(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0011900
(43) 공개일자 2025년01월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/005 (2006.01) *A61K 48/00* (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/005 (2013.01)
A61K 48/0016 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7036386
(22) 출원일자(국제) 2023년04월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/065815
(87) 국제공개번호 WO 2023/201364
국제공개일자 2023년10월19일
(30) 우선권주장
63/331,543 2022년04월15일 미국(US)
63/443,262 2023년02월03일 미국(US)

(71) 출원인
디노 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국, 매사추세츠 02742, 워터타운, 스위트 101, 343 아르제날 에스티
(72) 발명자
레비틴, 한나
미국 매사추세츠 02742 워터타운 스위트 101 343 아르제날 에스티.
투루넨, 헤이키
미국 매사추세츠 02742 워터타운 스위트 101 343 아르제날 에스티.
(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

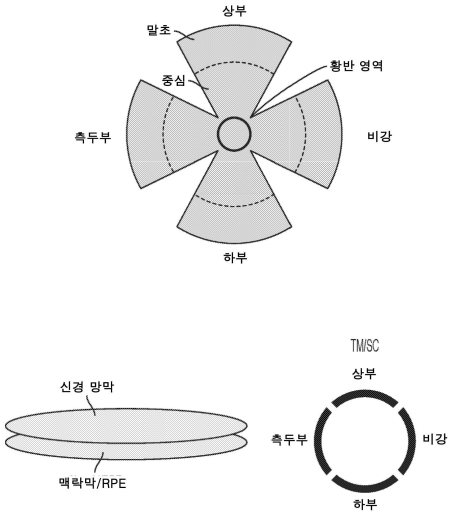
전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 **캡시드 변이체 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 개시내용은 부분적으로 페이로드를 전달하는 데 사용될 수 있는 변이체 캡시드 폴리펩티드에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 48/0075 (2013.01)
C12N 15/86 (2013.01)
C12N 2750/14122 (2013.01)
C12N 2750/14143 (2013.01)
C12N 2750/14145 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

서열번호 19, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26 또는 서열번호 27의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서, 폴리펩티드가 VAR-1 내지 VAR-16 중 임의의 것과 연관된 돌연변이로부터 선택된 돌연변이를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

청구항 3

제2항에 있어서, VAR-1 내지 VAR-16 중 임의의 것과 연관된 돌연변이가 서열번호 1과 비교하여 잔기 550-597에 상응하는 위치에서의 돌연변이를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 서열번호 1과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99%인 서열을 포함하고 VAR-1 내지 VAR-16 중 임의의 것과 연관된 돌연변이로부터 선택된 돌연변이를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 서열번호 1과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99%인 서열을 포함하고, 변이체 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1에 따른 위치 550, 559, 561, 586, 587, 592, 593, 597 또는 이들의 임의의 조합에서의 돌연변이, 위치 584와 585 사이, 586과 587 사이 또는 587과 588 사이, 또는 이들의 임의의 조합에서의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하고, 선택적으로 돌연변이는 삽입, 결실 또는 치환을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 다음을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드:

서열번호 1과 비교하여 위치 587과 588 사이의 위치에서의 삽입에 상응하는 돌연변이;

서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에서의 삽입에 상응하는 돌연변이;

서열번호 1과 비교하여 위치 587에서의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에서의 삽입에 상응하는 돌연변이;

서열번호 1과 비교하여 위치 587과 593에서의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이에서의 삽입에 상응하는 돌연변이;

서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587에서의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 584와 585 사이에서의 삽입에 상응하는 돌연변이;

서열번호 1과 비교하여 위치 592와 597에서의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 587과 588 사이에서의 삽입에 상응하는 돌연변이;

서열번호 1과 비교하여 위치 561, 587 및 597에서의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이에서의 삽입에 상응하는 돌연변이;

서열번호 1과 비교하여 위치 550, 586 및 587에서의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 584와 585 사이

에서의 삽입에 상응하는 돌연변이;

서열번호 1과 비교하여 위치 559와 587에서의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이;

삽입, 예를 들어, 서열번호 1과 비교하여 위치 584와 585, 586과 587, 및 587과 588 사이에서의 삽입에 상응하는 1개 이상의 아미노산, 예를 들어, 1개, 2개의 아미노산의 삽입;

삽입, 예를 들어, 삽입 서열이 C-말단에 트레오닌-아르기닌-프롤린을 포함하는, 위치 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 6개 이하의 아미노산, 예를 들어, 6개 아미노산의 삽입, 및 N587에 상응하는 위치에 치환 돌연변이, 예를 들어, N587에 상응하는 위치의 알라닌 -모두 서열번호 1과 비교하여 넘버링됨-;

삽입, 예를 들어, 삽입 서열이 C-말단에 트레오닌-아르기닌-프롤린을 포함하는, 위치 586과 587 사이에 7개 이상의 아미노산, 예를 들어, 10개 또는 11개 아미노산의 삽입, 및 N587에 상응하는 위치에 치환 돌연변이, 예를 들어, N587에 상응하는 위치의 알라닌 -모두 서열번호 1과 비교하여 넘버링됨-;

서열 트레오닌-알라닌-아르기닌-프롤린-알라닌을 포함하는 돌연변이로서, 선택적으로 서열은 서열번호 1과 비교하여 584에 상응하는 위치에 대해 C-말단에 있고 590에 상응하는 위치에 대해 N-말단에 있고, 선택적으로 서열 트레오닌-알라닌-아르기닌-프롤린-알라닌은 서열번호 1과 비교하여 삽입 및 치환 돌연변이를 포함하는, 돌연변이; 또는

전술한 임의의 것의 조합.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 캡시드 폴리펩티드는 다음을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드:

(a) 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개의 아미노산의 단편을 포함함-;

(b) 서열번호 1과 비교하여 위치 587과 588 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 LAIEQTRPA(서열번호 45)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개의 아미노산의 단편을 포함함-;

(c) N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 LALAEITRP(서열번호 46)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개의 아미노산의 단편을 포함함-;

(d) N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 LKNAETARP(서열번호 47)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개의 아미노산의 단편을 포함함-;

(e) N587A 및 A593T의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개의 아미노산의 단편을 포함함-;

(f) N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 MLNEQTRP(서열번호 49)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개 또는 적어도 7개의 아미노산의 단편을 포함함-;

(g) G586P 및 N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 584와 585 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개 또는 적어도 10개의 아미노산의 단편을 포함함-;

(h) N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 TGDTRP(서열번호 51)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 3개, 적어도 4개 또는 적어도 5개의 아미노산의 단편을 포함함-;

(i) 서열번호 1과 비교하여 위치 587과 588 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 LQGETIRPA(서열번호 52)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개 또는 적어도 10개의 아미노산의 단편을 포함함-;

(j) N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개 또는 적어도 10개의 아미노산의 단편을 포함함-;

(k) T592A 및 T597W의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 587과 588 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개의 아미노산의 단편을 포함함-;

(l) N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 ANLTTTRP(서열번호 55)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개 또는 적어도 7개의 아미노산의 단편을 포함함-;

(m) N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개의 아미노산의 단편을 포함함-;

(n) N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개의 아미노산의 단편을 포함함-;

(o) D561C, N587A 및 T597N의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 GLRAEQTRP(서열번호 57)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개의 아미노산의 단편을 포함함-;

(p) T550N, G586P 및 N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 584와 585 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 RARLDETA(서열번호 58)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개 또는 적어도 7개의 아미노산의 단편을 포함함-; 또는

(q) I559L 및 N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에서의 삽입 -삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개 또는 적어도 10개의 아미노산의 단편을 포함함-.

청구항 8

변이체 캡시드 폴리펩티드로서, (a) 서열번호 19, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26 또는 서열번호 27 중 어느 하나의 폴리펩티드, (b) 서열번호 19, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26 또는 서열번호 27 중 어느 하나의 VP2 또는 VP3 서열, (c) 서열번호 1에 비해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리펩티드 -상기 서열은 서열번호 12 내지 서열번호 27 중 임의의 것과 연관된 돌연변이 차이 중 적어도 하나(예를 들어, 1개, 2개, 3개 이상, 예를 들어, 모두)를 포함함-; 또는 (d) (a) 또는 (b)의 폴리펩티드에 비해 적어도 1개이지만 20개 이하, 19개 이하, 18개 이하, 17개 이하, 16개 이하, 15개 이하, 14개 이하, 13개 이하, 12개 이하, 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 3개 이하 또는 2개 이하의 아미노산 돌연변이를 갖는 폴리펩티드 -상기 폴리펩티드는 서열번호 1에 비해 서열번호 12 내지 서열번호 27 중 임의의 것과 연관된 돌연변이 차이 중 적어도 하나(예를 들어, 1개, 2개, 3개 이상, 예를 들어, 모두)를 포함함-를 포함하는, 변이체 캡시드 폴리펩티드.

청구항 9

변이체 캡시드 폴리펩티드로서,

서열번호 12-27 중 하나의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고;

서열번호 1과 비교하여 서열번호 12-27 중 하나의 상기 아미노산 서열에 적어도 80%의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 변이체 캡시드 폴리펩티드.

청구항 10

변이체 캡시드 폴리펩티드로서,

서열번호 12-27 중 하나의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고;

서열번호 1과 비교하여 서열번호 12-27 중 하나의 상기 아미노산 서열에 적어도 80%의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 변이체 캡시드 폴리펩티드.

청구항 11

변이체 캡시드 폴리펩티드로서,

서열번호 12-27 중 하나의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고;

서열번호 1과 비교하여 서열번호 12-27 중 하나의 상기 아미노산 서열에 80% 미만의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 변이체 캡시드 폴리펩티드.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 변이체 캡시드 폴리펩티드를 암호화하는 서열을 포함하는 핵산 분자.

청구항 13

제12항에 있어서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 암호화하는 서열에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 조절 요소를 포함하는 핵산 분자.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 서열번호 35, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 또는 43, 또는 이의 단편, 또는 이것과 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하는 핵산 분자.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하거나 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항의 핵산 분자에 의해 암호화된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자(예를 들어, 아데노 관련 바이러스(adeno-associated virus)("AAV") 입자).

청구항 16

제15항에 있어서, 이종 전이유전자(transgene) 및 하나 이상의 조절 요소를 포함하는 핵산을 포함하는 바이러스 입자.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하고, 상기 바이러스 입자, 또는 상기 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자 또는 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항의 핵산 분자에 의해 암호화된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 AAV2(예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하거나 서열번호 2에 의해 암호화된 바이러스 입자)에 비해, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같이 마우스 또는 NHP에서 측정했을 때 증가된 안구 형질도입을 나타내는 바이러스 입자.

청구항 18

변이체 AAV2 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자를 생산하는 방법으로서, 상기 방법은 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항의 핵산 분자를 세포(예를 들어, HEK293 세포) 내로 도입하고 그로부터 상기 바이러스 입자를 수확하는 것을 포함하는 방법.

청구항 19

세포에 페이로드(예를 들어, 핵산)를 전달하는 방법으로서, 세포를 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 변이체 캡시드 폴리펩티드 또는 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항의 바이러스 입자 및 페이로드를 포함하는 디펜도파

보바이러스(dependoparvovirus) 입자와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 세포는 안구 세포(ocular cell)인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 안구 세포는 망막(retina), 황반(macula) 또는 섬유주대(trabecular meshwork)에 존재하는 방법.

청구항 22

대상체에게 페이로드(예를 들어, 핵산)를 전달하는 방법으로서, 대상체에게 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 변이체 캡시드 폴리펩티드 및 페이로드를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자를 투여하거나, 대상체에게 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항의 바이러스 입자를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 입자는 페이로드를 눈에 전달하는 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 입자는 망막, 황반 또는 섬유주대에 페이로드를 전달하는 방법.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 입자는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입으로 눈에 페이로드를 전달하고, 눈의 하나 이상의 영역은 망막, 황반, 섬유주대 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 망막이 비황반 망막을 포함하는 방법.

청구항 27

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항, 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항 또는 제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배, 32배, 64배, 100배, 128배 또는 1000배인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

청구항 28

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항, 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항 또는 제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배, 32배, 64배 또는 128배이고, 형질도입의 증가는 황반 조직에 비해 비황반 망막 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

청구항 29

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항, 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항 또는 제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배 16배, 32배, 64배 또는 128배이고, 형질도입의 증가는 비황반 망막 조직에 비해 황반 조직에 특이

적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

청구항 30

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항, 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항 또는 제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배, 32배, 64배 또는 128배이고, 형질도입의 증가는 섬유주대 조직에 비해 황반 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

청구항 31

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항, 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항 또는 제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배, 32배 또는 64배이고, 형질도입의 증가는 섬유주대 조직에 비해 비황반 망막 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

청구항 32

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항, 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항 또는 제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배, 32배, 64배 또는 128배이고, 형질도입의 증가는 섬유주대 조직에 비해 황반 조직 및 비황반 망막 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

청구항 33

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항, 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항 또는 제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 적어도 2배, 4배 또는 8배이고, 형질도입의 증가는 황반 조직 및 비황반 망막 조직에 비해 섬유주대 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

청구항 34

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항, 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항 또는 제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배 또는 8배이고, 형질도입의 증가는 황반 조직에 비해 섬유주대 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

청구항 35

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항, 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항 또는 제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배 또는 8배이고, 형질도입의 증가는 비황반 망막 조직에 비해 섬유주대 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

청구항 36

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항, 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항 또는 제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배 또는 8배이고, 형질도입의 증가는 섬유주대 조직, 황반 조직 및 비황반 망막 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

청구항 37

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항, 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항 또는 제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 생체분포 없이 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하는 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

청구항 38

제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에 대한 투여는 유리체내 주사(intravitreal injection) 또는 전방내 주사(intracameral injection)를 통한 것인 방법.

청구항 39

대상체의 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 디펜도파보바이러스 입자를 질환 또는 병태를 치료하는 데 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하고, 디펜도파보바이러스 입자는 제1항 내지 제11항 및 제27항 내지 제37항 중 어느 한 항의 캡시드 폴리펩티드를 포함거나 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항의 핵산에 의해 암호화된 입자이거나 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항의 바이러스 입자인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제17항 또는 제27항 내지 제37항 중 어느 한 항의 캡시드 폴리펩티드, 핵산 분자 또는 바이러스 입자를 포함하는, 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템.

청구항 41

디펜도파보바이러스(예를 들어, 아데노 관련 디펜도파보바이러스(AAV) 입자)를 제조하는 방법으로서,

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항의 핵산을 포함하는, 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템을 제공하는 단계; 및

디펜도파보바이러스 입자의 생산에 적합한 조건하에서, 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템을 배양함으로써 펜도파보바이러스 입자를 생성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템은 제2 핵산 분자를 포함하고, 상기 제2 핵산 분자는 디펜도파보바이러스 입자에 패키징되어 있는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 제2 핵산은 페이로드, 예를 들어, 치료적 생성물을 암호화하는 이종 핵산 서열을 포함하는 방법.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항의 핵산은 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항의 상기 핵산을 포함하지 않는 디펜도파보바이러스 입자의 생산을 매개하는 방법.

청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항의 핵산은 디펜도파보바이러스 입자의 생산을 서열번호 2의 핵산에 의해 매개되는 생산 수준보다 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 50%, 적어도 100%, 적어도 200% 또는 이보다 높은 수준으로 매개하는 방법.

청구항 46

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항의 바이러스 입자, 또는 제18항 또는 제41항 내지 제45항 중 어느 한 항의 방법에 의해 생산된 바이러스 입자, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 조성물, 예를 들어, 약제학적 조성물.

청구항 47

제1항 내지 제11항 및 제27항 내지 제37항 중 어느 한 항, 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항, 또는 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용하기 위한 변이체 캡시드 폴리펩티드, 핵산 분자 또는 바이러스 입자.

청구항 48

제1항 내지 제11항 및 제27항 내지 제37항 중 어느 한 항, 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항 또는 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용되는 약제의 제조에 사용하기 위한 변이체 캡시드 폴리펩티드, 핵산 분자 또는 바이러스 입자.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2022년 4월 15일에 출원된 미국 가출원 번호 63/331,543 및 2023년 2월 3일에 출원된 미국 가출원 번호 63/443,262에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조

[0004] 본 출원에는 XML 파일 형식으로 전자적으로 제출되었으며 그 전체가 참조로 포함된 서열 목록이 함유되어 있다. 2023년 4월 14일에 생성된 상기 XML 복사본의 명칭은 "DYO-015WOSEQ.XML"이며 크기는 119,720바이트이다.

배 경 기 술

[0005] 디펜도파보바이러스(dependoparvovirus), 예를 들어, 아데노 관련 디펜도파보바이러스(adeno-associated dependoparvovirus), 예를 들어, 아데노 관련 바이러스(adeno-associated virus)(AAV)는 인간 대상체를 포함하여 세포에 다양한 페이로드를 전달하기 위한 벡터로서 관심을 끌고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 개시내용은 부분적으로 VP1과 같은 개선된 변이체 디펜도파보바이러스 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2의 변이체), 디펜도파보바이러스를 생산하는 방법, 이에 사용하기 위한 조성물 및 이러한 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자를 제공한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 캡시드 단백질에 돌연변이가 없는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입이 증가된다.

과제의 해결 수단

[0007] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로 본원에 제공된 바와 같은 변이체 캡시드 단백질을 암호화하는 서열을 포함하는 핵산에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스는 아데노 관련 디펜도파보바이러스(AAV)이다. 일부 실시양태에서, AAV는 AAV2 변이체이다.

[0008] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로 본원에 기술된 캡시드 폴리펩티드에 관한 것이다.

[0009] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로 본원에 기술된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자에 관한 것이다.

[0010] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로 본원에 기술된 핵산을 포함하는 벡터, 예를 들어, 플라스미드(plasmid)에 관한 것이다.

[0011] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로 본원에 기술된 핵산(예를 들어, VP1과 같은 캡시드 폴리펩티드를 암호화하는 서열을 포함하는 핵산)을 포함하는 디펜도파보바이러스 입자에 관한 것으로, 암호화 서열은 본원에 제공된 바와 같은 변화 또는 돌연변이를 포함한다.

[0012] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로, 예를 들어, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26 또는 서열번호 27의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함하는, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자에 관한 것이다.

[0013] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로, 예를 들어, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26 또는 서열번호 27의 VP1, VP2 또는 VP3 서열인 폴리펩티드를 포함하는, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자에 관한 것이다.

[0014] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 VAR-1 내지 VAR-16 중 임의의 것과 연관된 돌연변이로부터 선택된 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 VAR-1 내지 VAR-16 중 임의의 것과 연관된 돌연변이로부터 선택된 돌연변이 중 하나 초과, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개 또는 모두를 포함한다.

[0015] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 12-27 중 하나의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 1과 비교하여 서열번호 12-27 중 하나에 적어도 80%의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0016] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 12-27 중 하나의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 1과 비교하여 서열번호 12-27 중 하나에 적어도 80%의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0017] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 12-27 중 하나의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 1과 비교하여 서열번호 12-27 중 하나에 80% 미만의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0018] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로 서열번호 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 이의 단편, 또는 이것과 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하는 핵산에 관한 것이다.

[0019] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로 본원에 기술된 핵산, 예를 들어, 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, VP1 폴리펩티드를 암호화하는 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 벡터에 관한 것으로, 암호화 서열은 본원에 제공된 바와 같은 변화 또는 돌연변이를 포함한다.

[0020] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로, 예를 들어, 캡시드 폴리펩티드, 예컨대 VP1을 암호화하는 서열을 포함하는, 본원에 기술된 핵산 또는 벡터를 포함하는 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템에 관한 것으로, 캡시드는 폴리펩티드 암호화 서열은 암호화 서열에 본원에 제공된 바와 같은 변화 또는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템은 본원에 기술된 디펜도파보바이러스 입자를 포함하며, 예를 들어, 입자는 캡시드 폴리펩티드, 예컨대 VP1 폴리펩티드를 암호화하는 서열을 포함하는 핵산을 포함하고, 암호화 서열은 본원에 제공된 바와 같은 변화 또는 돌연변이를 포함한다.

[0021] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로 본원에 기술된 폴리펩티드를 포함하는 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템에 관한 것으로, 폴리펩티드 암호화 서열은 본원에 제공된 바와 같은 변화 또는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템은 본원에 기술된 디펜도파보바이러스

입자를 포함하며, 예를 들어, 입자는 VP1 폴리펩티드를 암호화하는 서열을 포함하는 핵산을 포함하고, VP1 암호화 서열은 본원에 제공된 것과 같은 상응하는 변화 또는 돌연변이를 포함한다.

[0022] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로 세포를 본원에 기술된 핵산을 포함하는 디펜도파보바이러스 입자와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에 페이로드를 전달하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로 세포를 본원에 기술된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에 페이로드를 전달하는 방법에 관한 것이다.

[0023] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로 본원에 기술된 핵산(예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 AAV2 캡시드 변이체를 암호화하는 서열을 포함하는 핵산)을 포함하는 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템을 제공하는 단계; 및 디펜도파보바이러스 입자의 생산에 적합한 조건하에서 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템을 배양함으로써 디펜도파보바이러스 입자를 제조하는 단계를 포함하는, 디펜도파보바이러스 입자를 제조하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로 본원에 기술된 디펜도파보바이러스 입자를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0024] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로 본원에 기술된 폴리펩티드를 포함하는 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템을 제공하는 단계; 및 디펜도파보바이러스 입자의 생산에 적합한 조건하에서 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템을 배양함으로써 디펜도파보바이러스 입자를 제조하는 단계를 포함하는, 디펜도파보바이러스 입자를 제조하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로 본원에 기술된 디펜도파보바이러스 입자를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0025] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템에서 제조된 디펜도파보바이러스 입자에 관한 것으로, 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템은 본원에 제공된 바와 같은 캡시드 변이체를 포함하는 디펜도파보바이러스를 암호화하는 핵산을 포함한다.

[0026] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 부분적으로 대상체에게 본원에 기술된 디펜도파보바이러스 입자를 질환 또는 병태를 치료하는 데 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 질환 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0027] 본 발명은 다음의 넘버링된 실시양태를 참조하여 추가로 기술된다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1. 눈의 각 부위에서 수집된 조직의 다이어그램. 망막(retina)(왼쪽 및 중앙 도면)에서는 망막의 상부, 비강, 하부 및 측두부(temporal) 영역 각각에서 말초 및 중심 망막 샘플을 별도로 수집했으며, 황반(macula)도 별도로 수집하였다. 각 영역에서 신경망막과 맥락막/RPE 층(중앙 도면)을 별도로 수집하였다. 섬유주대/슐렘관(trabecular meshwork/Schlemm's canal)(TM/SC) 영역(오른쪽 도면)에서 상부, 측두부, 비강 및 하부 샘플을 별도로 수집하였다.

도 2a-2c. 대표적인 기준 캡시드 VP1 폴리펩티드의 다중서열 정렬. 이러한 정렬은 상이한 기준 캡시드 폴리펩티드 내의 위치에 상응하는 아미노산 위치를 결정하는 데 사용될 수 있다.

도 3a-3b. AAV2 야생형(도 3a) 및 중간 처리량 연구(실시예 3)의 유리체내(intravitreal)("IVT") 투여로부터 얻은 망막 조직 샘플로부터의 VAR-1, VAR-2, VAR-4, VAR-5, VAR-6, VAR-7, VAR-8 및 VAR-11(도 3b)에 대한 단일 핵 RNA 시퀀싱 결과로, AAV2 야생형 및 VAR-1, VAR-2, VAR-4, VAR-5, VAR-6, VAR-7, VAR-8 및 VAR-11 각각에 대한 고유한 형질도입 이벤트 수를 보고한다. 모든 결과는 바이러스 리드(read)로 정규화된다.

도 4a-4b. AAV2 야생형(도 4a) 및 중간 처리량 연구(실시예 3)의 유리체내("IVT") 투여로부터 얻은 망막 조직 샘플로부터의 VAR-1, VAR-2, VAR-4, VAR-5, VAR-6, VAR-7, VAR-8 및 VAR-11(도 4b)에 대한 단일 핵 RNA 시퀀싱 결과로, AAV2 야생형 및 VAR-1, VAR-2, VAR-4, VAR-5, VAR-6, VAR-7, VAR-8 및 VAR-11 각각에 대한 고유한 형질도입 이벤트 수를 보고한다. 모든 결과는 입력 테스트 항목의 벡터 게놈(vg) 양으로 정규화된다.

도 5. 중간 처리량 연구(실시예 3)의 유리체내("IVT") 투여로부터 얻은 망막 황반 조직 샘플로부터의 VAR-1, VAR-2, VAR-4, VAR-5, VAR-6, VAR-7, VAR-8 및 VAR-11에 대한 단일 핵 RNA 시퀀싱 결과로, 변이체 각각에 대한 고유한 형질도입 이벤트 수를 보고한다. 모든 결과는 입력 테스트 항목의 벡터 게놈(vg) 양으로 정규화된다. 결과는 나열된 모든 세포 유형에 대해 AAV2 야생형(표시되지 않음)의 형질도입이 없음을 나타낸다.

도 6. 중간 처리량 연구(실시예 3)의 유리체내("IVT") 투여로부터 얻은 섬유주대 조직 샘플로부터의 VAR-1,

VAR-2, VAR-4, VAR-5, VAR-6, VAR-7, VAR-8 및 VAR-11에 대한 단일 핵 RNA 시퀀싱 결과로, 변이체 각각에 대한 고유한 형질도입 이벤트 수를 보고한다. 모든 결과는 입력 테스트 항목의 벡터 게놈(vg) 양으로 정규화된다. 결과는 나열된 모든 세포 유형에 대해 AAV2 야생형(표시되지 않음), VAR-5 및 VAR-11의 형질도입이 없음을 나타낸다.

도 7a-7b. AAV2 야생형(도 7a) 및 중간 처리량 연구(실시예 3)의 전방내(intracameral)("IC") 투여로부터 얻은 섬유주대 조직 샘플로부터의 VAR-2, VAR-3, VAR-13 및 VAR-14(도 7b)에 대한 단일 핵 RNA 시퀀싱 결과로서, 변이체 각각에 대한 고유한 형질도입 이벤트 수를 보고한다. 모든 결과는 입력 테스트 항목의 벡터 게놈(vg) 양으로 정규화된다. 결과는 나열된 모든 세포 유형에 대해 VAR-2의 형질도입이 없음을 나타낸다.

도 8. 시노몰구스(cynomolgus) 원숭이에서 고용량(2.26e11vg)의 유리체내 안구 주사로부터의 AAV VAR-8-eGFP의 망막 분포. VAR-8 캡시드에 패키징된 게놈은 변형된 AAV2 ITR과 CBH 프로모터의 제어하에 있는 eGFP 리포터 유전자로 구성된 자기 상보적 게놈(self-complementary genome)이다. 투여 후 4주에 동물을 희생시켰다. 눈을 적출하고, 고정한 다음, 반씩 두 부분(상부 및 하부)으로 나누고 조직학을 위한 절편화(sectioning)를 위해 파라핀에 매립하였다. (A) 망막의 단면이 수집된 위치를 보여주는 개략도. 간략하게 눈의 하반부(bottom half)의 상단 표면(top surface)으로부터 5㎛ 절편을 수집하고 eGFP에 대해 염색하였다. (B) 수집된 눈의 전체 단면의 대표적인 이미지. eGFP는 망막에 흰색 점으로 표시된다. 화살표는 (C)에 표시된 클로즈업 망막 이미지의 시작 위치를 나타낸다. (C) (B)에 표시된 눈의 각 끝으로부터의 망막 이미지를 클로즈업하여 선형으로 연결한 것. 흰색 점은 VAR-8로부터 전달된 eGFP 발현을 나타낸다. ONL= 외부 핵층/광수용체 층(outer nuclear layer/photoreceptor layer), INL= 내부 핵층(inner nuclear layer), GCL= 신경절 세포층(ganglion cell layer).

도 9. 시노몰구스 원숭이에서 저용량(8.08e10vg) 유리체내 안구 주사로부터의 AAV VAR-8-eGFP의 망막 분포. VAR-8 캡시드에 패키징된 게놈은 변형된 AAV2 ITR과 CBH 프로모터의 제어하에 있는 eGFP 리포터 유전자로 구성된 자기 상보적 게놈이다. 투여 후 4주에 동물을 희생시켰다. 눈을 적출하고, 고정한 다음, 반씩 두 부분(상부 및 하부)으로 나누고 조직학을 위한 절편화를 위해 파라핀에 매립하였다. (A) 망막의 단면이 수집된 위치를 보여주는 개략도. 간략하게 눈의 ~1/3에서 하반부까지 5㎛ 절편을 수집하고 eGFP에 대해 염색하였다. (B) 수집된 눈의 전체 단면의 대표적인 이미지. eGFP는 망막에 흰색 점으로 표시된다. 화살표는 (C)에 표시된 클로즈업 망막 이미지의 시작 위치를 나타낸다. (C) (B)에 표시된 눈의 각 끝으로부터의 망막 이미지를 클로즈업하여 선형으로 연결한 것. 흰색 점은 VAR-8로부터 전달된 eGFP 발현을 나타낸다. ONL= 외부 핵층/광수용체 층, INL= 내부 핵층, GCL= 신경절 세포층.

열거된 실시양태

1. 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26 또는 서열번호 27의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

2. 실시양태 1에 있어서, 폴리펩티드가 VAR-1 내지 VAR-16 중 임의의 것과 연관된 돌연변이로부터 선택된 돌연변이를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

3. 실시양태 2에 있어서, VAR-1 내지 VAR-16 중 임의의 것과 연관된 돌연변이가 서열번호 1과 비교하여 잔기 550-597에 상응하는 위치에서의 돌연변이를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

4. 실시양태 1 내지 3 중 임의의 것에 있어서, 폴리펩티드가 서열번호 1과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99%인 서열을 포함하고 VAR-1 내지 VAR-16 중 임의의 것과 연관된 돌연변이로부터 선택된 돌연변이를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

5. 실시양태 1 내지 4 중 임의의 것에 있어서, 폴리펩티드가 서열번호 1과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99%인 서열을 포함하고, 변이체 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1에 따른 위치 550, 559, 561, 586, 587, 592, 593, 597 또는 이들의 임의의 조합에서의 돌연변이, 위치 584와 585 사이, 586과 587 사이 또는 587과 588 사이, 또는 이들의 임의의 조합에서의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하고, 선택적으로 돌연변이는 삽입, 결실 또는 치환을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

6. 실시양태 1 내지 5 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 서열번호 1과 비교하여 위치 587과 588 사

이의 위치에 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

7. 실시양태 1 내지 6 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

8. 실시양태 1 내지 7 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 서열번호 1과 비교하여 위치 587에서의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에서의 삽입에 상응하는 돌연변이을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

9. 실시양태 1 내지 8 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 서열번호 1과 비교하여 위치 587과 593에서의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이에서의 삽입에 상응하는 돌연변이을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

10. 실시양태 1 내지 9 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587에서의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 584와 585 사이에서의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

11. 실시양태 1 내지 10 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 서열번호 1과 비교하여 위치 592와 597에서의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 587과 588 사이에서의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

12. 실시양태 1 내지 11 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 서열번호 1과 비교하여 위치 561, 587 및 597에서의 돌연변이, 및 위치 586과 587 사이에서의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

13. 실시양태 1 내지 12 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 서열번호 1과 비교하여 위치 550, 586, 및 587에서의 돌연변이, 및 위치 584와 585 사이에서의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

14. 실시양태 1 내지 13 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 서열번호 1과 비교하여 위치 559 및 587에서의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이에서의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

15. 실시양태 1 내지 14 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 삽입, 예를 들어, 서열번호 1과 비교하여 584와 585 사이, 586과 587 사이 또는 587과 588 사이에서의 삽입에 상응하는 1개 이상의 아미노산, 예를 들어, 1개의 아미노산, 예를 들어, 1-2개의 아미노산의 삽입을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

16. 실시양태 1 내지 15 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에 삽입을 포함하고, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개의 아미노산의 단편을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

17. 실시양태 1 내지 16 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 서열번호 1과 비교하여 위치 587과 588 사이의 위치에 삽입을 포함하고, 삽입은 LAIEQTRPA(서열번호 45)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개의 아미노산의 단편을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

18. 실시양태 1 내지 17 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에 삽입을 포함하고, 삽입은 LALAEITRP(서열번호 46)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개의 아미노산의 단편을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

19. 실시양태 1 내지 18 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에 삽입을 포함하고, 삽입은 LKNAETARP(서열번호 47)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개의 아미노산의 단편을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

20. 실시양태 1 내지 19 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 N587A 및 A593T의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에 삽입을 포함하고, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개의 아미노산의 단편을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

21. 실시양태 1 내지 20 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에 삽입을 포함하고, 삽입은 MLNEQTRP(서열번호 49), 또는 이의 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개 또는 적어도 7개의 아미노산의 단편을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

22. 실시양태 1 내지 21 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 G586P 및 N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 584와 585 사이의 위치에 삽입을 포함하고, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개 또는 적어도 10개의 아미노산의 단편을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

23. 실시양태 1 내지 22 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에 삽입을 포함하고, 삽입은 TGDTRP(서열번호 51)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 3개, 적어도 4개 또는 적어도 5개의 아미노산의 단편을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

24. 실시양태 1 내지 23 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드기 서열번호 1과 비교하여 위치 587과 588 사이의 위치에 삽입을 포함하고, 삽입은 LQGETIRPA(서열번호 52)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개 또는 적어도 10개의 아미노산의 단편을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

25. 실시양태 1 내지 24 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에 삽입을 포함하고, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개 또는 적어도 10개의 아미노산의 단편을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

26. 실시양태 1 내지 25 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 T592A 및 T597W의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 587과 588 사이의 위치에 삽입을 포함하고, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개의 아미노산의 단편을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

27. 실시양태 1 내지 26 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에 삽입을 포함하고, 삽입은 ANLTTTRP(서열번호 55)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개 또는 적어도 7개의 아미노산의 단편을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

28. 실시양태 1 내지 27 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에 삽입을 포함하고, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개의 아미노산의 단편을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

29. 실시양태 1 내지 28 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 D561C, N587A 및 T597N의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에 삽입을 포함하고, 삽입은 GLRAEQTRP(서열번호 57)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개의 아미노산의 단편을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

30. 실시양태 1 내지 29 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 T550N, G586P 및 N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 584와 585 사이 위치에 삽입을 포함하고, 삽입은 RARLDETA(서열번호 58)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개 또는 적어도 7개의 아미노산의 단편을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

31. 실시양태 1 내지 30 중 임의의 것에 있어서, 캡시드 폴리펩티드가 I559L 및 N587A의 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에 삽입을 포함하고, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)의 폴리펩티드, 또는 이의 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개 또는 적어도 10개의 아미노산의 단편을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

32. (a) 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26 또는 서열번호 27 중 어느 하나의 폴리펩티드, (b) 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호

24, 서열번호 25, 서열번호 26 또는 서열번호 27 중 어느 하나의 VP2 또는 VP3 서열, (c) 서열번호 1에 비해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리펩티드로서, 상기 서열은 서열번호 12 내지 서열번호 27 중 임의의 것과 연관된 돌연변이 차이 중 적어도 하나(예를 들어, 1개, 2개, 3개 이상, 예를 들어, 모두)를 포함함; 또는 (d) (a) 또는 (b)의 폴리펩티드에 비해 적어도 1개이지만 20개 이하, 19개 이하, 18개 이하, 17개 이하, 16개 이하, 15개 이하, 14개 이하, 13개 이하, 12개 이하, 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 3개 이하 또는 2개 이하의 아미노산 돌연변이를 갖는 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 서열번호 1에 비해 서열번호 12 내지 서열번호 27 중 임의의 것과 연관된 돌연변이 차이 중 적어도 하나(예를 들어, 1개, 2개, 3개 이상, 예를 들어, 모두)를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드.

33. 실시양태 1 내지 32 중 임의의 것에 있어서, VP1 폴리펩티드, VP2 폴리펩티드 또는 VP3 폴리펩티드인 변이체 캡시드 폴리펩티드.

34. 다음을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드:

서열번호 12-27 중 하나의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고;

서열번호 1과 비교하여 서열번호 12-27 중 하나의 상기 아미노산 서열에 적어도 80%의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열.

35. 다음을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드:

서열번호 12-27 중 하나의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고;

서열번호 1과 비교하여 서열번호 12-27 중 하나의 상기 아미노산 서열에 적어도 80%의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열.

36. 다음을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드:

서열번호 12-27 중 하나의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고;

서열번호 1과 비교하여 서열번호 12-27 중 하나의 상기 아미노산 서열에서 80% 미만의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열.

37. 실시양태 1-36 중 어느 하나의 변이체 캡시드 폴리펩티드를 암호화하는 서열을 포함하는 핵산 분자.

38. 실시양태 37에 있어서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 암호화하는 서열에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 조절 요소를 포함하는 핵산 분자.

39. 실시양태 37-38 중 임의의 것에 있어서, 서열번호 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 또는 43, 또는 이의 단편, 또는 이것과 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하는 핵산 분자.

40. 실시양태 1-36 중 어느 하나의 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하거나 실시양태 37-39 중 어느 하나의 핵산 분자에 의해 암호화된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자(예를 들어, 아데노 관련 바이러스("AAV") 입자).

41. 실시양태 40에 있어서, 이종 전이유전자(transgene) 및 하나 이상의 조절 요소를 포함하는 핵산을 포함하는 바이러스 입자.

42. 실시양태 40-41 중 임의의 것에 있어서, 실시양태 1-36 중 어느 하나의 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하고, 상기 바이러스 입자, 또는 상기 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자, 또는 실시양태 37-39 중 어느 하나의 핵산 분자에 의해 암호화된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 AAV2(예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하거나 서열번호 2에 의해 암호화된 바이러스 입자)에 비해, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같이 마우스 또는 NHP에서 측정했을 때 증가된 안구 형질도입을 나타내는 바이러스 입자.

43. 실시양태 37-39 중 어느 하나 또는 실시양태 40-42 중 어느 하나에 있어서, 핵산 분자가 이중 가닥 또는 단일 가닥이고, 선택적으로 핵산 분자는 선형 또는 원형이고, 예를 들어, 핵산 분자는 플라스미드인 핵산 분자 또는 바이러스 입자.

44. 변이체 AAV2 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자를 생산하는 방법으로서, 실시양태 37-39 또는 43 중 어느 하나의 핵산 분자를 세포(예를 들어, HEK293 세포)에 도입하고 그로부터 상기 바이러스 입자를 수확하는 것을 포함하는 방법.

45. 실시양태 1-36 중 어느 하나의 변이체 캡시드 폴리펩티드 또는 실시양태 40-42 중 어느 하나의 바이러스 입자 및 페이로드를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자와 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에 페이로드(예를 들어, 핵산)를 전달하는 방법.

46. 실시양태 45에 있어서, 세포가 안구 세포(ocular cell)인 방법.

47. 실시양태 46에 있어서, 안구 세포가 망막, 황반 또는 섬유주대에 존재하는 방법.

48. 실시양태 1-36 중 어느 하나의 변이체 캡시드 폴리펩티드 및 페이로드를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자를 대상체에게 투여하거나, 대상체에게 실시양태 40-42 중 어느 하나의 바이러스 입자를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에게 페이로드(예를 들어, 핵산)를 전달하는 방법.

49. 실시양태 48에 있어서, 입자가 페이로드를 눈에 전달하는 방법.

50. 실시양태 48에 있어서, 입자가 페이로드를 망막, 황반 또는 섬유주대에 전달하는 방법.

51. 실시양태 48-50 중 어느 하나에 있어서, 입자가 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입으로 눈에 페이로드를 전달하는 방법.

52. 실시양태 51에 있어서, 눈의 하나 이상의 영역이 망막, 황반, 섬유주대 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 방법.

53. 실시양태 51에 있어서, 망막이 비황반 망막을 포함하는 방법.

54. 실시양태 1-36 중 임의의 것, 실시양태 40-42 중 임의의 것 또는 실시양태 44-53 중 어느 하나에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)가 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배, 32배, 64배, 100배, 128배, 200배, 300배, 400배, 500배 또는 1000배인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

55. 실시양태 1-36 중 임의의 것, 실시양태 40-42 중 임의의 것 또는 실시양태 44-53 중 어느 하나에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)가 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배 또는 32배이고, 형질도입의 증가는 황반 조직에 비해 비황반 망막 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

56. 실시양태 1-36 중 임의의 것, 실시양태 40-42 중 임의의 것 또는 실시양태 44-53 중 어느 하나에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)가 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배, 32배, 64배 또는 128배이고, 형질도입의 증가는 비황반 망막 조직에 비해 황반 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

57. 실시양태 1-36 중 임의의 것, 실시양태 40-42 중 임의의 것 또는 실시양태 44-53 중 어느 하나에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드폴리펩티드를 포함하는 입자)가 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배, 32배, 64배 또는 128배이고, 형질도입의 증가는 섬유주대 조직에 비해 황반 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

58. 실시양태 1-36 중 임의의 것, 실시양태 40-42 중 임의의 것 또는 실시양태 44-53 중 어느 하나에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)가 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형

질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배 또는 32배이고, 형질도입의 증가는 섬유주대 조직에 비해 비황반 망막 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

59. 실시양태 1-36 중 임의의 것, 실시양태 40-42 중 임의의 것 또는 실시양태 44-53 중 어느 하나에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)가 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배 또는 32배이고, 형질도입의 증가는 섬유주대 조직에 비해 황반 조직 및 비황반 망막 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

60. 실시양태 1-36 중 임의의 것, 실시양태 40-42 중 임의의 것 또는 실시양태 44-53 중 어느 하나에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)가 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 적어도 2배, 4배 또는 8배이고, 형질도입의 증가는 황반 조직 및 비황반 망막 조직에 비해 섬유주대 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

61. 실시양태 1-36 중 임의의 것, 실시양태 40-42 중 임의의 것 또는 실시양태 44-53 중 어느 하나에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)가 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배 또는 8배이고, 형질도입의 증가는 황반 조직에 비해 섬유주대 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

62. 실시양태 1-36 중 임의의 것, 실시양태 40-42 중 임의의 것 또는 실시양태 44-53 중 어느 하나에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)가 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배 또는 16배이고, 형질도입의 증가는 비황반 망막 조직에 비해 섬유주대 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

63. 실시양태 1-36 중 임의의 것, 실시양태 40-42 중 임의의 것 또는 실시양태 44-53 중 어느 하나에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)가 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하고, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 적어도 2배, 4배 또는 8배이고, 형질도입의 증가는 섬유주대 조직, 황반 조직 및 비황반 망막 조직에 특이적인 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

64. 실시양태 1-36 중 임의의 것, 실시양태 40-42 중 임의의 것 또는 실시양태 44-53 중 어느 하나에 있어서, 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)가 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 생체분포 없이 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성으로 눈에 페이로드를 전달하는 변이체 캡시드 폴리펩티드, 바이러스 입자 또는 방법.

65. 실시양태 45-53 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 대한 투여가 유리체내 주사 또는 전방내 주사를 통한 것인 방법.

66. 대상체의 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 디펜도파보바이러스 입자를 질환 또는 병태를 치료하는 데 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하고, 디펜도파보바이러스 입자는 실시양태 1-36 및 54-64 중 어느 하나의 캡시드 폴리펩티드를 포함하거나 실시양태 37-39 또는 43 중 어느 하나의 핵산에 의해 암호화된 입자이거나 실시양태 40-42 중 어느 하나의 바이러스 입자인 방법.

67. 실시양태 1-43 또는 54-64 중 어느 하나의 캡시드 폴리펩티드, 핵산 분자 또는 바이러스 입자를 포함하는 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템.

68. 다음 단계를 포함하는 디펜도파보바이러스(예를 들어, 아데노 관련 디펜도파보바이러스(AAV) 입자)를 제조

하는 방법:

실시양태 37-39 또는 43 중 임의의 것의 핵산을 포함하는 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템을 제공하는 단계; 및

디펜도파보바이러스 입자의 생산에 적합한 조건하에서 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템을 배양함으로써 펜도파보바이러스 입자를 생성하는 단계.

69. 실시양태 68에 있어서, 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템이 제2 핵산 분자를 포함하고, 상기 제2 핵산 분자가 디펜도파보바이러스 입자에 패키징되어 있는 방법.

70. 실시양태 68에 있어서, 제2 핵산이 페이로드, 예를 들어, 치료적 생성물을 암호화하는 이종 핵산 서열을 포함하는 방법.

71. 실시양태 68-70 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 37-39 또는 43 중 임의의 것의 핵산이 실시양태 37-39 또는 43 중 임의의 것의 상기 핵산을 포함하지 않는 디펜도파보바이러스 입자의 생산을 매개하는 방법.

72. 실시양태 68-71 중 어느 하나에 있어서, 실시양태 37-39 또는 43 중 임의의 것의 핵산이 디펜도파보바이러스 입자의 생산을 서열번호 2의 핵산에 의해 매개되는 생산 수준보다 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 50%, 적어도 100%, 적어도 200% 또는 이보다 높은 수준으로 매개하는 방법.

74. 실시양태 40-42 중 어느 하나의 바이러스 입자 또는 실시양태 43 또는 68-72 중 어느 하나의 방법에 의해 생산된 바이러스 입자 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물, 예를 들어, 약제학적 조성물.

75. 실시양태 1-36 및 54-64 중 어느 하나, 실시양태 37-39 또는 43 중 어느 하나 또는 실시양태 40-42 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용하기 위한 변이체 캡시드 폴리펩티드, 핵산 분자 또는 바이러스 입자.

76. 실시양태 1-36 및 54-64 중 어느 하나, 실시양태 37-39 또는 43 중 어느 하나 또는 실시양태 40-42 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용되는 약제의 제조에 사용하기 위한 변이체 캡시드 폴리펩티드, 핵산 분자 또는 바이러스 입자.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 본 개시내용은 부분적으로 캡시드 폴리펩티드 및 이를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 입자는 안구 형질도입을 증가시키며, 변이체 캡시드 폴리펩티드가 없는 디펜도파보바이러스 입자와 비교하여 눈에서 더 높은 형질도입 효율로 관심 전이유전자 또는 분자를 눈에 전달하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 캡시드 폴리펩티드, 이를 암호화하는 핵산 분자, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자, 및 이를 제조하고 사용하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0030] *정의*

[0031] **A, An, The**: 본원에서 사용되는 단수형 "a", "an" 및 "the"는 문맥에서 달리 명시하지 않는 한 복수형을 포함한다.

[0032] **약, 대략**: 본원에서 사용되는 용어 "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 성격 또는 정밀도를 고려할 때 측정된 양에 대해 허용 가능한 정도의 오차를 의미한다. 예시적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값의 범위의 15퍼센트(%) 이내, 전형적으로 10% 이내, 더 전형적으로는 5% 이내이다.

[0033] **디펜도파보바이러스 캡시드**: 본원에서 사용되는 용어 "디펜도파보바이러스 캡시드"는 디펜도파보바이러스 폴리펩티드를 포함하는 조립된(assembled) 바이러스 캡시드를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 캡시드는 기능성 디펜도파보바이러스 캡시드이며, 예를 들어, 완전히 접혀 있고/거나 조립되어 있거나, 표적 세포를 감염시킬 수 있거나, 적어도 임계 시간 동안 안정하게 유지된다(예를 들어, 접혀 있고/조립되어 있고/거나 표적 세포를 감염시킬 수 있다).

[0034] **디펜도파보바이러스 입자**: 본원에서 사용되는 용어 "디펜도파보바이러스 입자"는 디펜도파보바이러스 폴리펩티드 및 패키징된 핵산을 포함하는, 예를 들어, 페이로드, 디펜도파보바이러스 게놈(예를 들어, 전체 디펜도파보바이러스 게놈)의 하나 이상의 성분 또는 둘 다를 포함하는 조립된 바이러스 캡시드를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 입자는 기능성 디펜도파보바이러스 입자이며, 예를 들어, 원하는 페이로드를 포함하거나, 완전히 접혀 있고/거나 조립되어 있거나, 표적 세포를 감염시킬 수 있거나, 적어도 임계 시간 동안 안정

하게 유지된다(예를 들어, 접혀 있고/조립되어 있고/거나 표적 세포를 감염시킬 수 있다).

[0035] **디펜도파보바이러스 X 입자/캡시드**: 본원에서 사용되는 용어 "디펜도파보바이러스 X 입자/캡시드"는 천연 발생 디펜도파보바이러스 X 종으로부터 유래된 적어도 하나의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 암호화 핵산 서열을 포함하는 디펜도파보바이러스 입자/캡시드를 지칭한다. 예를 들어, 디펜도파보바이러스 B 입자는 천연 발생 디펜도파보바이러스 B 서열로부터 유래된 적어도 하나의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 암호화 핵산 서열을 포함하는 디펜도파보바이러스 입자를 지칭한다. 본 문맥에서 사용된 '~로부터 유래된'은 해당 서열과의 동일성이 적어도 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%인 것을 의미한다. 상응하게, 본원에서 사용되는 AAVX 입자/캡시드는 천연 발생 AAV X 혈청형으로부터 유래된 적어도 하나의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 암호화 핵산 서열을 포함하는 AAV 입자/캡시드를 지칭한다. 예를 들어, AAV2 입자는 천연 발생 AAV2 서열로부터 유래된 적어도 하나의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 암호화 핵산 서열을 포함하는 AAV 입자를 지칭한다.

[0036] **외인성(exogenous)**: 본원에서 사용되는 용어 "외인성"은 환경(예를 들어, 핵산, 폴리펩티드 또는 세포)에 존재하는, 상기 환경에서 천연 발생이 아닌 특징부, 서열 또는 성분을 지칭한다. 예를 들어, 돌연변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 핵산 서열 또는 이를 암호화하는 핵산 분자는 캡시드 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 이러한 방식으로 외인성이라는 용어를 사용하는 것은 이 위치에서 문제의 돌연변이를 포함하는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자가 천연 발생이 아닌 것, 예를 들어, AAV2에 존재하지 않는 것, 예를 들어, 서열번호 1에 존재하지 않는 것을 의미한다.

[0037] **기능성**: 디펜도파보바이러스 캡시드(예를 들어, Cap(예를 들어, VP1, VP2 및/또는 VP3) 또는 Rep)의 폴리펩티드 성분과 관련하여 본원에서 사용된 용어 "기능성"은 해당 폴리펩티드 성분의 천연 발생 버전 활성의 적어도 50, 60, 70, 80, 90 또는 100%(예를 들어, 숙주 세포에 존재하는 경우)를 제공하는 폴리펩티드를 지칭한다. 예를 들어, 기능성 VP1 폴리펩티드는 안정적으로 접혀 (예를 들어, 패키징 및/또는 분비에 적합한) 디펜도파보바이러스 캡시드로 조립될 수 있다. 디펜도파보바이러스 캡시드 또는 입자와 관련하여 본원에서 사용되는 "기능성"은 다음 생산 특징 중 하나 이상을 포함하는 캡시드 또는 입자를 지칭한다: 원하는 페이로드를 포함하거나, 완전히 접혀 있고/거나 조립되거나, 표적을 감염시킬 수 있거나 적어도 임계 시간 동안 안정적으로 유지된다(예를 들어, 접혀 있고/조립되어 있고/거나 표적 세포를 감염시킬 수 있다).

[0038] **핵산**: 본원에서 가장 넓은 의미로 사용되는 용어 "핵산"은 올리고뉴클레오티드쇄에 통합되거나 통합될 수 있는 임의의 화합물 및/또는 물질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 포스포디에스테르 연결을 통해 올리고뉴클레오티드쇄에 통합되거나 통합될 수 있는 화합물 및/또는 물질이다. 문맥에서 알 수 있듯이, 일부 실시양태에서 "*핵산*"은 개별 핵산 단량체(예를 들어, 뉴클레오티드 및/또는 뉴클레오시드)를 지칭하며; 일부 실시양태에서, "*핵산*"은 개별 핵산 단량체를 포함하는 올리고뉴클레오티드쇄 또는 많은 개별 핵산 단량체를 포함하는 더 긴 폴리뉴클레오티드쇄를 지칭한다. 일부 실시양태에서, "*핵산*"은 RNA이거나 이를 포함하고; 일부 실시양태에서 "*핵산*"은 DNA이거나 이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 하나 이상의 천연 핵산 잔기이거나, 이를 포함하거나, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 핵산은 하나 이상의 핵산 유사체이거나, 이를 포함하거나, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 핵산은 하나 이상의 변형, 합성 또는 비천연 발생 뉴클레오티드이거나, 이를 포함하거나, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 핵산 유사체는 포스포디에스테르 백본을 활용하지 않는다는 점에서 핵산과 상이하다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 핵산은 당업계에 공지되어 있고 백본에서 포스포디에스테르 결합 대신 펩티드 결합을 갖는, 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주되는 하나 이상의 "펩티드 핵산"이거나, 이를 포함하거나, 이로 이루어진다. 대안적으로 또는 추가로, 일부 실시양태에서, 핵산은 포스포디에스테르 결합보다는 하나 이상의 포스포로티오에이트 및/또는 5'-N-포스포르아미다이트 결합을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산은 RNA 또는 단백질과 같은 기능성 유전자 생성물을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산은 부분적으로 또는 전체적으로 단일 가닥이고; 일부 실시양태에서, 핵산은 부분적으로 또는 전체적으로 이중 가닥이다.

[0039] **변이체**: 본원에서 사용되는 "변이체 캡시드 폴리펩티드"는 기준 서열(예를 들어, 서열번호 1)과 상이한 폴리펩티드를 지칭한다. 변이체는, 예를 들어, 돌연변이(예를 들어, 치환, 결실 또는 삽입)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 변이체는 기준 서열과 약 또는 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다. 일부 실시양태에서, 기준 서열은 서열번호 1을 포함하는 폴리펩티드이다.

[0040] *캡시드 폴리펩티드 및 이를 암호화하는 핵산*

[0041] 본 개시내용은 부분적으로 야생형 서열과 비교하여 돌연변이(삽입, 결실 또는 치환)를 포함하는 캡시드 폴리펩

티드, 본원에 기술된 것과 같은 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자, 핵산 분자 및 본원에 기술된 것과 같은 캡시드 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 야생형 서열은 서열번호 1이다. 본 개시내용은 부분적으로 서열번호 1과 비교하여 하나 이상의 돌연변이를 갖는 서열번호 1을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드에 관한 것이다. 돌연변이는, 예를 들어, 야생형 서열과 비교하여 삽입, 결실 또는 치환일 수 있다. 일부 실시양태에서, 야생형 서열은 서열번호 1이다. 본 개시내용은 부분적으로 서열번호 12 내지 서열번호 27 중 어느 하나를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드에 관한 것이다. 본 개시내용은 부분적으로 서열번호 12 내지 서열번호 27 중 어느 하나의 VP1 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드에 관한 것이다. 본 개시내용은 부분적으로 서열번호 12 내지 서열번호 27 중 어느 하나의 VP2 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드에 관한 것이다. 본 개시내용은 부분적으로 서열번호 12 내지 서열번호 27 중 어느 하나의 VP3 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드에 관한 것이다.

[0042] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 표 1A-1G 중 임의의 것에 개시된 돌연변이 차이로부터 선택된, 예를 들어, 표 1A-1G 중 임의의 것에 개시된 임의의 변이체와 연관된 돌연변이 차이로부터 선택된 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표 1A-1G 중 임의의 것에 개시된, 예를 들어, 표 1A-1G 중 임의의 것에 개시된 임의의 변이체와 연관된 돌연변이 차이로부터 선택된 돌연변이 차이는 서열번호 1과 비교하여 잔기 550-597에 상응하는 위치에서의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1의 550-597 아미노산 영역 내에 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 표 1A-1G 중 임의의 것에 개시된 돌연변이 차이로부터 선택된, 예를 들어, 표 1A-1G 중 임의의 것에 개시된 임의의 변이체와 관련된 돌연변이 차이로부터 선택된 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표 1A-1G 중 임의의 것에 개시된 돌연변이 차이로부터 선택된, 예를 들어, 표 1A-1G 중 임의의 것에 개시된 임의의 변이체와 연관된 돌연변이 차이로부터 선택된 돌연변이는 치환, 예를 들어, 서열번호 1과 비교하여 550 내지 597 위치에서의 치환에 상응하는 2개 이상의 잔기의 치환이다. 일부 실시양태에서, 돌연변이는 표 1A-1G 중 임의의 것에 개시된 돌연변이 차이로부터 선택된, 예를 들어, 표 1A-1G 중 임의의 것에 개시된 임의의 변이체와 연관된 돌연변이 차이로부터 선택된 돌연변이는 치환이고 위치 550과 597 사이에 적어도 하나의 다른 돌연변이를 추가로 포함하며, 여기서 돌연변이는 치환, 삽입 또는 결실이다. 일부 실시양태에서, 표 1A-1G 중 임의의 것에 개시된 돌연변이 차이로부터 선택된, 예를 들어, 표 1A-1G 중 임의의 것에 개시된 임의의 변이체와 연관된 돌연변이 차이로부터 선택된 돌연변이는 삽입, 예를 들어, 서열번호 1과 비교하여 위치 584와 585 사이, 586과 587 사이 또는 587과 588 사이의 삽입에 상응하는 1개 이상의 아미노산, 예를 들어, 1개의 아미노산, 예를 들어, 1-2개의 아미노산의 치환; 및 서열번호 1과 비교하여 550과 597 사이의 위치에서의 치환에 상응하는 2개 이상의 잔기의 치환이다.

[0043] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1에 따른 위치 550, 559, 561, 586, 587, 592, 593, 597 또는 이들의 임의의 조합에서의 돌연변이, 위치 584와 585 사이, 586과 587 사이 또는 587과 588 사이, 또는 이들의 임의의 조합에 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하고, 선택적으로 돌연변이는 삽입, 결실 또는 치환을 포함한다.

[0044] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 550에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 559에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 561에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 586에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 587에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 592에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 593에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 597에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0045] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 584와 585 사이의 위치에 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 587과 588 사이의 위치에 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0046] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1에 따른 위치 550, 559, 561, 586, 587, 592, 593, 597 또는 이들의 임의의 조합에서의 돌연변이, 위치 584와 585 사이, 586과 587 사이 또는 587과 588 사이, 또는 이들의 임의의 조합에 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 삽입, 결실 또는 치환을 포함한다.

[0047] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 587 및 593에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0048] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 586 및 587에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0049] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 592 및 597에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0050] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 587 및 597에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0051] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 550, 586 및 587에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0052] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 559 및 587에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0053] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 587에서의 돌연변이 및 위치 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0054] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 587과 593에서의 돌연변이 및 위치 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0055] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587에서의 돌연변이 및 위치 584와 585 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0056] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 592와 597에서의 돌연변이 및 위치 587과 588 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0057] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 561, 587 및 597에서의 돌연변이 및 위치 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0058] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 550, 586 및 587에서의 돌연변이 및 위치 584와 585 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0059] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 위치 559 및 587에서의 돌연변이 및 위치 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0060] 일부 실시양태에서, 위치 550에 상응하는 돌연변이는 서열번호 1과 비교하여 치환이다. 일부 실시양태에서, 치환은 천연 발생 아미노산에 대한 것이다. 일부 실시양태에서, 치환은 아스파라긴(N)이다. 일부 실시양태에서, 위치 550에서의 치환은 서열번호 1에 따른 T550N이다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1의 T550에 상응하는 위치에서의 치환은, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 서열번호 1 이외의 기준 캡시드 서열의 서열번호 1의 T550에 상응하는 위치에서 아스파라긴(N)으로의 치환이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 T550N 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0061] 일부 실시양태에서, 위치 559에 상응하는 돌연변이는 서열번호 1과 비교하여 치환이다. 일부 실시양태에서, 치환은 천연 발생 아미노산에 대한 것이다. 일부 실시양태에서, 치환은 류신(L)이다. 일부 실시양태에서, 위치 559에서의 치환은 서열번호 1에 따른 I559L이다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1의 I559에 상응하는 위치에서의 치환은, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 서열번호 1 이외의 기준 캡시드 서열의 서열번호 1의 I559에 상응하는 위치에서 류신(L)으로의 치환이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 I559L 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0062] 일부 실시양태에서, 위치 561에 상응하는 돌연변이는 서열번호 1과 비교하여 치환이다. 일부 실시양태에서, 치환은 천연 발생 아미노산에 대한 것이다. 일부 실시양태에서, 치환은 시스테인(C)이다. 일부 실시양태에서, 위치 561에서의 치환은 서열번호 1에 따른 D561이다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1의 D561에 상응하는 위치에서의 치환은, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 서열번호 1 이외의 기준 캡시드 서열의 서열번호 1의 D561에 상응하는 위치에서 시스테인(C)으로의 치환이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 D561C 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0063] 일부 실시양태에서, 위치 586에 상응하는 돌연변이는 서열번호 1과 비교하여 치환이다. 일부 실시양태에서, 치환은 천연 발생 아미노산에 대한 것이다. 일부 실시양태에서, 치환은 프롤린(P)이다. 일부 실시양태에서, 위치 586에서의 치환은 서열번호 1에 따른 G586P이다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1의 G586에 상응하는 위치에서의 치환은, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 서열번호 1 이외의 기준 캡시드 서열의 서열번호 1의 G586에 상응하는 위치에서 프롤린(P)으로의 치환이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 G586P 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0064] 일부 실시양태에서, 위치 587에 상응하는 돌연변이는 서열번호 1과 비교하여 치환이다. 일부 실시양태에서, 치환은 천연 발생 아미노산에 대한 것이다. 일부 실시양태에서, 치환은 알라닌(A)이다. 일부 실시양태에서, 위치 587에서의 치환은 서열번호 1에 따른 N587A이다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1의 N587에 상응하는 위치에서의 치환은, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 서열번호 1 이외의 기준 캡시드 서열의 서열번호 1의 N587에 상응하는 위치에서 알라닌(A)으로의 치환이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 N587A 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0065] 일부 실시양태에서, 위치 592에 상응하는 돌연변이는 서열번호 1과 비교하여 치환이다. 일부 실시양태에서, 치환은 천연 발생 아미노산에 대한 것이다. 일부 실시양태에서, 치환은 알라닌(A)이다. 일부 실시양태에서, 위치 592에서의 치환은 서열번호 1에 따른 T592A이다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1의 T592에 상응하는 위치에서의 치환은, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 서열번호 1 이외의 기준 캡시드 서열의 서열번호 1의 T592에 상응하는 위치에서 알라닌(A)으로의 치환이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 T592A 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0066] 일부 실시양태에서, 위치 593에 상응하는 돌연변이는 서열번호 1과 비교하여 치환이다. 일부 실시양태에서, 치환은 천연 발생 아미노산에 대한 것이다. 일부 실시양태에서, 치환은 트레오닌(T)이다. 일부 실시양태에서, 위치 593에서의 치환은 서열번호 1에 따른 A593T이다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1의 A593에 상응하는 위치에서의 치환은, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 서열번호 1 이외의 기준 캡시드 서열의 서열번호 1의 A593에 상응하는 위치에서 트레오닌(T)으로의 치환이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 A593T 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0067] 일부 실시양태에서, 위치 597에 상응하는 돌연변이는 서열번호 1과 비교하여 치환이다. 일부 실시양태에서, 치환은 천연 발생 아미노산에 대한 것이다. 일부 실시양태에서, 치환은 아스파라긴(N)이다. 일부 실시양태에서, 치환은 천연 발생 아미노산에 대한 것이다. 일부 실시양태에서, 치환은 트립토판(W)이다. 일부 실시양태에서, 위치 597에서의 치환은 서열번호 1에 따른 T597N이다. 일부 실시양태에서, 위치 597에서의 치환은 서열번호 1에 따른 T597W이다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1의 T597에 상응하는 위치에서의 치환은, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 서열번호 1 이외의 기준 캡시드 서열의 서열번호 1의 T597에 상응하는 위치에서 아스파라긴(N)으로의 치환이다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1의 T597에 상응하는 위치에서의 치환은, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 서열번호 1 이외의 기준 캡시드 서열의 서열번호 1의 T597에 상응하는 위치에서 트립토판(W)으로의 치환이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 T597N 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 T597W 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0068] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 잔기 587과 588 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하며, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)와의 동일성이 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)의 적어도 9개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0069] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 잔기 587과 588 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하며, 삽입은 LAIEQTRPA(서열번호 45)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일부

실시양태에서, 삽입은 LAIEQTRPA(서열번호 45)와의 동일성이 적어도 44.4%, 55.5%, 66.6%, 77.7%, 88.8% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LAIEQTRPA(서열번호 45)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LAIEQTRPA(서열번호 45)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LAIEQTRPA(서열번호 45)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LAIEQTRPA(서열번호 45)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LAIEQTRPA(서열번호 45)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0070] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하며, 삽입은 LALAEITRP(서열번호 46)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALAEITRP(서열번호 46)와의 동일성이 적어도 44.4%, 55.5%, 66.6%, 77.7%, 88.8% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALAEITRP(서열번호 46)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALAEITRP(서열번호 46)의 적어도 5개 아미노산 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALAEITRP(서열번호 46)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALAEITRP(서열번호 46)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALAEITRP(서열번호 46)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0071] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하며, 삽입은 LKNAETARP(서열번호 47)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LKNAETARP(서열번호 47)와의 동일성이 적어도 44.4%, 55.5%, 66.6%, 77.7%, 88.8% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LKNAETARP(서열번호 47)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LKNAETARP(서열번호 47)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LKNAETARP(서열번호 47)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LKNAETARP(서열번호 47)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LKNAETARP(서열번호 47)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0072] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 N587A 및 A593T 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하며, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)와의 동일성이 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)의 적어도 9개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0073] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하며, 삽입은 MLNEQTRP(서열번호 49)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 삽입은 MLNEQTRP(서열번호 49)와의 동일성이 적어도 50%, 62.5%, 75%, 87.5% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 MLNEQTRP(서열번호 49)와 비교하여 적어도 1, 2, 3 또는 4개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 MLNEQTRP(서열번호 49)의 적어도 4개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 MLNEQTRP(서열번호 49)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 MLNEQTRP(서열번호 49)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 MLNEQTRP(서열번호 49)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0074] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 G586P 및 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비

교하여 잔기 584와 585 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하며, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)와의 동일성이 적어도 45%, 54%, 63%, 72%, 81%, 90% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)의 적어도 9개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)의 적어도 10개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0075] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하며, 삽입은 TGDTRP(서열번호 51)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TGDTRP(서열번호 51)와의 동일성이 적어도 50.1%, 66.8%, 83.5% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TGDTRP(서열번호 51)와 비교하여 적어도 1, 2 또는 3개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TGDTRP(서열번호 51)의 적어도 3개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TGDTRP(서열번호 51)의 적어도 4개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TGDTRP(서열번호 51)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0076] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 잔기 587과 588 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하며, 삽입은 LQGETIRPA(서열번호 52)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LQGETIRPA(서열번호 52)와의 동일성이 적어도 44.4%, 55.5%, 66.6%, 77.7%, 88.8% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LQGETIRPA(서열번호 52)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LQGETIRPA(서열번호 52)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LQGETIRPA(서열번호 52)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LQGETIRPA(서열번호 52)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LQGETIRPA(서열번호 52)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0077] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하며, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)와의 동일성이 적어도 45%, 54%, 63%, 72%, 81%, 90% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)의 적어도 9개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)의 적어도 10개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0078] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 T592A 및 T597W 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 587과 588 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하며, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)와의 동일성이 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)의 적어도 8개 아미노산의 단

편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)의 적어도 9개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0079] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하며, 삽입은 ANLTTTRP(서열번호 55)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ANLTTTRP(서열번호 55)와의 동일성이 적어도 50%, 62.5%, 75%, 87.5% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ANLTTTRP(서열번호 55)와 비교하여 적어도 1, 2, 3 또는 4개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ANLTTTRP(서열번호 55)의 적어도 4개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ANLTTTRP(서열번호 55)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ANLTTTRP(서열번호 55)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ANLTTTRP(서열번호 55)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0080] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하며, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)와의 동일성이 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)의 적어도 9개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0081] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 D561C, N587A, 및 T597N 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하며, 삽입은 GLRAEQTRP(서열번호 57)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 삽입은 GLRAEQTRP(서열번호 57)와의 동일성이 적어도 44.4%, 55.5%, 66.6%, 77.7%, 88.8% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 GLRAEQTRP(서열번호 57)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 GLRAEQTRP(서열번호 57)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 GLRAEQTRP(서열번호 57)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 GLRAEQTRP(서열번호 57)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 GLRAEQTRP(서열번호 57)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0082] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 T550N, G586P 및 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 584와 585 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하며, 삽입은 RARLDETA(서열번호 58)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RARLDETA(서열번호 58)와의 동일성이 적어도 50%, 62.5%, 75%, 87.5% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RARLDETA(서열번호 58)와 비교하여 적어도 1, 2, 3 또는 4개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RARLDETA(서열번호 58)의 적어도 4개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RARLDETA(서열번호 58)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RARLDETA(서열번호 58)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RARLDETA(서열번호 58)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0083] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 비교하여 I559L 및 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하며, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)와의 동일성이 적어도 45%, 54%, 63%, 72%, 81%, 90% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티

드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)의 적어도 9개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)의 적어도 10개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0084] 일부 실시양태에서, 핵산 분자가 제공된다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 표 2로부터 선택된 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 28-43의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 28의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 29의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 30의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 31의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 32의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 33의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 34의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 35의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 36의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 37의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 38의 서열을 갖는다. 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 39의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 40의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 41의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 42의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 43의 서열을 갖는다.

[0085] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1에 따른 위치 550, 559, 561, 586, 587, 592, 593, 597 또는 이들의 임의의 조합에서의 돌연변이, 위치 584와 585 사이, 586과 587 사이 또는 587과 588 사이, 또는 이들의 임의의 조합에서의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하고, 선택적으로 돌연변이는 삽입, 결실 또는 치환을 포함한다.

[0086] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 550에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 559의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 561의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 586에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 587의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 592의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 593에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 597의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0087] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 584와 585 사이의 위치에서의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587 사이의 위치에서의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 587과 588 사이의 위치에서의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0088] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1에 따른 위치 550, 559, 561, 586, 587, 592, 593, 597 또는 이들의 임의의 조합에서의 돌연변이, 위치 584와 585 사이, 586과 587 사이 또는 587과 588 사이, 또는 이들의 임의의 조합에서의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하고, 돌연변이는 삽입, 결실 또는 치환을 포함한다.

[0089] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 587 및 593에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0090] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 586 및 587에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0091] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 592 및 597에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0092] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 587 및 597에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0093] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 550, 586 및 587에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0094] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 559 및 587에서의 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0095] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 451, 456, 457, 458, 459 및 461에서의 돌연변이, 및 위치 449와 450 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0096] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 587에서의 돌연변이 및 위치 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0097] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 587과 593에서의 돌연변이, 및 위치 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0098] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 586과 587에서의 돌연변이, 및 위치 584와 585 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0099] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 592와 597에서의 돌연변이, 및 위치 587과 588 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0100] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 561, 587 및 597에서의 돌연변이, 및 위치 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0101] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 550, 586 및 587에서의 돌연변이, 및 위치 584와 585 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0102] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 위치 559와 587에서의 돌연변이, 및 위치 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0103] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 T550N 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0104] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 I559L 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0105] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 D561C 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0106] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 G586P 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0107] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 N587A 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0108] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 T592A 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0109] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 A593T 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0110] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 T597N 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0111] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 돌연변이 T597W 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0112] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 잔기 587과 588 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하며, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를

들어, 이로 이루어지고, 핵산은 서열번호 28의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)와의 동일성이 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALGEQTRPA(서열번호 44)의 적어도 9개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0113] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 잔기 587과 588 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하며, 삽입은 LAIEQTRPA(서열번호 45)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어지고, 핵산은 서열번호 29의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LAIEQTRPA(서열번호 45)와의 동일성이 적어도 44.4%, 55.5%, 66.6%, 77.7%, 88.8% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LAIEQTRPA(서열번호 45)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LAIEQTRPA(서열번호 45)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LAIEQTRPA(서열번호 45)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LAIEQTRPA(서열번호 45)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LAIEQTRPA(서열번호 45)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0114] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하며, 삽입은 LALAEITRP(서열번호 46)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어지고, 핵산은 서열번호 30의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALAEITRP(서열번호 46)와의 동일성이 적어도 44.4%, 55.5%, 66.6%, 77.7%, 88.8% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALAEITRP(서열번호 46)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALAEITRP(서열번호 46)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALAEITRP(서열번호 46)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALAEITRP(서열번호 46)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LALAEITRP(서열번호 46)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0115] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하며, 삽입은 LKNAETARP(서열번호 47)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어지고, 핵산은 서열번호 31의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 삽입은 적어도 LKNAETARP(서열번호 47)와의 동일성이 적어도 44.4%, 55.5%, 66.6%, 77.7%, 88.8% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LKNAETARP(서열번호 47)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LKNAETARP(서열번호 47)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LKNAETARP(서열번호 47)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LKNAETARP(서열번호 47)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LKNAETARP(서열번호 47)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0116] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 N587A 및 A593T 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하며, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어지고, 핵산은 서열번호 32의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)와의 동일성 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한

다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LNLAIEQTRP(서열번호 48)의 적어도 9개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0117] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하며, 삽입은 MLNEQTRP(서열번호 49)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어지고, 핵산은 서열번호 33의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 삽입은 MLNEQTRP(서열번호 49)와의 동일성이 적어도 50%, 62.5%, 75%, 87.5% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 MLNEQTRP(서열번호 49)와 비교하여 적어도 1, 2, 3 또는 4개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 MLNEQTRP(서열번호 49)의 적어도 4개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 MLNEQTRP(서열번호 49)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 MLNEQTRP(서열번호 49)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 MLNEQTRP(서열번호 49)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0118] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 G586P 및 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 584와 585 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하고, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어지고, 핵산은 서열번호 34의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 삽입은 적어도 RSGNRADSETA(서열번호 50)와의 동일성이 적어도 45%, 54%, 63%, 72%, 81%, 90% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)의 적어도 9개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RSGNRADSETA(서열번호 50)의 적어도 10개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0119] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하며, 삽입은 TGDTRP(서열번호 51)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어지고, 핵산은 서열번호 35의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TGDTRP(서열번호 51)와의 동일성이 적어도 50.1% 66.8%, 83.5% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TGDTRP(서열번호 51)와 비교하여 적어도 1, 2 또는 3개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TGDTRP(서열번호 51)의 적어도 3개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TGDTRP(서열번호 51)의 적어도 4개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TGDTRP(서열번호 51)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0120] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 잔기 587과 588 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하며, 삽입은 LQGETIRPA(서열번호 52)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어지고, 핵산은 서열번호 36의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LQGETIRPA(서열번호 52)와의 동일성이 적어도 44.4%, 55.5%, 66.6%, 77.7%, 88.8% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LQGETIRPA(서열번호 52)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LQGETIRPA(서열번호 52)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LQGETIRPA(서열번호 52)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LQGETIRPA(서열번호 52)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 LQGETIRPA(서열번호 52)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0121] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하며, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어지고, 핵산은 서열번호 37의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)와의 동일성이 적어도 45%, 54%, 63%, 72%, 81%, 90% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)와 비교하여 적어도 1, 2, 3,

4, 5 또는 6개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)의 적어도 9개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 QNLANPETTRP(서열번호 53)의 적어도 10개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0122] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 T592A 및 T597W 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 587과 588 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하며, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어지고, 핵산은 서열번호 38의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)와의 동일성이 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RAPQETTRPA(서열번호 54)의 적어도 9개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0123] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하며, 삽입은 ANLTTTRP(서열번호 55)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어지고, 핵산은 서열번호 39의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ANLTTTRP(서열번호 55)와의 동일성이 적어도 50%, 62.5%, 75%, 87.5% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ANLTTTRP(서열번호 55)와 비교하여 적어도 1, 2, 3 또는 4개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ANLTTTRP(서열번호 55)의 적어도 4개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ANLTTTRP(서열번호 55)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ANLTTTRP(서열번호 55)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ANLTTTRP(서열번호 55)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0124] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하며, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어지고, 핵산은 서열번호 40의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)와의 동일성이 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 ALLAGEQTRP(서열번호 56)의 적어도 9개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0125] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 D561C, N587A 및 T597N 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하고, 삽입은 GLRAEQTRP(서열번호 57)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어지고, 핵산은 서열번호 41의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 삽입은 GLRAEQTRP(서열번호 57)와의 동일성이 적어도 44.4%, 55.5%, 66.6%, 77.7%, 88.8% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 GLRAEQTRP(서열번호 57)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 GLRAEQTRP(서열번호 57)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서,

삽입은 GLRAEQTRP(서열번호 57)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 GLRAEQTRP(서열번호 57)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 GLRAEQTRP(서열번호 57)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0126] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 T550N, G586P 및 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 584와 585 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하고, 삽입은 RARLDETA(서열번호 58)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어지고, 핵산은 서열번호 42의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RARLDETA(서열번호 58)와의 동일성이 적어도 50%, 62.5%, 75%, 87.5% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RARLDETA(서열번호 58)와 비교하여 적어도 1, 2, 3 또는 4개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RARLDETA(서열번호 58)의 적어도 4개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RARLDETA(서열번호 58)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RARLDETA(서열번호 58)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 RARLDETA(서열번호 58)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0127] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 1과 비교하여 I559L 및 N587A 돌연변이, 및 서열번호 1과 비교하여 잔기 586과 587 사이의 삽입에 상응하는 돌연변이를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하고, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)의 폴리펩티드를 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어지고, 핵산은 서열번호 43의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)와의 동일성이 적어도 45%, 54%, 63%, 72%, 81%, 90% 또는 100%인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)와 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 돌연변이를 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)의 적어도 5개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)의 적어도 6개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)의 적어도 7개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)의 적어도 8개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)의 적어도 9개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TNLARGETARP(서열번호 59)의 적어도 10개 아미노산의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0128] 위에 기술된 실시양태를 포함한 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 캡시드 폴리펩티드의 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드가 제공된다.

[0129] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 본원에 제공된 바와 같은 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 본원에 제공된 바와 같은 캡시드 폴리펩티드와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0130] 위에 기술된 실시양태를 포함한 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99 동일한 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드가 제공된다.

[0131] 위에 기술된 실시양태를 포함한 일부 실시양태에서, 서열번호 3, 5, 7, 9 또는 10 중 어느 하나와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99 동일한 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드가 제공된다.

[0132] 일부 실시양태에서, 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 1, 3, 5, 7, 9 또는 10의 서열을 포함한다.

[0133] 일부 실시양태에서, 동일성 %에 대한 기준 핵산은 서열번호 2, 4, 6, 8 또는 11의 서열을 포함한다.

[0134] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 또는 27의 서열을 포함한다.

[0135] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 또는 43의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 28의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 29의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준

폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 30의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 31의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 32의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 33의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 34의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 35의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 36의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 37의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 38의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 39의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 40의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 41의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 42의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 43의 서열을 포함한다.

[0136] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 각각 서열번호 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 또는 27의 서열을 암호화하는 서열번호 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 또는 43의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 12의 서열을 암호화하는 서열번호 28의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %를 위한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 13의 서열을 암호화하는 서열번호 29의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 14의 서열을 암호화하는 서열번호 30의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 15의 서열을 암호화하는 서열번호 31의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 16의 서열을 암호화하는 서열번호 32의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 17의 서열을 암호화하는 서열번호 33의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 18의 서열을 암호화하는 서열번호 34의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 19의 서열을 암호화하는 서열번호 35의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 20의 서열을 암호화하는 서열번호 36의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 21의 서열을 암호화하는 서열번호 37의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 22의 서열을 암호화하는 서열번호 38의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 23의 서열을 암호화하는 서열번호 39의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 24의 서열을 암호화하는 서열번호 40의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 25의 서열을 암호화하는 서열번호 41의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 26의 서열을 암호화하는 서열번호 42의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 서열번호 27의 서열을 암호화하는 서열번호 43의 서열을 포함한다.

[0137] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 각각 서열번호 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 또는 43의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 또는 27의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 28의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 12의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한

기준 폴리펩티드는 서열번호 29의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 13의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 30의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 14의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 31의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 15의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 32의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 16의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 33의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 17의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 34의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 18의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 35의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 19의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 36의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 20의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 37의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 21의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 38의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 22의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 39의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 23의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 40의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 24의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 41의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 25의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 42의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 26의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드 또는 동일성 %에 대한 기준 폴리펩티드는 서열번호 43의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 서열번호 27의 서열을 포함한다.

[0138] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 VAR-1 내지 VAR-16 중 어느 하나와 연관된 모든 돌연변이 차이를 포함하는 서열을 포함하고(예를 들어, 표 1A, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F 및 1G에 표시된 바와 같음), 서열번호 1에 비해 30개 이하, 20개 이하, 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하 또는 1개 이하의 추가 돌연변이를 추가로 포함한다.

[0139] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 VP1 캡시드 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 VP2 캡시드 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 VP3 캡시드 폴리펩티드이다. 기준 서열 서열번호 1과 관련하여, VP1 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 1-724를 포함한다. 기준 서열 서열번호 1과 관련하여, VP2 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 138-724를 포함한다. 기준 서열 서열번호 1과 관련하여, VP3 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 203-724를 포함한다.

[0140] 표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 표 1F 및 표 1G는 변이체 캡시드를 포함하고 상기 비제한적인 예시적 변이체의 안구 형질도입 특성 및 생산 특성을 설명하는 예시적인 변이체 디펜도파보바이러스 입자에 관한 정보를 나열한다. 캡시드 폴리펩티드 및 이를 암호화하는 핵산 분자의 예시적인 서열은 표 2에 제공된다. 표 2는 서열번호 12 내지 서열번호 27 각각의 VP1, VP2 및 VP3 폴리펩티드 출발 아미노산 서열을 예시한다. 표 2에 제공된 예시적인 핵산 서열은 서열의 3'-말단에 정지 코돈(예를 들어, TAA 정지 코돈)을 포함한다. 당업자는 일부 실시양태에서 TAA 정지 코돈이 제거되거나 상이한 정지 코돈(예를 들어, TGA 또는 TAG)으로 대체된다는 것을 이해할 것이다.

[0141] 표 1A, 표 1B 및 표 1C는 첫 번째(표 1A) 높은 처리량 실험(라이브러리 실험 1) 및 두 번째(표 1B-1C) 높은 처리량 실험(라이브러리 실험 2)에서 생성된 데이터를 나타낸다. 표 1D, 1E, 1F 및 1G는 중간 처리량 실험(라이브러리 실험 3)에서 생성된 데이터를 나타낸다. 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 예시적인 변이체 디펜도파보바이러스(예를 들어, AVV) 입자의 형질도입 및 바이러스 생산. 주입 경로는 열 제목에 표시된 대로이다. 치환은 n###N으로 표시되며, "N"은 최종 아미노산이고, "n"은 기준 아미노산이고 "###"은 서열번호 1의 기준 아미노산 위치이고; 결실은 n###-로 표시되며, "-"는 기준 서열인 서열번호 1의 위치 "###"에서 "n"의 결실을 나타내고; 삽입은 ###_Naa_###_(n)y로 표시되고, "###"은 사이에 삽입이 발생하는 기준 서열인 서열번호 1의 아미노산 위치이고, "Naa"는 삽입("N" 아미노산 포함) 길이를 나타내고 "(n)y"는 삽입 순서를 제공한다). 각 개별 돌연변이 차이(예를 들어, 행 내에서, 표 1A의 8열, 표 1B의 7열, 표 1C의 7열, 표 1D의 6열, 표 1E의 6열, 표 1F의 7열, 표 1G의 6열에서 따옴표('')로 묶인 각 돌연변이) 및 이러한 개별 돌연변이 차이의 조합은 때때로 본원에서 "VAR-X와 연관된 돌연변이"로 지칭되며, VAR-X는 "명칭 열"에 나열된 변이체 식별자(variant identifier)이

다. 황반 형질도입(Macular Transduction)은 황반에 있는 조직의 신경망막층(neural retina layer)의 형질도입을 지칭한다. 표 1A 및 1C에서, 비황반 형질도입은 황반을 제외한 망막의 신경망막층의 형질도입을 지칭한다. 망막 형질도입은 황반 형질도입과 비황반 형질도입의 집계된 측정값을 나타낸다. 표 1A를 위해, 평균 망막 형질도입은 황반 형질도입과 비황반 망막 형질도입의 평균으로 계산된다. 섬유주 형질도입은 섬유주대 및/또는 슐렘관으로부터 수집된 조직 샘플의 형질도입을 지칭한다. 표 1D 및 1E를 위해, 신경망막 형질도입은 황반 영역을 포함하여 신경망막층으로부터 수집된 조직 샘플의 형질도입을 지칭한다. "측정되지 않음"은 표시된 샘플에서 변이체가 검출되지 않았음을 나타낸다. 달리 명시하지 않는 한, 측정은 야생형 AAV2(서열번호 1)에 대해 이루어진다. 표 1F 및 1G에 나타낸 섬유주 형질도입 측정은 예시적인 핵산 서열번호 61에 의해 암호화되는 서열번호 60의 폴리펩티드를 포함하는 캡시드를 갖는 안구 문헌으로부터 확인된 AAV2 변이체에 대해 나타낸 것이다. 표 1A, 1B 및 1C에 제시된 데이터는 log2 스케일이다.

표 1A

명칭	VP1 캡시드 폴리펩티드의 서열번호	야생형 서열번호 1과 비교한 황반 형질도입(유리체내 투여) (Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 평균 망막 형질도입(유리체내 투여) (Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 섬유주 형질도입(유리체내 투여) (Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 비황반 망막 형질도입(유리체내 투여) (Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 바이러스 생산(Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 돌연변이 차이
VAR-1	12	7.45	6.26	2.51	5.07	1.37	587_10aa_588_LALGEQTRPA
VAR-2	13	7.18	6.43	1.85	5.68	2.92	587_9aa_588_LAIEQTRPA
VAR-3	14	7.15	6.08	2.55	5.01	2.07	586_9aa_587_LALAEITRP, N587A

[0142]

표 1B

명칭	VP1 캡시드 폴리펩티드의 서열번호	야생형 서열번호 1과 비교한 섬유주 형질도입(유리체내 투여) (Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 섬유주 형질도입(유리체내 투여) (Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 바이러스 생산(유리체내 투여) (Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 바이러스 생산(유리체내 투여) (Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 돌연변이 차이
VAR-1	12	측정되지 않음	-0.64	0.87	2.83	587_10aa_588_LALGEQTRPA
VAR-2	13	-1.14	-0.97	-3.05	1.05	587_9aa_588_LAIEQTRPA
VAR-3	14	3.54	-0.06	-1.74	0.90	586_9aa_587_LALAEITRP, N587A
VAR-4	15	1.35	0.37	-2.58	1.34	586_9aa_587_LKNAETARP, N587A
VAR-5	16	측정되지 않음	-2.77	-7.85	0.93	586_10aa_587_LNLAIEQTRP, N587A, A593T
VAR-6	17	측정되지 않음	-0.53	-4.69	1.50	586_8aa_587_MLNEQTRP, N587A
VAR-7	18	측정되지 않음	-1.15	0.47	2.09	584_11aa_585_RSGNRADSETA, G586P, N587A
VAR-8	19	측정되지 않음	-0.61	-4.22	1.75	586_6aa_587_TGDTRP, N587A
VAR-9	20	-1.53	0.08	-2.71	0.45	587_9aa_588_LQGETIRPA
VAR-10	21	측정되지 않음	-0.52	-2.30	1.41	586_11aa_587_QNLANPETTRP, N587A
VAR-11	22	측정되지 않음	2.45	측정되지 않음	1.29	587_10aa_588_RAPQETTRPA, T592A, T597W
VAR-12	23	-1.51	-0.92	-2.82	-0.06	586_8aa_587_ANLTTTRP, N587A
VAR-13	24	3.71	2.43	-0.78	2.96	586_10aa_587_ALLAGEQTRP, N587A
VAR-14	25	2.76	3.79	-6.99	-0.01	D561C, 586_9aa_587_GLRAEQTRP, N587A,

[0143]

						T597N
VAR-15	26	-1.53	0.08	-2.71	0.45	T550N, 584_8aa_585_RARLDETA, G586P, N587A
VAR-16	27	2.45	3.01	-3.34	1.54	I559L, 586_11aa_587_TNLARGETARP, N587A

표 1C

명칭	VP1 캡시드 폴리펩티드의 서열번호	야생형 서열번호 1과 비교한 맥락막 형질도입(유리체내 투여) (Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 비황반 망막 형질도입(유리체내 투여) (Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 황반 망막 형질도입(유리체내 투여) (Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 망막 형질도입(유리체내 투여) (Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 돌연변이 차이
VAR-1	12	0.84	0.33	0.57	0.37	587_10aa_588_LALGEQTRPA
VAR-2	13	0.13	-0.01	0.10	0.01	587_9aa_588_LAIEQTRPA
VAR-3	14	-1.06	-0.38	-0.14	-0.34	586_9aa_587_LALAEITRP, N587A
VAR-4	15	1.20	0.84	1.83	1.04	586_9aa_587_LKNAETARP, N587A
VAR-5	16	0.61	1.34	2.25	1.52	586_10aa_587_LNLAIEQTRP, N587A, A593T
VAR-6	17	0.82	1.23	1.80	1.34	586_8aa_587_MLNEQTRP, N587A
VAR-7	18	0.38	1.28	2.01	1.42	584_11aa_585_RSGNRADSETA, G586P, N587A
VAR-8	19	0.54	1.14	1.89	1.29	586_6aa_587_TGDTRP, N587A
VAR-9	20	1.01	0.87	1.36	0.96	587_9aa_588_LQGETIRPA
VAR-10	21	0.85	1.21	1.53	1.27	586_11aa_587_QNLANPETTRP, N587A

[0144]

VAR-11	22	-0.11	1.30	2.20	1.48	587_10aa_588_RAPQETTRPA, T592A, T597W
VAR-12	23	0.60	0.88	1.53	1.00	586_8aa_587_ANLTTTRP, N587A
VAR-13	24	-0.46	-0.71	-0.33	-0.64	586_10aa_587_ALLAGEQTRP, N587A
VAR-14	25	-1.69	0.32	1.10	0.47	D561C, 586_9aa_587_GLRAEQTRP, N587A, T597N
VAR-15	26	1.01	0.87	1.36	0.96	T550N, 584_8aa_585_RARLDETA, G586P, N587A
VAR-16	27	-1.34	-0.04	0.95	0.16	I559L, 586_11aa_587_TNLARGETARP, N587A

[0145]

[0146] 표 1D

명칭	VP1 캡시드 폴리펩티드의 서열번호	야생형 서열번호 1과 비교한 바이러스 생산(유리체내 투여)	야생형 서열번호 1과 비교한 신경망막 형질도입(유리체내 투여)		야생형 서열번호 1과 비교한 돌연변이 차이
			평균	평균의 표준오차 (SEM)	
VAR-1	12	3.07	48	1.33	['587_10aa_588_LALGEQTRPA']
VAR-2	13	2.68	15.42	1.42	['587_9aa_588_LAIEQTRPA']
VAR-4	15	1.47	6.78	1.19	['586_9aa_587_LKNAETARP', 'N587A']
VAR-5	16	1.65	28.48	1.54	['586_10aa_587_LNLAIEQTRP', 'N587A', 'A593T']
VAR-6	17	3.43	71.75	1.4	['586_8aa_587_MLNEQTRP', 'N587A']

[0147]

VAR-7	18	2.97	47.17	1.22	['584_11aa_585_RSGNRADSETA', 'G586P', 'N587A']
VAR-8	19	2.66	80.82	1.3	['586_6aa_587_TGDTRP', 'N587A']
VAR-11	22	1.21	3.81	1.24	['587_10aa_588_RAPQETTRPA', 'T592A', 'T597W']

[0148]

[0149] 표 1E

명칭	VP1 캡시드 폴리펩티드의 서열번호	야생형 서열번호 1과 비교한 바이러스 생산(유리체내 투여)	야생형 서열번호 1과 비교한 신경망막 형질도입(유리체내 투여)		야생형 서열번호 1과 비교한 돌연변이 차이
			평균	평균의 표준오차 (SEM)	
VAR-1	12	3.07	51.69	1.17	['587_10aa_588_LALGEQTRPA']
VAR-2	13	2.68	13.82	1.23	['587_9aa_588_LAIEQTRPA']
VAR-4	15	1.47	9.3	1.16	['586_9aa_587_LKNAETARP', 'N587A']
VAR-5	16	1.65	36.96	1.22	['586_10aa_587_LNLAIEQTRP', 'N587A', 'A593T']
VAR-6	17	3.43	70.1	1.21	['586_8aa_587_MLNEQTRP', 'N587A']
VAR-7	18	2.97	53.11	1.17	['584_11aa_585_RSGNRADSETA', 'G586P', 'N587A']
VAR-8	19	2.66	105.72	1.16	['586_6aa_587_TGDTRP', 'N587A']
VAR-11	22	1.21	4.77	1.2	['587_10aa_588_RAPQETTRPA', 'T592A', 'T597W']

[0150]

[0151] 표 1F

명칭	VP1 캡시드 폴리펩티드의 서열번호	야생형 서열번호 1과 비교한 바이러스 생산(유리체내 투여)	야생형 서열번호 1과 비교한 신경망막 형질도입(유리체내 투여)		야생형 서열번호 1과 비교한 돌연변이 차이
			평균	평균의 표준오차 (SEM)	
VAR-1	12	3.07	51.69	1.17	['587_10aa_588_LALGEQTRPA']
VAR-2	13	2.68	13.82	1.23	['587_9aa_588_LAIEQTRPA']
VAR-4	15	1.47	9.3	1.16	['586_9aa_587_LKNAETARP', 'N587A']
VAR-5	16	1.65	36.96	1.22	['586_10aa_587_LNLAIEQTRP', 'N587A', 'A593T']
VAR-6	17	3.43	70.1	1.21	['586_8aa_587_MLNEQTRP', 'N587A']
VAR-7	18	2.97	53.11	1.17	['584_11aa_585_RSGNRADSETA', 'G586P', 'N587A']
VAR-8	19	2.66	105.72	1.16	['586_6aa_587_TGDTRP', 'N587A']
VAR-11	22	1.21	4.77	1.2	['587_10aa_588_RAPQETTRPA', 'T592A', 'T597W']

[0152]

[0153] 표 1G

명칭	VP1 캡시드 폴리펩티드의 서열번호	야생형 서열번호 1과 비교한 바이러스 생산(유리체내 투여)	서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자와 비교한 섬유주 형질도입(전방 투여)		야생형 서열번호 1과 비교한 돌연변이 차이
			평균	평균의 표준오차 (SEM)	
VAR-2	13	0.55	0.08	1.64	['587_9aa_588_LAIEQTRPA']
VAR-3	14	1.79	0.55	1.34	['586_9aa_587_LALAEITRP', 'N587A']
VAR-13	24	6.31	0.28	1.22	['586_10aa_587_ALLAGEQTRP', 'N587A']
VAR-14	25	1.3	0.31	1.62	['D561C', '586_9aa_587_GLRAEQTRP', 'N587A', 'T597N']

[0154]

[0155] 표 2

캡시드 변이체	VP1 캡시드 폴리펩티드의 아미노산 서열(서열번호; VP2의 출발 아미노산은 밑줄이 그어져 있고; VP3의 출발 아미노산은 볼드체로 되어 있다)	예시적인 핵산 분자 서열(서열번호)
VAR-1	MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKP AERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEA DAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQE RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPV KTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKR LNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMA TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHY FGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTV QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQ YGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYL YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRN WLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL NGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGK QGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGS	ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGC TCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACA GTGGTGGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCA CCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACA GCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTA CCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGA GAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCC TCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCT CGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTAC AACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCC TTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCT CGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGG GTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAAC CTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCC GGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCC TCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGC CTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC
	VSTNLQRGNLALGEQTRPARQAATADVNTQGVLP GMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGG FGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFI TQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY NKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번호 12)	TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAG CCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTG GTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAG TGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGC GCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATT GGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAG AGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCC CTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAAC AAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACGA CAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGG GGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCC ACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCAT CAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGA CTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCA AAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAG GTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGT ACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCT CCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTG CCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACG GGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTA CTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTG CGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACA CTTTTGAGGACGTTCCTTTCCACAGCAGCTA CGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATG AATCCTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACT TGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCAC CACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCC GGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGA ACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCA GCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAAC AACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCA AGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGT GAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAG GACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCG GGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGA GAAAACAAATGTGGACATTGAAAAGGTCATG ATTACAGACGAAGAGGAAATCAGGACAACCA ATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGT ATCTACCAACCTCCAGAGAGGCAACTTGGCT TTAGGGGAGCAAACAAGACCTGCAAGACAAG CAGCTACCGCAGATGTCAACACACAAGGCGT TCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGAT GTGTACCTTCAGGGGCCCATCTGGGCAAAGA TTCCACACACGGACGGACATTTTCACCCCTC TCCCCTCATGGGTGGATTCGGACTTAAACAC CCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAACACCC CGGTACCTGCGAATCCTTCGACCACCTTCAG TGCGGCAAAGTTTGCTTCCTTCATCACACAG TACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCG AGTGGGAGCTGCAGAAGGAAAACAGCAAACG CTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTG TGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCG CCCCATTGGCACCAGATACCTGACTCGTAAT CTGTAA (서열번호 28)
VAR-2	MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKP AERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEA DAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQE	ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGC TCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACA GTGGTGGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCA

[0156]

[0157]

[0158]

	RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPV KTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKR LNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMA TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHY FGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTV QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQ YGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYL YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRN WLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL NGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGK QGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGS VSTNLQRGNLAIEQTRPARQAATADVNTQGVLPG MVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGF GLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFIT QYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYN KSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번호 13)	CCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACA GCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTA CCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGA GAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCC TCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCT CGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTAC AACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCC TTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCT CGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGG GTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAAC CTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCC GGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCC TCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGC CTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAG CCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTG GTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAG TGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGC GCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATT GGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAG AGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCC CTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAAC AAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACGA CAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGG GGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCC ACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCAT CAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGA CTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCA AAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAG GTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGT ACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCT CCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTG CCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACG GGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTA CTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTG CGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACA CTTTTGAGGACGTTCCTTTCCACAGCAGCTA CGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATG AATCCTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACT TGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCAC CACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCC GGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGA ACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCA GCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAAC AACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCA AGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGT GAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAG GACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCG GGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGA GAAAACAAATGTGGACATTGAAAAGGTCATG ATTACAGACGAAGAGGAAATCAGGACAACCA ATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGT ATCTACCAACCTCCAGAGAGGCAACCTTGCT ATAGAACAAACACGCCCCGCCAGACAAGCAG CTACCGCAGATGTCAACACACAAGGCGTTCT TCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGATGTG TACCTTCAGGGGCCCATCTGGGCAAAGATTC CACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCC CCTCATGGGTGGATTCGGACTTAAACACCCT

[0159]

		CCTCCACAGATTCTCATCAAGAACACCCCGG TACCTGCGAATCCTTCGACCACCTTCAGTGC GGCAAAGTTTGCTTCCTTCATCACACAGTAC TCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAGT GGGAGCTGCAGAAGGAAAACAGCAAACGCTG GAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACTAC AACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTGTGG ACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCC CATTGGCACCAGATACCTGACTCGTAATCTG TAA (서열번호 29)
VAR-3	MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKP AERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEA DAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQE RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPV KTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKR LNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMA TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHY FGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTV QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQ YGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYL YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRN WLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL NGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGK QGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGS VSTNLQRGLALAEITRPARQAATADVNTQGVLPG MVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGF GLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFIT QYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYN KSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번호 14)	ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGC TCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACA GTGGTGGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCA CCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACA GCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTA CCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGA GAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCC TCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCT CGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTAC AACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCC TTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCT CGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGG GTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAAC CTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCC GGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCC TCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGC CTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAG CCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTG GTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAG TGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGC GCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATT GGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAG AGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCC CTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAAC AAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACGA CAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGG GGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCC ACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCAT CAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGA CTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCA AAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAG GTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGT ACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCT CCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTG CCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACG GGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTA CTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTG CGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACA CTTTTGAGGACGTTCCTTTCCACAGCAGCTA CGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATG AATCCTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACT TGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCAC CACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCC GGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGA ACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCA GCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAAC AACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCA

		AGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGT GAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAG GACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCG GGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGA GAAAACAAATGTGGACATTGAAAAGGTCATG ATTACAGACGAAGAGGAAATCAGGACAACCA ATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGT ATCTACCAACCTCCAGAGAGGCCTCGCGTTA GCAGAGATAACTCGACCCGCGAGACAAGCAG CTACCGCAGATGTCAACACACAAGGCGTTCT TCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGATGTG TACCTTCAGGGGCCCATCTGGGCAAAGATTC CACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCC CCTCATGGGTGGATTCGGACTTAAACACCCT CCTCCACAGATTCTCATCAAGAACACCCCGG TACCTGCGAATCCTTCGACCACCTTCAGTGC GGCAAAGTTTGCTTCCTTCATCACACAGTAC TCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAGT GGGAGCTGCAGAAGGAAAACAGCAAACGCTG GAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACTAC AACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTGTGG ACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCC CATTGGCACCAGATACCTGACTCGTAATCTG TAA (서열번호 30)
VAR-4	MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKP AERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEA DAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQE RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPV KTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKR LNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMA TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHY FGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTV QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQ YGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYL YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRN WLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL NGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGK QGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGS VSTNLQRGLKNAETARPARQAATADVNTQGVLPG MVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGF GLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFIT QYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYN KSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번호 15)	ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGC TCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACA GTGGTGGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCA CCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACA GCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTA CCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGA GAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCC TCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCT CGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTAC AACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCC TTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCT CGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGG GTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAAC CTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCC GGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCC TCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGC CTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAG CCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTG GTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAG TGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGC GCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATT GGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAG AGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCC CTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAAC AAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACGA CAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGG GGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCC ACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCAT CAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGA CTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCA AAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAG GTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGT ACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCT

[0160]

[0161]

		CCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTG CCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACG GGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTA CTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTG CGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACA CTTTTGAGGACGTTCCTTTCCACAGCAGCTA CGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATG AATCCTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACT TGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCAC CACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCC GGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGA ACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCA GCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAAC AACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCA AGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGT GAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAG GACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCG GGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGA GAAAACAAATGTGGACATTGAAAAGGTCATG ATTACAGACGAAGAGGAAATCAGGACAACCA ATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGT ATCTACCAACCTCCAGAGAGGCCTGAAGAAC GCGGAAACAGCACGTCCCGCAAGACAAGCAG CTACCGCAGATGTCAACACACAAGGCGTTCT TCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGATGTG TACCTTCAGGGGCCCATCTGGGCAAAGATTC CACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCC CCTCATGGGTGGATTCGGACTTAAACACCCT CCTCCACAGATTCTCATCAAGAACACCCCGG TACCTGCGAATCCTTCGACCACCTTCAGTGC GGCAAAGTTTGCTTCCTTCATCACACAGTAC TCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAGT GGGAGCTGCAGAAGGAAAACAGCAAACGCTG GAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACTAC AACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTGTGG ACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCC CATTGGCACCAGATACCTGACTCGTAATCTG TAA (서열번호 31)
VAR-5	MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKP AERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEA DAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQE RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPV KTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKR LNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMA TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHY FGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTV QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQ YGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYL YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRN WLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL NGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGK QGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGS VSTNLQRGLNLAIEQTRPARQAATTDVNTQGVLP GMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGG FGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFI TQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY	ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGC TCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACA GTGGTGGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCA CCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACA GCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTA CCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGA GAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCC TCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCT CGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTAC AACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCC TTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCT CGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGG GTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAAC CTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCC GGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCC TCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGC CTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAG CCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTG GTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAG TGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGC

	NKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번호 16)	GCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATT GGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAG AGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCC CTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAAC AAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACGA CAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGG GGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCC ACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCAT CAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGA CTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCA AAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAG GTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGT ACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCT CCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTG CCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACG GGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTA CTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTG CGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACA CTTTTGAGGACGTTCCTTTCCACAGCAGCTA CGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATG AATCCTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACT TGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCAC CACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCC GGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGA ACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCA GCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAAC AACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCA AGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGT GAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAG GACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCG GGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGA GAAAACAAATGTGGACATTGAAAAGGTCATG ATTACAGACGAAGAGGAAATCAGGACAACCA ATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGT ATCTACCAACCTCCAGAGAGGCCTCAACCTT GCGATAGAGCAAACCAGGCCCGCGAGACAAG CAGCTACCACCGATGTCAACACACAAGGCGT TCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGAT GTGTACCTTCAGGGGCCCATCTGGGCAAAGA TTCCACACACGGACGGACATTTTCACCCCTC TCCCCTCATGGGTGGATTCGGACTTAAACAC CCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAACACCC CGGTACCTGCGAATCCTTCGACCACCTTCAG TGCGGCAAAGTTTGCTTCCTTCATCACACAG TACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCG AGTGGGAGCTGCAGAAGGAAAACAGCAAACG CTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTG TGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCG CCCCATTGGCACCAGATACCTGACTCGTAAT CTGTAA (서열번호 32)
VAR-6	MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKP AERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEA DAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQE RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPV KTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKR LNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMA TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR	ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGC TCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACA GTGGTGGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCA CCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACA GCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTA CCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGA GAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCC

[0162]

	VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHY FGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTV QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQ YGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYL YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRN WLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL NGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGK QGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGS VSTNLQRGMLNEQTRPARQAATADVNTQGVLPGM VWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFG LKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQ YSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNK SVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번호 17)	TCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCT CGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTAC AACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCC TTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCT CGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGG GTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAAC CTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCC GGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCC TCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGC CTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAG CCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTG GTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAG TGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGC GCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATT GGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAG AGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCC CTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAAC AAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACGA CAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGG GGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCC ACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCAT CAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGA CTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCA AAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAG GTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGT ACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCT CCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTG CCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACG GGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTA CTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTG CGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACA CTTTTGAGGACGTTCCTTTCCACAGCAGCTA CGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATG AATCCTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACT TGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCAC CACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCC GGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGA ACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCA GCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAAC AACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCA AGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGT GAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAG GACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCG GGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGA GAAAACAAATGTGGACATTGAAAAGGTCATG ATTACAGACGAAGAGGAAATCAGGACAACCA ATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGT ATCTACCAACCTCCAGAGAGGCATGTTAAAT GAGCAAACTCGGCCAGCCAGACAAGCAGCTA CCGCAGATGTCAACACACAAGGCGTTCTTCC AGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTAC CTTCAGGGGCCCATCTGGGCAAAGATTCCAC ACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCCT CATGGGTGGATTCGGACTTAAACACCCTCCT CCACAGATTCTCATCAAGAACACCCCGGTAC CTGCGAATCCTTCGACCACCTTCAGTGCGGC AAAGTTTGCTTCCTTCATCACACAGTACTCC ACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAGTGGG

[0163]

		AGCTGCAGAAGGAAAACAGCAAACGCTGGAA TCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACTACAAC AAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACA CTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCAT TGGCACCAGATACCTGACTCGTAATCTGTAA (서열번호 33)
VAR-7	MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKP AERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEA DAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQE RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPV KTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKR LNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMA TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHY FGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTV QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQ YGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYL YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRN WLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL NGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGK QGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGS VSTNLQRSGNRADSETARPARQAATADVNTQGVL PGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMG GFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASF ITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSN YNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번호 18)	ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGC TCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACA GTGGTGGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCA CCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACA GCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTA CCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGA GAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCC TCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCT CGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTAC AACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCC TTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCT CGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGG GTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAAC CTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCC GGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCC TCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGC CTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAG CCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTG GTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAG TGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGC GCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATT GGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAG AGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCC CTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAAC AAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACGA CAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGG GGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCC ACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCAT CAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGA CTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCA AAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAG GTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGT ACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCT CCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTG CCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACG GGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTA CTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTG CGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACA CTTTTGAGGACGTTCCTTTCCACAGCAGCTA CGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATG AATCCTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACT TGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCAC CACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCC GGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGA ACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCA GCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAAC AACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCA AGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGT GAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAG GACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCG GGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGA

[0164]

[0165]

		GAAAACAAATGTGGACATTGAAAAGGTCATG ATTACAGACGAAGAGGAAATCAGGACAACCA ATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGT ATCTACCAACCTCCAGCGGAGCGGCAACCGA GCAGATAGCGAGACTGCAAGACCCGCTAGAC AAGCAGCTACCGCAGATGTCAACACACAAGG CGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGA GATGTGTACCTTCAGGGGCCCATCTGGGCAA AGATTCCACACACGGACGGACATTTTCACCC CTCTCCCCTCATGGGTGGATTCGGACTTAAA CACCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAACA CCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCACCTT CAGTGCGGCAAAGTTTGCTTCCTTCATCACA CAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGA TCGAGTGGGAGCTGCAGAAGGAAAACAGCAA ACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCC AACTACAACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTA CTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCC TCGCCCCATTGGCACCAGATACCTGACTCGT AATCTGTAA (서열번호 34)
VAR-8	MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKP AERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEA DAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQE RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPV KTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKR LNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMA TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHY FGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTV QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQ YGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYL YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRN WLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL NGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGK QGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGS VSTNLQRGTGDTRPARQAATADVNTQGVLPGMVW QDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLK HPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYS TGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSV NVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번 호 19)	ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGC TCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACA GTGGTGGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCA CCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACA GCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTA CCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGA GAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCC TCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCT CGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTAC AACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCC TTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCT CGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGG GTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAAC CTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCC GGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCC TCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGC CTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAG CCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTG GTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAG TGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGC GCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATT GGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAG AGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCC CTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAAC AAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACGA CAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGG GGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCC ACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCAT CAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGA CTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCA AAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAG GTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGT ACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCT CCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTG CCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACG GGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTA CTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTG

		CGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACA CTTTTGAGGACGTTCCTTTCCACAGCAGCTA CGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATG AATCCTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACT TGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCAC CACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCC GGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGA ACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCA GCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAAC AACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCA AGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGT GAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAG GACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCG GGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGA GAAAACAAATGTGGACATTGAAAAGGTCATG ATTACAGACGAAGAGGAAATCAGGACAACCA ATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGT ATCTACCAACCTCCAGAGAGGCACCGGTGAT ACCCGGCCTGCTAGACAAGCAGCTACCGCAG ATGTCAACACACAAGGCGTTCTTCCAGGCAT GGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTTCAG GGGCCCATCTGGGCAAAGATTCCACACACGG ACGGACATTTTCACCCCTCTCCCCTCATGGG TGGATTCGGACTTAAACACCCTCCTCCACAG ATTCTCATCAAGAACACCCCGGTACCTGCGA ATCCTTCGACCACCTTCAGTGCGGCAAAGTT TGCTTCCTTCATCACACAGTACTCCACGGGA CAGGTCAGCGTGGAGATCGAGTGGGAGCTGC AGAAGGAAAACAGCAAACGCTGGAATCCCGA AATTCAGTACACTTCCAACTACAACAAGTCT GTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATG GCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTGGCAC CAGATACCTGACTCGTAATCTGTAA (서열 번호 35)
VAR-9	MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKP AERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEA DAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQE RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPV KTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKR LNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMA TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHY FGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTV QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQ YGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYL YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRN WLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL NGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGK QGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGS VSTNLQRGNLQGETIRPARQAATADVNTQGVLPG MVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGF GLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFIT QYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYN KSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번호 20)	ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGC TCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACA GTGGTGGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCA CCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACA GCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTA CCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGA GAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCC TCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCT CGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTAC AACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCC TTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCT CGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGG GTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAAC CTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCC GGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCC TCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGC CTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAG CCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTG GTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAG TGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGC GCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATT GGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAG AGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCC CTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAAC

[0166]

		AAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACGA CAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGG GGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCC ACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCAT CAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGA CTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCA AAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAG GTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGT ACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCT CCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTG CCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACG GGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTA CTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTG CGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACA CTTTTGAGGACGTTCCTTTCCACAGCAGCTA CGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATG AATCCTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACT TGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCAC CACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCC GGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGA ACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCA GCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAAC AACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCA AGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGT GAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAG GACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCG GGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGA GAAAACAAATGTGGACATTGAAAAGGTCATG ATTACAGACGAAGAGGAAATCAGGACAACCA ATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGT ATCTACCAACCTCCAGAGAGGCAACCTACAA GGTGAGACAATTAGACCCGCGAGACAAGCAG CTACCGCAGATGTCAACACACAAGGCGTTCT TCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGATGTG TACCTTCAGGGGCCCATCTGGGCAAAGATTC CACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCC CCTCATGGGTGGATTCGGACTTAAACACCCT CCTCCACAGATTCTCATCAAGAACACCCCGG TACCTGCGAATCCTTCGACCACCTTCAGTGC GGCAAAGTTTGCTTCCTTCATCACACAGTAC TCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAGT GGGAGCTGCAGAAGGAAAACAGCAAACGCTG GAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACTAC AACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTGTGG ACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCC CATTGGCACCAGATACCTGACTCGTAATCTG TAA (서열번호 36)
VAR-10	MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKP AERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEA DAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQE RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPV KTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKR LNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMA TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHY FGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTV QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQ	ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGC TCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACA GTGGTGGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCA CCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACA GCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTA CCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGA GAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCC TCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCT CGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTAC AACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCC TTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCT

[0167]

	YGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYL YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRN WLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL NGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGK QGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGS VSTNLQRGQNLANPETTRPARQAATADVNTQGVL PGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMG GFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASF ITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSN YNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번호 21)	CGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGG GTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAAC CTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCC GGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCC TCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGC CTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAG CCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTG GTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAG TGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGC GCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATT GGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAG AGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCC CTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAAC AAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACGA CAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGG GGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCC ACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCAT CAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGA CTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCA AAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAG GTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGT ACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCT CCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTG CCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACG GGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTA CTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTG CGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACA CTTTTGAGGACGTTCCTTTCCACAGCAGCTA CGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATG AATCCTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACT TGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCAC CACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCC GGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGA ACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCA GCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAAC AACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCA AGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGT GAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAG GACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCG GGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGA GAAAACAAATGTGGACATTGAAAAGGTCATG ATTACAGACGAAGAGGAAATCAGGACAACCA ATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGT ATCTACCAACCTCCAGAGAGGCCAAAACCTC GCGAACCCAGAGACAACACGTCCTGCGAGAC AAGCAGCTACCGCAGATGTCAACACACAAGG CGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGA GATGTGTACCTTCAGGGGCCCATCTGGGCAA AGATTCCACACACGGACGGACATTTTCACCC CTCTCCCCTCATGGGTGGATTCGGACTTAAA CACCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAACA CCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCACCTT CAGTGCGGCAAAGTTTGCTTCCTTCATCACA CAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGA TCGAGTGGGAGCTGCAGAAGGAAAACAGCAA ACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCC AACTACAACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTA CTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCC

[0168]

		TCGCCCCATTGGCACCAGATACCTGACTCGT AATCTGTAA (서열번호 37)
VAR-11	MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKP AERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEA DAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQE RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPV KTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKR LNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMA TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHY FGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTV QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQ YGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYL YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRN WLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL NGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGK QGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGS VSTNLQRGNRAPQETTRPARQAAAADVNWQGVLP GMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGG FGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFI TQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY NKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번호 22)	ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGC TCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACA GTGGTGGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCA CCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACA GCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTA CCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGA GAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCC TCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCT CGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTAC AACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCC TTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCT CGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGG GTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAAC CTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCC GGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCC TCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGC CTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAG CCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTG GTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAG TGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGC GCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATT GGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAG AGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCC CTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAAC AAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACGA CAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGG GGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCC ACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCAT CAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGA CTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCA AAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAG GTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGT ACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCT CCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTG CCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACG GGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTA CTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTG CGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACA CTTTTGAGGACGTTCCTTTCCACAGCAGCTA CGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATG AATCCTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACT TGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCAC CACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCC GGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGA ACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCA GCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAAC AACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCA AGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGT GAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAG GACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCG GGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGA GAAAACAAATGTGGACATTGAAAAGGTCATG ATTACAGACGAAGAGGAAATCAGGACAACCA ATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGT ATCTACCAACCTCCAGAGAGGCAACCGTGCA

[0169]

[0170]

		CCGCAGGAGACAACCCGGCCCGCCAGACAAG CAGCTGCAGCAGATGTCAACTGGCAAGGCGT TCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGAT GTGTACCTTCAGGGGCCCATCTGGGCAAAGA TTCCACACACGGACGGACATTTTCACCCCTC TCCCCTCATGGGTGGATTCGGACTTAAACAC CCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAACACCC CGGTACCTGCGAATCCTTCGACCACCTTCAG TGCGGCAAAGTTTGCTTCCTTCATCACACAG TACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCG AGTGGGAGCTGCAGAAGGAAAACAGCAAACG CTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTG TGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCG CCCCATTGGCACCAGATACCTGACTCGTAAT CTGTAA (서열번호 38)
VAR-12	MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKP AERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEA DAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQE RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPV KTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKR LNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMA TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHY FGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTV QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQ YGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYL YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRN WLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL NGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGK QGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGS VSTNLQRGANLTTTRPARQAATADVNTQGVLPGM VWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFG LKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQ YSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNK SVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 23)	ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGC TCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACA GTGGTGGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCA CCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACA GCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTA CCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGA GAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCC TCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCT CGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTAC AACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCC TTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCT CGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGG GTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAAC CTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCC GGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCC TCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGC CTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAG CCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTG GTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAG TGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGC GCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATT GGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAG AGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCC CTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAAC AAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACGA CAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGG GGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCC ACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCAT CAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGA CTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCA AAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAG GTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGT ACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCT CCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTG CCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACG GGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTA CTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTG CGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACA CTTTTGAGGACGTTCCTTTCCACAGCAGCTA CGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATG AATCCTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACT

[0171]

		TGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCAC CACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCC GGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGA ACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCA GCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAAC AACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCA AGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGT GAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAG GACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCG GGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGA GAAAACAAATGTGGACATTGAAAAGGTCATG ATTACAGACGAAGAGGAAATCAGGACAACCA ATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGT ATCTACCAACCTCCAGAGAGGCGCCAACTTA ACTACGACTCGTCCCGCGAGACAAGCAGCTA CCGCAGATGTCAACACACAAGGCGTTCTTCC AGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTAC CTTCAGGGGCCCATCTGGGCAAAGATTCCAC ACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCCT CATGGGTGGATTCGGACTTAAACACCCTCCT CCACAGATTCTCATCAAGAACACCCCGGTAC CTGCGAATCCTTCGACCACCTTCAGTGCGGC AAAGTTTGCTTCCTTCATCACACAGTACTCC ACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAGTGGG AGCTGCAGAAGGAAAACAGCAAACGCTGGAA TCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACTACAAC AAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACA CTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCAT TGGCACCAGATACCTGACTCGTAATCTGTAA (서열번호 39)
VAR-13	MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKP AERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEA DAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQE RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPV KTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKR LNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMA TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHY FGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTV QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQ YGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYL YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRN WLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL NGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGK QGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGS VSTNLQRGALLAGEQTRPARQAATADVNTQGVLP GMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGG FGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFI TQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY NKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서 열번호 24)	ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGC TCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACA GTGGTGGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCA CCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACA GCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTA CCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGA GAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCC TCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCT CGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTAC AACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCC TTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCT CGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGG GTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAAC CTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCC GGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCC TCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGC CTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAG CCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTG GTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAG TGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGC GCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATT GGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAG AGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCC CTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAAC AAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACGA CAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGG GGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCC ACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCAT

		CAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGA CTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCA AAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAG GTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGT ACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCT CCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTG CCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACG GGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTA CTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTG CGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACA CTTTTGAGGACGTTCCTTTCCACAGCAGCTA CGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATG AATCCTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACT TGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCAC CACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCC GGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGA ACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCA GCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAAC AACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCA AGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGT GAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAG GACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCG GGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGA GAAAACAAATGTGGACATTGAAAAGGTCATG ATTACAGACGAAGAGGAAATCAGGACAACCA ATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGT ATCTACCAACCTCCAGAGAGGCGCTCTGCTG GCGGGCGAGCAGACAAGACCGGCAAGACAAG CAGCTACCGCAGATGTCAACACACAAGGCGT TCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGAT GTGTACCTTCAGGGGCCCATCTGGGCAAAGA TTCCACACACGGACGGACATTTTCACCCCTC TCCCCTCATGGGTGGATTCGGACTTAAACAC CCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAACACCC CGGTACCTGCGAATCCTTCGACCACCTTCAG TGCGGCAAAGTTTGCTTCCTTCATCACACAG TACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCG AGTGGGAGCTGCAGAAGGAAAACAGCAAACG CTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTG TGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCG CCCCATTGGCACCAGATACCTGACTCGTAAT CTGTAA (서열번호 40)
VAR-14	MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKP AERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEA DAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQE RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPV KTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKR LNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMA TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHY FGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTV QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQ YGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYL YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRN WLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL	ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGC TCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACA GTGGTGGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCA CCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACA GCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTA CCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGA GAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCC TCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCT CGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTAC AACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCC TTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCT CGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGG GTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAAC CTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCC GGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCC

[0172]

	NGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGK QGSEKTNVDIEKVMITCEEEIRTTNPVATEQYGS VSTNLQRGGLRAEQTRPARQAATADVNNQGVLPG MVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGF GLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFIT QYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYN KSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번호 25)	TCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGC CTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAG CCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTG GTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAG TGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGC GCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATT GGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAG AGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCC CTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAAC AAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACGA CAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGG GGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCC ACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCAT CAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGA CTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCA AAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAG GTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGT ACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCT CCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTG CCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACG GGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTA CTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTG CGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACA CTTTTGAGGACGTTCCTTTCCACAGCAGCTA CGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATG AATCCTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACT TGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCAC CACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCC GGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGA ACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCA GCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAAC AACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCA AGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGT GAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAG GACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCG GGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGA GAAAACAAATGTGGACATTGAAAAGGTCATG ATTACATGTGAAGAGGAAATCAGGACAACCA ATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGT ATCTACCAACCTCCAGAGAGGCGGTTTGAGA GCTGAGCAAACCCGCCCAGCCAGACAAGCAG CTACCGCAGATGTCAACAATCAAGGCGTTCT TCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGATGTG TACCTTCAGGGGCCCATCTGGGCAAAGATTC CACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCC CCTCATGGGTGGATTCGGACTTAAACACCCT CCTCCACAGATTCTCATCAAGAACACCCCGG TACCTGCGAATCCTTCGACCACCTTCAGTGC GGCAAAGTTTGCTTCCTTCATCACACAGTAC TCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAGT GGGAGCTGCAGAAGGAAAACAGCAAACGCTG GAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACTAC AACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTGTGG ACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCC CATTGGCACCAGATACCTGACTCGTAATCTG TAA (서열번호 41)
VAR-15	MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKP	ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGC

[0173]

	AERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEA DAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQE RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPV KTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKR LNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMA TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHY FGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTV QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQ YGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYL YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRN WLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL NGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGK QGSEKNNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGS VSTNLQRARLDETARPARQAATADVNTQGVLPGM VWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFG LKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQ YSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNK SVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 26)	TCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACA GTGGTGGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCA CCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACA GCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTA CCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGA GAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCC TCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCT CGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTAC AACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCC TTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCT CGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGG GTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAAC CTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCC GGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCC TCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGC CTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAG CCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTG GTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAG TGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGC GCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATT GGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAG AGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCC CTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAAC AAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACGA CAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGG GGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCC ACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCAT CAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGA CTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCA AAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAG GTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGT ACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCT CCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTG CCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACG GGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTA CTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTG CGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACA CTTTTGAGGACGTTCCTTTCCACAGCAGCTA CGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATG AATCCTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACT TGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCAC CACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCC GGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGA ACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCA GCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAAC AACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCA AGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGT GAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAG GACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCG GGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGA GAAAAACAATGTGGACATTGAAAAGGTCATG ATTACAGACGAAGAGGAAATCAGGACAACCA ATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGT ATCTACCAACCTCCAGAGGGCGCGTCTTGAC GAAACTGCCAGACCTGCGAGACAAGCAGCTA CCGCAGATGTCAACACACAAGGCGTTCTTCC AGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTAC CTTCAGGGGCCCATCTGGGCAAAGATTCCAC

[0174]

		ACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCCT CATGGGTGGATTCGGACTTAAACACCCTCCT CCACAGATTCTCATCAAGAACACCCCGGTAC CTGCGAATCCTTCGACCACCTTCAGTGCGGC AAAGTTTGCTTCCTTCATCACACAGTACTCC ACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAGTGGG AGCTGCAGAAGGAAAACAGCAAACGCTGGAA TCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACTACAAC AAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACA CTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCAT TGGCACCAGATACCTGACTCGTAATCTGTAA (서열번호 42)
VAR-16	MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKP AERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEA DAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQE RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPV KTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKR LNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMA TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHY FGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTV QVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQ YGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYL YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRN WLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL NGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGK QGSEKTNVDIEKVMLTDEEEIRTTNPVATEQYGS VSTNLQRGTNLARGETARPARQAATADVNTQGVL PGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMG GFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASF ITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSN YNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번호 27)	ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGC TCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACA GTGGTGGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCA CCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACA GCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTA CCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGA GAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCC TCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCT CGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTAC AACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCC TTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCT CGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGG GTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAAC CTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCC GGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCC TCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGC CTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAG CCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTG GTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAG TGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGC GCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATT GGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAG AGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCC CTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAAC AAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACGA CAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGG GGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCC ACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCAT CAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGA CTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCA AAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAG GTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGT ACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCT CCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTG CCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACG GGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTA CTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTG CGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACA CTTTTGAGGACGTTCCTTTCCACAGCAGCTA CGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATG AATCCTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACT TGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCAC CACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCC GGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGA ACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCA

[0175]

		GCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAAC AACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCA AGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGT GAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAG GACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCG GGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGA GAAAACAAATGTGGACATTGAAAAGGTCATG TTAACAGACGAAGAGGAAATCAGGACAACCA ATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGT ATCTACCAACCTCCAGAGAGGCACAAACCTA GCGCGGGGTGAAACCGCTAGACCAGCGAGAC AAGCAGCTACCGCAGATGTCAACACACAAGG CGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGA GATGTGTACCTTCAGGGGCCCATCTGGGCAA AGATTCCACACACGGACGGACATTTTCACCC CTCTCCCCTCATGGGTGGATTCGGACTTAAA CACCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAACA CCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCACCTT CAGTGCGGCAAAGTTTGCTTCCTTCATCACA CAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGA TCGAGTGGGAGCTGCAGAAGGAAAACAGCAA ACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCC AACTACAACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTA CTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCC TCGCCCCATTGGCACCAGATACCTGACTCGT AATCTGTAA (서열번호 43)

[0176]

[0177] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 표 2에 제공된 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 12의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 13의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 14의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 15의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 16의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 17의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 18의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 19의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 20의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 21의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 22의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 23의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 24의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 25의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 26의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 27의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%이다.

[0178] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 12-27의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 12의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 13의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 14의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 15의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 16의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 17의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 18의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 19의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 20의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 21의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 22의 서열을 갖는다. 일부 실시양태

에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 23의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 24의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 25의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 26의 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 27의 서열을 갖는다.

[0179] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 표 2에 제공된 바와 같은 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 12의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 13의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 14의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 15의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 16의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 17의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 서열번호 18의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 19의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 20의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 21의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 22의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 23의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 24의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 25의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 26의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 서열번호 27의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 캡시드 폴리펩티드를 암호화한다.

[0180] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, VAR-1, VAR-2, VAR-3, VAR-4, VAR-5, VAR-6, VAR-7, VAR-8, VAR-9, VAR-10, VAR-11, VAR-12, VAR-13, VAR-14, VAR-15 또는 VAR-16의 표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 표 1F 및 표 1G의 돌연변이 차이 열에 나타낸 바와 같은 돌연변이(삽입, 결실 또는 치환)를 적어도 또는 약 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 포함한다. 일부 실시양태에서, 기준 캡시드 서열은 돌연변이(삽입, 결실 또는 치환)를 적어도, 약 또는 정확히 80% 포함한다. 일부 실시양태에서, 기준 캡시드 서열은 돌연변이(삽입, 결실 또는 치환)를 적어도, 약 또는 정확히 85% 포함한다. 일부 실시양태에서, 기준 캡시드 서열은 돌연변이(삽입, 결실 또는 치환)를 적어도, 약 또는 정확히 90% 포함한다. 일부 실시양태에서, 기준 캡시드 서열은 돌연변이(삽입, 결실 또는 치환)를 적어도, 약 또는 정확히 95% 포함한다. 일부 실시양태에서, 기준 캡시드 서열은 돌연변이(삽입, 결실 또는 치환)를 100% 포함한다.

[0181] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, 다음 돌연변이 그룹(이러한 돌연변이 그룹에 대한 용어는 위의 표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 표 1F 및 표 1G의 범례에 제공됨) 중 하나를 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 100% 포함한다:

[0182] [587_10aa_588_LALGEQTRPA];

[0183] [587_9aa_588_LAIEQTRPA];

[0184] [586_9aa_587_LALAEITRP, N587A];

[0185] [586_9aa_587_LKNAETARP, N587A];

[0186] [586_10aa_587_LNLAIEQTRP, N587A, A593T];

[0187] [586_8aa_587_MLNEQTRP, N587A];

[0188] [584_11aa_585_RSGNRADSETA, G586P, N587A];

[0189] [586_6aa_587_TGDTRP, N587A];

[0190] [587_9aa_588_LQGETIRPA];

[0191] [586_11aa_587_QNLANPETTRP, N587A];

[0192] [587_10aa_588_RAPQETTRPA, T592A, T597W];

[0193] [586_8aa_587_ANLTTTRP, N587A];

[0194] [586_10aa_587_ALLAGEQTRP, N587A];

[0195] [D561C, 586_9aa_587_GLRAEQTRP, N587A, T597N];

[0196] [T550N, 584_8aa_585_RARLDETA, G586P, N587A]; 및

[0197] [I559L, 586_11aa_587_TNLARGETARP, N587A].

[0198] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, [587_10aa_588_LALGEQTRPA]를 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 100% 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 10개 아미노산 삽입의 아미노산 잔기 중 적어도 8개 또는 전부를 포함한다.

[0199] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, [587_9aa_588_LAIEQTRPA]를 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 100% 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 9개 아미노산 삽입의 아미노산 잔기 중 적어도 7개 또는 전부를 포함한다.

[0200] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, [586_9aa_587_LALAEITRP, N587A]를 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 100% 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 9개 아미노산 삽입의 아미노산 잔기 중 적어도 7개 또는 전부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 9개 아미노산 삽입 및 N587A 돌연변이의 아미노산 잔기 중 적어도 8개 또는 전부를 포함한다.

[0201] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, [586_9aa_587_LKNAETARP, N587A]를 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 100% 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 9개 아미노산 삽입의 아미노산 잔기 중 적어도 7개 또는 전부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 9개 아미노산 삽입 및 N587A 돌연변이의 아미노산 잔기 중 적어도 8개 또는 전부를 포함한다.

[0202] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, [586_10aa_587_LNLAIEQTRP, N587A, A593T]를 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 100% 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 10개 아미노산 삽입의 아미노산 잔기 중 적어도 8개 또는 전부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 10개의 아미노산 삽입 및 N587A 및 A593T 돌연변이의 아미노산 잔기 중 적어도 9개 또는 전부를 포함한다.

[0203] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, [586_8aa_587_MLNEQTRP, N587A]를 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 8개 아미노산 삽입의 아미노산 잔기 중 적어도 6개 또는 전부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 8개 아미노산 삽입 및 N587A 돌연변이의 아미노산 잔기 중 적어도 7개 또는 전부를 포함한다.

[0204] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, [584_11aa_585_RSGNRADSETA, G586P, N587A]를 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 100% 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 11개 아미노산 삽입의 아미노산 잔기 중 적어도 9개 또는 전부를 포함한다.

일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 11개의 아미노산 삽입 및 G586P 및 N587A 돌연변이의 아미노산 잔기 중 적어도 10개 또는 전부를 포함한다.

[0205] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, [586_6aa_587_TGDTRP, N587A]를 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 100% 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 6개 아미노산 삽입의 아미노산 잔기 중 적어도 5개 또는 전부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 6개 아미노산 삽입 및 N587A 돌연변이의 아미노산 잔기 중 적어도 6개 또는 모두를 포함한다.

[0206] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, [587_9aa_588_LQGETIRPA]를 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 100% 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 9개 아미노산 삽입의 아미노산 잔기 중 적어도 7개 또는 전부를 포함한다.

[0207] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, [586_11aa_587_QNLANPETTRP, N587A] 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 100% 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 11개 아미노산 삽입의 아미노산 잔기 중 적어도 9개 또는 전부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 11개 아미노산 삽입 및 N587A 돌연변이의 아미노산 잔기 중 적어도 10개 또는 전부를 포함한다.

[0208] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, [587_10aa_588_RAPQETTRPA, T592A, T597W]를 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 100% 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 10개 아미노산 삽입의 아미노산 잔기 중 적어도 8개 또는 전부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 10개의 아미노산 삽입 및 T592A 및 T597W 돌연변이의 아미노산 잔기 중 적어도 9개 또는 모두를 포함한다.

[0209] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, [586_8aa_587_ANLTTTRP, N587A]를 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 100%를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 8개 아미노산 삽입의 아미노산 잔기 중 적어도 6개 또는 전부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 8개 아미노산 삽입 및 N587A 돌연변이의 아미노산 잔기 중 적어도 7개 또는 전부를 포함한다.

[0210] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, [586_10aa_587_ALLAGEQTRP, N587A]를 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 100% 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 10개 아미노산 삽입의 아미노산 잔기 중 적어도 8개 또는 전부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 10개의 아미노산 삽입 및 N587A 돌연변이의 아미노산 잔기 중 적어도 8개 또는 전부를 포함한다.

[0211] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, [D561C, 586_9aa_587_GLRAEQTRP, N587A, T597N]을 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 100% 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 9개 아미노산 삽입의 아미노산 잔기 중 적어도 7개 또는 전부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 9개의 아미노산 삽입 및 D561C, N587A 및 T597N 돌연변이의 아미노산 잔기 중 적어도 9개 또는 모두를 포함한다.

[0212] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, [T550N, 584_8aa_585_RARLDETA, G586P, N587A]를 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 100% 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 8개 아미노산 삽입의 아미노산 잔기 중 적어도 6개 또는 전부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 8개의 아미노산 삽입 및 T550N, G586P 및 N587A 돌연변이의 아미노산 잔기 중 적어도 8개 또는 모두를 포함한다.

[0213] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1과 같은 기준 캡시드 서열과, [I559L, 586_11aa_587_TNLARGETARP, N587A]를 적어도 또는 약 또는 정확히 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 100% 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 11개 아미노산 삽입의 아미노산 잔기 중 적어도 8개 또는 모두를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 11개 아미노산 삽입 및 I559L 및 N587A 돌연변이의 아미노산 잔기 중 적어도 10개 또는 전부를 포함한다.

[0214] 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 12의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 12의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 12의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동

일성을 갖고 서열번호 12의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 12의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 12의 돌연변이의 80% 미만을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 유리체(vitreous humor) 앞쪽의 구조, 예컨대 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 구조를 포함하는, 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배 또는 적어도 5배이다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 수정체 후방, 예컨대 전방 유리체막(hyaloid membrane) 및 그 뒤의 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배, 적어도 16배, 적어도 32배, 적어도 64배, 적어도 128배 또는 적어도 300배이다. 일부 실시양태에서, 증가된 형질도입은 실시예에 기술된 바와 같이, 예를 들어, 표적 조직 세포의 바이러스 RNA의 NGS 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 유리체내 투여 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 전방내 주사 후에 측정된다.

[0215] 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 13의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 13의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 13의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 13의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 13의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 13의 돌연변이의 80% 미만을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 유리체 앞쪽 구조, 예컨대 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 구조를 포함하는, 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배 또는 적어도 3배이다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 수정체 후방, 예컨대 전방 유리체막 및 그 뒤의 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배, 적어도 16배, 적어도 32배, 적어도 64배, 적어도 110배 또는 적어도 128배이다. 일부 실시양태에서, 증가된 형질도입은 실시예에 기술된 바와 같이, 예를 들어, 표적 조직 세포의 바이러스 RNA의 NGS 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 유리체내 투여 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 전방내 주사 후에 측정된다.

[0216] 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 14의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 14의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 14의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 14의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 14의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 14의 돌연변이의 80% 미만을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 유리체 앞쪽의 구조, 예컨대 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 구조를 포함하는, 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배 또는 적어도 8배이다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 수정체 후방, 예컨대 전방 유리체막 및 그 뒤의 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배, 적어도 16배, 적어도 32배, 적어도 64배 또는 적어도 128배이다. 일부 실시양태에서, 증가된 형질도입은 실시예에 기술된 바와 같이, 예를 들어, 표적 조직 세포의

바이러스 RNA의 NGS 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 유리체내 투여 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 전방내 주사 후에 측정된다.

[0217] 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 15의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 15의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 15의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 15의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 15의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 15의 돌연변이의 80% 미만을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 유리체 앞쪽의 구조, 예컨대 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 구조를 포함하는, 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배이다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 수정체 후방, 예컨대 전방 유리체막 및 그 뒤의 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배, 적어도 16배, 적어도 32배, 적어도 64배 또는 적어도 128배이다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 60배이다. 일부 실시양태에서, 증가된 형질도입은 실시예에 기술된 바와 같이, 예를 들어, 표적 조직 세포의 바이러스 RNA의 NGS 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 유리체내 투여 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 전방내 주사 후에 측정된다.

[0218] 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 16의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 16의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 16의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 16의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 16의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 16의 돌연변이의 80% 미만을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 유리체 앞쪽의 구조, 예컨대 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 구조를 포함하는, 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 수정체 후방, 예컨대 전방 유리체막 및 그 뒤의 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배, 적어도 16배, 적어도 32배, 적어도 64배, 적어도 128배 또는 적어도 230배이다. 일부 실시양태에서, 증가된 형질도입은 실시예에 기술된 바와 같이, 예를 들어, 표적 조직 세포의 바이러스 RNA의 NGS 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 유리체내 투여 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 전방내 주사 후에 측정된다.

[0219] 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 17의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 17의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 17의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 17의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 17의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 17의 돌연변이의 80% 미만을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 유리체 앞쪽의 구조, 예컨대 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 구조를 포함하는, 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 수정체 후방, 예컨대 전방 유리체막 및 그 뒤의 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의

캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배, 적어도 16배, 적어도 32배, 적어도 64배, 적어도 70배, 적어도 128배 또는 적어도 520배이다. 일부 실시양태에서, 증가된 형질도입은 실시예에 기술된 바와 같이, 예를 들어, 표적 조직 세포의 바이러스 RNA의 NGS 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 유리체내 투여 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 전방내 주사 후에 측정된다.

[0220] 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 18의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 18의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 18의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 18의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 18의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 18의 돌연변이의 80% 미만을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 유리체 앞쪽의 구조, 예컨대 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 구조를 포함하는, 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 수정체 후방, 예컨대 전방 유리체막 및 그 뒤의 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배, 적어도 16배, 적어도 32배, 적어도 50배, 적어도 64배, 적어도 128배 또는 적어도 460배이다. 일부 실시양태에서, 증가된 형질도입은 실시예에 기술된 바와 같이, 예를 들어, 표적 조직 세포의 바이러스 RNA의 NGS 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 유리체내 투여 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 전방내 주사 후에 측정된다.

[0221] 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 19의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 19의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 19의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 19의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 19의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 19의 돌연변이의 80% 미만을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 유리체 앞쪽의 구조, 예컨대 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 구조를 포함하는, 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 수정체 후방, 예컨대 전방 유리체막 및 그 뒤의 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배, 적어도 16배, 적어도 32배, 적어도 64배, 적어도 100배, 적어도 128배 또는 적어도 1000배이다. 일부 실시양태에서, 증가된 형질도입은 실시예에 기술된 바와 같이, 예를 들어, 표적 조직 세포의 바이러스 RNA의 NGS 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 유리체내 투여 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 전방내 주사 후에 측정된다.

[0222] 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 20의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 20의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 20의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 20의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 20의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 20의 돌연변이의 80% 미만을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 유리체 앞쪽의 구조, 예컨대 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 구조를 포함하는, 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 수정체 후방, 예컨대 전방 유리체막 및 그 뒤의 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전

이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배, 적어도 16배, 적어도 32배, 적어도 64배 또는 적어도 128배이다. 일부 실시양태에서, 증가된 형질도입은 실시예에 기술된 바와 같이, 예를 들어, 표적 조직 세포의 바이러스 RNA의 NGS 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 유리체내 투여 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 전방내 주사 후에 측정된다.

[0223] 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 21의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 21의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 21의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 21의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 21의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 21의 돌연변이의 80% 미만을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 유리체 앞쪽의 구조, 예컨대 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 구조를 포함하는, 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 수정체 후방, 예컨대 전방 유리체막 및 그 뒤의 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배, 적어도 16배, 적어도 32배, 적어도 64배 또는 적어도 128배이다. 일부 실시양태에서, 증가된 형질도입은 실시예에 기술된 바와 같이, 예를 들어, 표적 조직 세포의 바이러스 RNA의 NGS 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 유리체내 투여 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 전방내 주사 후에 측정된다.

[0224] 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 22의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 22의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 22의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 22의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 22의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 22의 돌연변이의 80% 미만을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 유리체 앞쪽의 구조, 예컨대 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 구조를 포함하는, 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배 또는 적어도 5배이다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 수정체 후방, 예컨대 전방 유리체막 및 그 뒤의 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배, 적어도 16배, 적어도 32배, 적어도 64배 또는 적어도 128배이다. 일부 실시양태에서, 증가된 형질도입은 실시예에 기술된 바와 같이, 예를 들어, 표적 조직 세포의 바이러스 RNA의 NGS 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 유리체내 투여 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 전방내 주사 후에 측정된다.

[0225] 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 23의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 23의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 23의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 23의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 23의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 23의 돌연변이의 80% 미만을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 유리체 앞쪽의 구조, 예컨대 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 구조를 포함하는, 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 수정체 후방, 예컨대 전방 유리체막 및 그 뒤의 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전

이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배, 적어도 16배, 적어도 32배, 적어도 64배 또는 적어도 128배이다. 일부 실시양태에서, 증가된 형질도입은 실시예에 기술된 바와 같이, 예를 들어, 표적 조직 세포의 바이러스 RNA의 NGS 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 유리체내 투여 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 전방내 주사 후에 측정된다.

[0226] 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 24의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 24의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 24의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 24의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 24의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 24의 돌연변이의 80% 미만을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 유리체 앞쪽의 구조, 예컨대 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 구조를 포함하는, 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배 또는 적어도 5배이다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 수정체 후방, 예컨대 전방 유리체막 및 그 뒤의 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배, 적어도 16배, 적어도 32배, 적어도 64배 또는 적어도 128배이다. 일부 실시양태에서, 증가된 형질도입은 실시예에 기술된 바와 같이, 예를 들어, 표적 조직 세포의 바이러스 RNA의 NGS 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 유리체내 투여 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 전방내 주사 후에 측정된다.

[0227] 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 25의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 25의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 25의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 25의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 25의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 25의 돌연변이의 80% 미만을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 유리체 앞쪽의 구조, 예컨대 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 구조를 포함하는, 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배 또는 적어도 12배이다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 수정체 후방, 예컨대 전방 유리체막 및 그 뒤의 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배, 적어도 16배, 적어도 32배, 적어도 64배 또는 적어도 128배이다. 일부 실시양태에서, 증가된 형질도입은 실시예에 기술된 바와 같이, 예를 들어, 표적 조직 세포의 바이러스 RNA의 NGS 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 유리체내 투여 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 전방내 주사 후에 측정된다.

[0228] 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 26의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 26의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 26의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 26의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 26의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 26의 돌연변이의 80% 미만을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 유리체 앞쪽의 구조, 예컨대 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 구조를 포함하는, 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는

다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 수정체 후방, 예컨대 전방 유리체막 및 그 뒤의 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배, 적어도 16배, 적어도 32배, 적어도 64배 또는 적어도 128배이다. 일부 실시양태에서, 증가된 형질도입은 실시예에 기술된 바와 같이, 예를 들어, 표적 조직 세포의 바이러스 RNA의 NGS 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 유리체내 투여 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 전방내 주사 후에 측정된다.

[0229] 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 27의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 27의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 27의 아미노산 서열과 95% 미만의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 27의 돌연변이의 적어도 80%를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1과 비교하여 서열번호 27의 아미노산 서열과 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖고 서열번호 27의 돌연변이의 80% 미만을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 유리체 앞쪽의 구조, 예컨대 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 기술된 구조를 포함하는, 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배 또는 적어도 8배이다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 수정체 후방, 예컨대 전방 유리체막 및 그 뒤의 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 증가된 안구 형질도입을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증가는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 형질도입에 비해 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 8배, 적어도 16배, 적어도 32배, 적어도 64배 또는 적어도 128배이다. 일부 실시양태에서, 증가된 형질도입은 실시예에 기술된 바와 같이, 예를 들어, 표적 조직 세포의 바이러스 RNA의 NGS 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 유리체내 투여 후에 측정된다. 일부 실시양태에서, 형질도입은 전방내 주사 후에 측정된다.

[0230] 본원에서 사용되는, 변이체 캡시드 서열과 관련하여 "돌연변이의 80%"라는 문구는 변이체가 변이체 캡시드 서열에 존재하는 돌연변이의 적어도 80%를 갖는다는 것을 의미하며, 돌연변이의 총 수는 야생형 서열과 같은 기준 서열과의 비교에 기초한다. 변이체 캡시드 폴리펩티드가 삽입과 치환 또는 결실의 혼합인 경우, 삽입의 각 아미노산 잔기는 총 돌연변이 수로 계산된다. 예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드가 'T550N, 'G586P' 및 'N587A'의 치환과 RARLDETA(서열번호 58)의 서열을 포함하는 폴리펩티드의 삽입의 혼합인 돌연변이를 갖는다면, 돌연변이의 총 수는 11개이고, 이는 8개의 아미노산 삽입과 3개의 아미노산 치환이며, "돌연변이의 80%"를 갖는 변이체 캡시드는 돌연변이의 적어도 9개, 10개 또는 모두를 포함할 것이다.

[0231] *변이체 캡시드(상응하는 위치)*

[0232] 본원에 기술된 캡시드 폴리펩티드 서열에 대한 돌연변이는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1 내의 위치 및/또는 그 위치에서의 아미노산과 관련하여 기술된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 캡시드 폴리펩티드는 기준 서열, 예를 들어, 서열번호 1의 변이체 캡시드 폴리펩티드로, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드 서열(예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드 VP1, VP2 및/또는 VP3), 예를 들어, 서열번호 1(또는 그 안에 포함된 VP2 또는 VP3 서열)과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일성을 포함하고 본원에 기술된 하나 이상의 돌연변이를 추가로 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 포함한다.

[0233] 당업자는 기준 서열 내의 각각의 아미노산 위치가 혈청형이 상이한 디펜도파보바이러스로부터 유래된 캡시드 폴리펩티드와 같은 다른 캡시드 폴리펩티드의 서열 내의 위치에 상응한다는 것을 이론에 구애됨이 없이 이해할 것이다. 이러한 상응하는 위치는 당업계에 공지된 서열 정렬 도구를 사용하여 확인된다. 특히 바람직한 서열 정렬 도구는 Clustal Omega이다(전체가 본원에 참조로 포함된 Sievers F., 등, Mol. Syst. Biol. 7:359, 2011, DOI: 10.1038/msb.2011.75). 예시적인 기준 캡시드 폴리펩티드의 정렬이 도 2a-2c에 나와 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명의 변이체 캡시드 폴리펩티드는 상이한 기준 캡시드 폴리펩티드와 관련하여 본원에 기술된 돌연변이의 위치에 상응하는 위치에서 이러한 기준 캡시드 폴리펩티드에 본원에 기술된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 기준 캡시드 폴리펩티드의 변이체를 포함한다. 따라서, 예를 들어, 서열번호 1에 대해 XnnnY로 기술된 돌연변이(X는 서열번호 1의 nnn 위치에 존재하는 아미노산이고 Y는, 예를 들어, 본원에 기술된 해당 위치의 아

미노산 돌연변이이다), 본 개시내용은 서열번호 1(또는 그 안에 포함된 VP2 또는 VP2 또는 VP3 서열) 이외의 기준 캡시드 폴리펩티드 서열(예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드 VP1, VP2 및/또는 VP3 서열)과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99 동일성을 포함하고 서열번호 1의 위치 nnn에 상응하는 위치에 개시된 돌연변이를 추가로 포함(예를 들어, 서열번호 1의 위치 nnn에 상응하는 새로운 변이체 캡시드 폴리펩티드 서열의 위치에 Y를 포함)하는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 제공한다. 전술한 바와 같이, 이러한 상응하는 위치는, 예를 들어, 상술한 클러스터 오메가 도구(clustal omega tool)와 같은 서열 정렬 도구를 사용하여 결정된다. 예시적인 공지된 AAV 혈청형의 상응하는 아미노산 위치의 예가 도 2a-2c에 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체는 "변이체 AAV2 캡시드 폴리펩티드"로 지칭될 수 있는 AAV2 캡시드 폴리펩티드의 변이체이다.

[0234] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 서열번호 1 이외의 기준 서열, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 서열번호 1 이외의 기준 서열의 변이체인 캡시드 폴리펩티드 서열을 제공하며, 이는 본원에 기술된 돌연변이에 상응하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다, 일부 실시양태에서, 이러한 변이체는 표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 표 1F 및 표 1G에 따른 VAR-1 내지 VAR-16 중 어느 하나와 연관된 돌연변이 모두에 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0235] 본원에서 사용되는, 아미노산 또는 핵산 서열과 같은 서열 내의 위치와 관련하여 사용된 용어 "~에 상응한다"는 VP1, VP2 및 VP3 폴리펩티드를 포함하는 캡시드 폴리펩티드의 전장 서열, 또는 이를 암호화하는 핵산 분자와 같은 전체 캡시드 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열과 관련하여 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 용어 "~에 상응한다"는 캡시드 폴리펩티드의 영역 또는 도메인과 관련하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드의 VP1 섹션의 위치에 상응하는 위치는 변이체 캡시드 폴리펩티드의 폴리펩티드의 VP1 부분에 상응할 수 있다. 따라서, 위치가 다른 위치에 상응하는지를 결정하기 위해 2개의 서열을 정렬할 때, 위치가 특정 위치에 상응하는지를 결정하기 위해 전장 폴리펩티드 또는 도메인(영역)이 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 해당 영역은 VP1 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 해당 영역은 VP2 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 해당 영역은 VP3 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 기준 폴리펩티드가 AAV의 특정 혈청형의 야생형 서열(예를 들어, 전장 또는 영역)인 경우, 변이체 폴리펩티드는 기준 서열(예를 들어, 전장 또는 영역)과 비교하여 그러한 상응하는 위치에서의 돌연변이가 이루어진 동일한 혈청형일 수 있다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드는 기준 서열과 비교하여 상이한 혈청형이다.

[0236] 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드는 선택적으로 당업계에 공지된 기준 캡시드 혈청형의 변이체이다. 이러한 기준 AAV 혈청형의 비제한적인 예는 AAV1, AAVrh10, AAV-DJ, AAV-DJ8, AAV5, AAVPHP.B (PHP.B), AAVPHP.A (PHP.A), AAVG2B-26, AAVG2B-13, AAVTH1.1-32, AAVTH1.1-35, AAVPHP.B2 (PHP.B2), AAVPHP.B3 (PHP.B3), AAVPHP.N/PHP.B-DGT, AAVPHP.B-EST, AAVPHP.B-GGT, AAVPHP.B-ATP, AAVPHP.B-ATT-T, AAVPHP.B- DGT-T, AAVPHP.B-GGT-T, AAVPHP.B-SGS, AAVPHP.B-AQP, AAVPHP.B-QQP, AAVPHP.B-SNP(3), AAVPHP.B-SNP, AAVPHP.B-QGT, AAVPHP.B-NQT, AAVPHP.B-EGS, AAVPHP.B-SGN, AAVPHP.B-EGT, AAVPHP.B-DST, AAVPHP.B-DST, AAVPHP.B-STP, AAVPHP.B-PQP, AAVPHP.B-SQP, AAVPHP.B-QLP, AAVPHP.B-TMP, AAVPHP.B-TTP, AAVPHP.S/G2A12, AAVG2A15/G2A3 (G2A3), AAVG2B4 (G2B4), AAVG2B5 (G2B5), PHP.S, AAV2, AAV2G9, AAV3, AAV3a, AAV3b, AAV3-3, AAV4, AAV4-4, AAV6, AAV6.1, AAV6.2, AAV6.1.2, AAV7, AAV7.2, AAV8, AAV9.11, AAV9.13, AAV9, AAV9 K449R(또는 K449R AAV9), AAV9.16, AAV9.24, AAV9.45, AAV9.47, AAV9.61, AAV9.68, AAV9.84, AAV9.9, AAV10, AAV11, AAV12, AAV16.3, AAV24.1, AAV27.3, AAV42.12, AAV42- 1b, AAV42-2, AAV42-3a, AAV42-3b, AAV42-4, AAV42-5a, AAV42-5b, AAV42-6b, AAV42-8, AAV42-10, AAV42-11, AAV42-12, AAV42-13, AAV42-15, AAV42-aa, AAV43-1, AAV43-12, AAV43-20, AAV43-21, AAV43-23, AAV43-25, AAV43-5, AAV44.1, AAV44.2, AAV44.5, AAV223.1, AAV223.2, AAV223.4, AAV223.5, AAV223.6, AAV223.7, AAV1-7/rh.48, AAV1-8/rh.49, AAV2-15/rh.62, AAV2-3/rh.61, AAV2-4/rh.50, AAV2-5/rh.51, AAV3.1/hu.6, AAV3.1/hu.9, AAV3-9/rh.52, AAV3-11/rh.53, AAV4- 8/r11.64, AAV4-9/rh.54, AAV4-19/rh.55, AAV5-3/rh.57, AAV5-22/rh.58, AAV7.3/hu.7, AAV16.8/hu.10, AAV16.12/hu.11, AAV29.3/bb.1, AAV29.5/bb.2, AAV106.1/hu.37, AAV114.3/hu.40, AAV127.2/hu.41, AAV127.5/hu.42, AAV128.3/hu.44, AAV130.4/hu.48, AAV145.1/hu.53, AAV145.5/hu.54, AAV145.6/hu.55, AAV161.10/hu.60, AAV161.6/hu.61, AAV33.12/hu.17, AAV33.4/hu.15, AAV33.8/hu.16, AAV52/hu.19, AAV52.1/hu.20, AAV58.2/hu.25, AAVA3.3, AAVA3.4, AAVA3.5, AAVA3.7, AAVC1, AAVC2, AAVC5, AAVF3, AAVF5, AAVH2, AAVrh.72, AAVhu.8, AAVrh.68, AAVrh.70, AAVpi.1, AAVpi.3, AAVpi.2, AAVrh.60, AAVrh.44, AAVrh.65, AAVrh.55, AAVrh.47, AAVrh.69, AAVrh.45, AAVrh.59, AAVhu.12, AAVH6, AAVH-1/hu.1, AAVH-5/hu.3, AAVLG-10/rh.40, AAVLG-4/rh.38, AAVLG-9/hu.39, AAVN721-8/rh.43, AAVCh.5, AAVCh.5R1, AAVcy.2, AAVcy.3, AAVcy.4, AAVcy.5, AAVCy.5R1, AAVCy.5R2, AAVCy.5R3, AAVCy.5R4, AAVcy.6, AAVhu.1, AAVhu.2, AAVhu.3, AAVhu.4, AAVhu.5,

AAVhu.6, AAVhu.7, AAVhu.9, AAVhu.10, AAVhu.11, AAVhu.13, AAVhu.15, AAVhu.16, AAVhu.17, AAVhu.18, AAVhu.20, AAVhu.21, AAVhu.22, AAVhu.23.2, AAVhu.24, AAVhu.25, AAVhu.27, AAVhu.28, AAVhu.29, AAVhu.29R, AAVhu.31, AAVhu.32, AAVhu.34, AAVhu.35, AAVhu.37, AAVhu.39, AAVhu.40, AAVhu.41, AAVhu.42, AAVhu.43, AAVhu.44, AAVhu.44R1, AAVhu.44R2, AAVhu.44R3, AAVhu.45, AAVhu.46, AAVhu.47, AAVhu.48, AAVhu.48R1, AAVhu.48R2, AAVhu.48R3, AAVhu.49, AAVhu.51, AAVhu.52, AAVhu.54, AAVhu.55, AAVhu.56, AAVhu.57, AAVhu.58, AAVhu.60, AAVhu.61, AAVhu.63, AAVhu.64, AAVhu.66, AAVhu.67, AAVhu.14/9, AAVhu.t 19, AAVrh.2, AAVrh.2R, AAVrh.8, AAVrh.8R, AAVrh.10, AAVrh.12, AAVrh.13, AAVrh.13R, AAVrh.14, AAVrh.17, AAVrh.18, AAVrh.19, AAVrh.20, AAVrh.21, AAVrh.22, AAVrh.23, AAVrh.24, AAVrh.25, AAVrh.31, AAVrh.32, AAVrh.33, AAVrh.34, AAVrh.35, AAVrh.36, AAVrh.37, AAVrh.37R2, AAVrh.38, AAVrh.39, AAVrh.40, AAVrh.46, AAVrh.48, AAVrh.48.1, AAVrh.48.1.2, AAVrh.48.2, AAVrh.49, AAVrh.51, AAVrh.52, AAVrh.53, AAVrh.54, AAVrh.56, AAVrh.57, AAVrh.58, AAVrh.61, AAVrh.64, AAVrh.64R1, AAVrh.64R2, AAVrh.67, AAVrh.73, AAVrh.74(AAVrh74라고도 함), AAVrh8R, AAVrh8R A586R 돌연변이체, AAVrh8R R533A 돌연변이체, AAAV, BAAV, 염소(caprine) AAV, 소(bovine) AAV, AAVhE1.1, AAVhEr1.5, AAVhER1.14, AAVhEr1.8, AAVhEr1.16, AAVhEr1.18, AAVhEr1.35, AAVhEr1.7, AAVhEr1.36, AAVhEr2.29, AAVhEr2.4, AAVhEr2.16, AAVhEr2.30, AAVhEr2.31, AAVhEr2.36, AAVhER1.23, AAVhEr3.1, AAV2.5T, AAV-PAEC, AAV-LK01, AAV-LK02, AAV- LK03, AAV-LK04, AAV-LK05, AAV-LK06, AAV-LK07, AAV-LK08, AAV-LK09, AAV- LK10, AAV-LK11, AAV-LK12, AAV-LK13, AAV-LK14, AAV-LK15, AAV-LK16, AAV- LK17, AAV-LK18, AAV-LK19, AAV-PAEC2, AAV-PAEC4, AAV-PAEC6, AAV-PAEC7, AAV-PAEC8, AAV-PAEC11, AAV-PAEC12, AAV-2-pre-miRNA-101, AAV-8h, AAV-8b, AAV-h, AAV-b, AAV SM 10-2, AAV 셔플(Shuffle) 100-1, AAV 셔플 100-3, AAV 셔플 100-7, AAV 셔플 10-2, AAV 셔플 10-6, AAV 셔플 10-8, AAV 셔플 100- 2, AAV SM 10-1, AAV SM 10-8, AAV SM 100-3, AAV SM 100-10, BNP61 AAV, BNP62 AAV, BNP63 AAV, AAVrh.50, AAVrh.43, AAVrh.62, AAVrh.48, AAVhu.19, AAVhu.11, AAVhu.53, AAV4-8/rh.64, AAVLG-9/hu.39, AAV54.5/hu.23, AAV54.2/hu.22, AAV54.7/hu.24, AAV54.1/hu.21, AAV54.4R/hu.27, AAV46.2/hu.28, AAV46.6/hu.29, AAV128.1/hu.43, 트루 타입(true type) AAV (ttAAV), UPENN AAV 10, 일본 AAV 10 혈청형, AAV CBr-7.1, AAV CBr-7.10, AAV CBr-7.2, AAV CBr-7.3, AAV CBr-7.4, AAV CBr-7.5, AAV CBr-7.7, AAV CBr-7.8, AAV CBr-B7.3, AAV CBr-B7.4, AAV CBr-E1, AAV CBr- E2, AAV CBr-E3, AAV CBr-E4, AAV CBr-E5, AAV CBr-e5, AAV CBr-E6, AAV CBr-E7, AAV CBr-E8, AAV CHt-1, AAV CHt-2, AAV CHt-3, AAV CHt-6.1, AAV CHt-6.10, AAV CHt-6.5, AAV CHt-6.6, AAV CHt-6.7, AAV CHt-6.8, AAV CHt-P1, AAV CHt-P2, AAV CHt-P5, AAV CHt-P6, AAV CHt-P8, AAV CHt-P9, AAV CKd-1, AAV CKd-10, AAV CKd-2, AAV CKd-3, AAV CKd-4, AAV CKd-6, AAV CKd-7, AAV CKd-8, AAV CKd-B1, AAV CKd-B2, AAV CKd-B3, AAV CKd-B4, AAV CKd-B5, AAV CKd-B6, AAV CKd-B7, AAV CKd-B8, AAV CKd-H1, AAV CKd-H2, AAV CKd-H3, AAV CKd-H4, AAV CKd- H5, AAV CKd-H6, AAV CKd-N3, AAV CKd-N4, AAV CKd-N9, AAV CLg-F1, AAV CLg-F2, AAV CLg-F3, AAV CLg-F4, AAV CLg-F5, AAV CLg-F6, AAV CLg-F7, AAV CLg-F8, AAV CLv-1, AAV CLv1-1, AAV Clv1-10, AAV CLv1-2, AAV CLv-12, AAV CLv1-3, AAV CLv-13, AAV CLv1-4, AAV Clv1-7, AAV Clv1-8, AAV Clv1-9, AAV CLv- 2, AAV CLv-3, AAV CLv-4, AAV CLv-6, AAV CLv-8, AAV CLv-D1, AAV CLv-D2, AAV CLv-D3, AAV CLv-D4, AAV CLv-D5, AAV CLv-D6, AAV CLv-D7, AAV CLv-D8, AAV CLv-E1, AAV CLv-K1, AAV CLv-K3, AAV CLv-K6, AAV CLv-L4, AAV CLv-L5, AAV CLv-L6, AAV CLv-M1, AAV CLv-M11, AAV CLv-M2, AAV CLv-M5, AAV CLv- M6, AAV CLv-M7, AAV CLv-M8, AAV CLv-M9, AAV CLv-R1, AAV CLv-R2, AAV CLv-R3, AAV CLv-R4, AAV CLv-R5, AAV CLv-R6, AAV CLv-R7, AAV CLv-R8, AAV CLv-R9, AAV CSp-1, AAV CSp-10, AAV CSp-11, AAV CSp-2, AAV CSp-3, AAV CSp-4, AAV CSp-6, AAV CSp-7, AAV CSp-8, AAV CSp-8.10, AAV CSp-8.2, AAV CSp-8.4, AAV CSp-8.5, AAV CSp-8.6, AAV CSp-8.7, AAV CSp-8.8, AAV CSp-8.9, AAV CSp-9, AAV.hu.48R3, AAV.VR-355, AAV3B, AAV4, AAV5, AAVF1/HSC1, AAVF11/HSC11, AAVF12/HSC12, AAVF13/HSC13, AAVF14/HSC14, AAVF15/HSC15, AAVF16/HSC16, AAVF17/HSC17, AAVF2/HSC2, AAVF3/HSC3, AAVF4/HSC4, AAVF5/HSC5, AAVF6/HSC6, AAVF7/HSC7, AAVF8/HSC8 및/또는 AAF9/HSC9, 7m8, Spark100, AAVMYO 및 이들의 변이체를 포함한다.

[0237] 일부 실시양태에서, 기준 AAV 캡시드 서열은 AAV2 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 기준 AAV 캡시드 서열은 AAV5 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 기준 AAV 캡시드 서열은 AAV8 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 기준 AAV 캡시드 서열은 AAV9 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 기준 AAV 캡시드 서열은 AAVrh74 서열을 포함한다. 이론에 구애됨이 없이 기준 AAV 캡시드 서열은 VP1 영역을 포함하는 것으로 이해된다. 특정 실시양태에서, 기준 AAV 캡시드 서열은 VP1, VP2 및/또는 VP3 영역, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 기준 VP1 서열은 기준 AAV 캡시드 서열과 동의어로 간주될 수 있다.

[0238] 서열번호 1(야생형 AAV2)의 예시적인 기준 서열은 다음과 같다:

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEADAAALEHDK
AYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVK**TAPGKKRPVEHSPVEPD**
SSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRP
KRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQ
AVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQF
SQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGV
LIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGP
IWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL. (서열번호 1)

[0239]

[0240] 달리 명시하지 않는 한, 서열번호 1은 기준 서열이다. 위의 서열에서, VP1, VP2 및 VP3에서 발견된 서열은 밑줄이 그어져 있고(예를 들어, VP3 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 203-735에 상응하는 아미노산을 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어짐), VP1 및 VP2 모두에서 발견된 서열은 볼드체로 표시되어 있으며(예를 들어, VP2 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 138-735에 상응하는 서열을 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어짐) 밑줄이 그어져 있지 않거나 볼드체로 표시되어 있지 않은 서열은 VP1에서만 발견된다(예를 들어, VP1 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 1-735에 상응하는 아미노산을 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어짐).

[0241] 서열번호 1을 암호화하는 핵산 서열의 예는 서열번호 2이다:

ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGT
GGAAGCTCAAACCTGGCCCACCACCACCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCAGGGGT
CTTGTGCTTCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAAC
GAGGCAGACGCCGCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAA
CCCGTACCTCAAGTACAACCACGCCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCTTTT
GGGGGCAACCTCGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTT
GAGGAACCTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGA
CTCCTCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAAGATTGAATTTTGGTCAGAC
TGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCT
GGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGTGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGCGCCGACG
GAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATTGGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAGAGTCATCACCA
CCAGCACCCGAACCTGGGCCCTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAACAAATTTCCAGCCAATC
AGGAGCCTCGAACGACAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGGGGGTATTTTGACTTCAACAGA
TTCCACTGCCACTTTTCACCACGTGACTGGCAAAGACTCATCAACAACAACTGGGGATTCCGACCCA
AGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTCAAGTCAAAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGAC
GATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTC
CTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACGTCTTCATGGTGCCACAGTAT
GGATACCTCACCCTGAACAACGGGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTTTACTGCCTGGAGTACT
TTCCTTCTCAGATGCTGCGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACACTTTTGAGGACGTTCCTTTC
CACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATGAATCCTCTCATCGACCAGTACCTGT
ATTACTTGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCACCACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGC
CGGAGCGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCAGCG
AGTATCAAAGACATCTGCGGATAACAACAACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCAC
CTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAGGACGATGAAGAA
AAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGAGAAAACAAATGTGGACA
TTGAAAAGGTCATGATTACAGACGAAGAGGAAATCAGGACAACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTA
TGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGAGGCAACAGACAAGCAGCTACCGCAGATGTCAACACACAA
GGCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTTCAGGGGCCCATCTGGGCAAAG
ATTCCACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCCTCATGGGTCGGATTCAAACACCCTC
CTCCACAGATTCTCATCAAGAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCACCTTCAGTGCGGCAAA
GTTTGCTTCCTTCATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAGTGGGAGCTGCA
GAAGGAAAACAGCAAACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACTACAACAAGTCTGTTAAT
GTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTGGCACCAGATACCTGA
CTCGTAATCTGTAA (서열번호 2)

[0242]

[0243] 야생형 AAV5의 예시적인 기준 서열, 서열번호 3(야생형 AAV5)은 다음과 같다:

MSFVDHPPDWLEEVGEGLREFLGLEAGPPKPKPNQQHQDQARGLVLPGYNYLGPGNGLDRGEPVNRADEVAREHDIS
YNEQLEAGDNPYLKYNHADAEFQEKLADDTSFGGNLGKAVFQAKKRVLEPFGLVEEGAK**TAPTGKRIDDHFPKRKKA**
RTEEDSKPSTSSDAEAGPSGSQQLQIPAQPASSLGADTMSAGGGGPLGDNNQGADGVGNASGDWHCDSTWMGDRVVT
KSTRTWVLPSYNNHQYREIKSGSVDGSNANAYFGYSTPWGYFDFNRFHSHWSPRDWQRLINNYWGFRPRSLRVKIFN
IQVKEVTVQDSTTTIANNLTSTVQVFTDDDYQLPYVVGNGTEGCLPAFPPQVFTLPQYGYATLNRDNTENPTERSSF
FCLEYFPSKMLRTGNNFEFTYNFEEVPFHSSFAPSQNLFKLANPLVDQYLYRFVSTNNTGGVQFNKNLAGRYANTYK
NWFPGPMGRTQGWNLGSGVNRASVSAFATTNRMELEGASYQVPPQPNGMTNNLQGSNTYALENTMIFNSQPANPGTT
ATYLEGNMLITSESETQPVNRVAYNVGGQMATNNQSSTTAPATGTYNLQEIVPGSVWMERDVYLQGPIWAKIPETGA
HFHPSPAMGGFGLKHPPPMMLIKNTPVPGNITSFSDVPVSSFITQYSTGQVTVEMEWELKKENSKRWNPEIQYTNNY
NDPQFVDFAPDSTGEYRTTRPIGTRYLTRPL (서열번호 3)

[0244]

[0245] 위의 서열에서, VP1, VP2 및 VP3에서 발견된 서열은 밑줄이 그어져 있고(예를 들어, VP3 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 3의 아미노산 193-725에 상응하는 아미노산을 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어짐), VP1 및 VP2 모두

에서 발견된 서열은 볼드체로 표시되어 있으며(예를 들어, VP2 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 3의 아미노산 137-725에 해당하는 서열을 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어짐) 밑줄이 그어져 있지 않거나 볼드체로 표시되어 있지 않은 서열은 VP1에서만 발견된다(예를 들어, VP1 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 3의 아미노산 1-725에 상응하는 아미노산을 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어짐).

[0246] 서열번호 3을 암호화하는 핵산 서열의 예는 서열번호 4이다:

ATGTCTTTTGTTGATCACCCTCCAGATTGGTTGGAAGAAGTTGGTGAAGGTCTTCGCGAGTTTTTGG
GCCTTGAAGCGGGCCCACCGAAACCAAAACCCAATCAGCAGCATCAAGATCAAGCCCGTGGTCTTG
TGCTGCCTGGTTATAACTATCTCGGACCCGGAAACGGGCTCGATCGAGGAGAGCCTGTCAACAGGG
CAGACGAGGTCGCGCGAGAGCACGACATCTCGTACAACGAGCAGCTTGAGGCGGGAGACAACCCC
TACCTCAAGTACAACCACGCGGACGCCGAGTTTCAGGAGAAGCTCGCCGACGACACATCCTTCGGG
GGAAACCTCGGAAAGGCAGTCTTTCAGGCCAAGAAAAGGGTTCTCGAACCTTTTGGCCTGGTTGAA
GAGGGTGCTAAGACGGCCCCTACCGGAAAGCGGATAGACGACCACTTTCCAAAAAGAAAGAAGGCT
CGGACCGAAGAGGACTCCAAGCCTTCCACCTCGTCAGACGCCGAAGCTGGACCCAGCGGATCCCA
GCAGCTGCAAATCCCAGCCCAACCAGCCTCAAGTTTGGGAGCTGATACAATGTCTGCGGGAGGTGG
CGGCCCATTGGGCGACAATAACCAAGGTGCCGATGGAGTGGGCAATGCCTCGGGAGATTGGCATT
GCGATTCCACGTGGATGGGGGACAGAGTCGTCACCAAGTCCACCCGAACCTGGGTGCTGCCCAGC
TACAACAACCACCAGTACCGAGAGATCAAAAGCGGCTCCGTCGACGGAAGCAACGCCAACGCCTAC
TTTGGATACAGCACCCCCTGGGGGTACTTTGACTTTAACCGCTTCCACAGCCACTGGAGCCCCCGA
GACTGGCAAAGACTCATCAACAACTACTGGGGCTTCAGACCCCGGTCCCTCAGAGTCAAAATCTTCA
ACATTCAAGTCAAAGAGGTCACGGTGCAGGACTCCACCACCACCATCGCCAACAACCTCACCTCCAC
CGTCCAAGTGTTTACGGACGACGACTACCAGCTGCCCTACGTCGTCGGCAACGGGACCGAGGGAT
GCCTGCCGGCCTTCCCTCCGCAGGTCTTTACGCTGCCGCAGTACGGTTACGCGACGCTGAACCGC
GACAACACAGAAAATCCCACCGAGAGGAGCAGCTTCTTCTGCCTAGAGTACTTTCCCAGCAAGATGC
TGAGAACGGGCAACAACTTTGAGTTTACCTACAACTTTGAGGAGGTGCCCTTCCACTCCAGCTTCGC
TCCCAGTCAGAACCTGTTCAAGCTGGCCAACCCGCTGGTGGACCAGTACTTGTACCGCTTCGTGAG
CACAAATAACACTGGCGGAGTCCAGTTCAACAAGAACCTGGCCGGGAGATACGCCAACACCTACAA
AAACTGGTTCCCGGGGCCCATGGGCCGAACCCAGGGCTGGAACCTGGGCTCCGGGGTCAACCGCG
CCAGTGTCAGCGCCTTCGCCACGACCAATAGGATGGAGCTCGAGGGCGCGAGTTACCAGGTGCCC
CCGCAGCCGAACGGCATGACCAACAACCTCCAGGGCAGCAACACCTATGCCCTGGAGAACACTATG
ATCTTCAACAGCCAGCCGGCGAACCCGGGCACCACCGCCACGTACCTCGAGGGCAACATGCTCATC
ACCAGCGAGAGCGAGACGCAGCCGGTGAACCGCGTGGCGTACAACGTCGGCGGGCAGATGGCCA
CCAACAACCAGAGCTCCACCACTGCCCCCGCGACCGGCACGTACAACCTCCAGGAAATCGTGCCCG
GCAGCGTGTGGATGGAGAGGGACGTGTACCTCCAAGGACCCATCTGGGCCAAGATCCCAGAGACG
GGGGCGCACTTTCACCCCTCTCCGGCCATGGGCGGATTCGGACTCAAACACCCACCGCCCATGATG
CTCATCAAGAACACGCCTGTGCCCGGAAATATCACCAGCTTCTCGGACGTGCCCGTCAGCAGCTTC
ATCACCCAGTACAGCACCGGGCAGGTCACCGTGGAGATGGAGTGGGAGCTCAAGAAGGAAAACTC
CAAGAGGTGGAACCCAGAGATCCAGTACACAAACAACTACAACGACCCCCAGTTTGTGGACTTTGCC
CCGGACAGCACCGGGGAATACAGAACCACCAGACCTATCGGAACCCGATACCTTACCCGACCCCTT
TAA (서열번호 4)

[0247]

[0248] 야생형 AAV8의 예시적인 기준 서열, 서열번호 5(야생형 AAV8)는 다음과 같다:

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDK
AYDQQLQAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEGAK**TAPGKKRPVEPSPQRSP**
DSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPSGVGPNTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSSGNWHC
DSTWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGATNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWG
FRPKRLSFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTIQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNN
GSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFTYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQTTGGTANTQT
LGFSQGGPNTMANQAKNWLPGPCYRQQRVSTTTGQNNNSNFAWTAGTKYHLNGRNSLANPGIAMATHKDDEERFFPS
NGILIFGKQNAARDNADYSDVMLTSEEEIKTTNPVATEEYGIVADNLQQQNTAPQIGTVNSQGALPGMVWQNRDVYL
QGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPADPPTTFNQSKLNSFITQYSTGQVSVEIEWELQKEN
SKRWNPEIQYTSNYYKSTSVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번호 5)

[0249]

[0250] 위의 서열에서, VP1, VP2 및 VP3에서 발견된 서열은 밑줄이 그어져 있고(예를 들어, VP3 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 5의 아미노산 204-739에 상응하는 아미노산을 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어짐), VP1 및 VP2 모두에서 발견된 서열 볼드체로 표시되어 있으며(예를 들어, VP2 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 5의 아미노산 138-735에 상응하는 서열을 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어짐) 밑줄이 그어져 있지 않거나 볼드체로 표시되어 있지 않은 서열은 VP1에서만 발견된다(예를 들어, VP1 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 5의 아미노산 1-739에 상응하는 아미노산을 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어짐).

[0251] 서열번호 5를 암호화하는 핵산 서열의 예는 서열번호 6이다:

ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGG
TGGGCGCTGAAACCTGGAGCCCCGAAGCCCAAAGCCAACCAGCAAAAGCAGGACGACGGCCGGGG
TCTGGTGCTTCCTGGCTACAAGTACCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCCGTCAA
CGCGGCGGACGCAGCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTGCAGGCGGGTGAC
AATCCGTACCTGCGGTATAACCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGTCT
TTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGCAGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGTCTG
GTTGAGGAAGGCGCTAAGACGGCTCCTGGAAAGAAGAGACCGGTAGAGCCATCACCCCAGCGTTCT
CCAGACTCCTCTACGGGCATCGGCAAGAAAGGCCAACAGCCCGCCAGAAAAAGACTCAATTTTGGT
CAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTTCCAGACCCTCAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAGCGCCCTCT
GGTGTGGGACCTAATACAATGGCTGCAGGCGGTGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAAGGCGC
CGACGGAGTGGGTAGTTCCTCGGGAAATTGGCATTGCGATTCCACATGGCTGGGCGACAGAGTCAT
CACCACCAGCACCCGAACCTGGGCCCTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAGCAAATCTCCAA
CGGGACATCGGGAGGAGCCACCAACGACAACACCTACTTCGGCTACAGCACCCCCTGGGGGTATTT
TGACTTTAACAGATTCCACTGCCACTTTTCACCACGTGACTGGCAGCGACTCATCAACAACAACTGG
GGATTCCGGCCCAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGAGGTCACGCAGAAT
GAAGGCACCAAGACCATCGCCAATAACCTCACCAGCACCATCCAGGTGTTTACGGACTCGGAGTAC
CAGCTGCCGTACGTTCTCGGCTCTGCCCACCAGGGCTGCCTGCCTCCGTTCCCGGCGGACGTGTTC
ATGATTCCCCAGTACGGCTACCTAACACTCAACAACGGTAGTCAGGCCGTGGGACGCTCCTCCTTCT
ACTGCCTGGAATACTTTCCTTCGCAGATGCTGAGAACCGGCAACAACTTCCAGTTTACTTACACCTTC
GAGGACGTGCCTTTCCACAGCAGCTACGCCCACAGCCAGAGCTTGGACCGGCTGATGAATCCTCTG
ATTGACCAGTACCTGTACTACTTGTCTCGGACTCAAACAACAGGAGGCACGGCAAATACGCAGACTC
TGGGCTTCAGCCAAGGTGGGCCTAATACAATGGCCAATCAGGCAAAGAACTGGCTGCCAGGACCCT
GTTACCGCCAACAACGCGTCTCAACGACAACCGGGCAAAACAACAATAGCAACTTTGCCTGGACTGC
TGGGACCAAATACCATCTGAATGGAAGAAATTCATTGGCTAATCCTGGCATCGCTATGGCAACACAC
AAAGACGACGAGGAGCGTTTTTTTCCCAGTAACGGGATCCTGATTTTTGGCAAACAAAATGCTGCCA
GAGACAATGCGGATTACAGCGATGTCATGCTCACCAGCGAGGAAGAAATCAAAACCACTAACCCTGT
GGCTACAGAGGAATACGGTATCGTGGCAGATAACTTGCAGCAGCAAAACACGGCTCCTCAAATTGG
AACTGTCAACAGCCAGGGGGCCTTACCCGGTATGGTCTGGCAGAACCGGGACGTGTACCTGCAGG
GTCCCATCTGGGCCAAGATTCCTCACACGGACGGCAACTTCCACCCGTCTCCGCTGATGGGCGGCT
TTGGCCTGAAACATCCTCCGCCTCAGATCCTGATCAAGAACACGCCTGTACCTGCGGATCCTCCGAC
CACCTTCAACCAGTCAAAGCTGAACTCTTTCATCACGCAATACAGCACCGGACAGGTCAGCGTGGAA
ATTGAATGGGAGCTGCAGAAGGAAAACAGCAAGCGCTGGAACCCCGAGATCCAGTACACCTCCAAC
TACTACAAATCTACAAGTGTGGACTTTGCTGTTAATACAGAAGGCGTGTACTCTGAACCCCGCCCCAT
TGGCACCCGTTACCTCACCCGTAATCTGTAA (서열번호 6)

[0252]

[0253] 야생형 AAV9의 예시적인 기준 서열, 서열번호 7(야생형 AAV9)은 다음과 같다:

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGAPQPKANQQHQDNARGLVLPGYKYLGPGNGLDKGEPVNAADAAALEHDK
AYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRLLEPLGLVEEAAK**TAPGKKRPVEQSPQEPD**
SSAGIGKSGAQPAKKRLNFGQTGDTESVPDPQPIGEPPAAPSGVGSLTMASGGGAPVADNNEGADGVGSSSGNWHCD
SQWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNSTSGGSSNDNAYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGF
RPKRLNFKLFNIQVKEVTDNNGVKTIANNLTSTVQVFTDSDYQLPYVLGSAHEGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNDG
SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYEFENVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSKTINGSGQNQQTLK
FSVAGPSNMAVQGRNYIPGPSYRQQRVSTTVTQNNNSEFAWPGASSWALNGRNSLMNPGPAMASHKEGEDRFFPLSG
SLIFGKQGTGRDNVDADKVMITNEEEIKTTNPVATESYGQVATNHQSAQAQAQTGWVQNQGILPGMVWQDRDVYLQG
PIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGMKHPPPQILIKNTPVPADPPTAFNKDKLNSFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSK
RWNPEIQYTSNYYKSNNVEFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번호 7)

[0254]

[0255] 위의 서열에서, VP1, VP2 및 VP3에서 발견된 서열은 밑줄이 그어져 있고(예를 들어, VP3 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 7의 아미노산 203-737에 상응하는 아미노산을 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어짐), VP1 및 VP2 모두에서 발견된 서열은 볼드체로 표시되어 있으며(예를 들어, VP2 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 7의 아미노산 138-737에 상응하는 서열을 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어짐) 밑줄이 그어져 있지 않거나 볼드체로 표시되어 있지 않은 서열은 VP1에서만 발견된다(예를 들어, VP1 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 7의 아미노산 1-737에 상응하는 아미노산을 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어짐).

[0256] 서열번호 7을 암호화하는 핵산 서열의 예는 서열번호 8이다:

ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTTAGTGAAGGTATTCGCGAGTGGT
GGGCTTTGAAACCTGGAGCCCCTCAACCCAAGGCAAATCAACAACATCAAGACAACGCTCGAGGTC
TTGTGCTTCCGGGTTACAAATACCTTGGACCCGGCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACG
CAGCAGACGCGGCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCAAGGCCGGAGACAAC
CCGTACCTCAAGTACAACCACGCCGACGCCGAGTTCCAGGAGCGGCTCAAAGAAGATACGTCTTTT
GGGGGCAACCTCGGGCGAGCAGTCTTCCAGGCCAAAAAGAGGCTTCTTGAACCTCTTGGTCTGGTT
GAGGAAGCGGCTAAGACGGCTCCTGGAAAGAAGAGGCCTGTAGAGCAGTCTCCTCAGGAACCGGA
CTCCTCCGCGGGTATTGGCAAATCGGGTGCACAGCCCGCTAAAAAGAGACTCAATTTCGGTCAGAC
TGGCGACACAGAGTCAGTCCCAGACCCTCAACCAATCGGAGAACCTCCCGCAGCCCCCTCAGGTGT
GGGATCTCTTACAATGGCTTCAGGTGGTGGCGCACCAGTGGCAGACAATAACGAAGGTGCCGATGG
AGTGGGTAGTTCCTCGGGAAATTGGCATTGCGATTCCCAATGGCTGGGGGACAGAGTCATCACCAC
CAGCACCCGAACCTGGGCCCTGCCCACCTACAACAATCACCTCTACAAGCAAATCTCCAACAGCACA
TCTGGAGGATCTTCAAATGACAACGCCTACTTCGGCTACAGCACCCCCTGGGGGTATTTTGACTTCA
ACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCACGTGACTGGCAGCGACTCATCAACAACAACTGGGGATTCCG
GCCTAAGCGACTCAACTTCAAGCTCTTCAACATTCAGGTCAAAGAGGTTACGGACAACAATGGAGTC
AAGACCATCGCCAATAACCTTACCAGCACGGTCCAGGTCTTCACGGACTCAGACTATCAGCTCCCGT
ACGTGCTCGGGTCGGCTCACGAGGGCTGCCTCCCGCCGTTCCCAGCGGACGTTTTCATGATTCCTC
AGTACGGGTATCTGACGCTTAATGATGGAAGCCAGGCCGTGGGTCGTTCGTCCTTTTACTGCCTGGA
ATATTTCCCGTCGCAAATGCTAAGAACGGGTAACAACTTCCAGTTCAGCTACGAGTTTGAGAACGTA
CCTTTCCATAGCAGCTACGCTCACAGCCAAAGCCTGGACCGACTAATGAATCCACTCATCGACCAAT
ACTTGTACTATCTCTCAAAGACTATTAACGGTTCTGGACAGAATCAACAAACGCTAAAATTCAGTGTG
GCCGGACCCAGCAACATGGCTGTCCAGGGAAGAAACTACATACCTGGACCCAGCTACCGACAACAA
CGTGTCTCAACCACTGTGACTCAAAACAACAACAGCGAATTTGCTTGGCCTGGAGCTTCTTCTTGGG
CTCTCAATGGACGTAATAGCTTGATGAATCCTGGACCTGCTATGGCCAGCCACAAAGAAGGAGAGGA
CCGTTTCTTTCCTTTGTCTGGATCTTTAATTTTTGGCAAACAAGGAACTGGAAGAGACAACGTGGATG
CGGACAAAGTCATGATAACCAACGAAGAAGAAATTAAAACTACTAACCCGGTAGCAACGGAGTCCTA
TGGACAAGTGGCCACAAACCACCAGAGTGCCCAAGCACAGGCGCAGACCGGCTGGGTTCAAAACC
AAGGAATACTTCCGGGTATGGTTTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTGCAAGGACCCATTTGGGCCA
AAATTCCTCACACGGACGGCAACTTTCACCCTTCTCCGCTGATGGGAGGGTTTGGAATGAAGCACCC
GCCTCCTCAGATCCTCATCAAAAACACACCTGTACCTGCGGATCCTCCAACGGCCTTCAACAAGGAC
AAGCTGAACTCTTTCATCACCCAGTATTCTACTGGCCAAGTCAGCGTGGAGATCGAGTGGGAGCTGC
AGAAGGAAAACAGCAAGCGCTGGAACCCGGAGATCCAGTACACTTCCAACTATTACAAGTCTAATAA
TGTTGAATTTGCTGTTAATACTGAAGGTGTATATAGTGAACCCCGCCCCATTGGCACCAGATACCTGA
CTCGTAATCTGTAA (서열번호 8)

[0257]

[0258] 야생형 AAVrh74의 예시적인 기준 서열, 서열번호 9(야생형 AAVrh74)는 다음과 같다:

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDNGRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDK
AYDQQLQAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVESPVK**TAPGKKRPVEPSPQRSP**
DSSTGIGKKGQQPAKKRLNFGQTGDSESVPDPQPIGEPPAGPSGLGSGTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSSGNWHC
DSTWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWG
FRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTIQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNN
GSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFEFSYNFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQSTGGTAGTQQ
LLFSQAGPNNMSAQAKNWLPGPCYRQQRVSTTLSQNNNSNFAWTGATKYHLNGRDSLVNPGVAMATHKDDEERFFPS
SGVLMFGKQGAGKDNVDYSSVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVVADNLQQQNAAPIVGAVNSQGALPGMVWQNRDVYL
QGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPADPPTTFNQAKLASFITQYSTGQVSVEIEWELQKEN
SKRWNPEIQYTSNYYKSTNVDFAVNTEGTYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번호 9)

[0259]

[0260] 서열번호 10의 대안적인 예시적 기준 서열(대안적인 야생형 AAVrh74)은 다음과 같다:

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDNGRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDK
AYDQQLQAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVESPVK**TAPGKKRPVEPSPQRSP**
DSSTGIGKKGQQPAKKRLNFGQTGDSESVPDPQPIGEPPAGPSGLGSGTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSSGNWHC
DSTWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWG
FRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTIQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNN
GSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFEFSYNFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQSTGGTAGTQQ
LLFSQAGPNNMSAQAKNWLPGPCYRQQRVSTTLSQNNNSNFAWTGATKYHLNGRDSLVNPGVAMATHKDDEERFFPS
SGVLMFGKQGAGKDNVDYSSVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVVADNLQQQNAAPIVGAVNSQGALPGMVWQNRDVYL
QGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPADPPTTFTKAKLASFITQYSTGQVSVEIEWELQKEN
SKRWNPEIQYTSNYYKSTNVDFAVNTEGTYSEPRPIGTRYLTRNL (서열번호 10)

[0261]

[0262] 위의 서열(서열번호 9 또는 서열번호 10)에서, VP1, VP2 및 VP3에서 발견된 서열은 밑줄이 그어져 있고(예를 들어, VP3 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 9의 아미노산 204-739에 상응하는 아미노산을 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어짐) VP1 및 VP2 둘 다에서 발견되는 서열은 볼드체로 표시되어 있으며(예를 들어, VP2 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 서열번호 9의 아미노산 137-739에 상응하는 서열을 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어짐) 밑줄이 그어져 있지 않거나 볼드체로 표시되어 있지 않은 서열은 VP1에서만 발견된다(예를 들어, VP1 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 서열번호 9의 아미노산 1-739에 상응하는 아미노산을 포함하고, 예를 들어, 이로 이루어짐).

[0263] 서열번호 9를 암호화하는 핵산 서열의 예는 서열번호 11이다.

ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGG
TGGGACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAACCAGCAAAAGCAGGACAACGGCCGGGG
TCTGGTGCTTCCTGGCTACAAGTACCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCCGTCAA
CGCGGCGGACGCAGCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCCAAGCGGGTGAC
AATCCGTACCTGCGGTATAATCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGTCTT
TTGGGGGCAACCTCGGGCGCGCAGTCTTCCAGGCCAAAAAGCGGGTTCTCGAACCTCTGGGCCTG
GTTGAATCGCCGGTTAAGACGGCTCCTGGAAAGAAGAGGCCGGTAGAGCCATCACCCCAGCGCTCT
CCAGACTCCTCTACGGGCATCGGCAAGAAAGGCCAGCAGCCCGCAAAAAAGAGACTCAATTTTGGG
CAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGACCCTCAACCAATCGGAGAACCACCAGCAGGCCCCTCT
GGTCTGGGATCTGGTACAATGGCTGCAGGCGGTGGCGCTCCAATGGCAGACAATAACGAAGGCGC
CGACGGAGTGGGTAGTTCCTCAGGAAATTGGCATTGCGATTCCACATGGCTGGGCGACAGAGTCAT
CACCACCAGCACCCGCACCTGGGCCCTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAGCAAATCTCCAA
CGGGACCTCGGGAGGAAGCACCAACGACAACACCTACTTCGGCTACAGCACCCCCTGGGGGTATTT
TGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTCACCACGTGACTGGCAGCGACTCATCAACAACAACTGG
GGATTCCGGCCCAAGAGGCTCAACTTCAAGCTCTTCAACATCCAAGTCAAGGAGGTCACGCAGAAT
GAAGGCACCAAGACCATCGCCAATAACCTTACCAGCACGATTCAGGTCTTTACGGACTCGGAATACC
AGCTCCCGTACGTGCTCGGCTCGGCGCACCAGGGCTGCCTGCCTCCGTTCCCGGCGGACGTCTTC
ATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAATGGCAGTCAGGCTGTGGGCCGGTCGTCCTTCT
ACTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAAATGCTGAGAACGGGCAACAACTTTGAATTCAGCTACAACTTC
GAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCGCACAGCCAGAGCCTGGACCGGCTGATGAACCCTCT
CATCGACCAGTACTTGTACTACCTGTCCCGGACTCAAAGCACGGGCGGTACTGCAGGAACTCAGCA
GTTGCTATTTTCTCAGGCCGGGCCTAACAACATGTCGGCTCAGGCCAAGAACTGGCTACCCGGTCC
CTGCTACCGGCAGCAACGTGTCTCCACGACACTGTCGCAGAACAACAACAGCAACTTTGCCTGGAC
GGGTGCCACCAAGTATCATCTGAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCTGGCGTTGCCATGGCTAC
CCACAAGGACGACGAAGAGCGATTTTTTCCATCCAGCGGAGTCTTAATGTTTGGGAAACAGGGAGCT
GGAAAAGACAACGTGGACTATAGCAGCGTGATGCTAACCAGCGAGGAAGAAATAAAGACCACCAAC
CCAGTGGCCACAGAACAGTACGGCGTGGTGGCCGATAACCTGCAACAGCAAAACGCCGCTCCTATT
GTAGGGGCCGTCAATAGTCAAGGAGCCTTACCTGGCATGGTGTGGCAGAACCGGGACGTGTACCTG
CAGGGTCCCATCTGGGCCAAGATTCCTCATACGGACGGCAACTTTCATCCCTCGCCGCTGATGGGA
GGCTTTGGACTGAAGCATCCGCCTCCTCAGATCCTGATTAAAAACACACCTGTTCCCGCGGATCCTC
CGACCACCTTCAATCAGGCCAAGCTGGCTTCTTTCATCACGCAGTACAGTACCGGCCAGGTCAGCG
TGGAGATCGAGTGGGAGCTGCAGAAGGAGAACAGCAAACGCTGGAACCCAGAGATTCAGTACACTT
CCAACTACTACAAATCTACAAATGTGGACTTTGCTGTCAATACTGAGGGTACTTATTCCGAGCCTCGC
CCCATTGGCACCCGTTACCTCACCCGTAATCTGTAA (서열번호 11)

[0264]

[0265] 안과 문헌에서 확인된 AAV2 변이체의 예시적인 기준 서열, 서열번호 60은 다음과 같다:

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEADAAALEHDK
AYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPD
SSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRP
KRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQ
AVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQF
SQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGV
LIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNLALGETTRPARQAATADVNTQGVLPGMVW
QDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE
WELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL* (서열번호 60)

[0266]

[0267] 서열번호 60을 암호화하는 핵산 서열의 예는 서열번호 61이다.

ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGAAGCT
CAAACCTGGCCCACCACCACCAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCTTCCTGGG
TACAAGTACCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGCAGACGCCGCGGCCCTC
GAGCACGACAAAGCCTACGACCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTACAACCACGCCGACG
CGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGCAGTCTTCCAGGCGAA
AAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGCCTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCTCCGGGAAAAAAGAGGCCGGTA
GAGCACTCTCCTGTGGAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAGGCGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAAGAT
TGAATTTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTACCTGACCCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCC
CTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGTGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGCGCCGAC
GGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATTGGCATTGCGATTCCACATGGATGGGCGACAGAGTCATCACCACCAGCAC
CCGAACCTGGGCCCTGCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAACAAATTTCCAGCCAATCAGGAGCCTCGAACG
ACAATCACTACTTTGGCTACAGCACCCCTTGGGGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTCACCAC
GTGACTGGCAAAGACTCATCAACAACAACTGGGGATTCCGACCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTC
AAGTCAAAGAGGTCACGCAGAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTT
ACTGACTCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCTCGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAG
ACGTCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACGGGAGTCAGGCAGTAGGACGCTCTTCATTT
TACTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACCGGAAACAACTTTACCTTCAGCTACACTTTTGAGGAC
GTTCCTTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGTCTCATGAATCCTCTCATCGACCAGTACCT
GTATTACTTGAGCAGAACAAACACTCCAAGTGGAACCACCACGCAGTCAAGGCTTCAGTTTTCTCAGGCCGGAG
CGAGTGACATTCGGGACCAGTCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCAGCGAGTATCAAAGACA
TCTGCGGATAACAACAACAGTGAATACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCT
GGTGAATCCGGGCCCGGCCATGGCAAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTC
ATCTTTGGGAAGCAAGGCTCAGAGAAAACAAATGTGGACATTGAAAAGGTCATGATTACAGACGAAGAGGAAAT
CAGGACAACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGAGGCAACTTGGCTC
TTGGGGAAACTACGCGTCCTGCAAGACAAGCAGCTACCGCAGATGTCAACACACAAGGCGTTCTACCAGGCATG
GTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTTCAGGGGCCCATCTGGGCAAAGATTCCACACACGGACGGACATTTTCA
CCCCTCTCCCCTCATGGGTGGATTCGGACTTAAACACCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAACACCCCGGTAC
CTGCGAATCCTTCGACCACCTTCAGTGCGGCAAAGTTTGCTTCCTTCATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTC
AGCGTGGAGATCGAGTGGGAGCTGCAGAAGGAAAACAGCAAACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAA
CTACAACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTGGCAC
CAGATACCTGACTCGTAATCTGTAA (서열번호 61)

[0268]

[0269] 일부 실시양태에서, 본원에서는 페이로드를 포함하는 바이러스 입자에 포함될 때, 예를 들어, 유리체내 투여 후, 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 다른 동일한 바이러스 입자에 비해 눈의 하나 이상의 조직 또는 세포 유형(예를 들어, 신경망막, 황반 및/또는 맥락막/RPE)에 이러한 페이로드의 증가된 전달을 제공하는, 예를 들어, 표 2에 기술된 바와 같은 캡시드 폴리펩티드가 기술된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는 페이로드를 포함하는 바이러스 입자에 포함될 때, 예를 들어, 유리체내 또는 전방내 투여 후, 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 다른 동일한 바이러스 입자에 비해 눈의 하나 이상의 조직 또는 세포 유형(예를 들어, 섬유주대 또는 슐렘관의 조직 또는 세포)에 이러한 페이로드의 증가된 전달을 제공하는, 예를 들어, 표 2에 기술된 바와 같은 캡시드 폴리펩티드가 기술된다.

[0270] 본 개시내용은 캡시드(Cap) 유전자에 의해 암호화되는 구조적 캡시드 단백질(VP1, VP2 및 VP3 포함)을 지칭한다. 이러한 캡시드 단백질은 AAV와 같은 바이러스 벡터의 외부 단백질 구조 쉘(즉, 캡시드)을 형성한다. Cap 폴리뉴클레오티드로부터 합성된 VP 캡시드 단백질은 일반적으로 상응하는 Cap 뉴클레오티드 서열의 시작 코돈(AUG 또는 ATG)과 연관된, 폴리펩티드 서열(Met1)의 첫 번째 아미노산으로서 메티오닌을 포함한다. 그러나 첫 번째 메티오닌(Met1) 잔기 또는 일반적으로 첫 번째 아미노산(AA1)이 Met-아미노펩티다제와 같은 단백질 처리 효소에 의해 폴리펩티드 합성 후 또는 합성 중에 절단되는 것이 일반적이다. 이러한 "Met/AA-클리핑(clipping)" 과정은 종종 폴리펩티드 서열의 두 번째 아미노산(예를 들어, 알라닌, 발린, 세린, 트레오닌 등)의 상응하는 아세틸화와 상관된다. Met-클리핑은 보통 VP1 및 VP3 캡시드 단백질에서 발생하지만 VP2 캡시드 단백질에서도 발생할 수 있다. Met/AA-클리핑이 불완전한 경우, 바이러스 캡시드를 포함하는 하나 이상(1개, 2개 또는 3개)의 VP 캡시드 단백질의 혼합물이 생산될 수 있으며, 그 중 일부는 Met1/AA1 아미노산(Met+/AA+)을 포함하고 그 중 일부는 Met/AA-클리핑(Met-/AA-)의 결과로서 Met1/AA1 아미노산이 결여된다. 캡시드 단백질의 Met/AA-클리핑에 관한 추가 논의는 각각의 내용 전체가 본원에 참조로 포함된 Jin, 등, Direct Liquid Chromatography/Mass Spectrometry Analysis for Complete Characterization of Recombinant Adeno-Associated Virus Capsid Proteins. Hum Gene Ther Methods.2017 Oct.28(5):255-267; Hwang, 등, N-Terminal Acetylation of Cellular Proteins Creates Specific Degradation Signals. Science. 2010 February 19.327(5968): 973-977을

참고한다. 본 개시내용에 따르면, 캡시드 폴리펩티드에 대한 언급은 클리핑된(Met-/AA-) 또는 클리핑되지 않은(Met+/AA+) 것으로 제한되지 않으며, 문맥상 독립적인 캡시드 폴리펩티드, 캡시드 단백질의 혼합물로 구성된 바이러스 캡시드 및/또는 본 개시내용의 캡시드 폴리펩티드를 암호화하거나 기술하거나 생산하거나 생성하는 폴리뉴클레오티드 서열(또는 이의 단편)도 지칭한다. "캡시드 폴리펩티드"(예를 들어, VP1, VP2 또는 VP3)에 대한 직접적인 언급은 Met1/AA1 아미노산(Met+/AA+)을 포함하는 VP 캡시드 단백질과, 예를 들어, Met/AA-클리핑(Met-/AA-)의 결과로서 Met1/AA1 아미노산이 결여된 상응하는 VP 캡시드 폴리펩티드도 포함한다. 추가로 본 개시내용에 따르면, Met1/AA1 아미노산(Met+/AA+)을 포함하는 하나 이상의 캡시드 폴리펩티드를 각각 포함하거나 암호화하는 특정 서열번호(단백질이든 핵산이든)에 대한 언급은 Met1/AA1 아미노산이 결여된 VP 캡시드 폴리펩티드를 교시하는 것으로 이해되어야 하며, 서열을 검토할 때 첫 번째 나열된 아미노산(Met1/AA1 여부에 관계없이)이 부재할 수 있다는 것이 쉽게 명백해진다. 비제한적인 예로서, 길이가 736개 아미노산이고 AUG/ATG 시작 코돈에 의해 암호화된 "Met1" 아미노산(Met+)을 포함하는 VP1 폴리펩티드 서열에 대한 언급은 또한 길이가 735개 아미노산이고 736개 아미노산 Met+ 서열의 "Met1" 아미노산(Met-)을 포함하지 않는 VP1 폴리펩티드 서열을 교시하는 것으로 이해된다. 두 번째 비제한적 예로서, 길이가 736개 아미노산이고 임의의 NNN 개시 코돈에 의해 암호화된 "AA1" 아미노산(AA1+)을 포함하는 VP1 폴리펩티드 서열에 대한 언급은 또한 길이가 735개 아미노산이고 736개 아미노산 AA1+ 서열의 "AA1" 아미노산(AA1-)을 포함하지 않는 VP1 폴리펩티드 서열을 교시하는 것으로 이해될 수 있다. VP 캡시드 단백질로부터 형성된 바이러스 캡시드에 대한 언급(예컨대 특정 AAV 캡시드 혈청형에 대한 언급)은 Met1/AA1 아미노산(Met+/AA1+)을 포함하는 VP 캡시드 단백질, 예를 들어, Met/AA1-클리핑(Met-/AA1-)의 결과로서 Met1/AA1 아미노산이 결여된 상응하는 VP 캡시드 단백질 및 이들의 조합(Met+/AA1+ 및 Met-/AA1-)을 통합할 수 있다. 비제한적인 예로서, AAV 캡시드 혈청형은 VP1(Met+/AA1+), VP1(Met-/AA1-), 또는 VP1(Met+/AA1+)과 VP1(Met-/AA1-)의 조합을 포함할 수 있다. AAV 캡시드 혈청형은 또한 VP3(Met+/AA1+), VP3(Met-/AA1-), 또는 VP3(Met+/AA1+)과 VP3(Met-/AA1-)의 조합을 포함할 수 있으며; VP2(Met+/AA1)와 VP2(Met-/AA1-)의 유사한 선택적 조합도 포함할 수 있다.

[0271] 일부 실시양태에서, 기준 AAV 캡시드 서열은 상술된 것 중 임의의 것과의 동일성이 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%인 아미노산 서열을 포함한다.

[0272] 일부 실시양태에서, 기준 AAV 캡시드 서열은 상술된 것 중 임의의 것과의 동일성이 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%인 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된다. 특정 실시양태에서, 기준 서열은 AAV 캡시드 서열이 아니고 대신에 상이한 벡터(예를 들어, 렌티바이러스(lentivirus), 플라스미드 등)이다.

[0273] 일부 실시양태에서, (예를 들어, AAV2 변이체 캡시드 단백질을 암호화하는) 본 개시내용의 핵산은 핵산(예를 들어, 상기 핵산을 포함하는 플라스미드 벡터)으로 형질감염되거나 상기 핵산을 포함하는 바이러스로 감염된 세포에서 전사, 번역 및/또는 발현을 허용하는 방식으로 핵산 분자에 작동 가능하게 연결되는 통상적인 제어 요소 또는 서열을 포함한다. 본원에서 사용되는 "작동 가능하게 연결된" 서열은 관심 유전자와 인접한 발현 제어 서열 및 관심 유전자를 제어하기 위해 트랜스로 또는 거리를 두고 작용하는 발현 제어 서열을 모두 포함한다.

[0274] 발현 제어 서열은 스플라이싱(splicing) 및 폴리아데닐화(polyA) 신호와 같은 효율적인 RNA 처리 신호; 적절한 전사 개시, 종결, 프로모터 및 인핸서 서열; 세포질 mRNA를 안정화시키는 서열; 단백질 안정성을 향상시키는 서열; 번역 효율성을 향상시키는 서열(예를 들어, Kozak 공통 서열); 및 일부 실시양태에서는 암호화된 전이유전자 생성물의 분비를 향상시키는 서열을 포함한다. 천연, 상시발현, 유도성 및/또는 조직 특이적 프로모터를 포함하는 발현 제어 서열은 당업계에 공지되어 있으며, 본원에 개시된 조성물 및 방법과 함께 활용될 수 있다.

[0275] 일부 실시양태에서, 전이유전자에 대한 천연 프로모터가 사용될 수 있다. 이론에 구애됨이 없이 천연 프로모터는 전이유전자의 천연 발현을 모방할 수 있거나, 시간적, 발달적 또는 조직 특이적 발현 또는 특정 전사 자극에 반응하는 발현을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 전이유전자는, 예를 들어, 천연 발현을 모방하기 위해 인핸서 요소, 폴리아데닐화 부위 또는 Kozak 공통 서열과 같은 다른 천연 발현 제어 요소에 작동 가능하게 연결될 수 있다.

[0276] 일부 실시양태에서, 전이유전자는 조직 특이적 프로모터에 작동 가능하게 연결된다.

[0277] 일부 실시양태에서, 전이유전자를 운반하는 벡터, 예를 들어, 플라스미드는 선택 마커 또는 리포터 유전자도 포

함할 수 있다. 이러한 선택 가능한 리포터 또는 마커 유전자는 박테리아 세포에서 벡터, 예를 들어, 플라스미드의 존재를 알리는 데 사용될 수 있다. 벡터의 다른 성분, 예를 들어, 플라스미드는 복제 기점을 포함할 수 있다. 이들 및 다른 프로모터 및 벡터 요소의 선택은 통상적이며 많은 이러한 서열이 이용 가능하다(예를 들어, Sambrook 등 및 본원에 인용된 참고문헌 참고).

[0278] 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 눈에서의 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 망막에서의 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 비황반 망막에서의 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 황반에서의 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 섬유주대에서의 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 망막에 비해 섬유주대에서 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 비황반 망막에 비해 섬유주대에서 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 황반에 비해 섬유주대에서 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 망막에 비해 황반에서의 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 비황반에 비해 황반에서의 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 섬유주대에 비해 황반에서의 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 비황반 망막 및 섬유주대에 비해 황반에서의 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 망막 및 섬유주대에 비해 황반에서의 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 황반 및 섬유주대에 비해 망막에서의 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 황반 및 비황반 망막에서의 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 황반 및 망막에 비해 섬유주대에서의 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 황반 및 비황반 망막에 비해 섬유주대에서의 형질도입을 증가시킨다.

[0279] 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 적어도 1배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 적어도 2배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 4배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 6배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비

교하여 안구 형질도입을 8배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 10배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 15배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)와 같은 기준 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 16배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 32배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 50배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 70배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 100배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 200배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 300배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 400배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 500배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 1000배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 증가된 안구 형질도입은 변이체 바이러스 입자에 포장된 핵산으로부터 생산된 표적 조직(예를 들어, 표적 조직의 세포 또는 세포 집단)의 mRNA 수준을 기준 바이러스 입자에 포장된(예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 캡시드에 포장된) 핵산으로부터 생산된 표적 조직(예를 들어, 표적 조직의 세포 또는 세포 집단)에서의 mRNA 수준과 비교함으로써 측정된다.

[0280] 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 서열번호 60의 기준 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 눈에서의 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 캡시드 바이러스 입자에 존재하는 폴리펩티드는 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 서열번호 60의 기준 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 섬유주대에서의 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 서열번호 60의 기준 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 적어도 1배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 서열번호 60의 기준 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 적어도 1.5배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 서열번호 60의 기준 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 적어도 2배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 기준 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 서열번호 60의 기준 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입을 적어도 2.5배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 증가된 안구 형질도입은, 예를 들어, 실시예 3에 기술된 바와 같이 섬유주대에서 측정된다. 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 단리되거나 정제된(예를 들어, 세포, 다른 생물학적 성분 또는 오염물로부터 단리되거나 정제된) 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 변이체 폴리펩티드는, 예를 들어, 본원에 기술된 디펜도파보바이러스 입자에 존재한다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, 본원에 기술된 세포, 무세포 시스템 또는 번역 시스템에 존재한다.

[0281] 일부 실시양태에서, 세포는 비인간 세포이다. 다른 실시양태에서, 세포는 인간 다능성(pluripotent) 줄기세포가 아니며, 예를 들어, 인간 배아 줄기세포가 아니다.

[0282] 일부 실시양태에서, 캡시드 폴리펩티드는 디펜도파보바이러스 B(예를 들어, AAV2) 입자에 존재한다. 일부 실시

양태에서, 캡시드 입자는 증가된 안구 형질도입을 갖는다.

[0283] 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 입자는 본원에 제공된 아미노산 서열(예를 들어, 서열번호 12-27)과의 동일성이 적어도 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%인 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드는 본원에 제공된 변이체 캡시드 폴리펩티드의 아미노산 서열과 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산이 상이한 아미노산을 포함한다.

[0284] 일부 실시양태에서, 추가 변경은 디펜도파보바이러스 입자를 포함하지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자 또는 이의 제조 방법의 생산 특성을 개선한다. 일부 실시양태에서, 추가 변경은 디펜도파보바이러스 입자를 포함하지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자의 또 다른 특성, 예를 들어, 향성(tropism)을 개선하거나 변경한다.

[0285] 실시양태에서, 개선된 형질도입은 표적 조직으로부터의 바이러스 RNA의 정량화에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 개선된 생체분포는 표적 조직으로부터의 바이러스 DNA의 정량화에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 개선된 형질도입은, 예를 들어, 실시예에 기술된 바와 같이 HEK293 세포로부터의 생산 후에 측정된 바와 같다.

[0286] VP1 핵산 및 폴리펩티드

[0287] 본 개시내용은 추가로 부분적으로 본원에 제공된 바와 같은 디펜도파보바이러스(예를 들어, 디펜도파보바이러스 B, 예를 들어, AAV2) 캡시드 폴리펩티드와 같지만 이에 제한되지 않는 캡시드 폴리펩티드를 암호화하는 서열을 포함하는 핵산과 이에 의해 암호화되는 VP1 폴리펩티드에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열번호 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 또는 27의 서열을 포함한다.

[0288] *바이러스 입자*

[0289] 본 개시내용은 또한 부분적으로 본원에 기술된 핵산 또는 폴리펩티드를 포함하거나 본원에 기술된 방법에 의해 생성된 디펜도파보바이러스 입자(예를 들어, 기능성 디펜도파보바이러스 입자)와 같지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자에 관한 것이다.

[0290] 디펜디파보바이러스는, 예를 들어, 공동 감염 헬퍼 바이러스에 의해 특정 기능이 제공되는 세포에서만 자라는 단일 가닥 DNA 파보바이러스이다. 아데노 관련 바이러스(AAV)로서 당업계에 알려진 혈청형을 포함하는, 디펜도파보바이러스 A 및 디펜도파보바이러스 B를 포함한 여러 종의 디펜도파보바이러스가 알려져 있다. 특성이 규명된 AAV의 적어도 13가지 혈청형. AAV에 대한 일반 정보 및 리뷰는, 예를 들어, Carter, *Handbook of Parvoviruses*, Vol. 1, pp. 169-228 (1989) 및 Berns, *Virology*, pp. 1743-1764, Raven Press, (New York, 1990)에서 찾을 수 있다. AAV 혈청형과 어느 정도 디펜도파보바이러스 종은 구조적 및 기능적으로 상당히 상호연관되어 있다. (예를 들어, Blacklowe, pp. 165-174 of *Parvoviruses and Human Disease*, J. R. Pattison, ed. (1988); 및 Rose, *Comprehensive Virology* 3:1-61 (1974) 참고). 예를 들어, 모든 AAV 혈청형은 분명히 상동성 rep 유전자에 의해 매개되는 매우 유사한 복제 특성을 나타내고; 모두 세 가지 관련 캡시드 단백질을 가지고 있다. 또한, 헤테로듀플렉스(heteroduplex) 분석은 게놈 길이에 따른 혈청형 사이의 광범위한 교차 혼성화를 밝혀 상호연관성을 추가로 시사한다. 디펜도파보바이러스 게놈은 또한 말단에 "역위 말단 반복 서열"(inverted terminal repeat sequence, ITR)에 상응하는 자가 어닐링 세그먼트를 포함한다.

[0291] 천연 발생 의존성 파보바이러스, 예를 들어, AAV 혈청형의 게놈 조직(genomic organization)은 매우 유사하다. 예를 들어, AAV의 게놈은 길이가 대략 5,000개 뉴클레오티드(nt) 이하인 선형 단일 가닥 DNA 분자이다. 역위 말단 반복(ITR)은 비구조적 복제(Rep) 단백질과 구조적 캡시드(Cap) 단백질에 대한 고유한 코딩 뉴클레오티드 서열의 측면에 위치한다. 세 가지 상이한 바이러스 입자(VP) 단백질이 캡시드를 형성한다. 말단 145nt는 자기상보적이며 T자형 헤어핀을 형성하는 에너지적으로 안정한 분자내 듀플렉스를 형성할 수 있도록 조직화된다. 이러한 헤어핀 구조는 바이러스 DNA 복제의 기점 역할을 하며 세포 DNA 중합효소 복합체의 프라이머 역할을 한다. Rep 유전자는 Rep 단백질: Rep78, Rep68, Rep52 및 Rep40을 암호화한다. Rep78 및 Rep68은 p5 프로모터로부터 전사되고, Rep 52 및 Rep40은 p19 프로모터로부터 전사된다. cap 유전자는 VP 단백질인 VP1, VP2 및 VP3을 암호화한다. cap 유전자는 p40 프로모터로부터 전사된다.

[0292] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 디펜도파보바이러스 입자는 본원에 제공된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 입자는 본원에 제공된 바와 같은 폴리펩티드를 포함한다.

[0293] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 디펜도파보바이러스 입자는 AAV2 입자 또는 이의 변이체일 수 있다. 일부 실시양태에서, AAV2 입자는 본원에 제공된 바와 같은 캡시드 폴리펩티드 또는 이를 암호화하는 핵산 분자를 포함

한다.

[0294] 일부 실시양태에서 디펜도파보바이러스 입자는 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 캡시드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 입자는 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드 및 핵산 분자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 입자는 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드 및 하나 이상의 역위 말단 반복 서열(ITR), 예를 들어, AAV2 디펜도파보바이러스로부터 유래된 ITR, 하나 이상의 조절 요소(예를 들어, 프로모터) 및 (예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은) 페이로드를 포함하는 핵산 분자를 포함한다. 일부 실시양태에서, ITR 중 적어도 하나가 변형된다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 단일 가닥이다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 자기상보적이다.

[0295] 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 본원에 제공된 것과 같은 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 표 2에 제공된 바와 같은 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 12의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 13의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 14의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 15의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 16의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 17의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 18의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 19의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 20의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 21의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 22의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 23의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 24의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 25의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 26의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 27의 VP1, VP2 또는 VP3 서열과의 동일성이 적어도 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100%인 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다.

[0296] 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 12의 서열을 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 13의 서열을 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 입자는 서열번호 14의 서열을 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 15의 서열을 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 16의 서열을 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 17의 서열을 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 18의 서열을 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 19의 서열을 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 20의 서열을 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 21의 서열을 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 22의 서열을 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를

포함한다. 입자는 서열번호 23의 서열을 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 24의 서열을 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 25의 서열을 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 26의 서열을 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 서열번호 27의 서열을 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함한다.

[0297] *증가된 안구 형질도입 특성*

[0298] 본 개시내용은 부분적으로, 예를 들어, 서열번호 1의 야생형 서열을 갖는 기준 서열의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 안구 형질도입이 증가된 바이러스 입자를 생성하기 위해 핵산, 폴리펩티드, 세포, 무세포 시스템, 번역 시스템, 바이러스 입자 및 이를 제조하는 것과 관련된 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 사용은 눈에서 전이유전자의 안구 형질도입을 증가시키고, 이에 따라 눈에서 전이유전자의 발현을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 사용은 망막에서 전이유전자의 안구 형질도입을 증가시키고, 이에 따라 망막에서 전이유전자의 발현을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 사용은 비황반 망막에서 전이유전자의 안구 형질도입을 증가시키고, 이에 따라 비황반 망막에서 전이유전자의 발현을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 사용은 황반에서 전이유전자의 안구 형질도입을 증가시키고, 이에 따라 황반에서 전이유전자의 발현을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 사용은 섬유주대에서 전이유전자의 안구 형질도입을 증가시키고, 이에 따라 섬유주대에서 전이유전자의 발현을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 사용은 유리체 앞쪽의 구조를 포함하는 눈의 앞쪽 1/3에서 전이유전자의 안구 형질도입을 증가시킨다. 유리체 앞에 있는 구조의 예에는 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 및 슐렘관이 포함된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 사용은 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 안구 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 사용은 수정체 후방, 예를 들어, 전방 유리막 및 그 뒤의 모든 시각 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 안구 형질도입을 증가시킨다. 따라서, 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 사용은 전방 유리막 및 그 뒤의 모든 시각 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합에서 전이유전자의 안구 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자의 사용은 눈의 앞쪽 1/3 및 수정체 후방에서 전이유전자의 안구 형질도입을 증가시킨다.

[0299] 일부 실시양태에서, 안구 형질도입의 증가는 log2 스케일로 기준 서열 캡시드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩티드 서열번호 1을 갖는 바이러스 입자보다 약 1-7배 더 좋다(예를 들어, 약 2-5배 더 좋음, 예를 들어, 약 3-5배 더 좋음).

[0300] 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1에 비해 눈에서 변이체 캡시드 폴리펩티드의 생체분포를 증가시키지 않고 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1에 비해 망막 내 변이체 캡시드 폴리펩티드의 생체분포를 증가시키지 않고 형질도입을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자에 존재하는 캡시드 폴리펩티드는 서열번호 1에 비해 섬유주대에서 변이체 캡시드 폴리펩티드의 생체분포를 증가시키지 않고 형질도입을 증가시킨다.

[0301] 표 3, 4A, 4B, 4C 및 4D는 눈의 상이한 층, 구조 및/또는 부분에서 표시된 변이체 캡시드의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 변이체 디펜도파보바이러스 입자의 생체분포에 관한 정보를 나열한다. 표 3에서, 라이브러리 실험 1의 모든 경우에 망막의 생체분포는 IVT 주사 후 측정된 것과 같고 섬유주대 내 생체분포는 IC 주사 후 측정된 것과 같다. 표 4A에서 라이브러리 실험 2의 모든 경우에 섬유주대의 생체 분포는 IVT 주사 후 측정된 것과 같고 섬유주대 내 생체분포는 IC 또는 IVT 주사 후 측정된 것과 같고(표에 표시된 바와 같이) 맥락막 내 생체 분포는 IVT 주사 후 측정된 것과 같다. 표 4B에서, 라이브러리 실험 3의 모든 경우에 신경망막 조직 내 생체 분포는 IVT 주사 후 측정된 것과 같다. 표 4C에서, 라이브러리 실험 3의 모든 경우에 신경망막 조직 내 생체분포, 황반 조직 내 생체 분포 및 섬유주대 내 생체분포는 IVT 주사 후 측정된 것과 같다. 표 4D에서, 라이브러리 실험 3의 모든 경우에 섬유주대 내 생체분포는 IC 주사 후 측정된 것과 같다. 달리 명시하지 않는 한, 측정은 야생형 AAV2(서열번호 1)를 기준으로 이루어진다. 표 4C 및 4D에 제시된 섬유주대 생체분포 측정은 캡시드 폴리펩티드 서열번호 60을 갖고 안구 문헌으로부터 확인되며 핵산 서열번호 61에 의해 암호화된 AAV2 변이체에 대해 제시된

다. 표 3 및 4A에 제시된 데이터는 log2 스케일이다.

[0302] 표 3

명칭	VP1 캡시드 폴리펩티드의 서열번호	야생형 서열번호 1과 비교한 비황반 망막 내 생체분포(Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 섬유주대 내 생체분포 (Log2)
VAR-1	12	2.62	0.94
VAR-2	13	1.70	0.19
VAR-3	14	1.62	1.05

[0303]

[0304] 표 4A

명칭	VP1 캡시드 폴리펩티드의 서열번호	야생형 서열번호 1과 비교한 망막 내 생체분포(유리체내 투여) (Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 섬유주대 내 생체분포 전방내 투여 (Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 섬유주대 내 생체분포 유리체내 투여 (Log2)	야생형 서열번호 1과 비교한 생체분포 (Log2)
VAR-1	12	1.32	-0.27	0.58	1.13
VAR-2	13	-1.02	-0.06	-0.41	-0.89
VAR-3	14	-1.13	0.18	-0.90	-0.84
VAR-4	15	2.32	-2.21	0.46	1.87
VAR-5	16	1.17	3.92	-0.02	0.96
VAR-6	17	0.38	-0.38	0.13	0.45
VAR-7	18	1.61	-1.42	0.13	1.27
VAR-8	19	2.40	0.49	0.67	1.99
VAR-9	20	1.71	0.82	0.37	1.38
VAR-10	21	1.32	1.74	0.28	1.00
VAR-11	22	2.55	측정되지 않음	0.49	1.84
VAR-12	23	2.27	-0.99	0.31	1.65
VAR-13	24	1.43	-0.52	0.86	1.12
VAR-14	25	2.47	0.28	0.50	2.02
VAR-15	26	1.71	0.82	0.37	1.38
VAR-16	27	2.16	측정되지 않음	0.55	1.72

[0305]

[0306] 표 4B

명칭	VP1 캡시드 폴리펩티드의 서열번호	야생형 서열번호 1과 비교한 신경망막 생체분포(유리체내 투여)	
		평균	평균의 표준오차(SEM)
VAR-1	12	21.57	1.49
VAR-2	13	4.59	1.27
VAR-4	15	8.08	2.22
VAR-5	16	7.53	1.66
VAR-6	17	18.02	1.4
VAR-7	18	17.82	1.65
VAR-8	19	26.2	1.47
VAR-11	22	3.95	1.58

[0307]

[0308] 표 4C

명칭	VP1 캡시드 폴리펩티드의 서열번호	야생형 서열번호 1과 비교한 신경망막 생체분포(유리체내 투여)		야생형 서열번호 1과 비교한 황반 생체분포(유리체내 투여)		서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자와 비교한 섬유주 생체분포(유리체내 투여)	
		평균	평균의 표준오차(SEM)	평균	평균의 표준오차(SEM)	평균	평균의 표준오차(SEM)
VAR-1	12	13.48	1.51	30.9	1.95	2.34	1.01
VAR-2	13	2.08	1.6	3.93	2.22	3.07	1.03
VAR-4	15	7.64	1.5	180.51	2.11	0.22	1.02
VAR-5	16	5.28	1.51	14.62	2.28	0.71	1.02
VAR-6	17	9.76	1.54	19.4	1.93	2.14	1.02
VAR-7	18	11.14	1.43	115.23	1.93	0.38	1.01
VAR-8	19	20.62	1.42	83.85	1.56	1.56	1.02
VAR-11	22	3.76	1.31	62.71	1.66	0.24	1.03

[0309]

[0310] 표 4D

명칭	VP1 캡시드 폴리펩티드의 서열번호	서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자와 비교한 섬유주 형질도입(전방내 투여)	
		평균	평균의 표준오차(SEM)
VAR-2	13	0.28	1.02
VAR-3	14	0.26	1.02
VAR-13	24	0.63	1.01
VAR-14	25	0.14	1.04

[0311]

[0312] 일부 실시양태에 따르면, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드는 N-말단에 병치된 삽입 펩티드(예를 들어, 위치 586의 글리신(G) 뒤에 만들어지는 삽입 펩티드(WT AAV2 VP1 넘버링에 따름; 서열번호 1))와 조합된 N587 치환 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 6개 이하의 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 6개의 아미노산으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 7개의 아미노산으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 7개 이하의 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 7개 이상의 아미노산, 예를 들어, 7, 8, 9, 10 또는 11개의 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 6 내지 11개의 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 11개의 아미노산으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 삽입 펩티드는 C-말단에 트레오닌-아르기닌-프롤린("TRP") 서열을 포함한다(예를 들어, VAR-3, VAR-5, VAR-6, VAR-8, VAR-11, VAR-13 및 VAR-14에서와 같음). 일부 실시양태에서, N-말단에 병치된 삽입 펩티드와 조합된 N587 치환 돌연변이(예를 들어, N587A 돌연변이)를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 증가된 안구 형질도입 및/또는 생체분포를 나타낸다.

[0313] 일부 실시양태에 따르면, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드는 트레오닌-아르기닌-프롤린-알라닌("TRPA") 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드는 TRPA 서열의 적어도 일부(예를 들어, TRPA 서열을 형성하는 3 또는 4개의 아미노산)를 포함하는 펩티드 삽입(서열번호 1에 비해)을 포함한다. 예를 들어, VAR-1, VAR-2, VAR-3, VAR-5, VAR-6, VAR-8, VAR-11, VAR-13 및 VAR-14는 각각 TRPA 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입 부위는 위치 586의 글리신(G) 뒤이다(WT AAV2 VP1 넘버링에 따름; 서열번호 1). 일부 실시양태에서, 삽입 부위는 위치 587의 아스파라긴(N) 뒤이다(WT AAV2 VP1 넘버링에 따름; 서열번호 1). 일부 실시양태에서, TRPA 서열은 C-말단 TRPA 서열을 포함하는 펩티드 삽입에 의해 형성된다. 예를 들어, VAR-1 및 VAR-2는 둘 다 C-말단에 TRPA 서열을 포함하는 펩티드 삽입을 포함하고, 선택적으로 펩티드 삽입은 위치 587의 아스파라

긴(N) 뒤에 만들어진다(WT AAV2 VP1 넘버링에 따름; 서열번호 1). 일부 실시양태에서, TRPA 서열은 C-말단 끝에 트레오닌-아르기닌-프롤린("TRP") 서열을 포함하는 펩티드 삽입에 이어 알라닌(A) 치환(예를 들어, N587A 치환)에 의해 형성된다. 이러한 실시양태에서, TRP 서열을 포함하는 N-말단에 병치된 삽입 펩티드와 조합된 알라닌(A) 치환 돌연변이는 "TRPA" 서열을 형성한다(예를 들어, VAR-3, VAR-5, VAR-6, VAR-8, VAR-11, VAR-13 및 VAR-14에서와 같음). 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 위치 586의 글리신(G) 뒤에 있고, 알라닌 치환은 위치 587에 있다(WT AAV2 VP1 넘버링에 따름; 서열번호 1). 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 6개 이하의 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 6개의 아미노산으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 7개 이하의 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 7개의 아미노산으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 7개 이상의 아미노산, 예를 들어, 7, 8, 9, 10, 또는 11개의 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 6 내지 11개 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 7개의 아미노산으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, TRPA 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 증가된 안구 형질도입 및/또는 생체분포를 나타낸다.

[0314] 일부 실시양태에 따르면, 본원에 기재된 변이체 캡시드 폴리펩티드는 트레오닌-알라닌-아르기닌-프롤린-알라닌("TARPA") 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드는 TARPA 서열의 적어도 일부(예를 들어, TARPA 서열을 형성하는 2, 3 또는 4개의 아미노산)를 포함하는 펩티드 삽입을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드는 (예를 들어, 서열번호 1에 비해) TARPA 서열 모두를 포함하는 펩티드 삽입을 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽입 부위는 위치 586의 글리신(G) 뒤이다(WT AAV2 VP1 넘버링에 따름; 서열번호 1). 일부 실시양태에서, 삽입 부위는 위치 584의 글루타민(Q) 뒤이다(WT AAV2 VP1 넘버링에 따름; 서열번호 1). 일부 실시양태에서, TARPA 서열은 펩티드 삽입과 펩티드 삽입, 예를 들어, C-말단 끝에 TAR을 포함하는 펩티드 삽입 후 치환 돌연변이(예를 들어, G586P 돌연변이, N587A 돌연변이)의 조합으로 형성된다(WT AAV2 VP1 넘버링에 따름; 서열번호 1). 일부 실시양태에서, TARPA 서열은 펩티드 삽입, 펩티드 삽입 후 치환 돌연변이(예를 들어, G586P 돌연변이, N587A 돌연변이)(WT AAV2 VP1 넘버링에 따름; 서열번호 1) 및 WT AAV2 VP1(서열번호 1)에서 발생하는 아미노산, 예를 들어, 위치 585의 아르기닌(R)의 조합으로 형성된다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드는, 예를 들어, VAR-4 및 VAR-16에서와 같이 C-말단 끝에 트레오닌-알라닌-아르기닌-프롤린("TARP") 서열을 포함하고 위치 586에서 글리신(G) 뒤에 삽입된 펩티드 삽입에 이어 위치 587에서의 알라닌 치환을 포함한다(WT AAV2 VP1 넘버링에 따름; 서열번호 1). 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드는 예를 들어, VAR-7에서와 같이 C-말단 끝에 트레오닌-알라닌("TA") 서열을 포함하고 위치 584에서 글루타민(Q) 뒤에 삽입된 펩티드 삽입에 이어 위치 586에서의 프롤린(P) 치환 및 위치 587에서의 알라닌(A) 치환을 포함하며(WT AAV2 VP1 넘버링에 따름; 서열번호 1), 585에서의 아르기닌(R)은 TARPA 서열을 형성한다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 9개 이하의 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 9개 이상의 아미노산, 예를 들어, 10개 또는 11개의 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 9 내지 11개의 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 9개의 아미노산으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 11개의 아미노산으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, TARPA 서열을 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 기준 서열, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 증가된 안구 형질도입 및/또는 생체분포를 나타낸다.

[0315] 카테고리 A(신경망막 형질도입): 본 개시내용의 일부 측면에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 증가된 신경망막 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 증가된 신경망막 형질도입은 실시양태 A-1 내지 A-8 중 어느 하나로 정의된 바와 같다.

[0316] 실시양태 A-1: 카테고리 A의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 2배 더 우수하다.

[0317] 실시양태 A-2: 카테고리 A의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 4배 더 우수하다.

[0318] 실시양태 A-3: 카테고리 A의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자

에 비해 약(또는 적어도 약) 6배 더 우수하다.

[0319] 실시양태 A-4: 카테고리 A의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 10배 더 우수하다.

[0320] 실시양태 A-5: 카테고리 A의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 30배 더 우수하다.

[0321] 실시양태 A-6: 카테고리 A의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 50배 더 우수하다.

[0322] 실시양태 A-7: 카테고리 A의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 70배 더 우수하다.

[0323] 실시양태 A-8: 카테고리 A의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 100배 더 우수하다.

[0324] 일부 실시양태에서, 개선된 형질도입은 실시양태 A-1 내지 A-8에 제시된 임의의 2개의 값에 의해 제한된 범위 내에 있다. 예시적인 범위는 하기 실시양태 A-9 내지 A-14에 제시되어 있다.

[0325] 실시양태 A-9: 카테고리 A의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 2배 내지 약 100배 더 우수하다.

[0326] 실시양태 A-10: 카테고리 A의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 4배 내지 약 100배 더 우수하다.

[0327] 실시양태 A-11: 카테고리 A의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 6배 내지 약 100배 더 우수하다.

[0328] 실시양태 A-12: 카테고리 A의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 10배 내지 약 100배 더 우수하다.

[0329] 실시양태 A-13: 카테고리 A의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 30배 내지 약 100배 더 우수하다.

[0330] 실시양태 A-14: 카테고리 A의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 50배 내지 약 100배 더 우수하다.

[0331] 카테고리 B(황반 형질도입): 본 개시내용의 일부 측면에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 증가된 황반 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 증가된 황반 형질도입은 실시양태 B-1 내지 B-10 중 어느 하나로 정의된 바와 같다.

[0332] 실시양태 B-1: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 2배 더 우수하다.

[0333] 실시양태 B-2: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을

갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 4배 더 우수하다.

[0334] 실시양태 B-3: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 20배 더 우수하다.

[0335] 실시양태 B-4: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 50배 더 우수하다.

[0336] 실시양태 B-5: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 100배 더 우수하다.

[0337] 실시양태 B-6: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 200배 더 우수하다.

[0338] 실시양태 B-7: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 300배 더 우수하다.

[0339] 실시양태 B-8: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 400배 더 우수하다.

[0340] 실시양태 B-9: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 500배 더 우수하다.

[0341] 실시양태 B-10: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 1000배 더 우수하다.

[0342] 일부 실시양태에서, 개선된 형질도입은 실시양태 B-1 내지 B-10에 제시된 임의의 2개의 값에 의해 제한된 범위 내에 있다. 예시적인 범위는 하기 실시양태 B-11 내지 B-17에 제시되어 있다.

[0343] 실시양태 B-11: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 2배 내지 약 1000배 더 우수하다.

[0344] 실시양태 B-12: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 4배 내지 약 1000배 더 우수하다.

[0345] 실시양태 B-13: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 20배 내지 약 1000배 더 우수하다.

[0346] 실시양태 B-14: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 50배 내지 약 1000배 더 우수하다.

[0347] 실시양태 B-15: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 100배 내지 약 1000배 더 우수하다.

[0348] 실시양태 B-16: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단

백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 200배 내지 약 1000배 더 우수하다.

[0349] 실시양태 B-17: 카테고리 B의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 300배 내지 약 1000배 더 우수하다.

[0350] 카테고리 C(섬유주 형질도입): 본 개시내용의 일부 측면에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 증가된 섬유주 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 증가된 섬유주 형질도입은 실시양태 C-1 내지 C-4 중 어느 하나로 정의된 바와 같다.

[0351] 실시양태 C-1: 카테고리 C의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 2배 더 우수하다.

[0352] 실시양태 C-2: 카테고리 C의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 4배 더 우수하다.

[0353] 실시양태 C-3: 카테고리 C의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 8배 더 우수하다.

[0354] 실시양태 C-4: 카테고리 C의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 12배 더 우수하다.

[0355] 일부 실시양태에서, 개선된 형질도입은 실시양태 C-1 내지 C-4에 제시된 임의의 2개의 값에 의해 제한된 범위 내에 있다. 예시적인 범위는 하기 실시양태 C-5 내지 C-7에 제시되어 있다.

[0356] 실시양태 C-5: 카테고리 C의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 2배 내지 약 12배 더 우수하다.

[0357] 실시양태 C-6: 카테고리 C의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 4배 내지 약 12배 더 우수하다.

[0358] 실시양태 C-7: 카테고리 C의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 8배 내지 약 12배 더 우수하다.

[0359] 카테고리 D(섬유주 형질도입): 본 개시내용의 일부 측면에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 증가된 형질도입 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 증가된 섬유주 형질도입은 실시양태 D-1 내지 D-4 중 어느 하나로서 정의된 바와 같다.

[0360] 실시양태 D-1: 카테고리 D의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 1.4배 더 우수하다.

[0361] 실시양태 D-2: 카테고리 D의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 1.5배 더 우수하다.

[0362] 실시양태 D-3: 카테고리 D의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 2배 더 우수하다.

[0363] 실시양태 D-4: 카테고리 D의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 2.7배 더 우수하다.

[0364] 일부 실시양태에서, 개선된 형질도입은 실시양태 D-1 내지 D-4에 제시된 임의의 2개의 값에 의해 제한된 범위 내에 있다. 예시적인 범위는 하기 실시양태 D-5 및 D-6에 제시되어 있다.

[0365] 실시양태 D-5: 카테고리 D의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 1.4배 내지 약 2.7배 더 우수하다.

[0366] 실시양태 D-6: 카테고리 D의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 1.5배 내지 약 2.7배 더 우수하다.

[0367] 카테고리 E(맥락막 형질도입): 본 개시내용의 일부 측면에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 증가된 맥락막 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 증가된 맥락막 형질도입은 실시양태 E-1 내지 E-3 중 어느 하나로 정의된 바와 같다.

[0368] 실시양태 E-1: 카테고리 E의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 1.5배 더 우수하다.

[0369] 실시양태 E-2: 카테고리 E의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 2배 더 우수하다.

[0370] 실시양태 E-3: 카테고리 E의 실시양태에서, 개선된 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 1.5배 내지 약 2배 더 우수한 범위 내에 있다.

[0371] 카테고리 F(비황반 형질도입): 본 개시내용의 일부 측면에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 증가된 비황반 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 증가된 비황반 형질도입은 실시양태 F-1 내지 F-6 중 어느 하나로 정의된 바와 같다.

[0372] 실시양태 F-1: 카테고리 F의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 (또는 적어도 약) 2배 더 우수하다.

[0373] 실시양태 F-2: 카테고리 F의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 (또는 적어도 약) 4배 더 우수하다.

[0374] 실시양태 F-3: 카테고리 F의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 (또는 적어도 약) 8배 더 우수하다.

[0375] 실시양태 F-4: 카테고리 F의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 (또는 적어도 약) 15배 더 우수하다.

[0376] 실시양태 F-5: 카테고리 F의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 (또는 적어도 약) 30배 더 우수하다.

[0377] 실시양태 F-6: 카테고리 F의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자

에 비해 약 (또는 적어도 약) 50배 더 우수하다.

[0378] 일부 실시양태에서, 개선된 형질도입은 실시양태 F-1 내지 F-6에 제시된 임의의 2개의 값에 의해 제한된 범위 내에 있다. 예시적인 범위는 아래 실시예 F-7 내지 F-9에 제시되어 있다.

[0379] 실시양태 F-7: 카테고리 F의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 약 2배 내지 약 50배 더 우수하다.

[0380] 실시양태 F-8: 카테고리 F의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 약 4배 내지 약 50배 더 우수하다.

[0381] 실시양태 F-9: 카테고리 F의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 약 15배 내지 약 50배 더 우수하다.

[0382] 카테고리 G(바이러스 생산): 본 개시내용의 일부 측면에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 증가된 바이러스 생산을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 증가된 바이러스 생산은 실시양태 G-1 내지 G-8 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0383] 실시양태 G-1: 카테고리 G의 실시양태에서, 바이러스 생산은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 1.2배 더 우수하다.

[0384] 실시양태 G-2: 카테고리 G의 실시양태에서, 바이러스 생산은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 1.4배 더 우수하다.

[0385] 실시양태 G-3: 카테고리 G의 실시양태에서, 바이러스 생산은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 1.6배 더 우수하다.

[0386] 실시양태 G-4: 카테고리 G의 실시양태에서, 바이러스 생산은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 2배 더 우수하다.

[0387] 실시양태 G-5: 카테고리 G의 실시양태에서, 바이러스 생산은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 2.5배 더 우수하다.

[0388] 실시양태 G-6: 카테고리 G의 실시양태에서, 바이러스 생산은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 3배 더 우수하다.

[0389] 실시양태 G-7: 카테고리 G의 실시양태에서, 바이러스 생산은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 4배 더 우수하다.

[0390] 실시양태 G-8: 카테고리 G의 실시양태에서, 바이러스 생산은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 6배 더 우수하다.

[0391] 일부 실시양태에서, 개선된 바이러스 생산은 실시양태 G-1 내지 G-8에 제시된 임의의 2개의 값으로 제한된 범위 내에 있다. 예시적인 범위는 하기 실시양태 G-9 내지 G-13에 제시되어 있다.

[0392] 실시양태 G-9: 카테고리 G의 실시양태에서, 바이러스 생산 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이

러스 입자에 비해 약 1.2배 내지 약 6배 더 우수하다.

[0393] 실시양태 G-10: 카테고리 G의 실시양태에서, 바이러스 생산 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 1.2배 내지 약 4배 더 우수하다.

[0394] 실시양태 G-11: 카테고리 G의 실시양태에서, 바이러스 생산 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 1.4배 내지 약 4배 더 우수하다.

[0395] 실시양태 G-12: 카테고리 G의 실시양태에서, 바이러스 생산 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 1.6배 내지 약 4배 더 우수하다.

[0396] 실시양태 G-13: 카테고리 G의 실시양태에서, 바이러스 생산 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 2배 내지 약 4배 더 우수하다.

[0397] 카테고리 H(비황반 생체분포): 본 개시내용의 일부 측면에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1) 갖는 바이러스 입자와 비교하여 증가된 비황반 생체분포를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 증가된 비황반 생체분포는 실시양태 H-1 내지 H-3 중 어느 하나로 정의된 바와 같다.

[0398] 실시양태 H-1: 카테고리 H의 실시양태에서, 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 2배 더 우수하다.

[0399] 실시양태 H-2: 카테고리 H의 실시양태에서, 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 4배 더 우수하다.

[0400] 실시양태 H-3: 카테고리 H의 실시양태에서, 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 6배 더 우수하다.

[0401] 일부 실시양태에서, 개선된 생체분포는 실시양태 H-1 내지 H-3에 제시된 임의의 2개의 값에 의해 제한된 범위 내에 있다. 예시적인 범위는 하기 실시양태 H-4 및 H-5에 제시되어 있다.

[0402] 실시양태 H-4: 카테고리 H의 실시양태에서, 개선된 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 2배 내지 약 6배 더 우수한 범위 내에 있다.

[0403] 실시양태 H-5: 카테고리 H의 실시양태에서, 개선된 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 2배 내지 약 4배 더 우수한 범위 내에 있다.

[0404] 카테고리 I(섬유주대 생체분포): 본 개시내용의 일부 측면에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 증가된 섬유주대 생체분포를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 증가된 섬유주대 생체분포는 실시예 I-1 내지 I-3 중 어느 하나로 정의된 바와 같다.

[0405] 실시양태 I-1: 카테고리 I의 실시양태에서, 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 1.1배 더 우수하다.

[0406] 실시양태 I-2: 카테고리 I의 실시양태에서, 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 2배 더 우수하다.

[0407] 실시양태 I-3: 카테고리 H의 실시양태에서, 개선된 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 1.1배 내지 약 2배 더 우수한 범위 내에 있다.

[0408] 카테고리 J(신경망막 생체분포): 본 개시내용의 일부 측면에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 증가된 신경망막 생체분포를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 증가된 신경망막 생체분포는 실시예 J-1 내지 J-4 중 어느 하나로 정의된 바와 같다.

[0409] 실시양태 J-1: 카테고리 J의 실시양태에서, 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 2배 더 우수하다.

[0410] 실시양태 J-2: 카테고리 J의 실시양태에서, 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 5배 더 우수하다.

[0411] 실시양태 J-3: 카테고리 J의 실시양태에서, 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 10배 더 우수하다.

[0412] 실시양태 J-4: 카테고리 J의 실시양태에서, 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 20배 더 우수하다.

[0413] 일부 실시양태에서, 개선된 생체분포는 실시양태 J-1 내지 J-4에 제시된 임의의 2개의 값에 의해 제한된 범위 내에 있다. 예시적인 범위는 하기 실시예 J-5 및 J-6에 제시되어 있다.

[0414] 실시양태 J-5: 카테고리 J의 실시양태에서, 개선된 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 2배 내지 약 20배 더 우수한 범위 내에 있다.

[0415] 실시양태 J-6: 카테고리 J의 실시양태에서, 개선된 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 5배 내지 약 20배 더 우수한 범위 내에 있다.

[0416] 카테고리 K(황반 생체분포): 본 개시내용의 일부 측면에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 증가된 황반 생체분포를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 증가된 황반 생체분포는 실시양태 K-1 내지 K-7 중 어느 하나로 정의된 바와 같다.

[0417] 실시양태 K-1: 카테고리 K의 실시양태에서, 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 (또는 적어도 약) 3배 더 우수하다.

[0418] 실시양태 K-2: 카테고리 K의 실시양태에서, 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 (또는 적어도 약) 10배 더 우수하다.

[0419] 실시양태 K-3: 카테고리 K의 실시양태에서, 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 (또는 적어도 약) 30배 더 우수하다.

[0420] 실시양태 K-4: 카테고리 K의 실시양태에서, 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 (또는 적어도 약) 60배 더 우수하다.

[0421] 실시양태 K-5: 카테고리 K의 실시양태에서, 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자

에 비해 약 (또는 적어도 약) 80배 더 우수하다.

[0422] 실시양태 K-6: 카테고리 K의 실시양태에서, 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 (또는 적어도 약) 100배 더 우수하다.

[0423] 실시양태 K-7: 카테고리 K의 실시양태에서, 생체분포는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 (또는 적어도 약) 180배 더 우수하다.

[0424] 일부 실시양태에서, 개선된 생체분포는 실시양태 K-1 내지 K-7에 제시된 임의의 2개의 값에 의해 제한된 범위 내에 있다. 예시적인 범위는 하기 실시양태 K-8 내지 K-12에 제시되어 있다.

[0425] 실시양태 K-8: 카테고리 K의 실시양태에서, 생체분포 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 3배 내지 약 180배 더 우수하다.

[0426] 실시양태 K-9: 카테고리 K의 실시양태에서, 생체분포 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 10배 내지 약 180배 더 우수하다.

[0427] 실시양태 K-10: 카테고리 K의 실시양태에서, 생체분포 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 30배 내지 약 180배 더 우수하다.

[0428] 실시양태 K-11: 카테고리 K의 실시양태에서, 생체분포 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 60배 내지 약 180배 더 우수하다.

[0429] 실시양태 K-12: 카테고리 K의 실시양태에서, 생체분포 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 야생형 캡시드 단백질을 갖는, 예를 들어, 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 80배 내지 약 180배 더 우수하다.

[0430] 카테고리 L(섬유주 생체분포): 본 개시내용의 일부 측면에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 서열번호 60의 AAV2 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 증가된 섬유주 생체분포를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 증가된 섬유주 생체분포는 실시양태 L-1 내지 L-4 중 어느 하나로 정의된 바와 같다.

[0431] 실시양태 L-1: 카테고리 L의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 1.5배 더 우수하다.

[0432] 실시양태 L-2: 카테고리 L의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 2배 더 우수하다.

[0433] 실시양태 L-3: 카테고리 L의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 2.3배 더 우수하다.

[0434] 실시양태 L-4: 카테고리 L의 실시양태에서, 형질도입은 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약(또는 적어도 약) 3배 더 우수하다.

[0435] 일부 실시양태에서, 개선된 형질도입은 실시양태 L-1 내지 L-4에 제시된 임의의 2개의 값에 의해 제한된 범위 내에 있다. 예시적인 범위는 하기 실시양태 L-5 내지 L-6에 제시되어 있다.

[0436] 실시양태 L-5: 카테고리 L의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 1.5배 내지 약 3배 더 우

수하다.

[0437] 실시양태 L-6: 카테고리 L의 실시양태에서, 형질도입 범위는 기준 서열을 갖는, 예를 들어, 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 약 2배 내지 약 3배 더 우수하다.

[0438] 일부 실시양태에 따르면, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 하나 이상의 세포 유형의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 세포 유형(들)은 망막 조직에서 발견되는 안구 세포 유형이다. 일부 실시양태에서, 세포 유형(들)은 섬유주대 조직에서 발견되는 안구 세포 유형이다. 세포 유형의 예에는 무축삭 세포(amacrine cell), 양극 세포(biopolar cell), 원뿔체(cones), 수평 세포(horizontal cell), 소교세포(microglia), 뮐러 신경교세포(Muller glia), 망막 신경절 세포(retinal ganglion cell), 간상체(rods), 각막 상피(corneal epithelium), 섬모체 근육(ciliary muscle), 멜라닌 세포(melanocyte), 슈반 세포(Schwann cell), 빔 세포(beam cell), 소관 옆 조직(juxtacanalicular tissue, JCT), 섬유아세포(fibroblast) 및 혈관주위세포(pericyte)가 포함된다.

[0439] 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 망막 신경절 세포의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 무축삭 세포의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 양극 세포의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 원뿔체의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 뮐러 신경교의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 간상체의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 빔 세포의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 섬모체 근육의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 각막 상피의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 소관 옆 조직(JCT)의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 멜라닌 세포의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 슈반 세포의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 섬모체 근육의 감소된 형질도입을 나타낸다.

[0440] 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 다른 세포 유형보다 한 세포 유형의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 무축삭 세포, 양극 세포, 원뿔체, 뮐러 신경교 또는 간상체보다 망막 신경절 세포의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된

변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 양극 세포, 원뿔체, 뮐러 교세포 또는 간상체보다 무축삭 세포의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 양극 세포, 무축삭 세포, 뮐러 신경교 또는 간상체보다 원뿔체의 증가된 형질도입을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 변이 캡시드 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자는 야생형 캡시드 폴리펩티드(서열번호 1)를 갖는 바이러스 입자와 비교하여 빔 세포, 섬모체 근육, 각막 상피, 멜라닌 세포 또는 슈반 세포보다 소관 옆 조직(JCT)의 증가된 형질도입을 나타낸다.

[0441] *본원에 기술된 조성물의 제조 방법*

[0442] 본 개시내용은 부분적으로 본원에 기술된 캡시드 폴리펩티드 또는 바이러스 입자, 예컨대 디펜도파보바이러스 입자, 예를 들어, 본원에 기술된 디펜도파보바이러스 입자와 같지만 이에 제한되지 않는 입자의 제조 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 입자의 제조 방법은 본원에 제공된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 암호화하는 본원에 기술된 핵산 또는 본원에 제공된 폴리펩티드(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드)를 포함하는 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템을 제공하는 단계; 및 디펜도파보바이러스 입자의 생산에 적합한 조건하에 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템을 배양함으로써 디펜도파보바이러스 입자를 제조하는 단계를 포함한다.

[0443] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 핵산을 포함하는 세포를 제공하는 단계는 핵산을 세포에 도입하는 것, 예를 들어, 세포를 핵산으로 형질감염시키거나 형질전환시키는 것을 포함한다. 본 개시내용의 핵산은 숙주 세포에 전달될 수 있는 임의의 유전 요소(벡터), 예를 들어, 서열을 이동시키는 것인 네이키드 DNA, 플라스미드, 파지, 트랜스포존(transposon), 코스미드(cosmid), 에피솜(episome), 비-바이러스 전달 운반체(예를 들어, 지질 기반 담체)의 단백질, 바이러스 등의 일부로서 위치할 수 있다. 이러한 벡터는 형질감염, 리포좀 전달, 전기천공, 막 융합 기술, 바이러스 감염, 고속 DNA 코팅된 펠릿 및 원형질체 융합(protoplast fusion)을 포함한 임의의 적합한 방법에 의해 전달될 수 있다. 당업자는 본 발명의 임의의 실시양태를 구성하기 위한 핵산 조작에 대한 지식과 기술을 보유하고 있으며, 상기 기술에는 유전 공학, 재조합 공학 및 합성 기술이 포함된다. 예를 들어, Sambrook 등, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY 참고.

[0444] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 벡터는 본원에 제공된 바와 같은 디펜도파보바이러스 변이체 캡시드 폴리펩티드 또는 이의 단편과 같지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자를 암호화하는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 벡터는 디펜도파보바이러스 rep 단백질 또는 이의 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자를 암호화하는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 벡터는 디펜도파보바이러스 cap(예를 들어, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드)와 rep 단백질을 모두 암호화하는 서열을 함유할 수 있다. AAV rep와 cap이 모두 제공되는 벡터에서 디펜도파보바이러스 rep와 디펜도파보바이러스 cap 서열은 모두 AAV2와 같은 동일한 디펜도파보바이러스 종 또는 혈청형 기원일 수 있다. 대안적으로, 본 개시내용은 또한 rep 서열이 cap 서열이 유래된 것과 상이한 디펜도파보바이러스 종 또는 혈청형으로부터 유래된 벡터를 제공한다. 일부 실시양태에서, rep 및 cap 서열은 별도의 공급원(예를 들어, 별도의 벡터, 또는 숙주 세포 게놈 및 벡터)으로부터 발현된다. 일부 실시양태에서, rep 서열은 상이한 디펜도파보바이러스 종 또는 혈청형의 cap 서열에 프레임 내 융합되어 키메라 디펜도파보바이러스 벡터를 형성한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 벡터는 페이로드, 예를 들어, 디펜도파보바이러스 5' ITR 및 디펜도파보바이러스 3' ITR이 측면에 있는 선택된 전이유전자(예를 들어, 본원에 기술된 페이로드)를 포함하는 미니유전자를 추가로 함유한다.

[0445] 본원에 기술된 벡터, 예를 들어, 플라스미드는 다양한 목적에 유용하지만, 특히 디펜도파보바이러스 서열 또는 이의 단편을 포함하는 디펜도파보바이러스 입자, 일부 실시양태에서는 페이로드와 같지만 이에 제한되지 않는 재조합 바이러스 입자의 생산에 사용하기에 매우 적합하다.

[0446] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 디펜도파보바이러스 입자(예를 들어, 디펜도파보바이러스 B 입자, 예를 들어, AAV2 입자 또는 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 입자)와 같지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자 또는 이의 일부를 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 본원에 제공된 바와 같은 디펜도파보바이러스 변이체 캡시드 폴리펩티드 또는 이의 단편; 기능적 rep 유전자; 페이로드(예를 들어, 본원에 기술된 바와 같음), 예를 들어, 디펜도파보바이러스 역위 말단 반복(ITR) 및 전이유전자를 포함하는 미니유전자를 선택적으로 프로모터와 같은 조절 요소의 제어하에 암호화하는 핵산 서열; 및 페이로드, 예를 들어,

미니유전자를 디펜도파보바이러스 캡시드 내로 패키징하는 것을 촉진하는 충분한 헬퍼 기능을 함유하는 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다. 숙주 세포에서 배양하는 데 필요한 성분은 트랜스로 숙주 세포에 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 필요한 성분 중 임의의 하나 이상(예를 들어, 페이로드(예를 들어, 미니유전자), rep 서열, cap 서열 및/또는 헬퍼 기능)은 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 더 많은 필수 성분 중 하나 이상을 안정적으로 포함하도록 조작된 숙주 세포에 의해 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 필요한 성분(들)을 안정하게 포함하도록 조작된 숙주 세포는 이를 유도성 프로모터의 제어하에 포함한다. 일부 실시양태에서, 필요한 성분은 상시발현 프로모터의 제어하에 있을 수 있다. 적합한 유도성 및 상시발현 프로모터의 예가 본원에 제공되며 추가 예는 당업자에게 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 성분을 안정하게 포함하도록 조작된 선택된 숙주 세포는 상시발현 프로모터의 제어하에 있는 성분 및 하나 이상의 유도성 프로모터의 제어하에 있는 또 다른 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 필요한 성분을 안정적으로 포함하도록 조작된 숙주 세포는 하나 이상의 유도성 프로모터의 제어하에 rep 및/또는 cap 단백질을 포함하는 293개 세포(예를 들어, 상시발현 프로모터의 제어하에 헬퍼 기능을 포함함)로부터 생성될 수 있다.

[0447] 본 개시내용의 디펜도파보바이러스 입자와 같지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자를 생산하는 데 필요한 페이로드(예를 들어, 미니유전자), rep 서열, cap 서열 및 헬퍼 기능은 운반된 서열을 (예를 들어, 벡터 또는 벡터의 조합으로) 전달하는 임의의 유전 요소의 형태로 패키징 숙주 세포에 전달될 수 있다. 유전 요소는 본원에 기술된 방법을 포함하여 임의의 적합한 방법에 의해 전달될 수 있다. 본 개시내용의 유전 요소, 벡터 및 기타 핵산을 구성하는 데 사용되는 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 이에는 유전 공학, 재조합 공학 및 합성 기술이 포함된다. 예를 들어, Sambrook 등, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY 참고. 유사하게, rAAV 비리온을 생성하는 방법은 잘 알려져 있으며 적합한 방법의 선택은 본 발명을 제한하지 않는다. 예를 들어, K. Fisher 등, J. Virol, 70:520-532 (1993) 및 미국 특허 제5,478,745호 참고. 달리 명시하지 않는 한, 본원에 기술된 디펜도파보바이러스 ITR 및 기타 선택된 디펜도파보바이러스 성분은 임의의 디펜도파보바이러스 종 및 혈청형, 예를 들어, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV9 중에서 용이하게 선택될 수 있다. ITR 또는 다른 디펜도파보바이러스 성분은 디펜도파보바이러스 종 또는 혈청형으로부터 당업자가 이용할 수 있는 기술을 사용하여 쉽게 단리될 수 있다. 디펜디파보바이러스 종 및 혈청형은 학술, 상업 또는 공공 출처(예를 들어, American Type Culture Collection, Manassas, VA)로부터 단리될 수 있거나 얻을 수 있다. 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 서열은 문헌 또는, 예를 들어, GenBank 또는 PubMed와 같은 데이터베이스에서 이용 가능한 공개된 서열을 참조하여 합성 또는 다른 적합한 수단을 통해 얻어질 수 있다.

[0448] 본 개시내용의 디펜도파보바이러스 입자(예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드 및 예를 들어, 페이로드를 포함함)와 같지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자는 디펜도파보바이러스 또는 생물학적 생성물의 생산을 가능하게 하고 배양물에서 유지될 수 있는 임의의 무척추 세포 유형을 사용하여 생산될 수 있는 것이다. 일부 실시양태에서, 곤충 세포가 본원에 기술된 조성물의 생산에 또는 본원에 기술된 디펜도파보바이러스 입자의 제조 방법에 사용될 수 있다. 예를 들어, 사용되는 곤충 세포주는 스포도테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*), 예를 들어, Sf9, SF21, SF900+, 초파리 세포주, 모기 세포주, 예를 들어, 아에데스 알보픽투스(*Aedes albopictus*) 유래 세포주, 국내 누에(domestic silkworm) 세포주, 예를 들어, 누에나방(Bombyxmori) 세포주, 트리코플러시아 니(*Trichoplusia ni*) 세포주, 예컨대 High Five 세포 또는 인시목(Lepidoptera) 세포주, 예컨대 아스칼라파 오도라타(*Ascalapha odorata*) 세포주 유래일 수 있다. 일부 실시양태에서, 곤충 세포는 High Five, Sf9, Se301, SeIZD2109, SeUCR1, SP900+, Sf21, BTI-TN-5B1-4, MG-1, Tn368, HzAml, BM-N, Ha2302, Hz2E5 및 Ao38을 포함한 배큘로바이러스(baculovirus) 감염에 취약하다.

[0449] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 디펜도파보바이러스의 복제 또는 생물학적 생성물의 생산을 가능하게 하고 배양물에서 유지될 수 있는 임의의 포유동물 세포 유형을 사용하여 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 사용된 포유동물 세포는 HEK293, HEK293T, HeLa, CHO, NSO, SP2/0, PER.C6, Vero, RD, BHK, HT 1080, A549, Cos-7, ARPE-19 또는 MRC-5 세포일 수 있다. 일부 실시양태에서 배양물은 부착성 세포 배양물이다. 일부 실시양태에서, 배양물은 현탁 세포 배양물이다.

[0450] 곤충 세포에서 단백질(예를 들어, 재조합 또는 이종 단백질, 예를 들어, 디펜도파보바이러스 폴리펩티드와 같지만 이에 제한되지 않는 바이러스 폴리펩티드)을 발현시키는 방법은 핵산, 예컨대 벡터, 예를 들어, 곤충 세포 적합성 벡터를 이러한 세포에 도입하는 방법 및 배양물에서 이러한 세포를 유지하는 방법과 같이 잘 문서화되어 있다. 예를 들어, *METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY*, ed. Richard, Humana Press, N J (1995); O'Reilly 등, *BACULOVIRUS EXPRESSION VECTORS, A LABORATORY MANUAL*, Oxford Univ. Press (1994); Samulski 등, *J. Vir.*

63:3822-8 (1989); Kajigaya 등, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 88:4646-50 (1991); Ruffing 등, *J. Vir.* 66:6922-30 (1992); Kirnbauer 등, *Vir.* 219:37-44 (1996); Zhao 등, *Vir.* 272:382-93 (2000); 및 Samulski 등, 미국 특허 제6,204,059호 참고. 일부 실시양태에서, 곤충 세포에서 디펜도파보바이러스 폴리펩티드(예를 들어, 디펜도파보바이러스 게놈)를 암호화하는 핵산 작제물은 곤충 세포 적합성 벡터이다. 본원에서 사용되는 "곤충 세포 적합성 벡터"는 곤충 또는 곤충 세포의 생산적 형질전환 또는 형질감염이 가능한 핵산 분자를 지칭한다. 예시적인 생물학적 벡터에는 플라스미드, 선형 핵산 분자 및 재조합 바이러스가 포함된다. 곤충 세포 적합성인 한 임의의 벡터를 사용할 수 있다. 벡터는 곤충 세포의 게놈에 통합되거나 염색체 외부에 남아 있을 수 있다. 벡터는, 예를 들어, 에피솜 벡터로서 영구적으로 또는 일시적으로 존재할 수 있다. 벡터는 당업계에 공지된 임의의 수단에 의해 도입될 수 있다. 이러한 수단에는 세포의 화학적 처리, 전기천공 또는 감염이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 벡터는 배큘로바이러스, 바이러스 벡터 또는 플라스미드이다.

[0451] 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 폴리펩티드와 같지만 이에 제한되지 않는 바이러스 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 서열은 Sf9 또는 HEK 세포와 같은 특정 세포 유형에서의 발현을 위한 조절 발현 제어 서열에 작동 가능하게 연결된다. 곤충 숙주 세포 또는 포유동물 숙주 세포에서 외래 유전자를 발현시키기 위한 당업자에게 공지된 기술이 본 개시내용의 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있다. 곤충 세포에서 분자 공학 및 폴리펩티드 발현 방법은, 예를 들어, Summers 및 Smith. *A Manual of Methods for Baculovirus Vectors and Insect Culture Procedures*, Texas Agricultural Experimental Station Bull. No. 7555, College Station, Tex. (1986); Luckow. 1991; Prokop 등, *Cloning and Expression of Heterologous Genes in Insect Cells with Baculovirus Vectors' Recombinant DNA Technology and Applications,* 97-152 (1986); King, L. A. 및 R. D. Possee, *The baculovirus expression system*, Chapman and Hall, United Kingdom (1992); O'Reilly, D. R., L. K. Miller, V. A. Luckow, *Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual*, New York (1992); W. H. Freeman and Richardson, C. D., *Baculovirus Expression Protocols, Methods in Molecular Biology*, volume 39 (1995); 미국 특허 제4,745,051호; US2003148506; 및 WO 03/074714에 기술되어 있다. 디펜도파보바이러스 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열의 전사에 적합한 프로모터에는 다면체, p10, p35 또는 IE-1 프로모터가 포함되며, 상기 참고문헌에 기술된 추가 프로모터도 고려된다.

[0452] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 핵산을 포함하는 세포를 제공하는 것은 핵산을 포함하는 세포를 획득하는 것을 포함한다.

[0453] 세포, 무세포 시스템 및 다른 번역 시스템의 배양 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 세포 배양은 세포에 적합한 배지를 제공하고, 바이러스 입자 생산을 달성하기에 적합한 시간 동안 세포와 배지를 인큐베이션하는 것을 포함한다.

[0454] 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 입자와 같지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자를 제조하는 방법은 디펜도파보바이러스 입자를 하나 이상의 다른 성분(예를 들어, 세포 또는 배지 성분)으로부터 단리하는 것을 포함하는 정제 단계를 추가로 포함한다.

[0455] 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 입자와 같지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자의 생산은 디펜도파보바이러스 폴리펩티드의 발현, 디펜도파보바이러스 캡시드(예를 들어, 본원에 제공된 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 캡시드)의 조립, 디펜도파보바이러스 게놈의 발현(예를 들어, 복제) 및 디펜도파보바이러스 입자를 생성하기 위한 디펜도파보바이러스 캡시드 내로의 디펜도파보바이러스 게놈의 패키징 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 입자의 생산은 디펜도파보바이러스 입자의 분비를 추가로 포함한다.

[0456] 일부 실시양태에서, 그리고 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같이, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 디펜도파보바이러스 게놈에 배치된다. 일부 실시양태에서, 그리고 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같이, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 본원에 기술된 디펜도파보바이러스 입자의 제조 방법의 일부로서 디펜도파보바이러스 게놈과 함께 디펜도파보바이러스 입자 내로 패키징된다. 다른 실시양태에서, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 본원에 기술된 방법에 의해 제조된 디펜도파보바이러스 입자로 패키징되지 않는다.

[0457] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 디펜도파보바이러스 입자와 같지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자의 제조 방법은 페이로드(예를 들어, 본원에 기술된 페이로드) 및 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자를 생산한다. 일부 실시양태에서, 페이로드는 제2 핵산(예를 들어, 디펜도파보바이러스 게놈에 더

하여)을 포함하고, 디펜도파보바이러스 입자의 생산은 제2 핵산을 디펜도파보바이러스 입자 내로 패키징하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 입자의 제조 방법에 사용하기 위한 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템은 제2 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 핵산은 외인성 서열(예를 들어, 디펜도파보바이러스, 세포, 또는 디펜도파보바이러스 입자가 투여될 표적 세포 또는 대상체에 외인성)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 외인성 서열은 외인성 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 외인성 서열은 치료적 생성물을 암호화한다.

[0458] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 약제학적 조성물이다

[0459] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 핵산 또는 폴리펩티드는 당업자에게 공지된 방법에 의해 생산된다. 본 개시내용의 핵산, 폴리펩티드 및 이의 단편은 재조합 생산, 화학적 합성 또는 기타 합성 수단을 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 생산될 수 있다. 이러한 생산 방법은 당업자의 지식 내에 있으며, 본 발명을 제한하지 않는다.

[0460] *응용*

[0461] 본 개시내용은 부분적으로 본원에 기술된 핵산, 폴리펩티드 또는 입자를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 개시내용은 부분적으로 본원에 기술된 조성물, 핵산, 폴리펩티드 또는 입자의 활용 방법에 관한 것이다. 본 개시내용에 기초하여 명백해지는 바와 같이, 본원에 개시된 핵산, 폴리펩티드, 입자 및 방법은 다양한 유용성을 갖는다.

[0462] 본 개시내용은 부분적으로 본원에 기술된 핵산, 예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터에 관한 것이다. 많은 유형의 벡터가 당업자에게 알려져 있다. 일부 실시양태에서, 벡터는 플라스미드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 벡터는 분리된 벡터, 예를 들어, 세포 또는 다른 생물학적 성분으로부터 제거된 벡터이다.

[0463] 본 개시내용은 부분적으로 본원에 기술된 핵산 또는 벡터, 예를 들어, 변이체 캡시드 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 핵산 또는 벡터를 포함하는 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템은 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자를 생산할 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템은 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자의 생산을 촉진하기에 충분한 디펜도파보바이러스 게놈 또는 디펜도파보바이러스 게놈의 성분을 포함하는 핵산을 포함한다.

[0464] 일부 실시양태에서, 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템은 디펜도파보바이러스 입자 생산 및/또는 분비를 촉진하는 하나 이상의 비-디펜도파보바이러스 핵산 서열을 추가로 포함한다. 상기 서열은 본원에서 헬퍼 서열로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 헬퍼 서열은 또 다른 바이러스, 예를 들어, 아데노바이러스 또는 헤르페스바이러스로부터의 하나 이상의 유전자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 입자의 생산 및/또는 분비를 위해서는 헬퍼 서열의 존재가 필요하다. 일부 실시양태에서, 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템은 하나 이상의 헬퍼 서열을 포함하는 벡터, 예를 들어, 플라스미드를 포함한다.

[0465] 일부 실시양태에서, 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템은 제1 핵산 및 제2 핵산을 포함하며, 제1 핵산은 하나 이상의 디펜도파보바이러스 유전자(예를 들어, Cap 유전자, Rep 유전자 또는 완전한 디펜도파보바이러스 게놈)를 암호화하는 서열 및 헬퍼 서열을 포함하고, 제2 핵산은 페이로드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템은 제1 핵산 및 제2 핵산을 포함하며, 제1 핵산은 하나 이상의 디펜도파보바이러스 유전자(예를 들어, Cap 유전자, Rep 유전자 또는 완전한 디펜도파보바이러스 게놈)를 암호화하는 서열 및 페이로드를 포함하고, 제2 핵산은 헬퍼 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템은 제1 핵산 및 제2 핵산을 포함하며, 제1 핵산은 헬퍼 서열 및 페이로드를 포함하고, 제2 핵산은 하나 이상의 디펜도파보바이러스 유전자(예를 들어, Cap 유전자, Rep 유전자 또는 완전한 디펜도파보바이러스 게놈)를 암호화하는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포, 무세포 시스템 또는 다른 번역 시스템은 제1 핵산, 제2 핵산 및 제3 핵산을 포함하며, 제1 핵산은 하나 이상의 디펜도파보바이러스 유전자(예를 들어, Cap 유전자, Rep 유전자 또는 완전한 디펜도파보바이러스 게놈)를 암호화하는 서열을, 제2 핵산은 헬퍼 서열을, 제3 핵산은 페이로드를 포함한다.

[0466] 일부 실시양태에서, 제1 핵산, 제2 핵산 및 선택적으로 제3 핵산은 별도의 분자, 예를 들어, 별도의 벡터들 또는 벡터 및 게놈 DNA에 위치한다. 일부 실시양태에서, 제1 핵산, 제2 핵산 및 선택적으로 제3 핵산 중 1개, 2개 또는 전부가 세포의 게놈에 통합된다(예를 들어, 안정적으로 통합된다).

[0467] 본 개시내용의 세포는 적합한 세포를 본원에 기술된 핵산으로 형질감염시킴으로써 생성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자의 제조 방법 또는 디펜도파보바이러스 입자의 제조 방법을 개선하는 것은 본원에 기술된 세포를 제공하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포를 제공하는 것은 적합한 세포를 본원에 기술된 하나 이상의 핵산으로 형질감염시키는 것을 포함한다.

[0468] 일부 실시양태에서, 변이체 캡시드를 포함하는 바이러스 입자는 동일한 생산자 세포 유형, 예를 들어, HEK293 세포, 예를 들어, HEK293 세포의 부착 배양물로부터의 wt AAV2의 생산 수준보다 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 50%, 적어도 100%, 적어도 200% 또는 더 높은 수준으로 생산된다.

[0469] 본원에 기술된 핵산 및 벡터와 함께 사용하기에 적합한 많은 유형 및 종류의 세포가 관련 기술분야에 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 세포는 인간 세포이다. 일부 실시양태에서, 세포는 불멸화 세포이거나 당업계에 공지된 세포주로부터의 세포이다. 일부 실시양태에서, 세포는 HEK293 세포이다.

[0470] 페이로드 전달 방법

[0471] 본 개시내용은 부분적으로 페이로드를 세포, 예를 들어, 대상체 또는 샘플의 세포에 전달하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 페이로드를 세포에 전달하는 방법은 페이로드를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, 본원에 기술됨)를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자와 세포를 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 입자는 본원에 기술된 디펜도파보바이러스 입자이고 본원에 기술된 페이로드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포는 안구 세포이다. 일부 실시양태에서, 안구 세포는 망막, 황반 또는 섬유주대에 존재한다. 일부 실시양태에서, 안구 세포는 망막에 존재한다. 일부 실시양태에서, 안구 세포는 황반에 존재한다. 일부 실시양태에서, 안구 세포는 섬유주대에 존재한다.

[0472] 일부 실시양태에서, 안구 세포는 유리체 앞쪽의 구조를 포함하는 눈의 앞쪽 1/3에 있다. 유리체 앞쪽의 구조의 예에는 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 및 슐렘관이 포함된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 세포는 각막, 홍채, 모양체, 수정체, 섬유주대 또는 슐렘관, 또는 이들의 임의의 조합에 존재한다.

[0473] 일부 실시양태에서, 안구 세포는 전방 유리막 및 그 뒤에 있는 모든 광학 구조, 예컨대 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 임의의 조합과 같이 수정체 후방에 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 세포는 전방 유리막 및 그 뒤에 있는 모든 광학 구조, 예를 들어, 유리체, 망막, 맥락막 또는 시신경, 또는 이들의 조합에 존재한다.

[0474] 일부 실시양태에서, 세포 유형은, 예를 들어, 신경망막 세포, 광수용 망막 신경절 세포, 양극 세포, 수평 세포, 무축삭 세포, 광수용체(예를 들어, 간상체 또는 원뿔체 세포), 내피 세포(예를 들어, 망막 색소 상피 세포) 및 내피 유사 세포 등과 같은 안구 세포이다.

[0475] 또한, 본 개시내용은 부분적으로 본원에 기술된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 본원에 기술된 캡시드 폴리펩티드 및 핵산 발현 작제물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자의 핵산 발현 작제물은 페이로드를 포함한다.

[0476] 일부 실시양태에서, 페이로드는 전이유전자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 전이유전자는 폴리펩티드, RNA(예를 들어, miRNA 또는 siRNA) 또는 기타 관심 생성물을 암호화하는 전이유전자 옆에 있는 벡터 서열에 이종인 핵산 서열이다. 전이유전자의 핵산은 숙주 세포에서 전이유전자 전사, 번역 및/또는 발현을 촉진하기에 충분한 방식으로 조절 성분에 작동 가능하게 연결될 수 있다.

[0477] 전이유전자는 임의의 폴리펩티드 또는 RNA 암호화 서열일 수 있으며, 선택되는 전이유전자는 계획된 용도에 따라 좌우될 것이다. 일부 실시양태에서, 전이유전자는 발현 시 검출 가능한 신호를 생성하는 리포터 서열을 포함한다. 이러한 리포터 서열에는 비색 리포터(예를 들어, β-락타마제, β-갈락토시다제(LacZ), 알칼리성 포스파타제), 세포 분열 리포터(예를 들어, 티미딘 키나제), 형광 또는 발광 리포터(예를 들어, 녹색 형광 단백질(green fluorescent protein)(GFP) 또는 루시퍼라제(luciferase)), 저항 전달 서열(예를 들어, 클로람페니콜 아세틸트랜스퍼라제(chloramphenicol acetyltransferase)(CAT)), 또는 고친화성 항체가 존재하거나, 예를 들어, 항원 태그, 예를 들어, 헤마글루티닌(hemagglutinin) 또는 Myc를 포함하는 기존 수단에 의해 생성될 수 있는 막 결합 단백질을 암호화하는 DNA 서열이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0478] 일부 실시양태에서, 발현을 유도하는 조절 요소와 작동 가능하게 연결된 리포터 서열은 효소, 방사선 촬영, 비색 분석, 형광 분석 또는 기타 분광 분석 검정, 형광 활성화 세포 분류 검정 및 효소 결합 면역흡착제 검정

(ELISA), 방사면역분석(RIA) 및 면역조직화학을 포함한 면역학적 검정을 비롯한 기존 수단으로 검출 가능한 신호를 제공한다.

[0479] 일부 실시양태에서, 전이유전자는 RNA, 단백질, 펩티드, 효소, 우성 음성 돌연변이체와 같은 생물학 및 의학에 유용한 생성물을 암호화한다. 일부 실시양태에서, RNA는 tRNA, 리보솜 RNA, dsRNA, 촉매적 RNA, 소형 헤어핀 RNA, siRNA, 트랜스-스플라이싱 RNA 및 안티센스 RNA를 포함한다. 일부 실시양태에서, RNA는 치료 대상체(예를 들어, 인간 또는 동물 대상체)에서 표적화된 핵산 서열의 발현을 억제하거나 무효화한다.

[0480] 일부 실시양태에서, 전이유전자는 유전자 결핍을 교정하거나 개선하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유전자 결핍에는 정상 유전자가 정상 수준 미만으로 발현되는 결핍 또는 기능성 유전자 생성물이 발현되지 않는 결핍이 포함된다. 일부 실시양태에서, 전이유전자는 숙주 세포에서 발현되는 치료 단백질 또는 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 입자는, 예를 들어, 다중 하위단위 단백질에 의해 유발된 유전자 결함을 교정하거나 개선하기 위해 다중 전이유전자를 포함하거나 전달할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상이한 전이유전자(예를 들어, 전이유전자는 디펜도파보바이러스 입자 또는 단일 디펜도파보바이러스 입자에 각각 위치/전달됨)를 사용하여 단백질의 각 하위단위를 암호화하거나, 예를 들어, 면역글로불린, 혈소판 유래 성장 인자 또는 디스트로핀 단백질의 경우와 같이 단백질 하위단위를 암호화하는 DNA의 크기가 클 때 상이한 펩티드 또는 단백질을 암호화할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단백질의 상이한 하위단위는 동일한 전이유전자, 예를 들어, 내부 리보자임 진입 부위(IRES)에 의해 분리된 각 하위단위에 대한 DNA를 사용하여 각 하위단위를 암호화하는 단일 전이유전자에 의해 암호화될 수 있다. 일부 실시양태에서, DNA는 번역 후 이벤트에서 자가 절단되는 2A 펩티드를 암호화하는 서열에 의해 분리될 수 있다. 예를 들어, Donnelly 등, *J. Gen. Virol.,* 78(Pt 1):13-21 (1997년 1월); Furler, 등, *Gene Ther.,* 8(11):864-873 (2001년 6월); Klump 등, *Gene Ther* 8(10):811-817 (2001년 5월) 참고.

[0481] 일부 실시양태에서, 게놈을 포함하는 바이러스 입자가 제공되는데, 게놈은 핵산 발현 작제물을 포함한다. 핵산 발현 작제물은 이종 전이유전자 및 하나 이상의 조절 요소를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입으로 눈에 페이로드를 전달하며, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배, 32배, 50배, 64배, 70배, 100배, 128배, 200배, 300배, 400배, 500배 또는 1000배이다. 일부 실시양태에서, 입자는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성을 가지고 눈에 페이로드를 전달하며, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배, 32배, 64배 또는 128이고, 형질도입의 증가는 황반 조직에 비해 비황반 망막 조직에 특이적이다. 일부 실시양태에서, 입자는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성을 가지고 눈에 페이로드를 전달하며, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배, 32배, 64배 또는 128배이고, 형질도입의 증가는 비황반 망막 조직에 비해 황반 조직에 특이적이다. 일부 실시양태에서, 입자는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성을 가지고 눈에 페이로드를 전달하며, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배, 32배, 64배 또는 128배이고, 형질도입의 증가는 섬유주대 조직에 비해 황반 조직에 특이적이다. 일부 실시양태에서, 입자는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성을 가지고 눈에 페이로드를 전달하며, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배, 32배, 64배 또는 64배이고, 형질도입의 증가는 섬유주대 조직에 비해 비황반에 특이적이다. 일부 실시양태에서, 입자는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성을 가지고 눈에 페이로드를 전달하며, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배, 8배, 16배, 32배, 64배 또는 128배이고, 형질도입의 증가는 섬유주대 조직에 비해 황반 조직 및 비황반 망막 조직에 특이적이다. 일부 실시양태에서, 입자는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성을 가지고 눈에 페이로드를 전달하며, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배 또는 8배이고, 형질도입의 증가는 황반 조직 및 비황반 망막 조직에 비해 섬유주대 조직에 특이적이다. 일부 실시양태에서, 입자는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성을 가지고 눈에 페이로드를 전달하며, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배 또는 8배

이고, 형질도입의 증가는 황반 조직에 비해 섬유주대 조직에 특이적이다. 일부 실시양태에서, 입자는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성을 가지고 눈에 페이로드를 전달하며, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배 또는 8배이고, 형질도입의 증가는 비황반 망막 조직에 비해 섬유주대 조직에 특이적이다. 일부 실시양태에서, 입자는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성을 가지고 눈에 페이로드를 전달하며, 형질도입의 증가는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 적어도 2배, 4배 또는 8배이고, 형질도입의 증가는 섬유주대 조직, 황반 조직 및 비황반 망막 조직에 특이적이다. 일부 실시양태에서, 입자는 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 생체분포 없이 서열번호 1의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 눈의 하나 이상의 영역에서 증가된 형질도입 특이성을 가지고 눈에 페이로드를 전달한다. 일부 실시양태에서, 조절 요소는 프로모터를 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로모터는 포유동물 세포, 예를 들어, 인간 세포, 예를 들어, 관심 있는 인간 세포 유형에서 활성인 유비쿼터스(ubiquitous) 또는 상시발현(constitutive) 프로모터이다.

[0482] 유비쿼터스 프로모터의 예에는 CAG 프로모터(사이토메갈로바이러스 초기 인핸서 요소(cytomegalovirus early enhancer element), 닭-베타 액틴 프로모터(chicken-beta actin promoter), 예를 들어, 닭 베타 액틴 유전자의 첫 번째 엑손 및 첫 번째 인트론, 및 선택적으로 토끼 베타 글로빈 유전자(rabbit beta globin gene)의 스플라이스 수용체로부터의 하이브리드), 닭-베타 액틴 프로모터, CBA 프로모터, CMV 프로모터, 인간 PGK 프로모터, 유비퀴틴 프로모터, 인간 EF1-알파 프로모터 및 이들의 단편이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 프로모터는 조직 특이적 프로모터, 예를 들어, 안구 조직 또는 눈 세포에 특이적인 프로모터이다. 안구 조직 특이적 프로모터의 예에는 TBG 프로모터, hAAT 프로모터, CK8 프로모터 및 SPc5-12 프로모터, 간상체에서 활성인 rho 프로모터, 또는 원추체에서 활성인 옵신(opsin) 프로모터가 포함되지만 이에 제한되지 않다. 일부 실시양태에서, 조절 요소는 광수용체 세포 특이적 조절 요소(예를 들어, 프로모터), 예를 들어, 로돕신(rhodopsin) 프로모터; 로돕신 키나제 프로모터; 베타 포스포디에스테라제 유전자 프로모터; 망막색소변성증(retinitis pigmentosa) 유전자 프로모터; 광수용체간 레티노이드 결합 단백질(interphotoreceptor retinoid-binding protein)(IRBP) 유전자 인핸서; IRBP 유전자 프로모터, 옵신 유전자 프로모터, 레티노시신(retinoschisin) 유전자 프로모터, CRX 호메오도메인(homeodomain) 단백질 유전자 프로모터, 구아닌 뉴클레오티드 결합 단백질 알파 형질도입 활성 폴리펩티드 1(GNAT1) 유전자 프로모터, 신경망막 특이적 류신 지퍼 단백질(neural retina-specific leucine zipper protein)(NRL) 유전자 프로모터, 인간 콘 어레스틴(human cone arrestin)(hCAR) 프로모터, 및 PR2.1, PR1.7, PR1.5 및 PR1.1 프로모터를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조절 요소는 망막 색소 상피(RPE) 세포 특이적 조절 요소(예를 들어, RPE 특이적 프로모터), 예를 들어, RPE 세포에서 작동 가능하게 연결된 유전자의 선택적 발현을 부여하는 조절 요소를 포함한다. 예를 들어, RPE65 유전자 프로모터, 세포 레틴알데히드 결합 단백질(cellular retinaldehyde-binding protein)(CRALBP) 유전자 프로모터, 색소 상피 유래 인자(pigment epithelium-derived factor)(PEDF, 일명 세르핀 F1) 유전자 프로모터, 및 난황체 황반 이영양증(vitelliform macular dystrophy)(VMD2) 프로모터를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조절 요소는 신경교세포에 특이적인 프로모터, 예를 들어, 망막 신경교세포에서 작동 가능하게 연결된 페이로드의 선택적 발현을 부여하는 조절 요소, 예를 들어, 신경교원섬유산성단백질(glial fibrillary acidic protein)(GFAP) 프로모터를 포함한다. 일부 경우에서, 조절 요소는 양극 세포에 특이적인 프로모터(예를 들어, 양극성 특이적 프로모터), 예를 들어, 양극 세포에서 작동 가능하게 연결된 페이로드의 선택적 발현을 부여하는 조절 요소, 예를 들어, GRM6 프로모터를 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로모터 서열의 길이는 100 내지 1000개 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 프로모터 서열의 길이는 약 100개, 약 200개, 약 300개, 약 400개, 약 500개, 약 600개, 약 700개, 약 800개, 약 900개 또는 약 1000개 뉴클레오티드이다. 앞의 문장에서 사용된 "약"은 인용된 길이의 50개 뉴클레오티드 이내의 값을 나타낸다. 적합한 조절 요소, 예를 들어, 프로모터는 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있으며, 예를 들어, 본원에 기술된 것들과 같지만 이에 제한되지 않는다.

[0483] 일부 실시양태에서, 핵산 발현 작제물은 인트론을 포함한다. 인트론은 프로모터와 이종 전이유전자 사이에 배치될 수 있다. 일부 측면에서, 인트론은 발현 작제물 상의 이종 전이유전자에 대해 5'에 배치되며, 예를 들어, 이종 전이유전자에 대해 바로 5' 또는 이종 전이유전자에 대해 100개 이하의 뉴클레오티드가 5'에 배치된다. 일부 측면에서, 인트론은 인간 b-글로빈 및 Ig 중쇄로부터 유래된 키메라 인트론(b-글로빈 스플라이스 공여체/면역글로불린 중쇄 스플라이스 수용체 인트론, 또는 b-글로빈/IgG 키메라 인트론으로도 알려짐; Reed, R., 등 Genes and Development, 1989(전체가 본원에 참조로 포함됨)이다. 다른 측면에서, 인트론은 VH4 인트론 또는 SV40 인트론이다.

[0484] 본원에 제공된 바와 같이, 일부 실시양태에서 페이로드를 포함하는 바이러스 입자가 제공되며, 페이로드는 이종 전이유전자를 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이종 전이유전자는 RNA 간섭 물질, 예를 들어, siRNA, shRNA 또는 기타 간섭 핵산을 암호화한다.

[0485] 일부 실시양태에서, 페이로드는 치료 폴리펩티드를 암호화하는 이종 전이유전자를 포함한다. 일부 측면에서, 이종 전이유전자는 인간 유전자 또는 이의 단편이다. 일부 측면에서, 치료 폴리펩티드는 인간 단백질이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자의 이종 전이유전자는 질환 치료에 유용한 분자를 암호화하고, 바이러스 입자는 상기 질환을 치료하기 위해 이를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 본 개시내용에 따른 질환(및 이종 전이유전자 또는 상기 이종 전이유전자에 의해 암호화된 분자)의 예에는 MPSI(알파-L-이두로니다제(IDUA)); MPS Ⅱ 헌터 증후군(Hunter syndrome)(이두로네이트-2-설파타제(IDS)); 세로이드 리포푸신증-바텐병(Ceroid lipofuscinosis-Batten disease)(CLN1, CLN2, CLN10, CLN13, CLN5, CLN11, CLN4, CNL14, CLN3, CLN6, CLN7, CLN8, CLN12); MPS Ⅰlla - 산필리포 A형 증후군(Sanfilippo Type A syndrome)(헤파린 설페이트 설파타제(N-설포글루코사민 설포하이드롤라제(SGSH)라고도 함)); MPS ⅢB - 산필리포 b형 증후군(N-아세틸-알파-D-글루코사미니다제(NAGLU)), MPS VI - 마로토-라미 증후군(Maroteaux-Lamy syndrome)(아릴설파타제 B); MPS Ⅳ A - 모르퀴오 증후군(Morquio syndrome) A형(GALNS); MPS Ⅳ B - 모르퀴오 증후군 B형(GLB1); 불완전골형성증(Osteogenesis Imperfecgta) Ⅰ형, Ⅱ형, Ⅲ형 또는 Ⅳ형(COL1A1 및/또는 COL1A2); 유전성 혈관부종(hereditary angioedema)(SERPING1, C1NH); 불완전골형성증 Ⅴ형(IFITM5); 불완전골형성증 VI형(SERPINF1); 불완전골형성증 Ⅶ형(CRTAP); 불완전골형성증 Ⅷ형(LEPRE1 및/또는 P3H1); 불완전골형성증 Ⅸ형(PPIB); 고셰병(Gaucher disease) Ⅰ형, Ⅱ형 및 Ⅲ형(글루코세레브로시다제; GBA1); 파킨슨병(Parkinson's Disease)(글루코세레브로시다제, GBA1 및/또는 도파민 데카복실라제); 폼페병(Pompe)(산 말타제; GAA; hGAA); 이염백질이영양증(Metachromatic leukodystrophy)(아릴 설파타제 A); MPS Ⅶ - 슬라이 증후군(Sly syndrome)(베타-글루쿠로니다제); MPS Ⅷ(글루코사민-6-설페이트 설파타제); MPS Ⅸ(히알루로니다제); 단풍 시럽 뇨병(maple syrup urine disease)(BCKDHA, BCKDHB 및/또는 DBT); 니만-피크병(Niemann-Pick disease)(스핑고미엘리나제); 파킨슨병(항-알파 시누클레인 RNAi); 알츠하이머병(Alzheimer's disease)(항돌연변이 APP RNAi); 스핑고미엘리나제 결핍이 없는 니만-피크병(콜레스테롤 대사 효소를 암호화하는 NPC1 또는 NPC 유전자); 테이-삭스병(Tay-Sachs disease)(베타-헥소사미니다제의 알파 하위단위); 샌드호프병(Sandhoff disease)(베타-헥소사미니다제의 알파 및 베타 하위단위 모두); 파브리병(Fabry Disease)(알파-갈락토시다제); 푸코시드축적증(Fucosidosis)(푸코시다제(FUCA1)); 알파-만노시드증(Alpha-mannosidosis)(알파-만노시다제); 베타-만노시드증(Beta-mannosidosis)(베타-만노시다제); 월만병(Wolman disease)(콜레스테롤 에스테르 하이드롤라제); 드라베 증후군(Dravet syndrome)(SCN1A, SCN1B, SCN2A, GABRG2); 파킨슨병(Neurturin); 파킨슨병(신경교 유래 성장인자(glial derived growth factor, GDGF)); 파킨슨병(티로신 하이드록실라제); 파킨슨병(글루탐산 데카복실라제; FGF-2; BDGF); 척수근위축증(Spinal Muscular Atrophy)(SMN1 또는 SMN2를 포함하는 SMN); 프리드라이히 운동실조증(Friedreich's ataxia)(Frataxin); 근위축성 측삭 경화증(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)(SOD1 억제제, 예를 들어, 항-SOD1 RNAi); 글리코겐 축적병(Glycogen Storage Disease) Ia(글루코스-6-포스파타제); XLMTM(MTML); 크리글러 나자르(Crigler Najjar)(UGT1A1); CPVT(CASQ2); 척수소뇌성 운동실조증(spinocerebellar ataxia)(ATXN2; ATXN3 또는 기타 ATXN 유전자; 항돌연변이 마카도-조셉병(Machado-Joseph disease)/SCA3 대립유전자 RNAi); 레트 증후군(Rett syndrome)(MECP2 또는 이의 단편); 색맹(Achromatopsia)(CNGB3, CNGA3, GNAT2, PDE6C); 맥락막결손증(Choroidermia)(CDM); 다논병(Danon Disease)(LAMP2); 낭포성 섬유증(Cystic Fibrosis)(CFTR 또는 이의 단편); 뒤센 근이영양증(Duchenne Muscular Dystrophy)(미니-/마이크로-디스트로핀 유전자); SARS-Cov-2 감염(항-SARS-Cov-2 RNAi, SARS-Cov-2 게놈 단편 또는 S 단백질(변이체 포함)); 사지근이영양증(Limb Girdle Muscular Dystrophy) 2C형 - 감마-사르코글리칸병증(Gamma-sarcoglycanopathy)(인간-알파-사르코글리칸); 진행성 심부전(Advanced Heart Failure)(SERCA2a); 류마티스 관절염(Rheumatoid Arthritis)(TNFR:Fc Fusion; 항-TNF 항체 또는 이의 단편); 레버 선천성 흑암시(Leber Congenital Amaurosis)(GAA); X-연관 부신백질이영양증(X-linked adrenoleukodystrophy)(ABCD1); 사지근이영양증 2C형 - 감마-사르코글리칸병증(감마-사르코글리칸); 엔젤만 증후군(Angelman syndrome)(UBE3A); 망막색소변성증(hMERTK); 노인 황반변성(Age-Related Macular Degeneration)(sFLT01); 펠란-맥더미드 증후군(Phelan-McDermid syndrome)(SHANK3; 22q13.3 대체); 베커 근이영양증(Becker Muscular Dystrophy) 및 산발성 봉입체 근염(Sporadic Inclusion Body Myositis)(huFollistatin344); 파킨슨병(GDNF); 이염백질이영양증 - MLD(cuARSA); C형 간염(항-HCV RNAi); 사지근이영양증 2D형(hSGCA); 인간 면역결핍 바이러스 감염; (PG9DP); 급성 간헐성 포르피린증(Acute Intermittant Porphyria)(PBGD); 레버 유전성 시신경병증(Leber's Hereditary Optical Neuropathy)(PIND4v2); 알파-1 항트립신 결핍증(alphaIAT); X-연관 망막분리증(X-linked

Retinoschisis)(RS1); 맥락막혈증(Choroideremia)(hCHM); 거대 축삭 신경병증(Giant Axonal Neuropathy)(GAN); 혈우병(Hemophilia) B(인자 IX); 동형접합성(Homozygous) FH(hLDLR); 디스펠린병증(Dysferlinopathies)(DYSF); 색맹(CNGA3 또는 CNGB3); 진행성 핵상 마비(Progressive supranuclear palsy)(MAPT; 항-Tau; 항-MAPT RNAi); 오미틴 트랜스카바밀라제 결핍증(Omithine Transcarbamylase deficiency)(OTC); 혈우병 A(인자 Ⅷ); wetAMD(항-VEGF 항체 또는 RNAi)를 포함하는 노인 황반변성(AMD); X-연관 망막색소변성증(RPGR); 근긴장성 이영양증(Myotonic dystrophy) 1형(DMPK; 항-CTG 트리뉴클레오티드 반복 RNAi를 포함하는 항-DMPK RNAi); 근긴장성 이영양증 2형(CNBP); 안면견갑상완 근이영양증(Facioscapulohumeral muscular dystrophy)(D4Z4 DNA); 눈인두 근이영양증(oculopharynggeal muscular dystrophy)(PABPN1; 돌연변이된 PABPN1 억제제(예를 들어, RNAi)); 점액다당류증(Mucopolysaccharidosis) VI형(hARSB); 레버 유전성 시신경병증(ND4); X-연관 근세관성 근병증(X-Linked myotubular Myopathy)(MTM1); 크리글러-나자르 증후군(UGT1A1); 망막색소변성증(hPDE6B); 점액다당류증 3B형(hNAGLU); 뒤센 근이영양증(Duchenne Muscular Dystrophy)(GALGT2); 알츠하이머병(NGF; ApoE4; ApoE2; ApoE3; 항-ApoE RNAi); 가족성 지질단백질 리파제 결핍증(Familial Lipoprotein Lipase Deficiency)(LPL); 알파-1 항트립신 결핍증(Alpha-1 Antitrypsin Deficiency)(hAAT); 레버 선천성 흑암시 2(hRPE65v2); 배튼병; 후기 영아 신경세포 리포푸신증(Late Infantile Neuronal Lipofuscinosis)(CLN2); 헌팅턴병(Huntington's disease)(HTT; 항-HTT RNAi); 취약 X 증후군(Fragile X syndrome)(FMR1); 레버 유전성 시신경병증(P1ND4v2); 방향족 아미노산 데카복실라제 결핍증(Aromatic Amino Acid Decarboxylase Deficiency)(hAADC); 망막색소변성증(hMERKTK); 및 망막색소변성증(RLBP1)이 포함된다.

[0486] 일부 측면에서, 이종 전이유전자는 항체 또는 이의 단편(예를 들어, 항체 경쇄, 항체 중쇄, Fab 또는 scFv)을 암호화한다. 이종 전이유전자에 의해 암호화되는 항체 또는 이의 단편의 예에는 항-Ab 항체(예를 들어, 솔라네주맙(solanezumab), GSK933776 및 레카네맙(lecanemab)), 항소르틸린(anti-sortilin)(예를 들어, AL-001), 항-Tau(예를 들어, ABBV-8E12, UCB-0107 및 NI-105), 항-SEMA4D(예를 들어, VX15/2503), 항-알파 시누클레인(anti-alpha synuclein)(예를 들어, 프라시네주맙(prasinezumab), NI-202 및 MED-1341), 항-SOD1(예를 들어, NI-204), 항-CGRP 수용체(예를 들어, 엡티네주맙(eptinezumab), 프레마네주맙(fremanezumab) 또는 갈카네주맙(galcanezumab)), 항-VEGF(예를 들어, 세바시주맙(sevacizumab), 라니비주맙(ranibizumab), 베바시주맙(bevacizumab) 및 브롤루시주맙(brolucizumab)), 항-EpoR(예를 들어, LKA-651), 항-ALK1(예를 들어, 아스크린바쿠맙(ascrinvacumab)), 항-C5(예를 들어, 테시돌루맙(tesidolumab), 라불리주맙(ravulizumab) 및 에쿨리주맙(eculizumab)), 항-CD105(예를 들어, 카로툭시맙(carotuximab)), 항-CC1Q(예를 들어, ANX-007), 항-TNFa(예를 들어, 아달리무맙(adalimumab), 인플릭시맙(infliximab) 및 골리무맙(golimumab)), 항-RGMa(예를 들어, 엘레자누맙(elezanumab)), 항-TTR(예를 들어, NI-301 및 PRX-004), 항-CTGF(예를 들어, 팜레블루맙(pamrevlumab)), 항-IL6R(예를 들어, 사트랄리주맙(satralizumab), 토실리주맙(tocilizumab) 및 사릴루맙(sarilumab)), 항-IL6R IL6(예를 들어, 실툭시맙(siltuximab), 클라자키주맙(clazakizumab), 시루쿠맙(sirukumab), 올로키주맙(olokizumab) 및 게릴림주맙(gerilimzumab)), 항-IL4R(예를 들어, 두필루맙(dupilumab)), 항-IL17A(예를 들어, 익세키주맙(ixekizumab) 및 세쿠키누맙(secukinumab)), 항-IL5R(예를 들어, 레슬리주맙(reslizumab)), 항-IL-5(예를 들어, 벤랄리주맙(benralizumab) 및 메폴리주맙(mepolizumab)), 항-IL13(예를 들어, 트랄로키누맙(tralokinumab)), 항-IL12/IL23(예를 들어, 우스테키누맙(ustekinumab)), 항-CD19(예를 들어, 이네빌리주맙(inebilizumab)), 항-IL31RA(예를 들어, 네모리주맙(nemolizumab)), 항-ITGF7 mAb(예를 들어, 에트롤리주맙(etrolizumab)), 항-SOST mAb(예를 들어, 로모조주맙(romosozumab)), 항-IgE(예를 들어, 오말리주맙(omalizumab)), 항-TSLP(예를 들어, 네몰리주맙(nemolizumab)), 항-pKal mAb(예를 들어, 라나델루맙(lanadelumab)), 항-ITGA4(예를 들어, 나탈리주맙(natalizumab)), 항-ITGA4B7(예를 들어, 베돌리주맙(vedolizumab)), 항-BLyS(예를 들어, 벨리무맙(belimumab)), 항-PD-1(예를 들어, 니볼루맙(nivolumab) 및 펨브롤리주맙(pembrolizumab)), 항-RANKL(예를 들어, 데노수맙(denosumab)), 항-PCSK9(예를 들어, 알리로쿠맙(alirocumab) 및 에볼로쿠맙(evolocumab)), 항-ANGPTL3(예를 들어, 에비나쿠맙(evinacumab)*), 항-OxPL(예를 들어, E06), 항-fD(예를 들어, 람팔리주맙(lampalizumab)) 또는 항-MMP9(예를 들어, 안데칼릭시맙(andecaliximab))가 포함되지만 이에 제한되지 않고, 선택적으로 중쇄(Fab 및 Fc 영역)와 경쇄는 자가 절단 푸린(furin)(F)/F2A 또는 푸린(F)/T2A, IRES 부위 또는, 예를 들어, 동일한 양의 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드의 발현을 보장하는 가요성 링커에 의해 분리된다.

[0487] 일부 실시양태에서, 페이로드는 눈 장애와 연관된 유전자 생성물을 암호화하는 핵산 또는 이의 단편을 포함한다. 눈 장애와 관련된 예시적인 유전자 산물에는, 예를 들어, ADP-리보실화 인자 유사 6(ARL6); BBSome 상호작용 단백질 1(BBIP1); BBSome 단백질 1(BBS1); BBSome 단백질 2(BBS2); BBSome 단백질 4(BBS4); BBSome 단백질 5(BBS5); BBSome 단백질 7(BBS7); BBSome 단백질 9(BBS9); BBSome 단백질 10(BBS10); BBSome 단백질

12(BBS12); 중심체 단백질(centrosomal protein) 290 kDa(CEP290); 편모내 수송 단백질(intraflagellar transport protein) 172(IFT172); 편모내 수송 단백질 27(IFT27); 이노시톨 폴리포스페이트-5-포스파타제(inositol polyphosphate-5-phosphatase) E(INPP5E); 내부 정류 칼륨 채널 하위계열 J 구성원(inwardly-rectifying potassium channel subfamily J member) 13(KCNJ13); 류신 지퍼 전사 인자 유사-1(leucine zipper transcription factor like-1)(LZTFL1); 맥쿠식-카우프만 증후군(McKusick-Kaufman syndrome) 단백질(MKKS); 메켈 증후군(Meckel syndrome) 1형 단백질(MKS1); 신결핵(nephronophthisis) 3 단백질(NPHP1); 혈청학적으로 정의된 결장암 항원 8(SDCCAG8); 삼자 모티프 함유 단백질(tripartite motif-containing protein) 32(TRIM32); 테트라트리코펩티드 반복 도메인(tetratricopeptide repeat domain) 8(TTC8); 바텐병 단백질(CLN3); 사이토크롬 P450 4V2(CYP4V2); Rab 에스코트 단백질 1(CHM); PR(양성 조절) 도메인 함유 13 단백질(PRDM13); RPE-망막 G 단백질 결합 수용체(RGR); TEA 도메인 계열 구성원 1(TEAD1); 아릴하이드로카본 상호작용 수용체 단백질 유사 1(AIPL1); 원뿔체-간상체 otx 유사 광수용체 호메오박스 전사 인자(CRX); 구아닐레이트 사이클라제 활성화 단백질 1A(GUCA1A); 망막 특이적 구아닐레이트 사이클라제(GUCY2D); 포스파티딜이노시톨 전달막 관련 계열 구성원 3(PITPNM3); 프로미닌(prominin) 1(PROM1); 페리페린(peripherin)(PRPH); 페리페린 2(PRPH2); 시냅스막 세포외 유출 단백질(synaptic membrane exocytosis protein) 1(RIMS1) 조절; 세마포린(semaphorin) 4A(SEMA4A); C. 엘레간스(elegans) unc119 단백질의 인간 상동체(UNC119); ATP-결합 카세트 수송체 - 망막(ABCA4); ADAM 메탈로펩티다제 도메인 9(ADAM9); 전사 인자 6(ATF6) 활성화; 염색체 21번 오픈 리딩 프레임 2(C21orf2); 염색체 8번 오픈 리딩 프레임 37(C8orf37); 칼슘 채널; 전압 의존적; 알파 2/델타 하위단위 4(CACNA2D4); 카드헤린(cadherin) 관련 계열 구성원 1(프로토카드헤린(protocadherin) 21)(CDHR1); 세라마이드 키나제 유사 단백질(CERKL); 원뿔체 광수용체 cGMP 개폐 양이온 채널 알파 하위단위(CNGA3); 원뿔체 사이클릭 뉴클레오티드 개폐 양이온 채널 베타 3 하위단위(CNGB3); 사이클린 M4(CNNM4); 구아닌 뉴클레오티드 결합 단백질(G 단백질); 알파 형질도입 활성 폴리펩티드 2(GNAT2); 칼륨 채널 하위계열 V 구성원 2(KCNV2); 포스포디에스테라제 6C(PDE6C); 포스포디에스테라제 6H(PDE6H); 중심립(centriole) 1 중심체 단백질 B(POC1B)의 프로테옴(proteome); RAS 종양 유전자 계열의 RAB28 구성원(RAB28); 망막 및 전방 신경 주름 호메오박스 2 전사 인자(RAX2); 11-시스 레티놀 탈수소효소 5(RDH5); RP GTPase 조절인자 상호작용 단백질 1(RPGRIP1); 튜불린 티로신 리가제(tubulin tyrosine ligase) 유사 패밀리 구성원 5(TTLL5); L형 전압 개폐 칼슘 채널 알파-1 하위단위(CACNA1F); 망막색소변성증 GTPase 조절인자(RPGR); 간상체 트랜스듀신(transducin) 알파 하위단위(GNAT1); 간상체 cGMP 포스포디에스테라제 베타 하위단위(PDE6B); 로돕신(RHO); 칼슘 결합 단백질 4(CABP4); G 단백질 결합 수용체 179(GPR179); 로돕신 키나제(GRK1); 대사성 글루타메이트 수용체 6(GRM6); 류신이 풍부한 반복 면역글로불린 유사 막횡단 도메인 단백질 3(LRIT3); 어레스틴(arrestin)(s-항원)(SAG); 용질 운반체 계열 24(SLC24A1); 일시적 수용체 잠재적 양이온 채널, 하위계열 M, 구성원 1(TRPM1); 닉탈로핀(nyctalopin)(NYX); 그린 콘 옵신(green cone opsin)(OPN1LW); 레드 콘 옵신(red cone opsin)(OPN1MW); 블루 콘 옵신(blue cone opsin)(OPN1SW); 프라탁신(frataxin)(FXN); 이노신 모노포스페이트 탈수소효소 1(IMPDH1); 오르토덴티클 호메오박스(orthodenticle homeobox) 2 단백질(OTX2); 부스러기 상동체(crumbs homolog) 1(CRB1); 단백질 1(DTHD1)을 함유하는 사망 도메인(death domain); 성장 분화 인자 6(GDF6); 편모내 수송 140 클라미도모나스(Chlamydomonas) 상동체 단백질(IFT140); B 단백질을 함유하는 IQ 모티프(IQCB1); 레베르실린(lebercilin)(LCA5); 레시틴 레티놀 아실트랜스퍼라제(lecithin retinol acyltransferase)(LRAT); 니코틴아미드 뉴클레오티드 아데닐릴트랜스퍼라제(nicotinamide nucleotide adenylyltransferase) 1(NMNAT1); RD3 단백질(RD3); 레티놀 탈수소효소(retinol dehydrogenase) 12(RDH12); 망막 색소 상피 특이적(retinal pigment epithelium-specific) 65kD 단백질(RPE65); 정자형성 관련 단백질(spermatogenesis associated protein) 7(SPATA7); 통 모양 단백질(tubby-like protein) 1(TULP1); 미토콘드리아 유전자(KSS, LHON, MT-ATP6, MT-TH, MT-TL1, MT-TP, MT-TS2, 미토콘드리아로 암호화된 NADH 탈수소효소[MT-ND]); 베스트로핀(bestrophin) 1(BEST1); C1q 및 종양 괴사 관련 단백질(tumor necrosis-related protein) 5 콜라겐(C1QTNF5); EGF 함유 피브릴린 유사 세포외 기질 단백질 1(EFEMP1); 매우 긴 지방산 단백질(ELOVL4)의 신장; 망막 파신 동족체(retinal fascin homolog) 2, 액틴 번들링 단백질(actin bundling protein)(FSCN2); 구아닐레이트 사이클라제 활성화 단백질(guanylate cyclase activating protein) 1B(GUCAB); 헤미센틴(hemicentin) 1(HMCN1); 광수용체간 기질 프로테오글리칸(interphotoreceptor matrix proteoglycan) 1(IMPG1); 망막색소변성증 1-유사 단백질 1(RP1L1); 메탈로프로테이나제(metalloproteinase)-3의 조직 억제제(TIMP3); 보체 인자 H(CFH); 보체 인자 D(CFD); 보체 성분 2(C2); 보체 성분 3(C3); 보체 인자 B(CFB); DNA-손상 조절 자가포식 조절자 2(DRAM2); 콘드로이틴 설페이트 프로테오글리칸(chondroitin sulfate proteoglycan) 2(VCAN); 미토푸신(mitofusin) 2(MFN2); 핵 수용체 하위계열 2 그룹 F 구성원 1(NR2F1); 시신경 위축(optic atrophy) 1(OPA1); 막횡단 단백질 126A(TMEM126A); 내부 미토콘드리아 막 전위효소(inner mitochondrial membrane translocase) 8 상동체 A(TIMM8A); 탄산 탈수효소(carbonic anhydrase) IV(CA4); 헥소

키나제(hexokinase) 1(HK1); 켈치 유사(kelch-like) 7 단백질(KLHL7); 핵 수용체 하위계열 2 그룹 E3(NR2E3); 신경망막 루신 지퍼(neural retina lucine zipper)(NRL); 후각 수용체 계열(olfactory receptor family) 2 하위계열 W 구성원 3(OR2W3); pre-mRNA 처리 인자 3(PRPF3); pre-mRNA 처리 인자 4(PRPF4); pre-mRNA 처리 인자 6(PRPF6); pre-mRNA 처리 인자 8(PRPF8); pre-mRNA 처리 인자 31(PRPF31); 망막 외부 분절 막 단백질(retinal outer segment membrane protein) 1(ROM1); 망막색소변성증 단백질 1(RP1); PIM-키나제 관련 단백질 1(RP9); 소형 핵 리보핵단백질 200kDa(SNRNP200); 분비된 인단백질 2(SPP2); 토포이소머라제(topoisomerase) I 결합 아르기닌/세린 풍부 단백질(TOPORS); ADP-리보실화 인자 유사 2 결합 단백질(ARL2BP); 염색체 2번 오픈 리딩 프레임(chromosome 2 open reading frame) 71(C2orf71); 클라린(clarin)-1(CLRN1); 간상체 cGMP-개폐 채널 알파 하위단위(CNGA1); 간상체 cGMP-개폐 채널 베타 하위단위(CNGB1); 사이토크롬 P450 4V2(CYP4V2); 데하이드로돌리칠 디포스페이트 합성효소(dehydrodolichyl diphosphate synthetase)(DHDDS); DEAH 박스 폴리펩티드 38(DHX38); ER 막 단백질 복합체 하위단위 1(EMC1); 아이즈셧/스페이스메이커 상동체(eyes shut/spacemaker homolog)(EYS); 서열 유사성 161 구성원 A를 갖는 계열(FAM161A); G 단백질 결합 수용체 125(GPR125); 헤파란-알파-글루코사미나이드 N-아세틸트랜스퍼라제(heparan-alpha-glucosaminide N-acetyltransferase)(HGSNAT); NAD(+)-특이적 이소시트레이트 탈수소효소 3 베타(IDH3B); 광수용체간 기질 프로테오글리칸 2(IMPG2); KIAA1549 단백질(KIAA1549); 키즈나 중심체 단백질(kizuna centrosomal protein)(KIZ); 남성 생식세포 관련 키나제(male germ-cell associated kinase)(MAK); c-mer 원암유전자 수용체 티로신 키나제(protooncogene receptor tyrosine kinase)(MERTK); 메발로네이트 키나제(mevalonate kinase)(MVK); NIMA(유사분열 유전자 A에는 없음) 관련 키나제 2(NEK2); 신경 분화 단백질(neuronal differentiation protein) 1(NEUROD1); cGMP 포스포디에스테라제 알파 하위단위(PDE6A); 포스포디에스테라제 6G cGMP 특이적 간상체 감마(PDE6G); 진행성 간상체 변성 단백질(PRCD); 레티놀 결합 단백질 3(RBP3); 레틴알데히드 결합 단백질 1(RLBP1); 용질 운반체 패밀리 7 구성원 14(SLC7A14); 어셔린(usherin)(USH2A); 징크 핑거 단백질 408(ZNF408); 징크 핑거 단백질 513(ZNF513); 구강-안면-디지털 증후군 1 단백질(oral-facial-digital syndrome 1 protein)(OFD1); 망막색소변성증 2(RP2); 레티노스키신(retinoschisin)(RS1); 압하이드롤라제 도메인 함유 단백질(abhydrolase domain containing protein) 12(ABHD12); 카드헤린 유사 유전자(cadherin-like gene) 23(CDH23); 중심체 단백질(centrosomal protein) 250 kDa(CEP250); 칼슘 및 인테그린 결합 계열 구성원(calcium and integrin binding family member) 2(CIB2); 휠린(whirlin)(DFNB31); 단일유전자 청력유발 발작 감수성(monogenic audiogenic seizure susceptibility) 1 동족체(GPR98); 히스티딜-tRNA 합성효소(HARS); 미오신(myosin) VIIA(MYO7A); 프로토카드헤린(protocadherin) 15(PCDH15); 하모닌(harmonin)(USH1C); 안키린 반복(ankyrin repeats) 및 SAM 도메인(USH1G)을 함유하는 마우스 스캐폴드 단백질(mouse scaffold protein)의 인간 상동체; 디스트로핀(dystrophin)(DMD); 노린(norrin)(NDP); 포스포글리세레이트 키나제(phosphoglycerate kinase)(PGK1); 칼페인(calpain) 5(CAPN5); 프리즐드-4 Wnt 수용체 상동체(frizzled-4 Wnt receptor homolog)(FZD4); 내재막 단백질(integral membrane protein) 2B(ITM2B); 저밀도 지질단백질 수용체 관련 단백질(low density lipoprotein receptor-related protein) 5(LRP5); 마이크로 RNA 204(MIR204); 망막모세포종 단백질(retinoblastoma protein) 1(RB1); 테트라스파닌(tetraspanin) 12(TSPAN12); 염색체 12번 오픈 리딩 프레임 65(C12orf65); 카드헤린 3(CDH3); 막형 프리즐 관련 단백질(membrane-type frizzled-related protein)(MFRP); 오르니틴 아미노트랜스퍼라제(ornithine aminotransferase)(OAT); 포스포리파제 A2 그룹 V(PLA2G5); 레티놀 결합 단백질(retinol-binding protein) 4(RBP4); G-단백질 신호전달(G-protein signaling) 9(RGS9)의 조절인자; G-단백질 신호전달 9-결합 단백질(RGS9BP)의 조절인자; ARMS2; 절단 복구 교차 보완 설치류 복구 결핍 보완 그룹 6 단백질(excision repair cross-complementing rodent repair deficiency complementation group 6 protein)(ERCC6); 피불린(fibulin) 5(FBLN5); HtrA 세린 펩티다제(serine peptidase) 1(HTRA1); 톨 유사 수용체(toll-like receptor) 3(TLR3); 및 톨 유사 수용체 4(TLR4), 옵신; 로돕신; 채널 로돕신(channel rhodopsin); 할로 로돕신(halo rhodopsin) 등이 포함된다.

[0488] 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 게놈 편집 시스템을 암호화하는 이종 전이유전자를 포함한다. 예에는 CRISPR 게놈 편집 시스템(예를 들어, 가이드 RNA 분자 및/또는 Cas9, Cpf1 등과 같은 Cas 효소와 같은 RNA-가이드 뉴클레아제와 같은 CRISPR 게놈 편집 시스템의 하나 이상의 성분), 징크 핑거 뉴클레아제 게놈 편집 시스템, TALEN 게놈 편집 시스템 또는 메가뉴클레아제 게놈 편집 시스템이 포함된다. 일부 실시양태에서, 게놈 편집 시스템은 포유동물, 예를 들어, 인간 게놈 표적 서열을 표적으로 한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 입자는 표적화 가능한 전사 조절인자를 암호화하는 이종 전이유전자를 포함한다. 예에는 CRISPR 기반 전사 조절인자(예를 들어, CRISPR 기반 전사 조절인자의 하나 이상의 성분, 예를 들어, 가이드 RNA 분자 및/또는 효소 불활성 RNA 유도 뉴클레아제/전사 인자("TF") 융합 단백질, 예컨대 dCas9-TF 융합, dCpf1-TF 융합 등), 징크 핑거 전사 인

자 융합 단백질, TALEN 전사 조절제 또는 메가뉴클레아제 전사 조절제가 포함된다.

[0489] 일부 실시양태에서, 치료 분자 또는 시스템의 성분은 하나 초과의 독특한 바이러스 입자(예를 들어, 하나 초과의 독특한 바이러스 입자를 포함하는 집단)에 의해 전달된다. 다른 실시양태에서, 치료 분자, 또는 치료 분자 또는 시스템의 성분은 단일의 독특한 바이러스 입자(예를 들어, 단일의 독특한 바이러스 입자를 포함하는 집단)에 의해 전달된다.

[0490] 전이유전자는 또한 임의의 생물학적 활성 생성물 또는 기타 생성물, 예를 들어, 연구에 바람직한 생성물을 암호화할 수 있다. 적합한 전이유전자는 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있으며, 예를 들어, 본원에 기술된 것과 같지만 이에 제한되지 않는다.

[0491] 전이유전자에 의해 암호화되는 단백질의 다른 예에는 콜로니 자극 인자(colony stimulating factor, CSF); β-글로빈, 헤모글로빈, 조직 플라스미노겐 활성화제 및 응고 인자와 같은 혈액 인자; 인터루킨; 가용성 TNF-α 수용체와 같은 가용성 수용체, 가용성 VEGF 수용체, 가용성 인터루킨 수용체(예를 들어, 가용성 IL-1 수용체 및 가용성 II형 IL-1 수용체) 또는 가용성 수용체의 리간드-결합 단편; 각질세포 성장 인자(keratinocyte growth factor)(KGF), 줄기세포 인자(stem cell factor)(SCF) 또는 섬유아세포 성장 인자(fibroblast growth factor)(FGF, 예를 들어, 염기성 FGF 및 산성 FGF)와 같은 성장 인자; 효소; 케모카인(chemokine); 조직 플라스미노겐 활성화제와 같은 효소 활성화제; 혈관 내피 성장 인자, 신경교종 유래 성장 인자, 안지오제닌(angiogenin) 또는 안지오제닌-2와 같은 혈관신생제; 가용성 VEGF 수용체와 같은 항혈관신생제; 단백질 백신; 신경 성장 인자(nerve growth factor, NGF) 또는 옥시토신(oxytocin)과 같은 신경활성 펩티드; 혈전용해제; 조직 인자; 대식세포 활성화 인자; 메탈로프로테이나제의 조직 억제제; 또는 IL-1 수용체 길항제가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0492] 본 개시내용은 부분적으로 대상체, 예를 들어, 동물 또는 인간 대상체에게 페이로드를 전달하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 페이로드를 전달하는 방법은, 예를 들어, 페이로드를 전달하기에 충분한 수량과 시간 동안 페이로드를 포함하는 변이체 폴리펩티드(예를 들어, 본원에 기술됨)를 포함하는, 예컨대 디펜도파보바이러스 입자와 같지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 디펜도파보바이러스 입자는 본원에 기술된 디펜더파보바이러스 입자이고, 본원에 기술된 페이로드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 입자는 페이로드를 눈에 전달한다. 일부 실시양태에서, 눈으로의 전달은 변이체 캡시드 폴리펩티드가 없는 입자와 비교하여 또는 야생형 캡시드 폴리펩티드와 비교하여 증가한다.

[0493] 치료 방법

[0494] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 치료법에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료 방법이 아니다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은 치료를 위해 사용된다.

[0495] 본 개시내용은 부분적으로 대상체, 예를 들어, 동물 또는 인간 대상체의 질환 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에서 사용되는 "질환 또는 병태를 치료하는"이라는 용어는, 예를 들어, 대상체가 이미 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 앓고 있는 경우 명백한 질환 또는 병태를 치료하는 것을 지칭하거나, 또는, 예를 들어, 대상체가 질환 또는 병태를 갖고 있는 것으로 확인되었으나 아직 해당 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 나타내지 않는 경우 발현 전 질환 또는 병태를 치료하는 것을 지칭한다. 발현 전 병태는, 예를 들어, 유전자 검사를 통해 확인할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법은 대상체에게 본원에 기술된 변이체 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기술된 페이로드를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자와 같지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 페이로드를 포함하는 변이체 폴리펩티드를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자는 질환 또는 병태를 치료하는 데 효과적인 양 및/또는 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 페이로드는 치료적 생성물이다. 일부 실시양태에서, 페이로드는, 예를 들어, 외인성 폴리펩티드를 암호화하는 핵산이다.

[0496] 본원에 기술된 변이체 폴리펩티드를 포함하거나 본원에 기술된 방법에 의해 생산된 디펜도파보바이러스 입자와 같지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자는 다양한 질환 또는 장애를 치료하기 위해 하나 이상의 치료 단백질을 발현하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 암, 예를 들어, 암종, 육종, 백혈병, 림프종과 같은 암; 또는 자가면역 질환, 예를 들어, 다발성 경화증이다. 암종의 비제한적인 예에는 식도 암종(esophageal carcinoma); 기관지성 암종(bronchogenic carcinoma); 결장암종(colon carcinoma); 대장암종(colorectal carcinoma); 위암종(gastric carcinoma); 간세포 암종(hepatocellular carcinoma); 기저 세포 암종(basal cell carcinoma), 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma)(다양한 조직); 이행세포암종

(transitional cell carcinoma)을 포함한 방광암종(bladder carcinoma); 폐의 소세포 암종(small cell carcinoma) 및 비소세포 암종(non-small cell carcinoma)을 포함하는 폐 암종(lung carcinoma); 부신피질 암종(adrenocortical carcinoma); 땀샘 암종(sweat gland carcinoma); 피지선 암종(sebaceous gland carcinoma); 갑상선 암종(thyroid carcinoma); 췌장 암종(pancreatic carcinoma); 유방암종(breast carcinoma); 난소 암종(ovarian carcinoma); 전립선 암종(prostate carcinoma); 선암종(adenocarcinoma); 유두암종(papillary carcinoma); 유두상 선암종(papillary adenocarcinoma); 낭선암종(cystadenocarcinoma); 수질암종(medullary carcinoma); 신장 세포 암종(renal cell carcinoma); 자궁암종(uterine carcinoma); 고환암종(testicular carcinoma); 골형성 암종(osteogenic carcinoma); 관내 상피내 암종(ductal carcinoma in situ) 또는 담관 암종(bile duct carcinoma); 융모막암종(choriocarcinoma); 정상피종(seminoma); 배아암종(embryonal carcinoma); 윌름 종양(Wilm's tumor); 자궁경부암종(cervical carcinoma); 상피 암종(epithelieal carcinoma); 및 비인두암종(nasopharyngeal carcinoma)이 포함된다. 육종의 비제한적인 예에는 섬유육종(fibrosarcoma), 점액육종(myxosarcoma), 지방육종(liposarcoma), 혈관육종(angiosarcoma), 내피육종(endotheliosarcoma), 림프관육종(lymphangiosarcoma), 연골육종(chondrosarcoma), 척삭종(chordoma), 골성육종(osteogenic sarcoma), 골육종(osteosarcoma), 림프관내피육종(lymphangioendotheliosarcoma), 활막종(synovioma), 중피종(mesothelioma), 유잉육종(Ewing's sarcoma), 평활근육종(leiomyosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma) 및 기타 연조직 육종이 포함된다. 고형 종양의 비제한적 예에는 뇌실막종(ependymoma), 송과체종(pinealoma), 혈관모세포종(hemangioblastoma), 청신경종(acoustic neuroma), 희돌기교종(oligodendroglioma), 신경교종(glioma), 성상세포종(astrocytoma), 수모세포종(medulloblastoma), 두개인두종(craniopharyngioma), 수막종(menangioma), 흑색종(melanoma), 신경모세포종(neuroblastoma) 및 망막모세포종이 포함된다. 백혈병의 비제한적인 예에는 만성 골수 증식 증후군(chronic myeloproliferative syndrome); T 세포 CLL 전림프구성 백혈병(prolymphocytic leukemia), 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia); B 세포 CLL, 털세포 백혈병(hairy cell leukemia)을 포함한 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia); 및 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia)이 포함된다. 림프종(lymphoma)의 예에는 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma)과 같은 B 세포 림프종(B-cell lymphoma); 및 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma)이 포함된다.

[0497] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 유전 장애이다. 일부 실시양태에서, 유전 장애는 겸상 적혈구 빈혈(sickle cell anemia), 글리코겐 축적병(GSD, 예를 들어, GSD Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ, Ⅵ, Ⅶ, Ⅷ, Ⅸ, Ⅹ, ⅩⅠ, ⅩⅡ, ⅩⅢ, ⅩⅣ형), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 리소좀산 리파제(lysosomal acid lipase, LAL) 결핍 1, 테이-삭스병, 페닐케톤뇨증(Phenylketonuria), 점액다당증(Mucopolysaccharidose), 갈락토오스혈증(Galactosemia), 근이영양증(muscular dystrophy)(예를 들어, 뒤센 근이영양증), 혈우병(hemophilia) A(고전적 혈우병) 또는 혈우병 B(크리스마스병(Christmas Disease))와 같은 혈우병, 윌슨병(Wilson's disease), 파브리병(Fabry Disease), 고셰병 유전성 혈관부종(HAE) 및 알파 1 항트립신 결핍증이다. 다른 질환 또는 장애의 예는 위의 "페이로드 전달 방법" 섹션에 제공되어 있다.

[0498] 본원에 기술된 변이체 폴리펩티드를 포함하거나 본원에 기술된 방법에 의해 생산된 디펜도파보바이러스 입자와 같지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자는 다양한 질환 또는 장애를 치료하기 위해 하나 이상의 치료 단백질을 발현하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 눈의 질환 또는 장애, 예를 들어, 망막 색소변성증; 황반변성(예를 들어, 습성 노인 황반변성), 시신경염; 레버 선천성 흑암시; 레버 유전성 시신경병증(Leber's hereditary optic neuropathy); 색맹; X-연관 망막분리증; 시신경염; 맥락막혈증; 시신경 위축; 망막 원뿔체 이영양증(retinal cone dystrophy); 망막병증(retinopathy); 망막모세포종; 녹내장(glaucoma); 바르데-비들 증후군(Bardet-Biedl syndrome); 어셔 증후군(Usher syndrome); 무홍채증(aniridia); 프리드라이히 운동실조증; 난황체 황반 이영양증; 망막모세포종; 스타르가르트병(Stargardt disease); 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease); 푸크 이영양증(Fuch's dystrophy); 프로피온산혈증(propionic acidemia); 또는 색맹(color blindness); 각막 이상증(corneal dystrophy); 원추각막(keratoconus); 야맹증(night blindness); 안구건조증(dry eye); 바르데-비들 증후군; 배튼병; 비에티의 결정성 이영양증(Bietti's Crystalline Dystrophy); 맥락망막 위축(chorioretinal atrophy); 맥락망막 변성(chorioretinal degeneration); 원뿔체 또는 원뿔체-간상체 이영양증(상염색체 우성, 상염색체 열성 및 X-연관), 선천성 고정 야맹증(congenital stationary night blindness)(상염색체 우성, 상염색체 열성 및 X-연관); 색맹(achromatopsia)(ACHM2, ACHM3, ACHM4 및 ACHM5 포함), 적색맹(protanopia), 녹색맹(deuteranopia) 및 청색맹(tritanopia)을 포함한 색각 장애; 프리드라이히 운동실조증; LCA1, LCA2, LCA3, LCA4, LCA6, LCA7, LCA8, LCA12 및 LCA15를 포함하지만 이에 제한되지 않는 레버 선천성 흑암시(상염색체 우성 및 상염색체 열성); 레버

유전성 시신경병증; 급성 황반 변성, 베스트 난황체 황반 이영양증(Best vitelliform macular dystrophy), 패턴 이영양증(pattern dystrophy), 노스 캐롤라이나 황반 이영양증(North Carolina Macular Dystrophy), 유전성 드루젠(inherited drusen), 소르스비 안저 이영양증(Sorsby's fundus dystrophy), 말라티아 레반타니즈(malattia levantanese) 및 유전적으로 결정된 망막병증을 포함하지만 이에 제한되지 않는 황반 이영양증(상염색체 우성 및 상염색체 열성); 안구-망막 발달 질환(ocular-retinal developmental disease); 안구백색증(ocular albinism); 시신경 위축(상염색체 우성, 상염색체 열성 및 X-연관); 망막색소변성증(상염색체 우성, 상염색체 열성, X-연관 및 미토콘드리아 유전 형질)(예를 들어, RP1, RP2, RP3, RP10, RP20, RP38, RP40 및 RP43); X-연관 망막분리증; 스타르가르트병; 및 USH1B, USH1C, USH1D, USH1F, USH1G, USH2A, USH2C, USH2D 및 USH3을 포함하지만 이에 제한되지 않는 어셔 증후군이다. 복합 유전 질환의 예에는 녹내장(개방각, 폐쇄각, 저압, 정상압, 선천성, 신생혈관, 색소성, 가성박리); 삼출성 및 비삼출성 형태(상염색체 우성 및 상염색체 열성), 예컨대 급성 황반변성, 난황체 황반변성 등 노인 및 기타 형태의 황반변성; 미숙아 망막병증; 및 보그트 코야나기-하라다(Vogt Koyanagi-Harada)(VKH) 증후군이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 후천성 질환의 예에는 급성 황반 신경망막병증(acute macular neuroretinopathy); 전방 허혈성 시신경병증(anterior ischemic optic neuropathy) 및 후방 허혈성 시신경병증(posterior ischemic optic neuropathy); 베체트병(Behcet's disease); 분지 망막 정맥 폐색(branch retinal vein occlusion); 맥락막 혈관신생(choroidal neovascularization); 증식성 당뇨병성 망막병증(proliferative diabetic retinopathy) 및 관련 합병증을 포함하는 당뇨병성 망막병증; 당뇨병성 포도막염(diabetic uveitis); 황반부종(macular edema), 낭포황반부종(cystoid macular edema) 및 당뇨병성 황반부종(diabetic macular edema)과 같은 부종; 망막 전막 장애(epiretinal membrane disorder); 황반 모세혈관확장증(macular telangiectasia); 다초점 맥락막염(multifocal choroiditis); 비망막병증 당뇨병성 망막 기능장애(non-retinopathy diabetic retinal dysfunction); 안구 종양(ocular tumor); 시신경 위축; 망막박리(retinal detachment); 중심 망막 정맥 폐색(central retinal vein occlusion), 증식성 유리체망막병증(proliferative vitreoretinopathy, PVR), 망막 동맥 및 정맥 폐색 질환(retinal arterial and venous occlusive disease), 혈관 폐색(vascular occlusion), 포도막 망막 질환(uveitic retinal disease)과 같은 망막 장애; 포도막 삼출(uveal effusion); 망막 감염성 및 침윤성 질환(retinal infective and infiltrative disease); 후천성 시신경 위축(acquired optic atrophy)과 같은 시신경 질환이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 외상성 손상의 예로는 히스토플라스마증(histoplasmosis); 시신경 외상(optic nerve trauma); 후방 안구 부위 또는 위치에 영향을 미치는 안구 외상; 망막 외상(retinal trauma); 눈의 바이러스 감염; 시신경의 바이러스 감염; 안구 레이저 치료로 인해 발생하거나 영향을 받는 안구 후부 질환; 광역학 요법에 의해 유발되거나 영향을 받는 후안구 질환; 광응고, 방사선 망막병증; 및 교감성 안염이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0499] 일부 실시양태에서, 변이체 폴리펩티드를 포함하고 페이로드(예를 들어, 전이유전자)를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자와 같지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자를 대상체에게 투여하면 대상체에서 페이로드(예를 들어, 전이유전자)의 발현이 유도된다. 일부 실시양태에서, 발현은 눈에서 유도된다. 일부 실시양태에서, 야생형 캡시드 단백질을 갖는 유사한 입자와 비교하여 눈에서 생산이 증가된다. 대상체(예를 들어, 대상체의 혈청)에서 발현되는 페이로드, 예를 들어, 전이유전자, 예를 들어, 이종 단백질, 예를 들어, 치료 폴리펩티드의 양은 다양할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 페이로드, 예를 들어, 전이유전자의 단백질 또는 RNA 생성물은 대상체의 혈청에서 약 5μg/ml 미만의 양으로 발현될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 페이로드, 예를 들어, 전이유전자의 단백질 또는 RNA 생성물은 대상체의 혈청에서 적어도 약 9μg/ml, 적어도 약 10μg/ml, 적어도 약 50μg/ml, 적어도 약 100μg/ml, 적어도 약 200μg/ml, 적어도 약 300μg/ml, 적어도 약 400μg/ml, 적어도 약 500μg/ml, 적어도 약 600μg/ml, 적어도 약 700μg/ml, 적어도 약 800μg/ml, 적어도 약 900μg/ml 또는 적어도 약 1000μg/ml의 양으로 발현될 수 있다. 일부 실시양태에서, 페이로드, 예를 들어, 전이유전자의 단백질 또는 RNA 생성물은 대상체의 혈청에서 약 9μg/ml, 약 10μg/ml, 약 50μg/ml, 약 100μg/ml, 약 200μg/ml, 약 300μg/ml, 약 400μg/ml, 약 500μg/ml, 약 600μg/ml, 약 700μg/ml, 약 800μg/ml, 약 900μg/ml, 약 1000μg/ml, 약 1500μg/ml, 약 2000μg/ml, 약 2500μg/ml 또는 이들 값 중 임의의 두 값 사이의 범위의 양으로 발현된다.

[0500] 일부 실시양태에서, 변이체 폴리펩티드를 포함하고 페이로드(예를 들어, 전이유전자)를 포함하는 디펜도파보바이러스 입자와 같지만 이에 제한되지 않는 바이러스 입자는 주사를 통해 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 주사는 전신 주사, 예를 들어, 정맥내, 동맥내, 근육내 또는 피하 주사이다. 일부 실시양태에서, 주사는 눈으로의 주사이다. 일부 실시양태에서, 주사는 유리체내 주사, 안와내 주사, 안와후 주사, 맥락막상 주사, 망막하 주사, 결막하 주사 또는 전방내 주사이다. 일부 실시양태에서, 주사는 유리체내 주사이다. 일부 실시양태에

서, 주사는 안와내 주사이다. 일부 실시양태에서, 주사는 안와후 주사이다. 일부 실시양태에서, 주사는 맥락막상 주사이다. 일부 실시양태에서, 주사는 망막하 주사이다. 일부 실시양태에서, 주사는 결막하 주사이다. 일부 실시양태에서, 주사는 전방내 주사이다.

[0501] 본원에 개시된 서열은 동일성 백분율로 기술될 수 있다. 당업자는 그러한 특징이 2개 이상의 서열의 정렬을 포함한다는 것을 이해할 것이다. 인터넷을 통해 접근할 수 있는 "Clustal W"와 같은 공개적으로 또는 상업적으로 이용 가능한 다양한 다중 서열 정렬 프로그램을 사용하여 정렬을 수행할 수 있다. 또 다른 예로서, GCG 버전 6.1의 프로그램인 FASTA를 사용하여 핵산 서열을 비교할 수 있다. FASTA는 쿼리(query) 서열과 검색 서열 간에 가장 잘 겹치는 영역의 정렬 및 서열 동일성 비율을 제공한다. 예를 들어, 핵산 서열 간의 동일성 %는 본원에 참고로 포함된 GCG 버전 6.1에 제공된 기본 매개변수와 함께 FASTA를 사용하여 결정될 수 있다. 아미노산 서열에 대해 유사한 프로그램, 예를 들어, "Clustal X" 프로그램을 사용할 수 있다. 사용할 수 있는 추가 서열 정렬 도구는 (단백질 서열 정렬; (http://www.ebi.ac.uk/Tools/psa/emboss_needle/)) 및 (핵산 정렬; http://www.ebi.ac.uk/Tools/psa/emboss_needle/nucleotide.html))에서 제공된다. 일반적으로, 이러한 프로그램 중 임의의 것이 기본 설정에서 사용될 수 있지만, 당업자는 필요에 따라 이러한 설정을 변경할 수 있다. 대안적으로, 당업자는 언급된 알고리즘 및 프로그램에 의해 제공되는 것과 적어도 동일성 또는 정렬 수준을 제공하는 또 다른 알고리즘 또는 컴퓨터 프로그램을 활용할 수 있다. 본원에 개시된 서열은 편집 거리의 관점에서 추가로 설명될 수 있다. 한 서열을 다른 서열로 변경하는 서열 편집(즉, 단일 염기 또는 뉴클레오티드의 추가, 치환 또는 결실)의 최소 수는 두 서열 사이의 편집 거리이다. 일부 실시양태에서, 두 서열 사이의 거리는 레벤슈타인(Levenshtein) 거리로서 계산된다.

[0502] 본원에 인용된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 간행물 및 참고문헌(예를 들어, 서열 데이터베이스 참조 번호)은 그 전체가 참조로 포함된다. 예를 들어, 본원, 예를 들어, 본원의 임의의 표에 언급된 모든 GenBank, Unigene 및 Entrez 서열은 참조로 포함된다. 달리 명시하지 않는 한, 본원의 표를 포함하여 본원에 명시된 서열 접근 번호는 2020년 8월 21일 현재의 데이터베이스 항목을 지칭한다. 하나의 유전자 또는 단백질이 복수의 서열 접근 번호를 언급하는 경우 모든 서열 변이체가 포함된다.

[0503] 본 발명은 다음 실시예에 의해 추가로 예시된다. 실시예는 단지 설명의 목적으로만 제공되며 어떤 방식으로든 본 발명의 범위 또는 내용을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0504] 실시예

[0505] **실시예 1**

[0506] 야생형 AAV2의 2.5E5 캡시드 변이체의 라이브러리를 설계하고 플라스미드로 클로닝하여 캡시드 변이체를 암호화하는 플라스미드 라이브러리(라이브러리 실험 1용 라이브러리)를 생성하였다. 라이브러리 실험 1의 실험 결과를 평가하고 이 데이터와 다른 데이터에 대해 기계 학습(machine learning) 모델을 훈련했으며, 각각 야생형 AAV2의 1E8 캡시드 변이체를 포함하는 2개의 별도 라이브러리를 설계하는 데 사용되었다(라이브러리 실험 2용 라이브러리). 이러한 라이브러리는 라이브러리 실험 1에서 테스트한 라이브러리보다 훨씬 더 다양하다. 한 라이브러리의 변이체는 후방 눈 형질도입(예를 들어, 망막, 황반, 비황반 망막, 신경망막 및 맥락막/RPE 포함)을 최대화하도록 설계되었고(후방 눈 라이브러리) 다른 라이브러리의 변이체는 전방 눈 형질도입(예를 들어, 섬유주대 조직 및 슐렘관 조직 포함)을 최대화하도록 설계되었다(전방 눈 라이브러리). 두 라이브러리 모두 바이러스 입자를 생성하는 변이체를 포함하도록 설계되었다. 각 변이체의 캡시드와 고유한 캡시드 변이체 바코드 식별자를 암호화하는 AAV 변이체 게놈 라이브러리는 이전에 기술한 대로 3개의 ITR 플라스미드 백본에 클로닝되었다(Ogden 등, 2019). 각 플라스미드 백본에는 상이한 투여 경로를 통해 생체분포 및 형질도입 효율을 분석할 수 있는 고유한 게놈 식별자가 함유되어 있다. 라이브러리는 부착성 HEK293T의 일시적인 삼중 형질감염에 이어 요오딕사놀(iodixanol) 구배 정제를 통해 생성되었다.

[0507] **라이브러리의 시험관 내 평가**

[0508] 데이터는 아래 기술된 바와 같이 준비되었다. 각 변이체의 패키징 효율성(또는 "생산")을 측정하기 위해 플라스미드 및 생산된 AAV 라이브러리에 있는 벡터 게놈의 바코드를 2회의 PCR을 사용하여 Illumina 시퀀싱용으로 준비하였고, 각 변이체에 대한 입력 플라스미드 라이브러리의 존재에 대해 정규화된 생산 효율성은 생성된 벡터 풀의 각 변이체에 대한 바코드 서열 수준을 벡터 풀을 생성하는 데 사용된 입력 플라스미드 라이브러리의 각 변이체에 대한 바코드 서열 수준과 비교하여 표현된다. 벡터 라이브러리의 변이 빈도 측정을 통해 입력 벡터 라이브러리의 변이 빈도에 의한 생체분포 및 형질도입 측정의 다운스트림 정규화도 가능하다. 라이브러리 실험 1의

변이체에 대한 생산 효율은 표 1A에 보고되어 있으며, 보고된 각 값은 야생형 AAV2 생산에 대한 log2 생산으로 보고된다. 라이브러리 실험 2에 대한 후방 눈 라이브러리 및 전방 눈 라이브러리의 변이체에 대한 생산 효율은 표 1B 및 1C에 보고되어 있으며, 보고된 각 값은 야생형 AAV2 생산에 대한 log2 생산으로 보고된다.

[0509] **비인간 영장류의 라이브러리에 대한 생체 내 평가**

[0510] 라이브러리 실험 1

[0511] 모든 NHP 실험은 기관 정책 및 NIH 지침에 따라 수행되었다. 항-AAV2 중화 항체(시험관 내 NAb 검정에 기초한 혈청 NAb 역가 <1:20)에 대해 혈청 음성인 체중 2.4-2.9kg의 젊은 성체 수컷 한 마리와 젊은 성체 암컷 시노몰구스 원숭이(cynomolgus macaque)(마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*))를 연구를 위해 선택하였다. 테스트 항목 투여 전에 혈액 샘플, 수양액(aqueous humor)(50μL) 및 유리체(최대 50μL)를 수집하였다. 동물을 케타민(ketamine) 및 덱스메데토미딘(dexmedetomidine)으로 마취시키고 벡터 라이브러리를 유리체내(IVT; 4.8E11 vg/눈, 50μL), 전방내(IC; 8.5E11 vg/눈, 50μL) 및 정맥내(IV; 1.8-2.5E13 vg/kg) 주사하였다. 생애 기간 동안 간접 검안경검사(indirect ophthalmoscopy) 및 세극등 생체현미경검사(slit-lamp biomicroscopy)를 통해 동물의 안구 염증 징후를 모니터링하고 동물 시설의 SOP 및 수의사의 권장 사항에 따라 필요한 경우 매주 스테로이드(메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 40-80mg)와 국소 스테로이드(Durezol) 및 아트로핀(atropine)을 IM 주사하여 치료하였다. 혈청 샘플은 주사 후 1시간, 4시간 및 24시간과 매주 수집하였다. 주사 후 4주 후에 동물을 희생시키고 생체분포 및 형질도입 분석을 위해 조직을 수집하였다.

[0512] 라이브러리 실험 2

[0513] 라이브러리 실험 2의 전방 눈 라이브러리 변이체 및 후방 눈 라이브러리 변이체의 평가는 시노몰구스 원숭이로 수행하였다. 낮은 혈청 항-AAV2 NAb 역가(<1:10)를 갖는 두 마리의 토종이 아닌(non-naive) 동물의 두 눈 모두 7.3E11 vg/눈(IC의 경우 3.9E11 vg, IVT의 경우 3.4E11 vg)의 총 용량으로 후방 눈 라이브러리의 유리체내 주사 및 전방 눈 라이브러리의 전방내 주사를 제공받았으며, 두 라이브러리 모두 각 눈에 두 가지 투여 경로를 통해 주사하였다. 안구 염증 수준을 모니터링하기 위해 생애 4주 동안 매주 안과 검사를 실시하였다.

[0514] 라이브러리 실험 1 및 라이브러리 실험 2에 대한 조직 처리 및 데이터 분석

[0515] 망막과 섬유주대를 도 1에 나와 있는 바와 같이 절개하였다. 수집된 다른 조직 샘플의 목록은 표 5에 나와 있다. 모든 샘플은 RNA*later*®(Sigma-Aldrich)에 수집하여 실온에서 밤새 인큐베이션한 후 RNA*later*®를 배수하고 샘플을 -80℃에서 냉동시켰다. 또한, 부검 시 수양액, 유리체, 혈청 및 뇌척수액 샘플을 채취하여 -80℃에 보관하였다.

[0516] **표 5.** 수집된 조직 목록

조직
부신
뇌(외피 절편) 관상축
후근신경절(경부)
후근신경절(흉부)
후근신경절(요추)
생식선(고환 및 난소)
심장, 기저부(좌심방)
심장, 정점
심장, 우심실
신장
간
폐(상엽)
림프절, 경부
골격근, 상완이완근
골격근, 횡경막
골격근, 대퇴사두근
척수(경부)
척수(흉부)
척수(요추)
비장

[0517]

[0518] 생체분포 및 형질도입 분석을 위해 Trizol/클로로포름 및 이소프로판올 침전을 사용하여 조직 샘플에서 전체 DNA 및 RNA를 추출하였다. RNA 샘플을 TURBO DNase(Invitrogen)로 처리하였다. 역전사는 벡터 전이유전자에 특이적이고 고유한 분자 식별자(unique molecular identifier)(UMI)를 포함하는 프라이머를 사용하여 프로토스크립트 II 역전사효소(Protoscript II Reverse Transcriptase)(NEB)를 사용하여 수행하였다. 역전사효소가 결여된 대조군 반응(-RT 대조군)도 준비하였다. 생체분포 및 형질도입의 정량화는 전이유전자 작제물에 특이적인 프라이머 및 프로브를 사용하여 Luna Universal Probe qPCR Master Mix(NEB)를 사용하여 수행하였다. 마지막으로, Illumina NGS 플랫폼과 호환되는 프라이머로 전이유전자 바코드 영역을 증폭하고 NextSeq 550(Illumina)으로 시퀀싱하여 차세대 시퀀싱을 위한 샘플을 준비하였다.

[0519] 시퀀싱 후, 예상되는 앰플리콘 구조를 갖는 리드(read)로부터 바코드 태그를 추출하고 각 바코드의 풍부도(리드 수 또는 UMI 수)를 기록하였다. 분석은 입력 플라스미드 샘플에 존재하고 입력 플라스미드 샘플의 변이체 영역을 표적으로 삼은 별도의 시퀀싱 분석으로 측정한 변이체 서열에 오류가 포함되지 않은 바코드 세트로 제한되었다.

[0520] 패키징 복제물을 집계하기 위해 복제 바이러스 생산 샘플의 리드 수를 합산하였다. 형질도입 샘플을 집계하기 위해 동일한 조직의 샘플에서 나온 UMI 수를 합산하였다.

[0521] 조직의 바이러스 패키징, 생체분포 및 형질도입은 집계된 생산, 생체분포 및/또는 형질도입 샘플을 입력으로 사용하여 베이지안(Bayesian) 모델을 사용하여 계산하였다. 간략하게, 확률론적 프로그래밍과 확률론적 변이 추론을 사용하여 실제 테스트 바이러스 입자와 설계된 서열 간의 측정 과정과 디커플링 소스(예를 들어, 교차 패키징, 템플릿 전환 및 DNA 합성 오류)를 모델링하고 바이러스 생산, 생체분포 및 형질도입(다양한 조직 샘플에서)

및 오류율을 계산하였다. 출력은 야생형(WT) AAV2에 대해 계산된 분포의 log2 형질전환된 평균이었다. 따라서, 측정된 특성에 대해 양의 값은 WT보다 우수한 성능을 나타내고, 음의 값은 WT보다 나쁜 성능을 나타낸다. 라이브러리 실험 1에 대한 형질도입 및 생체분포는 표 1A(형질도입) 및 표 3(생체분포)에 보고되어 있다. 라이브러리 실험 2에 대한 형질도입 및 생체분포는 표 1B-1C(형질도입) 및 표 4A(생체분포)에 보고되어 있다. 표시되어 있는 경우, 황반 형질도입 및 생체분포는 황반의 신경망막층으로 구성된 조직에서 측정한 값을 지칭한다. 망막 또는 비황반 망막 전달 및 생체분포는 눈의 비황반 망막 영역의 신경망막층으로 구성된 조직에서 측정한 값을 지칭한다. 맥락막 및/또는 RPE를 포함한 측정은 전체 망막의 맥락막층으로 구성된 조직에서 수행된다. 이론에 구애됨이 없이 이 실험에 대한 라이브러리의 복잡성은 총 전체 용량에 비해 높기 때문에(총 용량이 약 7E11 vg/눈인 1E8 변이체) 라이브러리 실험 2로부터의 상대 형질도입 및 생체분포 값이 압축되고, 이에 따라 상대 형질도입 및 생체 분포 비율이 과소 표현된다. 그러나 결과는 라이브러리 실험 1과 라이브러리 실험 2 모두에 포함된 변이체의 상대적 순위 순서가 일관적(Spearman 상관 관계 = 0.72)임을 보여 주었으며, 이로써 상위 변이체가 유의미한 형질도입 개선을 갖는다는 것이 확인되었다(예를 들어, 야생형 AAV2보다 더 우수함). 이 실험의 변이체는 실시예 2에 기술된 바와 같이 라이브러리 실험 1과 유사한 복잡성(예를 들어, 라이브러리당 1-2E5 변이체)의 후속 라이브러리 실험에 포함되며 특성은 라이브러리 실험 1 및 라이브러리 실험 2에 대해 본원에 기술된 바와 같이 확인된다.

[0522] **실시예 2**

[0523] 표 2(서열)에 제공된 변이체 캡시드를 포함하는 바이러스 입자는 부착성 HEK293T의 일시적인 삼중 형질감염에 이어 요오딕사놀 구배 정제를 통해 개별적으로 생산된다. 각 변이체 캡시드는 유비퀴터스 프로모터의 제어하에 고유한 바코드와 형광 리포터 유전자를 암호화하는 게놈으로 생산된다. 생산 효율성은 상술한 바와 같이 평가한다. 각 바이러스 입자의 등가량(vg)을 등몰량으로 모으고(총 약 50-100개의 변이체) AGM 또는 다른 비인간 영장류, 예를 들어, 시노몰구스 원숭이에 실시예 1에 사용된 용량으로 주사한다. 생체분포 및 조직 형질도입은, 예를 들어, 실시예 1에 기술된 바와 같이 평가한다.

[0524] 참고자료:

[0525] Ogden PJ, Kelsic ED, Sinai S, Church GM. Comprehensive AAV capsid fitness landscape reveals a viral gene and enables machine-guided design. Science. 2019 Nov 29;366(6469):1139-1143. doi: 10.1126/science.aaw2900. PMID: 31780559; PMCID: PMC7197022.

[0526] 결과는 본원에 제공된 변이체 캡시드 폴리펩티드가 유리체내 또는 전방내 주사 시 야생형 AAV2에 비해 눈의 다양한 영역에서 증가된 패키징, 증가된 생체분포, 증가된 형질도입 및/또는 전이유전자(페이로드)의 증가된 발현을 갖는 바이러스 입자를 생성한다는 것을 보여준다. 또한, 본원에 기술된 변이체 캡시드 폴리펩티드는 유전자 치료를 위한 표적 세포 집단(예를 들어, 황반 선택성, 비황반 망막 선택성, 황반/망막 선택성 및/또는 섬유주대 선택성)을 포함하는 눈의 영역에서 선택적 생체분포 및/또는 발현을 제공한다. 제한 없이, 본원에 기술된 캡시드 폴리펩티드, 핵산 및 바이러스 입자는 눈, 예를 들어, 눈의 특정 세포 유형에 치료제를 전달하는 데 사용되고, 본원에 기술된 바와 같이 눈의 장애를 더 높은 효율로 치료하는 데 사용된다.

[0527] **실시예 3**

[0528] 비인간 영장류의 중간 처리량 라이브러리에 대한 생체 내 평가(라이브러리 실험 3)

[0529] 이 연구의 변이체는 다양성과 측정 불확실성의 균형을 맞추면서 캡시드 성능을 최적화하는 알고리즘을 기반으로 안구 비인간 영장류(NHP) 실험에서 얻은 내부 데이터 세트에서 선택되었다. 실험의 한 부문에서는 유리체내(IVT) 전달을 통한 후방 눈(예를 들어, 신경망막 및 맥락막/RPE 포함) 및 전방 눈(예를 들어, 섬유주대 조직 및 슐렘관 조직 포함)에서의 형질도입 성능을 기준으로 변이체를 선택하였다. 실험의 다른 부문에서는 전방내(IC) 전달을 통한 전방 눈에서의 형질도입 성능을 기반으로 변이체를 선택하였다. 이론에 구애됨이 없이 눈의 한 영역 또는 특정 조직 및/또는 해당 영역 내의 세포 유형에 대한 특이성이 있는 캡시드는 다른 안구 조직이나 세포 유형의 표적을 제거함으로써 관심 조직 또는 세포 유형에 대한 증가된 표적화 및 더 나은 안전성 프로파일을 제공하여 유전자 치료에 이점이 있을 수 있다. 또한, 이 연구에는 형질도입 음성 대조군(바이러스를 생산하지만 세포를 형질도입하지는 않을 것으로 예상됨)으로 VP1 및 VP2에 정지 코돈을 포함하고 생산 음성 대조군(바이러스를 생성할 것으로 예상되지 않음)으로 VP3 정지 코돈을 포함하는 변이체가 포함되었다. 또한, 이 연구에는 WT AAV2 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체뿐만 아니라 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 변이체가 포함되었다.

[0530] 표 2에 제공된 변이체 캡시드의 선택을 포함하는 연구를 위한 바이러스 입자는 부착성 HEK293T 세포의 별도의 일시적인 삼중 형질감염에 이어 요오딕사놀 구배에 의한 공동 정제를 통해 개별적으로 생산되었다. 바이러스 풀 내 각 개별 변이체의 표현은 NGS를 통해 측정된다. 초기 생산성 수율이 낮은 것으로 확인된 변이체는 별도의 생산 라운드에서 개별적으로 다시 생성되었으며, 최종 테스트 항목에서 모든 변이체의 표현이 10배 범위 내에 있도록 균형을 맞추기 위해 이전에 생산된 바이러스와 결합되었다. 최종 테스트 항목에는 IVT의 경우 1E9-9E9 vg/눈, IC 테스트 항목의 경우 1E9-1E10 vg/눈의 양으로 각 변이체가 포함되었다. 이는 최종 역가를 위해 ddPCR과 변이체 표현을 위해 NGS 분석으로 측정한 것이다. 야생형 AAV2의 생산 효율성과 비교한 개별 변이체의 생산 효율성은 표 1D 및 1E에 제공된다.

[0531] 각 변이체 캡시드는 정량화를 위한 다양한 무작위 서열 ID뿐만 아니라 8개의 고유한 바코드 세트를 확인하는 게놈을 포함하는 바이러스 입자에 포함되어 연구 내에서 생물학적 복제의 척도를 제공하였다. 각 게놈은 유비퀴터스 Cbh 프로모터의 제어하에 형광 리포터 유전자를 암호화하는 서열을 추가로 포함한다.

[0532] 모든 NHP 실험은 기관 정책 및 NIH 지침에 따라 수행되었다. 항-AAV2 중화 항체(NAb)에 대해 혈청 음성인 체중 2.2-2.9kg의 젊은 성체 수컷 네 마리와 성체 암컷 시노몰구스 원숭이(마카카 파시쿨라리스) 한 마리를 연구를 위해 선택하였다(시험관 내 NAb 검정에 기초한 혈청 NAb 역가 < 1:20인 혈청 음성 상태). 테스트 항목 투여 전에 혈액 샘플, 수양액(50μL) 및 유리체(최대 50μL)를 수집하였다. 동물을 케타민 및 덱스메데토미딘으로 마취시키고 벡터 라이브러리의 양측(IVT; 4.27E11 vg/눈, 100uL)(IC; 2.00E11 vg/눈, 50uL) 주사를 받았다. 이로 인해 IVT 투여 경로에 의해 각 눈에 대략 1E9-9E9 vg의 각 개별 변이체가 전달되었고, IC 투여 경로에 의해 각 눈에 1E9-1E10 vg의 각 개별 변이체가 전달되었다. 생애 기간 동안 동물들은 간접 검안경검사와 세극등 생체현미경검사를 통해 안구 염증의 징후를 매주 모니터링하며 동물 시설의 SOP 및 수의사의 권장 사항에 따라 필요한 경우 매주 스테로이드(메틸프레드니솔론, 80mg)와 국소 스테로이드(Durezol) 및 아트로핀을 IM 주사하여 치료하였다. Heidelberg Spectralis HRA/OCT 시스템을 사용하여 녹색 형광 단백질(GFP) 이미징을 갖춘 공초점 스캐닝 레이저 검안경검사(cSLO)를 사용하여 부검 전에 각 눈의 형광 이미지를 촬영하였다. 투여 4주 후에 동물을 희생시키고, 생체분포 및 형질도입 분석을 위해 조직을 수집하였다.

[0533] 망막과 섬유주대를 도 1에 나와 있는 바와 같이 절개하였다. 모든 안구 조직은 해부 후 드라이아이스에서 급속 냉동시켰다. 수집된 모든 안구 조직의 목록은 표 6A 및 6B에 나와 있다.

[0534] 표 6A. 중간 처리량 연구로부터의 샘플

눈 샘플의 앞쪽	
샘플 #	영역
1	홍채/섬모체(상부)
2	홍채/섬모체(비강)
3	홍채/섬모체(하부)
4	홍채/섬모체(측두부)
5	섬유주/슐렘관을 함유한 영역(상부)
6	섬유주/슐렘관을 함유한 영역(비강)
7	섬유주/슐렘관을 함유한 영역(하부)
8	섬유주/슐렘관을 함유한 영역(측두부)
9	각막(결합)
10	남은 윤부 조직(결합)

[0535]

[0536] 표 6B. 중간 처리량 연구로부터의 샘플

망막 및 맥락막/RPE 샘플		
샘플 #	망막 영역	망막 세포층
1	황반 영역	신경망막
2	상부 페탈(petal) (중심)	신경망막
3	상부 페탈 (주변)	신경망막
4	비강 페탈 (중심)	신경망막
5	비강 페탈 (주변)	신경망막
6	하부 페탈 (중심)	신경망막
7	하부 페탈 (주변)	신경망막
8	측두부 페탈 (중심)	신경망막
9	측두부 페탈 (주변)	신경망막
10	황반 영역	맥락막/RPE
11	상부 페탈 (중심)	맥락막/RPE
12	상부 페탈 (주변)	맥락막/RPE
13	비강 페탈 (중심)	맥락막/RPE
14	비강 페탈 (주변)	맥락막/RPE
15	하부 페탈 (중심)	맥락막/RPE
16	하부 페탈 (주변)	맥락막/RPE
17	측두부 페탈 (중심)	맥락막/RPE
18	측두부 페탈 (주변)	맥락막/RPE

[0537]

[0538] 연구 기간 동안 유의미한 편차는 보고되지 않았다. 2주차까지 다섯 마리의 동물 모두에서 중등도의 안구 염증이 관찰되었다. 3주차에는 매주 스테로이드 치료(메틸프레드니솔론, 80mg) 외에 국소 안구 약물(아트로핀 및 듀레졸(durezol))을 각 동물의 눈에 도포하였다. 염증은 4주까지 감소했지만 종료 전까지 완전히 해결되지는 않았다. 주사 4주 후, 동물을 희생시키고, 벌크 조직 샘플의 cDNA로부터 단리된 변이체 관련 바코드의 NGS 및 단일 핵 RNA 시퀀싱(snRNA-seq)으로 형질도입을 측정하였다. 이 데이터 분석(아래 자세한 내용 참고)을 통해 각 투여 경로에 따라 눈 내 주요 세포 유형에 대한 변이체에 대한 형질도입 및 생체분포 속도가 결정되었다. 데이터 분석을 통해 상관관계를 관찰하고, 벌크 세포 측정과 단일 세포 측정 간의 형질도입 효율을 비교하고, 각 변이체에 의해 형질도입된 각 조직 내 세포 유형을 확인할 수 있었다. 개선된 안구 유전자 치료 전달을 위한 매우 유망한 캡시드를 확인하는 것 외에도 이 고해상도 데이터 세트는 다른 라이브러리 컨텍스트에서 이전 데이터 측정에 대한 검증을 제공하고 세포 전달, 특이성 및 조직 분포 개선을 위한 미래 기계 유도된 설계에 대한 귀중한 입력 데이터를 제공한다. 본 실시예 3에 기술된 이 배지 처리량 연구에 포함된 변이체에 대한 벌크 조직의 결과는 표 1D, 1E, 1F, 4B 및 4C(IVT 투여)와 표 1G 및 4D(IC 투여)에 나와 있다. 달리 명시하지 않는 한, 모든 값은 야생형 AAV2를 기준으로 한다. 예를 들어, 섬유주 형질도입(IVT 및 IC 투여) 및 섬유주 생체분포(IC 투여)에 대한 값은 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자의 값에 대비한 것이다. 이는 이들 조직에서 이러한 투여 경로에 의해 선택되었기 때문에 WT AAV2 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자는 검출되지 않았다.

[0539] 벌크 조직 샘플 실험 워크플로우에 대한 조직 처리 및 NGS 분석에 대한 세부 사항을 아래에 기술한다:

[0540] 조직 해부, 균질화 및 핵산 추출

[0541] 조직 샘플은 깨끗한 일회용 메스를 사용하여 저온 유지 장치(-20℃)의 차가운 챔버 내부에서 <100mg 조각까지 절개하고 뉴클레아제가 없는 Eppendorf 튜브에 넣는다. 교차 오염을 방지하기 위해 조직 사이에서 메스와 겸자를 교체하였다. 1mL의 Trizol을 스테인레스 스틸 비드(5mm)와 함께 각 튜브에 첨가하고 조직은 제조업체의 권장 사항에 따라 TissueLyser II(QIAGEN)를 사용하여 균질화한다. 200uL의 클로로포름을 각 균질화된 샘플에 첨가하고 샘플을 와동시켜 상을 분리하였다.

[0542] 제조업체의 권장 사항에 따라 RNeasy(QIAGEN) 키트를 사용하여 상부 수성상에서 RNA를 추출한 후 Turbo™ DNase(Thermo Fisher Scientific)로 추가 처리하여 RNA 샘플의 벡터 DNA 오염을 제거하였다. 표적화된 cDNA 라이브러리를 생성하기 위해 벡터 전사체에 어닐링하는 특정 RT 프라이머를 사용하여 역전사를 수행하였다. DNeasy Blood and Tissue Kit(QIAGEN)을 사용하여 유기층에서 DNA를 추출하였다.

[0543] NGS 라이브러리 제조

[0544] 각 cDNA 및 DNA 샘플은 Illumina 핸들(R1 및 R2)을 돌출부(overhang)로 사용하여 바코드 및 ID를 함유하는 표적 영역에 특정한 사전 인덱싱 프라이머를 사용하여 증폭시켰다. 각 샘플 증폭은 qPCR을 통해 실시간으로 추적하였으며 샘플의 Rn이 변곡점에 도달하면 종료하였다. 사전 인덱싱된 샘플은 모든 조직 샘플을 인덱싱하기 위해 맞춤형 Illumina 인덱싱 프라이머를 사용하여 인덱싱하였다. 이어서 이러한 인덱싱된 라이브러리는 Illumina NextSeq200 Sequencer를 사용하여 시퀀싱하였다.

[0545] NGS 샘플 파싱 및 분석

[0546] 벌크 NGS 시퀀싱 데이터 분석

[0547] 시퀀싱 후, 예상되는 앰플리콘 구조를 갖는 리드로부터 바코드 태그를 추출하고 각 바코드의 풍부도(리드 수 또는 UMI 수)를 기록하였다. 각 투여 경로에 대해 분석은 해당 테스트 항목에 설계된 바코드 세트로 제한되었다. 생체 분포 샘플을 집계하기 위해 동일한 조직의 샘플에서 리드 수를 합산하였다. 형질도입 샘플을 집계하기 위해 동일한 조직의 샘플에서 나온 UMI 수를 합산하였다.

[0548] 조직의 생체분포 및 형질도입은 입력된 바이러스 풍부도로 집계된 생체분포 또는 형질도입 수를 정규화하여 계산하였다. 신경망막의 경우, 비율은 야생형(WT) AAV2에 대한 배수 변화로 계산하였다. 신경망막 측정은 눈 복제물(n=8)의 평균 및 표준 편차로 보고된다. 섬유주대에 대해, WT AAV2 형질도입이 너무 낮거나 중단되어 신뢰할 수 있는 기준선을 확립하는 데 사용할 수 없었기 때문에 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자에 대한 변화 배수로서 비율을 계산하였다. 섬유주대 측정은 바코드 복제의 평균 및 표준 오차로 보고된다(n=8).

[0549] 다양한 수의 조직 샘플에서 얻은 데이터가 본원에 기술되어 있다. 표 1D 및 4B에 표시된 데이터를 생성하기 위해 처리된 cDNA 및 vDNA에 대한 조직 샘플의 수가 각각 표 7A 및 7B에 표시되어 있다. 추가 조직 샘플을 수집하여 표 1E, 1F, 1G, 4C 및 4D에 나와 있는 데이터를 생성하는 데 사용했으며, 표 8A 및 8B는 각각 cDNA 및 vDNA에 대한 조직 샘플 수를 보여준다. 황반 영역과 비황반 영역 모두의 전체 망막에서 채취한 조직 샘플을 사용하여 표 1D, 1E 및 4C에 나와 있는 신경망막 형질도입 및 생체분포 결과를 생성하였다. 망막의 황반 영역에서 채취한 조직 샘플을 사용하여 표 1F 및 4C에 나와 있는 황반 형질도입 및 생체분포 결과를 생성하였다. 섬유주대 및 슐렘관의 조직 샘플을 사용하여 표 1F, 1G, 4C 및 4D에 나와 있는 섬유주 형질도입 및 생체분포 결과를 생성하였다.

[0550] 표 7A. 샘플의 cDNA수

기관	조직	NHP 1	NHP 2	NHP 3	NHP 4	NHP 5
눈	신경망막	9	10	11	3	3
눈	섬유주대; 슐렘관	0	0	1	0	0

[0551]

[0552] 표 7B. 샘플의 vDNA수

기관	조직	NHP 1	NHP 2	NHP 3	NHP 4	NHP 5
눈	신경망막	5	6	6	3	3
눈	섬유주대; 슐렘관	4	4	4	0	0

[0553]

[0554] 표 8A. 샘플의 cDNA수

기관	조직	NHP 1	NHP 2	NHP 3	NHP 4	NHP 5
눈	신경망막	10	11	13	3	4
눈	섬유주대; 슐렘관	0	1	1	1	1

[0555]

[0556] 표 8B. 샘플의 vDNA수

기관	조직	NHP 1	NHP 2	NHP 3	NHP 4	NHP 5
눈	신경망막	5	7	8	3	4
눈	섬유주대; 슐렘관	4	5	4	1	1

[0557]

[0558] 단일 핵 RNA 시퀀싱 및 분석 과정에 대한 자세한 내용은 다음과 같다:

[0559] 단일 세포 RNA 시퀀싱은 바코드가 있는 rAAV의 세포 유형 특이적 향성을 특성화할 수 있도록 이전에 입증되었다(Brown 등, Front. Immunol., 2021, 이의 전체가 참조로 포함됨). 그러나 외부 공급 NHP 연구에서 특정 조직 유형 및/또는 급속 냉동 샘플로부터 단일 세포 현탁액을 얻는 것은 매우 어려울 수 있다. 우리는 단일 핵 RNA 시퀀싱(snRNA-Seq)과 표적화된 앰플리콘 시퀀싱을 결합하여 눈 조직에 초기 초점을 맞춰 최소한의 시퀀싱 깊이로 최대 50-100개의 바코드 rAAV에서 세포 유형 특이적 형질도입을 안정적으로 감지하는 접근 방식을 개발하였고 이 실시예에 기술된 실험에서 수집된 조직에 이러한 방법을 적용하였다. 이 접근 방식을 구현하기 위해 우리는 다음을 수행하였다: 1) 급속 냉동된 NHP 안구 조직(예를 들어, 신경망막 및 섬유주대 조직)으로부터 고품질 단일 핵 현탁액을 단리하기 위한 프로토콜을 개발하였고, 2) 10X Genomics Chromium 플랫폼을 사용하여 이러한 핵을 캡슐화하고 세포 유형의 신뢰성 있는 확인을 위한 유전자 발현 라이브러리를 생성하였고, 3) 바이러스 게놈에 설계된 10X CS1 기능 또는 10X 올리고 dT 캡처 프로브를 사용하여 캡처된 바코드 바이러스 전사물을 선택적으로 증폭(시퀀싱용)시켰다. 이 접근법을 사용하여 우리는 시노몰구스 원숭이 신경망막과 섬유주대에서 여러 rAAV의 세포 유형 특이적 향성을 조사하였다. 우리의 snRNA-seq 유전자 발현 분석은 간상체, 원뿔체, 망막 신경절 세포(RGC)와 같은 치료 관련 세포와 빔 세포 및 소관 옆(JCT) 세포와 같은 전방 눈의 안구액 배출을 담당하는 세포를 포함하여 모든 주요 신경망막 및 섬유주대 세포 유형을 확인하였다. 표적 라이브러리 시퀀싱을 통해 평가한 바이러스 형질도입 이벤트는 거의 모든 클러스터에서 감지되었으며 rAAV와 벤치마크 간의 형질도입 속도 차이를 성공적으로 정량화할 수 있었다. 전반적으로, 우리는 snRNA-seq가 바코드 rAAV의 세포 유형 특이적 향성을 효과적으로 결정하고 단일 실험에서 여러 rAAV 간의 상대적인 형질도입을 정량화하는 데 사용될 수 있음을 입증한다. 이러한 개발은 유전자 치료를 위한 세포 유형 특이적 표적화가 가능한 rAAV를 추가로 설계하고 검증할 수 있는 기회를 열어준다. 또한, 이 접근 방식을 사용하면 추가 연구를 위해 원하는 속성을 가진 rAAV의 중간 처리량 확인이 가능하다.

[0560] 이 실시예에 기술된 중간 처리량 연구에 적용된 단일 핵 실험 워크플로우의 세부 사항은 다음과 같다.

[0561] 재료

[0562] EZ 용해 버퍼 + 0.2 U/μl의 뮤린 RNAse 억제제

[0563] 1X PBS + 9% BSA + 0.2 U/μl의 뮤린 RNAse 억제제

[0564] 1X PBS + 5% BSA + 0.2 U/μl의 뮤린 RNAse 억제제/세척

[0565] 1X PBS + 2% BSA + 0.2 U/μl의 뮤린 RNAse 억제제

[0566] 2% BSA+1x PBS+0.2 U/μl의 RNAse 억제제로 사전 코팅된 15ml 튜브 2개

[0567] 2% BSA+1x PBS+0.2 U/μl의 RNAse 억제제로 사전 코팅된 1.5ml 단백질 로빈드 튜브(lobind tube) 6개

[0568] 2ml 다운스 균질화기(dounce homogenizer) 1개 + 막자 A 및 막자 B

[0569] 2x 0.4㎛ 필터

[0570] 2x 0.7㎛ 필터

[0571] 1ml 넓은 보어 피펫 팁(wide bore pipette tip)

[0572] 혈구계산기

[0573] 1x PBS+5% BSA+ 15㎕가 포함된 0.5ml 단백질 로빈드 튜브 4-6개

[0574] 망막과 섬유주대로부터의 단일 핵 해리

[0575] **다짐(mincing):** 망막의 경우, 조직 샘플을 얼음 위의 튜브에 넣고 100㎕의 EZ 용해 버퍼 + RNAse 억제제를 첨가하였다. 얼음 위에 튜브를 고정한 상태에서 한 쌍의 미세가위(microscissors)로 조직을 약 1분 동안 잘게 다졌다. 다진 샘플 50㎕를 2ml 다운스 균질화기로 옮겼다. 쌍을 이루는 벌크 RNA 추출 및 시퀀싱을 위해 나머지 샘플에 Trizol 1-2ml를 첨가하였다.

[0576] 섬유주대의 경우, 조직을 새로운 1.5ml 튜브로 옮기고 50㎕의 EZ 용해 버퍼 + RNAse 억제제를 첨가하였다. 얼음 위에 튜브를 고정한 상태에서 조직을 미세가위로 약 1분간 잘랐다. 다진 조직을 2ml 다운스 균질화기로 옮겼다.

[0577] **다운스 균질화:** 샘플이 포함된 다운스 균질화기에 더 많은 EZ 용해 버퍼 + RNAse 억제제를 첨가하여 용량을 2ml로 만들었다. 느슨하게 맞는 막자(막대 A)를 사용하여 10회 일정한 스트로크(초당 약 1회 스트로크)로 샘플을 균질화하였다. 섬유주대(TM) 조직의 경우에만 다운스 B를 막을 수 있는 남아 있는 임의의 더 큰 조직 조각을 조심스럽게 제거하고 1ml 피펫 팁을 사용하여 폐기하였다. 샘플을 얼음 위에 20초 동안 방치한 다음 꼭 맞는 막자(막대 B)를 사용하여 5회 일정한 스트로크로 균질화하였다. 샘플을 다시 얼음 위에 20초 동안 방치한 후 막자 B를 사용하여 추가로 5회 스트로크하였다.

[0578] 여과 및 세척: 샘플(2ml)을 균질화한 후 즉시 9.5%+1x PBS+RNAse 억제제 2ml를 함유하는 15ml 팔콘 튜브(falcon tube)로 옮겼다. 샘플을 혼합하고 먼저 70마이크론 필터를 통해 여과한 다음 40마이크론 필터를 통해 여과하였다. 여과된 샘플의 작은(5㎕) 분취량을 1xPBS+2% BSA+요오드화프로피듐(PI)에 1:4로 희석하여 계수하였다.

[0579] 샘플(~4ml)을 200RCF에서 6분 동안 4℃에서 원심분리하였다. 상청액을 버리고 펠릿을 적절한 부피의 5% BSA+1x PBS+RNAse-억제제+PI에 재현탁시켰다.

[0580] **FACS 정리:** 이어서 PI에 대해 양성으로 염색된 손상되지 않은 핵에 대해 게이팅하고 PI에 대한 곡선 아래 영역을 이중선에 대한 프록시로 게이팅하여 모든 이중선을 폐기하여 WOLF 분류기에서 핵을 분류하였다. FACS 세척된 핵을 4℃에서 5분 동안 200 RFC에서 원심분리하였다. 펠릿을 2% BSA+1x PBS+RNAse-억제제에 재현탁하고 계수하였다. 최종 핵 농도는 10x 캡슐화에 필요에 따라 조정되었다.

[0581] **10x 캡슐화 및 라이브러리 제조:** 제조업체의 표준 지침에 따라 단일 세포 캡슐화에 10X Chromium 플랫폼(10x Genomics)을 사용하였다. 역전사는 10X 프로토콜에 따라 수행하였다. cDNA 증폭은 CS1 및 올리고-dT 포획 전사물 모두의 증폭을 허용하는 10X 기능 바코드 cDNA 증폭 키트를 사용하여 수행하였다.

[0582] cDNA 증폭 후 cDNA 라이브러리의 일부는 10x 표준 프로토콜에 따라 유전자 발현 라이브러리를 생성하는 데 사용하였으며 라이브러리는 표준 10X 프로토콜에 따라 품질이 관리되고 서열이 결정하였다. 동일한 cDNA 라이브러리의 작은 부분을 사용하여 Dyno 바코드 영역을 PCR 증폭하여 표적 라이브러리를 생성하였다. CS1 올리고에 의해 포획된 바이러스 전사체의 표적화된 증폭을 위해, 바이러스 전사체 특이적 프라이머와 함께 Nextera Handle에 결합하는 프라이머가 사용하였다. 올리고-dT에 의해 포획된 바이러스 전사체의 표적 증폭을 위해 바이러스 전사체 특이적 프라이머와 함께 TruSeq 핸들에 결합하는 프라이머를 사용하였다. TruSeq-Handle 프라이머를 사용하여 증폭할 때, 더 큰 선형 증폭 배경에서 관심 제품을 선택하기 위해 표적 증폭 직후 겔 추출 단계를 수행하였다. 표적 증폭 산물이 정제되면 사전 인덱싱 및 인덱싱 PCR을 수행하고 Illumina NextSeq2000 시퀀서를 사용하여 라이브러리를 시퀀싱하였다.

[0583] 단일 핵 RNA 시퀀싱 데이터 분석:

[0584] 유전자 발현 라이브러리는 기본 설정으로 Illumina bcl-convert를 사용하여 역다중화한 다음 마카카 파시쿨라리스 기준 게놈(v6.0, 어셈블리 GCA_011100615.1)에 정렬하고 인트론 모드가 활성화된 CellRanger 파이프라인

v7.1.0을 사용하여 정량화하였다. 이중 검출 및 필터링은 Scrublet 패키지 v0.2.3을 사용하여 수행하였다. 차원 감소, 배치 효과 제거, 클러스터링 및 마커 유전자의 확인은 Scanpy v1.9.3을 사용하여 수행하였다. 세포 유형의 확인은 우리가 큐레이팅한 출판된 문헌(Swamy 등, GigaScience, Vol. 10, 2021; van Zyl 등, PNAS, Vol. 117, 2020, 각각의 전체가 본원에 참조로 포함됨)으로부터 세포 유형 라벨을 투영하는 내부 알고리즘을 사용하여 수행하였다. 표적화된 라이브러리는 형질도입 변이체와 10X 기능 바코드의 ID를 얻기 위해 내부 파이프라인을 사용하여 처리하였다. 키메라 분자를 완전히 제거하기 위해 우리는 0.5의 임계값으로 전사체당 전사체(transcript per transcript)(TPT) 필터링(Dixit, bioRxiv 093237, 2021, 이의 전체가 본원에 참조로 포함됨)을 수행하였다. 이어서 표적화된 라이브러리를 유전자 발현 라이브러리에 대해 필터링하여 세포 유형 정보를 연결하고 분석을 유효한 세포 바코드로 제한하였다. 임의의 남아있는 시퀀싱 아티팩트(sequencing artifact)를 제거하기 위해 분자당 10개의 리드를 차단하여 데이터를 추가로 필터링하였다. 마지막으로, 응집 아티팩트(clumping artifact)를 나타낼 가능성이 있는 20개 초과의 관찰된 형질도입 이벤트가 있는 세포는 다운스트림 분석에서 제외되었다.

[0585] 세포 유형 j에서 변이체 i의 정규화된 형질도입 속도를 계산하기 위해, 세포 유형 j에서 관찰된 변이체 i에 대한 형질도입 이벤트 수를 세포 유형 j의 집단 수로 나누었다. 이어서, 이 값을 세포 유형 j에 대한 바이러스 리드에 의해 추가로 정규화하여 도 3a-3b에 나와 있는 데이터를 생성하였다. 도 4a-7b에 나와 있는 데이터를 생성하려면, 이 값은 투여된 벡터 게놈(vg)의 양에 의해 추가로 정규화되었으며, 이는 변이체 i에 속하는 시퀀싱된 테스트 항목 DNA 리드의 분율에 눈에 투여된 총 vg를 곱한 것으로 정의된다(세포 유형 j의 변이체 i의 형질도입 효율 = (형질도입 이벤트 i/세포 j의 수)/변이체 i에 대한 용량 벡터 게놈의 #). 오류 막대는 세포 바코드(N=2000)를 부트스트래핑(bootstrapping)하고, 생성된 리샘플링된 비율을 계산하고, 샘플링된 분포의 5번째 및 95번째 백분위수를 확인하여 계산하였다.

[0586] 바코드 게놈을 함유하는 AAV2 야생형으로 형질도입된 HEK293 세포 5%와 형질도입되지 않은 NHP 간 세포 95%의 혼합물을 포함하는 대조군 실험을 수행하여 snRNA-seq 분석의 검출 효율을 결정하였다. 처리 및 데이터 분석 후, 우리는 처리된 모든 핵의 6%가 HEK-293 핵이라는 것을 확인할 수 있었고 HEK-293 핵의 약 20%에서 AAV2 야생형의 바이러스 전사체를 검출하였다. 이러한 민감도는 본원에 기술된 배지 처리량 연구로부터 변이체 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 벡터를 확인하고 특성화하는 데 충분하다.

[0587] 다음으로, 우리는 NHP 후방 눈과 전방 눈 조직에서 분리된 핵의 데이터를 시퀀싱하였다. 우리는 UMAP 플롯(Leiden 클러스터링)에 RNA 전사체 데이터를 플롯하여 최대 가능성을 사용하여 주석이 달린 눈 기준 데이터 세트에 투영할 때 주요 세포 유형을 표시하였다(Swamy 등, GigaScience, Vol. 10, 2021, 이의 전체가 본원에 참조로 포함됨). 이를 통해 우리는 무축삭 세포, 양극 세포, 원뿔체 세포, 수평 세포, 미세아교세포, 뮐러 신경교세포, 망막 신경절 세포 및 간상세포를 포함한 망막의 주요 세포 유형에 주석을 달 수 있었다. 섬유주대 조직의 경우, 우리는 각막 상피, 섬모근, 멜라닌 세포, 슐렘관, 슈반 세포, 빔 세포, 소관 옆 조직(JCT), 섬유아세포 및 혈관주위세포에 주석을 달기 위해 다양한 기준 데이터베이스를 사용하였다(van Zyl 등, PNAS 2020, 이의 전체가 본원에 참조로 포함됨). 문헌의 세포 유형 특이적 마커(Menon 등, Nature Comm. 2019; Peng Y 등, Cell, 2019; Patel 등, PNAS, 2020, 이들 각각의 전체가 본원에 참고로 포함됨)를 사용하여 우리는 이러한 세포 클러스터에서 예상되는 발현 패턴을 확인하였다. 도 3a 및 3b는 배지 처리량 연구의 유리체내(IVT) 투여로부터의 망막 조직 샘플로부터의 AAV2(도 3a) 및 변이체(도 3b)에 대한 세포 유형 특이적 형질도입을 보여주며, 그 결과는 바이러스 리드에 대해 정규화된다. 도 4a 및 4b는 배지 처리량 연구의 IVT 투여로부터의 망막 조직 샘플로부터의 AAV2(도 4a) 및 변이체(도 4b)에 대한 세포 유형 특이적 형질도입을 보여주며, 그 결과는 투여된 벡터 게놈의 양(vg)에 대해 정규화된다. 도 5는 배지 처리량 연구의 IVT 투여로부터의 황반 조직 샘플로부터의 변이체에 대한 세포 유형 특이적 형질도입을 보여주며, 그 결과는 투여된 벡터 게놈(vg)의 양에 대해 정규화된다. 도 3a, 3b, 4a, 4b에 나와 있는 데이터를 생성하기 위해 사용된 망막 조직 샘플은 황반 영역 외부의 신경망막층 영역에서 나온 것이며, 이러한 방식으로 데이터는 망막의 비황반 영역에서 세포 유형의 형질도입을 보여주는 것으로 간주될 수 있다. 대조적으로, 도 5는 망막의 황반 영역에서의 세포 유형의 형질도입을 보여준다. 도 6은 배지 처리량 연구의 IVT 투여로부터의 섬유주대 조직 샘플로부터의 변이체에 대한 세포 유형 특이적 형질도입을 보여주며, 그 결과는 투여된 벡터 게놈(vg)의 양에 대해 정규화된다. 도 5 및 6에 나열된 임의의 세포 유형에 대해 AAV2 야생형의 형질도입이 없다는 것은 중간 처리량 연구의 IVT 투여로부터 얻은 황반 및 섬유주대 조직 샘플에서 검출되었다. 도 7a 및 7b는 배지 처리량 연구의 전방내(IC) 투여로부터 얻은 섬유주대 조직 샘플로부터의 AAV2(도 7a) 및 변이체(도 7b)에 대한 세포 유형 특이적 형질도입을 보여주며, 그 결과는 투여된 벡터 게놈(vg)의 양에 대해 정규화된다. 오차 막대는 셀을 무작위로 2000회 리샘플링하여 추정한 95% 신뢰 구간을 보여준다. 상술된 각 도면에 대해 특정 세포 유형에 대한 데이터 막대가 없다는 것은 AAV2 야생형 또는 특정 변

이체에 대해 검출된 해당 세포 유형의 형질도입이 없음을 나타낸다. 예를 들어, 도 4a의 AAV2 야생형에 대한 데이터 플롯에는 원뿔체에 대한 데이터 막대가 없으며, 이는 중간 처리량 연구의 IVT 투여의 일부로서 원뿔체에서 검출된 AAV2 야생형의 형질도입이 전혀 없었음을 의미한다.

[0588] 결과

[0589] 본원에 기술된 변이체에 대한 생산 결과는 표 1D, 1E 및 1G에 요약되어 있고, 벌크 조직으로부터의 형질도입 결과는 표 1D, 1E, 1F 및 1G에 요약되어 있으며, 벌크 조직으로부터의 생체분포 결과는 표 4B, 4C 및 4D에 요약되어 있고, 단일 세포 결과는 도 3a-7b에 나와 있다. VAR-1, VAR-2, VAR-3, VAR-4, VAR-5, VAR-6, VAR-7, VAR-8, VAR-11, VAR-13 및 VAR-14는 WT AAV2와 비교하여 각각 비슷하거나 향상된 생산성을 나타낸다. 유사하게, 본원에 기술되고 표 및 도면에 나타낸 바와 같이, 본원에 기술된 변이체는 벌크 및/또는 단일 세포 시퀀싱 분석에 의해 WT AAV2와 비교하여 신경망막에서 개선된 생체분포 및/또는 형질도입을 보여준다. 예를 들어, VAR-8은 벌크 신경망막(집합된 황반 및 비황반 조직 샘플)과 황반 망막에서 각각 측정된 형질도입에서 100배 및 1000배 이상의 개선을 보여준다. 이들 조직에서 VAR-8의 단일 세포 분석은 모든 주요 신경망막 세포 유형에서 개선된 형질도입을 보여주었으며, 망막 신경절 세포에서 가장 높은 개선율을 보였다. 섬유주대 및 슐렘관을 함유하는 전방 눈 샘플에서의 생체분포 및 형질도입을 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 갖는 바이러스 입자와 비교하였다. 이들 변이체 중 일부(예를 들어, VAR-1, VAR-2, VAR-6 및 VAR-8)는 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 대한 섬유주 생체분포 및 형질도입의 증가를 보여주었다. 단일 세포 분석에서 변이체(예를 들어, VAR-1, VAR-2, VAR-6, VAR-8)가 섬유주대의 적절한 기능을 담당하는 세포 유형인 빔 및 소관 옆 세포에서의 형질도입이 개선된 것으로 밝혀졌다. 이론에 구애됨이 없이 전체적으로 이러한 발견은 본원에 기술된 변이체가, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같이 눈을 표적화하는 것이 중요한 유전자 치료법에 적합하다는 것을 나타낸다.

[0590] 다음으로, 본원에 기술된 변이체, 예를 들어, 눈의 하나 이상의 영역에 대한 형질도입 및/또는 생체분포가 개선된 변이체의 구조를 분석하였다. 여러 변이체는 야생형 AAV2 캡시드 폴리펩티드에 비해 헤파린 결합 도메인을 함유하는 표면 노출된 루프에 서열(예를 들어, 펩티드 삽입, 하나 이상의 치환)을 포함한다. 삽입 부위는 위치 584의 글루타민(Q), 위치 585의 아르기닌(R), 위치 586의 글리신(G) 또는 위치 587의 아스파라긴(N) 뒤에서 유래한다(WT AAV2 VP1 넘버링; 서열번호 1). 삽입 길이는 6 내지 11개 아미노산이었다. 또한, N587의 N-말단 위치에서 유래하는 삽입 펩티드를 갖는 본원에 기술된 많은 변이체(WT AAV2에 따름; 서열번호 1), 예를 들어, G586 뒤에 삽입 펩티드를 갖는 변이체(WT AAV2에 따름; 서열번호 1)는 위치 N587(서열번호 1에 따름)에서 알라닌(예를 들어, VAR-3, VAR-4, VAR-5, VAR-6, VAR-7, VAR-8, VAR-10, VAR-12, VAR-13, VAR-14, VAR-15 및 VAR-16)으로의 돌연변이를 포함한다. VAR-5, VAR-7, VAR-11 및 VAR-14는 표 1A-1G에 나와 있는 바와 같이 삽입 외부에 추가 대체물을 추가로 포함한다. VAR-1, VAR-2, VAR-3, VAR-5, VAR-6, VAR-8, VAR-11, VAR-13 및 VAR-14 각각은 C-말단 TRP 모티프 또는 삽입 펩티드 C-말단 TRP 모티프에 이어 알라닌 치환(예를 들어, N587A 치환)을 갖는 삽입에 의해 형성된 바와 같은 "TRP" 모티프를 포함한다. 이론에 구애됨이 없이 이러한 결과는 N-말단에 병치된 삽입 펩티드(예를 들어, C-말단 말단에 트레오닌, 아르기닌, 프롤린("TRP")을 포함하는 펩티드)와 조합된 N587 치환 돌연변이, 예를 들어, N587A 치환 돌연변이를 포함하는 변이체 캡시드 폴리펩티드는 증가된 안구 망막 형질도입 및/또는 생체분포를 갖는다. 일부 실시양태에서, 펩티드 삽입은 7개 아미노산 미만이다. 예를 들어, 펩티드 삽입은 7개 이상의 아미노산, 예를 들어, 7, 8, 9, 10 또는 11개의 아미노산이다.

[0591] 신경망막에서, 본원에 기술된 변이체는 벌크 시퀀싱 실험에서 WT AAV2에 비해 응집된 신경망막 및 황반 망막에서 각각 ~2.1-21배 및 ~3.9-181배 증가된 생체 분포를 나타냈다. 증가된 황반 생체분포는 황반에서 더 얇아진 내부 제한막(inner limiting membrane, ILM)으로 인해 발생할 수 있으며, 따라서 개선된 ILM 침투를 갖는 변이체는 응집된 신경망막과 비교하여 황반 망막의 생체분포가 개선된 증가를 나타낼 수 있다. 본원에 기술된 변이체는 응집된 신경망막(WT AAV2에 비해 ~4.8-106배)보다 황반(WT AAV2에 비해 ~28.1-1037배)에서 더 큰 형질도입을 갖는다. 특히, VAR-8은 황반에서 WT AAV2에 비해 1000배 초과의 형질도입을 갖고, 응집된 신경망막에서 WT AAV2에 비해 100배 초과의 형질도입을 갖는다. 본원에 기술된 변이체의 경우, 황반과 응집된 신경망막 사이의 상대적인 생체 분포 증가는 ~1.9-23.6배였으며 황반과 응집된 신경망막 사이의 상대적인 형질도입의 증가는 ~5.9-9.8배였다. 일반적으로 상대 형질도입의 증가는 황반 및 응집된 신경망막의 상대 생체 분포보다 더 높았다. 그러나 본원에 기술된 일부 변이체에서는 그 반대가 관찰되었다. 이는 개선된 형질도입 특성이 ILM 침투 증가에 의해서만 발생하는 것이 아니며 설계된 캡시드 변형이 캡시드의 다른 기능적 특성에 영향을 미칠 수 있음을 의미할 수 있다. 예를 들어, VAR-8은 응집된 신경망막과 황반 사이의 형질도입에서 유의미한 증가를 보여주었지만(WT AAV2에 비해 ~9.8배), 생체 분포의 증가는 특히 VAR-4에 비해 미미하였다(~4.1배). 이는 라이브러리 실험 3에 포함된 본원에 기술된 변이체 중 응집된 신경망막과 황반 망막 사이의 생체 분포가 가장 크게 증

가하였다(WT AAV2에 비해 ~23.6배). 또한, 본원에 기술된 변이체는 응집된 신경망막보다 황반 망막을 더 효율적으로 형질도입한다. 이는 이러한 변이체 중 어느 것도 황반 망막의 표적을 특이적으로 제거하지 않았음을 나타낸다.

[0592] 본원에 기술된 변이체의 상대적 형질도입 효율은 단일 핵 서열 분석 실험에서도 측정되었다. 라이브러리 실험 3에 포함된 변이체 중에서 VAR-8은 황반 및 비황반 망막 세포에서 가장 높은 형질도입 효율을 가지며, 이는 VAR-8에 대한 벌크 시퀀싱 측정에 해당한다. VAR-1, VAR-2, VAR-4, VAR-5, VAR-6, VAR-7, VAR-8 및 VAR-11 각각에 대해 망막 신경절 세포는 황반 및 비황반 망막 모두에서 가장 효율적으로 형질도입된 세포 유형이었다. VAR-1, VAR-2, VAR-5, VAR-6, VAR-8 및 VAR-9의 경우 무축삭 세포가 두 번째로 높은 형질도입 세포 유형이었다. VAR-4와 VAR-7은 각각 비황반 망막에서 무축삭 세포와 비슷하거나 더 높은 원뿔체 세포의 형질도입을 보여주었다. VAR-4 및 VAR-7은 각각 "TARPA" 서열(WT AAV2에 대해 삽입된 아미노산과 치환된 아미노산 모두 포함; 두 경우 모두 서열번호 1)을 포함하며, 이론에 구애됨이 없이 우리는 이 모티프가 원뿔체의 관찰된 형질도입 증가에 기여할 수 있다고 제기한다. 그러나 VAR-4 및 VAR-7의 황반에서는 동일한 경향이 관찰되지 않았지만 이는 황반 조직 샘플의 크기가 작기 때문에 측정된 형질도입 이벤트의 수가 전반적으로 적기 때문일 수 있다. 따라서, 이론에 구애됨이 없이 본원에 기술된 것은 향상된 광수용체 형질도입과 함께, 예를 들어, WT AAV2(서열번호 1)에 대한 삽입 및 치환 돌연변이의 조합으로 형성된 트레오닌-알라닌-프롤린-알라닌("TARPA") 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드이다.

[0593] 전방 눈에서는 유리체내 또는 전방내 투여 경로를 통해 전달된 벡터에 의해 섬유주대 및 슐렘관을 포함하는 샘플에서 형질도입을 측정하였다. 생체분포 및 형질도입 모두 유리체내 전달 후 VAR-1, VAR-2, VAR-6 및 VAR-8에 의해 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자에 비해 증가하였다(생체분포 및 형질도입의 경우 각각 ~1.6-3.1배 및 ~1.5-2.8배). VAR-2는 유리체내 및 전방내 경로 둘 다에 의해 전달되었으며, 유리체내 전달만을 따른 후 서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자와 비교하여 개선된 형질도입을 나타냈다(서열번호 60의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자 대비 전방내 투여를 통한 경우 약 0.1배 대 유리체내 전달을 통한 경우 약 1.6배). 유리체내 전달 후 VAR-1, VAR-2, VAR-6 및 VAR-8의 향상된 형질도입은 단일 핵 시퀀싱 실험에서도 발견되었다. 섬유주대의 성분인 빔 및 소관 옆 세포에서 형질도입이 검출되었다.

[0594] 본원에 기술된 변이체(예를 들어, VAR-1, VAR-2, VAR-4, VAR-5, VAR-6, VAR-7, VAR-8 및 VAR-11)는 유리체내 전달을 통해 여러 유형의 망막 세포, 특히 황반 및 비황반 망막 모두의 망막 신경절 세포를 형질도입하는 데 효율적이다. 따라서, 이러한 변이체는 녹내장, 당뇨병성 망막증 및 망막색소변성증과 같은 여러 안구 질환과 관련된 망막 신경절 세포 변성을 예방하기 위한 신경 보호 치료를 위한 유전자 치료 응용 분야에 사용될 가능성이 있다. 간상체와 원뿔체 광수용체 모두의 형질도입은 본원에 기술된 변이체(예를 들어, VAR-1, VAR-2, VAR-4, VAR-5, VAR-6, VAR-7, VAR-8 및 VAR-11)에 의해 검출되었으며, 이는 색맹증, 망막색소변성증 및 레버 선천성 흑암시 형태와 같은 광수용체가 영향을 받는 망막 질환에 대한 벡터로서의 가능성을 나타낸다. 광수용체가 더 이상 존재하지 않는 안구 질환의 경우, 양극 세포 및 뮐러 신경교와 같은 나머지 망막 세포의 형질도입을 통해 광유전학적 치료 전략이 가능할 수 있다. 본원에 기술된 변이체(예를 들어, VAR-1, VAR-2, VAR-4, VAR-5, VAR-6, VAR-7, VAR-8 및 VAR-11)는 양극 세포와 뮐러 신경교를 도입하여 광유전적 유전자 치료법을 개발하는 데 사용될 수 있다. 마지막으로, 망막의 전반적으로 높은 형질도입 효율은 본원에 기술된 변이체가 습성 노인 황반변성을 치료하는 데 잠재력을 가질 수 있음을 시사한다.

[0595] 본원에 기술된 변이체(예를 들어, VAR-1, VAR-2, VAR-6 및 VAR-8)는 유리체내 전달 후 섬유주대에서 빔 및 소관 옆 세포를 형질도입하는 데 효율성이 증가하였다. 따라서, 상기 변이체는 안내 유체 균형과 안압에 영향을 미치고 녹내장과 같은 관련 질환에 대한 치료 옵션을 제공하기 위한 유전자 치료에 사용될 가능성이 있다.

[0596] **실시예 4**

[0597] 더 깊은 망막 세포층의 형질도입을 가능하게 하기 위해 현재 AAV 매개 안구 유전자 치료법은 불리한 염증 반응의 위험을 증가시키는 임상적으로 관련된 효능을 달성하기 위해 고용량이 필요하거나 훈련된 외과의가 수행해야 하는 망막하 주사를 사용한다. 유리체내(IVT) 투여를 통한 더 효율적인 세포 유형 표적 범망막 형질도입은 더 낮고 안전한 용량으로 더 효과적인 치료법을 가능하게 하여 안구 유전자 치료법의 범위를 넓힐 것이다.

[0598] 기계 유도된 설계를 사용하여 우리는 AAV2에 비해 IVT 전달 후 비인간 영장류(NHP)의 신경망막을 최대 80배 더 효율적으로 형질도입하는 변이체 캡시드를 생성하였다. 이어서 단일 핵 RNA-seq을 사용하여 신경망막의 세포 유형 특이적 형질도입 패턴을 평가하였다. 망막 형질도입이 개선된 것으로 보고된 AAV2 유래 문헌 변이체와 비교하여, 이들 캡시드는 간상체, 원뿔체, 미세아교세포 및 망막 신경절 세포를 포함한 망막 세포 유형에서 2-6배의

개선을 입증하였다. 8.0e10 vg/눈의 보수적인 용량으로 추정하면 이러한 변이체는 망막 신경절 세포에서 최대 17%와 같이 망막 세포 유형 전반에 걸쳐 높은 비율의 세포를 형질도입할 수 있다고 추론한다. 단일 핵 시퀀싱에서 형질도입 이벤트가 불완전하게 포착되었기 때문에 형질도입된 세포의 실제 비율은 훨씬 더 높을 가능성이 높다. 우리는 추가 검증을 위해 하나의 톱 캡시드(top capsid)를 선택하고 이를 NHP 눈에 유리체내 주입하였다. 형질도입 특성에 대한 질적 및 양적 생체 내 및 조직학적 판독은 리포터 전이유전자 발현을 기반으로 수행되었다. 조직학적 판독 결과로 AAV2 유래 문헌 변이체에 비해 본 변이체의 형질도입 효율이 크게 향상되었음을 확인하였다. 이러한 결과는 라이브러리 및 검증 컨텍스트 모두에서 단일 분자 기반 NGS 기반 판독의 유용성을 보여주고 캡시드 설계에 기계 학습을 적용하는 힘을 보여준다.

[0599] **실시예 5**

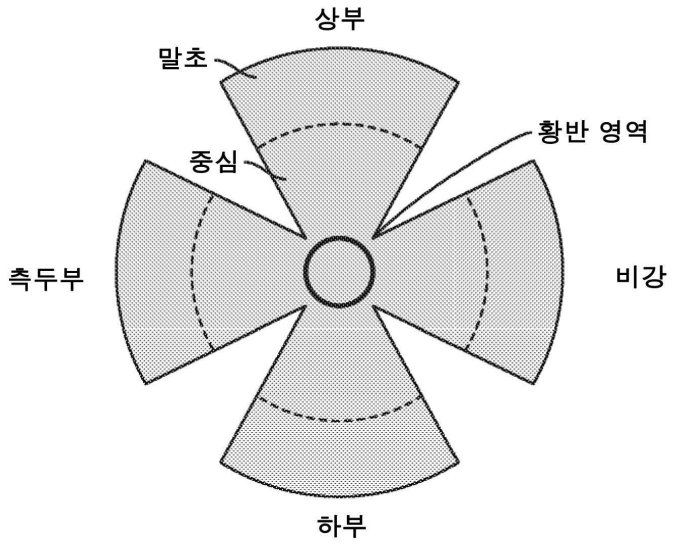
[0600] 도 8. 시노몰구스 원숭이에서 고용량(2.26e11vg)의 유리체내 안구 주사로부터의 AAV VAR-8-eGFP의 망막 분포. VAR-8 캡시드에 패키징된 게놈은 변형된 AAV2 ITR과 CBH 프로모터의 제어하에 있는 eGFP 리포터 유전자로 구성된 자기 상보적 게놈이다. 투여 후 4주에 동물을 희생시켰다. 눈을 적출하고, 고정한 다음, 반씩 두 부분(상부 및 하부)으로 나누고 조직학을 위한 절편화를 위해 파라핀에 매립하였다. (A) 망막의 단면이 수집된 위치를 보여주는 개략도. 간략하게 눈의 하반부의 상단 표면으로부터 5㎛ 절편을 수집하고 eGFP에 대해 염색하였다. (B) 수집된 눈의 전체 단면의 대표적인 이미지. eGFP는 망막에 흰색 점으로 표시된다. 화살표는 (C)에 표시된 클로즈업 망막 이미지의 시작 위치를 나타낸다. (C) (B)에 표시된 눈의 각 끝으로부터의 망막 이미지를 클로즈업하여 선형으로 연결한 것. 흰색 점은 VAR-8로부터 전달된 eGFP 발현을 나타낸다. ONL= 외부 핵층/광수용체 층, INL= 내부 핵층, GCL= 신경절 세포층.

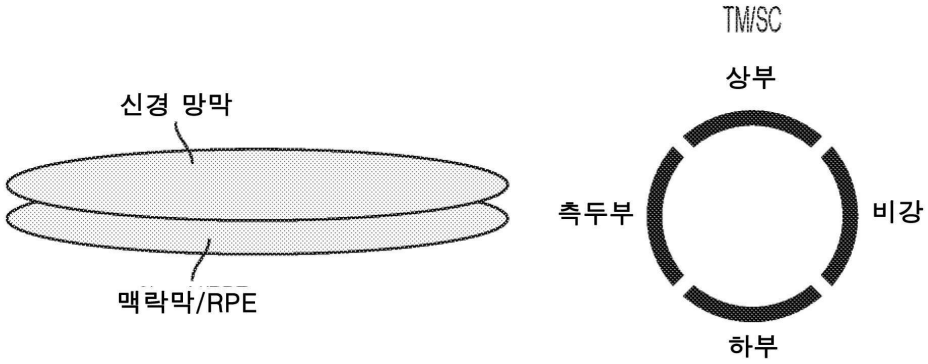
[0601] 도 9. 시노몰구스 원숭이에서 저용량(8.08e10vg) 유리체내 안구 주사로부터의 AAV VAR-8-eGFP의 망막 분포. VAR-8 캡시드에 패키징된 게놈은 변형된 AAV2 ITR과 CBH 프로모터의 제어하에 있는 eGFP 리포터 유전자로 구성된 자기 상보적 게놈이다. 투여 후 4주에 동물을 희생시켰다. 눈을 적출하고, 고정한 다음, 반씩 두 부분(상부 및 하부)으로 나누고 조직학을 위한 절편화를 위해 파라핀에 매립하였다. (A) 망막의 단면이 수집된 위치를 보여주는 개략도. 간략하게 눈의 ~1/3에서 하반부까지 5㎛ 절편을 수집하고 eGFP에 대해 염색하였다. (B) 수집된 눈의 전체 단면의 대표적인 이미지. eGFP는 망막에 흰색 점으로 표시된다. 화살표는 (C)에 표시된 클로즈업 망막 이미지의 시작 위치를 나타낸다. (C) (B)에 표시된 눈의 각 끝으로부터의 망막 이미지를 클로즈업하여 선형으로 연결한 것. 흰색 점은 VAR-8로부터 전달된 eGFP 발현을 나타낸다. ONL= 외부 핵층/광수용체 층, INL= 내부 핵층, GCL= 신경절 세포층.

[0602] 본 출원의 텍스트 전반에 걸쳐 본 명세서의 텍스트(예를 들어, 표 2)와 서열 목록 사이에 불일치가 있는 경우, 본 명세서의 텍스트가 우선한다.

도면

도면1





도면2a

```
AAV5        MSFVDHPPDWLEE-VGEGLREFLGLEAGPPKPKPNQQHQDQARGLVLPGYNYLGPGNGLD   59
AAV2        MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLD   60
AAV9        MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGAPQPKANQQHQDNARGLVLPGYKYLGPGNGLD   60
AAV8        MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNGLD   60
AAVrh74     MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDNGRGLVLPGYKYLGPFNGLD   60

AAV5        RGEPVNRADEVAREHDISYNEQLEAGDNPYLKYNHADAEFQEKLADDTSFGGNLGKAVFQ   119
AAV2        KGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQ   120
AAV9        KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQ   120
AAV8        KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLQAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQ   120
AAVrh74     KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLQAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQ   120

AAV5        AKKRVLEPFGLVEEGAKTAPTGKRIDDHFPKRKKARTEEDSK----PS-------TSSDA   168
AAV2        AKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDA   179
AAV9        AKKRLLEPLGLVEEAAKTAPGKKRPVEQSPQ-EPDSSAGIGKSGAQPAKKRLNFGQTGDT   179
AAV8        AKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEPSPQRSPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDS   180
AAVrh74     AKKRVLEPLGLVESPVKTAPGKKRPVEPSPQRSPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDS   180

AAV5        EAGPSGSQQLQIPAQPASSLGADTMSAGGGGPLGDNNQGADGVGNASGDWHCDSTWMGDR   228
AAV2        DS-VPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR   238
AAV9        ES-VPDPQPIGEPPAAPSGVGSLTMASGGGAPVADNNEGADGVGSSSGNWHCDSQWLGDR   238
AAV8        ES-VPDPQPLGEPPAAPSGVGPNTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSSGNWHCDSTWLGDR   239
AAVrh74     ES-VPDPQPIGEPPAGPSGLGSGTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSSGNWHCDSTWLGDR   239

AAV5        VVTKSTRTWVLPSYNNHQYREIKSGSVDG-SNANAYFGYSTPWGYFDFNRFHSHWSPRDW   287
AAV2        VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISS--QSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW   296
AAV9        VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNSTSGGSSNDNAYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW   298
AAV8        VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGATNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW   299
AAVrh74     VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW   299

AAV5        QRLINNYWGFRPRSLRVKIFNIQVKEVTVQDSTTTIANNLTSTVQVFTDDDYQLPYVVGN   347
AAV2        QRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGS   356
AAV9        QRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTDNNGVKTIANNLTSTVQVFTDSDYQLPYVLGS   358
AAV8        QRLINNNWGFRPKRLSFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTIQVFTDSEYQLPYVLGS   359
AAVrh74     QRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTIQVFTDSEYQLPYVLGS   359
```

도면2b

```
AAV5        GTEGCLPAFPPQVFTLPQYGYATLNRDNTENPTERSSFFCLEYFPSKMLRTGNNFEFTYN   407
AAV2        AHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNG--SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYT   414
AAV9        AHEGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNDG--SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYE   416
AAV8        AHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG--SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFTYT   417
AAVrh74     AHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG--SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFEFSYN   417

AAV5        FEEVPFHSSFAPSQNLFKLANPLVDQYLYRFVSTNNTGGVQ------FNKNLAGRYANTY   461
AAV2        FEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQS   474
AAV9        FENVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSKTIN-GSGQNQQTLKFSVAGPSNMAVQG   475
AAV8        FEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQTTGGTANTQTLGFSQGGPNTMANQA   477
AAVrh74     FEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQSTGGTAGTQQLLFSQAGPNNMSAQA   477

AAV5        KNWFPGPMGRTQGWNLGSGVNRASVSAFATTNRMELEGASYQVPPQPNGMTNNLQGSNTY   521
AAV2        RNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFF   534
AAV9        RNYLPGPSYRQQRVSTTVTQNNNSEFAWPGASSWALNGRNSLMNPGPAMASHKEGEDRFF   535
AAV8        KNWLPGPCYRQQRVSTTTGQNNNSNFAWTAGTKYHLNGRNSLANPGIAMATHKDDEERFF   537
AAVrh74     KNWLPGPCYRQQRVSTTLSQNNNSNFAWTGATKYHLNGRDSLVNPGVAMATHKDDEERFF   537

AAV5        ALENTMIFNSQPANPGTTATYLEGNMLITSESETQPVNRVAYNVGGQMATNNQSSTTAPA   581
AAV2        PQSGVLIFGKQGSEKTN---VDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNRQAA   591
AAV9        PLSGSLIFGKQGTGRDN---VDADKVMITNEEEIKTTNPVATESYGQVATNHQSAQAQAQ   592
AAV8        PSNGILIFGKQNAARDN---ADYSDVMLTSEEEIKTTNPVATEEYGIVADNLQQQNTAPQ   594
AAVrh74     PSSGVLMFGKQGAGKDN---VDYSSVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVVADNLQQQNAAPI   594
```

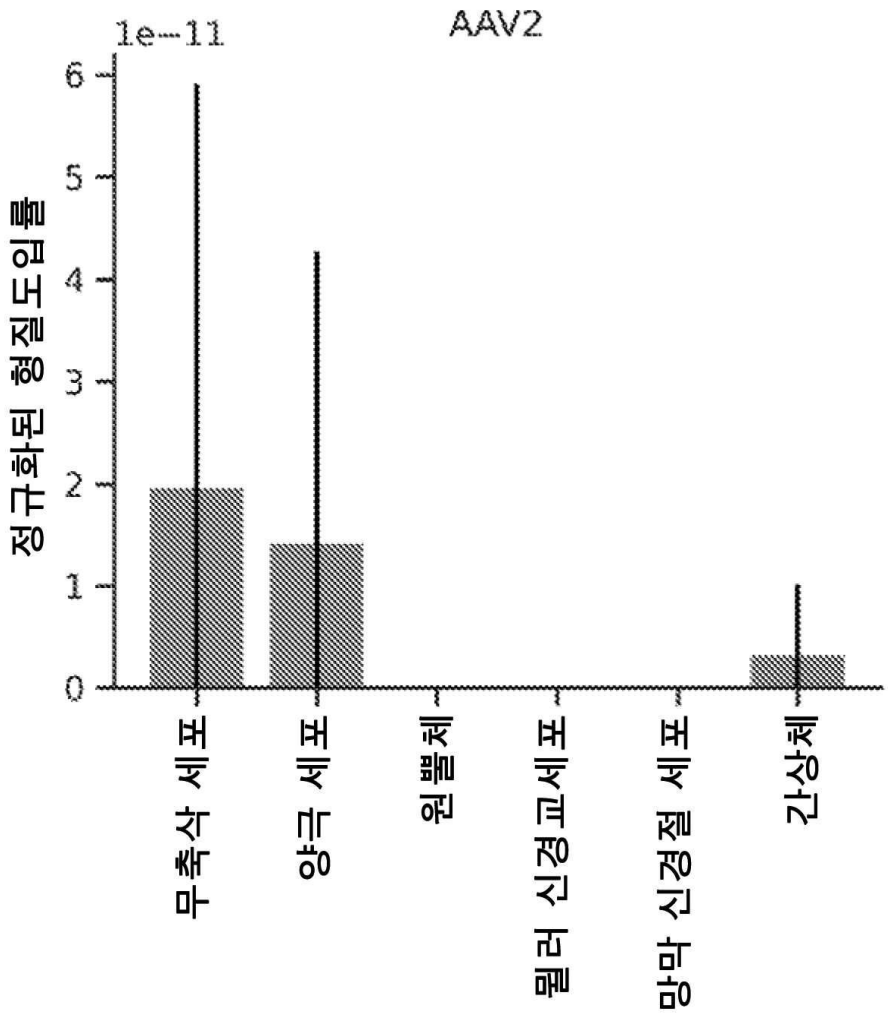
도면2c

AAV5	TGTYNLQEIVPGSVWMERDVYLQGPIWAKIPETGAHFHPSPAMGGFGLKHPPPMMLIKNT	641
AAV2	TADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNT	651
AAV9	TGWVQNQGILPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGMKHPPPQILIKNT	652
AAV8	TGTVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNT	654
AAVrh74	VGAVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNT	654

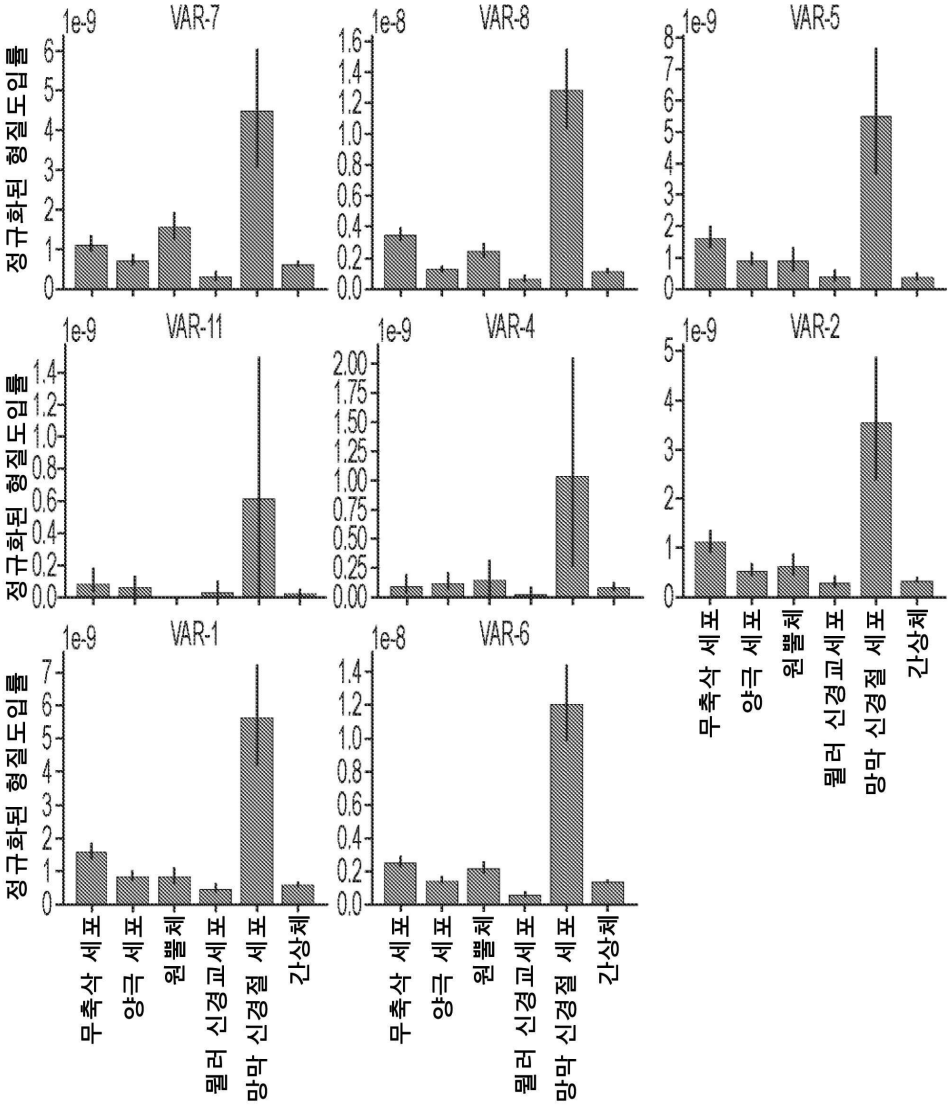
AAV5	PVPGNI-TSFSDVPVSSFITQYSTGQVTVEMEWELKKENSKRWNPEIQYTNNYNDPQFVD	700
AAV2	PVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSVNVD	711
AAV9	PVPADPPTAFNKDKLNSFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSNNVE	712
AAV8	PVPADPPTTFNQSKLNSFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSTSVD	714
AAVrh74	PVPADPPTTFNQAKLASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSTNVD	714

AAV5	FAPDSTGEYRTTRPIGTRYLTRPL	724
AAV2	FTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL	735
AAV9	FAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL	736
AAV8	FAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL	738
AAVrh74	FAVNTEGTYSEPRPIGTRYLTRNL	738

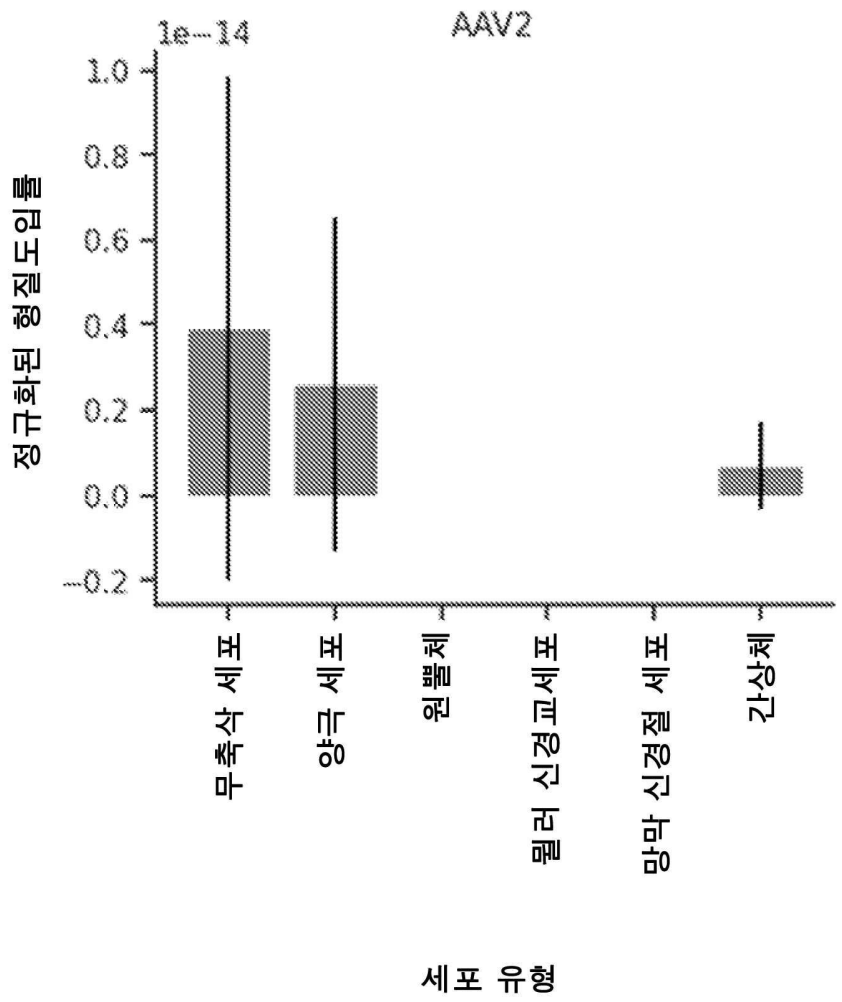
도면3a


AAV2
1e-11
정규화된 형질도입률
0
1
2
3
4
5
6
무축삭 세포
양극 세포
원뿔체
뮐러 신경교세포
망막 신경절 세포
간상체

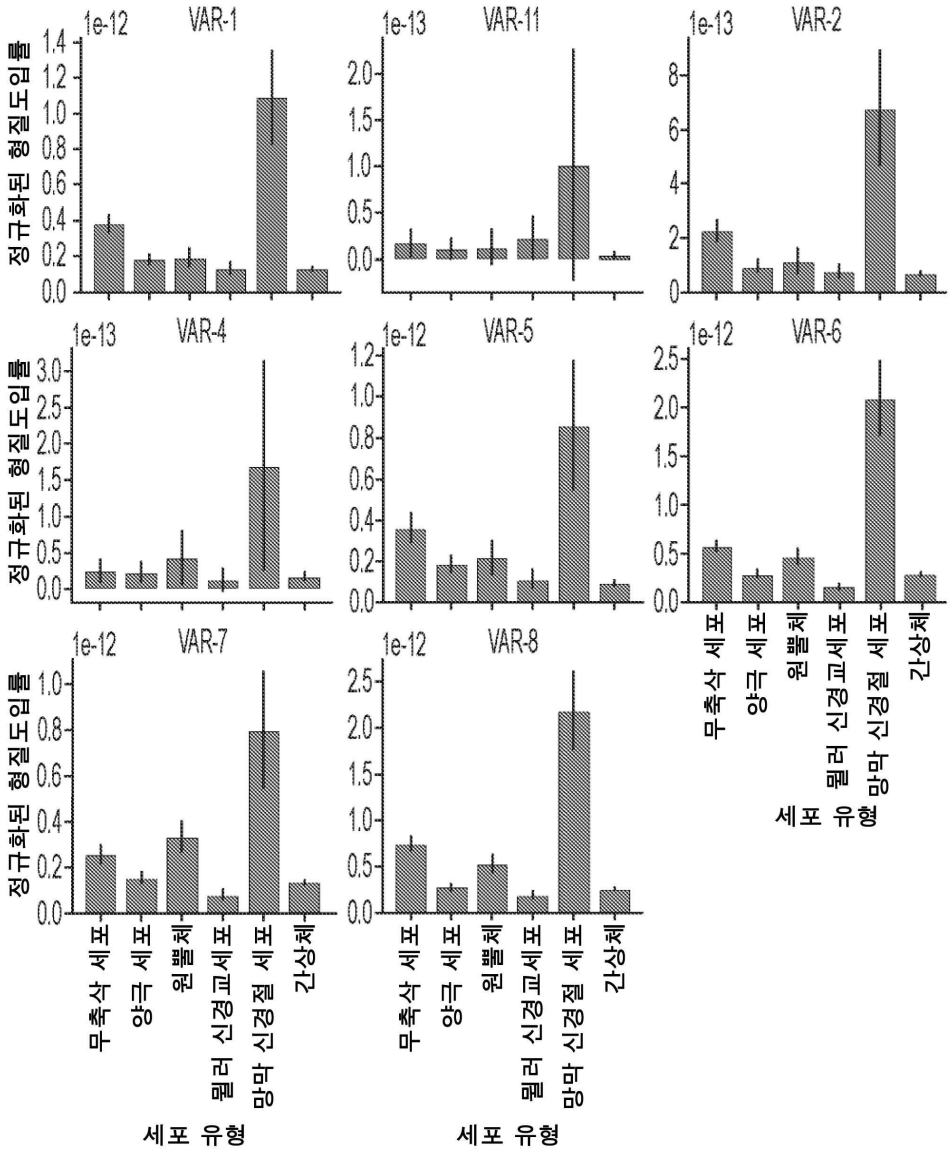
도면3b


VAR-7
VAR-8
VAR-5
VAR-11
VAR-4
VAR-2
VAR-1
VAR-6
정규화된 헝질도입률
무촉삭 세포
양극 세포
원뿔체
뮐러 신경교세포
망막 신경절 세포
간상체

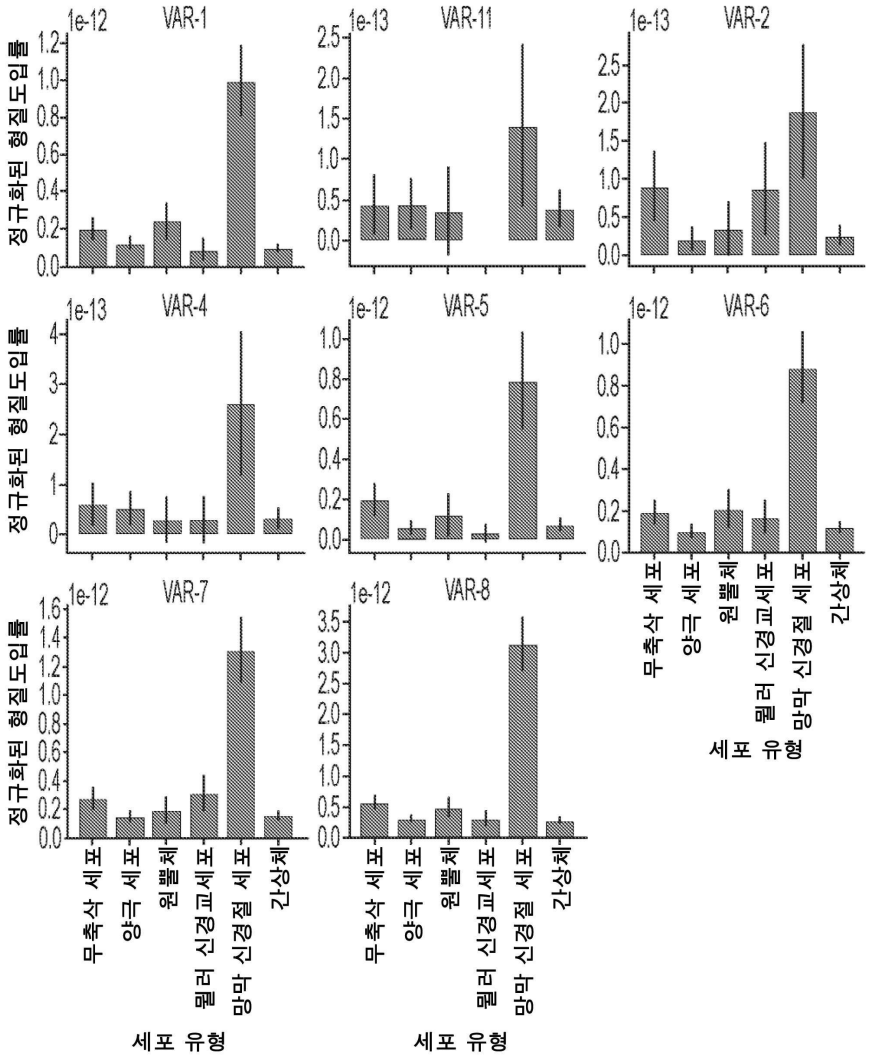
도면4a


AAV2
1e−14
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
−0.2
정규화된 형질도입률
무축삭 세포
양극 세포
원뿔체
뮐러 신경교세포
망막 신경절 세포
간상체
세포 유형

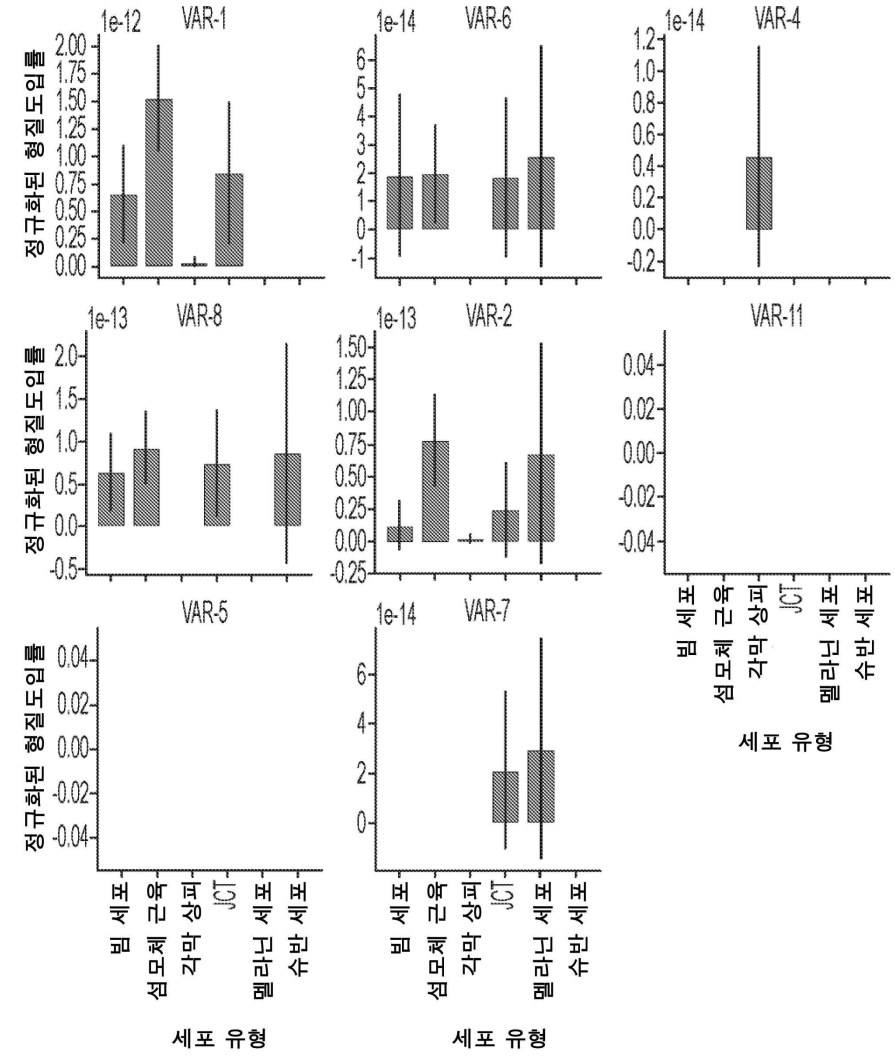
도면4b


VAR-1
VAR-11
VAR-2
VAR-4
VAR-5
VAR-6
VAR-7
VAR-8
정규화된 형질도입률
세포 유형
무촉삭 세포
양극 세포
원뿔체
뮐러 신경교세포
망막 신경절 세포
간상체

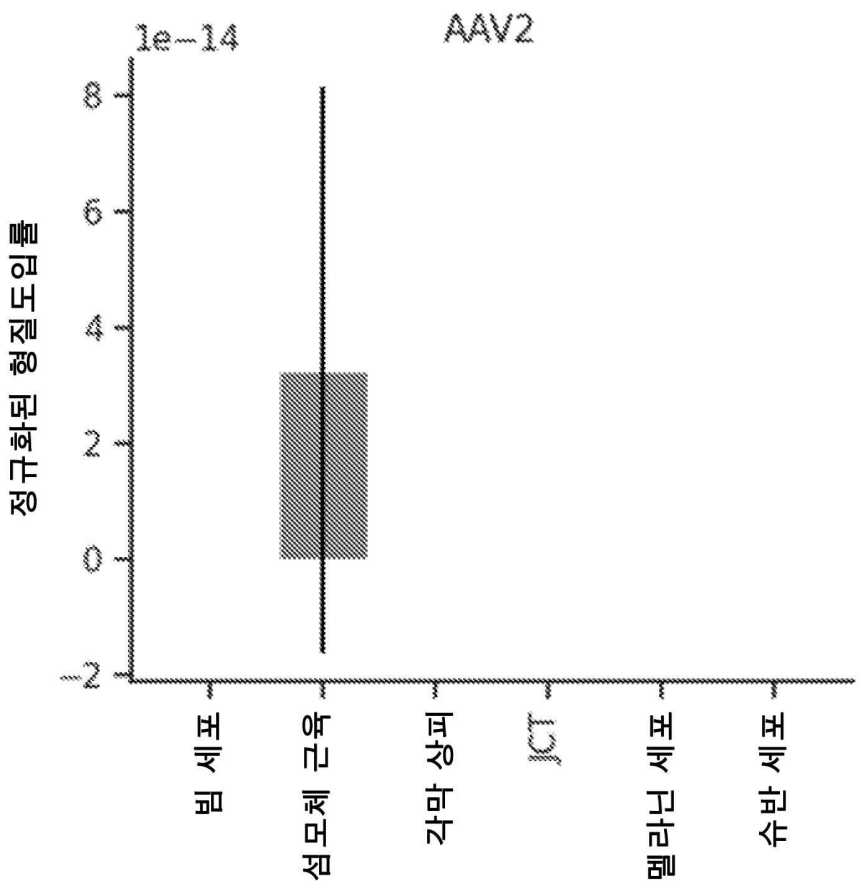
도면5


VAR-1
VAR-11
VAR-2
VAR-4
VAR-5
VAR-6
VAR-7
VAR-8
정규화된 형질도입률
세포 유형
무촉삭 세포
양극 세포
원뿔체
뮐러 신경교세포
망막 신경절 세포
간상체

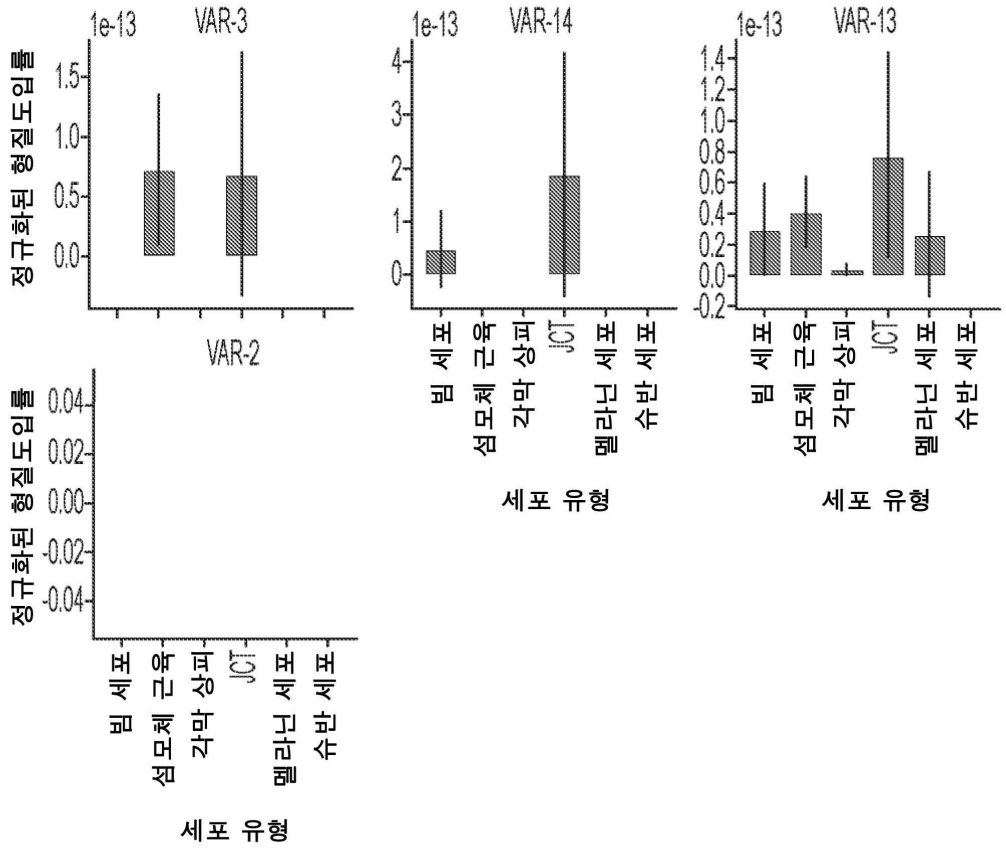
도면6


1e-12
VAR-1
1e-14
VAR-6
1e-14
VAR-4
1e-13
VAR-8
1e-13
VAR-2
VAR-11
VAR-5
1e-14
VAR-7
정규화된 형질도입률
빔 세포
섬모체 근육
각막 상피
JCT
멜라닌 세포
슈반 세포
세포 유형

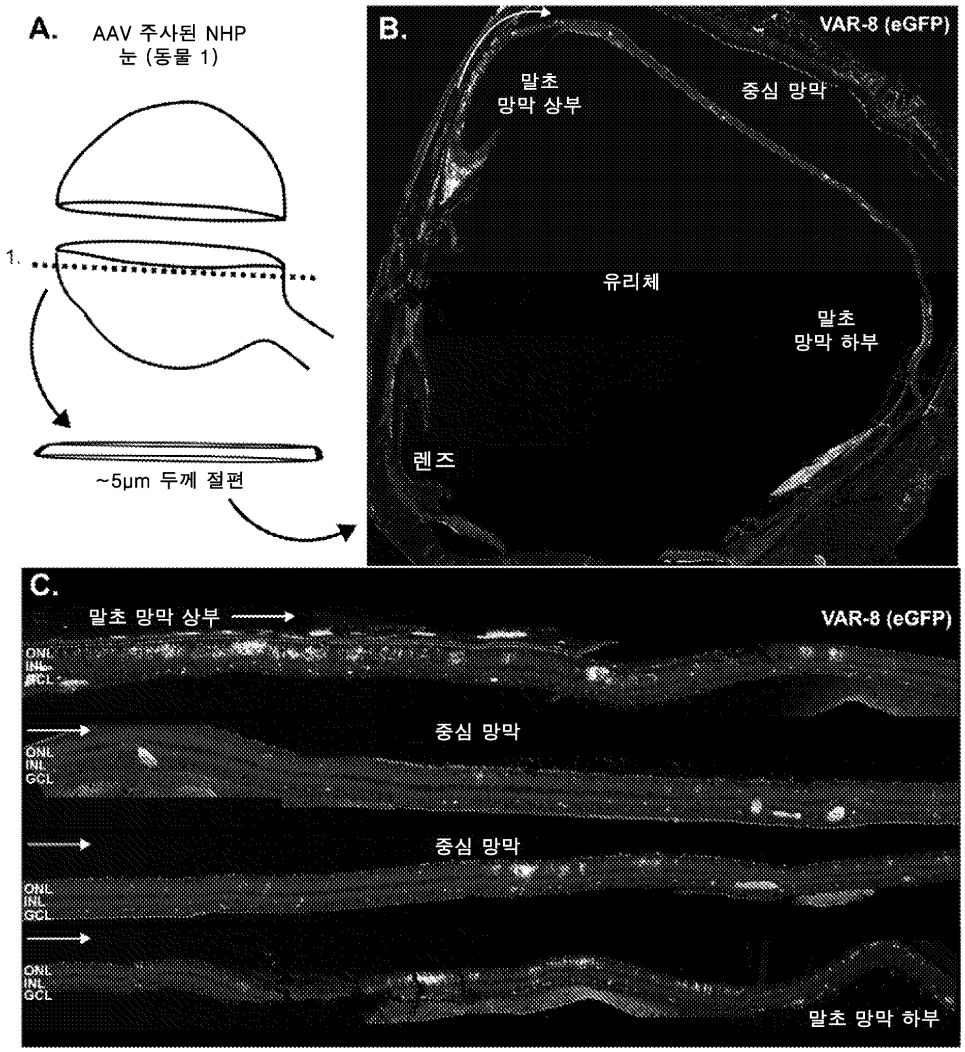
도면7a



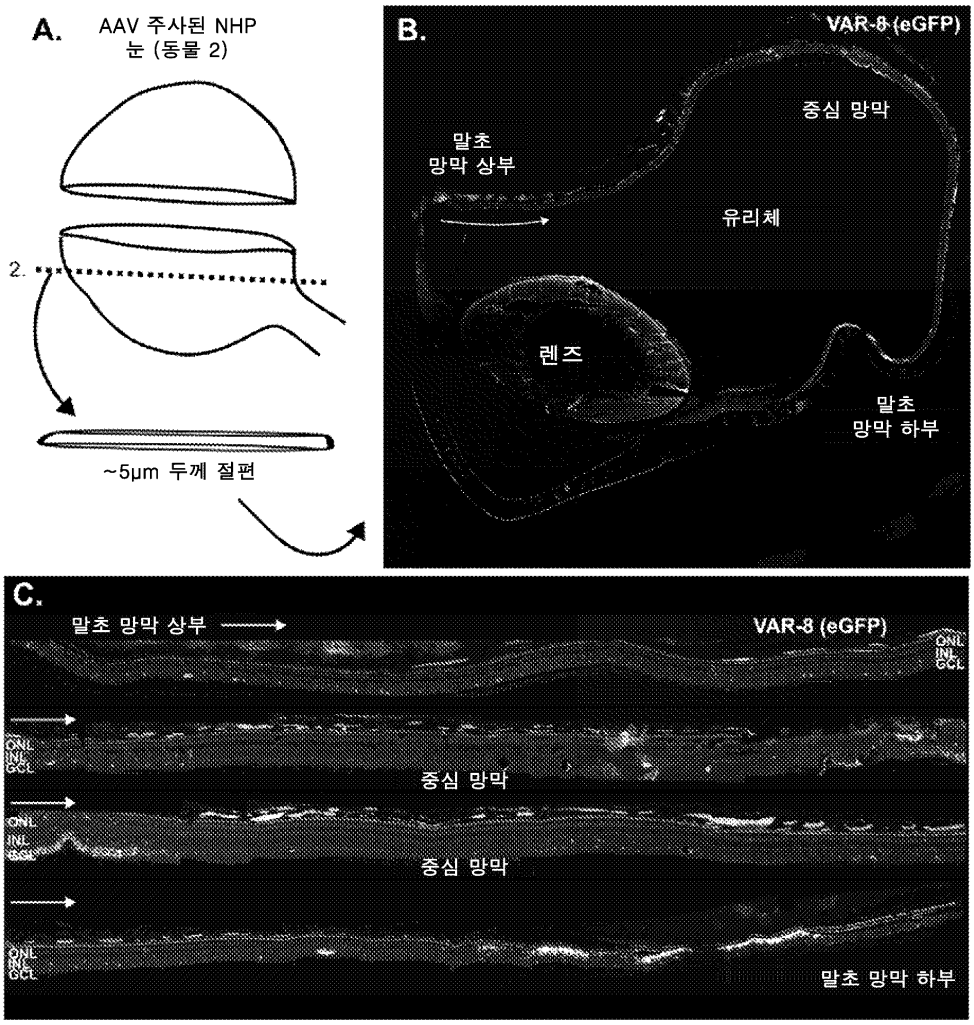
도면7b


VAR-3
1e-13
정규화된 형질도입률
1.5
1.0
0.5
0.0
VAR-14
1e-13
4
3
2
1
0
VAR-13
1e-13
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
VAR-2
0.04
0.02
0.00
-0.02
-0.04
빔 세포
섬모체 근육
각막 상피
JCT
멜라닌 세포
슈반 세포
세포 유형

도면8


A.
AAV 주사된 NHP
눈 (동물 1)
1.
~5μm 두께 절편
B.
VAR-8 (eGFP)
말초
망막 상부
중심 망막
유리체
말초
망막 하부
렌즈
C.
말초 망막 상부
VAR-8 (eGFP)
ONL
INL
GCL
중심 망막
중심 망막
말초 망막 하부

도면9


A.
AAV 주사된 NHP
눈 (동물 2)
2.
~5μm 두께 절편
B.
VAR-8 (eGFP)
중심 망막
말초
망막 상부
유리체
렌즈
말초
망막 하부
C.
말초 망막 상부
VAR-8 (eGFP)
ONL
INL
GCL
중심 망막
중심 망막
말초 망막 하부

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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