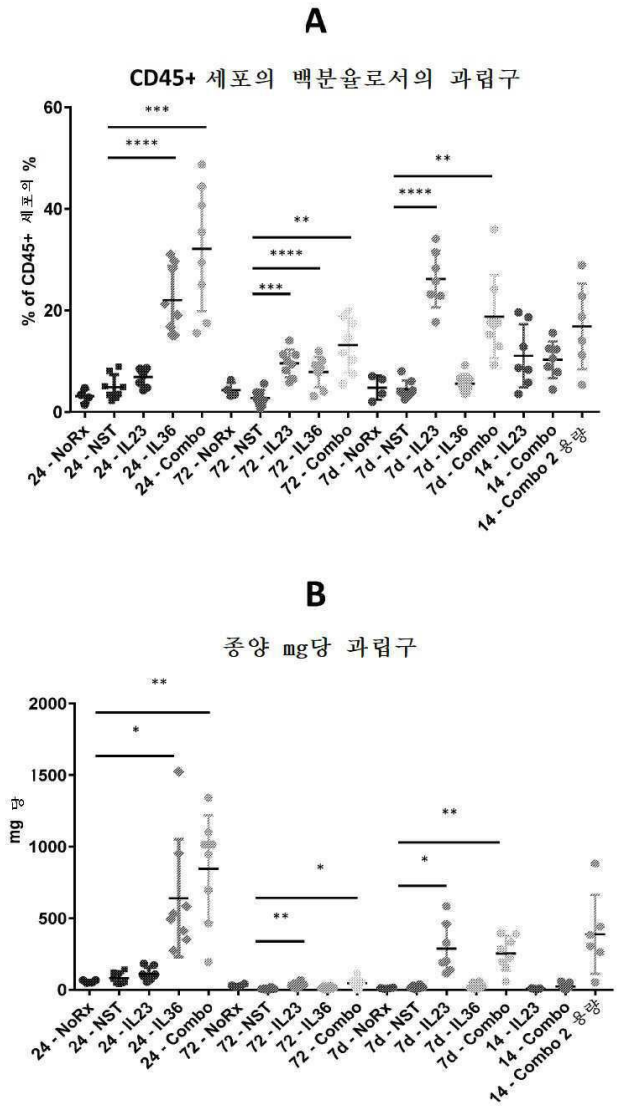
도면20


A
음성 대조군
종양 체적 (mm³)
이식 후 일
B16F10-AP3
B
α-PDL1
종양 체적 (mm³)
이식 후 일
B16F10-AP3
C
삼중물
종양 체적 (mm³)
이식 후 일
B16F10-AP3
D
삼중물+α-PDL1
종양 체적 (mm³)
이식 후 일
B16F10-AP3
5/15 CR, 1 추가
<60 mm^3

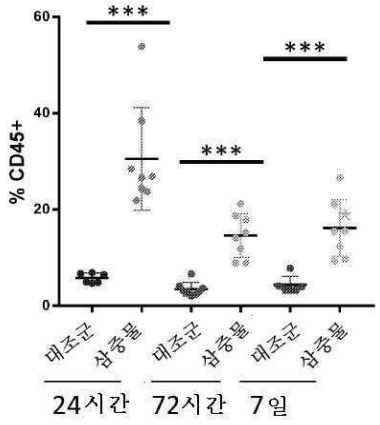
도면21


A
미경험 마우스
종양 체적 (mm³)
이식 후 일
N=15
B
동일한 암을 갖는
재시험감염된 CR
종양 체적 (mm³)
이식 후 일
N=10

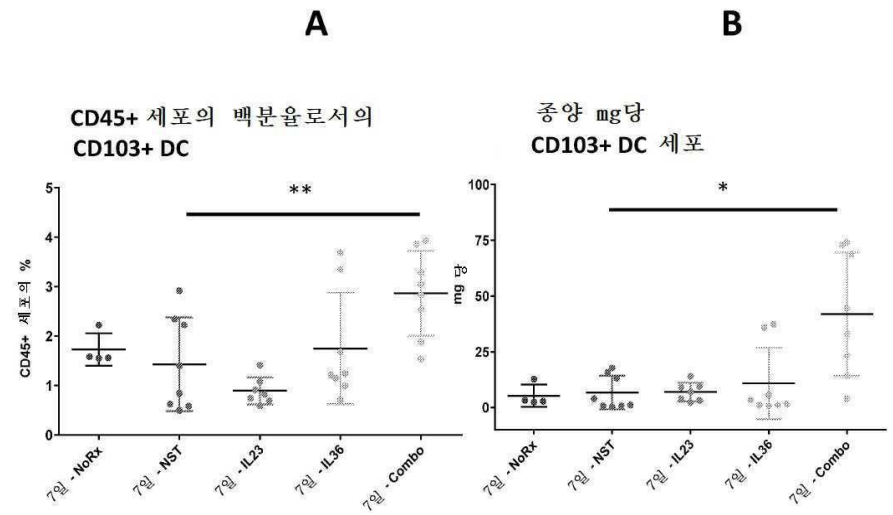
도면22


A
CD45+ 세포의 백분율로서의 과립구
% of CD45+ 세포의 %
60
40
20
0
***
****
**
****
***
**
****
24 - NoRx
24 - NST
24 - IL23
24 - IL36
24 - Combo
72 - NoRx
72 - NST
72 - IL23
72 - IL36
72 - Combo
7d - NoRx
7d - NST
7d - IL23
7d - IL36
7d - Combo
14 - IL23
14 - Combo
14 - Combo 2 용량
B
종양 mg당 과립구
mg 당
2000
1500
1000
500
0
**
*
**
*
**
*
24 - NoRx
24 - NST
24 - IL23
24 - IL36
24 - Combo
72 - NoRx
72 - NST
72 - IL23
72 - IL36
72 - Combo
7d - NoRx
7d - NST
7d - IL23
7d - IL36
7d - Combo
14 - IL23
14 - Combo
14 - Combo 2 용량

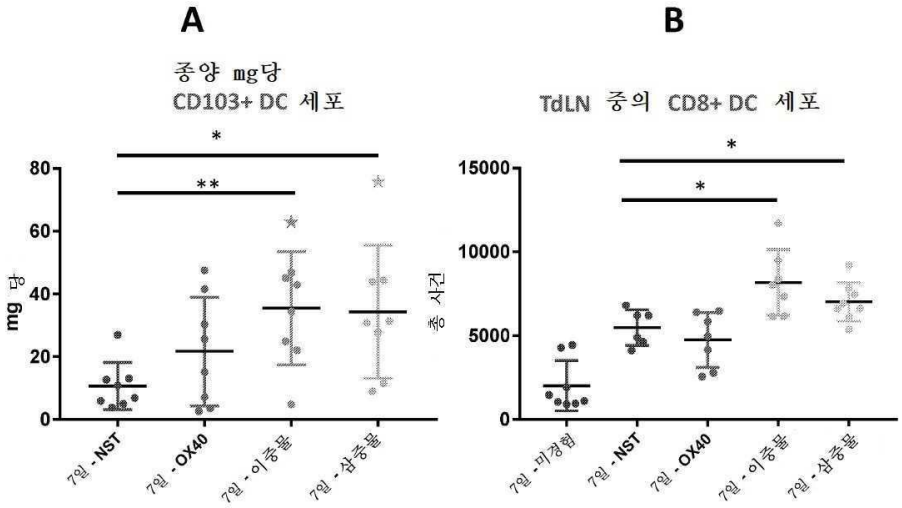
도면23


% CD45+
60
40
20
0
***
***
***
대조군
삼중물
대조군
삼중물
대조군
삼중물
24시간
72시간
7일

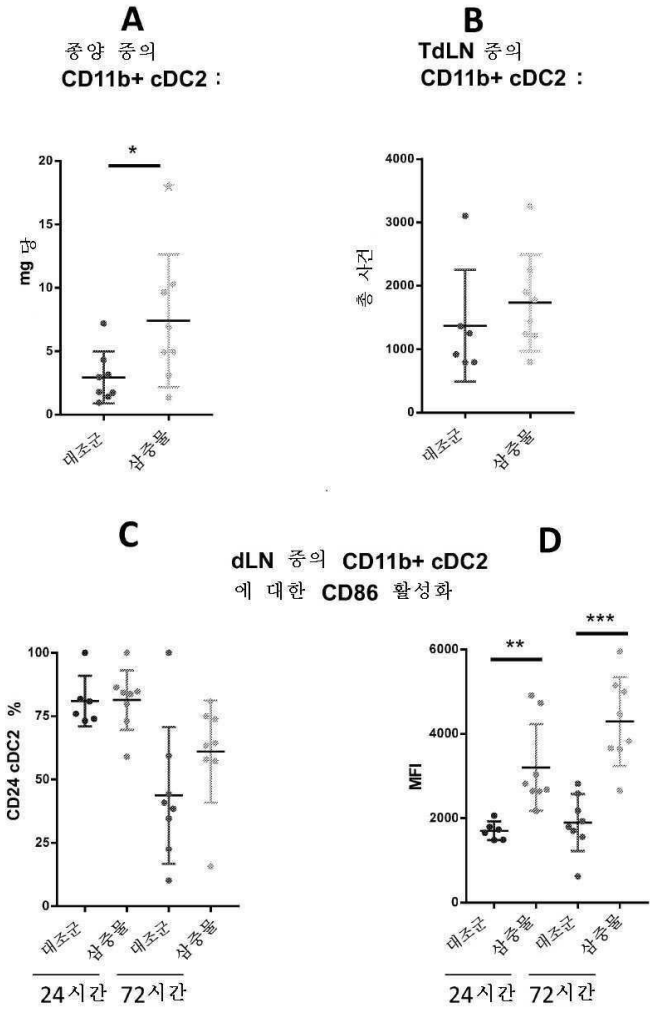
도면24


A
B
CD45+ 세포의 백분율로서의
CD103+ DC
종양 mg당
CD103+ DC 세포
CD45+ 세포의 %
mg 당
**
*
7일 - NoRx
7일 - NST
7일 - IL23
7일 - IL36
7일 - Combo

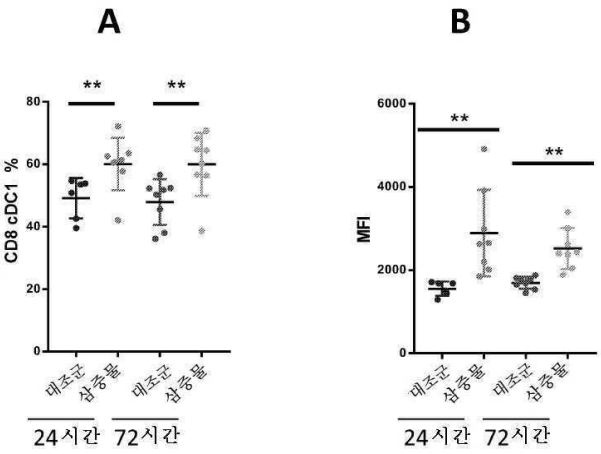
도면25


A
B
종양 mg당
CD103+ DC 세포
TdLN 중의 CD8+ DC 세포
mg 당
총 사건
*
**
7일 - 미경험
7일 - NST
7일 - OX40
7일 - 이중물
7일 - 삼중물

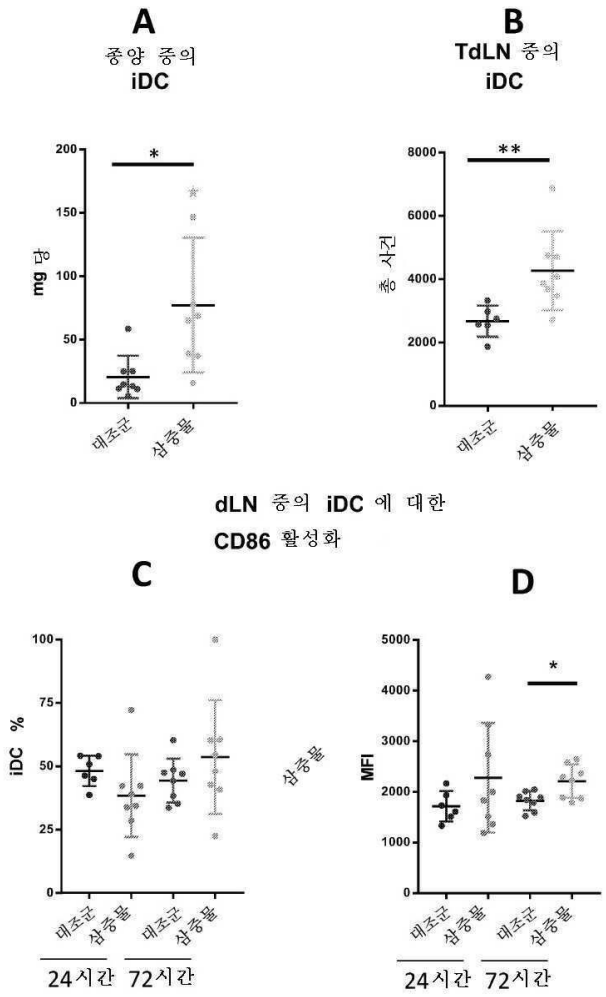
도면26


A
종양 종의
CD11b+ cDC2 :
B
TdLN 종의
CD11b+ cDC2 :
mg 당
총 사건
대조군
삼중물
C
dLN 종의 CD11b+ cDC2
에 대한 CD86 활성화
D
CD24 cDC2 %
MFI
24시간
72시간

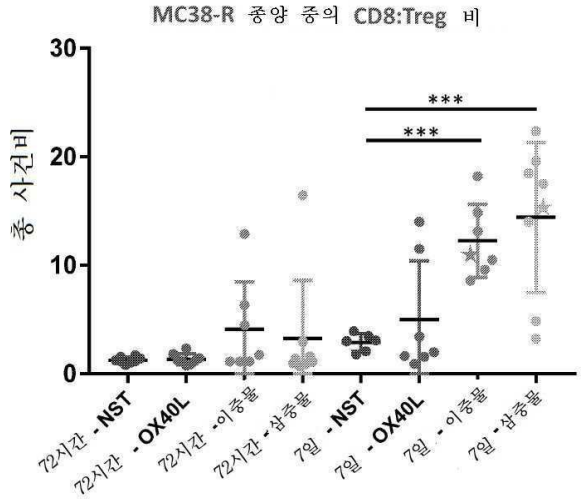
도면27


A
B
CD8 cDC1 %
MFI
대조군
삼중물
24시간
72시간

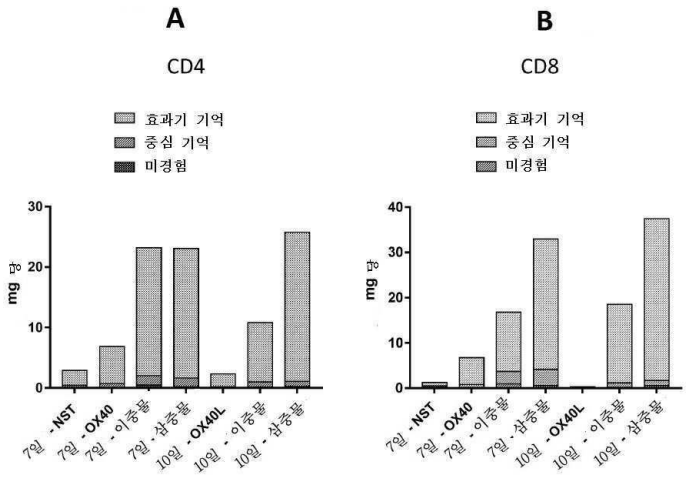
도면28


A
종양 증의
iDC
B
TdLN 증의
iDC
mg 당
총 사건
대조군
삼중물
dLN 증의 iDC 에 대한
CD86 활성화
C
D
iDC %
MFI
24시간
72시간

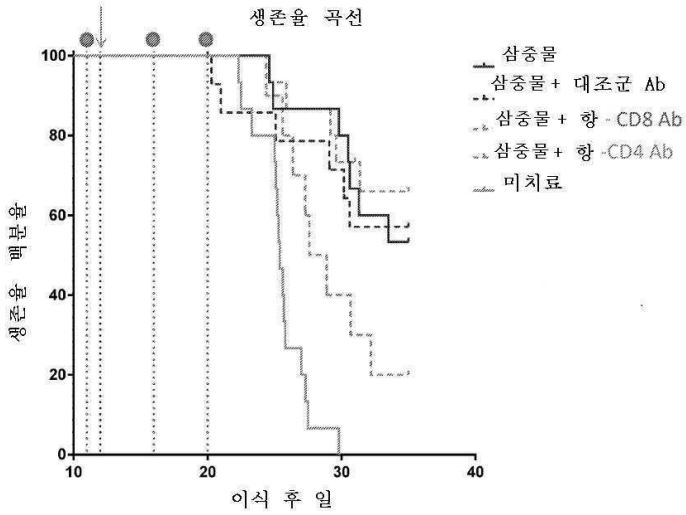
도면29


MC38-R 종양 증의 CD8:Treg 비
총 사건비
72시간 - NST
72시간 - OX40L
72시간 -이중물
72시간 - 삼중물
7일 - NST
7일 - OX40L
7일 - 이중물
7일 - 삼중물

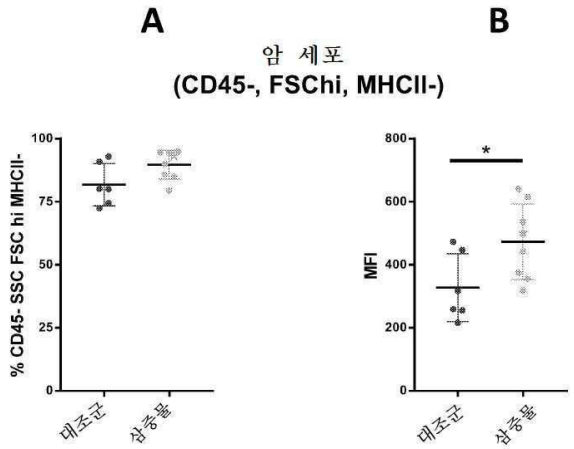
도면30



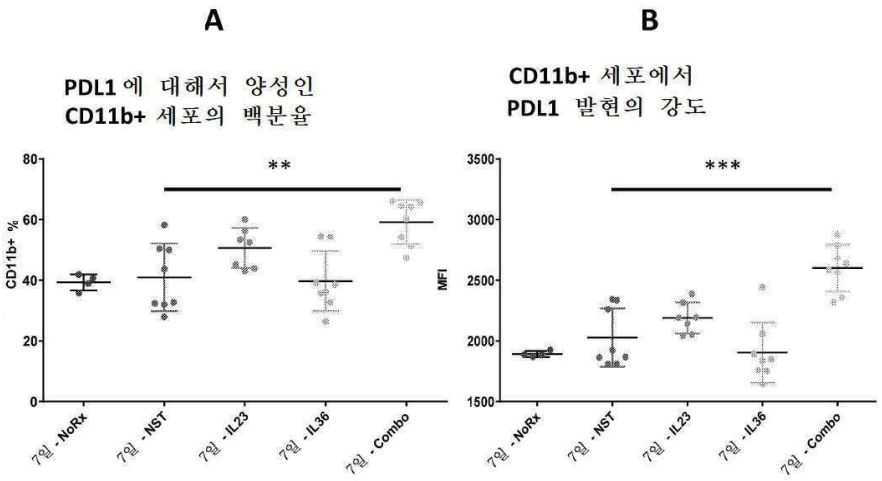
도면31



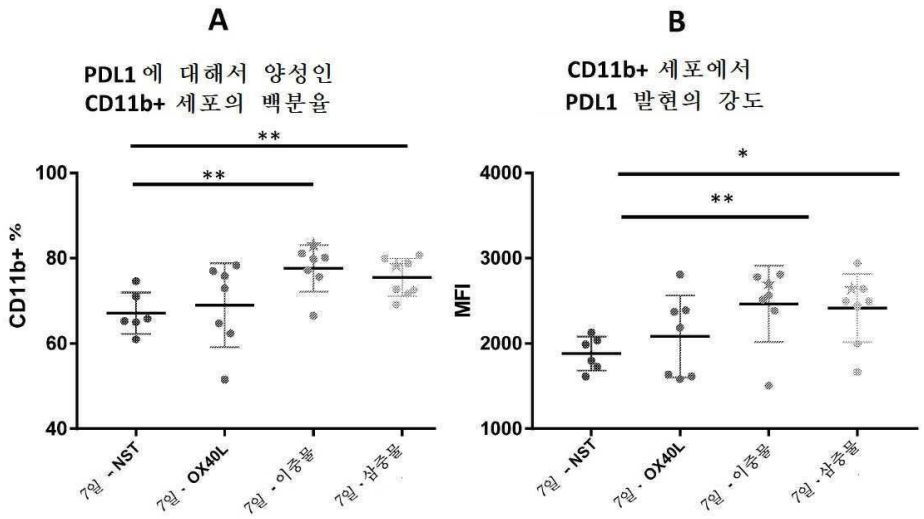
도면32



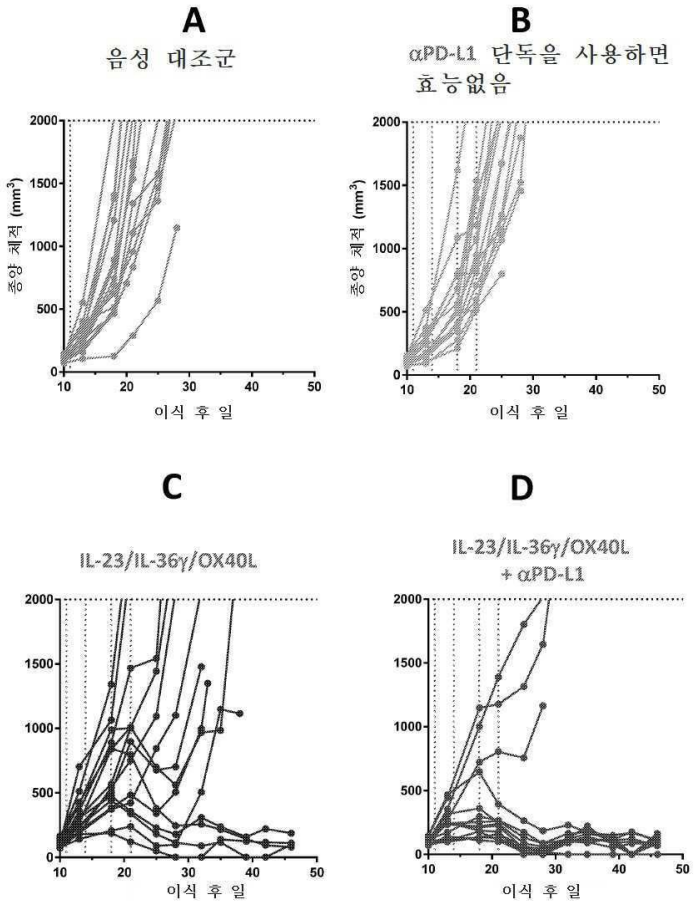
도면33


A
PDL1 에 대해서 양성인
CD11b+ 세포의 백분율
CD11b+ %
80
60
40
20
0
**
7일 - NoRx
7일 - NST
7일 - IL23
7일 - IL36
7일 - Combo
B
CD11b+ 세포에서
PDL1 발현의 강도
MFI
3500
3000
2500
2000
1500
***
7일 - NoRx
7일 - NST
7일 - IL23
7일 - IL36
7일 - Combo

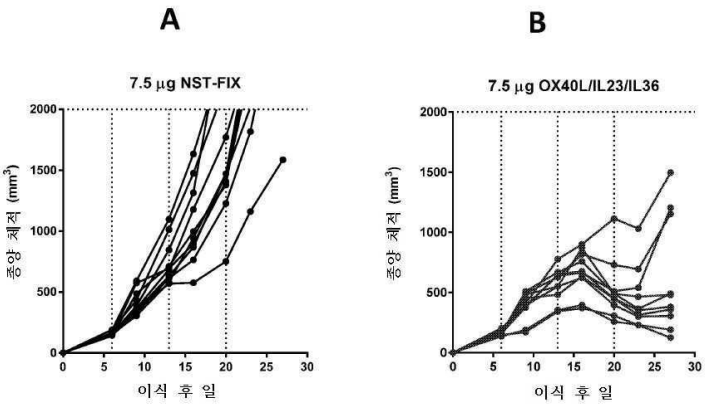
도면34


A
PDL1 에 대해서 양성인
CD11b+ 세포의 백분율
CD11b+ %
100
80
60
40
**
**
7일 - NST
7일 - OX40L
7일 - 이중물
7일 - 삼중물
B
CD11b+ 세포에서
PDL1 발현의 강도
MFI
4000
3000
2000
1000
*
**
7일 - NST
7일 - OX40L
7일 - 이중물
7일 - 삼중물

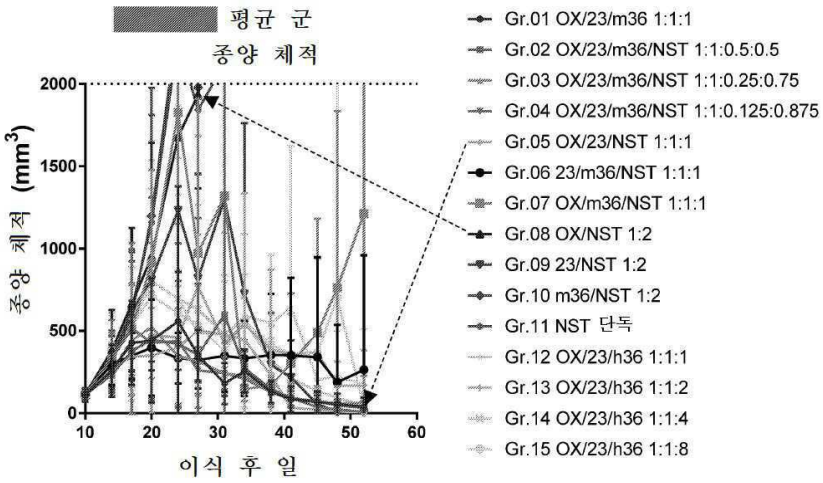
도면35


A
음성 대조군
B
αPD-L1 단독을 사용하면
효능없음
종양 체적 (mm3)
이식 후 일
C
IL-23/IL-36γ/OX40L
D
IL-23/IL-36γ/OX40L
+ αPD-L1

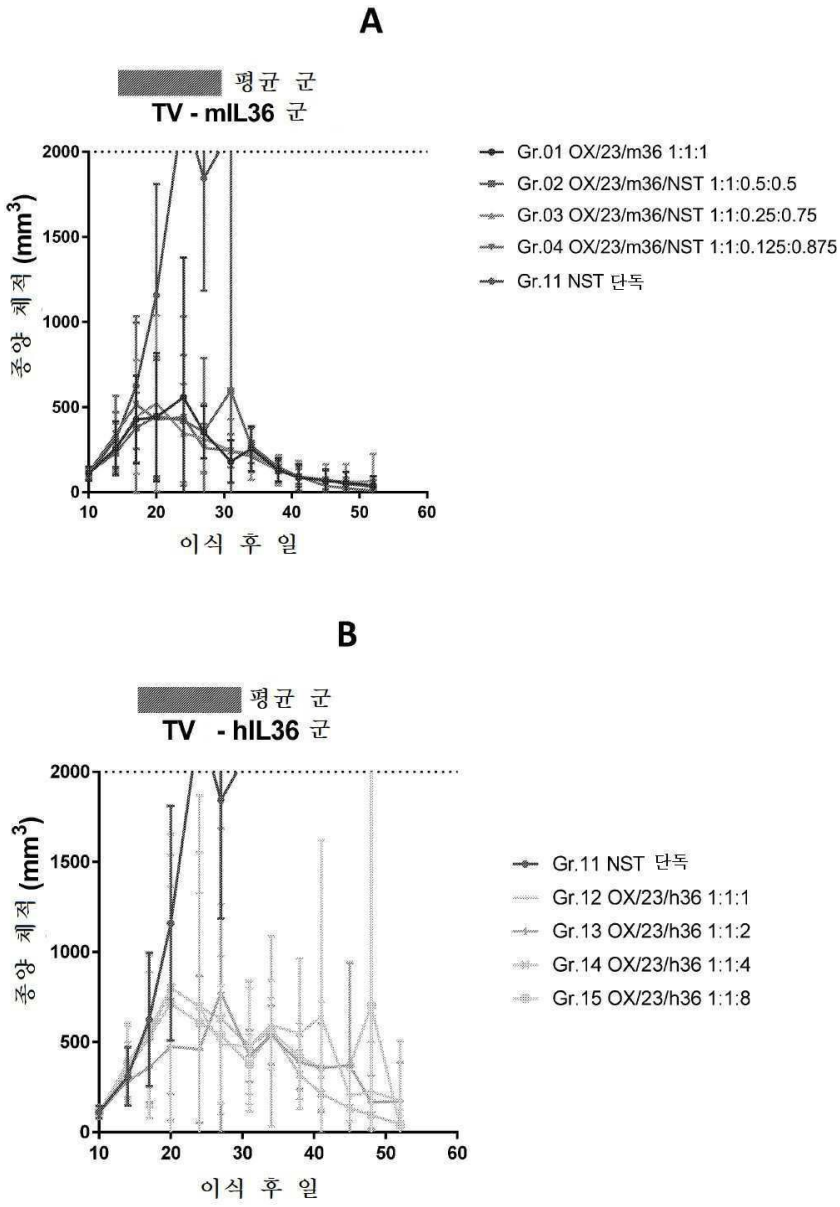
도면36


A
7.5 μg NST-FIX
B
7.5 μg OX40L/IL23/IL36
종양 체적 (mm3)
이식 후 일

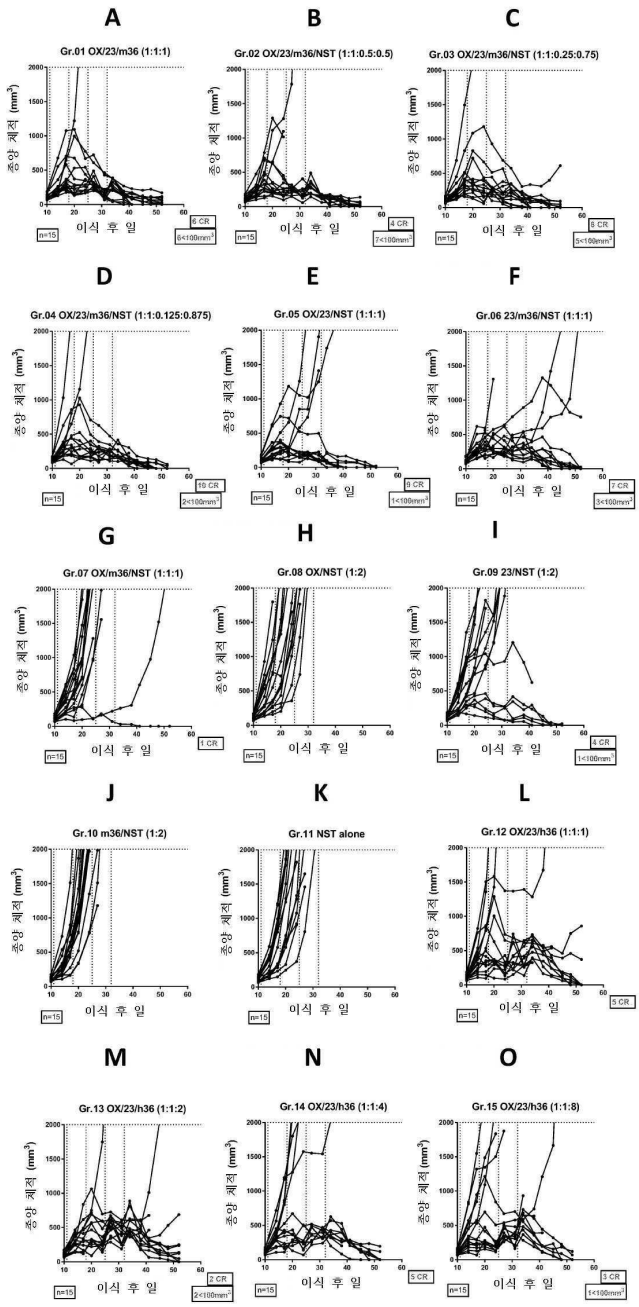
도면37


평균 군
종양 체적
종양 체적 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
40
50
60
이식 후 일
Gr.01 OX/23/m36 1:1:1
Gr.02 OX/23/m36/NST 1:1:0.5:0.5
Gr.03 OX/23/m36/NST 1:1:0.25:0.75
Gr.04 OX/23/m36/NST 1:1:0.125:0.875
Gr.05 OX/23/NST 1:1:1
Gr.06 23/m36/NST 1:1:1
Gr.07 OX/m36/NST 1:1:1
Gr.08 OX/NST 1:2
Gr.09 23/NST 1:2
Gr.10 m36/NST 1:2
Gr.11 NST 단독
Gr.12 OX/23/h36 1:1:1
Gr.13 OX/23/h36 1:1:2
Gr.14 OX/23/h36 1:1:4
Gr.15 OX/23/h36 1:1:8

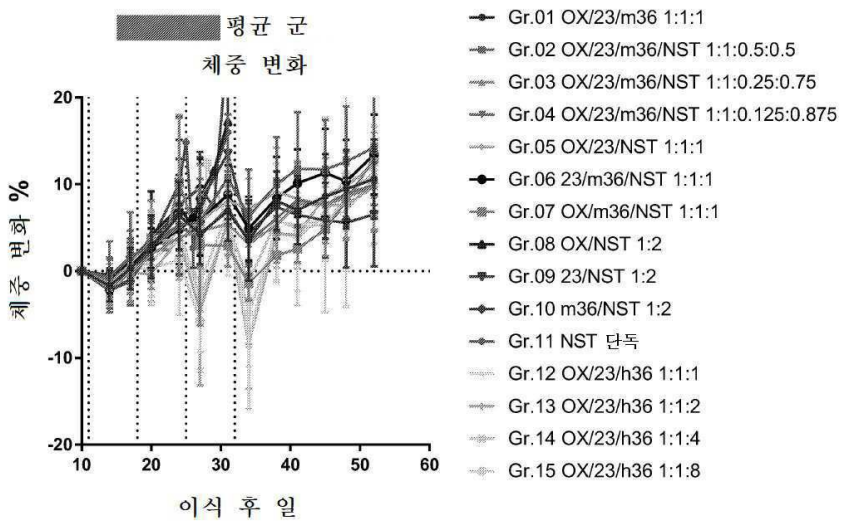
도면38


A
평균 군
TV - mIL36 군
종양 체적 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
40
50
60
이식 후 일
Gr.01 OX/23/m36 1:1:1
Gr.02 OX/23/m36/NST 1:1:0.5:0.5
Gr.03 OX/23/m36/NST 1:1:0.25:0.75
Gr.04 OX/23/m36/NST 1:1:0.125:0.875
Gr.11 NST 단독
B
평균 군
TV - hIL36 군
종양 체적 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
40
50
60
이식 후 일
Gr.11 NST 단독
Gr.12 OX/23/h36 1:1:1
Gr.13 OX/23/h36 1:1:2
Gr.14 OX/23/h36 1:1:4
Gr.15 OX/23/h36 1:1:8

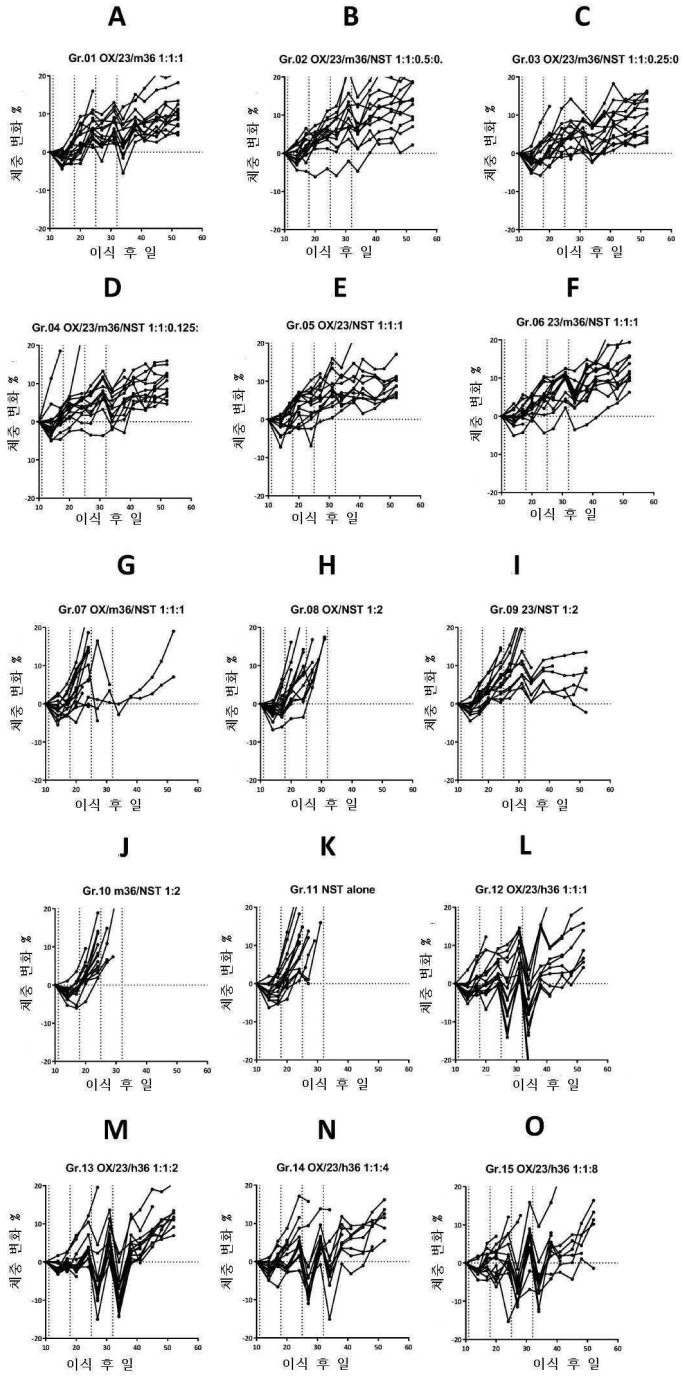
도면39


A
Gr.01 OX/23/m36 (1:1:1)
B
Gr.02 OX/23/m36/NST (1:1:0.5:0.5)
C
Gr.03 OX/23/m36/NST (1:1:0.25:0.75)
D
Gr.04 OX/23/m36/NST (1:1:0.125:0.875)
E
Gr.05 OX/23/NST (1:1:1)
F
Gr.06 23/m36/NST (1:1:1)
G
Gr.07 OX/m36/NST (1:1:1)
H
Gr.08 OX/NST (1:2)
I
Gr.09 23/NST (1:2)
J
Gr.10 m36/NST (1:2)
K
Gr.11 NST alone
L
Gr.12 OX/23/h36 (1:1:1)
M
Gr.13 OX/23/h36 (1:1:2)
N
Gr.14 OX/23/h36 (1:1:4)
O
Gr.15 OX/23/h36 (1:1:8)
종양 체적 (mm3)
이식 후 일

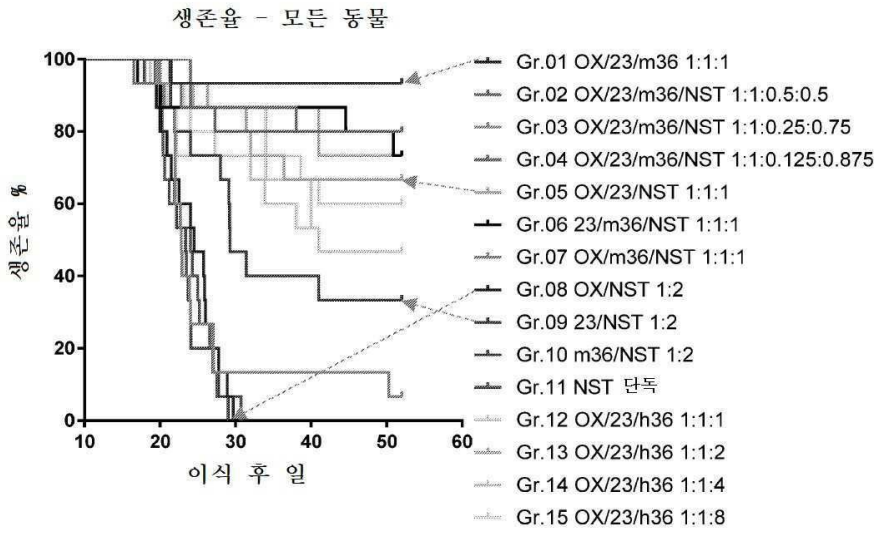
도면40


평균 군
체중 변화
체중 변화 %
20
10
0
-10
-20
10
20
30
40
50
60
이식 후 일
Gr.01 OX/23/m36 1:1:1
Gr.02 OX/23/m36/NST 1:1:0.5:0.5
Gr.03 OX/23/m36/NST 1:1:0.25:0.75
Gr.04 OX/23/m36/NST 1:1:0.125:0.875
Gr.05 OX/23/NST 1:1:1
Gr.06 23/m36/NST 1:1:1
Gr.07 OX/m36/NST 1:1:1
Gr.08 OX/NST 1:2
Gr.09 23/NST 1:2
Gr.10 m36/NST 1:2
Gr.11 NST 단독
Gr.12 OX/23/h36 1:1:1
Gr.13 OX/23/h36 1:1:2
Gr.14 OX/23/h36 1:1:4
Gr.15 OX/23/h36 1:1:8

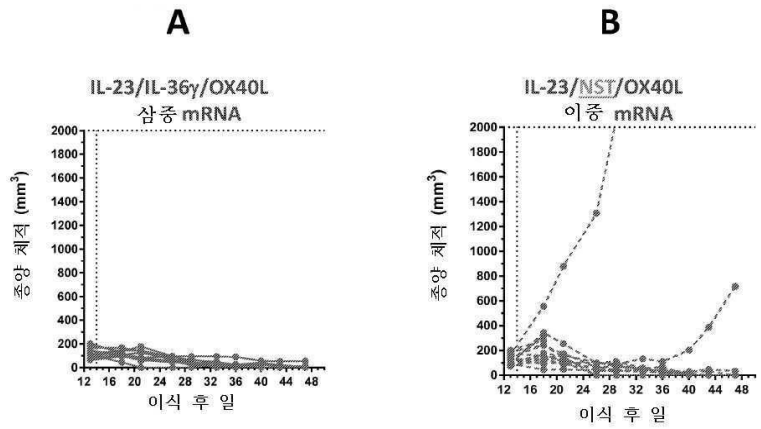
도면41


A
Gr.01 OX/23/m36 1:1:1
B
Gr.02 OX/23/m36/NST 1:1:0.5:0.
C
Gr.03 OX/23/m36/NST 1:1:0.25:0
D
Gr.04 OX/23/m36/NST 1:1:0.125:
E
Gr.05 OX/23/NST 1:1:1
F
Gr.06 23/m36/NST 1:1:1
G
Gr.07 OX/m36/NST 1:1:1
H
Gr.08 OX/NST 1:2
I
Gr.09 23/NST 1:2
J
Gr.10 m36/NST 1:2
K
Gr.11 NST alone
L
Gr.12 OX/23/h36 1:1:1
M
Gr.13 OX/23/h36 1:1:2
N
Gr.14 OX/23/h36 1:1:4
O
Gr.15 OX/23/h36 1:1:8
체중 변화 %
이식 후 일

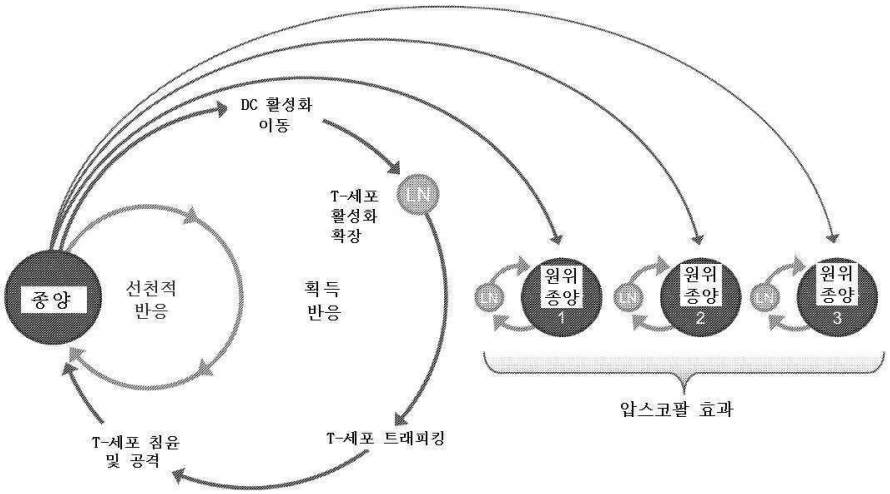
도면42



도면43



도면44



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> MODERNATX, INC.

<120> COMBINATIONS OF MRNAS ENCODING IMMUNE MODULATING POLYPEPTIDES AND USES THEREOF

<130> MDN-712PC

<140> PCT/US2017/033395

<141> 2017-05-18

<150> US 62/338,496

<151> 2016-05-18

<150> US 62/338,506

<151> 2016-05-18

<150> US 62/338,467

<151> 2016-05-18

<150> US 62/338,483

<151> 2016-05-18

<150> US 62/404,173

<151> 2016-10-04

<150> US 62/404,175

<151> 2016-10-04

<150> US 62/415,424

<151> 2016-10-31

<150> US 62/438,945

<151> 2016-12-23

<150> US 62/438,942

<151> 2016-12-23

<150> US 62/443,693

<151> 2017-01-07

<150> US 62/472,513

<151> 2017-03-16

<150> US 62/480,400

<151> 2017-04-01

<160> 198

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 328

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(328)

<223> Amino acid sequence of human IL-23 IL-12p40 subunit (Precursor)

<400> 1

Met Cys His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe Leu

1 5 10 15

Ala Ser Pro Leu Val Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val

20 25 30

Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu

35 40 45

Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln

50 55 60

Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp

100 105 110

Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe

115 120 125

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

130 135 140

Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg

145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser

165 170 175

Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu

180 185 190

Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile

195 200 205

Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr

210 215 220

Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr

260 265 270

Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg

275 280 285

Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala

290 295 300

Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser

305 310 315 320

Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser

325

<210> 2

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(133)

<223> TNFSF4 isoform 2

<400> 2

Met Val Ser His Arg Tyr Pro Arg Ile Gln Ser Ile Lys Val Gln Phe

1 5 10 15

Thr Glu Tyr Lys Lys Glu Lys Gly Phe Ile Leu Thr Ser Gln Lys Glu

20 25 30

Asp Glu Ile Met Lys Val Gln Asn Asn Ser Val Ile Ile Asn Cys Asp

35 40 45

Gly Phe Tyr Leu Ile Ser Leu Lys Gly Tyr Phe Ser Gln Glu Val Asn
50 55 60
Ile Ser Leu His Tyr Gln Lys Asp Glu Glu Pro Leu Phe Gln Leu Lys
65 70 75 80
Lys Val Arg Ser Val Asn Ser Leu Met Val Ala Ser Leu Thr Tyr Lys
85 90 95
Asp Lys Val Tyr Leu Asn Val Thr Thr Asp Asn Thr Ser Leu Asp Asp
100 105 110

Phe His Val Asn Gly Gly Glu Leu Ile Leu Ile His Gln Asn Pro Gly
115 120 125
Glu Phe Cys Val Leu
130

<210> 3
<211> 306
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(306)
<223> Amino acid sequence of human IL-23 IL-12p40 subunit (Mature)
<400> 3
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser

305

<210> 4

<211> 189

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(189)

<223> Amino acid sequence of human IL-23 IL-23p19 subunit (Precursor)

<400> 4

Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr
1 5 10 15

Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln
20 25 30

Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His
35 40 45

Pro Leu Val Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Thr Asn Asp Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln
65 70 75 80

Gly Leu Arg Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly
85 90 95

Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu
100 105 110

Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Gly Gln Leu His Ala Ser Leu
115 120 125

Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr
130 135 140

Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu
145 150 155 160

Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala
165 170 175

Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro
180 185

<210> 5

<211> 170

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(170)

<223> Amino acid sequence of human IL-23 IL-23p19 subunit (Mature)

<400> 5

Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln Cys Gln Gln
1 5 10 15

Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His Pro Leu Val
20 25 30

Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr Thr Asn Asp
35 40 45

Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln Gly Leu Arg
50 55 60

Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly Leu Ile Phe
65 70 75 80

Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu Pro Ser Leu
85 90 95

Leu Pro Asp Ser Pro Val Gly Gln Leu His Ala Ser Leu Leu Gly Leu
100 105 110

Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr Gln Gln Ile
115 120 125

Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu Leu Arg Phe
130 135 140

Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala Ala Arg Val
145 150 155 160

Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro
165 170

<210> 6

<211> 986

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(986)

<223> Nucleotide sequence of human IL-23 IL-12p40 subunit (Precursor)

<400> 6

atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg tttttctggc atctcccctc 60

gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat 120

gcccctggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg 180

accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaaa ccctgaccat ccaagtcaaa 240

gagtttggag atgctggcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg 300

ctcctgctgc ttcacaaaaa ggaagatgga atttggtcca ctgatatttt aaaggaccag 360

aaagaaccca aaaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc 420

acctgctggt ggctgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtcaa aagcagcaga 480

ggctcttctg acccccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc 540

agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgccca 600

gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat 660

gaaaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgaccc acccaagaac 720

ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtaccctgac 780

acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggcaag 840

agcaagagag aaaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc 900

cgcaaaaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgct actatagctc atcttggagc 960

gaatgggcat ctgtgccctg cagtta 986

<210> 7

<211> 920

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(920)

<223> Nucleotide sequence of human IL-23 IL-12p40 subunit (Mature)

<400> 7

atatgggaac tgaagaaaga tgtttatgtc gtagaattgg attggtatcc ggatgcccct 60

ggagaaatgg tggtcctcac ctgtgacacc cctgaagaag atggtatcac ctggaccttg 120

gaccagagca gtgaggtctt aggctctggc aaaaccctga ccatccaagt caaagagttt 180
ggagatgctg gccagtacac ctgtcacaaa ggaggcgagg ttctaagcca ttcgctcctg 240
ctgcttcaca aaaaggaaga tggaatttgg tccactgata ttttaaagga ccagaaagaa 300
cccaaaaata agacctttct aagatgcgag gccaagaatt attctggacg tttcacctgc 360
tggtggctga cgacaatcag tactgatttg acattcagtg tcaaaagcag cagaggctct 420
tctgaccccc aaggggtgac gtgcggagct gctacactct ctgcagagag agtcagaggg 480
gacaacaagg agtatgagta ctcagtggag tgccaggagg acagtgcctg cccagctgct 540

gaggagagtc tgcccattga ggtcatggtg gatgccgttc acaagctcaa gtatgaaaac 600
tacaccagca gcttcttcat cagggacatc atcaaacctg acccacccaa gaacttgcag 660
ctgaagccat taaagaattc tcggcaggtg gaggtcagct gggagtaccc tgacacctgg 720
agtactccac attcctactt ctccctgaca ttctgcgttc aggtccaggg caagagcaag 780
agagaaaaga aagatagagt cttcacggac aagacctcag ccacggtcat ctgccgcaaa 840
aatgccagca ttagcgtgcg ggcccaggac cgctactata gctcatcttg gagcgaatgg 900
gcatctgtgc cctgcagtta 920

<210> 8
<211> 567
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(567)
<223> Nucleotide sequence of human IL-23 IL-23p19 subunit (Precursor)
<400> 8
atgctgggga gcagagctgt aatgctgctg ttgctgctgc cctggacagc tcagggcaga 60
gctgtgcctg ggggcagcag ccctgcctgg actcagtgcc agcagctttc acagaagctc 120
tgcacactgg cctggagtgc acatccacta gtgggacaca tggatctaag agaagaggga 180
gatgaagaga ctacaaatga tgttccccat atccagtgtg gagatggctg tgacccccaa 240
ggactcaggg acaacagtca gttctgcttg caaaggatcc accagggtct gatttttat 300

gagaagctgc taggatcgga tattttcaca ggggagcctt ctctgctccc tgatagccct 360
gtggcgcagc ttcatgcctc cctactgggc ctcagccaac tcctgcagcc tgagggtcac 420
cactgggaga ctcagcagat tccaagcctc agtcccagcc agccatggca gcgtctcctt 480

ctccgcttca aaatccttcg cagcctccag gcctttgtgg ctgtagccgc ccgggtcttt 540

gcccatggag cagcaaccct gagtccc 567

<210> 9

<211> 510

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(510)

<223> Nucleotide sequence of human IL-23 IL-23p19 subunit (Mature)

<400> 9

agagctgtgc ctgggggcag cagccctgcc tggactcagt gccagcagct ttcacagaag 60

ctctgcacac tggcctggag tgcacatcca ctagtgggac acatggatct aagagaagag 120

ggagatgaag agactacaaa tgatgttccc catatccagt gtggagatgg ctgtgacccc 180

caaggactca gggacaacag tcagttctgc ttgcaaagga tccaccaggg tctgattttt 240

tatgagaagc tgctaggatc ggatattttc acaggggagc cttctctgct ccctgatagc 300

cctgtggcgc agcttcatgc ctccctactg ggcctcagcc aactcctgca gcctgagggt 360

caccactggg agactcagca gattccaagc ctcagtccca gccagccatg gcagcgtctc 420

cttctccgct tcaaaatcct tcgcagcctc caggcctttg tggctgtagc cgcccgggtc 480

tttgcccatg gagcagcaac cctgagtccc 510

<210> 10

<211> 169

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(169)

<223> Amino acid sequence of IL-36-gamma (Precursor)

<400> 10

Met Arg Gly Thr Pro Gly Asp Ala Asp Gly Gly Gly Arg Ala Val Tyr

1 5 10 15

Gln Ser Met Cys Lys Pro Ile Thr Gly Thr Ile Asn Asp Leu Asn Gln

20 25 30

Gln Val Trp Thr Leu Gln Gly Gln Asn Leu Val Ala Val Pro Arg Ser

35 40 45

Asp Ser Val Thr Pro Val Thr Val Ala Val Ile Thr Cys Lys Tyr Pro

50 55 60

Glu Ala Leu Glu Gln Gly Arg Gly Asp Pro Ile Tyr Leu Gly Ile Gln

65 70 75 80

Asn Pro Glu Met Cys Leu Tyr Cys Glu Lys Val Gly Glu Gln Pro Thr

85 90 95

Leu Gln Leu Lys Glu Gln Lys Ile Met Asp Leu Tyr Gly Gln Pro Glu

100 105 110

Pro Val Lys Pro Phe Leu Phe Tyr Arg Ala Lys Thr Gly Arg Thr Ser

115 120 125

Thr Leu Glu Ser Val Ala Phe Pro Asp Trp Phe Ile Ala Ser Ser Lys

130 135 140

Arg Asp Gln Pro Ile Ile Leu Thr Ser Glu Leu Gly Lys Ser Tyr Asn

145 150 155 160

Thr Ala Phe Glu Leu Asn Ile Asn Asp

165

<210> 11

<211> 507

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(507)

<223> Nucleotide sequence of IL-36-gamma (Precursor)

<400> 11

atgagaggca ctccaggaga cgctgatggt ggaggaaggg ccgtctatca atcaatgtgt 60

aaacctatta ctgggactat taatgatttg aatcagcaag tgtggaccct tcagggtcag 120

aaccttgtgg cagttccacg aagtgacagt gtgaccccag tcactgttgc tgttatcaca 180

tgcaagtatc cagaggctct tgagcaaggc agaggggatc ccatttattt gggaatccag 240

aatccagaaa tgtgtttgta ttgtgagaag gttggagaac agcccacatt gcagctaaaa 300

gagcagaaga tcatggatct gtatggccaa cccgagcccg tgaaaccctt ccttttctac 360

cgtgccaaga ctggtaggac ctccaccctt gagtctgtgg ccttcccgga ctggttcatt 420

gcctcctcca agagagacca gcccatcatt ctgacttcag aacttgggaa gtcatacaac 480

actgcctttg aattaaatat aaatgac 507

<210> 12

<211> 152

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(152)

<223> Amino acid sequence of IL-36-gamma (Mature)

<400> 12

Ser Met Cys Lys Pro Ile Thr Gly Thr Ile Asn Asp Leu Asn Gln Gln
1 5 10 15

Val Trp Thr Leu Gln Gly Gln Asn Leu Val Ala Val Pro Arg Ser Asp
20 25 30

Ser Val Thr Pro Val Thr Val Ala Val Ile Thr Cys Lys Tyr Pro Glu
35 40 45

Ala Leu Glu Gln Gly Arg Gly Asp Pro Ile Tyr Leu Gly Ile Gln Asn
50 55 60

Pro Glu Met Cys Leu Tyr Cys Glu Lys Val Gly Glu Gln Pro Thr Leu
65 70 75 80

Gln Leu Lys Glu Gln Lys Ile Met Asp Leu Tyr Gly Gln Pro Glu Pro
85 90 95

Val Lys Pro Phe Leu Phe Tyr Arg Ala Lys Thr Gly Arg Thr Ser Thr
100 105 110

Leu Glu Ser Val Ala Phe Pro Asp Trp Phe Ile Ala Ser Ser Lys Arg
115 120 125

Asp Gln Pro Ile Ile Leu Thr Ser Glu Leu Gly Lys Ser Tyr Asn Thr
130 135 140

Ala Phe Glu Leu Asn Ile Asn Asp
145 150

<210> 13

<211> 456

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(456)

<223> Nucleotide sequence of IL-36-gamma (Mature) (CCDS2108.1, nt 52-507)

<400> 13

tcaatgtgta aacctattac tgggactatt aatgatttga atcagcaagt gtggaccctt 60

cagggtcaga accttgtggc agttccacga agtgacagtg tgaccccagt cactgttgct 120

gttatcacat gcaagtatcc agaggctctt gagcaaggca gaggggatcc catttatttg 180

ggaatccaga atccagaaat gtgtttgtat tgtgagaagg ttggagaaca gcccacattg 240

cagctaaaag agcagaagat catggatctg tatggccaac ccgagcccgt gaaaccttc 300

cttttctacc gtgccaagac tggtaggacc tccacccttg agtctgtggc cttcccggac 360

tggttcattg cctcctccaa gagagaccag cccatcattc tgacttcaga acttgggaag 420

tcatacaaca ctgcctttga attaaatata aatgac 456

<210> 14

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(20)

<223> Amino acid sequence of IgKV4 signal peptide

<400> 14

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

Gly Ala Tyr Gly
20

<210> 15

<211> 60

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(60)

<223> Nucleotide sequence of IgKV4 signal peptide (IMGT Z00023, nt

1-60)

<400> 15

atggtgttgc agacccaggt cttcatttct ctgttgctct ggatctctgg tgcctacggg 60

<210> 16

<211> 172

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hIGKV4-hIL-36g construct (protein)

<400> 16

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

Gly Ala Tyr Gly Ser Met Cys Lys Pro Ile Thr Gly Thr Ile Asn Asp
20 25 30

Leu Asn Gln Gln Val Trp Thr Leu Gln Gly Gln Asn Leu Val Ala Val
35 40 45

Pro Arg Ser Asp Ser Val Thr Pro Val Thr Val Ala Val Ile Thr Cys
50 55 60

Lys Tyr Pro Glu Ala Leu Glu Gln Gly Arg Gly Asp Pro Ile Tyr Leu
65 70 75 80

Gly Ile Gln Asn Pro Glu Met Cys Leu Tyr Cys Glu Lys Val Gly Glu
85 90 95

Gln Pro Thr Leu Gln Leu Lys Glu Gln Lys Ile Met Asp Leu Tyr Gly
100 105 110

Gln Pro Glu Pro Val Lys Pro Phe Leu Phe Tyr Arg Ala Lys Thr Gly
115 120 125

Arg Thr Ser Thr Leu Glu Ser Val Ala Phe Pro Asp Trp Phe Ile Ala
130 135 140

Ser Ser Lys Arg Asp Gln Pro Ile Ile Leu Thr Ser Glu Leu Gly Lys
145 150 155 160

Ser Tyr Asn Thr Ala Phe Glu Leu Asn Ile Asn Asp

165 170

<210> 17

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hIGKV4-hIL-36g construct (RNA)

<400> 17

atggtgttgc agacccaggt cttcatttct ctgttgctct ggatctctgg tgcctacggg 60

tcaatgtgta aacctattac tgggactatt aatgatttga atcagcaagt gtggaccctt 120

cagggtcaga accttgtggc agttccacga agtgacagtg tgaccccagt cactgttgct 180

gttatcacat gcaagtatcc agaggctctt gagcaaggca gaggggatcc catttatttg 240

ggaatccaga atccagaaat gtgtttgtat tgtgagaagg ttggagaaca gcccacattg 300

cagctaaaag agcagaagat catggatctg tatggccaac ccgagcccgt gaaacccttc 360

cttttctacc gtgccaagac tggtaggacc tccacccttg agtctgtggc cttcccggac 420

tggttcattg cctcctccaa gagagaccag cccatcattc tgacttcaga acttgggaag 480

tcatacaaca ctgcctttga attaaatata aatgac 516

<210> 18

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 18

atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg tatttctggc atctcccctc 60

gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat 120

gcccctggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg 180

accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaga ccctgaccat ccaagtcaaa 240

gagtttggag atgctggcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg 300

ctcctgctgc ttcacaagaa ggaagatgga atttggtcca ctgatatttt aaaggaccag 360

aaagaaccca agaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc 420

acctgctggt ggctgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtcaa gagcagcaga 480

ggctcttctg acccgcaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc 540

agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgccca 600

gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat 660

gagaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgaccc acccaagaac 720

ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtaccctgac 780

acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggcaag 840

agcaagagag agaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc 900

cgcaagaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgct actatagctc atcttggagc 960

gaatgggcat ctgtgccctg cagtggcgga ggtggcggag ggagcagagc tgtgcctggc 1020

ggcagcagcc ctgcctggac tcagtgccag cagctttcac agaagctctg cacactggcc 1080

tggagtgcac atccactagt gggacacatg gatctaagag aagagggaga tgaagagact 1140

acaaatgatg ttccccatat ccagtgtgga gatggctgtg acccgcaagg actcagggac 1200

aacagtcagt tctgcttgca aaggatccac cagggtctga tcttttatga gaagctgcta 1260

ggatcggata ttttcacagg ggagccttct ctgctccctg atagccctgt gggccagctt 1320

catgcctccc tactgggcct cagccaactc ctgcagcctg agggtcacca ctgggagact 1380

cagcagattc caagcctcag tcccagccag ccatggcagc gtctccttct ccgcttcaag 1440

atccttcgca gcctccaggc ctttgtggct gtagccgccc gggtctttgc ccatggagca 1500

gcaaccctga gtccc 1515

<210> 19

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 19

atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg tatttctggc atctcccctc 60

gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat 120

gcccctggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg 180

accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaga ccctgaccat ccaagtcaaa 240

gagtttggag atgctggcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg 300

ctcctgctgc ttcacaagaa ggaagatgga atttggtcca ctgatatttt aaaggaccag 360

aaagaaccca agaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc 420

acctgctggt ggctgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtcaa gagcagcaga 480

ggctcttctg acccccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc 540

agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgccca 600

gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat 660

gagaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgaccc acccaagaac 720

ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtaccctgac 780

acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggcaag 840

agcaagagag agaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc 900

cgcaagaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgct actatagctc atcttggagc 960

gaatgggcat ctgtgccctg cagtggcgga gggggcggag ggagcagagc tgtgcctggg 1020

ggcagcagcc ctgcctggac tcagtgccag cagctttcac agaagctctg cacactggcc 1080

tggagtgcac atccactagt gggacacatg gatctaagag aagagggaga tgaagagact 1140

acaaatgatg ttccccatat ccagtgtgga gatggctgtg acccccaagg actcagggac 1200

aacagtcagt tctgcttgca aaggatccac cagggtctga tcttttatga gaagctgcta 1260

ggatcggata ttttcacagg ggagccttct ctgctccctg atagccctgt gggccagctt 1320

catgcctccc tactgggcct cagccaactc ctgcagcctg agggtcacca ctgggagact 1380

cagcagattc caagcctcag tcccagccag ccatggcagc gtctccttct ccgcttcaag 1440

atccttcgca gcctccaggc ctttgtggct gtagccgccc gggtctttgc ccatggagca 1500

gcaaccctga gtccc 1515

<210> 20

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 20

atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg tttttctggc atctcccctc 60

gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat 120

gcccctggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg 180

accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaaa ccctgaccat ccaagtcaaa 240

gagtttggag atgctggcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg 300

ctcctgctgc ttcacaaaaa ggaagatgga atttggtcca ctgatatttt aaaggaccag 360

aaagaaccca aaaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc 420

acctgctggt ggctgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtcaa aagcagcaga 480

ggctcttctg acccccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc 540

agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgccca 600

gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat 660

gaaaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgaccc acccaagaac 720

ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtaccctgac 780

acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggcaag 840

agcaagagag aaaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc 900

cgcaaaaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgct actatagctc atcttggagc 960

gaatgggcat ctgtgccctg cagtggcgga gggggcggag ggagcagagc tgtgcctggg 1020

ggcagcagcc ctgcctggac tcagtgccag cagctttcac agaagctctg cacactggcc 1080

tggagtgcac atccactagt gggacacatg gatctaagag aagagggaga tgaagagact 1140

acaaatgatg ttccccatat ccagtgtgga gatggctgtg acccccaagg actcagggac 1200

aacagtcagt tctgcttgca aaggatccac cagggtctga ttttttatga gaagctgcta 1260

ggatcggata ttttcacagg ggagccttct ctgctccctg atagccctgt gggccagctt 1320

catgcctccc tactgggcct cagccaactc ctgcagcctg agggtcacca ctgggagact 1380

cagcagattc caagcctcag tcccagccag ccatggcagc gtctccttct ccgcttcaaa 1440

atccttcgca gcctccaggc ctttgtggct gtagccgccc gggtctttgc ccatggagca 1500

gcaaccctga gtccc 1515

<210> 21

<211> 183

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(183)

<223> Tumor necrosis factor ligand superfamily member 4 isoform 1

<400> 21

Met Glu Arg Val Gln Pro Leu Glu Glu Asn Val Gly Asn Ala Ala Arg

1 5 10 15

Pro Arg Phe Glu Arg Asn Lys Leu Leu Leu Val Ala Ser Val Ile Gln

20 25 30

Gly Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Thr Tyr Ile Cys Leu His Phe Ser

35 40 45

Ala Leu Gln Val Ser His Arg Tyr Pro Arg Ile Gln Ser Ile Lys Val

50 55 60

Gln Phe Thr Glu Tyr Lys Lys Glu Lys Gly Phe Ile Leu Thr Ser Gln

65 70 75 80

Lys Glu Asp Glu Ile Met Lys Val Gln Asn Asn Ser Val Ile Ile Asn

85 90 95

Cys Asp Gly Phe Tyr Leu Ile Ser Leu Lys Gly Tyr Phe Ser Gln Glu

100 105 110

Val Asn Ile Ser Leu His Tyr Gln Lys Asp Glu Glu Pro Leu Phe Gln

115 120 125

Leu Lys Lys Val Arg Ser Val Asn Ser Leu Met Val Ala Ser Leu Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asp Phe His Val Asn Gly Gly Glu Leu Ile Leu Ile His Gln Asn

165 170 175

Pro Gly Glu Phe Cys Val Leu

180

<210> 22

<211> 85

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: miR-122

<400> 22

ccuuagcaga gcuguggagu gugacaaugg uguuuguguc uaaacuauca aacgccauua 60

ucacacuaaa uagcuacugc uaggc 85

<210> 23

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: miR-122-3p

<400> 23

aacgccauua ucacacuaaa ua 22

<210> 24

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: miR-122-3p binding site

<400> 24

uauuuagugu gauaauggcg uu 22

<210> 25

<211> 22

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: miR-122-5p

<400> 25

uggaguguga caaugguguu ug 22

<210> 26

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: miR-122-5p binding site

<400> 26

caaacaccau ugucacacuc ca 22

<210> 27

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-001

<400> 27

gggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccacc 47

<210> 28

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-002

<400> 28

gggagaucag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccacc 47

<210> 29

<211> 145

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-003

<400> 29

ggaauaaaag ucucaacaca acauauacaa aacaaacgaa ucucaagcaa ucaagcauuc 60

uacuucuauu gcagcaauuu aaaucauuuc uuuuaaagca aaagcaauuu ucugaaaauu 120

uucaccauuu acgaacgaua gcaac 145

<210> 30

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-004

<400> 30

gggagacaag cuuggcauuc cgguacuguu gguaaagcca cc 42

<210> 31

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-005

<400> 31

gggagaucag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccacc 47

<210> 32

<211> 145

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-006

<400> 32

ggaauaaaag ucucaacaca acauauacaa aacaaacgaa ucucaagcaa ucaagcauuc 60

uacuucuauu gcagcaauuu aaaucauuuc uuuuaaagca aaagcaauuu ucugaaaauu 120

uucaccauuu acgaacgaua gcaac 145

<210> 33

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-007

<400> 33

gggagacaag cuuggcauuc cgguacuguu gguaaagcca cc 42

<210> 34

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-008

<400> 34

gggaauuaac agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccacc 47

<210> 35

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-009

<400> 35

gggaaauuag acagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccacc 47

<210> 36

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-010

<400> 36

gggaaauaag agaguaaaga acaguaagaa gaaauauaag agccacc 47

<210> 37

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-011

<400> 37

gggaaaaaag agagaaaaga agacuaagaa gaaauauaag agccacc 47

<210> 38

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-012

<400> 38

gggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gauauauaag agccacc 47

<210> 39

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-013

<400> 39

gggaaauaag agacaaaaca agaguaagaa gaaauauaag agccacc 47

<210> 40

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-014

<400> 40

gggaaauuag agaguaaaga acaguaagua gaauuaaaag agccacc 47

<210> 41

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-015

<400> 41

gggaaauaag agagaauaga agaguaagaa gaaauauaag agccacc 47

<210> 42

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-016

<400> 42

gggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaaauuaag agccacc 47

<210> 43

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-017

<400> 43

gggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauuuaag agccacc 47

<210> 44

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-018

<400> 44

gggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccacc 47

<210> 45

<211> 371

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-001

<400> 45

gcgccugccc accugccacc gacugcugga acccagccag ugggagggcc uggcccacca 60

gaguccugcu cccucacucc ucgccccgcc cccuguccca gagucccacc ugggggcucu 120

cuccacccuu cucagaguuc caguuucaac cagaguucca accaaugggc uccauccucu 180

ggauucuggc caaugaaaua ucucccuggc aggguccucu ucuuuuccca gagcuccacc 240

ccaaccagga gcucuaguua auggagagcu cccagcacac ucggagcuug ugcuuugucu 300

ccacgcaaag cgauaaauaa aagcauuggu ggccuuuggu cuuugaauaa agccugagua 360

ggaagucuag a 371

<210> 46

<211> 568

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-002

<400> 46

gccccugccg cucccacccc cacccaucug ggccccgggu ucaagagaga gcggggucug 60

aucucgugua gccauauaga guuugcuucu gagugucugc uuuguuuagu agaggugggc 120

aggaggagcu gaggggcugg ggcuggggug uugaaguugg cuuugcaugc ccagcgaugc 180

gccucccugu gggaugucau cacccuggga accgggagug gcccuuggcu cacuguguuc 240

ugcaugguuu ggaucugaau uaauuguccu uucuucuaaa ucccaaccga acuucuucca 300

accuccaaac uggcuguaac cccaaaucca agccauuaac uacaccugac aguagcaauu 360

gucugauuaa ucacuggccc cuugaagaca gcagaauguc ccuuugcaau gaggaggaga 420

ucugggcugg gcgggccagc uggggaagca uuugacuauc uggaacuugu gugugccucc 480

ucagguaugg cagugacuca ccugguuuua auaaaacaac cugcaacauc ucauggucuu 540

ugaauaaagc cugaguagga agucuaga 568

<210> 47

<211> 289

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-003

<400> 47

acacacucca ccuccagcac gcgacuucuc aggacgacga aucuucucaa ugggggggcg 60

gcugagcucc agccacccCg cagucacuuu cuuuguaaca acuuccguug cugccaucgu 120

aaacugacac aguguuuaua acguguacau acauuaacuu auuaccucau uuuguuauuu 180

uucgaaacaa agcccugugg aagaaaaugg aaaacuugaa gaagcauuaa agucauucug 240

uuaagcugcg uaaauggucu uugaauaaag ccugaguagg aagucuaga 289

<210> 48

<211> 379

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-004

<400> 48

caucacauuu aaaagcaucu cagccuacca ugagaauaag agaaagaaaa ugaagaucaa 60

aagcuuauuc aucuguuuuu cuuuuucguu gguguaaagc caacacccug ucuaaaaaac 120

auaaauuucu uuaaucauuu ugccucuuuu cucugugcuu caauuaauaa aaaauggaaa 180

gaaucuaaua gagugguaca gcacuguuau uuuucaaaga uguguugcua uccugaaaau 240

ucuguagguu cuguggaagu uccaguguuc ucucuuauuc cacuucggua gaggauuucu 300

aguuucuugu gggcuaauua aauaaaucau uaauacucuu cuaauggucu uugaauaaag 360

ccugaguagg aagucuaga 379

<210> 49

<211> 118

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-005

<400> 49

gcugccuucu gcggggcuug ccuucuggcc augcccuucu ucucucccuu gcaccuguac 60

cucuuggucu uugaauaaag ccugaguagg aaggcggccg cucgagcaug caucuaga 118

<210> 50

<211> 908

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-006

<400> 50

gccaagcccu ccccauccca uguauuuauc ucuauuuaau auuuaugucu auuuaagccu 60

cauauuuaaa gacagggaag agcagaacgg agccccaggc cucugugucc uucccugcau 120

uucugaguuu cauucuccug ccuguagcag ugagaaaaag cuccuguccu cccauccccu 180

ggacugggag guagauaggu aaauaccaag uauuuauuac uaugacugcu ccccagcccu 240

ggcucugcaa ugggcacugg gaugagccgc ugugagcccc ugguccugag ggucccccacc 300

ugggacccuu gagaguauca ggucucccac gugggagaca agaaaucccu guuuaauauu 360

uaaacagcag uguuuccccau cuggguccuu gcaccccuca cucuggccuc agccgacugc 420

acagcggccc cugcaucccc uuggcuguga ggccccugga caagcagagg uggccagagc 480

ugggaggcau ggcccugggg ucccacgaau uugcugggga aucucguuuu ucuucuuaag 540

acuuuuggga caugguuuga cucccgaaca ucaccgacgc gucuccuguu uuucugggug 600

gccucgggac accugcccug cccccacgag ggucaggacu gugacucuuu uuagggccag 660

gcaggugccu ggacauuugc cuugcuggac ggggacuggg gaugugggag ggagcagaca 720

ggaggaauca ugucaggccu gugugugaaa ggaagcucca cugucacccu ccaccucuuc 780

acccccccacu caccaguguc cccuccacug ucacauugua acugaacuuc aggauaauaa 840

aguguuugcc uccauggucu uugaauaaag ccugaguagg aaggcggccg cucgagcaug 900

caucuaga 908

<210> 51

<211> 835

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-007

<400> 51

acucaaucua aauuaaaaaa gaaagaaauu ugaaaaaacu uucucuuugc cauuucuucu 60

ucuucuuuuu uaacugaaag cugaauccuu ccauuucuuc ugcacaucua cuugcuuaaa 120

uuguggggcaa aagagaaaaa gaaggauuga ucagagcauu gugcaauaca guuucauuaa 180

cuccuucccc cgcucccca aaaauuugaa uuuuuuuuuc aacacucuua caccuguuau 240

ggaaaauguc aaccuuugua agaaaaccaa aauaaaaauu gaaaaauaaa aaccauaaac 300

auuugcacca cuuguggcuu uugaauaucu uccacagagg gaaguuuaaa acccaaacuu 360

ccaaagguuu aaacuaccuc aaaacacuuu cccaugagug ugauccacau uguuaggugc 420

ugaccuagac agagaugaac ugagguccuu guuuuguuuu guucauaaua caaaggugcu 480

aauuaauagu auuucagaua cuugaagaau guugauggug cuagaagaau uugagaagaa 540

auacuccugu auugaguugu aucguguggu guauuuuuua aaaaauuuga uuuagcauuc 600

auauuuucca ucuuauuccc aauuaaaagu augcagauua uuugcccaaa ucuucuucag 660

auucagcauu uguucuuugc cagucucauu uucaucuucu uccaugguuc cacagaagcu 720

uuguuucuug ggcaagcaga aaaauuaaau uguaccuauu uuguauaugu gagauguuua 780

aauaaauugu gaaaaaaaug aaauaaagca uguuugguuu uccaaaagaa cauau 835

<210> 52

<211> 297

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-008

<400> 52

cgccgccgcc cgggccccgc agucgagggu cgugagccca ccccguccau ggugcuaagc 60

gggcccgggu cccacacggc cagcaccgcu gcucacucgg acgacgcccu gggccugcac 120

cucuccagcu ccucccacgg gguccccgua gccccggccc ccgcccagcc ccaggucucc 180

ccaggcccuc cgcaggcugc ccggccuccc ucccccugca gccaucccaa ggcuccugac 240

cuaccuggcc ccugagcucu ggagcaagcc cugacccaau aaaggcuuug aacccau 297

<210> 53

<211> 602

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-009

<400> 53

ggggcuagag cccucuccgc acagcgugga gacggggcaa ggaggggggu uauuaggauu 60

ggugguuuug uuuugcuuug uuuaaagccg ugggaaaaug gcacaacuuu accucugugg 120

gagaugcaac acugagagcc aagggguggg aguugggaua auuuuuauau aaaagaaguu 180

uuuccacuuu gaauugcuaa aaguggcauu uuuccuaugu gcagucacuc cucucauuuc 240

uaaaauaggg acguggccag gcacgguggc ucaugccugu aaucccagca cuuugggagg 300

ccgaggcagg cggcucacga ggucaggaga ucgagacuau ccuggcuaac acgguaaaac 360

ccugucucua cuaaaaguac aaaaaauuag cugggcgugg uggugggcac cuguaguccc 420

agcuacucgg gaggcugagg caggagaaag gcaugaaucc aagaggcaga gcuugcagug 480

agcugagauc acgccauugc acuccagccu gggcaacagu guuaagacuc ugucucaaau 540

auaaauaaau aaauaaauaa auaaauaaau aaauaaaaau aaagcgagau guugcccuca 600

aa 602

<210> 54

<211> 785

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-010

<400> 54

ggcccugccc cgucggacug cccccagaaa gccuccugcc cccugccagu gaaguccuuc 60

agugagcccc uccccagcca gcccuucccu ggccccgccg gauguauaaa uguaaaaaug 120

aaggaauuac auuuuauaug ugagcgagca agccggcaag cgagcacagu auuauuucuc 180

caucccccucc cugccugcuc cuuggcaccc ccaugcugcc uucagggaga caggcaggga 240

gggcuuggggg cugcaccucc uacccucccca ccagaacgca ccccacuggg agagcuggug 300

gugcagccuu ccccucccug uauaagacac uuugccaagg cucucccccuc ucgccccauc 360

ccugcuugcc cgcucccaca gcuuccugag ggcuaauucu gggaagggag aguucuuugc 420

ugccccuguc uggaagacgu ggcucugggu gagguaggcg ggaaaggaug gaguguuuua 480

guucuugggg gaggccaccc caaaccccag ccccaacucc aggggcaccu augagauggc 540

caugcucaac ccccccuccca gacaggcccu cccugucucc agggcccccca ccgagguucc 600

cagggcugga gacuuccucu gguaaacauu ccuccagccu ccccucccccu ggggacgcca 660

aggaggуggg ccacacccag gaagggaaag cgggcagccc cguuuugggg acgugaacgu 720

uuuaauaauu uuugcugaau uccuuuacaa cuaaauaaca cagauauugu uauaaaauaaa 780

auugu 785

<210> 55

<211> 3001

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-011

<400> 55

auauuaagga ucaagcuguu agcuaauaau gccaccucug caguuuuggg aacaggcaaa 60

uaaaguauca guauacaugg ugauguacau cuguagcaaa gcucuuggag aaaaugaaga 120

cugaagaaag caaagcaaaa acuguauaga gagauuuuuc aaaagcagua aucccucaau 180

uuuaaaaaag gauugaaaau ucuaaauguc uuucugugca uauuuuuugu guuaggaauc 240

aaaaguauuu uauaaaagga gaaagaacag ccucauuuua gauguagucc uguuggauuu 300

uuuaugccuc cucaguaacc agaaauguuu uaaaaaacua aguguuuagg auuucaagac 360

aacauuauac auggcucuga aauaucugac acaauguaaa cauugcaggc accugcauuu 420

uauguuuuuu uuuucaacaa augugacuaa uuugaaacuu uuaugaacuu cugagcuguc 480

cccuugcaau ucaaccgcag uuugaauuaa ucauaucaaa ucaguuuuaa uuuuuuaaau 540

uguacuucag agucuauauu ucaagggcac auuuucucac uacuauuuua auacauuaaa 600

ggacuaaaua aucuuucaga gaugcuggaa acaaaucauu ugcuuuauau guuucauuag 660

aauaccaaug aaacauacaa cuugaaaauu aguaauagua uuuuugaaga ucccauuucu 720

aauuggagau cucuuuaauu ucgaucaacu uauaaugugu aguacuauau uaagugcacu 780

ugaguggaau ucaacauuug acuaauaaaa ugaguucauc auguuggcaa gugauguggc 840

aauuaucucu ggugacaaaa gaguaaaauc aaauauuucu gccuguuaca aauaucaagg 900

aagaccugcu acuaugaaau agaugacauu aaucugucuu cacuguuuau aauacggaug 960

gauuuuuuuu caaaucagug uguguuuuga ggucuuaugu aauugaugac auuugagaga 1020

aaugguggcu uuuuuuagcu accucuuugu ucauuuaagc accaguaaag aucaugucuu 1080

uuuauagaag uguagauuuu cuuugugacu uugcuaucgu gccuaaagcu cuaaauauag 1140

gugaaugugu gaugaauacu cagauuauuu gucucucuau auaauuaguu ugguacuaag 1200

uuucucaaaa aauuauuaac acaugaaaga caaucucuaa accagaaaaa gaaguaguac 1260

aaauuuuguu acuguaaugc ucgcguuuag ugaguuuaaa acacacagua ucuuuugguu 1320

uuauaaucag uuucuauuuu gcugugccug agauuaagau cuguguaugu gugugugugu 1380

gugugugcgu uuguguguua aagcagaaaa gacuuuuuua aaaguuuuaa gugauaaaug 1440

caauuuguua auugaucuua gaucacuagu aaacucaggg cugaauuaua ccauguauau 1500

ucuauuagaa gaaaguaaac accaucuuua uuccugcccu uuuucuucuc ucaaaguagu 1560

uguaguuaua ucuagaaaga agcaauuuug auuucuugaa aagguaguuc cugcacucag 1620

uuuaaacuaa aaauaaucau acuuggauuu uauuuauuuu ugucauagua aaaauuuuaa 1680

uuuauauaua uuuuuauuua guauuaucuu auucuuugcu auuugccaau ccuuugucau 1740

caauuguguu aaaugaauug aaaauucaug cccuguucau uuuauuuuac uuuauugguu 1800

aggauauuua aaggauuuuu guauauauaa uuucuuaaau uaauauucca aaagguuagu 1860

ggacuuagau uauaaauuau ggcaaaaauc uaaaaacaac aaaaaugauu uuuauacauu 1920

cuauuucauu auuccucuuu uuccaauaag ucauacaauu gguagauaug acuuauuuua 1980

uuuuuguauu auucacuaua ucuuuaugau auuuaaguau aaauaauuaa aaaaauuuau 2040

uguaccuuau agucugucac caaaaaaaaa aaauuaucug uagguaguga aaugcuaaug 2100

uugauuuguc uuuaagggcu uguuaacuau ccuuuauuuu cucauuuguc uuaaauuagg 2160

aguuuguguu uaaauuacuc aucuaagcaa aaaauguaua uaaaucccau uacuggguau 2220

auacccaaag gauuauaaau caugcugcua uaaagacaca ugcacacgua uguuuauugc 2280

agcacuauuc acaauagcaa agacuuggaa ccaacccaaa uguccaucaa ugauagacuu 2340

gauuaagaaa augugcacau auacaccaug gaauacuaug cagccauaaa aaaggaugag 2400

uucauguccu uuguagggac auggauaaag cuggaaacca ucauucugag caaacuauug 2460

caaggacaga aaaccaaaca cugcauguuc ucacucauag gugggaauug aacaaugaga 2520

acacuuggac acaagguggg gaacaccaca caccagggcc ugucaugggg ugggggggagu 2580

ggggagggau agcauuagga gauauaccua auguaaauga ugaguuaaug ggugcagcac 2640

accaacaugg cacauguaua cauauguagc aaaccugcac guugugcaca uguacccuag 2700

aacuuaaagu auaauuaaaa aaaaaaagaa aacagaagcu auuuauaaag aaguuauuug 2760

cugaaauaaa ugugaucuuu cccauuaaaa aaauaaagaa auuuuggggu aaaaaaacac 2820

aauauauugu auucuugaaa aauucuaaga gaguggaugu gaaguguucu caccacaaaa 2880

gugauaacua auugagguaa ugcacauauu aauuagaaag auuuugucau uccacaaugu 2940

auauauacuu aaaaauaugu uauacacaau aaauacauac auuaaaaaau aaguaaaugu 3000

a 3001

<210> 56

<211> 1037

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-012

<400> 56

cccacccugc acgccggcac caaacccugu ccucccaccc cuccccacuc aucacuaaac 60

agaguaaaau gugaugcgaa uuuucccgac caaccugauu cgcuagauuu uuuuuaagga 120

aaagcuugga aagccaggac acaacgcugc ugccugcuuu gugcaggguc cuccggggcu 180

cagcccugag uuggcaucac cugcgcaggg cccucugggg cucagcccug agcuaguguc 240

accugcacag ggcccucuga ggcucagccc ugagcuggcg ucaccugugc agggcccucu 300

ggggcucagc ccugagcugg ccucaccugg guuccccacc ccgggcucuc cugcccugcc 360

cuccugcccg cccucccucc ugccugcgca gcuccuuccc uaggcaccuc ugugcugcau 420

cccaccagcc ugagcaagac gcccucucgg ggccugugcc gcacuagccu cccucuccuc 480

uguccccaua gcugguuuuu cccaccaauc cucaccuaac aguuacuuua caauuaaacu 540

caaagcaagc ucuucuccuc agcuuggggc agccauuggc cucugucucg uuuugggaaa 600

ccaaggucag gaggccguug cagacauaaa ucucggcgac ucggccccgu cuccugaggg 660

uccugcuggu gaccggccug gaccuuggcc cuacagcccu ggaggccgcu gcugaccagc 720

acugaccccg accucagaga guacucgcag gggcgcuggc ugcacucaag acccucgaga 780

uuaacggugc uaaccccguc ugcuccuccc ucccgcagag acuggggccu ggacuggaca 840

ugagagcccc uuggugccac agagggcugu gucuuacuag aaacaacgca aaccucuccu 900

uccucagaau agugaugugu ucgacguuuu aucaaaggcc cccuuucuau guucauguua 960

guuuugcucc uucuguguuu uuuucugaac cauauccaug uugcugacuu uuccaaauaa 1020

agguuuucac uccucuc 1037

<210> 57

<211> 577

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-013

<400> 57

agaggccugc cuccagggcu ggacugaggc cugagcgcuc cugccgcaga gcuggccgcg 60

ccaaauaaug ucucugugag acucgagaac uuucauuuuu uuccaggcug guucggauuu 120

gggguggauu uugguuuugu uccccuccuc cacucucccc cacccccucc ccgcccuuuu 180

uuuuuuuuuu uuuuaaacug guauuuuauc uuugauucuc cuucagcccu cacccccuggu 240

ucucaucuuu cuugaucaac aucuuuucuu gccucugucc ccuucucuca ucucuuagcu 300

ccccuccaac cuggggggca guggugugga gaagccacag gccugagauu ucaucugcuc 360

uccuuccugg agcccagagg agggcagcag aaggggggugg ugucuccaac cccccagcac 420

ugaggaagaa cggggcucuu cucauuucac cccucccuuu cuccccugcc cccaggacug 480

ggccacuucu ggguggggca guggguccca gauuggcuca cacugagaau guaagaacua 540

caaacaaaau uucuauuaaa uuaaauuuug ugucucc 577

<210> 58

<211> 2212

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-014

<400> 58

cucccuccau cccaaccugg cucccuccca cccaaccaac uuuccccccа acccggaaac 60

agacaagcaa cccaaacuga acccccucaa aagccaaaaa augggagaca auuucacaug 120

gacuuuggaa aauauuuuuu uccuuugcau ucaucucuca aacuuaguuu uuaucuuuga 180

ccaaccgaac augaccaaaa accaaaagug cauucaaccu uaccaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaagaauaaa uaaauaacuu uuuaaaaaag gaagcuuggu ccacuugcuu gaagacccau 300

gcgggggguaa gucccuuucu gcccguuggg cuuaugaaac cccaaugcug cccuuucugc 360

uccuuucucc acacccccu uggggccucc ccuccacucc uucccaaauc ugucucccca 420

gaagacacag gaaacaaugu auugucugcc cagcaaucaa aggcaaugcu caaacaccca 480

aguggccccc acccucagcc cgcuccugcc cgcccagcac ccccaggccc ugggggaccu 540

gggguucuca gacugccaaa gaagccuugc caucuggcgc ucccauggcu cuugcaacau 600

cuccccuucg uuuuugaggg ggucaugccg ggggagccac cagccccuca cuggguucgg 660

aggagaguca ggaagggcca cgacaaagca gaaacaucgg auuuggggaa cgcgugucaa 720

ucccuugugc cgcagggcug ggcgggagag acuguucugu uccuugugua acuguguugc 780

ugaaagacua ccucguucuu gucuugaugu gucaccgggg caacugccug ggggcgggga 840

ugggggcagg guggaagcgg cuccccauuu uauaccaaag gugcuacauc uaugugaugg 900

gugggguggg gagggaauca cuggugcuau agaaauugag augccccccc aggccagcaa 960

auguuccuuu uuguucaaag ucuauuuuua uuccuugaua uuuuucuuuu uuuuuuuuuu 1020

uuuuugugga uggggacuug ugaauuuuuc uaaaggugcu auuuaacaug ggaggagagc 1080

gugugcggcu ccagcccagc ccgcugcuca cuuuccaccc ucucuccacc ugccucuggc 1140

uucucaggcc ucugcucucc gaccucucuc cucugaaacc cuccuccaca gcugcagccc 1200

auccucccgg cucccuccua gucuguccug cguccucugu ccccggguuu cagagacaac 1260

uucccaaagc acaaagcagu uuuucccccu agggguggga ggaagcaaaa gacucuguac 1320

cuauuuugua uguguauaau aauuugagau guuuuuaauu auuuugauug cuggaauaaa 1380

gcauguggaa augacccaaa cauaauccgc aguggccucc uaauuuccuu cuuuggaguu 1440

gggggagggg uagacauggg gaaggggcuu uggggugaug ggcuugccuu ccauuccugc 1500

ccuuucccuc cccacuauuc ucuucuagau cccuccauaa ccccacuccc cuuucucuca 1560

cccuucuuau accgcaaacc uuucuacuuc cucuuucauu uucuauucuu gcaauuuccu 1620

ugcaccuuuu ccaaauccuc uucucccccug caauaccaua caggcaaucc acgugcacaa 1680

cacacacaca cacucuucac aucugggguu guccaaaccu cauacccacu ccccuucaag 1740

cccauccacu cuccaccccc uggaugcccu gcacuuggug gcggugggau gcucauggau 1800

acugggaggg ugaggggagu ggaacccgug aggaggaccu gggggccucu ccuugaacug 1860

acaugaaggg ucaucuggcc ucugcucccu ucucacccac gcugaccucc ugccgaagga 1920

gcaacgcaac aggagagggg ucugcugagc cuggcgaggg ucugggaggg accaggagga 1980

aggcgugcuc ccugcucgcu guccuggccc ugggggagug agggagacag acaccuggga 2040

gagcuguggg gaaggcacuc gcaccgugcu cuugggaagg aaggagaccu ggcccugcuc 2100

accacggacu gggugccucg accuccugaa uccccagaac acaaccccca ugggcugggg 2160

uggucugggg aaccaucgug cccccgccuc ccgccuacuc cuuuuuaagc uu 2212

<210> 59

<211> 729

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-015

<400> 59

uuggccaggc cugacccucu uggaccuuuc uucuuugccg acaaccacug cccagcagcc 60

ucugggaccu cgggguccca gggaacccag uccagccucc uggcuguuga cuucccauug 120

cucuuggagc caccaaucaa agagauucaa agagauuccu gcaggccaga ggcggaacac 180

accuuuaugg cuggggcucu ccgugguguu cuggacccag ccccuggaga caccauucac 240

uuuuacugcu uuguagugac ucgugcucuc caaccugucu uccugaaaaa ccaaggcccc 300

cuucccccac cucuuccaug gggugagacu ugagcagaac aggggcuucc ccaaguugcc 360

cagaaagacu gucuggguga gaagccaugg ccagagcuuc ucccaggcac agguguugca 420

ccagggacuu cugcuucaag uuuuggggua aagacaccug gaucagacuc caagggcugc 480

ccugagucug ggacuucugc cuccauggcu ggucaugaga gcaaaccgua gucccccugga 540

gacagcgacu ccagagaacc ucuugggaga cagaagaggc aucugugcac agcucgaucu 600

ucuacuugcc uguggggagg ggagugacag guccacacac cacacugggu cacccugucc 660

uggaugccuc ugaagagagg gacagaccgu cagaaacugg agaguuucua uuaaagguca 720

uuuaaacca 729

<210> 60

<211> 847

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-016

<400> 60

uccuccggga ccccagcccu caggauuccu gaugcuccaa ggcgacugau gggcgcugga 60

ugaaguggca cagucagcuu cccugggggc uggugucaug uugggcuccu ggggcggggg 120

cacggccugg cauuucacgc auugcugcca ccccaggucc accugucucc acuuucacag 180

ccuccaaguc uguggcucuu cccuucuguc cuccgagggg cuugccuucu cucgugucca 240

gugaggugcu cagugaucgg cuuaacuuag agaagcccgc ccccuccccu ucuccgucug 300

ucccaagagg gucugcucug agccugcguu ccuagguggc ucggccucag cugccugggu 360

uguggccgcc cuagcauccu guaugcccac agcuacugga aucccccgcug cugcuccggg 420

ccaagcuucu gguugauuaa ugagggcaug gggugguccc ucaagaccuu ccccuaccuu 480

uuguggaacc agugaugccu caaagacagu gucccccucca cagcugggug ccaggggcag 540

gggauccuca guauagccgg ugaacccuga uaccaggagc cugggccucc cugaaccccu 600

ggcuuccagc caucucaucg ccagccuccu ccuggaccuc uuggccccca gccccuuccc 660

cacacagccc cagaaggguc ccagagcuga ccccacucca ggaccuaggc ccagccccuc 720

agccucaucu ggagccccug aagaccaguc ccacccaccu uucuggccuc aucugacacu 780

gcuccgcauc cugcugugug uccuguucca uguuccgguu ccauccaaau acacuuucug 840

gaacaaa 847

<210> 61

<211> 110

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-017

<400> 61

gcuggagccu cgguggccau gcuucuugcc ccuugggccu ccccccagcc ccuccucccc 60

uuccugcacc cguacccccg uggucuuuga auaaagucug agugggcggc 110

<210> 62

<211

> 116

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-018

<400> 62

uaauaggcug gagccucggu ggccaugcuu cuugccccuu gggccucccc ccagccccuc 60

cuccccuucc ugcacccgua cccccguggu cuuugaauaa agucugagug ggcggc 116

<210> 63

<211> 138

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-018 + miR-122-5p binding site

<400> 63

uaauaggcug gagccucggu ggccaugcuu cuugccccuu gggccucccc ccagccccuc 60

cuccccuucc ugcacccgua ccccccaaac accauuguca cacuccagug gucuuugaau 120

aaagucugag ugggcggc 138

<210> 64

<211> 138

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-018 + miR-122-3p binding site

<400> 64

uaauaggcug gagccucggu ggccaugcuu cuugccccuu gggccucccc ccagccccuc 60

cuccccuucc ugcacccgua cccccuauuu agugugauaa uggcguugug gucuuugaau 120

aaagucugag ugggcggc 138

<210> 65

<211> 198

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><

221> misc_feature

<222> (1)..(198)

<223> TNFSF4

<400> 65

Met Glu Gly Glu Gly Val Gln Pro Leu Asp Glu Asn Leu Glu Asn Gly

1 5 10 15

Ser Arg Pro Arg Phe Lys Trp Lys Lys Thr Leu Arg Leu Val Val Ser

20 25 30

Gly Ile Lys Gly Ala Gly Met Leu Leu Cys Phe Ile Tyr Val Cys Leu

35 40 45

Gln Leu Ser Ser Ser Pro Ala Lys Asp Pro Pro Ile Gln Arg Leu Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Asn Glu Tyr Gln Thr Met Glu Val Gln Asn Asn Ser Val Val Ile

85 90 95

Lys Cys Asp Gly Leu Tyr Ile Ile Tyr Leu Lys Gly Ser Phe Phe Gln

100 105 110

Glu Val Lys Ile Asp Leu His Phe Arg Glu Asp His Asn Pro Ile Ser

115 120 125

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

130 135 140

Ser Leu Ala Phe Lys Asp Lys Val Tyr Leu Thr Val Asn Ala Pro Asp

145 150 155 160

Thr Leu Cys Glu His Leu Gln Ile Asn Asp Gly Glu Leu Ile Val Val

165 170 175

Gln Leu Thr Pro Gly Tyr Cys Ala Pro Glu Gly Ser Tyr His Ser Thr

180 185 190

Val Asn Gln Val Pro Leu

195

<210> 66

<211> 549

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(549)

<223> TNFSF4, ORF

<400> 66

auggaaaggg uccaaccccu ggaagagaau gugggaaaug cagccaggcc aagauucgag 60

aggaacaagc uauugcuggu ggccucugua auucagggac uggggcugcu ccugugcuuc 120

accuacaucu gccugcacuu cucugcucuu cagguaucac aucgguaucc ucgaauucaa 180

aguaucaaag uacaauuuac cgaauauaag aaggagaaag guuucauccu cacuucccaa 240

aaggaggaug aaaucaugaa ggugcagaac aacucaguca ucaucaacug ugauggguuu 300

uaucucaucu cccugaaggg cuacuucucc caggaaguca acauuagccu ucauuaccag 360

aaggaugagg agccccucuu ccaacugaag aaggucaggu cugucaacuc cuugauggug 420

gccucucuga cuuacaaaga caaagucuac uugaauguga ccacugacaa uaccucccug 480

gaugacuucc augugaaugg cggagaacug auucuuaucc aucaaaaucc uggugaauuc 540

uguguccuu 549

<210> 67

<211> 3484

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3484)

<223> TNFSF4, transcript variant 1, mRNA

<400> 67

ggcccuggga ccuuugccua uuuucugauu gauaggcuuu guuuugucuu uaccuccuuc 60

uuucugggga aaacuucagu uuuaucgcac guucccuuu uccauaucuu caucuucccu 120

cuacccagau ugugaagaug gaaagggucc aaccccugga agagaaugug ggaaaugcag 180

ccaggccaag auucgagagg aacaagcuau ugcugguggc cucuguaauu cagggacugg 240

ggcugcuccu gugcuucacc uacaucugcc ugcacuucuc ugcucuucag guaucacauc 300

gguauccucg aauucaaagu aucaaaguac aauuuaccga auauaagaag gagaaagguu 360

ucauccucac uucccaaaag gaggaugaaa ucaugaaggu gcagaacaac ucagucauca 420

ucaacuguga uggguuuuau cucaucuccc ugaagggcua cuucucccag gaagucaaca 480

uuagccuuca uuaccagaag gaugaggagc cccucuucca acugaagaag gucaggucug 540

ucaacuccuu gaugguggcc ucucugacuu acaaagacaa agucuacuug aaugugacca 600

cugacaauac cucccuggau gacuuccaug ugaauggcgg agaacugauu cuuauccauc 660

aaaauccugg ugaauucugu guccuuugag gggcugaugg caauaucuaa aaccaggcac 720

cagcaugaac accaagcugg ggguggacag ggcauggauu cuucauugca agugaaggag 780

ccucccagcu cagccacgug ggaugugaca agaagcagau ccuggcccuc ccgcccccac 840

cccucaggga uauuuaaaac uuauuuuaua uaccaguuaa ucuuauuuau ccuuauauuu 900

ucuaaauugc cuagccguca caccccaaga uugccuugag ccuacuaggc accuuuguga 960

gaaagaaaaa auagaugccu cuucuucaag augcauuguu ucuauugguc aggcaauugu 1020

cauaauaaac uuaugucauu gaaaacggua ccugacuacc auuugcugga aauuugacau 1080

gugugguggca uuaucaaaau gaagaggagc aaggagugaa ggaguggggu uaugaaucug 1140

ccaaaggugg uaugaaccaa ccccuggaag ccaaagcggc cucuccaagg uuaaauugau 1200

ugcaguuugc auauugccua aauuuaaacu uucucauuug gugggggguc aaaagaagaa 1260

ucagcuugug aaaaaucagg acuugaagag agccgucuaa gaaauaccac gugcuuuuuu 1320

ucuuuaccau uuugcuuucc cagccuccaa acauaguuaa uagaaauuuc ccuucaaaga 1380

acugucuggg gaugugaugc uuugaaaaau cuaaucagug acuuaagaga gauuuucuug 1440

uauacaggga gagugagaua acuuauugug aaggguuagc uuuacuguac aggauagcag 1500

ggaacuggac aucucagggu aaaagucagu acggauuuua auagccuggg gaggaaaaca 1560

cauucuuugc cacagacagg caaagcaaca caugcucauc cuccugccua ugcugagaua 1620

cgcacucagc uccaugucuu guacacacag aaacauugcu gguuucaaga aaugagguga 1680

uccuauuauc aaauucaauc ugaugucaaa uagcacuaag aaguuauugu gccuuaugaa 1740

aaauaaugau cucugucuag aaauaccaua gaccauauau agucucacau ugauaauuga 1800

aacuagaagg gucuauaauc agccuaugcc agggcuucaa uggaauagua uccccuuaug 1860

uuuaguugaa auguccccuu aacuugauau aauguguuau gcuuauggcg cuguggacaa 1920

ucugauuuuu caugucaacu uuccagauga uuuguaacuu cucugugcca aaccuuuuau 1980

aaacauaaau uuuugagaua uguauuuuaa aauuguagca cauguuuccc ugacauuuuc 2040

aauagaggau acaacaucac agaaucuuuc uggaugauuc uguguuauca aggaauugua 2100

cugugcuaca auuaucucua gaaucuccag aaagguggag ggcuguucgc ccuuacacua 2160

aauggucuca guuggauuuu uuuuuccugu uuucuauuuc cucuuaagua caccuucaac 2220

uauauuccca ucccucuauu uuaaucuguu augaaggaag guaaauaaaa augcuaaaua 2280

gaagaaauug uagguaaggu aagaggaauc aaguucugag uggcugccaa ggcacucaca 2340

gaaucauaau cauggcuaaa uauuuaugga gggccuacug uggaccaggc acugggcuaa 2400

auacuuacau uuacaagaau cauucugaga cagauauuca augauaucug gcuucacuac 2460

ucagaagauu gugugugugu uugugugugu gugugugugu guauuucacu uuuuguuauu 2520

gaccauguuc ugcaaaauug caguuacuca gugagugaua uccgaaaaag uaaacguuua 2580

ugacuauagg uaauauuuaa gaaaaugcau gguucauuuu uaaguuugga auuuuuaucu 2640

auauuucuca cagaugugca gugcacaugc aggccuaagu auauguugug uguguuguuu 2700

gucuuugaug ucaugguccc cucucuuagg ugcucacucg cuuugggugc accuggccug 2760

cucuucccau guuggccucu gcaaccacac agggauauuu cugcuaugca ccagccucac 2820

uccaccuucc uuccaucaaa aauaugugug ugugucucag ucccuguaag ucauguccuu 2880

cacagggaga auuaacccuu cgauauacau ggcagaguuu ugugggaaaa gaauugaaug 2940

aaaagucagg agaucagaau uuuaaauuug acuuagccac uaacuagcca uguaaccuug 3000

ggaaagucau uucccauuuc ugggucuugc uuuucuuucu guuaaaugag aggaauguua 3060

aauaucuaac aguuuagaau cuuaugcuua caguguuauc ugugaaugca cauauuaaau 3120

gucuauguuc uuguugcuau gagucaagga guguaaccuu cuccuuuacu auguugaaug 3180

uauuuuuuuc uggacaagcu uacaucuucc ucagccaucu uugugagucc uucaagagca 3240

guuaucaauu guuaguuaga uauuuucuau uuagagaaug cuuaagggau uccaaucccg 3300

auccaaauca uaauuuguuc uuaaguauac ugggcagguc cccuauuuua agucauaauu 3360

uuguauuuag ugcuuuccug gcucucagag aguauuaaua uugauauuaa uaauauaguu 3420

aauaguaaua uugcuauuua cauggaaaca aauaaaagau cucagaauuc acuaaaaaaa 3480

aaaa 3484

<210> 68

<211> 1609

<212> RNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1609)

<223> Mus musculus Tnfsf4, mRNA

<400> 68

auugcuuuuu gucuccuguu cugggaccuu uaucuucuga cccgcaggcu ugacuuugcc 60

cuuauuggcu ccuuuguggu gaagagcagu cuucccccag guuccccgcc acagcuguau 120

cuccucugca ccccgacugc agagauggaa ggggaagggg uucaaccccu ggaugagaau 180

cuggaaaacg gaucaaggcc aagauucaag uggaagaaga cgcuaaggcu gguggucucu 240

gggaucaagg gagcagggau gcuucugugc uucaucuaug ucugccugca acucucuucc 300

ucuccggcaa aggacccucc aauccaaaga cucagaggag caguuaccag augugaggau 360

gggcaacuau ucaucagcuc auacaagaau gaguaucaaa cuauggaggu gcagaacaau 420

ucgguuguca ucaagugcga ugggcuuuau aucaucuacc ugaagggcuc cuuuuuccag 480

gaggucaaga uugaccuuca uuuccgggag gaucauaauc ccaucucuau uccaaugcug 540

aacgaugguc gaaggauugu cuucacugug guggccucuu uggcuuucaa agauaaaguu 600

uaccugacug uaaaugcucc ugauacucuc ugcgaacacc uccagauaaa ugauggggag 660

cugauuguug uccagcuaac gccuggauac ugugcuccug aaggaucuua ccacagcacu 720

gugaaccaag uaccacugug aauuccacuc ugagggugga cgggacacag guucuuucuc 780

gagagagaug agugcauccu gcucaugaga ugugacugaa ugcagagccu acccuacuuc 840

cucacucagg gauauuuaaa ucaugucuua cauaacaguu gaccucucau ucccaggauu 900

gccuugagcc ugcuaagagc uguucuggga augaaaaaaa aaauaaaugu cucuucaaga 960

cacauugcuu cugucgguca gaagcucauc guaauaaaca ucugccacug aaaauggcgc 1020

uugauugcua ucuucuagaa uuuugauguu gucaaaagaa agcaaaacau ggaaagggug 1080

guguccaccg gccaguagga gcuggagugc ucucuucaag guuaagguga uagaaguuua 1140

cauguugccu aaaacugucu cucaucucau ggggggcuug gaaagaagau uaccccgugg 1200

aaagcaggac uugaagauga cuguuuaagc aacaaggugc acucuuuucc uggccccuga 1260

auacacauaa aagacaacuu ccuucaaaga acuaccuagg gacuaugaua cccaccaaag 1320

aaccacguca gcgaugcaaa gaaaaccagg agagcuuugu uuauuuugca gaguauacga 1380

gagauuuuac ccugagggcu auuuuuauua uacaggauga gagugaacug gaugucucag 1440

gauaaaggcc aagaaggauu uuucacaguc ugagcaagac uguuuuugua gguucucucu 1500

ccaaaacuuu uagguaaauu uuugauaauu uuaaaauuuu uaguuauauu uuuggaccau 1560

uuucaauaga agauugaaac auuuccagau gguuucauau ccccacaag 1609

<210> 69

<211> 737

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(737)

<223> mRNA sequence: Human OX40L with 5'-UTR, 3'-UTR, and miR-122

binding site

<400> 69

gggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug gaaagggucc 60

aaccccugga agagaaugug ggaaaugcag ccaggccaag auucgagagg aacaagcuau 120

ugcugguggc cucuguaauu cagggacugg ggcugcuccu gugcuucacc uacaucugcc 180

ugcacuucuc ugcucuucag guaucacauc gguauccucg aauucaaagu aucaaaguac 240

aauuuaccga auauaagaag gagaaagguu ucauccucac uucccaaaag gaggaugaaa 300

ucaugaaggu gcagaacaac ucagucauca ucaacuguga uggguuuuau cucaucuccc 360

ugaagggcua cuucucccag gaagucaaca uuagccuuca uuaccagaag gaugaggagc 420

cccucuucca acugaagaag gucaggucug ucaacuccuu gaugguggcc ucucugacuu 480

acaaagacaa agucuacuug aaugugacca cugacaauac cucccuggau gacuuccaug 540

ugaauggcgg agaacugauu cuuauccauc aaaauccugg ugaauucugu guccuuugau 600

aauaggcugg agccucggug gccaugcuuc uugccccuug ggccucccc cagccccucc 660

uccccuuccu gcacccguac cccccaaaca ccauugucac acuccagugg ucuuugaaua 720

aagucugagu gggcggc 737

<210> 70

<211> 782

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mRNA sequence: murine OX40L with 5'-UTR, 3'-UTR, and miR-122 binding site

<400> 70

gggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug gaaggggaag 60

ggguucaacc ccuggaugag aaucuggaaa acggaucaag gccaagauuc aaguggaaga 120

agacgcuaag gcuggugguc ucugggauca agggagcagg gaugcuucug ugcuucaucu 180

augucugccu gcaacucucu uccucuccgg caaaggaccc uccaauccaa agacucagag 240

gagcaguuac cagaugugag gaugggcaac uauucaucag cucauacaag aaugaguauc 300

aaacuaugga ggugcagaac aauucgguug ucaucaagug cgaugggcuu uauaucaucu 360

accugaaggg cuccuuuuuc caggagguca agauugaccu ucauuuccgg gaggaucaua 420

aucccaucuc uauuccaaug cugaacgaug gucgaaggau ugucuucacu gugguggccu 480

cuuuggcuuu caaagauaaa guuuaccuga cuguaaaugc uccugauacu cucugcgaac 540

accuccagau aaaugauggg gagcugauug uuguccagcu aacgccugga uacugugcuc 600

cugaaggauc uuaccacagc acugugaacc aaguaccacu gugauaauag gcuggagccu 660

cgguggccau gcuucuugcc ccuugggccu ccccccagcc ccuccucccc uuccugcacc 720

cguacccccc aaacaccauu gucacacucc aguggucuuu gaauaaaguc ugagugggcg 780

gc 782

<210> 71

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 71

atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg tatttctggc atctcccctc 60

gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat 120

gcccctggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg 180

accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaga ccctgaccat ccaagtcaaa 240

gagtttggag atgctggcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg 300

ctcctgctgc ttcacaagaa ggaagatgga atttggtcca ctgatatttt aaaggaccag 360

aaagaaccca agaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc 420

acctgctggt ggctgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtcaa gagcagcaga 480

ggctcttctg acccccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc 540

agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgccca 600

gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat 660

gagaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgaccc acccaagaac 720

ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtaccctgac 780

acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggcaag 840

agcaagagag agaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc 900

cgcaagaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgct actatagctc atcttggagc 960

gaatgggcat ctgtgccctg cagtggcgga gggggcggag ggagcagagc tgtgcctggg 1020

ggcagcagcc ctgcctggac tcagtgccag cagctttcac agaagctctg cacactggcc 1080

tggagtgcac atccactagt gggacacatg gatctaagag aagagggaga tgaagagact 1140

acaaatgatg ttccccatat ccagtgtgga gatggctgtg acccccaagg actcagggac 1200

aacagtcagt tctgcttgca aaggatccac cagggtctga tcttttatga gaagctgcta 1260

ggatcggata ttttcacagg ggagccttct ctgctccctg atagccctgt gggccagctt 1320

catgcctccc tactgggcct cagccaactc ctgcagcctg agggtcacca ctgggagact 1380

cagcagattc caagcctcag tcccagccag ccatggcagc gtctccttct ccgcttcaag 1440

atccttcgca gcctccaggc ctttgtggct gtagccgccc gggtctttgc ccatggagca 1500

gcaaccctga gtccc 1515

<210> 72

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 72

atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg tatttctggc atctcccctc 60

gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat 120

gcccctggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg 180

accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaga ccctgaccat ccaagtcaaa 240

gagtttggag atgctggcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg 300

ctcctgctgc ttcacaagaa ggaagatgga atttggtcca ctgatatttt aaaggaccag 360

aaagaaccca agaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc 420

acctgctggt ggctgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtcaa gagcagcaga 480

ggctcttctg acccgcaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc 540

agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgccca 600

gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat 660

gagaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgaccc acccaagaac 720

ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtaccctgac 780

acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggcaag 840

agcaagagag agaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc 900

cgcaagaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgct actatagctc atcttggagc 960

gaatgggcat ctgtgccctg cagtggcgga ggtggcggag ggagcagagc tgtgcctggc 1020

ggcagcagcc ctgcctggac tcagtgccag cagctttcac agaagctctg cacactggcc 1080

tggagtgcac atccactagt gggacacatg gatctaagag aagagggaga tgaagagact 1140

acaaatgatg ttccccatat ccagtgtgga gatggctgtg acccgcaagg actcagggac 1200

aacagtcagt tctgcttgca aaggatccac cagggtctga tcttttatga gaagctgcta 1260

ggatcggata ttttcacagg ggagccttct ctgctccctg atagccctgt gggccagctt 1320

catgcctccc tactgggcct cagccaactc ctgcagcctg agggtcacca ctgggagact 1380

cagcagattc caagcctcag tcccagccag ccatggcagc gtctccttct ccgcttcaag 1440

atccttcgca gcctccaggc ctttgtggct gtagccgccc gggtctttgc ccatggagca 1500

gcaaccctga gtccc 1515

<210> 73

<211> 1575

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized murine IL-23 sequence

<400> 73

atgtgtcctc agaagctaac catctcctgg tttgccatcg ttttgctggt gtctccactc 60

atggccatgt gggagctgga gaaagacgtt tatgttgtag aggtggactg gactcccgat 120

gcccctggag aaacagtgaa cctcacctgt gacacgcctg aagaagatga catcacctgg 180

acctcagacc agagacatgg agtcataggc tctggaaaga ccctgaccat cactgtcaaa 240

gagttcctag atgctggcca gtacacctgc cacaaaggag gcgagactct gagccactca 300

catctgctgc tccacaagaa ggaaaatgga atttggtcca ctgaaatttt aaaaaatttc 360

aaaaacaaga ctttcctgaa gtgtgaagca ccaaattact ccggacggtt cacgtgctca 420

tggctggtgc aaagaaacat ggacttgaag ttcaacatca agagcagtag cagttcccct 480

gactctcggg cagtgacatg tggaatggcg tctctgtctg cagagaaggt cacactggac 540

caaagggact atgagaagta ttcagtgtcc tgccaggagg atgtcacctg cccaactgcc 600

gaggagaccc tgcccattga actggcgttg gaagcacggc agcagaataa atatgagaac 660

tacagcacca gcttcttcat cagggacatc atcaaaccag acccgcccaa gaacttgcag 720

atgaagcctt tgaagaactc acaggtggag gtcagctggg agtaccctga ctcctggagc 780

actccccatt cctacttctc cctcaagttc tttgttcgaa tccagcgcaa gaaagaaaag 840

atgaaggaga cagaggaggg gtgtaaccag aaaggtgcgt tcctcgtaga gaagacatct 900

accgaagtcc aatgcaaagg cgggaatgtc tgcgtgcaag ctcaggatcg ctattacaat 960

tcctcatgca gcaagtgggc atgtgttccc tgcagggtcc gatccggagg cggagggagc 1020

ggaggcggag ggagcggagg cggagggagc gtgcctagga gtagcagtcc tgactgggct 1080

cagtgccagc agctctctcg gaatctctgc atgctagcct ggaacgcaca tgcaccagcg 1140

ggacatatga atctactaag agaagaagag gatgaagaga ctaaaaataa tgtgccccgt 1200

atccagtgtg aagatggttg tgacccacaa ggactcaagg acaacagcca gttctgcttg 1260

caaaggatcc gccaaggtct ggctttttat aagcacctgc ttgactctga catcttcaaa 1320

ggggagcctg ctctactccc tgatagcccc atggagcaac ttcacacctc cctactagga 1380

ctcagccaac tcctccagcc agaggatcac ccccgggaga cccaacagat gcccagcctg 1440

agttctagtc agcagtggca gcgccccctt ctccgttcca agatccttcg aagcctccag 1500

gccttttgg ccatagctgc ccgggtcttt gcccacggag cagcaactct gactgagccc 1560

ttagtgccaa cagct 1575

<210> 74

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 74

atgtgccacc agcagctcgt gatcagctgg ttcagcctag tgttcctcgc cagcccactc 60

gtggccatct gggagctcaa gaaggacgtc tacgtagtag agctcgactg gtacccggac 120

gccccgggag agatggtcgt gctcacctgc gacaccccgg aagaggacgg catcacctgg 180

accctcgacc agagctccga ggtgctcggc agcggtaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240

gagttcggcg acgccggcca atacacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gagccactcc 300

ctgctgctcc tgcataagaa ggaggatgga atctggtcca ccgacatcct caaggaccag 360

aaggagccta agaacaagac cttcctccgg tgcgaggcca agaactactc gggccgattc 420

acctgttggt ggctgactac cattagcacc gacctcacct tcagcgtcaa gagcagcagg 480

ggcagcagcg accctcaggg cgtgacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgaaagggtg 540

aggggcgaca acaaggagta cgaatatagc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccg 600

gccgccgagg agagcctgcc tatcgaggtc atggtcgacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660

gagaactaca ccagcagctt cttcatccgg gacatcatca agccggaccc accgaagaac 720

ctgcaactca agccactgaa gaacagccgg caggtggagg tgtcctggga gtaccctgac 780

acctggagca caccgcactc ctatttctcc ctgaccttct gtgtgcaagt gcagggcaag 840

agcaagaggg agaagaagga ccgggtgttc accgataaga cctccgccac cgtgatctgc 900

aggaagaacg cctccatcag cgtgagggcc caagacagat attacagcag ctcatggtcc 960

gagtgggcct ccgtcccatg ctccggcggc ggaggaggag gaagcagggc cgtcccaggc 1020

ggctctagcc ctgcctggac ccaatgccag cagctgagcc agaagctgtg cactctggcc 1080

tggtccgccc acccgctggt gggccacatg gatctgcgcg aggagggcga cgaggaaacc 1140

accaacgacg tcccgcatat ccagtgcggc gacggctgcg atccacaggg cctgagggac 1200

aactcccagt tctgcctgca gagaatccac cagggactga tcttctacga gaagctgctg 1260

ggcagcgaca tattcaccgg cgaaccgagc ctgctccctg acagcccggt gggccagctg 1320

catgccagcc tgctgggcct gtcacagctg ctgcagccgg agggccatca ctgggagact 1380

caacagatcc ctagcctcag ccctagccag ccgtggcagc ggctgctgct caggttcaag 1440

atcctgagga gcctgcaggc cttcgtggcg gtggccgccc gagtgttcgc ccacggcgcc 1500

gcgaccctgt ccccg 1515

<210> 75

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 75

atgtgccacc aacaactcgt gatctcctgg ttcagcctcg ttttcctcgc aagcccactc 60

gtggctatct gggaactcaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctcgactg gtacccggac 120

gccccgggcg agatggtggt gctcacctgc gataccccgg aggaggacgg catcacctgg 180

accctcgacc agtccagcga agtgctggga tccggcaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240

gagttcggcg atgccggcca atacacctgc cacaagggcg gcgaggtcct ctcccacagc 300

ctgctgctgc tccacaagaa ggaggacggc atatggagca ccgacatcct gaaggaccag 360

aaggaaccta agaacaagac cttcctgcga tgcgaggcca agaactacag cggcagattc 420

acctgctggt ggttaactac cataagcaca gacctgacct tcagcgtaaa gagcagcaga 480

ggcagcagcg acccgcaggg cgtgacctgc ggcgccgcca ccctgtccgc cgagcgggtg 540

cggggcgaca acaaggagta tgagtactca gtggaatgcc aggaggacag cgcctgcccg 600

gccgccgagg aaagcctgcc tatcgaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660
gagaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca agccggaccc gccgaagaac 720
ctgcaactga agccgctgaa gaacagccgg caagtggagg tgtcctggga gtacccggac 780
acctggagca ccccgcatag ctatttcagc ctcaccttct gcgtgcaagt ccagggcaag 840
tccaagcggg agaagaagga cagggtgttc accgacaaga cttccgccac tgtgatctgc 900
cgcaagaacg cgagcatctc cgtgagggcg caggataggt attatagcag cagctggtcg 960
gagtgggcct ccgtgccttg ctccggcgga ggcggcggag gctcgagagc cgtcccaggc 1020

ggcagctccc cagcctggac ccagtgccag cagctgagcc agaagctctg caccctcgcc 1080
tggagtgccc acccactggt gggccacatg gacctccgcg aggaaggcga cgaggaaacc 1140
accaatgacg tgccgcatat ccagtgtggc gacggctgcg accctcaggg tctgagggat 1200
aacagccagt tctgcctcca gcggatccat cagggcctga tcttctacga gaagctgctg 1260
ggcagcgata tcttcaccgg cgagccgtcc ctgctgccgg acagcccggt gggccagctc 1320
cacgccagcc tgctgggcct cagccagctg ctccagcctg aaggccacca ttgggagact 1380
cagcagatcc cgagcctgag cccgagccag ccgtggcaga gactgctgct ccgtttcaag 1440

atcctcaggt cgctgcaggc cttcgtggcc gtggccgcta gggtgttcgc ccacggcgcc 1500
gccaccctgt ccccct 1515

<210> 76
<211> 1515
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence
<400> 76

atgtgtcatc agcagctcgt gatcagctgg ttcagcctcg tgttcctcgc aagcccgctc 60
gtcgccatct gggagctcaa gaaggacgtg tacgttgtgg agctcgactg gtacccggac 120
gccccgggcg agatggtggt gctcacctgc gacaccccgg aggaggacgg catcacctgg 180

acgctggacc agagcagcga ggtgctgggc agcggcaaga cgctgaccat ccaggtgaag 240
gaattcggcg atgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggttct gagccactca 300
ctgctgctcc tccacaagaa ggaggacggc atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360
aaggagccta agaacaagac cttcctgcgg tgcgaggcca agaattacag cggacggttc 420
acatgctggt ggctgaccac catcagcacc gacctgacct tcagcgtcaa gtccagccgg 480

ggctcaagcg acccgcaggg cgtgacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagagggtc 540

agaggcgaca acaaggagta cgaatacagc gtggagtgtc aggaggactc ggcctgcccg 600

gccgctgagg aatccctgcc gatcgaagta atggtggacg ctgtgcacaa gctgaagtac 660

gagaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca agccagaccc tcctaagaac 720

ctccagctga agcctctgaa gaacagccgg caggtggagg tgagctggga gtatccggac 780

acctggtcca ccccgcactc ctacttcagc cttacattct gcgtgcaggt gcagggcaag 840

agcaagaggg agaagaagga tagggtcttc accgacaaga ccagcgccac cgtcatctgc 900

agaaagaacg cctctatctc cgtcagggcc caggatcgct actacagcag cagctggagc 960

gagtgggctt ccgtcccttg ctcaggtggc ggtggcggcg gcagcagggc cgtcccgggt 1020

ggcagctcgc cggcctggac ccagtgccag caactctcgc agaagctgtg taccctggcc 1080

tggtcggccc atccgctggt gggccacatg gacctgaggg aggagggcga tgaggagacg 1140

accaatgatg tgcctcacat ccagtgtggc gacggctgcg accctcaagg cctgagggac 1200

aatagccagt tctgcctgca gaggatccat cagggcctga tcttctacga gaagctgctg 1260

ggcagcgaca ttttcaccgg cgagccgagc ctcctgccgg acagccctgt gggtcaactg 1320

cacgccagcc tcctgggcct gtcccaactg ctgcagccgg agggccacca ctgggaaacc 1380

cagcagatcc caagcctgtc cccgagccaa ccgtggcagc gcctgctgct gcggttcaag 1440

atcctgagaa gcctccaggc tttcgtggca gtcgccgcca gggtgttcgc ccacggcgcc 1500

gccaccctgt ccccct 1515

<210> 77

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 77

atgtgccacc agcagctcgt gattagctgg ttcagcctcg tgttcctcgc cagcccgctc 60

gtggccatct gggagcttaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctcgactg gtacccagac 120

gcgccgggcg agatggtggt ccttacctgc gacaccccgg aagaggacgg tattacctgg 180

accctggatc agtctagcga ggtgctggga tcaggcaaga ccctcaccat ccaggtcaag 240

gagttcggcg acgccggcca gtatacgtgc cacaagggag gcgaggtgct gagccattcg 300

ctgctgctcc tgcacaagaa ggaggatggc atctggagca ccgacattct caaggaccag 360

aaggagccga agaacaagac cttcctcagg tgcgaagcaa agaattactc cggacgcttc 420

acctgctggt ggctgacaac catcagcacc gacctgacgt tcagcgtcaa gtccagcagg 480

ggcagcagcg acccgcaggg cgtgacctgc ggcgctgcca ccctcagcgc cgagcgagtt 540

aggggcgaca acaaggagta cgagtactcc gtggagtgcc aggaggactc cgcttgcccg 600

gccgccgagg agtccctccc tatcgaggtg atggtcgacg ccgtgcacaa gctgaagtat 660

gagaactaca ccagctcatt cttcatcaga gacatcatca agccagaccc gccgaagaac 720

ctccagctga agcctctgaa gaacagcagg caggtggagg tgtcctggga gtacccggac 780

acctggtcca ccccgcactc ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt ccaaggcaag 840

agcaagcggg agaagaagga ccgcgtgttc accgacaaga cctccgccac ggtcatatgc 900

aggaagaacg ccagcatcag cgtcagagcc caggatagat actactcgag ctcctggtcc 960

gagtgggcga gcgtgccgtg cagcggcgga ggcggtggcg gctcccgagc cgttccaggc 1020

ggctctagcc cggcatggac gcagtgccag cagctctccc agaagctgtg taccctggcc 1080

tggagcgccc acccactggt gggtcacatg gacctgaggg aggagggcga cgaggaaacc 1140

accaatgatg tgccgcacat ccagtgcggc gacggctgcg atcctcaggg cctgcgggac 1200

aactcccagt tctgcttaca aaggatccac cagggcctga tcttctacga gaagctcctg 1260

ggctccgaca tcttcaccgg cgagccaagc ctcctgccgg acagtccggt gggccagctg 1320

cacgcctccc tgctgggcct gagccaactg ctgcagccgg agggccacca ctgggagaca 1380

cagcagatac ctagcctgtc cccaagccag ccttggcagc gcctgctgct gcgcttcaag 1440

atcctgagaa gcttgcaggc cttcgtggcc gtggccgccc gggtgttcgc ccacggcgcc 1500

gcaaccctga gccca 1515

<210> 78

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 78

atgtgtcacc agcagctcgt aatctcctgg ttcagcctcg tgttcctcgc ctccccgctc 60

gtggctatct gggagctcaa gaaggacgtg tacgtggtcg agctcgactg gtacccagac 120

gcgccgggcg agatggtggt gctcacctgc gacacccctg aggaggacgg catcacctgg 180

accttagacc agagctccga ggtgctcggc agcggcaaga cactcactat ccaagtgaag 240

gagttcggcg atgccggcca gtacacgtgc cacaagggcg gcgaggtgct gagccatagc 300

ctgctgctgc tgcacaagaa ggaagacggc atttggagca ccgacatcct gaaggaccag 360

aaggagccga agaacaagac cttcctgcgc tgcgaggcca agaactactc cggccgattc 420

acctgttggt ggctgacaac catcagcact gacctgacct tctccgtcaa gtcatcccgc 480

ggcagcagcg atccgcaggg cgtcacctgc ggagccgcca ccctgtccgc cgagagggtg 540

cgcggcgaca acaaggagta cgagtactcc gtggagtgcc aggaggatag cgcctgccca 600

gccgccgagg agtccctgcc aatcgaggtg atggtggacg ccgtgcataa gctcaagtat 660

gagaactaca ccagcagctt cttcataagg gacatcatca agccggaccc tccgaagaac 720

ctgcaactga agccgctcaa gaacagcagg caagtggagg tgtcctggga atacccggat 780

acctggagca ccccgcactc ctacttctcc ctgaccttct gcgttcaggt gcaaggaaag 840

agcaagcggg agaagaagga ccgggtgttc accgacaaga ccagcgccac cgtgatctgc 900

cgcaagaatg ccagcatcag cgtaagagcc caggacaggt actacagctc gtcctggtcc 960

gagtgggcct cggtgccgtg tagcggcggc ggaggcggtg gcagcagggc cgtcccaggc 1020

ggctcctcac cagcctggac acagtgccag caactgagcc agaagctgtg taccctggcc 1080

tggagcgccc acccgctggt gggccatatg gacctgcggg aggagggcga cgaggagacg 1140

accaacgatg tgccacacat ccagtgcggt gatggatgcg atccacaggg cctgagggac 1200

aacagccagt tctgcctgca gagaatccac cagggcctga tcttctacga gaagctgctg 1260

ggaagcgata ttttcactgg agaaccgagc cttttgccgg atagccctgt gggtcagctc 1320

cacgccagcc tgctgggtct gtcccagctg ctccagccgg agggccacca ctgggaaacc 1380

cagcagatcc cgagcctgtc cccaagccag ccatggcaac ggctgctgct taggttcaag 1440

atcctgagaa gcttacaggc cttcgtggcc gtggccgcca gggtgttcgc ccacggcgcc 1500

gcgaccctga gcccg 1515

<210> 79

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 79

atgtgccacc agcagttggt gatcagctgg ttcagcctcg tgttcctcgc cagcccactc 60

gtcgccatct gggagttgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctcgactg gtacccggac 120

gccccgggcg agatggtggt gctcacctgc gacaccccgg aggaggacgg catcacgtgg 180

accctggacc agagcagcga ggtcctgggc agcggcaaga ccctcaccat ccaggtgaag 240

gagttcggcg acgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gagaagtgct gagccattcc 300

ctgctgctgc tgcataagaa ggaggatggc atttggagca ctgacatcct caaggaccag 360

aaggagccga agaacaagac attcctgcga tgcgaggcca agaattacag cggtaggttc 420

acctgctggt ggcttacgac catcagcaca gacctgacgt tctccgtgaa gtccagcagg 480

ggcagcagcg atccgcaggg cgtgacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagcgggtg 540

agaggagaca acaaggagta tgaatacagc gtggaatgtc aggaggactc ggcctgcccg 600

gctgccgagg agagcctgcc aatcgaggtg atggtggatg ccgtgcacaa gctgaagtac 660

gagaactaca ccagcagctt cttcatccgt gacatcatca agccggaccc gccgaagaac 720

ctgcagctga agccgctcaa gaactcccga caggtggaag tgtcctggga gtatccagac 780

acctggtcaa ccccgcactc ctacttctcc ctcacattct gcgtgcaggt gcagggcaag 840

agcaagcgcg agaagaagga tagggtgttc accgacaaga cgagcgcgac cgtgatctgc 900

aggaagaacg ccagcatcag cgtgcgggcc caggacaggt actacagctc ctcctggagc 960

gaatgggcct ccgtcccgtg ctcaggcggt ggcggcggcg gctcgcgggc cgtgccggga 1020

ggcagcagtc ctgcatggac ccagtgccaa cagctgagcc agaagctctg cacattggcc 1080

tggagcgccc acccgctggt gggccacatg gacctcagag aggagggcga cgaagaaacc 1140

accaacgacg tgccgcacat ccagtgcggc gacggctgcg accctcaggg tctgcgggac 1200

aatagccaat tctgcctcca gcgcatccat cagggcctga tcttctacga gaagcttctg 1260

ggaagcgaca tcttcaccgg cgagccgagc ctgctgccgg acagcccggt gggccagctg 1320

cacgcctccc tcctgggcct gagccagctg ctgcaaccag agggccatca ctgggaaacc 1380

cagcagatcc ctagcctgag cccgagccag ccgtggcaga ggctgctcct gcggttcaag 1440

atcctcagga gcctgcaggc cttcgtggcc gtggcggccc gggtgttcgc ccacggcgcc 1500

gccaccctca gccca 1515

<210> 80

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 80

atgtgccacc aacagctcgt gatcagctgg ttcagcctcg tgttcctcgc cagcccgctc 60

gtggccatct gggagctcaa gaaggacgtg tacgtcgtcg aactcgactg gtacccggac 120

gcgccgggcg aaatggtggt gctaacctgc gacaccccgg aagaggacgg catcacctgg 180

accctggacc aatcaagcga ggtgctgggt agcggaaaga ccctcaccat ccaggtgaag 240

gagttcggcg acgccggcca atacacgtgt cacaagggcg gcgaggtgct gagccacagc 300

ctcctactgc tgcacaagaa ggaggacggt atctggagca ccgacatact gaaggaccag 360

aaggagccga agaacaagac cttcctgcgc tgcgaggcca agaactactc tggcaggttc 420

acctgctggt ggctcaccac catcagcacc gacctgacct tcagcgtcaa gagctcccgg 480

ggcagtagcg atccgcaggg cgtgacctgc ggcgccgcca ccctcagcgc cgagcgcgtc 540

cgcggcgaca acaaggagta cgagtacagc gtggagtgcc aggaggactc cgcctgcccg 600

gccgccgagg agagcctccc gatcgaggtc atggtggacg ccgtgcacaa gctgaagtat 660

gagaattaca cctcctcctt cttcatccgg gatatcataa agccggaccc gccgaagaac 720

ttacagctga agcctctgaa gaacagcagg caggtggagg tgagctggga gtatccggac 780

acctggagca ccccgcactc ctatttcagc ctgaccttct gcgtccaagt gcagggcaag 840

agcaagaggg agaagaagga cagggtgttc acggacaaga ccagcgccac cgtaatctgt 900

aggaagaacg ccagcatcag cgtgcgagcc caggacaggt actactccag tagctggtcc 960

gagtgggcct ccgtgccatg tagcggaggc ggcggcggcg gcagccgggc cgtgccagga 1020

ggaagctctc cggcctggac ccagtgccaa cagctgagcc agaagctgtg caccctggcc 1080

tggagcgccc acccgctcgt gggccacatg gatctgcggg aggagggcga cgaggaaact 1140

accaacgacg tgccacacat ccagtgcggc gacggctgcg acccacaggg actgagggac 1200

aattcccagt tctgcctcca gcggatccac cagggcctga tcttctacga gaagctcctg 1260

ggcagcgata tcttcaccgg tgagccttcc ctgctgccgg attcccctgt gggccagctc 1320

catgcctctc tgctgggcct cagccagctg ctgcaaccgg agggacacca ttgggagacg 1380

cagcaaatcc ctagcctgag cccgagccaa ccatggcaaa ggctcctgct gaggttcaag 1440

atcctgcgca gcctgcaggc cttcgtggcc gtcgccgccc gggtgttcgc ccacggcgcc 1500

gccacgctga gcccg 1515

<210> 81

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 81

atgtgccacc agcagctcgt gataagctgg ttcagcctcg tcttcctcgc gagcccgctc 60

gtcgccatct gggaactcaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctcgattg gtacccggac 120

gccccgggtg agatggtggt cctcacctgc gacaccccgg aggaggacgg catcacgtgg 180

actctggacc agagcagcga agtgctcggc tcgggtaaga ctctgaccat ccaggtgaag 240

gagttcggtg acgccggcca gtacacctgc cataagggcg gagaggtgct ctcccacagc 300

ctgctgctgc tgcacaagaa ggaagacggt atctggagca ccgatatcct gaaggaccag 360

aaggagccga agaacaagac cttcctgcgg tgtgaggcca agaactacag cggcagattc 420

acctgttggt ggctgaccac catctcgacc gacctgacat tcagcgtgaa gtcctccagg 480

ggtagcagcg acccgcaggg cgtgacctgc ggcgccgcca ccctgtccgc cgagcgggtg 540

cgcggcgaca acaaggagta cgagtactcc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgccca 600

gcggcggagg agagcctccc tatcgaagtg atggtggacg ccgtacacaa gctgaagtat 660

gagaattaca ccagcagctt cttcatccgg gacataatca agccggatcc accgaagaat 720

ctgcagctga agccactgaa gaacagccgg caggtggagg tgagctggga gtacccggac 780

acctggtcca cccctcacag ctacttcagc ctgaccttct gtgtgcaggt ccagggcaag 840

tccaagcgcg agaagaagga ccgagtgttc accgacaaga cctcggccac cgtgatctgc 900

cgtaagaacg catctatcag cgtgcgggcc caggaccggt actacagctc cagttggagc 960

gaatgggcca gcgtgccttg ctccggcggc ggcggcggcg gaagcagggc cgtgccgggc 1020

ggcagctccc cagcatggac ccagtgccag caactgagcc agaagctgtg caccctcgcc 1080

tggtctgccc acccgctggt gggccacatg gatctgcggg aggagggcga tgaggaaacc 1140

accaacgacg tgccgcacat ccagtgcggc gacggatgcg accctcaagg cctgagagac 1200

aacagccagt tctgcctgca gcgaatccac cagggcctga tcttctacga gaagctgctg 1260

ggcagcgaca tcttcaccgg cgagccgagc ctgctgccgg acagcccggt gggccaactg 1320

cacgccagcc tgctgggact gtcccaactg ctgcagccgg aaggccacca ctgggagaca 1380

cagcagatcc cgagcctgag cccttcccag ccgtggcaga ggctgctgct gaggttcaag 1440

atcctccgtt ctctacaggc cttcgtggcc gtggcggcca gagtgttcgc ccacggcgcc 1500

gctacgctct ccccg 1515

<210> 82

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 82

atgtgccacc agcagctcgt gatcagctgg ttctccttgg tgttcctcgc atccccactc 60

gtggccatct gggagctcaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctcgactg gtacccggac 120

gccccaggcg agatggtggt gctcacctgt gacaccccgg aggaggacgg catcacttgg 180

accctggacc aaagctctga ggtcctgggc tccggcaaga cgctcaccat ccaggtgaag 240
gagttcggcg atgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gagccacagc 300
ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggacggc atctggtcca ccgatattct taaggaccag 360
aaggagccga agaacaagac gttcctgcgg tgcgaggcca agaactacag cggcagattc 420
acctgctggt ggctcactac catcagcacc gacctgacct tcagcgtgaa gtcctccagg 480
ggcagctccg acccgcaggg agtcacctgc ggcgccgcca ccctgagtgc ggaacgggtg 540
agaggagaca acaaggagta cgagtactcc gtggaatgtc aggaggacag cgcctgcccg 600

gccgccgagg agagcctgcc gatcgaggtc atggtggacg ccgtgcataa gctgaagtac 660
gagaactaca ccagcagctt cttcatccgg gacatcatca agccggaccc gccgaagaac 720
ctgcagctga agccgctgaa gaactcccga caggtggagg ttagctggga gtacccggac 780
acctggagca ccccacacag ctacttcagc ctcaccttct gcgtgcaggt ccagggcaag 840
agcaagaggg agaagaagga cagggtgttc accgacaaga ccagcgccac agtgatctgt 900
agaaagaacg ccagcatctc cgtgcgcgcc caggaccgct actacagcag cagctggagc 960
gagtgggcta gcgtcccatg ctccggtggc ggtggcggcg gcagcagagc cgtgccgggc 1020

ggcagcagcc cagcctggac acagtgtcag cagctctccc agaagctgtg caccctcgcc 1080
tggagcgccc acccgctggt gggccacatg gatctcaggg aggagggcga cgaagaaacc 1140
accaacgacg tgccgcacat ccagtgtggc gatggatgcg acccgcaggg cctgagggac 1200
aacagccagt tctgcctgca gcggatccac cagggcctga tcttctatga gaagctgctg 1260
ggctcagaca ttttcaccgg cgaaccaagc ctcctgccgg acagcccggt gggacagctg 1320
cacgcctccc tgctgggcct gagccagctg ctccagccgg agggccacca ctgggaaacg 1380
cagcagatcc cgagcctctc cccaagccag ccatggcaga ggctcctgct ccgcttcaag 1440

atcctgcggt ccctgcaggc cttcgtggcc gtggccgcga gggtcttcgc ccacggcgcc 1500
gccaccctga gccct 1515

<210> 83
<211> 1515
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence
<400> 83

atgtgccacc agcagctcgt gatcagctgg ttcagcctcg tgttccttgc ctccccgctc 60

gtggccatct gggagctcaa gaaggacgtc tacgtggtgg agttggactg gtatccagac 120

gccccgggcg agatggtggt gcttacctgc gataccccag aggaggatgg cattacctgg 180

accctggacc agagcagcga agtgctgggc agcggcaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240

gagttcggcg acgccggcca atacacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gagccacagc 300

ctgctgcttc tgcacaagaa ggaggatggc atctggagca cagacatcct caaggaccag 360

aaggagccga agaacaagac cttccttagg tgcgaggcca agaactactc cggccggttc 420

acctgctggt ggctcaccac catttccacc gacctgacct tcagcgtcaa gagcagccgg 480

ggatcctctg atccgcaggg cgtgacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgaacgcgtg 540

aggggcgaca acaaggagta cgagtattca gtcgagtgcc aggaggacag cgcctgcccg 600

gccgccgagg agagcctgcc gatcgaagtc atggtggacg ccgtgcacaa gctaaagtac 660

gagaactaca ccagctcctt cttcatcagg gacatcatca agcctgaccc gccaaagaac 720

ctgcagctga agccgctgaa gaactccagg caggtggagg tcagctggga gtaccctgac 780

acctggagca ccccgcactc ctacttctcg ctcaccttct gcgtgcaagt gcagggcaag 840

tccaagaggg agaagaagga ccgggtgttc accgacaaga ccagcgccac cgtgatatgc 900

aggaagaacg ccagcatctc cgtccgggct caggacaggt actacagctc cagctggagc 960

gaatgggcct ccgtcccgtg cagcggcggc ggtggcggcg gtagccgtgc cgtcccaggc 1020

ggaagctccc ctgcctggac acagtgtcag cagctgtccc agaagctgtg caccctggcc 1080

tggtccgccc atccgctcgt gggccatatg gacctcaggg aggagggcga cgaggaaaca 1140

accaacgatg tgccgcatat ccaatgcggc gacggctgcg atccgcaggg cctgcgggat 1200

aacagccaat tctgcctgca gagaatccac cagggactga tcttctacga gaagctgctg 1260

ggcagcgaca tcttcacagg cgaacctagc ctgctgccag actctcctgt gggtcagctg 1320

cacgccagcc tgctgggcct ctcccagctc ctgcaaccgg agggccacca ctgggagacg 1380

cagcagatcc caagcctcag cccgtcccag ccgtggcaga ggctgctcct gcgcttcaag 1440

atcctgcgca gcctgcaggc cttcgtcgcg gtggcggccc gtgtgttcgc gcacggcgcc 1500

gccaccctgt cccca 1515

<210> 84

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 84

atgtgccacc agcagctcgt catcagctgg ttcagcctcg tgttcctcgc cagcccgctc 60

gtggccattt gggagctcaa gaaggacgtg tacgtggtcg agctcgattg gtacccggac 120

gccccaggag agatggtcgt cctcacctgc gacaccccgg aggaggacgg catcacctgg 180

accctcgacc aaagctccga ggtgctcggc agcggcaaga ccctgacaat ccaggtgaag 240

gagttcggtg acgccggcca gtacacctgc cataagggcg gcgaggtgct gagccacagc 300

ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggacggc atctggtcta ccgacatcct gaaggaccag 360

aaggagccga agaataagac tttcctgagg tgcgaggcca agaactactc cggccgcttc 420

acctgttggt ggctgaccac tatctcgacc gacctgacct tcagcgtgaa gtcctcgcgg 480

ggctcctccg acccgcaggg cgtgacctgc ggcgccgcca ctctgtccgc tgagagggtc 540

aggggcgaca acaaggagta cgagtacagc gtcgagtgtc aggaggacag cgcctgcccg 600

gccgccgagg agtccctgcc gattgaggtc atggtggacg cggtgcacaa gctgaagtat 660

gagaactata ccagctcctt cttcatccgg gacattatca agccggaccc gccgaagaac 720

ctgcagctga agccgctgaa gaactcccgc caggtcgagg tgtcctggga gtatcctgac 780

acctggtcca ccccgcactc ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt gcaaggcaag 840

agcaagcgag agaagaagga tagagtgttc accgacaaga ccagcgccac cgtgatttgc 900

agaaagaacg ccagcatctc cgtgcgcgcc caggaccgct actacagcag cagctggtcc 960

gagtgggcca gcgtgccatg cagcggcgga ggcggaggcg gtagccgcgc cgtgccaggc 1020

ggaagctccc cggcgtggac ccagtgccag cagctgagcc agaagctctg cacactggcc 1080

tggtccgccc atccactcgt gggccacatg gacctccggg aggagggaga cgaggaaacg 1140

acgaacgacg tgccgcacat ccagtgcggc gacggctgcg acccgcaggg actgcgggac 1200

aactcccagt tctgcctgca gaggatccat cagggtctga tcttctacga gaagctgctg 1260

ggcagcgaca tcttcaccgg cgaaccaagc ctgctgcctg actcccctgt gggccagctg 1320

cacgcctccc tgctgggcct gtcccagctg ctccagccgg agggccacca ctgggaaacc 1380

caacaaatcc cgagcctgag cccatcccag ccgtggcagc gcctgctgct gaggttcaag 1440

atcctgcgct ccctgcaggc cttcgtcgcc gtggccgcca gagtattcgc ccacggcgcc 1500

gccaccctga gcccg 1515

<210> 85

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 85

atgtgccacc agcagctcgt catcagctgg ttctccctcg tgttcctcgc gagccctctc 60

gtggccatct gggaactcaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctcgactg gtatccagac 120

gccccgggcg aaatggtggt gctcacttgt gacaccccgg aggaggacgg tatcacctgg 180

accctggacc agtccagcga ggtcctgggc agcggcaaga cgctgaccat ccaggtgaag 240

gagttcggcg acgccggaca gtacacctgc cataagggcg gagaggtgct cagccattcc 300

ctgctcctgc tgcacaagaa ggaggacggc atatggagca cggacatact gaaggaccag 360

aaggagccta agaacaagac cttcctgaga tgcgaggcca agaactactc cggtcggttc 420

acctgttggt ggctcaccac catctccacc gacctgacct tcagcgtgaa gtcctccaga 480

ggctccagcg acccgcaggg cgtcacctgc ggcgccgcca ccctgtccgc cgagagggtg 540

aggggcgaca ataaggagta cgagtacagc gtggaatgtc aagaggatag cgcctgcccg 600

gccgccgagg aaagcctgcc aatcgaggtg atggtggatg ccgtgcacaa gctgaagtat 660

gagaactaca ccagctcctt cttcatcagg gacatcatca agccggaccc gccgaagaac 720

ctgcagctca agccactgaa gaacagcaga caggtggagg tgtcctggga gtacccggac 780

acatggagca ccccgcactc ctacttctcc ctcaccttct gcgtccaggt gcagggcaag 840

agcaagcggg agaagaagga cagggtgttc accgataaga cctccgccac agtgatctgc 900

cgcaagaacg cctccatcag cgtgagggcc caggacagat actacagctc cagctggagc 960

gagtgggcca gcgtcccatg cagcggcggc ggaggcggcg gcagcagagc cgtgccgggc 1020

ggcagctccc cagcatggac acagtgccag cagctgagcc agaagctctg caccctcgcc 1080

tggtcggccc acccgctggt gggccacatg gacctgcgcg aggaaggcga cgaggaaacc 1140

acgaacgacg tgccgcacat ccagtgcggc gacggctgcg acccgcaggg cctccgtgat 1200

aacagccagt tctgcctgca gaggatccac cagggcctga tcttctacga gaagctgctg 1260

ggctccgaca tcttcactgg cgagccgagc ctgctcccag atagcccagt gggacagctg 1320

cacgccagcc tgctgggcct ctcccagctg ctccaaccgg agggccatca ctgggaaacc 1380

cagcagatcc cgagcctgtc cccgagtcag ccatggcaga gactgctgct gaggttcaag 1440

atcctgcggt ccctgcaggc cttcgtggcc gtggccgcca gagtgttcgc ccacggcgcc 1500

gccaccctca gccca 1515

<210> 86

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 86

atgtgccacc agcagctcgt gatcagctgg ttcagccttg tgttcttggc cagccccctt 60

gtggccatct gggagttaaa gaaggacgtg tacgtggtgg agttagactg gtaccccgac 120

gcccccggcg agatggtggt gctcacctgc gacacccccg aggaggacgg catcacctgg 180

accctggacc agagcagcga ggtgctgggc agcggcaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240

gagttcggcg acgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gcgaagtgct gagccacagc 300

ctgctgctcc tgcacaagaa ggaagatggc atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac cttcctgcgg tgcgaggcca agaactacag cggccggttc 420

acctgctggt ggctgaccac catcagcacc gatctgacct tcagcgtcaa gtccagccgg 480

ggcagcagcg acccccaggg cgtgacctgt ggcgccgcca ccctgagcgc cgagcgggtg 540

cggggcgaca acaaggagta cgagtacagc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccc 600

gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660

gagaactaca cctccagctt cttcatccgg gacatcatca agcccgaccc ccctaagaac 720

ctgcagctga agcccctgaa gaacagccgg caggtggagg tgagctggga gtacccagac 780

acatggagca caccccacag ctacttctcc ttgaccttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840

agcaagcggg agaagaagga tcgggtgttc accgacaaga ccagcgccac cgtgatctgc 900

cggaagaacg ccagcatcag cgtgcgggcc caggaccggt actactcttc ttcgtggagc 960

gagtgggcca gcgtgccctg cagcggcggc ggaggaggcg gcagcagagc cgtgccgggc 1020

ggcagttccc ccgcctggac tcagtgccag caactgagcc agaagctgtg caccctggcc 1080

tggagcgccc acccactggt gggccacatg gacctgagag aggagggcga cgaggagacg 1140

accaacgacg tgccccacat ccagtgcggc gacggctgcg acccacaggg tctgcgagac 1200

aacagccagt tctgcctgca gaggatccac cagggcttga tcttctacga gaagctgctg 1260

ggaagcgaca tcttcaccgg cgagccttcc ctgctgcccg acagccccgt cggccagctg 1320

cacgccagcc tcctgggcct gtcccagctg ctccagcccg agggccacca ctgggaaacc 1380

cagcagatcc caagcctgag ccccagccag ccctggcaga gactgctgct gcggttcaag 1440

atcctgcgga gcctgcaggc cttcgtggcc gtggccgcca gagtcttcgc ccacggagcc 1500

gccacactaa gcccc 1515

<210> 87

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 87

atgtgccacc agcagcttgt gatcagctgg ttcagccttg tgttcctcgc cagccccttа 60

gtggccatct gggagctcaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctcgactg gtaccccgac 120

gccccggcg agatggtggt gctaacctgc gacacccccg aggaggacgg catcacctgg 180

accctggacc agagcagcga ggtgctgggc agcggcaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240

gagttcggcg acgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggtcct gagccacagc 300

ctgttgctcc tgcacaagaa ggaagacggt atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac cttcctgcgg tgcgaggcca agaactacag cggccggttc 420

acctgctggt ggctgaccac catctccacc gacctgacct tcagcgtgaa gtccagccgg 480

ggcagcagcg acccccaggg cgtgacatgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagcgggtg 540

cggggcgaca acaaggagta cgagtacagc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccc 600

gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660

gagaactaca caagcagctt cttcatccgg gacatcatca agcccgaccc ccctaagaac 720

ctgcagctga agcccctgaa gaacagccgg caggtggagg tgagctggga gtaccctgac 780

acctggtcta ccccccacag ctacttcagc ctcaccttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840

agcaagcggg agaagaagga tcgggtgttc accgacaaga ccagcgccac cgtgatctgc 900

cggaagaacg ccagcatcag cgtgcgggcc caggaccggt actacagcag ctcttggagc 960

gagtgggcca gcgtgccctg cagcggcggt ggcggcggcg gaagcagagc cgtgccaggc 1020

ggctctagcc ccgcatggac ccagtgtcaa cagctgagcc agaagctgtg caccctggcc 1080

tggagcgccc acccttтggt gggccacatg gacctgagag aggagggcga cgaggaaacg 1140

accaacgacg tgccccacat ccagtgcggc gacggctgtg accctcaggg cctgcgggac 1200

aacagccagt tctgcctgca gaggatccac cagggattga tcttctacga gaagctcctg 1260

ggctctgaca tcttcaccgg cgagccaagc ctgctccccg acagccccgt gggacagctg 1320

cacgcctccc tgctgggcct gtcacagctc cttcagcccg agggccacca ctgggagaca 1380

cagcagatcc catctctgag ccccagccag ccctggcaga gactgttgct gcggttcaag 1440

atcctgcgga gcctgcaggc cttcgtggcc gtggccgcca gggtgttcgc ccacggagca 1500

gccacactgt ccccc 1515

<210> 88

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 88

atgtgccacc agcagcttgt gatcagctgg ttcagcttag tgttcctcgc cagcccctta 60

gtggccatct gggagctcaa gaaggacgtg tacgtggtgg agcttgactg gtaccccgac 120

gccccggcg agatggtggt gctcacctgc gacacccccg aggaggacgg catcacctgg 180

accctggacc agagcagcga ggtgctgggc agcggcaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240

gagttcggcg acgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggttct tagccacagc 300

ctgctgcttc tgcacaagaa ggaggatggc atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac cttcctgcgg tgcgaggcca agaactacag cggccggttc 420

acctgctggt ggctgaccac catctctacc gacctgacct tcagcgttaa gagcagccgg 480

ggcagcagcg acccccaggg cgtaacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagcgggtg 540

cggggcgaca acaaggagta cgagtacagc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccc 600

gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660

gagaactata cctctagctt cttcatccgg gacatcatca agcccgaccc cccaaagaac 720

ctgcagctga agcccctgaa gaacagccgg caggtggagg tgagctggga gtaccctgac 780

acatggagca caccccacag ctacttcagt ctgacattct gcgtgcaggt gcagggcaag 840

agcaagcggg agaagaagga tcgggtgttc accgacaaga ccagcgccac cgtgatctgc 900

cggaagaacg ccagcatcag cgtgcgggcc caggaccggt actacagcag ctcctggagc 960

gagtgggcca gcgtgccctg cagcggcggc ggaggaggcg gcagcagagc cgtgccaggc 1020

ggctcctctc ccgcgtggac ccagtgccag cagttgagcc agaagctgtg caccctggca 1080

tggtccgccc acccactggt gggccacatg gacctcaggg aggagggcga cgaggagaca 1140

accaacgacg tgccccacat ccagtgcggc gacggctgcg acccacaggg cctgagagac 1200

aacagccagt tctgtctgca gagaatccac cagggactga tcttctacga gaagctgctc 1260

ggctccgaca tcttcaccgg cgagcctagc ctcctgcccg acagccccgt gggacagctg 1320

cacgccagtt tgttgggcct gtcacaactg ctgcagcccg agggccacca ctgggagacg 1380

cagcagatcc ctagcctgag ccccagccag ccctggcagc ggttactgct gcggttcaag 1440

atcctgcgga gcctgcaggc cttcgtggcc gtggccgccc gcgtgttcgc ccacggagcg 1500

gccacactga gcccc 1515

<210> 89

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 89

atgtgccacc agcagctcgt gatcagctgg ttcagccttg tgttcctcgc cagcccctc 60

gtggccatct gggagctcaa gaaggacgtg tacgtcgtcg agctcgactg gtaccccgac 120

gcccccggcg agatggtcgt cctcacctgc gacacccccg aggaggacgg catcacctgg 180

accctcgacc agtcctccga ggtcctcggc tccggcaaga ccctcaccat ccaggtcaag 240

gagttcggcg acgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gagaggttct gtcccactcc 300

ctgctgctac tccacaagaa ggaggatggc atctggtcca ccgacatcct caaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac cttcctccgc tgcgaggcca agaactactc cggccgcttc 420

acctgctggt ggctcaccac catctccaca gacctcacct tctccgtcaa gtcctcccgc 480

ggctcctccg acccccaggg cgttacctgc ggcgccgcca ccctctccgc cgagcgcgtc 540

cgcggcgaca acaaggagta cgagtactcc gtcgagtgcc aggaggactc cgcctgcccc 600

gccgccgagg agtccctccc catcgaggtc atggtcgacg ccgtccacaa gctcaagtac 660

gagaactaca ccagctcctt cttcatccgc gacatcatca agcctgaccc tcctaagaat 720

ctccagctca agcccctcaa gaactcccgc caggtcgagg tgtcctggga atatccagac 780

acctggagca ccccccactc ctacttctcc ctgaccttct gcgtccaggt ccagggcaag 840

tccaagcgcg agaagaagga tcgcgtcttc accgacaaga catccgccac cgtcatctgc 900

cgcaagaacg cctccatctc cgtccgcgcc caggaccgct actactcctc ctcttggtcc 960

gagtgggcct ccgtcccctg ctccggcgga ggcggcggtg gatcccgcgc cgtccctggc 1020

ggcagctccc cagcttggac ccagtgtcag cagctctccc agaagctctg caccctcgcc 1080

tggagcgccc acccccctcgt cggccacatg gacctcaggg aggagggcga cgaggagaca 1140

accaacgacg tcccccacat ccagtgcggc gacggctgcg acccacaggg acttagagac 1200

aactcccagt tctgcctcca gcgcatccac cagggcctca tcttctacga gaagcttttg 1260

ggatccgaca tcttcactgg cgagcctagc ctgctgccgg actcccctgt gggccagctc 1320

cacgcgtctc tgctgggcct gagtcagctc ctccagcccg agggccacca ctgggaaacc 1380

cagcagatcc cttccttgtc cccctcccag ccctggcagc gcctcctgct gcggttcaag 1440

atcctgagat ccctccaggc cttcgtcgcc gtcgccgccc gggtcttcgc ccatggcgct 1500

gctacactga gcccc 1515

<210> 90

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 90

atgtgccacc agcagctcgt gatcagctgg ttcagcctcg tgttcctagc cagccccctt 60

gtggccatct gggagctcaa gaaggacgtg tacgtcgtcg agctcgactg gtaccccgac 120

gccccggcg agatggtcgt cctcacctgc gacacccccg aggaggacgg catcacctgg 180

accctcgacc agtcctccga ggtcctcggc tccggcaaga ccctcaccat ccaggtcaag 240

gagttcggcg acgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gtcccactcc 300

ctgctgctgc tccacaagaa ggaggatggc atctggtcca ccgacatcct caaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac cttcctccgc tgcgaggcca agaactactc cggccgcttc 420

acctgctggt ggctcaccac catcagcacc gacctcacct tctccgtcaa gtcctcccgc 480

ggctcctccg acccccaggg cgtgacatgc ggcgccgcca ccctctccgc cgagcgcgtc 540

cgcggcgaca acaaggagta cgagtactcc gtcgagtgcc aggaggactc cgcctgcccc 600

gccgccgagg agtccctccc catcgaggtc atggtcgacg ccgtccacaa gctcaagtac 660

gagaactaca ccagtagctt cttcatccgc gacatcatca agcctgaccc tccaaagaac 720

ctccagctca agcccctcaa gaactcccgc caggtcgaag tgtcctggga gtacccagac 780

acctggtcaa ctccccactc ctacttcagc cttacgttct gcgtccaggt ccagggcaag 840

tccaagcgcg agaagaagga tcgcgtcttc accgacaaga cttccgccac cgtcatctgc 900

cgcaagaacg cctccatctc cgtccgcgcc caggaccgct actacagctc ctcttggtcc 960

gagtgggcct ccgtcccctg ctccggaggc ggtggcggcg gatcccgcgc cgtcccaggc 1020

ggaagctccc ccgcatggac ccagtgtcag cagctctccc agaagctctg caccctcgcc 1080

tggtccgccc acccccctcgt cggccacatg gacctgcgcg aggagggcga cgaggagaca 1140

accaacgacg tcccccacat ccagtgcggc gacggctgcg atccacaggg cctgagggac 1200

aactcccagt tctgcctcca gcgcatccac cagggactca tcttctacga gaagctgctg 1260

ggaagcgaca tattcaccgg cgagccttcc ttgctgccag actcccctgt gggccagctc 1320

cacgcctccc tcctgggcct ctcccaactg ctccagcccg agggccacca ctgggagaca 1380

cagcagatcc catccctgtc cccctcccag ccctggcagc gcctgctact gcgcttcaag 1440

atcctgagat ccctccaggc cttcgtcgcc gtcgccgcca gagtgttcgc ccatggagcc 1500

gccacactga gcccc 1515

<210> 91

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 91

atgtgccacc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc cagccccctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtaccccgac 120

gcccccggcg agatggtggt gctgacctgc gacacccccg aggaggacgg catcacctgg 180

accctggacc agagcagcga ggtgctgggc agcggcaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240

gagttcggcg acgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gagccacagc 300

ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggacggc atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac cttcctgcgg tgcgaggcca agaactacag cggccggttc 420

acctgctggt ggctgaccac catcagcacc gacctgacct tcagcgtgaa gagcagccgg 480

ggcagcagcg acccccaggg cgtgacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagcgggtg 540

cggggcgaca acaaggagta cgagtacagc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccc 600

gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660

gagaactaca ccagcagctt cttcatccgg gacatcatca agcccgaccc ccccaagaac 720

ctgcagctga agcccctgaa gaacagccgg caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780

acctggagca ccccccacag ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840

agcaagcggg agaagaagga ccgggtgttc accgacaaga ccagcgccac cgtgatctgc 900

cggaagaacg ccagcatcag cgtgcgggcc caggaccggt actacagcag cagctggagc 960

gagtgggcca gcgtgccctg cagcggcggc ggcggcggcg gcagccgggc cgtgcccggc 1020

ggcagcagcc ccgcctggac ccagtgccag cagctgagcc agaagctgtg caccctggcc 1080

tggagcgccc acccccctggt gggccacatg gacctgcggg aggagggcga cgaggagacc 1140

accaacgacg tgccccacat ccagtgcggc gacggctgcg acccccaggg cctgcgggac 1200

aacagccagt tctgcctgca gcggatccac cagggcctga tcttctacga gaagctgctg 1260

ggcagcgaca tcttcaccgg cgagcccagc ctgctgcccg acagccccgt gggccagctg 1320

cacgccagcc tgctgggcct gagccagctg ctgcagcccg agggccacca ctgggagacc 1380

cagcagatcc ccagcctgag ccccagccag ccctggcagc ggctgctgct gcggttcaag 1440

atcctgcgga gcctgcaggc cttcgtggcc gtggccgccc gggtgttcgc ccacggcgcc 1500

gccaccctga gcccc 1515

<210> 92

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 92

atgtgccacc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc cagccccctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtacccggac 120

gcgccggggg agatggtggt gctgacgtgc gacacgccgg aggaggacgg gatcacgtgg 180

acgctggacc agagcagcga ggtgctgggg agcgggaaga cgctgacgat ccaggtgaag 240

gagttcgggg acgcggggca gtacacgtgc cacaaggggg gggaggtgct gagccacagc 300

ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggacggg atctggagca cggacatcct gaaggaccag 360

aaggagccga agaacaagac gttcctgagg tgcgaggcga agaactacag cgggaggttc 420

acgtgctggt ggctgacgac gatcagcacg gacctgacgt tcagcgtgaa gagcagcagg 480

gggagcagcg acccgcaggg ggtgacgtgc ggggcggcga cgctgagcgc ggagagggtg 540

agggggggaca acaaggagta cgagtacagc gtggagtgcc aggaggacag cgcgtgcccg 600

gcggcggagg agagcctgcc gatcgaggtg atggtggacg cggtgcacaa gctgaagtac 660

gagaactaca cgagcagctt cttcatcagg gacatcatca agccggaccc gccgaagaac 720

ctgcagctga agccgctgaa gaacagcagg caggtggagg tgagctggga gtacccggac 780

acgtggagca cgccgcacag ctacttcagc ctgacgttct gcgtgcaggt gcaggggaag 840

agcaagaggg agaagaagga cagggtgttc acggacaaga cgagcgcgac ggtgatctgc 900

aggaagaacg cgagcatcag cgtgagggcg caggacaggt actacagcag cagctggagc 960

gagtgggcga gcgtgccgtg cagcgggggg gggggggggg ggagcagggc ggtgccgggg 1020

gggagcagcc cggcgtggac gcagtgccag cagctgagcc agaagctgtg cacgctggcg 1080

tggagcgcgc acccgctggt ggggcacatg gacctgaggg aggaggggga cgaggagacg 1140

acgaacgacg tgccgcacat ccagtgcggg gacgggtgcg acccgcaggg gctgagggac 1200

aacagccagt tctgcctgca gaggatccac caggggctga tcttctacga gaagctgctg 1260

gggagcgaca tcttcacggg ggagccgagc ctgctgccgg acagcccggt ggggcagctg 1320

cacgcgagcc tgctggggct gagccagctg ctgcagccgg aggggcacca ctgggagacg 1380

cagcagatcc cgagcctgag cccgagccag ccgtggcaga ggctgctgct gaggttcaag 1440

atcctgagga gcctgcaggc gttcgtggcg gtggcggcga gggtgttcgc gcacggggcg 1500

gcgacgctga gcccg 1515

<210> 93

<211> 1515

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human IL-23 sequence

<400> 93

atgtgccacc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc cagccccctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtcgtcg agctcgactg gtaccccgac 120

gcccccggcg agatggtcgt cctcacctgc gacacccccg aggaggacgg catcacctgg 180

accctcgacc agtcctccga ggtcctcggc tccggcaaga ccctcaccat ccaggtcaag 240

gagttcggcg acgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggtcct ctcccactcc 300

ctcctcctcc tccacaagaa ggaggacggc atctggtcca ccgacatcct caaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac cttcctccgc tgcgaggcca agaactactc cggccgcttc 420

acctgctggt ggctcaccac catctccacc gacctcacct tctccgtcaa gtcctcccgc 480

ggctcctccg acccccaggg cgtcacctgc ggcgccgcca ccctctccgc cgagcgcgtc 540

cgcggcgaca acaaggagta cgagtactcc gtcgagtgcc aggaggactc cgcctgcccc 600

gccgccgagg agtccctccc catcgaggtc atggtcgacg ccgtccacaa gctcaagtac 660

gagaactaca cctcctcctt cttcatccgc gacatcatca agcccgaccc ccccaagaac 720

ctccagctca agcccctcaa gaactcccgc caggtcgagg tctcctggga gtaccccgac 780

acctggtcca ccccccactc ctacttctcc ctcaccttct gcgtccaggt ccagggcaag 840

tccaagcgcg agaagaagga ccgcgtcttc accgacaaga cctccgccac cgtcatctgc 900

cgcaagaacg cctccatctc cgtccgcgcc caggaccgct actactcctc ctcctggtcc 960

gagtgggcct ccgtcccctg ctccggcggc ggcggcggcg gctcccgcgc cgtccccggc 1020

ggctcctccc ccgcctggac ccagtgccag cagctctccc agaagctctg caccctcgcc 1080

tggtccgccc acccccctcgt cggccacatg gacctccgcg aggagggcga cgaggagacc 1140

accaacgacg tcccccacat ccagtgcggc gacggctgcg acccccaggg cctccgcgac 1200

aactcccagt tctgcctcca gcgcatccac cagggcctca tcttctacga gaagctcctc 1260

ggctccgaca tcttcaccgg cgagccctcc ctcctccccg actcccccgt cggccagctc 1320

cacgcctccc tcctcggcct ctcccagctc ctccagcccg agggccacca ctgggagacc 1380

cagcagatcc cctccctctc cccctcccag ccctggcagc gcctcctcct ccgcttcaag 1440

atcctccgct ccctccaggc cttcgtcgcc gtcgccgccc gcgtcttcgc ccacggcgcc 1500

gccaccctct ccccc 1515

<210> 94

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 94

atggtgttgc agacccaggt cttcatttct ctgttgctct ggatctctgg tgcctacggg 60

tcaatgtgta aacctattac tgggactatt aatgatttga atcagcaagt gtggaccctt 120

cagggtcaga accttgtggc agttccacga agtgacagtg tgaccccagt cactgttgct 180

gttatcacat gcaagtatcc agaggctctt gagcaaggca gaggggatcc catttatttg 240

ggaatccaga atccagaaat gtgtttgtat tgtgagaagg ttggagaaca gcccacattg 300

cagctaaaag agcagaagat catggatctg tatggccaac ccgagcccgt gaaacccttc 360

cttttctacc gtgccaagac tggtaggacc tccacccttg agtctgtggc cttcccggac 420

tggttcattg cctcctccaa gagagaccag cccatcattc tgacttcaga acttgggaag 480

tcatacaaca ctgcctttga attaaatata aatgac 516

<210> 95

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 95

atggtgctcc agacccaggt gttcatctcc ttgctcttgt ggatcagtgg cgcttacgga 60

tcaatgtgca agcctattac cggcaccatc aacgacttaa accagcaggt ttggaccctc 120

cagggccaga acctcgttgc cgtgcctcgc agcgacagcg tgacccctgt caccgtggcc 180

gtgatcacgt gtaagtaccc tgaagcactg gagcagggca gaggcgaccc aatttatctc 240

ggaatccaga acccggagat gtgcctgtac tgcgagaagg tgggcgaaca gcctaccctg 300

cagctgaagg agcagaagat catggatctg tatggacagc ctgagccggt gaagccgttc 360

ctgttctaca gagcgaagac tggaaggaca agcaccctag agagcgtcgc cttcccggac 420

tggttcatcg ccagctcaaa gagggatcag cctatcattc tgacgtcaga gcttggcaag 480

agctacaaca ccgccttcga gcttaatatc aacgac 516

<210> 96

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 96

atggtgcttc agacccaggt gttcatcagc ctactcctct ggatcagcgg cgcctacggc 60

agcatgtgca agcccatcac cggcaccatc aacgacttaa accagcaggt gtggaccctc 120

cagggccaga accttgtggc cgtgccccgg agcgacagcg tgaccccggt gaccgttgct 180

gtgatcacct gcaagtaccc cgaggccctg gagcagggcc ggggcgaccc catctacctg 240

ggcatccaga accccgagat gtgcctgtac tgcgagaagg tgggcgagca gcccactttg 300

cagctgaagg agcagaagat catggacctg tacggccagc ccgagcccgt gaagcccttc 360

ctgttctacc gggccaagac cggccggacc agcaccctgg agagcgtggc cttccccgac 420

tggttcatcg ccagcagcaa gcgggaccag ccgatcatcc tgaccagcga gctgggcaag 480

agctacaaca ccgccttcga gctgaatatc aatgac 516

<210> 97

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 97

atggtgctcc agacgcaggt gttcatcagc ttgcttcttt ggatcagcgg agcctacggc 60

tccatgtgca agcctatcac aggcaccatc aacgacttaa accagcaggt gtggaccctc 120

cagggtcaga acttagtggc cgtgcctcgg agcgacagcg tcacgcctgt gaccgtggcc 180

gtaataacct gtaagtatcc tgaggccctg gaacagggca ggggagatcc aatatacctg 240

ggcatccaga accctgagat gtgtctctac tgcgagaagg tgggcgaaca gcctaccttg 300

cagctgaagg agcagaagat aatggacctg tacggacagc cagaaccagt caagccgttc 360

ctgttctata gagccaagac cggtagaacc tccacgctcg agtccgtggc attccctgac 420

tggttcatcg cctccagcaa gcgcgaccag ccgatcatac tgacctctga gttgggcaag 480

agctataaca ccgccttcga gctgaatatc aatgac 516

<210> 98

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized: hIGKV4-hIL-36g

<400> 98

atggtgcttc agacccaggt gttcatcagc ttgctcctct ggatcagcgg cgcctacggc 60

agcatgtgca agcccatcac cggcaccatc aacgacctca accagcaggt ctggaccctc 120

cagggccaga acctcgtcgc cgtgcctcgc tccgactccg tcacccctgt cacggtggcc 180

gtgatcacct gcaagtaccc cgaggccctc gagcagggcc gcggcgaccc catctacctc 240

ggcatccaga accccgagat gtgcctctac tgcgagaagg tcggcgagca gcccactctg 300

cagctcaagg agcagaagat catggacctc tacggccagc ccgagcccgt caagcccttc 360

ctcttctacc gcgccaagac cggccgcacc tccaccctcg agtccgtcgc cttccccgac 420

tggttcatcg cctcctccaa gcgcgaccag cctattatcc tcacctccga gctcggcaag 480

tcctacaaca ccgccttcga gctcaacatc aatgac 516

<210> 99

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 99

atggtgctcc agacccaggt gttcattagc ctattacttt ggatatccgg cgcttacggc 60

agcatgtgca agcctatcac cggcaccatc aacgacctca accagcaggt ttggacactc 120

cagggccaga accttgtggc cgtgcctaga tccgactctg ttacccctgt tacagtggct 180

gtgatcactt gcaagtaccc ggaagccctg gagcagggca ggggagatcc tatctatctg 240

ggtatccaga acccagaaat gtgcctttat tgcgagaagg tgggcgagca gcctacactt 300

cagctgaagg aacagaagat catggacctc tacggacagc cagaaccagt gaagcctttc 360

ctgttctacc gagccaagac cggccggacc agcaccctgg agagcgtggc gttccctgat 420

tggttcatcg cctctagcaa gagggaccaa cctatcatct taaccagtga gctgggcaag 480

agctacaaca cggccttcga gctcaacatt aatgat 516

<210> 100

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400

> 100

atggtgctcc agacccaggt gttcatcagc ctattgctct ggatcagcgg cgcctacggc 60

agcatgtgca agcccatcac cggcaccatc aacgacttga accagcaggt gtggaccttg 120

cagggccaga acctcgtggc cgtgccccgg agcgacagcg tgacgccagt gaccgtggcg 180

gtcatcacct gcaagtaccc cgaggccctg gagcagggcc ggggcgaccc catctacctg 240

ggcatccaga accccgagat gtgcctgtac tgcgagaagg tgggcgagca gcccaccctt 300

cagctgaagg agcagaagat catggacctg tacggccagc ccgagcccgt gaagcccttc 360

ctgttctacc gggccaagac cggccggacc agcaccctgg agagcgtggc cttccccgac 420

tggttcatcg ccagcagcaa gcgggaccag cctatcatcc tgaccagcga gctgggcaag 480

agctacaaca ccgccttcga gctgaatatc aatgac 516

<210> 101

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 101

atggtgctcc agacacaggt gttcatctct ctcctcctct ggatatccgg agcctacggc 60

tcaatgtgta agcctatcac cggcactatc aacgatttaa atcagcaggt gtggaccctt 120

cagggccaga acctcgtggc agtgccgaga agcgacagcg tgaccccggt gaccgtggcc 180

gtgatcactt gtaagtaccc agaggccctg gagcagggtc gcggcgaccc aatctatctg 240

ggtattcaga accctgagat gtgcctgtat tgcgagaagg tgggcgaaca gccgacgctg 300

cagctcaagg agcagaagat catggattta tacggccagc ctgagccggt gaagccattc 360

ctgttctaca gggccaagac gggcaggact tccaccttgg agagcgtggc tttcccggac 420

tggttcattg catcttccaa gagggaccag cctattatcc tgacaagcga gctgggcaag 480

tcatacaaca ccgccttcga gctgaacatt aatgac 516

<210> 102

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 102

atggtgctcc agacccaggt gttcatcagc ttgctcctct ggatcagcgg cgcctacggc 60

agcatgtgca agcccatcac cggcaccatc aacgacttga accagcaggt gtggaccttg 120

cagggccaga acctcgtggc cgtgccccgg agcgacagcg tgactcctgt gaccgtggcg 180

gtgatcacct gcaagtaccc cgaggccctg gagcagggcc ggggcgaccc catctacctg 240

ggcatccaga accccgagat gtgcctgtac tgcgagaagg tgggcgagca gcccaccctc 300

cagctgaagg agcagaagat catggacctg tacggccagc ccgagcccgt gaagcccttc 360

ctgttctacc gggccaagac cggccggacc agcaccctgg agagcgtggc cttccccgac 420

tggttcatcg ccagcagcaa gcgggaccag cctatcatcc tgaccagcga gctgggcaag 480

agctacaaca ccgccttcga gctgaatatc aacgac 516

<210> 103

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 103

atggtgcttc agacacaggt cttcattagc ctcttattat ggatatccgg cgcttacggc 60

tctatgtgca agcctattac cggcacaatc aacgatttga accagcaagt gtggaccctc 120

cagggccaga atttggtggc cgtgccgaga tccgatagcg tgaccccagt gaccgtggct 180

gtgattacct gtaagtaccc tgaagctctg gagcagggca ggggcgaccc aatttacctc 240

ggcatccaga accctgagat gtgtctgtac tgtgagaagg tgggcgagca gccaacttta 300

caactcaagg aacagaagat catggacctc tacggccagc cagagccggt taagcctttc 360

ctgttctata gagccaagac tggcaggacc agtaccctgg agtcagtggc tttccctgat 420

tggttcattg cctccagcaa gcgggatcag ccaattattc tgaccagcga gctgggaaag 480

agctacaaca ccgcgttcga gctgaacatc aacgat 516

<210> 104

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 104

atggtgctcc agacccaggt gttcatcagc ttgctcttgt ggatcagcgg cgcctacggc 60

agcatgtgca agcccatcac cggcaccatc aacgacctca accagcaggt ctggaccctc 120

cagggccaga acctcgtcgc cgtgcctcgc tccgactccg tcactccagt cacagtggct 180

gtgatcacct gcaagtaccc cgaggccctc gagcagggcc gcggcgaccc catctacctc 240

ggcatccaga accccgagat gtgcctctac tgcgagaagg tcggcgagca gcccaccttg 300

cagctcaagg agcagaagat catggacctc tacggccagc ccgagcccgt caagcccttc 360

ctcttctacc gcgccaagac cggccgcacc tccaccctcg agtccgtcgc cttccccgac 420

tggttcatcg cctcctccaa gcgcgaccag cctattatcc tcacctccga gctcggcaag 480

tcctacaaca ccgccttcga gctcaatatc aacgac 516

<210> 105

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 105

atggtcctcc agacccaagt cttcatctcc ttgttgctct ggatcagcgg ggcctacggc 60

tctatgtgta agcccattac cggcaccatc aacgacctca accaacaggt ctggaccctt 120

cagggtcaga acctcgtcgc cgtgcccaga tccgactccg tgacccctgt caccgtggcc 180

gtgatcacct gcaaatatcc cgaggccctg gagcaggggc gcggcgaccc catatacctg 240

ggcatccaga accccgagat gtgcctctac tgcgagaagg tgggcgaaca gcccaccctc 300

cagctgaagg agcagaagat catggacctg tacggccagc ccgagcccgt gaagcccttc 360

ctgttctata gggccaagac cggccgcacc tccaccctgg agtccgtggc cttccccgat 420

tggtttattg ccagtagcaa gagggaccag cccatcatcc tcaccagcga actgggcaag 480

agctacaaca ccgccttcga gctgaacatc aatgac 516

<210> 106

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 106

atggtgctcc agacacaggt gttcatcagc ctcctcctct ggatcagcgg ggcctacggc 60

agcatgtgca agcccatcac aggcaccatc aacgacctca atcagcaagt ctggaccctc 120

cagggtcaga acctcgtggc cgtgccccgc agcgacagcg tgacgcccgt gacagtggcc 180

gtcatcacgt gcaaataccc cgaagccctg gagcagggcc gtggcgaccc tatctacctg 240

ggcatacaga accccgagat gtgcctgtac tgcgagaagg tgggtgagca gcccaccctg 300

caactgaagg agcagaagat catggacctc tacggacaac cggagcccgt gaaaccttc 360

ctgttctaca gggccaagac cgggaggacc tccaccctgg aaagcgtggc ctttcccgac 420

tggtttatcg ccagctccaa gagggaccaa cccatcatcc tcaccagcga gctgggcaag 480

tcttacaaca ccgcctttga gctgaacatc aatgat 516

<210> 107

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400

> 107

atggtgctcc agacccaggt gttcatcagc ctcctcctct ggatcagcgg ggcctacggg 60

agcatgtgca agcccatcac cgggaccatc aacgacctca accagcaggt ctggacgctc 120

caggggcaga atctcgtggc cgtgcccaga tccgacagcg tgaccccggt gaccgtggcc 180

gtcatcacct gtaagtaccc ggaggccctg gaacagggcc gaggtgaccc catctatctg 240

ggtatccaga atccggagat gtgcctgtac tgcgagaagg tgggcgagca gcccaccctg 300

cagctgaagg agcagaagat catggacctg tacggccaac ccgagcccgt gaagcccttc 360

ctgttttaca gggccaagac cggccggacg agcaccctgg agagcgtggc ctttcccgac 420

tggttcatcg ccagtagcaa gagggaccaa cccatcatcc tgacctccga gctgggcaag 480

agctacaata ccgccttcga gctcaacatc aatgat 516

<210> 108

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 108

atggtcctac agacccaagt gttcatcagc ctccttctct ggatcagcgg agcctacggc 60

tccatgtgta agcccatcac cggcactatc aacgacctca atcagcaggt gtggacactc 120

cagggccaga acctcgtggc cgtgcccaga agcgacagcg tgaccccggt caccgtcgcc 180

gtgatcacct gcaaatatcc cgaggccctg gagcagggcc gaggggaccc catctacctc 240

gggatccaga acccggagat gtgtctgtat tgtgagaagg tcggcgagca acctaccctg 300

cagctgaagg agcagaagat catggacctg tacggccagc ccgagccggt gaaaccgttc 360

ctgttctacc gggccaagac cggcagaacc agcaccctgg aaagcgtggc ctttcccgac 420

tggttcatcg cgagcagtaa acgggaccaa cccatcatcc tgaccagcga gctgggcaag 480

agctacaaca ccgcgtttga gctgaacatc aacgac 516

<210> 109

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 109

atggtgctac agacccaggt gttcatcagc ctcctacttt ggatcagcgg ggcgtacggc 60

agcatgtgca aacccatcac aggaaccatc aacgacctta accagcaggt ctggacactc 120

cagggccaga acctcgtggc cgtgcccagg agcgattccg tcacgcccgt gaccgtggct 180

gtgatcacct gcaagtaccc cgaggccctg gagcaggggc gaggggaccc catctacctg 240

ggcatccaga accccgagat gtgcctgtac tgcgagaagg tcggtgaaca gcccaccctc 300

caactcaagg agcagaagat tatggacctg tacggccagc cagagcccgt gaagccattt 360

ctgttctata gggccaagac cggccgcacc tccaccctgg agtccgtggc cttccccgac 420

tggttcatcg ccagcagcaa acgggaccag cccatcattc tgaccagcga actgggcaag 480

agctacaata ccgccttcga gcttaatatc aatgac 516

<210> 110

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 110

atggtgctcc aaactcaggt gttcatcagc ctcctcctct ggatcagcgg ggcgtacggc 60

agcatgtgta agcccatcac cggcaccatc aacgacctca accagcaagt gtggaccttg 120

cagggccaga atctcgtggc cgtgcccagg tccgacagcg tgacgcccgt gactgtggcc 180

gtcatcacct gcaaatatcc ggaggcgctg gagcagggca gaggcgatcc catctatctc 240

gggatccaga accccgagat gtgcctgtat tgcgagaagg tcggcgagca gcccaccctc 300

cagctgaagg agcagaagat catggacctg tatggccagc ccgagcccgt gaagcccttc 360

ctgttctacc gggcgaagac cggccgcacc tccaccctgg aaagcgtggc cttccccgat 420

tggttcatcg cgtccagcaa gagggaccag ccgatcatcc tgacctcaga gctgggcaag 480

tcctacaaca ccgccttcga gctgaatatc aacgac 516

<210> 111

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 111

atggtgctcc agacccaggt gttcataagc ctcctcctct ggatcagcgg cgcctacggc 60

tctatgtgca agcccatcac cgggaccatc aacgacctca accagcaggt gtggacccta 120

cagggccaga acctcgtggc cgtgccccgg agcgactctg tgactcccgt caccgtggcc 180

gtcatcacct gcaagtaccc cgaggccctg gagcagggca ggggcgaccc gatctatctg 240

ggcatccaga atcccgagat gtgcctctac tgcgagaagg tgggcgaaca gcccaccctc 300

cagctgaagg agcagaagat aatggatctg tacggtcagc ccgagcccgt gaagccgttc 360

ctgttctacc gggccaagac gggaaggaca agcaccctgg agagcgtggc atttcccgac 420

tggttcatcg ccagctccaa gagggatcag cccataatcc tgaccagcga gctgggcaag 480

agctacaaca ccgccttcga gctgaatatc aacgac 516

<210> 112

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 112

atggtgctcc agacccaagt cttcatcagc ctcctcctct ggatctccgg cgcctacggg 60

agcatgtgca agcccatcac gggcaccatc aacgacctca atcagcaggt ctggaccctc 120

cagggtcaga acctcgtggc cgtccccagg tccgacagcg tgaccccggt gaccgtggcc 180

gtgatcacct gcaagtaccc cgaggcgctg gagcaaggcc ggggcgaccc catctacctg 240

ggtatccaga accccgagat gtgcctgtac tgtgagaaag tgggcgagca gcccacactg 300

cagctgaagg agcagaagat catggatctg tacggtcagc ccgagcccgt gaaacccttc 360

ctgttttaca gggccaagac cggcaggacc agcaccctgg agagcgtggc cttcccggac 420

tggttcatcg ccagcagtaa gagggaccaa cccataatac tgaccagcga gctcggcaag 480

agctacaata ccgccttcga gctgaatatc aacgac 516

<210> 113

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400> 113

atggtgttgc agacacaggt gttcatcagc ctcctcctct ggatcagcgg cgcttacggc 60

agcatgtgca agcccatcac cggcaccatc aacgatctca atcagcaggt gtggaccctc 120

cagggccaga atctcgtagc cgttcccaga agcgacagcg tgacgcccgt cacggtggct 180

gtgatcacgt gcaaataccc agaggcactc gagcagggca gaggcgatcc tatctacctg 240

ggaatccaga accccgagat gtgcctgtac tgcgagaagg tcggagagca gcctaccctg 300

caactgaagg agcagaagat aatggacctg tacggacagc ccgagcccgt gaagccattt 360

ctgttctaca gagccaagac cggaagaaca agcacactgg aaagcgtggc atttcctgac 420

tggttcattg ccagctccaa gcgggaccag cccataatcc tcacctctga gctgggcaag 480

agctacaaca ccgccttcga gctgaacatc aacgac 516

<210> 114

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized hIGKV4-hIL-36g

<400

> 114

atggtgctcc agacacaggt gttcatcagc ctcctcctct ggatcagtgg cgcgtacgga 60

tcaatgtgca agcccatcac aggcaccatt aacgatctca accagcaggt gtggaccctc 120

cagggccaga acctcgtggc cgtgcccagg tccgacagcg tgactcctgt cacagtagcc 180

gtgatcacct gcaagtaccc cgaggcactt gagcagggcc ggggcgaccc catctacctg 240

gggatccaga accctgagat gtgtctgtac tgcgagaaag tgggcgagca gcccacactg 300

cagctcaagg agcagaagat catggatctg tatggccagc ccgagcccgt gaagcctttc 360

ctgttttatc gcgccaagac aggacggact tcaaccttgg aatccgtggc tttccccgac 420

tggttcatcg cgtcttccaa gagggaccag cctatcattc ttacctcaga gctgggcaaa 480

tcatataaca cagctttcga gctgaacatc aatgac 516

<210> 115

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized murine mIL-2-mIL-36g

<400> 115

atgtacagca tgcagctcgc atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc 60

ggaagagaaa ctcctgactt tggggaggtt tttgacttgg accagcaggt gtggatcttt 120

cgtaatcagg cccttgtgac agttccacga agccacagag taaccccagt cagcgtgact 180

atcctcccat gcaagtaccc agagtctctt gaacaggaca aagggattgc catttatttg 240

ggaattcaga atccagataa atgcctgttt tgtaaggaag ttaatggaca ccctactttg 300

ctgctaaagg aagagaagat tttggatttg taccaccacc ctgagccaat gaagccattc 360

ctgttttacc acacccggac aggtggaaca tccacctttg aatcagtggc tttccctggc 420

cactatattg cctcctccaa gactggcaac cccatcttcc tcacatcaaa gaagggagaa 480

tattacaaca ttaacttcaa tttagatata aagtct 516

<210> 116

<211> 549

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized human OX40L

<400> 116

atggaaaggg tccaacccct ggaagagaat gtgggaaatg cagccaggcc aagattcgag 60

aggaacaagc tattgctggt ggcctctgta attcagggac tggggctgct cctgtgcttc 120

acctacatct gcctgcactt ctctgctctt caggtatcac atcggtatcc tcgaattcaa 180

agtatcaaag tacaatttac cgaatataag aaggagaaag gtttcatcct cacttcccaa 240

aaggaggatg aaatcatgaa ggtgcagaac aactcagtca tcatcaactg tgatgggttt 300

tatctcatct ccctgaaggg ctacttctcc caggaagtca acattagcct tcattaccag 360

aaggatgagg agcccctctt ccaactgaag aaggtcaggt ctgtcaactc cttgatggtg 420

gcctctctga cttacaaaga caaagtctac ttgaatgtga ccactgacaa tacctccctg 480

gatgacttcc atgtgaatgg cggagaactg attcttatcc atcaaaatcc tggtgaattc 540

tgtgtcctt 549

<210> 117

<211> 594

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized mouse OX40L

<400> 117

atggaagggg aaggggttca acccctggat gagaatctgg aaaacggatc aaggccaaga 60

ttcaagtgga agaagacgct aaggctggtg gtctctggga tcaagggagc agggatgctt 120

ctgtgcttca tctatgtctg cctgcaactc tcttcctctc cggcaaagga ccctccaatc 180

caaagactca gaggagcagt taccagatgt gaggatgggc aactattcat cagctcatac 240

aagaatgagt atcaaactat ggaggtgcag aacaattcgg ttgtcatcaa gtgcgatggg 300

ctttatatca tctacctgaa gggctccttt ttccaggagg tcaagattga ccttcatttc 360

cgggaggatc ataatcccat ctctattcca atgctgaacg atggtcgaag gattgtcttc 420

actgtggtgg cctctttggc tttcaaagat aaagtttacc tgactgtaaa tgctcctgat 480

actctctgcg aacacctcca gataaatgat ggggagctga ttgttgtcca gctaacgcct 540

ggatactgtg ctcctgaagg atcttaccac agcactgtga accaagtacc actg 594

<210> 118

<211> 92

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5UTR-019

<400> 118

ucaagcuuuu ggacccucgu acagaagcua auacgacuca cuauagggaa auaagagaga 60

aaagaagagu aagaagaaau auaagagcca cc 92

<210> 119

<211> 118

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-019

<400> 119

ugauaauagg cuggagccuc gguggccaug cuucuugccc cuugggccuc cccccagccc 60

cuccucccuu uccugcaccc guacccccug gucuuugaau aaagucugag ugggcggc 118

<210> 120

<211> 141

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3UTR-019 + miR-122 binding site

<400> 120

ugauaauagg cuggagccuc gguggccaug cuucuugccc cuugggccuc cccccagccc 60

cuccucccuu uccugcaccc guacccccca aacaccauug ucacacucca guggucuuug 120

aauaaagucu gagugggcgg c 141

<210> 121

<211> 549

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon-optimized sequence 1 for ENSP 281834

<400> 121

auggagagag ugcagccccu ggaggagaac gugggcaacg ccgccagacc cagauucgag 60

agaaacaagc ugcugcuggu ggccagcgug auccagggcc ugggccugcu gcugugcuuc 120

accuacaucu gccugcacuu cagcgcccug caggugagcc acagauaccc cagaauccag 180

agcaucaagg ugcaguucac cgaguacaag aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag 240

aaggaggacg agaucaugaa ggugcagaac aacagcguga ucaucaacug cgacggcuuc 300

uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc caggagguga acaucagccu gcacuaccag 360

aaggacgagg agccccuguu ccagcugaag aaggugagaa gcgugaacag ccugauggug 420

gccagccuga ccuacaagga caagguguac cugaacguga ccaccgacaa caccagccug 480

gacgacuucc acgugaacgg cggcgagcug auccugaucc accagaaccc cggcgaguuc 540

ugcgugcug 549

<210> 122

<211> 549

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon-optimized sequence 2 for ENSP 281834

<400> 122

auggagcgug ugcagccucu ugaggagaau gugggaaaug cagcccggcc ucgauucgaa 60

cguaauaaac uccugcucgu ggccuccgug auccaggguc ucgguuuauu gcuguguuuu 120

accuauauau gcuuacacuu uagugcauua caggucucac accgguaccc ucgcauucag 180

ucuauaaaag ugcaguuuac cgaguauaag aaggagaaag guuuuauacu gacuucucag 240

aaagaggacg agaucaugaa ggugcagaau aauagcguca uuaucaacug cgauggauuc 300

uaucuaauuu cccuaaaggg guacuucagc caggagguca auauaucacu gcacuaucaa 360

aaggacgagg agccccuguu ucaacugaag aaagugcgau caguuaacuc ucugaugguu 420

gccucucuga ccuauaagga caaagucuac uugaacguga caacugacaa caccucacug 480

gaugacuuuc augugaaugg gggggaacug auucuuaucc aucagaaucc aggagaauuc 540

ugugugcuc 549

<210> 123

<211> 549

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon-optimized sequence 3 for ENSP 281834

<400> 123

auggagcggg ugcagccccu ggaggagaau gugggcaaug cugcccggcc cagguuugaa 60

agaaacaagc ugcugcuggu ggccagcguc auccagggcc ugggccugcu gcugugcuuc 120

accuacaucu gccugcacuu cagcgcccug caggugagcc accgcuaccc ccgcauccag 180

agcaucaagg ugcaguucac agaguacaag aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag 240

aaggaggaug agaucaugaa ggugcagaac aacagcguca ucaucaacug ugauggcuuc 300

uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc caggagguga acaucagccu gcacuaccag 360

aaggaugagg agccccucuu ccagcugaag aaggugcgcu cugugaacag ccugauggug 420

gccagccuga ccuacaagga caagguguac cugaauguga ccacagacaa caccagccug 480

gaugacuucc acgugaaugg aggagagcug auccugaucc accagaaccc uggagaguuc 540

ugugugcug 549

<210> 124

<211> 549

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon-optimized sequence 4 for ENSP 281834

<400> 124

auggagcggg ugcagccccu ggaggagaac gugggcaacg ccgcccgccc gcguuuugag 60

cgaaauaagu uacugcuugu ugcaucugug auacaggggu uggguuuacu ucuuugcuuu 120

acauauauuu gucuccacuu uagugcgcuu cagguauccc aucgguaccc gcgcauccag 180

ucaaucaagg uccaguucac ugaauauaaa aaggagaaag gauucauucu gacuucacaa 240

aaagaggacg aaaucaugaa agugcagaac aacucuguaa uuauaaacug cgauggguuc 300

uaucugauca gucugaaggg auauuuuagc caggaaguaa auauuucacu acauuaucag 360

aaggacgaag aaccacuuuu ucaacugaag aaaguccggu ccgugaacuc ccugaugguu 420

gcuagccuua ccuacaagga uaaagucuau uuaaacguca caacagauaa cacuagccuc 480

gacgauuucc augugaacgg aggugaacug auauugaucc aucaaaaccc cggcgaguuc 540

ugcguuuua 549

<210> 125

<211> 549

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon-optimized sequence 5 for ENSP 281834

<400> 125

auggagcggg uccagccccu cgaggagaac guugguaaug ccgcacgucc cagguuugaa 60

cgcaacaagc ugcuguuggu ggccagcguc auucaggggc uggguuuguu gcugugcuuc 120

acuuacaucu gucugcauuu uagugcacuc cagguguccc accgcuaccc ccguauccaa 180

uccauuaaag uccaauuuac cgaauacaaa aaagagaagg guuucauucu uaccucccag 240

aaggaggaug aaauuaugaa ggugcagaac aauucuguua ucaucaacug ugacggauuc 300

uaucugauuu cacugaaggg auacuuuucc caggagguga acaucagucu gcauuaucag 360

aaggacgaag aaccgcuuuu ucaacugaag aagguuagga gugugaacuc cuuaauggua 420

gccagccuga cauauaagga caagguauau cugaacguca ccacugauaa caccucuuua 480

gacgauuuuc auguaaaugg gggagaauug auacucauuc accagaaucc gggugaguuu 540

uguguucug 549

<210> 126

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon-optimized sequence 1 for ENSP 356691

<400> 126

auggugagcc acagauaccc cagaauccag agcaucaagg ugcaguucac cgaguacaag 60

aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag aaggaggacg agaucaugaa ggugcagaac 120

aacagcguga ucaucaacug cgacggcuuc uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc 180

caggagguga acaucagccu gcacuaccag aaggacgagg agccccuguu ccagcugaag 240

aaggugagaa gcgugaacag ccugauggug gccagccuga ccuacaagga caagguguac 300

cugaacguga ccaccgacaa caccagccug gacgacuucc acgugaacgg cggcgagcug 360

auccugaucc accagaaccc cggcgaguuc ugcgugcug 399

<210> 127

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon-optimized sequence 2 for ENSP 356691

<400> 127

augguuucuc accguuaccc acggauccag ucuaucaagg uucaguuuac cgaguacaaa 60

aaggaaaaag gguucauccu caccucucag aaagaggacg aaaucaugaa ggugcagaau 120

aacucuguaa ucauuaauug cgacgguuuu uaucugauuu cacugaaggg cuacuuuagu 180

caggaaguua auauuaguuu gcacuaccaa aaggacgagg agccucucuu ccaacuaaaa 240

aagguaagau ccguuaauuc ccuuauggug gccuccuuaa cuuauaagga caagguguau 300

cugaauguga ccacagauaa cacaucccug gacgacuuuc auguaaaugg cggcgaguua 360

auucugauac accagaaccc uggcgaguuc ugcgugcug 399

<210> 128

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon-optimized sequence 3 for ENSP 356691

<400> 128

auggugagcc accgcuaccc ccgcauccag agcaucaagg ugcaguucac agaguacaag 60

aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag aaggaggaug agaucaugaa ggugcagaac 120

aacagcguca ucaucaacug ugauggcuuc uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc 180

caggagguga acaucagccu gcacuaccag aaggaugagg agccccucuu ccagcugaag 240

aaggugcgcu cugugaacag ccugauggug gccagccuga ccuacaagga caagguguac 300

cugaauguga ccacagacaa caccagccug gaugacuucc acgugaaugg aggagagcug 360

auccugaucc accagaaccc uggagaguuc ugugugcug 399

<210> 129

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon-optimized sequence 4 for ENSP 356691

<400> 129

auggugagcc accgguaccc ccggauccag agcaucaagg ugcaguucac cgaauacaag 60

aaggagaagg guuuuauccu gacgagccag aaggaagacg agauuaugaa gguccaaaac 120

aacucaguca ucauaaacug cgauggauuu uaccugaucu cucugaaagg guacuucucc 180

caggaaguga auauuagcuu gcacuaucaa aaagaugagg agccucuauu ccagcucaag 240

aaggucagaa gcgucaauag ucugaugguc gcaucauuaa ccuauaaaga caaaguauau 300

cuaaauguga cgacagacaa uacaucccuc gaugauuuuc acgucaacgg aggcgaacuc 360

auucugaucc accagaaucc aggggaauuu ugcgugcug 399

<210> 130

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon-optimized sequence 5 for ENSP 356691

<400> 130

auggucucac accgguaccc ccguauccag aguauuaagg ugcaauucac ggaguauaaa 60

aaagaaaagg gauucauucu gacgucucag aaggaagaug agaucaugaa gguccagaac 120

aauucuguga ucauuaauug cgauggauuu uaucugauuu cacuuaaagg auauuuuucc 180

caggagguua auaucaguuu gcacuaucag aaagacgagg agccauuauu ccagcugaag 240

aaggugagau cagugaauag ccugaugguu gcgucacuga cguauaaaga caaaguuuau 300

cuaaacguua ccacugauaa uacaucccuu gaugauuuuc augugaacgg gggugaacug 360

auccuuauac accagaaccc cggagaguuc uguguguug 399

<210> 131

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon-optimized sequence 1 for ENSP 439704

<400> 131

auggugagcc acagauaccc cagaauccag agcaucaagg ugcaguucac cgaguacaag 60

aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag aaggaggacg agaucaugaa ggugcagaac 120

aacagcguga ucaucaacug cgacggcuuc uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc 180

caggagguga acaucagccu gcacuaccag aaggacgagg agccccuguu ccagcugaag 240

aaggugagaa gcgugaacag ccugauggug gccagccuga ccuacaagga caagguguac 300

cugaacguga ccaccgacaa caccagccug gacgacuucc acgugaacgg cggcgagcug 360

auccugaucc accagaaccc cggcgaguuc ugcgugcug 399

<210> 132

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon-optimized sequence 2 for ENSP 439704

<400> 132

auggugucac accgguaccc ucggauccag ucuauuaaag uucaauuuac ggaguacaag 60

aaagaaaaag gcuuuauccu uacaagccaa aaggaagacg agaucaugaa agugcaaaac 120

aacaguguga uuauaaauug ugauggcuuc uaccuuauua gucugaaggg cuacuuuagu 180

caggaaguca auauuagccu acacuaccag aaagacgagg agccccucuu ucaacugaaa 240

aaggugcgcu ccgugaauuc guugaugguc gccucucuga ccuacaaaga uaagguguau 300

cuuaacguua cuaccgacaa uacuagucug gacgacuuuc acgucaacgg aggcgaacuu 360

auucugaucc accagaaccc cggcgaauuc ugcgugcug 399

<210> 133

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon-optimized sequence 3 for ENSP 439704

<400> 133

auggugagcc accgcuaccc ccgcauccag agcaucaagg ugcaguucac agaguacaag 60

aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag aaggaggaug agaucaugaa ggugcagaac 120

aacagcguca ucaucaacug ugauggcuuc uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc 180

caggagguga acaucagccu gcacuaccag aaggaugagg agccccucuu ccagcugaag 240

aaggugcgcu cugugaacag ccugauggug gccagccuga ccuacaagga caagguguac 300

cugaauguga ccacagacaa caccagccug gaugacuucc acgugaaugg aggagagcug 360

auccugaucc accagaaccc uggagaguuc ugugugcug 399

<210> 134

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon-optimized sequence 4 for ENSP 439704

<400> 134

auggugagcc accgguaccc ccggauccag agcaucaagg ugcaguucac agaguacaag 60

aaggagaagg gauuuauucu cacaagucag aaagaagaug agaucaugaa gguucagaac 120

aacucaguca uuauuaauug cgacggauuc uaucucauua gccucaaagg cuauuucagc 180

caggagguca auaucagccu gcacuaccag aaggaugagg aaccucucuu ucagcugaaa 240

aaaguccgcu cugugaauuc ccucaugguc gcuucccuga ccuacaagga uaaaguuuau 300

uugaacguua caacagauaa uacaucgcug gacgacuucc augugaaugg uggcgaacua 360

auucuaauac accaaaaucc aggcgaauuu uguguccuu 399

<210> 135

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon-optimized sequence 5 for ENSP 439704

<400> 135

augguauccc auagauaccc acguauucaa agcauuaagg ugcaguucac agaguacaaa 60

aaggagaagg guuucauacu gacgucacag aaggaggacg agauaaugaa ggugcagaau 120

aauaguguga ucaucaauug ugauggauuc uauuugauca gccucaaagg uuauuucuca 180

caggaaguca acauuucccu gcacuaccag aaggacgaag agccuuuguu ucagcugaag 240

aaggugcgcu cagugaacag uuugauggua gccucccuaa cuuauaaaga uaaaguuuau 300

cugaacguga caaccgauaa cacaucccug gacgacuuuc acgucaaugg aggugaguua 360

auccugaucc aucagaaucc cggagaauuc ugcguucuu 399

<210> 136

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 136

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 137

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 137

Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 138

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 138

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 139

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 139

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 140

<211> 505

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(505)

<223> Amino Acid sequence of human IL-23 (IL-12p40 subunit and IL-23p19

subunit linked by GS Linker)

<400> 140

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

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

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

Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln

50 55 60

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

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

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

Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe

115 120 125

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

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

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

Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu

180 185 190

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

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

305 310 315 320
Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Arg
325 330 335
Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln Cys Gln Gln Leu
340 345 350
Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His Pro Leu Val Gly
355 360 365
His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr Thr Asn Asp Val

370 375 380
Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln Gly Leu Arg Asp
385 390 395 400
Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly Leu Ile Phe Tyr
405 410 415
Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu Pro Ser Leu Leu
420 425 430
Pro Asp Ser Pro Val Gly Gln Leu His Ala Ser Leu Leu Gly Leu Ser

435 440 445

Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr Gln Gln Ile Pro

450 455 460

Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu Leu Arg Phe Lys

465 470 475 480

Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala Ala Arg Val Phe

485 490 495

Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro

500 505

<210> 141

<211> 1515

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1515)

<223> Nucleotide sequence (ORF) of human IL-23 (IL-12p40 subunit and IL-23p19 subunit linked by GS Linker)

<400> 141

augugucacc agcaguuggu caucucuugg uuuucccugg uauuucuggc aucuccccuc 60

guggccauau gggaacugaa gaaagauguu uaugucguag aauuggauug guauccggau 120

gccccuggag aaaugguggu ccucaccugu gacaccccug aagaagaugg uaucaccugg 180

accuuggacc agagcaguga ggucuuaggc ucuggcaaga cccugaccau ccaagucaaa 240

gaguuuggag augcuggcca guacaccugu cacaaaggag gcgagguucu aagccauucg 300

cuccugcugc uucacaagaa ggaagaugga auuuggucca cugauauuuu aaaggaccag 360

aaagaaccca agaauaagac cuuucuaaga ugcgaggcca agaauuauuc uggacguuuc 420

accugcuggu ggcugacgac aaucaguacu gauuugacau ucagugucaa gagcagcaga 480

ggcucuucug acccccaagg ggugacgugc ggagcugcua cacucucugc agagagaguc 540

agaggggaca acaaggagua ugaguacuca guggagugcc aggaggacag ugccugccca 600

gcugcugagg agagucugcc cauugagguc augguggaug ccguucacaa gcucaaguau 660

gagaacuaca ccagcagcuu cuucaucagg gacaucauca aaccugaccc acccaagaac 720

uugcagcuga agccauuaaa gaauucucgg cagguggagg ucagcuggga guacccugac 780

accuggagua cuccacauuc cuacuucucc cugacauucu gcguucaggu ccagggcaag 840

agcaagagag agaagaaaga uagagucuuc acggacaaga ccucagccac ggucaucugc 900

cgcaagaaug ccagcauuag cgugcgggcc caggaccgcu acuauagcuc aucuuggagc 960

gaaugggcau cugugcccug caguggcgga gggggcggag ggagcagagc ugugccuggg 1020

ggcagcagcc cugccuggac ucagugccag cagcuuucac agaagcucug cacacuggcc 1080

uggagugcac auccacuagu gggacacaug gaucuaagag aagagggaga ugaagagacu 1140

acaaaugaug uuccccauau ccaguguggа gauggcugug acccccaagg acucagggac 1200

aacagucagu ucugcuugca aaggauccac cagggucuga ucuuuuauga gaagcugcua 1260

ggaucggaua uuuucacagg ggagccuucu cugcucccug auagcccugu gggccagcuu 1320

caugccuccc uacugggccu cagccaacuc cugcagccug agggucacca cugggagacu 1380

cagcagauuc caagccucag ucccagccag ccauggcagc gucuccuucu ccgcuucaag 1440

auccuucgca gccuccaggc cuuuguggcu guagccgccc gggucuuugc ccauggagca 1500

gcaacccuga guccc 1515

<210> 142

<211> 1807

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Every A,C G and U = AMP, CMP, GMP and N1-psi -UMP, respectively

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 7MeGpppG2'OMe at 5' end

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1807)

<223> Full-length mRNA Nucleotide sequence (5 UTR, ORF, 3 UTR,
mir-122-5p polyA tail) of human IL-23 (IL-12p40 subunit and
IL-23p19 subunit linked by GS Linker)

<400> 142

ggaaauaaga gagaaaagaa gaguaagaag aaauauaaga gccaccaugu gucaccagca 60

guuggucauc ucuugguuuu cccugguauu ucuggcaucu ccccucgugg ccauauggga 120

acugaagaaa gauguuuaug ucguagaauu ggauugguau ccggaugccc cuggagaaau 180

ggugguccuc accugugaca ccccugaaga agaugguauc accuggaccu uggaccagag 240

cagugagguc uuaggcucug gcaagacccu gaccauccaa gucaaagagu uuggagaugc 300

uggccaguac accugucaca aaggaggcga gguucuaagc cauucgcucc ugcugcuuca 360

caagaaggaa gauggaauuu gguccacuga uauuuuaaag gaccagaaag aacccaagaa 420

uaagaccuuu cuaagaugcg aggccaagaa uuauucugga cguuucaccu gcugguggcu 480

gacgacaauc aguacugauu ugacauucag ugucaagagc agcagaggcu cuucugaccc 540

ccaaggggug acgugcggag cugcuacacu cucugcagag agagucagag gggacaacaa 600

ggaguaugag uacucagugg agugccagga ggacagugcc ugcccagcug cugaggagag 660

ucugcccauu gaggucaugg uggaugccgu ucacaagcuc aaguaugaga acuacaccag 720

cagcuucuuc aucagggaca ucaucaaacc ugacccaccc aagaacuugc agcugaagcc 780

auuaaagaau ucucggcagg uggaggucag cugggaguac ccugacaccu ggaguacucc 840

acauuccuac uucucccuga cauucugcgu ucagguccag ggcaagagca agagagagaa 900

gaaagauaga gucuucacgg acaagaccuc agccacgguc aucugccgca agaaugccag 960

cauuagcgug cgggcccagg accgcuacua uagcucaucu uggagcgaau gggcaucugu 1020

gcccugcagu ggcggagggg gcggagggag cagagcugug ccugggggca gcagcccugc 1080

cuggacucag ugccagcagc uuucacagaa gcucugcaca cuggccugga gugcacaucc 1140

acuaguggga cacauggauc uaagagaaga gggagaugaa gagacuacaa augauguucc 1200

ccauauccag uguggagaug gcugugaccc ccaaggacuc agggacaaca gucaguucug 1260

cuugcaaagg auccaccagg gucugaucuu uuaugagaag cugcuaggau cggauauuuu 1320

cacaggggag ccuucucugc ucccugauag cccugugggc cagcuucaug ccucccuacu 1380

gggccucagc caacuccugc agccugaggg ucaccacugg gagacucagc agauuccaag 1440

ccucaguccc agccagccau ggcagcgucu ccuucuccgc uucaagaucc uucgcagccu 1500

ccaggccuuu guggcuguag ccgcccgggu cuuugcccau ggagcagcaa cccugagucc 1560

cugauaauag gcuggagccu cgguggccau gcuucuugcc ccuugggccu ccccccagcc 1620

ccuccucccc uuccugcacc cguacccccc aaacaccauu gucacacucc aguggucuuu 1680

gaauaaaguc ugagugggcg gcaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaucuag 1807

<210> 143

<211> 516

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(516)

<223> Human IL-36-gamma mRNA (ORF)

<400> 143

augguguugc agacccaggu cuucauuucu cuguugcucu ggaucucugg ugccuacggg 60

ucaaugugua aaccuauuac ugggacuauu aaugauuuga aucagcaagu guggacccuu 120

cagggucaga accuuguggc aguuccacga agugacagug ugaccccagu cacuguugcu 180

guuaucacau gcaaguaucc agaggcucuu gagcaaggca gaggggaucc cauuuauuug 240

ggaauccaga auccagaaau guguuuguau ugugagaagg uuggagaaca gcccacauug 300

cagcuaaaag agcagaagau cauggaucug uauggccaac ccgagcccgu gaaacccuuc 360

cuuuucuacc gugccaagac ugguaggacc uccacccuug agucuguggc cuucccggac 420

ugguucauug ccuccuccaa gagagaccag cccaucauuc ugacuucaga acuugggaag 480

ucauacaaca cugccuuuga auuaaauaua aaugac 516

<210> 144

<211> 808

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Every A,C G and U = AMP, CMP, GMP and N1-psi -UMP, respectively

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 7MeGpppG2'OMe at 5' end

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(808)

<223> Full-length mRNA Nucleotide sequence (5 UTR, ORF, 3 UTR,
mir-122-5p polyA tail) of human IL-36-gamma

<400> 144

ggaaauaaga gagaaaagaa gaguaagaag aaauauaaga gccaccaugg uguugcagac 60

ccaggucuuc auuucucugu ugcucuggau cucuggugcc uacgggucaa uguguaaacc 120

uauuacuggg acuauuaaug auuugaauca gcaagugugg acccuucagg gucagaaccu 180

uguggcaguu ccacgaagug acagugugac cccagucacu guugcuguua ucacaugcaa 240

guauccagag gcucuugagc aaggcagagg ggaucccauu uauuugggaa uccagaaucc 300

agaaaugugu uuguauugug agaagguugg agaacagccc acauugcagc uaaaagagca 360

gaagaucaug gaucuguaug gccaacccga gcccgugaaa cccuuccuuu ucuaccgugc 420

caagacuggu aggaccucca cccuugaguc uguggccuuc ccggacuggu ucauugccuc 480

cuccaagaga gaccagccca ucauucugac uucagaacuu gggaagucau acaacacugc 540

cuuugaauua aauauaaaug acugauaaua ggcuggagcc ucgguggcca ugcuucuugc 600

cccuugggcc ucccccccagc cccuccuccc cuuccugcac ccguaccccc caaacaccau 660

ugucacacuc caguggucuu ugaauaaagu cugaguggggc ggcaaaaaaa aaaaaaaaaa 720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaucuag 808

<210> 145

<211> 549

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(549)

<223> Human OX40L mRNA (ORF)

<400> 145

auggaaaggg uccaaccccu ggaagagaau gugggaaaug cagccaggcc aagauucgag 60

aggaacaagc uauugcuggu ggccucugua auucagggac uggggcugcu ccugugcuuc 120

accuacaucu gccugcacuu cucugcucuu cagguaucac aucgguaucc ucgaauucaa 180

aguaucaaag uacaauuuac cgaauauaag aaggagaaag guuucauccu cacuucccaa 240

aaggaggaug aaaucaugaa ggugcagaac aacucaguca ucaucaacug ugauggguuu 300

uaucucaucu cccugaaggg cuacuucucc caggaaguca acauuagccu ucauuaccag 360

aaggaugagg agccccucuu ccaacugaag aaggucaggu cugucaacuc cuugauggug 420

gccucucuga cuuacaaaga caaagucuac uugaauguga ccacugacaa uaccucccug 480

gaugacuucc augugaaugg cggagaacug auucuuaucc aucaaaaucc uggugaauuc 540

uguguccuu 549

<210> 146

<211> 841

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Every A,C G and U = AMP, CMP, GMP and N1-psi -UMP, respectively

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 7MeGpppG2'OMe at 5' end

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(841)

<223> Full-length mRNA Nucleotide sequence (5 UTR, ORF, 3 UTR, miR-122-5p polyA tail) of human OX40L

<400> 146

ggaaauaaga gagaaaagaa gaguaagaag aaauauaaga gccaccaugg aaagggucca 60

accccuggaa gagaaugugg gaaaugcagc caggccaaga uucgagagga acaagcuauu 120

gcugguggcc ucuguaauuc agggacuggg gcugcuccug ugcuucaccu acaucugccu 180

gcacuucucu gcucuucagg uaucacaucg guauccucga auucaaagua ucaaaguaca 240

auuuaccgaa uauaagaagg agaaagguuu cauccucacu ucccaaaagg aggaugaaau 300

caugaaggug cagaacaacu cagucaucau caacugugau ggguuuuauc ucaucucccu 360

gaagggcuac uucucccagg aagucaacau uagccuucau uaccagaagg augaggagcc 420

ccucuuccaa cugaagaagg ucaggucugu caacuccuug augguggccu cucugacuua 480

caaagacaaa gucuacuuga augugaccac ugacaauacc ucccuggaug acuuccaugu 540

gaauggcgga gaacugauuc uuauccauca aaauccuggu gaauucugug uccuuugaua 600

auaggcugga gccucggugg ccaugcuucu ugccccuugg gccucccccc agccccuccu 660

ccccuuccug cacccguacc ccccaaacac cauugucaca cuccaguggu cuuugaauaa 720

agucugagug ggcggcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaucua 840

g 841

<210> 147

<211> 193

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(193)

<223> Human IL 18 isoform 1

<400> 147

Met Ala Ala Glu Pro Val Glu Asp Asn Cys Ile Asn Phe Val Ala Met

1 5 10 15

Lys Phe Ile Asp Asn Thr Leu Tyr Phe Ile Ala Glu Asp Asp Glu Asn

20 25 30

Leu Glu Ser Asp Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile

35 40 45

Arg Asn Leu Asn Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro

50 55 60

Leu Phe Glu Asp Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg

65 70 75 80

Thr Ile Phe Ile Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met

85 90 95

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

100 105 110

Glu Asn Lys Ile Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile

115 120 125

Lys Asp Thr Lys Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly

130 135 140

His Asp Asn Lys Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe

145 150 155 160

Leu Ala Cys Glu Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys

165 170 175

Glu Asp Glu Leu Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu

180 185 190

Asp

<210> 148

<211> 579

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(579)

<223> Nucleotide sequence of IL-18 isoform 1 (Precursor)

<400> 148

atggctgctg aaccagtaga agacaattgc atcaactttg tggcaatgaa atttattgac 60

aatacgcttt actttatagc tgaagatgat gaaaacctgg aatcagatta ctttggcaag 120

cttgaatcta aattatcagt cataagaaat ttgaatgacc aagttctctt cattgaccaa 180

ggaaatcggc ctctatttga agatatgact gattctgact gtagagataa tgcaccccgg 240

accatattta ttataagtat gtataaagat agccagccta gaggtatggc tgtaactatc 300

tctgtgaagt gtgagaaaat ttcaactctc tcctgtgaga acaaaattat ttcctttaag 360

gaaatgaatc ctcctgataa catcaaggat acaaaaagtg acatcatatt ctttcagaga 420

agtgtcccag gacatgataa taagatgcaa tttgaatctt catcatacga aggatacttt 480

ctagcttgtg aaaaagagag agacctttt aaactcattt tgaaaaaaga ggatgaattg 540

ggggatagat ctataatgtt cactgttcaa aacgaagac 579

<210> 149

<211> 157

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(157)

<223> Amino acid sequence of IL-18 isoform 1 (Mature)

<400> 149

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
35 40 45

Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val Thr Ile
50 55 60

Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

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

145 150 155

<210> 150
<400> 150
000
<210> 151
<211> 189
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(189)
<223> Amino acid sequence of isoform 2, Delta3pro-IL-18, 27-30 missing (Precursor)
<400> 151
Met Ala Ala Glu Pro Val Glu Asp Asn Cys Ile Asn Phe Val Ala Met
1 5 10 15
Lys Phe Ile Asp Asn Thr Leu Tyr Phe Ile Glu Asn Leu Glu Ser Asp
20 25 30

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
35 40 45
Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp
50 55 60
Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
65 70 75 80
Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val Thr Ile
85 90 95

Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
100 105 110
Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
115 120 125
Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly His Asp Asn Lys
130 135 140
Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
145 150 155 160

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
165 170 175
Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
180 185

<210> 152

<400> 152

000

<210> 153

<211> 157

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(157)

<223> Amino acid sequence of IL-18 isoform 2 (Mature)

<400> 153

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly His Asp Asn Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 154

<400> 154

000

<210> 155

<211> 531

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized sequence

<400> 155

atgtacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60

tactttggca agcttgaatc taaattatca gtcataagaa atttgaatga ccaagttctc 120

ttcattgacc aaggaaatcg gcctctattt gaagatatga ctgattctga ctgtagagat 180

aatgcacccc ggaccatatt tattataagt atgtataaag atagccagcc tagaggtatg 240

gctgtaacta tctctgtgaa gtgtgagaag atttcaactc tctcctgtga gaacaagatt 300

atttccttta aggaaatgaa tcctcctgat aacatcaagg atacaaagag tgacatcata 360

ttctttcaga gaagtgtccc aggacatgat aataagatgc aatttgaatc ttcatcatac 420

gaaggatact ttctagcttg tgagaaagag agagacctgt ttaaactcat tttgaagaaa 480

gaggatgaat tgggcgatag atctataatg ttcactgttc agaacgaaga c 531

<210> 156

<211> 546

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized sequence

<400> 156

atggaaatct gcagaggcct ccgcagtcac ctaatcactc tcctcctctt cctgttccat 60

tcagagacga tctgctactt tggcaagctt gaatctaaat tatcagtcat aagaaatttg 120

aatgaccaag ttctcttcat tgaccaagga aatcggcctc tatttgaaga tatgactgat 180

tctgactgta gagataatgc accccggacc atatttatta taagtatgta taaagatagc 240

cagcctagag gtatggctgt aactatctct gtgaagtgtg agaagatttc aactctctcc 300

tgtgagaaca agattatttc ctttaaggaa atgaatcctc ctgataacat caaggataca 360

aagagtgaca tcatattctt tcagagaagt gtcccaggac atgataataa gatgcaattt 420

gaatcttcat catacgaagg atactttcta gcttgtgaga aagagagaga cctgtttaaa 480

ctcattttga agaaagagga tgaattgggc gatagatcta taatgttcac tgttcagaac 540

gaagac 546

<210> 157

<211> 546

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized sequence

<400> 157

atggaaatct gcagaggcct ccgcagtcac ctaatcactc tcctcctctt cctgttccat 60

tcagagacga tctgctactt tggcaagctt gaatctaaat tatcagtcat aagaaatttg 120

aatgaccaag ttctcttcat tgaccaagga aatcggcctc tatttgaaga tatgactgat 180

tctgactgta gagataatgc accccggacc atatttatta taagtatgta taaagatagc 240

cagcctagag gtatggctgt aactatctct gtgaagtgtg agaaaatttc aactctctcc 300

tgtgagaaca aaattatttc ctttaaggaa atgaatcctc ctgataacat caaggataca 360

aagagtgaca tcatattctt tcagagaagt gtcccaggac atgataataa gatgcaattt 420

gaatcttcat catacgaagg atactttcta gcttgtgaga aagagagaga cctttttaaa 480

ctcattttga agaaagagga tgaattgggg gatagatcta taatgttcac tgttcaaaac 540

gaagac 546

<210> 158

<211> 531

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized sequence

<400> 158

atggcctgga ccgttctcct cctcggcctc ctctctcact gcacaggctc tgtgacctcc 60

tactttggca agcttgaatc taaattatca gtcataagaa atttgaatga ccaagttctc 120

ttcattgacc aaggaaatcg gcctctattt gaagatatga ctgattctga ctgtagagat 180

aatgcacccc ggaccatatt tattataagt atgtataaag atagccagcc tagaggtatg 240

gctgtaacta tctctgtgaa gtgtgagaaa atttcaactc tctcctgtga gaacaaaatt 300

atttccttta aggaaatgaa tcctcctgat aacatcaagg atacaaagag tgacatcata 360

ttctttcaga gaagtgtccc aggacatgat aataagatgc aatttgaatc ttcatcatac 420

gaaggatact ttctagcttg tgagaaagag agagaccttt ttaaactcat tttgaagaaa 480

gaggatgaat tgggggatag atctataatg ttcactgttc aaaacgaaga c 531

<210> 159

<211> 531

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized sequence

<400> 159

atgtacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60

tactttggca agcttgaatc taaattatca gtcataagaa atttgaatga ccaagttctc 120

ttcattgacc aaggaaatcg gcctctattt gaagatatga ctgattctga ctgtagagat 180

aatgcacccc ggaccatatt tattataagt atgtataaag atagccagcc tagaggtatg 240

gctgtaacta tctctgtgaa gtgtgagaaa atttcaactc tctcctgtga gaacaaaatt 300

atttccttta aggaaatgaa tcctcctgat aacatcaagg atacaaagag tgacatcata 360

ttctttcaga gaagtgtccc aggacatgat aataagatgc aatttgaatc ttcatcatac 420

gaaggatact ttctagcttg tgagaaagag agagaccttt ttaaactcat tttgaagaaa 480

gaggatgaat tgggggatag atctataatg ttcactgttc aaaacgaaga c 531

<210> 160

<211> 531

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized sequence

<400> 160

atgtacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60

tactttggca agcttgaatc taaattatca gtcataagaa atttgaatga ccaagttctc 120

ttcattgacc aaggaaatcg gcctctattt gaagatatga ctgattctga ctgtagagat 180

aatgcacccc ggaccatatt tattataagt atgtataaag atagccagcc tagaggtatg 240

gctgtaacta tctctgtgaa gtgtgagaaa atttcaactc tctcctgtga gaacaaaatt 300

atttccttta aggaaatgaa tcctcctgat aacatcaagg atacaaaaag tgacatcata 360

ttctttcaga gaagtgtccc aggacatgat aataagatgc aatttgaatc ttcatcatac 420

gaaggatact ttctagcttg tgaaaaagag agagaccttt ttaaactcat tttgaaaaaa 480

gaggatgaat tgggggatag atctataatg ttcactgttc aaaacgaaga c 531

<210> 161

<211> 579

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(579)

<223> human IL-18 nucleotide sequence

<400> 161

atggctgctg aaccagtaga agacaattgc atcaactttg tggcaatgaa atttattgac 60

aatacgcttt actttatagc tgaagatgat gaaaacctgg aatcagatta ctttggcaag 120

cttgaatcta aattatcagt cataagaaat ttgaatgacc aagttctctt cattgaccaa 180

ggaaatcggc ctctatttga agatatgact gattctgact gtagagataa tgcaccccgg 240

accatattta ttataagtat gtataaagat agccagccta gaggtatggc tgtaactatc 300

tctgtgaagt gtgagaaaat ttcaactctc tcctgtgaga acaaaattat ttcctttaag 360

gaaatgaatc ctcctgataa catcaaggat acaaaaagtg acatcatatt ctttcagaga 420

agtgtcccag gacatgataa taagatgcaa tttgaatctt catcatacga aggatacttt 480

ctagcttgtg aaaaagagag agacctttt aaactcattt tgaaaaaaga ggatgaattg 540

ggggatagat ctataatgtt cactgttcaa aacgaagac 579

<210> 162

<211> 531

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Codon optimized murine IL-18

<400> 162

atgtacagca tgcagctcgc atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc 60

aactttggcc gacttcactg tacaaccgca gtaatacgga atataaatga ccaagttctc 120

ttcgttgaca aaagacagcc tgtgttcgag gatatgactg atattgatca aagtgccagt 180

gaaccccaga ccagactgat aatatacatg tacaaagaca gtgaagtaag aggactggct 240

gtgaccctct ctgtgaagga tagtaaaatg tctaccctct cctgtaagaa caagatcatt 300

tcctttgagg aaatggatcc acctgaaaat attgatgata tacaaagtga tctcatattc 360

tttcagaaac gtgttccagg acacaacaag atggagtttg aatcttcact gtatgaagga 420

cactttcttg cttgccaaaa ggaagatgat gctttcaaac tcattctgaa aaaaaaggat 480

gaaaatgggg ataaatctgt aatgttcact ctcactaact tacatcaaag t 531

<210> 163

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(25)

<223> Repeats of "Glu Ala Ala Ala Lys" may or may not be present

<400> 163

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

1 5 10 15

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

20 25

<210> 164

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 164

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

1 5 10 15

<210> 165

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 165

Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 166

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 166

Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 167

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 167

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 168

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 169

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 169

Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 170

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 170

Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 171

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 171

Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

<210> 172

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 172

Gly Gly Ser Gly Gly His Met Gly Ser Gly Gly

1 5 10

<210> 173

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 173

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10

<210> 174

<211> 5

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 174

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 175

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 175

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 176

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 176

Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 177

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 177

Ala Ala Gly Ala Ala Thr Ala Ala

1 5

<210> 178

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 178

Gly Gly Ser Ser Gly

1 5

<210> 179

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 179

Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 180

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 180

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 181

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 181

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 182

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 182

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 183

<211> 1596

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1596)

<223> mRNA ORF for human IL-12

<400> 183

augugccacc agcagcuggu gaucagcugg uucagccugg uguuccuggc cagcccccug 60

guggccaucu gggagcugaa gaaggacgug uacguggugg aguuggauug guaccccgac 120

gccccggcg agaugguggu gcugaccugc gacacccccg aggaggacgg caucaccugg 180

acccuggacc agagcagcga ggugcugggc agcggcaaga cccugaccau ccaggugaag 240

gaguucggcg acgccggcca guacaccugc cacaagggcg gcgaggugcu gagccacagc 300

cugcugcugc ugcacaagaa ggaggacggc aucuggagca ccgacauccu gaaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac cuuccugaga ugcgaggcca agaacuacag cggcagauuc 420

accugcuggu ggcugaccac caucagcacc gaccugaccu ucagcgugaa gagcagcaga 480

ggcagcagcg acccccaggg cgugaccugc ggcgccgcca cccugagcgc cgagagagug 540

agaggcgaca acaaggagua cgaguacagc guggagugcc aggaagauag cgccugcccc 600

gccgccgagg agagccugcc caucgaggug augguggacg ccgugcacaa gcugaaguac 660

gagaacuaca ccagcagcuu cuucaucaga gauaucauca agcccgaccc ccccaagaac 720

cugcagcuga agccccugaa gaacagccgg cagguggagg ugagcuggga guaccccgac 780

accuggagca ccccccacag cuacuucagc cugaccuucu gcgugcaggu gcagggcaag 840

agcaagagag agaagaaaga uagaguguuc accgacaaga ccagcgccac cgugaucugc 900

agaaagaacg ccagcaucag cgugagagcc caagauagau acuacagcag cagcuggagc 960

gagugggcca gcgugcccug cagcggcggc ggcggcggcg gcagcagaaa ccugcccgug 1020

gccacccccg accccggcau guuccccugc cugcaccaca gccagaaccu gcugagagcc 1080

gugagcaaca ugcugcagaa ggcccggcag acccuggagu ucuaccccug caccagcgag 1140

gagaucgacc acgaagauau caccaaagau aagaccagca ccguggaggc cugccugccc 1200

cuggagcuga ccaagaacga gagcugccug aacagcagag agaccagcuu caucaccaac 1260

ggcagcugcc uggccagcag aaagaccagc uucaugaugg cccugugccu gagcagcauc 1320

uacgaggacc ugaagaugua ccagguggag uucaagacca ugaacgccaa gcugcugaug 1380

gaccccaagc ggcagaucuu ccuggaccag aacaugcugg ccgugaucga cgagcugaug 1440

caggcccuga acuucaacag cgagaccgug ccccagaaga gcagccugga ggagcccgac 1500

uucuacaaga ccaagaucaa gcugugcauc cugcugcacg ccuucagaau cagagccgug 1560

accaucgaca gagugaugag cuaccugaac gccagc 1596

<210> 184

<211> 306

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Wildtype IL12B without signal amino acids

<400> 184

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser

305

<210> 185

<211> 918

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Wildtype IL12B without signal nucleic acids

<400> 185

atatgggaac tgaagaaaga tgtttatgtc gtagaattgg attggtatcc ggatgcccct 60

ggagaaatgg tggtcctcac ctgtgacacc cctgaagaag atggtatcac ctggaccttg 120

gaccagagca gtgaggtctt aggctctggc aaaaccctga ccatccaagt caaagagttt 180

ggagatgctg gccagtacac ctgtcacaaa ggaggcgagg ttctaagcca ttcgctcctg 240

ctgcttcaca aaaaggaaga tggaatttgg tccactgata ttttaaagga ccagaaagaa 300

cccaaaaata agacctttct aagatgcgag gccaagaatt attctggacg tttcacctgc 360

tggtggctga cgacaatcag tactgatttg acattcagtg tcaaaagcag cagaggctct 420

tctgaccccc aaggggtgac gtgcggagct gctacactct ctgcagagag agtcagaggg 480

gacaacaagg agtatgagta ctcagtggag tgccaggagg acagtgcctg cccagctgct 540

gaggagagtc tgcccattga ggtcatggtg gatgccgttc acaagctcaa gtatgaaaac 600

tacaccagca gcttcttcat cagggacatc atcaaacctg acccacccaa gaacttgcag 660

ctgaagccat taaagaattc tcggcaggtg gaggtcagct gggagtaccc tgacacctgg 720

agtactccac attcctactt ctccctgaca ttctgcgttc aggtccaggg caagagcaag 780

agagaaaaga aagatagagt cttcacggac aagacctcag ccacggtcat ctgccgcaaa 840

aatgccagca ttagcgtgcg ggcccaggac cgctactata gctcatcttg gagcgaatgg 900

gcatctgtgc cctgcagt 918

<210> 186

<211> 197

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Wildtype IL12A without signal amino acids

<400> 186

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser

195

<210> 187

<211> 591

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Wildtype IL12A without signal nucleic acids

<400> 187

agaaacctcc ccgtggccac tccagaccca ggaatgttcc catgccttca ccactcccaa 60

aacctgctga gggccgtcag caacatgctc cagaaggcca gacaaactct agaattttac 120

ccttgcactt ctgaagagat tgatcatgaa gatatcacaa aagataaaac cagcacagtg 180

gaggcctgtt taccattgga attaaccaag aatgagagtt gcctaaattc cagagagacc 240

tctttcataa ctaatgggag ttgcctggcc tccagaaaga cctcttttat gatggccctg 300

tgccttagta gtatttatga agacttgaag atgtaccagg tggagttcaa gaccatgaat 360

gcaaagcttc tgatggatcc taagaggcag atctttctag atcaaaacat gctggcagtt 420

attgatgagc tgatgcaggc cctgaatttc aacagtgaga ctgtgccaca aaaatcctcc 480

cttgaagaac cggattttta taaaactaaa atcaagctct gcatacttct tcatgctttc 540

agaattcggg cagtgactat tgatagagtg atgagctatc tgaatgcttc c 591

<210> 188

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Wildtype IL12B signal peptide amino acids

<400> 188

Met Cys His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe Leu

1 5 10 15

Ala Ser Pro Leu Val Ala

20

<210> 189

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Wildtype IL12B signal peptide nucleoic acids

<400> 189

atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg ttttttctggc atctcccctc 60

gtggcc 66

<210> 190

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10

<210> 191

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 191

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 192

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 192

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 193

<211> 2100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2100)

<223> For every repeat of "GGGGGGGGGG GGGGGGGGGG S", at least one "G" is present and the others may be absent; the repeat of "GGGGGGGGGG GGGGGGGGGG S" is present at least once and may repeat up to 100 times or be absent

<400> 193

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly

50 55 60

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

65 70 75 80

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

85 90 95

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

165 170 175

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

180 185 190

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

195 200 205

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

275 280 285

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

290 295 300

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly

305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

325 330 335

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

340 345 350

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly

385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

405 410 415

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

420 425 430

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

450 455 460

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

465 470 475 480

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

485 490 495

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

500 505 510

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

515 520 525

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

530 535 540

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

545 550 555 560

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

565 570 575

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

580 585 590

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

595 600 605

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

610 615 620

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

625 630 635 640

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly

645 650 655

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

660 665 670

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

675 680 685

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

690 695 700

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

705 710 715 720

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly

725 730 735

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

755 760 765

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

770 775 780

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

785 790 795 800

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

805 810 815

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

820 825 830

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

835 840 845

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

850 855 860

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

865 870 875 880

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

885 890 895

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

900 905 910

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

915 920 925

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

930 935 940

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

945 950 955 960

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

965 970 975

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

980 985 990

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

995 1000 1005

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1010 1015 1020

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1025 1030 1035

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1040 1045 1050

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1055 1060 1065

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1070 1075 1080

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly

1085 1090 1095

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1100 1105 1110

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1115 1120 1125

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1130 1135 1140

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1145 1150 1155

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1160 1165 1170

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1175 1180 1185

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly

1190 1195 1200

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1205 1210 1215

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1220 1225 1230

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1235 1240 1245

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1250 1255 1260

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1265 1270 1275

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1280 1285 1290

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1295 1300 1305

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1310 1315 1320

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1325 1330 1335

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1340 1345 1350

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1355 1360 1365

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1370 1375 1380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1385 1390 1395

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1400 1405 1410

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1415 1420 1425

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1430 1435 1440

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1445 1450 1455

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1460 1465 1470

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1475 1480 1485

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1490 1495 1500

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1505 1510 1515

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1520 1525 1530

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1535 1540 1545

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1550 1555 1560

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1565 1570 1575

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1580 1585 1590

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1595 1600 1605

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1610 1615 1620

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1625 1630 1635

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1640 1645 1650

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1655 1660 1665

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1670 1675 1680

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1685 1690 1695

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1700 1705 1710

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1715 1720 1725

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1730 1735 1740

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1745 1750 1755

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1760 1765 1770

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1775 1780 1785

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1790 1795 1800

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1805 1810 1815

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1820 1825 1830

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1835 1840 1845

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1850 1855 1860

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1865 1870 1875

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1880 1885 1890

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1895 1900 1905

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1910 1915 1920

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1925 1930 1935

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1940 1945 1950

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1955 1960 1965

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1970 1975 1980

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1985 1990 1995

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

2000 2005 2010

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

2015 2020 2025

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

2030 2035 2040

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

2045 2050 2055

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

2060 2065 2070

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

2075 2080 2085

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

2090 2095 2100

<210> 194

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 194

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 195

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 195

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

1 5 10 15

<210> 196

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic: linker

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(40)

<223> Gly may or may not be present

<400> 196

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

35 40

<210> 197

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(5)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(17)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 197

gnnnnwncrn ctcncnnwnd 20

<210> 198

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: oligonucleotide

<400> 198

attgggcacc cgtaaggg 18