

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2022-0105643
(43) 공개일자 2022년07월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) *A61K 31/7088* (2006.01)
A61K 38/47 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) *C12N 15/86* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 48/0058 (2013.01)
A61K 31/7088 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7017631
(22) 출원일자(국제) 2020년10월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년05월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/057081
(87) 국제공개번호 WO 2021/081338
국제공개일자 2021년04월29일
- (30) 우선권주장
62/926,282 2019년10월25일 미국(US)
63/083,349 2020년09월25일 미국(US)
- (71) 출원인
오펜테스 테라퓨틱스, 인크.
미국 94108 캘리포니아주 샌프란시스코 캘리포니아 스트리트 600 17층 플로어
- (72) 발명자
그레이, 존 티.
미국 94611 캘리포니아주 오클랜드 우드헤이븐 웨이 1745
커닝햄, 저스틴
미국 92603 캘리포니아주 어바인 케노샤 레인 5396
리코, 살바도르
미국 94707 캘리포니아주 켄싱턴 코벤트리 로드 40
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 252 항

(54) 발명의 명칭 글리코겐 축적 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법**(57) 요약**

본 개시내용은 글리코겐 축적 장애, 예컨대, 본 명세서에서 폼페병으로도 지칭되는 II형 글리코겐 축적 장애를 치료하는 데 유용한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 조성물 및 방법을 이용하여, 폼페병을 갖는 환자(예를 들어, 포유류 환자, 예컨대, 인간 환자)에 산 알파-글루코시다제를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 바이러스 벡터, 예컨대, 아데노-연관 바이러스(AAV) 벡터가 투여될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 38/47 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 48/0083 (2013.01)

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 21/00 (2018.01)

A61P 43/00 (2018.01)

C12N 15/86 (2013.01)

C12Y 302/0102 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

폼페병의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 폼페병을 치료하는 방법으로서, 산 알파-글루코시다제(GAA)를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 아데노-연관 바이러스(AAV) 벡터를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 AAV 벡터는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 2

폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서의 근기능을 개선시키는 방법으로서, GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV 벡터를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 AAV 벡터는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 3

폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 글리코겐 축적을 감소시키는 방법으로서, GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV 벡터를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 AAV 벡터는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서 상기 AAV 벡터의 상기 환자에 대한 투여는 근육 조직 및/또는 뉴런 조직에서 글리코겐 축적을 감소시키는, 방법.

청구항 5

폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서의 폐 기능을 개선시키는 방법으로서, GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV 벡터를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 AAV 벡터는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 6

폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서의 GAA 발현을 증가시키는 방법으로서, GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV 벡터를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 AAV 벡터는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 3×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 4×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 5×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 6×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 7×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 8×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 9×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 1×10^{14} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 3×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 4×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 5×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 6×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 7×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 8×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 9×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 1×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 1.1×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 1.2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 1.3×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 1.4×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 1.5×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 1.6×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 1.7×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 1.8×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 1.9×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 상기 양을 포함하는 단일 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는, 함께, 상기 양을 포함하는 2회 이상의 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 AAV 벡터는, 함께, 상기 양을 포함하는 2회 용량 내지 10회의 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 AAV 벡터는, 함께, 상기 양을 포함하는 2, 3 또는 4회 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 AAV 벡터는, 함께, 상기 양을 포함하는 2회 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 39

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 1년 이상만큼 분리된, 방법.

청구항 40

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 12개월 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 1주 내지 약 48주 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 2주 내지 약 44주 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 3주 내지 약 40주 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 4주 내지 약 36주 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 5주 내지 약 32주 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 6주 내지 약 24주 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 12주 내지 약 20주 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주 또는 19주 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 49

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는, 상기 양을 각각 개별적으로 포함하는 2회 이상의 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 AAV 벡터는, 상기 양을 각각 개별적으로 포함하는 2회 용량 내지 10회의 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 AAV 벡터는, 상기 양을 각각 개별적으로 포함하는 2, 3 또는 4회 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 AAV 벡터는, 상기 양을 각각 개별적으로 포함하는 2회 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 53

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 1년 이상만큼 분리된, 방법.

청구항 54

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 12개월 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 1주 내지 약 48주 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 2주 내지 약 44주 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 3주 내지 약 40주 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 4주 내지 약 36주 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 5주 내지 약 32주 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 6주 내지 약 24주 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 12주 내지 약 20주 이내에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량은 서로 약 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주 또는 19주 이내에 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 정맥내, 척추강내, 수조내, 뇌실내, 근육내, 진피내, 경피, 비경구, 비강내, 피하, 피부경유, 기관내, 복강내, 동맥내, 혈관내, 흡입, 관류, 세척 및/또는 경구 투여에 의해 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 정맥내, 척추강내, 수조내, 뇌실내 및/또는 근육내 투여에 의해 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 정맥내 및/또는 척추강내 투여에 의해 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 정맥내 투여에 의해 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, AAV는 AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAVrh74, AAVrh.8 또는 AAVrh.10 혈청형인, 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 AAV는 위형 AAV인, 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 위형 AAV는 AAV2/8인, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 위형 AAV는 AAV2/9인, 방법.

청구항 71

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV는 제조합 캡시드 단백질을 포함하는, 방법.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GAA를 암호화하는 이식유전자는 근육 및/또는 뉴런 세포에서 상기 이식유전자의 발현을 유도하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된, 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 프로모터는 근크레아틴 키나제(MCK) 프로모터, 데스민 프로모터, 닭 베타 액틴 프로모터, 거대세포바이러스(CMV) 프로모터, 미오신 경쇄-2 프로모터, 알파 액틴 프로모터, 트로포닌 1 프로모터, Na⁺/Ca²⁺ 교환체 프로모터, 디스트로핀 프로모터, 알파7 인테그린 프로모터, 뇌성 나트륨 이노 펩타이드 프로모터, 알파 B-크리스탈린/소형 열충격 단백질 프로모터, 알파 미오신 중쇄 프로모터 또는 심방 나트륨 이노인자 프로모터인, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 프로모터는 MCK 프로모터인, 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 85% 동일한 핵산 서열을 갖는, 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 90% 동일한 핵산 서열을 갖는, 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 상기 MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 95% 동일한 핵산 서열을 갖는, 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 97% 동일한 핵산 서열을 갖는, 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 98% 동일한 핵산 서열을 갖는, 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 99% 동일한 핵산 서열을 갖는, 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 99% 동일한 핵산 서열을 갖는, 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 100% 동일한 핵산 서열을 갖는, 방법.

청구항 83

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GAA를 암호화하는 이식유전자는 근육 및/또는 뉴런 세포에서 이식유전자의 발현을 유도하는 인헨서에 작동 가능하게 연결된, 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 인헨서는 CMV 인헨서, 근세포 인헨서 인자 2(MEF2) 인헨서 또는 MyoD 인헨서인, 방법.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 방법.

청구항 88

제87항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 97% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 방법.

청구항 89

제88항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 방법.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 영아-발병 폼페병을 갖는, 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, 상기 환자는 약 1개월령 내지 약 1세인, 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 상기 환자는 약 1개월령 내지 약 6개월령인, 방법.

청구항 95

제92항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에 대한 상기 AAV 벡터의 투여 전에, 상기 환자는 섭식 곤란, 성장장애, 저긴장, 진행성 쇠약, 호흡곤란, 중증의 허 비대 및 심근의 비후로부터 선택된 증상을 나타내는, 방법.

청구항 96

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 후기 발병 폼페병을 갖는, 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 환자는 폼페병을 갖지 않는 동일한 성별 및 유사한 체질량지수 인간의 내인성 GAA 활성의 약 1% 내지 약 40%의 내인성 GAA 활성을 나타내는, 방법.

청구항 98

제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 이전에 GAA 효소대체요법을 받은 적이 없는, 방법.

청구항 99

제1항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 이전에 GAA 효소대체요법을 받은, 방법.

청구항 100

제1항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에 대한 상기 AAV 벡터의 투여 후에, 상기 환자는 폼페병을 갖지 않는 동일한 성별 및 유사한 체질량지수 인간의 내인성 GAA 활성의 약 50% 내지 약 200%의 내인성 GAA 활성을 나타내는, 방법.

청구항 101

제1항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에 대한 상기 AAV 벡터의 투여 후에, 상기 환자는 골격근, 심장근 및/또는 뉴런 조직에서 글리코젠 감소를 나타내는, 방법.

청구항 102

폼페병의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 폼페병을 치료하는 방법으로서, GAA 발현을 증가시키는 제제를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 제제는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV2/8 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는

데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되되, GAA를 암호화하는 이식유전자는 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된, 방법.

청구항 103

폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 근기능을 개선시키는 방법으로서, GAA 발현을 증가시키는 제제를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 제제는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV2/8 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여되되, GAA를 암호화하는 이식유전자는 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된, 방법.

청구항 104

폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 글리코겐 축적을 감소시키는 방법으로서, GAA 발현을 증가시키는 제제를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 제제는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV2/8 벡터의 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되되, GAA를 암호화하는 이식유전자는 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된, 방법.

청구항 105

제104항에 있어서 상기 제제의 상기 환자에 대한 투여는 근육 조직 및/또는 뉴런 조직에서 글리코겐 축적을 감소시키는, 방법.

청구항 106

폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 폐기능을 개선시키는 방법으로서, GAA 발현을 증가시키는 제제를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 제제는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV2/8 벡터의 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되되, GAA를 암호화하는 이식유전자는 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된, 방법.

청구항 107

폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 GAA 발현을 증가시키는 방법으로서, GAA 발현을 증가시키는 제제를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 제제는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV2/8 벡터의 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되되, GAA를 암호화하는 이식유전자는 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된, 방법.

청구항 108

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 109

제108항에 있어서, 상기 제제는 약 3×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수

준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 110

제109항에 있어서, 상기 제제는 약 4×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 제제는 약 5×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 112

제111항에 있어서, 상기 제제는 약 6×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 113

제112항에 있어서, 상기 제제는 약 7×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 114

제113항에 있어서, 상기 제제는 약 8×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 115

제114항에 있어서, 상기 제제는 약 9×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 116

제115항에 있어서, 상기 제제는 약 1×10^{14} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 117

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 3×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 118

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 4×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 119

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 5×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 120

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 6×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 121

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 7×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 122

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 8×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 123

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 9×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 124

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 1×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 125

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 1.1×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 126

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 1.2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 127

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 1.3×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방

법.

청구항 128

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 1.4×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 129

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 1.5×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 130

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 1.6×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 131

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 1.7×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 132

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 1.8×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 133

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 1.9×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 134

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터의 상기 대상체에 대한 투여 시 상기 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 상기 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 상기 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 135

제102항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 단일 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 136

제102항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 2회 이상의 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 방

법.

청구항 137

제102항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 정맥내, 척추강내, 수조내, 뇌실내, 근육내, 진피내, 경피, 비강내, 피하, 피부경유, 기관내, 복강내, 동맥내, 혈관내, 흡입, 관류, 세척 및/또는 경구 투여에 의해 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 138

제102항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 (i) GAA를 암호화하는 핵산 분자, (ii) 내인성 GAA의 발현을 총괄적으로 증가시키는 하나 이상의 간섭 RNA 분자, (iii) 하나 이상의 간섭 RNA 분자를 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자, (iv) GAA 단백질, 및/또는 (v) 내인성 GAA의 발현을 총괄적으로 증가시키는 하나 이상의 소형 분자를 포함하는, 방법.

청구항 139

제138항에 있어서, 상기 하나 이상의 간섭 RNA 분자는 짧은 간섭 RNA(siRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA) 및/또는 마이크로 RNA(miRNA)를 포함하는, 방법.

청구항 140

제139항에 있어서, 상기 제제는 GAA를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는, 방법.

청구항 141

제140항에 있어서, 상기 핵산 분자는 상기 핵산 분자를 포함하는 바이러스 벡터를 상기 환자에게 투여함으로써 상기 환자에게 제공되는, 방법.

청구항 142

제141항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 AAV, 아데노바이러스, 파코바이러스, 코로나바이러스, 람다바이러스, 파라믹소바이러스, 피코르나바이러스, 알파바이러스, 헤르페스 바이러스, 폭스바이러스 또는 레트로바이러스과 바이러스인, 방법.

청구항 143

제142항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 AAV인, 방법.

청구항 144

제143항에 있어서, 상기 AAV는 AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10 및 AAVrh74로부터 선택된 혈청형을 갖는, 방법.

청구항 145

제144항에 있어서, 상기 AAV는 위형 AAV인, 방법.

청구항 146

제145항에 있어서, 상기 위형 AAV는 AAV2/8인, 방법.

청구항 147

제145항에 있어서, 상기 위형 AAV는 AAV2/9인, 방법.

청구항 148

제143항에 있어서, 상기 AAV는 재조합 캡시드 단백질을 포함하는, 방법.

청구항 149

제138항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GAA를 암호화하는 핵산 분자는 근육 및/또는 뉴런 세포에서 상기 이식유전자의 발현을 유도하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된, 방법.

청구항 150

제149항에 있어서, 상기 프로모터는 근 MCK 프로모터, 데스민 프로모터, 닭 베타 액틴 프로모터, CMV 프로모터, 미오신 경쇄-2 프로모터, 알파 액틴 프로모터, 트로포닌 1 프로모터, Na^+/Ca^{2+} 교환체 프로모터, 디스트로핀 프로모터, 알파7 인테그린 프로모터, 뇌성 나트륨 이노 펩타이드 프로모터, 알파 B-크리스탈린/소형 열충격 단백질 프로모터, 알파 미오신 중쇄 프로모터 또는 심방 나트륨 이노인자 프로모터인, 방법.

청구항 151

제138항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GAA를 암호화하는 핵산 분자는 근육 및/또는 뉴런 세포에서 상기 이식유전자의 발현을 유도하는 인헨서에 작동 가능하게 연결된, 방법.

청구항 152

제151항에 있어서, 상기 인헨서는 CMV 인헨서, MEF2 인헨서 또는 MyoD 인헨서인, 방법.

청구항 153

제102항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 방법.

청구항 154

제153항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 방법.

청구항 155

제154항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 방법.

청구항 156

제155항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 97% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 방법.

청구항 157

제156항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 방법.

청구항 158

제157항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 방법.

청구항 159

제158항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 방법.

청구항 160

제102항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 영아-발병 폼페병을 갖는, 방법.

청구항 161

제160항에 있어서, 상기 환자는 약 1개월령 내지 약 1세인, 방법.

청구항 162

제161항에 있어서, 상기 환자는 약 1개월령 내지 약 6개월령인, 방법.

청구항 163

제160항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에 대한 상기 AAV 벡터의 투여 전에, 상기 환자는 쉽

식 곤란, 성장장애, 저긴장, 진행성 쇠약, 호흡곤란, 중증의 허 비대 및 심근의 비후로부터 선택된 증상을 나타내는, 방법.

청구항 164

제102항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 후기 발병 폼페병을 갖는, 방법.

청구항 165

제164항에 있어서, 상기 환자는 폼페병을 갖지 않는 동일한 성별 및 유사한 체질량지수 인간의 내인성 GAA 활성의 약 1% 내지 약 40%의 내인성 GAA 활성을 나타내는, 방법.

청구항 166

제102항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 이전에 GAA 효소대체요법을 받은 적이 없는, 방법.

청구항 167

제102항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 이전에 GAA 효소대체요법을 받은, 방법.

청구항 168

제102항 내지 제167항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에 대한 상기 AAV 벡터의 투여 후에, 상기 환자는 폼페병을 갖지 않는 동일한 성별 및 유사한 체질량지수 인간의 내인성 GAA 활성의 약 50% 내지 약 200%의 내인성 GAA 활성을 나타내는, 방법.

청구항 169

제102항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에 대한 상기 AAV 벡터의 투여 후에, 상기 환자는 골격근, 심장근 및/또는 뉴런 조직에서 글리코겐 감소를 나타내는, 방법.

청구항 170

GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV 벡터 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트로서, 상기 패키지 삽입물은 상기 키트의 사용자에게 제1항 내지 제101항 중 어느 한 항의 방법에 따라 상기 AAV 벡터를 인간 환자에게 투여하는 것을 알려주는, 키트.

청구항 171

GAA 발현을 증가시키는 제제 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트로서, 상기 패키지 삽입물은 상기 키트의 사용자에게 제102항 내지 제169항 중 어느 한 항의 방법에 따라 상기 제제를 인간 환자에게 투여하는 것을 알려주는, 키트.

청구항 172

폼페병의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서의 폼페병의 치료를 위한 의약의 제조에서의 GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV 벡터의 용도로서, 상기 의약은 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 173

폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 근기능을 개선시키기 위한 의약의 제조에서의 GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV 벡터의 용도로서, 상기 의약은 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 174

폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 글리코겐 축적을 감소시키기 위한 의약의 제조에서의 GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV 벡터의 용도로서, 상기 의약은 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로

로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 175

제174항에 있어서 상기 AAV 벡터의 상기 환자에 대한 투여는 근육 조직 및/또는 뉴런 조직에서 글리코겐 축적을 감소시키는, 용도.

청구항 176

폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 폐기능을 개선시키기 위한 의약의 제조에서의 GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV 벡터의 용도로서, 상기 의약은 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 177

폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 GAA 발현을 증가시키기 위한 의약의 제조에서의 GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV 벡터의 용도로서, 상기 의약은 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 178

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 179

제178항에 있어서, 상기 의약은 약 3×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 180

제179항에 있어서, 상기 의약은 약 4×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 181

제180항에 있어서, 상기 의약은 약 5×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 182

제181항에 있어서, 상기 의약은 약 6×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 183

제182항에 있어서, 상기 의약은 약 7×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 184

제183항에 있어서, 상기 의약은 약 8×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 185

제184항에 있어서, 상기 의약은 약 9×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는,

용도.

청구항 186

제185항에 있어서, 상기 의약은 약 1×10^{14} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 187

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 3×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 188

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 4×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 189

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 5×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 190

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 6×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 191

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 7×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 192

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 8×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 193

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 9×10^{13} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 194

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 1×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 195

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 1.1×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 196

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 1.2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 197

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 1.3×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 198

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 1.4×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 199

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 1.5×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 200

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 1.6×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 201

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 1.7×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 202

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 1.8×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 203

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 1.9×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 204

제172항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 상기 AAV 벡터를 포함하는, 용도.

청구항 205

제172항 내지 제204항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 상기 양을 포함하는 단일 용량으로 상기 환자에 대한 투여용으로 제형화된, 용도.

청구항 206

제172항 내지 제204항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는, 함께, 상기 양을 포함하는 2회 이상의 용량으로 상기 환자에 대한 투여용으로 제형화된, 용도.

청구항 207

제206항에 있어서, 상기 AAV 벡터는, 함께, 상기 양을 포함하는 2회 용량 내지 10회의 용량으로 상기 환자에 대한 투여용으로 제형화된, 용도.

청구항 208

제207항에 있어서, 상기 AAV 벡터는, 함께, 상기 양을 포함하는 2, 3 또는 4회 용량으로 상기 환자에 대한 투여

용으로 제형화된, 용도.

청구항 209

제208항에 있어서, 상기 AAV 벡터는, 함께, 상기 양을 포함하는 2회 용량으로 상기 환자에 대한 투여용으로 제형화된, 용도.

청구항 210

제172항 내지 제204항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 각각 개별적으로 상기 양을 포함하는 2회 이상의 용량으로 상기 환자에 대한 투여용으로 제형화된, 용도.

청구항 211

제210항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 각각 개별적으로 상기 양을 포함하는 2회 용량 내지 10회의 용량으로 상기 환자에 대한 투여용으로 제형화된, 용도.

청구항 212

제211항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 각각 개별적으로 상기 양을 포함하는 2, 3 또는 4회 용량의 용량으로 상기 환자에 대한 투여용으로 제형화된, 용도.

청구항 213

제212항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 각각 개별적으로 상기 양을 포함하는 2회 용량으로 상기 환자에 대한 투여용으로 제형화된, 용도.

청구항 214

제172항 내지 제213항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 상기 환자에 대한 정맥내, 척추강내, 수조내, 뇌실내, 근육내, 진피내, 경피, 비경구, 비강내, 피하, 피부경유, 기관내, 복강내, 동맥내, 혈관내, 흡입, 관류, 세척 및/또는 경구 투여용으로 제형화된, 방법.

청구항 215

제214항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 상기 환자에 대한 정맥내, 척추강내, 수조내, 뇌실내 및/또는 근육내 투여용으로 제형화된, 용도.

청구항 216

제215항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 상기 환자에 대한 정맥내 및/또는 척추강내 투여용으로 제형화된, 용도.

청구항 217

제216항에 있어서, 상기 AAV 벡터는 상기 환자에 대한 정맥내 투여용으로 제형화된, 용도.

청구항 218

제172항 내지 제217항 중 어느 한 항에 있어서, AAV는 AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAVrh74, AAVrh.8 또는 AAVrh.10 혈청형인, 용도.

청구항 219

제218항에 있어서, 상기 AAV는 위형 AAV인, 용도.

청구항 220

제219항에 있어서, 상기 위형 AAV는 AAV2/8인, 용도.

청구항 221

제219항에 있어서, 상기 위형 AAV는 AAV2/9인, 용도.

청구항 222

제172항 내지 제217항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV는 제조함 캡시드 단백질을 포함하는, 용도.

청구항 223

제172항 내지 제222항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GAA를 암호화하는 이식유전자는 근육 및/또는 뉴런 세포에서 이식유전자의 발현을 유도하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된, 용도.

청구항 224

제223항에 있어서, 상기 프로모터는 MCK 프로모터, 데스민 프로모터, 닭 베타 액틴 프로모터, CMV 프로모터, 미오신 경쇄-2 프로모터, 알파 액틴 프로모터, 트로포닌 1 프로모터, Na⁺/Ca²⁺ 교환체 프로모터, 디스트로핀 프로모터, 알파7 인테그린 프로모터, 뇌성 나트륨 이노 펩타이드 프로모터, 알파 B-크리스탈린/소형 열충격 단백질 프로모터, 알파 미오신 중쇄 프로모터 또는 심방 나트륨 이노인자 프로모터인, 용도.

청구항 225

제224항에 있어서, 상기 프로모터는 MCK 프로모터인, 용도.

청구항 226

제225항에 있어서, 상기 MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 85% 동일한 핵산 서열을 갖는, 용도.

청구항 227

제226항에 있어서, 상기 MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 90% 동일한 핵산 서열을 갖는, 용도.

청구항 228

제227항에 있어서, 상기 MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 95% 동일한 핵산 서열을 갖는, 용도.

청구항 229

제228항에 있어서, 상기 MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 97% 동일한 핵산 서열을 갖는, 용도.

청구항 230

제229항에 있어서, 상기 MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 98% 동일한 핵산 서열을 갖는, 용도.

청구항 231

제230항에 있어서, 상기 MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 99% 동일한 핵산 서열을 갖는, 용도.

청구항 232

제231항에 있어서, 상기 MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 99% 동일한 핵산 서열을 갖는, 용도.

청구항 233

제232항에 있어서, 상기 MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 100% 동일한 핵산 서열을 갖는, 용도.

청구항 234

제172항 내지 제233항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GAA를 암호화하는 이식유전자는 근육 및/또는 뉴런 세포에서 상기 이식유전자의 발현을 유도하는 인헨서에 작동 가능하게 연결된, 용도.

청구항 235

제234항에 있어서, 상기 인헨서는 CMV 인헨서, MEF2 인헨서 또는 MyoD 인헨서인, 용도.

청구항 236

제172항 내지 제235항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 용도.

청구항 237

제236항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 용도.

청구항 238

제237항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 용도.

청구항 239

제238항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 97% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 용도.

청구항 240

제239항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 용도.

청구항 241

제240항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 용도.

청구항 242

제241항에 있어서, 상기 GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 용도.

청구항 243

제172항 내지 제242항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 영아-발병 폼페병을 갖는, 용도.

청구항 244

제243항에 있어서, 상기 환자는 약 1개월령 내지 약 1세인, 용도.

청구항 245

제244항에 있어서, 상기 환자는 약 1개월령 내지 약 6개월령인, 용도.

청구항 246

제242항 내지 제245항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에 대한 AAV 벡터의 투여 전에, 상기 환자는 섭식 곤란, 성장장애, 저긴장, 진행성 쇠약, 호흡곤란, 중증의 허 비대 및 심근의 비후로부터 선택된 증상을 나타내는, 용도.

청구항 247

제172항 내지 제242항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 후기-발병 폼페병을 갖는, 용도.

청구항 248

제247항에 있어서, 상기 환자는 폼페병을 갖지 않는 동일한 성별 및 유사한 체질량지수 인간의 내인성 GAA 활성의 약 1% 내지 약 40%의 내인성 GAA 활성을 나타내는, 용도.

청구항 249

제172항 내지 제248항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 이전에 GAA 효소대체요법을 받은 적이 없는, 용도.

청구항 250

제172항 내지 제248항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 이전에 GAA 효소대체요법을 받은 적이 있는, 용도.

청구항 251

제172항 내지 제250항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에 대한 AAV 벡터의 투여 후에, 상기 환자는 폼페병을 갖지 않는 동일한 성별 및 유사한 체질량지수 인간의 내인성 GAA 활성의 약 50% 내지 약 200%의 내인성 GAA 활성을 나타내는, 용도.

청구항 252

제172항 내지 제251항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에 대한 AAV 벡터의 투여 후에, 상기 환자는 골격근, 심장근 및/또는 뉴런 조직에서 글리코겐 감소를 나타내는, 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

기술분야

[0002]

본 개시내용은 유전자 요법 분야에 관한 것이며, 유전자 장애를 개선시키기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

[0003]

서열목록

[0004]

본 출원은 ASCII 형식에서 전자적으로 제출되고 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 서열목록을 포함한다. 2020년 10월 23일자로 생성된 상기 ASCII 사본은 51037-054W03_Sequence_Listing_10.23.20_ST25로 명명되며, 용량이 13,144 바이트이다.

배경 기술

[0005]

폼페병은 리소좀 글리코겐의 처리를 담당하는 효소를 암호화하는 산 알파-글루코시다제(GAA) 유전자에서의 돌연변이에 의해 야기되는 리소좀 축적 장애이다. 폼페병을 갖는 환자는 세포의 글리코겐 축적, 심장, 호흡기 및 골격근 기능의 결손, 및 중추 신경계 병리를 비롯하여, 다양한 조직에 걸쳐 임상 표현형을 나타낸다. 이들 결손 중 일부는 재조합 인간 GAA(rhGAA)를 이용하는 효소대체요법(enzyme replacement therapy: ERT)에 의해 유의미하게 개선된다. 임상 효능은 hGAA ERT의 면역원성 및 일부 영향받은 조직으로의 rhGAA의 흡수 결여에 의해 제한되었다. 유전자 요법은 또한 이 질환을 위한 잠재적 치료 패러다임으로서 연구되었다. 폼페 치료를 위한 유전자 요법의 개발은 치료적 유효량의 GAA의 발현을 달성하는 한편 영향받은 조직에서 독성 부작용을 억제하는 것과 관련된 어려움에 의해 방해받았다. 이 균형을 달성하는 조성물 및 방법에 대한 필요성이 남아있다.

발명의 내용

[0006]

본 개시내용은 글리코겐 축적 장애, 예컨대, 본 명세서에서 폼페병으로도 지칭되는 II형 글리코겐 축적 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있는 조성물 및 방법을 제공한다. 본 개시내용의 조성물 및 방법을 이용하여, 폼페병을 갖는 환자(예를 들어, 포유류 환자, 예컨대, 인간 환자)에 산 알파-글루코시다제(GAA)를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 바이러스 벡터, 예컨대, 아데노-연관 바이러스(AAV) 벡터가 투여될 수 있다. AAV 벡터는, 예를 들어, 위형 AAV 벡터, 예컨대, AAV8(AAV2/8) 또는 AAV9(AAV2/9)로부터의 캡시드 단백질 내에서 패키징된 AAV2 역위 말단 반복부를 함유하는 AAV 벡터일 수 있다. 이식유전자는, 예를 들어, 전사 조절 요소, 예컨대, 근세포 및/또는 뉴런 세포에서 유전자 발현을 유도하는 프로모터에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 본 개시내용의 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 예시적인 프로모터는 특히 근크레아틴 키나제 프로모터, 테스민 프로모터 및 CMV 프로모터이다. AAV 벡터는 치료적 유효량으로, 예컨대, 대상체의 체중 kg당 약 1×10^{13} 개의 벡터 계승(vg)(vg/kg) 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로(예를 들어, 약 3×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 4×10^{13} vg/kg 내지 약 1×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 4×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg 또는 1×10^{14} vg/kg의 양으로) 환자에게 투여될 수 있다.

[0007]

본 개시내용은 폼페병을 앓고 있는 환자에서 GAA 발현 및 활성의 치료적 증가를 유발하는 한편 독성 부작용을 억제하는 GAA 이식유전자를 함유하는 AAV 벡터 용량의 발견에 부분적으로 기반한다. 예를 들어, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg 범위의 GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV 벡터의 용량(예를 들어, 약 3×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg, 예컨대, 약 4×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 또는 1×10^{14} vg/kg의 용량)은 폼페병을 갖는 환자에서 GAA 발현 및 활성의 유리한

증가를 일으키는 한편, 동시에 GAA의 과발현 또는 과량의 바이러스 벡터의 투여와 연관될 수 있는 독성 부작용을 피할 수 있다는 것이 현재 발견되었다. 본 개시내용의 조성물 및 방법을 이용하여, AAV 벡터는 환자의 GAA 발현을 향상시키고 독성 부작용을 유도하는 일 없이 환자의 뉴런 및 근육 조직에서 글리코겐의 세포 축적을 감소시키는 데 충분한 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0008]

제1 양상에서, 본 개시내용은 산 GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV 벡터를 환자에게 투여함으로써 폼페병의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 폼페병을 치료하는 방법을 특징으로 하되, AAV 벡터는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 5×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터는 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 3×10^{14} vg/kg, 3.1×10^{14} vg/kg, 3.2×10^{14} vg/kg, 3.3×10^{14} vg/kg, 3.4×10^{14} vg/kg, 3.5×10^{14} vg/kg, 3.6×10^{14} vg/kg, 3.7×10^{14} vg/kg, 3.8×10^{14} vg/kg, 3.9×10^{14} vg/kg, 4×10^{14} vg/kg, 4.1×10^{14} vg/kg, 4.2×10^{14} vg/kg, 4.3×10^{14} vg/kg, 4.4×10^{14} vg/kg, 4.5×10^{14} vg/kg, 4.6×10^{14} vg/kg, 4.7×10^{14} vg/kg, 4.8×10^{14} vg/kg, 4.9×10^{14} vg/kg 또는 5×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0009]

다른 양상에서, 본 개시내용은 GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV 벡터를 환자에게 투여함으로써 폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서의 근육 기능을 개선시키는 방법을 특징으로 하되, AAV 벡터는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 5×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터는 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 3×10^{14} vg/kg, 3.1×10^{14} vg/kg, 3.2×10^{14} vg/kg, 3.3×10^{14} vg/kg, 3.4×10^{14} vg/kg, 3.5×10^{14} vg/kg, 3.6×10^{14} vg/kg, 3.7×10^{14} vg/kg, 3.8×10^{14} vg/kg, 3.9×10^{14} vg/kg, 4×10^{14} vg/kg, 4.1×10^{14} vg/kg, 4.2×10^{14} vg/kg, 4.3×10^{14} vg/kg, 4.4×10^{14} vg/kg, 4.5×10^{14} vg/kg, 4.6×10^{14} vg/kg, 4.7×10^{14} vg/kg, 4.8×10^{14} vg/kg, 4.9×10^{14} vg/kg 또는 5×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 3×10^{14} vg/kg, 3.1×10^{14} vg/kg, 3.2×10^{14} vg/kg, 3.3×10^{14} vg/kg, 3.4×10^{14} vg/kg, 3.5×10^{14} vg/kg, 3.6×10^{14} vg/kg, 3.7×10^{14} vg/kg, 3.8×10^{14} vg/kg, 3.9×10^{14} vg/kg, 4×10^{14} vg/kg, 4.1×10^{14} vg/kg, 4.2×10^{14} vg/kg, 4.3×10^{14} vg/kg, 4.4×10^{14} vg/kg, 4.5×10^{14} vg/kg, 4.6×10^{14} vg/kg, 4.7×10^{14} vg/kg, 4.8×10^{14} vg/kg, 4.9×10^{14} vg/kg 또는 5×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0010] 추가 양상에서, 본 개시내용은 GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV 벡터를 환자에게 투여함으로써 폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서의 글리코젠 축적을 감소시키는 방법을 특징으로 하되, AAV 벡터는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 5×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터는 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 3×10^{14} vg/kg, 3.1×10^{14} vg/kg, 3.2×10^{14} vg/kg, 3.3×10^{14} vg/kg, 3.4×10^{14} vg/kg, 3.5×10^{14} vg/kg, 3.6×10^{14} vg/kg, 3.7×10^{14} vg/kg, 3.8×10^{14} vg/kg, 3.9×10^{14} vg/kg, 4×10^{14} vg/kg, 4.1×10^{14} vg/kg, 4.2×10^{14} vg/kg, 4.3×10^{14} vg/kg, 4.4×10^{14} vg/kg,

4.5×10^{14} vg/kg, 4.6×10^{14} vg/kg, 4.7×10^{14} vg/kg, 4.8×10^{14} vg/kg, 4.9×10^{14} vg/kg 또는 5×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여될 수 있다. 본 양상의 일부 실시형태에서, 환자에 대한 AAV 벡터의 투여는 근육 조직에서 (예를 들어, 심장 및/또는 골격근 조직에서) 및/또는 뉴런 조직에서 글리코겐 축적을 감소시킨다.

[0011]

다른 양상에서, 본 개시내용은 GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV 벡터를 환자에게 투여함으로써 폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서의 폐 기능을 개선시키는 방법을 특징으로 하되, AAV 벡터는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 5×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터는 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 3×10^{14} vg/kg, 3.1×10^{14} vg/kg, 3.2×10^{14} vg/kg, 3.3×10^{14} vg/kg, 3.4×10^{14} vg/kg, 3.5×10^{14} vg/kg, 3.6×10^{14} vg/kg, 3.7×10^{14} vg/kg, 3.8×10^{14} vg/kg, 3.9×10^{14} vg/kg, 4×10^{14} vg/kg, 4.1×10^{14} vg/kg, 4.2×10^{14} vg/kg, 4.3×10^{14} vg/kg, 4.4×10^{14} vg/kg, 4.5×10^{14} vg/kg, 4.6×10^{14} vg/kg, 4.7×10^{14} vg/kg, 4.8×10^{14} vg/kg, 4.9×10^{14} vg/kg 또는 5×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0012]

다른 양상에서, 본 개시내용은 GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV 벡터를 환자에게 투여함으로써 폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서의 GAA 발현을 증가시키는 방법을 특징으로 하되, AAV 벡터는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 5×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터는 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, $5.2 \times$

- [0023] 본 개시내용의 상기 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 7×10^{13} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.
- [0024] 본 개시내용의 상기 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 8×10^{13} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.
- [0025] 본 개시내용의 상기 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 9×10^{13} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.
- [0026] 본 개시내용의 상기 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.
- [0027] 본 개시내용의 상기 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.1×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.
- [0028] 본 개시내용의 상기 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.2×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.
- [0029] 본 개시내용의 상기 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.
- [0030] 본 개시내용의 상기 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.4×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.
- [0031] 본 개시내용의 상기 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.5×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.
- [0032] 본 개시내용의 상기 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.6×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.
- [0033] 본 개시내용의 상기 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.7×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.
- [0034] 본 개시내용의 상기 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.8×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.
- [0035] 본 개시내용의 상기 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.9×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.
- [0036] 본 개시내용의 상기 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 2×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.
- [0037] 본 개시내용의 상기 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 명시된 양을 함유하는 단일 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 함께, 명시된 양의 합계를 낸 2회 이상의 용량으로 환자에게 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터는 함께, 명시된 양의 합계를 낸 2 내지 10회 용량으로(예를 들어, 함께, 명시된 양의 합계를 낸 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 용량으로) 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 함께, 명시된 양의 합계를 낸 2, 3 또는 4회의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 함께, 명시된 양의 합계를 낸 2회의 용량으로 환자에게 투여된다.
- [0038] 일부 실시형태에서, 함께, 명시된 양의 합계를 낸 AAV 벡터의 2회 이상의 용량은 서로로부터, 예를 들어, 1년 이상 분리된다. 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 12개월 이내에(예를 들어, 서로 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 49주, 50주, 51주 또는 52주 이내에) 환자

에게 투여된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 1주 내지 약 48주 이내에(예를 들어, 서로 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주 또는 48주 이내에) 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 2주 내지 약 44주 이내에(예를 들어, 서로 약 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주 또는 44주 이내에) 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 3주 내지 약 40주 이내에(예를 들어, 서로 약 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주 또는 40주 이내에) 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 4주 내지 약 36주 이내에(예를 들어, 서로 약 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주 또는 36주 이내에) 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 5주 내지 약 32주 이내에(예를 들어, 서로 약 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주 또는 32주 이내에) 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 6주 내지 약 24주 이내에(예를 들어, 서로 약 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주 또는 24주 이내에) 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 12주 내지 약 20주 이내에(예를 들어, 서로 약 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주 또는 20주 이내에) 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주 또는 19주 이내에 환자에게 투여된다.

[0039] 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 각각, 개별적으로 명시된 양을 함유하는 2회 이상의 용량으로 환자에게 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터는 각각, 개별적으로 명시된 양을 함유하는 2 내지 10회 용량으로(예를 들어, 각각, 개별적으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 용량으로) 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 각각, 개별적으로 명시된 양을 함유하는 2, 3 또는 4회의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 각각, 개별적으로 명시된 양을 함유하는 2회의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0040] 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 정맥내, 척추강내, 수조내, 뇌실내, 근육내, 진피내, 경피, 비경구, 비강내, 피하, 피부경유, 기관내, 복강내, 동맥내, 혈관내, 흡입, 관류, 세척 및/또는 경구 투여에 의해 환자에게 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터는 정맥내, 척추강내, 수조내, 뇌실내 및/또는 근육내 투여에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 정맥내 및/또는 척추강내 투여에 의해 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 정맥내 투여에 의해 환자에게 투여된다.

[0041] 일부 실시형태에서, AAV는 AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAVrh74, AAVrh.8 또는 AAVrh.10 혈청형이다. AAV는 위형 AAV, 예컨대, AAV2/8 또는 AAV2/9일 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV는 재조합 캡시드 단백질을 포함한다.

[0042] 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 근육 및/또는 뉴런 세포에서 이식유전자의 발현을 유도하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 프로모터는, 예를 들어, 근크레아틴 키나제(MCK) 프로모터, 데스민 프로모터, 닭 베타 액틴 프로모터, 거대세포바이러스(CMV) 프로모터, 미오신 경쇄-2 프로모터, 알파 액틴 프로모터, 트로포닌 1 프로모터, Na^+/Ca^{2+} 교환체 프로모터, 디스트로핀 프로모터, 알파7 인테그린 프로모터, 뇌성 나트륨 이노 펩타이드 프로모터, 알파 B-크리스탈린/소형 열충격 단백질 프로모터, 알파 미오신 중쇄 프로모터 또는 심방 나트륨 이노인자 프로모터일 수 있다.

[0043] 일부 실시형태에서, 프로모터는 MCK 프로모터이다. MCK 프로모터는, 예를 들어, 서열번호 1에 대해 적어도 85% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1에 대해 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 90% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1에 대해 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 95% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1에 대해 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 97% 동일한 핵산 서열(예를 들

어, 서열번호 1에 대해 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 98% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1에 대해 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 99% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1에 대해 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 100% 동일한 핵산 서열을 갖는다.

[0044] 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 근육 및/또는 뉴런 세포에서 이식유전자의 발현을 유도하는 인핸서에 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, GAA를 암호화하는 이식유전자는 CMV 인핸서, 세포 인핸서 인자 2(MEF2) 인핸서 또는 MyoD 인핸서에 작동 가능하게 연결될 수 있다.

[0045] 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 97% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 98% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 하나 이상의 보존적 아미노산 치환에 의해서만 인간 야생형 GAA와 상이하다. 일부 실시형태에서, GAA는 하나 이상의 비-보존적 아미노산 치환을 통해 인간 야생형 GAA와 상이하다.

[0046] 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 서열번호 3에 대해 적어도 85% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 서열번호 3에 대해 적어도 90% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 서열번호 3에 대해 적어도 95% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 서열번호 3에 대해 적어도 97% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 서열번호 3에 대해 적어도 98% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 서열번호 3에 대해 적어도 99% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 서열번호 3에 대해 적어도 100% 동일한 핵산 서열을 갖는다.

[0047] 일부 실시형태에서, 환자는 영아-발병 폼페병을 갖는다. 환자는, 예를 들어, 약 1개월령 내지 약 1세(예를 들어, 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월령)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 약 1개월령 내지 약 6개월령(예를 들어, 약 1개월령, 2개월령, 3개월령, 4개월령, 5개월령 또는 6개월령)이다.

[0048] 일부 실시형태에서, 환자에 대한 AAV 벡터의 투여 전에, 환자는 섭식 곤란, 성장장애, 저긴장, 진행성 쇠약, 호흡곤란, 중증의 혀 비대 및 심근의 비후로부터 선택된 증상을 나타낸다.

[0049] 일부 실시형태에서, 환자는 후기 발병 폼페병을 갖는다. 환자는, 예를 들어, 폼페병을 갖지 않는 동일한 성별 및 유사한 체질량지수 인간의 내인성 GAA 활성의 약 1% 내지 약 40%의 내인성 GAA 활성을 나타낼 수 있다.

[0050] 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 GAA 효소대체요법을 받은 적이 없다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 GAA 효소대체요법을 받은 적이 있다.

[0051] 일부 실시형태에서, 환자에 대한 AAV 벡터의 투여 후에, 환자는 폼페병을 갖지 않는 동일한 성별 및 유사한 체

질량지수 인간의 내인성 GAA 활성의 약 50% 내지 약 200%의 내인성 GAA 활성을 나타낸다.

[0052] 일부 실시형태에서, 환자에 대한 AAV 벡터의 투여 후에, 환자는 골격근, 심장근 및/또는 뉴런 조직에서 글리코겐 감소를 나타낸다.

[0053] 다른 양상에서, 본 개시내용은 GAA 발현을 증가시키는 제제를 환자에게 투여함으로써 폼페병의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 폼페병을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 본 양상에 따르면, 제제는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 5×10^{14} vg/kg의 양으로(예를 들어, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로) GAA를 암호화하는 이식 유전자를 함유하는 AAV2/8 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여되되, GAA를 암호화하는 이식유전자는 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, 제제는 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 3×10^{14} vg/kg, 3.1×10^{14} vg/kg, 3.2×10^{14} vg/kg, 3.3×10^{14} vg/kg, 3.4×10^{14} vg/kg, 3.5×10^{14} vg/kg, 3.6×10^{14} vg/kg, 3.7×10^{14} vg/kg, 3.8×10^{14} vg/kg, 3.9×10^{14} vg/kg, 4×10^{14} vg/kg, 4.1×10^{14} vg/kg, 4.2×10^{14} vg/kg, 4.3×10^{14} vg/kg, 4.4×10^{14} vg/kg, 4.5×10^{14} vg/kg, 4.6×10^{14} vg/kg, 4.7×10^{14} vg/kg, 4.8×10^{14} vg/kg, 4.9×10^{14} vg/kg 또는 5×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시, 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0054] 다른 양상에서, 본 개시내용은 GAA 발현을 증가시키는 제제를 환자에게 투여함으로써 폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서의 근기능을 개선시키는 방법을 특징으로 한다. 본 양상에 따르면, 제제는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 5×10^{14} vg/kg의 양으로(예를 들어, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로) GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV2/8 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여되되, GAA를 암호화하는 이식유전자는 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, 제제는 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13}

vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 3×10^{14} vg/kg, 3.1×10^{14} vg/kg, 3.2×10^{14} vg/kg, 3.3×10^{14} vg/kg, 3.4×10^{14} vg/kg, 3.5×10^{14} vg/kg, 3.6×10^{14} vg/kg, 3.7×10^{14} vg/kg, 3.8×10^{14} vg/kg, 3.9×10^{14} vg/kg, 4×10^{14} vg/kg, 4.1×10^{14} vg/kg, 4.2×10^{14} vg/kg, 4.3×10^{14} vg/kg, 4.4×10^{14} vg/kg, 4.5×10^{14} vg/kg, 4.6×10^{14} vg/kg, 4.7×10^{14} vg/kg, 4.8×10^{14} vg/kg, 4.9×10^{14} vg/kg 또는 5×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시, 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0055]

다른 양상에서, 본 개시내용은 GAA 발현을 증가시키는 제제를 환자에게 투여함으로써 폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서의 글리코겐 축적을 감소시키는 방법을 특징으로 한다. 본 양상에 따르면, 제제는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 5×10^{14} vg/kg의 양으로(예를 들어, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로) GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV2/8 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여되되, GAA를 암호화하는 이식유전자는 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, 제제는 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg,

7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 3×10^{14} vg/kg, 3.1×10^{14} vg/kg, 3.2×10^{14} vg/kg, 3.3×10^{14} vg/kg, 3.4×10^{14} vg/kg, 3.5×10^{14} vg/kg, 3.6×10^{14} vg/kg, 3.7×10^{14} vg/kg, 3.8×10^{14} vg/kg, 3.9×10^{14} vg/kg, 4×10^{14} vg/kg, 4.1×10^{14} vg/kg, 4.2×10^{14} vg/kg, 4.3×10^{14} vg/kg, 4.4×10^{14} vg/kg, 4.5×10^{14} vg/kg, 4.6×10^{14} vg/kg, 4.7×10^{14} vg/kg, 4.8×10^{14} vg/kg, 4.9×10^{14} vg/kg 또는 5×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시, 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여될 수 있다. 본 양상의 일부 실시형태에서, 환자에 대한 제제의 투여는 근육 조직에서(예를 들어, 심장 및/또는 골격근 조직에서) 및/또는 뉴런 조직에서 글리코젠 축적을 감소시킨다.

[0056]

다른 양상에서, 본 개시내용은 GAA 발현을 증가시키는 제제를 환자에게 투여함으로써 폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서의 폐기능을 개선시키는 방법을 특징으로 한다. 본 양상에 따르면, 제제는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 5×10^{14} vg/kg의 양으로(예를 들어, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로) GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV2/8 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여되되, GAA를 암호화하는 이식유전자는 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, 제제는 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 3×10^{14} vg/kg, 3.1×10^{14} vg/kg, 3.2×10^{14} vg/kg, 3.3×10^{14} vg/kg, 3.4×10^{14} vg/kg,

3.5×10^{14} vg/kg, 3.6×10^{14} vg/kg, 3.7×10^{14} vg/kg, 3.8×10^{14} vg/kg, 3.9×10^{14} vg/kg, 4×10^{14} vg/kg, 4.1×10^{14} vg/kg, 4.2×10^{14} vg/kg, 4.3×10^{14} vg/kg, 4.4×10^{14} vg/kg, 4.5×10^{14} vg/kg, 4.6×10^{14} vg/kg, 4.7×10^{14} vg/kg, 4.8×10^{14} vg/kg, 4.9×10^{14} vg/kg 또는 5×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시, 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0057]

다른 양상에서, 본 개시내용은 GAA 발현을 증가시키는 제제를 환자에게 투여함으로써 폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서의 GAA 발현을 증가시키는 방법을 특징으로 한다. 본 양상에 따르면, 제제는 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 5×10^{14} vg/kg의 양으로(예를 들어, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로) GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV2/8 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여되되, GAA를 암호화하는 이식유전자는 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, 제제는 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 3×10^{14} vg/kg, 3.1×10^{14} vg/kg, 3.2×10^{14} vg/kg, 3.3×10^{14} vg/kg, 3.4×10^{14} vg/kg, 3.5×10^{14} vg/kg, 3.6×10^{14} vg/kg, 3.7×10^{14} vg/kg, 3.8×10^{14} vg/kg, 3.9×10^{14} vg/kg, 4×10^{14} vg/kg, 4.1×10^{14} vg/kg, 4.2×10^{14} vg/kg, 4.3×10^{14} vg/kg, 4.4×10^{14} vg/kg, 4.5×10^{14} vg/kg, 4.6×10^{14} vg/kg, 4.7×10^{14} vg/kg, 4.8×10^{14} vg/kg, 4.9×10^{14} vg/kg 또는 5×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시, 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0058]

본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg,

4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 또는 2×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 제제는 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 7×10^{13} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 4×10^{13} vg/kg(예를 들어, 약 3×10^{13} vg/kg)의 양으로 또는 약 5×10^{13} vg/kg 내지 약 7×10^{13} vg/kg(예를 들어, 약 6×10^{13} vg/kg)의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.

[0059]

본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 3×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 또는 2×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.

[0060]

본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 4×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg,

6.4×10¹³ vg/kg, 6.5×10¹³ vg/kg, 6.6×10¹³ vg/kg, 6.7×10¹³ vg/kg, 6.8×10¹³ vg/kg, 6.9×10¹³ vg/kg, 7×10¹³ vg/kg, 7.1×10¹³ vg/kg, 7.2×10¹³ vg/kg, 7.3×10¹³ vg/kg, 7.4×10¹³ vg/kg, 7.5×10¹³ vg/kg, 7.6×10¹³ vg/kg, 7.7×10¹³ vg/kg, 7.8×10¹³ vg/kg, 7.9×10¹³ vg/kg, 8×10¹³ vg/kg, 8.1×10¹³ vg/kg, 8.2×10¹³ vg/kg, 8.3×10¹³ vg/kg, 8.4×10¹³ vg/kg, 8.5×10¹³ vg/kg, 8.6×10¹³ vg/kg, 8.7×10¹³ vg/kg, 8.8×10¹³ vg/kg, 8.9×10¹³ vg/kg, 9×10¹³ vg/kg, 9.1×10¹³ vg/kg, 9.2×10¹³ vg/kg, 9.3×10¹³ vg/kg, 9.4×10¹³ vg/kg, 9.5×10¹³ vg/kg, 9.6×10¹³ vg/kg, 9.7×10¹³ vg/kg, 9.8×10¹³ vg/kg, 9.9×10¹³ vg/kg, 1×10¹⁴ vg/kg, 1.1×10¹⁴ vg/kg, 1.2×10¹⁴ vg/kg, 1.3×10¹⁴ vg/kg, 1.4×10¹⁴ vg/kg, 1.5×10¹⁴ vg/kg, 1.6×10¹⁴ vg/kg, 1.7×10¹⁴ vg/kg, 1.8×10¹⁴ vg/kg, 1.9×10¹⁴ vg/kg, 또는 2×10¹⁴ vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.

[0061] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 5×10¹³ vg/kg 내지 약 2×10¹⁴ vg/kg의 양으로, 예컨대, 5×10¹³ vg/kg, 5.1×10¹³ vg/kg, 5.2×10¹³ vg/kg, 5.3×10¹³ vg/kg, 5.4×10¹³ vg/kg, 5.5×10¹³ vg/kg, 5.6×10¹³ vg/kg, 5.7×10¹³ vg/kg, 5.8×10¹³ vg/kg, 5.9×10¹³ vg/kg, 6×10¹³ vg/kg, 6.1×10¹³ vg/kg, 6.2×10¹³ vg/kg, 6.3×10¹³ vg/kg, 6.4×10¹³ vg/kg, 6.5×10¹³ vg/kg, 6.6×10¹³ vg/kg, 6.7×10¹³ vg/kg, 6.8×10¹³ vg/kg, 6.9×10¹³ vg/kg, 7×10¹³ vg/kg, 7.1×10¹³ vg/kg, 7.2×10¹³ vg/kg, 7.3×10¹³ vg/kg, 7.4×10¹³ vg/kg, 7.5×10¹³ vg/kg, 7.6×10¹³ vg/kg, 7.7×10¹³ vg/kg, 7.8×10¹³ vg/kg, 7.9×10¹³ vg/kg, 8×10¹³ vg/kg, 8.1×10¹³ vg/kg, 8.2×10¹³ vg/kg, 8.3×10¹³ vg/kg, 8.4×10¹³ vg/kg, 8.5×10¹³ vg/kg, 8.6×10¹³ vg/kg, 8.7×10¹³ vg/kg, 8.8×10¹³ vg/kg, 8.9×10¹³ vg/kg, 9×10¹³ vg/kg, 9.1×10¹³ vg/kg, 9.2×10¹³ vg/kg, 9.3×10¹³ vg/kg, 9.4×10¹³ vg/kg, 9.5×10¹³ vg/kg, 9.6×10¹³ vg/kg, 9.7×10¹³ vg/kg, 9.8×10¹³ vg/kg, 9.9×10¹³ vg/kg, 1×10¹⁴ vg/kg, 1.1×10¹⁴ vg/kg, 1.2×10¹⁴ vg/kg, 1.3×10¹⁴ vg/kg, 1.4×10¹⁴ vg/kg, 1.5×10¹⁴ vg/kg, 1.6×10¹⁴ vg/kg, 1.7×10¹⁴ vg/kg, 1.8×10¹⁴ vg/kg, 1.9×10¹⁴ vg/kg, 또는 2×10¹⁴ vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.

[0062] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 6×10¹³ vg/kg 내지 약 2×10¹⁴ vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 6×10¹³ vg/kg, 6.1×10¹³ vg/kg, 6.2×10¹³ vg/kg, 6.3×10¹³ vg/kg, 6.4×10¹³ vg/kg, 6.5×10¹³ vg/kg, 6.6×10¹³ vg/kg, 6.7×10¹³ vg/kg, 6.8×10¹³ vg/kg, 6.9×10¹³ vg/kg, 7×10¹³ vg/kg, 7.1×10¹³ vg/kg, 7.2×10¹³ vg/kg, 7.3×10¹³ vg/kg, 7.4×10¹³ vg/kg, 7.5×10¹³ vg/kg, 7.6×10¹³ vg/kg, 7.7×10¹³ vg/kg, 7.8×10¹³ vg/kg, 7.9×10¹³ vg/kg, 8×10¹³ vg/kg, 8.1×10¹³ vg/kg, 8.2×10¹³ vg/kg, 8.3×10¹³ vg/kg, 8.4×10¹³ vg/kg, 8.5×10¹³ vg/kg, 8.6×10¹³ vg/kg, 8.7×10¹³ vg/kg, 8.8×10¹³ vg/kg, 8.9×10¹³ vg/kg, 9×10¹³ vg/kg, 9.1×10¹³ vg/kg, 9.2×10¹³ vg/kg, 9.3×10¹³ vg/kg, 9.4×10¹³ vg/kg, 9.5×10¹³ vg/kg, 9.6×10¹³ vg/kg, 9.7×10¹³ vg/kg, 9.8×10¹³ vg/kg, 9.9×10¹³ vg/kg, 1×10¹⁴ vg/kg, 1.1×10¹⁴ vg/kg, 1.2×10¹⁴ vg/kg, 1.3×10¹⁴ vg/kg, 1.4×10¹⁴ vg/kg, 1.5×10¹⁴ vg/kg, 1.6×10¹⁴ vg/kg, 1.7×10¹⁴ vg/kg, 1.8×10¹⁴ vg/kg, 1.9×10¹⁴ vg/kg, 또는 2×10¹⁴ vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.

[0063] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 7×10¹³ vg/kg 내지 약 2×10¹⁴ vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 7×10¹³ vg/kg, 7.1×10¹³ vg/kg, 7.2×10¹³ vg/kg, 7.3×10¹³ vg/kg, 7.4×10¹³ vg/kg, 7.5×10¹³ vg/kg, 7.6×10¹³ vg/kg, 7.7×10¹³ vg/kg, 7.8×10¹³ vg/kg, 7.9×10¹³ vg/kg, 8×10¹³ vg/kg, 8.1

준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.

- [0071] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 1×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.
- [0072] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.1×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.
- [0073] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.2×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.
- [0074] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.3×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.
- [0075] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.4×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.
- [0076] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.5×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.
- [0077] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.6×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.
- [0078] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.7×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.
- [0079] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.8×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.
- [0080] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.9×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.
- [0081] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 제제는 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.
- [0082] 일부 실시형태에서, 제제는 단일 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 제제는 2회 이상의 용량으로 환자에게 투여된다.
- [0083] 일부 실시형태에서, 제제는 정맥내, 척추강내, 수조내, 뇌실내, 근육내, 진피내, 경피, 비경구, 비강내, 피하, 피부경유, 기관내, 복강내, 동맥내, 혈관내, 흡입, 관류, 세척 및/또는 경구 투여에 의해 환자에게 투여된다.
- [0084] 일부 실시형태에서, 제제는 (i) GAA를 암호화하는 핵산 분자, (ii) 내인성 GAA의 발현을 총괄적으로 증가시키는 하나 이상의 간섭 RNA 분자, (iii) 하나 이상의 간섭 RNA 분자를 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자, (iv) GAA 단백질, 및/또는 (v) 내인성 GAA의 발현을 총괄적으로 증가시키는 하나 이상의 소형 분자를 함유한다. 예를 들

어, 제제는 짧은 간섭 RNA(siRNA)를 함유하는 하나 이상의 간섭 RNA 분자, 짧은 헤어핀 RNA(shRNA) 및/또는 마이크로 RNA(miRNA)를 포함하는 것일 수 있다.

- [0085] 일부 실시형태에서, 제제는 GAA를 암호화하는 핵산 분자를 함유한다. GAA를 암호화하는 핵산 분자는, 예를 들어, 핵산 분자를 함유하는 바이러스 벡터를 환자에게 투여함으로써 환자에게 제공될 수 있다. 바이러스 벡터는, 예를 들어, AAV, 아데노바이러스, 파보바이러스, 코로나바이러스, 람다바이러스, 파라믹소바이러스, 피코르나바이러스, 알파바이러스, 헤르페스 바이러스, 폭스바이러스 또는 레트로바이러스과 바이러스일 수 있다.
- [0086] 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 핵산 분자는 핵산 분자를 함유하는 AAV를 환자에게 투여함으로써 환자에게 제공된다. AAV는, 예를 들어, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10 및 AAVrh74로부터 선택된 혈청형을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV는 위형 AAV이다. 일부 실시형태에서, 위형 AAV는 AAV2/8이다. 일부 실시형태에서, AAV는 위형 AAV이다. 일부 실시형태에서, 위형 AAV는 AAV2/9이다. 일부 실시형태에서, AAV는 재조합 캡시드 단백질질을 포함한다.
- [0087] 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 핵산 분자는 근육 및/또는 뉴런 세포에서 이식유전자의 발현을 유도하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 프로모터는, 예를 들어, MCK 프로모터, 데스민 프로모터, 닭 베타 액틴 프로모터, CMV 프로모터, 미오신 경쇄-2 프로모터, 알파 액틴 프로모터, 트로포닌 1 프로모터, Na⁺/Ca²⁺ 교환체 프로모터, 디스트로핀 프로모터, 알파7 인테그린 프로모터, 뇌성 나트륨 이노 펩타이드 프로모터, 알파 B-크리스탈린/소형 열충격 단백질 프로모터, 알파 미오신 중쇄 프로모터 또는 심방 나트륨 이노인자 프로모터일 수 있다.
- [0088] 일부 실시형태에서, 프로모터는 MCK 프로모터이다. MCK 프로모터는, 예를 들어, 서열번호 1에 대해 적어도 85% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1에 대해 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 90% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1에 대해 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 95% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1에 대해 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 97% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1에 대해 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 98% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1에 대해 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 99% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1에 대해 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 100% 동일한 핵산 서열을 갖는다.
- [0089] 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 핵산 분자는 근육 및/또는 뉴런 세포에서 이식유전자의 발현을 유도하는 인헨서에 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, GAA를 암호화하는 핵산 분자는 CMV 인헨서, MEF2 인헨서 또는 MyoD 인헨서에 작동 가능하게 연결될 수 있다.
- [0090] 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 97% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 98% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 하나 이상의 보존적 아미노산 치환에 의해서만 인간 야생형 GAA와 상이하다. 일부 실시형태에서, GAA는 하나 이상의 비-보존적 아미노산 치환을 통해 인간 야생형 GAA와 상이하다.
- [0091] 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 3에 대해 적어도 85% 동일한 핵산 서열(예를 들어,

서열번호 3에 대해 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 3에 대해 적어도 90% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 3에 대해 적어도 95% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 3에 대해 적어도 97% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 3에 대해 적어도 98% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 3에 대해 적어도 99% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 3에 대해 적어도 100% 동일한 핵산 서열을 갖는다.

- [0092] 일부 실시형태에서, 환자는 영아-발병 폼페병을 갖는다. 환자는, 예를 들어, 약 1개월령 내지 약 1세(예를 들어, 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월령)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 약 1개월령 내지 약 6개월령(예를 들어, 약 1개월령, 2개월령, 3개월령, 4개월령, 5개월령 또는 6개월령)이다.
- [0093] 일부 실시형태에서, 환자에 대한 AAV 벡터의 투여 전에, 환자는 섭식 곤란, 성장장애, 저긴장, 진행성 쇠약, 호흡곤란, 중증의 혀 비대 및 심근의 비후로부터 선택된 증상을 나타낸다.
- [0094] 일부 실시형태에서, 환자는 후기 발병 폼페병을 갖는다. 환자는, 예를 들어, 폼페병을 갖지 않는 동일한 성별 및 유사한 체질량지수 인간의 내인성 GAA 활성의 약 1% 내지 약 40%의 내인성 GAA 활성을 나타낼 수 있다.
- [0095] 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 GAA 효소대체요법을 받은 적이 없다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 GAA 효소대체요법을 받은 적이 있다.
- [0096] 일부 실시형태에서, 환자에 대한 AAV 벡터의 투여 후에, 환자는 폼페병을 갖지 않는 동일한 성별 및 유사한 체질량지수 인간의 내인성 GAA 활성의 약 50% 내지 약 200%의 내인성 GAA 활성을 나타낸다.
- [0097] 일부 실시형태에서, 환자에 대한 AAV 벡터의 투여 후에, 환자는 골격근, 심장근 및/또는 뉴런 조직에서 글리코겐 감소를 나타낸다.
- [0098] 다른 양상에서, 본 개시내용은 (i) 예를 들어, 상기 명시된 양으로, GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV 벡터, 또는 (ii) 예를 들어, 상기 명시된 양으로, GAA 발현을 증가시키는 제제를 함유하는, 키트를 특징으로 한다. 키트는, 예를 들어, 본 개시내용의 상기 양상 중 어느 것의 방법에 따라 AAV 벡터 또는 제제를 인간 환자에게 투여하기 위해 키트의 사용자에게 알려주는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다.
- [0099] 다른 양상에서, 본 개시내용은 폼페병의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 폼페병을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV 벡터의 용도를 특징으로 하되, 의약은 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 5×10^{14} vg/kg의 양으로(예를 들어, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로) AAV 벡터를 함유한다. 예를 들어, 의약은 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2

$\times 10^{13}$ vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 3×10^{14} vg/kg, 3.1×10^{14} vg/kg, 3.2×10^{14} vg/kg, 3.3×10^{14} vg/kg, 3.4×10^{14} vg/kg, 3.5×10^{14} vg/kg, 3.6×10^{14} vg/kg, 3.7×10^{14} vg/kg, 3.8×10^{14} vg/kg, 3.9×10^{14} vg/kg, 4×10^{14} vg/kg, 4.1×10^{14} vg/kg, 4.2×10^{14} vg/kg, 4.3×10^{14} vg/kg, 4.4×10^{14} vg/kg, 4.5×10^{14} vg/kg, 4.6×10^{14} vg/kg, 4.7×10^{14} vg/kg, 4.8×10^{14} vg/kg, 4.9×10^{14} vg/kg, 또는 5×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터를 함유할 수 있다.

[0100] 다른 양상에서, 본 개시내용은 폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 근기능을 개선시키기 위한 의약의 제조에서의 GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV 벡터의 용도를 특징으로 하되, 의약은 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 5×10^{14} vg/kg의 양으로(예를 들어, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로) AAV 벡터를 함유한다. 예를 들어, 의약은 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 3×10^{14} vg/kg, 3.1×10^{14} vg/kg, 3.2×10^{14} vg/kg, 3.3×10^{14} vg/kg, 3.4×10^{14} vg/kg, 3.5×10^{14} vg/kg, 3.6×10^{14} vg/kg, 3.7×10^{14} vg/kg, 3.8×10^{14} vg/kg, 3.9×10^{14} vg/kg, 4×10^{14} vg/kg, 4.1×10^{14} vg/kg, 4.2×10^{14} vg/kg, 4.3×10^{14} vg/kg, 4.4×10^{14} vg/kg, 4.5×10^{14} vg/kg, 4.6×10^{14} vg/kg, 4.7×10^{14} vg/kg, 4.8×10^{14} vg/kg, 4.9×10^{14} vg/kg, 또는 5×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터를 함유할 수 있다.

[0101] 다른 양상에서, 본 개시내용은 폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 (예를 들어, 근육 및/또는 뉴런 조

직에서) 글리코젠 축적을 감소시키기 위한 의약을 제조에서의 GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV 벡터의 용도를 특징으로 하되, 의약은 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 5×10^{14} vg/kg의 양으로(예를 들어, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로) AAV 벡터를 함유한다. 예를 들어, 의약은 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 3×10^{14} vg/kg, 3.1×10^{14} vg/kg, 3.2×10^{14} vg/kg, 3.3×10^{14} vg/kg, 3.4×10^{14} vg/kg, 3.5×10^{14} vg/kg, 3.6×10^{14} vg/kg, 3.7×10^{14} vg/kg, 3.8×10^{14} vg/kg, 3.9×10^{14} vg/kg, 4×10^{14} vg/kg, 4.1×10^{14} vg/kg, 4.2×10^{14} vg/kg, 4.3×10^{14} vg/kg, 4.4×10^{14} vg/kg, 4.5×10^{14} vg/kg, 4.6×10^{14} vg/kg, 4.7×10^{14} vg/kg, 4.8×10^{14} vg/kg, 4.9×10^{14} vg/kg, 또는 5×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터를 함유할 수 있다.

[0102]

다른 양상에서, 본 개시내용은 폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 폐기능을 개선시키기 위한 의약의 제조에서의 GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV 벡터의 용도를 특징으로 하되, 의약은 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 5×10^{14} vg/kg의 양으로(예를 들어, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로) AAV 벡터를 함유한다. 예를 들어, 의약은 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2

$\times 10^{13}$ vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 3×10^{14} vg/kg, 3.1×10^{14} vg/kg, 3.2×10^{14} vg/kg, 3.3×10^{14} vg/kg, 3.4×10^{14} vg/kg, 3.5×10^{14} vg/kg, 3.6×10^{14} vg/kg, 3.7×10^{14} vg/kg, 3.8×10^{14} vg/kg, 3.9×10^{14} vg/kg, 4×10^{14} vg/kg, 4.1×10^{14} vg/kg, 4.2×10^{14} vg/kg, 4.3×10^{14} vg/kg, 4.4×10^{14} vg/kg, 4.5×10^{14} vg/kg, 4.6×10^{14} vg/kg, 4.7×10^{14} vg/kg, 4.8×10^{14} vg/kg, 4.9×10^{14} vg/kg, 또는 5×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터를 함유할 수 있다.

[0103]

다른 양상에서, 본 개시내용은 폼페병을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 GAA 발현을 증가시키기 위한 의약의 제조에서의 GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV 벡터의 용도를 특징으로 하되, 의약은 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 5×10^{14} vg/kg의 양으로(예를 들어, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로) AAV 벡터를 함유한다. 예를 들어, 의약은 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 3×10^{14} vg/kg, 3.1×10^{14} vg/kg, 3.2×10^{14} vg/kg, 3.3×10^{14} vg/kg, 3.4×10^{14} vg/kg, 3.5×10^{14} vg/kg, 3.6×10^{14} vg/kg, 3.7×10^{14} vg/kg, 3.8×10^{14} vg/kg, 3.9×10^{14} vg/kg, 4×10^{14} vg/kg, 4.1×10^{14} vg/kg, 4.2×10^{14} vg/kg, 4.3×10^{14} vg/kg, 4.4×10^{14} vg/kg, 4.5×10^{14} vg/kg, 4.6×10^{14} vg/kg, 4.7×10^{14} vg/kg, 4.8×10^{14} vg/kg, 4.9×10^{14} vg/kg, 또는 5×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터를 함유할 수 있다.

- [0121] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 의약은 약 1.4×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터를 함유한다.
- [0122] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 의약은 약 1.5×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터를 함유한다.
- [0123] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 의약은 약 1.6×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터를 함유한다.
- [0124] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 의약은 약 1.7×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터를 함유한다.
- [0125] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 의약은 약 1.8×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터를 함유한다.
- [0126] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 의약은 약 1.9×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터를 함유한다.
- [0127] 본 개시내용의 선행하는 5가지 양상 중 어느 것의 일부 실시형태에서, 의약은 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터를 함유한다.
- [0128] 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 양을 함유하는 단일 용량으로 환자에 대한 투여를 위해 제형화된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 함께, 명시된 양의 합계를 낸 2회 이상의 용량으로(예를 들어, 예를 들어, 함께, 명시된 양의 합계를 낸 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 용량으로) 환자에 대한 투여용으로 제형화된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 각각, 개별적으로 명시된 양을 함유하는 2회 이상의 용량으로(예를 들어, 각각, 개별적으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 용량으로) 환자에 대한 투여용으로 제형화된다.
- [0129] 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 환자에 대한 정맥내, 척추강내, 수조내, 뇌실내, 근육내, 진피내, 경피, 비경구, 비강내, 피하, 피부경유, 기관내, 복강내, 동맥내, 혈관내, 흡입, 관류, 세척 및/또는 경구 투여용으로 제형화된다. 예를 들어, AAV 벡터는 환자에 대한 정맥내, 척추강내, 수조내, 뇌실내 및/또는 근육내 투여용으로 제형화될 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 환자에 대한 정맥내 및/또는 척추강내 투여용으로 제형화된다. AAV 벡터는, 예를 들어, 환자에 대한 정맥내 투여용으로 제형화될 수 있다.
- [0130] 일부 실시형태에서, AAV는 AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAVrh74, AAVrh.8 또는 AAVrh.10 혈청형이다. 일부 실시형태에서, AAV는 위형 AAV, 예컨대, AAV2/8 또는 AAV2/9이다. 일부 실시형태에서, AAV는 재조합 캡시드 단백질을 포함한다.
- [0131] 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 근육 및/또는 뉴런 세포에서 이식유전자의 발현을 유도하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 프로모터는, 예를 들어, MCK 프로모터, 데스민 프로모터, 닭 베타 액틴 프로모터, CMV 프로모터, 미오신 경쇄-2 프로모터, 알파 액틴 프로모터, 트로포닌 1 프로모터, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 교환체 프로모터, 디스트로핀 프로모터, 알파7 인테그린 프로모터, 뇌성 나트륨 이노 펩타이드 프로모터, 알파 B-크리스탈린/소형 열충격 단백질 프로모터, 알파 미오신 중쇄 프로모터 또는 심방 나트륨 이노인자 프로모터일 수 있다.
- [0132] 일부 실시형태에서, 프로모터는 MCK 프로모터이다. MCK 프로모터는, 예를 들어, 서열번호 1에 대해 적어도 85% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1에 대해 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 90% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1에 대해 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 95% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1에 대해 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 97% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1에 대해 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 98% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 1에 대해 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 99% 동일한 핵산 서열

(예를 들어, 서열번호 1에 대해 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, MCK 프로모터는 서열번호 1에 대해 적어도 100% 동일한 핵산 서열을 갖는다.

[0133] 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 근육 및/또는 뉴런 세포에서 이식유전자의 발현을 유도하는 인핸서에 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, GAA를 암호화하는 이식유전자는 CMV 인핸서, MEF2 인핸서 또는 MyoD 인핸서에 작동 가능하게 연결될 수 있다.

[0134] 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 97% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 98% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 2에 대해 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 100% 동일한 아미노산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 서열번호 2에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA는 하나 이상의 보존적 아미노산 치환에 의해서만 인간 야생형 GAA와 상이하다. 일부 실시형태에서, GAA는 하나 이상의 비-보존적 아미노산 치환을 통해 인간 야생형 GAA와 상이하다.

[0135] 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 서열번호 3에 대해 적어도 85% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 서열번호 3에 대해 적어도 90% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 서열번호 3에 대해 적어도 95% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 서열번호 3에 대해 적어도 97% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 서열번호 3에 대해 적어도 98% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 서열번호 3에 대해 적어도 99% 동일한 핵산 서열(예를 들어, 서열번호 3에 대해 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 100% 동일한 핵산 서열)을 갖는다. 일부 실시형태에서, GAA를 암호화하는 이식유전자는 서열번호 3에 대해 적어도 100% 동일한 핵산 서열을 갖는다.

[0136] 일부 실시형태에서, 환자는 영아-발병 폼페병을 갖는다. 환자는, 예를 들어, 약 1개월령 내지 약 1세(예를 들어, 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월령)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 약 1개월령 내지 약 6개월령(예를 들어, 약 1개월령, 2개월령, 3개월령, 4개월령, 5개월령 또는 6개월령)이다.

[0137] 일부 실시형태에서, 환자에 대한 AAV 벡터의 투여 전에, 환자는 섭식 곤란, 성장장애, 저긴장, 진행성 쇠약, 호흡곤란, 중증의 허 비대 및 심근의 비후로부터 선택된 증상을 나타낸다.

[0138] 일부 실시형태에서, 환자는 후기 발병 폼페병을 갖는다. 환자는, 예를 들어, 폼페병을 갖지 않는 동일한 성별 및 유사한 체질량지수 인간의 내인성 GAA 활성의 약 1% 내지 약 40%의 내인성 GAA 활성을 나타낼 수 있다.

[0139] 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 GAA 효소대체요법을 받은 적이 없다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 GAA 효소대체요법을 받은 적이 있다.

[0140] 일부 실시형태에서, 환자에 대한 AAV 벡터의 투여 후에, 환자는 폼페병을 갖지 않는 동일한 성별 및 유사한 체질량지수 인간의 내인성 GAA 활성의 약 50% 내지 약 200%의 내인성 GAA 활성을 나타낸다.

[0141] 일부 실시형태에서, 환자에 대한 AAV 벡터의 투여 후에, 환자는 골격근, 심장근 및/또는 뉴런 조직에서 글리코겐 감소를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0142]

도 1A 및 도 1B는 이하의 실시예 1에 기재된 바와 같은 근크레아틴 키나제(MCK) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 GAA 이식유전자를 함유하는 AAV2/8 벡터로 처리된 마우스의 근육에서 각각 산 알파-글루코시다제(GAA) 단백질 발현 및 효소 활성 수준의 변화를 나타내는 그래프를 도시한 도면.

도 2A, 도 2B 및 도 2C는 이하의 실시예 1에 기재된 바와 같은 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된 GAA 이식유전자를 함유하는 AAV2/8 벡터로 처리된 마우스 근육에서의 글리코겐 함량 변화를 나타내는 그래프 및 대표적인 이미지를 도시한 도면.

도 3은 이하의 실시예 1에 기재된 바와 같은 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된 GAA 이식유전자를 함유하는 AAV2/8 벡터로 처리된 마우스에서 연속 그립-강도 검사(Grip-strength Test)에 의해 측정된 바와 같은, 시간에 따른 운동 기능의 변화를 나타내는 그래프를 도시한 도면.

도 4A 및 도 4B는 이하의 실시예 2에 기재된 바와 같은 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된 GAA 이식유전자를 함유하는 AAV2/8 벡터로 처리된 비인간 영장류에서의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 활성 변화를 나타내는 그래프를 도시한 도면.

도 5A 및 도 5B는 이하의 실시예 2에 기재된 바와 같은 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된 GAA 이식유전자를 함유하는 AAV2/8 벡터로 처리된 비인간 영장류에서의 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 활성 변화를 나타내는 그래프를 도시한 도면.

도 6A, 도 6B 및 도 6C는 이하의 실시예 2에 기재된 바와 같은 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된 인간 GAA 이식유전자를 함유하는 AAV2/8 벡터로 처리된 비인간 영장류(각각 수컷, 암컷 및 성별 조합 데이터)에서의 트로포닌-I 발현 변화를 나타내는 그래프를 도시한 도면.

도 7은 이하의 실시예 2에 기재된 바와 같은 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된 사이노몰거스 GAA 이식유전자를 함유하는 AAV2/8 벡터로 처리된 비인간 영장류에서의 트로포닌-I 발현 변화를 나타내는 그래프를 도시한 도면.

도 8A 및 도 8B는 이하의 실시예 2에 기재된 바와 같은 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된 GAA 이식유전자를 함유하는 AAV2/8 벡터로 처리된 비-인간 영장류에서의 뇌성 나트륨 이노 펩타이드(BNP) 발현 변화를 나타내는 그래프를 도시한 도면.

도 9A 및 도 9B는 이하의 실시예 2에 기재된 바와 같은 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된 인간 GAA 또는 사이노몰거스 GAA 이식유전자를 각각 함유하는 AAV2/8 벡터로 처리된 비-인간 영장류의 근육에서의 인간 또는 사이노몰거스 GAA 단백질 발현 변화를 나타내는 그래프를 도시한 도면.

도 10A 및 도 10B는 이하의 실시예 2에 기재된 바와 같은 MCK 프로모터에 작동 가능하게 연결된 인간 GAA 또는 사이노몰거스 GAA 이식유전자를 각각 함유하는 AAV2/8 벡터로 처리된 비-인간 영장류의 혈청에서의 인간 또는 사이노몰거스 GAA 단백질 발현 변화를 나타내는 그래프를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0143]

정의

[0144]

본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "약"은 기재 중인 값의 5% 초과 또는 미만 이내인 값을 지칭한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바이러스 벡터와 관련하여 사용되는 바와 같은 "약 1×10^{13} vg/kg"는 1×10^{13} vg/kg의 5% 초과 또는 미만 이내인 양을 포함한다. 추가적으로, 수치적 양의 열거와 관련하여 사용될 때, 용어 "약"은 수치적 양 목록에 선행할 때, 목록에서 열거되는 각각의 개개 양에 적용한다는 것이 이해되어야 한다. 예를 들어, "약 1×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 또는 3×10^{13} vg/kg"은 개별적으로 열거하는 "약 1×10^{13} vg/kg," "약 2×10^{13} vg/kg" 및 "약 3×10^{13} vg/kg"과 동등한 것으로 해석될 것이다.

[0145]

관심 대상의 단백질, 예컨대, 산 알파-글루코시다제(GAA)와 관련하여 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "활성"은 단백질의 야생형 형태와 연관되는 생물학적 기능성을 지칭한다. 예를 들어, 효소와 관련하여 용어 "활성"은 대응하는 화학 반응의 생성물을 수득하는 방식으로 기질 회전율(substrate turnover)을 유발하는 단백질의 능력을 지칭한다. 효소, 예컨대, GAA의 활성 수준은, 예를 들어, 당업계에 공지된 기질 회전율 분석을 이용하여 검출되

고 정량화될 수 있다.

[0146] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "투여하다", "투여" 등은 임의의 효과적인 경로에 의해 환자에게 치료제(예를 들어, 바이러스 벡터)를 직접 제공하는 것을 지칭한다. 예시적인 투여 경로는 본 명세서에 기재되어 있으며, 전신 투여 경로, 예컨대, 정맥내 주사뿐만 아니라 직접적으로 환자의 중추 신경계에 대한 투여 경로, 예컨대, 특히 척추강내 주사 또는 뇌실내 주사를 포함한다.

[0147] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, "코돈 최적화"는 DNA 암호화에 있어서 동의어 코돈(synonymous codon)(예를 들어, 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈)의 발생 빈도가 상이한 중에서 편향된다는 원칙에 따라 핵산 서열을 변형시키는 과정을 지칭한다. 이러한 코돈 축퇴(codon degeneracy)는 동일한 폴리펩타이드가 다양한 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 것을 가능하게 한다. 이 방법에서 변형된 서열은 본 명세서에서 "코돈 최적화"로서 지칭된다. 이 과정은 발현 또는 안정성을 향상시키기 위해 본 명세서에 기재된 서열 중 어느 것에 대해 수행될 수 있다. 코돈 최적화는 각각 본 명세서에 참조에 의해 인용되는, 예를 들어, 미국 특허 제7,561,972호, 제7,561,973호 및 제7,888,112호에 기재된 것과 같은 방식으로 수행된다. 번역 개시 부위를 둘러싸는 서열은 공지된 방법에 따라 공통 Kozak 서열로 전환될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된 문헌 [Kozak et al, Nucleic Acids Res.15 (20): 8125-8148]을 참조한다. 다수의 정지 코돈이 혼입될 수 있다.

[0148] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "보존적 돌연변이", "보존적 치환", "보존적 아미노산 치환" 등은 유사한 물리화학적 특성, 예컨대, 극성, 정전하 및 입체적 용적을 나타내는 하나 이상의 상이한 아미노산의 하나 이상의 아미노산으로의 치환을 지칭한다. 이들 특성은 이하의 표 1에서 20개의 천연 유래 아미노산 각각에 대해 요약된다.

표 1

천연 유래 아미노산의 대표적인 물리화학적 특성

아미노산	3글자 암호	1글자 암호	측쇄 극성	생리적 pH(7.4)에서의 정전 특징	입체 용적†
알라닌	Ala	A	비극성	중성	소형
아르기닌	Arg	R	극성	양이온성	대형
아스파라긴	Asn	N	극성	중성	중간
아스파르트산	Asp	D	극성	음이온성	중간
시스테인	Cys	C	비극성	중성	중간
글루탐산	Glu	E	극성	음이온성	중간
글루타민	Gln	Q	극성	중성	중간
글리신	Gly	G	비극성	중성	소형
				pH 7.4의	
히스티딘	His	H	극성	평형 상태에서 중성과 양이온성 형태 둘 다	대형
아이소류신	Ile	I	비극성	중성	대형
류신	Leu	L	비극성	중성	대형
라이신	Lys	K	극성	양이온성	대형
메티오닌	Met	M	비극성	중성	대형
페닐알라닌	Phe	F	비극성	중성	대형
프롤린	Pro	P	비극성	중성	중간
세린	Ser	S	극성	중성	소형
트레오닌	Thr	T	극성	중성	중간
트립토판	Trp	W	비극성	중성	별키
타이로신	Tyr	Y	극성	중성	대형
발린	Val	V	비극성	중성	중간

†A³의 용적에 기반: 50 내지 100은 소형이고, 100 내지 150은 중간이며, 150 내지 200은 대형이고, 200 초과는 별키임

[0149]

- [0150] 이 표로부터, 보존적 아미노산 패밀리는 (i) G, A, V, L 및 I; (ii) D 및 E; (iii) C, S 및 T; (iv) H, K 및 R; (v) N 및 Q; 및 (vi) F, Y 및 W를 포함한다는 것이 인식된다. 따라서, 보존적 돌연변이 또는 치환은 하나의 아미노산을 동일한 아미노산 패밀리의 구성원으로 치환하는 것(예를 들어, Thr의 Ser으로의 또는 Arg의 Lys으로의 치환)이다.
- [0151] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "용량"은 장애 또는 병태의 치료를 위해, 예컨대, 본 명세서에 기재된 글리코젠 축적 장애(예를 들어, 폼페병)의 하나 이상의 증상을 치료 또는 개선하기 위해 특정 순간에 대상체에게 투여되는 치료제, 예컨대, 본 명세서에 기재된 바이러스 벡터의 양을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료제는 본 명세서에 정의된 바와 같은 치료 기간의 과정을 거쳐서 단일 용량으로 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다. 각 경우에, 치료제는 제제의 단일 용량을 총괄적으로 구성하는 치료제를 함유하는 하나 이상의 별도의 조성물을 지칭하는 용어인 치료제의 하나 이상의 단위 투약 형태를 이용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 바이러스 벡터의 1×10^{13} 개의 벡터 게놈(vg)의 단일 용량은, 예를 들어, 바이러스 벡터의 2개의 0.5×10^{13} vg 단위 투약 형태를 이용하여 투여될 수 있다.
- [0152] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "유효량", "치료적 유효량" 등은 치료 조성물, 예컨대, 본 명세서에 기재된 벡터 작제물에 대해 사용되는 경우, 포유류, 예를 들어, 인간을 포함하는 대상체에게 투여될 때, 유리한 또는 목적하는 결과, 예컨대, 임상 결과를 달성하는 데 충분한 양을 지칭한다. 예를 들어, 글리코젠 축적 장애, 예컨대, 폼페병 치료와 관련하여, 이들 용어는 관심 대상의 조성물의 투여 없이 얻어진 반응과 비교할 때 치료 반응을 달성하는 데 충분한 조성물의 양을 지칭한다. 조성물, 예컨대, 본 개시내용의 벡터 작제물의 "유효량", "치료적 유효량" 등은 또한 대조군에 비해 대상체에서의 유리한 또는 목적하는 결과를 초래하는 양을 포함한다.
- [0153] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "효소대체요법"은 대상체에서 자연적으로 결함있는 또는 결여된 단백질의 유전적 기능소실 질환을 앓고 있는 대상체(예를 들어, 포유류 대상체, 예컨대, 인간)에 대한 투여를 지칭한다. 예를 들어, 폼페병을 갖는 대상체와 관련하여, 효소대체요법은 이러한 대상체에 대한 GAA 단백질의 투여를 지칭한다. 전형적으로, 효소대체요법은 대상체의 수명 전체적으로 다회 용량 과정에 걸쳐 만성으로 대상체에 대한 치료 단백질의 투여를 수반한다.
- [0154] 유전자와 관련하여 본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "발현시키다" 및 "발현"은 다음의 사건 중 하나 이상을 지칭한다: (1) DNA 서열로부터의 (예를 들어, 전사에 의한) RNA 주형의 생성; (2) RNA 전사체의 (예를 들어, 스플라이싱, 편집, 5' 캡 형성 및/또는 3' 말단 가공에 의한) 가공; (3) 폴리펩타이드 또는 단백질로의 RNA의 번역; 및 (4) 폴리펩타이드 또는 단백질의 번역 후 변형. 단백질 생성물을 암호화하는 유전자와 관련하여, 용어 "유전자 발현" 등은 용어 "단백질 발현" 등과 상호 호환적으로 사용된다. 대상체에서 관심 대상의 유전자 또는 단백질의 발현은: (예를 들어, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 RNA 검출 절차, 예컨대, 정량적 중합효소 연쇄 반응(qPCR) 및 RNA seq 기법을 이용하여 평가한 바와 같은) 대응하는 단백질을 암호화하는 mRNA의 양 또는 농도 증가, (예를 들어, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 방법, 예컨대, 특히 효소-결합 면역흡착 분석(ELISA)을 이용하여 평가한 바와 같은) 대응하는 단백질의 양 또는 농도의 증가, 및/또는 대상체로부터 얻은 샘플에서 (예를 들어, 효소의 경우에, 본 명세서에 기재되거나 또는 당업계에 공지된 효소 활성 분석을 이용하여 평가한 바와 같은) 대응하는 단백질 활성의 증가를 검출함으로써, 나타날 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 세포는 상기 사건 중 하나 이상 또는 모두가 세포에서 또는 세포가 존재하는 배지에서 검출될 수 있다면 관심 대상의 유전자 또는 단백질을 "발현시키는" 것으로 간주된다. 예를 들어, 관심 대상의 유전자 또는 단백질은 (i) 세포 또는 세포 집단에 의한 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 RNA 검출 절차를 이용하는) 대응하는 RNA 전사체, 예컨대, mRNA 주형의 생성; (ii) RNA 전사체의 가공(예컨대, 본 명세서에 기재된 RNA 검출 절차를 이용하는, 예를 들어, 스플라이싱, 편집, 5' 캡 형성, 및/또는 3' 말단 가공); (iii) (예를 들어, 본 명세서에 기재된 단백질 검출 절차를 이용하는) RNA 주형의 단백질 생성물로의 번역; 및/또는 (iv) 단백질 생성물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 단백질 검출 절차를 이용하는 본 명세서에 기재된 단백질)의 번역 후 변형을 검출할 수 있다면, 세포 또는 세포 집단에 의해 "발현되는" 것으로 간주된다.
- [0155] "본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "작동 가능하게 연결된"은 제2 모듈에 결합된 제1 분자를 지칭하되, 분자는 제1 분자가 제2 분자의 기능에 영향을 미치도록 배열된다. 두 분자는 단일 인접 분자의 부분일 수도 있고 부분이 아닐 수도 있으며, 인접할 수도 있고 인접하지 않을 수도 있다. 예를 들어, 프로모터가 세포에서 관심 대상의 전사 가능한 폴리뉴클레오타이드 분자의 전사를 조절한다면, 프로모터는 전사 가능한 폴리뉴클레오타이드 분자에 작동 가능하게 연결된다. 추가적으로, 전사 조절 요소의 두 부분은, 한 부분의 전사-활성화 가능성이 다

른 부분의 존재에 의해 부정적으로 영향받지 않도록 이들이 결합된다면, 서로 작동 가능하게 연결된다. 두 전사 조절 요소는 링커 핵산(예를 들어, 개재 비-암호화 핵산)에 의해 서로 작동 가능하게 연결될 수 있거나 또는 존재하는 개재 뉴클레오타이드 없이 서로 작동 가능하게 연결될 수 있다.

[0156] 참조 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 서열에 대해 "서열 동일성 백분율(%)"은, 필요한 경우, 최대 서열 동일성 백분율을 달성하기 위해 서열을 정렬하고 갭을 도입한 후에, 참조 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 서열에서의 핵산 또는 아미노산과 동일한 후보 서열에서의 핵산 또는 아미노산의 백분율로서 정의된다. 핵산 또는 아미노산 서열 동일성을 결정하는 목적을 위한 정렬을 당업자의 능력 내에 있는 다양한 방법으로, 예를 들어, 공개적으로 입수 가능한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대, BLAST, BLAST-2 또는 Megalign 소프트웨어를 이용하여 달성될 수 있다. 당업자는 비교 중인 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하는 정렬 서열에 대해 적절한 파라미터를 결정할 수 있다. 예를 들어, 서열 동일성 백분율 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 BLAST를 이용하여 생성될 수 있다. 예로서, 주어진 핵산 또는 아미노산 서열인 B에, 이와와 또는 이에 대한 주어진 핵산 또는 아미노산 서열인 A의 서열 동일성 백분율(주어진 핵산 또는 아미노산 서열인 B에, 이와와 또는 이에 대해 특정 서열 동일성 백분율을 갖는 주어진 핵산 또는 아미노산 서열로서 대안적으로 표현될 수 있음)은 다음과 같이 계산된다:

[0157] $100 \times (\text{분수 } X/Y)$

[0158] 여기서, X는 A 및 B의 해당 프로그램 정렬에서 서열 정렬 프로그램(예를 들어, BLAST)에 의해 동일한 매치로서 점수가 매겨진 뉴클레오타이드 또는 아미노산의 수이고, Y는 B에서의 핵산의 총 수이다. 핵산 또는 아미노산 서열 A의 길이가 핵산 또는 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않은 경우에, B에 대한 A의 서열 동일성 백분율은 A에 대한 B의 서열 동일성 백분율과 동일하지 않을 것임이 인식될 것이다.

[0159] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "약제학적 조성물"은 대상체에 영향을 미치거나 영향을 미칠 수 있는 특정 질환 또는 병태를 예방, 치료 또는 제어하기 위해, 대상체, 예컨대, 포유류, 예를 들어, 인간에게 투여될 치료 화합물을 함유하는 혼합물을 지칭한다.

[0160] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 합리적인 유해/유익비와 비례하는 다른 문제 합병증 없이 대상체, 예컨대, 포유류(예를 들어, 인간) 조직과 접촉하는 데 적합한, 해당 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투약 형태를 지칭한다.

[0161] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "프로모터"는 RNA 중합효소에 의해 결합된 DNA 상의 인식 부위를 지칭한다. 중합효소는 이식유전자의 전사를 유도한다. 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용하기에 적합한 예시적인 프로모터는, 예를 들어, 문헌[Sandelin et al., Nature Reviews Genetics 8:424 (2007)]에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 핵산 조절 요소에 관해 본 명세서에 참조에 의해 인용된다. 추가적으로, 용어 "프로모터"는 생물학적 시스템에서 자연적으로 생기지 않는 조절 DNA 서열인 합성 프로모터를 지칭할 수 있다. 합성 프로모터는 자연에서 생기지 않는 폴리뉴클레오타이드 서열과 조합되는 천연 유래 프로모터의 부분을 함유하고, 다양한 이식유전자, 벡터 및 표적 세포 유형을 이용하여 재조합 DNA를 발현시키도록 최적화될 수 있다.

[0162] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 치료제는, 환자에 치료제가 직접 투여되는 경우 또는 환자에 내인성으로 치료제를 수득하기 위해 생체내에서 처리 또는 대사되는 물질이 투여되는 경우에, 환자에 "제공되는" 것으로 간주된다. 예를 들어, 환자, 예컨대, 명세서에 기재된 글리코겐 축적 장애를 갖는 환자에게는 핵산 분자의 직접 투여에 의해 또는 목적하는 핵산 분자를 수득하기 위해 생체내에서 처리되는 물질(예를 들어, 바이러스 벡터 또는 세포)의 투여에 의해 치료 단백질(예를 들어, GAA)을 암호화하는 핵산 분자가 제공될 수 있다.

[0163] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "샘플"은 대상체로부터 단리된 표본(예를 들어, 혈액, 혈액 성분(예를 들어, 혈청 또는 혈장), 소변, 타액, 양수, 뇌척수액, 조직(예를 들어, 태반 또는 진피), 채장액, 용모막 용모 샘플 또는 세포)을 지칭한다. 대상체는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 질환, 예컨대, 리소좀 축적 장애(예를 들어, 폼페병)를 앓고 있는 환자일 수 있다.

[0164] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "대상체" 및 "환자"는 본 명세서에 기재된 바와 같은 특정 질환 또는 병태(예컨대, 리소좀 축적 장애, 예를 들어, 폼페병)에 대한 치료를 받는 유기체를 지칭한다. 대상체 및 환자의 예는 본 명세서에 기재된 질환 또는 병태에 대한 치료를 받고 있는 포유류, 예컨대, 인간을 포함한다.

[0165] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "전사 조절 요소"는 적어도 부분적으로 관심 대상의 유전자의 전사를 제어하는 핵산을 지칭한다. 전사 조절 요소는 유전자 전사를 제어하거나 제어하도록 돕는 프로모터, 인핸서 및 다른 핵산(예를 들어, 폴리아데닐화 신호)을 포함할 수 있다. 전사 조절 요소의 예는, 예를 들어, 문헌[Goeddel,

Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185 (Academic Press, San Diego, CA, 1990)]에 기재되어 있다.

[0166] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "이식유전자"는 유전자 산물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 유전자 산물)을 암호화하는 재조합 핵산(예를 들어, DNA 또는 cDNA)을 지칭한다. 유전자 산물은 RNA, 펩타이드 또는 단백질일 수 있다. 유전자 산물에 대한 암호화 영역에 추가로, 이식유전자는 발현을 용이하게 하거나 향상시키는 하나 이상의 요소, 예컨대, 프로모터, 인핸서(들), 탈안정화 도메인(들), 반응 요소(들), 리포터 요소(들), 절연인자 요소(들), 폴리아데닐화 신호(들) 및/또는 다른 기능적 요소를 포함하거나 또는 이들에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 본 개시내용의 실시형태는 임의의 알려진 적합한 프로모터, 인핸서(들), 탈안정화 도메인(들), 반응 요소(들), 리포터 요소(들), 절연인자 요소(들), 폴리아데닐화 신호(들) 및/또는 다른 기능성 요소를 이용할 수 있다.

[0167] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 원치않는 생리적 변화 또는 장애, 예컨대, 특히 리소좀 축적 장애, 예컨대, 폼페병의 진행을 방지하거나 늦추는(줄이는) 목적의 치료적 처치를 지칭한다. 유리한 또는 목적하는 임상 결과는 검출 가능하든 검출 가능하지 않든, 증상의 경감, 질환 정도의 축소, 안정화된(즉, 악화되지 않는) 질환 상태, 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태의 개선 또는 완화 및 관해(부분적이든 전체적이든)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 리소좀 축적 장애, 예컨대, 폼페병과 관련하여, 환자의 치료는 하나 이상의 검출 가능한 변화, 예컨대, GAA 단백질 또는 GAA를 암호화하는 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA, 예컨대, mRNA)의 농도 증가, 또는 GAA 활성(예를 들어, 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%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900% 이상만큼)의 증가로 나타날 수 있다. GAA 단백질의 농도는 본 명세서에 기재된 ELISA 분석을 비롯한 당업계에서 공지된 단백질 검출 분석을 이용하여 결정될 수 있다. GAA-암호화 핵산의 농도는 본 명세서에 기재된 핵산 검출 분석(예를 들어, RNA Seq 분석)을 이용하여 결정될 수 있다. 추가적으로, 리소좀 축적 장애, 예컨대, 폼페병을 앓고 있는 환자의 치료는 환자의 근기능(예를 들어, 심장 또는 골격근 기능)의 개선뿐만 아니라 근육 협응의 개선으로 나타날 수 있다.

[0168] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "백터"는, 예컨대, 복제 및/또는 발현의 목적을 위해 세포(예를 들어, 포유류 세포, 예컨대, 인간 세포)에의 관심 대상의 유전자 전달을 위한 비히클로서 작용할 수 있는 핵산, 예를 들어, DNA 또는 RNA를 지칭한다. 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법과 함께 유용한 예시적인 백터는 플라스미드, DNA 백터, RNA 백터, 비리온 또는 다른 적합한 레플리콘(예를 들어, 바이러스 백터)이다. 원핵 또는 진핵 세포에 외인성 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드의 전달을 위해 다양한 백터가 개발되었다. 이러한 발현 백터의 예는, 예를 들어, WO 1994/11026에 개시되어 있으며, 이의 개시내용은 본 명세서에 참조에 의해 인용된다. 본 명세서에 기재된 발현 백터는 폴리뉴클레오타이드 서열뿐만 아니라, 예를 들어, 단백질의 발현 및/또는 포유류 세포 계놈에의 이들 폴리뉴클레오타이드 서열의 통합을 위해 사용되는 추가적인 서열 요소를 함유한다. 본 명세서에 기재된 이식유전자의 발현을 위해 사용될 수 있는 특정 백터는 유전자 전사를 지시하는 조절 서열, 예컨대, 프로모터 및 인핸서 영역을 포함하는 플라스미드를 포함한다. 이식유전자의 다른 유용한 백터는 이들 유전자의 번역 속도를 향상시키거나 유전자 전사로부터 초래되는 mRNA의 안정성 또는 핵 유출을 개선시키는 폴리뉴클레오타이드 서열을 함유한다. 이들 서열 요소는 발현 백터 상에서 운반된 유전자의 효율적인 전사를 지시하기 위해, 예를 들어, 5' 및 3' 비번역 영역, 내부 리보솜 유입 부위(IRES), 및 폴리아데닐화 신호 부위를 포함한다. 본 명세서에 기재된 발현 백터는 또한 이러한 백터를 함유하는 세포의 선택을 위해 마커를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 함유할 수 있다. 적합한 마커의 예는 항생제, 예컨대, 암피실린, 클로람페니콜, 카나마이신 또는 노우르세오트리신(nourseothricin)에 대한 내성을 암호화하는 유전자를 포함한다.

[0169] 치료 단백질, 예컨대, GAA와 관련하여 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 단백질 명칭의 사용은 당업자에 의해 인식될 바와 같이 문맥에 따라 단백질 또는 대응하는 단백질 생성물을 암호화하는 유전자를 지칭한다. 용어 "GAA"는 야생형 GAA 단백질의 치료 활성을 보유하는 야생형 GAA 단백질뿐만 아니라 이를 암호화하는 핵산의 GAA 유전자 또는 단백질의 야생형 형태뿐만 아니라 변이체(예를 들어, 특히 스플라이스 변이체, 절단, 콘카타머(concatemer) 및 융합 작제물)를 포함한다. 이러한 변이체의 예는 이하의 야생형 GAA 단백질, 예컨대, 서열번호 2의 아미노산 서열에 대한 적어도 70% 서열 동일성(예를 들어, 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% 또는 99.9% 이상의 동일성)을 갖는 단백질이다:

MGVRHPPCSHRLLAVALCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQGASRPGPRDAQA
 HPGRPRAVPTQCDDVPNSRFDCAAPDKAITQEQCEARGCCYIPAKQGLQGAQMGPWCFFPPSYPSYKL
 ENLSSSEMGYTATLRTTPTFFPKDILTRLRDVMMETENRHLFTIKDPANRRYEVPLETPHVHSRAPSPLY
 SVEFSEEPFGVIVRRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWN
 RDLAPTGANLYGSHPFYLALEDGGSAGHVFLNNSNAMDVVLQSPALSWSRSTGGILDVYIFLGPEPKSV
 VQQYLDVVGYPFMPYWGGLGFHLCRWGYSSAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFTFN
 KDGFRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPHYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVVPGSTA
 FPDFNTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVVGGLTQ
 AATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWE
 QLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEPA
 QQAMRKALTRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKA
 EVTGYFPLGTWYDLQTVPEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLOGPGLT
 TTESRQQPMALAVALTGGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNNTIVNELVRVTSEGAGLQLO
 KVTVLGVATAPQQVLSNGVPSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC (서열번호 2)

[0170]

[0171]

유사하게, 전사 조절 요소와 관련하여 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "MCK 프로모터"는 프로모터가 근육 및/또는 뉴런 세포에서 작동 가능하게 연결된 유전자의 발현을 유도하는 능력을 보유하는 정도로 야생형 MCK 프로모터, 예컨대, 야생형 인간 또는 뮤린 MCK 프로모터뿐만 아니라 변이체(예를 들어, 하나 이상의 핵산 잔기의 삽입, 결실 및/또는 치환을 함유하는 변이체)를 지칭한다. 본 개시내용의 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 예시적인 MCK 프로모터는 이하의 서열번호 1에 나타낸다:

CCACTACGGGTCTAGGCTGCCCATGTAAGGAGGCAAGGCCTGGGGACACCCGAGATGCCTGGTTAT
 AATTAACCCAGACATGTGGCTGCCCCCCCCCCCAACACCTGCTGCCTGAGCCTCACCCCCACCC
 CGGTGCCTGGGTCTTAGGCTCTGTACACCATGGAGGAGAAGCTCGCTCTAAAATAACCCCTGTCCCT
 GGTGGATCCCCTGCATGCCAATCAAGGCTGTGGGGGACTGAGGGCAGGCTGTAACAGGCTTGGG
 GGCCAGGGCTTATACGTGCCTGGGACTCCCAAAGTATTACTGTTCCATGTTCCCGCGAAGGGCCA
 GCTGTCCCCCGCCAGCTAGACTCAGCACTTAGTTTAGGAACCAAGTGAGCAAGTCAGCCCTTGGGGC
 AGCCCATACAAGGCCATGGGGCTGGGCAAGCTGCACGCCTGGGTCCGGGGTGGGCACGGTGCCC
 GGGCAACGAGCTGAAAGCTCATCTGCTCTCAGGGGCCCTCCCTGGGGACAGCCCTCCTGGCTA
 GTCACACCCTGTAGGCTCCTCTATATAACCCAGGGGCACAGGGGCTGCCCCCGGGTAC

(서열번호 1)

[0172]

[0173]

상세한 설명

[0174]

본 개시내용은 글리코젠 축적 장애, 특히 폼페병으로도 알려진 II형 글리코젠 축적 장애를 치료하는 데 사용될 수 있는 조성물 및 방법을 제공한다. 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법에 따르면, 폼페병을 갖는 환자(예를 들어, 인간 환자)에 산 알파-글루코시다제(GAA)를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 바이러스 벡터, 예컨대, 아데노-연관 바이러스(AAV) 벡터가 투여될 수 있다. AAV 벡터는, 예를 들어, 위형 AAV 벡터, 예컨대, AAV8(AAV2/8) 또는 AAV9(AAV2/9)로부터의 캡시드 단백질 내에서 패키징된 AAV2 역위 말단 반복부를 함유하는 AAV 벡터일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이식유전자는 전사 조절 요소, 예컨대, 근세포 및/또는 뉴런 세포에서 유전자 발현을 유도하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 본 개시내용의 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 예시적인 프로모터는 특히 큰크레아틴 키나제 프로모터, 데스민 프로모터 및 CMV 프로모터이다.

[0175]

본 개시내용은 폼페병을 앓고 있는 환자에서 GAA 발현 및 활성의 치료적 증가를 달성할 수 있는 한편 독성 부작용을 억제하는 GAA 이식유전자를 포함하는 특정 용량의 AAV 벡터의 발견에 부분적으로 기반한다. 특히, 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg 범위의 GAA를 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV 벡터의 용량(예를 들어, 약 3×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg, 예컨대, 약 4×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 또는 1×10^{14} vg/kg의 용량)은 폼페병을 갖는 환자에서 GAA 발현 및 활성의 유리한 증가를 일으키는 한편, GAA의 과발현 또는 과량의 바이러스 벡터의 투여와 연관될 수 있는 독성 부작용을 피할 수 있다. 본 개시내용의 조성물 및 방법을 이용하여, AAV 벡터는 환자의 GAA 발현을 향상시키고 독성 부작용을 유도하는 일 없이 환자의 뉴런 및 근육 조직에서 글리코젠의 세포 축적을 감소시키는 데 충분한 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0176] 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 대상체의 체중 kg당 약 1×10^{13} 개의 벡터 게놈(vg)(vg/kg) 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로(예를 들어, 약 3×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 4×10^{13} vg/kg 내지 약 1×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 4×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg 또는 1×10^{14} vg/kg의 양으로) 환자에게 투여된다.

[0177] 다음의 부분은 상기 기재한 유리한 특성을 초래하는 치료제 및 투약 요법의 설명을 제공한다. 다음의 부분은 또한 본 개시내용의 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 다양한 이식유전자, 전사 조절 요소 및 형질도입제를 기재한다.

[0178] **치료 방법**

[0179] **폼페병**

[0180] 폼페병(II형 글리코겐 축적 질환 또는 GSD II로도 알려짐)은 리소좀 효소 GAA의 결핍증에 의해 야기된다. 상기 질환은 GAA 결핍증이 모든 조직, 특히 횡문근 세포에서 글리코겐 축적을 궁극적으로 초래하는 대사의 선천성 이상이다. 또한, 중추 신경계 내의 글리코겐 축적의 효과 및 골격근 기능에 대한 이의 효과가 기록되었다.

[0181] 이런 장애의 3가지 임상 형태가 알려져 있다: 영아, 청소년 및 성인. 영아 폼페병은 출생 직후에 발병되며, 진행성 근육 쇠약 및 심부전과 함께 존재한다. 영아 형태의 폼페는 또한 심근증의 빠른 발생을 특징으로 하며, 환자는 종종 근병증 및 신경병증을 나타내어 전형적으로 생후 일년에 사망을 야기한다. 성인 및 청소년 환자에서의 증상은 생애의 후반부에 나타나며, 골격근 및 뉴런이 주로 관련된다. 이런 형태의 폼페병을 나타내는 환자는 종종적으로 호흡부전으로 인해 사망한다. 환자는 예외적인 경우에만 60년 초과 동안 생존할 수 있다. 질환의 중증도와 잔여 산 α-글루코시다제 활성 사이에 상관관계가 있으며, 활성은 질환의 후기 발병에서 정상의 10 내지 20%이며 초기 발병 형태에서는 2% 미만이다.

[0182] **인간 산 알파-글루코시다제**

[0183] 예시적인 야생형 GAA의 아미노산 서열은 이하의 서열번호 2에 제시된다:

```

MGVRHPPCSHRLLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVEETHPAHQQGASRPGPRDQA
HPGRPRAVPTQCQDVPPNSRFDCAPDKAITQECCYIPAKQGLQGAQMGPWCFFPPSPSYKYL
ENLSSSEMGYTATLTRTTPTFFPKDILTRLDMVMMETENRHLFTIKDPANRRYEVPLETPHVHSRAPSPLY
SVEFSEEPFGVIVRRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWN
RDLAPTPGANLYGSHPFYLALEDGGSAGHGVFLLNSNAMDVVLQSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSV
VQQYLDVVGYPFMPYWGVLGFHLCRWGYSSAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNLDMDSRRDFTFN
KDGFRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRYPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTA
FPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVVGGLTQ
AATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWE
QLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPMRNHNSLLSLPQEPYFSEPA
QQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFPKDSSTWVDHQLLWGEALLITPVLOAGKA
EVTGYFPLGTWYDLQTPVEALGSLPPPAAPREPAIHSEGQVWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLOGPGLT
TTESRQQPMALAVALTGGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNNTIVNELVRVTSEGAGLQLQ
KVTVLGVATAPQQVLSNGVPSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC
    
```

(서열번호 2)

[0184]

[0185] 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 예시적인 유전자는 서열번호 2에 제시된 야생형 GAA 단백질뿐만 아니라 서열번호 2의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 동일한(예를 들어, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9% 또는 100% 동일한) 기능성 GAA 효소를 암호화하는 유전자를 포함한다. 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 것, 예컨대, 하나 이상의 보존적 아미노산 치환을 갖는 것을 추가로 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 GAA 폴리펩타이드는 서열번호 2의 아미노산 서열에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25개 이상의 보존적 아미노산 치환을 갖는 것을 포함한다.

[0186] 예를 들어, 본 개시내용의 일부 실시형태에서, GAA 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자는 서열번호 3의 핵산 서열에 대해 적어도 85% 동일한(예를 들어, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9% 또는 100% 동일한) 핵산 서열을 갖는다. 서열번호 3의 핵산 서열은 상기 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 GAA 폴리펩타이드를 암호화한다. 서열번호 3의 핵산 서열은 다음과 같다:

```

ATGGGGGTGAGGCACCCCCCTGCAGCCACAGGCTGCTGGCTGTGTGTGCCCTGGTCAGCCTGGC
CACTGCTGCCCTGCTGGGCCACATCCTGCTGCATGACTTCTGCTGGTGCCAGAGAGCTGTCTGG
CAGCAGCCCTGTGCTGGAGGAAACCCACCCTGCCACCAGCAGGGGGCCAGCAGGCCTGGCCCCA
GGGATGCCCAGGCCACCCTGGCAGGCCAGGGCTGTGCCACCAGTGTGATGTGCCCCCAAC
AGCAGGTTTGACTGTGCCCTGACAAGGCCATCACCCAGGAGCAGTGTGAGGCCAGGGGCTGCTG
CTACATCCCTGCCAAGCAGGGCTGCAGGGGGCCAGATGGGCCAGCCCTGGTGTCTTCCCCC
CCtaTACCCCTCCTACAAGCTGGAGAACCTGAGCAGCTCTGAGATGGGCTACACTGCCACCCTGAC
CAGGACCACCCcgACgTTCTTCCCAAgGACATCCTGACCCTGAGGCTGGATGTGATGATGGAGACT
GAGAACAGGCTGCACTTACCATCAAGGACCTGCCAACAGGAGATATGAGGTGCCCTGGAAACC
CCCCATGTGCACAGCAGGGCCCCAGCCCCCTGTACTCTGTGGAGTTCTCTGAGGAGCCCTTTGGG
GTGATTGTGAGGAGGCAGCTGGATGGCAGGGTGTGCTGTAACACCACTGTGGCCCCCTGTTCTTT
GCTGACCAGTTCTGTCAGCTGAGCACCAGCCTGCCAGCCAGTACATCACTGGCCTGGCTGAGCAC
CTGAGCCCCCTGATGCTGAGCACCAGCTGGACCAGGATCACCCCTGTGGAACAGGGACCTGGCCCC
CACCCCTGGGGCAACCTGTATGGCAGCCACCCTTCTACCTGGCCCTGGAGGATGGGGGCTCTG
CCCATGGGGTGTTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGGATGTGGTGTGTCAGCCCAGCCCTGCCCTGA
GCTGGAGGAGCACTGGGGCATCCTGGATGTGTACATCTTCTGGGCCCTGAGCCCAAGTCTGTGG
TGCAGCAGTACCTGGATGTGGTGGGCTACCCCTTCATGCCCCCTACTGGGGCCTGGGCTTCCACC
TGTGCAGATGGGGCTACAGCAGCACTGCCATCACCCAGGAGGTGGTGGAGAACATGACCAGGGCC
CACTTCCCCCTGGATGTGCAGTGAATGACCTGGACTACATGGACAGCAGGAGGGACTTACCTTC
AACAAGGATGGCTTCAGGGACTTCCCTGCCATGGTGCAGGAGCTGCACCAGGGGGCAGGAGATA
CATGATGATTGTGGACCCTGCCATCAGCAGCTCTGGCCCTGCTGGCAGCTACAGCCCTATGATGA
GGGCCTGAGGAGGGGGGTGTTTCATACCAATGAGACTGGCCAGCCCCTGATTGGCAAGGTCTGGC
CTGGCAGCACTGCCTTCCCTGACTTACCAACCCCACTGCCCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGG
CTGAGTCCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATGTGGATTGACATGAATGAGCCCAGCAACTTCAT
CAGGGGCTCTGAGGATGGCTGCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCCTATGTGCCTGGGGTGG
    
```

[0187]

```

TGGGGGGCACCCCTGCAGGCTGCCACCATCTGTGCCAGCAGCCACCAGTTCTGAGCACCCACTACA
ACCTGCACAACCTGTATGGCCTGACTGAGGCCATTGCCAGCCACAGGGCCCTGGTGAAGGCCAGG
GGCACCAGGCCCTTTGTATCAGCAGGAGCACCTTGTGTCATGTCAGATATGCTGGCCACTGG
ACTGGGGATGTGTGGAGCAGCTGGGAGCAGCTGGCCAGCTCTGTGCCTGAGATCCTGCAGTTCAAC
CTGCTGGGGGTGCCCTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGGCTTCTGGGCAACACCTCTGAGGAGCT
GTGTGTGAGGTGGACCCAGCTGGGGGCTTCTACCCCTTCATGAGGAACCACAACAGCCTGCTGAG
CCTGCCCCAGGAGCCCTACAGCTTCTGTGAGCCTGCCAGCAGGCCATGAGGAAGGCCCTGACCC
TGAGATATGCCCTGCTGCCACCTGTACACCCTGTTCCACCAGGCCATGTGGCTGGGGAGACTG
TGGCCAGGCCCTGTTCTGGAGTTCCCAAGGACAGCAGCACCTGGACTGTGGACCACCAGCTG
CTGTGGGGGAGGCCCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAAGCTGGCAAGGCTGAGGTGACTGGCTA
CTTCCCCCTGGGCACCTTGGTATGACCTGCAGACTGTGCCTGTGGAGGCCCTGGGCAGCCTGCCCC
CCCCCCTGCTGCCcAcggGAGCCTGCCATCCACTCTGAGGGCCAGTGGGTGACCCTGCCTGCC
CCCTGGACACCATCAATGTGCACCTGAGGGCTGGCTACATCATCCCCCTGCAAGGCCCTGGCCTGA
CCACCACTGAGAGCAGGCAGCAGCCATGGCCCTGGCTGTGGCCCTGACCAAGGGGGGGAGGC
CAGGGGGGAGCTGTTCTGGGATGATGGGGAGAGCCTGGAGGTGCTGGAGAGGGGGGCCTACACC
CAGGTGATCTTCTGGCCAGGAACAACACCAATTGTGAATGAGCTGGTGGAGGGTGACCTCTGAGGGG
GCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTCACTGTGCTGGGGGTGGCCACTGCCCCCAGCAGGTGCTGAG
CAATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTACCTACAGCCCTGACACCAAGGTGCTGGACATCTGTGTGAG
CCTGCTGATGGGGAGCAGTTCTGGTCACTGGTGTGCTGA
    
```

[0188] (서열번호 3)

[0189] 본 명세서에 기재된 전사 조절 요소는 리소좀 축적 질환 환자, 예컨대, 폐폐병을 앓고 있는 환자에서 결핍된 이식유전자, 예컨대, GAA에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 본 명세서에 기재된 조절 요소의 전사 제어 하에 리소

좀 효소를 함유하는 작제물은 백터(또는 본 명세서에 기재된 다른 형질감염제)에 혼입될 수 있고, 리소좀 축적 장애를 치료하기 위해 환자에게 투여된다. 유리하게는, 본 명세서에 기재된 이식유전자를 함유하는 치료제(예를 들어, 바이러스 백터)는 질환에 의해 영향받는 해당 세포, 예컨대, 근세포 및 중추 신경계의 세포에서 결핍된 리소좀 효소(예를 들어, GAA)를 암호화하는 유전자의 전사를 촉진할 수 있다. 또한, 본 명세서에 기재된 치료제는 GAA의 과발현 또는 이를 암호화하는 다량의 바이러스 백터의 투여와 관련된 수 있는 독성을 피하는 추가적인 이점을 부여한다. 본 명세서에 기재된 바이러스 백터 및 투약 요법의 유리한 특성을 이하의 실시예 1에 추가로 상세하게 보고한다.

[0190] **투약 요법**

[0191] *AAV-GAA 백터와 관련된 투약 요법*

[0192] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 이용하여, 글리코젠 축적 장애(예를 들어, 폼페병)을 갖는 환자에게 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 5×10^{14} vg/kg의 양으로(예를 들어, 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로) GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV 백터가 투여될 수 있다. 예를 들어, AAV 백터는 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg 또는 3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여될 수 있다. 이러한 양으로 환자에 대한 백터 투여는 독성 부작용을 유도하는 일 없이, 예를 들어, 야생형 수준의 50% 또는 200% 이내로 환자에서의 GAA 발현을 증가시키는 것의 유리한 효과를 달성할 수 있다.

[0193] 예를 들어, 일부 실시형태에서, AAV 백터는 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13}

vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 또는 2×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.

[0200] 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 약 9×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 또는 2×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.

[0201] 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 약 1×10^{14} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 또는 2×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.

[0202] 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 6×10^{13} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 7×10^{13} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 8×10^{13} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 9×10^{13} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.1×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.2×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.4×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.5×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.6×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.7×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.8×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 1.9×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 2×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.

[0203] 본 명세서에 기재된 AAV 벡터는 명시된 양을 함유하는 단일 용량으로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 함께, 명시된 양의 합계를 낸 2회 이상의 용량으로 환자에게 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터는 함께, 명시된 양의 합계를 낸 2 내지 10회 용량으로(예를 들어, 함께, 명시된 양의 합계를 낸 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 용량으로) 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 함께, 명시된 양의 합계를 낸 2, 3 또는 4회의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 함께, 명시된 양의 합계를 낸 2회의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0204] 일부 실시형태에서, 함께, 명시된 양의 합계를 낸 AAV 벡터의 2회 이상의 용량은 서로로부터, 예를 들어, 1년 이상 분리된다. 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 12개월 이내에(예를 들어, 서로 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주 또는 52주 이내에) 환자에게 투여된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 1주 내지 약 48주 이내에(예를 들어, 서로 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주 또는 48주 이내에) 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 2주 내지 약 44주 이내에(예를 들어, 서로 약 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주 또는 44주 이내에) 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 3주 내지 약 40주 이내에(예를 들어, 서로 약 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주,

28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주 또는 40주 이내에) 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 4주 내지 약 36주 이내에(예를 들어, 서로 약 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주 또는 36주 이내에) 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 5주 내지 약 32주 이내에(예를 들어, 서로 약 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주 또는 32주 이내에) 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 6주 내지 약 24주 이내에(예를 들어, 서로 약 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주 또는 24주 이내에) 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 12주 내지 약 20주 이내에(예를 들어, 서로 약 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주 또는 20주 이내에) 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주 또는 19주 이내에 환자에게 투여된다.

[0205] 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 각각, 개별적으로 명시된 양을 함유하는 2회 이상의 용량으로 환자에게 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터는 각각, 개별적으로 명시된 양을 함유하는 2 내지 10회 용량으로(예를 들어, 각각, 개별적으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 용량으로) 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 각각, 개별적으로 명시된 양을 함유하는 2, 3 또는 4회의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 각각, 개별적으로 명시된 양을 함유하는 2회의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0206] *AAV2/8-MCK-GAA와 유사한 GAA 발현 수준을 달성하는 제제를 수반하는 투약 요법*

[0207] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 이용하여, 글리코겐 축적 장애(예를 들어, 폼페병)를 갖는 인간 환자는, 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에 MCK 프로모터의 제어 하에 GAA 이식유전자를 함유하는 AAV2/8 벡터가 투여될 때 관찰된 GAA의 발현을 자극하는 데 충분한 양으로 GAA의 발현을 촉진시키는 제제가 투여될 수 있다. 예를 들어, 제제는 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 또는 3×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 투여될 때, 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0208] 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제제는 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 2×10^{13}

vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 또는 2×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 제제는 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 7×10^{13} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 4×10^{13} vg/kg(예를 들어, 약 3×10^{13} vg/kg)의 양으로 또는 약 5×10^{13} vg/kg 내지 약 7×10^{13} vg/kg(예를 들어, 약 6×10^{13} vg/kg)의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.

[0209]

일부 실시형태에서, 제제는 약 3×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 또는 2×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.

[0210]

일부 실시형태에서, 제제는 약 4×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 4×10^{13} vg/kg, $4.1 \times$

수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.1×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.2×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.3×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.4×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.5×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.6×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.7×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.8×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 제제는 약 1.9×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 제제는 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.

[0218] 일부 실시형태에서, 제제는 단일 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 제제는 2회 이상의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0219] **표적 세포에 대한 외인성 핵산의 전달을 위한 방법**

[0220] *형질감염 기법*

[0221] 이식유전자, 예컨대, 본 명세서에 기재된 GAA 이식유전자를 표적 세포에 도입하기 위해 사용될 수 있는 기법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 전기천공법은 관심 대상의 세포에 대한 정전위의 적용에 의해 포유류 세포 (예를 들어, 인간 표적 세포)를 침투하는 데 사용될 수 있다. 이런 방식에서 외부 전기장 처리된 포유류 세포, 예컨대, 인간 세포는 후속적으로 외인성 핵산의 흡수의 성향이 있다. 포유류 세포의 전기천공법은, 예를 들어, 문헌[Chu et al., Nucleic Acids Research 15:1311 (1987)]에서 상세하게 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본 명세서에 참조에 의해 인용된다. 유사한 기법인 Nucleofection™은 진핵 세포의 핵에 외인성 폴리뉴클레오타이드의 흡수를 자극하기 위해 인가된 전기장을 이용한다. Nucleofection™ 및 본 기법을 수행하는 데 유용한 프로토콜을, 예를 들어, 문헌[Distler et al., Experimental Dermatology 14:315 (2005)]에서 뿐만 아니라 US 2010/0317114에서 상세하게 기재하며, 이들 각각의 개시내용은 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0222] 표적 세포의 형질감염에 유용한 추가적인 기법은 스퀴즈-포레이션 방법(squeeze-poration methodology)을 포함한다. 이 기법은 인가된 응력에 반응하여 형성되는 막 기공을 통해 외인성 DNA 흡수를 자극하기 위한 세포의 빠른 기계적 변형을 유도한다. 이 기술은 벡터가 세포, 예컨대, 인간 표적 세포에 핵산을 전달하는 데 필요하지 않다는 점에서 유리하다. 스퀴즈-포레이션은, 예를 들어, 문헌[Sharei et al., Journal of Visualized Experiments 81:e50980 (2013)]에 상세하게 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0223] 리포펙션은 표적 세포의 형질감염에 유용한 다른 기법을 나타낸다. 이 방법은 리포좀 내로의 핵산의 부하를 수

반하는데, 이는 리포좀 외부를 향해 양이온성 작용기, 예컨대, 4차 또는 양성자화된 아민을 종종 제시한다. 이는 세포막의 음이온성 특성으로 인한 리포좀과 세포 사이의 정전기적 상호작용을 촉진시키며, 이는 궁극적으로는 외인성 핵산의 흡수, 예를 들어, 세포막과 리포좀의 직접 융합에 의한 또는 복합체의 엔도사이토시스에 의한 외인성 핵산의 흡수를 야기한다. 리포펙션은, 예를 들어, 미국 특허 제7,442,386호에 상세하게 기재되며, 이의 개시내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다. 외래 핵산의 흡수를 유발하는 세포막과의 이온성 상호작용을 이용하는 유사한 기법은 세포를 양이온성 중합체-핵산 복합체와 접촉시키는 것을 포함한다. 세포막과의 상호작용을 위한 바람직한 양전하를 부여하기 위해 폴리뉴클레오타이드와 회합하는 예시적인 양이온성 분자는 활성화된 덴드리머(예를 들어, 문헌[Dennig, Topics in Current Chemistry 228:227 (2003)]에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용됨) 및 다이에틸아미노에틸(DEAE)-텍스트란이며, 형질감염체로서의 이의 용도는, 예를 들어, 문헌[Gulick et al., Current Protocols in Molecular Biology 40:1:9.2:9.2.1 (1997)]에 상세하게 기재되며, 이의 개시내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다. 자기 비드는 순하고 효율적인 방식으로 표적 세포를 형질감염시키는 데 사용될 수 있는 다른 도구인데, 이 방법이 핵산의 흡수를 지시하기 위해 인가된 자기장을 이용하기 때문이다. 이 기술은, 예를 들어, US 2010/0227406호에 상세하게 기재되며, 이의 개시내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0224] 표적 세포에 의한 외인성 핵산 흡수를 유도하기 위한 다른 유용한 도구는 세포를 부드럽게 투과하고 폴리뉴클레오타이드가 세포막을 침투하도록 하기 위해 특정 파장의 전자기 방사선에 세포를 노출시키는 것을 수반하는 기법인 레이저펙션(laserfection)이다. 이 기법은, 예를 들어, 문헌[Rhodes et al., Methods in Cell Biology 82:309 (2007)]에 상세하게 기재되며, 이의 개시내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0225] 미세세포는 본 명세서에 기재된 방법에 따른 표적 세포의 계놈을 변형시키기 위해 사용될 수 있는 다른 잠재적 비히클을 나타낸다. 예를 들어, 당단백질 VSV-G와, 예를 들어, 계놈-변형 단백질, 예컨대, 뉴클레아제와의 공동 과발현에 의해 유도된 미세세포는 세포내로 단백질을 효율적으로 전달하는 데 사용될 수 있으며, 이는 후속적으로, 관심 대상의 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, 유전자 또는 조절 서열의 공유 혼입을 위한 세포 계놈을 제조하기 위해 내인성 폴리뉴클레오타이드 서열의 부위-특이적 절단을 촉매한다. 진핵 세포의 유전자 변형을 위해 Gesicle로도 지칭되는 이러한 소세포의 용도는, 예를 들어, 문헌[Quinn et al., Genetic Modification of Target Cells by Direct Delivery of Active Protein [abstract]. In: Methylation changes in early embryonic genes in cancer [abstract], in: Proceedings of the 18th Annual Meeting of the American Society of Gene and Cell Therapy; 2015 May 13, Abstract No. 122]에 상세하게 기재되어 있다.

[0226] *유전자 편집 기법에 의한 표적 유전자의 혼입*

[0227] 상기에 추가로, 표적 세포, 예컨대, 인간 세포에 관심 대상의 유전자의 혼입을 위해 사용될 수 있는 다양한 도구가 개발되었다. 표적 세포에 표적 유전자를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 혼입하기 위해 사용될 수 있는 한 가지 이러한 방법은 트랜스포존의 사용을 수반한다. 트랜스포존은 트랜스포사제 효소를 암호화하고 5' 및 3' 절단 부위에 축적되는 폴리뉴클레오타이드 서열 또는 관심 대상의 유전자를 함유하는 폴리뉴클레오타이드이다. 일단 트랜스포존이 세포에 전달되면, 트랜스포사제 유전자의 발현이 시작되고 트랜스포존으로부터 관심 대상의 유전자를 절단하는 활성 효소를 생성한다. 이 활성은 트랜스포사제에 의한 트랜스포존 절단 부위의 부위-특이적 인식에 의해 매개된다. 일부 예에서, 이들 절단 부위는 말단 반복부 또는 역위 말단 반복부일 수 있다. 일단 트랜스포존으로부터 절단되면, 관심 대상의 유전자는 세포의 핵 계놈 내에 존재하는 유사한 절단 부위의 트랜스포사제-촉매화된 절단에 의해 포유류 세포의 계놈에 통합될 수 있다. 이는 상보성 절단 부위에서 관심 대상의 유전자가 절단된 핵 DNA 내로 삽입되는 것을 가능하게 하며, 포유류 세포 계놈의 DNA에 관심 대상의 유전자를 결합시키는 포스포다이에스터 결합의 후속적 공유 결합은 혼입 과정을 완료한다. 특정 경우에, 트랜스포존은, 표적 유전자를 암호화하는 유전자가 RNA 생성물로 처음 전사되고 이어서, 포유류 세포 계놈에 혼입 전에 DNA로 역전사되도록, 레트로트랜스포존일 수 있다. 예시적인 트랜스포존 시스템은 piggybac 트랜스포존(예를 들어, WO 2010/085699에 상세하게 기재됨) 및 잠자는 미녀(sleeping beauty) 트랜스포존(예를 들어, US 2005/0112764에 상세하게 기재됨)이며, 이들 각각의 개시내용은 이들이 관심 대상의 세포에 대한 유전자 전달에서 사용하기 위한 트랜스포존에 관한 것이라면 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0228] 표적 세포의 계놈 내로 표적 유전자의 통합을 위한 다른 도구는 바이러스 감염에 대해 박테리아 및 고세균에서의 적응 방어 메커니즘으로서 본래 진화된 시스템인, 규칙적으로 삽입되어 있는 반복적인 짧은 회문구조 반복부(clustered regularly interspaced short palindromic repeats: CRISPR)/Cas 시스템이다. CRISPR/Cas 시스템은 플라스미드 DNA 및 회합된 Cas9 뉴클레아제 내의 회문구조 반복부 서열을 포함한다. DNA 및 단백질의 이런 앙상블은 외래 DNA를 CRISPR 좌위에 처음 혼입함으로써 표적 서열의 부위 특이적 DNA 절단을 지시한다. 이들 의

래 서열 및 CRISPR 좌위의 반복부-스페이서 요소를 함유하는 폴리뉴클레오타이드는 결국 숙주 세포에서 전사되어 가이드 RNA를 생성하고, 이는 후속적으로 표적 서열로 어닐링되고, Cas9 뉴클레아제를 이 부위에 국재화할 수 있다. 이런 방식에서, 고도로 부위-특이적인 cas9-매개 DNA 절단은 cas9를 표적 DNA 분자의 근위 내로 가져오는 상호작용이 RNA:DNA 혼성화에 의해 지배되기 때문에 외래 폴리뉴클레오타이드에서 조작될 수 있다. 결과로서, 관심 대상의 임의의 표적 DNA 분자를 절단하기 위한 CRISPR/Cas 시스템을 설계할 수 있다. 이 기법은 진핵 계통을 편집하는 데 이용될 수 있고(Hwang et al., Nature Biotechnology 31:227 (2013)), 표적 유전자를 암호화하는 유전자의 혼입 전에 DNA를 절단하기 위해 표적 세포 계통을 부위 특이적으로 편집하는 것의 효율적인 수단으로서 사용될 수 있다. 유전자 발현을 조절하기 위한 CRISPR/Cas의 사용은, 예를 들어, 미국 특허 제 8,697,359호에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 계통 편집을 위한 CRISPR/Cas 시스템의 사용에 관한 것이기 때문에 본 명세서에 참조에 의해 인용된다. 표적 세포에서의 관심 대상의 유전자의 혼입 전에 계통 DNA를 부위 특이적으로 절단하기 위한 대안의 방법은 아연 핑거 뉴클레아제(ZFN) 및 전사 활성체-유사 효과기 뉴클레아제(TALEN)의 사용을 포함한다. CRISPR/Cas 시스템과 달리, 이들 효소는 특정 표적 서열에 국재화되는 가이드 폴리뉴클레오타이드를 포함하지 않는다. 표적 특이성은 대신에 이들 효소 내의 DNA 결합 도메인에 의해 제어된다. 계통 편집 적용분야에서의 ZFN 및 TALEN의 용도는, 예를 들어, 문헌[Urnov et al., Nature Reviews Genetics 11:636 (2010); 및 Joung et al., Nature Reviews Molecular Cell Biology 14:49 (2013)]에 기재되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 계통 편집을 위한 조성물 및 방법에 관한 것이라면 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0229] 표적 세포의 계통 내로 표적 유전자를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 혼입하는 데 사용될 수 있는 추가적인 계통 편집 기법은 계통 DNA를 부위 특이적으로 절단하기 위해 합리적으로 설계될 수 있는 ARCUS™ 메가뉴클레아제의 사용을 포함한다. 포유류 세포의 계통 내로 표적 유전자를 암호화하는 유전자의 혼입을 위한 이들 효소의 사용은 이러한 효소에 확립된 정해진 구조-활성 관계를 고려하여 유리하다. 측쇄 메가뉴클레아제는 목적하는 위치에서 DNA를 선택적으로 절단하여 표적 세포의 핵 DNA에 표적 유전자의 부위 특이적 혼입할 수 있게 하는 뉴클레아제를 생성하기 위해, 특정 아미노산 위치에서 변형될 수 있다. 이들 측쇄 뉴클레아제는, 예를 들어, 미국 특허 제 8,021,867호 및 미국 특허 제 8,445,251호에 광범위하게 기재되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 계통 편집을 위한 조성물 및 방법에 관한 것이라면 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0230] **표적 세포에 대한 외인성 핵산의 전달을 위한 벡터**

[0231] 핵산 전달을 위한 바이러스 벡터

[0232] 바이러스 계통은 표적 세포(예를 들어, 포유류 세포, 예컨대, 인간 세포)의 계통에 관심 대상의 유전자의 효율적인 전달을 위해 사용될 수 있는 벡터의 풍부한 공급원을 제공한다. 바이러스 계통은, 이러한 계통 내에 함유된 폴리뉴클레오타이드가 일반화 또는 전문화된 형질도입에 의해 표적 세포의 계통에 전형적으로 혼입되기 때문에 유전자 전달을 위한 특히 유용한 벡터이다. 이들 과정은 천연 바이러스 복제 주기의 부분으로서 생기며, 유전자 통합을 유도하기 위해 첨가된 단백질 또는 시약을 필요로 하지 않는다. 바이러스 벡터의 예는 AAV, 레트로바이러스, 아데노바이러스(예를 들어, Ad5, Ad26, Ad34, Ad35 및 Ad48), 파코바이러스(예를 들어, 아데노-연관 바이러스), 코로나바이러스, 음성 가닥 RNA 바이러스, 예컨대, 오소믹소바이러스(예를 들어, 인플루엔자 바이러스), 람다바이러스(예를 들어, 광견병 및 수포성 구내염 바이러스), 파라믹소바이러스(예를 들어, 홍역 및 센다이), 양성 가닥 RNA 바이러스, 예컨대, 피코르나바이러스 및 알파바이러스 및 이중 가닥 DNA 바이러스, 예를 들어, 아데노바이러스, 헤르페스바이러스(예를 들어, 1 및 2형 단순포진바이러스, 엡스타인-바르 바이러스, 거대 세포바이러스), 및 폭스바이러스(예를 들어, 백시니아, 변형된 백시니아 앙카라(MVA), 계두 및 카나리아 두창)를 포함한다. 본 발명의 항체 경쇄 및 중쇄 또는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 전달하는 데 유용한 다른 바이러스는, 예를 들어, 노위크 바이러스, 토가바이러스, 플라비바이러스, 레오바이러스, 파코바이러스, 헤파드나바이러스 및 간염 바이러스를 포함한다. 레트로바이러스의 예는 조류 백혈증-육종, 포유류 C-형, B-형 바이러스, D-형 바이러스, HTLV-BLV 그룹, 렌티바이러스, 스푸마바이러스를 포함한다(Coffin, J. M., Retroviridae: The viruses and their replication, In Fundamental Virology, Third Edition, B. N. Fields, et al., Eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996). 다른 예는 무린 백혈병 바이러스, 무린 육종 바이러스, 마우스 유선 종양 바이러스, 소 백혈병 바이러스, 고양이 백혈병 바이러스, 고양이 육종 바이러스, 조류 백혈병 바이러스, 인간 T-세포 백혈병 바이러스, 개코원숭이 내인성 바이러스, 깃본 유인원 백혈병 바이러스, 메이슨 화이자(Mason Pfizer) 원숭이 바이러스, 시미안 면역결핍 바이러스, 시미안 육종 바이러스, 라우스 육종 바이러스 및 렌티바이러스를 포함한다. 벡터의 다른 예는, 예를 들어, 미국 특허 제 5,801,030호에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 유전자 요법에서의 사용을 위한 바이러스 벡터에 관한 것이라면 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

- [0233] **핵산 전달을 위한 AAV 벡터**
- [0234] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법의 핵산은 세포 내로 이들의 도입을 용이하게 하기 위해 rAAV 벡터 및/또는 비리온에 혼입된다. 본 발명에서 유용한 rAAV 벡터는 (1) 발현될 이식유전자(예를 들어, GAA 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드) 및 (2) 이중성 유전자의 통합 및 발현을 용이하게 하는 바이러스 핵산을 포함하는 재조합 핵산 작제물이다. 바이러스 핵산은 복제 및 비리온 내로의 DNA의 패키징(예를 들어, 기능성 ITR)을 위해 시스로 요구되는 AAV의 해당 서열을 포함할 수 있다. 전형적인 적용분야에서, 이식유전자는 리소좀 축적 장애, 예컨대, 폼페병을 앓고 있는 환자에서 GAA-결핍증을 고치는 데 유용한 GAA를 암호화한다. 이러한 rAAV 벡터는 또한 마커 또는 리포터 유전자를 함유할 수 있다. 유용한 rAAV 벡터는 전체 또는 부분적으로 결실된 AAV WT 유전자 중 하나 이상을 갖지만, 기능성의 축적하는 ITR 서열을 보유한다. AAV ITR은 특정 적용분야에 적합한 임의의 혈청형(예를 들어, 혈청형 2로부터 유래)을 가질 수 있다. rAAV 벡터를 이용하기 위한 방법은, 예를 들어, 문헌[Tal et al., J. Biomed. Sci. 7:279-291 (2000), 및 Monahan and Samulski, Gene Delivery 7:24-30 (2000)]에 기재되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 유전자 전달을 위한 AAV 벡터에 관한 것이라면 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.
- [0235] 본 명세서에 기재된 핵산 및 벡터는 세포 내로 핵산 또는 벡터의 도입을 용이하게 하기 위해 rAAV 비리온에 혼입될 수 있다. AAV의 캡시드 단백질은 비리온의 외부, 비-핵산 부분을 구성하며 AAV 캡 유전자에 의해 암호화된다. cap 유전자는 비리온 조립체에 필요한 3가지 외피 단백질, 즉, VP1, VP2 및 VP3을 암호화한다. rAAV 비리온의 작제는, 예를 들어, 미국 특허 제5,173,414호; 제5,139,941호; 제5,863,541호; 제5,869,305호; 제6,057,152호; 및 제6,376,237호뿐만 아니라 문헌[Rabinowitz et al., J. Virol. 76:791-801 (2002) 및 Bowles et al., J. Virol. 77:423-432 (2003)]에 기재되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 유전자 전달을 위한 AAV 벡터에 관한 것이라면 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.
- [0236] 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법과 함께 유용한 rAAV 비리온은 AAV 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 및 9를 포함하는 다양한 AAV 혈청형으로부터 유래된 것을 포함한다. 근세포를 표적화하기 위해, 적어도 하나의 혈청형 1 캡시드 단백질을 포함하는 rAAV 비리온이 특히 유용할 수 있다. 적어도 하나의 혈청형 6 캡시드 단백질을 포함하는 rAAV 비리온이 또한 특히 유용할 수 있는데, 혈청형 6 캡시드 단백질은 혈청형 1 캡시드 단백질과 구조적으로 유사하고, 따라서, 근세포에서 GAA의 높은 발현을 초래하는 것으로 또한 예상되기 때문이다. rAAV 혈청형 9는 또한 근세포의 효율적인 형질도입기인 것이 발견되었다. 상이한 혈청형의 AAV 벡터 및 AAV 단백질의 작제 및 용도는, 예를 들어, 문헌[Chao et al., Mol. Ther. 2:619-623 (2000); Davidson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:3428-3432 (2000); Xiao et al., J. Virol. 72:2224-2232 (1998); Halbert et al., J. Virol. 74:1524-1532 (2000); Halbert et al., J. Virol. 75:6615-6624 (2001); 및 Auricchio et al., Hum. Molec. Genet. 10:3075-3081 (2001)]에 기재되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 유전자 전달을 위한 AAV 벡터에 관한 것이라면 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.
- [0237] 또한 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법과 함께 위형 rAAV 벡터가 유용하다. 위형 벡터는 주어진 혈청형(예를 들어, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8 등) 이외의 혈청형으로부터 유래된 캡시드 유전자를 갖는 주어진 혈청형(예를 들어, AAV9) 위형의 AAV 벡터를 포함한다. 예를 들어, 대표적인 위형 벡터는 AAV 혈청형 2로부터 유래된 캡시드 유전자를 갖는 치료 단백질 위형을 암호화하는 AAV8 또는 AAV9 벡터이다. 위형 rAAV 비리온의 작제 및 용도에 관한 기법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌[Duan et al., J. Virol. 75:7662-7671 (2001); Halbert et al., J. Virol. 74:1524-1532 (2000); Zolotukhin et al., Methods, 28:158-167 (2002); 및 Auricchio et al., Hum. Molec. Genet., 10:3075-3081 (2001)]에 기재되어 있다.
- [0238] 비리온 캡시드 내에 돌연변이를 갖는 AAV 비리온은 비돌연변이 캡시드 비리온보다 더 효과적으로 특정 세포 유형을 감염시키는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 적합한 AAV 돌연변이체는 특정 세포 유형에 대한 AAV 표적화의 용이함을 위해 리간드 삽입 돌연변이를 가질 수 있다. 삽입 돌연변이체, 알려진 선별 돌연변이체 및 에피토프 태그 돌연변이체를 포함하는 AAV 캡시드 돌연변이체의 작제 및 특성규명은 문헌[Wu et al., J. Virol. 74:8635-45 (2000)]에 기재되어 있다. 본 발명의 방법에서 사용될 수 있는 다른 rAAV 비리온은 바이러스의 분자 육종에 의해서 뿐만 아니라 엑손 서플링에 의해 생성되는 해당 캡시드 혼성체를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Soong et al., Nat. Genet., 25:436-439 (2000) 및 Kolman and Stemmer, Nat. Biotechnol. 19:423-428 (2001)]을 참조한다.
- [0239] **약제학적 조성물 및 투여 경로**
- [0240] 본 명세서에 기재된 치료제는 이식유전자, 예컨대, 리소좀 효소(예를 들어, GAA)를 암호화하는 이식유전자를 함

유할 수 있고, 환자, 예컨대, 리소좀 축적 장애(예를 들어, 폼페병)를 앓고 있는 인간 환자에 대한 투여를 위해 비히클에 혼입될 수 있다. 치료 이식유전자에 작동 가능하게 연결된 본 명세서에 기재된 전사 조절 요소를 함유하는 벡터, 예컨대, 바이러스 벡터를 함유하는 약제학적 조성물은 당업계에 공지된 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 이러한 조성물은, 예를 들어, 생리적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정제(Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980); 본 명세서에 참조에 의해 인용됨)를 이용하여, 그리고 목적하는 형태로, 예를 들어, 동결건조 제형 또는 수용액의 형태로 제조될 수 있다.

[0241] 치료적 이식유전자에 작동 가능하게 연결된 전사 조절 요소를 함유하는 바이러스 벡터, 예컨대, AAV 벡터 및 본 명세서에 기재된 다른 것은 다양한 투여 경로에 의해 환자(예를 들어, 인간 환자)에 투여될 수 있다. 투여 경로는, 예를 들어, 질환의 발병 및 중증도에 따라 다를 수 있으며, 예를 들어, 진피내, 경피, 비경구, 정맥내, 근육내, 비강내, 피하, 피부경유, 기관내, 복강내, 동맥내, 혈관내, 흡입, 관류, 세척 및 경구 투여를 포함할 수 있다. 혈관내 투여는 환자의 맥관 구조에의 전달을 포함한다. 일부 실시형태에서, 투여는 정맥으로 간주되는 혈관에 대한 것이며(정맥내), 일부 투여에서, 투여는 동맥으로 간주되는 혈관에 대한 것이다(동맥내). 정맥은 내경정맥, 말초정맥, 관상정맥, 간정맥, 간문맥, 대복제 정맥, 폐정맥, 위대정맥, 하대정맥, 위정맥, 비장 정맥, 하장간막정맥, 상장간막 정맥, 요측피정맥 및/또는 대퇴정맥을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 동맥은 관상동맥, 폐동맥, 상완동맥, 내경동맥, 대동맥궁, 대퇴동맥, 말초동맥 및/또는 섬모체동맥을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 전달은 세동맥 또는 모세혈관을 통하거나 이에 대한 것일 수 있다는 것이 상정된다.

[0242] 본 명세서에 기재된 핵산 및 바이러스 벡터의 혼합물은 1종 이상의 부형제, 담체 또는 희석제와 적합하게 혼합되는 수 중에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물에 그리고 오일 중에서 제조될 수 있다. 보통의 보관 및 사용 조건 하에서, 이들 제제는 미생물 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다. 주사용 용도에 적합한 약제학적 형태는 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉시 제조를 위해 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다(개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 인용되는 US 5,466,468에 기재되어 있음). 임의의 경우에 제형은 멸균일 수 있고, 용이한 주사능(syringability)이 존재하는 정도로 유체일 수 있다. 제형은 제조 및 보관 조건 하에서 안정할 수 있고, 미생물, 예컨대, 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존될 수 있다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 적합한 혼합물 및/또는 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 코팅, 예컨대, 레시틴의 사용에 의해, 산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 술폰산, 티메로살 등에 의해 초래될 수 있다. 다수의 경우에, 등장제, 예를 들어, 당 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사용 조성물의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 조성물에서의 사용에 의해 초래될 수 있다.

[0243] 예를 들어, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 함유하는 용액은, 필요하다면 적합하게 완충될 수 있고, 액체 희석제는 충분한 식염수 또는 글루코스와 등장성으로 처음에 제공된다. 이들 특정 수용액은 정맥내, 근육내, 피하 및 복강내 투여에 특히 적합하다. 이와 관련하여, 사용될 수 있는 멸균 수성 매질은 본 개시내용에 비추어 당업자에게 공지될 것이다. 예를 들어, 1회 투약량은 1ml의 등장성 NaCl 용액 중에 용해될 수 있고, 1000ml의 피하주입액으로 첨가되거나 제안된 주입 부위에 주사될 수 있다. 투약량의 일부 변화는 치료 중인 대상체의 병태에 따라 필연적으로 일어날 것이다. 투여를 담당하는 사람은 임의의 사건에서 개개 대상체에 대한 적절한 용량을 결정할 것이다. 게다가, 인간 투여를 위해, 제제는 생물학의 미식품의약국(FDA Office of Biologics) 표준에 의해 요구되는 바와 같은 불임, 발열성, 일반적 안전성 및 순도 표준을 충족할 수 있다.

[0244] **실시예**

[0245] 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법이 어떻게 사용되고, 제조되고, 평가될 수 있는지의 설명을 당업자에게 제공하기 위해 다음의 실시예를 제시하며, 본 발명을 순전히 예시하는 것으로 의도하며, 본 발명자들의 발명으로서 본 발명자들이 간주하는 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0246] **실시예 1. 폼페병의 마우스 모델에서 산-알파 글루코시다제의 치료적 발현을 확립하면서 독성 부작용을 회피하는 것**

[0247] **목적**

[0248] 폼페병(글리코겐 축적 질환 II형, 산 말타제 결핍증)은 리소좀 효소 산 알파-글루코시다제(GAA)의 결핍증에 의

해 야기되는 보통 염색체 열성 장애이다. GAA는 리소좀 내에서 글리코젠을 글루코스로 분해시킨다. 심하게 감소되거나 존재하지 않는 GAA 활성은 리소좀 및 세포질 글리코젠 축적을 초래한다. 이는 궁극적으로 손상된 심장 및 호흡 기능으로부터 더 중증으로 영향받은 개체에서 사망을 야기할 수 있다.

[0249] 이 연구의 목적은 투약 후 12주의 기간 동안 성체 *Gaa*^{-/-} 마우스에서 근크레아틴 키나제(MCK) 프로모터(본 명세서에서 "AAV2/8-MCK-GAA"로 지칭됨)에 작동 가능하게 연결된 GAA 이식유전자를 함유하는 AAV2/8 벡터의 잠재적 독성과 함께 약력학적 반응을 평가하는 것이었다.

[0250] **물질 및 방법**

[0251] 72마리의 *Gaa*^{-/-} 마우스 및 18마리의 야생형 한배 새끼를 연구에 등록하였다. 그룹당 18마리의 마우스(각각 9마리의 수컷 및 암컷; 10 내지 12주령)에 비히클 또는 AAV2/8-MCK-GAA(rAAV8-eMCK-hGAA)의 단일 IV 주사를 (꼬리 정맥을 통해) 0.3×10^{14} , 1.0×10^{14} 또는 3.0×10^{14} vg/kg의 용량으로 투여하였다. 이들 중에서, 안전성 평가를 위해 코호트-1 동물(용량 그룹에 비히클 대조군을 더한 것마다 5마리의 수컷과 5마리의 암컷)을 지정하였다.

[0252] 동물을 일반적 건강 상태에 대해 매일 모니터링하고; 상세한 임상적 관찰, 체중 및 기능적 평가를 매주 하였다. 임상 병리 및 조직병리학 평가를 위해 투약 후 제12주 또는 제13주에 동물을 안락사시켰다. 임상 화학, 혈액학 및 항-GAA 항체를 결정하였을 뿐만 아니라 조직병리학 평가를 위해 종합적 세트의 조직을 수집하였다.

[0253] **결과**

[0254] **사망률**

[0255] 모든 야생형 및 AAV2/8-MCK-GAA-처리 동물은 연구 종료까지 생존하였다. 그룹 2에서 2마리의 비히클-처리 *Gaa*^{-/-} 마우스(1마리의 암컷, 2506 및 1마리의 수컷, 2005)가 각각 제35일 및 제66일에 사망한 것을 발견하였고, 완전한 조직병리학을 위해 보냈다.

[0256] 모든 동물은 12주의 연구 과정 동안에 체중의 꾸준한 증가를 나타내었다.

[0257] **용량 보장 및 생체적합성**

[0258] 시험 항목의 벡터 게놈 역가 및 캡시드 역가를 통과액으로부터 평가함으로써 AAV2/8-MCK-GAA를 주입하는 데 사용한 물질이 이 연구에서 약물 전달 및 노출을 어떻게 손상시켰는지를 확인하기 위해 용량-보장 분석을 수행하였다.

[0259] 잠재적 노출을 위해 최대 시간을 모방하기 위해 약물 제품인 AAV2/8-MCK-GAA를 0, 3 또는 6시간 동안 주입 장치 내에 유지함으로써 용량 보장을 수행하였다. 연구로부터의 결과는 투여 장치에 대한 약물 제품의 노출이 시간에 따라 제품 농도에 유의미한 영향을 갖지 않았다는 것을 나타내었다. 이들 데이터는 AAV2/8-MCK-GAA 약물 제품이 노출된 장치 표면에 대해 최소의 결합 친화도를 가졌다는 것을 입증하였다.

[0260] **임상 병리**

[0261] 비히클-처리 품페(*Gaa*^{-/-}) 마우스는 야생형 마우스에 대해 최소로 증가된 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST)를 가졌다. AST에서의 평가는 *Gaa*^{-/-} 마우스의 표현형 특징인 근육 손상 적응증일 수 있다. 0.3×10^{14} , 1.0×10^{14} , 또는 3.0×10^{14} vg/kg의 용량에서 3개월의 관찰 기간으로 *Gaa*^{-/-} 마우스에서 AAV2/8-MCK-GAA의 단일 IV 주사 후에, AST의 증가는 0.3×10^{14} vg/kg 용량 그룹에서 가장 현저하게 덜 확인하였다. 모든 AAV2/8-MCK-GAA 용량 수준에서의 WT 대조군 마우스에 비해서, 처리된 *Gaa*^{-/-} 마우스에서 AST의 이런 감소 또는 정규화는 시험 항목의 긍정적인 효과로 간주되었다.

[0262] 얻어진 제한된 수의 샘플로 인해 혈액학 데이터로부터 분명한 해석이 이루어질 수 없었다.

[0263] **면역학**

[0264] 정량화된 ELISA 기반 분석에 의한 연구 종결 시 혈청 샘플로부터 인간 GAA 단백질에 대한 체액성 면역을 평가하였다. 데이터의 요약을 표 2에 제시한다.

[0265] 비히클 처리한 *Gaa*^{-/-} 마우스는 연구 종결 시 항-GAA 항체에 대해 음성인 반면, AAV2/8-MCK-GAA 처리 마우스는 강하지만 고도로 가변적인 항-GAA 반응을 나타내었다. 저용량(0.3×10^{14} vg/kg) AAV2/8-MCK-GAA 처리 마우스는

중간 용량 및 고용량의 마우스에 비해서 더 높은 전반적 항-GAA 역가를 가졌다. 이들 데이터는 AAV2/8-MCK-GAA의 투여가 12-주 동안 지속되는 마우스에서의 인간 GAA 단백질에 대해 강한 면역학적 반응을 유도한다는 것을 입증한다.

표 2

12 주에 마우스 혈청 중의 AAV2/8-MCK-GAA 총 항-GAA 항체

그룹	처리	용량(vg/kg)	성별	선별 해석	N	항-GAA 역가	
						평균	SD
2	비히클	0	수컷	음성	8	BLQ	-
			암컷	음성	8	BLQ	-
3	AAV2/8-MCK-GAA	0.3 x 10 ¹⁴	수컷	양성	4	3,840,000	3,169,993
			암컷	양성	4	1,792,000	512,000
4	AAV2/8-MCK-GAA	1.0 x 10 ¹⁴	수컷	양성	4	220,000	120,000
			암컷	양성	4	440,000	240,000
5	AAV2/8-MCK-GAA	3.0 x 10 ¹⁴	수컷	양성	4	60,800	38,400
			암컷	양성	4	280,000	80,000

[0266]

[0267] 조직병리학

[0268] AAV2/8-MCK-GAA-관련 사망은 없었으며, 수컷 또는 암컷에서의 AAV2/8-MCK-GAA-관련 거시적 발현은 없었다. 3×10¹³ vg/kg 이상의 수컷(0.3×10¹⁴ vg/kg에서 1/5의 수컷, 1×10¹⁴ vg/kg에서 3/5의 수컷 및 3×10¹⁴ vg/kg에서 1/5의 수컷)의 심장에서 최소 근원섬유 변성/괴사와 연관된 최소 내지 경증의 섬유증으로 이루어진 심장에서의 품페(Gaa^{-/-}) 마우스에서 해로운 AAV2/8-MCK-GAA 시험-항목 관련 소견이 있었다. 다른 시험 항목-관련 현미경 소견은 암컷 심장에서 1×10¹³ vg/kg 이상 및 수컷 심장에서 0.3×10¹⁴ vg/kg으로 최소 단핵 세포 침윤물; 1마리의 수컷 및 1마리의 암컷 심장에서 1×10¹⁴ vg/kg으로 최소 혼합 백혈구 침윤물; 수컷 및 암컷의 하나 이상의 골격근에서 0.3×10¹⁴ vg/kg 이상의 최소 내지 약간의 단핵구 세포 침윤물을 포함하였다. 0.3×10¹⁴ vg/kg 이상의 수컷 간에서의 시험 항목-관련 현미경 소견은 품페 비히클 대조군에 비해서 감소된 액포형성을 포함한 반면, 0.3×10¹⁴ vg/kg 이상의 암컷은 품페 비히클 대조군에 비해서 증가된 액포형성을 가졌다. AAV2/8-MCK-GAA의 긍정적 효과는 3×10¹⁴ vg/kg에서 모든 동물의 사두근, 삼두근 및 횡격막에서의 근섬유 액포형성의 부재, 0.3×10¹⁴ vg/kg 이상에서 뇌에서 맥락층 액포형성의 발생률 및/또는 중증도의 약간의 감소, 3×10¹⁴ vg/kg에서 수컷 및 1×10¹⁴ vg/kg 이상에서 암컷의 척수에서의 뉴런 액포형성 중증도의 약간의 감소, 배근 신경절에서의 뉴런 액포형성의 중증도와 발생률 둘 다의 감소, AAV2/8-MCK-GAA 처리 동물에서 신경돌기/미엘린 퇴행의 감소된 발생률 또는 부재, 전립선 및 저장낭의 사이세포 액포형성의 감소된 발생률 및 부갑상선 주세포에서 액포형성의 감소된 발생률 및/또는 중증도에 대한 약간의 AAV2/8-MCK-GAA 처리-관련 경향을 포함하는 다중 조직에서의 품페병 특징인 액포형성의 부재를 포함하였다.

[0269] GAA 단백질 및 GAA 활성

[0270] 평균적으로, 저용량(0.3×10¹⁴ vg/kg) AAV2/8-MCK-GAA-처리 마우스는 대조군에 비해서 심장 및 사두근에서 더 높은 GAA 단백질 수준을 가졌다. 대조군과 저용량-처리 마우스 둘 다에 비해서, 중간(1×10¹⁴ vg/kg) 및 높은 투약량(3×10¹⁴ vg/kg) 그룹은 시험한 근육 둘 다에서 훨씬 더 큰 수준의 GAA 단백질을 가졌다 (도 1A). 이들 데이터는 AAV2/8-MCK-GAA의 투여 후 근육에서의 GAA 발현에서 용량-의존적 증가를 나타내었다.

[0271] GAA-효소 활성 수준에서 결과의 동일한 용량-의존적 패턴이 관찰되었다. 평균적으로, 저용량(0.3×10¹⁴ vg/kg) AAV2/8-MCK-GAA-처리 마우스는 대조군에 비해서 횡격막, 심장 및 사두근에서 더 높은 GAA-효소 활성을 가졌다. 또한, 이들 그룹에 비해서, 중간(1×10¹⁴ vg/kg) 및 고용량(3×10¹⁴ vg/kg) AAV2/8-MCK-GAA-처리 마우스는 시험한 모든 조직에서 훨씬 더 높은 GAA-효소 활성을 가졌다(도 1B). 이들 데이터는 AAV2/8-MCK-GAA의 투여 후 근육

에서의 GAA-효소 활성에서 용량-의존적 증가를 나타내었다.

[0272] 조직 글리코겐 축적

[0273] 횡격막, 심장 및 사두근 생검의 분석은 AAV2/8-MCK-GAA-처리 마우스에서 글리코겐 농도의 용량-의존적 감소를 나타내었다. 시험한 조직과 독립적으로, 근육에 걸친 결과의 전반적 패턴은 동일하였다. 비히클-처리된 *Gaa*^{-/-} 대조군과 비교할 때, 모두 3회 용량의 AAV2/8-MCK-GAA는 글리코겐의 감소를 유발하였고, 가장 고용량은 가장 큰 감소를 유발하였다. 심장 및 사두근에서, 구체적으로는 모든 투약량이 글리코겐을 비히클-처리된 WT 대조군과 비슷한 수준으로 회복시켰다(도 2A). 결과의 이런 패턴은 사두근에서의 과요오드산-쉬프 및 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색에 의한 시각화에 의해 추가로 뒷받침되었다(도 2B 및 도 2C). 횡격막에서, 중간 용량 및 고용량은 대조군에 비해서 글리코겐 수준의 회복을 유발하였다. 이들 결과는 근육에서의 강한 용량-의존적 글리코겐 제거를 나타내었다.

[0274] 그립-반응 검사:

[0275] 등장성/등척성 근육 강도 및 감각운동 협응의 기능에 대한 AAV2/8-MCK-GAA 처리 효과를 평가하기 위해, 잡기-반응 검사를 수행하였다. 이 분석에서, 마우스가 60초 동안 뒤집힌 철망을 잡는 능력을 평가하였다. 이 시험을 이용하여, 시간-의존적 기능성 보증을 관찰하였다. 구체적으로는, 각각 비히클 또는 AAV2/8-MCK-GAA 투여의 5 내지 6주 후에, 4가지의 녀아웃 그룹(비히클-처리된; 낮은, 중간 및 높은 AAV2/8-MCK-GAA-처리 투약 그룹)은 WT 대조군 수준 아래에서(떨어지는 데 몇 초) 수행되었다(도 3). *Gaa*^{-/-} 비히클-처리된 대조군은 가장 열등한 기능성 수행을 가졌지만, AAV2/8-MCK-GAA-처리 마우스에서 관찰된 것은 용량-의존적 방식에서 우수하였다. AAV2/8-MCK-GAA 고용량 처리군은 WT 대조군에 가깝게 수행하였다. 바이러스 벡터 투여로부터 12주에, 높은 투약량 그룹의 수행은 WT 대조군과 동등하였다. 이들 결과는 AAV2/8-MCK-GAA가 기능성 운동 결손을 개선시킬 수 있다는 것을 나타낸다.

[0276] 결론

[0277] 비히클 처리 *Gaa*^{-/-} 동물의 조기 사망은 이 모델에서의 질환 진행과 관련될 수 있으며, 이는 진행성 신경퇴행 및 근기능 상실로 인한 가능성이 있다. 문헌[Keeler, 2019]에 의한 최근의 연구는 이 연구에서 사용된 동일한 균주의 *Gaa*^{-/-} 마우스에서의 사망이 약 22주령에 시작되어 대략 36주령까지 *Gaa*^{-/-} 마우스의 대략 50%가 조기에 사망한다는 것을 보고하였다.

[0278] 용량 보장 연구는 장치에 대한 비특이적 결합으로 인한 손실 없이 약물 제품 AAV2/8-MCK-GAA를 이용하는 투약 장치의 양립성을 확인하였다. 이들 데이터는 모든 용량의 AAV2/8-MCK-GAA가 손실 없이 *Gaa*^{-/-}에 성공적으로 투여되었다는 것을 확인하였다. GAA-단백질 및 효소 활성 수준은 시험한 모든 조직에서 용량-의존적 방식으로 증가되었다.

[0279] 임상 병리는 모든 용량 수준에서 *Gaa*^{-/-} 마우스에서의 AST에 대한 AAV2/8-MCK-GAA의 긍정적인 효과를 나타내었지만, 가장 저용량의 0.3×10^{14} vg/kg에 가장 현저하였고, 이에 의해 이들 마우스에서 AST를 정규화시킨다.

[0280] 조직병리학은 모든 AAV2/8-MCK-GAA 용량 그룹에서 수컷 *Gaa*^{-/-} 마우스 심장에서 최소 내지 경증의 섬유증을 나타내었다. 일부 AAV2/8-MCK-GAA 처리 동물의 심장 및 골격근에서 최소 내지 경증의 단핵 세포 침윤물이 관찰되었다. 세포내 액포형성을 감소시킴에 있어서 골격근, 뇌, 척수, 배근 신경절, 말초 축삭, 수컷 성샘 및 부갑상선에서 긍정적인 시험 항목 효과가 관찰되었다.

[0281] AAV2/8-MCK-GAA로 처리한 수컷의 병리학적 소견에서 관찰된 성 편향은 암컷에 비해 수컷 마우스에서 생긴 것으로 보고된 AAV의 관찰된 더 높은 형질도입에 부분적으로 기인할 수 있다(Davidoff, 2003). Davidoff와 동료는 AAV 입자가 AAV2 또는 AAV5 벡터의 전신 전달 후 암컷 마우스에서보다 수컷 마우스에서 5 내지 13배 더 높았다는 것을 앞서 나타내었다.

[0282] 모든 시험 투약 그룹에서 그리고 모든 시험 조직에 걸쳐 글리코겐 제거에 대해 AAV2/8-MCK-GAA 처리의 긍정적 효과가 관찰되었다. WT 대조군에서 관찰된 수준으로 정규화된 글리코겐에 의해 중간 및 고용량 처리군에서 가장 큰 개선이 관찰되었다.

[0283] AAV2/8-MCK-GAA 처리는 또한 잡기의 기능성 교정을 매개하였다. 시험 및 용량 의존적 방식에서, AAV2/8-MCK-GAA 투여 후 12주에 고용량 그룹에서 완전한 기능성 회복이 관찰되었다.

[0284] 실시예 2. 폐폐병의 마우스 모델에서 산-알파 글루코시다제의 치료적 발현을 확립하면서 독성 부작용을 회피하

는 것

목적

이런 GLP 연구의 목적은 투약 후 12주의 기간 동안 청소년 사이노물거스 원숭이에서 AAV2/8-MCK-GAA의 잠재적 독성 및 안전성 약리학을 시험하는 것이었다.

물질 및 방법

저 혈청 항-AAV8 중화 항체 수준(처리한 AAV2/8-MCK-GAA에 대해 5 이하의 역가)을 갖는 25마리의 2 내지 4세의 청소년 원숭이(14마리의 수컷, 11마리의 암컷)를 연구에 등록하였다. 표 3은 연구 설계의 개요를 나타낸다. 동물에 연구의 제1일에 비히클, AAV2/8-MCK-인간GAA(AAV2/8-MCK-GAA)의 3가지 용량 중 하나(0.6×10^{14} , 2×10^{14} , 또는 5×10^{14} vg/kg) 또는 AAV2/8-MCK-사이노물거스 GAA의 한 가지 용량(2×10^{14} vg/kg)의 단일 IV 주입을 투여하였다.

표 3

연구 설계

그룹	동물 번호	시험 물질	용량 수준 (vg/kg/일)	용량 용적(ml/kg)	용량 농도(vg/mL)	동물의 수	
						수컷	암컷
1	1001, 1002, 1501, 1502	비히클	0	23	0	2	2
2	3001, 3002, 3003, 3501, 3502, 3503	AAV2/8-MCK-GAA	0.6×10^{14}	23	2.6×10^{12}	3	3
3	3001, 3002, 3003, 3501, 3502, 3503		2.0×10^{14}	23	0.86×10^{13}	3	3
4	4001, 4002, 4003, 4501, 4502, 4503		5.0×10^{14}	23	2.16×10^{13}	3	3
5			AAV2/8-MCK-사이노물거스 GAA	2.0×10^{14}			3

동물을 일반적 건강 상태에 대해 매일 모니터링하였다. 상술한 임상 관찰 및 체중 평가를 적어도 매주 수행하였다. 눈 시험을 투약 전 및 제4주 및 제12주 동안에 수행하였다. 자켓이 달린 외부 원격 측정(jacketed external telemetry)을 이용하여 투약 전 및 제4주, 제8주 및 제12주 동안에 ECG 파형을 수집하고; Ponemah 소프트웨어(버전 5.0)를 이용하여 데이터를 획득하였다. ECG 파형으로부터 유래된 파라미터는 심박수 및 RR, PR, QRS 및 QT 간격을 포함하였다. 투약 전 데이터(QT_{ca})로부터 결정된 개개 보정상수(correction factor)에 기반하여 각각의 동물에 대해 QT를 보정하였다. 면허가 있는 전문 수의사가 ECG 트레이싱의 정량적 평가를 수행하였다. 투약 전 및 제3주, 제4주, 제8주 및 제12주 동안에 혈압을 평가하였다. 투약 전 및 제4주, 제8주 및 제12주 동안에 초음파심도를 수행하였고, 면허가 있는 전문 수의사가 평가하였다. 투약 전 및 제4주, 제8주 및 제12주 동안에 신경학적 배터리(일반적 자세, 거동, 운동 기능, 뇌신경, 자기수용 및 자세 반응 및 척수신경)을 수행하였다.

- [0291] 투약 전 및 제3일(혈액학 단독), 제7일, 제14일, 제21일, 제28일, 제56일, 제73일 및 제84일에 혈액학, 응고, 임상 화학, 소변검사 및 심장 바이오마커(트로포닌-I, BNP뿐만 아니라 CK-MB, CK-MM, CK-BB)의 평가를 위해 임상 병리 샘플을 수집하였다. 기준선에서 항-AAV8 중화 항체 (NAb) 및 기준선 및 제14일, 제35일 및 제84일에 항-GAA 총 IgG 항체(TAb)의 평가를 위해 생분석 샘플을 수집하였다. 기준선, 제28일 및 제84일에 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC) 단리 및 인간 GAA 및 AAV8 캡시드에 대한 T-세포 반응의 평가를 위해 전혈을 또한 수집하였다.
- [0292] 동물을 제85일에 안락사시켰다. 모든 동물에 완전한 부검 시험을 하였고, 선택 기관의 중량을 기록하였다. 조직 병리학적 평가를 위해 조직의 종합적 패넬을 수집하였다.
- [0293] **결과**
- [0294] **사망률**
- [0295] 고용량 그룹(5×10^{14} vg/kg)으로부터의 2마리 동물, 즉, 수컷(animal 4003) 및 고용량 암컷(동물 4501)은 각각 제82일 및 제79일에 계획에 없던 부검을 받았다. 20마리의 남아있는 동물, 즉, 10마리의 수컷 및 10마리의 암컷은 제85일에 계획된 최종 안락사까지 생존하였다.
- [0296] **임상 관찰**
- [0297] 연구 종결까지 생존한 22마리의 동물 중 20마리에서 AAV2/8-MCK-GAA-관련 임상 징후는 없었다. 연구 종결 전 1주 동안 고용량(5.0×10^{14} vg/kg) 그룹의 2마리 동물(수컷 4003 및 암컷 4501)에서 임상 징후가 분명하였다.
- [0298] 수컷 4003에 대해, 관련된 임상 징후는 관찰되지 않았지만, 초음파 심장 검사 결과 문제로 인해 이 동물을 예정보다 3일 일찍 조기 안락사를 위해 보냈다.
- [0299] 암컷 4501에 대해, 제77일까지 관찰된 임상 징후는 없었다. 제78일에, 동물은 등을 구부렸고 쇠약하였다. 제79일에 초음파 심장 검사 기록 후 동물을 만지면 차가웠고, 한쪽으로 누웠으며, 마취에서 회복할 수 없었다. 빠르게 악화되는 상태로 인해, 동물을 예정보다 6일 일찍 제79일에 안락사시켰다.
- [0300] 연구에 남아있는 동물에서 발생한 모든 임상 관찰은, 이들이 대조군을 비롯한 모든 용량 그룹에 걸쳐 발생되었기 때문에 시험 항목과 관련없는 것으로 간주하였고, 절차적으로 관련된 것으로 간주하였고/하였거나 유사한 연구 절차를 받고 있는 실험실 수용된 사이노몰거스 원숭이에서 공통적인 부수적 결과였다. 이들 임상 징후는 피부 변색, 찰과상 및 상처를 포함하였다.
- [0301] **체중**
- [0302] 부검 전 주를 제외하고 체중에 대한 AAV2/8-MCK-GAA-관련 효과는 없었다. 그러나, 이들 변화는 모든 용량 그룹에 걸쳐 일어났고, 관련된 시험 항목인 것으로 간주하였다.
- [0303] 모든 동물은 연구의 지속기간 동안 체중이 증가되거나 유지되었다. 체중의 변동은 부수적인 것으로 간주하였고/하였거나 사이노몰거스 원숭이에서 통상적으로 관찰된 변화 규모를 가졌다.
- [0304] **안전성 약리학 평가**
- [0305] **신경학적 평가**
- [0306] 연구의 지속기간 동안 신경학적 평가의 AAV2/8-MCK-GAA-관련 변화는 없었다.
- [0307] **자켓이 달린 외부 원격 측정에 의한 ECG 및 심박수**
- [0308] 정량적으로, 투약 전 및 투약 후 심전계 기록의 비교에 기반하여 임의의 용량 수준에서 리듬 또는 파형 형태의 AAV2/8-MCK-GAA-관련 이상은 발견되지 않았다. 유해한 것으로 간주되지 않은 모든 AAV2/8-MCK-GAA 처리군에서 심박수의 일반화된 비-용량 반응 상승이 있었다.
- [0309] **초음파심도**
- [0310] 2.0×10^{14} vg/kg 이상 용량의 AAV2/8-MCK-GAA는 2마리 동물, 즉, 제79일에 암컷 및 제82일에 수컷의 조기 종결을 야기하는 초음파 심장 검사에 의해 심장 기능의 유해한 변화를 나타내었다. 저용량의 0.6×10^{14} vg/kg의 AAV2/8-MCK-GAA에서 일부 동물은 투약 전에 비해서 제79일에 초음파 심장 검사 파라미터의 약간이지만 의미있는 차이를 나타내었다. 저용량(0.6×10^{14} vg/kg) 그룹에서의 한 마리의 동물(2003)은 AAV2/8-MCK-GAA에 의해 유해

하게 영향받지 않은 이미 존재하는 폐동맥역류를 가졌다. 이들이 사이노몰거스에서의 산발적인 생물학적 변이 또는 마취 사망에서의 개개 변이와 관련된 변동을 나타내는지는 불확실하다(Sleeper, 2008).

- [0311] *혈액학*
- [0312] 혈액학 파라미터에서, 주목할 만한 변화는 관찰되지 않았다. 총 백혈구 계수는 상당히 가변적이었지만, AAV2/8-MCK-GAA-관련 변화를 나타내는 특정 패턴은 나타나지 않았다.
- [0313] 혈액학 파라미터에서 나타나는 차이는 AAV2/8-MCK-GAA 관련으로 간주되지 않았고, 대조군 및/또는 연구 전 값의 변동과 유사하게 산발적이고/이거나 유사한 연구 조건 하에서 사이노몰거스 원숭이에서 보통 관찰되는 변화 규모를 갖기 때문에, 생물학적 변이에 기인하였다.
- [0314] *응고*
- [0315] 응고에서, 임의의 용량에서 AAV2/8-MCK-GAA의 투여에 의한 변화는 나타나지 않았다.
- [0316] 응고 파라미터에서 나타나는 차이는 AAV2/8-MCK-GAA 관련으로 간주되지 않았고, 대조군 및/또는 연구 전 값의 변동과 유사하게 산발적이고/이거나 유사한 연구 조건 하에서 사이노몰거스 원숭이에서 보통 관찰되는 변화 규모를 갖기 때문에, 생물학적 변이에 기인하였다.
- [0317] *임상 화학*
- [0318] 임상 화학에서, 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 활성에서의 시간-의존적 최소 내지 약간의 증가가 나타났다. ALT는 제7일에 모든 AAV2/8-MCK-GAA 용량 그룹 수컷 및 중간(1×10^{14} vg/kg) 및 고용량(5×10^{14} vg/kg) 그룹 암컷에서 일시적으로 증가되었고, 제14일에 감소되었고, 이어서, 제84일에 일정치 않게 증가되었다. 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 활성은 최소로 증가되었지만, ALT보다 규모 및 시점은 더 적었다. ALT 및 AST의 증가는 골격근 및 심장근에서의 조직병리학에서 보고된 염증과 관련되었을 가능성이 있으며, 간세포 효과로부터의 기여는 있다고 하더라도 최소이다. 간세포 효과의 다른 지표는 나타나지 않았다. 수컷에서 ALT 및 AST 값은 가변적이며 용량 의존적이지만, 암컷에서는 그렇지 않았다(도 4A, 도 4B, 도 5A 및 도 5B).
- [0319] 또한 제56일 내지 제84일에 주로 수컷에서 뿐만 아니라 AAV2/8-MCK-GAA 고용량(5×10^{14} vg/kg) 암컷에서도 알부민의 최소 내지 약간의 감소, 글로불린의 최소 내지 약간의 증가 및 AGR의 최소 감소가 나타났는데, 이는 다른 분명한 지표가 나타나지 않은 최소 급성기 반응을 시사하였다. 트라이글리세라이드 값은 수컷에서 대부분의 시점에, 암컷에서는 간헐적 시점에 약간 내지 보통으로 증가되었다. 이는 급성 반응기 반응뿐만 아니라 다른 가능성과 관련될 수 있었는데, 연구 동안 잠재적인 간세포효과가 있었기 때문이다. 요소 질소는 수많은 시점에 최소 내지 약간 증가되었지만, 크레아티닌의 수반되는 증가는 없었고; 따라서, 이는 신전(prerenal)으로 간주되었다. 칼슘 농도는 연구 동안 최소 내지 약간 감소되었고, 알부민이 칼슘의 전신 담체이기 때문에 감소된 알부민 농도 결과의 가능성이 있었다. 인은 제84일에 고용량(5×10^{14} vg/kg 암컷)에서 약간 증가되었지만(+48%), 이의 원인은 불확실하고, 이 시점에서의 값은 가장 높은 연구 전 값보다 더 낮았다.
- [0320] 임상 화학 파라미터의 남아있는 차이는 AAV2/8-MCK-GAA 관련으로 간주되지 않았고, 대조군 및/또는 연구 전 값의 변동과 유사하게 산발적이고/이거나 유사한 연구 조건 하에서 사이노몰거스 원숭이에서 보통 관찰되는 변화 규모를 갖기 때문에, 생물학적 변이에 기인하였다.
- [0321] *심장 바이오마커*
- [0322] 트로포닌-I의 변화는 비히클-처리(그룹 1), 저용량(0.6×10^{14} vg/kg) AAV2/8-MCK-GAA-처리(그룹 2), 또는 AAV2/8-MCK-사이노몰거스GAA-처리(그룹 5) 동물에서 나타나지 않았다(도 6A, 도 6B, 도 6C 및 도 7). 트로포닌-I은 양성 모두에서 중간(2.0×10^{14} vg/kg) 및 고용량(5.0×10^{14} vg/kg)에서 최소 내지 현저하게 증가되었고, 제21일에 시작해서 일부 동물 및 모든 동물에서 제56일까지 주목할 만한 증가가 있었다. 피크 값은 일반적으로 제21일 내지 제56일에 나타났고 고용량 수컷 4001은 제84일에 최대였다. 피크 값 후에, 대부분의 동물은 제73일에 증분적으로 감소되었지만, 일부는 제84일까지 유사하게 남아있었다. 트로포닌-I의 증가는 심근 손상을 나타내었고, 심장근 조직병리학에서 나타난 염증에 대응되었다. 일반적으로, 증가된 트로포닌-I은 BNP에서 주목할 만한 증가에 대응하였지만, CK-MB에서의 임의의 주목할 만한 변화에 대응하지 않았다.
- [0323] 뇌 나트륨이노헵타이드(BNP) 값은 제84일에 중간 용량 암컷 3501(+363%) 및 고용량 수컷 4001(+697%)에서 현저하게 증가되었다(도 8A 및 도 8B). 크레아틴 키나제(CK)는 고용량 수컷 4001에서 최소로 더 높았는데, 크레아틴

키나제-MB (CK-MB)는 동물 중 하나에서 증가되지 않아서 연구 전 값에 비해서 이 시점에서의 임의의 심장근 효과를 나타내었다. 또한, 고용량 수컷 4003은 제56일에 BNP에서 최소로 증가되었지만, 계획되지 않은 제82일까지 BNP 값은 줄어들었고, 연구전 낮은 측정 한계보다 최소로만 더 높았다. 중간 용량 수컷 3003은 제7일 및 제14일에 최소 증가를 나타내어 제21일까지 연구 전으로 감소되고, 이어서, 제84일에 최소로 증가되었다(각각 +92%, +97% 및 +35%). 중간 용량 암컷 3503은 제84일에 BNP의 최소 증가(+81%)를 가졌다. 암컷 3501은 제84일에 크레아티닌의 수반되는 증가 없이 요소질소의 최소 증가(+230%)를 가졌다. 이들 동물에서의 BNP의 증가는 이반적으로 트로포닌-I의 증가에 대응하였고, 심근 손상을 나타내며, 조직병리학에 대해 나타난 심근 염증에 대응하였다. CK-MM, CK-MB 또는 CK-BB의 분명한 증가는 나타나지 않았다. 가변성이 나타났지만, 이 가변성은 대조군에서도 나타났다.

[0324] 소변검사

[0325] 소변검사 파라미터에서, 임의의 용량에서 AAV2/8-MCK-GAA의 투여 후에 변화는 나타나지 않았다.

[0326] 소변 파라미터의 차이는 AAV2/8-MCK-GAA 관련으로 간주되지 않았고, 대조군 및/또는 연구 전 값의 변동과 유사하게 산발적이고, 다른 임상 병리학 파라미터에서 상관관계 변화를 결여하였고/하였거나, 다른 유사한 연구 조건 하에서 사이노물거스 원숭이에서 보통 관찰되는 변화 규모를 갖기 때문에, 생물학적 변이 또는 수반하는 개입에 기인하였다.

[0327] 용량 보장 및 생체적합성

[0328] 시험 항목의 벡터 계승 역가 및 캡시드 역가를 통과액으로부터 평가함으로써 AAV2/8-MCK-GAA를 주입하는 데 사용한 물질이 이 GLP 연구에서 약물 전달 및 노출을 어떻게 손상시켰는지를 확인하기 위해 용량-보장 분석을 수행하였다.

[0329] 잠재적 노출을 위해 최대 시간을 모방하기 위해 약물 제품인 AAV2/8-MCK-GAA를 0, 3 또는 6시간 동안 주입 장치 내에 유지함으로써 용량 보장을 수행하였다. 연구로부터의 결과는 투여 장치에 대한 약물 제품의 노출이 시간에 따라 제품 농도에 유의미한 영향을 갖지 않았다는 것을 나타낸다. 이들 데이터는 AAV2/8-MCK-GAA 약물 제품 노출된 장치 표면에 대해 최소의 결합 친화도를 가졌고, 정확한 투약이 보장되었다는 것을 입증하였다.

[0330] GAA 단백질 및 GAA 활성

[0331] 평균적으로, 저용량(0.6×10^{14} vg/kg) AAV2/8-MCK-GAA-처리 동물은 대조군에 비해서 사두근에서 대략 1 내지 2 배 더 높은 인간 GAA-효소 활성을 가졌고, 심장에서는 대략 2 내지 5배 더 높았다. 중간-용량(2.0×10^{14} vg/kg)은 사두근에서 대략 4 내지 52배 더 높은 인간 GAA를 가졌고, 심장에서 대략 84 내지 89배 더 높은 인간 GAA-활성을 가졌다. 대조적으로 고용량(5.0×10^{14} vg/kg) 동물은 평균적으로 사두근에서 대략 53 내지 69배 더 높은 인간 GAA-활성을 가졌고, 심장에서 대략 47 내지 88배 더 높은 인간 GAA-활성을 가졌다(도 9A). 이들 데이터는 AAV2/8-MCK-GAA의 투여 후 인간 GAA-효소 단백질 발현 및 활성에서의 용량-의존적 증가를 나타내었다.

[0332] 평균적으로, AAV2/8-MCK-사이노물거스GAA-처리 동물은 대조군에 비해 사두근 및 심장에서 더 높은 사이노물거스 GAA를 가졌다(도 9B).

[0333] 면역학

[0334] 항-AAV8 항체

[0335] 연구 전 기준선에서, AAV2/8-MCK-GAA-처리 동물이 5 이하의 역가를 갖고, 비히클 처리 동물이 10 또는 20 초과의 역가를 갖도록, 동물을 항-AAV8 중화 항체(NAb)에 대해 평가하여 무작위화를 처리군으로 가이드하였다.

[0336] hGAA에 대한 체액성 반응

[0337] 투약 전, 투약 후 14 또는 15, 35 및 84일에 취한 혈청 샘플로부터 인간 또는 사이노물거스 GAA 단백질에 대한 체액성 면역을 정량화된 ELISA 기반 분석에 의해 평가하였다. hGAA에 대한 인간 GAA 단백질 반응에 관한 데이터의 요약을 도 10A 및 표4에 제시한다.

[0338] 모든 투약 전 및 제14일 동물은 80 미만의 항-GAA 역가를 가졌다. 제35일에 모든 AAV2/8-MCK-GAA-처리 동물에서 항-GAA 역가의 용량-의존적 증가가 있었고(범위 349 내지 2,400), 제84일에 더 강한 증가가 있었다(범위 7,760 내지 54,400). 제35일 및 제84일에 수컷 및 암컷에서 항-GAA 역가의 유의미한 차이가 있었고, 수컷은 더 높은

평균 역가를 가졌다. 이들 데이터는 GAA의 근세포 발현을 표적화하는 AAV2/8-MCK-GAA의 정맥내 전달이 사이노물거스 원숭이에서의 인간 GAA에 대한 체액성 면역 반응을 촉발하는 전신 노출을 초래한다는 것을 입증한다.

표 4

사이노물거스 혈청에서의 AAV2/8-MCK-GAA 항-GAA 항체

그룹	처리 용량(vg/kg)	일수	항-GAA 역가					
			수컷			암컷		
			n +ive	평균	SD	n +ive	평균	SD
1	비히클	투약 전	0/2	-	-	0/2	-	-
		14	0/2	-	-	0/2	-	-
		35	0/2	-	-	0/2	-	-
		84	0/2	-	-	0/2	-	-
2	0.6 x 10 ¹⁴	투약 전	1/3	64	-	1/3	80	-
		14	1/3	64	-	3/3	-	-
		35	3/3	610.67	860.90	3/3	88	102.14
		84	3/3	6,533.33	6,201.08	2/3	9,600	4,525.48
3	2.0 x 10 ¹⁴	투약 전	3/3	-	-	3/3	-	-
		14	3/3	-	-	3/3	-	-
		35	3/3	1,101.33	1,818.13	3/3	577.33	886.31
		84	3/3	68,933.33	117,665.51	3/3	10,666.66	12,932.64
4	5.0 x 10 ¹⁴	투약 전	3/3	-	-	3/3	-	-
		14	3/3	-	-	3/3	-	-
		35	3/3	2,400	1,385.64	3/3	2,400	1,385.64
		84	2/3	76,800	36,203.86	2/3	32,000	27,152.90

kg = 킬로그램; N = 수; +ive = 양성 샘플; SD = 표준 편차; vg = 벡터 게놈

[0339]

[0340]

투약 후 15, 35 및 84일에 취한 혈청 샘플로부터 사이노물거스 GAA 단백질에 대한 체액성 면역을 정량화된 ELISA 기반 분석에 의해 평가하였다. 모든 동물은 1 미만의 항-사이노물거스 GAA 역가를 가졌다. 시간에 따라, 항-GAA 역가의 변화는 관찰되지 않았다(도 10B). 이들 결과는 사이노물거스 GAA 단백질이 면역 반응을 유발하지 않았다는 것을 나타낸다.

[0341]

AAV8 및 hGAA에 대한 세포 면역 반응

[0342]

AAV8 캡시드 펩타이드 풀(A, B, C) 및 인간 GAA 펩타이드 풀(A, B, C 및 D)에 대한 세포 면역을 투약 전, 투약 후 28 및 84일에 취한 단리된 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC) 샘플로부터 정량화된 IFN-감마 ELISPOT 분석을 이용하여 평가하였다. 단리된 PBMC에서, 말초 T-세포 반응은 모든 용량 수준에서 28일만큼 빨리 스팟-형성 단위(SFU)로서 관찰되었다. 요약된 데이터를 표 및 표 6에 제시한다.

[0343]

일부 비히클 처리 동물은 이들의 알려진 사전선별 AAV8 NAb 역가와 일치되는 AAV8 캡시드 펩타이드 풀에 대한 양성 T-세포 반응을 나타내었다. AAV2/8-MCK-GAA 처리군에 배정된 동물 중 어느 것도 투약 전에 양성 반응을 나타내지 않았다(표). 모든 저용량(0.6×10¹⁴ vg/kg) 처리 동물은 제28일 및 제84일에 AAV8에 대한 T-세포 반응에 대해 음성으로 남아있었다. 중간 용량(2.0×10¹⁴ vg/kg) 처리 동물은 제28일에 1/3의 수컷 및 2/3의 암컷에서 양성 ELISpot 신호를 나타내었지만, 제84일에는 양성 신호를 나타내지 않았다. 고용량(5.0×10¹⁴ vg/kg)에서 수컷은 제28일에 양성 T-세포 반응을 나타내었지만, 제84일에는 나타내지 않은 반면, 암컷은 제28일과 제84일 둘 다에서 양성 신호를 나타내었다. 이들 데이터는 AAV8에 대한 T-세포 반응이 존재할 때, 이들이 제28일에, 특히, 벡터 부하가 2.0×10¹⁴ vg/kg 이상일 때에 가장 빈번하게 발생된다는 것을 시사한다.

[0344]

모든 비히클 처리 동물은 연구의 지속 기간 동안 hGAA T-세포 반응에 대해 음성이었다. 저용량(0.6×10¹⁴ vg/kg)에서 1/3의 수컷은 제28일에 풀 A, C 및 D에 대해 양성 SFU를 가졌고 제84일까지 2/3의 수컷으로

증가되었다. 0/3 저용량 암컷은 양성 ELISpot 신호를 나타내었다. 중간 용량(2.0×10^{14} vg/kg)에서 1/3 수컷 및 1/3 암컷은 제28일에 양성 SFU를 가졌고, 제84일에 2/3 수컷 및 1/3 암컷은 양성이었다. 고용량(5.0×10^{14} vg/kg)에서, 1/3 수컷 및 1/3 암컷은 제28일에 양성 ELISpot 신호를 가졌고, 최대 3/3 수컷 및 2/3 암컷은 제84일 까지 양성 SFU를 가졌다. GAA에 대한 T-세포 반응에서 일치되는 패턴만이 중간 및 고용량 그룹 동물에서 제84일 까지 펩타이드 풀 A 및 D에 대해 반응성이었다. 풀 B 및 C에 대한 반응성은 수컷과 암컷 간에 달랐다.

표 5

사이노몰거스 PBMC로부터의 AAV2/8-MCK-GAA IFN-감마 AAV8 T-세포 반응

그룹	처리 용량 (vg/kg)	AAV8 펩타이드 풀에 대한 T-세포 반응						
		일수	수컷			암컷		
			N 양성/총계			N 양성/총계		
			A	B	C	A	B	C
1	비히클	투약 전	1/2	1/2	0/2	0/2	1/2	0/2
		28	1/2	0/2	0/2	2/2	1/2	0/2
		84	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2
2	0.6×10^{14}	투약 전	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		28	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		84	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
3	2.0×10^{14}	투약 전	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		28	1/3	0/3	0/3	2/3	2/3	1/3
		84	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
4	5.0×10^{14}	투약 전	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		28	1/3	3/3	1/3	1/3	1/3	0/3
		84	0/3	0/3	0/3	1/3	2/3	1/3

A, B, C = AAV8 펩타이드 풀; Kg = 킬로그램; N = 수; SD = 표준 편차; vg = 벡터 게놈

[0345]

표 6

사이노폴거스 PBMC로부터의 AAV2/8-MCK-GAA IFN-감마 GAA T-세포 반응

그룹	처리 용량(vg/kg)	hGAA 펩타이드 풀에 대한 T-세포 반응								
		일수	수컷				암컷			
			N 양성/총계				N 양성/총계			
			A	B	C	D	A	B	C	D
1	비히클	투약 전	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		28	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		84	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
2	0.6 x 10 ¹⁴	투약 전	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		28	1/3	0/3	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		84	2/3	0/3	2/3	2/3	0/3	0/3	0/3	0/3
3	2.0 x 10 ¹⁴	투약 전	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3
		28	0/3	1/3	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	1/3
		84	1/3	0/3	2/3	2/3	1/3	0/3	1/3	1/3
4	5.0 x 10 ¹⁴	투약 전	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		28	0/3	1/3	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3	2/3
		84	3/3	1/3	2/3	1/3	2/3	2/3	0/3	2/3

A, B, C, D = hGAA 펩타이드 풀; kg = 킬로그램; N = 수; +ive = 양성 샘플; SD = 표준 편차;

vg = 벡터 게놈

[0346]

[0347] 육안 병리학

[0348] 시험 항목-관련 육안 결과는 주목하지 않았다. 0.6×10¹⁴ vg/kg이 주어진 한 마리의 수컷(동물 번호 2002)의 폐에서의 다초점 진한 적색 변색과 관련하여 국소적으로 광범위한 최소 폐포 출혈 및 약간의 착색된 폐포 대식세포는 배경 변화로 간주되었고, 이는 폐 진드기(뉴모니시스(*Pneumonyssus*) 중)과 관련될 가능성이 있으며, AAV2/8-MCK-GAA의 투여와는 관련 없었다.

[0349] 기관 중량

[0350] 시험 항목-관련 기관 중량 변화는 주목하지 않았다. 이들 각각의 대조군과 상이한 단리된 기관 중량 값(절대 및/또는 상대)이 있었다. 그러나, 이들 값이 독물학적으로 적절하였다는 시사하는 어떠한 패턴, 경향 또는 상관관계가 있는 데이터도 없었다. 따라서, 관찰된 기관 중량 차이는 생물학적 가변성의 정상 범위 이내로 간주하였고, 따라서 AAV2/8-MCK-GAA의 투여와 관계가 없었다.

[0351] 조직병리학

[0352] 조직병리학에 대한 조직을 H&E뿐만 아니라 마손 삼색 염색(Masson's Trichrome)으로 염색하였다. 주요 연구 동물과 초기 사망 동물 둘 다에서 뚜렷한 AAV2/8-MCK-GAA-관련 현미경 결과가 관찰되었고, 수컷 및 암컷에서 일반적으로 2×10¹⁴ vg/kg 이상에서 양염색성 사이질 과립 물질에 의한 혼합된 세포 사이질 염증 및 심장, 골격근 및 민무늬근에서의 근섬유의 간헐적 퇴화, 간에서의 혼합 세포 염증, 갈색 지방 세포의 드문 퇴화를 수반하는 지방 조직의 혼합 세포 염증 및 배근 신경절의 드문 뉴런 퇴화를 수반하는 신경아교증으로 이루어졌다. 주요 기관 시스템에 대해 결과를 논의한다.

[0353] 심장, 골격 및 민무늬근

[0354] 심장, 골격근(횡격막, 식도, 위팔두갈래근, 대흉근 - 복장뼈에 부착, 질 - 부착된 골격근, 항문거근 및 바깥항문 조임근 - 직장에 부착, 위팔세갈래근, 사두근, 안구뒤- 직근 및 눈의 눈꺼풀 근육, 정맥내 투여 부위에서의 위팔근) 및 드문 민무늬근(식도 및 직장의 근육층)에서의 변경은 가변적 수의 림프구, 혈장 세포, 사이질 양염색 과립 물질을 수반하는 조직구 및 간헐적 근섬유 퇴화를 특징으로 하는 최소 내지 뚜렷한 혼합 세포 사이질 염증으로 이루어진다. 이들 변화는 일반적으로 수컷 및 암컷에 대해 2×10¹⁴ vg/kg 이상으로 관찰되었으며, 동일

한 용량 수준에서 변화가 주로 제한된 직장, 및 모든 용량 그룹에 걸쳐 변화가 유사하였지만, 수컷에서 더 빈번하며 심하였던 위팔세갈래근 및 사두근은 제외한다. 심장의 변화는 심실에서 가장 확연하였지만, 심방에서도 분명하였다. 골격근의 변화는 횡격막, 식도, 직장 및 복장뼈(부착된 근육)에서 더 심하였는데, 간헐적 근섬유 퇴화 및 염증 세포에 의한 개개 근섬유에서의 래핑(wrapping)을 수반하였고; 민무늬근은 식도에서 동일하게 영향 받았으며, 직장에서의 골격근(직장결장 접합부)에 비해서 일반적으로 덜 심하였다. 마손 삼색 염색은 심장의 제출 절편에 대한 각각의 대조군에 비해서 증가된 염색을 입증하지 못하였는데, 이는 상기 논의한 영향받은 심근 세포의 퇴화/괴사와 관련된 증가된 콜라겐의 부재를 나타낸다.

[0355] 한 마리의 대조군 암컷(동물 1502)에서의 심근에서 최소 염증 침윤물은 부수적인 결과로 간주하였고, 병소로서, 심장에서의 적은 수의 림프구성/조직구성/형질세포성 침윤물은 사이노물거스 원숭이에서 통상적인 배경 결과로서 보고되어 있다(Chamanza, 2010; Chamanza, 2006; Gaillot-Drevon, 2006). 이들 변화는 보통 근세포의 최소 내지 약한 퇴화 또는 괴사를 수반하는 특발성 염증 침윤물의 중심 사이질 분포를 특징으로 하며; 본 연구에서의 한 마리 대조군 암컷에서 보이는 것과 같이 심장에서 이들 침윤물은 일반적으로 하부 심내막 또는 하부-심장바깥막으로 제한된다.

[0356] 간

[0357] 간에서의 변화는 일반적으로 0.6×10^{14} vg/kg 이상에서 수컷으로 국한되었고, 가변적 수의 림프구 및 조직구를 특징으로 하는 최소 내지 보통의 혼합 세포 염증, 및 더 적은 혈장 세포 및 호중구로 이루어지며, 분리된 개개 간세포 및 간헐적 개개 세포 괴사 및 가교성 염증 패턴과 함께 모두 종종 간세포판을 붕괴시키는 일반적 문맥(및 드문 피막하) 분포로 배열되었다(암컷, 동물 3503).

[0358] 지방 조직

[0359] 수컷과 암컷 둘 다에 대해 일반적으로 2×10^{14} vg/kg/일 이상의 지방 조직에서의 변화는 최소 내지 "L"통의 혼합 세포(림프구, 조직구 및 혈장 세포) 염증 및 식도, 갑상선, 복장뼈, 흉선, 심장, 대동맥 및 신장에 인접한 갈색 지방에서 관찰된 붕괴된 이삭(pannicle)을 갖는 불규칙적 형상의 지방세포에 대해 불량하게 미세 공포가 형성된(microvacuolated) 것을 특징으로 하는 지방세포의 간헐적 분해로 이루어지며; 이 변화는 갑상선 및 흉선에서 가장 확연하였다. 심막 백색 지방에서의 최소 혼합 세포 염증은 또한 한 마리의 고용량 수컷(동물 4002)에서 나타났다.

[0360] 배근 신경절

[0361] 배근 신경절에서의 변화는 개개 뉴런의 간헐적 퇴화를 수반하는 용량-독립적인 최소 내지 경증의 신경아교종(단핵 세포)로 이루어졌다.

[0362] 관찰된 남아있는 현미경 결과는 사이노물거스 원숭이에서 통상적으로 관찰된 특성에 부수적인 것으로 간주하였고(Sato, 2012; Chamanza, 2010; Chamanza, 2006; Gaillot-Drevon, 2006), 그리고/또는 대조군 및 투약 동물에서 유사한 발생률 및 중증도를 갖고, 따라서, AAV2/8-MCK-GAA의 투여과 관련되지 않은 것으로 간주하였다.

[0363] 결론

[0364] 정맥내 주입에 의한 AAV2/8-MCK-GAA의 투여는 최대 0.6×10^{14} vg/kg까지 용인되었지만, 가장 고용량의 5×10^{14} vg/kg에서 2마리의 동물, 즉, 제79일에 한 마리의 암컷(동물 4501) 및 제82일에 한 마리의 수컷(동물 4003)의 예정되지 않은 안락사를 초래하였다. 용량 보장은 시험 항목 투약이 주입 장치에 대한 결함에 의해 영향받지 않았다는 것을 확인하였다. 생분석 데이터는 GAA-단백질로 번역된 GAA mRNA의 발현을 확인하였고, 모든 용량 그룹의 모든 동물에서 기능성 GAA 효소 활성은 입증되었다. GAA-단백질 및 효소 활성 수준뿐만 아니라 항-GAA 총 항체는 시험한 모든 조직에서 용량 반응 방식으로 증가되었고, 암컷보다 수컷에서 더 높은 것으로 나타났다. 더 나아가, AAV2/8-MCK-사이노물거스GAA-처리 동물에서, 사이노물거스 GAA-단백질 수준은 또한 시험한 모든 조직에서 증가되었다. 2마리의 조기 사망 동물에서, 암컷(4501)은 심장에서 대략 33배 더 높은 GAA-활성을 나타낸 반면, 수컷(4003)은 비히클 대조군에 비해서 심장에서 대략 61배 더 높은 GAA-활성 수준을 가졌다. T-세포 매개 항-AAV8/GAA도 총 항-GAA 항체도 GAA 단백질 또는 조직 효소 활성 수준에 부정적으로 영향을 미치는 것으로 나타나지 않았다.

[0365] 2×10^{14} vg/kg 이상의 용량은 심장에서 임상적, 기능적 및 미시적 변화를 초래하였다. 2×10^{14} vg/kg 이상의 용량에서 트로포닌-I 및 BNP는 심근 손상과 일치되었다. ALT 및 AST의 변화는 말초에서 근육의 근섬유 퇴화/제

생과 관련되는 것으로 간주하였지만, 간에서는 관련되지 않았다. 초음파 심장 검사는 심장 기능이 2.0×10^{14} vg/kg 이상의 용량에서 유해하게 손상되었고 고용량 그룹(5.0×10^{14} vg/kg)에서 2마리 동물, 즉, 제79일에 암컷 및 제82일에 수컷의 조기 종결에 기여하였는 것을 나타내었다. 사이질 양염성 과립 물질 및 간혈적 근섬유 퇴화를 수반하는 가변적 수의 림프구, 혈장 세포, 조직구를 특징으로 하는 혼합 세포 사이질 염증으로 이루어진 심장, 골격근 및 민무늬근에서 용량 의존적 최소 내지 보통의 미세한 변화가 관찰되었다. 조기 사망과 주요 연구기 동물 둘 다에서 일반적으로 관찰된 추가적인 조직학적 변경은 에서의 혼합 세포 염증(0.6×10^{14} vg/kg/일 이상에서 수컷 및 2×10^{14} vg/kg/일 이상에서 암컷); 5×10^{14} vg/kg/일이 주어진 1마리의 암컷의 담낭에서의 혼합 세포 염증 및 부종; 수컷과 암컷 둘 다에 대해(식도, 갑상선, 복장뼈, 흉선, 심장, 신장 및 대동맥), 주요 연구 동물에서 보다 높은 발생률 및 중증도로 일반적으로 2×10^{14} vg/kg/일 이상에서 기관 주위 혼합 세포 염증 및 갈색 지방 세포의 간혈적 퇴화; 및 수컷 및 암컷에서 배근 신경절의 드문 뉴런 퇴화를 갖는 용량-독립적 신경아교증으로 이루어진다.

[0366] 요약하면, 용량(0.6×10^{14} vg/kg)의 AAV2/8-MCK-GAA는 잘 용인되는 반면, 2×10^{14} vg/kg 이상의 용량은 심근 손상과 일치되며 간혈적 근섬유 퇴화를 수반하는 근육에서 뿐만 아니라 간, 지방 조직 및 배근 신경절의 혼합 세포 염증을 수반하였다. AAV2/8-MCK-GAA 용량의 0.6×10^{14} vg/kg은 유해효과 제한 없음(no adverse effect limit: NOAEL)으로서 정하였다.

[0367] **실시예 3. 본 개시내용의 투약 요법에 따른 AAV-GAA 벡터 투여에 의한 인간 환자에서의 폐폐병의 치료**

[0368] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 이용하여, 글리코겐 축적 장애 (예를 들어, 폐폐병)을 갖는 환자에게 약 1×10^{13} vg/kg 내지 약 3×10^{14} vg/kg의 양으로 GAA를 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV 벡터가 투여될 수 있다. 예를 들어, AAV 벡터는 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg 또는 3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여될 수 있다. 이러한 양으로 환자에 대한 벡터 투여는 독성 부작용을 유도하는 일 없이, 예를 들어, 야생형 수준의 50% 또는 200% 이내로 환자에서의 GAA 발현을 증가시키는 것의 유리한 효과를 달성할 수 있다.

[0369] 예를 들어, 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 $2 \times$

10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 또는 2×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 벡터는 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 7×10^{13} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 4×10^{13} vg/kg(예를 들어, 약 3×10^{13} vg/kg)의 양으로 또는 약 5×10^{13} vg/kg 내지 약 7×10^{13} vg/kg(예를 들어, 약 6×10^{13} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여된다.

[0370] 추가적으로 또는 대안적으로, 글리코젠 축적 장애(예를 들어, 폼페병)를 갖는 인간 환자는 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에 MCK 프로모터의 제어 하에 GAA 이식유전자를 함유하는 AAV2/8 벡터가 투여될 때 관찰된 GAA의 발현을 촉진시키는 제제가 투여될 수 있다. 예를 들어, 제제는 약 1×10^{13} vg/kg, 1.1×10^{13} vg/kg, 1.2×10^{13} vg/kg, 1.3×10^{13} vg/kg, 1.4×10^{13} vg/kg, 1.5×10^{13} vg/kg, 1.6×10^{13} vg/kg, 1.7×10^{13} vg/kg, 1.8×10^{13} vg/kg, 1.9×10^{13} vg/kg, 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, $2.9 \times$

10^{14} vg/kg, 또는 3×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에게 투여될 때, 동일한 성별 및 유사한 체질량지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0371] 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제제는 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 2×10^{13} vg/kg, 2.1×10^{13} vg/kg, 2.2×10^{13} vg/kg, 2.3×10^{13} vg/kg, 2.4×10^{13} vg/kg, 2.5×10^{13} vg/kg, 2.6×10^{13} vg/kg, 2.7×10^{13} vg/kg, 2.8×10^{13} vg/kg, 2.9×10^{13} vg/kg, 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg 또는 2×10^{14} vg/kg의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 제제는 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 2×10^{14} vg/kg의 양으로, 예컨대 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 7×10^{13} vg/kg의 양으로, 예컨대, 약 2×10^{13} vg/kg 내지 약 4×10^{13} vg/kg(예를 들어, 약 3×10^{13} vg/kg)의 양으로 또는 약 5×10^{13} vg/kg 내지 약 7×10^{13} vg/kg(예를 들어, 약 6×10^{13} vg/kg)의 양으로 AAV 벡터의 대상체에 대한 투여 시 환자와 동일한 성별 및 유사한 체질량 지수의 인간 대상체에서 관찰된 GAA 활성 수준과 동등한 환자에서의 GAA 활성 수준을 달성하는 데 충분한 양으로 환자에게 투여된다.

[0372] 상기 기재한 치료제의 투여 후 환자의 GAA 발현 수준을 평가하기 위해, 당업자에게 의사는 다음의 사건 중 하나 이상을 분석할 수 있을 것이다: (1) GAA를 암호화하는 DNA 서열로부터의 RNA 주형의 생성; (2) GAA 단백질을 암호화하는 RNA 전사체의 (예를 들어, 스플라이싱, 편집, 5' 캡 형성 및/또는 3' 말단 가공에 의한) 가공; (3) GAA 폴리펩타이드 또는 단백질로의 RNA의 번역; 및 (4) GAA 폴리펩타이드 또는 단백질의 번역 후 변형. GAA의 발현은, (예를 들어, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 RNA 검출 절차, 예컨대, 정량적 중합효소 연쇄 반응(qPCR) 및 RNA seq 기법을 이용하여 평가한 바와 같은) 대응하는 단백질을 암호화하는 mRNA의 양 또는 농도 증가, (예를 들어, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 방법, 예컨대, 특히 효소-결합 면역흡착 분석(ELISA)을 이용하여 평가한 바와 같은) 대응하는 단백질의 양 또는 농도의 증가, 및/또는 대상체로부터 얻은 샘플에서 대응하는 단백질 활성의 증가를 검출함으로써, 평가될 수 있다.

[0373] 기타 실시형태

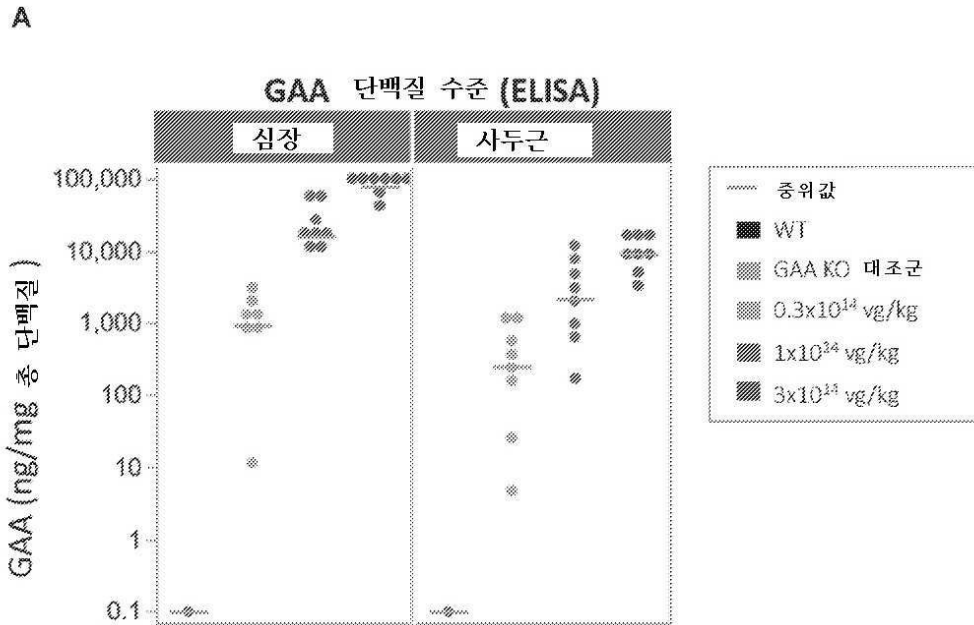
[0374] 본 명세서에서 언급되는 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 독립적 간행물 또는 특허 출원이 참조에 의해 인용된 것으로 구체적이고 개별적으로 표시되는 것과 동일한 정도로 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0375] 본 발명이 이의 구체적 실시형태와 관련하여 기재되었지만, 추가 변형이 가능할 수 있고 본 출원은 일반적으로, 본 발명의 원칙에 따라 그리고 본 발명이 속하는 기술 내의 공지된 또는 관례적인 실행 내인 본 발명으로부터의 이러한 일탈을 포함하여 본 발명의 임의의 변화, 용도 또는 각색을 아우르는 것으로 의도되고 본 명세서에서 앞서 제시된 필수 특징에 적용될 수 있고, 청구범위의 범주에 따른다는 것이 이해될 것이다.

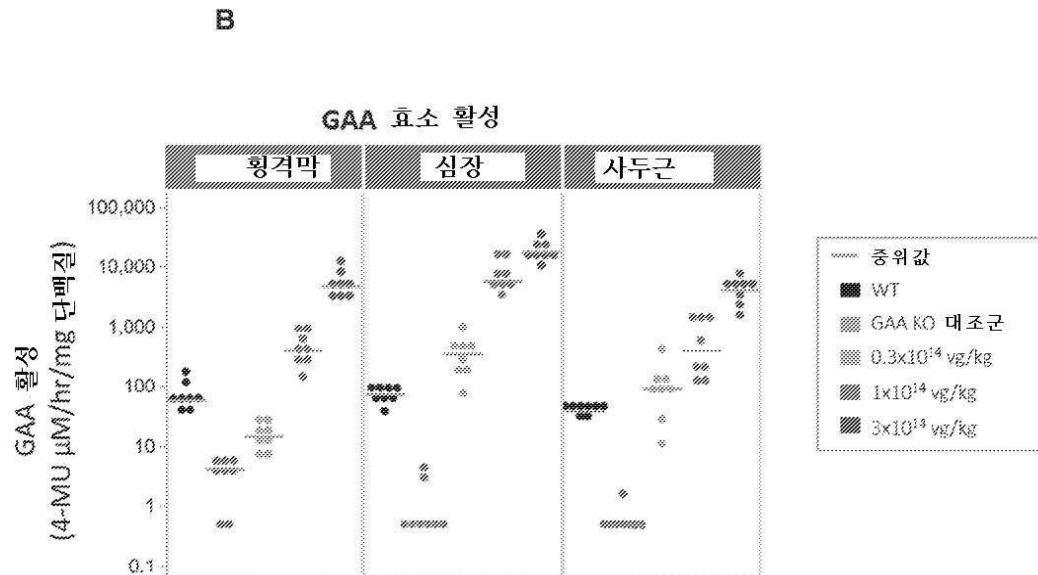
[0376] 다른 실시형태는 청구범위 이내이다.

도면

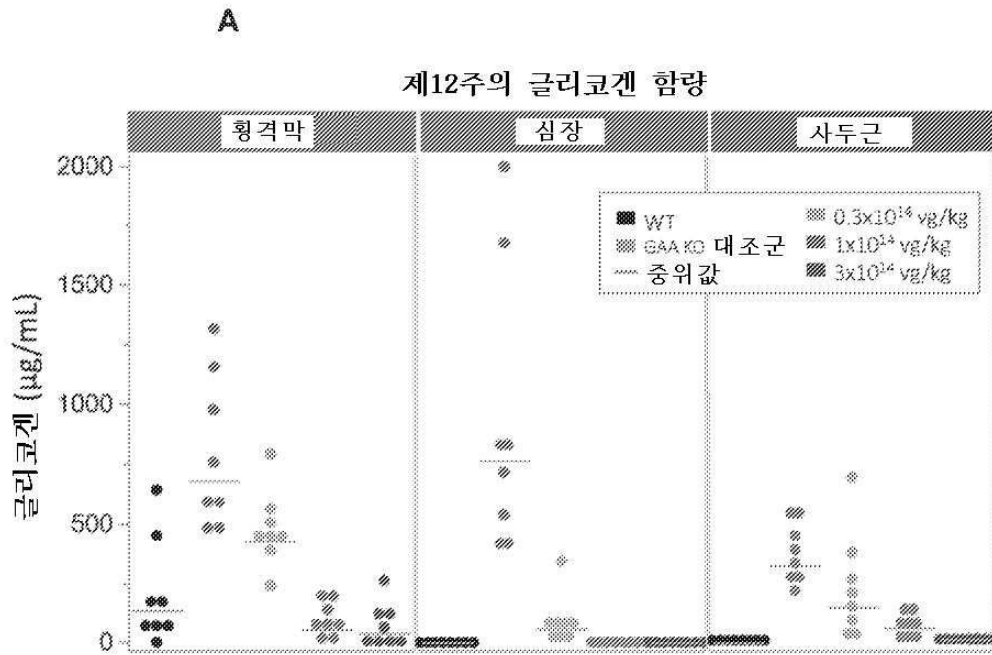
도면1a



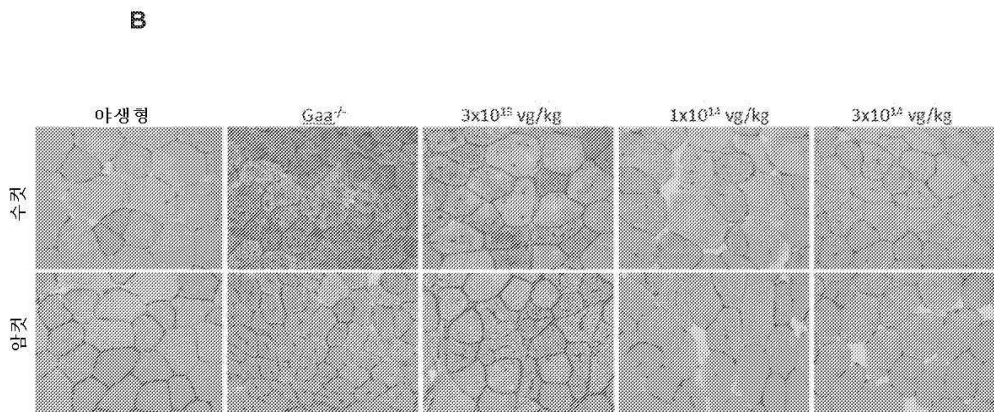
도면1b



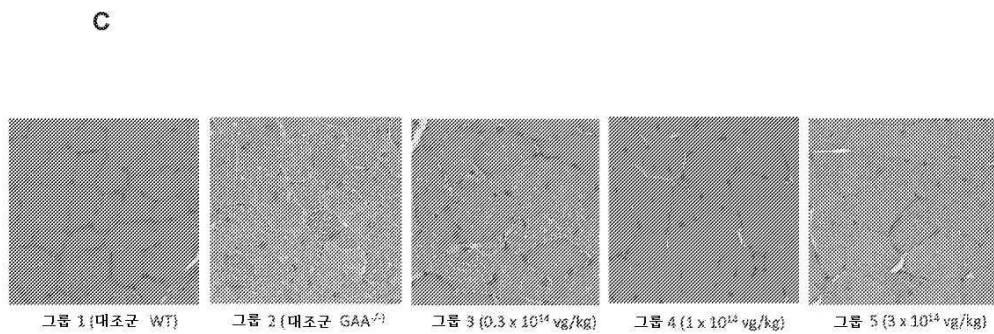
도면2a



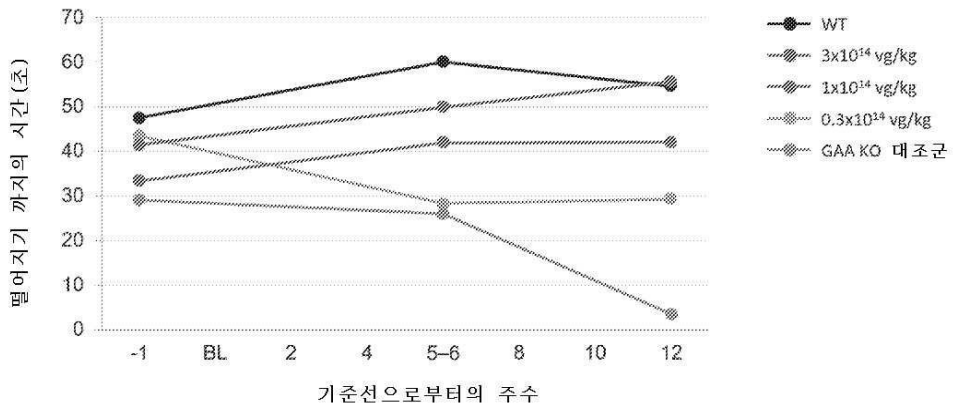
도면2b



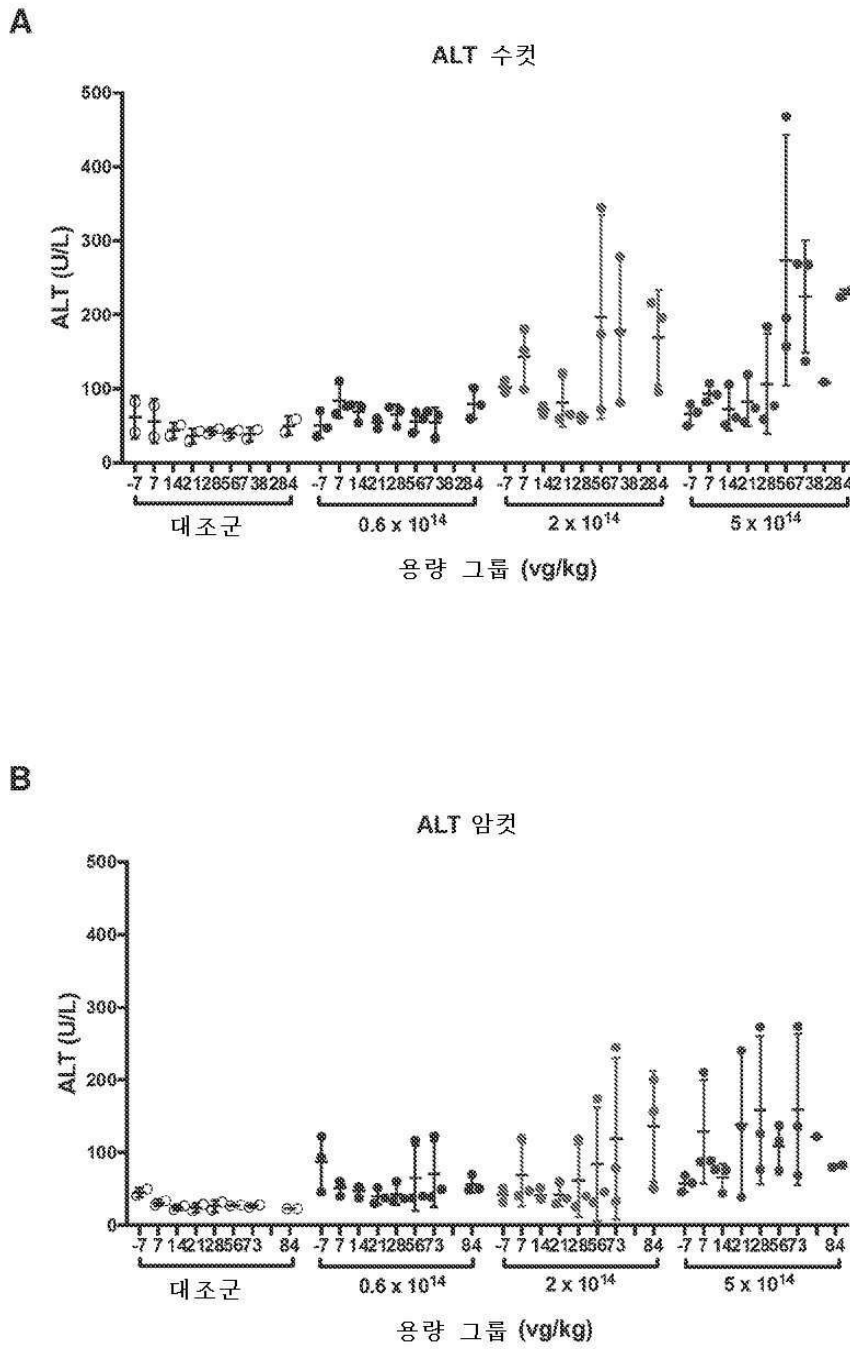
도면2c



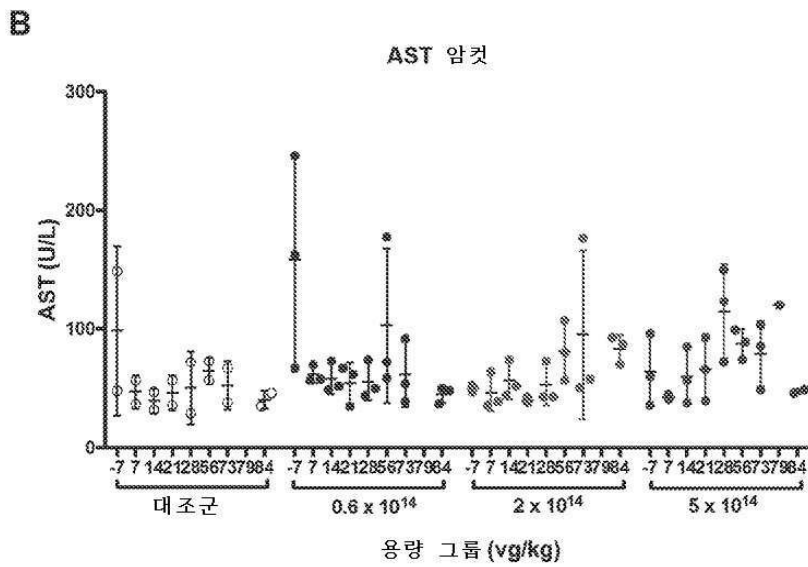
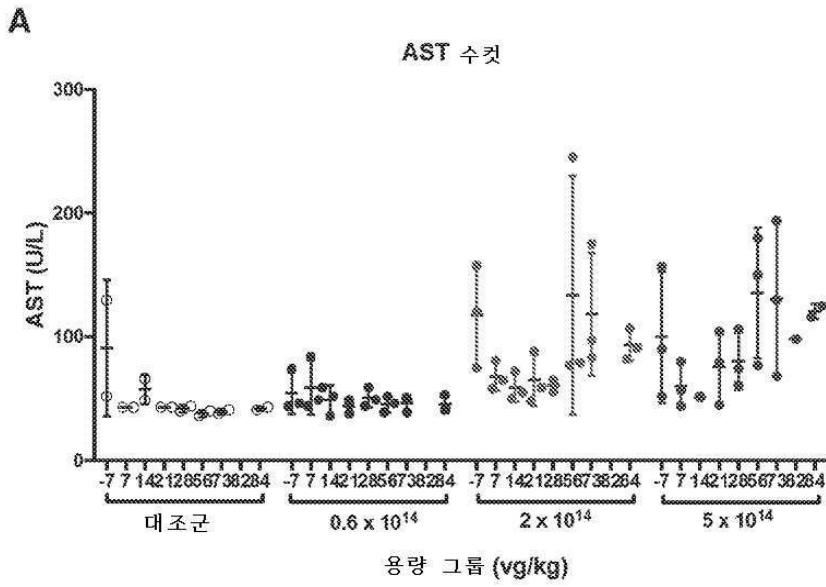
도면3



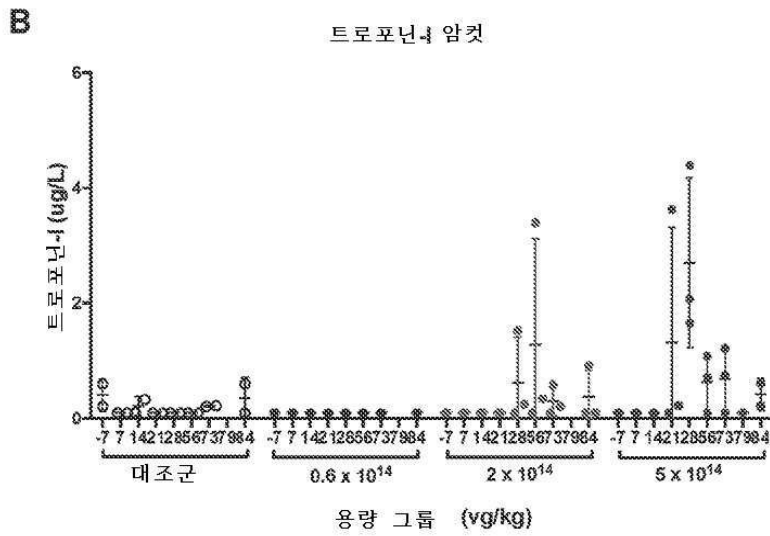
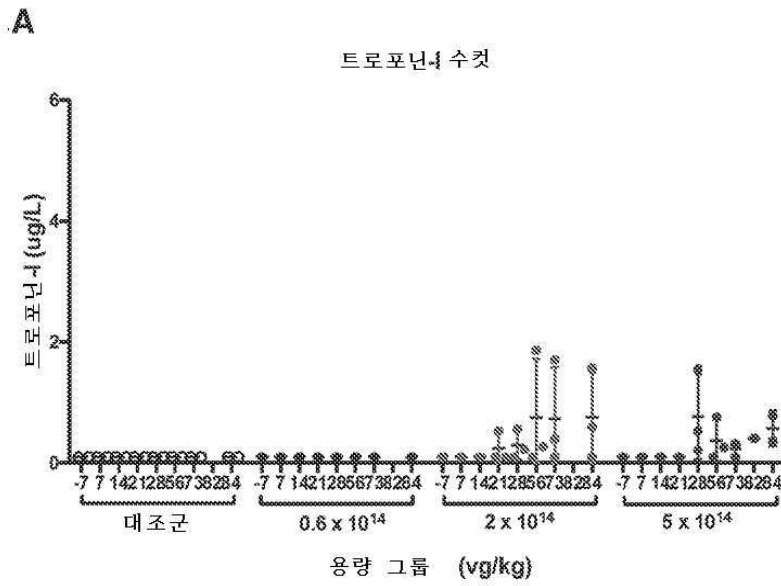
도면4



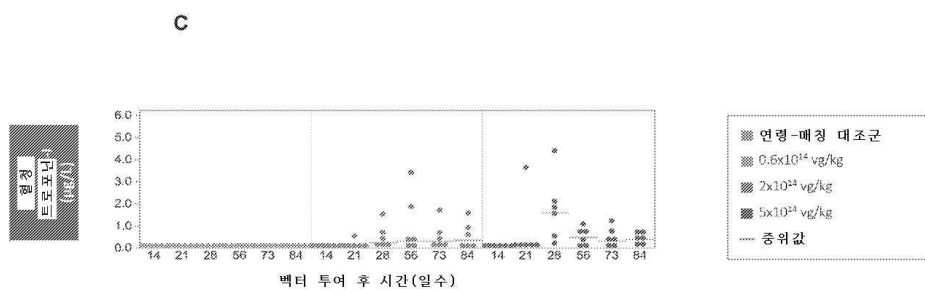
도면5



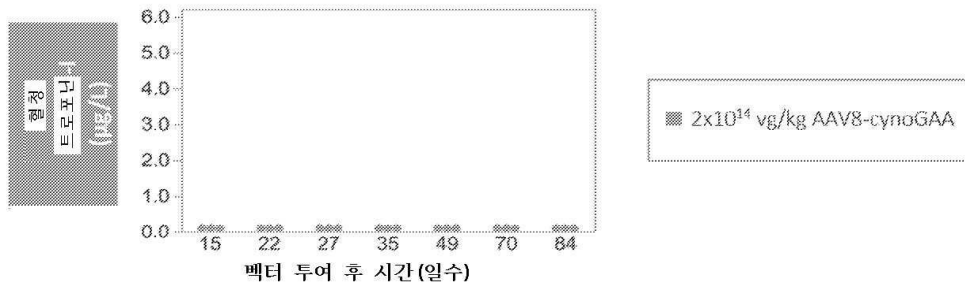
도면6ab



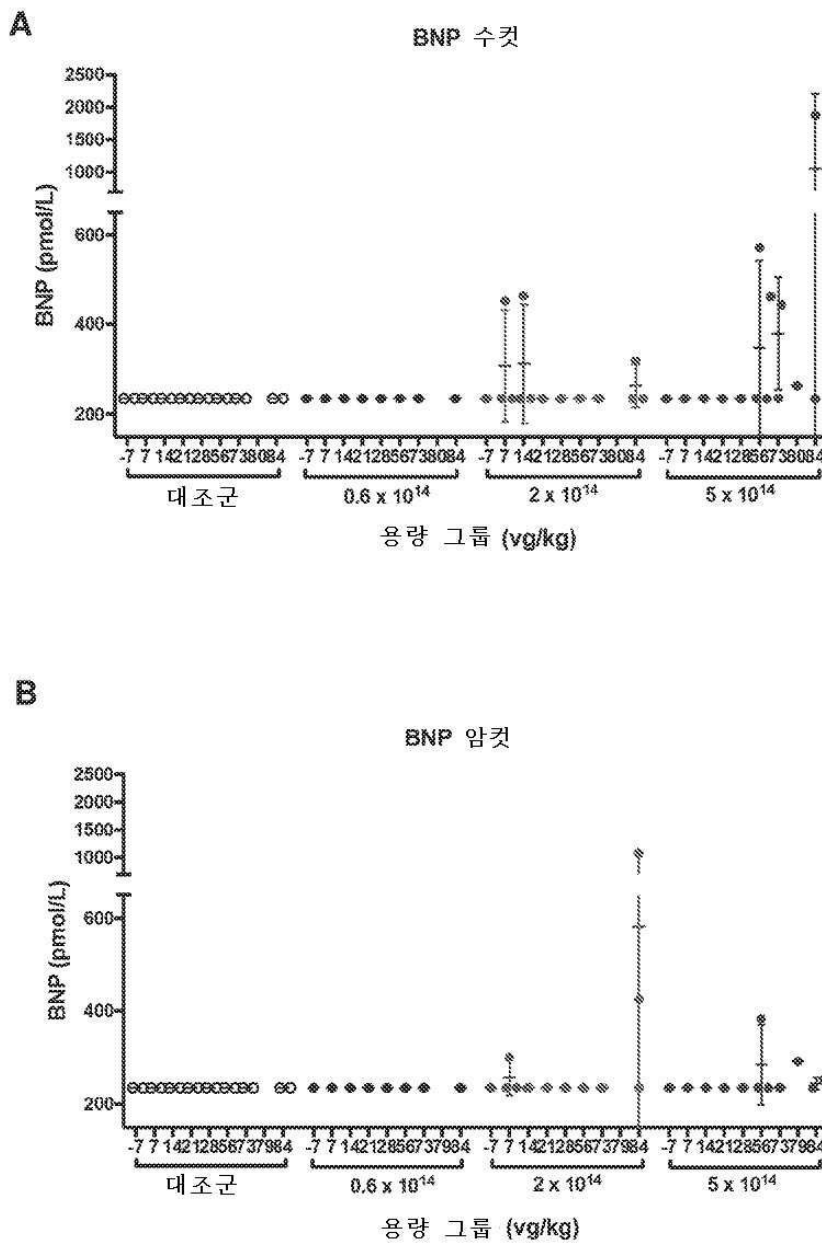
도면6c



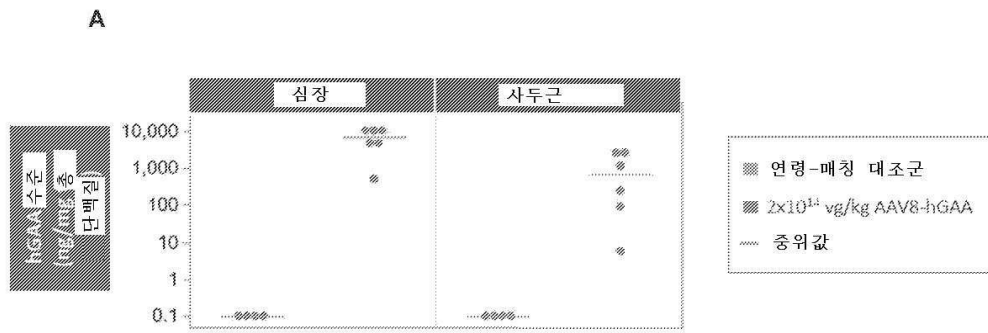
도면7



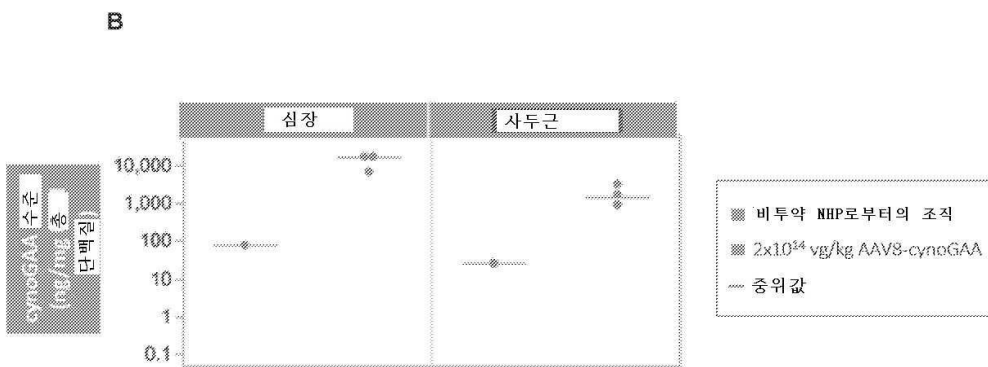
도면8



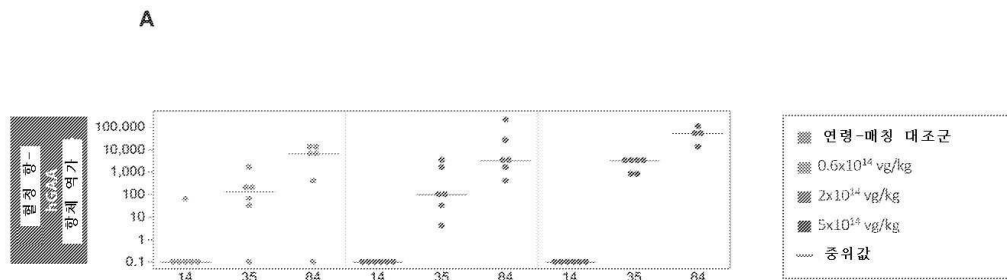
도면9a



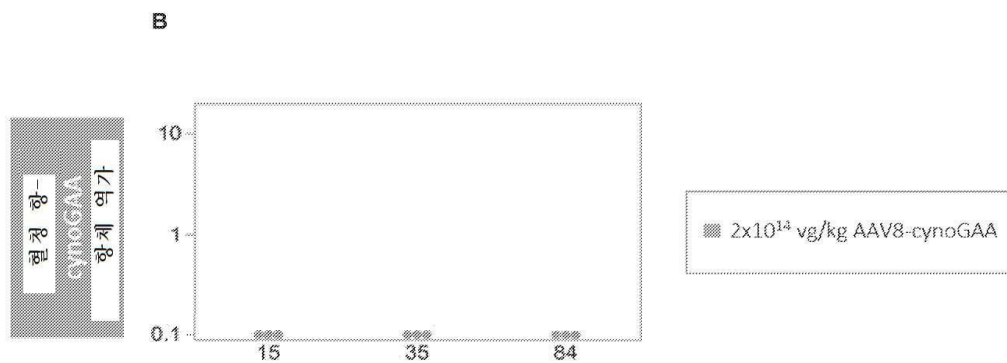
도면9b



도면10a



도면10b



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Audentes Therapeutics, Inc.

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING GLYCOGEN STORAGE DISORDERS

<130> WO/2021/081338

<140> PCT/US2020/057081

<141> 2020-10-23

<150> US 63/083,349

<151> 2020-09-25

<150> US 62/926,282

<151> 2019-10-25

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 584

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

ccactacggg tctaggctgc ccatgtaagg aggcaaggcc tggggacacc cgagatgcct 60

ggttataatt aaccagaca tgtggctgcc ccccccccc caacacctgc tgctgagcc 120

tcacccccac cccggtgcct gggctttagg ctctgtacac catggaggag aagctcgctc 180

taaaaataac cctgtccctg gtggatcccc tgcattgcca atcaaggctg tgggggactg 240

agggcaggct gtaacaggct tgggggccag ggcttatacg tgcctgggac tcccaaagta 300

ttactgttcc atgttcccg cgaaggcca gctgtccccc gccagctaga ctcagcactt 360

agtttaggaa ccagtgagca agtcagccct tggggcagcc catacaaggc catggggctg 420

ggcaagctgc acgcctgggt ccgggtggg cacggtgccc gggcaacgag ctgaaagctc 480

atctgtcttc aggggccct cctggggac agccccctct ggctagtcac accctgtagg 540

ctcctctata taaccaggg gcacaggggc tgccccggg tcac 584

<210> 2

<211> 952

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Gly Val Arg His Pro Pro Cys Ser His Arg Leu Leu Ala Val Cys
 1 5 10 15
 Ala Leu Val Ser Leu Ala Thr Ala Ala Leu Leu Gly His Ile Leu Leu
 20 25 30
 His Asp Phe Leu Leu Val Pro Arg Glu Leu Ser Gly Ser Ser Pro Val
 35 40 45

 Leu Glu Glu Thr His Pro Ala His Gln Gln Gly Ala Ser Arg Pro Gly
 50 55 60
 Pro Arg Asp Ala Gln Ala His Pro Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr
 65 70 75 80
 Gln Cys Asp Val Pro Pro Asn Ser Arg Phe Asp Cys Ala Pro Asp Lys
 85 90 95
 Ala Ile Thr Gln Glu Gln Cys Glu Ala Arg Gly Cys Cys Tyr Ile Pro
 100 105 110

 Ala Lys Gln Gly Leu Gln Gly Ala Gln Met Gly Gln Pro Trp Cys Phe
 115 120 125
 Phe Pro Pro Ser Tyr Pro Ser Tyr Lys Leu Glu Asn Leu Ser Ser Ser
 130 135 140
 Glu Met Gly Tyr Thr Ala Thr Leu Thr Arg Thr Thr Pro Thr Phe Phe
 145 150 155 160
 Pro Lys Asp Ile Leu Thr Leu Arg Leu Asp Val Met Met Glu Thr Glu
 165 170 175

 Asn Arg Leu His Phe Thr Ile Lys Asp Pro Ala Asn Arg Arg Tyr Glu
 180 185 190
 Val Pro Leu Glu Thr Pro His Val His Ser Arg Ala Pro Ser Pro Leu
 195 200 205
 Tyr Ser Val Glu Phe Ser Glu Glu Pro Phe Gly Val Ile Val Arg Arg
 210 215 220
 Gln Leu Asp Gly Arg Val Leu Leu Asn Thr Thr Val Ala Pro Leu Phe
 225 230 235 240

 Phe Ala Asp Gln Phe Leu Gln Leu Ser Thr Ser Leu Pro Ser Gln Tyr

Ala Trp Trp Glu Asp Met Val Ala Glu Phe His Asp Gln Val Pro Phe
 500 505 510

Asp Gly Met Trp Ile Asp Met Asn Glu Pro Ser Asn Phe Ile Arg Gly
 515 520 525

Ser Glu Asp Gly Cys Pro Asn Asn Glu Leu Glu Asn Pro Pro Tyr Val
 530 535 540

Pro Gly Val Val Gly Gly Thr Leu Gln Ala Ala Thr Ile Cys Ala Ser
 545 550 555 560

Ser His Gln Phe Leu Ser Thr His Tyr Asn Leu His Asn Leu Tyr Gly
 565 570 575

Leu Thr Glu Ala Ile Ala Ser His Arg Ala Leu Val Lys Ala Arg Gly
 580 585 590

Thr Arg Pro Phe Val Ile Ser Arg Ser Thr Phe Ala Gly His Gly Arg
 595 600 605

Tyr Ala Gly His Trp Thr Gly Asp Val Trp Ser Ser Trp Glu Gln Leu
 610 615 620

Ala Ser Ser Val Pro Glu Ile Leu Gln Phe Asn Leu Leu Gly Val Pro
 625 630 635 640

Leu Val Gly Ala Asp Val Cys Gly Phe Leu Gly Asn Thr Ser Glu Glu
 645 650 655

Leu Cys Val Arg Trp Thr Gln Leu Gly Ala Phe Tyr Pro Phe Met Arg
 660 665 670

Asn His Asn Ser Leu Leu Ser Leu Pro Gln Glu Pro Tyr Ser Phe Ser
 675 680 685

Glu Pro Ala Gln Gln Ala Met Arg Lys Ala Leu Thr Leu Arg Tyr Ala
 690 695 700

Leu Leu Pro His Leu Tyr Thr Leu Phe His Gln Ala His Val Ala Gly
 705 710 715 720

Glu Thr Val Ala Arg Pro Leu Phe Leu Glu Phe Pro Lys Asp Ser Ser
 725 730 735

Thr Trp Thr Val Asp His Gln Leu Leu Trp Gly Glu Ala Leu Leu Ile

<400> 3

atgggggtga ggcaccccc ctgcagccac aggctgctgg ctgtgtgtgc cctggtcagc 60
ctggccactg ctgccctgct gggccacatc ctgctgcatg acttcctgct ggtgcccaga 120
gagctgtctg gcagcagccc tgtgctggag gaaaccacc ctgcccacca gcagggggcc 180
agcaggcctg gcccagga tgcccaggcc caccctggca ggcccaggc tgtgccacc 240
cagtgtgatg tgcccccaa cagcaggttt gactgtgccc ctgacaagc catcacccag 300

gagcagtgtg aggccagggg ctgctgctac atccctgcca agcagggcct gcagggggcc 360
cagatgggcc agccctggtg cttcttcccc cctcatacc cctctacaa gctggagaac 420
ctgagcagct ctgagatggg ctacactgcc accctgacca ggaccacccc gacgttcttc 480
ccaaggaca tcctgacctt gaggctggat gtgatgatgg agactgagaa caggctgcac 540
ttcacatca aggacctgc caacaggaga tatgaggtgc ccctggaaac ccccatgtg 600
cacagcaggg ccccagccc cctgtactct gtggagtct ctgaggagcc ctttggggtg 660
attgtgagga ggcagctgga tggcaggggtg ctgctgaaca ccactgtggc cccctgttc 720

tttctgacc agttcctgca gctgagcacc agcctgecca gccagtacat cactggcctg 780
gctgagcacc tgagcccct gatgctgagc accagctgga ccaggatcac cctgtggaac 840
agggacctgg ccccccccc tggggccaac ctgtatggca gccaccctt ctacctggcc 900
ctggaggatg ggggctctgc ccatgggggtg ttcttctga acagcaatgc catggatgtg 960
gtgctgcagc ccagccctgc cctgagctgg aggagcactg ggggcatcct ggatgtgtac 1020
atcttctgg gcctgagcc caagtctgtg gtgcagcagt acctggatgt ggtgggctac 1080
cccttcatgc cccctactg gggcctgggc ttccacctgt gcagatgggg ctacagcagc 1140

actgccatca ccaggcaggt ggtggagaac atgaccaggg cccacttccc cctggatgtg 1200
cagtggaatg acctggacta catggacagc aggagggact tcacctcaa caaggatggc 1260
ttcagggact tcctgccat ggtgcaggag ctgcaccagg ggggcaggag atacatgatg 1320
attgtggacc ctgccatcag cagctctggc cctgctggca gctacaggcc ctatgatgag 1380
ggcctgagga ggggggtgtt catcaccaat gagactggcc agccctgat tggcaaggtc 1440
tggcctggca gactgcctt ccctgacttc accaaccaca ctgccctggc ctggtgggag 1500
gacatggtgg ctgagtcca tgaccagtg ccctttgatg gcatgtggat tgacatgaat 1560

gagcccagca acttcatcag gggctctgag gatggctgcc ccaacaatga gctggagaac 1620
ccccctatg tgctggggt ggtggggggc accctgcagg ctgccacat ctgtgccagc 1680
agccaccagt tctgagcac ccaactaac ctgcacaacc tgtatggcct gactgagcc 1740
attgccagcc acaggccct ggtgaaggcc aggggcacca ggccctttgt gatcagcagg 1800

agcacctttg ctggccatgg cagatatgct ggccactgga ctggggatgt gtggagcagc	1860
tgggagcagc tggccagctc tgtgcctgag atcctgcagt tcaacctgct gggggtgcc	1920
ctggtggggg ctgatgtgtg tggcttctg ggcaacacct ctgaggagct gtgtgtgagg	1980
tggaccagc tggggcctt ctacccttc atgaggaacc acaacagcct gctgagcctg	2040
ccccaggagc cctacagctt ctctgagcct gccagcagg ccatgaggaa ggcctgacc	2100
ctgagatatg cctgctgcc ccacctgtac acctgttcc accaggcca tgtggtggg	2160
gagactgtgg ccaggccct gttcctggag ttcccaagg acagcagcac ctggactgtg	2220
gaccaccagc tgcctgtggg ggaggccctg ctgatcacc ctgtctgca agctggcaag	2280
gctgaggatga ctggctactt cccctgggc acttggtatg acctgcagac tgtgcctgtg	2340
gaggccctgg gcagcctgcc cccccctt gctgccccac gggagcctgc catccactt	2400
gagggccagt gggtgacct gcctgcccc ctggacacca tcaatgtgca cctgagggt	2460
ggctacatca tccccctgca aggcctggc ctgaccacca ctgagagcag gcagagccc	2520
atggccctgg ctgtggcct gaccaagggg ggggaggcca ggggggagct gttctggat	2580
gatggggaga gctggaggt gctggagagg gggcctaca cccaggtgat ctctctgccc	2640
aggaacaaca ccattgtgaa tgagctggtg agggtgacct ctgagggggc tggcctgcag	2700
ctgcagaagg tcaactgtct ggggtggcc actgcccccc agcaggtgct gagcaatggg	2760
gtgcctgtga geaacttca cctacagcct gacaccaagg tgcctggacat ctgtgtgagc	2820
ctgctgatgg gggagcagtt cctggtcagc tgggtctga	2859