(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0159479
(43) 공개일자 2022년12월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/20 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/208 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7040214(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년05월18일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2018-7036222
원출원일자(국제) 2017년05월18일
심사청구일자 2020년05월18일
(85) 번역문제출일자 2022년11월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/033422
(87) 국제공개번호 WO 2017/201350
국제공개일자 2017년11월23일
(30) 우선권주장
62/338,483 2016년05월18일 미국(US)
62/443,693 2017년01월07일 미국(US)

(71) 출원인
모더나티엑스, 인크.
미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 테크놀로지 스퀘어 200
(72) 발명자
프레데릭, 조슈아
미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 테크놀로지 스퀘어 200 모더나티엑스 인크. 내
휴이트, 수잔나
미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 테크놀로지 스퀘어 200 모더나티엑스 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **인터류킨-12 (IL12)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 그의 용도**

(57) 요 약

본 개시내용은 인간 인터류킨-12 (IL12), 그의 기능적 단편, 및 IL12를 포함하는 융합 단백질을 코딩하는 연결된 뉴클레오시드의 오픈 리딩 프레임을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 오픈 리딩 프레임은 서열-최적화된다. 특정한 실시양태에서, 본 개시내용은 인간 IL12의 폴리펩티드 서열을 코딩하는 뉴클레오티드를 포함하는 서열-최적화된 폴리뉴클레오티드 또는 그러한 서열 최적화된 폴리뉴클레오티드와 높은 서열 동일성을 갖는 서열을 제공한다.

대 표 도 - 도1

(1) 신호 (IL12B)가 없는 아생형 IL12B 아미노산 (SEQ ID NO: 1):
IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEV
LSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTC
GAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLK
PLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSS
WSEWASVPCS

(2) 신호 (IL12B)가 없는 아생형 IL12B 핵산 (SEQ ID NO: 2):
ATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATCTCGTAGAATTGGATTGGTATCCGGATGCCCCTGGAGAAATGGTGGT
CCTCACCTGTGACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTG
GCAAAACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTT
CTAAGCCATTCGCTCCTGCTCCTTCACAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGACCAGAA
AGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACGTTCACCTGCTGGTGGCTGA
CGACAATCAGTACTCATTTGACATTCACTGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGGGGTGACGTGC
GGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGACTCAGAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGA
GGACAGTGCCTGCCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCACAAGCTCAAGT
ATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCTGACCCACCCAAGAACTTGCAGCTGAAG
CCATTAAAGAATTCTCGGCAGGTGGAGCTCAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTT
CTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGATAGAGTCTTCACGGACAAGA
CCTCAGCCACGGTCATCTGCCGCAAAAATGCCAGCATTAGGGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCT
TGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGT

(3) 신호 펩티드가 없는 아생형 IL12A 아미노산 (SEQ ID NO: 3):
RNLPVATPDPGMFCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESC
LNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQAL
NFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS

(4) 신호 펩티드가 없는 아생형 IL12A 핵산 (SEQ ID NO: 4):
AGAAACTCCCCGTGCCACTCCAGACCCAGGAATGTTCCATGCCTTCACCACTCCCAAAACCTGCTGAGGGCC
GTCAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGACAAACTCTAGAATTTTACCCTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGAA
GATATCACAAAAGATAAAACCAGCACAGTGGAGGCCTGTTTACCATTGGAATTAACCAAGAATGAGAGTTGCCTA
AATTCCAGAGAGACCTCTTTCATAACTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCAGAAAGACCTCTTTTATGATGGCCCTG
TGCCTTAGTAGTATTTATGAAGACTTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTTCTGATG
GATCCTAAGAGGCAGATCTTTCTAGATCAAAACATGCTGGCAGTTATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTC
AACAGTGAGACTGTGCCACAAAAATCCTCCCTTGAAGAACCGGATTTTATAAAACTAAAATCAAGCTCTGCATA
CTTCTTCATGCTTTCAGAATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGGTGATGAGCTATCTGAATGCTTCC

(5) 아생형 IL12B 신호 펩티드 아미노산: (SEQ ID NO: 45)
MCHQQLVISWFSLVFLASPLVA

(6) 아생형 IL12B 신호 펩티드 핵산 : (SEQ ID NO: 46)
ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCTCCCCTCGTGGCC

(72) 발명자

바이, 에일린

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 테크놀로지 스퀘어 200 모더나티엑스 인크. 내

호그, 스티븐

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 테크놀로지 스퀘어 200 모더나티엑스 인크. 내

프레슨야크, 블라디미르

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 테크놀로지 스퀘어 200 모더나티엑스 인크. 내

맥페이든, 이언

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 테크놀로지 스퀘어 200 모더나티엑스 인크. 내

베네나토, 케리

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 테크놀로지 스퀘어 200 모더나티엑스 인크. 내

쿠마라신게, 엘라라헤와게 사트야지트

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 테크놀로지 스퀘어 200 모더나티엑스 인크. 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상인터류킨-12 (IL12)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2016년 5월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 62/338,483 및 2017년 1월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 62/443,693을 우선권 주장하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 전자 제출된 서열 목록에 대한 참조

[0004] 본 출원과 함께 출원된 ASCII 텍스트 파일 (파일명: 3529_035PC02_SeqListing.txt; 크기: 390,231 바이트; 및 생성일: 2017년 5월 16일)의 전자 제출된 서열 목록의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0005] 인터류킨-12 (IL12)는 선천성 및 적응성 면역에서 중요한 역할을 하는 염증유발 시토카인이다. 문헌 [Gately, MK et al., Annu Rev Immunol. 16: 495-521 (1998)]. IL12는 주로 2개의 디술피드-연결된 p35 및 p40 서브유닛으로 이루어진 70 kDa 이종이량체 단백질로서 기능한다. IL12 p40 동종이량체가 존재하지만, IL12 수용체에 결합하는 길항제로서 기능한 것 이외에, 이들은 생물학적 반응을 매개하는 것처럼 보이지 않는다. 상기 문헌 참조. IL12 p40 서브유닛 (NM_002187; P29460; 또한 IL12B, 자연 킬러 세포 자극 인자 2, 세포독성 림프구 성숙 인자 2로 지칭됨)의 전구체 형태는 328개 아미노산의 길이이며, 반면에 그의 성숙 형태는 306개 아미노산의 길이이다. IL12 p35 서브유닛 (NM_000882; P29459; 또한 IL12A, 자연 킬러 세포 자극 인자 1, 세포독성 림프구 성숙 인자 1로 지칭됨)의 전구체 형태는 219개 아미노산의 길이이고, 성숙 형태는 197개 아미노산의 길이이다. 상기 문헌 참조. IL12 p35 및 p40 서브유닛에 대한 유전자는 상이한 염색체 상에 존재하고, 서로 독립적으로 조절된다. 문헌 [Gately, MK et al., Annu Rev Immunol. 16: 495-521 (1998)]. 많은 상이한 면역 세포 (예를 들어, 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 호중구 및 B 세포)는 항원 자극시에 IL12를 생산한다. 활성 IL12 이종이량체는 단백질 합성 후 형성된다. 상기 문헌 참조.

[0006] NK 세포 및 세포독성 T 세포 둘 다를 활성화시키는 그의 능력으로 인해, IL12 단백질은 1994년 이후로 유망한 항암 치료제로서 연구되어 왔다. 문헌 [Nastala, C. L. et al., J Immunol 153: 1697-1706 (1994)] 참조. 그러나 높은 기대에도 불구하고, 초기 임상 연구는 만족스러운 결과를 가져오지 않았다. 문헌 [Lasek W. et al., Cancer Immunol Immunother 63: 419-435, 424 (2014)]. IL12의 반복 투여는, 대부분의 환자에서, 적응 반응 및 혈액 중 IL12-유도된 인터페론 감마 (IFN-γ) 수준의 점진적 저하로 이어졌다. 상기 문헌 참조. 더욱이, IL12-유도된 항암 활성이 주로 IFNγ의 2차 분비에 의해 매개되는 것으로 인식되었지만, IFN-γ와 함께 다른 시토카인 (예를 들어, TNF-α) 또는 케모카인 (IP-10 또는 MIG)의 IL12에 의한 동반 유도가 중증 독성을 유발하였다. 상기 문헌 참조.

[0007] 음성 피드백 및 독성에 추가로, 임상 세팅에서의 IL12 요법의 한계 효능은 인간에서 강한 면역억제 환경에 의해 유발될 수 있다. 상기 문헌 참조. IFN-γ 독성을 최소화하고 IL12 효능을 개선시키기 위해, 본 과학자들은 상이한 접근법, 예컨대 IL12 요법에 대한 상이한 용량 및 시간 프로토콜을 시도하였다. 문헌 [Sacco, S. et al., Blood 90: 4473-4479 (1997); Leonard, J. P. et al., Blood 90: 2541-2548 (1997); Coughlin, C. M. et al., Cancer Res. 57: 2460-2467 (1997); Asselin-Paturel, C. et al., Cancer 91: 113-122 (2001); 및 Saudemont, A. et al., Leukemia 16: 1637-1644 (2002)] 참조. 그럼에도 불구하고, 이들 접근법은 환자 생존에 유의하게 영향을 미치지 않았다. 문헌 [Kang, W. K., et al., Human Gene Therapy 12: 671-684 (2001)].

[0008] 현재, 수많은 IL12 임상 시험이 진행중이다. 이들 다수의 임상 시험은 1996년에 IL12의 최초 인간 임상 시험

이후로 거의 20년 동안 진행중이지만, FDA-승인된 IL12 제품은 여전히 이용가능하지 않다. 따라서, 종양을 치료하기 위해 IL12를 사용하는 개선된 치료 접근법에 대한 필요가 관련 기술분야에 존재한다.

발명의 내용

[0009] 본 개시내용은 암의 치료를 위한 mRNA 치료제를 제공한다. 본 개시내용의 mRNA 치료제는 암의 치료에 특히 매우-적합한데, 그 기술이 면역 조정 폴리펩티드 (예를 들어, 면역-종양학 ("IO")에 유용한 면역 자극 폴리펩티드, 예컨대 IL-12 등)를 코딩하는 mRNA의 세포내 전달, 이어서 표적 세포 내에서, 예를 들어 종양 내 표적 세포 내에서의 기능적 단백질의 신생 합성을 제공하기 때문이다. 본 개시내용은 (1) 원치않는 면역 활성화 (예를 들어, 외래 핵산의 생체내 도입과 연관된 선천성 면역 반응)를 최소화하고; (2) mRNA에서 단백질로의 번역 효율을 최적화하기 위해 변형된 뉴클레오티드를 갖는 치료 mRNA를 특색으로 한다. 본 개시내용의 예시적인 측면은 선천성 면역 반응을 감소시키기 위한 뉴클레오티드 변형 및 특히 단백질 발현을 증진시키기 위한 면역 조정 폴리펩티드 (예를 들어, 면역 자극 폴리펩티드, 예컨대 IL-12)를 코딩하는 치료 mRNA의 오픈 리딩 프레임 (ORF) 내의 서열 최적화의 조합을 갖는 치료 mRNA를 특색으로 한다.

[0010] 다른 측면에서, 본 개시내용의 mRNA 치료 기술은 면역 조정 (예를 들어, 면역 자극) 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA(들)의 지질 나노입자 (LNP) 전달 시스템을 통한 전달을 특색으로 한다. 예시적인 실시양태에서, 본 개시내용의 mRNA 치료 기술은 면역 조정 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA(들)의 지질 나노입자 (LNP) 전달 시스템을 통한 종양 내로의 전달을 특색으로 한다. 본 개시내용은 또한 면역 조정 (예를 들어, 면역 자극) 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA(들)와 조합되어 생체내 투여되는 경우에 개선된 특성, 예를 들어 세포 흡수, 세포내 수송 및/또는 엔도솜 방출 또는 엔도솜 이탈을 갖는 신규 이온화성 지질-기반 LNP를 특색으로 한다. 본 개시내용의 LNP 제제는 또한 LNP의 생체내 투여와 연관된 감소된 면역원성을 나타낸다.

[0011] 본 개시내용의 특정 측면은 종양 크기의 감소 또는 종양 성장의 억제를 필요로 하는 대상체에게 IL-12 폴리펩티드를 코딩하는 1종 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 폴리뉴클레오티드는 인터류킨 12 p40 서브유닛 ("IL12B") 폴리펩티드 및 인터류킨 12 p35 서브유닛 ("IL12A") 폴리펩티드를 코딩하는 오픈 리딩 프레임 ("ORF")을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 또는 종양의 성장을 억제하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체에게 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 유효량 또는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제 폴리펩티드는 PD1, PD-L1, CTLA-4 또는 그의 조합을 억제한다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제 폴리펩티드는 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물을 투여하는 것은 대상체에서 T 세포를 활성화시킨다.

[0012] 본 개시내용의 또 다른 측면은 T 세포의 활성화를 필요로 하는 대상체에게 IL-12 폴리펩티드를 코딩하는 1종 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 폴리뉴클레오티드는 IL12B 폴리펩티드 및 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 것인, 상기 대상체에서 T 세포를 활성화시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, T 세포 활성화는 T 세포 증식을 유도하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, T 세포 활성화는 종양 내 T 세포 침윤을 유도하거나 또는 종양-침윤 T 세포의 수를 증가시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, T 세포 활성화는 기억 T 세포 반응을 유도하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화된 T 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 또는 둘 다를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물을 단독으로 또는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물 또는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 포함하는 조성물과 조합하여 투여하는 것은 종양 내 이펙터 대 억제자 T 세포 비를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 조성물을 투여하는 것은 대상체에서 활성화된 NK 세포의 수를 추가로 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 조성물을 투여하는 것은 대상체의 종양 내 교차-제시 수지상 세포를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 조성물을 투여하는 것은 대상체에서 원위 종양의 크기를 감소시키거나 또는 원위 종양의 성장을 억제한다.

[0013] 본 개시내용의 또 다른 측면은 종양 내 이펙터 대 억제자 T 세포 비의 증가를 필요로 하는 대상체에게 IL-12 폴리펩티드를 코딩하는 1종 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 폴리뉴클레오티드는 IL12B 폴리펩티드 및 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 것인, 상기 대상체의 종양 내 이펙터 대 억제자 T 세포 비를 증가시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 이펙터 대 억제자 T 세포 비는 CD8+ T 세포: T 조절 (Treg) 세포 비이다.

[0014] 본 개시내용의 또 다른 측면은 활성화된 자연 킬러 (NK) 세포 수의 증가를 필요로 하는 대상체에게 IL-12 폴리펩티드를 코딩하는 1종 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기

서 폴리뉴클레오티드는 IL12B 폴리펩티드 및 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 것인, 상기 대상체에서 활성화된 자연 킬러 (NK) 세포의 수를 증가시키는 방법에 관한 것이다.

[0015] 본 개시내용의 또 다른 측면은 종양 내 교차-제시 수지상 세포의 증가를 필요로 하는 대상체에게 IL-12 폴리펩티드를 코딩하는 1종 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 폴리뉴클레오티드는 IL12B 폴리펩티드 및 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 것인, 상기 대상체의 종양 내 교차-제시 수지상 세포를 증가시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 교차-제시 수지상 세포는 CD103+ 세포이다.

[0016] 본 개시내용의 또 다른 측면은 인간 IL12 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 폴리뉴클레오티드는 인간 IL12A 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 인간 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 것인, 지질 나노입자에 관한 것이다.

[0017] 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드 및 IL12A 폴리펩티드는 직접적으로 또는 링커를 코딩하는 핵산에 의해 융합된다. 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드는 서열식별번호(SEQ ID NO): 48의 아미노산 23 내지 328에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 서열은 IL12B 활성을 갖는다. 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드는 서열식별번호: 48의 아미노산 336 내지 532에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 서열은 IL12A 활성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 신호 펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 신호 펩티드는 IL12B 신호 펩티드이다.

[0018] 일부 실시양태에서, 조성물은 IL12A 폴리펩티드에 링커를 통해 작동가능하게 연결된 IL12B 폴리펩티드 코딩하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 IL12B 신호 펩티드, IL12B 폴리펩티드, 링커 및 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 Gly/Ser 링커를 포함한다.

[0019] 일부 실시양태에서, IL12 폴리펩티드는 서열식별번호: 48에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 5 내지 44, 236 및 237로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 60% 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 236 또는 237에 대해 적어도 60% 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

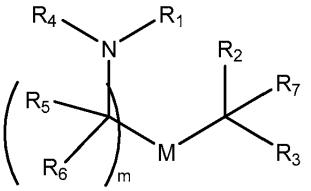
[0020] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오시드를 포함하는 ORF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오시드는 슈도우리딘, N1-메틸슈도우리딘, 5-메틸시토신, 5-메톡시우리딘 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, ORF 내 화학적으로 변형된 뉴클레오시드는 우리딘, 아데닌, 시토신, 구아닌 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0021] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 miRNA 결합 부위를 포함한다. 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 miR-122 결합 부위이다. 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 miR-122-3p 또는 miR-122-5p 결합 부위이다. 특정 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 aacgccauua ucacacuaaa ua (서열식별번호: 51)에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 약 100% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기서 miRNA 결합 부위는 miR-122에 결합한다. 특정 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 uggaguguga caaugguguu ug (서열식별번호: 53)에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 약 100% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기서 miRNA 결합 부위는 miR-122에 결합한다. 특정 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 caaacaccau ugucacacuc ca (서열식별번호: 54)에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 약 100% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기서 miRNA 결합 부위는 miR-122에 결합한다.

[0022] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 5' 비번역 영역 (UTR)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 5' UTR은 표 3에 열거된 서열에 대해 적어도 약 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 3' 비번역 영역 (UTR)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 3' UTR은 표 4A 또는 4B에 열거된 서열에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 3' UTR 내에 miRNA 결합 부위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴

클레오티드는 miRNA 결합 부위에 융합된 뉴클레오티드 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 5' 말단 캡 구조를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 3' 폴리A 테일을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 코돈 최적화된 ORF를 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 시험관내 전사된 (IVT) 폴리뉴클레오티드이다. 특정 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 원형이다.

[0023] 특정 측면에서, 폴리뉴클레오티드는 전달 작용제와 함께 제제화된다. 일부 실시양태에서, 전달 작용제는 리피도이드, 리포솜, 리포플렉스, 지질 나노입자, 중합체 화합물, 펩티드, 단백질, 세포, 나노입자 모방체, 나노튜브 또는 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 전달 작용제는 지질 나노입자이다. 일부 실시양태에서, 전달 작용제는 화학식 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함하며,



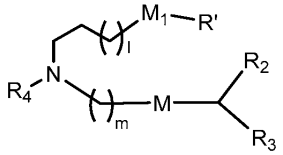
[0024] (I)

[0025] 여기서

[0026] R_1은 C_{5-20} 알킬, C_{5-20} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성하고; R_4는 C_{3-6} 카르보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 카르보사이클, 헤테로사이클, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, 및 $-C(R)N(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; 각각의 R_5는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R_6은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0027] M 및 M'는 독립적으로 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고; R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R'는 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R"는 독립적으로 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R*는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카르보사이클이고; 각각의 X는 독립적으로 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되고; m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 및 13으로부터 선택되며; 단 R_4가 $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 또는 $-CQ(R)_2$인 경우에, (i) n이 1, 2, 3, 4 또는 5일 때 Q는 $-N(R)_2$가 아니거나, 또는 (ii) n이 1 또는 2일 때 Q는 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬이 아니다.

[0028] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IA)의 화합물, 또는 그의 염 또는 입체이성질체이며,

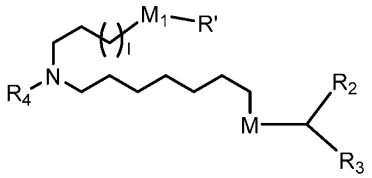


[0029] (IA)

[0030] 여기서 l은 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; m은 5, 6, 7, 8, 및 9로부터 선택되고; M_1은 결합 또는 M'이고; R_4는 비치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-(CH_2)_nQ$이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, Q는 OH, $-NHC(S)N(R)_2$, 또는 $-NHC(O)N(R)_2$이고; M 및 M'는 독립적으로 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, 아릴 기, 및 헤테로

아릴 기로부터 선택되고; R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{1-14} 알킬, 및 C_{2-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

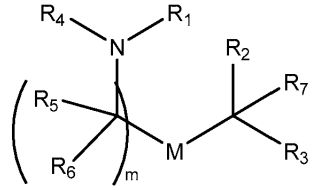
[0031] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (II)의 화합물, 또는 그의 염 또는 입체이성질체이며,



[0032] (II)

[0033] 여기서 l은 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; M_1은 결합 또는 M'이고; R_4는 비치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-(CH_2)_nQ$이고, 여기서 n은 2, 3, 또는 4이고, Q는 OH, $-NHC(S)N(R)_2$, 또는 $-NHC(O)N(R)_2$이고; M 및 M'는 독립적으로 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고; R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{1-14} 알킬, 및 C_{2-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0034] 일부 실시양태에서, 화합물은 화합물 1 내지 화합물 147, 및 그의 염 및 입체이성질체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 전달 작용제는 화학식 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함하며,



[0035] (I)

[0036] 여기서

[0037] R_1은 C_{5-30} 알킬, C_{5-20} 알케닐, -R*YR", -R", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성하고; R_4는 C_{3-6} 카르보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Q는 카르보사이클, 헤테로사이클, -OR, $-(CH_2)_nN(R)_2$, -(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)R$, $-N(OR)S(O)_2R$, $-N(OR)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, -C(O)N(R)OR, 및 $-C(R)N(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; 각각의 R_5는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R_6은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고; M 및 M'는 독립적으로 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, -S-S-, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고; R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_8은 C_{3-6} 카르보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_9는 H, CN, NO_2, C_{1-6} 알킬, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} 알케닐, C_{3-6} 카르보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R'는 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R"는 독립적으로 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R*는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카르보사이클이고; 각각의 X는 독립적으로 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되고; m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 및 13으로부터 선택되며; 단 R_4가

$-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 또는 $-CQ(R)_2$인 경우에, (i) n이 1, 2, 3, 4 또는 5일 때 Q는 $-N(R)_2$가 아니거나, 또는 (ii) n이 1 또는 2일 때 Q는 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬이 아니다.

[0038] 일부 실시양태에서, 전달 작용제는 추가로 인지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인지질은 1,2 디리놀레오일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (DLPC), 1,2 디미리스토일 sn 글리세로 포스포콜린 (DMPC), 1,2 디올레오일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (DOPC), 1,2 디팔미토일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (DPPC), 1,2 디스테아로일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (DSPC), 1,2 디운데카노일 sn 글리세로 포스포콜린 (DUPC), 1 팔미토일 2 올레오일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (POPC), 1,2 디 O 옥타데세닐 sn 글리세로 3 포스포콜린 (18:0 디에테르 PC), 1 올레오일 2 콜레스테릴헤미숙시노일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (OChemsPC), 1 헥사데실 sn 글리세로 3 포스포콜린 (C16 Lyso PC), 1,2 디리놀레오일 sn 글리세로 3 포스포콜린, 1,2 디아라키도노일 sn 글리세로 3 포스포콜린, 1,2 디도코사헥사에노일 sn 글리세로 3 포스포콜린, 1,2 디올레오일 sn 글리세로 3 포스포에탄올아민 (DOPE), 1,2 디피타노일 sn 글리세로 3 포스포에탄올아민 (ME 16:0 PE), 1,2 디스테아로일 sn 글리세로 3 포스포에탄올아민, 1,2 디리놀레오일 sn 글리세로 3 포스포에탄올아민, 1,2 디리놀레오일 sn 글리세로 3 포스포에탄올아민, 1,2 디아라키도노일 sn 글리세로 3 포스포에탄올아민, 1,2 디도코사헥사에노일 sn 글리세로 3 포스포에탄올아민, 1,2 디올레오일 sn 글리세로 3 포스포 rac (1 글리세롤) 나트륨 염 (DOPG), 스핑고미엘린, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 인지질은 1 미리스토일 2 팔미토일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (14:0-16:0 PC, MPPC), 1 미리스토일 2 스테아로일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (14:0-18:0 PC, MSPC), 1 팔미토일 2 아세틸 sn 글리세로 3 포스포콜린 (16:0-02:0 PC), 1 팔미토일 2 미리스토일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (16:0-14:0 PC, PMPC), 1 팔미토일 2 스테아로일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (16:0-18:0 PC, PSPC), 1 팔미토일 2 올레오일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (16:0-18:1 PC, POPC), 1 팔미토일 2 리놀레오일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (16:0-18:2 PC, PLPC), 1 팔미토일 2 아라키도노일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (16:0-20:4 PC), 1 팔미토일 2 도코사헥사에노일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (14:0-22:6 PC), 1 스테아로일 2 미리스토일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (18:0-14:0 PC, SMPC), 1 스테아로일 2 팔미토일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (18:0-16:0 PC, SPPC), 1 스테아로일 2 올레오일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (18:0-18:1 PC, SOPC), 1 스테아로일 2 리놀레오일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (18:0-18:2 PC), 1 스테아로일 2 아라키도노일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (18:0-20:4 PC), 1 스테아로일 2 도코사헥사에노일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (18:0-22:6 PC), 1 올레오일 2 미리스토일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (18:1-14:0 PC, OMPC), 1 올레오일 2 팔미토일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (18:1-16:0 PC, OPPC), 1 올레오일 2 스테아로일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (18:1-18:0 PC, OSPC), 1 팔미토일 2 올레오일 sn 글리세로 3 포스포에탄올아민 (16:0-18:1 PE, POPE), 1 팔미토일 2 리놀레오일 sn 글리세로 3 포스포에탄올아민 (16:0-18:2 PE), 1 팔미토일 2 아라키도노일 sn 글리세로 3 포스포에탄올아민 (16:0-20:4 PE), 1 팔미토일 2 도코사헥사에노일 sn 글리세로 3 포스포에탄올아민 (16:0-22:6 PE), 1 스테아로일 2 올레오일 sn 글리세로 3 포스포에탄올아민 (18:0-18:1 PE), 1 스테아로일 2 리놀레오일 sn 글리세로 3 포스포에탄올아민 (18:0-18:2 PE), 1 스테아로일 2 아라키도노일 sn 글리세로 3 포스포에탄올아민 (18:0-20:4 PE), 1 스테아로일 2 도코사헥사에노일 sn 글리세로 3 포스포에탄올아민 (18:0-22:6 PE), 1 올레오일 2 콜레스테릴헤미숙시노일 sn 글리세로 3 포스포콜린 (OChemsPC), 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0039] 일부 실시양태에서, 전달 작용제는 구조적 지질을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 전달 작용제는 PEG 지질을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 전달 작용제는 3 (디도데실아미노) N1,N1,4 트리도데실 1 피페라진 에탄아민 (KL10), N1 [2 (디도데실아미노)에틸] N1,N4,N4 트리도데실 1,4 피페라진디에탄아민 (KL22), 14,25 디트리데실 15,18,21,24-테트라아자-옥타트리아콘탄 (KL25), 1,2 디리놀레일옥시 N,N 디메틸아미노프로판 (DLin-DMA), 2,2 디리놀레일 4 디메틸아미노메틸 [1,3] 디옥솔란 (DLin-K-DMA), 헵타트리아콘타 6,9,28,31 테트라엔 19 일 4 (디메틸아미노)부타노에이트 (DLin-MC3-DMA), 2,2 디리놀레일 4 (2 디메틸아미노에틸) [1,3] 디옥솔란 (DLin-KC2-DMA), 1,2 디올레일옥시 N,N 디메틸아미노프로판 (DODMA), 2 ({8 [(3β) 콜레스트 5 엔 3 일옥시]옥틸}옥시) N,N 디메틸 3 [(9Z,12Z) 옥타데카 9,12 디엔 1 일옥시]프로판 1 아민 (옥틸-CLinDMA), (2R) 2 ({8 [(3β) 콜레스트 5 엔 3 일옥시]옥틸}옥시) N,N 디메틸 3 [(9Z,12Z) 옥타데카 9,12 디엔 1 일옥시]프로판 1 아민 (옥틸-CLinDMA (2R)), 및 (2S) 2 ({8 [(3β) 콜레스트 5 엔 3 일옥시]옥틸}옥시) N,N 디메틸 3 [(9Z,12Z) 옥타데카 9,12 디엔 1 일옥시]프로판 1 아민 (옥틸-CLinDMA (2S))로 이루어진 군으로부터 선택된 이온화성 지질을 추가로 포함한다.

[0040] 일부 실시양태에서, 전달 작용제는 4급 아민 화합물을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 4급 아민 화합물은 1,2-디올레오일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DOTAP), N-[1-(2,3-디올레오일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드 (DOTMA), 1-[2-(올레오일옥시)에틸]-2-올레일-3-(2-히드록시에틸)이미다졸리늄 클로라이드 (DOTIM),

2,3-디올레일옥시-N-[2(스페르민카르복스아미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트 (DOSPA), N,N-디스테아릴-N,N-디메틸암모늄 브로마이드 (DDAB), N-(1,2-디미리스틸옥시프로프-3-일)-N,N-디메틸-N-히드록시에틸 암모늄 브로마이드 (DMRIE), N-(1,2-디올레오일옥시프로프-3-일)-N,N-디메틸-N-히드록시에틸 암모늄 브로마이드 (DORIE), N,N-디올레일-N,N-디메틸염화암모늄 (DODAC), 1,2-디라우로일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (DLePC), 1,2-디스테아로일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DSTAP), 1,2-디팔미토일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DPTAP), 1,2-디리놀레오일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DLTAP), 1,2-디미리스토일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DMTAP), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (DSePC), 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (DPePC), 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (DMePC), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (DOePC), 1,2-디-(9Z-테트라데세노일)-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (14:1 EPC), 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (16:0-18:1 EPC), 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0041] 특정 측면에서, 조성물은 생체내 전달을 위해 제제화된다. 일부 측면에서, 조성물은 근육내, 피하, 종양내 또는 피내 전달을 위해 제제화된다.

[0042] 특정 측면에서, 투여는 암을 치료한다. 일부 실시양태에서, 암은 부신 피질 암, 진행성 암, 항문암, 재생불량성 빈혈, 담관암, 방광암, 골암, 골 전이, 뇌 종양, 뇌암, 유방암, 소아기 암, 원인불명 원발성 기원의 암, 캐슬만병, 자궁경부암, 결장/직장 암, 자궁내막암, 식도암, 유잉 패밀리의 종양, 안암, 담낭암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양, 임신성 영양막 질환, 호지킨병, 카포시 육종, 신세포 암종, 후두 및 하인두 암, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수단핵구성 백혈병, 간암, 간세포성 암종 (HCC), 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 폐 카르시노이드 종양, 피부의 림프종, 악성 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 비강 및 부비동 암, 비인두암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 구강 및 구인두 암, 골육종, 난소암, 췌장암, 음경암, 뇌하수체 종양, 전립선암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 성인 연부 조직 내 육종, 기저 및 편평 세포 피부암, 흑색종, 소장암, 위암, 고환암, 인후암, 흉선암, 갑상선암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 윌름스 종양, 암 치료에 의해 유발된 속발성 암, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0043] 특정 측면에서, 조성물은 펌프, 패치, 약물 저장소, 짧은 바늘 장치, 단일 바늘 장치, 다중 바늘 장치, 마이크로-바늘 장치, 제트 주사 장치, 탄도 분말/입자 전달 장치, 카테터, 루멘, 크리오프로브, 캐뉼라, 마이크로캐뉼라, 또는 열, RF 에너지, 전류를 이용하는 장치, 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 장치에 의해 투여된다. 일부 측면에서, 유효량은 약 0.10 mg/kg 내지 약 1,000 mg/kg이다.

도면의 간단한 설명

[0044] 도 1은 (1) 야생형 IL12B 아미노산 서열, (2) wtIL12B를 코딩하는 야생형 핵산, (3) 야생형 IL12A 아미노산 서열, (4) wtIL12A를 코딩하는 야생형 핵산, (5) 야생형 IL12B 신호 펩티드 아미노산 서열, 및 (6) wtIL12B 신호 펩티드를 코딩하는 야생형 핵산을 보여준다.

도 2A-2B. 도 2A는 상응하는 IL12 재조합 단백질과 비교하여 지질 나노입자 (LNP) 중의 IL12 mRNA의 정맥내 투여 후 관찰된 IL12 혈장 수준에 대한 보다 높은 AUC 및 C_{max}를 도시하는 그래프이다. 도 2B는 IL12 재조합 단백질과 비교하여 지질 나노입자 (LNP)로 투여된 IL12 mRNA의 정맥내 투여 후 관찰된 IFNɣ 혈장 수준에 대한 보다 높은 AUC 및 C_{max}를 도시하는 그래프이다.

도 3은 군 1 (PBS), 2 (IL12 단백질), 7 및 8 (각각 대조군 NST-FIX 0.1 mg/kg 및 0.05 mg/kg)과 비교하여, 0.1 mg/kg (군 4) 및 0.05 mg/kg (군 5)의 용량의 지질 나노입자 (LNP) 중의 IL12 mRNA의 단일 정맥내 (IV) 용량 (역삼각형과 함께 선에 의해 나타내어짐)의 강건한 효능을 도시하는 그래프이다.

도 4A-4F는 다음의 단일 정맥내 (IV) 용량의 투여 후 관찰된 평균 종양 부피 및 완전 반응 (CR)의 수를 도시하는 그래프이다: 지질 나노입자 (LNP) 중의 IL12 mRNA 용량 0.1 mg/kg (군 4) (도 4F) 및 0.05 mg/kg (군 5) (도 4E), PBS (군 1) (도 4A), IL12 단백질 (군 2) (도 4D), 대조군 NST-FIX 0.1 mg/kg 및 0.05 mg/kg (각각 군 7 및 8) (각각 도 4C 및 도 4B). 완전 반응 (CR)은 단지 도 4E 및 4F에서만 제시된다. 도 4E는 8개의 CR 중 6개가 군 5 (0.05 mg/kg의 용량의 지질 나노입자 (LNP) 중의 IL12 mRNA)에서 관찰되었다는 것을 보여준다. 도 4F는 9개의 CR 중 5개가 군 4 (0.1 mg/kg의 용량의 지질 나노입자 (LNP) 중의 IL12 mRNA)에서 관찰되었다는 것을 보여준다. IL12 mRNA 군 이외에, 모든 다른 군에서 CR은 관찰되지 않았다.

도 5는 1㎍ (~0.05 mg/kg)의 IL12 단백질의 단일 IV 용량 (군 2), NST-FIX 0.1 mg/kg (군 7) 또는 0.05 mg/kg

(군 8), 또는 PBS (군 1)와 비교하여, 지질 나노입자 (LNP) 중의 IL12 mRNA의 단일 정맥내 (IV) 용량인 0.05 mg/kg의 용량 (군 5) 및 0.1 mg/kg의 용량 (군 4)의 종양-이식후 제47일에서의 생존 이익을 도시하는 그래프이다.

도 6A-6B는 선암종 (MC38) 종양을 보유하는 마우스에게 투여된 지질 나노입자 (LNP) 중의 IL12 mRNA (4 μg)의 단일 종양내 용량의 생체내 항종양 효능을 보여주는 그래프이다. 도 6A는 이식후 제10일에 시작하여 제24일까지의 종양 부피 평균 (mm^3)을 보여준다. 군 1 (원형)은 이식후 제10일에 4 μg IL12 mRNA LNP가 투여된 마우스 (n = 7)를 나타내고; 군 2 (사각형)는 비-번역 인자 IX (NST-FIX LNP)를 코딩하는 대조군 mRNA 4 μg이 투여된 마우스 (n = 7)를 나타내고; 군 3 (삼각형)은 PBS가 투여된 또 다른 대조군의 마우스 (n = 7)를 나타낸다. 도 6B는 이식후 제10일에 시작하여 제47일까지의 각각의 마우스 군에 대한 개별 종양 부피 (mm^3)를 보여준다. 완전 반응 (CR)은 4 μg IL12 mRNA LNP가 투여된 (원형) 7마리 중 3마리 (44%) 동물에서 달성되었다.

도 7A-7B는 A20 B-세포 림프종 종양을 보유하는 마우스에게 투여된 MC3-기반 지질 나노입자 (LNP) 중의 IL12 mRNA (5 μg)의 종양내 용량의 생체내 항종양 효능을 보여주는 그래프이다. 도 7A는 5 μg 비-번역 대조군 mRNA (NST)가 투여된 마우스 (n=12)에 대한 개별 종양 부피 (mm^3)를 보여준다. 도 7B는 5μg의 IL12 (miRless) mRNA가 투여된 마우스 (n=12)에 대한 개별 종양 부피를 보여준다. 완전 반응 (CR)은 IL12 mRNA를 받은 12마리 동물 중 5마리에서 달성되었다.

도 7C는 B-세포 림프종 종양 모델 (A20)에서 miR122 결합 부위를 함유하는 IL12 mRNA (5 μg)의 대등한 생체내 항종양 효능을 보여주는 그래프이다 (도 7C). 둘 다의 IL12 mRNA (miR122 결합 부위 존재 및 부재 (즉, miRless))를 MC3-기반 지질 나노입자 (LNP) 중의 것으로 제제화하였다. IL12 mRNA를 A20 B-세포 림프종 종양을 보유하는 마우스에게 투여하였다. 완전 반응 (CR)은 IL12 miR122 군에서의 12마리 마우스 중 6마리에서 달성되었다 (도 7C).

도 8A-8B는 A20 B-세포 림프종 종양을 보유하는 마우스에게 투여된 MC3-기반 지질 나노입자 (LNP) 중의 0.5 μg IL12 mRNA의 단일 용량의 생체내 항종양 효능을 보여주는 그래프이다. 완전 반응 (CR)은 IL12 miRless (0.5 μg) 군에서의 12마리 마우스 중 4마리 (도 8A) 및 IL12 miR122 (0.5 μg) 군에서의 12마리 마우스 중 3마리에서 달성되었다 (도 8B).

도 8C는 A20 종양을 보유하는 마우스에게 MC3-기반 지질 나노입자 (LNP) 중의 0.5 μg IL12 mRNA의 다중 용량을 투여함으로써 B-세포 림프종 종양 모델 (A20)에서의 증진된 생체내 항종양 효능을 보여주는 그래프이다. 완전 반응 (CR)은 칠 (7)일 x 6회 동안 0.5 μg IL12 miR122의 매주 투여가 투여된 12마리 마우스 중 5마리에서 달성되었다.

도 8D는 A20 B-세포 림프종 종양을 보유하는 마우스에게 투여된 지질 나노입자 (LNP) (즉, 화합물 18) 중의 0.5 μg IL12 mRNA의 매주 종양내 용량의 생체내 항종양 효능이 MC3-기반 LNP 중의 0.5 μg IL12 mRNA의 생체내 항종양 효능과 유사하다는 것을 보여주는 그래프이다. 도 8D는 7일 x 6회 동안 화합물 18-기반 LNP 중의 0.5 μg의 IL12 mRNA가 투여된 12마리 마우스에 대한 개별 종양 부피를 보여준다. 완전 반응 (CR)은 또한 12마리 동물 중 5마리에서 달성되었다.

도 8E-8F는 MC3-기반 지질 나노입자 (LNP) 중의 0.5 μg 비-번역 음성 대조군 mRNA (NST) (도 8E) 및 화합물 18-기반 LNP 중의 0.5 μg 비-번역 음성 대조군 mRNA (NST) (도 8F)의 매주 투여 (7일 x 6회)로 투여된 A20 종양을 보유하는 마우스에서의 종양 성장을 보여주는 그래프이다.

도 9A-9B는 A20 종양을 보유하는 마우스에게 MC3-기반 LNP 중의 IL12 mRNA의 나타낸 용량의 종양내 투여 후 6시간 및 24시간에서의 혈장 (도 9A) 및 종양 (도 9B) 중 IL12의 용량-의존성 수준을 보여주는 그래프이다. 좌측에서 우측으로, 마우스에게 (i) PBS, (ii) 0.5 μg NST, (iii) 2.5 μg NST, (iv) 5 μg NST, (v) 0.5 μg IL12, (vi) 2.5 μg IL12, (vii) 5 μg IL12, (viii) 0.5 μg IL12 miR122, (ix) 2.5 μg IL12 miR122, 및 (x) 5 μg IL12 miR122를 제공하였다.

도 9C-9D는 MC3-기반 LNP 중의 IL12 mRNA와 비교하여 화합물 18-기반 LNP 중의 IL12 mRNA의 나타낸 용량의 투여 후 혈장 및 종양 중 IL12의 상승된 수준을 보여주는 그래프이다. 도 9C는 6시간 및 24시간에서의 혈장 IL12 수준을 보여주고; 도 9D는 6시간 및 24시간에서의 종양 IL12 수준을 보여준다. 좌측에서 우측으로, 마우스에게 (i) PBS, (ii) MC3 중의 0.5 μg NST, (iii) MC3 중의 2.5 μg NST, (iv) MC3 중의 0.5 μg IL12 miR122, (v) MC3 중의 2.5 μg IL12 miR122, (vi) 화합물 18 중의 0.5 μg NST, (vii) 화합물 18 중의 2.5 μg NST, (viii)

5 μg IL12 miR122, (ix) 화합물 18 중의 0.5 μg IL12 miR122, 및 (x) 화합물 18 중의 2.5 μg IL12 miR122를 제공하였다.

도 9E-9F는 A20 종양을 보유하는 마우스에게 IL12 mRNA의 투여 후 혈장 (도 9E) 및 종양 (도 9F) 중 6시간 및 24시간에서의 IFNɣ의 증가된 수준을 보여주는 그래프이다. 좌측에서 우측으로, 마우스에게 (i) PBS, (ii) MC3 중의 0.5 μg NST, (iii) MC3 중의 2.5 μg NST, (iv) MC3 중의 5 μg NST, (v) MC3 중의 0.5 μg IL12, (vi) MC3 중의 2.5 μg IL12, (vii) MC3 중의 5 μg IL12, (viii) MC3 중의 0.5 μg IL12 miR122, (ix) MC3 중의 2.5 μg IL12 miR122, (x) MC3 중의 5 μg IL12 miR122, (xi) 화합물 18 중의 0.5 μg NST, (xii) 화합물 18 중의 2.5 μg NST, (xiii) 화합물 18 중의 0.5 μg IL12 miR122, 및 (xiv) 화합물 18 중의 2.5 μg IL12 miR122를 제공하였다.

도 9G-9H는 A20 종양을 보유하는 마우스에게 IL12 mRNA의 투여 후 혈장 (도 9G) 및 종양 (도 9H) 중 6시간 및 24시간에서의 IP10의 증가된 수준을 보여주는 그래프이다. 좌측에서 우측으로, 마우스에게 (i) PBS, (ii) MC3 중의 0.5 μg NST, (iii) MC3 중의 2.5 μg NST, (iv) MC3 중의 5 μg NST, (v) MC3 중의 0.5 μg IL12, (vi) MC3 중의 2.5 μg IL12, (vii) MC3 중의 5 μg IL12, (viii) MC3 중의 0.5 μg IL12 miR122, (ix) MC3 중의 2.5 μg IL12 miR122, (x) MC3 중의 5 μg IL12 miR122, (xi) 화합물 18 중의 0.5 μg NST, (xii) 화합물 18 중의 2.5 μg NST, (xiii) 화합물 18 중의 0.5 μg IL12 miR122, 및 (xiv) 화합물 18 중의 2.5 μg IL12 miR122를 제공하였다.

도 9I-9J는 IL12 mRNA의 투여 후 혈장 (도 9I) 및 종양 (도 9J) 중 6시간 및 24시간에서의 IL6의 감소된 수준을 보여주는 그래프이다. 좌측에서 우측으로, 마우스에게 (i) PBS, (ii) MC3 중의 0.5 μg NST, (iii) MC3 중의 2.5 μg NST, (iv) MC3 중의 5 μg NST, (v) MC3 중의 0.5 μg IL12, (vi) MC3 중의 2.5 μg IL12, (vii) MC3 중의 5 μg IL12, (viii) MC3 중의 0.5 μg IL12 miR122, (ix) MC3 중의 2.5 μg IL12 miR122, (x) MC3 중의 5 μg IL12 miR122, (xi) 화합물 18 중의 0.5 μg NST, (xii) 화합물 18 중의 2.5 μg NST, (xiii) 화합물 18 중의 0.5 μg IL12 miR122, 및 (xiv) 화합물 18 중의 2.5 μg IL12 miR122를 제공하였다.

도 9K-9L은 IL12 mRNA의 투여 후 혈장 (도 9K) 및 종양 (도 9L) 중 6시간 및 24시간에서의 G-CSF의 감소된 수준을 보여주는 그래프이다. 좌측에서 우측으로, 마우스에게 (i) PBS, (ii) MC3 중의 0.5 μg NST, (iii) MC3 중의 2.5 μg NST, (iv) MC3 중의 5 μg NST, (v) MC3 중의 0.5 μg IL12, (vi) MC3 중의 2.5 μg IL12, (vii) MC3 중의 5 μg IL12, (viii) MC3 중의 0.5 μg IL12 miR122, (ix) MC3 중의 2.5 μg IL12 miR122, (x) MC3 중의 5 μg IL12 miR122, (xi) 화합물 18 중의 0.5 μg NST, (xii) 화합물 18 중의 2.5 μg NST, (xiii) 화합물 18 중의 0.5 μg IL12 miR122, 및 (xiv) 화합물 18 중의 2.5 μg IL12 miR122를 제공하였다.

도 9M-9N은 IL12 mRNA의 투여 후 혈장 (도 9M) 및 종양 (도 9N) 중 6시간 및 24시간에서의 GROα의 감소된 수준을 보여주는 그래프이다. 좌측에서 우측으로, 마우스에게 (i) PBS, (ii) MC3 중의 0.5 μg NST, (iii) MC3 중의 2.5 μg NST, (iv) MC3 중의 5 μg NST, (v) MC3 중의 0.5 μg IL12, (vi) MC3 중의 2.5 μg IL12, (vii) MC3 중의 5 μg IL12, (viii) MC3 중의 0.5 μg IL12 miR122, (ix) MC3 중의 2.5 μg IL12 miR122, (x) MC3 중의 5 μg IL12 miR122, (xi) 화합물 18 중의 0.5 μg NST, (xii) 화합물 18 중의 2.5 μg NST, (xiii) 화합물 18 중의 0.5 μg IL12 miR122, 및 (xiv) 화합물 18 중의 2.5 μg IL12 miR122를 제공하였다.

도 10A-10B는 음성 대조군 mRNA (도 10A)와 비교하여 IL12_miR122 mRNA (도 10B)를 사용한 처리 후 A20 종양에 의한 질환 유도후 제35일까지의 개별 종양 부피를 보여주는 그래프이다.

도 10C-10D는 음성 대조군 mRNA (도 10C)와 비교하여 IL12_miR122 mRNA (도 10D)를 사용한 처리 후 A20 종양에 의한 질환 유도후 제35일까지의 마우스의 체중 측정을 보여주는 그래프이다.

도 11A는 마우스에서 루시페라제-개입 MC38 결장암 세포주에 의한 질환 유도후 제22일에서의 종양 부담에 대한 대용물로서의 생물발광 (BL)을 도시하는 그래프이다. 좌측에서 우측으로, 마우스에게 비처리, 2 μg mIL12_miRless, 2 μg mIL12_miR122, 2 μg NST_OX40L_122, 4 μg mIL12_miRless, 4 μg mIL12_miR122, 4μg NST_OX40L_122, 및 1 μg rm IL12를 투여하였다.

도 11B는 NST-OX40L 음성 대조군과 비교하여 IL12 mRNA를 갖는 LNP로 처리된 마우스의 퍼센트 생존을 보여주는 카플란-마이어 곡선이다. 그래프는 A20 종양 이식후 제150일까지의 생존을 보여준다.

도 12A는 야생형 IL12B 및 20종의 서열 최적화된 IL12B 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_001 내지 hIL12AB_020)에 상응하는 우라실 (U) 측량을 보여준다. 도 12B는 야생형 IL12B 및 20종의 서열 최적화된 IL12B 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_001 내지 hIL12AB_020)에 상응하는 구아닌 (G) 측량을 보여준다. 도 12C는 야생형 IL12B 및 20종

의 서열 최적화된 IL12B 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_001 내지 hIL12AB_020)에 상응하는 시토신 (C) 측량을 보여준다. 도 12D는 야생형 IL12B 및 20종의 서열 최적화된 IL12B 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_001 내지 hIL12AB_020)에 상응하는 구아닌 플러스 시토신 (G/C) 측량을 보여준다.

도 13A는 야생형 IL12B 및 20종의 서열 최적화된 IL12B 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_021 내지 hIL12AB_040)에 상응하는 우라실 (U) 측량을 보여준다. 도 13B는 야생형 IL12B 및 20종의 서열 최적화된 IL12B 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_021 내지 hIL12AB_040)에 상응하는 구아닌 (G) 측량을 보여준다. 도 13C는 야생형 IL12B 및 20종의 서열 최적화된 IL12B 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_021 내지 hIL12AB_040)에 상응하는 시토신 (C) 측량을 보여준다. 도 13D는 야생형 IL12B 및 20종의 서열 최적화된 IL12B 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_021 내지 hIL12AB_040)에 상응하는 구아닌 플러스 시토신 (G/C) 측량을 보여준다.

도 14A는 야생형 IL12A 및 20종의 서열 최적화된 IL12A 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_001 내지 hIL12AB_020)에 상응하는 우라실 (U) 측량을 보여준다. 도 14B는 야생형 IL12A 및 20종의 서열 최적화된 IL12A 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_001 내지 hIL12AB_020)에 상응하는 구아닌 (G) 측량을 보여준다. 도 14C는 야생형 IL12A 및 20종의 서열 최적화된 IL12A 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_001 내지 hIL12AB_020)에 상응하는 시토신 (C) 측량을 보여준다. 도 14D는 야생형 IL12A 및 20종의 서열 최적화된 IL12A 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_001 내지 hIL12AB_020)에 상응하는 구아닌 플러스 시토신 (G/C) 측량을 보여준다.

도 15A는 야생형 IL12A 및 20종의 서열 최적화된 IL12A 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_021 내지 hIL12AB_040)에 상응하는 우라실 (U) 측량을 보여준다. 도 15B는 야생형 IL12A 및 20종의 서열 최적화된 IL12A 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_021 내지 hIL12AB_040)에 상응하는 구아닌 (G) 측량을 보여준다. 도 15C는 야생형 IL12A 및 20종의 서열 최적화된 IL12A 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_021 내지 hIL12AB_040)에 상응하는 시토신 (C) 측량을 보여준다. 도 15D는 야생형 IL12A 및 20종의 서열 최적화된 IL12A 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_021 내지 hIL12AB_040)에 상응하는 구아닌 플러스 시토신 (G/C) 측량을 보여준다. "G/C 함량 (%)"으로 표지된 칼럼은 %G/C_{TL}에 상응한다.

도 16A는 야생형 IL12B 및 20종의 서열 최적화된 IL12B 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_001 내지 hIL12AB_020)에 상응하는 코돈 위치 1, 2, 3에 대한 G/C 조성 편향 사이의 비교를 보여준다. 도 16B는 야생형 IL12B 및 20종의 서열 최적화된 IL12B 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_021 내지 hIL12AB_040)에 상응하는 코돈 위치 1, 2, 3에 대한 G/C 조성 편향 사이의 비교를 보여준다. 도 16C는 야생형 IL12A 및 20종의 서열 최적화된 IL12A 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_0-1 내지 hIL12AB_020)에 상응하는 코돈 위치 1, 2, 3에 대한 G/C 조성 편향 사이의 비교를 보여준다. 도 16D는 야생형 IL12A 및 20종의 서열 최적화된 IL12A 폴리뉴클레오티드 (hIL12AB_021 내지 hIL12AB_040)에 상응하는 코돈 위치 1, 2, 3에 대한 G/C 조성 편향 사이의 비교를 보여준다.

도 17A는 종양을 보유하는 마우스에게 IL12 mRNA의 나타낸 용량의 종양내 투여 후 24시간에서의 혈장 중 IL12의 용량-의존성 수준을 보여주는 그래프이다. 좌측에서 우측으로, 마우스에게 (i) 비처리, (ii) 5 μg NST, (iii) 0.05 μg IL12 miR122, (iv) 0.5 μg IL12 miR122, (v) 5 μg IL12 miR122, (vi) 5 μg NST, (vii) 0.5 μg IL12 miR122 (4회 투여), (viii) 2.5 μg IL12 miR122 (4회 투여), 및 (ix) 5 μg IL12 miR122 (4회 투여)를 제공하였다.

도 17B는 종양을 보유하는 마우스에게 IL12 mRNA의 종양내 투여 후 24시간에서의 혈장 중 IFNɣ의 증가된 수준을 보여주는 그래프이다. 좌측에서 우측으로, 마우스에게 (i) 비처리, (ii) 5 μg NST, (iii) 0.05 μg IL12 miR122, (iv) 0.5 μg IL12 miR122, (v) 5 μg IL12 miR122, (vi) 5 μg NST, (vii) 0.5 μg IL12 miR122 (4회 투여), (viii) 2.5 μg IL12 miR122 (4회 투여), 및 (ix) 5 μg IL12 miR122 (4회 투여)를 제공하였다.

도 18A-18B는 MC38 종양을 보유하는 마우스에게 IL12 mRNA의 복강내 투여 후 200시간의 과정에 걸친 혈장 중 IL12 (도 18A) 및 혈장 중 IFNɣ (도 18B)의 증가된 수준을 보여주는 그래프이다. 마우스에게 (i) 비처리, (ii) 2 μg IL12 miRless, (iii) 2 μg IL12 miR122, (iv) 4 μg IL12 miRless, (v) 4 μg miR122, (vi) 1 μg IL12 단백질, (vii) 2 μg NST_OX40L_122, 또는 (viii) 4 μg NST_OX40L_122를 제공하였다.

도 19A-19B는 음성 대조군 mRNA (도 19A)와 비교하여 화합물 18-기반 지질 나노입자 (LNP) 중의 0.5 μg IL12_miR122 mRNA (도 19B)를 사용한 치료 후 A20 종양에 의한 질환 유도후 제90일까지의 개별 종양 부피를 보여주는 그래프이다.

도 19C-19D는 나이브 마우스에서 (도 19C) 또는 IL12_miR122 mRNA로 이전에 처리되고 리챌린지된 완전 반응자

마우스에서 (도 19D) A20 종양에 의한 질환 유도후 제60일까지의 개별 종양 부피를 보여주는 그래프이다.

도 20A-20D는 MC38-S 종양을 보유하는 마우스에게 IL12 mRNA의 단일 종양내 투여 후 80일까지의 개별 종양 부피를 보여주는 그래프이다. 마우스에게 0.05 μg IL12 mRNA (도 20A), 0.5 μg IL12 mRNA (도 20B), 5 μg IL12 mRNA (도 20C), 또는 NST (도 20D)를 제공하였다.

도 21A-21F는 MC38-S 종양을 보유하는 마우스에게 IL12 mRNA의 단일 투여 또는 다중 투여 후 80일까지의 개별 종양 부피를 보여주는 그래프이다. 마우스에게 0.05 μg IL12 mRNA의 단일 투여 (도 21A), 0.5 μg IL12 mRNA의 단일 투여 (도 21B), 5 μg IL12 mRNA의 단일 투여 (도 21C), 0.05 μg IL12 mRNA의 2회 투여 (도 21D), 0.5 μg IL12 mRNA의 2회 투여 (도 21E), 5 μg IL12 mRNA의 2회 투여 (도 21F)를 제공하였다.

도 22는 NST-FIX 음성 대조군과 비교하여 IL12 mRNA를 갖는 LNP로 처리된 마우스의 퍼센트 생존을 보여주는 카플란-마이어 곡선이다. 그래프는 MC38-S 종양 이식후 제80일까지의 생존을 보여준다.

도 23A-23D는 MC38-R 종양을 보유하는 마우스에게 IL12 mRNA의 단일 투여 후 75일까지의 개별 종양 부피를 보여주는 그래프이다. 마우스에게 0.05 μg IL12 mRNA (도 23A), 0.5 μg IL12 mRNA (도 23B), 5 μg IL12 mRNA (도 23C), 또는 NST (도 23D)를 제공하였다.

도 23E-23J는 MC38-R 종양을 보유하는 마우스에게 IL12 mRNA의 단일 투여 또는 다중 투여 후 75일까지의 개별 종양 부피를 보여주는 그래프이다. 마우스에게 0.05 μg IL12 mRNA의 단일 투여 (도 23E), 0.5 μg IL12 mRNA의 단일 투여 (도 23F), 5 μg IL12 mRNA의 단일 투여 (도 23G), 0.05 μg IL12 mRNA의 다중 투여 (도 23H), 0.5 μg IL12 mRNA의 다중 투여 (도 23I), 또는 5 μg IL12 mRNA의 다중 투여 (도 23J)를 제공하였다.

도 24는 NST-OX40L 음성 대조군과 비교하여 IL12 mRNA를 갖는 LNP로 처리된 마우스의 퍼센트 생존을 보여주는 카플란-마이어 곡선이다. 그래프는 MC38-R 종양 이식후 제80일까지의 생존을 보여준다.

도 25는 28일의 과정에 걸친 CD8+ T 세포의 고갈을 보여주는 그래프이다.

도 26A-26E는 MC38-R 종양을 보유하는 마우스에게 CD8+ T 세포 고갈 및 IL12 mRNA의 단일 용량의 후속 투여 후 90일까지의 개별 종양 부피를 보여주는 그래프이다. 마우스에게 CD8+ T 세포 고갈을 위한 항체 대조군 및 이어서 0.5 μg 음성 대조군 mRNA (도 26A), CD8+ T 세포 고갈을 위한 항체 대조군 및 이어서 0.5 μg IL12 mRNA (도 26B), CD8+ T 세포-고갈 항체 클론 24.3 및 이어서 0.5 μg 음성 대조군 mRNA (도 26C), 또는 CD8+ T 세포-고갈 항체 클론 24.3 및 이어서 0.5 μg IL12 mRNA (도 26D)를 제공하였다. 도 26E는 CD8+ T 세포 고갈 후에 IL12 mRNA로 처리된 마우스와 비교하여 CD8+ T 세포 고갈 부재 하에 IL12 mRNA로 처리된 마우스의 퍼센트 생존을 보여주는 카플란-마이어 곡선이다. 그래프는 MC38-R 종양 이식후 제90일까지의 생존을 보여준다.

도 27A-27B는 비처리, NST 음성 대조군을 사용한 처리 또는 IL12 mRNA의 2회 상이한 종양내 용량을 사용한 처리 24시간 또는 72시간 후 MC38-R (도 27A) 및 B16F10-AP3 (도 27B) 종양 내 PDL1 발현에 대한 염색 양성인 CD11b+ 골수 세포의 퍼센트를 보여주는 그래프이다. 통계적 유의성은 별표에 의해 나타내어진다.

도 28A-28B는 비처리, NST 음성 대조군을 사용한 처리 또는 IL12 mRNA의 2회 상이한 용량을 사용한 처리 7일 후 MC38-R (도 28A) 및 B16F10-AP3 (도 28B) 종양 내 면역 침윤물 (CD45+ 세포)의 비율로서 (좌측 패널) 및 종양 mg당 (우측 패널) 종양 내 CD8+ T 세포를 보여주는 그래프이다. 통계적 유의성은 별표에 의해 나타내어진다.

도 29A-29B는 비처리, NST 음성 대조군을 사용한 처리 또는 IL12 mRNA의 2회 상이한 용량을 사용한 처리 7일 후 MC38-R (도 29A) 및 B16F10-AP3 (도 29B) 종양 내 CD8+ T 세포 대 Treg 세포의 비를 보여주는 그래프이다. 통계적 유의성은 별표에 의해 나타내어진다.

도 30A-30B는 비처리, NST 음성 대조군을 사용한 처리 또는 IL12 mRNA의 2회 상이한 용량을 사용한 처리 24시간 후 MC38-R (도 30A) 및 B16F10-AP3 (도 30B) 종양 내 초기 활성화 마커 CD69에 대한 염색 양성인 CD8+ T 세포의 퍼센트를 보여주는 그래프이다. 통계적 유의성은 별표에 의해 나타내어진다.

도 31A-31B는 비처리, NST 음성 대조군을 사용한 처리 또는 IL12 mRNA의 2회 상이한 용량을 사용한 처리 24시간 또는 72시간 후 MC38-R (도 31A) 및 B16F10-AP3 (도 31B) 종양 내 초기 활성화 마커 CD69에 대한 염색 양성인 NK 세포의 퍼센트를 보여주는 그래프이다. 통계적 유의성은 별표에 의해 나타내어진다.

도 32A-32B는 비처리, NST 음성 대조군을 사용한 처리 또는 IL12 mRNA의 2회 상이한 용량을 사용한 처리 7일 후 MC38-R (도 32A) 및 B16F10-AP3 (도 32B) 종양 mg당 CD103+ 전형적 수지상 세포의 수를 보여주는 그래프이다. 도 32C는 비처리, NST 음성 대조군을 사용한 처리 또는 IL12 mRNA의 2회 상이한 용량을 사용한 처리 24시간, 72

시간 또는 7일 후 B16F10-AP3 종양의 종양 배액 림프절 (LN) 내 CD86에 대한 염색 양성인 CD8+ 전형적 수지상 세포의 퍼센트를 보여주는 그래프이다. 통계적 유의성은 별표에 의해 나타내어진다.

도 33A-33B는 MC38-R 종양을 보유하는 마우스에게 항-PD-L1 항체의 투여 후 55일까지의 개별 종양 부피를 보여주는 그래프이다. 마우스에게 항체 대조군 (도 33A) 또는 항-PD-L1 항체 (클론 80) (도 33B)를 제공하였다. 도 33C-33G는 IL12 mRNA를 단독으로 또는 항-PD-L1 항체와 조합하여 투여한 후 90일까지의 MC38-R 종양을 보유하는 마우스에서의 개별 종양 부피를 보여주는 그래프이다. 마우스에게 (i) 단독요법으로서의 0.5 μg IL12 mRNA의 단일 iTu 용량 (도 33C); (ii) 단독요법으로서의 5.0 μg IL12 miR122의 단일 iTu 용량 (도 33D); (iii) 항-PD-L1 항체의 다중 복강내 용량과 조합된 0.5 μg IL12 miR122의 단일 iTu 용량 (도 33E); (iv) 항-PD-L1 항체의 다중 복강내 용량과 조합된 5.0 μg IL12 mRNA의 단일 iTu 용량 (도 33F); 또는 (v) 항-PD-L1 항체의 다중 복강내 용량 (도 33G)을 제공하였다.

도 34A-34C는 75일까지의 개별 종양 부피를 보여주는 그래프이다. MC38-R 종양을 보유하는 마우스를 이식 10일 후에 항-PD-L1 항체 단독 (도 34A), 0.5 μg IL12 mRNA 단독 (도 34B), 또는 항-PD-L1 항체 및 0.5 μg IL12 mRNA 둘 다 (도 34C)로 처리하였다. 항-PD-L1 항체를 6회 용량에 걸쳐 투여하였다. 수직 점선은 투여일을 나타낸다.

도 35A-35D는 70일까지의 개별 종양 부피를 보여주는 그래프이다. B16F10-AP3 종양을 보유하는 마우스를 이식 10일 후에 음성 대조군 (도 35A), 항-PD-L1 항체 단독 (도 35B), 0.5 μg IL12 mRNA의 단일 용량 단독 (도 35C), 또는 항-PD-L1 항체 및 0.5 μg IL12 mRNA 둘 다 (도 35D)로 처리하였다. 항-PD-L1 항체를 6회 용량에 걸쳐 투여하였다. 수직 점선은 투여일을 나타낸다.

도 36A는 종양 세포가 양측으로 이식된 마우스의 도면이다. 도 36B-36G는 음성 대조군 (NST mRNA 플러스 이소형 항체 대조군) (도 36B-36C), 0.5 μg IL12 mRNA (도 36D-36E) 또는 5 μg IL12 mRNA (도 36F-36G)를 사용한 처리 후 처리된 (도 36B, 36D 및 36F) 및 원위의 (도 36C, 36E 및 36G) 종양에서, 60일까지의 양측으로 이식된 MC38-S 마우스에서의 개별 종양 부피를 보여주는 그래프이다. 수직 점선은 투여일을 나타낸다.

도 37A-37F는 이소형 대조군 항체 (도 37A, 37C 또는 37E) 또는 항-PD-L1 항체 (도 37B, 37D 또는 37F)와 조합한, 비활성 mRNA (NST mRNA) (도 37A-37B), 0.5 μg IL12 mRNA (도 37C-37D) 또는 5 μg IL12 mRNA (도 37E-37F)를 사용한 처리 후 60일까지의 양측으로 이식된 MC38-S 마우스에서의 개별 종양 부피를 보여주는 그래프이다. 수직 점선은 투여일을 나타낸다.

도 38은 야생형 및 코돈 최적화된 IL-12 mRNA 구축물에 의한 시험관내 및 생체내 인간 IL-12 발현을 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] 본 개시내용은 면역 반응을 자극하는 물질 (예를 들어, IL12를 코딩하는 mRNA)을 사용한 질환의 예방 또는 치료, 즉 면역요법을 수반하는 암을 치료하기 위한 새로운 접근법을 제공한다.

[0046] 한 측면에서, 본 개시내용은 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 사용하여 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에 개시된 바와 같은 IL12 폴리펩티드는 IL12A, IL12B, 또는 IL12A 및 IL12B 둘 다를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 IL12 및 항암제, 예를 들어 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체를 코딩하는 mRNA를 특색으로 하는 조합 접근법을 사용하여 암을 치료하는 방법을 제공한다. 어떤 이론에 얽매이지는 면역-체크포인트 않지만, 항암 면역 반응의 프라이밍은, 예를 들어 T-세포 및/또는 자연 킬러 세포의 자극에 있어서 IL12를 코딩하는 mRNA를, 예를 들어 종양내로 투여함으로써 가능한 것으로 여겨진다. 따라서, IL12를 코딩하는 mRNA는 면역계에, 예를 들어 종양 환경 내에, 예를 들어 mRNA의 종양내 주사를 통해 제1 자극 신호를 제공하는 것으로 여겨진다. IL12는 또한 T 세포 및 자연 킬러 (NK) 세포로부터 인터페론-감마 (IFN-γ) 및 종양 괴사 인자-알파 (TNF-α)의 생산을 자극할 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이, IL12는 또한, 직접적으로 또는 간접적으로 IFN-γ를 통해, 종양 세포 내 PD-L1의 발현을 증가시킬 수 있으며, 이는 국부 종양 면역을 손상시킬 수 있다. 따라서, 일부 측면에서, 본 개시내용은 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)를, PD-L1과 그의 수용체, 즉 PD-1 사이의 상호작용을 차단하기 위한 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 측면에서, 본 개시내용은 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)를 항-CTLA-4 항체와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 종양을 치료하는 방법을 포함한다. 추가 측면에서, 본 개시내용은 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)를 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 및 항-CTLA-4 항체와 조합하여 투여하는 것을 포함하

는, 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용의 일부 측면은 또한 추가의 작용제, 예를 들어 OX40L, OX40L을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 OX40L을 코딩하는 mRNA를 포함한다. 다른 측면에서, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체는 폴리뉴클레오티드 형태로 투여될 수 있다. 유사하게, 항-CTLA-4 항체는 폴리뉴클레오티드 형태로 투여될 수 있다. 예시적인 측면은 지질 나노입자-(LNP-) 캡슐화된 mRNA를 사용한 치료를 특색으로 한다. 예시적인 측면은 양이온성 지질-기반 LNP 중의 mRNA의 종양내 투여를 특색으로 한다.

[0047] 1. 암을 치료하는 방법

[0048] 본 개시내용의 특정 측면은 본원에 개시된 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 mRNA, 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 숙주 세포, 또는 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 종양 크기, 질량 및/또는 부피의 감소 또는 저하 또는 종양의 성장의 방지를 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기, 질량 및/또는 부피를 감소 또는 저하시키거나 또는 종양의 성장을 방지하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 IL-12 폴리펩티드를 코딩하며, 여기서 폴리뉴클레오티드는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 종양 크기 (질량 및/또는 부피 포함)의 감소 또는 종양 성장의 억제를 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기 (질량 및/또는 부피 포함)를 감소시키거나 또는 종양의 성장을 억제하는 방법은 상기 대상체에게 1종 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 폴리뉴클레오티드는 IL-12 폴리펩티드를 코딩한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 폴리뉴클레오티드는 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 폴리뉴클레오티드는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함한다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 폴리뉴클레오티드는 IL12B 폴리펩티드 및 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함한다.

[0049] 일부 실시양태에서, 방법은 제2 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 유효량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 포함하는 조성물의 유효량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 관련 기술분야에 공지되어 있거나 본원에 기재된 임의의 체크포인트 억제제이다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-PD-1 항체이다. 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-PD-L1 항체이다. 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-CTLA-4 항체이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 OX40L을 코딩하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 유효량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 본원에 개시된 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체, 또는 OX40L을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 또는 임의의 다른 작용제로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제를 포함하는 조성물은 1종 초과의 체크포인트 억제제를 포함한다. 하나의 특정한 실시양태에서, 방법은 (i) 본원에 개시된 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA, 및 (ii) 항-PD-L1 항체, 항-PD-1 항체, 항-CTLA-4 항체, OX40L을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그의 임의의 조합을 투여하는 것을 포함한다.

[0050] 일부 실시양태에서, 방법은 투여 전 종양의 크기와 비교하여 대상체에서의 종양의 크기를 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 종양의 크기는 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 약 100%만큼 감소한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 부분 반응을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 대상체는 완전 반응을 나타낸다.

[0051] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 종양 성장의 억제, 정지 또는 지연을 필요로 하는 대상체에서 종양 성장을 억제, 정지 또는 지연시킨다. 특정 실시양태에서, 종양 성장은 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 15개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 24개월, 또는 적어도 약 36개월 동안 억제, 정지 또는 지연된다. 다른 실시양태에서, 종양 성장은 무기한으로 억제된다.

[0052] 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)를 단독으로 투여하거나 또는 폴리뉴클레오티드를 본원에 개시된 임의의 작용제와 조합하여 투여함으로써 항종양 효과 (예를 들어, T 세포 증식을 유도하는 것, 종양 내 T 세포 침윤을 유도하는 것, 기억 T 세포 반응을 유도하는 것, NK 세포의 수를 증가시키는 것 등)를 촉진하는 방법을 제공한다.

[0053] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 T 세포의 활성화를 필요로 하고/거나, T 세포 증식의 유도를 필요로 하고/거나, 종양 내 T 세포 침윤의 유도를 필요로 하고/거나, 기억 T 세포 반응의 유도를 필요로 하는 대상체에

게 본원에 개시된 조성물, 예를 들어 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)를 단독으로 또는 제2 작용제, 예를 들어 체크포인트 억제제 폴리펩티드, 또는 체크포인트 억제제 폴리펩티드, 예를 들어 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체를 코딩하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오티드, 또는 OX40L을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 본원에 개시된 임의의 다른 작용제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 T 세포를 활성화시키고/거나, T 세포 증식을 유도하고/거나, 그의 종양 내에 T 세포 침윤을 유도하고/거나, 기억 T 세포 반응을 유도하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)를 단독으로 또는 제2 작용제와 조합하여 종양내 투여하는 것은 다른 투여 경로와 비교하여 항종양 효과 (예를 들어, 종양 내 T 세포 침윤)의 효능을 증가시킬 수 있다.

[0054] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 단독으로 또는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물 또는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 포함하는 조성물과 조합하여 투여하는 것은 대상체에서 T 세포를 활성화시킨다. T 세포 활성화는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방식으로 특징화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성화된 T 세포는 CD4를 발현한다. 일부 실시양태에서, 활성화된 T 세포는 CD8을 발현한다. 특정 실시양태에서 활성화된 T 세포는 CD4 및 CD8을 발현한다. 특정 실시양태에서, 활성화된 T 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 또는 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포 둘 다를 포함한다.

[0055] 한 실시양태에서, 대상체에서의 활성화된 T 세포는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 또는 종양의 성장을 억제한다. T 세포의 활성화는 관련 기술분야에서의 응용, 예컨대 T 세포 증식의 측정; 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA) 또는 효소-연결된 이뮤노스팟 검정 (ELISPOT)에 의한 시토카인 생산의 측정; 또는 유동 세포측정법과 같은 기술에 의한, T 세포 활성화와 연관된 세포-표면 마커 (예를 들어, CD69, CD40L, CD137, CD25, CD71, CD26, CD27, CD28, CD30, CD154, 및 CD134)의 검출을 사용하여 측정될 수 있다.

[0056] 일부 실시양태에서, T 세포 활성화는 T 세포 증식을 유도하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, T 세포 증식은 IL12 코딩 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)의 투여 전의 T 세포 증식의 수준과 비교하여 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 20배, 적어도 약 30배, 적어도 약 50배, 또는 적어도 약 100배만큼 증가한다.

[0057] 한 실시양태에서, 대상체에서의 T 세포 증식은 대상체에서의 항종양 면역 반응에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 대상체에서의 T 세포 증식은 대상체에서 종양의 크기를 감소 또는 저하시키거나 또는 종양의 성장을 억제한다. T 세포 증식은 관련 기술분야에서의 응용, 예컨대 세포 계수, 생존 염색, 광학 밀도 검정, 또는 유동 세포측정법과 같은 기술에 의한, T 세포 활성화와 연관된 세포-표면 마커 (예를 들어, CD69, CD40L, CD137, CD25, CD71, CD26, CD27, CD28, CD30, CD154, 및 CD134)의 검출을 사용하여 측정될 수 있다.

[0058] 일부 실시양태에서, T 세포 활성화는 종양의 T 세포 침윤의 유도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 종양 내 T 세포 침윤은 IL12 코딩 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)의 투여 전의 종양의 T 세포 침윤의 수준과 비교하여 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 20배, 적어도 약 30배, 적어도 약 50배, 또는 적어도 약 100배만큼 증가한다.

[0059] 일부 실시양태에서, T 세포 활성화는 종양-침윤 T 세포의 수를 증가시키는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 종양 내 종양-침윤 T 세포의 수는 IL12 코딩 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)의 투여 전 종양 내 종양 침윤 T 세포의 수와 비교하여 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 20배, 적어도 약 30배, 적어도 약 50배, 또는 적어도 약 100배만큼 증가한다.

[0060] 한 실시양태에서, 대상체의 종양 내 T 세포 침윤은 대상체에서의 항종양 면역 반응에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 대상체의 종양 내 T 세포 침윤은 대상체에서 종양의 크기를 감소 또는 저하시키거나 또는 종양의 성장을 억제한다. 종양 내 T 세포 침윤은 관련 기술분야에서의 응용, 예컨대 조직 절편화 및 세포 마커에 대한 염색, 종양 부위에서의 국부 시토카인 생산의 측정, 또는 유동 세포측정법과 같은 기술에 의한 T 세포-표면 마커의 검출을 사용하여 측정될 수 있다.

[0061] 일부 실시양태에서, T 세포 활성화는 그를 필요로 하는 대상체에서 기억 T 세포 반응을 유도하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 기억 T 세포 반응은 IL12 코딩 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)의 투여 전

기억 T 세포 반응과 비교하여 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 20배, 적어도 약 30배, 적어도 약 50배, 또는 적어도 약 100배만큼 증가한다.

[0062] 한 실시양태에서, 대상체에서의 기억 T 세포 반응은 대상체에서의 항종양 면역 반응에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 대상체에서의 기억 T 세포 반응은 대상체에서 종양의 크기를 감소 또는 저하시키거나 또는 종양의 성장을 억제한다. 기억 T 세포 반응은 관련 기술분야에서의 응용, 예컨대 기억 T 세포와 연관된 T 세포 마커의 측정, 기억 면역 반응과 관련된 국부 시토카인 생산의 측정, 또는 유동 세포측정법과 같은 기술에 의한 T 세포-표면 마커의 검출을 사용하여 측정될 수 있다.

[0063] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 단독으로 또는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물 또는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 포함하는 조성물과 조합하여 투여하는 것은 종양 내 이펙터 대 억제자 T 세포 비를 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 이펙터 대 억제자 T 세포 비는 대상체에서 (i) CD8+, CD4+, 또는 CD8+/CD4+ T 세포 대 (ii) Treg 세포의 비를 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, 이펙터 대 억제자 T 세포 비의 증가는 CD8+ T 세포의 수의 증가와 상관관계가 있다. 일부 실시양태에서, 이펙터 대 억제자 T 세포 비의 증가는 CD4+ T 세포의 수의 증가와 상관관계가 있다. 일부 실시양태에서, 이펙터 대 억제자 T 세포 비의 증가는 CD8+/CD4+ T 세포의 수의 증가와 상관관계가 있다. 일부 실시양태에서, 이펙터 대 억제자 T 세포 비의 증가는 Treg 세포의 수의 감소와 상관관계가 있다.

[0064] 일부 실시양태에서, IL12 코딩 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)를 (단독으로 또는 항-PD-L1 항체, 항-PD-1 항체, 항-CTLA-4 항체, 또는 OX40L을 코딩하는 폴리뉴클레오티드와 조합하여) 투여한 후 이펙터 대 억제자 T 세포 비, 예를 들어 CD8+ T 세포 대 Treg 세포 비는 적어도 약 1.5:1, 적어도 약 2:1, 적어도 약 2.5:1, 적어도 약 3:1, 적어도 약 3.5:1, 적어도 약 3.5:1, 적어도 약 4:1, 적어도 약 4.5:1, 적어도 약 5:1, 적어도 약 6:1, 적어도 약 7:1, 적어도 약 8:1, 적어도 약 9:1, 적어도 약 10:1, 적어도 약 15:1, 적어도 약 20:1, 적어도 약 25:1, 적어도 약 30:1, 적어도 약 35:1, 적어도 약 40:1, 적어도 약 45:1, 적어도 약 50:1, 적어도 약 60:1, 적어도 약 70:1, 적어도 약 80:1, 적어도 약 90:1, 적어도 약 100:1, 적어도 약 110:1, 적어도 약 120:1, 적어도 약 130:1, 적어도 약 140:1, 적어도 약 150:1, 적어도 약 200:1, 적어도 약 250:1, 또는 적어도 약 500:1이다.

[0065] 일부 실시양태에서, IL12 코딩 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)를 (단독으로 또는 항-PD-L1 항체, 항-PD-1 항체, 항-CTLA-4 항체, 또는 OX40L을 코딩하는 폴리뉴클레오티드와 조합하여) 투여한 후 이펙터 대 억제자 T 세포 비, 예를 들어 CD8+ T 세포 대 Treg 세포 비는 적어도 약 1.5, 적어도 약 2, 적어도 약 2.5, 적어도 약 3, 적어도 약 3.5, 적어도 약 3.5, 적어도 약 4, 적어도 약 4.5, 적어도 약 5, 적어도 약 6, 적어도 약 7, 적어도 약 8, 적어도 약 9, 적어도 약 10, 적어도 약 15, 적어도 약 20, 적어도 약 25, 적어도 약 30, 적어도 약 35, 적어도 약 40, 적어도 약 45, 적어도 약 50, 적어도 약 60, 적어도 약 70, 적어도 약 80, 적어도 약 90, 적어도 약 100, 적어도 약 110, 적어도 약 120, 적어도 약 130, 적어도 약 140, 적어도 약 150, 적어도 약 200, 적어도 약 250, 또는 적어도 약 500이다.

[0066] 한 실시양태에서, 종양 내 이펙터 대 억제자 T 세포 비의 증가는 대상체에서의 항종양 면역 반응에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 종양 내 이펙터 대 억제자 T 세포 비의 증가는 대상체에서 종양의 크기를 감소 또는 저하시키거나 또는 종양의 성장을 억제한다. 종양 내 이펙터 대 억제자 T 세포 비는 관련 기술분야에서의 응용을 사용하여 측정될 수 있으며, 예컨대 IHC 및/또는 유동 세포측정법을 포함한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 CD8+, CD4+, 또는 CD8+/CD4+ T 세포 대 Treg 세포의 비를 측정할 수 있다.

[0067] 특정 실시양태에서, 본 방법에 의해 활성화된 T 세포는 CD4+ 세포, CD8+ 세포, CD62+ (L-셀렉틴+) 세포, CD69+ 세포, CD40L+ 세포, CD137+ 세포, CD25+ 세포, CD71+ 세포, CD26+ 세포, CD27+ 세포, CD28+ 세포, CD30+ 세포, CD45+ 세포, CD45RA+ 세포, CD45RO+ 세포, CD11b+ 세포, CD154+ 세포, CD134+ 세포, CXCR3+ 세포, CCR4+ 세포, CCR6+ 세포, CCR7+ 세포, CXCR5+ 세포, Crth2+ 세포, 감마 델타 T 세포, 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 본 방법에 의해 활성화된 T 세포는 Th_1세포이다. 다른 실시양태에서, 본 방법에 의해 활성화된 T 세포는 Th_2 세포이다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용에 의해 활성화된 T 세포는 세포독성 T 세포이다.

[0068] 일부 실시양태에서, 본 방법에 의한 침윤 T 세포는 CD4+ 세포, CD8+ 세포, CD62+ (L-셀렉틴+) 세포, CD69+ 세포, CD40L+ 세포, CD137+ 세포, CD25+ 세포, CD71+ 세포, CD26+ 세포, CD27+ 세포, CD28+ 세포, CD30+ 세포,

CD45+ 세포, CD45RA+ 세포, CD45RO+ 세포, CD11b+ 세포, CD154+ 세포, CD134+ 세포, CXCR3+ 세포, CCR4+ 세포, CCR6+ 세포, CCR7+ 세포, CXCR5+ 세포, Crth2+ 세포, 감마 델타 T 세포, 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 본 방법에 의한 침윤 T 세포는 Th_1 세포이다. 다른 실시양태에서, 본 방법에 의한 침윤 T 세포는 Th_2 세포이다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용에 의한 침윤 T 세포는 세포독성 T 세포이다.

[0069] 일부 실시양태에서, 본 방법에 의해 유도된 기억 T 세포는 CD4+ 세포, CD8+ 세포, CD62+ (L-셀렉틴+) 세포, CD69+ 세포, CD40L+ 세포, CD137+ 세포, CD25+ 세포, CD71+ 세포, CD26+ 세포, CD27+ 세포, CD28+ 세포, CD30+ 세포, CD45+ 세포, CD45RA+ 세포, CD45RO+ 세포, CD11b+ 세포, CD154+ 세포, CD134+ 세포, CXCR3+ 세포, CCR4+ 세포, CCR6+ 세포, CCR7+ 세포, CXCR5+ 세포, Crth2+ 세포, 감마 델타 T 세포, 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 본 방법에 의한 기억 T 세포는 Th_1 세포이다. 다른 실시양태에서, 본 방법에 의한 기억 T 세포는 Th_2 세포이다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용에 의한 기억 T 세포는 세포독성 T 세포이다.

[0070] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 mRNA를 단독으로 또는 제2 작용제, 예를 들어 체크포인트 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체, OX40L을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및/또는 본원에 개시된 임의의 다른 작용제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 종양에 대한 적응성 면역 반응, 선천성 면역 반응, 또는 적응성 및 선천성 면역 반응 둘 다를 유도하는 방법을 포함한다.

[0071] 본 개시내용은 IL12를 코딩하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 단독으로 또는 제2 작용제, 예를 들어 체크포인트 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체, OX40L을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및/또는 본원에 개시된 임의의 다른 작용제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 자연 킬러 (NK) 세포 수의 증가를 필요로 하는 대상체에서 자연 킬러 (NK) 세포의 수를 증가시키는 방법을 추가로 제공한다. 한 측면에서, 대상체에서의 NK 세포의 수의 증가는 대상체에서의 항종양 면역 반응에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 대상체에서의 NK 세포의 수의 증가는 대상체에서 종양의 크기를 감소 또는 저하시키거나 또는 종양의 성장을 억제한다. 대상체에서의 NK 세포의 수의 증가는 관련 기술분야에서의 응용, 예컨대 NK 세포-표면 마커 (예를 들어, CD335/NKp46; CD336/NKp44; CD337/NPp30) 또는 세포내 NK 세포 마커 (예를 들어, 퍼포린; 그랜자임; 그라눌리신)의 검출을 사용하여 측정될 수 있다.

[0072] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)를 단독으로 또는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물 또는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 포함하는 조성물과 조합하여 투여하는 것은 투여 전 활성화된 NK 세포의 수와 비교하여 대상체에서의 활성화된 NK 세포의 수를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 활성화된 NK 세포의 수는 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 30배, 적어도 약 35배, 적어도 약 40배, 적어도 약 45배, 적어도 약 50배, 적어도 약 60배, 적어도 약 70배, 적어도 약 80배, 적어도 약 90배, 또는 적어도 약 100배만큼 증가한다. 일부 실시양태에서, 활성화된 NK 세포의 증가는 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 7일, 적어도 약 8일, 적어도 약 9일, 적어도 약 10일, 적어도 약 11일, 적어도 약 12일, 적어도 약 13일, 적어도 약 14일, 적어도 약 15일, 적어도 약 16일, 적어도 약 17일, 적어도 약 18일, 적어도 약 19일, 적어도 약 20일, 적어도 약 21일, 또는 적어도 약 28일 동안 유지된다.

[0073] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)를 단독으로 또는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물 또는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 포함하는 조성물과 조합하여 투여하는 것은 투여 전 종양 내 교차-제시 수지상 세포의 수와 비교하여 대상체의 종양 내 교차-제시 수지상 세포의 수를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 종양 내 교차-제시 수지상 세포의 수는 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 30배, 적어도 약 35배, 적어도 약 40배, 적어도 약 45배, 적어도 약 50배, 적어도 약 60배, 적어도 약 70배, 적어도 약 80배, 적어도 약 90배, 또는 적어도 약 100배만큼 증가한다. 일부 실시양태에서, 종양 내 교차-제시 수지상 세포의 증가는 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 7일, 적어도 약 8일, 적어도 약 9일, 적어도 약 10일, 적어도 약 11일, 적어도 약 12일, 적어도 약 13일, 적어도 약 14일, 적어도 약 15일, 적어도 약 16일, 적어도 약 17일, 적어도 약 18일, 적어도 약 19일, 적어도 약 20일, 적어도 약 21일, 또는 적어도 약

28일 동안 유지된다.

[0074] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 또한, IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 mRNA를 단독으로 또는 제2 작용제, 예를 들어 체크포인트 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체, OX40L을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및/또는 본원에 개시된 임의의 다른 작용제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 대상체에서 IFNɣ 발현을 증가시키는 방법에 관한 것이다.

[0075] 다른 실시양태는 또한, IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 mRNA를 단독으로 또는 본원에 개시된 또 다른 작용제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 대상체에서 IFNɣ, TNFα, IL-10, IL-13, IL-15/15R, IL-27, MIP-1β, MIP-1α, MCP-1, MCP-3, M-CSF, IL-4, IL-5, 또는 그의 임의의 조합의 발현을 증가시키는 방법을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 GM-CSF, IL-18, IL-3, RANTES, IL-6, 또는 그의 임의의 조합의 발현을 유도하는 방법을 포함할 수 있다.

[0076] IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 종양에 직접적으로 또는 간접적으로 투여하는데 적합한 제약 조성물로서 제제화될 수 있다. 용어 "종양"은 넓은 의미로 본원에서 사용되며, 어떤 생리학적 기능도 보유하지 않고 제어되지 않는 통상적으로 급속한 세포 증식으로부터 비롯된 조직의 임의의 비정상적 새로운 성장을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "종양"은 양성 종양 및 악성 종양 둘 다에 관한 것이다.

[0077] 본 개시내용의 특정 측면은 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 mRNA의 단일 투여 용량을 단독으로 또는 본원에 개시된 임의의 작용제와 조합하여 종양내로 투여하는 방법을 제공한다. 이러한 실시양태에서, IL12를 코딩하는 mRNA는 단지 1회 투여될 수 있지만 다른 작용제는 그의 정규 투여 스케줄에 따라 정기적으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체는 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 mRNA의 투여 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 본원에 개시된 지질 나노입자, 예를 들어 화합물 18 중에 제제화된다. 어떤 이론에 얽매이지는 않지만, 일부 측면에서, 본원에 개시된 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 지질 나노입자 제제의 종양내 전달은 항종양 효능을 촉발하고 종양을 치료하기에 충분한 용량인 단일 용량 투여를 가능하게 한다. IL-12에 의해 유도된 IFNɣ의 잠재적 독성을 고려하면, 개시된 폴리뉴클레오티드의 이러한 단일 투여 요법은 치료를 필요로 하는 대상체에게 유익할 수 있다.

[0078] 특정 실시양태에서, 방법은 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 단일 용량을, 정규 (예를 들어, 승인된) 스케줄에 따라 단일 투여 또는 다중 투여로도 제공될 수 있는 제2 작용제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 방법은 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 2회 이하의 투여, IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 3회 이하의 투여, IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 4회 이하의 투여, 또는 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 5회 이하의 투여를, 임의로 체크포인트 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체, 또는 OX40L 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드와 조합하여 포함한다.

[0079] 다른 실시양태에서, 본 방법은 압스코팔 효과, 예를 들어 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 mRNA에 의한 종양의 국부 치료, 예를 들어 종양내 전달이 치료된 종양의 수축뿐만 아니라 국부 치료의 범주 밖의 종양("원위 종양")의 수축도 유발하는 것인 종양의 치료를 가져올 수 있다.

[0080] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 IL12 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 단독으로 또는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물 또는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 포함하는 조성물과 조합하여 투여하는 것은 원위 종양의 크기를 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 투여는 제1 종양에 종양내로 이루어지고, 투여는 제2, 원위 종양의 크기를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 원위 종양의 크기는 적어도 약 10%, 적어도 약 20% 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 약 100%만큼 감소한다.

[0081] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 IL12 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 단독으로 또는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물 또는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 포함하는 조성물과 조합하여 투여하는 것은 원위 종양의 성장을 억제한다. 특정 실시양태에서, 투여는 제1 종양에 종양내로 이루어지고, 투여는 제2, 원위 종양의 성장을 억제한다. 일부 실시양태에서, 원위 종양의 성장은 적어도 약 7일, 적어도 약 14일, 적어도 약 21일, 적어도 약 28일, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약

8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 24개월, 적어도 약 30개월, 적어도 약 36개월, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년 동안 억제된다.

[0082] 본원에 개시된 종양내 투여를 위한 제약 조성물을 사용하여 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 종양으로 전달하는 것은:

[0083] (i) 종양 내 폴리뉴클레오티드의 체류를 증가시킬 수 있거나;

[0084] (ii) 종양주위 조직 내 발현된 폴리펩티드의 수준과 비교하여 종양 내 발현된 폴리펩티드의 수준을 증가시킬 수 있거나;

[0085] (iii) 오프-타겟 조직 (예를 들어, 종양주위 조직, 또는 원위 위치, 예를 들어 간 조직)에 대한 폴리뉴클레오티드 또는 발현된 산물의 누출을 감소시킬 수 있거나; 또는

[0086] (iv) 그의 임의의 조합이 가능할 수 있으며,

[0087] 여기서 특정 특성에 대해 관찰된 증가 또는 감소는 상응하는 참조 조성물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물이 존재하지 않거나 또는 또 다른 이온화성 아미노 지질, 예를 들어 MC3에 의해 대체된 것인 조성물)에 비교한 것이다.

[0088] 한 실시양태에서, 누출의 감소는 종양 내 폴리펩티드 발현 대 비-종양 조직, 예컨대 종양주위 조직 또는 또 다른 조직 또는 기관, 예를 들어 간 조직 내 폴리펩티드 발현의 비의 감소로서 정량화될 수 있다.

[0089] IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 종양으로의 전달은 대상체에게 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한 본원에 개시된 제약 조성물을, 예를 들어 나노입자 형태로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제약 조성물의 투여는 종양을 조성물과 접촉시키는 것을 수반한다.

[0090] IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 mRNA인 경우에, 종양 내 세포를 제약 조성물과 접촉시켰을 때, 번역가능한 mRNA가 세포에서 번역되어 관심 폴리펩티드를 생산할 수 있다. 그러나, 실질적으로 번역가능하지 않은 mRNA도 또한 종양으로 전달될 수 있다. 실질적으로 번역가능하지 않은 mRNA는 백신으로서 유용할 수 있고/거나 세포 내 다른 종의 발현을 감소시키는 세포의 번역 성분을 격리시킬 수 있다.

[0091] 본원에 개시된 제약 조성물은 특이적 전달을 증가시킬 수 있다. 본원에 사용된 용어 "특이적 전달"은 오프-타겟 조직 (예를 들어, 포유동물 간)과 비교하여 관심 표적 조직 (예를 들어, 종양)으로, 본원에 개시된 제약 조성물 (예를 들어, 나노입자 형태)에 의한 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 더 많은 (예를 들어, 적어도 1.5배 더 많은, 적어도 2배 더 많은, 적어도 3배 더 많은, 적어도 4배 더 많은, 적어도 5배 더 많은, 적어도 6배 더 많은, 적어도 7배 더 많은, 적어도 8배 더 많은, 적어도 9배 더 많은, 적어도 10배 더 많은) 전달을 의미한다.

[0092] 특정한 조직으로의 나노입자의 전달의 수준은, 예를 들어 다음을 비교함으로써 측정될 수 있다:

[0093] (i) 조직 내 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드로부터 발현된 단백질의 양을 조직의 중량과 비교하거나;

[0094] (ii) 조직 내 폴리뉴클레오티드의 양을 조직의 중량과 비교하거나; 또는

[0095] (iii) 조직 내 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드로부터 발현된 단백질의 양을 조직 내 총 단백질의 양과 비교함.

[0096] 종양 또는 종양 내 세포의 특정한 부류로의 특이적 전달은, 대상체에게의 제약 조성물의 투여시에 다른 오프-타겟 목적지에 비해 표적 목적지 (예를 들어, 표적 조직)로 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제약 조성물의 보다 높은 비율이 전달된다는 것을 의미한다.

[0097] 본 개시내용은 또한 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제약 조성물 (예를 들어, 나노입자 형태)이 종양에 투여되는 경우에 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 종양내로 전달하는 방법을 제공한다. 종양내 투여는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 특성을 나타낼 수 있으며:

[0098] (i) 종양 내 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 증가된 체류;

[0099] (ii) 종양주위 조직 내 발현된 폴리펩티드의 수준과 비교하여 종양 내 발현된 폴리펩티드의 증가된 수준;

[0100] (iii) 오프-타겟 조직 (예를 들어, 종양주위 조직, 또는 원위 위치, 예를 들어 간 조직)에 대한 폴리뉴클레오티드 또는 발현된 산물의 감소된 누출; 및

[0101] (iv) 그의 임의의 조합,

[0102] 여기서 특정 특성에 대해 관찰된 증가 또는 감소는 상응하는 참조 조성물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물이 존재하지 않거나 또는 또 다른 이온화성 아미노 지질, 예를 들어 MC3에 의해 대체된 것인 조성물)에 비교한 것이다.

[0103] 한 실시양태에서, 누출의 감소는 종양 내 폴리펩티드 발현 대 비-종양 조직, 예컨대 종양주위 조직 또는 또 다른 조직 또는 기관, 예를 들어 간 조직 내 폴리펩티드 발현의 비의 감소로서 정량화될 수 있다.

[0104] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물을 사용한 결과로서 유발된 전달에서의 또 다른 특성은 다른 지질 성분이 동일한 치료제 또는 치료제를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 전달하는데 사용된 경우에 관찰된 면역 반응과 비교한 면역 반응의 감소이다.

[0105] 따라서, 본 개시내용은 본원에 개시된 제약 조성물을 종양 조직에 종양내로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 조직 내 치료제 (예를 들어, 제약 조성물의 일부로서 투여된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 또는 투여의 결과로서 발현된 폴리펩티드)의 체류를 증가시키는 방법을 제공하며, 여기서 종양 조직 내 치료제의 체류는 상응하는 참조 조성물 (예를 들어, MC3)을 투여한 후 종양 조직 내 치료제의 체류와 비교하여 증가된다.

[0106] 또한 본원에 개시된 제약 조성물을 종양 조직에 종양내로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 조직 내 폴리뉴클레오티드의 체류를 증가시키는 방법이 제공되며, 여기서 종양 조직 내 폴리뉴클레오티드의 체류는 상응하는 참조 조성물 (예를 들어, MC3)을 투여한 후 종양 조직 내 폴리뉴클레오티드의 체류와 비교하여 증가된다.

[0107] 또한 본원에 개시된 제약 조성물을 종양 조직에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 조직 내 발현된 폴리펩티드의 체류를 증가시키는 방법이 제공되며, 여기서 제약 조성물은 발현된 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 종양 조직 내 발현된 폴리펩티드의 체류는 상응하는 참조 조성물 (예를 들어, MC3)을 투여한 후 종양 조직 내 폴리펩티드의 체류와 비교하여 증가된다.

[0108] 본 개시내용은 또한 본원에 개시된 제약 조성물로서 폴리뉴클레오티드를 종양 조직에 종양내로 투여하는 것을 포함하는, 상기 폴리뉴클레오티드의 발현 누출의 감소를 필요로 하는 대상체에게 종양내로 투여된 폴리뉴클레오티드의 발현 누출을 감소시키는 방법을 제공하며, 여기서 비-종양 조직 내 폴리펩티드의 발현 수준은 상응하는 참조 조성물 (예를 들어, MC3)을 투여한 후 비-종양 조직 내 폴리펩티드의 발현 수준과 비교하여 감소된다.

[0109] 또한 본원에 개시된 제약 조성물로서 치료제를 종양 조직에 종양내로 투여하는 것을 포함하는, 상기 치료제의 발현 누출의 감소를 필요로 하는 대상체에게 종양내로 투여된 치료제 (예를 들어, 제약 조성물의 일부로서 투여된 폴리펩티드)의 발현 누출을 감소시키는 방법을 제공하며, 여기서 비-종양 조직 내 치료제의 양은 상응하는 참조 조성물 (예를 들어, MC3)을 투여한 후 비-종양 조직 내 치료제의 양과 비교하여 감소된다.

[0110] 또한 본원에 개시된 제약 조성물을 종양 조직에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 내 발현된 폴리펩티드의 발현 누출을 감소시키는 방법이 제공되며, 여기서 제약 조성물은 발현된 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 비-종양 조직 내 발현된 폴리펩티드의 양은 상응하는 참조 조성물 (예를 들어, MC3)을 투여한 후 비-종양 조직 내 발현된 폴리펩티드의 양과 비교하여 감소된다.

[0111] 일부 실시양태에서, 비-종양 조직은 종양주위 조직이다. 다른 실시양태에서, 비-종양 조직은 간 조직이다.

[0112] 본 개시내용은 또한 제약 조성물, 예를 들어 관련 기술분야에 공지된 지질을 포함하는 제약 조성물의 종양내 투여에 의해 유발된 면역 반응을, 이러한 조성물 중 1종의 또는 모든 지질을 화학식 (I)의 화합물로 대체함으로써 감소시키거나 방지하는 방법을 제공한다. 예를 들어, MC3 (또는 관련 기술분야에 공지된 다른 지질)을 포함하는 제약 조성물 중 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 투여에 의해 유발된 면역 반응은, MC3을 화학식 (I)의 화합물, 예를 들어 화합물 18로 대체함으로써 방지 (회피) 또는 호전될 수 있다.

[0113] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물 중 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 투여된 후에 관찰된 면역 반응은, 포스페이트 완충 염수 (PBS) 또는 또 다른 생리학적 완충제 용액 (예를 들어, 링거액, 타이로드 용액, 행크 평형 염 용액 등) 중 치료

제 또는 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 투여될 때 관찰된 면역 반응과 비교하여 상승되지 않는다.

[0114] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물 중 치료제 또는 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 투여된 후 관찰된 면역 반응은, PBS 또는 또 다른 생리학 완충제 용액이 단독으로 투여될 때 관찰된 면역 반응과 비교하여 상승되지 않는다.

[0115] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물이 대상체에게 종양내로 투여되는 경우에 어떤 면역 반응도 관찰되지 않는다.

[0116] 따라서, 본 개시내용은 또한 치료제 등의 전달을 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 제약 조성물을 종양내로 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 치료제 또는 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 제약 조성물의 투여에 의해 유발된 면역 반응은 다음의 종양내 투여에 의해 유발된 면역 반응과 비교하여 상승되지 않는다:

[0117] (i) PBS 단독 또는 또 다른 생리학적 완충제 용액 (예를 들어, 링거액, 타이로드 용액, 행크 평형 염 용액 등);

[0118] (ii) PBS 또는 또 다른 생리학적 완충제 용액 중 치료제 또는 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 폴리뉴클레오티드; 또는

[0119] (iii) 화학식 (I)의 화합물이 또 다른 이온화성 아미노 지질, 예를 들어 MC3에 의해 대체된 것인 상응하는 참조 조성물, 즉 동일한 제약 조성물.

[0120] 특정 실시양태에서, 투여는 암을 치료한다.

[0121] 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)는 종양내, 경장, 위장, 경막외, 경구, 경피, 경막외 (경막주위), 뇌내 (대뇌 내로), 뇌실내 (뇌실 내로), 표피 (피부 상의 적용), 피내 (피부 자체 내로), 피하 (피부 아래), 비강 투여 (코를 통해), 정맥내 (정맥 내로), 복강내 (복막 내로), 동맥내 (동맥 내로), 근육내 (근육 내로), 심장내 (심장 내로), 골내 주입 (골수 내로), 척수강내 (척추관 내로), 복강내 (복막 내로의 주입 또는 주사), 방광내 주입, 유리체내 (눈을 통해), 해면체내 주사 (음경의 기저 내로), 질내 투여, 자궁내, 양막외 투여, 경피 (전신 분포를 위한 무손상 피부를 통한 확산), 경점막 (점막을 통한 확산), 취입 (코흡입), 설하, 구순하, 관장제, 점안제 (결막 상에), 또는 점이제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 이용가능한 임의의 경로로 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 mRNA는 비경구로 (예를 들어, 피하, 정맥내, 복강내, 종양내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함함), 뇌실내로, 경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 질로 또는 이식된 저장소를 통해 투여된다. 특정한 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드, 조성물 또는 폴리펩티드는 피하로, 정맥내로, 복강내로, 종양내로, 근육내로, 관절내로, 활막내로, 흉골내로, 척수강내로, 간내로, 피내로, 병변내로, 두개내로, 뇌실내로, 경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 질로 또는 이식된 저장소를 통해 투여된다. 하나의 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)는 종양내로 투여된다.

[0122] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 펌프, 패치, 약물 저장소, 짧은 바늘 장치, 단일 바늘 장치, 다중 바늘 장치, 마이크로-바늘 장치, 제트 주사 장치, 탄도 분말/입자 전달 장치, 카테터, 루멘, 크리오프로브, 캐뉼라, 마이크로캐뉼라, 또는 열, RF 에너지, 전류를 이용하는 장치, 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 장치에 의해 전달된다.

[0123] 본 개시내용의 다른 측면은 포유동물 대상체에 대한 폴리뉴클레오티드를 함유하는 세포의 이식에 관한 것이다. 포유동물 대상체에 대한 세포의 투여는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있고, 국부 이식 (예를 들어, 국소 또는 피하 투여), 기관 전달 또는 전신 주사 (예를 들어, 정맥내 주사 또는 흡입), 및 제약상 허용되는 담체 중 세포의 제제를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0124] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 mRNA는 약 0.10 μg/kg 내지 약 1000 mg/kg의 양으로 투여된다.

[0125] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드, 제약 조성물 또는 제제의 투여는 대상체의 세포에서 IL12의 발현을 유발한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드, 제약 조성물 또는 제제를 투여하는 것은 대상체에서 IL12 활성의 증가를 유발한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 mRNA를 포함하는

조성물 또는 제제를 투여하는 방법에 사용되며, 여기서 방법은 대상체의 적어도 일부 세포에서 IL12 활성의 증가를 유발한다.

[0126] 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 mRNA를 포함하는 조성물 또는 제제의 투여는 정상 대상체에서 예상되는 활성 수준의 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 또는 그 초과의 수준까지 대상체의 세포 내 IL12 활성의 증가를 유발한다.

[0127] 본 개시내용의 다른 실시양태는 또한 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 1종 이상의 항암제와 함께 (예를 들어, 종양내로, 복강내로, 또는 정맥내로) 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0128] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)는 종양 크기의 감소 또는 종양 성장의 억제를 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 또는 종양 성장을 억제하는데 사용될 수 있다.

[0129] 일부 실시양태에서, 종양은 질환, 장애 및/또는 병태와 연관된다. 특정한 실시양태에서, 질환, 장애 및/또는 병태는 암이다. 따라서, 한 측면에서, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)의 투여는 암을 치료한다.

[0130] "암"은 신체 내에서의 비정상 세포의 비제어된 성장을 특징으로 하는 다양한 질환의 광범위한 군을 지칭한다. 비조절된 세포 분열 및 성장은 이웃 조직을 침습하는 악성 종양의 형성을 유발하고 또한 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 원위 부분으로 전이할 수 있다. "암" 또는 "암 조직"은 다양한 병기에 있는 종양을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 암 또는 종양은 병기 0이며, 따라서 예를 들어 암 또는 종양은 발생의 매우 초기이고 전이되지 않았다. 일부 실시양태에서, 암 또는 종양은 병기 I이며, 따라서 예를 들어 암 또는 종양은 크기가 비교적 작고, 근처의 조직으로 퍼지지 않았고, 전이하지 않았다. 다른 실시양태에서, 암 또는 종양은 병기 II 또는 병기 III이며, 따라서 예를 들어 암 또는 종양은 병기 0 또는 병기 I에서보다 더 크고, 이웃 조직 내로 성장하였으나 잠재적으로 림프절로의 전이를 제외하고는 전이하지 않았다. 다른 실시양태에서, 암 또는 종양은 병기 IV이며, 따라서 예를 들어 암 또는 종양은 전이하였다. 병기 IV는 또한 진행성 또는 전이성 암으로도 지칭될 수 있다.

[0131] 일부 측면에서, 암은 부신 피질 암, 진행성 암, 항문암, 재생불량성 빈혈, 담관암, 방광암, 골암, 골 전이, 뇌 종양, 뇌암, 유방암, 소아기 암, 원인불명 원발성 기원의 암, 캐슬만병, 자궁경부암, 결장/직장 암, 자궁내막암, 식도암, 유잉 패밀리의 종양, 안암, 담낭암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양, 임신성 영양막 질환, 호지킨병, 카포시 육종, 신세포 암종, 후두 및 하인두 암, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수단핵구성 백혈병, 간암, 간세포성 암종 (HCC), 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 폐 카르시노이드 종양, 피부의 림프종, 악성 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 비강 및 부비동 암, 비인두암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 구강 및 구인두 암, 골육종, 난소암, 췌장암, 음경암, 뇌하수체 종양, 전립선암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 성인 연부 조직 내 육종, 기저 및 편평 세포 피부암, 흑색종, 소장암, 위암, 고환암, 인후암, 흉선암, 갑상선암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 윌름스 종양, 암 치료에 의해 유발된 속발성 암, 및 그의 임의의 조합을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0132] 일부 측면에서, 종양은 고형 종양이다. "고형 종양"은 육종, 흑색종, 암종 또는 다른 고형 종양 암을 포함한다. "육종"은 배아 결합 조직과 같은 물질로 이루어지고 일반적으로 섬유 또는 균질 물질에 포매된 밀접하게 패킹된 세포로 구성된 종양을 지칭한다. 육종은 연골육종, 섬유육종, 림프육종, 흑색육종, 점액육종, 골육종, 아베메시 육종, 지방 육종, 지방육종, 폐포 연부 육종, 사기질모세포성 육종, 포도상 육종, 녹색종 육종, 융모막암종, 배아성 육종, 윌름스 종양 육종, 자궁내막 육종, 기질 육종, 유잉 육종, 근막 육종, 섬유모세포성 육종, 거대 세포 육종, 과립구 육종, 호지킨 육종, 특발성 다중 색소성 출혈성 육종, B 세포의 면역모세포성 육종, 림프종, T-세포의 면역모세포성 육종, 젠슨 육종, 카포시 육종, 쿠퍼 세포 육종, 혈관육종, 백혈육종, 악성 중간엽종 육종, 방골성 육종, 망상적혈구 육종, 라우스 육종, 장액낭종 육종, 활막 육종, 또는 모세혈관확장 육종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0133] 용어 "흑색종"은 피부 및 다른 기관의 멜라닌세포계로부터 비롯되는 종양을 지칭한다. 흑색종은, 예를 들어 말단 흑자 흑색종, 무멜라닌 흑색종, 양성 소아 흑색종, 클라우드만 흑색종, S91 흑색종, 하딩-파세이 흑색종, 소아 흑색종, 악성 흑자 흑색종, 악성 흑색종, 전이성 흑색종, 결절성 흑색종, 조갑하 흑색종, 또는 표재 확산성 흑색종을 포함한다.

[0134] 용어 "암종"은 주위 조직에 침윤하고 전이를 일으키는 경향이 있는 상피 세포로 구성된 악성의 새로운 성장물을 지칭한다. 예시적인 암종은, 예를 들어 선방 암종, 선방상 암종, 선낭 암종, 선양 낭성 암종, 암종 샘종, 부신피질의 암종, 폐포 암종, 폐포 세포 암종, 기저 세포 암종, 기저세포 암종, 기저세포양 암종, 기저편평세포 암종, 기관지폐포 암종, 세기관지 암종, 기관지원성 암종, 대뇌양 암종, 담관세포 암종, 융모막 암종, 콜로이드 암종, 면포 암종, 자궁체부 암종, 사상 암종, 흉갑 암종, 피부 암종, 원통 암종, 원통 세포 암종, 관 암종, 경성 암종, 배아성 암종, 뇌양 암종, 표피양 암종, 상피 선양 암종, 외생 암종, 궤양성 암종, 섬유성 암종, 젤라틴양 암종, 젤라틴성 암종, 거대 세포 암종, 거대세포성 암종, 선상 암종, 과립막 세포 암종, 헤어-매트릭스 암종, 혈액양 암종, 간세포성 암종, 휘르틀레 세포 암종, 유리질 암종, 부신모양 암종, 영아 배아성 암종, 상피내 암종, 표피내 암종, 상피내 암종, 크롬페처 암종, 쿨치스키-세포 암종, 대세포 암종, 변형체 암종, 변형체성 암종, 지방종성 암종, 림프상피 암종, 수질성 암종, 수질 암종, 멜라닌 암종, 연성 암종, 점액성 암종, 점액분비성 암종, 점액세포성 암종, 점액표피양 암종, 점액 암종, 점액성 암종, 점액종성 암종, 비인두 암종, 귀리 세포 암종, 골화성 암종, 유골 암종, 유두상 암종, 문맥주위 암종, 침습전 암종, 가시 세포 암종, 수질모양 암종, 신장의 신세포 암종, 예비 세포 암종, 육종양 암종, 슈나이더 암종, 경성 암종, 음낭 암종, 인환 세포 암종, 단순 암종, 소세포 암종, 솔라노이드 암종, 타원 세포 암종, 방추 세포 암종, 해면체 암종, 편평세포 암종, 편평 세포 암종, 스트링 암종, 모세혈관확장 암종, 모세혈관확장성 암종, 이행 세포 암종, 결절 암종, 결절성 암종, 사마귀양 암종, 또는 빌로숨 암종을 포함한다.

[0135] 치료될 수 있는 추가의 암은, 예를 들어 백혈병, 호지킨병, 비- 호지킨 림프종, 다발성 골수종, 신경모세포종, 유방암, 난소암, 폐암, 횡문근육종, 원발성 혈소판증가증, 원발성 마크로글로불린혈증, 소세포 폐 종양, 원발성 뇌 종양, 위암, 결장암, 악성 췌장 인슐린종, 악성 카르시노이드, 방광암, 전암성 피부 병변, 고환암, 림프종, 갑상선암, 유두상 갑상선암, 신경모세포종, 신경내분비암, 식도암, 비뇨생식관암, 악성 고칼슘혈증, 자궁경부암, 자궁내막암, 부신 피질 암, 전립선암, 뮐러암, 난소암, 복막암, 난관암, 또는 자궁 유두상 장액성 암종을 포함한다.

[0136] 2. 조합 요법

[0137] 본 개시내용은 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 ORF (예를 들어, mRNA)를 포함하는 폴리뉴클레오티드, 또는 조합 요법, 즉 임의의 다른 항암제와의 조합 요법으로서의 그의 용도를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 IL-12 폴리펩티드를 코딩하며, 여기서 폴리뉴클레오티드는 IL12B 폴리펩티드 및 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF, 또는 조합 요법, 즉 임의의 다른 항암제와의 조합 요법으로서의 그의 용도를 포함한다.

[0138] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 1종 이상의 항암제와 조합된, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오티드, 또는 대상체에 대한 1종 이상의 항암제와 조합된 폴리뉴클레오티드의 용도에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 조합 요법은 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 1종 이상의 표준 요법의 조합일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 2종의 추가의 항암제, 3종의 추가의 항암제, 4종의 추가의 항암제 등을 포함한다. 추가의 항암제는 단백질, 예를 들어 항체, 또는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 mRNA일 수 있다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 항암제는 mRNA이다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 항암제는 종양 항원을 코딩하는 mRNA이다. 다른 실시양태에서, 1종 이상의 항암제는 종양 항원 또는 종양 항원을 코딩하는 mRNA가 아니다. 다른 실시양태에서, 1종 이상의 항암제는 단백질, 예를 들어 항체이다.

[0139] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 항암제는 미국 식품 의약품국에 의해 승인된 작용제이다. 다른 실시양태에서, 1종 이상의 항암제는 미국 식품 의약품국에 의해 사전-승인된 작용제이다.

[0140] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 또한 본 개시내용의 대안적 실시양태가 IL12 및 임의의 다른 작용제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체, 또는 폴리뉴클레오티드 및/또는 단백질로서의 OX40L의 조합 요법을 포함한다는 것을 인지할 것이다. 예를 들어, 본 개시내용은 (i) IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA) 및 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체를 포함하는 단백질; (iii) IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA) 및 항-CTLA-4 항체를 포함하는 제2 단백질, 또는 (iv) IL12를 코딩하는 폴리뉴

클레오티드 (예를 들어, mRNA) 및 OX40L을 포함하는 제2 단백질의 조합 요법을 포괄한다. 다른 실시양태에서, IL12는 또한 단백질로서 투여될 수 있다.

[0141] 다른 실시양태에서, 추가의 작용제는 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 mRNA와 함께 또는 개별적으로 제제화될 수 있다. 더욱이, 심지어 개별적으로 제제화되는 경우에도, 추가의 작용제는 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드와 공동으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 제2 작용제 전에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 제2 작용제 후에 투여된다.

[0142] 특정 실시양태에서, 추가의 작용제, 예를 들어 본원에 개시된 임의의 항체 또는 OX40L을 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 또한 종양내로 투여된다. 다른 실시양태에서, 제2 작용제, 예를 들어 본원에 개시된 임의의 항체 또는 OX40L을 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 상이한 경로, 예를 들어 정맥내로, 피하로, 복강내로 등을 통해 투여된다.

[0143] 일부 측면에서, 본 방법 또는 조성물에 대한 대상체는 1종 이상의 표준 관리 요법으로 치료되었다. 다른 측면에서, 본 방법 또는 조성물에 대한 대상체는 1종 이상의 표준 관리 요법 또는 항암 요법에 반응성이 아니었다. 한 측면에서, 대상체는 이전에 IL12 단백질 또는 IL12 DNA 유전자 요법으로 치료되었다. 또 다른 측면에서, 대상체는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 전에 항-PD-1 길항제 또는 항-CTLA-4 길항제로 치료된다. 또 다른 측면에서, 대상체는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 전에 PD-1에 결합하는 모노클로날 항체로 및/또는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 전에 CTLA-4에 결합하는 모노클로날 항체로 치료되었다. 또 다른 측면에서, 대상체는 본 방법 또는 조성물의 폴리뉴클레오티드 전에 항-PD-1 모노클로날 항체 및/또는 항-CTLA-4 모노클로날 항체 요법으로 치료되었다.

[0144] 최근 수년간, 치료 목적을 위한 면역 체크포인트 억제제의 도입은 암 치료에 혁신을 일으켰다. 체크포인트 억제제와 다른 공동자극 또는 억제 분자와의 조합을 특색으로 하는 요법이 관심 대상이다.

[0145] T 세포 조절, 즉 활성화 또는 억제는 공동-자극 또는 공동-억제 신호를 통해 매개된다. 이러한 상호작용은 리간드/수용체 상호작용을 통해 발휘된다. T 세포는 무수한 둘 다의 활성화 수용체, 예컨대 OX40, 및 억제 수용체 (즉, 면역 체크포인트), 예컨대 프로그램화된 사멸 수용체 1 (PD-1) 또는 세포독성 T 림프구-연관 단백질 4 (CTLA-4)를 보유한다 (Mellman et al. 2011 Nature.;480:480-489). 이러한 면역 체크포인트의 활성화는 T 세포 탈활성화를 유발하고, 종양 세포에 의한 이들 경로의 징발은 그의 성공적인 면역 회피에 기여한다.

[0146] 일부 실시양태에서, 종양 크기의 감소 또는 종양 성장의 억제를 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 또는 종양의 성장을 억제하는 방법은 상기 대상체에게 1종 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 폴리뉴클레오티드는 IL-12 폴리펩티드를 코딩한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 폴리뉴클레오티드는 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 오픈 리딩 프레임 ("ORF")을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 폴리뉴클레오티드는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함한다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 폴리뉴클레오티드는 IL12B 폴리펩티드 및 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함한다.

[0147] 일부 실시양태에서, 방법은 제2 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 유효량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 체크포인트 억제제 폴리펩티드를 포함하는 조성물의 유효량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 관련 기술분야에 공지되어 있거나 본원에 기재된 임의의 체크포인트 억제제이다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-PD-1 항체이다. 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-PD-L1 항체이다. 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-CTLA-4 항체이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 OX40L을 코딩하는 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 유효량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-CTLA-4 항체, OX40L을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 본원에 개시된 임의의 다른 작용제, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제를 포함하는 조성물은 1종 초과의 체크포인트 억제제를 포함한다. 하나의 특정한 실시양태에서, 방법은 (i) 본원에 개시된 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA, 및 (ii) 항-PD-L1 항체, 항-PD-1 항체, 항-CTLA-4 항체, OX40L을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그의 임의의 조합을 투여하는 것을 포함한다.

[0148] 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항체의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는

CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합 단편, PD-1에 특이적으로 결합하는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 그의 조합이다. 한 실시양태에서, 항체는 CTLA4에 특이적으로 결합하는 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 PD-L1에 특이적으로 결합하는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다.

[0149] 프로그램화된 사멸 수용체 1/프로그램화된 사멸 리간드 1 (PD-1/PDL-1)과 PDL-2 사이의 상호작용을 표적화하는 면역 체크포인트 억제제, 예컨대 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙이 다양한 악성종양의 치료를 위한 것으로 최근에 승인되었고, 현재 흑색종, 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC)을 포함한 암에 대해 임상 시험에서 연구 중이다. 이들 시험으로부터 이용가능한 데이터는 이들 환자 집단에서 유리한 안전성 및 독성 프로파일을 동반한 상당한 활성을 나타낸다.

[0150] 예를 들어, 체크포인트 억제제는 흑색종의 치료를 위한 임상 시험에서 시험되었다. 특히, III상 임상 시험은 각각 CTLA-4 및 PD-1 면역 체크포인트를 표적화하는 요법, 예컨대 이필리무맙 및 펨브롤리주맙이 흑색종을 갖는 환자의 3년 생존을 ~70%로, 및 전체 생존 (>5년)을 ~30%로 상승시켰다.

[0151] 마찬가지로, 체크포인트 억제제는 두경부암의 치료를 위한 임상 시험에서 시험되었다. 전임상 연구에서, HNSCC 종양의 45-80%는 프로그램화된 사멸 리간드 1 (PD-L1)을 발현하는 것으로 밝혀졌다 (Zandberg et al. (2014) Oral Oncol. 50:627-632). 현재 HNSCC에서 단독요법으로서 또는 조합 요법으로 면역 체크포인트 억제제의 효능 및 안전성을 평가하는 수십개의 임상 시험이 존재한다. 예를 들어, PD 1, PD-L1 및 CTLA-4 억제제를 사용한 임상 시험이 HNSCC에서 시험되고 있다. PD-1 항체 펨브롤리주맙이 전이성/재발성 (R/M) HNSCC 환자에서 효과적일 수 있다는 데이터가 1b상 키노트-012 I/II상 시험에서 생성되었다 (Cheng. ASCO 2015, oral presentation). 보다 최근에는 무작위화 체크메이트-141 III상 임상 시험의 데이터가 제시되었다 (Gillison. AACR 2016, oral presentation). 이 연구는 백금-불응성 R/M HNSCC 환자에서 2주마다 제공된 모노클로날 PD-1 항체 니볼루맙의 효능을 연구하였다. 연구는 연구의 니볼루맙 부문의 우수성으로 인해 초기에 중지되었다.

[0152] 한 측면에서, 대상체는 이전에 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 전에 PD-1 길항제로 치료되었다. 또 다른 측면에서, 대상체는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 전에 PD-1에 결합하는 모노클로날 항체로 치료되었다. 또 다른 측면에서, 대상체는 본 방법 또는 조성물의 폴리뉴클레오티드 전에 항-PD-1 모노클로날 항체 요법으로 치료되었다. 다른 측면에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 요법은 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 또 다른 측면에서, 대상체는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 전에 PD-L1에 결합하는 모노클로날 항체로 치료되었다. 또 다른 측면에서, 대상체는 본 방법 또는 조성물의 폴리뉴클레오티드 전에 항-PD-L1 모노클로날 항체 요법으로 치료되었다. 다른 측면에서, 항-PD-L1 모노클로날 항체 요법은 두르발루맙, 아벨루맙, MEDI473, BMS-936559, 아테졸리주맙, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0153] 일부 측면에서, 대상체는 본 개시내용의 조성물을 사용한 치료 전에 CTLA-4 길항제로 치료되었다. 또 다른 측면에서, 대상체는 이전에 본 개시내용의 조성물 전에 CTLA-4에 결합하는 모노클로날 항체로 치료되었다. 또 다른 측면에서, 대상체는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 전에 항-CTLA-4 모노클로날 항체로 치료되었다. 다른 측면에서, 항-CTLA-4 항체 요법은 이필리무맙 또는 트레멜리무맙을 포함한다.

[0154] 일부 측면에서, 본 개시내용은 암의 치료 및/또는 면역요법을 필요로 하는 대상체에게 IL12 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)를 PD-L1 길항제, 예를 들어 PD-L1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 예를 들어 항-PD-L1 모노클로날 항체, 예를 들어 두르발루맙, 아벨루맙, MEDI473, BMS-936559, 아테졸리주맙 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 항-PD-L1 모노클로날 항체와 조합하여 (예를 들어, 종양내로, 복강내로, 또는 정맥내로) 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법 및/또는 면역요법 방법에 관한 것이다.

[0155] 특정 실시양태에서, 본 개시내용에 유용한 항-PD-L1 항체는 MSB0010718C (또한 아벨루맙으로 불림; US 2014/0341917 참조) 또는 BMS-936559 (이전에 12A4 또는 MDX-1105) (예를 들어 미국 특허 번호 7,943,743; WO 2013/173223 참조)이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙 (또한 테센트릭(TECENTRIQ)®으로 공지됨)이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MPDL3280A (또한 아테졸리주맙, 테센트릭® 및 RG7446으로 공지됨) (예를 들어, 문헌 [Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000. Abstract]; 미국 특허 번호 8,217,149 참조), MEDI4736 (또한 두르발루맙으로 불림; Khleif (2013) In: Proceedings from the European Cancer Congress 2013; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands)이다.

[0156] 일부 측면에서, 본 개시내용은 암의 치료 및/또는 면역요법을 필요로 하는 대상체에게 IL12 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)를 PD-1 길항제, 예를 들어 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 예를 들어 항-PD-1 모노클로날 항체와 조합하여 (예를 들어, 종양내로, 복강내로, 또는 정맥내로) 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법 및/또는 면역요법 방법에 관한 것이다.

[0157] 한 실시양태에서, 본 개시내용에 유용한 항-PD-1 항체 (또는 그의 항원-결합 부분)는 펨브롤리주맙이다. 펨브롤리주맙 (또한 "키트루다(KEYTRUDA)®", 람브롤리주맙 및 MK-3475로 공지됨)은 인간 세포 표면 수용체 PD-1 (프로그램화된 사멸-1 또는 프로그램화된 세포 사멸-1)에 대해 지시된 인간화 모노클로날 IgG4 항체이다. 펨브롤리주맙은, 예를 들어 미국 특허 번호 8,900,587에 기재되어 있으며; 또한 http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789 (마지막 접근: 2014년 12월 14일)를 참조한다. 펨브롤리주맙은 재발성 또는 불응성 흑색종 및 진행성 NSCLC의 치료를 위한 것으로 FDA에 의해 승인되었다.

[0158] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용에 유용한 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙 (또한 "옵디보(OPDIVO)®"로 공지됨; 이전 명칭 5C4, BMS-936558, MDX-1106 또는 ONO-4538)은 PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호작용을 선택적으로 방지하여, 항종양 T-세포 기능의 하향-조절을 차단하는 완전 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역체크포인트 억제제 항체이다 (미국 특허 번호 8,008,449; [Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56]). 니볼루맙은 신세포 암종 (신장 선암종 또는 부신종), 흑색종 및 비소세포 폐암 (NSCLC)을 포함한 다양한 진행성 고형 종양에서 활성을 나타냈다 (Topalian et al., 2012a; Topalian et al., 2014; Drake et al., 2013; WO 2013/173223).

[0159] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 MEDI0680 (이전에 AMP-514)이며, 이는 PD-1 수용체에 대한 모노클로날 항체이다. MEDI0680은, 예를 들어 미국 특허 번호 8,609,089B2 또는 http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=756047 (마지막 접근 2014년 12월 14일)에 기재되어 있다.

[0160] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간화 모노클로날 항체인 BGB-A317이다. BGB-A317은 미국 공개 번호 2015/0079109에 기재되어 있다.

[0161] 특정 실시양태에서, PD-1 길항제는 B7-DC Fc 융합 단백질인 AMP-224이다. AMP-224는 미국 공개 번호 2013/0017199 또는 http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?cdrid=700595 (마지막 접근 2015년 7월 8일)에 논의되어 있다.

[0162] 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 암의 치료 및/또는 면역요법을 필요로 하는 대상체에게 IL12 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)를 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 예를 들어 항-PD-1 모노클로날 항체, 예를 들어 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 항-PD-1 모노클로날 항체와 함께 (예를 들어, 종양내로, 복강내로, 또는 정맥내로) 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법 및/또는 면역요법 방법을 포함한다.

[0163] 다른 측면에서, 본 개시내용은 암의 치료 및/또는 면역요법을 필요로 하는 대상체에게 IL12 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)를 CTLA-4 길항제, 예를 들어 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 예를 들어 항-CTLA-4 모노클로날 항체, 예를 들어 이필리무맙 또는 트레멜리무맙 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 항-CTLA-4 모노클로날 항체와 조합하여 (예를 들어, 종양내로, 복강내로, 또는 정맥내로) 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법 및/또는 면역요법 방법에 관한 것이다.

[0164] 예시적인 임상 항-CTLA-4 항체는 미국 특허 번호 6,984,720에 개시된 바와 같은 인간 mAb 10D1 (현재 이필리무맙으로 공지되고 예르보이(YERVOY)®로 시판됨)이다. 본 방법에 유용한 또 다른 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙 (또한 CP-675,206으로 공지됨)이다. 트레멜리무맙은 인간 IgG2 모노클로날 항-CTLA-4 항체이다. 트레멜리무맙은 WO/2012/122444, 미국 공개 번호 2012/263677 또는 WO 공개 번호 2007/113648 A2에 기재되어 있다.

[0165] 한 실시양태에서, IL12를 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 제1 mRNA) 및 OX40L 폴리펩티드를 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 제2 mRNA)는 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, IL12를 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 제1 mRNA) 및 OX40L 폴리펩티드를 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 제2 mRNA)는 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분, PD-1 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 또는 PD-L1 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분과 조합되어 투여된다.

[0166] 한 실시양태에서, IL12 폴리펩티드를 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 제1 mRNA) 및 OX40L 폴리펩티드를 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 제2 mRNA)는 PD-1 또는 PD-L1 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 이를 코딩하는 폴리뉴클레오티드와 조합되어 투여된다.

[0167] 또 다른 실시양태에서, IL12 폴리펩티드를 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 제1 mRNA) 및 OX40L 폴리펩티드를 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 제2 mRNA)는 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 이를 코딩하는 폴리뉴클레오티드와 조합되어 투여된다.

[0168] 또 다른 실시양태에서, IL12 폴리펩티드를 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 제1 mRNA) 및 OX40L 폴리펩티드를 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 제2 mRNA)는 PD-1 또는 PD-L1 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분 및 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분 (또는 이의 폴리뉴클레오티드)과 조합되어 투여된다.

[0169] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 (i) IL12를 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 제1 mRNA) 및 (ii) CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 제2 mRNA)를 단일 제제 중에 포함한다.

[0170] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 OX40L 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 단일 제제 중에 포함한다.

[0171] 인간 OX40L은 다나카 등에 의해 인간 T-세포 백혈병 바이러스 유형-I (HTLV-I)로 감염된 인간 림프구의 표면 상에서 처음 확인되었다 (Tanaka et al., International Journal of Cancer (1985), 36(5):549-55). OX40L은 OX40 (CD134)에 대한 리간드이다. OX40L은 또한 CD252 (분화 클러스터 252), 종양 괴사 인자 (리간드) 슈퍼패밀리, 구성원 4, tax-전사적으로 활성화된 당단백질 1인 TXGP1, 또는 gp34로 명명되었다. 인간 OX40L은 183개 아미노산의 길이이고, 다음 3개의 도메인을 함유한다: 아미노산 1 - 23의 세포질 도메인; 아미노산 24 - 50의 막횡단 도메인, 및 아미노산 51 - 183의 세포외 도메인.

[0172] 일부 실시양태에서, IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드와 조합될 수 있는 OX40L을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 포유동물 OX40L 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 포유동물 OX40L 폴리펩티드는 뮤린 OX40L 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 OX40L 폴리펩티드는 인간 OX40L 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, OX40L 폴리펩티드는 표 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0173] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 각각의 폴리뉴클레오티드는 mRNA, 즉 IL12 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA 및 OX40L 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL12 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA는 포유동물 IL12 폴리펩티드를 코딩한다. 일부 실시양태에서, OX40L 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA는 포유동물 OX40L 폴리펩티드를 코딩한다. 일부 실시양태에서, IL12 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA는 뮤린 IL12 폴리펩티드를 코딩한다. 일부 실시양태에서, OX40L 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA는 뮤린 OX40L 폴리펩티드를 코딩한다. 일부 실시양태에서, IL12 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA는 인간 IL12 폴리펩티드를 코딩한다. 일부 실시양태에서, OX40L 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA는 인간 OX40L 폴리펩티드를 코딩한다.

[0174] 일부 실시양태에서, IL12 폴리펩티드는 표 4에 제시된 인간 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시양태에서, OX40L 폴리펩티드는 표 1에 제시된 인간 아미노산 서열을 포함한다.

[0175] 일부 실시양태에서, OX40L 폴리펩티드는 표 1에 열거된 아미노산 서열 또는 표 1에 열거된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 서열은 OX40 수용체에 결합할 수 있다.

[0176] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 OX40L 폴리펩티드는 1개 이상의 보존적 치환을 갖는 표 1에 열거된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 보존적 치환은 OX40L 폴리펩티드의 그의 수용체에 대한 결합 활성에 유의하게 영향을 미치지 않으며, 즉 OX40L 폴리펩티드는 그 치환 후에 OX40 수용체에 결합한다.

[0177] 다른 실시양태에서, OX40L 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (즉, mRNA)은 표 1에 열거된 핵산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 서열을 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 서열이 본 출원에서 DNA 형태 (티미딘을 함유함)로 쓰여진 경우, 상응하는 RNA 서열은 티미딘 대신에 우리딘을 함유한다는 것을 알 것이다.

[0178] 일부 실시양태에서, 방법 및 조성물에 유용한 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)는 OX40L의 세포외 도메인을 코딩하는 오픈 리딩 프레임을 포함한다. 다른 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)는 OX40L의 세포질 도메인을 코딩하는 오픈 리딩 프레임을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)는 OX40L의 막횡단 도메인을 코딩하는 오픈 리딩 프레임을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)는 OX40L의 세포외 도메인 및 OX40L의 막횡단 도메인을 코딩하는 오픈 리딩 프레임을 포함한다. 다른 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)는 OX40L의 세포외 도메인 및 OX40L의 세포질 도메인을 코딩하는 오픈 리딩 프레임을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)는 OX40L의 세포외 도메인, OX40L의 막횡단 도메인 및 OX40L의 세포질 도메인을 코딩하는 오픈 리딩 프레임을 포함한다.

[0179] 표 1은, 예를 들어 OX40L에 대한 전구체 및 성숙 서열, 뿐만 아니라 OX40L 서열을 포함하는 구축물을 제공한다. 추가로, OX40L을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고 3' UTR 및 5' UTR과 같은 성분을 추가로 포함하는 구축물은 OX40L 코딩 폴리뉴클레오티드로 간주될 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 표 1에 개시된 천연 신호 서열 및 프로펩티드 서열 (전구체에는 존재하고 상응하는 성숙 서열에는 부재하는 서열) 및 표 1에 개시된 비-천연 신호 펩티드에 추가로, 다른 신호 서열이 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 표 1에 따른 OX40L 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드에 대한 언급은 관련 기술분야에 공지된 대안적 신호 펩티드 (또는 코딩 서열)가 OX40L 폴리펩티드 (또는 폴리뉴클레오티드)에 부착된 것인 변이체를 포괄한다. 또한, 표 1에 개시된 서열에 대한 언급은 본 출원에 걸쳐 동등하게 적용가능하고, 본 출원이 출원되었을 때 관련 기술분야에 공지된 상기 서열의 오르토로그 및 기능적 변이체 (예를 들어 다형성 변이체) 및 이소형을 포괄하는 것으로 이해된다.

[0180] 표 1: OX40L 폴리펩티드 및 폴리뉴클레오티드 서열

코딩되는 폴리펩티드	설명	서열	SEQ ID NO:
OX40L (TNFSF4)	종양 괴사 인자 리간드 슈퍼패밀리 구성원 4 이소형 1 [호모 사피엔스] NP_003317	MERVQPLEENVGNAARPRFERNKLLLVASVIQGLGLLLCFTYICLHFSA LQVSHRYPRIQSIKVQFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKVQNNSVIINCD GFYLISLKGYFSQEVNISLHYQKDEEPLFQLKKVRSVNSLMVASLTYKD KVYLNVTTDNTSLDDFHVNGGELILIHQNPGEFCVL	SEQ ID NO: 178 183 aa
OX40L (TNFSF4)	TNFSF4 이소형 2 [호모 사피엔스] NP_001284491	MVSHRYPRIQSIKVQFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKVQNNSVIINCDG FYLISLKGYFSQEVNISLHYQKDEEPLFQLKKVRSVNSLMVASLTYKDK VYLNVTTDNTSLDDFHVNGGELILIHQNPGEFCVL	SEQ ID NO: 179 133 aa
OX40L (TNFSF4)	TNFSF4 [무스 무스쿨루스] NP_033478	MEGEGVQPLDENLENGSRPRFKWKKTLRLVVSGIKGAGMLLCFIYVCLQ LSSSPAKDPPIQRLRGAVTRCEDGQLFISSYKNEYQTMEVQNNSVVIKC DGLYIIYLKGSFFQEVKIDLHFREDHNPISIPMLNDGRRIVFTVVASLA FKDKVYLTVNAPDTLCEHLQINDGELIVVQLTPGYCAPEGSYHSTVNQV PL	SEQ ID NO: 180 198 aa
OX40L (TNFSF4)	TNFSF4, ORF [호모 사피엔스]	AUGGAAAGGGUCCAACCCCUGGAAGAGAAUGUG GGAAAUGCAGCCAGGCCAAGAUUCGAGAGGAAC AAGCUAUUGCUGGUGGCCUCUGUAAUUCAGGGA CUGGGGCUGCUCCUGUGCUUCACCUACAUCUGC CUGCACUUCUCUGCUCUUCAGGUAUCACAUCGG UAUCCUCGAAUUCAAAGUAUCAAAGUACAAUUU ACCGAAUAUAAGAAGGAGAAAGGUUUCAUCCUC ACUUCCCAAAAGGAGGAUGAAAUCAUGAAGGUG CAGAACAACUCAGUCAUCAUCAACUGUGAUGGG UUUUAUCUCAUCUCCCUGAAGGGCUACUUCUCC CAGGAAGUCAACAUUAGCCUUCAUUACCAGAAG GAUGAGGAGCCCCUCUUCCAACUGAAGAAGGUC AGGUCUGUCAACUCCUUGAUGGUGGCCUCUCUG ACUUACAAAGACAAAGUCUACUUGAAUGUGACC ACUGACAAUACCUCCCUGGAUGACUUCCAUGUG AAUGGCGGAGAACUGAUUCUUAUCCAUCAAAAU CCUGGUGAAUUCUGUGUCCUU	SEQ ID NO: 181 552nts
OX40L (TNFSF4)	TNFSF4, 전사체 변이체 1, mRNA NM_003326	GGCCCUGGGACCUUUGCCUAUUUUCUGAUUGAU AGGCUUUGUUUUGUCUUUACCUCCUUCUUUCUG GGGAAAACUUCAGUUUUAUCGCACGUUCCCCUU UUCCAUAUCUUCAUCUUCCCUCUACCCAGAUUG UGAAGAUGGAAAGGGUCCAACCCCUGGAAGAGA AUGUGGGAAAUGCAGCCAGGCCAAGAUUCGAGA GGAACAAGCUAUUGCUGGUGGCCUCUGUAAUUC	SEQ ID NO: 182 3484 nts

[0181]

[0182]

코딩되는 폴리펩티드	설명	서열	SEQ ID NO:
		AGGGACUGGGGCUGCUCCUGUGCUUCACCUACA UCUGCCUGCACUUCUCUGCUCUUCAGGUAUCAC AUCGGUAUCCUCGAAUUCAAAGUAUCAAAGUAC AAUUUACCGAAUAUAAGAAGGAGAAAGGUUUCA UCCUCACUUCCCAAAAGGAGGAUGAAAUCAUGA AGGUGCAGAACAACUCAGUCAUCAUCAACUGUG AUGGGUUUUAUCUCAUCUCCCUGAAGGGCUACU UCUCCCAGGAAGUCAACAUUAGCCUUCAUUACC AGAAGGAUGAGGAGCCCCUCUUCCAACUGAAG AAGGUCAGGUCUGUCAACUCCUUGAUGGUGGC CUCUCUGACUUACAAAGACAAAGUCUACUUGA AUGUGACCACUGACAAUACCUCCCUGGAUGAC UUCCAUGUGAAUGGCGGAGAACUGAUUCUUAU CCAUCAAAAUCCUGGUGAAUUCUGUGUCCUUU GAGGGGCUGAUGGCAAUAUCUAAAACCAGGCA CCAGCAUGAACACCAAGCUGGGGGUGGACAGG GCAUGGAUUCUUCAUUGCAAGUGAAGGAGCCU CCCAGCUCAGCCACGUGGGAUGUGACAAGAAG CAGAUCCUGGCCCUCCCGCCCCCACCCCUCAG GGAUAUUUAAAACUUAUUUUAUAUACCAGUUA AUCUUAUUUAUCCUUAUAUUUUCUAAAUUGCC UAGCCGUCACACCCCAAGAUUGCCUUGAGCCU ACUAGGCACCUUUGUGAGAAAGAAAAAAUAGA UGCCUCUUCUUCAAGAUGCAUUGUUUCUAUUG GUCAGGCAAUUGUCAUAAUAAACUUAUGUCAU UGAAAACGGUACCUGACUACCAUUUGCUGGAA AUUUGACAUGUGUGUGGCAUUAUCAAAAUGAA GAGGAGCAAGGAGUGAAGGAGUGGGGUUAUGA AUCUGCCAAAGGUGGUAUGAACCAACCCCUGG AAGCCAAAGCGGCCUCUCCAAGGUUAAAUUGA UUGCAGUUUGCAUAUUGCCUAAAUUUAAACUU UCUCAUUUGGUGGGGGUUCAAAAGAAGAAUCA GCUUGUGAAAAAUCAGGACUUGAAGAGAGCCG UCUAAGAAAUACCACGUGCUUUUUUUCUUUAC CAUUUUGCUUUCCCAGCCUCCAAACAUAGUUA AUAGAAAUUUCCCUUCAAAGAACUGUCUGGGG AUGUGAUGCUUUGAAAAAUCUAAUCAGUGACU UAAGAGAGAUUUUCUUGUAUACAGGGAGAGUG AGAUAACUUAUUGUGAAGGGUUAGCUUUACUG UACAGGAUAGCAGGGAACUGGACAUCUCAGGG UAAAAGUCAGUACGGAUUUUAAUAGCCUGGGG AGGAAAACACAUUCUUUGCCACAGACAGGCAA AGCAACACAUGCUCAUCCUCCUGCCUAUGCUG AGAUACGCACUCAGCUCCAUGUCUUGUACACA CAGAAACAUUGCUGGUUUCAAGAAAUGAGGUG AUCCUAUUAUCAAAUUCAAUCUGAUGUCAAAU AGCACUAAGAAGUUAUUGUGCCUUAUGAAAAA UAAUGAUCUCUGUCUAGAAAUACCAUAGACCA UAUAUAGUCUCACAUUGAUAAUUGAAACUAGA AGGGUCUAUAAUCAGCCUAUGCCAGGGCUUCA AUGGAAUAGUAUCCCCUUAUGUUUAGUUGAAA UGUCCCCUUAACUUGAUAUAAUGUGUUAUGCU UAUGGCGCUGUGGACAAUCUGAUUUUUCAUGU CAACUUUCCAGAUGAUUUGUAACUUCUCUGUG CCAAACCUUUUAUAAACAUAAAUUUUUGAGAU AUGUAUUUUAAAAUUGUAGCACAUGUUUCCCU	

[0183]

코딩되는 폴리펩티드	설명	서열	SEQ ID NO:
		GACAUUUUCAAUAGAGGAUACAACAUCACAGA AUCUUUCUGGAUGAUUCUGUGUUAUCAAGGAA UUGUACUGUGCUACAAUUAUCUCUAGAAUCUC CAGAAAGGUGGAGGGCUGUUCGCCCUUACACU AAAUGGUCUCAGUUGGAUUUUUUUUUCCUGUU UUCUAUUUCCUCUUAAGUACACCUUCAACUAU AUUCCCAUCCCUCUAUUUUAAUCUGUUAUGAA GGAAGGUAAAUAAAAAUGCUAAAUAGAAGAAA UUGUAGGUAAGGUAAGAGGAAUCAAGUUCUGA GUGGCUGCCAAGGCACUCACAGAAUCAUAAUC AUGGCUAAAUAUUUAUGGAGGGCCUACUGUGG ACCAGGCACUGGGCUAAAUACUUACAUUUACA AGAAUCAUUCUGAGACAGAUAUUCAAUGAUAU CUGGCUUCACUACUCAGAAGAUUGUGUGUGUG UUUGUGUGUGUGUGUGUGUGUGUAUUUCACUU UUUGUUAUUGACCAUGUUCUGCAAAAUUGCAG UUACUCAGUGAGUGAUAUCCGAAAAAGUAAAC GUUUAUGACUAUAGGUAAUAUUUAAGAAAAUG CAUGGUUCAUUUUUAAGUUUGGAAUUUUUAUC UAUAUUUCUCACAGAUGUGCAGUGCACAUGCA GGCCUAAGUAUAUGUUGUGUGUGUUGUUUGUC UUUGAUGUCAUGGUCCCCUCUCUUAGGUGCUC ACUCGCUUUGGGUGCACCUGGCCUGCUCUUCC CAUGUUGGCCUCUGCAACCACACAGGGAUAUU UCUGCUAUGCACCAGCCUCACUCCACCUUCCU UCCAUCAAAAAUAUGUGUGUGUGUCUCAGUCC CUGUAAGUCAUGUCCUUCACAGGGAGAAUUAA CCCUUCGAUAUACAUGGCAGAGUUUUGUGGGA AAAGAAUUGAAUGAAAAGUCAGGAGAUCAGAA UUUUAAAUUUGACUUAGCCACUAACUAGCCAU GUAACCUUGGGAAAGUCAUUUCCCAUUUCUGG GUCUUGCUUUUCUUUCUGUUAAAUGAGAGGAA UGUUAAAUAUCUAACAGUUUAGAAUCUUAUGC UUACAGUGUUAUCUGUGAAUGCACAUAUUAAA UGUCUAUGUUCUUGUUGCUAUGAGUCAAGGAG UGUAACCUUCUCCUUUACUAUGUUGAAUGUAU UUUUUUCUGGACAAGCUUACAUCUUCCUCAGC CAUCUUUGUGAGUCCUUCAAGAGCAGUUAUCA AUUGUUAGUUAGAUAUUUUCUAUUUAGAGAAU GCUUAAGGGAUUCCAAUCCCGAUCCAAAUCAU AAUUUGUUCUUAAGUAUACUGGGCAGGUCCCC UAUUUUAAGUCAUAAUUUUGUAUUUAGUGCUU UCCUGGCUCUCAGAGAGUAUUAAUAUUGAUAU UAAUAAUAUAGUUAAUAGUAAUAUUGCUAUUU ACAUGGAAACAAAUAAAAGAUCUCAGAAUUCA CUAAAAAAAAAAA	
OX40L (TNFSF4)	무스 무스쿨루스 Tnfsf4, mRNA NM_009452	AUUGCUUUUUGUCUCCUGUUCUGGGACCUUUA UCUUCUGACCCGCAGGCUUGACUUUGCCCUUA UUGGCUCCUUUGUGGUGAAGAGCAGUCUUCCC CCAGGUUCCCCGCCACAGCUGUAUCUCCUCUG CACCCCGACUGCAGAGAUGGAAGGGGAAGGGG UUCAACCCCUGGAUGAGAAUCUGGAAAACGGA UCAAGGCCAAGAUUCAAGUGGAAGAAGACGCU AAGGCUGGUGGUCUCUGGGAUCAAGGGAGCAG GGAUGCUUCUGUGCUUCAUCUAUGUCUGCCUG CAACUCUCUUCCUCUCCGGCAAAGGACCCUCC	SEQ ID NO: 183 1609 nts

[0184]

코딩되는 폴리펩티드	설명	서열	SEQ ID NO:
		AAUCCAAAGACUCAGAGGAGCAGUUACCAGAU GUGAGGAUGGGCAACUAUUCAUCAGCUCAUAC AAGAAUGAGUAUCAAACUAUGGAGGUGCAGAA CAAUUCGGUUGUCAUCAAGUGCGAUGGGCUUU AUAUCAUCUACCUGAAGGGCUCCUUUUUCCAG GAGGUCAAGAUUGACCUUCAUUUCCGGGAGGA UCAUAAUCCCAUCUCUAUUCCAAUGCUGAACG AUGGUCGAAGGAUUGUCUUCACUGUGGUGGCC UCUUUGGCUUUCAAAGAUAAAGUUUACCUGAC UGUAAAUGCUCCUGAUACUCUCUGCGAACACC UCCAGAUAAAUGAUGGGGAGCUGAUUGUUGUC CAGCUAACGCCUGGAUACUGUGCUCCUGAAGG AUCUUACCACAGCACUGUGAACCAAGUACCAC UGUGAAUUCCACUCUGAGGGUGGACGGGACAC AGGUUCUUUCUCGAGAGAGAUGAGUGCAUCCU GCUCAUGAGAUGUGACUGAAUGCAGAGCCUAC CCUACUUCCUCACUCAGGGAUAUUUAAAUCAU GUCUUACAUAACAGUUGACCUCUCAUUCCCAG GAUUGCCUUGAGCCUGCUAAGAGCUGUUCUGG GAAUGAAAAAAAAAAUAAAUGUCUCUUCAAGA CACAUUGCUUCUGUCGGUCAGAAGCUCAUCGU AAUAAACAUCUGCCACUGAAAAUGGCGCUUGA UUGCUAUCUUCUAGAAUUUUGAUGUUGUCAAA AGAAAGCAAAACAUGGAAAGGGUGGUGUCCAC CGGCCAGUAGGAGCUGGAGUGCUCUCUUCAAG GUUAAGGUGAUAGAAGUUUACAUGUUGCCUAA AACUGUCUCUCAUCUCAUGGGGGGCUUGGAAA GAAGAUUACCCCGUGGAAAGCAGGACUUGAAG AUGACUGUUUAAGCAACAAGGUGCACUCUUUU CCUGGCCCCUGAAUACACAUAAAAGACAACUU CCUUCAAAGAACUACCUAGGGACUAUGAUACC CACCAAAGAACCACGUCAGCGAUGCAAAGAAA ACCAGGAGAGCUUUGUUUAUUUUGCAGAGUAU ACGAGAGAUUUUACCCUGAGGGCUAUUUUUAU UAUACAGGAUGAGAGUGAACUGGAUGUCUCAG GAUAAAGGCCAAGAAGGAUUUUUCACAGUCUG AGCAAGACUGUUUUUGUAGGUUCUCUCUCCAA AACUUUUAGGUAAAUUUUUGAUAAUUUUAAAA UUUUUAGUUAUAUUUUUGGACCAUUUUCAAUA GAAGAUUGAAACAUUUCCAGAUGGUUUCAUAU CCCCACAAG	
인간 OX40L	mRNA 서열: 5'-UTR, 3'-UTR, 및 miR-122 결합 부위를 갖는 인간 OX40L	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGA AAUAUAAGAGCCACCAUGGAAAGGGUCCAACC CCUGGAAGAGAAUGUGGGAAAUGCAGCCAGGC CAAGAUUCGAGAGGAACAAGCUAUUGCUGGUG GCCUCUGUAAUUCAGGGACUGGGGCUGCUCCU GUGCUUCACCUACAUCUGCCUGCACUUCUCUG CUCUUCAGGUAUCACAUCGGUAUCCUCGAAUU CAAAGUAUCAAAGUACAAUUUACCGAAUAUAA GAAGGAGAAAGGUUUCAUCCUCACUUCCCAAA AGGAGGAUGAAAUCAUGAAGGUGCAGAACAAC UCAGUCAUCAUCAACUGUGAUGGGUUUUAUCU CAUCUCCCUGAAGGGCUACUUCUCCCAGGAAG UCAACAUUAGCCUUCAUUACCAGAAGGAUGAG GAGCCCCUCUUCCAACUGAAGAAGGUCAGGUC UGUCAACUCCUUGAUGGUGGCCUCUCUGACUU	SEQ ID NO: 184

코딩되는 폴리펩티드	설명	서열	SEQ ID NO:
		ACAAAGACAAAGUCUACUUGAAUGUGACCACU GACAAUACCUCCCUGGAUGACUUCCAUGUGAA UGGCGGAGAACUGAUUCUUAUCCAUCAAAAUC CUGGUGAAUUCUGUGUCCUUUGAUAAUAGGCU GGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUG GGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGC ACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUC CAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGG C	
뮤린 OX40L	mRNA 서열: 5'-UTR, 3'-UTR, 및 miR-122 결합 부위를 갖는 뮤린 OX40L	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAA AUAUAAGAGCCACCAUGGAAGGGGAAGGGGUUC AACCCCUGGAUGAGAAUCUGGAAAACGGAUCAA GGCCAAGAUUCAAGUGGAAGAAGACGCUAAGGC UGGUGGUCUCUGGGAUCAAGGGAGCAGGGAUGC UUCUGUGCUUCAUCUAUGUCUGCCUGCAACUCU CUUCCUCUCCGGCAAAGGACCCUCCAAUCCAAA GACUCAGAGGAGCAGUUACCAGAUGUGAGGAUG GGCAACUAUUCAUCAGCUCAUACAAGAAUGAGU AUCAAACUAUGGAGGUGCAGAACAAUUCGGUUG UCAUCAAGUGCGAUGGGCUUUAUAUCAUCUACC UGAAGGGCUCCUUUUUCCAGGAGGUCAAGAUUG ACCUUCAUUUCCGGGAGGAUCAUAAUCCCAUCU CUAUUCCAAUGCUGAACGAUGGUCGAAGGAUUG UCUUCACUGUGGUGGCCUCUUUGGCUUUCAAAG AUAAAGUUUACCUGACUGUAAAUGCUCCUGAUA CUCUCUGCGAACACCUCCAGAUAAAUGAUGGGG AGCUGAUUGUUGUCCAGCUAACGCCUGGAUACU GUGCUCCUGAAGGAUCUUACCACAGCACUGUGA ACCAAGUACCACUGUGAUAAUAGGCUGGAGCCU CGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCC CCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACC CCCCAAACACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUU UGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	SEQ ID NO: 185
hOX40L miR-122	코돈 최적화된 인간 OX40L 서열	ATGGAAAGGGTCCAACCCCTGGAAGAGAATGTGGGAAATGCAGCCAGGC CAAGATTCGAGAGGAACAAGCTATTGCTGGTGGCCTCTGTAATTCAGGG ACTGGGGCTGCTCCTGTGCTTCACCTACATCTGCCTGCACTTCTCTGCT CTTCAGGTATCACATCGGTATCCTCGAATTCAAAGTATCAAAGTACAAT TTACCGAATATAAGAAGGAGAAAGGTTTCATCCTCACTTCCCAAAAGGA GGATGAAATCATGAAGGTGCAGAACAACTCAGTCATCATCAACTGTGAT GGGTTTTATCTCATCTCCCTGAAGGGCTACTTCTCCCAGGAAGTCAACA TTAGCCTTCATTACCAGAAGGATGAGGAGCCCCTCTTCCAACTGAAGAA GGTCAGGTCTGTCAACTCCTTGATGGTGGCCTCTCTGACTTACAAAGAC AAAGTCTACTTGAATGTGACCACTGACAATACCTCCCTGGATGACTTCC ATGTGAATGGCGGAGAACTGATTCTTATCCATCAAAATCCTGGTGAATT CTGTGTCCTT	SEQ ID NO: 186
mOX40L + miR-122	코돈 최적화된 마우스 OX40L 서열	ATGGAAGGGGAAGGGGTTCAACCCCTGGATGAGAATCTGGAAAACGGAT CAAGGCCAAGATTCAAGTGGAAGAAGACGCTAAGGCTGGTGGTCTCTGG GATCAAGGGAGCAGGGATGCTTCTGTGCTTCATCTATGTCTGCCTGCAA CTCTCTTCCTCTCCGGCAAAGGACCCTCCAATCCAAAGACTCAGAGGAG CAGTTACCAGATGTGAGGATGGGCAACTATTCATCAGCTCATACAAGAA TGAGTATCAAACTATGGAGGTGCAGAACAATTCGGTTGTCATCAAGTGC GATGGGCTTTATATCATCTACCTGAAGGGCTCCTTTTTCCAGGAGGTCA AGATTGACCTTCATTTCCGGGAGGATCATAATCCCATCTCTATTCCAAT GCTGAACGATGGTCGAAGGATTGTCTTCACTGTGGTGGCCTCTTTGGCT	SEQ ID NO: 187

[0185]

코딩되는 폴리펩티드	설명	서열	SEQ ID NO:
		TTCAAAGATAAAGTTTACCTGACTGTAAATGCTCCTGATACTCTCTGCG AACACCTCCAGATAAATGATGGGGAGCTGATTGTTGTCCAGCTAACGCC TGGATACTGTGCTCCTGAAGGATCTTACCACAGCACTGTGAACCAAGTA CCACTG	
OX40L (TNFSF4)	ENSP 281834에 대한 코돈-최적화된 서열 1	AUGGAGAGAGUGCAGCCCCUGGAGGAGAACGUG GGCAACGCCGCCAGACCCAGAUUCGAGAGAAAC AAGCUGCUGCUGGUGGCCAGCGUGAUCCAGGGC CUGGGCCUGCUGCUGUGCUUCACCUACAUCUGC CUGCACUUCAGCGCCCUGCAGGUGAGCCACAGA UACCCCAGAAUCCAGAGCAUCAAGGUGCAGUUC ACCGAGUACAAGAAGGAGAAGGGCUUCAUCCUG ACCAGCCAGAAGGAGGACGAGAUCAUGAAGGUG CAGAACAACAGCGUGAUCAUCAACUGCGACGGC UUCUACCUGAUCAGCCUGAAGGGCUACUUCAGC CAGGAGGUGAACAUCAGCCUGCACUACCAGAAG GACGAGGAGCCCCUGUUCCAGCUGAAGAAGGUG AGAAGCGUGAACAGCCUGAUGGUGGCCAGCCUG ACCUACAAGGACAAGGUGUACCUGAACGUGACC ACCGACAACACCAGCCUGGACGACUUCCACGUG AACGGCGGCGAGCUGAUCCUGAUCCACCAGAAC CCCGGCGAGUUCUGCGUGCUG	SEQ ID NO: 188
OX40L (TNFSF4)	ENSP 281834에 대한 코돈-최적화된 서열 2	AUGGAGCGUGUGCAGCCUCUUGAGGAGAAUGUG GGAAAUGCAGCCCGGCCUCGAUUCGAACGUAAU AAACUCCUGCUCGUGGCCUCCGUGAUCCAGGGU CUCGGUUUAUUGCUGUGUUUUACCUAUAUAUGC UUACACUUUAGUGCAUUACAGGUCUCACACCGG UACCCUCGCAUUCAGUCUAUAAAAGUGCAGUUU ACCGAGUAUAAGAAGGAGAAAGGUUUUAUACUG ACUUCUCAGAAAGAGGACGAGAUCAUGAAGGUG CAGAAUAAUAGCGUCAUUAUCAACUGCGAUGGA UUCUAUCUAAUUUCCCUAAAGGGGUACUUCAGC CAGGAGGUCAAUAUAUCACUGCACUAUCAAAAG GACGAGGAGCCCCUGUUUCAACUGAAGAAAGUG CGAUCAGUUAACUCUCUGAUGGUUGCCUCUCUG ACCUAUAAGGACAAAGUCUACUUGAACGUGACA ACUGACAACACCUCACUGGAUGACUUUCAUGUG AAUGGGGGGGAACUGAUUCUUAUCCAUCAGAAU CCAGGAGAAUUCUGUGUGCUC	SEQ ID NO: 189
OX40L (TNFSF4)	ENSP 281834에 대한 코돈-최적화된 서열 3	AUGGAGCGGGUGCAGCCCCUGGAGGAGAAUGUG GGCAAUGCUGCCCGGCCCAGGUUUGAAAGAAAC AAGCUGCUGCUGGUGGCCAGCGUCAUCCAGGGC CUGGGCCUGCUGCUGUGCUUCACCUACAUCUGC CUGCACUUCAGCGCCCUGCAGGUGAGCCACCGC UACCCCCGCAUCCAGAGCAUCAAGGUGCAGUUC ACAGAGUACAAGAAGGAGAAGGGCUUCAUCCUG ACCAGCCAGAAGGAGGAUGAGAUCAUGAAGGUG CAGAACAACAGCGUCAUCAUCAACUGUGAUGGC UUCUACCUGAUCAGCCUGAAGGGCUACUUCAGC CAGGAGGUGAACAUCAGCCUGCACUACCAGAAG GAUGAGGAGCCCCUCUUCCAGCUGAAGAAGGUG CGCUCUGUGAACAGCCUGAUGGUGGCCAGCCUG ACCUACAAGGACAAGGUGUACCUGAAUGUGACC ACAGACAACACCAGCCUGGAUGACUUCCACGUG AAUGGAGGAGAGCUGAUCCUGAUCCACCAGAAC CCUGGAGAGUUCUGUGUGCUG	SEQ ID NO: 190
OX40L	ENSP	AUGGAGCGGGUGCAGCCCCUGGAGGAGAACGUG	SEQ ID

[0186]

[0187]

코딩되는 폴리펩티드	설명	서열	SEQ ID NO:
(TNFSF4)	281834에 대한 코돈-최적화된 서열 4	GGCAACGCCGCCCGCCCGCGUUUUGAGCGAAAU AAGUUACUGCUUGUUGCAUCUGUGAUACAGGGG UUGGGUUUACUUCUUUGCUUUACAUAUAUUUGU CUCCACUUUAGUGCGCUUCAGGUAUCCCAUCGG UACCCGCGCAUCCAGUCAAUCAAGGUCCAGUUC ACUGAAUAUAAAAAGGAGAAAGGAUUCAUUCUG ACUUCACAAAAAGAGGACGAAAUCAUGAAAGUG CAGAACAACUCUGUAAUUAUAAACUGCGAUGGG UUCUAUCUGAUCAGUCUGAAGGGAUAUUUUAGC CAGGAAGUAAAUAUUUCACUACAUUAUCAGAAG GACGAAGAACCACUUUUUCAACUGAAGAAAGUC CGGUCCGUGAACUCCCUGAUGGUUGCUAGCCUU ACCUACAAGGAUAAAGUCUAUUUAAACGUCACA ACAGAUAACACUAGCCUCGACGAUUUCCAUGUG AACGGAGGUGAACUGAUAUUGAUCCAUCAAAAC CCCGGCGAGUUCUGCGUUUUA	NO: 191
OX40L (TNFSF4)	ENSP 281834에 대한 코돈-최적화된 서열 5	AUGGAGCGGGUCCAGCCCCUCGAGGAGAACGUU GGUAAUGCCGCACGUCCCAGGUUUGAACGCAAC AAGCUGCUGUUGGUGGCCAGCGUCAUUCAGGGG CUGGGUUUGUUGCUGUGCUUCACUUACAUCUGU CUGCAUUUUAGUGCACUCCAGGUGUCCCACCGC UACCCCCGUAUCCAAUCCAUUAAAGUCCAAUUU ACCGAAUACAAAAAAGAGAAGGGUUUCAUUCUU ACCUCCCAGAAGGAGGAUGAAAUUAUGAAGGUG CAGAACAAUUCUGUUAUCAUCAACUGUGACGGA UUCUAUCUGAUUUCACUGAAGGGAUACUUUUCC CAGGAGGUGAACAUCAGUCUGCAUUAUCAGAAG GACGAAGAACCGCUUUUUCAACUGAAGAAGGUU AGGAGUGUGAACUCCUUAAUGGUAGCCAGCCUG ACAUAUAAGGACAAGGUAUAUCUGAACGUCACC ACUGAUAACACCUCUUUAGACGAUUUUCAUGUA AAUGGGGGAGAAUUGAUACUCAUUCACCAGAA UCCGGGUGAGUUUUGUGUUCUG	SEQ ID NO: 192
OX40L (TNFSF4)	ENSP 356691에 대한 코돈-최적화된 서열 1	AUGGUGAGCCACAGAUACCCCAGAAUCCAGAGCA UCAAGGUGCAGUUCACCGAGUACAAGAAGGAGAA GGGCUUCAUCCUGACCAGCCAGAAGGAGGACGAG AUCAUGAAGGUGCAGAACAACAGCGUGAUCAUCA ACUGCGACGGCUUCUACCUGAUCAGCCUGAAGGG CUACUUCAGCCAGGAGGUGAACAUCAGCCUGCAC UACCAGAAGGACGAGGAGCCCCUGUUCCAGCUGA AGAAGGUGAGAAGCGUGAACAGCCUGAUGGUGGC CAGCCUGACCUACAAGGACAAGGUGUACCUGAAC GUGACCACCGACAACACCAGCCUGGACGACUUCC ACGUGAACGGCGGCGAGCUGAUCCUGAUCCACCA GAACCCCGGCGAGUUCUGCGUGCUG	SEQ ID NO: 193
OX40L (TNFSF4)	ENSP 356691에 대한 코돈-최적화된 서열 2	AUGGUUUCUCACCGUUACCCACGGAUCCAGUCUA UCAAGGUUCAGUUUACCGAGUACAAAAAGGAAAA AGGGUUCAUCCUCACCUCUCAGAAAGAGGACGAA AUCAUGAAGGUGCAGAAUAACUCUGUAAUCAUUA AUUGCGACGGUUUUUAUCUGAUUUCACUGAAGGG CUACUUUAGUCAGGAAGUUAAUAUUAGUUUGCAC UACCAAAAGGACGAGGAGCCUCUCUUCCAACUAA AAAAGGUAAGAUCCGUUAAUUCCCUUAUGGUGGC CUCCUUAACUUAUAAGGACAAGGUGUAUCUGAAU GUGACCACAGAUAACACAUCCCUGGACGACUUUC AUGUAAAUGGCGGCGAGUUAAUUCUGAUACACCA	SEQ ID NO: 194

코딩되는 폴리펩티드	설명	서열	SEQ ID NO:
		GAACCCUGGCGAGUUCUGCGUGCUG	
OX40L (TNFSF4)	ENSP 356691에 대한 코돈-최적화된 서열 3	AUGGUGAGCCACCGCUACCCCCGCAUCCAGAGCA UCAAGGUGCAGUUCACAGAGUACAAGAAGGAGAA GGGCUUCAUCCUGACCAGCCAGAAGGAGGAUGAG AUCAUGAAGGUGCAGAACAACAGCGUCAUCAUCA ACUGUGAUGGCUUCUACCUGAUCAGCCUGAAGGG CUACUUCAGCCAGGAGGUGAACAUCAGCCUGCAC UACCAGAAGGAUGAGGAGCCCCUCUUCCAGCUGA AGAAGGUGCGCUCUGUGAACAGCCUGAUGGUGGC CAGCCUGACCUACAAGGACAAGGUGUACCUGAAU GUGACCACAGACAACACCAGCCUGGAUGACUUCC ACGUGAAUGGAGGAGAGCUGAUCCUGAUCCACCA GAACCCUGGAGAGUUCUGUGUGCUG	SEQ ID NO: 195
OX40L (TNFSF4)	ENSP 356691에 대한 코돈-최적화된 서열 4	AUGGUGAGCCACCGGUACCCCCGGAUCCAGAGCA UCAAGGUGCAGUUCACCGAAUACAAGAAGGAGAA GGGUUUUAUCCUGACGAGCCAGAAGGAAGACGAG AUUAUGAAGGUCCAAAACAACUCAGUCAUCAUAA ACUGCGAUGGAUUUUACCUGAUCUCUCUGAAAGG GUACUUCUCCCAGGAAGUGAAUAUUAGCUUGCAC UAUCAAAAAGAUGAGGAGCCUCUAUUCCAGCUCA AGAAGGUCAGAAGCGUCAAUAGUCUGAUGGUCGC AUCAUUAACCUAUAAAGACAAAGUAUAUCUAAAU GUGACGACAGACAAUACAUCCCUCGAUGAUUUUC ACGUCAACGGAGGCGAACUCAUUCUGAUCCACCA GAAUCCAGGGGAAUUUUGCGUGCUG	SEQ ID NO: 196
OX40L (TNFSF4)	ENSP 356691에 대한 코돈-최적화된 서열 5	AUGGUCUCACACCGGUACCCCCGUAUCCAGAGUA UUAAGGUGCAAUUCACGGAGUAUAAAAAAGAAAA GGGAUUCAUUCUGACGUCUCAGAAGGAAGAUGAG AUCAUGAAGGUCCAGAACAAUUCUGUGAUCAUUA AUUGCGAUGGAUUUUAUCUGAUUUCACUUAAAGG AUAUUUUUCCCAGGAGGUUAAUAUCAGUUUGCAC UAUCAGAAAGACGAGGAGCCAUUAUUCCAGCUGA AGAAGGUGAGAUCAGUGAAUAGCCUGAUGGUUGC GUCACUGACGUAUAAAGACAAAGUUUAUCUAAAC GUUACCACUGAUAAUACAUCCCUUGAUGAUUUUC AUGUGAACGGGGGUGAACUGAUCCUUAUACACCA GAACCCCGGAGAGUUCUGUGUGUUG	SEQ ID NO: 197
OX40L (TNFSF4)	ENSP 439704에 대한 코돈-최적화된 서열 1	AUGGUGAGCCACAGAUACCCCAGAAUCCAGAGCAU CAAGGUGCAGUUCACCGAGUACAAGAAGGAGAAG GGCUUCAUCCUGACCAGCCAGAAGGAGGACGAGA UCAUGAAGGUGCAGAACAACAGCGUGAUCAUCAA CUGCGACGGCUUCUACCUGAUCAGCCUGAAGGGC UACUUCAGCCAGGAGGUGAACAUCAGCCUGCACU ACCAGAAGGACGAGGAGCCCCUGUUCCAGCUGAA GAAGGUGAGAAGCGUGAACAGCCUGAUGGUGGCC AGCCUGACCUACAAGGACAAGGUGUACCUGAACG UGACCACCGACAACACCAGCCUGGACGACUUCCA CGUGAACGGCGGCGAGCUGAUCCUGAUCCACCAG AACCCCGGCGAGUUCUGCGUGCUG	SEQ ID NO: 198
OX40L (TNFSF4)	ENSP 439704에 대한 코돈-최적화된 서열 2	AUGGUGUCACACCGGUACCCUCGGAUCCAGUCUA UUAAAGUUCAAUUUACGGAGUACAAGAAAGAAAA AGGCUUUAUCCUUACAAGCCAAAAGGAAGACGAG AUCAUGAAAGUGCAAAACAACAGUGUGAUUAUAA AUUGUGAUGGCUUCUACCUUAUUAGUCUGAAGGG CUACUUUAGUCAGGAAGUCAAUAUUAGCCUACAC UACCAGAAAGACGAGGAGCCCCUCUUUCAACUGA	SEQ ID NO: 199

[0188]

코딩되는 폴리펩티드	설명	서열	SEQ ID NO:
		AAAAGGUGCGCUCCGUGAAUUCGUUGAUGGUCGC CUCUCUGACCUACAAAGAUAAGGUGUAUCUUAAC GUUACUACCGACAAUACUAGUCUGGACGACUUUC ACGUCAACGGAGGCGAACUUAUUCUGAUCCACCA GAACCCCGGCGAAUUCUGCGUGCUG	
OX40L (TNFSF4)	ENSP 439704에 대한 코돈-최적화된 서열 3	AUGGUGAGCCACCGCUACCCCCGCAUCCAGAGCA UCAAGGUGCAGUUCACAGAGUACAAGAAGGAGAA GGGCUUCAUCCUGACCAGCCAGAAGGAGGAUGAG AUCAUGAAGGUGCAGAACAACAGCGUCAUCAUCA ACUGUGAUGGCUUCUACCUGAUCAGCCUGAAGGG CUACUUCAGCCAGGAGGUGAACAUCAGCCUGCAC UACCAGAAGGAUGAGGAGCCCCUCUUCCAGCUGA AGAAGGUGCGCUCUGUGAACAGCCUGAUGGUGGC CAGCCUGACCUACAAGGACAAGGUGUACCUGAAU GUGACCACAGACAACACCAGCCUGGAUGACUUCC ACGUGAAUGGAGGAGAGCUGAUCCUGAUCCACCA GAACCCUGGAGAGUUCUGUGUGCUG	SEQ ID NO: 200
OX40L (TNFSF4)	ENSP 439704에 대한 코돈-최적화된 서열 4	AUGGUGAGCCACCGGUACCCCCGGAUCCAGAGCA UCAAGGUGCAGUUCACAGAGUACAAGAAGGAGAA GGGAUUUAUUCUCACAAGUCAGAAAGAAGAUGAG AUCAUGAAGGUUCAGAACAACUCAGUCAUUAUUA AUUGCGACGGAUUCUAUCUCAUUAGCCUCAAAGG CUAUUUCAGCCAGGAGGUCAAUAUCAGCCUGCAC UACCAGAAGGAUGAGGAACCUCUCUUUCAGCUGA AAAAAGUCCGCUCUGUGAAUUCCCUCAUGGUCGC UUCCCUGACCUACAAGGAUAAAGUUUAUUUGAAC GUUACAACAGAUAAUACAUCGCUGGACGACUUCC AUGUGAAUGGUGGCGAACUAAUUCUAAUACACCA AAAUCCAGGCGAAUUUUGUGUCCUU	SEQ ID NO: 201
OX40L (TNFSF4)	ENSP 439704에 대한 코돈-최적화된 서열 5	AUGGUAUCCCAUAGAUACCCACGUAUUCAAAGCA UUAAGGUGCAGUUCACAGAGUACAAAAAGGAGAA GGGUUUCAUACUGACGUCACAGAAGGAGGACGAG AUAAUGAAGGUGCAGAAUAAUAGUGUGAUCAUCA AUUGUGAUGGAUUCUAUUUGAUCAGCCUCAAAGG UUAUUUCUCACAGGAAGUCAACAUUUCCCUGCAC UACCAGAAGGACGAAGAGCCUUUGUUUCAGCUGA AGAAGGUGCGCUCAGUGAACAGUUUGAUGGUAGC CUCCCUAACUUAUAAAGAUAAAGUUUAUCUGAAC GUGACAACCGAUAACACAUCCCUGGACGACUUUC ACGUCAAUGGAGGUGAGUUAAUCCUGAUCCAUCA GAAUCCCGGAGAAUUCUGCGUUCUU	SEQ ID NO: 202

[0189]

[0190] 3. 인터류킨-12 (IL12)

[0191] IL12 (또한 IL-12로 제시됨)는 그의 작용이 선천성 및 적응성 면역 사이의 상호연결을 생성하는 것인 다면발현성 시토카인이다. IL12는 주로 2개의 다술피드-연결된 p35 및 p40 서브유닛으로 이루어진 70 kDa 이종이량체 단백질로서 기능한다. IL12 p40 서브유닛 (NM_002187; P29460; 또한 IL12B, 자연 킬러 세포 자극 인자 2, 세포독성 림프구 성숙 인자 2로 지칭됨)의 전구체 형태는 328개 아미노산의 길이이고, 반면에 그의 성숙 형태는 306개 아미노산의 길이이다. IL12 p35 서브유닛 (NM_000882; P29459; 또한 IL12A, 자연 킬러 세포 자극 인자 1, 세포독성 림프구 성숙 인자 1로 지칭됨)의 전구체 형태는 219개 아미노산의 길이이고, 성숙 형태는 197개 아미노산의 길이이다. 상기 문헌 참조. IL12 p35 및 p40 서브유닛에 대한 유전자는 상이한 염색체 상에 존재하고, 서로 독립적으로 조절된다. 문헌 [Gately, MK et al., Annu Rev Immunol. 16: 495-521 (1998)]. 많은 상이한 면역 세포 (예를 들어, 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 호중구, 및 B 세포)는 항원 자극시에 IL12를 생산한다. 활성 IL12 이종이량체는 단백질 합성 후 형성된다. 상기 문헌 참조.

[0192] IL12는 4개의 알파 나선의 다발로 구성된다. 그것은 2개의 개별 유전자, IL12A (p35) 및 IL12B (p40)에 의해 코딩되는 이종이량체 시토카인이다. 활성 이종이량체 ('p70'으로 지칭됨) 및 p40의 동종이량체가 단백질 합성 후 형성된다.

[0193] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12 폴리펩티드는 직접적으로 또는 링커에 의해 융합된 IL12B 및 IL12A를 포함하는 단일 폴리펩티드 쇄를 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12 폴리펩티드는 2개의 폴리펩티드, IL12B를 포함하는 제1 폴리펩티드 및 IL12A를 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 측면에서, 본 개시내용은 IL12A 폴리펩티드 및 IL12B 폴리펩티드를 제공하며, 여기서 IL12A 및 IL12B 폴리펩티드는 동일한 쇄 또는 상이한 쇄 상에 존재한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 또는 IL12B 폴리펩티드는 야생형 IL12A 또는 IL12B 서열에 비해 치환 및 삽입 및/또는 부가, 결실 및/또는 공유 변형을 함유하는 변이체, 펩티드 또는 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 서열 태그 (예컨대 에피토프 태그, 예를 들어 V5 태그) 또는 아미노산은 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 서열에 (예를 들어, N-말단 또는 C-말단에), 예를 들어 국재화를 위해 부가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드의 카르복시, 아미노 말단

또는 내부 영역에 위치하는 아미노산 잔기는 임의로 결실되어 단편을 제공할 수 있다.

[0194] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)에 의해 코딩되는 IL12A 및/또는 IL12B 폴리펩티드는 1, 2, 3개 또는 3개 초과의 치환을 포함할 수 있는 IL12A 및/또는 IL12B 서열의 치환 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 치환 변이체는 1개 이상의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 변이체는 삽입 변이체이다. 다른 실시양태에서, 변이체는 결실 변이체이다.

[0195] 다른 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)에 의해 코딩되는 IL12A 및/또는 IL12B 폴리펩티드는 IL12A 및 IL12B 폴리펩티드를 융합시키는 링커를 포함한다. 링커의 비제한적 예는 본원 다른 곳에 개시된다.

[0196] 본 개시내용의 일부 측면은 인간 IL12 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)를 포함하는 지질 나노입자에 관한 것이며, 여기서 폴리뉴클레오티드는 인간 IL12A 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 인간 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드는 펩티드 링커에 의해 IL12A 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드는 IL12A 폴리펩티드 또는 펩티드 링커의 5' 말단에 위치한다. 다른 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드는 IL12B 폴리펩티드 또는 펩티드 링커의 5' 말단에 위치한다.

[0197] 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식된 바와 같이, IL12 단백질 단편, 기능적 단백질 도메인, 변이체 및 상동 단백질 (오르토로그)은 또한 본 개시내용의 IL12 폴리펩티드의 범주 내에 있는 것으로 간주된다. 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 폴리펩티드의 비제한적 예는 도 1 내지 2에 제시된다. 예를 들어, 표 2는 5' UTR, IL12B 신호 펩티드, 성숙 IL12A 및 IL12B 펩티드, 및 링커와 상관된 서열식별번호에서의 아미노산 넘버링, 서열식별번호에서의 뉴클레오티드 넘버링을 제시한다.

[0198] 표 2. IL12의 도메인.

[0199]

	아미노산	뉴클레오티드
신호 펩티드 IL12B	SEQ ID NO: 48의 1-22	SEQ ID NO: 5-44의 1-66
성숙 IL12B	SEQ ID NO: 48의 23-328	SEQ ID NO: 5-44의 67-984
링커	SEQ ID NO: 48의 329-335	SEQ ID NO: 5-44의 985-1005
성숙 IL12A	SEQ ID NO: 48의 336-532	SEQ ID NO: 5-44의 1006-1596

[0200] 4. 폴리뉴클레오티드 및 오픈 리딩 프레임 (ORF)

[0201] 특정 측면에서, 본 개시내용은 1종 이상의 IL12 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF, 예를 들어 mRNA)을 포함하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)를 제공한다. 특정 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 IL-12 폴리펩티드를 코딩하며, 여기서 폴리뉴클레오티드는 IL12B 폴리펩티드 및 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 단일 ORF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 직접적으로 또는 링커에 의해 융합된 IL12B 폴리펩티드 및 IL12A 폴리펩티드를 포함하는 단일 IL12 폴리펩티드 쇄를 코딩하며, 여기서 IL12B 폴리펩티드는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고/거나:

[0202] (i) 전장 IL12B 폴리펩티드 (예를 들어, 야생형 IL12B와 동일한 또는 본질적으로 동일한 길이를 가짐);

[0203] (ii) 전장 IL12B 폴리펩티드의 기능적 단편 (예를 들어, IL12B 야생형보다 더 짧은 말단절단된 (예를 들어, 카르복시, 아미노 말단 또는 내부 영역의 결실) 서열; 그러나 IL12B 효소적 활성은 여전히 유지함);

[0204] (iii) 그의 변이체 (예를 들어, 야생형 IL12B 폴리펩티드에 비해 1개 이상의 아미노산이 대체된 것인 전장 또는 말단절단된 IL12B 단백질, 예를 들어 상기 폴리펩티드의 모든 또는 대부분의 IL12B 활성을 유지하는 변이체 (예컨대, 예를 들어, V33I, V298F, 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 다른 천연 또는 인공 변이체)); 및

[0205] (iv) (i) 전장 IL12B 야생형, 그의 기능적 단편 또는 변이체, 및 (ii) 이종 단백질을 포함하는 융합 단백질;

[0206] 여기서 IL12A 폴리펩티드는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0207] (v) 전장 IL12A 폴리펩티드 (예를 들어, 야생형 IL12A와 동일한 또는 본질적으로 동일한 길이를 가짐);

[0208] (vi) 전장 IL12A 폴리펩티드의 기능적 단편 (예를 들어, IL12A 야생형보다 더 짧은 말단절단된 (예를 들어, 카르복시, 아미노 말단 또는 내부 영역의 결실) 서열; 그러나 IL12A 효소적 활성은 여전히 유지함);

[0209] (vii) 그의 변이체 (예를 들어, wtIL12A 폴리펩티드에 비해 1개 이상의 아미노산이 대체된 것인 전장 또는 말단절단된 IL12A 단백질, 예를 들어 상기 폴리펩티드의 모든 또는 대부분의 IL12A 활성을 유지하는 변이체 (예컨대 관련 기술분야에 공지된 천연 또는 인공 변이체); 및

[0210] (viii) (i) 전장 IL12A 야생형, 그의 기능적 단편 또는 변이체, 및 (ii) 이종 단백질을 포함하는 융합 단백질.

[0211] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 2개의 폴리펩티드 쇄인 IL12B 폴리펩티드를 포함하는 제1 쇄 및 IL12A 폴리펩티드를 포함하는 제2 쇄를 코딩하며, 여기서 IL12B 폴리펩티드는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고/거나:

[0212] (i) 신호 펩티드가 있는 또는 없는 성숙 IL12B 폴리펩티드 (예를 들어, 야생형 IL12B와 동일한 또는 본질적으로 동일한 길이를 가짐);

[0213] (ii) 임의의 성숙 IL12B 폴리펩티드의 기능적 단편 (예를 들어, IL12B 야생형보다 더 짧은 말단절단된 (예를 들어, 카르복시, 아미노 말단 또는 내부 영역의 결실) 서열; 그러나 IL12B 효소적 활성은 여전히 유지함);

[0214] (iii) 그의 변이체 (예를 들어, 야생형 IL12B 폴리펩티드에 비해 1개 이상의 아미노산이 대체된 것인 전장, 성숙 또는 말단절단된 IL12B 단백질, 예를 들어 상기 폴리펩티드의 모든 또는 대부분의 IL12B 활성을 유지하는 변이체 (예컨대, 예를 들어, V33I, V298F, 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 다른 천연 또는 인공 변이체)); 및

[0215] (iv) (i) 신호 펩티드가 있는 또는 없는 성숙 IL12B 야생형, 그의 기능적 단편 또는 변이체, 및 (ii) 이종 단백질을 포함하는 융합 단백질;

[0216] 여기서 IL12A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0217] (v) 신호 펩티드가 있는 또는 없는 성숙 IL12A 폴리펩티드 (예를 들어, 야생형 IL12A와 동일한 또는 본질적으로 동일한 길이를 가짐);

[0218] (vi) 임의의 야생형 IL12A 폴리펩티드의 기능적 단편 (예를 들어, IL12A 야생형보다 더 짧은 말단절단된 (예를 들어, 카르복시, 아미노 말단 또는 내부 영역의 결실) 서열; 그러나 IL12A 효소적 활성은 여전히 유지함);

[0219] (vii) 그의 변이체 (예를 들어, 참조 이소형에 비해 1개 이상의 아미노산이 대체된 것인 전장, 성숙 또는 말단절단된 IL12A 단백질, 예를 들어 상기 폴리펩티드의 모든 또는 대부분의 IL12A 활성을 유지하는 변이체 (예컨대 관련 기술분야에 공지된 천연 또는 인공 변이체); 및

[0220] (viii) (i) 신호 펩티드가 있는 또는 없는 성숙 IL12A 야생형, 그의 기능적 단편 또는 변이체, 및 (ii) 이종 단백질을 포함하는 융합 단백질.

[0221] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 포유동물 IL12 폴리펩티드, 예컨대 인간 IL12 폴리펩티드, 그의 기능적 단편 또는 변이체를 코딩한다.

[0222] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 세포에 도입되는 경우에 그러한 세포에서 IL12B 및/또는 IL12A 단백질 발현 수준 및/또는 검출가능한 IL12 효소적 활성 수준을, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 투여 전 세포에서 IL12B 및/또는 IL12A 단백질 발현 수준 및/또는 검출가능한 IL12 효소적 활성 수준과 비교하여, 예를 들어 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 100%만큼 증가시킨다. IL12B 및/또는 IL12A 단백질 발현 수준 및/또는 IL12 효소적 활성은 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 시험관내에서 세포에 도입된다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 생체내에서 세포에 도입된다.

[0223] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 야생형 인간 IL12B 및/또는 IL12A를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함한다 (도 1 참조).

[0224] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 코돈 최적화된 핵산 서열을 포함하며, 여기서 코돈 최적화된 핵산 서열의 오픈 리딩 프레임 (ORF)은 야생형 IL12A 및/또는 IL12B 서열로부터 유래된다.

[0225] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 인간 IL12B 및/또는

IL12A의 전장 서열 (즉, 개시제 메티오닌 및 신호 펩티드를 포함함)을 갖는 IL12B 및/또는 IL12A를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 성숙 인간 IL12B 및/또는 IL12A에서, 개시제 메티오닌 및/또는 신호 펩티드는 제거되어, 각각 서열식별번호: 1 및 서열식별번호: 3의 아미노산 잔기를 포함하는 "성숙 IL12B" 및/또는 "성숙 IL12A"를 생성할 수 있다. 각각 서열식별번호: 1은 서열식별번호: 48의 아미노산 23 내지 328에 상응하고, 서열식별번호: 3은 서열식별번호: 48의 아미노산 336 내지 532에 상응한다. 인간 IL12B 및/또는 IL12A의 전체 서열에 관한 본 개시내용의 교시는 또한 개시제 메티오닌 및/또는 신호 펩티드가 결여되어 있는 인간 IL12B 및/또는 IL12A의 성숙 형태에도 또한 적용가능하다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 인간 IL12B 및/또는 IL12A의 성숙 서열을 갖는 IL12B 및/또는 IL12A를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, IL12B 및/또는 IL12A를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 서열 최적화된다.

[0226] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 돌연변이 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 IL12B 및/또는 IL12A 서열에 적어도 1개의 점 돌연변이, 적어도 2개의 점 돌연변이, 적어도 3개의 돌연변이, 적어도 4개의 돌연변이, 적어도 5개의 돌연변이, 적어도 6개의 돌연변이, 적어도 7개의 돌연변이, 적어도 8개의 돌연변이, 적어도 9개의 돌연변이 또는 적어도 10개의 돌연변이를 포함하며 IL12B 및/또는 IL12A 효소적 활성을 유지하는 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드는 상응하는 야생형 IL12B 및/또는 IL12A (즉, 동일한 IL12B 및/또는 IL12A이지만 돌연변이(들)가 없는 것)의 IL12B 및/또는 IL12A 활성의 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 100%인 IL12B 및/또는 IL12A 활성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 서열 최적화된다.

[0227] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 IL12B 및/또는 IL12A 효소적 활성을 변경시키지 않는 돌연변이를 갖는 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함한다. 이러한 돌연변이 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드는 기능-중성으로 지칭될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 1개 이상의 기능-중성 점 돌연변이를 포함하는 돌연변이 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함한다.

[0228] 일부 실시양태에서, 돌연변이 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드는 상응하는 야생형 IL12B 및/또는 IL12A보다 더 높은 IL12B 및/또는 IL12A 효소적 활성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드는 상응하는 야생형 IL12B 및/또는 IL12A (즉, 동일한 IL12B 및/또는 IL12A이지만 돌연변이(들)가 없는 것)의 활성보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 100% 더 높은 IL12B 및/또는 IL12A 활성을 갖는다.

[0229] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 기능적 IL12B 및/또는 IL12A 단편, 예를 들어 1개 이상의 단편이 야생형 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드의 폴리펩티드 하위서열에 상응하고 IL12B 및/또는 IL12A 효소적 활성을 유지하는 것을 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함한다. 일부 실시양태에서, IL12B 및/또는 IL12A 단편은 상응하는 전장 IL12B 및/또는 IL12A의 IL12 활성의 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 100%인 IL12B 및/또는 IL12A 활성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 기능적 IL12B 및/또는 IL12A 단편을 코딩하는 ORF를 포함하는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 서열 최적화된다.

[0230] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 상응하는 전장 IL12B 및/또는 IL12A보다 더 높은 IL12B 및/또는 IL12A 효소적 활성을 갖는 IL12B 및/또는 IL12A 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서 IL12B 및/또는 IL12A 단편은 상응하는 전장 IL12B 및/또는 IL12A의 IL12B 및/또는 IL12A 활성보다 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어

도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 약 100% 더 높은 IL12B 및/또는 IL12A 활성을 갖는다.

[0231] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 야생형 IL12B 및/또는 IL12A보다 적어도 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% 또는 25% 더 짧은 IL12B 및/또는 IL12A 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함한다.

[0232] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 다음을 갖는 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함한다:

[0233] (i) hIL12AB_007, hIL12AB_010 또는 hIL12AB_012의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0234] (ii) hIL12AB_018 또는 hIL12AB_019의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0235] (iii) hIL12AB_008의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0236] (iv) hIL12AB_005, hIL12AB_013 또는 hIL12AB_017의 뉴클레오티드 67-984 또는 hIL12AB_004의 뉴클레오티드 70-987에 대해 적어도 약 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0237] (v) hIL12AB_001 또는 hIL12AB_009의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0238] (vi) hIL12AB_012 또는 hIL12AB_005의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0239] (vii) hIL12AB_022 또는 hIL12AB_038의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0240] (viii) hIL12AB_024, hIL12AB_031, hIL12AB_032 또는 hIL12AB_036의 뉴클레오티드 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0241] (ix) hIL12AB_021, hIL12AB_023, hIL12AB_025, hIL12AB_026, hIL12AB_027, hIL12AB_029, hIL12AB_030, hIL12AB_034, hIL12AB_039 또는 hIL12AB_040의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0242] (x) hIL12AB_016, hIL12AB_035 또는 hIL12AB_037의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0243] (xi) hIL12AB_011, hIL12AB_028 또는 hIL12AB_033의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0244] (xii) hIL12AB_015의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0245] (xiii) hIL12AB_020의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; 또는

[0246] (xiv) hIL12AB_006의 뉴클레오티드 67-984에 대한 100% 서열 동일성.

[0247] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 다음을 갖는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함한다:

[0248] (i) hIL12AB_010의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 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% 서열 동일성;

[0249] (ii) hIL12AB_019의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0250] (iii) hIL12AB_013의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0251] (iv) hIL12AB_007 또는 hIL12AB_014의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0252] (v) hIL12AB_002, hIL12AB_008의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0253] (vi) hIL12AB_012 또는 hIL12AB_005의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0254] (vii) hIL12AB_001 또는 hIL12AB_009의 뉴클레오티드 1006-1596 또는 hIL12AB_004의 뉴클레오티드 1009-1589에 대해 적어도 약 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0255] (viii) hIL12AB_17의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0256] (ix) hIL12AB_029 또는 hIL12AB_027의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0257] (x) hIL12AB_039 또는 hIL12AB_040의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0258] (xi) hIL12AB_036, hIL12AB_034, hIL12AB_016, hIL12AB_023, hIL12AB_030, hIL12AB_031, hIL12AB_025 또는 hIL12AB_035의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0259] (xii) hIL12AB_021, hIL12AB_024, hIL12AB_032, hIL12AB_033, hIL12AB_037 또는 hIL12AB_022의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0260] (xiii) hIL12AB_020, hIL12AB_026 또는 hIL12AB_038의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0261] (xiv) hIL12AB_015, hIL12AB_011 또는 hIL12AB_028의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; 또는

[0262] (xv) hIL12AB_003의 뉴클레오티드 1006-1596에 대한 약 100% 서열 동일성.

[0263] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 IL12B 및 IL12A를 코딩하는 단일 ORF를 포함하며, 여기서 ORF는 다음을 갖는 서열:

[0264] (i) hIL12AB_007, hIL12AB_010 또는 hIL12AB_012의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0265] (ii) hIL12AB_018 또는 hIL12AB_019의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0266] (iii) hIL12AB_008의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0267] (iv) hIL12AB_005, hIL12AB_013 또는 hIL12AB_017의 뉴클레오티드 67-984 또는 hIL12AB_004의 뉴클레오티드 70-987에 대해 적어도 약 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0268] (v) hIL12AB_001 또는 hIL12AB_009의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0269] (vi) hIL12AB_012 또는 hIL12AB_005의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0270] (vii) hIL12AB_022 또는 hIL12AB_038의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0271] (viii) hIL12AB_024, hIL12AB_031, hIL12AB_032 또는 hIL12AB_036의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0272] (ix) hIL12AB_021, hIL12AB_023, hIL12AB_025, hIL12AB_026, hIL12AB_027, hIL12AB_029, hIL12AB_030, hIL12AB_034, hIL12AB_039 또는 hIL12AB_040의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0273] (x) hIL12AB_016, hIL12AB_035 또는 hIL12AB_037의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0274] (xi) hIL12AB_011, hIL12AB_028 또는 hIL12AB_033의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0275] (xii) hIL12AB_015의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0276] (xiii) hIL12AB_020의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; 또는

[0277] (xiv) hIL12AB_006의 뉴클레오티드 67-984에 대한 약 100% 서열 동일성; 및

[0278] 다음을 갖는 서열을 포함한다:

[0279] (i) hIL12AB_010의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 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% 서열 동일성;

[0280] (ii) hIL12AB_019의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0281] (iii) hIL12AB_013의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0282] (iv) hIL12AB_007 또는 hIL12AB_014의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0283] (v) hIL12AB_002, hIL12AB_008의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0284] (vi) hIL12AB_012 또는 hIL12AB_005의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0285] (vii) hIL12AB_001 또는 hIL12AB_009의 뉴클레오티드 1006-1596 또는 hIL12AB_004의 뉴클레오티드 1009-1599에 대해 적어도 약 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0286] (viii) hIL12AB_17의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0287] (ix) hIL12AB_029 또는 hIL12AB_027의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0288] (x) hIL12AB_039 또는 hIL12AB_040의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0289] (xi) hIL12AB_036, hIL12AB_034, hIL12AB_016, hIL12AB_023, hIL12AB_030, hIL12AB_031, hIL12AB_025 또는 hIL12AB_035의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0290] (xii) hIL12AB_021, hIL12AB_024, hIL12AB_032, hIL12AB_033, hIL12AB_037 또는 hIL12AB_022의 뉴클레오티드

1006-1596에 대해 적어도 약 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0291] (xiii) hIL12AB_020, hIL12AB_026 또는 hIL12AB_038의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0292] (xiv) hIL12AB_015, hIL12AB_011 또는 hIL12AB_028의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; 또는

[0293] (xv) hIL12AB_003의 뉴클레오티드 1006-1596에 대한 약 100% 서열 동일성.

[0294] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 IL12B를 코딩하는 제1 ORF 및 IL12A를 코딩하는 제2 ORF를 포함하며, 여기서 제1 ORF는 다음을 갖는 서열을 포함하고/거나:

[0295] (i) hIL12AB_007, hIL12AB_010 또는 hIL12AB_012의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0296] (ii) hIL12AB_018 또는 hIL12AB_019의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0297] (iii) hIL12AB_008의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0298] (iv) hIL12AB_005, hIL12AB_013 또는 hIL12AB_017의 뉴클레오티드 67-984 또는 hIL12AB_004의 뉴클레오티드 70-987에 대해 적어도 약 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0299] (v) hIL12AB_001 또는 hIL12AB_009의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0300] (vi) hIL12AB_012 또는 hIL12AB_005의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0301] (vii) hIL12AB_022 또는 hIL12AB_038의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0302] (viii) hIL12AB_024, hIL12AB_031, hIL12AB_032 또는 hIL12AB_036의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0303] (ix) hIL12AB_021, hIL12AB_023, hIL12AB_025, hIL12AB_026, hIL12AB_027, hIL12AB_029, hIL12AB_030, hIL12AB_034, hIL12AB_039 또는 hIL12AB_040의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0304] (x) hIL12AB_016, hIL12AB_035 또는 hIL12AB_037의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0305] (xi) hIL12AB_011, hIL12AB_028 또는 hIL12AB_033의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0306] (xii) hIL12AB_015의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0307] (xiii) hIL12AB_020의 뉴클레오티드 67-984에 대해 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; 또는

[0308] (xiv) hIL12AB_006의 뉴클레오티드 67-984에 대한 약 100% 서열 동일성;

[0309] 여기서 제2 ORF는 다음을 갖는 서열을 포함한다:

[0310] (i) hIL12AB_010의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 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% 서열 동일성;

[0311] (ii) hIL12AB_019의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0312] (iii) hIL12AB_013의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0313] (iv) hIL12AB_007 또는 hIL12AB_014의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0314] (v) hIL12AB_002, hIL12AB_008의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0315] (vi) hIL12AB_012 또는 hIL12AB_005의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0316] (vii) hIL12AB_001 또는 hIL12AB_009의 뉴클레오티드 1006-1596 또는 hIL12AB_004의 뉴클레오티드 1009-1599에 대해 적어도 약 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성 또는;

[0317] (viii) hIL12AB_17의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0318] (ix) hIL12AB_029 또는 hIL12AB_027의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0319] (x) hIL12AB_039 또는 hIL12AB_040의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0320] (xi) hIL12AB_036, hIL12AB_034, hIL12AB_016, hIL12AB_023, hIL12AB_030, hIL12AB_031, hIL12AB_025 또는 hIL12AB_035의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0321] (xii) hIL12AB_021, hIL12AB_024, hIL12AB_032, hIL12AB_033, hIL12AB_037 또는 hIL12AB_022의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0322] (xiii) hIL12AB_020, hIL12AB_026 또는 hIL12AB_038의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성;

[0323] (xiv) hIL12AB_015, hIL12AB_011 또는 hIL12AB_028의 뉴클레오티드 1006-1596에 대해 적어도 약 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; 또는

[0324] (xv) hIL12AB_003의 뉴클레오티드 1006-1596에 대한 약 100% 서열 동일성.

[0325] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 서열은 hIL12AB_002 (서열식별번호: 6)로서 제시된 서열 또는 hIL12AB_002 (서열식별번호: 6)에 대해 적어도 약 60%, 65%, 70%, 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% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 ORF를 포함한다.

[0326] 한 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 제1 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, 제1 ORF) 및 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 제2 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, 제2 ORF)은 직접적으로 또는 링커에 의해 융합된다. 또 다른 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 제1 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, 제1 ORF) 및 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 제2 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, 제2 ORF)은 서로 융합되지 않는다.

[0327] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 IL12B-IL12A 융합 폴리펩티드 (예를 들어, 야생형 서열, 그의 기능적 단편 또는 변이체)를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함하며, 여기서 뉴클레오티드 서열은 서열식별번호: 5 내지 44로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 약 60%, 65%, 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% 서열 동일성을 갖는다. 표 4 참조.

[0328] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 IL12B-IL12A 융합 폴리펩티드 (예를 들어, 야생형 서열, 그의 기능적 단편 또는 변이체)를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함하며, 여기서 뉴클레오티드 서열은 서열식별번호: 5 내지 44로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에

대해 70% 내지 100%, 75% 내지 100%, 80% 내지 100%, 85% 내지 100%, 70% 내지 95%, 80% 내지 95%, 70% 내지 85%, 75% 내지 90%, 80% 내지 95%, 70% 내지 75%, 75% 내지 80%, 80% 내지 85%, 85% 내지 90%, 90% 내지 95% 또는 95% 내지 100% 서열 동일성을 갖는다. 표 4 참조.

[0329] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 약 900 내지 약 100,000개 뉴클레오티드 (예를 들어, 900 내지 1,000개, 900 내지 1,100개, 900 내지 1,200개, 900 내지 1,300개, 900 내지 1,400개, 900 내지 1,500개, 1,000 내지 1,100개, 1,000 내지 1,100개, 1,000 내지 1,200개, 1,000 내지 1,300개, 1,000 내지 1,400개, 1,000 내지 1,500개, 1,083 내지 1,200개, 1,083 내지 1,400개, 1,083 내지 1,600개, 1,083 내지 1,800개, 1,083 내지 2,000개, 1,083 내지 3,000개, 1,083 내지 5,000개, 1,083 내지 7,000개, 1,083 내지 10,000개, 1,083 내지 25,000개, 1,083 내지 50,000개, 1,083 내지 70,000개, 또는 1,083 내지 100,000개)를 포함한다.

[0330] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 IL12B-IL12A 융합 폴리펩티드 (예를 들어, 야생형 서열, 그의 기능적 단편 또는 변이체)를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함하며, 여기서 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)의 길이는 적어도 500개의 뉴클레오티드의 길이 (예를 들어, 적어도 약 500개, 600개, 700개, 80개, 900개, 1,000개, 1,050개, 1,083개, 1,100개, 1,200개, 1,300개, 1,400개, 1,500개, 1,600개, 1,700개, 1,800개, 1,900개, 2,000개, 2,100개, 2,200개, 2,300개, 2,400개, 2,500개, 2,600개, 2,700개, 2,800개, 2,900개, 3,000개, 3,100개, 3,200개, 3,300개, 3,400개, 3,500개, 3,600개, 3,700개, 3,800개, 3,900개, 4,000개, 4,100개, 4,200개, 4,300개, 4,400개, 4,500개, 4,600개, 4,700개, 4,800개, 4,900개, 5,000개, 5,100개, 5,200개, 5,300개, 5,400개, 5,500개, 5,600개, 5,700개, 5,800개, 5,900개, 6,000개, 7,000개, 8,000개, 9,000개, 10,000개, 20,000개, 30,000개, 40,000개, 50,000개, 60,000개, 70,000개, 80,000개, 90,000개 또는 최대 100,000개의 뉴클레오티드 또는 그 초과)이다.

[0331] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드 (예를 들어, 야생형 서열, 그의 기능적 단편 또는 변이체)를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함하고, 비코딩, 예를 들어 miRNA 결합 부위인 적어도 1개의 핵산 서열을 추가로 포함한다.

[0332] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 단일 가닥 또는 이중 가닥인 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함한다.

[0333] 일부 실시양태에서, IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드 (예를 들어, 야생형 서열, 그의 기능적 단편 또는 변이체)를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함하는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 DNA 또는 RNA이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 RNA이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 메신저 RNA (mRNA)이거나 또는 그로서 기능한다. 일부 실시양태에서, mRNA는 적어도 1종의 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함하고, 시험관내, 생체내, 계내 또는 생체외에서 번역되어 코딩된 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 생산할 수 있다.

[0334] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드 (예를 들어, 야생형 서열, 그의 기능적 단편 또는 변이체)를 코딩하는 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함하며, 여기서 폴리뉴클레오티드는 적어도 1종의 화학적으로 변형된 핵염기, 예를 들어 5-메톡시우라실을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 miRNA 결합 부위, 예를 들어 miR-122에 결합하는 miRNA 결합 부위를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드는 전달 작용제, 예를 들어 화학식 (I)을 갖는 화합물, 예를 들어 화합물 1-147 중 어느 것 또는 화합물 1-232 중 어느 것과 함께 제제화된다.

[0335] 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 또한 코딩된 폴리펩티드의 치료상 적절한 부위로의 트래픽킹을 용이하게 하는 추가의 특징부를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 단백질 트래픽킹에 도움이 되는 하나의 이러한 특징부는 신호 서열 또는 표적화 서열이다. 이들 신호 서열에 의해 코딩되는 펩티드는 표적화 펩티드, 통과 펩티드 및 신호 펩티드를 포함한 다양한 명칭으로 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 본원에 기재된 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 작동가능하게 연결된 신호 펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함한다.

[0336] 일부 실시양태에서, "신호 서열" 또는 "신호 펩티드"는 각각 코딩 영역 또는 폴리펩티드의 5' (또는 N-말단)에 임의로 혼입되는, 각각 약 9 내지 200개 뉴클레오티드 (3-70개 아미노산)의 길이인 폴리뉴클레오티드 또는 폴리

펩티드이다. 이들 서열의 부가는 코딩된 폴리펩티드를 목적하는 부위, 예컨대 내형질 세망 또는 미토콘드리아로 1개 이상의 표적화 경로를 통해 트래픽킹하도록 한다. 일부 신호 펩티드는 단백질이 목적하는 부위로 수송된 후에, 예를 들어 신호 펩티다제에 의해 단백질로부터 절단된다.

[0337] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기서 뉴클레오티드 서열은 천연 신호 펩티드를 코딩하는 5' 핵산 서열을 추가로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기서 뉴클레오티드 서열은 천연 신호 펩티드를 코딩하는 핵산 서열이 결여되어 있다.

[0338] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기서 뉴클레오티드 서열은 이종 신호 펩티드를 코딩하는 5' 핵산 서열을 추가로 포함한다.

[0339] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 제1 ORF의 5' 말단에 위치한 신호 펩티드를 코딩하는 핵산 서열을 추가로 포함한다.

[0340] 일부 실시양태에서, 제1 ORF는 신호 펩티드를 코딩하는 핵산 서열을 포함한다.

[0341] 일부 실시양태에서, 신호 펩티드는 인간 IL12B 신호 펩티드이다.

[0342] 일부 실시양태에서, 신호 펩티드는 서열식별번호: 48의 아미노산 1 내지 22에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 서열을 포함한다.

[0343] 제공된 RNA 서열에 기초하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상응하는 DNA 서열 (예를 들어, 우라실에서 티민으로의 전환)을 이해할 것이다. 마찬가지로, 제공된 DNA 서열에 기초하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상응하는 RNA 서열 (예를 들어, 티민에서 우라실로의 전환)을 이해할 것이다.

[0344] 5. 키메라 단백질

[0345] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 1종 이상의 관심 폴리펩티드를 코딩하는 1종 초과의 핵산 서열 (예를 들어, 1종 초과의 ORF)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드, 그의 기능적 단편 또는 변이체를 코딩하는 단일 ORF를 포함한다. 그러나, 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 1종 초과의 뉴클레오티드 서열, 예를 들어 IL12B 폴리펩티드 (제1 관심 폴리펩티드), 그의 기능적 단편 또는 변이체를 코딩하는 제1 뉴클레오티드 서열, IL12A 폴리펩티드 (제2 관심 폴리펩티드), 그의 기능적 단편 또는 변이체를 코딩하는 제2 뉴클레오티드 서열, 및 제3 관심 폴리펩티드 (예를 들어, IL12에 이종인 폴리펩티드)를 발현하는 제3 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 제3 관심 폴리펩티드는 직접적으로 또는 링커에 의해 IL12B 폴리펩티드에 융합될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 제3 관심 폴리펩티드는 직접적으로 또는 링커에 의해 IL12A 폴리펩티드에 융합될 수 있다. 다른 실시양태에서, 제3 관심 폴리펩티드는 직접적으로 또는 링커에 의해 IL12B 폴리펩티드 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다에 융합될 수 있다. 추가 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 3종 초과의 뉴클레오티드 서열, 예를 들어 IL12B 폴리펩티드 (제1 관심 폴리펩티드), 그의 기능적 단편 또는 변이체를 코딩하는 제1 뉴클레오티드 서열, IL12A 폴리펩티드 (제2 관심 폴리펩티드), 그의 기능적 단편 또는 변이체를 코딩하는 제2 뉴클레오티드 서열, 제3 관심 폴리펩티드를 발현하는 제3 뉴클레오티드 서열, 및 제4 관심 폴리펩티드를 발현하는 제4 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 제3 관심 폴리펩티드는 직접적으로 또는 링커에 의해 IL12A 폴리펩티드에 융합되고, 제4 관심 폴리펩티드는 직접적으로 또는 링커에 의해 IL12B 폴리펩티드에 융합된다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 관심 폴리펩티드는 유전학적으로 융합될 수 있으며, 즉 2종 이상의 폴리펩티드는 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 2종 이상의 관심 폴리펩티드 사이의 링커 (예를 들어, G_4S 펩티드 링커 또는 관련 기술분야에 공지된 또 다른 링커)를 코딩하는 핵산 서열을 포함할 수 있다.

[0346] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 각각 관심 폴리펩티드를 발현하는 2, 3, 4종 또는 그 초과의 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다.

[0347] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 제1 핵산 서열 (예를 들어, 제1 ORF) 및 제2 관심 폴리펩티드를 코딩하는 제2 핵산 서열 (예를 들어, 제2 ORF)을 포함할 수 있다.

[0348] 6. 링커

[0349] 한 측면에서, IL12B 및/또는 IL12A는 직접적으로 또는 링커에 의해 융합될 수 있다. 다른 실시양태에서, IL12B 및/또는 IL12A는 이종 폴리펩티드에 링커에 의해 직접적으로 융합될 수 있다. IL12B를 IL12A에, 또는 IL12B 및/또는 IL12A를 이종 폴리펩티드에 융합시키는데 적합한 링커는 폴리펩티드 (또는 펩티드) 모이어티 또는 비-폴리펩티드 모이어티일 수 있다.

[0350] 본 개시내용의 일부 측면은 인간 IL12 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 지질 나노입자에 관한 것이며, 여기서 폴리뉴클레오티드는 인간 IL12A 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된 인간 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드는 펩티드 링커에 의해 IL12A 폴리펩티드에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드는 IL12A 폴리펩티드 또는 펩티드 링커의 5' 말단에 위치한다. 다른 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드는 IL12B 폴리펩티드 또는 펩티드 링커의 5' 말단에 위치한다.

[0351] 일부 실시양태에서, 링커는 1개 아미노산 내지 약 200개 아미노산을 포함하는 펩티드 링커이다. 일부 실시양태에서, 링커는 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개, 적어도 13개, 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개, 적어도 24개, 적어도 25개, 적어도 26개, 적어도 27개, 적어도 28개, 적어도 29개, 적어도 30개, 적어도 31개, 적어도 32개, 적어도 33개, 적어도 34개, 적어도 35개, 적어도 36개, 적어도 37개, 적어도 38개, 적어도 39개, 또는 적어도 40개 아미노산을 포함한다.

[0352] 일부 실시양태에서, 링커는, 예를 들어 $(G_nS)_m$을 포함하는 GS (Gly/Ser) 링커일 수 있으며, 여기서 n은 1 내지 20의 정수이고, m은 1 내지 20의 정수이다. 일부 실시양태에서, Gly/Ser 링커는 $(G_nS)_m$ (서열식별번호: 203)을 포함하며, 여기서 n은 1, 2 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 또는 20이고, m은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 또는 20이다. 일부 실시양태에서, GS 링커는 $(GGGGS)_o$ (서열식별번호: 204)를 포함할 수 있으며, 여기서 o는 1 내지 5의 정수이다. 일부 실시양태에서, GS 링커는 GGSGGGGSGG (서열식별번호: 205), GGSGGGGG (서열식별번호: 206), 또는 GSGSGSGS (서열식별번호: 207)를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, Gly/Ser 링커는 $(G_nS)_m$을 포함하며, 여기서 n은 6이고, m은 1이다.

[0353] 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 적합한 링커는, 예를 들어 $(Gly)_p$ (서열식별번호: 208)를 포함하는 Gly-풍부 링커일 수 있으며, 여기서 p는 1 내지 40의 정수이다. 일부 실시양태에서, Gly-풍부 링커는 GGGGG, GGGGGG, GGGGGGG 또는 GGGGGGGG를 포함할 수 있다.

[0354] 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 적합한 링커는 $(EAAAK)_q$ (서열식별번호: 209)를 포함할 수 있으며, 여기서 q는 1 내지 5의 정수이다. 한 실시양태에서, 본 개시내용에 적합한 링커는 $(EAAAK)_3$을 포함할 수 있다.

[0355] 추가의 예시적인 링커는 GGGGSLVPRGSGGGGS (서열식별번호: 210), GSGSGS (서열식별번호: 211), GGGGSLVPRGSGGGG (서열식별번호: 212), GGSGGHMGSGG (서열식별번호: 213), GGSGGSGGSGG (서열식별번호: 214), GGSGG (서열식별번호: 215), GSGSGSGS (서열식별번호: 216), GGGSEGGGSEGGGSEGGG (서열식별번호: 217), AAGAATAA (서열식별번호: 218), GGSSG (서열식별번호: 219), GSGGGTGGGSG (서열식별번호: 220), GSGSGSGSGGSG (서열식별번호: 221), GSGGSGSGGSGGSG (서열식별번호: 222), 및 GSGGSGGSGGSGGS (서열식별번호: 223)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0356] 링커를 코딩하는 뉴클레오티드는 본 개시내용의 뉴클레오티드 서열을 융합시키기 위해 구축될 수 있다. 제공된 RNA 서열에 기초하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상응하는 DNA 서열 (예를 들어, 우라실에서 티민으로의 전환)을 이해할 것이다. 마찬가지로, 제공된 DNA 서열에 기초하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상응하는 RNA 서열 (예를 들어, 티민에서 우라실로의 전환)을 이해할 것이다.

[0357] 7. IL12 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열의 서열 최적화

[0358] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 서열 최적화된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 서열 최적화된, IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF), 또 다른 관심 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF), 5'-UTR, 3'-UTR, miRNA, 링커를 코딩하는 뉴클레오티드 서열,

또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0359] IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열, 예를 들어 코돈-최적화된 mRNA 서열은 참조 서열 (예를 들어, IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 야생형 뉴클레오티드 서열)에 비해 적어도 1개의 동의 핵염기 치환을 포함하는 서열이다.

[0360] 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열은 참조 서열과 서열이 부분적으로 또는 완전히 상이할 수 있다. 예를 들어, TCT 코돈에 의해 균일하게 코딩되는 폴리세린을 코딩하는 참조 서열은 그의 핵염기의 100%가 치환되게 하여 (각각의 코돈에 대해, 위치 1에서의 T는 A에 의해 대체되고, 위치 2에서의 C는 G에 의해 대체되고, 위치 3에서의 T는 C에 의해 대체되게 하여) AGC 코돈에 의해 균일하게 코딩될 폴리세린을 코딩하는 서열을 생성함으로써 서열-최적화될 수 있다. 참조 폴리세린 핵산 서열과 서열-최적화된 폴리세린 핵산 서열 사이의 전반적 쌍별 정렬로부터 수득된 서열 동일성의 백분율은 0%일 것이다. 그러나, 둘 다의 서열로부터의 단백질 산물은 100% 동일할 것이다.

[0361] 일부 서열 최적화 (또한 때때로 코돈 최적화로 지칭됨) 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고 (및 하기에 보다 상세하게 논의되어 있고), 1개 이상의 목적하는 결과를 달성하는데 유용할 수 있다. 이들 결과는, 예를 들어 특정 조직 표적 및/또는 숙주 유기체에서의 코돈 빈도를 매칭시켜 적절한 폴딩을 보장하는 것; G/C 함량을 편향시켜 mRNA 안정성을 증가시키거나 2차 구조를 감소시키는 것; 유전자 구축 또는 발현을 손상시킬 수 있는 탠덤 반복 코돈 또는 염기 실행을 최소화하는 것; 전사 및 번역 제어 영역을 맞춤화하는 것; 단백질 트래픽킹 서열을 삽입 또는 제거하는 것; 코딩된 단백질에 번역후 변형 부위 (예를 들어, 글리코실화 부위)를 제거/부가하는 것; 단백질 도메인을 부가, 제거 또는 셔플링하는 것; 제한 부위를 삽입 또는 결실시키는 것; 리보솜 결합 부위 및 mRNA 분해 부위를 변형시키는 것; 단백질의 다양한 도메인이 적절하게 폴딩되도록 하기 위해 번역 비율을 조정하는 것; 및/또는 폴리뉴클레오티드 내 문제 2차 구조를 감소 또는 제거하는 것을 포함할 수 있다. 서열 최적화 도구, 알고리즘 및 서비스는 관련 기술분야에 공지되어 있고, 비제한적 예는 진아트 (라이프 테크놀로지스), DNA2.0 (캘리포니아주 멘로 파크)으로부터의 서비스 및/또는 독점적 방법을 포함한다.

[0362] 각각의 아미노산에 대한 코돈 옵션은 표 3에 제공된다.

[0363] 표 3. 코돈 옵션

아미노산	단일 문자 코드	코돈 옵션
이소류신	I	ATT, ATC, ATA
류신	L	CTT, CTC, CTA, CTG, TTA, TTG
발린	V	GTT, GTC, GTA, GTG
페닐알라닌	F	TTT, TTC
메티오닌	M	ATG
시스테인	C	TGT, TGC
알라닌	A	GCT, GCC, GCA, GCG
글리신	G	GGT, GGC, GGA, GGG
프롤린	P	CCT, CCC, CCA, CCG
트레오닌	T	ACT, ACC, ACA, ACG
세린	S	TCT, TCC, TCA, TCG, AGT, AGC
티로신	Y	TAT, TAC
트립토판	W	TGG
글루타민	Q	CAA, CAG
아스파라긴	N	AAT, AAC
히스티딘	H	CAT, CAC
글루탐산	E	GAA, GAG
아스파르트산	D	GAT, GAC
리신	K	AAA, AAG
아르기닌	R	CGT, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG
셀레노시스테인	Sec	셀레노시스테인 삽입 요소 (SECIS)의 존재 하의 mRNA 내 UGA
정지 코돈	정지	TAA, TAG, TGA

[0364]

[0365] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드, 그의 기능적 단편 또는 변이체를 코딩하는 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함하며, 여기서 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드, 그의 기능적 단편 또는 변이체는 (예를 들어, 서열 최적화되지 않은 참조 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드, 그의 기능적 단편 또는 변이체와 비교하여) 개선된 특성, 예를 들어 생체내 투여 후 발현 효능과 관련된 개선된 특성을 갖는다. 이러한 특성은 핵산 안정성 (예를 들어, mRNA 안정성)을 개선시키는 것, 표적 조직에서의 번역 효능을 증가시키는 것, 발현된 말단절단된 단백질의 수를 감소시키는 것, 발현된 단백질의 폴딩을 개선시키거나 미스폴딩을 방지하는 것, 발현된 산물의 독성을 감소시키는 것, 발현된 산물에 의해 유발되는 세포 사멸을 감소시키는 것, 단백질 응집을 증가 및/또는 감소시키는 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0366] 일부 실시양태에서, 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열은 관련 기술분야에서의 1개 이상의 문제를 피하는 구조적 및/또는 화학적 특징부, 예를 들어 핵산-기반 치료제의 제제화 및 전달을 최적화하면서 동시에 구조적 및 기능적 완전성을 유지하는 것; 발현의 역치를 극복하는 것; 발현 비율, 반감기 및/또는 단백질 농도를 개선시키는 것; 단백질 국재화를 최적화하는 것; 및 유해한 생체반응, 예컨대 면역 반응 및/또는 분해 경로를 피하는 것에 유용한 특징부를 갖도록, 인간 대상체에서의 발현을 위해 코돈 최적화된다.

[0367] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 다음을 포함하는 방법에 따라 서열-최적화된, IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF), 추가의 관심 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF), 5'-UTR, 3'-UTR, 마이크로RNA, 링커를 코딩하는 핵산 서열, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다:

[0368] (i) 참조 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF) 중 적어도 1개의 코돈을 우리딘 함량을 증가 또는 감소시키는 대안적 코돈으로 치환시켜 우리딘-변형된 서열을 생성하는 것;

[0369] (ii) 참조 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF) 중 적어도 1개의 코돈을 동의 코돈 세트에서 보다 높은 코돈 빈도를 갖는 대안적 코돈으로 치환시키는 것;

[0370] (iii) 참조 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF) 중 적어도 1개의 코돈을 G/C 함량을 증가시키는 대안적 코돈으로 치환시키는 것; 또는

[0371] (iv) 그의 조합.

[0372] 일부 실시양태에서, 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 ORF)은 참조 뉴클레오티드 서열에 비해 적어도 1개의 개선된 특성을 갖는다.

[0373] 일부 실시양태에서, 서열 최적화 방법은 다중파라미터이고, 본원에 개시된 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과의 방법 및/또는 관련 기술분야에 공지된 다른 최적화 방법을 포함한다.

[0374] 본 개시내용의 일부 실시양태에서 유익한 것으로 간주될 수 있는 특징부는, 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩될 수 있거나 그의 영역 내에 있을 수 있고, 이러한 영역은 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 영역에 대해 상류 (5'), 하류 (3'), 또는 그 내에 있을 수 있다. 이들 영역은 단백질 코딩 영역 또는 오픈 리딩 프레임 (ORF)의 서열-최적화 전 및/또는 후에 폴리뉴클레오티드 내로 혼입될 수 있다. 이러한 특징부의 예는 비번역 영역 (UTR), 마이크로RNA 서열, 코작 서열, 올리고(dT) 서열, 폴리-A 테일 및 검출가능한 태그를 포함하나 이에 제한되지는 않고, XbaI 인식을 가질 수 있는 다중 클로닝 부위를 포함할 수 있다.

[0375] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 5' UTR, 3' UTR 및/또는 miRNA 결합 부위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 2개 이상의 5' UTR 및/또는 3' UTR을 포함하며, 이는 동일하거나 상이한 서열일 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 2개 이상의 miRNA 결합 부위를 포함하며, 이는 동일하거나 상이한 서열일 수 있다. 5' UTR, 3' UTR 및/또는 miRNA 결합 부위의 임의의 부분은 서열-최적화될 수 있고 (아무것도 서열-최적화되지 않는 것을 포함함), 서열 최적화 전 및/또는 후에 독립적으로 1개 이상의 상이한 구조적 또는 화학적 변형을 함유할 수 있다.

[0376] 일부 실시양태에서, 최적화 후에, 폴리뉴클레오티드는 재구성되어, 벡터, 예컨대 비제한적으로 플라스미드, 바이러스, 코스미드 및 인공 염색체 내로 형질전환된다. 예를 들어, 최적화된 폴리뉴클레오티드는 재구성되어, 화학적으로 적격인 이. 콜라이, 효모, 뉴로스포라, 옥수수, 드로소필라 등 내로 형질전환될 수 있으며, 여기서 고 카피 플라스미드-유사 또는 염색체 구조가 본원에 기재된 방법에 의해 발생한다.

[0377] 8. IL12 폴리펩티드를 코딩하는 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열

[0378] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 본원에 개시된 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 오픈 리딩 프레임 (ORF)을 포함하며, 여기서 ORF는 서열 최적화되었다.

[0379] 인간 IL12B 및/또는 IL12A를 코딩하는 예시적인 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열이 표 4A-4D에 제시된다. 일부 실시양태에서, 표 4A-4D에서의 서열 최적화된 IL12B 및/또는 IL12A 서열, 그의 단편 및 변이체는 본원에 개시된 방법을 실시하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 표 4A-4D에서의 서열 최적화된 IL12B 및/또는 IL12A 서열, 그의 단편 및 변이체는 도 1에 개시된 야생형 서열과 조합되거나 또는 그에 대한 대안이다. 제공된 RNA 서열에 기초하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상응하는 DNA 서열 (예를 들어, 우라실에서 티민으로의 전환)을 이해할 것이다. 마찬가지로, 제공된 DNA 서열에 기초하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상응하는 RNA 서열 (예를 들어, 티민에서 우라실로의 전환)을 이해할 것이다.

[0380] 표 4A: 인간 IL12에 대한 서열 최적화된 오픈 리딩 프레임 서열

[0381]

```
> hIL12AB_001 (SEQ ID NO: 5)
ATGTGTCACCAGCAGCTGGTCATTAGCTGGTTTAGCCTTGTGTTCCTGGCCTCCCCCCTTGTCGCTATTTGGGAGCTCAAGAAGGA
CGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCAGACGCGCCCGGAGAGATGGTAGTTCTGACCTGTGATACCCCAGAGGAGGACGGCA
TCACCTGGACTCTGGACCAAAGCAGCGAGGTTTTGGGCTCAGGGAAAACGCTGACCATCCAGGTGAAGGAATTCGGCGACGCCGGA
CAGTACACCTGCCATAAGGGAGGAGAGGTGCTGAGCCATTCCCTTCTTCTGCTGCACAAGAAAGAGGACGGCATCTGGTCTACCGA
CATCCTGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACTCCGGCAGGTTCACTTGTTGGT
GGCTGACCACCATCAGTACAGACCTGACTTTTAGTGTAAAAAGCTCCAGAGGCTCGTCCGATCCCCAAGGGGTGACCTGCGGCGCA
GCCACTCTGAGCGCTGAGCGCGTGCGCGGTGACAATAAAGAGTACGAGTACAGCGTTGAGTGTCAAGAAGACAGCGCTTGCCCTGC
CGCCGAGGAGAGCCTGCCTATCGAGGTGATGGTTGACGCAGTGCACAAGCTTAAGTACGAGAATTACACCAGCTCATTCTTCATTA
GAGATATAATCAAGCCTGACCCACCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCACTGAAAAACTCACGGCAGGTCGAAGTGAGCTGGGAGTAC
CCCGACACCTGGAGCACTCCTCATTCCTATTTCTCTCTTACATTCTGCGTCCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAAAAGAAGGA
TCGAGTCTTCACCGACAAAACAAGCGCGACCGTGATTTGCAGGAAGAACGCCAGCATCTCCGTCAGAGCCCAGGATAGATACTATA
GTAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCAAGCGTGCCCTGTTCCGGCGGCGGGGGCGGGGGCAGCCGAAACTTGCCTGTCGCTACCCCGGAC
CCTGGAATGTTTCCGTGTCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGAGCCGTGTCGAATATGCTCCAGAAGGCCCGGCAGACCCTTGA
GTTCTACCCCTGTACCAGCGAAGAGATCGATCATGAGGACATCACGAAAGACAAGACTTCCACCGTCGAGGCTTGTCTCCCGCTGG
AGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAATAGCCGGGAGACATCTTTCATCACGAATGGTAGCTGTCTGGCCAGCAGGAAAACTTCC
TTCATGATGGCTCTCTGCCTGAGCTCTATCTATGAAGATCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTTAAGACTATGAACGCCAAACTCCT
GATGGACCCAAAAAGGCAAATCTTTCTGGACCAGAATATGCTGGCCGTGATAGACGAGCTGATGCAGGCACTGAACTTCAACAGCG
AGACAGTGCCACAGAAATCCAGCCTGGAGGAGCCTGACTTTTACAAAACTAAGATCAAGCTGTGTATCCTGCTGCACGCCTTTAGA
ATCCGTGCCGTGACTATCGACAGGGTGATGTCATACCTCAACGCTTCA

> hIL12AB_002(SEQ ID NO: 6)
ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGA
CGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAGGACGGCA
TCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCGGC
CAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTGGAGCACCGA
CATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGATGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGCAGATTCACCTGCTGGT
GGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGTGACCTGCGGCGCC
GCCACCCTGAGCGCCGAGAGAGTGAGAGGCGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGC
CGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCA
GAGACATCATCAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCAGACAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTAC
CCCGACACCTGGAGCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAGGA
CAGAGTGTTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATCTGCAGAAAGAACGCCAGCATCAGCGTGAGAGCCCAGGACAGATACTACA
GCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTGCCCGTGGCCACCCCCGAC
CCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGAGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCAGACAGACCCTGGA
GTTCTACCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGACCACGAGGACATCACCAAGGACAAGACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGG
AGCTGACCAAGAACGAGAGCTGCCTGAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGAAAGACCAGC
TTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCT
GATGGACCCCAAGAGACAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCG
AGACCGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGA
ATCAGAGCCGTGACCATCGACAGAGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_003(SEQ ID NO: 7)
ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCTCCCCTCGTGGCCATATGGGAACTGAAGAAAGA
TGTTTATGTCGTAGAATTGGATTGGTATCCGGATGCCCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGTGACACCCCTGAAGAAGATGGTA
TCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTGGCAAAACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGC
CAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCGCTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGA
TATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACGTTTCACCTGCTGGT
GGCTGACGACAATCAGTACTGATTTGACATTCAGTGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGGGGTGACGTGCGGAGCT
GCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCCTGCCCAGC
TGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCACAAGCTCAAGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCA
GGGACATCATCAAACCTGACCCACCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGGCAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTAC
CCTGACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGA
TAGAGTCTTCACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGCCGCAAAAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATA
```

GCTCATCTTGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGTGGCGGAGGGGGCGGAGGGAGCAGAAACCTCCCCGTGGCCACTCCAGAC
CCAGGAATGTTCCCATGCCTTCACCACTCCCAAAACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGACAAACTTTAGA
ATTTTACCCTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGAAGATATCACAAAAGATAAAACCAGCACAGTGGAGGCCTGTTTACCATTGG
AATTAACCAAGAATGAGAGTTGCCTAAATTCCAGAGAGACCTCTTTCATAACTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCAGAAAGACCTCT
TTTATGATGGCCCTGTGCCTTAGTAGTATTTATGAAGACTTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTTCT
GATGGATCCTAAGAGGCAGATCTTTTTAGATCAAAACATGCTGGCAGTTATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGTG
AGACTGTGCCACAAAAATCCTCCCTTGAAGAACCGGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTCTGCATACTTCTTCATGCTTTCAGA
ATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCTTCC

> hIL12AB_004 (SEQ ID NO: 8)
ATGGGCTGCCACCAGCAGCTGGTCATCAGCTGGTTCTCCCTGGTCTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAA
AGATGTCTATGTTGTAGAGCTGGACTGGTACCCAGATGCTCCTGGAGAAATGGTGGTTCTCACCTGTGACACGCCAGAAGAAGATG
GCATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCTCAGAAGTTCTTGGCAGTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTGGGGATGCT
GGCCAGTACACCTGCCACAAAGGAGGAGAAGTTCTCAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGAGCAC
AGACATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCTTCCTTCGATGTGAGGCCAAGAACTACAGTGGCCGCTTCACCTGCT
GGTGGCTCACCACCATCAGCACAGACCTCACCTTCTCGGTGAAGAGCAGCCGTGGCAGCTCAGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGG
GCGGCCACGCTGTCGGCAGAAAGAGTTCGAGGGGACAACAAGGAATATGAATACTCGGTGGAATGTCAAGAAGACTCGGCCTGCCC
GGCGGCAGAAGAAAGTCTTCCCATAGAAGTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCA
TCAGAGACATCATCAAGCCAGACCCGCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCAGACAAGTGGAAGTTTCCTGGGAG
TACCCAGACACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCTCACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAAGAAA
AGATCGTGTCTTCACAGACAAAACCTCGGCGACGGTCATCTGCAGGAAGAATGCCTCCATCTCGGTTCGAGCCCAGGACCGCTACT
ACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCCTCGGTGCCCTGCAGTGGTGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTTCCTGTGGCCACGCCG
GACCCTGGCATGTTCCCGTGCCTGCACCACAGCCAAAATTTACTTCGAGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAAGCAAGACAAACTTT
AGAATTCTACCCCTGCACCTCAGAAGAAATAGACCATGAAGACATCACCAAAGATAAAACCAGCACTGTAGAGGCCTGCCTGCCCC
TGGAGCTCACCAAGAATGAATCCTGCCTCAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGGAAAACC
AGCTTCATGATGGCGCTCTGCCTGAGCAGCATCTATGAAGATTTGAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAGCT
GCTCATGGACCCCAAGAGACAAATATTTTTGGATCAAAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACT
CAGAGACGGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCAGACTTCTACAAAACCAAGATCAAGCTCTGCATCTTATTACATGCCTTC
CGCATCCGGGCGGTCACCATTGACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCCAGC

> hIL12AB_005 (SEQ ID NO: 9)
ATGTGCCACCAGCAGCTGGTCATCAGCTGGTTCTCCCTGGTCTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGA
TGTCTATGTTGTAGAGCTGGACTGGTACCCAGATGCTCCTGGAGAAATGGTGGTTCTCACCTGTGACACGCCAGAAGAAGATGGCA
TCACCTGGACGCTGGACCAGAGCTCAGAAGTTCTTGGCAGTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTGGGGATGCTGGC
CAGTACACCTGCCACAAAGGAGGAGAAGTTCTCAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGAGCACAGA
CATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCTTCCTTCGATGTGAGGCCAAGAACTACAGTGGCCGCTTCACCTGCTGGT
GGCTCACCACCATCAGCACAGACCTCACCTTCTCGGTGAAGAGCAGCCGTGGCAGCTCAGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCG
GCCACGCTGTCGGCAGAAAGAGTTCGAGGGGACAACAAGGAATATGAATACTCGGTGGAATGTCAAGAAGACTCGGCCTGCCCGGC
GGCAGAAGAAAGTCTTCCCATAGAAGTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCA
GAGACATCATCAAGCCAGACCCGCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCAGACAAGTGGAAGTTTCCTGGGAGTAC
CCAGACACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCTCACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAAGAAAAGA
TCGTGTCTTCACAGACAAAACCTCGGCGACGGTCATCTGCAGGAAGAATGCCTCCATCTCGGTTCGAGCCCAGGACCGCTACTACA
GCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCCTCGGTGCCCTGCAGTGGTGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTTCCTGTGGCCACGCCGGAC
CCTGGCATGTTCCCGTGCCTGCACCACAGCCAAAATTTACTTCGAGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAAGCAAGACAAACTTTAGA
ATTCTACCCCTGCACCTCAGAAGAAATAGACCATGAAGACATCACCAAAGATAAAACCAGCACTGTAGAGGCCTGCCTGCCCCTGG
AGCTCACCAAGAATGAATCCTGCCTCAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGGAAAACCAGC
TTCATGATGGCGCTCTGCCTGAGCAGCATCTATGAAGATTTGAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAGCTGCT
CATGGACCCCAAGAGACAAATATTTTTGGATCAAAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAG
AGACGGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCAGACTTCTACAAAACCAAGATCAAGCTCTGCATCTTATTACATGCCTTCCGC
ATCCGGGCGGTCACCATTGACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCCAGC

> hIL12AB_006 (SEQ ID NO: 10)
ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGA
CGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGTGACACCCCCGAGGAGGACGGCA
TCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGGGACGCCGGC
CAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTGGAGCACAGA
TATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGATGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGCAGATTCACCTGCTGGT
GGCTGACCACCATCAGCACAGACTTGACCTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGTGACCTGCGGCGCC
GCCACCCTGAGCGCCGAGAGAGTGAGAGGGGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGC
CGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCA
GAGACATCATCAAGCCCGACCCGCCGAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCAGACAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTAC
CCCGACACCTGGAGCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAGGA
CAGAGTGTTCACAGATAAGACCAGCGCCACCGTGATCTGCAGAAAGAACGCCAGCATCAGCGTGAGAGCCCAGGACAGATACTACA
GCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTGCCCGTGGCCACCCCCGAC
CCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGAGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCAGACAGACCCTGGA
GTTCTACCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGACCACGAGGACATCACCAAGGACAAGACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGG

[0382]

AGCTGACCAAGAATGAAAGCTGCCTGAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGAAAGACCAGC
TTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCT
GATGGACCCCAAGAGACAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCG
AGACCGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGA
ATCAGAGCCGTGACCATCGACAGAGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_007 (SEQ ID NO: 11)
ATGTGCCACCAGCAGCTTGTCATCTCCTGGTTCTCTCTTGTCTTCCTTGCTTCTCCTCTTGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGA
TGTTTATGTTGTGGAGTTGGACTGGTACCCTGATGCTCCTGGAGAAATGGTGGTTCTCACCTGTGACACTCCTGAGGAGGATGGCA
TCACCTGGACTTTGGACCAGTCTTCTGAGGTTCTTGGCAGTGGAAAAACTCTTACTATTCAGGTGAAGGAGTTTGGAGATGCTGGC
CAGTACACCTGCCACAAGGGTGGTGAAGTTCTCAGCCACAGTTTACTTCTTCTTCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGTCTACTGA
CATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACTTTCCTTCGTTGTGAAGCCAAGAACTACAGTGGTCGTTTCACCTGCTGGT
GGCTTACTACTATTTCTACTGACCTTACTTTCTCTGTGAAGTCTTCTCGTGGCTCTTCTGACCCTCAGGGTGTCACCTGTGGGGCT
GCTACTCTTTCTGCTGAGCGTGTGCGTGGGGACAACAAGGAGTATGAATACTCGGTGGAGTGCCAGGAGGACTCTGCCTGCCCTGC
TGCTGAGGAGTCTCTTCCTATTGAGGTGATGGTGGATGCTGTGCACAAGTTAAAATATGAAAACTACACTTCTTCTTTCTTCATTC
GTGACATTATAAAACCTGACCCTCCCAAGAACCTTCAGTTAAAACCTTTAAAAAACTCTCGTCAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTAC
CCTGACACGTGGTCTACTCCTCACTCCTACTTCTCTCTTACTTTCTGTGTCCAGGTGCAGGGCAAGTCCAAGCGTGAGAAGAAGGA
CCGTGTCTTCACTGACAAGACTTCTGCTACTGTCATCTGCAGGAAGAATGCATCCATCTCTGTGCGTGCTCAGGACCGTTACTACA
GCTCTTCCTGGTCTGAGTGGGCTTCTGTGCCCTGCTCTGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAATCTTCCTGTGGCTACTCCTGAC
CCTGGCATGTTCCCCTGCCTTCACCACTCGCAGAACCTTCTTCGTGCTGTGAGCAACATGCTTCAGAAGGCTCGTCAGACTTTAGA
ATTCTACCCCTGCACTTCTGAGGAGATTGACCATGAAGACATCACCAAGGACAAGACTTCTACTGTGGAGGCCTGCCTTCCTTTAG
AGCTGACCAAGAATGAATCCTGCTTAAATTCTCGTGAGACTTCTTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTTGCCTCGCGCAAGACTTCT
TTCATGATGGCTCTTTGCCTTTCTTCCATCTATGAAGACTTAAAAATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTTCT
CATGGACCCCAAGCGTCAGATATTTTTGGACCAGAACATGCTTGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAGGCTTTAAACTTCAACTCTG
AGACTGTGCCTCAGAAGTCTTCTTTAGAAGAGCCTGACTTCTACAAGACCAAGATAAAACTTTGCATTCTTCTTCATGCTTTCCGC
ATCCGTGCTGTGACTATTGACCGTGTGATGTCCTACTTAAATGCTTCT

> hIL12AB_008 (SEQ ID NO: 12)
ATGTGTCATCAACAACTCGTGATTAGCTGGTTCAGTCTCGTGTTCCTGGCCTCTCCGCTGGTGGCCATCTGGGAGCTTAAGAAGGA
CGTGTACGTGGTGGAGCTCGATTGGTACCCCGATGCTCCTGGCGAGATGGTGGTGCTAACCTGCGATACCCCCGAGGAGGACGGGA
TCACTTGGACCCTGGATCAGAGTAGCGAAGTCCTGGGCTCTGGCAAGACACTCAACATCCAGGTGAAGGAATTCGGAGACGCTGGT
CAGTACACTTGCCACAAGGGGGGTGAAGTGCTGTCTCACAGCCTGCTGTTACTGCACAAGAAGGAGGATGGGATCTGGTCAACCGA
CATCCTGAAGGATCAGAAGGAGCCTAAGAACAAGACCTTTCTGAGGTGTGAAGCTAAGAACTATTCCGGAAGATTCACTTGCTGGT
GGTTGACCACAATCAGCACTGACCTGACCTTTTCCGTGAAGTCCAGCAGAGGAAGCAGCGATCCTCAGGGCGTAACGTGCGGCGCG
GCTACCCTGTCAGCTGAGCGGGTTAGAGGCGACAACAAAGAGTATGAGTACTCCGTGGAGTGTCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGC
AGCCGAGGAGAGTCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCTGTCCATAAGTTAAAATACGAAAATTACACAAGTTCCTTTTTCATCC
GCGATATTATCAAACCCGATCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAATAGCCGACAGGTGGAAGTCTCTTGGGAGTAT
CCTGACACCTGGTCCACGCCTCACAGCTACTTTAGTCTGACTTTCTGTGTCCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAAAAGGA
TAGAGTGTTTACTGACAAGACATCTGCTACAGTCATCTGCAGAAAGAACGCCAGTATCTCAGTGAGGGCGCAGGACAGATACTACA
GTAGTAGCTGGAGCGAATGGGCTAGCGTGCCCTGTTCAGGGGGCGGCGGAGGGGGCTCCAGGAATCTGCCCGTGGCCACCCCCGAC
CCTGGGATGTTCCCTTGCCTCCATCACTCACAGAACCTGCTCAGAGCAGTGAGCAACATGCTCCAAAAGGCCCGCCAGACCCTGGA
GTTTTACCCTTGTACTTCAGAAGAGATCGATCACGAAGACATAACAAAGGATAAAACCAGCACCGTGGAGGCCTGTCTGCCTCTAG
AACTCACAAAGAATGAAAGCTGTCTGAATTCCAGGGAAACCTCCTTCATTACTAACGGAAGCTGTCTCGCATCTCGCAAAACATCA
TTCATGATGGCCCTCTGCCTGTCTTCTATCTATGAAGATCTCAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAAACAATGAACGCCAAGCTGCT
GATGGACCCCAAGAGACAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCAGTGATCGATGAGCTGATGCAAGCCTTGAACTTCAACTCAG
AGACAGTGCCGCAAAAGTCCTCGTTGGAGGAACCAGATTTTTACAAAACCAAAATCAAGCTGTGTATCCTTCTTCACGCCTTTCGG
ATCAGAGCCGTGACTATCGACCGGGTGATGTCATACCTGAATGCTTCC

> hIL12AB_009 (SEQ ID NO: 13)
ATGTGCCACCAGCAGCTGGTCATCAGCTGGTTTAGCCTGGTCTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGA
TGTCTATGTTGTAGAGCTGGACTGGTACCCAGATGCTCCTGGAGAAATGGTGGTTCTCACCTGCGACACGCCAGAAGAAGATGGCA
TCACCTGGACGCTGGACCAGAGCAGCGAAGTACTGGGCAGTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTGGCGATGCTGGC
CAGTACACCTGCCACAAAGGAGGAGAAGTACTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGAGCACCGA
CATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCTTCCTTCGATGTGAGGCGAAGAACTACAGTGGCCGCTTCACCTGCTGGT
GGCTCACCACCATCAGCACCGACCTCACCTTCTCGGTGAAGAGCAGCCGTGGTAGCTCAGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCG
GCCACGCTGTCGGCAGAAAGAGTTCGAGGCGACAACAAGGAATATGAATACTCGGTGGAATGTCAAGAAGACTCGGCCTGCCCGGC
GGCAGAAGAAAGTCTGCCCATAGAAGTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCA
GAGACATCATCAAGCCAGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCAGACAAGTGGAAGTTTCCTGGGAGTAC
CCAGACACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCTCACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGA
TCGTGTCTTCACCGACAAAACCTCGGCGACGGTCATCTGCAGGAAGAATGCAAGCATCTCGGTTCGAGCCCAGGACCGCTACTACA
GCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCCTCGGTGCCCTGCAGTGGTGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTTCCTGTGGCCACGCCGGAC
CCTGGCATGTTTCCGTGCCTGCACCACAGCCAAAATTTATTACGAGCTGTTAGCAACATGCTGCAGAAAGCAAGACAAACTTTAGA
ATTCTACCCCTGCACCTCAGAAGAAATAGACCATGAAGACATCACCAAAGATAAAACCAGCACTGTAGAGGCCTGCCTGCCCCTGG
AGCTCACCAAGAACGAGAGCTGCCTCAATAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGGAAAACCAGC
TTCATGATGGCGCTCTGCCTGAGCAGCATCTATGAAGATCTGAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAGCTGCT
CATGGACCCCAAGAGACAAATATTCCTCGACCAAAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAG

[0383]

AGACGGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCAGACTTCTACAAAACCAAGATCAAGCTCTGCATCTTATTACATGCCTTCCGC
ATCCGGGCGGTCACCATTGACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCCAGC

> hIL12AB_010 (SEQ ID NO: 14)
ATGTGCCACCAGCAGCTTGTCATCTCCTGGTTTTCTCTTGTCTTCCTCGCTTCTCCTCTTGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGA
TGTCTATGTTGTAGAGCTGGACTGGTACCCGGACGCTCCTGGAGAAATGGTGGTTCTCACCTGCGACACTCCTGAAGAAGATGGCA
TCACCTGGACGCTGGACCAAAGCAGCGAAGTTTTAGGCTCTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTGGCGACGCTGGC
CAGTACACGTGCCACAAAGGAGGAGAAGTTTTAAGCCACAGTTTACTTCTTCTTCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGAGTACGGA
CATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCTAAGAACAAAACCTTCCTCCGCTGTGAAGCTAAGAACTACAGTGGTCGTTTCACCTGCTGGT
GGCTCACCACCATCTCCACTGACCTCACCTTCTCTGTAAAATCAAGCCGTGGTTCTTCTGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCT
GCCACGCTCAGCGCTGAAAGAGTTCGAGGCGACAACAAGGAATATGAATATTCTGTGGAATGTCAAGAAGATTCTGCCTGCCCGGC
GGCAGAAGAAAGTCTTCCCATAGAAGTCATGGTGGACGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATTC
GTGACATCATCAAACCAGACCCTCCTAAGAACCTTCAGTTAAAACCGCTGAAGAACAGCAGACAAGTGGAAGTTTCCTGGGAGTAC
CCGGACACGTGGAGTACGCCGCACTCCTACTTCAGTTTAACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGAAAATCAAAAAGAGAGAAGAAAGA
TCGTGTCTTCACTGACAAAACATCTGCCACGGTCATCTGCCGTAAGAACGCTTCCATCTCGGTTCGAGCCCAGGACCGCTACTACA
GCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCATCTGTTCCCTGCAGTGGTGGCGGCGGCGGCGGCAGCCGCAACCTTCCTGTGGCCACGCCGGAC
CCTGGCATGTTCCCGTGCCTTCACCACTCGCAAAATCTTCTTCGTGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAGGCGAGACAAACTTTAGA
ATTCTACCCGTGCACTTCTGAAGAAATAGACCATGAAGACATCACCAAGGACAAAACCAGCACGGTGGAGGCCTGCCTTCCTTTAG
AACTTACTAAGAACGAAAGTTGCCTTAACAGCCGTGAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTTGCTAGCAGGAAGACCAGC
TTCATGATGGCGCTGTGCCTTTCTTCCATCTATGAAGATCTTAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAATTATT
AATGGACCCCAAGAGACAAATATTCCTCGACCAAAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAG
AAACTGTTCCCCAGAAGTCATCTTTAGAAGAACCGGACTTCTACAAAACAAAAATAAAACTCTGCATTCTTCTTCATGCCTTCCGC
ATCCGTGCTGTCACCATTGACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCTTCT

> hIL12AB_011 (SEQ ID NO: 15)
ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGA
CGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGACGCGCCGGGGGAGATGGTGGTGCTGACGTGCGACACGCCGGAGGAGGACGGGA
TCACGTGGACGCTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGGAGCGGGAAGACGCTGACGATCCAGGTGAAGGAGTTCGGGGACGCGGGG
CAGTACACGTGCCACAAGGGGGGGGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGGATCTGGAGCACGGA
CATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACGTTCCTGAGGTGCGAGGCGAAGAACTACAGCGGGAGGTTCACGTGCTGGT
GGCTGACGACGATCAGCACGGACCTGACGTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGGGGGAGCAGCGACCCGCAGGGGGTGACGTGCGGGGCG
GCGACGCTGAGCGCGGAGAGGGTGAGGGGGGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCGTGCCCGGC
GGCGGAGGAGAGCCTGCCGATCGAGGTGATGGTGGACGCGGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACGAGCAGCTTCTTCATCA
GGGACATCATCAAGCCGGACCCGCCGAAGAACCTGCAGCTGAAGCCGCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTAC
CCGGACACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCTGACGTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGGAAGAGCAAGAGGGAGAAGAAGGA
CAGGGTGTTCACGGACAAGACGAGCGCGACGGTGATCTGCAGGAAGAACGCGAGCATCAGCGTGAGGGCGCAGGACAGGTACTACA
GCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCGAGCGTGCCGTGCAGCGGGGGGGGGGGGGGGGGAGCAGGAACCTGCCGGTGGCGACGCCGGAC
CCGGGGATGTTCCCGTGCCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCGGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCGAGGCAGACGCTGGA
GTTCTACCCGTGCACGAGCGAGGAGATCGACCACGAGGACATCACGAAGGACAAGACGAGCACGGTGGAGGCGTGCCTGCCGCTGG
AGCTGACGAAGAACGAGAGCTGCCTGAACAGCAGGGAGACGAGCTTCATCACGAACGGGAGCTGCCTGGCGAGCAGGAAGACGAGC
TTCATGATGGCGCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACGATGAACGCGAAGCTGCT
GATGGACCCGAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCGGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCGCTGAACTTCAACAGCG
AGACGGTGCCGCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCGGACTTCTACAAGACGAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCGTTCAGG
ATCAGGGCGGTGACGATCGACAGGGTGATGAGCTACCTGAACGCGAGC

> hIL12AB_012 (SEQ ID NO: 16)
ATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTCGTGTTTCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATTTGGGAACTCAAGAAGGA
CGTGTATGTAGTGGAACTCGACTGGTACCCTGACGCCCCAGGCGAAATGGTGGTCTTAACCTGCGACACCCCTGAGGAGGACGGAA
TCACCTGGACCTTGGACCAGAGCTCCGAGGTCCTCGGCAGTGGCAAGACCCTGACCATACAGGTGAAAGAATTTGGAGACGCAGGG
CAATACACATGTCACAAGGGCGGGGAGGTTCTTTCTCACTCCCTTCTGCTTCTACATAAAAAGGAAGACGGAATTTGGTCTACCGA
CATCCTCAAGGACCAAAAGGAGCCTAAGAATAAAACCTTCTTACGCTGTGAAGCTAAAAACTACAGCGGCAGATTCACTTGCTGGT
GGCTCACCACCATTTCTACCGACCTGACCTTCTCGGTGAAGTCTTCAAGGGGCTCTAGTGATCCACAGGGAGTGACATGCGGGGCC
GCCACACTGAGCGCTGAACGGGTGAGGGGCGATAACAAGGAGTATGAATACTCTGTCGAGTGTCAGGAGGATTCAGCTTGTCCCGC
AGCTGAAGAGTCACTCCCCATAGAGGTTATGGTCGATGCTGTGCATAAACTGAAGTACGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATTC
GGGACATTATAAAACCTGACCCCCCCAAGAACCTGCAACTTAAACCCCTGAAAAACTCTCGGCAGGTCGAAGTTAGCTGGGAGTAC
CCTGATACTTGGTCCACCCCCCACTCGTACTTCTCACTGACTTTCTGTGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAAAAAGA
TCGTGTATTCACAGACAAGACCTCTGCCACCGTGATCTGCAGAAAAAACGCTTCCATCAGTGTCAGAGCCCAAGACCGGTACTATA
GTAGTAGCTGGAGCGAGTGGGCAAGTGTCCCCTGCTCTGGCGGCGGAGGGGGCGGCTCTCGAAACCTCCCCGTCGCTACCCCTGAT
CCAGGAATGTTCCCTTGCCTGCATCACTCACAGAATCTGCTGAGAGCGGTCAGCAACATGCTGCAGAAAGCTAGGCAAACACTGGA
GTTTTATCCTTGTACCTCAGAGGAGATCGACCACGAGGATATTACCAAGGACAAGACCAGCACGGTGGAGGCCTGCTTGCCCCTGG
AACTGACAAAGAATGAATCCTGCCTTAATAGCCGTGAGACCTCTTTTATAACAAACGGATCCTGCCTGGCCAGCAGGAAGACCTCC
TTCATGATGGCCCTCTGCCTGTCCTCAATCTACGAAGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAATTTAAAACTATGAACGCCAAGCTGTT
GATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTTCTGGATCAAAATATGCTGGCTGTGATCGACGAACTGATGCAGGCCCTCAACTTTAACAGCG
AGACCGTGCCACAAAAGAGCAGTCTTGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTCCTTCATGCCTTCAGG
ATAAGAGCTGTCACCATCGACAGAGTCATGAGTTACCTGAATGCATCC

[0384]

[0385]

```
> hIL12AB_013           (SEQ ID NO: 17)
ATGTGCCACCAGCAGCTGGTCATCTCCTGGTTCAGTCTTGTCTTCCTGGCCTCGCCGCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGA
TGTTTATGTTGTAGAGCTGGACTGGTACCCAGATGCTCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGTGACACGCCAGAAGAAGATGGCA
TCACCTGGACGCTGGACCAGAGCAGTGAAGTTCTTGGAAGTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTGGAGATGCTGGC
CAGTACACCTGCCACAAAGGAGGAGAAGTTCTCAGCCACAGTTTATTATTACTTCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGTCCACGGA
CATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAAAATAAAACATTTCTTCGATGTGAGGCCAAGAACTACAGTGGTCGTTTCACCTGCTGGT
GGCTGACCACCATCTCCACAGACCTCACCTTCAGTGTAAAAAGCAGCCGTGGTTCTTCTGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCT
GCCACGCTCTCTGCAGAAAGAGTTCGAGGGGACAACAAAGAATATGAGTACTCGGTGGAATGTCAAGAAGACTCGGCCTGCCCAGC
TGCTGAGGAGAGTCTTCCCATAGAAGTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCA
GAGACATCATCAAACCTGACCCGCCCAAGAACTTACAGCTGAAGCCGCTGAAAAACAGCAGACAAGTAGAAGTTTCCTGGGAGTAC
CCGGACACCTGGTCCACGCCGCACTCCTACTTCTCCCTCACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGA
TCGTGTCTTCACGGACAAAACATCAGCCACGGTCATCTGCAGGAAAAATGCCAGCATCTCGGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTACA
GCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCATCTGTGCCCTGCAGTGGTGGTGGGGGTGGTGGCAGCAGAAACCTTCCTGTGGCCACTCCAGAC
CCTGGCATGTTCCCGTGCCTTCACCACTCCCAAAATTTACTTCGAGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAAGCAAGACAAACTTTAGA
ATTCTACCCGTGCACTTCTGAAGAAATTGACCATGAAGACATCACAAAAGATAAAACCAGCACAGTGGAGGCCTGTCTTCCTTTAG
AGCTGACCAAAAATGAATCCTGCCTCAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCTCCAGGAAAACCAGC
TTCATGATGGCGCTCTGCCTCAGCTCCATCTATGAAGATTTGAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAATTATT
AATGGACCCCAAGAGGCAGATATTTTTAGATCAAAACATGCTGGCAGTTATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACAGTG
AGACTGTACCTCAAAAAAGCAGCCTTGAAGAGCCGGACTTCTACAAAACCAAGATCAAACTCTGCATTTTACTTCATGCCTTCCGC
ATCCGGGCGGTCACCATTGACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCCTCG

> hIL12AB_014              (SEQ ID NO: 18)
ATGTGCCACCAGCAGCTTGTGATTTCTTGGTTCTCTCTTGTGTTCCTTGCTTCTCCTCTTGTGGCTATTTGGGAGTTAAAAAAGGA
CGTGTACGTGGTGGAGCTTGACTGGTACCCTGATGCTCCTGGCGAGATGGTGGTGCTTACTTGTGACACTCCTGAGGAGGACGGCA
TTACTTGGACTCTTGACCAGTCTTCTGAGGTGCTTGGCTCTGGCAAGACTCTTACTATTCAGGTGAAGGAGTTCGGGGATGCTGGC
CAGTACACTTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTTTCTCACTCTCTTCTTCTTCTTCACAAGAAGGAGGACGGCATTTGGTCTACTGA
CATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACTTTCCTTCGTTGCGAGGCCAAGAACTACTCTGGCCGTTTCACTTGCTGGT
GGCTTACTACTATTTCTACTGACCTTACTTTCTCTGTGAAGTCTTCTCGTGGCTCTTCTGACCCTCAGGGCGTGACTTGTGGGGCT
GCTACTCTTTCTGCTGAGCGTGTGCGTGGGGACAACAAGGAGTACGAGTACTCTGTGGAGTGCCAGGAGGACTCTGCTTGCCCTGC
TGCTGAGGAGTCTCTTCCTATTGAGGTGATGGTGGATGCTGTGCACAAGTTAAAATACGAGAACTACACTTCTTCTTTCTTCATTC
GTGACATTATTAAGCCTGACCCTCCCAAGAACCTTCAGTTAAAACCTTTAAAAAACTCTCGTCAGGTGGAGGTGTCTTGGGAGTAC
CCTGACACTTGGTCTACTCCTCACTCTTACTTCTCTCTTACTTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGTCTAAGCGTGAGAAGAAGGA
CCGTGTGTTCACTGACAAGACTTCTGCTACTGTGATTTGCAGGAAGAATGCATCTATTTCTGTGCGTGCTCAGGACCGTTACTACT
CTTCTTCTTGGTCTGAGTGGGCTTCTGTGCCTTGCTCTGGCGGCGGCGGCGGCGGCTCTAGAAATCTTCCTGTGGCTACTCCTGAC
CCTGGCATGTTCCCTTGCCTTCACCACTCTCAGAACCTTCTTCGTGCTGTGAGCAACATGCTTCAGAAGGCTCGTCAGACTCTTGA
GTTCTACCCTTGCACTTCTGAGGAGATTGACCACGAGGACATCACCAAGGACAAGACTTCTACTGTGGAGGCTTGCCTTCCTCTTG
AGCTTACCAAGAATGAATCTTGCTTAAATTCTCGTGAGACTTCTTTCATCACCAACGGCTCTTGCCTTGCCTCGCGCAAGACTTCT
TTCATGATGGCTCTTTGCCTTTCTTCTATTTACGAGGACTTAAAAATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACTATGAATGCAAAGCTTCT
TATGGACCCCAAGCGTCAGATTTTCCTTGACCAGAACATGCTTGCTGTGATTGACGAGCTTATGCAGGCTTTAAATTTCAACTCTG
AGACTGTGCCTCAGAAGTCTTCTCTTGAGGAGCCTGACTTCTACAAGACCAAGATTAAGCTTTGCATTCTTCTTCATGCTTTCCGT
ATTCGTGCTGTGACTATTGACCGTGTGATGTCTTACTTAAATGCTTCT

> hIL12AB_015              (SEQ ID NO: 19)
ATGTGTCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTTAGCCTGGTGTTTCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATATGGGAACTGAAGAAAGA
TGTGTATGTGGTAGAACTGGATTGGTATCCGGATGCCCCCGGCGAAATGGTGGTGCTGACCTGTGACACCCCCGAAGAAGATGGTA
TCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAAACCCTGACCATCCAAGTGAAAGAGTTTGGCGATGCCGGC
CAGTACACCTGTCACAAAGGCGGCGAGGTGCTAAGCCATTCGCTGCTGCTGCTGCACAAAAAGGAAGATGGCATCTGGAGCACCGA
TATCCTGAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATAGCGGCCGTTTCACCTGCTGGT
GGCTGACGACCATCAGCACCGATCTGACCTTCAGCGTGAAAAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAAGGCGTGACGTGCGGCGCC
GCCACCCTGAGCGCCGAGAGAGTGAGAGGCGACAACAAGGAGTATGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGC
CGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGATGCCGTGCACAAGCTGAAGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCA
GAGACATCATCAAACCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAATAGCAGACAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTAC
CCCGACACCTGGAGCACCCCCCATAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGA
TAGAGTGTTCACGGACAAGACCAGCGCCACGGTGATCTGCAGAAAAAATGCCAGCATCAGCGTGAGAGCCCAGGACAGATACTATA
GCAGCAGCTGGAGCGAATGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTGCCCGTGGCCACCCCCGAC
CCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAAAACCTGCTGAGAGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCAGACAAACCCTGGA
ATTTTACCCCTGCACCAGCGAAGAGATCGATCATGAAGATATCACCAAAGATAAAACCAGCACCGTGGAGGCCTGTCTGCCCCTGG
AACTGACCAAGAATGAGAGCTGCCTAAATAGCAGAGAGACCAGCTTCATAACCAATGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGAAAGACCAGC
TTTATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTATGAAGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCCAAGCTGCT
GATGGATCCCAAGAGACAGATCTTTCTGGATCAAAACATGCTGGCCGTGATCGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGCG
AGACCGTGCCCCAAAAAAGCAGCCTGGAAGAACCGGATTTTTATAAAACCAAAATCAAGCTGTGCATACTGCTGCATGCCTTCAGA
ATCAGAGCCGTGACCATCGATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCCAGC

> hIL12AB_016      (SEQ ID NO: 20)
ATGTGCCACCAGCAGCTGGTCATCAGCTGGTTCAGCCTGGTCTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGA
TGTTTATGTTGTGGAGCTGGACTGGTACCCAGATGCCCCTGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGTGACACCCCAGAAGAGGATGGCA
```

[0386]

```
TCACCTGGACCCTGGACCAGAGCTCAGAAGTGCTGGGCAGTGGAAAAACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTTGGAGATGCTGGC
CAGTACACCTGCCACAAGGGTGGTGAAGTGCTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGAGCACAGA
CATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTTCGCTGTGAAGCCAAGAACTACAGTGGCCGCTTCACCTGCTGGT
GGCTGACCACCATCAGCACAGACCTCACCTTCTCGGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGCTCAGACCCCCAGGGTGTCACCTGTGGGGCG
GCCACGCTGTCGGCGGAGAGAGTTCGAGGGGACAACAAGGAGTATGAATACTCGGTGGAGTGCCAGGAGGACTCGGCGTGCCCGGC
GGCAGAAGAGAGCCTGCCCATAGAAGTGATGGTGGATGCTGTGCACAAGCTGAAGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCA
GAGACATCATCAAGCCAGACCCGCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCAGACAAGTGGAGGTTTCCTGGGAGTAC
CCAGACACGTGGAGCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGTGTCCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAGGA
CAGAGTCTTCACAGACAAGACCTCGGCCACGGTCATCTGCAGAAAGAATGCCTCCATCTCGGTTCGAGCCCAGGACAGATACTACA
GCAGCAGCTGGTCAGAATGGGCCTCGGTGCCCTGCAGTGGTGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTGCCTGTTGCCACCCCAGAC
CCTGGGATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAACTTATTACGAGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAGGCCAGACAAACCCTGGA
GTTCTACCCCTGCACCTCAGAAGAGATTGACCATGAAGACATCACCAAGGACAAGACCAGCACTGTAGAGGCCTGCCTGCCCCTGG
AGCTGACCAAGAATGAAAGCTGCCTGAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGAAGCTGCCTGGCCAGCAGAAAGACCAGC
TTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTATGAAGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTGCT
GATGGACCCCAAGAGACAAATATTTTTGGACCAGAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACTCAG
AAACTGTACCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCAGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTTCATGCTTTCAGA
ATCAGAGCTGTCACCATTGACCGCGTGATGAGCTACTTAAATGCCTCG

> hIL12AB_017        (SEQ ID NO: 21)
ATGTGCCACCAGCAGCTGGTAATCAGCTGGTTTTCCCTCGTCTTTCTGGCATCACCCCTGGTGGCTATCTGGGAGCTGAAGAAGGA
CGTGTACGTGGTGGAGCTGGATTGGTACCCTGACGCCCCGGGGGAAATGGTGGTGTTAACATGCGACACGCCTGAGGAGGACGGCA
TCACCTGGACACTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTTGGGTCTGGTAAAACTCTGACTATTCAGGTGAAAGAGTTCGGGGATGCCGGC
CAATATACTTGCCACAAGGGTGGCGAGGTGCTTTCTCATTCTCTGCTCCTGCTGCACAAGAAAGAAGATGGCATTTGGTCTACTGA
TATTCTGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTTCTGAGATGCGAGGCTAAAAACTACAGCGGAAGATTTACCTGCTGGT
GGCTGACCACAATCTCAACCGACCTGACATTTTCAGTGAAGTCCAGCAGAGGGAGCTCCGACCCTCAGGGCGTGACCTGCGGAGCC
GCCACTCTGTCCGCAGAAAGAGTGAGAGGTGATAATAAGGAGTACGAGTATTCAGTCGAGTGCCAAGAGGACTCTGCCTGCCCAGC
CGCCGAGGAGAGCCTGCCAATCGAGGTGATGGTAGATGCGGTACACAAGCTGAAGTATGAGAACTACACATCCTCCTTCTTCATAA
GAGACATTATCAAGCCTGACCCACCTAAAAATCTGCAACTCAAGCCTTTGAAAAATTCAAGACAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTAC
CCTGATACTTGGAGCACCCCCCATAGCTACTTTTCGCTGACATTCTGCGTCCAGGTGCAGGGCAAGTCAAAGAGAGAGAAGAAGGA
TCGCGTGTTCACTGATAAGACAAGCGCCACAGTGATCTGCAGAAAAAACGCTAGCATTAGCGTCAGAGCACAGGACCGGTATTACT
CCAGCTCCTGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGCGGTGGGGGCGGAGGCGGATCTAGAAACCTCCCCGTTGCCACACCTGAT
CCTGGAATGTTCCCCTGTCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGAGCAGTGTCTAACATGCTCCAGAAGGCCAGGCAGACCCTGGA
GTTTTACCCCTGCACCAGCGAGGAAATCGATCACGAGGACATCACCAAAGATAAAACCTCCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGG
AACTGACCAAAAACGAGAGCTGCCTGAATAGCAGGGAGACCTCCTTCATCACCAACGGCTCATGCCTTGCCAGCCGGAAAACTAGC
TTCATGATGGCCCTGTGCCTGTCTTCGATCTATGAGGACCTGAAAATGTACCAGGTCGAATTTAAGACGATGAACGCAAAGCTGCT
GATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTTCTGGACCAGAACATGCTGGCAGTCATAGATGAGTTGATGCAGGCATTAAACTTCAACAGCG
AGACCGTGCCTCAGAAGTCCAGCCTCGAGGAGCCAGATTTTTATAAGACCAAGATCAAACTATGCATCCTGCTGCATGCTTTCAGG
ATTAGAGCCGTCACCATCGATCGAGTCATGTCTTACCTGAATGCTAGC

> hIL12AB_018                    (SEQ ID NO: 22)
ATGTGTCACCAACAGTTAGTAATCTCCTGGTTTTCTCTGGTGTTTCTGGCCAGCCCCCTCGTGGCCATCTGGGAGCTTAAAAAGGA
TGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGATGCACCAGGCGAAATGGTCGTGCTGACCTGCGATACCCCTGAAGAAGATGGCA
TCACCTGGACTCTGGACCAGTCTTCCGAGGTGCTTGGATCTGGCAAGACTCTGACAATACAAGTTAAGGAGTTCGGGGACGCAGGA
CAGTACACCTGCCACAAAGGCGGCGAGGTCCTGAGTCACTCCCTGTTACTGCTCCACAAGAAAGAGGACGGCATTTGGTCCACCGA
CATTCTGAAGGACCAGAAGGAGCCTAAGAATAAAACTTTCCTGAGATGCGAGGCAAAAAACTATAGCGGCCGCTTTACTTGCTGGT
GGCTTACAACAATCTCTACCGATTTAACTTTCTCCGTGAAGTCTAGCAGAGGATCCTCTGACCCGCAAGGAGTGACTTGCGGAGCC
GCCACCTTGAGCGCCGAAAGAGTCCGTGGCGATAACAAAGAATACGAGTACTCCGTGGAGTGCCAGGAAGATTCCGCCTGCCCAGC
TGCCGAGGAGTCCCTGCCCATTGAAGTGATGGTGGATGCCGTCCACAAGCTGAAGTACGAAAACTATACCAGCAGCTTCTTCATCC
GGGATATCATTAAGCCCGACCCTCCTAAAAACCTGCAACTTAAGCCCCTAAAGAATAGTCGGCAGGTTGAGGTCAGCTGGGAATAT
CCTGACACATGGAGCACCCCCCACTCTTATTTCTCCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGTAAACGGGAGAAAAAGGA
CAGGGTCTTTACCGATAAAACCAGCGCTACGGTTATCTGTCGGAAGAACGCTTCCATCTCCGTCCGCGCTCAGGATCGTTACTACT
CGTCCTCATGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGCGGCGGTGGAGGCGGATCCAGAAATCTGCCTGTTGCCACACCAGAC
CCTGGCATGTTCCCCTGTCTGCATCATAGCCAGAACCTGCTCAGAGCCGTGAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGGCAGACATTGGA
GTTCTACCCGTGTACATCTGAGGAAATCGATCACGAAGATATAACCAAGGACAAAACCTCTACAGTAGAGGCTTGTTTGCCCCTGG
AGTTGACCAAAAACGAGAGTTGCCTGAACAGTCGCGAGACAAGCTTCATTACTAACGGCAGCTGTCTCGCCTCCAGAAAGACATCC
TTCATGATGGCCCTGTGTCTTTCCAGCATATACGAAGACCTGAAAATGTACCAGGTCGAGTTCAAAACAATGAACGCCAAGCTGCT
TATGGACCCCAAGAGACAGATCTTCCTCGACCAAAACATGCTCGCTGTGATCGATGAGCTGATGCAGGCTCTCAACTTCAATTCCG
AAACAGTGCCACAGAAGTCCAGTCTGGAAGAACCCGACTTCTACAAGACCAAGATTAAGCTGTGTATTTTGCTGCATGCGTTTAGA
ATCAGAGCCGTGACCATTGATCGGGTGATGAGCTACCTGAACGCCTCG

> hIL12AB_019          (SEQ ID NO: 23)
ATGTGCCACCAGCAGCTTGTCATCTCCTGGTTTTCTCTTGTCTTCCTGGCCTCGCCGCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGA
TGTCTATGTTGTAGAGCTGGACTGGTACCCAGATGCTCCTGGAGAAATGGTGGTTCTCACCTGTGACACTCCTGAAGAAGATGGCA
TCACCTGGACGCTGGACCAAAGCTCAGAAGTTCTTGGCAGTGGAAAAACGCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTGGGGATGCTGGC
CAGTACACGTGCCACAAAGGAGGAGAAGTTCTCAGCCACAGTTTACTTCTTCTTCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGTCCACGGA
CATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCTTCCTCCGCTGTGAGGCCAAGAACTACAGTGGTCGTTTCACCTGCTGGT
```

GGCTCACCACCATCTCCACTGACCTCACCTTCTCTGTAAAAAGCAGCCGTGGTTCTTCTGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCT
GCCACGCTCTCGGCAGAAAGAGTTCGAGGGGACAACAAGGAATATGAATATTCTGTGGAATGTCAAGAAGATTCTGCCTGCCCGGC
GGCAGAAGAAAAGTCTTCCCATAGAAGTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATTC
GTGACATCATCAAACCAGACCCGCCCAAGAACCTTCAGTTAAAACCTTTAAAAAACAGCAGACAAGTAGAAGTTTCCTGGGAGTAC
CCGGACACGTGGTCCACGCCGCACTCCTACTTCAGTTTAACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGAAAATCAAAAAGAGAGAAGAAAGA
TCGTGTCTTCACTGACAAAACATCTGCCACGGTCATCTGCAGGAAGAATGCCTCCATCTCGGTTCGAGCCCAGGACCGCTACTACA
GCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCATCTGTTCCCTGCAGTGGTGGCGGCGGCGGCGGCAGCCGCAACCTTCCTGTGGCCACGCCGGAC
CCTGGCATGTTCCCGTGCCTTCACCACTCCCAAAATCTTCTTCGTGCTGTTTCTAACATGCTGCAGAAGGCGCGCCAAACTTTAGA
ATTCTACCCGTGCACTTCTGAAGAAATAGACCATGAAGACATCACCAAAGATAAAACCAGCACGGTGGAGGCCTGCCTTCCTTTAG
AGCTGACCAAGAATGAATCCTGCCTCAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCTCGCGCAAGACCAGC
TTCATGATGGCGCTGTGCCTTTCTTCCATCTATGAAGATTTAAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAATTATT
AATGGACCCCAAAAGACAAATATTTTTGGATCAAAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAG
AAACTGTTCCCCAGAAGTCATCTTTAGAAGAGCCGGACTTCTACAAAACAAAAATAAAACTCTGCATTCTTCTTCATGCCTTCCGC
ATCCGTGCTGTCACCATTGACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCTTCT

> hIL12AB_020 (SEQ ID NO: 24)
ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCTAGCCCTCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGA
CGTGTACGTGGTGGAGTTAGACTGGTACCCCGACGCTCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAGGACGGGA
TCACCTGGACCCTGGATCAGTCAAGCGAGGTGCTGGGAAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCGGC
CAATACACTTGCCACAAGGGAGGCGAGGTGCTGTCCCACTCCCTCCTGCTGCTGCACAAAAAGGAAGACGGCATCTGGAGCACCGA
CATCCTGAAAGACCAGAAGGAGCCTAAGAACAAGACATTCCTCAGATGCGAGGCCAAGAATTACTCCGGGAGATTCACCTGTTGGT
GGCTGACCACCATCAGCACAGACCTGACCTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGTGACCTGTGGCGCC
GCCACCCTGAGCGCCGAAAGAGTGCGCGGCGACAACAAGGAGTACGAGTACTCCGTGGAATGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGC
CGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCTCTAGCTTCTTCATCC
GGGACATCATCAAGCCCGATCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAACCCCTGAAGAACAGCAGACAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTAT
CCCGACACCTGGTCCACCCCCCACAGCTATTTTAGCCTGACCTTCTGCGTGCAAGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAGGA
CCGCGTGTTCACCGACAAAACCAGCGCCACCGTGATCTGCAGAAAGAACGCCAGCATCAGCGTGAGGGCCCAGGATAGATACTACA
GTTCCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGCGGCGGCGGGGGAGGCTCTAGAAACCTGCCCGTGGCTACCCCCGAT
CCCGGAATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCGGTGTCCAACATGCTTCAGAAGGCCCGGCAGACCCTGGA
GTTCTACCCCTGTACCTCTGAGGAGATCGATCATGAGGACATCACAAAGGACAAAACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGG
AGCTGACCAAGAACGAGAGCTGCCTGAACTCCCGCGAGACCAGCTTCATCACGAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGGAAGACCTCC
TTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAAATGTACCAGGTGGAGTTTAAGACCATGAACGCCAAGCTGCT
GATGGACCCCAAGCGGCAAATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCAGTGATCGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCAATAGCG
AGACAGTCCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCCGACTTTTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTTAGA
ATCCGTGCCGTGACCATTGACAGAGTGATGAGCTACCTGAATGCCAGC

> hIL12AB_021(SEQ ID NO: 25)
ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCTCTGGTTGCCATCTGGGAGCTGAA
GAAAGACGTGTACGTCGTGGAACTGGACTGGTATCCGGACGCCCCGGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGTGACACCCCCGAGGAGG
ACGGCATCACCTGGACGCTGGACCAATCCTCCGAGGTGCTGGGAAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAATTCGGGGAC
GCCGGGCAGTACACCTGCCACAAGGGGGGCGAAGTGCTGTCCCACTCGCTGCTGCTCCTGCATAAGAAGGAGGATGGAATCTGGTC
CACCGACATCCTCAAAGATCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACGTTCCTGCGCTGTGAAGCCAAGAATTATTCGGGGCGATTCACGT
GCTGGTGGCTGACAACCATCAGCACCGACCTGACGTTTAGCGTGAAGAGCAGCAGGGGGTCCAGCGACCCCCAGGGCGTGACGTGC
GGCGCCGCCACCCTCTCCGCCGAGAGGGTGCGGGGGGACAATAAGGAGTACGAGTACAGCGTGGAATGCCAGGAGGACAGCGCCTG
CCCCGCCGCGGAGGAAAGCCTCCCGATAGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTCAAGTATGAGAATTACACCAGCAGCTTTT
TCATCCGGGACATTATCAAGCCCGACCCCCCGAAGAACCTCCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAAGTCTCCTGG
GAGTATCCCGACACCTGGAGCACCCCGCACAGCTACTTCTCCCTGACCTTCTGTGTGCAGGTGCAGGGCAAGTCCAAGAGGGAAAA
GAAGGACAGGGTTTTCACCGACAAGACCAGCGCGACCGTGATCTGCCGGAAGAACGCCAGCATAAGCGTCCGCGCCCAAGATAGGT
ACTACAGCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCTAGCGTGCCCTGCAGCGGGGGCGGGGGTGGGGGCTCCAGGAACCTGCCAGTGGCGACC
CCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTCCATCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGAC
CCTGGAATTCTACCCCTGCACGTCGGAGGAGATCGATCACGAGGATATCACAAAAGACAAGACTTCCACCGTGGAGGCCTGCCTGC
CCCTGGAGCTCACCAAGAATGAGTCCTGTCTGAACTCCCGGGAAACCAGCTTCATCACCAACGGGTCCTGCCTGGCCAGCAGGAAG
ACCAGCTTTATGATGGCCCTGTGCCTGTCGAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTCGAGTTCAAGACAATGAACGCCAA
GCTGCTGATGGACCCCAAGAGGCAAATCTTCCTGGACCAGAATATGCTTGCCGTCATCGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCA
ACTCCGAGACCGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCG
TTCAGGATCCGGGCAGTCACCATCGACCGTGTGATGTCCTACCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_022(SEQ ID NO: 26)
ATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTCGCCTCTCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTCAA
AAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTCGACTGGTACCCAGACGCCCCCGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAAGAAG
ACGGCATCACGTGGACCCTCGACCAGTCCAGCGAGGTGCTGGGGAGCGGGAAGACTCTGACCATCCAGGTCAAGGAGTTCGGGGAC
GCCGGGCAGTACACGTGCCACAAGGGCGGCGAAGTCTTAAGCCACAGCCTGCTCCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGGATCTGGTC
CACAGACATACTGAAGGACCAGAAGGAGCCGAAGAATAAAACCTTTCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTATTCCGGCAGGTTCACGT
GCTGGTGGCTTACAACAATCAGCACAGACCTGACGTTCAGCGTGAAGTCCAGCCGCGGCAGCAGCGACCCCCAGGGGGTGACCTGC
GGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGCGCGGGGACAACAAGGAGTACGAGTACTCCGTGGAGTGCCAGGAAGACAGCGCCTG

[0387]

TCCCGCCGCCGAAGAGAGCCTGCCTATCGAGGTCATGGTAGATGCAGTGCATAAGCTGAAGTACGAGAACTATACGAGCAGCTTTT
TCATACGCGACATCATCAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTTAAGCCCCTGAAGAATAGCCGGCAGGTGGAGGTCTCCTGG
GAGTACCCCGACACCTGGTCAACGCCCCACAGCTACTTCTCCCTGACCTTTTGTGTCCAAGTCCAGGGAAAGAGCAAGAGGGAGAA
GAAAGATCGGGTGTTCACCGACAAGACCTCCGCCACGGTGATCTGCAGGAAGAACGCCAGCATCTCCGTGAGGGCGCAAGACAGGT
ACTACTCCAGCAGCTGGTCCGAATGGGCCAGCGTGCCCTGCTCCGGCGGCGGGGGCGGCGGCAGCCGAAACCTACCCGTGGCCACG
CCGGATCCCGGCATGTTTCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAACCTCCTGAGGGCCGTGTCCAACATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGAC
TCTGGAGTTCTACCCCTGCACGAGCGAGGAGATCGATCACGAGGACATCACCAAGGATAAGACCAGCACTGTGGAGGCCTGCCTTC
CCCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACTCCAGGGAGACCTCATTCATCACCAACGGCTCCTGCCTGGCCAGCAGGAAA
ACCAGCTTCATGATGGCCTTGTGTCTCAGCTCCATCTACGAGGACCTGAAGATGTATCAGGTCGAGTTCAAGACAATGAACGCCAA
GCTGCTGATGGACCCCAAAAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTCATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCA
ACAGCGAGACGGTGCCCCAGAAAAGCTCCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCC
TTCAGGATCAGGGCAGTGACCATCGACCGGGTGATGTCATACCTTAACGCCAGC

> hIL12AB_023(SEQ ID NO: 27)
ATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATCTCCTGGTTCAGCCTGGTGTTTCTGGCCTCGCCCCTGGTCGCCATCTGGGAGCTGAA
GAAAGACGTGTACGTCGTCGAACTGGACTGGTACCCCGACGCCCCCGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACGCCGGAGGAGG
ACGGCATCACCTGGACCCTGGATCAAAGCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAAGTGAAGGAATTCGGCGAT
GCCGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGGGGCGAGGTGCTCAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGAG
CACCGATATCCTGAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACGTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGTAGGTTCACGT
GTTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACGTTCAGCGTGAAGAGCTCCAGGGGCAGCTCCGACCCACAGGGGGTGACGTGC
GGGGCCGCAACCCTCAGCGCCGAAAGGGTGCGGGGGGACAACAAGGAGTACGAATACTCCGTGGAGTGCCAGGAAGATTCGGCCTG
CCCCGCCGCGGAGGAGAGCCTCCCCATCGAGGTAATGGTGGACGCCGTGCATAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCTCGTTCT
TCATCCGAGACATCATCAAACCCGACCCGCCCAAAAATCTGCAGCTCAAGCCCCTGAAGAACTCCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGG
GAGTACCCCGACACCTGGTCCACCCCGCACAGCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAA
GAAGGACAGGGTGTTCACCGACAAGACGAGCGCCACCGTGATCTGCCGAAAGAACGCCAGCATCTCGGTGCGCGCCCAGGATAGGT
ACTATTCCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCGGTACCCTGCAGCGGCGGCGGGGGCGGCGGCAGTAGGAATCTGCCCGTGGCTACC
CCGGACCCGGGCATGTTCCCCTGCCTCCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCAGACAGAC
GCTGGAGTTCTACCCCTGCACGAGCGAGGAGATCGACCACGAGGACATCACCAAGGATAAAACTTCCACCGTCGAGGCCTGCCTGC
CCTTGGAGCTGACCAAGAATGAATCCTGTCTGAACAGCAGGGAGACCTCGTTTATCACCAATGGCAGCTGCCTCGCCTCCAGGAAG
ACCAGCTTCATGATGGCCCTCTGTCTGAGCTCCATCTATGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCGAA
GCTGCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGATCAGAATATGCTGGCGGTGATCGACGAGCTCATGCAGGCCCTCAATTTCA
ATAGCGAGACAGTGCCCCAGAAGTCCTCCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGTATCCTGCTGCACGCC
TTCCGGATCCGGGCCGTCACCATCGACCGGGTCATGAGCTACCTCAATGCCAGC

> hIL12AB_024(SEQ ID NO: 28)
ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCTCCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCTCGCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAA
GAAGGACGTGTACGTCGTGGAGCTCGACTGGTACCCCGACGCCCCTGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCAGAGGAGG
ATGGCATCACCTGGACCCTGGATCAGTCCTCCGAGGTGCTGGGCTCCGGCAAGACGCTGACCATCCAAGTGAAGGAGTTCGGTGAC
GCCGGACAGTATACCTGCCATAAGGGCGGCGAGGTCCTGTCCCACAGCCTCCTCCTCCTGCATAAGAAGGAGGACGGCATCTGGAG
CACCGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTTCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGCCGATTCACCT
GCTGGTGGCTCACCACCATATCCACCGACCTGACTTTCTCCGTCAAGTCCTCCCGGGGGTCCAGCGACCCCCAGGGAGTGACCTGC
GGCGCCGCCACCCTCAGCGCCGAGCGGGTGCGGGGGGACAACAAGGAGTACGAATACTCCGTCGAGTGCCAGGAGGACTCCGCCTG
CCCGGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTCGACGCGGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGTTTCT
TCATCAGGGATATCATCAAGCCAGATCCCCCGAAGAATCTGCAACTGAAGCCGCTGAAAAACTCACGACAGGTGGAGGTGAGCTGG
GAGTACCCCGACACGTGGAGCACCCCACATTCCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAA
GAAGGACAGGGTGTTCACGGATAAGACCAGTGCCACCGTGATCTGCAGGAAGAACGCCTCTATTAGCGTGAGGGCCCAGGATCGGT
ATTACTCCTCGAGCTGGAGCGAATGGGCCTCCGTGCCCTGCAGTGGGGGGGGTGGAGGCGGGAGCAGGAACCTGCCCGTAGCAACC
CCCGACCCCGGGATGTTCCCCTGTCTGCACCACTCGCAGAACCTGCTGCGCGCGGTGAGCAACATGCTCCAAAAAGCCCGTCAGAC
CTTAGAGTTCTACCCCTGCACCAGCGAAGAAATCGACCACGAAGACATCACCAAGGACAAAACCAGCACCGTGGAGGCGTGCCTGC
CGCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGCCTCAACTCCAGGGAGACCAGCTTTATCACCAACGGCTCGTGCCTAGCCAGCCGGAAA
ACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCTCCATTTACGAGGACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCCAA
ACTCCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTCGCGGTGATCGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTTA
ATAGCGAGACCGTGCCCCAGAAAAGCAGCCTGGAGGAGCCGGACTTCTACAAGACCAAAATCAAGCTGTGCATCCTGCTCCACGCC
TTCCGCATCCGGGCCGTGACCATCGACAGGGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_025(SEQ ID NO: 29)
ATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATTTCCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTCGTGGCGATCTGGGAGCTAAA
GAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGACGCACCCGGCGAGATGGTCGTTCTGACCTGCGATACGCCAGAGGAGG
ACGGCATCACCTGGACCCTCGATCAGAGCAGCGAGGTCCTGGGGAGCGGAAAGACCCTGACCATCCAGGTCAAGGAGTTCGGCGAC
GCCGGCCAGTACACCTGCCACAAAGGTGGCGAGGTCCTGAGCCACTCGCTGCTGCTCCTGCATAAGAAGGAGGACGGAATCTGGAG
CACAGACATCCTGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGGCGCTTCACGT
GCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACGGACCTCACCTTCTCCGTGAAGAGCAGCCGGGGATCCAGCGATCCCCAAGGCGTCACCTGC
GGCGCGGCCACCCTGAGCGCGGAGAGGGTCAGGGGCGATAATAAGGAGTATGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTG
CCCGGCCGCCGAGGAGTCCCTGCCAATCGAAGTGATGGTCGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCT
TCATCCGGGATATCATCAAGCCCGATCCCCCGAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTCAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGTTGG
GAGTACCCCGACACCTGGTCAACGCCCCACAGCTACTTCTCCCTGACCTTCTGTGTGCAGGTGCAGGGAAAGAGCAAGAGGGAGAA

[0388]

GAAAGACCGGGTCTTCACCGACAAGACCAGCGCCACGGTGATCTGCAGGAAGAACGCAAGCATCTCCGTGAGGGCCCAGGACAGGT
ACTACAGCTCCAGCTGGTCCGAATGGGCCAGCGTGCCCTGTAGCGGCGGCGGGGGCGGTGGCAGCCGCAACCTCCCAGTGGCCACC
CCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAATCTGCTGAGGGCCGTGAGTAACATGCTGCAGAAGGCAAGGCAAAC
CCTCGAATTCTATCCCTGCACCTCCGAGGAGATCGACCACGAGGATATCACCAAGGACAAGACCAGCACCGTCGAGGCCTGTCTCC
CCCTGGAGCTGACCAAGAATGAGAGCTGCCTGAACAGCCGGGAGACCAGCTTCATCACCAACGGGAGCTGCCTGGCCTCCAGGAAG
ACCTCGTTCATGATGGCGCTGTGCCTCTCAAGCATATACGAGGATCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTTAAGACGATGAACGCCAA
GCTGCTGATGGACCCGAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTGATAGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCA
ACTCCGAGACCGTGCCGCAGAAGTCATCCCTCGAGGAGCCCGACTTCTATAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTCCACGCC
TTCCGGATAAGGGCCGTGACGATCGACAGGGTGATGAGCTACCTTAACGCCAGC

> hIL12AB_026(SEQ ID NO: 30)
ATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCTCCCTGGTGTTTCTCGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAA
GAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCTGACGCCCCGGGGGAGATGGTCGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAAGAGG
ACGGTATCACCTGGACCCTGGACCAGTCCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACTATTCAAGTCAAGGAGTTCGGAGAC
GCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGTGGAGAGGTGTTATCACACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAAGACGGGATCTGGAG
CACCGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAAAACAAGACCTTCCTGCGGTGCGAGGCCAAGAACTATTCGGGCCGCTTTACGT
GCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACTGATCTCACCTTCAGCGTGAAGTCCTCCCGGGGGTCGTCCGACCCCCAGGGGGTGACCTGC
GGGGCCGCCACCCTGTCCGCCGAGAGAGTGAGGGGCGATAATAAGGAGTACGAGTACAGCGTTGAGTGCCAGGAAGATAGCGCCTG
TCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAAGTATGAGAACTACACCTCAAGCTTCT
TCATCAGGGACATCATCAAACCCGATCCGCCCAAGAATCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAAAATAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGG
GAGTACCCCGACACCTGGTCCACCCCCCATAGCTATTTCTCCCTGACGTTCTGCGTGCAGGTGCAAGGGAAGAGCAAGCGGGAGAA
GAAGGACCGGGTGTTCACCGACAAGACCTCCGCCACCGTGATCTGTAGGAAGAACGCGTCGATCTCGGTCAGGGCCCAGGACAGGT
ATTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCGAGCGTGCCCTGCTCGGGCGGCGGCGGCGGCGGGAGCAGAAATCTGCCCGTGGCCACC
CCAGACCCCGGAATGTTCCCCTGCCTGCACCATTCGCAGAACCTCCTGAGGGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCCGCCAGAC
GCTGGAGTTCTACCCCTGCACGAGCGAGGAGATCGACCACGAAGACATCACCAAGGACAAAACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGC
CCCTGGAGCTGACCAAAAACGAATCCTGCCTCAACAGCCGGGAGACCAGCTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCCGAAAG
ACCTCCTTCATGATGGCCCTCTGCCTGAGCAGCATCTATGAGGATCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCCAA
GCTGCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATATTCCTGGACCAGAATATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCA
ACAGCGAGACCGTCCCCCAGAAGTCCAGCCTGGAGGAGCCGGACTTTTACAAAACGAAGATCAAGCTGTGCATACTGCTGCACGCC
TTCAGGATCCGGGCCGTGACAATCGACAGGGTGATGTCCTACCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_027(SEQ ID NO: 31)
ATGTGTCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTCAA
GAAGGACGTCTACGTCGTGGAGCTGGATTGGTACCCCGACGCTCCCGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAGG
ACGGCATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCTCAGAGGTGCTGGGAAGCGGAAAGACACTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGGGAT
GCCGGGCAGTATACCTGCCACAAGGGCGGCGAAGTGCTGAGCCATTCCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATATGGTC
CACCGACATCCTGAAGGATCAGAAGGAGCCGAAGAATAAAACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAATTACAGCGGCCGATTCACCT
GCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCAGTGTGAAGTCCTCACGGGGCAGCTCAGATCCCCAGGGCGTGACCTGC
GGGGCCGCGACACTCAGCGCCGAGCGGGTGAGGGGTGATAACAAGGAGTACGAGTATTCTGTGGAGTGCCAGGAAGACTCCGCCTG
TCCCGCCGCCGAGGAGTCCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCATAAACTGAAGTACGAGAACTACACCTCCAGCTTCT
TCATCCGGGATATAATCAAGCCCGACCCTCCGAAAAACCTGCAGCTGAAGCCCCTTAAAAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGG
GAGTACCCCGACACCTGGAGCACCCCCCATAGCTATTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGGAAGTCCAAGCGCGAGAA
AAAGGACCGGGTGTTCACCGACAAGACGAGCGCCACCGTGATCTGCCGGAAGAACGCCAGTATAAGCGTAAGGGCCCAGGATAGGT
ACTACAGCTCCAGCTGGTCGGAGTGGGCCTCCGTGCCCTGTTCCGGCGGCGGGGGGGGTGGCAGCAGGAACCTCCCCGTGGCCACG
CCGGACCCCGGCATGTTCCCGTGCCTGCACCACTCCCAAAACCTCCTGCGGGCCGTCAGCAACATGCTGCAAAAGGCGCGGCAGAC
CCTGGAGTTTTACCCCTGTACCTCCGAAGAGATCGACCACGAGGATATCACCAAGGATAAGACCTCCACCGTGGAGGCCTGTCTCC
CCCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTTAACAGCAGAGAGACCTCGTTCATAACGAACGGCTCCTGCCTCGCTTCCAGGAAG
ACGTCGTTCATGATGGCGCTGTGCCTGTCCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTATCAGGTCGAGTTCAAAACCATGAACGCCAA
GCTGCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTCGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCA
ACAGCGAAACCGTGCCCCAGAAGTCAAGCCTGGAGGAGCCGGACTTCTATAAGACCAAGATCAAGCTGTGTATCCTGCTACACGCT
TTTCGTATCCGGGCCGTGACCATCGACAGGGTTATGTCGTACTTGAACGCCAGC

> hIL12AB_028(SEQ ID NO: 32)
ATGTGCCACCAACAGCTCGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCGCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAA
GAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTCCTGACCTGCGACACGCCGGAAGAGG
ACGGCATCACCTGGACCCTGGATCAGTCCAGCGAGGTGCTGGGCTCCGGCAAGACCCTGACCATTCAGGTGAAGGAGTTCGGCGAC
GCCGGTCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTACTGCTCCTGCACAAAAAGGAGGATGGAATCTGGTC
CACCGACATCCTCAAGGACCAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACGTTCCTCCGGTGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGCAGGTTTACCT
GCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACATTTTCCGTGAAGAGCAGCCGCGGCAGCAGCGATCCCCAGGGCGTGACCTGC
GGGGCGGCCACCCTGTCCGCCGAGCGTGTGAGGGGCGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCGTGGAATGCCAGGAGGACAGCGCCTG
TCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCAATCGAGGTCATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACGAGCAGCTTCT
TCATCAGGGACATCATCAAACCGGACCCGCCCAAGAACCTGCAGCTGAAACCCTTGAAAAACAGCAGGCAGGTGGAAGTGTCTTGG
GAGTACCCCGACACCTGGTCCACCCCCCACAGCTACTTTAGCCTGACCTTCTGTGTGCAGGTCCAGGGCAAGTCCAAGAGGGAGAA
GAAGGACAGGGTGTTCACCGACAAAACCAGCGCCACCGTGATCTGCAGGAAGAACGCCTCCATCAGCGTGCGGGCCCAGGACAGGT
ATTACAGCTCGTCGTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCTCCGGGGGAGGCGGCGGCGGAAGCCGGAATCTGCCCGTGGCCACC
CCCGATCCCGGCATGTTCCCGTGTCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCCGCCAAAC

[0389]

[0390]

```
CCTGGAGTTCTACCCCTGTACAAGCGAGGAGATCGACCATGAGGACATTACCAAGGACAAGACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGC
CCCTCGAGCTCACAAAGAACGAATCCTGCCTGAATAGCCGCGAGACCAGCTTTATCACGAACGGGTCCTGCCTCGCCAGCCGGAAG
ACAAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAAATGTACCAAGTGGAGTTCAAAACGATGAACGCCAA
GCTGCTGATGGACCCCAAGCGCCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTCATCGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCA
ACAGCGAGACCGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACGAAGATCAAGCTCTGCATCCTGCTGCACGCT
TTCCGCATCCGCGCGGTGACCATCGACCGGGTGATGAGCTACCTCAACGCCAGT

> hIL12AB_029(SEQ ID NO: 33)
       ATGTGCCACCAACAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTTCTGGCCTCCCCTCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAA
GAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCTGACGCCCCCGGCGAAATGGTGGTGCTGACGTGCGACACCCCCGAGGAGG
ATGGCATCACCTGGACCCTGGACCAAAGCAGCGAGGTCCTCGGAAGCGGCAAGACCCTCACTATCCAAGTGAAGGAGTTCGGGGAT
GCGGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGTCTCATAGCCTGCTGCTCCTGCATAAGAAGGAAGACGGCATCTGGAG
CACCGACATACTGAAGGATCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACTCCGGGCGCTTCACCT
GTTGGTGGCTGACCACCATCTCCACCGACCTGACCTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGGGGGAGCAGCGACCCCCAGGGGGTGACCTGC
GGAGCCGCGACCTTGTCGGCCGAGCGGGTGAGGGGCGACAATAAGGAGTACGAGTACTCGGTCGAATGCCAGGAGGACTCCGCCTG
CCCCGCCGCCGAGGAGTCCCTCCCCATCGAAGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCT
TCATACGGGATATCATCAAGCCCGACCCCCCGAAGAACCTGCAGCTGAAACCCTTGAAGAACTCCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGG
GAGTACCCCGACACCTGGTCCACCCCGCACTCATACTTCAGCCTGACCTTCTGTGTACAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGGGAAAA
GAAGGATAGGGTGTTCACCGACAAGACCTCCGCCACGGTGATCTGTCGGAAAAACGCCAGCATCTCCGTGCGGGCCCAGGACAGGT
ACTATTCCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTCCCCTGCTCCGGCGGCGGTGGCGGGGGCAGCAGGAACCTCCCCGTGGCCACC
CCCGATCCCGGGATGTTCCCATGCCTGCACCACAGCCAAAACCTGCTGAGGGCCGTCTCCAATATGCTGCAGAAGGCGAGGCAGAC
CCTGGAGTTCTACCCCTGTACCTCCGAGGAGATCGACCACGAGGATATCACCAAGGACAAGACCTCCACGGTCGAGGCGTGCCTGC
CCCTGGAGCTCACGAAGAACGAGAGCTGCCTTAACTCCAGGGAAACCTCGTTTATCACGAACGGCAGCTGCCTGGCGTCACGGAAG
ACCTCCTTTATGATGGCCCTATGTCTGTCCTCGATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAA
GCTGCTGATGGATCCCAAGAGGCAGATTTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTGATTGACGAGCTGATGCAGGCGCTGAACTTCA
ACAGCGAGACAGTGCCGCAGAAGAGCTCCCTGGAGGAGCCGGACTTTTACAAGACCAAGATAAAGCTGTGCATCCTGCTCCACGCC
TTCAGAATACGGGCCGTCACCATCGATAGGGTGATGTCTTACCTGAACGCCTCC

> hIL12AB_030(SEQ ID NO: 34)
       ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATTAGCTGGTTTAGCCTGGTGTTCCTGGCAAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAACTGAA
AAAGGACGTGTACGTGGTCGAGCTGGATTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAAATGGTGGTGCTGACGTGTGATACCCCCGAGGAGG
ACGGGATCACCTGGACCCTGGATCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGGAGCGGGAAGACCCTGACGATCCAGGTCAAGGAGTTCGGCGAC
GCTGGGCAGTACACCTGTCACAAGGGCGGGGAGGTGCTGTCCCACTCCCTGCTGCTCCTGCATAAGAAAGAGGACGGCATCTGGTC
CACCGACATCCTCAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGTGAGGCGAAGAACTACAGCGGCCGTTTCACCT
GCTGGTGGCTGACGACAATCAGCACCGACTTGACGTTCTCCGTGAAGTCCTCCAGAGGCAGCTCCGACCCCCAAGGGGTGACGTGC
GGCGCGGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGCGGGGGGACAACAAGGAGTACGAGTACTCCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTG
TCCCGCAGCCGAGGAGTCCCTGCCCATCGAAGTCATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCT
TCATCCGCGATATCATCAAGCCCGATCCCCCCAAAAACCTGCAACTGAAGCCGCTGAAGAATAGCAGGCAGGTGGAGGTGTCCTGG
GAGTACCCGGACACCTGGAGCACGCCCCACAGCTATTTCAGCCTGACCTTTTGCGTGCAGGTCCAGGGGAAGAGCAAGCGGGAGAA
GAAGGACCGCGTGTTTACGGACAAAACCAGCGCCACCGTGATCTGCAGGAAGAACGCCAGCATCAGCGTGAGGGCCCAGGACAGGT
ACTACAGCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCCTGTTCCGGAGGCGGCGGGGGCGGTTCCCGGAACCTCCCGGTGGCCACC
CCCGACCCGGGCATGTTCCCGTGCCTGCACCACTCACAGAATCTGCTGAGGGCCGTGAGCAATATGCTGCAGAAGGCAAGGCAGAC
CCTGGAGTTTTATCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGACCACGAAGACATCACCAAGGACAAGACCAGCACAGTGGAGGCCTGCCTGC
CCCTGGAACTGACCAAGAACGAGTCCTGTCTGAACTCCCGGGAAACCAGCTTCATAACCAACGGCTCCTGTCTCGCCAGCAGGAAG
ACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTCAGCTCCATCTACGAGGACCTCAAGATGTACCAGGTTGAGTTCAAGACCATGAACGCCAA
GCTCCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAATATGCTGGCCGTGATCGATGAGTTAATGCAGGCGCTGAACTTCA
ACAGCGAGACGGTGCCCCAAAAGTCCTCGCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTCCTGCACGCC
TTCCGAATCCGGGCCGTAACCATCGACAGGGTGATGAGCTATCTCAACGCCTCC

> hIL12AB_031(SEQ ID NO: 35)
       ATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCTCGCTTGTGTTCCTGGCCTCCCCCCTCGTCGCCATCTGGGAGCTGAA
GAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCCCCGGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCGGAAGAGG
ACGGCATCACCTGGACGCTCGACCAGTCGTCCGAAGTGCTGGGGTCGGGCAAGACCCTCACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGAGAC
GCCGGCCAGTACACCTGTCATAAGGGGGGGGAGGTGCTGAGCCACAGCCTCCTGCTCCTGCACAAAAAGGAGGACGGCATCTGGAG
CACCGATATCCTCAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACGTTCCTGAGGTGTGAGGCCAAGAACTACAGCGGGCGGTTCACGT
GTTGGTGGCTCACCACCATCTCCACCGACCTCACCTTCTCCGTGAAGTCAAGCAGGGGCAGCTCCGACCCCCAAGGCGTCACCTGC
GGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGAGGGTCAGGGGGGATAACAAGGAATACGAGTACAGTGTGGAGTGCCAAGAGGATAGCGCCTG
TCCCGCCGCCGAAGAGAGCCTGCCCATCGAAGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCTCCAGCTTCT
TCATCAGGGATATCATCAAGCCCGATCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGG
GAGTATCCCGACACGTGGAGCACCCCGCACAGCTACTTCTCGCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAAGGGAAGTCCAAGAGGGAGAA
GAAGGATAGGGTGTTCACCGACAAAACGAGCGCCACCGTGATCTGCCGGAAGAATGCCAGCATCTCTGTGAGGGCCCAGGACAGGT
ACTATTCCAGCTCCTGGTCGGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGTAGCGGCGGGGGCGGGGGCGGCAGCAGGAACCTCCCGGTTGCCACC
CCCGACCCCGGCATGTTTCCGTGCCTGCACCACTCGCAAAACCTGCTGCGCGCGGTCTCCAACATGCTGCAAAAAGCGCGCCAGAC
GCTGGAGTTCTACCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGATCATGAAGATATCACCAAAGACAAGACCTCGACCGTGGAGGCCTGCCTGC
CCCTGGAGCTCACCAAGAACGAAAGCTGCCTGAACAGCAGGGAGACAAGCTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCTCCCGGAAG
ACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGTCCAGCATCTACGAGGATCTGAAGATGTACCAAGTGGAGTTTAAGACCATGAACGCCAA
```

GCTGTTAATGGACCCCAAAAGGCAGATCTTCCTGGATCAGAACATGCTGGCCGTCATCGACGAGCTGATGCAAGCCCTGAACTTCA
ACAGCGAGACGGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTCGAGGAGCCCGACTTCTATAAGACCAAGATAAAGCTGTGCATTCTGCTGCACGCC
TTCAGAATCAGGGCCGTGACCATCGATAGGGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_032(SEQ ID NO: 36)
ATGTGTCACCAGCAGCTGGTGATTTCCTGGTTCAGTCTGGTGTTTCTTGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAA
GAAAGACGTATACGTCGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCTCCCGGCGAGATGGTGGTCCTCACCTGCGACACCCCAGAGGAGG
ACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCTCCGAGGTCCTGGGCAGCGGTAAGACCCTCACCATCCAGGTGAAGGAGTTTGGTGAT
GCCGGGCAGTATACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGTCCCACAGCCTCCTGTTACTGCATAAGAAGGAGGATGGCATCTGGAG
CACCGACATCCTCAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACCTTTCTGCGGTGCGAGGCGAAAAATTACTCCGGCCGGTTCACCT
GCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACGGACCTGACGTTCTCCGTGAAGTCGAGCAGGGGGAGCTCCGATCCCCAGGGCGTGACCTGC
GGCGCGGCCACCCTGAGCGCCGAGCGCGTCCGCGGGGACAATAAGGAATACGAATATAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTG
CCCCGCGGCCGAGGAGAGCCTCCCGATCGAGGTGATGGTGGATGCCGTCCACAAGCTCAAATACGAAAACTACACCAGCAGCTTCT
TCATTAGGGACATCATCAAGCCCGACCCCCCCAAAAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGCCAGGTCGAGGTGTCATGG
GAGTACCCAGACACCTGGAGCACCCCCCACTCCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTCCAGGTGCAGGGAAAGTCCAAACGGGAGAA
GAAGGATAGGGTCTTTACCGATAAGACGTCGGCCACCGTCATCTGCAGGAAGAACGCCAGCATAAGCGTGCGGGCGCAGGATCGGT
ACTACAGCTCGAGCTGGTCCGAATGGGCCTCCGTGCCCTGTAGCGGAGGGGGTGGCGGGGGCAGCAGGAACCTGCCCGTGGCCACC
CCGGACCCGGGCATGTTTCCCTGCCTGCATCACAGTCAGAACCTGCTGAGGGCCGTGAGCAACATGCTCCAGAAGGCCCGCCAGAC
CCTGGAGTTTTACCCCTGCACCAGCGAAGAGATCGATCACGAAGACATCACCAAAGACAAGACCTCCACCGTGGAGGCCTGTCTGC
CCCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACAGCAGGGAGACCTCCTTCATCACCAACGGCTCCTGCCTGGCATCCCGGAAG
ACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGTCTGAGCTCTATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTCGAGTTCAAGACCATGAACGCCAA
GCTGCTGATGGACCCCAAGCGACAGATATTCCTGGACCAGAACATGCTCGCCGTGATCGATGAACTGATGCAAGCCCTGAACTTCA
ATAGCGAGACCGTGCCCCAGAAAAGCAGCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAACTGTGCATACTGCTGCACGCG
TTCAGGATCCGGGCCGTCACCATCGACCGGGTGATGTCCTATCTGAATGCCAGC

> hIL12AB_033(SEQ ID NO: 37)
ATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATTAGCTGGTTTTCGCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCTCTCGTGGCCATCTGGGAGCTGAA
AAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGACGTGCGACACCCCGGAAGAGG
ACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGTCATCCGAGGTCCTGGGCAGCGGCAAGACGCTCACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGAC
GCCGGCCAGTACACATGCCATAAGGGCGGGGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTCCTCCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGTC
TACAGACATCCTGAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTCCGGTGCGAGGCCAAGAACTACTCCGGGCGGTTTACTT
GTTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTCACCTTCAGCGTGAAGAGCTCCCGAGGGAGCTCCGACCCCCAGGGGGTCACCTGC
GGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGGGGCGACAACAAGGAGTATGAATACAGCGTGGAATGCCAAGAGGACAGCGCCTG
TCCCGCGGCCGAGGAAAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAACTCAAGTACGAGAACTACACCAGCAGTTTCT
TCATTCGCGACATCATCAAGCCGGACCCCCCCAAAAACCTGCAGCTCAAACCCCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTCAGCTGG
GAGTACCCGGACACCTGGAGCACCCCCCATAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAACGCGAGAA
GAAGGACCGGGTGTTTACCGACAAGACCAGCGCCACGGTGATCTGCCGAAAGAATGCAAGCATCTCCGTGAGGGCGCAGGACCGCT
ACTACTCTAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGTGGCGGCGGAGGCGGCAGCCGTAACCTCCCCGTGGCCACC
CCCGACCCCGGCATGTTCCCGTGTCTGCACCACTCCCAGAACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAATATGCTGCAGAAGGCCCGGCAGAC
GCTGGAGTTCTACCCCTGCACCTCCGAGGAGATCGACCATGAGGACATTACCAAGGACAAGACGAGCACTGTGGAGGCCTGCCTGC
CCCTGGAGCTCACCAAAAACGAGAGCTGCCTGAATAGCAGGGAGACGTCCTTCATCACCAACGGCAGCTGTCTGGCCAGCAGGAAG
ACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTCTCCTCCATATATGAGGATCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAA
GCTGCTGATGGATCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAATATGCTGGCCGTGATTGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTTA
ATAGCGAGACCGTCCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCCGACTTCTATAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATACTGCTGCACGCG
TTTAGGATAAGGGCCGTCACCATCGACAGGGTGATGAGCTACCTGAATGCCAGC

> hIL12AB_034(SEQ ID NO: 38)
ATGTGCCACCAACAGCTGGTGATCTCCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTCGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAA
GAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTCGTGCTGACCTGCGACACCCCGGAGGAGG
ACGGCATCACCTGGACCCTGGATCAGTCCTCCGAGGTGCTGGGCAGCGGGAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAAGAGTTCGGAGAT
GCCGGCCAGTATACCTGTCACAAGGGGGGTGAGGTGCTGAGCCATAGCCTCTTGCTTCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTGGTC
CACCGACATCCTCAAGGACCAAAAGGAGCCGAAGAATAAAACGTTCCTGAGGTGCGAAGCCAAGAACTATTCCGGACGGTTCACCT
GCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTCACCTTCTCCGTAAAGTCAAGCAGGGGCAGCTCCGACCCCCAGGGCGTGACCTGC
GGAGCCGCCACCCTGAGCGCAGAGAGGGTGAGGGGCGACAACAAGGAGTACGAATACTCCGTCGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTG
CCCCGCCGCCGAGGAAAGTCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTCAAATACGAGAACTACACCAGCAGCTTCT
TCATCCGGGATATCATCAAGCCCGACCCTCCAAAGAATCTGCAGCTGAAACCCCTTAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTCAGCTGG
GAGTACCCCGACACCTGGAGCACGCCCCACTCCTACTTTAGCCTGACCTTTTGCGTGCAGGTGCAGGGGAAAAGCAAGCGGGAGAA
GAAGGACAGGGTGTTCACCGATAAGACCTCCGCTACCGTGATCTGCAGGAAGAACGCCTCAATCAGCGTGAGGGCCCAGGATCGGT
ACTACTCCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCTCTGGCGGTGGCGGCGGGGGCAGCCGGAACCTGCCGGTGGCCACT
CCCGACCCGGGCATGTTCCCGTGCCTCCACCATTCCCAGAACCTGCTGCGGGCCGTGTCCAATATGCTCCAGAAGGCAAGGCAGAC
CCTGGAGTTCTACCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGATCACGAGGACATCACCAAAGACAAAACCAGCACGGTCGAGGCCTGCCTGC
CCCTGGAACTCACCAAGAACGAAAGCTGTCTCAACAGCCGCGAGACCAGCTTCATAACCAACGGTTCCTGTCTGGCCTCCCGCAAG
ACCAGCTTTATGATGGCCCTCTGTCTGAGCTCCATCTATGAAGACCTGAAAATGTACCAGGTGGAGTTCAAAACCATGAACGCCAA
GCTTCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGATCAGAACATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTTA
ACTCCGAGACCGTGCCCCAGAAAAGCAGCCTGGAAGAGCCCGATTTCTACAAAACGAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCC
TTCCGGATCCGTGCGGTGACCATCGATAGGGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGC

[0391]

```
> hIL12AB_035(SEQ ID NO: 39)
       ATGTGCCACCAACAGCTGGTAATCAGCTGGTTCAGCCTGGTTTTCCTCGCGTCGCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGTTAAA
GAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGATTGGTACCCCGACGCCCCGGGCGAGATGGTCGTGCTCACCTGCGATACCCCCGAGGAGG
ACGGGATCACCTGGACCCTGGACCAATCCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATACAGGTGAAGGAATTTGGGGAC
GCCGGGCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGGGAAGTGCTGTCCCACTCCCTCCTGCTGCTGCATAAGAAGGAGGACGGCATCTGGAG
CACCGACATCCTGAAGGACCAAAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAAAACTATTCCGGCCGCTTTACCT
GTTGGTGGCTGACCACCATCTCCACCGATCTGACCTTCAGCGTGAAGTCGTCTAGGGGCTCCTCCGACCCCCAGGGCGTAACCTGC
GGCGCCGCGACCCTGAGCGCCGAGAGGGTGCGGGGCGATAACAAAGAGTACGAGTACTCGGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTG
TCCGGCGGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGTTCGTTCT
TCATCAGGGACATCATCAAGCCGGACCCCCCCAAGAACCTCCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAAGTGTCCTGG
GAGTATCCCGACACCTGGAGCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTTTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAAAGCAAGAGGGAAAA
GAAGGACCGGGTGTTCACCGATAAGACGAGCGCCACCGTTATCTGCAGGAAGAACGCCTCCATAAGCGTGAGGGCGCAGGACCGTT
ACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCAAGCGTGCCCTGTAGCGGCGGGGGCGGGGGCGGGTCCCGCAACCTCCCCGTCGCCACC
CCCGACCCAGGCATGTTTCCGTGCCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGCGGGCCGTTAGCAACATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGAC
CCTCGAGTTCTATCCCTGCACATCTGAGGAGATCGACCACGAAGACATCACTAAGGATAAGACCTCCACCGTGGAGGCCTGTCTGC
CCCTCGAGCTGACCAAGAATGAATCCTGCCTGAACAGCCGAGAGACCAGCTTTATCACCAACGGCTCCTGCCTGGCCAGCAGGAAG
ACCTCCTTCATGATGGCCCTGTGCCTCTCCAGCATCTACGAGGATCTGAAGATGTACCAGGTAGAGTTCAAGACGATGAACGCCAA
GCTCCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATATTCCTGGACCAGAACATGCTGGCGGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCA
ACAGCGAGACGGTGCCACAGAAGTCCAGCCTGGAGGAGCCAGACTTCTACAAGACCAAGATCAAACTGTGCATCCTCCTGCACGCG
TTCAGGATCCGCGCCGTCACCATAGACAGGGTGATGAGTTATCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_036(SEQ ID NO: 40)
       ATGTGCCATCAGCAGCTGGTAATCAGCTGGTTTAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCACTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAA
GAAGGACGTGTACGTGGTGGAACTGGACTGGTACCCCGACGCCCCTGGCGAGATGGTGGTACTGACCTGTGACACCCCGGAGGAAG
ACGGTATCACCTGGACCCTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCCGGCAAGACACTGACCATCCAAGTTAAGGAATTTGGGGAC
GCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGGGGCGAGGTGCTGTCCCACTCCCTGCTGCTTCTGCATAAGAAGGAGGATGGCATCTGGTC
CACCGACATACTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAATAAGACCTTCCTGAGATGCGAGGCCAAGAACTACTCGGGAAGGTTCACCT
GCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCTCCGTGAAGAGCTCCCGGGGCAGCTCCGACCCCCAGGGCGTAACCTGT
GGGGCCGCTACCCTGTCCGCCGAGAGGGTCCGGGGCGACAACAAGGAATACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACTCCGCCTG
CCCCGCCGCCGAGGAGTCGCTGCCCATAGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTCAAGTACGAGAATTACACCAGCAGCTTCT
TTATCAGGGACATAATTAAGCCGGACCCCCCAAAGAATCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAATAGCCGGCAGGTGGAAGTGTCCTGG
GAGTACCCCGACACCTGGAGCACCCCCCACTCCTATTTCTCACTGACATTCTGCGTGCAGGTGCAAGGGAAAAGCAAGAGGGAGAA
GAAGGATAGGGTGTTCACCGACAAGACAAGCGCCACCGTGATCTGCCGAAAAAATGCCAGCATCAGCGTGAGGGCCCAGGATCGGT
ATTACAGCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGTTCCGGCGGGGGAGGGGGCGGCTCCCGGAACCTGCCGGTGGCCACC
CCCGACCCTGGCATGTTCCCCTGCCTGCATCACAGCCAGAACCTGCTCCGGGCCGTGTCGAACATGCTGCAGAAGGCCCGGCAGAC
CCTCGAGTTTTACCCCTGCACCAGCGAAGAGATCGACCACGAAGACATAACCAAGGACAAGACCAGCACGGTGGAGGCCTGCCTGC
CCCTGGAGCTTACCAAAAACGAGTCCTGCCTGAACAGCCGGGAAACCAGCTTCATAACGAACGGGAGCTGCCTGGCCTCCAGGAAG
ACCAGCTTCATGATGGCGCTGTGTCTGTCCAGCATATACGAGGATCTGAAGATGTATCAGGTGGAATTCAAAACTATGAATGCCAA
GCTCCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTAGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTCAACTTCA
ACTCGGAGACGGTGCCCCAGAAGTCCAGCCTCGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATACTGCTGCATGCC
TTCAGGATAAGGGCGGTGACTATCGACAGGGTCATGTCCTACCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_037(SEQ ID NO: 41)
       ATGTGCCACCAACAACTGGTGATCAGCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTCAA
AAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTCGATTGGTACCCAGACGCGCCGGGGGAAATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCAGAGGAGG
ATGGCATCACGTGGACGCTGGATCAGTCCAGCGAGGTGCTGGGGAGCGGCAAGACGCTCACCATCCAGGTGAAGGAATTTGGCGAC
GCGGGCCAGTATACCTGTCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACTCCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGATGGGATCTGGTC
AACCGATATCCTGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGCGCTGCGAGGCCAAGAACTATAGCGGCAGGTTCACCT
GCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCAGCGTGAAATCCTCCAGGGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGTGACCTGC
GGTGCCGCCACGCTCTCCGCCGAGCGAGTGAGGGGTGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCGTGGAATGTCAGGAGGACAGCGCCTG
TCCCGCCGCCGAGGAGTCGCTGCCCATCGAGGTGATGGTCGACGCGGTGCACAAGCTCAAATACGAGAATTACACCAGCAGCTTCT
TCATCAGGGACATCATCAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCTTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGG
GAGTACCCGGACACCTGGAGCACCCCCCACTCCTACTTCAGCCTGACGTTCTGTGTGCAGGTGCAGGGGAAGTCCAAGAGGGAGAA
GAAGGACCGGGTGTTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATATGCCGCAAGAACGCGTCCATCAGCGTTCGCGCCCAGGACCGCT
ACTACAGCAGCTCCTGGTCCGAATGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGTGGAGGGGGCGGGGGCTCCAGGAATCTGCCGGTGGCCACC
CCCGACCCCGGGATGTTCCCGTGTCTGCATCACTCCCAGAACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGAC
GCTCGAGTTCTACCCCTGCACCTCCGAAGAGATCGACCATGAGGACATCACCAAGGACAAGACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTCC
CCCTGGAGCTGACCAAAAACGAGAGCTGCCTGAACTCCAGGGAGACCAGCTTTATAACCAACGGCAGCTGCCTCGCCTCCAGGAAG
ACCTCGTTTATGATGGCCCTCTGCCTGTCCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCGAA
GTTGCTCATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTCGCGGTGATCGACGAGCTGATGCAAGCCCTGAACTTCA
ACAGCGAGACCGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAAGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCC
TTCCGGATCCGGGCCGTGACCATCGACAGGGTGATGAGCTACCTCAACGCCTCC

> hIL12AB_038(SEQ ID NO: 42)
       ATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCTCCCTCGTCTTCCTGGCCTCCCCGCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAA
```

[0392]

GAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGACGTGCGACACACCAGAAGAGG
ACGGGATCACATGGACCCTGGATCAGTCGTCCGAGGTGCTGGGGAGCGGCAAGACCCTCACCATCCAAGTGAAGGAGTTCGGGGAC
GCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGGGAGGTGCTCTCCCATAGCCTGCTCCTCCTGCACAAAAAGGAGGATGGCATCTGGAG
CACCGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACATTTCTCAGGTGTGAGGCCAAGAACTATTCGGGCAGGTTTACCT
GTTGGTGGCTCACCACCATCTCTACCGACCTGACGTTCTCCGTCAAGTCAAGCAGGGGGAGCTCGGACCCCCAGGGGGTGACATGT
GGGGCCGCCACCCTGAGCGCGGAGCGTGTCCGCGGCGACAACAAGGAGTACGAGTATTCCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTG
CCCCGCCGCCGAGGAGTCCCTGCCCATAGAGGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAGTTGAAGTACGAAAATTATACCTCCTCGTTCT
TCATTAGGGACATCATCAAGCCTGACCCCCCGAAGAACCTACAACTCAAGCCCCTCAAGAACTCCCGCCAGGTGGAGGTGTCCTGG
GAGTACCCCGACACCTGGTCCACCCCGCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTCCAGGGGAAGAGCAAGCGTGAAAA
GAAAGACAGGGTGTTCACCGACAAGACGAGCGCCACCGTGATCTGCAGGAAAAACGCCTCCATCTCCGTGCGCGCCCAGGACAGGT
ACTACAGTAGCTCCTGGAGCGAATGGGCCAGCGTGCCGTGCAGCGGCGGGGGAGGAGGCGGCAGTCGCAACCTGCCCGTGGCCACC
CCCGACCCCGGCATGTTCCCATGCCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCAGTCAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGAC
CCTGGAGTTTTATCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGACCACGAGGACATCACCAAGGACAAGACCTCCACCGTCGAGGCCTGCCTGC
CACTGGAGCTGACCAAAAACGAGAGCTGCCTGAACTCCAGGGAGACCTCCTTCATCACCAACGGGAGCTGCCTGGCCAGCCGGAAG
ACCAGCTTCATGATGGCGCTGTGCCTCAGCAGCATCTACGAGGATCTCAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCGAA
GCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTGATTGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCA
ATAGCGAGACCGTCCCCCAAAAGAGCAGCCTGGAGGAACCCGACTTCTACAAAACGAAGATCAAGCTCTGCATCCTGCTGCACGCC
TTCCGGATCCGGGCCGTGACCATCGATCGTGTGATGAGCTACCTGAACGCCTCG

> hIL12AB_039(SEQ ID NO: 43)
ATGTGCCACCAGCAGCTCGTCATCTCCTGGTTTAGCCTGGTGTTTCTGGCCTCCCCCCTGGTCGCCATCTGGGAGCTGAA
GAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGACGCTCCCGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAGG
ACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGGAGCGGCAAGACCCTGACCATTCAGGTGAAAGAGTTCGGCGAC
GCCGGCCAATATACCTGCCACAAGGGGGGGGAGGTCCTGTCGCATTCCCTGCTGCTGCTTCACAAAAAGGAGGATGGCATCTGGAG
CACCGACATCCTGAAGGACCAGAAAGAACCCAAGAACAAGACGTTCCTGCGCTGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGCCGGTTCACCT
GTTGGTGGCTGACCACCATCTCCACCGACCTGACTTTCTCGGTGAAGAGCAGCCGCGGGAGCAGCGACCCCCAGGGAGTGACCTGC
GGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAAAGGGTGAGGGGCGACAATAAAGAGTACGAGTATTCCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTG
TCCCGCCGCCGAGGAGTCCCTGCCTATCGAGGTGATGGTCGACGCGGTGCACAAGCTCAAGTACGAAAACTACACCAGCAGCTTTT
TCATCAGGGATATCATCAAACCAGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAAAACAGCAGGCAGGTGGAAGTGAGCTGG
GAATACCCCGATACCTGGTCCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGGAAGTCCAAGCGGGAGAA
GAAAGATCGGGTGTTCACGGACAAGACCAGCGCCACCGTGATTTGCAGGAAAAACGCCAGCATCTCCGTGAGGGCTCAGGACAGGT
ACTACAGCTCCAGCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCTTGCAGCGGGGGAGGAGGCGGCGGCAGCAGGAATCTGCCCGTCGCAACC
CCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAATCTGCTGCGAGCCGTGAGCAACATGCTCCAGAAGGCCCGGCAGAC
GCTGGAGTTCTACCCCTGCACCTCCGAGGAGATCGACCACGAGGACATCACCAAGGATAAGACGAGCACCGTCGAGGCCTGTCTCC
CCCTGGAGCTCACCAAGAACGAGTCCTGCCTGAATAGCAGGGAGACGTCCTTCATAACCAACGGCAGCTGTCTGGCGTCCAGGAAG
ACCAGCTTCATGATGGCCCTCTGCCTGAGCTCCATCTACGAGGACCTCAAGATGTACCAGGTCGAGTTCAAGACCATGAACGCAAA
ACTGCTCATGGATCCAAAGAGGCAGATCTTTCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTGATCGATGAACTCATGCAGGCCCTGAATTTCA
ATTCCGAGACCGTGCCCCAGAAGAGCTCCCTGGAGGAACCCGACTTCTACAAAACAAAGATCAAGCTGTGTATCCTCCTGCACGCC
TTCCGGATCAGGGCCGTCACCATTGACCGGGTGATGTCCTACCTGAACGCCAGC

> hIL12AB_040(SEQ ID NO: 44)
ATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTCGTGTTCCTCGCCAGCCCCCTCGTGGCCATCTGGGAGCTGAA
AAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCCCCGGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAGG
ACGGCATTACCTGGACACTGGACCAGAGCAGCGAGGTCCTGGGCAGCGGGAAGACCCTGACAATTCAGGTGAAGGAGTTCGGCGAC
GCCGGACAGTACACGTGCCACAAGGGGGGGGAGGTGCTGTCCCACAGCCTCCTCCTGCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGAG
CACCGACATCCTGAAGGATCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTTCTGAGATGCGAGGCCAAGAATTACAGCGGCCGTTTCACCT
GCTGGTGGCTCACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCAGCGTGAAATCCTCCAGGGGCTCCTCCGACCCGCAGGGAGTGACCTGC
GGCGCCGCCACACTGAGCGCCGAGCGGGTCAGAGGGGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCGTTGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTG
TCCCGCGGCCGAGGAATCCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCAGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTATACCTCGAGCTTCT
TCATCCGGGATATCATTAAGCCCGATCCCCCGAAGAACCTGCAGCTCAAACCCCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTCTCCTGG
GAGTACCCCGACACATGGTCCACCCCCCATTCCTATTTCTCCCTGACCTTTTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGGGAGAA
AAAGGACAGGGTGTTCACCGACAAGACCTCCGCCACCGTGATCTGCCGTAAGAACGCTAGCATCAGCGTCAGGGCCCAGGACAGGT
ACTATAGCAGCTCCTGGTCCGAGTGGGCCAGCGTCCCGTGCAGCGGCGGGGGCGGTGGAGGCTCCCGGAACCTCCCCGTGGCCACC
CCGGACCCCGGGATGTTTCCCTGCCTGCATCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCCGTGTCCAACATGCTGCAGAAGGCCAGGCAGAC
ACTCGAGTTTTACCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGACCACGAAGACATCACCAAGGACAAGACCTCCACCGTGGAGGCATGCCTGC
CCCTGGAGCTGACCAAAAACGAAAGCTGTCTGAACTCCAGGGAGACCTCCTTTATCACGAACGGCTCATGCCTGGCCTCCAGAAAG
ACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCTCCATCTACGAGGACTTGAAAATGTACCAGGTCGAGTTCAAGACCATGAACGCCAA
GCTGCTCATGGACCCCAAAAGGCAGATCTTTCTGGACCAGAATATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTCATGCAAGCCCTGAATTTCA
ACAGCGAGACCGTGCCCCAGAAGTCCTCCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATACTCCTGCACGCG
TTTAGGATCAGGGCGGTGACCATCGATAGGGTGATGAGCTACCTGAATGCCTCC

> hIL12AB_002 (SEQ ID NO: 236)
ATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCCATCTGGGAGCTGAAGAAGGA
CGTGTACGTGGTGGAGTTGGATTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACCCCCGAGGAGGACGGCA
TCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCGGC
CAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTGGAGCACCGA

[0393]

CATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGATGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGCAGATTCACCTGCTGGT
GGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTTCAGCGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGTGACCTGCGGCGCC
GCCACCCTGAGCGCCGAGAGAGTGAGAGGCGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAAGATAGCGCCTGCCCCGC
CGCCGAGGAGAGCCTGCCCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCA
GAGATATCATCAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTAC
CCCGACACCTGGAGCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAGAAAGA
TAGAGTGTTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATCTGCAGAAAGAACGCCAGCATCAGCGTGAGAGCCCAAGATAGATACTACA
GCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTGCCCGTGGCCACCCCCGAC
CCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGAGCCGTGAGCAACATGCTGCAGAAGGCCCGGCAGACCCTGGA
GTTCTACCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGACCACGAAGATATCACCAAAGATAAGACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGG
AGCTGACCAAGAACGAGAGCTGCCTGAACAGCAGAGAGACCAGCTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGAAAGACCAGC
TTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCT
GATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTCCTGGACCAGAACATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCG
AGACCGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTGGAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGA
ATCAGAGCCGTGACCATCGACAGAGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGC

[0394]

[0395] 표 4B. 5' UTR, ORF, 3' UTR을 포함하는 서열 최적화된 폴리뉴클레오티드

hIL12AB_001 (SEQ ID NO: 55)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGTCACCAGCAGCTGGTCATTAGCTGGTTTAGCCTTGTGTTCCTGGCCTCCCCCCTTGTCGCT ATTTGGGAGCTCAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGTTGGATTGGTACCCAGACGCGCCCGGAGAGATGGTAGTTCTGA CCTGTGATACCCCAGAGGAGGACGGCATCACCTGGACGCTGGACCAAAGCAGCGAGGTTTTGGGCTCAGGGAAAACGCT GACCATCCAGGTGAAGGAATTCGGCGACGCCGGGCAGTACACCTGCCATAAGGGAGGAGAGGTGCTGAGCCATTCCCTT CTTCTGCTGCACAAGAAAGAGGACGGCATCTGGTCTACCGACATCCTGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCT TCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACTCCGGCAGGTTCACTTGTTGGTGGCTGACCACCATCAGTACAGACCTGACTTT TAGTGTAAAAAGCTCCAGAGGCTCGTCCGATCCCCAAGGGGTGACCTGCGGCGCAGCCACTCTGAGCGCTGAGCGCGTG CGCGGTGACAATAAAGAGTACGAGTACAGCGTTGAGTGTCAAGAAGATAGCGCTTGCCCTGCCGCCGAGGAGAGCCTGC CTATCGAGGTGATGGTTGACGCAGTGCACAAGCTTAAGTACGAGAATTACACCAGCTCATTCTTCATTAGAGATATAAT CAAGCCTGACCCACCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCACTGAAAAACTCACGGCAGGTCGAAGTGAGCTGGGAGTACCCC GACACCTGGAGCACTCCTCATTCCTATTTCTCTCTTACATTCTGCGTCCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAAAAGA AGGATCGAGTCTTCACCGACAAAACAAGCGCGACCGTGATTTGCAGGAAGAACGCCAGCATCTCCGTCAGAGCCCAGGA TAGATACTATAGTAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCAAGCGTGCCCTGTTCCGGCGGCGGGGGCGGGGGCAGCCGAAACTTG CCTGTCGCTACCCCGGACCCTGGAATGTTTCCGTGTCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGAGCCGTGTCGAATATGC TCCAGAAGGCCCGGCAGACCCTTGAGTTCTACCCCTGTACCAGCGAAGAGATCGATCATGAAGATATCACGAAAGATAA AACATCCACCGTCGAGGCTTGTCTCCCGCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAATAGCCGGGAGACGTCTTTC ATCACGAATGGTAGCTGTCTGGCCAGCAGGAAAACTTCCTTCATGATGGCTCTCTGCCTGAGCTCTATCTATGAAGATC TGAAGATGTATCAGGTGGAGTTTAAAACAATGAACGCCAAACTCCTGATGGACCCAAAAAGGCAAATCTTTCTGGACCA GAATATGCTGGCCGTGATAGACGAGCTGATGCAGGCACTGAACTTCAACAGCGAGACGGTGCCACAGAAATCCAGCCTG GAGGAGCCTGACTTTTACAAAACTAAGATCAAGCTGTGTATCCTGCTGCACGCCTTTAGAATCCGTGCCGTGACTATCG ACAGGGTGATGTCATACCTCAACGCTTCATGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_002 (SEQ ID NO: 56)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGTTGGATTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGA CCTGCGACACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCT GACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTG CTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCT TCCTGAGATGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGCAGATTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTT CAGCGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGTGACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGAGAGTG AGAGGCGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAAGATAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGC CCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCAT CAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCC GACACCTGGAGCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGA AAGATAGAGTGTTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATCTGCAGAAAGAACGCCAGCATCAGCGTGAGAGCCCAAGA TAGATACTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTG CCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGAGCCGTGAGCAACATGC TGCAGAAGGCCCGGCAGACCCTGGAGTTCTACCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGACCACGAAGATATCACCAAAGATAA GACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGCCTGAACAGCAGAGAGACCAGCTTC ATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGAAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACC TGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTCCTGGACCA GAACATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACCGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTG GAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGAATCAGAGCCGTGACCATCG ACAGAGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC

[0396]

	TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_003 (SEQ ID NO: 57)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCTCCCCTCGTGGCC ATCTGGGAACTGAAGAAAGACGTTTACGTTGTAGAATTGGATTGGTATCCGGACGCTCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCA CCTGTGACACCCCTGAAGAAGACGGAATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTGGCAAAACCCT GACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCGCTC CTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCT TTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGATTTGACATT CAGTGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGGGGTGACGTGCGGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTC AGAGGTGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAAGATAGTGCCTGCCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGC CCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCACAAGCTCAAGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCAT CAAACCTGACCCACCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGGCAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCT GACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGA AAGATAGAGTCTTCACAGATAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGCCGCAAAAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCAGGA CCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGTGGCGGAGGGGGCGGAGGGAGCAGAAACCTC CCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGAATGTTCCCATGCCTTCACCACTCCCAAAACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAACATGC TCCAGAAGGCCCGGCAAACTTTAGAATTTTACCCTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGAAGATATCACAAAAGATAA AACCAGCACAGTGGAGGCCTGTTTACCATTGGAATTAACCAAGAATGAGAGTTGCCTAAATTCCAGAGAGACCTCTTTC ATAACTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCAGAAAGACCTCTTTTATGATGGCCCTGTGCCTTAGTAGTATTTATGAAGATT TGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTTCTGATGGATCCTAAGAGGCAGATCTTTTTAGATCA AAACATGCTGGCAGTTATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGTGAGACGGTGCCACAAAAATCCTCCCTT GAAGAACCAGATTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTCTGCATACTTCTTCATGCTTTCAGAATTCGGGCAGTGACTATTG ATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCTTCCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_004 (SEQ ID NO: 58)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGGGCTGCCACCAGCAGCTGGTCATCAGCTGGTTCTCCCTGGTCTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTG GCCATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTCTACGTAGTAGAGTTGGATTGGTACCCAGACGCACCTGGAGAAATGGTGGTTC TCACCTGTGACACGCCAGAAGAAGACGGTATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCTCAGAAGTTCTTGGCAGTGGAAAAAC GCTGACCATACAAGTAAAAGAATTTGGGGATGCTGGCCAGTACACCTGCCACAAAGGAGGAGAAGTTCTCAGCCACAGC CTGCTGCTGCTGCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGAGCACAGATATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAA CCTTCCTTCGATGTGAGGCCAAGAACTACAGTGGCCGCTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCAGCACAGACCTCAC CTTCTCGGTGAAGAGCAGCCGTGGCAGCTCAGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCGGCCACGCTGTCGGCAGAAAGA GTTCGAGGTGACAACAAGGAATATGAATACTCGGTGGAATGTCAAGAAGATTCGGCCTGCCCGGCGGCAGAAGAAAGTC TTCCCATAGAAGTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATAT CATCAAGCCAGACCCGCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAAGTTTCCTGGGAGTAC CCAGATACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCTCACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAGA AGAAAGATCGTGTCTTCACAGATAAAACCTCGGCGACGGTCATCTGCAGGAAGAATGCCTCCATCTCGGTTCGAGCCCA GGACCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCCTCGGTGCCCTGCAGTGGTGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAAC CTTCCTGTGGCCACGCCGGACCCTGGCATGTTCCCGTGCCTGCACCACAGCCAAAATTTACTTCGAGCTGTTTCTAACA TGCTGCAGAAAGCACGGCAAACTTTAGAATTCTACCCCTGCACCTCAGAAGAAATAGACCATGAAGATATCACCAAAGA TAAAACCAGCACTGTAGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTCACCAAGAATGAATCCTGCCTCAACAGCAGAGAGACCAGC TTCATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGGAAAACCAGCTTCATGATGGCGCTCTGCCTGAGCAGCATCTATGAAG ATTTGAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAGCTGCTCATGGACCCCAAGCGGCAGATATTTTTGGA TCAAAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAGAGACGGTGCCCCAGAAGAGCAGC CTGGAGGAGCCAGATTTCTACAAAACCAAGATCAAGCTCTGCATCTTATTACATGCCTTCCGCATCCGGGCGGTCACCA TTGACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGC CTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAA GTCTGAGTGGGCGGC
hIL12AB_005 (SEQ ID NO: 59)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTCATCAGCTGGTTCTCCCTGGTCTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTCTACGTAGTAGAGTTGGATTGGTACCCAGACGCACCTGGAGAAATGGTGGTTCTCA CCTGTGACACGCCAGAAGAAGACGGTATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCTCAGAAGTTCTTGGCAGTGGAAAAACGCT GACCATACAAGTAAAAGAATTTGGGGATGCTGGCCAGTACACCTGCCACAAAGGAGGAGAAGTTCTCAGCCACAGCCTG CTGCTGCTGCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGAGCACAGATATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCT TCCTTCGATGTGAGGCCAAGAACTACAGTGGCCGCTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCAGCACAGACCTCACCTT CTCGGTGAAGAGCAGCCGTGGCAGCTCAGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCGGCCACGCTGTCGGCAGAAAGAGTT CGAGGTGACAACAAGGAATATGAATACTCGGTGGAATGTCAAGAAGATTCGGCCTGCCCGGCGGCAGAAGAAAGTCTTC CCATAGAAGTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCAT CAAGCCAGACCCGCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAAGTTTCCTGGGAGTACCCA GATACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCTCACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGA AAGATCGTGTCTTCACAGATAAAACCTCGGCGACGGTCATCTGCAGGAAGAATGCCTCCATCTCGGTTCGAGCCCAGGA CCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCCTCGGTGCCCTGCAGTGGTGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTT CCTGTGGCCACGCCGGACCCTGGCATGTTCCCGTGCCTGCACCACAGCCAAAATTTACTTCGAGCTGTTTCTAACATGC TGCAGAAAGCACGGCAAACTTTAGAATTCTACCCCTGCACCTCAGAAGAAATAGACCATGAAGATATCACCAAAGATAA AACCAGCACTGTAGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTCACCAAGAATGAATCCTGCCTCAACAGCAGAGAGACCAGCTTC

[0397]

	ATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGGAAAACCAGCTTCATGATGGCGCTCTGCCTGAGCAGCATCTATGAAGATT TGAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAGCTGCTCATGGACCCCAAGCGGCAGATATTTTTGGATCA AAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAGAGACGGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTG GAGGAGCCAGATTTCTACAAAACCAAGATCAAGCTCTGCATCTTATTACATGCCTTCCGCATCCGGGCGGTCACCATTG ACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_006 (SEQ ID NO: 60)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGTTGGATTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGA CCTGTGACACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCT GACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGGGACGCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTG CTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTGGAGCACAGATATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCT TCCTGAGATGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGCAGATTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACAGATTTGACCTT CAGCGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGTGACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGAGAGTG AGAGGTGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAAGATAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGC CCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCAT CAAGCCCGACCCGCCGAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCC GACACCTGGAGCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGA AAGATAGAGTGTTCACAGATAAGACCAGCGCCACCGTGATCTGCAGAAAGAACGCCAGCATCAGCGTGAGAGCCCAAGA TAGATACTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTG CCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGAGCCGTGAGCAACATGC TGCAGAAGGCCCGGCAGACCCTGGAGTTCTACCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGACCACGAAGATATCACCAAAGATAA GACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTGACCAAGAATGAAAGCTGCCTGAACAGCAGAGAGACCAGCTTC ATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGAAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACC TGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTCCTGGACCA GAACATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACCGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTG GAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGAATCAGAGCCGTGACCATCG ACAGAGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_007 (SEQ ID NO: 61)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTTGTCATCTCCTGGTTCTCTCTTGTCTTCCTTGCTTCTCCTCTTGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTTTACGTAGTGGAGTTGGATTGGTACCCTGACGCACCTGGAGAAATGGTGGTTCTCA CCTGTGACACTCCTGAGGAGGACGGTATCACCTGGACGTTGGACCAGTCTTCTGAGGTTCTTGGCAGTGGAAAAACTCT TACTATTCAGGTGAAGGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGTGGTGAAGTTCTCAGCCACAGTTTA CTTCTTCTTCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGTCTACTGACATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACAT TCCTTCGTTGTGAAGCCAAGAACTACAGTGGTCGTTTCACCTGCTGGTGGCTTACTACTATTTCTACTGACCTTACTTT CTCTGTGAAGTCTTCTCGTGGCTCTTCTGACCCTCAGGGTGTCACCTGTGGGGCTGCTACTCTTTCTGCTGAGCGTGTG CGTGGTGACAACAAGGAGTATGAATACTCGGTGGAGTGCCAGGAAGATTCTGCCTGCCCTGCTGCTGAGGAGTCTCTTC CTATTGAGGTGATGGTGGATGCTGTGCACAAGTTAAAATATGAAAACTACACTTCTTCTTTCTTCATTCGTGACATTAT AAAACCTGACCCTCCCAAGAACCTTCAGTTAAAACCTTTAAAAAACTCTCGTCAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTACCCT GACACGTGGTCTACTCCTCACTCCTACTTCTCTCTTACTTTCTGTGTCCAGGTGCAGGGCAAGTCCAAGCGTGAGAAGA AGGACCGTGTCTTCACTGACAAAACATCTGCTACTGTCATCTGCAGGAAGAATGCATCCATCTCTGTGCGTGCTCAGGA CCGTTACTACAGCTCTTCCTGGTCTGAGTGGGCTTCTGTGCCCTGCTCTGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAATCTT CCTGTGGCTACTCCTGACCCTGGCATGTTCCCCTGCCTTCACCACTCGCAGAACCTTCTTCGTGCTGTGAGCAACATGC TTCAGAAGGCTCGTCAAACTTTAGAATTCTACCCCTGCACTTCTGAGGAGATTGACCATGAAGATATCACCAAAGATAA AACATCTACTGTGGAGGCCTGCCTTCCTTTAGAGCTGACCAAGAATGAATCCTGCTTAAATTCTCGTGAGACGTCTTTC ATCACCAATGGCAGCTGCCTTGCCTCGCGCAAAACATCTTTCATGATGGCTCTTTGCCTTTCTTCCATCTATGAAGATT TAAAAATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTTCTCATGGACCCCAAGCGTCAGATATTTTTGGACCA GAACATGCTTGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAGGCTTTAAACTTCAACTCTGAGACGGTGCCTCAGAAGTCTTCTTTA GAAGAGCCTGACTTCTACAAGACCAAGATAAAACTTTGCATTCTTCTTCATGCTTTCCGCATCCGTGCTGTGACTATTG ACCGTGTGATGTCCTACTTAAATGCTTCTTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCAAGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_008 (SEQ ID NO: 62)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGTCATCAACAACTCGTGATTAGCTGGTTCAGTCTCGTGTTCCTGGCCTCTCCGCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTTAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTCGATTGGTACCCCGACGCACCTGGCGAGATGGTGGTGCTAA CCTGCGATACCCCCGAGGAGGACGGGATCACTTGGACCCTGGATCAGAGTAGCGAAGTCCTGGGCTCTGGCAAAACACT CACAATCCAGGTGAAGGAATTCGGAGACGCTGGTCAGTACACTTGCCACAAGGGGGGTGAAGTGCTGTCTCACAGCCTG CTGTTACTGCACAAGAAGGAGGATGGGATCTGGTCAACCGACATCCTGAAGGATCAGAAGGAGCCTAAGAACAAGACCT TTCTGAGGTGTGAAGCTAAGAACTATTCCGGAAGATTCACTTGCTGGTGGTTGACCACAATCAGCACTGACCTGACCTT TTCCGTGAAGTCCAGCAGAGGAAGCAGCGATCCTCAGGGCGTAACGTGCGGCGCGGCTACCCTGTCAGCTGAGCGGGTT AGAGGCGACAACAAAGAGTATGAGTACTCCGTGGAGTGTCAGGAAGATAGCGCCTGCCCCGCAGCCGAGGAGAGTCTGC CCATCGAGGTGATGGTGGACGCTGTCCATAAGTTAAAATACGAAAATTACACAAGTTCCTTTTTCATCCGCGATATTAT CAAACCCGATCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAATAGCCGACAGGTGGAAGTCTCTTGGGAGTATCCT

[0398]

	GACACCTGGTCCACGCCTCACAGCTACTTTAGTCTGACTTTCTGTGTCCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAAA AGGATAGAGTGTTTACTGACAAAACATCTGCTACAGTCATCTGCAGAAAGAACGCCAGTATCTCAGTGAGGGCGCAAGA TAGATACTACAGTAGTAGCTGGAGCGAATGGGCTAGCGTGCCCTGTTCAGGGGGCGGCGGAGGGGGCTCCAGGAATCTG CCCGTGGCCACCCCCGACCCTGGGATGTTCCCTTGCCTCCATCACTCACAGAACCTGCTCAGAGCAGTGAGCAACATGC TCCAAAAGGCCCGCCAGACCCTGGAGTTTTACCCTTGTACTTCAGAAGAGATCGATCACGAAGATATAACAAAGGATAA AACCAGCACCGTGGAGGCCTGTCTGCCTCTGGAACTCACAAAGAATGAAAGCTGTCTGAATTCCAGGGAAACCTCCTTC ATTACTAACGGAAGCTGTCTCGCATCTCGCAAAACATCATTCATGATGGCCCTCTGCCTGTCTTCTATCTATGAAGATC TCAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAAACAATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTCCTGGACCA GAACATGCTGGCAGTGATCGATGAGCTGATGCAAGCCTTGAACTTCAACTCAGAGACGGTGCCGCAAAAGTCCTCGTTG GAGGAACCAGATTTTTACAAAACCAAAATCAAGCTGTGTATCCTTCTTCACGCCTTTCGGATCAGAGCCGTGACTATCG ACCGGGTGATGTCATACCTGAATGCTTCCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_009 (SEQ ID NO: 63)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTCATCAGCTGGTTTAGCCTGGTCTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTCTACGTAGTAGTAGAGTTGGATTGGTACCCAGACGCACCTGGAGAAATGGTGGTTCTCA CCTGCGACACGCCAGAAGAAGACGGTATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCAGCGAAGTACTGGGCAGTGGAAAAACGCT GACCATACAAGTAAAAGAATTTGGCGATGCTGGCCAGTACACCTGCCACAAAGGAGGAGAAGTACTGAGCCACAGCCTG CTGCTGCTGCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGAGCACCGACATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCT TCCTTCGATGTGAGGCGAAGAACTACAGTGGCCGCTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCAGCACCGACCTCACCTT CTCGGTGAAGAGCAGCCGTGGTAGCTCAGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCGGCCACGCTGTCGGCAGAAAGAGTT CGAGGCGACAACAAGGAATATGAATACTCGGTGGAATGTCAAGAAGATTCGGCCTGCCCGGCGGCAGAAGAAAGTCTGC CCATAGAAGTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCAT CAAGCCAGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAAGTTTCCTGGGAGTACCCA GATACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCTCACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGA AAGATCGTGTCTTCACCGACAAAACCTCGGCGACGGTCATCTGCAGGAAGAATGCAAGCATCTCGGTTCGAGCCCAGGA CCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCCTCGGTGCCCTGCAGTGGTGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTT CCTGTGGCCACGCCGGACCCTGGCATGTTTCCGTGCCTGCACCACAGCCAAAATTTATTACGAGCTGTTAGCAACATGC TGCAGAAAGCACGGCAAACTTTAGAATTCTACCCCTGCACCTCAGAAGAAATAGACCATGAAGATATCACCAAAGATAA AACCAGCACTGTAGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTCACCAAGAACGAGAGCTGCCTCAATAGCAGAGAGACCAGCTTC ATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGGAAAACCAGCTTCATGATGGCGCTCTGCCTGAGCAGCATCTATGAAGATC TGAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAGCTGCTCATGGACCCCAAGCGGCAGATATTCCTCGACCA AAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAGAGACGGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTG GAGGAGCCAGATTTCTACAAAACCAAGATCAAGCTCTGCATCTTATTACATGCCTTCCGCATCCGGGCGGTCACCATTG ACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_010 (SEQ ID NO: 64)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTTGTCATCTCCTGGTTTTCTCTTGTCTTCCTCGCTTCTCCTCTTGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTCTACGTAGTAGAGTTGGATTGGTACCCGGACGCTCCTGGAGAAATGGTGGTTCTCA CCTGCGACACTCCTGAAGAAGACGGTATCACCTGGACGCTGGACCAAAGCAGCGAAGTTTTAGGCTCTGGAAAAACGCT GACCATACAAGTAAAAGAATTTGGCGACGCTGGCCAGTACACGTGCCACAAAGGAGGAGAAGTTTTAAGCCACAGTTTA CTTCTTCTTCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGAGTACAGATATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCTAAGAACAAAACCT TCCTCCGCTGTGAAGCTAAGAACTACAGTGGTCGTTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCTCCACTGACCTCACCTT CTCTGTAAAATCAAGCCGTGGTTCTTCTGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCTGCCACGCTCAGCGCTGAAAGAGTT CGAGGCGACAACAAGGAATATGAATATTCTGTGGAATGTCAAGAAGATTCTGCCTGCCCGGCGGCAGAAGAAAGTCTTC CCATAGAAGTCATGGTGGACGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATTCGTGACATCAT CAAACCAGACCCTCCTAAGAACCTTCAGTTAAAACCGCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAAGTTTCCTGGGAGTACCCA GATACGTGGAGTACGCCGCACTCCTACTTCAGTTTAACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGAAAATCAAAAAGAGAGAAGA AAGATCGTGTCTTCACTGACAAAACATCTGCCACGGTCATCTGCCGTAAGAACGCTTCCATCTCGGTTCGAGCCCAGGA CCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCATCTGTTCCCTGCAGTGGTGGCGGCGGCGGCGGCAGCCGCAACCTT CCTGTGGCCACGCCGGACCCTGGCATGTTCCCGTGCCTTCACCACTCGCAAAATCTTCTTCGTGCTGTTTCTAACATGC TGCAGAAGGCGCGGCAAACTTTAGAATTCTACCCGTGCACTTCTGAAGAAATAGACCATGAAGATATCACCAAAGATAA AACCAGCACGGTGGAGGCCTGCCTTCCTTTAGAACTTACTAAGAACGAAAGTTGCCTTAACAGCCGTGAGACCAGCTTC ATCACCAATGGCAGCTGCCTTGCTAGCAGGAAGACCAGCTTCATGATGGCGCTGTGCCTTTCTTCCATCTATGAAGATC TTAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAATTATTAATGGACCCCAAGCGGCAGATATTCCTCGACCA AAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAGAAACTGTTCCCCAGAAGTCATCTTTA GAAGAACCAGATTTCTACAAAACAAAAATAAAACTCTGCATTCTTCTTCATGCCTTCCGCATCCGTGCTGTCACCATTG ACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCTTCTTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_011 (SEQ ID NO: 65)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGTTGGATTGGTACCCGGACGCGCCGGGGGAGATGGTGGTGCTGA CGTGCGACACGCCGGAGGAGGACGGGATCACGTGGACGCTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGGAGCGGGAAGACGCT GACGATCCAGGTGAAGGAGTTCGGGGACGCGGGGCAGTACACGTGCCACAAGGGGGGGGAGGTGCTGAGCCACAGCCTG

[0399]

	CTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGGATCTGGAGCACAGATATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACGT TCCTGAGGTGCGAGGCGAAGAACTACAGCGGGAGGTTCACGTGCTGGTGGCTGACGACGATCAGCACGGACCTGACGTT CAGCGTGAAGAGCAGCAGGGGGAGCAGCGACCCGCAGGGGGTGACGTGCGGGGCGGCGACGCTGAGCGCGGAGAGGGTG AGGGGTGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAAGATAGCGCGTGCCCGGCGGCGGAGGAGAGCCTGC CGATCGAGGTGATGGTGGACGCGGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACGAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCAT CAAGCCGGACCCGCCGAAGAACCTGCAGCTGAAGCCGCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCA GATACGTGGAGCACGCCGCACAGCTACTTCAGCCTGACGTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGGAAGAGCAAGAGGGAGAAGA AAGATAGGGTGTTCACAGATAAGACGAGCGCGACGGTGATCTGCAGGAAGAACGCGAGCATCAGCGTGAGGGCGCAAGA TAGGTACTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCGAGCGTGCCGTGCAGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGAGCAGGAACCTG CCGGTGGCGACGCCGGACCCGGGGATGTTCCCGTGCCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCGGTGAGCAACATGC TGCAGAAGGCGAGGCAGACGCTGGAGTTCTACCCGTGCACGAGCGAGGAGATCGACCACGAAGATATCACGAAAGATAA GACGAGCACGGTGGAGGCGTGCCTGCCGCTGGAGCTGACGAAGAACGAGAGCTGCCTGAACAGCAGGGAGACGAGCTTC ATCACGAACGGGAGCTGCCTGGCGAGCAGGAAGACGAGCTTCATGATGGCGCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACC TGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACGATGAACGCGAAGCTGCTGATGGACCCGAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCA GAACATGCTGGCGGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCGCTGAACTTCAACAGCGAGACGGTGCCGCAGAAGAGCAGCCTG GAGGAGCCAGATTTCTACAAGACGAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCGTTCAGGATCAGGGCGGTGACGATCG ACAGGGTGATGAGCTACCTGAACGCGAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_012 (SEQ ID NO: 66)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTCGTGTTTCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCC ATTTGGGAACTCAAGAAGGACGTGTACGTTGTGGAACTCGACTGGTACCCTGACGCCCCAGGCGAAATGGTGGTCTTAA CCTGCGACACCCCTGAGGAGGACGGAATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCTCCGAGGTCCTCGGCAGTGGCAAGACCCT GACCATACAGGTGAAAGAATTTGGAGACGCAGGGCAATACACATGTCACAAGGGCGGGGAGGTTCTTTCTCACTCCCTT CTGCTTCTACATAAAAAGGAAGACGGAATTTGGTCTACCGACATCCTCAAGGACCAAAAGGAGCCTAAGAATAAAACCT TCTTACGCTGTGAAGCTAAAAACTACAGCGGCAGATTCACTTGCTGGTGGCTCACCACCATTTCTACCGACCTGACCTT CTCGGTGAAGTCTTCAAGGGGCTCTAGTGATCCACAGGGAGTGACATGCGGGGCCGCCACACTGAGCGCTGAACGGGTG AGGGGCGATAACAAGGAGTATGAATACTCTGTCGAGTGTCAGGAGGATTCAGCTTGTCCCGCAGCTGAAGAGTCACTCC CCATAGAGGTTATGGTCGATGCTGTGCATAAACTGAAGTACGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATTAGAGATATTAT AAAACCTGACCCCCCCAAGAACCTGCAACTTAAACCCCTGAAAAACTCTCGGCAGGTCGAAGTTAGCTGGGAGTACCCT GATACTTGGTCCACCCCCCACTCGTACTTCTCACTGACTTTCTGTGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAAA AAGATCGTGTATTCACAGATAAGACCTCTGCCACCGTGATCTGCAGAAAAAACGCTTCCATCAGTGTCAGAGCCCAAGA CCGGTACTATAGTAGTAGCTGGAGCGAGTGGGCAAGTGTCCCCTGCTCTGGCGGCGGAGGGGGCGGCTCTCGAAACCTC CCCGTCGCTACCCCTGATCCAGGAATGTTCCCTTGCCTGCATCACTCACAGAATCTGCTGAGAGCGGTCAGCAACATGC TGCAGAAAGCTAGGCAAACACTGGAGTTTTATCCTTGTACCTCAGAGGAGATCGACCACGAGGATATTACCAAAGATAA GACCAGCACGGTGGAGGCCTGCTTGCCCCTGGAACTGACAAAGAATGAATCCTGCCTTAATAGCCGTGAGACCTCTTTT ATAACAAACGGATCCTGCCTGGCCAGCAGGAAGACCTCCTTCATGATGGCCCTCTGCCTGTCCTCAATCTACGAAGACC TGAAGATGTACCAGGTGGAATTTAAAACTATGAACGCCAAGCTGTTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTTCTGGATCA AAATATGCTGGCTGTGATCGACGAACTGATGCAGGCCCTCAACTTTAACAGCGAGACCGTGCCACAAAAGAGCAGTCTT GAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTCCTTCATGCCTTCAGGATAAGAGCTGTCACCATCG ACAGAGTCATGAGTTACCTGAATGCATCCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_013 (SEQ ID NO: 67)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTCATCTCCTGGTTCAGTCTTGTCTTCCTGGCCTCGCCGCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTTTACGTAGTAGAGTTGGATTGGTACCCAGACGCACCTGGAGAAATGGTGGTCCTCA CCTGTGACACGCCAGAAGAAGACGGTATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCAGTGAAGTTCTTGGAAGTGGAAAAACGCT GACCATACAAGTAAAAGAATTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGCCACAAAGGAGGAGAAGTTCTCAGCCACAGTTTA TTATTACTTCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGTCCACAGATATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAAAATAAAACAT TTCTTCGATGTGAGGCCAAGAACTACAGTGGTCGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCTCCACAGACCTCACCTT CAGTGTAAAAAGCAGCCGTGGTTCTTCTGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCTGCCACGCTCTCTGCAGAAAGAGTT CGAGGTGACAACAAAGAATATGAGTACTCGGTGGAATGTCAAGAAGATTCGGCCTGCCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTTC CCATAGAAGTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCAT CAAACCTGACCCGCCCAAGAACTTACAGCTGAAGCCGCTGAAAAACAGCCGGCAGGTAGAAGTTTCCTGGGAGTACCCA GATACCTGGTCCACGCCGCACTCCTACTTCTCCCTCACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAAGA AAGATCGTGTCTTCACAGATAAAACATCAGCCACGGTCATCTGCAGGAAAAATGCCAGCATCTCGGTGCGGGCCCAGGA CCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCATCTGTGCCCTGCAGTGGTGGTGGGGGTGGTGGCAGCAGAAACCTT CCTGTGGCCACTCCAGACCCTGGCATGTTCCCGTGCCTTCACCACTCCCAAAATTTACTTCGAGCTGTTTCTAACATGC TGCAGAAAGCACGGCAAACTTTAGAATTCTACCCGTGCACTTCTGAAGAAATTGACCATGAAGATATCACAAAAGATAA AACCAGCACAGTGGAGGCCTGTCTTCCTTTAGAGCTGACCAAAAATGAATCCTGCCTCAACAGCAGAGAGACCAGCTTC ATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCTCCAGGAAAACCAGCTTCATGATGGCGCTCTGCCTCAGCTCCATCTATGAAGATT TGAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAATTATTAATGGACCCCAAGAGGCAGATATTTTTAGATCA AAACATGCTGGCAGTTATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACAGTGAGACGGTACCTCAAAAAAGCAGCCTT GAAGAGCCAGATTTCTACAAAACCAAGATCAAACTCTGCATTTTACTTCATGCCTTCCGCATCCGGGCGGTCACCATTG ACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCCTCGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC

[0400]

	TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_014 (SEQ ID NO: 68)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTTGTGATTTCTTGGTTCTCTCTTGTGTTCCTTGCTTCTCCTCTTGTGGCT ATTTGGGAGTTAAAAAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTTGACTGGTACCCTGACGCACCTGGCGAGATGGTGGTGCTTA CTTGTGACACTCCTGAGGAGGACGGCATTACTTGGACGCTTGACCAGTCTTCTGAGGTGCTTGGCTCTGGCAAAACACT TACTATTCAGGTGAAGGAGTTCGGGGATGCTGGCCAGTACACTTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTTTCTCACTCTCTT CTTCTTCTTCACAAGAAGGAGGACGGCATTTGGTCTACTGACATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACAT TCCTTCGTTGCGAGGCCAAGAACTACTCTGGCCGTTTCACTTGCTGGTGGCTTACTACTATTTCTACTGACCTTACTTT CTCTGTGAAGTCTTCTCGTGGCTCTTCTGACCCTCAGGGCGTGACTTGTGGGGCTGCTACTCTTTCTGCTGAGCGTGTG CGTGGTGACAACAAGGAGTACGAGTACTCTGTGGAGTGCCAGGAAGATTCTGCTTGCCCTGCTGCTGAGGAGTCTCTTC CTATTGAGGTGATGGTGGATGCTGTGCACAAGTTAAAATACGAGAACTACACTTCTTCTTTCTTCATTCGTGACATTAT TAAGCCTGACCCTCCCAAGAACCTTCAGTTAAAACCTTTAAAAAACTCTCGTCAGGTGGAGGTGTCTTGGGAGTACCCT GACACTTGGTCTACTCCTCACTCTTACTTCTCTCTTACTTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGTCTAAGCGTGAGAAGA AGGACCGTGTGTTCACTGACAAAACATCTGCTACTGTGATTTGCAGGAAGAATGCATCTATTTCTGTGCGTGCTCAGGA CCGTTACTACTCTTCTTCTTGGTCTGAGTGGGCTTCTGTGCCTTGCTCTGGCGGCGGCGGCGGCTCCAGAAATCTT CCTGTGGCTACTCCTGACCCTGGCATGTTCCCTTGCCTTCACCACTCTCAGAACCTTCTTCGTGCTGTGAGCAACATGC TTCAGAAGGCTCGTCAAACTCTTGAGTTCTACCCTTGCACTTCTGAGGAGATTGACCACGAAGATATCACCAAAGATAA AACATCTACTGTGGAGGCTTGCCTTCCTCTTGAGCTTACCAAGAATGAATCTTGCTTAAATTCTCGTGAGACGTCTTTC ATCACCAACGGCTCTTGCCTTGCCTCGCGCAAAACATCTTTCATGATGGCTCTTTGCCTTTCTTCTATTTACGAAGATT TAAAAATGTACCAGGTGGAGTTCAAAACAATGAATGCAAAGCTTCTTATGGACCCCAAGCGTCAGATTTTCCTTGACCA GAACATGCTTGCTGTGATTGACGAGCTTATGCAGGCTTTAAATTTCAACTCTGAGACGGTGCCTCAGAAGTCTTCTCTT GAGGAGCCTGACTTCTACAAGACCAAGATTAAGCTTTGCATTCTTCTTCATGCTTTCCGTATTCGTGCTGTGACTATTG ACCGTGTGATGTCTTACTTAAATGCTTCTTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_015 (SEQ ID NO: 69)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGTCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTTAGCCTGGTGTTTCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCC ATCTGGGAACTGAAGAAAGACGTGTACGTGGTAGAACTGGATTGGTATCCGGACGCTCCCGGCGAAATGGTGGTGCTGA CCTGTGACACCCCCGAAGAAGACGGAATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAAACCCT GACCATCCAAGTGAAAGAGTTTGGCGATGCCGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGCGGCGAGGTGCTAAGCCATTCGCTG CTGCTGCTGCACAAAAAGGAAGATGGCATCTGGAGCACCGATATCCTGAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCT TTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATAGCGGCCGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACCATCAGCACCGATCTGACCTT CAGCGTGAAAAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAAGGCGTGACGTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGAGAGTG AGAGGCGACAACAAGGAGTATGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAAGATAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGC CCATCGAGGTGATGGTGGATGCCGTGCACAAGCTGAAGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCAT CAAACCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAATAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCC GACACCTGGAGCACCCCCCATAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGA AAGATAGAGTGTTCACAGATAAGACCAGCGCCACGGTGATCTGCAGAAAAAATGCCAGCATCAGCGTGAGAGCCCAAGA TAGATACTATAGCAGCAGCTGGAGCGAATGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTG CCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAAAACCTGCTGAGAGCCGTGAGCAACATGC TGCAGAAGGCCCGGCAGACCCTGGAATTTTACCCCTGCACCAGCGAAGAGATCGATCATGAAGATATCACCAAAGATAA AACCAGCACCGTGGAGGCCTGTCTGCCCCTGGAACTGACCAAGAATGAGAGCTGCCTAAATAGCAGAGAGACCAGCTTC ATAACCAATGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGAAAGACCAGCTTTATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTATGAAGACC TGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCCAAGCTGCTGATGGATCCCAAGCGGCAGATCTTTCTGGATCA AAACATGCTGGCCGTGATCGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGCGAGACCGTGCCCCAAAAAAGCAGCCTG GAAGAACCGGATTTTTATAAAACCAAAATCAAGCTGTGCATACTGCTGCATGCCTTCAGAATCAGAGCCGTGACCATCG ATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_016 (SEQ ID NO: 70)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTCATCAGCTGGTTCAGCCTGGTCTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTATACGTAGTGGAGTTGGATTGGTACCCAGACGCTCCTGGGGAGATGGTGGTGCTGA CCTGTGACACCCCAGAAGAGGACGGTATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCTCAGAAGTGCTGGGCAGTGGAAAAACCCT GACCATCCAGGTGAAGGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGTGGTGAAGTGCTGAGCCACAGCCTG CTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGAGCACAGATATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCT TCCTTCGCTGTGAAGCCAAGAACTACAGTGGCCGCTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACAGACCTCACCTT CTCGGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGCTCAGACCCCCAGGGTGTCACCTGTGGGGCGGCCACGCTGTCGGCGGAGAGAGTT CGAGGTGACAACAAGGAGTATGAATACTCGGTGGAGTGCCAGGAAGATTCGGCGTGCCCGGCGGCAGAAGAGAGCCTGC CCATAGAAGTGATGGTGGATGCTGTGCACAAGCTGAAGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGAGATATCAT CAAGCCAGACCCGCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTTTCCTGGGAGTACCCA GATACGTGGAGCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGTGTCCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGA AAGATAGAGTCTTCACAGATAAGACCTCGGCCACGGTCATCTGCAGAAAGAATGCCTCCATCTCGGTTCGAGCCCAAGA TAGATACTACAGCAGCAGCTGGTCAGAATGGGCCTCGGTGCCCTGCAGTGGTGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCTG CCTGTTGCCACCCCAGACCCTGGGATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAACTTATTACGAGCTGTTTCTAACATGC TGCAGAAGGCCCGGCAGACCCTGGAGTTCTACCCCTGCACCTCAGAAGAGATTGACCATGAAGATATCACCAAAGATAA GACCAGCACTGTAGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTGACCAAGAATGAAAGCTGCCTGAACAGCAGAGAGACCAGCTTC

[0401]

	ATCACCAATGGAAGCTGCCTGGCCAGCAGAAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTATGAAGACC TGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATATTTTTGGACCA GAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACTCAGAAACTGTACCCCAGAAGAGCAGCCTG GAGGAGCCAGATTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTTCATGCTTTCAGAATCAGAGCTGTCACCATTG ACCGCGTGATGAGCTACTTAAATGCCTCGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_017 (SEQ ID NO: 71)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTAATCAGCTGGTTTTCCCTCGTCTTTCTGGCATCACCCCTGGTGGCT ATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGATTGGTACCCTGACGCCCCGGGGGAAATGGTGGTGTTAA CCTGCGACACGCCTGAGGAGGACGGCATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCAGCGAGGTGCTTGGGTCTGGTAAAACTCT GACTATTCAGGTGAAAGAGTTCGGGGATGCCGGCCAATATACTTGCCACAAGGGTGGCGAGGTGCTTTCTCATTCTCTG CTCCTGCTGCACAAGAAAGAAGATGGCATTTGGTCTACTGATATTCTGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCT TTCTGAGATGCGAGGCTAAAAACTACAGCGGAAGATTTACCTGCTGGTGGCTGACCACAATCTCAACCGACCTGACATT TTCAGTGAAGTCCAGCAGAGGGAGCTCCGACCCTCAGGGCGTGACCTGCGGAGCCGCCACTCTGTCCGCAGAAAGAGTG AGAGGTGATAATAAGGAGTACGAGTATTCAGTCGAGTGCCAAGAAGATTCTGCCTGCCCAGCCGCCGAGGAGAGCCTGC CAATCGAGGTGATGGTAGATGCGGTACACAAGCTGAAGTATGAGAACTACACATCCTCCTTCTTCATAAGAGATATTAT CAAGCCTGACCCACCTAAAAATCTGCAACTCAAGCCTTTGAAAAATTCACGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCT GATACTTGGAGCACCCCCCATAGCTACTTTTCGCTGACATTCTGCGTCCAGGTGCAGGGCAAGTCAAAGAGAGAGAAGA AGGATCGCGTGTTCACTGATAAAACAAGCGCCACAGTGATCTGCAGAAAAAACGCTAGCATTAGCGTCAGAGCACAGGA CCGGTATTACTCCAGCTCCTGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGCGGTGGGGGCGGAGGCGGATCCAGAAACCTC CCCGTTGCCACACCTGATCCTGGAATGTTCCCCTGTCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGAGCAGTGTCTAACATGC TCCAGAAGGCCAGGCAGACCCTGGAGTTTTACCCCTGCACCAGCGAGGAAATCGATCACGAAGATATCACCAAAGATAA AACCTCCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAACTGACCAAAAACGAGAGCTGCCTGAATAGCAGGGAGACCTCCTTC ATCACCAACGGCTCATGCCTTGCCAGCCGGAAAACTAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGTCTTCGATCTATGAGGACC TGAAAATGTACCAGGTCGAATTTAAGACGATGAACGCAAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTTCTGGACCA GAACATGCTGGCAGTCATAGATGAGTTGATGCAGGCATTAAACTTCAACAGCGAGACCGTGCCTCAGAAGTCCAGCCTC GAGGAGCCAGATTTTTATAAGACCAAGATCAAACTATGCATCCTGCTGCATGCTTTCAGGATTAGAGCCGTCACCATCG ATCGAGTCATGTCTTACCTGAATGCTAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_018 (SEQ ID NO: 72)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGTCACCAACAGTTAGTAATCTCCTGGTTTTCTCTGGTGTTTCTGGCCAGCCCCCTCGTGGCC ATCTGGGAGCTTAAAAAGGACGTTTACGTGGTGGAGTTGGATTGGTATCCCGACGCTCCAGGCGAAATGGTCGTGCTGA CCTGCGATACCCCTGAAGAAGACGGTATCACCTGGACGCTGGACCAGTCTTCCGAGGTGCTTGGATCTGGCAAAACACT GACAATACAAGTTAAGGAGTTCGGGGACGCAGGGCAGTACACCTGCCACAAAGGCGGCGAGGTCCTGAGTCACTCCCTG TTACTGCTCCACAAGAAAGAGGACGGCATTTGGTCCACCGACATTCTGAAGGACCAGAAGGAGCCTAAGAATAAAACTT TCCTGAGATGCGAGGCAAAAAACTATAGCGGCCGCTTTACTTGCTGGTGGCTTACAACAATCTCTACCGATTTAACTTT CTCCGTGAAGTCTAGCAGAGGATCCTCTGACCCGCAAGGAGTGACTTGCGGAGCCGCCACCTTGAGCGCCGAAAGAGTC CGTGGCGATAACAAAGAATACGAGTACTCCGTGGAGTGCCAGGAAGATTCCGCCTGCCCAGCTGCCGAGGAGTCCCTGC CCATTGAAGTGATGGTGGATGCCGTCCACAAGCTGAAGTACGAAAACTATACCAGCAGCTTCTTCATCCGGGATATCAT TAAGCCCGACCCTCCTAAAAACCTGCAACTTAAGCCCCTAAAGAATAGTCGGCAGGTTGAGGTCAGCTGGGAATATCCT GACACATGGAGCACCCCCCACTCTTATTTCTCCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGTAAACGGGAGAAAA AAGATAGGGTCTTTACCGATAAAACCAGCGCTACGGTTATCTGTCGGAAGAACGCTTCCATCTCCGTCCGCGCTCAGGA TCGTTACTACTCGTCCTCATGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGCGGCGGTGGAGGCGGATCCAGAAATCTG CCTGTTGCCACACCAGACCCTGGCATGTTCCCCTGTCTGCATCATAGCCAGAACCTGCTCAGAGCCGTGAGCAACATGC TCCAGAAGGCCAGGCAAACTTTGGAGTTCTACCCGTGTACATCTGAGGAAATCGATCACGAAGATATAACCAAAGATAA AACCTCTACAGTAGAGGCTTGTTTGCCCCTGGAGTTGACCAAAAACGAGAGTTGCCTGAACAGTCGCGAGACGAGCTTC ATTACTAACGGCAGCTGTCTCGCCTCCAGAAAAACATCCTTCATGATGGCCCTGTGTCTTTCCAGCATATACGAAGACC TGAAAATGTACCAGGTCGAGTTCAAAACAATGAACGCCAAGCTGCTTATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTCCTCGACCA AAACATGCTCGCTGTGATCGATGAGCTGATGCAGGCTCTCAACTTCAATTCCGAAACAGTGCCACAGAAGTCCAGTCTG GAAGAACCCGACTTCTACAAGACCAAGATTAAGCTGTGTATTTTGCTGCATGCGTTTAGAATCAGAGCCGTGACCATTG ATCGGGTGATGAGCTACCTGAACGCCTCGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_019 (SEQ ID NO: 73)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTTGTCATCTCCTGGTTTTCTCTTGTCTTCCTGGCCTCGCCGCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTTTACGTAGTAGAGTTGGATTGGTACCCAGACGCACCTGGAGAAATGGTGGTTCTCA CCTGTGACACTCCTGAAGAAGACGGTATCACCTGGACGCTGGACCAAAGCTCAGAAGTTCTTGGCAGTGGAAAAACGCT GACCATACAAGTAAAAGAATTTGGGGATGCTGGCCAGTACACGTGCCACAAAGGAGGAGAAGTTCTCAGCCACAGTTTA CTTCTTCTTCACAAGAAAGAAGATGGCATCTGGTCCACAGATATTTTAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCT TCCTCCGCTGTGAGGCCAAGAACTACAGTGGTCGTTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCTCCACTGACCTCACCTT CTCTGTAAAAAGCAGCCGTGGTTCTTCTGACCCCCAAGGAGTCACCTGTGGGGCTGCCACGCTCTCGGCAGAAAGAGTT CGAGGTGACAACAAGGAATATGAATATTCTGTGGAATGTCAAGAAGATTCTGCCTGCCCGGCGGCAGAAGAAAGTCTTC CCATAGAAGTCATGGTGGATGCTGTTCACAAATTAAAATATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATTCGTGACATCAT CAAACCAGACCCGCCCAAGAACCTTCAGTTAAAACCTTTAAAAAACAGCCGGCAGGTAGAAGTTTCCTGGGAGTACCCA

[0402]

	GATACGTGGTCCACGCCGCACTCCTACTTCAGTTTAACCTTCTGTGTACAAGTACAAGGAAAATCAAAAAGAGAGAAGA AAGATCGTGTCTTCACTGACAAAACATCTGCCACGGTCATCTGCAGGAAGAATGCCTCCATCTCGGTTCGAGCCCAGGA CCGCTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCATCTGTTCCCTGCAGTGGTGGCGGCGGCGGCGGCAGCCGCAACCTT CCTGTGGCCACGCCGGACCCTGGCATGTTCCCGTGCCTTCACCACTCCCAAAATCTTCTTCGTGCTGTTTCTAACATGC TGCAGAAGGCGCGCCAAACTTTAGAATTCTACCCGTGCACTTCTGAAGAAATAGACCATGAAGATATCACCAAAGATAA AACCAGCACGGTGGAGGCCTGCCTTCCTTTAGAGCTGACCAAGAATGAATCCTGCCTCAACAGCAGAGAGACCAGCTTC ATCACCAATGGCAGCTGCCTGGCCTCGCGCAAGACCAGCTTCATGATGGCGCTGTGCCTTTCTTCCATCTATGAAGATT TAAAGATGTACCAAGTAGAATTTAAAACCATGAATGCCAAATTATTAATGGACCCCAAACGGCAGATATTTTTGGATCA AAACATGCTGGCTGTCATTGATGAGCTCATGCAAGCATTAAACTTCAACTCAGAAACTGTTCCCCAGAAGTCATCTTTA GAAGAGCCAGATTTCTACAAAACAAAAATAAAACTCTGCATTCTTCTTCATGCCTTCCGCATCCGTGCTGTCACCATTG ACCGTGTCATGTCCTACTTAAATGCTTCTTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_020 (SEQ ID NO: 74)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCTAGCCCTCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGTTGGATTGGTACCCCGACGCTCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGA CCTGCGACACCCCCGAGGAGGACGGGATCACCTGGACCCTGGATCAGTCAAGCGAGGTGCTGGGAAGCGGCAAGACCCT GACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCGGCCAATACACTTGCCACAAGGGAGGCGAGGTGCTGTCCCACTCCCTC CTGCTGCTGCACAAAAAGGAAGACGGCATCTGGAGCACCGACATCCTGAAAGACCAGAAGGAGCCTAAGAACAAAACAT TCCTCAGATGCGAGGCCAAGAATTACTCCGGGAGATTCACCTGTTGGTGGCTGACCACCATCAGCACAGACCTGACCTT CAGCGTGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGTGACCTGTGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAAAGAGTG CGCGGCGACAACAAGGAGTACGAGTACTCCGTGGAATGCCAGGAAGATAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGC CCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCTCTAGCTTCTTCATCAGAGATATCAT CAAGCCCGATCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAACCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTATCCC GACACCTGGTCCACCCCCCCACAGCTATTTTAGCCTGACCTTCTGCGTGCAAGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAGA AGGACCGCGTGTTCACCGACAAAACCAGCGCCACCGTGATCTGCAGAAAGAACGCCAGCATCAGCGTGAGGGCCCAGGA TAGATACTACAGTTCCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGCGGCGGCGGGGGAGGCTCGAGAAACCTG CCCGTGGCTACCCCCGATCCCGGAATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCGGTGTCCAACATGC TTCAGAAGGCCCGGCAGACCCTGGAGTTCTACCCCTGTACCTCTGAGGAGATCGATCATGAAGATATCACAAAAGATAA AACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGCCTGAACTCCCGCGAGACCAGCTTC ATCACGAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCAGGAAGACCTCCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACC TGAAAATGTACCAGGTGGAGTTTAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAAATCTTCCTGGACCA GAACATGCTGGCAGTGATCGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCAATAGCGAGACGGTCCCCCAGAAGAGCAGCCTG GAGGAGCCCGACTTTTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTTAGAATCCGTGCCGTGACCATTG ACAGAGTGATGAGCTACCTGAATGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_021 (SEQ ID NO: 75)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCTCTGGTTGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTGTACGTCGTGGAACTGGACTGGTATCCGGACGCCCCGGGCGAGATGGTGGTGCTGA CCTGTGACACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACGCTGGACCAATCCTCCGAGGTGCTGGGAAGCGGCAAGACCCT GACCATCCAGGTGAAGGAATTCGGGGACGCCGGGCAGTACACCTGCCACAAGGGGGGCGAAGTGCTGTCCCACTCGCTG CTGCTCCTGCATAAGAAGGAGGATGGAATCTGGTCCACCGACATCCTCAAAGATCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACGT TCCTGCGCTGTGAAGCCAAGAATTATTCGGGGCGATTCACGTGCTGGTGGCTGACAACCATCAGCACCGACCTGACGTT TAGCGTGAAGAGCAGCAGGGGGTCCAGCGACCCCCAGGGCGTGACGTGCGGCGCCGCCACCCTCTCCGCCGAGAGGGTG CGGGGGGACAATAAGGAGTACGAGTACAGCGTGGAATGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCCGCGGAGGAAAGCCTCC CGATAGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTCAAGTATGAGAATTACACCAGCAGCTTTTTCATCCGGGACATTAT CAAGCCCGACCCCCCGAAGAACCTCCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGGCAGGTGGAAGTCTCCTGGGAGTATCCC GACACCTGGAGCACCCCGCACAGCTACTTCTCCCTGACCTTCTGTGTGCAGGTGCAGGGCAAGTCCAAGAGGGAAAAGA AGGACAGGGTTTTCACCGACAAGACCAGCGCGACCGTGATCTGCCGGAAGAACGCCAGCATAAGCGTCCGCGCCCAAGA TAGGTACTACAGCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCTAGCGTGCCCTGCAGCGGGGGCGGGGGTGGGGGCTCCAGGAACCTG CCAGTGGCGACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTCCATCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAATATGC TGCAGAAGGCCAGGCAGACCCTGGAATTCTACCCCTGCACGTCGGAGGAGATCGATCACGAGGATATCACAAAAGACAA GACTTCCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTCACCAAGAATGAGTCCTGTCTGAACTCCCGGGAAACCAGCTTC ATCACCAACGGGTCCTGCCTGGCCAGCAGGAAGACCAGCTTTATGATGGCCCTGTGCCTGTCGAGCATCTACGAGGACC TGAAGATGTACCAGGTCGAGTTCAAGACAATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGAGGCAAATCTTCCTGGACCA GAATATGCTTGCCGTCATCGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCAACTCCGAGACCGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTG GAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCGTTCAGGATCCGGGCAGTCACCATCG ACCGTGTGATGTCCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_022 (SEQ ID NO: 76)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTCGCCTCTCCCCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTCAAAAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTCGACTGGTACCCAGACGCCCCCGGGGAGATGGTGGTGCTGA CCTGCGACACCCCCGAAGAAGACGGCATCACGTGGACCCTCGACCAGTCCAGCGAGGTGCTGGGGAGCGGGAAGACTCT GACCATCCAGGTCAAGGAGTTCGGGGACGCCGGGCAGTACACGTGCCACAAGGGCGGCGAAGTCTTAAGCCACAGCCTG

[0403]

	CTCCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGGATCTGGTCCACAGACATACTGAAGGACCAGAAGGAGCCGAAGAATAAAACCT TTCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTATTCCGGCAGGTTCACGTGCTGGTGGCTTACAACAATCAGCACAGACCTGAGGTT CAGCGTGAAGTCCAGCCGCGGCAGCAGCGACCCCCAGGGGGTGACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTG CGCGGGGACAACAAGGAGTACGAGTACTCCGTGGAGTGCCAGGAAGACAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAAGAGAGCCTGC CTATCGAGGTCATGGTAGATGCAGTGCATAAGCTGAAGTACGAGAACTATACGAGCAGCTTTTTCATACGCGACATCAT CAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTTAAGCCCCTGAAGAATAGCCGGCAGGTGGAGGTCTCCTGGGAGTACCCC GACACCTGGTCAACGCCCCACAGCTACTTCTCCCTGACCTTTTGTGTCCAAGTCCAGGGAAAGAGCAAGAGGGAGAAGA AAGATCGGGTGTTCACCGACAAGACCTCCGCCACGGTGATCTGCAGGAAGAACGCCAGCATCTCCGTGAGGGCGCAAGA CAGGTACTACTCCAGCAGCTGGTCCGAATGGGCCAGCGTGCCCTGCTCCGGCGGCGGGGGCGGCGGCAGCCGAAACCTA CCCGTGGCCACGCCGGATCCCGGCATGTTTCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAACCTCCTGAGGGCCGTGTCCAACATGC TGCAGAAGGCCAGGCAGACTCTGGAGTTCTACCCCTGCACGAGCGAGGAGATCGATCACGAGGACATCACCAAGGATAA GACCAGCACTGTGGAGGCCTGCCTTCCCCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACTCCAGGGAGACCTCATTC ATCACCAACGGCTCCTGCCTGGCCAGCAGGAAAACCAGCTTCATGATGGCCTTGTGTCTCAGCTCCATCTACGAGGACC TGAAGATGTATCAGGTCGAGTTCAAGACAATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAAAGGCAGATCTTCCTGGACCA GAACATGCTGGCCGTCATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACGGTGCCCCAGAAAAGCTCCCTG GAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCAGGATCAGGGCAGTGACCATCG ACCGGGTGATGTCATACCTTAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_023 (SEQ ID NO: 77)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATCTCCTGGTTCAGCCTGGTGTTTCTGGCCTCGCCCCTGGTCGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTGTACGTCGTCGAACTGGACTGGTACCCCGACGCCCCCGGGGAGATGGTGGTGCTGA CCTGCGACACGCCGGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGATCAAAGCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCT GACCATCCAAGTGAAGGAATTCGGCGATGCCGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGGGGCGAGGTGCTCAGCCACAGCCTG CTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGAGCACCGATATCCTGAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACGT TCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGTAGGTTCACGTGTTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACGTT CAGCGTGAAGAGCTCCAGGGGCAGCTCCGACCCACAGGGGGTGACGTGCGGGGCCGCAACCCTCAGCGCCGAAAGGGTG CGGGGGGACAACAAGGAGTACGAATACTCCGTGGAGTGCCAGGAAGATTCGGCCTGCCCCGCCGCGGAGGAGAGCCTCC CCATCGAGGTAATGGTGGACGCCGTGCATAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCTCGTTCTTCATCCGAGACATCAT CAAACCCGACCCGCCCAAAAATCTGCAGCTCAAGCCCCTGAAGAACTCCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCC GACACCTGGTCCACCCCGCACAGCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAAGA AGGACAGGGTGTTCACCGACAAGACGAGCGCCACCGTGATCTGCCGAAAGAACGCCAGCATCTCGGTGCGCGCCCAGGA TAGGTACTATTCCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCGGTACCCTGCAGCGGCGGCGGGGGCGGCGGCAGTAGGAATCTG CCCGTGGCTACCCCGGACCCGGGCATGTTCCCCTGCCTCCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCCGTGAGCAACATGC TGCAGAAGGCCAGACAGACGCTGGAGTTCTACCCCTGCACGAGCGAGGAGATCGACCACGAGGACATCACCAAGGATAA AACTTCCACCGTCGAGGCCTGCCTGCCCTTGGAGCTGACCAAGAATGAATCCTGTCTGAACAGCAGGGAGACCTCGTTT ATCACCAATGGCAGCTGCCTCGCCTCCAGGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTCTGTCTGAGCTCCATCTATGAGGACC TGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCGAAGCTGCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGATCA GAATATGCTGGCGGTGATCGACGAGCTCATGCAGGCCCTCAATTTCAATAGCGAGACAGTGCCCCAGAAGTCCTCCCTG GAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGTATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCCGGGCCGTCACCATCG ACCGGGTCATGAGCTACCTCAATGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_024 (SEQ ID NO: 78)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATCTCCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCTCGCCCCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTCGTGGAGCTCGACTGGTACCCCGACGCCCCTGGCGAGATGGTGGTGCTGA CCTGCGACACCCCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGACCCTGGATCAGTCCTCCGAGGTGCTGGGCTCCGGCAAGACGCT GACCATCCAAGTGAAGGAGTTCGGTGACGCCGGACAGTATACCTGCCATAAGGGCGGCGAGGTCCTGTCCCACAGCCTC CTCCTCCTGCATAAGAAGGAGGACGGCATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCT TTCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGCCGATTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATATCCACCGACCTGACTTT CTCCGTCAAGTCCTCCCGGGGGTCCAGCGACCCCCAGGGAGTGACCTGCGGCGCCGCCACCCTCAGCGCCGAGCGGGTG CGGGGGGACAACAAGGAGTACGAATACTCCGTCGAGTGCCAGGAGGACTCCGCCTGCCCGGCCGCCGAGGAGAGCCTGC CCATCGAGGTGATGGTCGACGCGGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGTTTCTTCATCAGGGATATCAT CAAGCCAGATCCCCCGAAGAATCTGCAACTGAAGCCGCTGAAAAACTCACGACAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCC GACACGTGGAGCACCCCACATTCCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAAGA AGGACAGGGTGTTCACGGATAAGACCAGTGCCACCGTGATCTGCAGGAAGAACGCCTCTATTAGCGTGAGGGCCCAGGA TCGGTATTACTCCTCGAGCTGGAGCGAATGGGCCTCCGTGCCCTGCAGTGGGGGGGGTGGAGGCGGGAGCAGGAACCTG CCCGTAGCAACCCCCGACCCCGGGATGTTCCCCTGTCTGCACCACTCGCAGAACCTGCTGCGCGCGGTGAGCAACATGC TCCAAAAAGCCCGTCAGACCTTAGAGTTCTACCCCTGCACCAGCGAAGAAATCGACCACGAAGACATCACCAAGGACAA AACCAGCACCGTGGAGGCGTGCCTGCCGCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGCCTCAACTCCAGGGAGACCAGCTTT ATCACCAACGGCTCGTGCCTAGCCAGCCGGAAAACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCTCCATTTACGAGGACC TGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCCAAACTCCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCA GAACATGCTCGCGGTGATCGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTTAATAGCGAGACCGTGCCCCAGAAAAGCAGCCTG GAGGAGCCGGACTTCTACAAGACCAAAATCAAGCTGTGCATCCTGCTCCACGCCTTCCGCATCCGGGCCGTGACCATCG ACAGGGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC

[0404]

	TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_025 (SEQ ID NO: 79)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATTTCCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTCGTGGCG ATCTGGGAGCTAAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGACGCACCCGGCGAGATGGTCGTTCTGA CCTGCGATACGCCAGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTCGATCAGAGCAGCGAGGTCCTGGGGAGCGGAAAGACCCT GACCATCCAGGTCAAGGAGTTCGGCGACGCCGGCCAGTACACCTGCCACAAAGGTGGCGAGGTCCTGAGCCACTCGCTG CTGCTCCTGCATAAGAAGGAGGACGGAATCTGGAGCACAGACATCCTGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCT TCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGGCGCTTCACGTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACGGACCTCACCTT CTCCGTGAAGAGCAGCCGGGGATCCAGCGATCCCCAAGGCGTCACCTGCGGCGCGGCCACCCTGAGCGCGGAGAGGGTC AGGGGCGATAATAAGGAGTATGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCGGCCGCCGAGGAGTCCCTGC CAATCGAAGTGATGGTCGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCCGGGATATCAT CAAGCCCGATCCCCCGAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTCAAGAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGTTGGGAGTACCCC GACACCTGGTCAACGCCCCACAGCTACTTCTCCCTGACCTTCTGTGTGCAGGTGCAGGGAAAGAGCAAGAGGGAGAAGA AAGACCGGGTCTTCACCGACAAGACCAGCGCCACGGTGATCTGCAGGAAGAACGCAAGCATCTCCGTGAGGGCCCAGGA CAGGTACTACAGCTCCAGCTGGTCCGAATGGGCCAGCGTGCCCTGTAGCGGCGGCGGGGGCGGTGGCAGCCGCAACCTC CCAGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAATCTGCTGAGGGCCGTGAGTAACATGC TGCAGAAGGCAAGGCAAACCCTCGAATTCTATCCCTGCACCTCCGAGGAGATCGACCACGAGGATATCACCAAGGACAA GACCAGCACCGTCGAGGCCTGTCTCCCCCTGGAGCTGACCAAGAATGAGAGCTGCCTGAACAGCCGGGAGACCAGCTTC ATCACCAACGGGAGCTGCCTGGCCTCCAGGAAGACCTCGTTCATGATGGCGCTGTGCCTCTCAAGCATATACGAGGATC TGAAGATGTACCAGGTGGAGTTTAAGACGATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCGAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCA GAACATGCTGGCCGTGATAGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCAACTCCGAGACCGTGCCGCAGAAGTCATCCCTC GAGGAGCCCGACTTCTATAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTCCACGCCTTCCGGATAAGGGCCGTGACGATCG ACAGGGTGATGAGCTACCTTAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_026 (SEQ ID NO: 80)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCTCCCTGGTGTTTCTCGCCAGCCCCCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCTGACGCCCCGGGGGAGATGGTCGTGCTGA CCTGCGACACCCCCGAAGAGGACGGTATCACCTGGACCCTGGACCAGTCCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCT GACTATTCAAGTCAAGGAGTTCGGAGACGCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGTGGAGAGGTGTTATCACACAGCCTG CTGCTGCTGCACAAGAAGGAAGACGGGATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAAAACAAGACCT TCCTGCGGTGCGAGGCCAAGAACTATTCGGGCCGCTTTACGTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACTGATCTCACCTT CAGCGTGAAGTCCTCCCGGGGGTCGTCCGACCCCCAGGGGGTGACCTGCGGGGCCGCCACCCTGTCCGCCGAGAGAGTG AGGGGCGATAATAAGGAGTACGAGTACAGCGTTGAGTGCCAGGAAGATAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGC CCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAAGTATGAGAACTACACCTCAAGCTTCTTCATCAGGGACATCAT CAAACCCGATCCGCCCAAGAATCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAAAATAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCC GACACCTGGTCCACCCCCCATAGCTATTTCTCCCTGACGTTCTGCGTGCAGGTGCAAGGGAAGAGCAAGCGGGAGAAGA AGGACCGGGTGTTCACCGACAAGACCTCCGCCACCGTGATCTGTAGGAAGAACGCGTCGATCTCGGTCAGGGCCCAGGA CAGGTATTACAGCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCGAGCGTGCCCTGCTCGGGCGGCGGCGGCGGCGGGAGCAGAAATCTG CCCGTGGCCACCCCAGACCCCGGAATGTTCCCCTGCCTGCACCATTCGCAGAACCTCCTGAGGGCCGTGAGCAACATGC TGCAGAAGGCCCGCCAGACGCTGGAGTTCTACCCCTGCACGAGCGAGGAGATCGACCACGAAGACATCACCAAGGACAA AACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTGACCAAAAACGAATCCTGCCTCAACAGCCGGGAGACCAGCTTC ATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCAGCCGAAAGACCTCCTTCATGATGGCCCTCTGCCTGAGCAGCATCTATGAGGATC TGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATATTCCTGGACCA GAATATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACCGTCCCCCAGAAGTCCAGCCTG GAGGAGCCGGACTTTTACAAAACGAAGATCAAGCTGTGCATACTGCTGCACGCCTTCAGGATCCGGGCCGTGACAATCG ACAGGGTGATGTCCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_027 (SEQ ID NO: 81)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGTCACCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTCAAGAAGGACGTCTACGTCGTGGAGCTGGATTGGTACCCCGACGCTCCCGGGGAGATGGTGGTGCTGA CCTGCGACACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACGCTGGACCAGAGCTCAGAGGTGCTGGGAAGCGGAAAGACACT GACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGGGATGCCGGGCAGTATACCTGCCACAAGGGCGGCGAAGTGCTGAGCCATTCCCTG CTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATATGGTCCACCGACATCCTGAAGGATCAGAAGGAGCCGAAGAATAAAACCT TCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAATTACAGCGGCCGATTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTT CAGTGTGAAGTCCTCACGGGGCAGCTCAGATCCCCAGGGCGTGACCTGCGGGGCCGCGACACTCAGCGCCGAGCGGGTG AGGGGTGATAACAAGGAGTACGAGTATTCTGTGGAGTGCCAGGAAGACTCCGCCTGTCCCGCCGCCGAGGAGTCCCTGC CCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCATAAACTGAAGTACGAGAACTACACCTCCAGCTTCTTCATCCGGGATATAAT CAAGCCCGACCCTCCGAAAAACCTGCAGCTGAAGCCCCTTAAAAACAGCCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCC GACACCTGGAGCACCCCCCATAGCTATTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGGAAGTCCAAGCGCGAGAAAA AGGACCGGGTGTTCACCGACAAGACGAGCGCCACCGTGATCTGCCGGAAGAACGCCAGTATAAGCGTAAGGGCCCAGGA TAGGTACTACAGCTCCAGCTGGTCGGAGTGGGCCTCCGTGCCCTGTTCCGGCGGCGGGGGGGGTGGCAGCAGGAACCTC CCCGTGGCCACGCCGGACCCCGGCATGTTCCCGTGCCTGCACCACTCCCAAAACCTCCTGCGGGGCCGTCAGCAACATGC TGCAAAAGGCGCGGCAGACCCTGGAGTTTTACCCCTGTACCTCCGAAGAGATCGACCACGAGGATATCACCAAGGATAA GACCTCCACCGTGGAGGCCTGTCTCCCCCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTTAACAGCAGAGAGACCTCGTTC

[0405]

	ATAACGAACGGCTCCTGCCTCGCTTCCAGGAAGACGTCGTTCATGATGGCGCTGTGCCTGTCCAGCATCTACGAGGACC TGAAGATGTATCAGGTCGAGTTCAAAACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCA GAACATGCTCGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAAACCGTGCCCCAGAAGTCAAGCCTG GAGGAGCCGGACTTCTATAAGACCAAGATCAAGCTGTGTATCCTGCTACACGCTTTTCGTATCCGGGCCGTGACCATCG ACAGGGTTATGTCGTACTTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_028 (SEQ ID NO: 82)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAACAGCTCGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCGCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTCCTGA CCTGCGACACGCCGGAAGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGATCAGTCCAGCGAGGTGCTGGGCTCCGGCAAGACCCT GACCATTCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCGGTCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACAGCCTA CTGCTCCTGCACAAAAAGGAGGATGGAATCTGGTCCACCGACATCCTCAAGGACCAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACGT TCCTCCGGTGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGCAGGTTTACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACATT TTCCGTGAAGAGCAGCCGCGGCAGCAGCGATCCCCAGGGCGTGACCTGCGGGGCGGCCACCCTGTCCGCCGAGCGTGTG AGGGGCGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCGTGGAATGCCAGGAGGACAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGC CAATCGAGGTCATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACGAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCAT CAAACCGGACCCGCCCAAGAACCTGCAGCTGAAACCCTTGAAAAACAGCAGGCAGGTGGAAGTGTCTTGGGAGTACCCC GACACCTGGTCCACCCCCCACAGCTACTTTAGCCTGACCTTCTGTGTGCAGGTCCAGGGCAAGTCCAAGAGGGAGAAGA AGGACAGGGTGTTCACCGACAAAACCAGCGCCACCGTGATCTGCAGGAAGAACGCCTCCATCAGCGTGCGGGCCCAGGA CAGGTATTACAGCTCGTCGTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCTCCGGGGGAGGCGGCGGCGGAAGCCGGAATCTG CCCGTGGCCACCCCCGATCCCGGCATGTTCCCGTGTCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAACATGC TGCAGAAGGCCCGCCAAACCCTGGAGTTCTACCCCTGTACAAGCGAGGAGATCGACCATGAGGACATTACCAAGGACAA GACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTCGAGCTCACAAAGAACGAATCCTGCCTGAATAGCCGCGAGACCAGCTTT ATCACGAACGGGTCCTGCCTCGCCAGCCGGAAGACAAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCTACGAGGACC TGAAAATGTACCAAGTGGAGTTCAAAACGATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGCCAGATCTTCCTGGACCA GAACATGCTGGCCGTCATCGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACCGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTG GAGGAGCCCGACTTCTACAAGACGAAGATCAAGCTCTGCATCCTGCTGCACGCTTTCCGCATCCGCGCGGTGACCATCG ACCGGGTGATGAGCTACCTCAACGCCAGTTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_029 (SEQ ID NO: 83)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAACAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTGGTGTTTCTGGCCTCCCCTCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCTGACGCCCCCGGCGAAATGGTGGTGCTGA CGTGCGACACCCCCGAGGAGGATGGCATCACCTGGACCCTGGACCAAAGCAGCGAGGTCCTCGGAAGCGGCAAGACCCT CACTATCCAAGTGAAGGAGTTCGGGGATGCGGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGTCTCATAGCCTG CTGCTCCTGCATAAGAAGGAAGACGGCATCTGGAGCACCGACATACTGAAGGATCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCT TCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAACTACTCCGGGCGCTTCACCTGTTGGTGGCTGACCACCATCTCCACCGACCTGACCTT CAGCGTGAAGAGCAGCAGGGGGAGCAGCGACCCCCAGGGGGTGACCTGCGGAGCCGCGACCTTGTCGGCCGAGCGGGTG AGGGGCGACAATAAGGAGTACGAGTACTCGGTCGAATGCCAGGAGGACTCCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGTCCCTCC CCATCGAAGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATACGGGATATCAT CAAGCCCGACCCCCCGAAGAACCTGCAGCTGAAACCCTTGAAGAACTCCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCC GACACCTGGTCCACCCCGCACTCATACTTCAGCCTGACCTTCTGTGTACAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGGGAAAAGA AGGATAGGGTGTTCACCGACAAGACCTCCGCCACGGTGATCTGTCGGAAAAACGCCAGCATCTCCGTGCGGGCCCAGGA CAGGTACTATTCCAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTCCCCTGCTCCGGCGGCGGTGGCGGGGGCAGCAGGAACCTC CCCGTGGCCACCCCCGATCCCGGGATGTTCCCATGCCTGCACCACAGCCAAAACCTGCTGAGGGCCGTCTCCAATATGC TGCAGAAGGCGAGGCAGACCCTGGAGTTCTACCCCTGTACCTCCGAGGAGATCGACCACGAGGATATCACCAAGGACAA GACCTCCACGGTCGAGGCGTGCCTGCCCCTGGAGCTCACGAAGAACGAGAGCTGCCTTAACTCCAGGGAAACCTCGTTT ATCACGAACGGCAGCTGCCTGGCGTCACGGAAGACCTCCTTTATGATGGCCCTATGTCTGTCCTCGATCTACGAGGACC TGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGATCCCAAGAGGCAGATTTTCCTGGACCA GAACATGCTGGCCGTGATTGACGAGCTGATGCAGGCGCTGAACTTCAACAGCGAGACAGTGCCGCAGAAGAGCTCCCTG GAGGAGCCGGACTTTTACAAGACCAAGATAAAGCTGTGCATCCTGCTCCACGCCTTCAGAATACGGGCCGTCACCATCG ATAGGGTGATGTCTTACCTGAACGCCTCCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_030 (SEQ ID NO: 84)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTGGTGATTAGCTGGTTTAGCCTGGTGTTCCTGGCAAGCCCCCTGGTGGCC ATCTGGGAACTGAAAAAGGACGTGTACGTGGTCGAGCTGGATTGGTACCCCGACGCCCCCGGCGAAATGGTGGTGCTGA CGTGTGATACCCCCGAGGAGGACGGGATCACCTGGACCCTGGATCAGAGCAGCGAGGTGCTGGGGAGCGGGAAGACCCT GACGATCCAGGTCAAGGAGTTCGGCGACGCTGGGCAGTACACCTGTCACAAGGGCGGGGAGGTGCTGTCCCACTCCCTG CTGCTCCTGCATAAGAAAGAGGACGGCATCTGGTCCACCGACATCCTCAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCT TCCTGCGGTGTGAGGCGAAGAACTACAGCGGCCGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGCACCGACTTGACGTT CTCCGTGAAGTCCTCCAGAGGCAGCTCCGACCCCCAAGGGGTGACGTGCGGCGCGGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTG CGGGGGGACAACAAGGAGTACGAGTACTCCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGTCCCGCAGCCGAGGAGTCCCTGC CCATCGAAGTCATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCCGCGATATCAT CAAGCCCGATCCCCCCAAAAACCTGCAACTGAAGCCGCTGAAGAATAGCAGGCAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTACCCG

[0406]

	GACACCTGGAGCACGCCCCACAGCTATTTCAGCCTGACCTTTTGCGTGCAGGTCCAGGGGAAGAGCAAGCGGGAGAAGA AGGACCGCGTGTTTACGGACAAAACCAGCGCCACCGTGATCTGCAGGAAGAACGCCAGCATCAGCGTGAGGGCCCAGGA CAGGTACTACAGCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCCTGTTCCGGAGGCGGCGGGGGCGGTTCCCGGAACCTC CCGGTGGCCACCCCCGACCCGGGCATGTTCCCGTGCCTGCACCACTCACAGAATCTGCTGAGGGCCGTGAGCAATATGC TGCAGAAGGCAAGGCAGACCCTGGAGTTTTATCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGACCACGAAGACATCACCAAGGACAA GACCAGCACAGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAACTGACCAAGAACGAGTCCTGTCTGAACTCCCGGGAAACCAGCTTC ATAACCAACGGCTCCTGTCTCGCCAGCAGGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTCAGCTCCATCTACGAGGACC TCAAGATGTACCAGGTTGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTCCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCA GAATATGCTGGCCGTGATCGATGAGTTAATGCAGGCGCTGAACTTCAACAGCGAGACGGTGCCCCAAAAGTCCTCGCTG GAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTCCTGCACGCCTTCCGAATCCGGGCCGTAACCATCG ACAGGGTGATGAGCTATCTCAACGCCTCCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_031 (SEQ ID NO: 85)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCTCGCTTGTGTTCCTGGCCTCCCCCCTCGTCGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCCCCGGGGGAGATGGTGGTGCTGA CCTGCGACACCCCGGAAGAGGACGGCATCACCTGGACGCTCGACCAGTCGTCCGAAGTGCTGGGGTCGGGCAAGACCCT CACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGAGACGCCGGCCAGTACACCTGTCATAAGGGGGGGGAGGTGCTGAGCCACAGCCTC CTGCTCCTGCACAAAAAGGAGGACGGCATCTGGAGCACCGATATCCTCAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACGT TCCTGAGGTGTGAGGCCAAGAACTACAGCGGGCGGTTCACGTGTTGGTGGCTCACCACCATCTCCACCGACCTCACCTT CTCCGTGAAGTCAAGCAGGGGCAGCTCCGACCCCCAAGGCGTCACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGAGGGTC AGGGGGGATAACAAGGAATACGAGTACAGTGTGGAGTGCCAAGAGGATAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAAGAGAGCCTGC CCATCGAAGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCTCCAGCTTCTTCATCAGGGATATCAT CAAGCCCGATCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTATCCC GACACGTGGAGCACCCCGCACAGCTACTTCTCGCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAAGGGAAGTCCAAGAGGGAGAAGA AGGATAGGGTGTTCACCGACAAAACGAGCGCCACCGTGATCTGCCGGAAGAATGCCAGCATCTCTGTGAGGGCCCAGGA CAGGTACTATTCCAGCTCCTGGTCGGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGTAGCGGCGGGGGCGGGGGCGGCAGCAGGAACCTC CCGGTTGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTTCCGTGCCTGCACCACTCGCAAAACCTGCTGCGGTCTCCAACATGC TGCAAAAAGCGCGCCAGACGCTGGAGTTCTACCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGATCATGAAGATATCACCAAAGACAA GACCTCGACCGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTCACCAAGAACGAAAGCTGCCTGAACAGCAGGGAGACAAGCTTC ATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCTCCCGGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGTCCAGCATCTACGAGGATC TGAAGATGTACCAAGTGGAGTTTAAGACCATGAACGCCAAGCTGTTAATGGACCCCAAAAGGCAGATCTTCCTGGATCA GAACATGCTGGCCGTCATCGACGAGCTGATGCAAGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACGGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTC GAGGAGCCCGACTTCTATAAGACCAAGATAAAGCTGTGCATTCTGCTGCACGCCTTCAGAATCAGGGCCGTGACCATCG ATAGGGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_032 (SEQ ID NO: 86)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGTCACCAGCAGCTGGTGATTTCCTGGTTCAGTCTGGTGTTTCTTGCCAGCCCCCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTATACGTCGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCTCCCGGCGAGATGGTGGTCCTCA CCTGCGACACCCCAGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCTCCGAGGTCCTGGGCAGCGGTAAGACCCT CACCATCCAGGTGAAGGAGTTTGGTGATGCCGGGCAGTATACCTGCCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGTCCCACAGCCTC CTGTTACTGCATAAGAAGGAGGATGGCATCTGGAGCACCGACATCCTCAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACCT TTCTGCGGTGCGAGGCGAAAAATTACTCCGGCCGGTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACGGACCTGACGTT CTCCGTGAAGTCGAGCAGGGGGAGCTCCGATCCCCAGGGCGTGACCTGCGGCGCGGCCACCCTGAGCGCCGAGCGCGTC CGCGGGGACAATAAGGAATACGAATATAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCGGCCGAGGAGAGCCTCC CGATCGAGGTGATGGTGGATGCCGTCCACAAGCTCAAATACGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATTAGGGACATCAT CAAGCCCGACCCCCCCAAAAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCCGCCAGGTCGAGGTGTCATGGGAGTACCCA GACACCTGGAGCACCCCCCACTCCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTCCAGGTGCAGGGAAAGTCCAAACGGGAGAAGA AGGATAGGGTCTTTACCGATAAGACGTCGGCCACCGTCATCTGCAGGAAGAACGCCAGCATAAGCGTGCGGGCGCAGGA TCGGTACTACAGCTCGAGCTGGTCCGAATGGGCCTCCGTGCCCTGTAGCGGAGGGGGTGGCGGGGGCAGCAGGAACCTG CCCGTGGCCACCCCGGACCCGGGCATGTTTCCCTGCCTGCATCACAGTCAGAACCTGCTGAGGGCCGTGAGCAACATGC TCCAGAAGGCCCGCCAGACCCTGGAGTTTTACCCCTGCACCAGCGAAGAGATCGATCACGAAGACATCACCAAAGACAA GACCTCCACCGTGGAGGCCTGTCTGCCCCTGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACAGCAGGGAGACCTCCTTC ATCACCAACGGCTCCTGCCTGGCATCCCGGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGTCTGAGCTCTATCTACGAGGACC TGAAGATGTACCAGGTCGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGACAGATATTCCTGGACCA GAACATGCTCGCCGTGATCGATGAACTGATGCAAGCCCTGAACTTCAATAGCGAGACCGTGCCCCAGAAAAGCAGCCTG GAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAACTGTGCATACTGCTGCACGCGTTCAGGATCCGGGCCGTCACCATCG ACCGGGTGATGTCCTATCTGAATGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_033 (SEQ ID NO: 87)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATTAGCTGGTTTTCGCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCTCTCGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAAAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGA CGTGCGACACCCCGGAAGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGTCATCCGAGGTCCTGGGCAGCGGCAAGACGCT CACCATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCGGCCAGTACACATGCCATAAGGGCGGGGAGGTGCTGAGCCACAGCCTG

[0407]

	CTCCTCCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGTCTACAGACATCCTGAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACCT TCCTCCGGTGCGAGGCCAAGAACTACTCCGGGCGGTTTACTTGTTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTCACCTT CAGCGTGAAGAGCTCCCGAGGGAGCTCCGACCCCCAGGGGGTCACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTG AGGGGCGACAACAAGGAGTATGAATACAGCGTGGAATGCCAAGAGGACAGCGCCTGTCCCGCGGCCGAGGAAAGCCTGC CCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAACTCAAGTACGAGAACTACACCAGCAGTTTCTTCATTCGCGACATCAT CAAGCCGGACCCCCCCCAAAAACCTGCAGCTCAAACCCCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCG GACACCTGGAGCACCCCCCATAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAACGCGAGAAGA AGGACCGGGTGTTTACCGACAAGACCAGCGCCACGGTGATCTGCCGAAAGAATGCAAGCATCTCCGTGAGGGCGCAGGA CCGCTACTACTCTAGCAGCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGTGGCGGCGGAGGCGGCAGCCGTAACCTC CCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCGTGTCTGCACCACTCCCAGAACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAATATGC TGCAGAAGGCCCGGCAGACGCTGGAGTTCTACCCCTGCACCTCCGAGGAGATCGACCATGAGGACATTACCAAGGACAA GACGAGCACTGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTCACCAAAAACGAGAGCTGCCTGAATAGCAGGGAGACGTCCTTC ATCACCAACGGCAGCTGTCTGGCCAGCAGGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTCTCCTCCATATATGAGGATC TGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGATCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCA GAATATGCTGGCCGTGATTGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTTAATAGCGAGACCGTCCCCCAGAAGAGCAGCCTG GAGGAGCCCGACTTCTATAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATACTGCTGCACGCGTTTAGGATAAGGGCCGTCACCATCG ACAGGGTGATGAGCTACCTGAATGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_034 (SEQ ID NO: 88)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAACAGCTGGTGATCTCCTGGTTCAGCCTGGTGTTCCTCGCCAGCCCCCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTCGTGCTGA CCTGCGACACCCCGGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGATCAGTCCTCCGAGGTGCTGGGCAGCGGGAAGACCCT GACCATCCAGGTGAAAGAGTTCGGAGATGCCGGCCAGTATACCTGTCACAAGGGGGGTGAGGTGCTGAGCCATAGCCTC TTGCTTCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTGGTCCACCGACATCCTCAAGGACCAAAAGGAGCCGAAGAATAAAACGT TCCTGAGGTGCGAAGCCAAGAACTATTCCGGACGGTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTCACCTT CTCCGTAAAGTCAAGCAGGGGCAGCTCCGACCCCCAGGGCGTGACCTGCGGAGCCGCCACCCTGAGCGCAGAGAGGGTG AGGGGCGACAACAAGGAGTACGAATACTCCGTCGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAAAGTCTGC CCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTCAAATACGAGAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCCGGGATATCAT CAAGCCCGACCCTCCAAAGAATCTGCAGCTGAAACCCCTTAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCC GACACCTGGAGCACGCCCCACTCCTACTTTAGCCTGACCTTTTGCGTGCAGGTGCAGGGGAAAAGCAAGCGGGAGAAGA AGGACAGGGTGTTCACCGATAAGACCTCCGCTACCGTGATCTGCAGGAAGAACGCCTCAATCAGCGTGAGGGCCCAGGA TCGGTACTACTCCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGCTCTGGCGGTGGCGGCGGGGGCAGCCGGAACCTG CCGGTGGCCACTCCCGACCCGGGCATGTTCCCGTGCCTCCACCATTCCCAGAACCTGCTGCGGGCCGTGTCCAATATGC TCCAGAAGGCAAGGCAGACCCTGGAGTTCTACCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGATCACGAGGACATCACCAAAGACAA AACCAGCACGGTCGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAACTCACCAAGAACGAAAGCTGTCTCAACAGCCGCGAGACCAGCTTC ATAACCAACGGTTCCTGTCTGGCCTCCCGCAAGACCAGCTTTATGATGGCCCTCTGTCTGAGCTCCATCTATGAAGACC TGAAAATGTACCAGGTGGAGTTCAAAACCATGAACGCCAAGCTTCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGATCA GAACATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTTAACTCCGAGACCGTGCCCCAGAAAAGCAGCCTG GAAGAGCCCGATTTCTACAAAACGAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCCGTGCGGTGACCATCG ATAGGGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_035 (SEQ ID NO: 89)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAACAGCTGGTAATCAGCTGGTTCAGCCTGGTTTTCCTCGCGTCGCCCCTGGTGGCC ATCTGGGAGTTAAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGATTGGTACCCCGACGCCCCGGGCGAGATGGTCGTGCTCA CCTGCGATACCCCCGAGGAGGACGGGATCACCTGGACCCTGGACCAATCCAGCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCT GACCATACAGGTGAAGGAATTTGGGGACGCCGGGCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGGGAAGTGCTGTCCCACTCCCTC CTGCTGCTGCATAAGAAGGAGGACGGCATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGACCAAAAGGAGCCCAAGAACAAGACCT TCCTGAGGTGCGAGGCCAAAAACTATTCCGGCCGCTTTACCTGTTGGTGGCTGACCACCATCTCCACCGATCTGACCTT CAGCGTGAAGTCGTCTAGGGGCTCCTCCGACCCCCAGGGCGTAACCTGCGGCGCCGCGACCCTGAGCGCCGAGAGGGTG CGGGGCGATAACAAAGAGTACGAGTACTCGGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGTCCGGCGGCCGAGGAGAGCCTGC CCATCGAGGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAGCTGAAGTACGAGAACTACACCAGTTCGTTCTTCATCAGGGACATCAT CAAGCCGGACCCCCCCCAAGAACCTCCAGCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAAGTGTCCTGGGAGTATCCC GACACCTGGAGCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTTTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAAAGCAAGAGGGAAAAGA AGGACCGGGTGTTCACCGATAAGACGAGCGCCACCGTTATCTGCAGGAAGAACGCCTCCATAAGCGTGAGGGCGCAGGA CCGTTACTACAGCAGCAGCTGGAGTGAGTGGGCAAGCGTGCCCTGTAGCGGCGGGGGCGGGGGCGGGTCCCGCAACCTC CCCGTCGCCACCCCCGACCCAGGCATGTTTCCGTGCCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGCGGGCCGTTAGCAACATGC TGCAGAAGGCCAGGCAGACCCTCGAGTTCTATCCCTGCACATCTGAGGAGATCGACCACGAAGACATCACTAAGGATAA GACCTCCACCGTGGAGGCCTGTCTGCCCCTCGAGCTGACCAAGAATGAATCCTGCCTGAACAGCCGAGAGACCAGCTTT ATCACCAACGGCTCCTGCCTGGCCAGCAGGAAGACCTCCTTCATGATGGCCCTGTGCCTCTCCAGCATCTACGAGGATC TGAAGATGTACCAGGTAGAGTTCAAGACGATGAACGCCAAGCTCCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATATTCCTGGACCA GAACATGCTGGCGGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGCGAGACGGTGCCACAGAAGTCCAGCCTG GAGGAGCCAGACTTCTACAAGACCAAGATCAAACTGTGCATCCTCCTGCACGCGTTCAGGATCCGCGCCGTCACCATAG ACAGGGTGATGAGTTATCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC

[0408]

	TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_036 (SEQ ID NO: 90)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCATCAGCAGCTGGTAATCAGCTGGTTTAGCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCACTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAACTGGACTGGTACCCCGACGCCCCTGGCGAGATGGTGGTACTGA CCTGTGACACCCCGGAGGAAGACGGTATCACCTGGACCCTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCCGGCAAGACACT GACCATCCAAGTTAAGGAATTTGGGGACGCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGGGGCGAGGTGCTGTCCCACTCCCTG CTGCTTCTGCATAAGAAGGAGGATGGCATCTGGTCCACCGACATACTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAATAAGACCT TCCTGAGATGCGAGGCCAAGAACTACTCGGGAAGGTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTT CTCCGTGAAGAGCTCCCGGGGCAGCTCCGACCCCCAGGGCGTAACCTGTGGGGCCGCTACCCTGTCCGCCGAGAGGGTC CGGGGCGACAACAAGGAATACGAGTACAGCGTGGAGTGCCAGGAGGACTCCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGTCGCTGC CCATAGAGGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTCAAGTACGAGAATTACACCAGCAGCTTCTTTATCAGGGACATAAT TAAGCCGGACCCCCCAAAGAATCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAATAGCCGGCAGGTGGAAGTGTCCTGGGAGTACCCC GACACCTGGAGCACCCCCCACTCCTATTTCTCACTGACATTCTGCGTGCAGGTGCAAGGGAAAAGCAAGAGGGAGAAGA AGGATAGGGTGTTCACCGACAAGACAAGCGCCACCGTGATCTGCCGAAAAAATGCCAGCATCAGCGTGAGGGCCCAGGA TCGGTATTACAGCAGCTCCTGGAGCGAGTGGGCCAGCGTGCCCTGTTCCGGCGGGGGAGGGGGCGGCTCCCGGAACCTG CCGGTGGCCACCCCCGACCCTGGCATGTTCCCCTGCCTGCATCACAGCCAGAACCTGCTCCGGGCCGTGTCGAACATGC TGCAGAAGGCCCGGCAGACCCTCGAGTTTTACCCCTGCACCAGCGAAGAGATCGACCACGAAGACATAACCAAGGACAA GACCAGCACGGTGGAGGCCTGCCTGCCCCTGGAGCTTACCAAAAACGAGTCCTGCCTGAACAGCCGGGAAACCAGCTTC ATAACGAACGGGAGCTGCCTGGCCTCCAGGAAGACCAGCTTCATGATGGCGCTGTGTCTGTCCAGCATATACGAGGATC TGAAGATGTATCAGGTGGAATTCAAAACTATGAATGCCAAGCTCCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCA GAACATGCTAGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTCAACTTCAACTCGGAGACGGTGCCCCAGAAGTCCAGCCTC GAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATACTGCTGCATGCCTTCAGGATAAGGGCGGTGACTATCG ACAGGGTCATGTCCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_037 (SEQ ID NO: 91)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAACAACTGGTGATCAGCTGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCAGCCCCCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTCAAAAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTCGATTGGTACCCAGACGCGCCGGGGGAAATGGTGGTGCTGA CCTGCGACACCCCAGAGGAGGATGGCATCACGTGGACGCTGGATCAGTCCAGCGAGGTGCTGGGGAGCGGCAAGACGCT CACCATCCAGGTGAAGGAATTTGGCGACGCGGGCCAGTATACCTGTCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGAGCCACTCCCTG CTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGATGGGATCTGGTCAACCGATATCCTGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCT TCCTGCGCTGCGAGGCCAAGAACTATAGCGGCAGGTTCACCTGCTGGTGGCTGACCACCATCAGCACCGACCTGACCTT CAGCGTGAAATCCTCCAGGGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGTGACCTGCGGTGCCGCCACGCTCTCCGCCGAGCGAGTG AGGGGTGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCGTGGAATGTCAGGAGGACAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAGGAGTCGCTGC CCATCGAGGTGATGGTCGACGCGGTGCACAAGCTCAAATACGAGAATTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCAT CAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCTTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCG GACACCTGGAGCACCCCCCACTCCTACTTCAGCCTGACGTTCTGTGTGCAGGTGCAGGGGAAGTCCAAGAGGGAGAAGA AGGACCGGGTGTTCACCGACAAGACCAGCGCCACCGTGATATGCCGCAAGAACGCGTCCATCAGCGTTCGCGCCCAGGA CCGCTACTACAGCAGCTCCTGGTCCGAATGGGCCAGCGTGCCCTGCAGCGGTGGAGGGGGCGGGGGCTCCAGGAATCTG CCGGTGGCCACCCCCGACCCCGGGATGTTCCCGTGTCTGCATCACTCCCAGAACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAATATGC TGCAGAAGGCCAGGCAGACGCTCGAGTTCTACCCCTGCACCTCCGAAGAGATCGACCATGAGGACATCACCAAGGACAA GACCAGCACCGTGGAGGCCTGCCTCCCCCTGGAGCTGACCAAAAACGAGAGCTGCCTGAACTCCAGGGAGACCAGCTTT ATAACCAACGGCAGCTGCCTCGCCTCCAGGAAGACCTCGTTTATGATGGCCCTCTGCCTGTCCAGCATCTACGAGGACC TGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCGAAGTTGCTCATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTCCTGGACCA GAACATGCTCGCGGTGATCGACGAGCTGATGCAAGCCCTGAACTTCAACAGCGAGACCGTGCCCCAGAAGAGCAGCCTG GAAGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCCGGGCCGTGACCATCG ACAGGGTGATGAGCTACCTCAACGCCTCCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_038 (SEQ ID NO: 92)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTCGTGATCAGCTGGTTCTCCCTCGTCTTCCTGGCCTCCCCGCTGGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCCCCCGGCGAGATGGTGGTGCTGA CGTGCGACACACCAGAAGAGGACGGGATCACATGGACCCTGGATCAGTCGTCCGAGGTGCTGGGGAGCGGCAAGACCCT CACCATCCAAGTGAAGGAGTTCGGGGACGCCGGCCAGTACACCTGCCACAAGGGCGGGGAGGTGCTCTCCCATAGCCTG CTCCTCCTGCACAAAAAGGAGGATGGCATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACAT TTCTCAGGTGTGAGGCCAAGAACTATTCGGGCAGGTTTACCTGTTGGTGGCTCACCACCATCTCTACCGACCTGACGTT CTCCGTCAAGTCAAGCAGGGGGAGCTCGGACCCCCAGGGGGTGACATGTGGGGCCGCCACCCTGAGCGCGGAGCGTGTC CGCGGCGACAACAAGGAGTACGAGTATTCCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCCGCCGCCGAGGAGTCCCTGC CCATAGAGGTGATGGTGGACGCCGTCCACAAGTTGAAGTACGAAAATTATACCTCCTCGTTCTTCATTAGGGACATCAT CAAGCCTGACCCCCCGAAGAACCTACAACTCAAGCCCCTCAAGAACTCCCGCCAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTACCCC GACACCTGGTCCACCCCGCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTCCAGGGGAAGAGCAAGCGTGAAAAGA AAGACAGGGTGTTCACCGACAAGACGAGCGCCACCGTGATCTGCAGGAAAAACGCCTCCATCTCCGTGCGCGCCCAGGA CAGGTACTACAGTAGCTCCTGGAGCGAATGGGCCAGCGTGCCGTGCAGCGGCGGGGGAGGAGGCGGCAGTCGCAACCTG CCCGTGGCCACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCATGCCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCAGTCAGCAATATGC TGCAGAAGGCCAGGCAGACCCTGGAGTTTTATCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGACCACGAGGACATCACCAAGGACAA GACCTCCACCGTCGAGGCCTGCCTGCCACTGGAGCTGACCAAAAACGAGAGCTGCCTGAACTCCAGGGAGACCTCCTTC

[0409]

	ATCACCAACGGGAGCTGCCTGGCCAGCCGGAAGACCAGCTTCATGATGGCGCTGTGCCTCAGCAGCATCTACGAGGATC TCAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCGAAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTCCTGGACCA GAACATGCTGGCCGTGATTGACGAGCTCATGCAGGCCCTGAACTTCAATAGCGAGACCGTCCCCCAAAAGAGCAGCCTG GAGGAACCCGACTTCTACAAAACGAAGATCAAGCTCTGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCCGGGCCGTGACCATCG ATCGTGTGATGAGCTACCTGAACGCCTCGTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_039 (SEQ ID NO: 93)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCACCAGCAGCTCGTCATCTCCTGGTTTAGCCTGGTGTTTCTGGCCTCCCCCCTGGTCGCC ATCTGGGAGCTGAAGAAAGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGACGCTCCCGGGGAGATGGTGGTGCTGA CCTGCGACACCCCCGAGGAGGACGGCATCACCTGGACCCTGGACCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGGAGCGGCAAGACCCT GACCATTCAGGTGAAAGAGTTCGGCGACGCCGGCCAATATACCTGCCACAAGGGGGGGGAGGTCCTGTCGCATTCCCTG CTGCTGCTTCACAAAAAGGAGGATGGCATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGACCAGAAAGAACCCAAGAACAAGACGT TCCTGCGCTGCGAGGCCAAGAACTACAGCGGCCGGTTCACCTGTTGGTGGCTGACCACCATCTCCACCGACCTGACTTT CTCGGTGAAGAGCAGCCGCGGGAGCAGCGACCCCCAGGGAGTGACCTGCGGCGCCGCCACCCTGAGCGCCGAAAGGGTG AGGGGCGACAATAAAGAGTACGAGTATTCCGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAGGAGTCCCTGC CTATCGAGGTGATGGTCGACGCGGTGCACAAGCTCAAGTACGAAAACTACACCAGCAGCTTTTTCATCAGGGATATCAT CAAACCAGACCCCCCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAAAACAGCAGGCAGGTGGAAGTGAGCTGGGAATACCCC GATACCTGGTCCACCCCCCACAGCTACTTCAGCCTGACCTTCTGCGTGCAGGTGCAGGGGAAGTCCAAGCGGGAGAAGA AAGATCGGGTGTTCACGGACAAGACCAGCGCCACCGTGATTTGCAGGAAAAACGCCAGCATCTCCGTGAGGGCTCAGGA CAGGTACTACAGCTCCAGCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCTTGCAGCGGGGGAGGAGGCGGCGGCAGCAGGAATCTG CCCGTCGCAACCCCCGACCCCGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAATCTGCTGCGAGCCGTGAGCAACATGC TCCAGAAGGCCCGGCAGACGCTGGAGTTCTACCCCTGCACCTCCGAGGAGATCGACCACGAGGACATCACCAAGGATAA GACGAGCACCGTCGAGGCCTGTCTCCCCCTGGAGCTCACCAAGAACGAGTCCTGCCTGAATAGCAGGGAGACGTCCTTC ATAACCAACGGCAGCTGTCTGGCGTCCAGGAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTCTGCCTGAGCTCCATCTACGAGGACC TCAAGATGTACCAGGTCGAGTTCAAGACCATGAACGCAAAACTGCTCATGGATCCAAAGAGGCAGATCTTTCTGGACCA GAACATGCTGGCCGTGATCGATGAACTCATGCAGGCCCTGAATTTCAATTCCGAGACCGTGCCCCAGAAGAGCTCCCTG GAGGAACCCGACTTCTACAAAACAAAGATCAAGCTGTGTATCCTCCTGCACGCCTTCCGGATCAGGGCCGTCACCATTG ACCGGGTGATGTCCTACCTGAACGCCAGCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC
hIL12AB_040 (SEQ ID NO: 94)	TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAA TATAAGAGCCACCATGTGCCATCAGCAGCTGGTGATCAGCTGGTTCAGCCTCGTGTTCCTCGCCAGCCCCCTCGTGGCC ATCTGGGAGCTGAAAAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGACGCCCCGGGCGAGATGGTGGTGCTGA CCTGCGACACCCCCGAGGAGGACGGCATTACCTGGACACTGGACCAGAGCAGCGAGGTCCTGGGCAGCGGGAAGACCCT GACAATTCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCGGACAGTACACGTGCCACAAGGGGGGGGAGGTGCTGTCCCACAGCCTC CTCCTGCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGAGCACCGACATCCTGAAGGATCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCT TTCTGAGATGCGAGGCCAAGAATTACAGCGGCCGTTTCACCTGCTGGTGGCTCACCACCATCAGCACCGACCTGACCTT CAGCGTGAAATCCTCCAGGGGCTCCTCCGACCCGCAGGGAGTGACCTGCGGCGCCGCCACACTGAGCGCCGAGCGGGTC AGAGGGGACAACAAGGAGTACGAGTACAGCGTTGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGTCCCGCGGCCGAGGAATCCCTGC CCATCGAGGTGATGGTGGACGCAGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAACTATACCTCGAGCTTCTTCATCCGGGATATCAT TAAGCCCGATCCCCCGAAGAACCTGCAGCTCAAACCCCTGAAGAACAGCAGGCAGGTGGAGGTCTCCTGGGAGTACCCC GACACATGGTCCACCCCCCATTCCTATTTCTCCCTGACCTTTTGCGTGCAGGTGCAGGGCAAGAGCAAGAGGGAGAAAA AGGACAGGGTGTTCACCGACAAGACCTCCGCCACCGTGATCTGCCGTAAGAACGCTAGCATCAGCGTCAGGGCCCAGGA CAGGTACTATAGCAGCTCCTGGTCCGAGTGGGCCAGCGTCCCGTGCAGCGGCGGGGGCGGTGGAGGCTCCCGGAACCTC CCCGTGGCCACCCCGGACCCCGGGATGTTTCCCTGCCTGCATCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCCGTGTCCAACATGC TGCAGAAGGCCAGGCAGACACTCGAGTTTTACCCCTGCACCAGCGAGGAGATCGACCACGAAGACATCACCAAGGACAA GACCTCCACCGTGGAGGCATGCCTGCCCCTGGAGCTGACCAAAAACGAAAGCTGTCTGAACTCCAGGGAGACCTCCTTT ATCACGAACGGCTCATGCCTGGCCTCCAGAAAGACCAGCTTCATGATGGCCCTGTGCCTGAGCTCCATCTACGAGGACT TGAAAATGTACCAGGTCGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTCATGGACCCCAAAAGGCAGATCTTTCTGGACCA GAATATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTCATGCAAGCCCTGAATTTCAACAGCGAGACCGTGCCCCAGAAGTCCTCCCTG GAGGAGCCCGACTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATACTCCTGCACGCGTTTAGGATCAGGGCGGTGACCATCG ATAGGGTGATGAGCTACCTGAATGCCTCCTGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTC CCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCCAAACACCATTGTCACACTCCAGTGGTCTTTGAATAAAGTC TGAGTGGGCGGC

[0410]

[0411] 표 4C. mRNA 서열 (T100 테일 존재)

hIL12AB_001 (SEQ ID NO: 95)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGUCACCAGCAGCUGGUCAUUAGCUGG UUUAGCCUUGUGUUCCUGGCCUCCCCCCCUUGUCGCUAUUUGGGAGCUCAAGAAGGACGUGUACGUGGUGGAGUUGGAUU GGUACCCAGACGCGCCCGGAGAGAUGGUAGUUCUGACCUGUGAUACCCCAGAGGAGGACGGCAUCACCUGGACGCUGGA CCAAAGCAGCGAGGUUUUGGGCUCAGGGAAAACGCUGACCAUCCAGGUGAAGGAAUUCGGCGACGCCGGGCAGUACACC UGCCAUAAGGGAGGAGAGGUGCUGAGCCAUUCCCUUCUUCUGCUGCACAAGAAAGAGGACGGCAUCUGGUCUACCGACA UCCUGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCUUCCUGAGGUGCGAGGCCAAGAACUACUCCGGCAGGUUCACUUG UUGGUGGCUGACCACCAUCAGUACAGACCUGACUUUUAGUGUAAAAAGCUCCAGAGGCUCGUCCGAUCCCCAAGGGGUG

[0412]

	ACCUGCGGCGCAGCCACUCUGAGCGCUGAGCGCGUGCGCGGUGACAAUAAAGAGUACGAGUACAGCGUUGAGUGUCAAG AAGAUAGCGCUUGCCCUGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCUAUCGAGGUGAUGGUUGACGCAGUGCACAAGCUUAAGUACGA GAAUUACACCAGCUCAUUCUUCAUUAGAGAUAUAAUCAAGCCUGACCCACCCAAGAACCUGCAGCUGAAGCCACUGAAA AACUCACGGCAGGUCGAAGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGAGCACUCCUCAUUCCUAUUUCUCUCUUACAUUCU GCGUCCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAAAAGAAGGAUCGAGUCUUCACCGACAAAACAAGCGCGACCGUGAUUUG CAGGAAGAACGCCAGCAUCUCCGUCAGAGCCCAGGAUAGAUACUAUAGUAGCAGCUGGAGCGAGUGGGCAAGCGUGCCC UGUUCCGGCGGCGGGGGCGGGGGCAGCCGAAACUUGCCUGUCGCUACCCCGGACCCUGGAAUGUUUCCGUGUCUGCACC ACAGCCAGAACCUGCUGAGAGCCGUGUCGAAUAUGCUCCAGAAGGCCCGGCAGACCCUUGAGUUCUACCCCUGUACCAG CGAAGAGAUCGAUCAUGAAGAUAUCACGAAAGAUAAAACAUCCACCGUCGAGGCUUGUCUCCCGCUGGAGCUGACCAAG AACGAGAGCUGUCUGAAUAGCCGGGAGACGUCUUUCAUCACGAAUGGUAGCUGUCUGGCCAGCAGGAAAACUUCCUUCA UGAUGGCUCUCUGCCUGAGCUCUAUCUAUGAAGAUCUGAAGAUGUAUCAGGUGGAGUUUAAAACAAUGAACGCCAAACU CCUGAUGGACCCAAAAAGGCAAAUCUUUCUGGACCAGAAUAUGCUGGCCGUGAUAGACGAGCUGAUGCAGGCACUGAAC UUCAACAGCGAGACGGUGCCACAGAAAUCCAGCCUGGAGGAGCCUGACUUUUACAAAACUAAGAUCAAGCUGUGUAUCC UGCUGCACGCCUUUAGAAUCCGUGCCGUGACUAUCGACAGGGUGAUGUCAUACCUCAACGCUUCAUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_002 (SEQ ID NO: 96)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGGUGAUCAGCUGG UUCAGCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGUACGUGGUGGAGUUGGAUU GGUACCCCGACGCCCCCGGCGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCCGAGGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGA CCAGAGCAGCGAGGUGCUGGGCAGCGGCAAGACCCUGACCAUCCAGGUGAAGGAGUUCGGCGACGCCGGCCAGUACACC UGCCACAAGGGCGGCGAGGUGCUGAGCCACAGCCUGCUGCUGCUGCACAAGAAGGAGGACGGCAUCUGGAGCACCGACA UCCUGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCUUCCUGAGAUGCGAGGCCAAGAACUACAGCGGCAGAUUCACCUG CUGGUGGCUGACCACCAUCAGCACCGACCUGACCUUCAGCGUGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGUG ACCUGCGGCGCCGCCACCCUGAGCGCCGAGAGAGUGAGAGGCGACAACAAGGAGUACGAGUACAGCGUGGAGUGCCAGG AAGAUAGCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCCGUGCACAAGCUGAAGUACGA GAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCUGCAGCUGAAGCCCCUGAAG AACAGCCGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGAGCACCCCCCACAGCUACUUCAGCCUGACCUUCU GCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGAAUAGAGUGUUCACCGACAAGACCAGCGCCACCGUGAUCUG CAGAAAGAACGCCAGCAUCAGCGUGAGAGCCCAAGAUAGAUACUACAGCAGCAGCUGGAGCGAGUGGGCCAGCGUGCCC UGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCUGCCCGUGGCCACCCCCGACCCCGGCAUGUUCCCCUGCCUGCACC ACAGCCAGAACCUGCUGAGAGCCGUGAGCAACAUGCUGCAGAAGGCCCGGCAGACCCUGGAGUUCUACCCCUGCACCAG CGAGGAGAUCGACCACGAAGAUAUCACCAAAGAUAAGACCAGCACCGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUGACCAAG AACGAGAGCUGCCUGAACAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAACGGCAGCUGCCUGGCCAGCAGAAAGACCAGCUUCA UGAUGGCCCUGUGCCUGAGCAGCAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGACCAUGAACGCCAAGCU GCUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGUGAUCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAAC UUCAACAGCGAGACCGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGAGCCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCC UGCUGCACGCCUUCAGAAUCAGAGCCGUGACCAUCGACAGAGUGAUGAGCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_003 (SEQ ID NO: 97)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGUCACCAGCAGUUGGUCAUCUCUUGG UUUUCCCUGGUUUUUCUGGCAUCUCCCCUCGUGGCCAUCUGGGAACUGAAGAAAGACGUUUACGUUGUAGAAUUGGAUU GGUAUCCGGACGCUCCUGGAGAAAUGGUGGUCCUCACCUGUGACACCCCUGAAGAAGACGGAAUCACCUGGACCUUGGA CCAGAGCAGUGAGGUCUUAGGCUCUGGCAAAACCCUGACCAUCCAAGUCAAAGAGUUUGGAGAUGCUGGCCAGUACACC UGUCACAAAGGAGGCGAGGUUCUAAGCCAUUCGCUCCUGCUGCUUCACAAAAAGGAAGAUGGAAUUUGGUCCACUGAUA UUUUAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAAUAAGACCUUUCUAAGAUGCGAGGCCAAGAAUUAUUCUGGACGUUUCACCUG CUGGUGGCUGACGACAAUCAGUACUGAUUUGACAUUCAGUGUCAAAAGCAGCAGAGGCUCUUCUGACCCCCAAGGGGUG ACGUGCGGAGCUGCUACACUCUCUGCAGAGAGAGUCAGAGGUGACAACAAGGAGUAUGAGUACUCAGUGGAGUGCCAGG AAGAUAGUGCCUGCCCAGCUGCUGAGGAGAGUCUGCCCAUUGAGGUCAUGGUGGAUGCCGUUCACAAGCUCAAGUAUGA AAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAACCUGACCCACCCAAGAACUUGCAGCUGAAGCCAUUAAAG AAUUCUCGGCAGGUGGAGGUCAGCUGGGAGUACCCUGACACCUGGAGUACUCCACAUUCCUACUUCUCCCUGACAUUCU GCGUUCAGGUCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGAUAGAGUCUUCACAGAUAAGACCUCAGCCACGGUCAUCUG CCGCAAAAAUGCCAGCAUUAGCGUGCGGGCCCAGGACCGCUACUAUAGCUCAUCUUGGAGCGAAUGGGCAUCUGUGCCC UGCAGUGGCGGAGGGGGCGGAGGGAGCAGAAACCUCCCCGUGGCCACUCCAGACCCAGGAAUGUUCCCAUGCCUUCACC ACUCCCAAAACCUGCUGAGGGCCGUCAGCAACAUGCUCCAGAAGGCCCGGCAAACUUUAGAAUUUUACCCUUGCACUUC UGAAGAGAUUGAUCAUGAAGAUAUCACAAAAGAUAAAACCAGCACAGUGGAGGCCUGUUUACCAUUGGAAUUAACCAAG AAUGAGAGUUGCCUAAAUUCCAGAGAGACCUCUUUCAUAACUAAUGGGAGUUGCCUGGCCUCCAGAAAGACCUCUUUUA UGAUGGCCCUGUGCCUUAGUAGUAUUUAUGAAGAUUUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGACCAUGAAUGCAAAGCU UCUGAUGGAUCCUAAGAGGCAGAUCUUUUUAGAUCAAAACAUGCUGGCAGUUAUUGAUGAGCUGAUGCAGGCCCUGAAU UUCAACAGUGAGACGGUGCCACAAAAAUCCUCCCUUGAAGAACCAGAUUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUCUGCAUAC UUCUUCAUGCUUUCAGAAUUCGGGCAGUGACUAUUGAUAGAGUGAUGAGCUAUCUGAAUGCUUCCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGGGCUGCCACCAGCAGCUGGUCAUCAGC

[0413]

004 (SEQ ID NO: 98)	UGGUUCUCCCUGGUCUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUCUACGUAGUAGAGUUGG AUUGGUACCCAGACGCACCUGGAGAAAUGGUGGUUCUCACCUGUGACACGCCAGAAGAAGACGGUAUCACCUGGACGCU GGACCAGAGCUCAGAAGUUCUUGGCAGUGGAAAAACGCUGACCAUACAAGUAAAAGAAUUUGGGGAUGCUGGCCAGUAC ACCUGCCACAAAGGAGGAGAAGUUCUCAGCCACAGCCUGCUGCUGCUGCACAAGAAAGAAGAUGGCAUCUGGAGCACAG AUAUUUUAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCUUCCUUCGAUGUGAGGCCAAGAACUACAGUGGCCGCUUCAC CUGCUGGUGGCUCACCACCAUCAGCACAGACCUCACCUUCUCGGUGAAGAGCAGCCGUGGCAGCUCAGACCCCCAAGGA GUCACCUGUGGGGCGGCCACGCUGUCGGCAGAAAGAGUUCGAGGUGACAACAAGGAAUAUGAAUACUCGGUGGAAUGUC AAGAAGAUUCGGCCUGCCCGGCGGCAGAAGAAAGUCUUCCCAUAGAAGUCAUGGUGGAUGCUGUUCACAAAUUAAAAUA UGAAAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCAGACCCGCCCAAGAACCUGCAGCUGAAGCCCCUG AAGAACAGCCGGCAGGUGGAAGUUUCCUGGGAGUACCCAGAUACGUGGAGCACGCCGCACAGCUACUUCAGCCUCACCU UCUGUGUACAAGUACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGAUCGUGUCUUCACAGAUAAAACCUCGGCGACGGUCAU CUGCAGGAAGAAUGCCUCCAUCUCGGUUCGAGCCCAGGACCGCUACUACAGCAGCAGCUGGAGUGAGUGGGCCUCGGUG CCCUGCAGUGGUGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCUUCCUGUGGCCACGCCGGACCCUGGCAUGUUCCCGUGCCUGC ACCACAGCCAAAAUUUACUUCGAGCUGUUUCUAACAUGCUGCAGAAAGCACGGCAAACUUUAGAAUUCUACCCCUGCAC CUCAGAAGAAAUAGACCAUGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACCAGCACUGUAGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUCACC AAGAAUGAAUCCUGCCUCAACAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAAUGGCAGCUGCCUGGCCAGCAGGAAAACCAGCU UCAUGAUGGCGCUCUGCCUGAGCAGCAUCUAUGAAGAUUUGAAGAUGUACCAAGUAGAAUUUAAAACCAUGAAUGCCAA GCUGCUCAUGGACCCCAAGCGGCAGAUAUUUUUGGAUCAAAACAUGCUGGCUGUCAUUGAUGAGCUCAUGCAAGCAUUA AACUUCAACUCAGAGACGGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGAGCCAGAUUUCUACAAAACCAAGAUCAAGCUCUGCA UCUUAUUACAUGCCUUCCGCAUCCGGGCGGUCACCAUUGACCGUGUCAUGUCCUACUUAAAUGCCAGCUGAUAAUAGGC UGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCA AACACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_005 (SEQ ID NO: 99)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUCAUCAGCUGG UUCUCCCUGGUCUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUCUACGUAGUAGAGUUGGAUU GGUACCCAGACGCACCUGGAGAAAUGGUGGUUCUCACCUGUGACACGCCAGAAGAAGACGGUAUCACCUGGACGCUGGA CCAGAGCUCAGAAGUUCUUGGCAGUGGAAAAACGCUGACCAUACAAGUAAAAGAAUUUGGGGAUGCUGGCCAGUACACC UGCCACAAAGGAGGAGAAGUUCUCAGCCACAGCCUGCUGCUGCUGCACAAGAAAGAAGAUGGCAUCUGGAGCACAGAUA UUUUAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCUUCCUUCGAUGUGAGGCCAAGAACUACAGUGGCCGCUUCACCUG CUGGUGGCUCACCACCAUCAGCACAGACCUCACCUUCUCGGUGAAGAGCAGCCGUGGCAGCUCAGACCCCCAAGGAGUC ACCUGUGGGGCGGCCACGCUGUCGGCAGAAAGAGUUCGAGGUGACAACAAGGAAUAUGAAUACUCGGUGGAAUGUCAAG AAGAUUCGGCCUGCCCGGCGGCAGAAGAAAGUCUUCCCAUAGAAGUCAUGGUGGAUGCUGUUCACAAAUUAAAAUAUGA AAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCAGACCCGCCCAAGAACCUGCAGCUGAAGCCCCUGAAG AACAGCCGGCAGGUGGAAGUUUCCUGGGAGUACCCAGAUACGUGGAGCACGCCGCACAGCUACUUCAGCCUCACCUUCU GUGUACAAGUACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGAUCGUGUCUUCACAGAUAAAACCUCGGCGACGGUCAUCUG CAGGAAGAAUGCCUCCAUCUCGGUUCGAGCCCAGGACCGCUACUACAGCAGCAGCUGGAGUGAGUGGGCCUCGGUGCCC UGCAGUGGUGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCUUCCUGUGGCCACGCCGGACCCUGGCAUGUUCCCGUGCCUGCACC ACAGCCAAAAUUUACUUCGAGCUGUUUCUAACAUGCUGCAGAAAGCACGGCAAACUUUAGAAUUCUACCCCUGCACCUC AGAAGAAAUAGACCAUGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACCAGCACUGUAGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUCACCAAG AAUGAAUCCUGCCUCAACAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAAUGGCAGCUGCCUGGCCAGCAGGAAAACCAGCUUCA UGAUGGCGCUCUGCCUGAGCAGCAUCUAUGAAGAUUUGAAGAUGUACCAAGUAGAAUUUAAAACCAUGAAUGCCAAGCU GCUCAUGGACCCCAAGCGGCAGAUAUUUUUGGAUCAAAACAUGCUGGCUGUCAUUGAUGAGCUCAUGCAAGCAUUAAAC UUCAACUCAGAGACGGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGAGCCAGAUUUCUACAAAACCAAGAUCAAGCUCUGCAUCU UAUUACAUGCCUUCCGCAUCCGGGCGGUCACCAUUGACCGUGUCAUGUCCUACUUAAAUGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_006 (SEQ ID NO: 100)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUGAUCAGCUGG UUCAGCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGUACGUGGUGGAGUUGGAUU GGUACCCCGACGCCCCCGGCGAGAUGGUGGUGCUGACCUGUGACACCCCCGAGGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGA CCAGAGCAGCGAGGUGCUGGGCAGCGGCAAGACCCUGACCAUCCAGGUGAAGGAGUUCGGGGACGCCGGCCAGUACACC UGCCACAAGGGCGGCGAGGUGCUGAGCCACAGCCUGCUGCUGCUGCACAAGAAGGAGGACGGCAUCUGGAGCACAGAUA UCCUGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCUUCCUGAGAUGCGAGGCCAAGAACUACAGCGGCAGAUUCACCUG CUGGUGGCUGACCACCAUCAGCACAGAUUUGACCUUCAGCGUGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGUG ACCUGCGGCGCCGCCACCCUGAGCGCCGAGAGAGUGAGAGGUGACAACAAGGAGUACGAGUACAGCGUGGAGUGCCAGG AAGAUAGCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCCGUGCACAAGCUGAAGUACGA GAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCCGACCCGCCGAAGAACCUGCAGCUGAAGCCCCUGAAG AACAGCCGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGAGCACCCCCCACAGCUACUUCAGCCUGACCUUCU GCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGAUAGAGUGUUCACAGAUAAGACCAGCGCCACCGUGAUCUG CAGAAAGAACGCCAGCAUCAGCGUGAGAGCCCAAGAUAGAUACUACAGCAGCAGCUGGAGCGAGUGGGCCAGCGUGCCC UGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCUGCCCGUGGCCACCCCCGACCCCGGCAUGUUCCCCUGCCUGCACC ACAGCCAGAACCUGCUGAGAGCCGUGAGCAACAUGCUGCAGAAGGCCCGGCAGACCCUGGAGUUCUACCCCUGCACCAG CGAGGAGAUCGACCACGAAGAUAUCACCAAAGAUAAGACCAGCACCGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUGACCAAG AAUGAAAGCUGCCUGAACAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAACGGCAGCUGCCUGGCCAGCAGAAAGACCAGCUUCA UGAUGGCCCUGUGCCUGAGCAGCAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGACCAUGAACGCCAAGCU GCUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGUGAUCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAAC

[0414]

	UUCAACAGCGAGACCGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGAGCCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCC UGCUGCACGCCUUCAGAAUCAGAGCCGUGACCAUCGACAGAGUGAUGAGCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_007 (SEQ ID NO: 101)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUUGUCAUCUCCUGG UUCUCUCUUGUCUUCCUUGCUUCUCCUCUUGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUUUACGUAGUGGAGUUGGAUU GGUACCCUGACGCACCUGGAGAAAUGGUGGUUCUCACCUGUGACACUCCUGAGGAGGACGGUAUCACCUGGACGUUGGA CCAGUCUUCUGAGGUUCUUGGCAGUGGAAAAACUCUUACUAUUCAGGUGAAGGAGUUUGGAGAUGCUGGCCAGUACACC UGCCACAAGGGUGGUGAAGUUCUCAGCCACAGUUUACUUCUUCUUCACAAGAAGGAGGAUGGCAUCUGGUCUACUGACA UUUUAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACAUUCCUUCGUUGUGAAGCCAAGAACUACAGUGGUCGUUUCACCUG CUGGUGGCUUACUACUAUUUCUACUGACCUUACUUCUCUGUGAAGUCUUCUCGUGGCUCUUCUGACCCUCAGGGUGUC ACCUGUGGGGCUGCUACUCUUUCUGCUGAGCGUGUGCGUGGUGACAACAAGGAGUAUGAAUACUCGGUGGAGUGCCAGG AAGAUUCUGCCUGCCCUGCUGCUGAGGAGUCUCUUCCUAUUGAGGUGAUGGUGGAUGCUGUGCACAAGUUAAAAUAUGA AAACUACACUUCUUCUUUCUUCAUUCGUGACAUUAUAAAACCUGACCCUCCCAAGAACCUUCAGUUAAAACCUUUAAAA AACUCUCGUCAGGUGGAGGUGUCCUGGGAGUACCCUGACACGUGGUCUACUCCUCACUCCUACUUCUCUCUUACUUUCU GUGUCCAGGUGCAGGGCAAGUCCAAGCGUGAGAAGAAGGACCGUGUCUUCACUGACAAAACAUCUGCUACUGUCAUCUG CAGGAAGAAUGCAUCCAUCUCUGUGCGUGCUCAGGACCGUUACUACAGCUCUUCCUGGUCUGAGUGGGCUUCUGUGCCC UGCUCUGGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAAUCUUCCUGUGGCUACUCCUGACCCUGGCAUGUUCCCCUGCCUUCACC ACUCGCAGAACCUUCUUCGUGCUGUGAGCAACAUGCUUCAGAAGGCUCGUCAAACUUUAGAAUUCUACCCCUGCACUUC UGAGGAGAUUGACCAUGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACAUCUACUGUGGAGGCCUGCCUUCCUUUAGAGCUGACCAAG AAUGAAUCCUGCUUAAAUUCUCGUGAGACGUCUUUCAUCACCAAUGGCAGCUGCCUUGCCUCGCGCAAAACAUCUUUCA UGAUGGCUCUUUGCCUUUCUUCCAUCUAUGAAGAUUUAAAAAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGACCAUGAAUGCAAAGCU UCUCAUGGACCCCAAGCGUCAGAUAUUUUUGGACCAGAACAUGCUUGCUGUCAUUGAUGAGCUCAUGCAGGCUUUAAAC UUCAACUCUGAGACGGUGCCUCAGAAGUCUUCUUUAGAAGAGCCUGACUUCUACAAGACCAAGAUAAAACUUUGCAUUC UUCUUCAUGCUUUCCGCAUCCGUGCUGUGACUAUUGACCGUGUGAUGUCCUACUUAAAUGCUUCUUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_008 (SEQ ID NO: 102)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGUCAUCAACAACUCGUGAUUAGCUGG UUCAGUCUCGUGUUCCUGGCCUCUCCGCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUUAAGAAGGACGUGUACGUGGUGGAGCUCGAUU GGUACCCCGACGCACCUGGCGAGAUGGUGGUGCUAACCUGCGAUACCCCCGAGGAGGACGGGAUCACUUGGACCCUGGA UCAGAGUAGCGAAGUCCUGGGCUCUGGCAAAACACUCACAAUCCAGGUGAAGGAAUUCGGAGACGCUGGUCAGUACACU UGCCACAAGGGGGGUGAAGUGCUGUCUCACAGCCUGCUGUUACUGCACAAGAAGGAGGAUGGGAUCUGGUCAACCGACA UCCUGAAGGAUCAGAAGGAGCCUAAGAACAAGACCUUUCUGAGGUGUGAAGCUAAGAACUAUUCCGGAAGAUUCACUUG CUGGUGGUUGACCACAAUCAGCACUGACCUGACCUUUUCCGUGAAGUCCAGCAGAGGAAGCAGCGAUCCUCAGGGCGUA ACGUGCGGCGCGGCUACCCUGUCAGCUGAGCGGGUUAGAGGCGACAACAAAGAGUAUGAGUACUCCGUGGAGUGUCAGG AAGAUAGCGCCUGCCCCGCAGCCGAGGAGAGUCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCUGUCCAUAAGUUAAAAUACGA AAAUUACACAAGUUCCUUUUUCAUCCGCGAUAUUAUCAAACCCGAUCCCCCCAAGAACCUGCAGCUGAAGCCCCUGAAG AAUAGCCGACAGGUGGAAGUCUCUUGGGAGUAUCCUGACACCUGGUCCACGCCUCACAGCUACUUUAGUCUGACUUUCU GUGUCCAGGUCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAAAAGGAUAGAGUGUUUACUGACAAAACAUCUGCUACAGUCAUCUG CAGAAAGAACGCCAGUAUCUCAGUGAGGGCGCAAGAUAGAUACUACAGUAGUAGCUGGAGCGAAUGGGCUAGCGUGCCC UGUUCAGGGGGCGGCGGAGGGGGCUCCAGGAAUCUGCCCGUGGCCACCCCCGACCCUGGGAUGUUCCCUUGCCUCCAUC ACUCACAGAACCUGCUCAGAGCAGUGAGCAACAUGCUCCAAAAGGCCCGCCAGACCCUGGAGUUUUACCCUUGUACUUC AGAAGAGAUCGAUCACGAAGAUAUAACAAAGGAUAAAACCAGCACCGUGGAGGCCUGUCUGCCUCUGGAACUCACAAAG AAUGAAAGCUGUCUGAAUUCCAGGGAAACCUCCUUCAUUACUAACGGAAGCUGUCUCGCAUCUCGCAAAACAUCAUUCA UGAUGGCCCUCUGCCUGUCUUCUAUCUAUGAAGAUCUCAAGAUGUAUCAGGUGGAGUUCAAAACAAUGAACGCCAAGCU GCUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCAGUGAUCGAUGAGCUGAUGCAAGCCUUGAAC UUCAACUCAGAGACGGUGCCGCAAAAGUCCUCGUUGGAGGAACCAGAUUUUUACAAAACCAAAAUCAAGCUGUGUAUCC UUCUUCACGCCUUUCGGAUCAGAGCCGUGACUAUCGACCGGGUGAUGUCAUACCUGAAUGCUUCCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_009 (SEQ ID NO: 103)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUCAUCAGCUGG UUUAGCCUGGUCUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUCUACGUAGUAGAGUUGGAUU GGUACCCAGACGCACCUGGAGAAAUGGUGGUUCUCACCUGCGACACGCCAGAAGAAGACGGUAUCACCUGGACGCUGGA CCAGAGCAGCGAAGUACUGGGCAGUGGAAAAACGCUGACCAUACAAGUAAAAGAAUUUGGCGAUGCUGGCCAGUACACC UGCCACAAAGGAGGAGAAGUACUGAGCCACAGCCUGCUGCUGCUGCACAAGAAAGAAGAUGGCAUCUGGAGCACCGACA UUUUAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCUUCCUUCGAUGUGAGGCGAAGAACUACAGUGGCCGCUUCACCUG CUGGUGGCUCACCACCAUCAGCACCGACCUCACCUUCUCGGUGAAGAGCAGCCGUGGUAGCUCAGACCCCCAAGGAGUC ACCUGUGGGGCGGCCACGCUGUCGGCAGAAAGAGUUCGAGGCGACAACAAGGAAUAUGAAUACUCGGUGGAAUGUCAAG AAGAUUCGGCCUGCCCGGCGGCAGAAGAAAGUCUGCCCAUAGAAGUCAUGGUGGAUGCUGUUCACAAAUUAAAAUAUGA AAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCAGACCCCCCCAAGAACCUGCAGCUGAAGCCCCUGAAG AACAGCCGGCAGGUGGAAGUUUCCUGGGAGUACCCAGAUACGUGGAGCACGCCGCACAGCUACUUCAGCCUCACCUUCU GUGUACAAGUACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAAGAAAGAUCGUGUCUUCACCGACAAAACCUCGGCGACGGUCAUCUG CAGGAAGAAUGCAAGCAUCUCGGUUCGAGCCCAGGACCGCUACUACAGCAGCAGCUGGAGUGAGUGGGCCUCGGUGCCC

[0415]

	UGCAGUGGUGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCUUCCUGUGGCCACGCCGGACCCUGGCAUGUUUCCGUGCCUGCACC ACAGCCAAAAUUUAUUACGAGCUGUUAGCAACAUGCUGCAGAAAGCACGGCAAACUUUAGAAUUCUACCCCUGCACCUC AGAAGAAAUAGACCAUGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACCAGCACUGUAGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUCACCAAG AACGAGAGCUGCCUCAAUAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAAUGGCAGCUGCCUGGCCAGCAGGAAAACCAGCUUCA UGAUGGCGCUCUGCCUGAGCAGCAUCUAUGAAGAUCUGAAGAUGUACCAAGUAGAAUUUAAAACCAUGAAUGCCAAGCU GCUCAUGGACCCCAAGCGGCAGAUAUUCCUCGACCAAAACAUGCUGGCUGUCAUUGAUGAGCUCAUGCAAGCAUUAAAC UUCAACUCAGAGACGGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGAGCCAGAUUUCUACAAAACCAAGAUCAAGCUCUGCAUCU UAUUACAUGCCUUCCGCAUCCGGGCGGUCACCAUUGACCGUGUCAUGUCCUACUUAAAUGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_010 (SEQ ID NO: 104)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUUGUCAUCUCCUGG UUUUCUCUUGUCUUCCUCGCUUCUCCUCUUGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUCUACGUAGUAGAUGGUUGGAUU GGUACCCGGACGCUCCUGGAGAAAUGGUGGUUCUCACCUGCGACACUCCUGAAGAAGACGGUAUCACCUGGACGCUGGA CCAAAGCAGCGAAGUUUUAGGCUCUGGAAAAACGCUGACCAUACAAGUAAAAGAAUUUGGCGACGCUGGCCAGUACACG UGCCACAAAGGAGGAGAAGUUUUAAGCCACAGUUUACUUCUUCUUCACAAGAAAGAAGAUGGCAUCUGGAGUACAGAUA UUUUAAAAGACCAGAAGGAGCCUAAGAACAAAACCUUCCUCCGCUGUGAAGCUAAGAACUACAGUGGUCGUUUCACCUG CUGGUGGCUCACCACCAUCUCCACUGACCUCACCUUCUCUGUAAAAUCAAGCCGUGGUUCUUCUGACCCCCAAGGAGUC ACCUGUGGGGCUGCCACGCUCAGCGCUGAAAGAGUUCGAGGCGACAACAAGGAAUAUGAAUAUUCUGUGGAAUGUCAAG AAGAUUCUGCCUGCCCGGCGGCAGAAGAAAGUCUUCCCAUAGAAGUCAUGGUGGACGCUGUUCACAAAUUAAAAUAUGA AAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUUCGUGACAUCAUCAAACCAGACCCUCCUAAGAACCUUCAGUUAAAACCGCUGAAG AACAGCCGGCAGGUGGAAGUUUCCUGGGAGUACCCAGAUACGUGGAGUACGCCGCACUCCUACUUCAGUUUAACCUUCU GUGUACAAGUACAAGGAAAAUCAAAAAGAGAGAAGAAAGAUCGUGUCUUCACUGACAAAACAUCUGCCACGGUCAUCUG CCGUAAGAACGCUUCCAUCUCGGUUCGAGCCCAGGACCGCUACUACAGCAGCAGCUGGAGUGAGUGGGCAUCUGUUCCC UGCAGUGGUGGCGGCGGCGGCGGCAGCCGCAACCUUCCUGUGGCCACGCCGGACCCUGGCAUGUUCCCGUGCCUUCACC ACUCGCAAAAUCUUCUUCGUGCUGUUUCUAACAUGCUGCAGAAGGCGCGGCAAACUUUAGAAUUCUACCCGUGCACUUC UGAAGAAAUAGACCAUGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACCAGCACGGUGGAGGCCUGCCUUCCUUUAGAACUUACUAAG AACGAAAGUUGCCUUAACAGCCGUGAGACCAGCUUCAUCACCAAUGGCAGCUGCCUUGCUAGCAGGAAGACCAGCUUCA UGAUGGCGCUGUGCCUUUCUUCCAUCUAUGAAGAUCUUAAGAUGUACCAAGUAGAAUUUAAAACCAUGAAUGCCAAAUU AUUAAUGGACCCCAAGCGGCAGAUAUUCCUCGACCAAAACAUGCUGGCUGUCAUUGAUGAGCUCAUGCAAGCAUUAAAC UUCAACUCAGAAACUGUUCCCCAGAAGUCAUCUUUAGAAGAACCAGAUUUCUACAAAACAAAAAUAAAACUCUGCAUUC UUCUUCAUGCCUUCCGCAUCCGUGCUGUCACCAUUGACCGUGUCAUGUCCUACUUAAAUGCUUCUUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_011 (SEQ ID NO: 105)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUGAUCAGCUGG UUCAGCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGUACGUGGUGGAGUUGGAUU GGUACCCGGACGCGCCGGGGGAGAUGGUGGUGCUGACGUGCGACACGCCGGAGGAGGACGGGAUCACGUGGACGCUGGA CCAGAGCAGCGAGGUGCUGGGGAGCGGGAAGACGCUGACGAUCCAGGUGAAGGAGUUCGGGGACGCGGGGCAGUACACG UGCCACAAGGGGGGGGAGGUGCUGAGCCACAGCCUGCUGCUGCUGCACAAGAAGGAGGACGGGAUCUGGAGCACAGAUA UCCUGAAGGACCAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACGUUCCUGAGGUGCGAGGCGAAGAACUACAGCGGGAGGUUCACGUG CUGGUGGCUGACGACGAUCAGCACGGACCUGACGUUCAGCGUGAAGAGCAGCAGGGGGAGCAGCGACCCGCAGGGGGUG ACGUGCGGGGCGGCGACGCUGAGCGCGGAGAGGGUGAGGGGUGACAACAAGGAGUACGAGUACAGCGUGGAGUGCCAGG AAGAUAGCGCGUGCCCGGCGGCGGAGGAGAGCCUGCCGAUCGAGGUGAUGGUGGACGCGGUGCACAAGCUGAAGUACGA GAACUACACGAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCGGACCCGCCGAAGAACCUGCAGCUGAAGCCGCUGAAG AACAGCAGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCAGAUACGUGGAGCACGCCGCACAGCUACUUCAGCCUGACGUUCU GCGUGCAGGUGCAGGGGAAGAGCAAGAGGGAGAAGAAAGAUAGGGUGUUCACAGAUAAGACGAGCGCGACGGUGAUCUG CAGGAAGAACGCGAGCAUCAGCGUGAGGGCGCAAGAUAGGUACUACAGCAGCAGCUGGAGCGAGUGGGCGAGCGUGCCG UGCAGCGGGGGGGGGGGGGGGGGAGCAGGAACCUGCCGGUGGCGACGCCGGACCCGGGGAUGUUCCCGUGCCUGCACC ACAGCCAGAACCUGCUGAGGGCGGUGAGCAACAUGCUGCAGAAGGCGAGGCAGACGCUGGAGUUCUACCCGUGCACGAG CGAGGAGAUCGACCACGAAGAUAUCACGAAAGAUAAGACGAGCACGGUGGAGGCGUGCCUGCCGCUGGAGCUGACGAAG AACGAGAGCUGCCUGAACAGCAGGGAGACGAGCUUCAUCACGAACGGGAGCUGCCUGGCGAGCAGGAAGACGAGCUUCA UGAUGGCGCUGUGCCUGAGCAGCAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGACGAUGAACGCGAAGCU GCUGAUGGACCCGAAGAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCGGUGAUCGACGAGCUGAUGCAGGCGCUGAAC UUCAACAGCGAGACGGUGCCGCAGAAGAGCAGCCUGGAGGAGCCAGAUUUCUACAAGACGAAGAUCAAGCUGUGCAUCC UGCUGCACGCGUUCAGGAUCAGGGCGGUGACGAUCGACAGGGUGAUGAGCUACCUGAACGCGAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_012 (SEQ ID NO: 106)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCAUCAGCAGCUGGUGAUCAGCUGG UUCAGCCUCGUGUUUCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUUUGGGAACUCAAGAAGGACGUGUACGUUGUGGAACUCGACU GGUACCCUGACGCCCCAGGCGAAAUGGUGGUCUUAACCUGCGACACCCCUGAGGAGGACGGAAUCACCUGGACCUUGGA CCAGAGCUCCGAGGUCCUCGGCAGUGGCAAGACCCUGACCAUACAGGUGAAAGAAUUUGGAGACGCAGGGCAAUACACA UGUCACAAGGGCGGGGAGGUUCUUUCUCACUCCCUUCUGCUUCUACAUAAAAAGGAAGACGGAAUUUGGUCUACCGACA UCCUCAAGGACCAAAAGGAGCCUAAGAAUAAAACCUUCUUACGCUGUGAAGCUAAAAACUACAGCGGCAGAUUCACUUG CUGGUGGCUCACCACCAUUUCUACCGACCUGACCUUCUCGGUGAAGUCUUCAAGGGGCUCUAGUGAUCCACAGGGAGUG

[0416]

	ACAUGCGGGGCCGCCACACUGAGCGCUGAACGGGUGAGGGGCGAUAACAAGGAGUAUGAAUACUCUGUCGAGUGUCAGG AGGAUUCAGCUUGUCCCGCAGCUGAAGAGUCACUCCCCAUAGAGGUUAUGGUCGAUGCUGUGCAUAAACUGAAGUACGA AAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUUAGAGAUAUUAUAAAACCUGACCCCCCCAAGAACCUGCAACUUAAACCCCUGAAA AACUCUCGGCAGGUCGAAGUUAGCUGGGAGUACCCUGAUACUUGGUCCACCCCCCACUCGUACUUCUCACUGACUUUCU GUGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAAAAAGAUCGUGUAUUCACAGAUAAGACCUCUGCCACCGUGAUCUG CAGAAAAAACGCUUCCAUCAGUGUCAGAGCCCAAGACCGGUACUAUAGUAGUAGCUGGAGCGAGUGGGCAAGUGUCCCC UGCUCUGGCGGCGGAGGGGGCGGCUCUCGAAACCUCCCCGUCGCUACCCCUGAUCCAGGAAUGUUCCCUUGCCUGCAUC ACUCACAGAAUCUGCUGAGAGCGGUCAGCAACAUGCUGCAGAAAGCUAGGCAAACACUGGAGUUUUAUCCUUGUACCUC AGAGGAGAUCGACCACGAGGAUAUUACCAAAGAUAAGACCAGCACGGUGGAGGCCUGCUUGCCCCUGGAACUGACAAAG AAUGAAUCCUGCCUUAAUAGCCGUGAGACCUCUUUUAUAACAAACGGAUCCUGCCUGGCCAGCAGGAAGACCUCCUUCA UGAUGGCCCUCUGCCUGUCCUCAAUCUACGAAGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAAUUUAAAACUAUGAACGCCAAGCU GUUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUUCUGGAUCAAAAUAUGCUGGCUGUGAUCGACGAACUGAUGCAGGCCCUCAAC UUUAACAGCGAGACCGUGCCACAAAAGAGCAGUCUUGAGGAGCCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCC UCCUUCAUGCCUUCAGGAUAAGAGCUGUCACCAUCGACAGAGUCAUGAGUUACCUGAAUGCAUCCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_013 (SEQ ID NO: 107)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUCAUCUCCUGG UUCAGUCUUGUCUUCCUGGCCUCGCCGCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUUUACGUAGUAGAUUGGAUU GGUACCCAGACGCACCUGGAGAAAUGGUGGUCCUCACCUGUGACACGCCAGAAGAAGACGGUAUCACCUGGACGCUGGA CCAGAGCAGUGAAGUUCUUGGAAGUGGAAAAACGCUGACCAUACAAGUAAAAGAAUUUGGAGAUGCUGGCCAGUACACC UGCCACAAAGGAGGAGAAGUUCUCAGCCACAGUUUAUUAUUACUUCACAAGAAAGAAGAUGGCAUCUGGUCCACAGAUA UUUUAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAAAAUAAAACAUUUCUUCGAUGUGAGGCCAAGAACUACAGUGGUCGUUUCACCUG CUGGUGGCUGACCACCAUCUCCACAGACCUCACCUUCAGUGUAAAAAGCAGCCGUGGUUCUUCUGACCCCCAAGGAGUC ACCUGUGGGGCUGCCACGCUCUCUGCAGAAAGAGUUCGAGGUGACAACAAAGAAUAUGAGUACUCGGUGGAAUGUCAAG AAGAUUCGGCCUGCCCAGCUGCUGAGGAGAGUCUUCCCAUAGAAGUCAUGGUGGAUGCUGUUCACAAAUUAAAAUAUGA AAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAACCUGACCCGCCCAAGAACUUACAGCUGAAGCCGCUGAAA AACAGCCGGCAGGUAGAAGUUUCCUGGGAGUACCCAGAUACCUGGUCCACGCCGCACUCCUACUUCUCCCUCACCUUCU GUGUACAAGUACAAGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGAUCGUGUCUUCACAGAUAAAACAUCAGCCACGGUCAUCUG CAGGAAAAAUGCCAGCAUCUCGGUGCGGGCCCAGGACCGCUACUACAGCAGCAGCUGGAGUGAGUGGGCAUCUGUGCCC UGCAGUGGUGGUGGGGGUGGUGGCAGCAGAAACCUUCCUGUGGCCACUCCAGACCCUGGCAUGUUCCCGUGCCUUCACC ACUCCCAAAAUUUACUUCGAGCUGUUUCUAACAUGCUGCAGAAAGCACGGCAAACUUUAGAAUUCUACCCGUGCACUUC UGAAGAAAUUGACCAUGAAGAUAUCACAAAAGAUAAAACCAGCACAGUGGAGGCCUGUCUUCCUUUAGAGCUGACCAAA AAUGAAUCCUGCCUCAACAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAAUGGCAGCUGCCUGGCCUCCAGGAAAACCAGCUUCA UGAUGGCGCUCUGCCUCAGCUCCAUCUAUGAAGAUUUGAAGAUGUACCAAGUAGAAUUUAAAACCAUGAAUGCCAAAUU AUUAAUGGACCCCAAGAGGCAGAUAUUUUUAGAUCAAAACAUGCUGGCAGUUAUUGAUGAGCUCAUGCAAGCAUUAAAC UUCAACAGUGAGACGGUACCUCAAAAAAGCAGCCUUGAAGAGCCAGAUUUCUACAAAACCAAGAUCAAACUCUGCAUUU UACUUCAUGCCUUCCGCAUCCGGGCGGUCACCAUUGACCGUGUCAUGUCCUACUUAAAUGCCUCGUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_014 (SEQ ID NO: 108)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUUGUGAUUUCUUGG UUCUCUCUUGUGUUCCUUGCUUCUCCUCUUGUGGCUAUUUGGGAGUUAAAAAAGGACGUGUACGUGGUGGAGCUUGACU GGUACCCUGACGCACCUGGCGAGAUGGUGGUGCUUACUUGUGACACUCCUGAGGAGGACGGCAUUACUUGGACGCUUGA CCAGUCUUCUGAGGUGCUUGGCUCUGGCAAAACACUUACUAUUCAGGUGAAGGAGUUCGGGGAUGCUGGCCAGUACACU UGCCACAAGGGCGGCGAGGUGCUUUCUCACUCUCUUCUUCUUCUUCACAAGAAGGAGGACGGCAUUUGGUCUACUGACA UUUUAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACAUUCCUUCGUUGCGAGGCCAAGAACUACUCUGGCCGUUUCACUUG CUGGUGGCUUACUACUAUUUCUACUGACCUUACUUUCUCUGUGAAGUCUUCUCGUGGCUCUUCUGACCCUCAGGGCGUG ACUUGUGGGGCUGCUACUCUUUCUGCUGAGCGUGUGCGUGGUGACAACAAGGAGUACGAGUACUCUGUGGAGUGCCAGG AAGAUUCUGCUUGCCCUGCUGCUGAGGAGUCUCUUCCUAUUGAGGUGAUGGUGGAUGCUGUGCACAAGUUAAAAUACGA GAACUACACUUCUUCUUUCUUCAUUCGUGACAUUAUUAAGCCUGACCCUCCCAAGAACCUUCAGUUAAAACCUUUAAAA AACUCUCGUCAGGUGGAGGUGUCUUGGGAGUACCCUGACACUUGGUCUACUCCUCACUCUUACUUCUCUCUUACUUUCU GCGUGCAGGUGCAGGGCAAGUCUAAGCGUGAGAAGAAGGACCGUGUGUUCACUGACAAAACAUCUGCUACUGUGAUUUG CAGGAAGAAUGCAUCUAUUUCUGUGCGUGCUCAGGACCGUUACUACUCUUCUUCUUGGUCUGAGUGGGCUUCUGUGCCU UGCUCUGGCGGCGGCGGCGGCGGCUCCAGAAAUCUUCCUGUGGCUACUCCUGACCCUGGCAUGUUCCCUUGCCUUCACC ACUCUCAGAACCUUCUUCGUGCUGUGAGCAACAUGCUUCAGAAGGCUCGUCAAACUCUUGAGUUCUACCCUUGCACUUC UGAGGAGAUUGACCACGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACAUCUACUGUGGAGGCUUGCCUUCCUCUUGAGCUUACCAAG AAUGAAUCUUGCUUAAAUUCUCGUGAGACGUCUUUCAUCACCAACGGCUCUUGCCUUGCCUCGCGCAAAACAUCUUUCA UGAUGGCUCUUUGCCUUUCUUCUAUUUACGAAGAUUUAAAAAUGUACCAGGUGGAGUUCAAAACAAUGAAUGCAAAGCU UCUUAUGGACCCCAAGCGUCAGAUUUUCCUUGACCAGAACAUGCUUGCUGUGAUUGACGAGCUUAUGCAGGCUUUAAAU UUCAACUCUGAGACGGUGCCUCAGAAGUCUUCUCUUGAGGAGCCUGACUUCUACAAGACCAAGAUUAAGCUUUGCAUUC UUCUUCAUGCUUUCCGUAUUCGUGCUGUGACUAUUGACCGUGUGAUGUCUUACUUAAAUGCUUCUUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGUCACCAGCAGCUGGUGAUCAGCUGG

[0417]

015 (SEQ ID NO: 109)	UUUAGCCUGGUGUUUCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAACUGAAGAAAGACGUGUACGUGGUAGAACUGGAUU GGUAUCCGGACGCUCCCGGCGAAAUGGUGGUGCUGACCUGUGACACCCCCGAAGAAGACGGAAUCACCUGGACCCUGGA CCAGAGCAGCGAGGUGCUGGGCAGCGGCAAAACCCUGACCAUCCAAGUGAAAGAGUUUGGCGAUGCCGGCCAGUACACC UGUCACAAAGGCGGCGAGGUGCUAAGCCAUUCGCUGCUGCUGCUGCACAAAAAGGAAGAUGGCAUCUGGAGCACCGAUA UCCUGAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAAUAAGACCUUUCUAAGAUGCGAGGCCAAGAAUUAUAGCGGCCGUUUCACCUG CUGGUGGCUGACGACCAUCAGCACCGAUCUGACCUUCAGCGUGAAAAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAAGGCGUG ACGUGCGGCGCCGCCACCCUGAGCGCCGAGAGAGUGAGAGGCGACAACAAGGAGUAUGAGUACAGCGUGGAGUGCCAGG AAGAUAGCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGAUGCCGUGCACAAGCUGAAGUAUGA AAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAACCCGACCCCCCCAAGAACCUGCAGCUGAAGCCCCUGAAG AAUAGCCGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGAGCACCCCCCAUAGCUACUUCAGCCUGACCUUCU GCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGAUAGAGUGUUCACAGAUAAGACCAGCGCCACGGUGAUCUG CAGAAAAAAUGCCAGCAUCAGCGUGAGAGCCCAAGAUAGAUACUAUAGCAGCAGCUGGAGCGAAUGGGCCAGCGUGCCC UGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCUGCCCGUGGCCACCCCCGACCCCGGCAUGUUCCCCUGCCUGCACC ACAGCCAAAACCUGCUGAGAGCCGUGAGCAACAUGCUGCAGAAGGCCCGGCAGACCCUGGAAUUUUACCCCUGCACCAG CGAAGAGAUCGAUCAUGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACCAGCACCGUGGAGGCCUGUCUGCCCCUGGAACUGACCAAG AAUGAGAGCUGCCUAAAUAGCAGAGAGACCAGCUUCAUAACCAAUGGCAGCUGCCUGGCCAGCAGAAAGACCAGCUUUA UGAUGGCCCUGUGCCUGAGCAGCAUCUAUGAAGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGACCAUGAAUGCCAAGCU GCUGAUGGAUCCCAAGCGGCAGAUCUUUCUGGAUCAAAACAUGCUGGCCGUGAUCGAUGAGCUGAUGCAGGCCCUGAAU UUCAACAGCGAGACCGUGCCCCAAAAAAGCAGCCUGGAAGAACCGGAUUUUUAUAAAACCAAAAUCAAGCUGUGCAUAC UGCUGCAUGCCUUCAGAAUCAGAGCCGUGACCAUCGAUAGAGUGAUGAGCUAUCUGAAUGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_016 (SEQ ID NO: 110)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUCAUCAGCUGG UUCAGCCUGGUCUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUAUACGUAGUGGAGUUGGAUU GGUACCAGACGCUCCUGGGGAGAUGGUGGUGCUGACCUGUGACACCCCAGAAGAGGACGGUAUCACCUGGACCCUGGA CCAGAGCUCAGAAGUGCUGGGCAGUGGAAAAACCCUGACCAUCCAGGUGAAGGAGUUUGGAGAUGCUGGCCAGUACACC UGCCACAAGGGUGGUGAAGUGCUGAGCCACAGCCUGCUGCUGCUGCACAAGAAGGAGGAUGGCAUCUGGAGCACAGAUA UCCUGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCUUCCUUCGCUGUGAAGCCAAGAACUACAGUGGCCGCUUCACCUG CUGGUGGCUGACCACCAUCAGCACAGACCUCACCUUCUCGGUGAAGAGCAGCAGAGGCAGCUCAGACCCCCAGGGUGUC ACCUGUGGGGCGGCCACGCUGUCGGCGGAGAGAGUUCGAGGUGACAACAAGGAGUAUGAAUACUCGGUGGAGUGCCAGG AAGAUUCGGCGUGCCCGGCGGCAGAAGAGAGCCUGCCCAUAGAAGUGAUGGUGGAUGCUGUGCACAAGCUGAAGUAUGA AAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCAGACCCGCCCAAGAACCUGCAGCUGAAGCCCCUGAAG AACAGCCGGCAGGUGGAGGUUUCCUGGGAGUACCCAGAUACGUGGAGCACCCCCCACAGCUACUUCAGCCUGACCUUCU GUGUCCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAAGAUAGAGUCUUCACAGAUAAGACCUCGGCCACGGUCAUCUG CAGAAAGAAUGCCUCCAUCUCGGUUCGAGCCCAAGAUAGAUACUACAGCAGCAGCUGGUCAGAAUGGGCCUCGGUGCCC UGCAGUGGUGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCUGCCUGUUGCCACCCCAGACCCUGGGAUGUUCCCCUGCCUGCACC ACAGCCAGAACUUAUUACGAGCUGUUUCUAACAUGCUGCAGAAGGCCCGGCAGACCCUGGAGUUCUACCCCUGCACCUC AGAAGAGAUUGACCAUGAAGAUAUCACCAAAGAUAAGACCAGCACUGUAGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUGACCAAG AAUGAAAGCUGCCUGAACAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAAUGGAAGCUGCCUGGCCAGCAGAAAGACCAGCUUCA UGAUGGCCCUGUGCCUGAGCAGCAUCUAUGAAGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGACCAUGAAUGCAAAGCU GCUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUAUUUUUGGACCAGAACAUGCUGGCUGUCAUUGAUGAGCUGAUGCAGGCCCUGAAC UUCAACUCAGAAACUGUACCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGAGCCAGAUUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCC UGCUUCAUGCUUUCAGAAUCAGAGCUGUCACCAUUGACCGCGUGAUGAGCUACUUAAAUGCCUCGUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_017 (SEQ ID NO: 111)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUAAUCAGCUGG UUUUCCCUCGUCUUUCUGGCAUCACCCCUGGUGGCUAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGUACGUGGUGGAGCUGGAUU GGUACCCUGACGCCCCGGGGGAAAUGGUGGUGUUAACCUGCGACACGCCUGAGGAGGACGGCAUCACCUGGACGCUGGA CCAGAGCAGCGAGGUGCUUGGGUCUGGUAAAACUCUGACUAUUCAGGUGAAAGAGUUCGGGGAUGCCGGCCAAUAUACU UGCCACAAGGGUGGCGAGGUGCUUUCUCAUUCUCUGCUCCUGCUGCACAAGAAAGAAGAUGGCAUUUGGUCUACUGAUA UUCUGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCUUUCUGAGAUGCGAGGCUAAAAACUACAGCGGAAGAUUUACCUG CUGGUGGCUGACCACAAUCUCAACCGACCUGACAUUUUCAGUGAAGUCCAGCAGAGGGAGCUCCGACCCUCAGGGCGUG ACCUGCGGAGCCGCCACUCUGUCCGCAGAAAGAGUGAGAGGUGAUAAUAAGGAGUACGAGUAUUCAGUCGAGUGCCAAG AAGAUUCUGCCUGCCCAGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCAAUCGAGGUGAUGGUAGAUGCGGUACACAAGCUGAAGUAUGA GAACUACACAUCCUCCUUCUUCAUAAGAGAUAUUAUCAAGCCUGACCCACCUAAAAAUCUGCAACUCAAGCCUUUGAAA AAUUCACGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCUGAUACUUGGAGCACCCCCCAUAGCUACUUUUCGCUGACAUUCU GCGUCCAGGUGCAGGGCAAGUCAAAGAGAGAGAAGAAGGAUCGCGUGUUCACUGAUAAAACAAGCGCCACAGUGAUCUG CAGAAAAAACGCUAGCAUUAGCGUCAGAGCACAGGACCGGUAUUACUCCAGCUCCUGGAGCGAAUGGGCAUCUGUGCCC UGCAGCGGUGGGGGCGGAGGCGGAUCCAGAAACCUCCCCGUUGCCACACCUGAUCCUGGAAUGUUCCCCUGUCUGCACC ACAGCCAGAACCUGCUGAGAGCAGUGUCUAACAUGCUCCAGAAGGCCAGGCAGACCCUGGAGUUUUACCCCUGCACCAG CGAGGAAAUCGAUCACGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACCUCCACCGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAACUGACCAAA AACGAGAGCUGCCUGAAUAGCAGGGAGACCUCCUUCAUCACCAACGGCUCAUGCCUUGCCAGCCGGAAAACUAGCUUCA UGAUGGCCCUGUGCCUGUCUUCGAUCUAUGAGGACCUGAAAAUGUACCAGGUCGAAUUUAAGACGAUGAACGCAAAGCU GCUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUUCUGGACCAGAACAUGCUGGCAGUCAUAGAUGAGUUGAUGCAGGCAUUAAAC

[0418]

	UUCAACAGCGAGACCGUGCCUCAGAAGUCCAGCCUCGAGGAGCCAGAUUUUUAUAAGACCAAGAUCAAACUAUGCAUCC UGCUGCAUGCUUUCAGGAUUAGAGCCGUCACCAUCGAUCGAGUCAUGUCUUACCUGAAUGCUAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_018 (SEQ ID NO: 112)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGUCACCAACAGUUAGUAAUCUCCUGG UUUUCUCUGGUGUUUCUGGCCAGCCCCCUCGUGGCCAUCUGGGAGCUUAAAAAGGACGUUUACGUGGUGGAGUUGGAUU GGUAUCCCGACGCUCCAGGCGAAAUGGUCGUGCUGACCUGCGAUACCCCUGAAGAAGACGGUAUCACCUGGACGCUGGA CCAGUCUUCCGAGGUGCUUGGAUCUGGCAAAACACUGACAAUACAAGUUAAGGAGUUCGGGGACGCAGGGCAGUACACC UGCCACAAAGGCGGCGAGGUCCUGAGUCACUCCCUGUUACUGCUCCACAAGAAAGAGGACGGCAUUUGGUCCACCGACA UUCUGAAGGACCAGAAGGAGCCUAAGAAUAAAACUUUCCUGAGAUGCGAGGCAAAAAACUAUAGCGGCCGCUUUACUUG CUGGUGGCUUACAACAAUCUCUACCGAUUUAACUUUCUCCGUGAAGUCUAGCAGAGGAUCCUCUGACCCGCAAGGAGUG ACUUGCGGAGCCGCCACCUUGAGCGCCGAAAGAGUCCGUGGCGAUAACAAAGAAUACGAGUACUCCGUGGAGUGCCAGG AAGAUUCCGCCUGCCCAGCUGCCGAGGAGUCCCUGCCCAUUGAAGUGAUGGUGGAUGCCGUCCACAAGCUGAAGUACGA AAACUAUACCAGCAGCUUCUUCAUCCGGGAUAUCAUUAAGCCCGACCCUCCUAAAAACCUGCAACUUAAGCCCCUAAAG AAUAGUCGGCAGGUUGAGGUCAGCUGGGAAUAUCCUGACACAUGGAGCACCCCCCACUCUUAUUUCUCCCUGACCUUCU GCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGUAAACGGGAGAAAAAAGAUAGGGUCUUUACCGAUAAAACCAGCGCUACGGUUAUCUG UCGGAAGAACGCUUCCAUCUCCGUCCGCGCUCAGGAUCGUUACUACUCGUCCUCAUGGAGCGAGUGGGCCAGCGUGCCC UGCAGCGGCGGCGGUGGAGGCGGAUCCAGAAAUCUGCCUGUUGCCACACCAGACCCUGGCAUGUUCCCCUGUCUGCAUC AUAGCCAGAACCUGCUCAGAGCCGUGAGCAACAUGCUCCAGAAGGCCAGGCAAACUUUGGAGUUCUACCCGUGUACAUC UGAGGAAAUCGAUCACGAAGAUAUAACCAAAGAUAAAACCUCUACAGUAGAGGCUUGUUUGCCCCUGGAGUUGACCAAA AACGAGAGUUGCCUGAACAGUCGCGAGACGAGCUUCAUUACUAACGGCAGCUGUCUCGCCUCCAGAAAAACAUCCUUCA UGAUGGCCCUGUGUCUUUCCAGCAUAUACGAAGACCUGAAAAUGUACCAGGUCGAGUUCAAAACAAUGAACGCCAAGCU GCUUAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUCCUCGACCAAAACAUGCUCGCUGUGAUCGAUGAGCUGAUGCAGGCUCUCAAC UUCAAUUCCGAAACAGUGCCACAGAAGUCCAGUCUGGAAGAACCCGACUUCUACAAGACCAAGAUUAAGCUGUGUAUUU UGCUGCAUGCGUUUAGAAUCAGAGCCGUGACCAUUGAUCGGGUGAUGAGCUACCUGAACGCCUCGUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_019 (SEQ ID NO: 113)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUUGUCAUCUCCUGG UUUUCUCUUGUCUUCCUGGCCUCGCCGCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUUUACGUAGUAGAGUUGGAUU GGUACCCAGACGCACCUGGAGAAAUGGUGGUUCUCACCUGUGACACUCCUGAAGAAGACGGUAUCACCUGGACGCUGGA CCAAAGCUCAGAAGUUCUUGGCAGUGGAAAAACGCUGACCAUACAAGUAAAAGAAUUUGGGGAUGCUGGCCAGUACACG UGCCACAAAGGAGGAGAAGUUCUCAGCCACAGUUUACUUCUUCUUCACAAGAAAGAAGAUGGCAUCUGGUCCACAGAUA UUUUAAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAAACCUUCCUCCGCUGUGAGGCCAAGAACUACAGUGGUCGUUUCACCUG CUGGUGGCUCACCACCAUCUCCACUGACCUCACCUUCUCUGUAAAAAGCAGCCGUGGUUCUUCUGACCCCCAAGGAGUC ACCUGUGGGGCUGCCACGCUCUCGGCAGAAAGAGUUCGAGGUGACAACAAGGAAUAUGAAUAUUCUGUGGAAUGUCAAG AAGAUUCUGCCUGCCCGGCGGCAGAAGAAAGUCUUCCCAUAGAAGUCAUGGUGGAUGCUGUUCACAAAUUAAAAUAUGA AAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUUCGUGACAUCAUCAAACCAGACCCGCCCAAGAACCUUCAGUUAAAACCUUUAAAA AACAGCCGGCAGGUAGAAGUUUCCUGGGAGUACCCAGAUACGUGGUCCACGCCGCACUCCUACUUCAGUUUAACCUUCU GUGUACAAGUACAAGGAAAAUCAAAAAGAGAGAAGAAAGAUCGUGUCUUCACUGACAAAACAUCUGCCACGGUCAUCUG CAGGAAGAAUGCCUCCAUCUCGGUUCGAGCCCAGGACCGCUACUACAGCAGCAGCUGGAGUGAGUGGGCAUCUGUUCCC UGCAGUGGUGGCGGCGGCGGCGGCAGCCGCAACCUUCCUGUGGCCACGCCGGACCCUGGCAUGUUCCCGUGCCUUCACC ACUCCCAAAAUCUUCUUCGUGCUGUUUCUAACAUGCUGCAGAAGGCGCGCCAAACUUUAGAAUUCUACCCGUGCACUUC UGAAGAAAUAGACCAUGAAGAUAUCACCAAAGAUAAAACCAGCACGGUGGAGGCCUGCCUUCCUUUAGAGCUGACCAAG AAUGAAUCCUGCCUCAACAGCAGAGAGACCAGCUUCAUCACCAAUGGCAGCUGCCUGGCCUCGCGCAAGACCAGCUUCA UGAUGGCGCUGUGCCUUUCUUCCAUCUAUGAAGAUUUAAAGAUGUACCAAGUAGAAUUUAAAACCAUGAAUGCCAAAUU AUUAAUGGACCCCAAACGGCAGAUAUUUUUGGAUCAAAACAUGCUGGCUGUCAUUGAUGAGCUCAUGCAAGCAUUAAAC UUCAACUCAGAAACUGUUCCCCAGAAGUCAUCUUUAGAAGAGCCAGAUUUCUACAAAACAAAAAUAAAACUCUGCAUUC UUCUUCAUGCCUUCCGCAUCCGUGCUGUCACCAUUGACCGUGUCAUGUCCUACUUAAAUGCUUCUUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_020 (SEQ ID NO: 114)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUGAUCAGCUGG UUCAGCCUGGUGUUCCUGGCUAGCCCUCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGUACGUGGUGGAGUUGGAUU GGUACCCGACGCUCCCGGCGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCCGAGGAGGACGGGAUCACCUGGACCCUGGA UCAGUCAAGCGAGGUGCUGGGAAGCGGCAAGACCCUGACCAUCCAGGUGAAGGAGUUCGGCGACGCCGGCCAAUACACU UGCCACAAGGGAGGCGAGGUGCUGUCCCACUCCCUCCUGCUGCUGCACAAAAAGGAAGACGGCAUCUGGAGCACCGACA UCCUGAAAGACCAGAAGGAGCCUAAGAACAAAACAUUCCUCAGAUGCGAGGCCAAGAAUUACUCCGGGAGAUUCACCUG UUGGUGGCUGACCACCAUCAGCACAGACCUGACCUUCAGCGUGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGUG ACCUGUGGCGCCGCCACCCUGAGCGCCGAAAGAGUGCGCGGCGACAACAAGGAGUACGAGUACUCCGUGGAAUGCCAGG AAGAUAGCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCCGUCCACAAGCUGAAGUACGA GAACUACACCUCUAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCCGAUCCCCCCAAGAACCUGCAGCUGAAACCCCUGAAG AACAGCCGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUAUCCCGACACCUGGUCCACCCCCCACAGCUAUUUUAGCCUGACCUUCU GCGUGCAAGUGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAGAAGAAGGACCGCGUGUUCACCGACAAAACCAGCGCCACCGUGAUCUG CAGAAAGAACGCCAGCAUCAGCGUGAGGGCCCAGGAUAGAUACUACAGUUCCAGCUGGAGCGAGUGGGCCAGCGUGCCC

[0419]

	UGCAGCGGCGGCGGCGGGGGAGGCUCGAGAAACCUGCCCGUGGCUACCCCCGAUCCCGGAAUGUUCCCCUGCCUGCACC ACAGCCAGAACCUGCUGAGGGCGGUGUCCAACAUGCUUCAGAAGGCCCGGCAGACCCUGGAGUUCUACCCCUGUACCUC UGAGGAGAUCGAUCAUGAAGAUAUCACAAAAGAUAAAACCAGCACCGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUGACCAAG AACGAGAGCUGCCUGAACUCCCGCGAGACCAGCUUCAUCACGAACGGCAGCUGCCUGGCCAGCAGGAAGACCUCCUUCA UGAUGGCCCUGUGCCUGAGCAGCAUCUACGAGGACCUGAAAAUGUACCAGGUGGAGUUUAAGACCAUGAACGCCAAGCU GCUGAUGGACCCCAAGCGGCAAAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCAGUGAUCGACGAGCUCAUGCAGGCCCUGAAC UUCAAUAGCGAGACGGUCCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGAGCCCGACUUUUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCC UGCUGCACGCCUUUAGAAUCCGUGCCGUGACCAUUGACAGAGUGAUGAGCUACCUGAAUGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_021 (SEQ ID NO: 115)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUGAUCAGCUGG UUCAGCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCUCUGGUUGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUGUACGUCGUGGAACUGGACU GGUAUCCGGACGCCCCGGGCGAGAUGGUGGUGCUGACCUGUGACACCCCCGAGGAGGACGGCAUCACCUGGACGCUGGA CCAAUCCUCCGAGGUGCUGGGAAGCGGCAAGACCCUGACCAUCCAGGUGAAGGAAUUCGGGGACGCCGGGCAGUACACC UGCCACAAGGGGGGCGAAGUGCUGUCCCACUCGCUGCUGCUCCUGCAUAAGAAGGAGGAUGGAAUCUGGUCCACCGACA UCCUCAAAGAUCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACGUUCCUGCGCUGUGAAGCCAAGAAUUAUUCGGGGCGAUUCACGUG CUGGUGGCUGACAACCAUCAGCACCGACCUGACGUUUAGCGUGAAGAGCAGCAGGGGGUCCAGCGACCCCCAGGGCGUG ACGUGCGGCGCCGCCACCCUCUCCGCCGAGAGGGUGCGGGGGGACAAUAAGGAGUACGAGUACAGCGUGGAAUGCCAGG AGGACAGCGCCUGCCCCGCCGCGGAGGAAAGCCUCCCGAUAGAGGUGAUGGUGGACGCCGUGCACAAGCUCAAGUAUGA GAAUUACACCAGCAGCUUUUUCAUCCGGGACAUUAUCAAGCCCGACCCCCCGAAGAACCUCCAGCUGAAGCCCCUGAAG AACAGCCGGCAGGUGGAAGUCUCCUGGGAGUAUCCCGACACCUGGAGCACCCCGCACAGCUACUUCUCCCUGACCUUCU GUGUGCAGGUGCAGGGCAAGUCCAAGAGGGAAAAGAAGGACAGGGUUUUCACCGACAAGACCAGCGCGACCGUGAUCUG CCGGAAGAACGCCAGCAUAAGCGUCCGCGCCCAAGAUAGGUACUACAGCAGCUCCUGGAGCGAGUGGGCUAGCGUGCCC UGCAGCGGGGGCGGGGGUGGGGGCUCCAGGAACCUGCCAGGUGGCGACCCCCGACCCCGGCAUGUUCCCCUGCCUCCAUC ACAGCCAGAACCUGCUGAGGGCCGUCAGCAAUAUGCUGCAGAAGGCCAGGCAGACCCUGGAAUUCUACCCCUGCACGUC GGAGGAGAUCGAUCACGAGGAUAUCACAAAAGACAAGACUUCCACCGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUCACCAAG AAUGAGUCCUGUCUGAACUCCCGGGAAACCAGCUUCAUCACCAACGGGUCCUGCCUGGCCAGCAGGAAGACCAGCUUUA UGAUGGCCCUGUGCCUGUCGAGCAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUCGAGUUCAAGACAAUGAACGCCAAGCU GCUGAUGGACCCCAAGAGGCAAAUCUUCCUGGACCAGAAUAUGCUUGCCGUCAUCGACGAGCUCAUGCAGGCCCUGAAC UUCAACUCCGAGACCGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGAGCCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCC UGCUGCACGCGUUCAGGAUCCGGGCAGUCACCAUCGACCGUGUGAUGUCCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_022 (SEQ ID NO: 116)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCAUCAGCAGCUGGUGAUCAGCUGG UUCAGCCUGGUGUUCCUCGCCUCUCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUCAAAAAGGACGUGUACGUGGUGGAGCUCGACU GGUACCCAGACGCCCCCGGGGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCCGAAGAAGACGGCAUCACGUGGACCCUCGA CCAGUCCAGCGAGGUGCUGGGGAGCGGGAAGACUCUGACCAUCCAGGUCAAGGAGUUCGGGGACGCCGGGCAGUACACG UGCCACAAGGGCGGCGAAGUCUUAAGCCACAGCCUGCUCCUGCUGCACAAGAAGGAGGACGGGAUCUGGUCCACAGACA UACUGAAGGACCAGAAGGAGCCGAAGAAUAAAACCUUUCUGAGGUGCGAGGCCAAGAACUAUUCCGGCAGGUUCACGUG CUGGUGGCUUACAACAAUCAGCACAGACCUGACGUUCAGCGUGAAGUCCAGCCGCGGCAGCAGCGACCCCCAGGGGGUG ACCUGCGGCGCCGCCACCCUGAGCGCCGAGCGGGUGCGCGGGGACAACAAGGAGUACGAGUACUCCGUGGAGUGCCAGG AAGACAGCGCCUGUCCCGCCGCCGAAGAGAGCCUGCCUAUCGAGGUCAUGGUAGAUGCAGUGCAUAAGCUGAAGUACGA GAACUAUACGAGCAGCUUUUUCAUACGCGACAUCAUCAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCUGCAGCUUAAGCCCCUGAAG AAUAGCCGGCAGGUGGAGGUCUCCUGGGAGUACCCCGACACCUGGUCAACGCCCCACAGCUACUUCUCCCUGACCUUUU GUGUCCAAGUCCAGGGAAAGAGCAAGAGGGAGAAGAAAGAUCGGGUGUUCACCGACAAGACCUCCGCCACGGUGAUCUG CAGGAAGAACGCCAGCAUCUCCGUGAGGGCGCAAGACAGGUACUACUCCAGCAGCUGGUCCGAAUGGGCCAGCGUGCCC UGCUCCGGCGGCGGGGGCGGCGGCAGCCGAAACCUACCCGUGGCCACGCCGGAUCCCGGCAUGUUUCCCUGCCUGCACC ACAGCCAGAACCUCCUGAGGGCCGUGUCCAACAUGCUGCAGAAGGCCAGGCAGACUCUGGAGUUCUACCCCUGCACGAG CGAGGAGAUCGAUCACGAGGACAUCACCAAGGAUAAGACCAGCACUGUGGAGGCCUGCCUUCCCCUGGAGCUGACCAAG AACGAGAGCUGUCUGAACUCCAGGGAGACCUCAUUCAUCACCAACGGCUCCUGCCUGGCCAGCAGGAAAACCAGCUUCA UGAUGGCCUUGUGUCUCAGCUCCAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUAUCAGGUCGAGUUCAAGACAAUGAACGCCAAGCU GCUGAUGGACCCCAAAAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGUCAUCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAAC UUCAACAGCGAGACGGUGCCCCAGAAAAGCUCCCUGGAGGAGCCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCC UGCUGCACGCCUUCAGGAUCAGGGCAGUGACCAUCGACCGGGUGAUGUCAUACCUUAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_023 (SEQ ID NO: 117)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCAUCAGCAGCUGGUGAUCUCCUGG UUCAGCCUGGUGUUUCUGGCCUCGCCCCUGGUCGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUGUACGUCGUGGAACUGGACU GGUACCCCGACGCCCCCGGGGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACGCCGGAGGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGA UCAAAGCAGCGAGGUGCUGGGCAGCGGCAAGACCCUGACCAUCCAAGUGAAGGAAUUCGGCGAUGCCGGCCAGUACACC UGUCACAAAGGGGGCGAGGUGCUCAGCCACAGCCUGCUGCUGCUGCACAAGAAGGAGGAUGGCAUCUGGAGCACCGAUA UCCUGAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACGUUCCUGAGGUGCGAGGCCAAGAACUACAGCGGUAGGUUCACGUG UUGGUGGCUGACCACCAUCAGCACCGACCUGACGUUCAGCGUGAAGAGCUCCAGGGGCAGCUCCGACCCACAGGGGGUG

[0420]

	ACGUGCGGGGCCGCAACCCUCAGCGCCGAAAGGGUGCGGGGGGACAACAAGGAGUACGAAUACUCCGUGGAGUGCCAGG AAGAUUCGGCCUGCCCCGCCCGCGGAGGAGAGCCUCCCCAUCGAGGUAAUGGUGGACGCCGUGCAUAAGCUGAAGUACGA GAACUACACCAGCUCGUUCUUCAUCCGAGACAUCAUCAAACCCGACCCGCCCAAAAAUCUGCAGCUCAAGCCCCUGAAG AACUCCAGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGUCCACCCCGCACAGCUACUUCUCCCUGACAUUCU GCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACAGGGUGUUCACCGACAAGACGAGCGCCACCGUGAUCUG CCGAAAGAACGCCAGCAUCUCGGUGCGCGCCCAGGAUAGGUACUAUUCCAGCUCCUGGAGCGAGUGGGCCUCGGUACCC UGCAGCGGCGGCGGGGGCGGCGGCAGUAGGAAUCUGCCCGUGGCUACCCCGGACCCGGGCAUGUUCCCCUGCCUCCACC ACAGCCAGAACCUGCUGAGGGCCGUGAGCAACAUGCUGCAGAAGGCCAGACAGACGCUGGAGUUCUACCCCUGCACGAG CGAGGAGAUCGACCACGAGGACAUCACCAAGGAUAAAACUUCCACCGUCGAGGCCUGCCUGCCCUUGGAGCUGACCAAG AAUGAAUCCUGUCUGAACAGCAGGGAGACCUCGUUUAUCACCAAUGGCAGCUGCCUCGCCUCCAGGAAGACCAGCUUCA UGAUGGCCCUCUGUCUGAGCUCCAUCUAUGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGACCAUGAACGCGAAGCU GCUGAUGGACCCCAAGAGGCAGAUCUUCCUGGAUCAGAAUAUGCUGGCGGUGAUCGACGAGCUCAUGCAGGCCCUCAAU UUCAAUAGCGAGACAGUGCCCCAGAAGUCCUCCCUGGAGGAGCCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGUAUCC UGCUGCACGCCUUCCGGAUCCGGGCCGUCACCAUCGACCGGGUCAUGAGCUACCUCAAUGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_024 (SEQ ID NO: 118)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUGAUCUCCUGG UUCUCCCUGGUGUUCCUGGCCUCGCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGUACGUCGUGGAGCUCGACU GGUACCCCGACGCCCCUGGCGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCAGAGGAGGAUGGCAUCACCUGGACCCUGGA UCAGUCCUCCGAGGUGCUGGGCUCCGGCAAGACGCUGACCAUCCAAGUGAAGGAGUUCGGUGACGCCGGACAGUAUACC UGCCAUAAGGGCGGCGAGGUCCUGUCCCACAGCCUCCUCCUCCUGCAUAAGAAGGAGGACGGCAUCUGGAGCACCGACA UCCUGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCUUUCUGAGGUGCGAGGCCAAGAACUACAGCGGCCGAUUCACCUG CUGGUGGCUCACCACCAUAUCCACCGACCUGACUUUCUCCGUCAAGUCCUCCCGGGGGUCCAGCGACCCCCAGGGAGUG ACCUGCGGCGCCGCCACCCUCAGCGCCGAGCGGGUGCGGGGGGACAACAAGGAGUACGAAUACUCCGUCGAGUGCCAGG AGGACUCCGCCUGCCCGGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUCGACGCGGUGCACAAGCUGAAGUACGA GAACUACACCAGCAGUUUCUUCAUCAGGGAUAUCAUCAAGCCAGAUCCCCCGAAGAAUCUGCAACUGAAGCCGCUGAAA AACUCACGACAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACGUGGAGCACCCCACAUUCCUACUUCAGCCUGACCUUCU GCGUGCAGGUCCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACAGGGUGUUCACGGAUAAGACCAGUGCCACCGUGAUCUG CAGGAAGAACGCCUCUAUUAGCGUGAGGGCCCAGGAUCGGUAUUACUCCUCGAGCUGGAGCGAAUGGGCCUCCGUGCCC UGCAGUGGGGGGGGUGGAGGCGGGAGCAGGAACCUGCCCGUAGCAACCCCCGACCCCGGGAUGUUCCCCUGUCUGCACC ACUCGCAGAACCUGCUGCGCGCGGUGAGCAACAUGCUCCAAAAAGCCCGUCAGACCUUAGAGUUCUACCCCUGCACCAG CGAAGAAAUCGACCACGAAGACAUCACCAAGGACAAAACCAGCACCGUGGAGGCGUGCCUGCCGCUGGAGCUGACCAAG AACGAGAGCUGCCUCAACUCCAGGGAGACCAGCUUUAUCACCAACGGCUCGUGCCUAGCCAGCCGGAAAACCAGCUUCA UGAUGGCCCUGUGCCUGAGCUCCAUUUACGAGGACCUGAAGAUGUAUCAGGUGGAGUUCAAGACCAUGAAUGCCAAACU CCUGAUGGACCCCAAGAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUCGCGGUGAUCGAUGAGCUGAUGCAGGCCCUGAAC UUUAAUAGCGAGACCGUGCCCCAGAAAAGCAGCCUGGAGGAGCCGGACUUCUACAAGACCAAAAUCAAGCUGUGCAUCC UGCUCCACGCCUUCCGCAUCCGGGCCGUGACCAUCGACAGGGUGAUGAGCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_025 (SEQ ID NO: 119)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCAUCAGCAGCUGGUGAUUUCCUGG UUCUCCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCCCUCGUGGCGAUCUGGGAGCUAAAGAAGGACGUGUACGUGGUGGAGCUGGACU GGUACCCGGACGCACCCGGCGAGAUGGUCGUUCUGACCUGCGAUACGCCAGAGGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUCGA UCAGAGCAGCGAGGUCCUGGGGAGCGGAAAGACCCUGACCAUCCAGGUCAAGGAGUUCGGCGACGCCGGCCAGUACACC UGCCACAAAGGUGGCGAGGUCCUGAGCCACUCGCUGCUGCUCCUGCAUAAGAAGGAGGACGGAAUCUGGAGCACAGACA UCCUGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCUUCCUGAGGUGCGAGGCCAAGAACUACAGCGGGCGCUUCACGUG CUGGUGGCUGACCACCAUCAGCACGGACCUCACCUUCUCCGUGAAGAGCAGCCGGGGAUCCAGCGAUCCCCAAGGCGUC ACCUGCGGCGCGGCCACCCUGAGCGCGGAGAGGGUCAGGGGCGAUAAUAAGGAGUAUGAGUACAGCGUGGAGUGCCAGG AGGACAGCGCCUGCCCGGCCGCCGAGGAGUCCCUGCCAAUCGAAGUGAUGGUCGACGCCGUGCACAAGCUGAAGUACGA GAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCCGGGAUAUCAUCAAGCCCGAUCCCCCGAAGAACCUGCAGCUGAAGCCCCUCAAG AACAGCCGGCAGGUGGAGGUGAGUUGGGAGUACCCCGACACCUGGUCAACGCCCCACAGCUACUUCUCCCUGACCUUCU GUGUGCAGGUGCAGGGAAAGAGCAAGAGGGAGAAGAAAGACCGGGUCUUCACCGACAAGACCAGCGCCACGGUGAUCUG CAGGAAGAACGCAAGCAUCUCCGUGAGGGCCCAGGACAGGUACUACAGCUCCAGCUGGUCCGAAUGGGCCAGCGUGCCC UGUAGCGGCGGCGGGGGCGGUGGCAGCCGCAACCUCCCAGUGGCCACCCCCGACCCCGGCAUGUUCCCCUGCCUGCACC ACAGCCAGAAUCUGCUGAGGGCCGUGAGUAACAUGCUGCAGAAGGCAAGGCAAACCCUCGAAUUCUAUCCCUGCACCUC CGAGGAGAUCGACCACGAGGAUAUCACCAAGGACAAGACCAGCACCGUCGAGGCCUGUCUCCCCCUGGAGCUGACCAAG AAUGAGAGCUGCCUGAACAGCCGGGAGACCAGCUUCAUCACCAACGGGAGCUGCCUGGCCUCCAGGAAGACCUCGUUCA UGAUGGCGCUGUGCCUCUCAAGCAUAUACGAGGAUCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUUAAGACGAUGAACGCCAAGCU GCUGAUGGACCCGAAGAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGUGAUAGACGAGCUCAUGCAGGCCCUGAAC UUCAACUCCGAGACCGUGCCGCAGAAGUCAUCCCUCGAGGAGCCCGACUUCUAUAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCC UGCUCCACGCCUUCCGGAUAAGGGCCGUGACGAUCGACAGGGUGAUGAGCUACCUUAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUCGUGAUCAGCUGG

[0421]

026 (SEQ ID NO: 120)	UUCUCCCUGGUGUUUCUCGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGUACGUGGUGGAGCUGGACU GGUACCCUGACGCCCCGGGGGAGAUGGUCGUGCUGACCUGCGACACCCCCGAAGAGGACGGUAUCACCUGGACCCUGGA CCAGUCCAGCGAGGUGCUGGGCAGCGGCAAGACCCUGACUAUUCAAGUCAAGGAGUUCGGAGACGCCGGCCAGUACACC UGCCACAAGGGUGGAGAGGUGUUAUCACACAGCCUGCUGCUGCUGCACAAGAAGGAAGACGGGAUCUGGAGCACCGACA UCCUGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAAAACAAGACCUUCCUGCGGUGCGAGGCCAAGAACUAUUCGGGCCGCUUUACGUG CUGGUGGCUGACCACCAUCAGCACUGAUCUCACCUUCAGCGUGAAGUCCUCCCGGGGGUCGUCCGACCCCCAGGGGGUG ACCUGCGGGGCCGCCACCCUGUCCGCCGAGAGAGUGAGGGGCGAUAAUAAGGAGUACGAGUACAGCGUUGAGUGCCAGG AAGAUAGCGCCUGUCCCGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCCGUCCACAAGCUGAAGUAUGA GAACUACACCUCAAGCUUCUUCAUCAGGGACAUCAUCAAACCCGAUCCGCCCAAGAAUCUGCAGCUGAAGCCCCUGAAA AAUAGCAGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGUCCACCCCCCAUAGCUAUUUCUCCCUGACGUUCU GCGUGCAGGUGCAAGGGAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACCGGGUGUUCACCGACAAGACCUCCGCCACCGUGAUCUG UAGGAAGAACGCGUCGAUCUCGGUCAGGGCCCAGGACAGGUAUUACAGCAGCAGCUGGAGCGAGUGGGCGAGCGUGCCC UGCUCGGGCGGCGGCGGCGGCGGGAGCAGAAAUCUGCCCGUGGCCACCCCAGACCCCGGAAUGUUCCCCUGCCUGCACC AUUCGCAGAACCUCCUGAGGGCCGUGAGCAACAUGCUGCAGAAGGCCCGCCAGACGCUGGAGUUCUACCCCUGCACGAG CGAGGAGAUCGACCACGAAGACAUCACCAAGGACAAAACCAGCACCGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUGACCAAA AACGAAUCCUGCCUCAACAGCCGGGAGACCAGCUUCAUCACCAACGGCAGCUGCCUGGCCAGCCGAAAGACCUCCUUCA UGAUGGCCCUCUGCCUGAGCAGCAUCUAUGAGGAUCUGAAGAUGUAUCAGGUGGAGUUCAAGACCAUGAAUGCCAAGCU GCUGAUGGACCCCAAGAGGCAGAUAUUCCUGGACCAGAAUAUGCUGGCCGUGAUCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAAC UUCAACAGCGAGACCGUCCCCCAGAAGUCCAGCCUGGAGGAGCCGGACUUUUACAAAACGAAGAUCAAGCUGUGCAUAC UGCUGCACGCCUUCAGGAUCCGGGCCGUGACAAUCGACAGGGUGAUGUCCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_027 (SEQ ID NO: 121)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGUCACCAGCAGCUGGUGAUCAGCUGG UUCUCCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUCAAGAAGGACGUCUACGUCGUGGAGCUGGAUU GGUACCCCGACGCUCCCGGGGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCCGAGGAGGACGGCAUCACCUGGACGCUGGA CCAGAGCUCAGAGGUGCUGGGAAGCGGAAAGACACUGACCAUCCAGGUGAAGGAGUUCGGGGAUGCCGGGCAGUAUACC UGCCACAAGGGCGGCGAAGUGCUGAGCCAUUCCCUGCUGCUGCUGCACAAGAAGGAGGACGGCAUAUGGUCCACCGACA UCCUGAAGGAUCAGAAGGAGCCGAAGAAUAAAACCUUCCUGAGGUGCGAGGCCAAGAAUUACAGCGGCCGAUUCACCUG CUGGUGGCUGACCACCAUCAGCACCGACCUGACCUUCAGUGUGAAGUCCUCACGGGGCAGCUCAGAUCCCCAGGGCGUG ACCUGCGGGGCCGCGACACUCAGCGCCGAGCGGGUGAGGGGUGAUAACAAGGAGUACGAGUAUUCUGUGGAGUGCCAGG AAGACUCCGCCUGUCCCGCCGCCGAGGAGUCCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCCGUGCAUAAACUGAAGUACGA GAACUACACCUCCAGCUUCUUCAUCCGGGAUAUAAUCAAGCCCGACCCUCCGAAAAACCUGCAGCUGAAGCCCCUUAAA AACAGCCGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGAGCACCCCCCAUAGCUAUUUCAGCCUGACCUUCU GCGUGCAGGUGCAGGGGAAGUCCAAGCGCGAGAAAAAGGACCGGGUGUUCACCGACAAGACGAGCGCCACCGUGAUCUG CCGGAAGAACGCCAGUAUAAGCGUAAGGGCCCAGGAUAGGUACUACAGCUCCAGCUGGUCGGAGUGGGCCUCCGUGCCC UGUUCCGGCGGCGGGGGGGGUGGCAGCAGGAACCUCCCCGUGGCCACGCCGGACCCCGGCAUGUUCCCGUGCCUGCACC ACUCCCAAAACCUCCUGCGGGCCGUCAGCAACAUGCUGCAAAAGGCGCGGCAGACCCUGGAGUUUUACCCCUGUACCUC CGAAGAGAUCGACCACGAGGAUAUCACCAAGGAUAAGACCUCCACCGUGGAGGCCUGUCUCCCCCUGGAGCUGACCAAG AACGAGAGCUGUCUUAACAGCAGAGAGACCUCGUUCAUAACGAACGGCUCCUGCCUCGCUUCCAGGAAGACGUCGUUCA UGAUGGCGCUGUGCCUGUCCAGCAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUAUCAGGUCGAGUUCAAAACCAUGAACGCCAAGCU GCUGAUGGACCCCAAGAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUCGCCGUGAUCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAAC UUCAACAGCGAAACCGUGCCCCAGAAGUCAAGCCUGGAGGAGCCGGACUUCUAUAAGACCAAGAUCAAGCUGUGUAUCC UGCUACACGCUUUUCGUAUCCGGGCCGUGACCAUCGACAGGGUUAUGUCGUACUUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_028 (SEQ ID NO: 122)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAACAGCUCGUGAUCAGCUGG UUCAGCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCGCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGUACGUGGUGGAGCUGGACU GGUACCCCGACGCCCCCGGCGAGAUGGUGGUCCUGACCUGCGACACGCCGGAAGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGA UCAGUCCAGCGAGGUGCUGGGCUCCGGCAAGACCCUGACCAUUCAGGUGAAGGAGUUCGGCGACGCCGGUCAGUACACC UGCCACAAGGGCGGCGAGGUGCUGAGCCACAGCCUACUGCUCCUGCACAAAAAGGAGGAUGGAAUCUGGUCCACCGACA UCCUCAAGGACCAGAAGGAGCCGAAGAACAAGACGUUCCUCCGGUGCGAGGCCAAGAACUACAGCGGCAGGUUUACCUG CUGGUGGCUGACCACCAUCAGCACCGACCUGACAUUUUCCGUGAAGAGCAGCCGCGGCAGCAGCGAUCCCCAGGGCGUG ACCUGCGGGGCGGCCACCCUGUCCGCCGAGCGUGUGAGGGGCGACAACAAGGAGUACGAGUACAGCGUGGAAUGCCAGG AGGACAGCGCCUGUCCCGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCAAUCGAGGUCAUGGUGGACGCCGUGCACAAGCUGAAGUACGA GAACUACACGAGCAGCUUCUUCAUCAGGGACAUCAUCAAACCGGACCCGCCCAAGAACCUGCAGCUGAAACCCUUGAAA AACAGCAGGCAGGUGGAAGUGUCUUGGGAGUACCCCGACACCUGGUCCACCCCCCACAGCUACUUUAGCCUGACCUUCU GUGUGCAGGUCCAGGGCAAGUCCAAGAGGGAGAAGAAGGACAGGGUGUUCACCGACAAAACCAGCGCCACCGUGAUCUG CAGGAAGAACGCCUCCAUCAGCGUGCGGGCCCAGGACAGGUAUUACAGCUCGUCGUGGAGCGAGUGGGCCAGCGUGCCC UGCUCCGGGGGAGGCGGCGGCGGAAGCCGGAAUCUGCCCGUGGCCACCCCCGAUCCCGGCAUGUUCCCGUGUCUGCACC ACAGCCAGAACCUGCUGCGGGCCGUGAGCAACAUGCUGCAGAAGGCCCGCCAAACCCUGGAGUUCUACCCCUGUACAAG CGAGGAGAUCGACCAUGAGGACAUUACCAAGGACAAGACCAGCACCGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUCGAGCUCACAAAG AACGAAUCCUGCCUGAAUAGCCGCGAGACCAGCUUUAUCACGAACGGGUCCUGCCUCGCCAGCCGGAAGACAAGCUUCA UGAUGGCCCUGUGCCUGAGCAGCAUCUACGAGGACCUGAAAAUGUACCAAGUGGAGUUCAAAACGAUGAACGCCAAGCU GCUGAUGGACCCCAAGCGCCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGUCAUCGACGAGCUCAUGCAGGCCCUGAAC

[0422]

	UUCAACAGCGAGACCGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGAGCCCGACUUCUACAAGACGAAGAUCAAGCUCUGCAUCC UGCUGCACGCUUUCCGCAUCCGCGCGGUGACCAUCGACCGGGUGAUGAGCUACCUCAACGCCAGUUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_029 (SEQ ID NO: 123)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAACAGCUGGUGAUCAGCUGG UUCAGCCUGGUGUUUCUGGCCUCCCCUCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGUACGUGGUGGAGCUGGACU GGUACCCUGACGCCCCCGGCGAAAUGGUGGUGCUGACGUGCGACACCCCCGAGGAGGAUGGCAUCACCUGGACCCUGGA CCAAAGCAGCGAGGUCCUCGGAAGCGGCAAGACCCUCACUAUCCAAGUGAAGGAGUUCGGGGAUGCGGGCCAGUACACC UGCCACAAGGGCGGCGAGGUGCUGUCUCAUAGCCUGCUGCUCCUGCAUAAGAAGGAAGACGGCAUCUGGAGCACCGACA UACUGAAGGAUCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCUUCCUGAGGUGCGAGGCCAAGAACUACUCCGGGCGCUUCACCUG UUGGUGGCUGACCACCAUCUCCACCGACCUGACCUUCAGCGUGAAGAGCAGCAGGGGGAGCAGCGACCCCCAGGGGGUG ACCUGCGGAGCCGCGACCUUGUCGGCCGAGCGGGUGAGGGGCGACAAUAAGGAGUACGAGUACUCGGUCGAAUGCCAGG AGGACUCCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAGUCCCUCCCCAUCGAAGUGAUGGUGGACGCCGUCCACAAGCUGAAGUACGA GAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUACGGGAUAUCAUCAAGCCCGACCCCCCGAAGAACCUGCAGCUGAAACCCUUGAAG AACUCCAGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGUCCACCCCGCACUCAUACUUCAGCCUGACCUUCU GUGUACAGGUCCAGGGCAAGAGCAAGAGGGAAAAGAAGGAUAGGGUGUUCACCGACAAGACCUCCGCCACGGUGAUCUG UCGGAAAAACGCCAGCAUCUCCGUGCGGGCCCAGGACAGGUACUAUUCCAGCAGCUGGAGCGAGUGGGCCUCCGUCCCC UGCUCCGGCGGCGGUGGCGGGGGCAGCAGGAACCUCCCCGUGGCCACCCCCGAUCCCGGGAUGUUCCCAUGCCUGCACC ACAGCCAAAACCUGCUGAGGGCCGUCUCCAAUAUGCUGCAGAAGGCGAGGCAGACCCUGGAGUUCUACCCCUGUACCUC CGAGGAGAUCGACCACGAGGAUAUCACCAAGGACAAGACCUCCACGGUCGAGGCGUGCCUGCCCCUGGAGCUCACGAAG AACGAGAGCUGCCUUAACUCCAGGGAAACCUCGUUUAUCACGAACGGCAGCUGCCUGGCGUCACGGAAGACCUCCUUUA UGAUGGCCCUAUGUCUGUCCUCGAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGACCAUGAACGCCAAGCU GCUGAUGGAUCCCAAGAGGCAGAUUUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGUGAUUGACGAGCUGAUGCAGGCGCUGAAC UUCAACAGCGAGACAGUGCCGCAGAAGAGCUCCCUGGAGGAGCCGGACUUUUACAAGACCAAGAUAAAGCUGUGCAUCC UGCUCCACGCCUUCAGAAUACGGGCCGUCACCAUCGAUAGGGUGAUGUCUUACCUGAACGCCUCCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_030 (SEQ ID NO: 124)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUGGUGAUUAGCUGG UUUAGCCUGGUGUUCCUGGCAAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAACUGAAAAAGGACGUGUACGUGGUCGAGCUGGAUU GGUACCCCGACGCCCCCGGCGAAAUGGUGGUGCUGACGUGUGAUACCCCCGAGGAGGACGGGAUCACCUGGACCCUGGA UCAGAGCAGCGAGGUGCUGGGGAGCGGGAAGACCCUGACGAUCCAGGUCAAGGAGUUCGGCGACGCUGGGCAGUACACC UGUCACAAGGGCGGGGAGGUGCUGUCCCACUCCCUGCUGCUCCUGCAUAAGAAAGAGGACGGCAUCUGGUCCACCGACA UCCUCAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCUUCCUGCGGUGUGAGGCGAAGAACUACAGCGGCCGUUUCACCUG CUGGUGGCUGACGACAAUCAGCACCGACUUGACGUUCUCCGUGAAGUCCUCCAGAGGCAGCUCCGACCCCCAAGGGGUG ACGUGCGGCGCGGCCACCCUGAGCGCCGAGCGGGUGCGGGGGGACAACAAGGAGUACGAGUACUCCGUGGAGUGCCAGG AGGACAGCGCCUGUCCCGCAGCCGAGGAGUCCCUGCCCAUCGAAGUCAUGGUGGACGCCGUCCACAAGCUGAAGUACGA GAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCCGCGAUAUCAUCAAGCCCGAUCCCCCCAAAAACCUGCAACUGAAGCCGCUGAAG AAUAGCAGGCAGGUGGAGGUGUCCUGGGAGUACCCGGACACCUGGAGCACGCCCCACAGCUAUUUCAGCCUGACCUUUU GCGUGCAGGUCCAGGGGAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACCGCGUGUUUACGGACAAAACCAGCGCCACCGUGAUCUG CAGGAAGAACGCCAGCAUCAGCGUGAGGGCCCAGGACAGGUACUACAGCAGCUCCUGGAGCGAGUGGGCCUCCGUGCCC UGUUCCGGAGGCGGCGGGGGCGGUUCCCGGAACCUCCCGGUGGCCACCCCCGACCCGGGCAUGUUCCCGUGCCUGCACC ACUCACAGAAUCUGCUGAGGGCCGUGAGCAAUAUGCUGCAGAAGGCAAGGCAGACCCUGGAGUUUUAUCCCUGCACCAG CGAGGAGAUCGACCACGAAGACAUCACCAAGGACAAGACCAGCACAGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAACUGACCAAG AACGAGUCCUGUCUGAACUCCCGGGAAACCAGCUUCAUAACCAACGGCUCCUGUCUCGCCAGCAGGAAGACCAGCUUCA UGAUGGCCCUGUGCCUCAGCUCCAUCUACGAGGACCUCAAGAUGUACCAGGUUGAGUUCAAGACCAUGAACGCCAAGCU CCUGAUGGACCCCAAGAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAAUAUGCUGGCCGUGAUCGAUGAGUUAAUGCAGGCGCUGAAC UUCAACAGCGAGACGGUGCCCCAAAAGUCCUCGCUGGAGGAGCCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCC UCCUGCACGCCUUCCGAAUCCGGGCCGUAACCAUCGACAGGGUGAUGAGCUAUCUCAACGCCUCCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_031 (SEQ ID NO: 125)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUCGUGAUCAGCUGG UUCUCGCUUGUGUUCCUGGCCUCCCCCCUCGUCGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUGUACGUGGUGGAGCUGGACU GGUAUCCCGACGCCCCGGGGGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCGGAAGAGGACGGCAUCACCUGGACGCUCGA CCAGUCGUCCGAAGUGCUGGGGUCGGGCAAGACCCUCACCAUCCAGGUGAAGGAGUUCGGAGACGCCGGCCAGUACACC UGUCAUAAGGGGGGGGAGGUGCUGAGCCACAGCCUCCUGCUCCUGCACAAAAAGGAGGACGGCAUCUGGAGCACCGAUA UCCUCAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACGUUCCUGAGGUGUGAGGCCAAGAACUACAGCGGGCGGUUCACGUG UUGGUGGCUCACCACCAUCUCCACCGACCUCACCUUCUCCGUGAAGUCAAGCAGGGGCAGCUCCGACCCCCAAGGCGUC ACCUGCGGCGCCGCCACCCUGAGCGCCGAGAGGGUCAGGGGGGAUAACAAGGAAUACGAGUACAGUGUGGAGUGCCAAG AGGAUAGCGCCUGUCCCGCCGCCGAAGAGAGCCUGCCCAUCGAAGUGAUGGUGGACGCCGUGCACAAGCUGAAGUACGA GAACUACACCUCCAGCUUCUUCAUCAGGGAUAUCAUCAAGCCCGAUCCCCCCAAGAACCUGCAGCUGAAGCCCCUGAAG AACAGCAGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUAUCCCGACACGUGGAGCACCCCGCACAGCUACUUCUCGCUGACCUUCU GCGUGCAGGUGCAAGGGAAGUCCAAGAGGGAGAAGAAGGAUAGGGUGUUCACCGACAAAACGAGCGCCACCGUGAUCUG CCGGAAGAAUGCCAGCAUCUCUGUGAGGGCCCAGGACAGGUACUAUUCCAGCUCCUGGUCGGAGUGGGCCAGCGUGCCC

[0423]

	UGUAGCGGCGGGGGCGGGGGCGGCAGCAGGAACCUCCCGGUUGCCACCCCCGACCCCGGCAUGUUUCCGUGCCUGCACC ACUCGCAAAACCUGCUGCGCGCGGUCUCCAACAUGCUGCAAAAAGCGCGCCAGACGCUGGAGUUCUACCCCUGCACCAG CGAGGAGAUCGAUCAUGAAGAUAUCACCAAAGACAAGACCUCGACCGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUCACCAAG AACGAAAGCUGCCUGAACAGCAGGGAGACAAGCUUCAUCACCAACGGCAGCUGCCUGGCCUCCCGGAAGACCAGCUUCA UGAUGGCCCUGUGCCUGUCCAGCAUCUACGAGGAUCUGAAGAUGUACCAAGUGGAGUUUAAGACCAUGAACGCCAAGCU GUUAAUGGACCCCAAAAGGCAGAUCUUCCUGGAUCAGAACAUGCUGGCCGUCAUCGACGAGCUGAUGCAAGCCCUGAAC UUCAACAGCGAGACGGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUCGAGGAGCCCGACUUCUAUAAGACCAAGAUAAAGCUGUGCAUUC UGCUGCACGCCUUCAGAAUCAGGGCCGUGACCAUCGAUAGGGUGAUGAGCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_032 (SEQ ID NO: 126)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGUCACCAGCAGCUGGUGAUUUCCUGG UUCAGUCUGGUGUUUCUUGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUAUACGUCGUGGAGCUGGACU GGUAUCCCGACGCUCCCGGCGAGAUGGUGGUCCUCACCUGCGACACCCCAGAGGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGA CCAGAGCUCCGAGGUCCUGGGCAGCGGUAAGACCCUCACCAUCCAGGUGAAGGAGUUUGGUGAUGCCGGGCAGUAUACC UGCCACAAGGGCGGCGAGGUGCUGUCCCACAGCCUCCUGUUACUGCAUAAGAAGGAGGAUGGCAUCUGGAGCACCGACA UCCUCAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACCUUUCUGCGGUGCGAGGCGAAAAAUUACUCCGGCCGGUUCACCUG CUGGUGGCUGACCACCAUCAGCACGGACCUGACGUUCUCCGUGAAGUCGAGCAGGGGGAGCUCCGAUCCCCAGGGCGUG ACCUGCGGCGCGGCCACCCUGAGCGCCGAGCGCGUCCGCGGGGACAAUAAGGAAUACGAAUAUAGCGUGGAGUGCCAGG AGGACAGCGCCUGCCCCGCGGCCGAGGAGAGCCUCCCGAUCGAGGUGAUGGUGGAUGCCGUCCACAAGCUCAAAUACGA AAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUUAGGGACAUCAUCAAGCCCGACCCCCCCAAAAACCUGCAGCUGAAGCCCCUGAAG AACAGCCGCCAGGUCGAGGUGUCAUGGGAGUACCCAGACACCUGGAGCACCCCCCACUCCUACUUCAGCCUGACCUUCU GCGUCCAGGUGCAGGGAAAGUCCAAACGGGAGAAGAAGGAUAGGGUCUUUACCGAUAAGACGUCGGCCACCGUCAUCUG CAGGAAGAACGCCAGCAUAAGCGUGCGGGCGCAGGAUCGGUACUACAGCUCGAGCUGGUCCGAAUGGGCCUCCGUGCCC UGUAGCGGAGGGGGUGGCGGGGGCAGCAGGAACCUGCCCGUGGCCACCCCGGACCCGGGCAUGUUUCCCUGCCUGCAUC ACAGUCAGAACCUGCUGAGGGCCGUGAGCAACAUGCUCCAGAAGGCCCGCCAGACCCUGGAGUUUUACCCCUGCACCAG CGAAGAGAUCGAUCACGAAGACAUCACCAAAGACAAGACCUCCACCGUGGAGGCCUGUCUGCCCCUGGAGCUGACCAAG AACGAGAGCUGUCUGAACAGCAGGGAGACCUCCUUCAUCACCAACGGCUCCUGCCUGGCAUCCCGGAAGACCAGCUUCA UGAUGGCCCUGUGUCUGAGCUCUAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUCGAGUUCAAGACCAUGAACGCCAAGCU GCUGAUGGACCCCAAGCGACAGAUAUUCCUGGACCAGAACAUGCUCGCCGUGAUCGAUGAACUGAUGCAAGCCCUGAAC UUCAAUAGCGAGACCGUGCCCCAGAAAAGCAGCCUGGAGGAGCCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAACUGUGCAUAC UGCUGCACGCGUUCAGGAUCCGGGCCGUCACCAUCGACCGGGUGAUGUCCUAUCUGAAUGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_033 (SEQ ID NO: 127)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUCGUGAUUAGCUGG UUUUCGCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCUCUCGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAAAAAGACGUGUACGUGGUGGAGCUGGACU GGUACCCGGACGCCCCCGGCGAGAUGGUGGUGCUGACGUGCGACACCCCGGAAGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGA CCAGUCAUCCGAGGUCCUGGGCAGCGGCAAGACGCUCACCAUCCAGGUGAAGGAGUUCGGCGACGCCGGCCAGUACACA UGCCAUAAGGGCGGGGAGGUGCUGAGCCACAGCCUGCUCCUCCUGCACAAGAAGGAGGAUGGCAUCUGGUCUACAGACA UCCUGAAGGACCAGAAAGAGCCCAAGAACAAGACCUUCCUCCGGUGCGAGGCCAAGAACUACUCCGGGCGGUUUACUUG UUGGUGGCUGACCACCAUCAGCACCGACCUCACCUUCAGCGUGAAGAGCUCCCGAGGGAGCUCCGACCCCCAGGGGGUC ACCUGCGGCGCCGCCACCCUGAGCGCCGAGCGGGUGAGGGGCGACAACAAGGAGUAUGAAUACAGCGUGGAAUGCCAAG AGGACAGCGCCUGUCCCGCGGCCGAGGAAAGCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCCGUCCACAAACUCAAGUACGA GAACUACACCAGCAGUUUCUUCAUUCGCGACAUCAUCAAGCCGGACCCCCCCAAAAACCUGCAGCUCAAACCCCUGAAG AACAGCAGGCAGGUGGAGGUCAGCUGGGAGUACCCGGACACCUGGAGCACCCCCCAUAGCUACUUCAGCCUGACCUUCU GCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAACGCGAGAAGAAGGACCGGGUGUUUACCGACAAGACCAGCGCCACGGUGAUCUG CCGAAAGAAUGCAAGCAUCUCCGUGAGGGCGCAGGACCGCUACUACUCUAGCAGCUGGAGCGAGUGGGCCAGCGUGCCC UGCAGCGGUGGCGGCGGAGGCGGCAGCCGUAACCUCCCCGUGGCCACCCCCGACCCCGGCAUGUUCCCGUGUCUGCACC ACUCCCAGAACCUGCUGAGGGCCGUCAGCAAUAUGCUGCAGAAGGCCCGGCAGACGCUGGAGUUCUACCCCUGCACCUC CGAGGAGAUCGACCAUGAGGACAUUACCAAGGACAAGACGAGCACUGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUCACCAAA AACGAGAGCUGCCUGAAUAGCAGGGAGACGUCCUUCAUCACCAACGGCAGCUGUCUGGCCAGCAGGAAGACCAGCUUCA UGAUGGCCCUGUGCCUCUCCUCCAUAUAUGAGGAUCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGACCAUGAACGCCAAGCU GCUGAUGGAUCCCAAGAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAAUAUGCUGGCCGUGAUUGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAAC UUUAAUAGCGAGACCGUCCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGAGCCCGACUUCUAUAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUAC UGCUGCACGCGUUUAGGAUAAGGGCCGUCACCAUCGACAGGGUGAUGAGCUACCUGAAUGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_034 (SEQ ID NO: 128)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAACAGCUGGUGAUCUCCUGG UUCAGCCUGGUGUUCCUCGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUGUACGUGGUGGAGCUGGACU GGUAUCCCGACGCCCCCGGCGAGAUGGUCGUGCUGACCUGCGACACCCCGGAGGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGA UCAGUCCUCCGAGGUGCUGGGCAGCGGGAAGACCCUGACCAUCCAGGUGAAAGAGUUCGGAGAUGCCGGCCAGUAUACC UGUCACAAGGGGGGUGAGGUGCUGAGCCAUAGCCUCUUGCUUCUGCACAAGAAGGAGGACGGCAUCUGGUCCACCGACA UCCUCAAGGACCAAAAGGAGCCGAAGAAUAAAACGUUCCUGAGGUGCGAAGCCAAGAACUAUUCCGGACGGUUCACCUG CUGGUGGCUGACCACCAUCAGCACCGACCUCACCUUCUCCGUAAAGUCAAGCAGGGGCAGCUCCGACCCCCAGGGCGUG	

[0424]

	ACCUGCGGAGCCGCCACCCUGAGCGCAGAGAGGGUGAGGGGCGACAACAAGGAGUACGAAUACUCCGUCGAGUGCCAGG AGGACAGCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAAAGUCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCCGUGCACAAGCUCAAAUACGA GAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCCGGGAUAUCAUCAAGCCCGACCCUCCAAAGAAUCUGCAGCUGAAACCCCUUAAG AACAGCAGGCAGGUGGAGGUCAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGAGCACGCCCCACUCCUACUUUAGCCUGACCUUUU GCGUGCAGGUGCAGGGGAAAAGCAAGCGGGAGAAGAAGGACAGGGUGUUCACCGAUAAGACCUCCGCUACCGUGAUCUG CAGGAAGAACGCCUCAAUCAGCGUGAGGGCCCAGGAUCGGUACUACUCCAGCUCCUGGAGCGAGUGGGCCAGCGUGCCC UGCUCUGGCGGUGGCGGCGGGGGCAGCCGGAACCUGCCGGUGGCCACUCCCGACCCGGGCAUGUUCCCGUGCCUCCACC AUUCCCAGAACCUGCUGCGGGCCGUGUCCAAUAUGCUCCAGAAGGCAAGGCAGACCCUGGAGUUCUACCCCUGCACCAG CGAGGAGAUCGAUCACGAGGACAUCACCAAAGACAAAACCAGCACGGUCGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAACUCACCAAG AACGAAAGCUGUCUCAACAGCCGCGAGACCAGCUUCAUAACCAACGGUUCCUGUCUGGCCUCCCGCAAGACCAGCUUUA UGAUGGCCCUCUGUCUGAGCUCCAUCUAUGAAGACCUGAAAAUGUACCAGGUGGAGUUCAAAACCAUGAACGCCAAGCU UCUGAUGGACCCCAAGAGGCAGAUCUUCCUGGAUCAGAACAUGCUGGCCGUGAUCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAAC UUUAACUCCGAGACCGUGCCCCAGAAAAGCAGCCUGGAAGAGCCCGAUUUCUACAAAACGAAGAUCAAGCUGUGCAUCC UGCUGCACGCCUUCCGGAUCCGUGCGGUGACCAUCGAUAGGGUGAUGAGCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_035 (SEQ ID NO: 129)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAACAGCUGGUAAUCAGCUGG UUCAGCCUGGUUUUCCUCGCGUCGCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGUUAAAGAAGGACGUGUACGUGGUGGAGCUGGAUU GGUACCCCGACGCCCCGGGCGAGAUGGUCGUGCUCACCUGCGAUACCCCCGAGGAGGACGGGAUCACCUGGACCCUGGA CCAAUCCAGCGAGGUGCUGGGCAGCGGCAAGACCCUGACCAUACAGGUGAAGGAAUUUGGGGACGCCGGGCAGUACACC UGCCACAAGGGCGGGGAAGUGCUGUCCCACUCCCUCCUGCUGCUGCAUAAGAAGGAGGACGGCAUCUGGAGCACCGACA UCCUGAAGGACCAAAAGGAGCCCAAGAACAAGACCUUCCUGAGGUGCGAGGCCAAAAACUAUUCCGGCCGCUUUACCUG UUGGUGGCUGACCACCAUCUCCACCGAUCUGACCUUCAGCGUGAAGUCGUCUAGGGGCUCCUCCGACCCCCAGGGCGUA ACCUGCGGCGCCGCGACCCUGAGCGCCGAGAGGGUGCGGGGCGAUAACAAAGAGUACGAGUACUCGGUGGAGUGCCAGG AGGACAGCGCCUGUCCGGCGGCCGAGGAGAGCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCCGUCCACAAGCUGAAGUACGA GAACUACACCAGUUCGUUCUUCAUCAGGGACAUCAUCAAGCCGGACCCCCCCAAGAACCUCCAGCUGAAGCCCCUGAAG AACAGCAGGCAGGUGGAAGUGUCCUGGGAGUAUCCCGACACCUGGAGCACCCCCCACAGCUACUUCAGCCUGACCUUUU GCGUGCAGGUGCAGGGCAAAAGCAAGAGGGAAAAGAAGGACCGGGUGUUCACCGAUAAGACGAGCGCCACCGUUAUCUG CAGGAAGAACGCCUCCAUAAGCGUGAGGGCGCAGGACCGUUACUACAGCAGCAGCUGGAGUGAGUGGGCAAGCGUGCCC UGUAGCGGCGGGGGCGGGGGCGGGUCCCGCAACCUCCCCGUCGCCACCCCCGACCCAGGCAUGUUUCCGUGCCUGCACC ACAGCCAGAACCUGCUGCGGGCCGUUAGCAACAUGCUGCAGAAGGCCAGGCAGACCCUCGAGUUCUAUCCCUGCACAUC UGAGGAGAUCGACCACGAAGACAUCACUAAGGAUAAGACCUCCACCGUGGAGGCCUGUCUGCCCCUCGAGCUGACCAAG AAUGAAUCCUGCCUGAACAGCCGAGAGACCAGCUUUAUCACCAACGGCUCCUGCCUGGCCAGCAGGAAGACCUCCUUCA UGAUGGCCCUGUGCCUCUCCAGCAUCUACGAGGAUCUGAAGAUGUACCAGGUAGAGUUCAAGACGAUGAACGCCAAGCU CCUGAUGGACCCCAAGAGGCAGAUAUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCGGUGAUCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAAU UUCAACAGCGAGACGGUGCCACAGAAGUCCAGCCUGGAGGAGCCAGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAACUGUGCAUCC UCCUGCACGCGUUCAGGAUCCGCGCCGUCACCAUAGACAGGGUGAUGAGUUAUCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_036 (SEQ ID NO: 130	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCAUCAGCAGCUGGUAAUCAGCUGG UUUAGCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCACUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGUACGUGGUGGAACUGGACU GGUACCCCGACGCCCCUGGCGAGAUGGUGGUACUGACCUGUGACACCCCGGAGGAAGACGGUAUCACCUGGACCCUGGA UCAGAGCUCCGAGGUGCUGGGCUCCGGCAAGACACUGACCAUCCAAGUUAAGGAAUUUGGGGACGCCGGCCAGUACACC UGCCACAAGGGGGGCGAGGUGCUGUCCCACUCCCUGCUGCUUCUGCAUAAGAAGGAGGAUGGCAUCUGGUCCACCGACA UACUGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAAUAAGACCUUCCUGAGAUGCGAGGCCAAGAACUACUCGGGAAGGUUCACCUG CUGGUGGCUGACCACCAUCAGCACCGACCUGACCUUCUCCGUGAAGAGCUCCCGGGGCAGCUCCGACCCCCAGGGCGUA ACCUGUGGGGCCGCUACCCUGUCCGCCGAGAGGGUCCGGGGCGACAACAAGGAAUACGAGUACAGCGUGGAGUGCCAGG AGGACUCCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAGUCGCUGCCCAUAGAGGUGAUGGUGGACGCCGUGCACAAGCUCAAGUACGA GAAUUACACCAGCAGCUUCUUUAUCAGGGACAUAAUUAAGCCGGACCCCCCAAAGAAUCUGCAGCUGAAGCCCCUGAAG AAUAGCCGGCAGGUGGAAGUGUCCUGGGAGUACCCCGACACCUGGAGCACCCCCCACUCCUAUUUCUCACUGACAUUCU GCGUGCAGGUGCAAGGGAAAAGCAAGAGGGAGAAGAAGGAUAGGGUGUUCACCGACAAGACAAGCGCCACCGUGAUCUG CCGAAAAAAUGCCAGCAUCAGCGUGAGGGCCCAGGAUCGGUAUUACAGCAGCUCCUGGAGCGAGUGGGCCAGCGUGCCC UGUUCCGGCGGGGGAGGGGGCGGCUCCCGGAACCUGCCGGUGGCCACCCCCGACCCUGGCAUGUUCCCCUGCCUGCAUC ACAGCCAGAACCUGCUCCGGGCCGUGUCGAACAUGCUGCAGAAGGCCCGGCAGACCCUCGAGUUUUACCCCUGCACCAG CGAAGAGAUCGACCACGAAGACAUAACCAAGGACAAGACCAGCACGGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUUACCAAA AACGAGUCCUGCCUGAACAGCCGGGAAACCAGCUUCAUAACGAACGGGAGCUGCCUGGCCUCCAGGAAGACCAGCUUCA UGAUGGCGCUGUGUCUGUCCAGCAUAUACGAGGAUCUGAAGAUGUAUCAGGUGGAAUUCAAAACUAUGAAUGCCAAGCU CCUGAUGGACCCCAAGAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUAGCCGUGAUCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUCAAC UUCAACUCGGAGACGGUGCCCCAGAAGUCCAGCCUCGAGGAGCCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUAC UGCUGCAUGCCUUCAGGAUAAGGGCGGUGACUAUCGACAGGGUCAUGUCCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAACAACUGGUGAUCAGCUGG

[0425]

037 (SEQ ID NO: 131)	UUCUCCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUCAAAAAAGACGUGUACGUGGUGGAGCUCGAUU GGUACCCAGACGCGCCGGGGGAAAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCAGAGGAGGAUGGCAUCACGUGGACGCUGGA UCAGUCCAGCGAGGUGCUGGGGAGCGGCAAGACGCUCACCAUCCAGGUGAAGGAAUUUGGCGACGCGGGCCAGUAUACC UGUCACAAGGGCGGCGAGGUGCUGAGCCACUCCCUGCUGCUGCUGCACAAGAAGGAGGAUGGGAUCUGGUCAACCGAUA UCCUGAAAGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCUUCCUGCGCUGCGAGGCCAAGAACUAUAGCGGCAGGUUCACCUG CUGGUGGCUGACCACCAUCAGCACCGACCUGACCUUCAGCGUGAAAUCCUCCAGGGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGUG ACCUGCGGUGCCGCCACGCUCUCCGCCGAGCGAGUGAGGGGUGACAACAAGGAGUACGAGUACAGCGUGGAAUGUCAGG AGGACAGCGCCUGUCCCGCCGCCGAGGAGUCGCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUCGACGCGGUGCACAAGCUCAAAUACGA GAAUUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGGGACAUCAUCAAGCCCGACCCCCCCAAGAACCUGCAGCUGAAGCCCUUGAAG AACAGCAGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCGGACACCUGGAGCACCCCCCACUCCUACUUCAGCCUGACGUUCU GUGUGCAGGUGCAGGGGAAGUCCAAGAGGGAGAAGAAGGACCGGGUGUUCACCGACAAGACCAGCGCCACCGUGAUAUG CCGCAAGAACGCGUCCAUCAGCGUUCGCGCCCAGGACCGCUACUACAGCAGCUCCUGGUCCGAAUGGGCCAGCGUGCCC UGCAGCGGUGGAGGGGGCGGGGGCUCCAGGAAUCUGCCGGUGGCCACCCCCGACCCCGGGAUGUUCCCGUGUCUGCAUC ACUCCCAGAACCUGCUGCGGGCCGUGAGCAAUAUGCUGCAGAAGGCCAGGCAGACGCUCGAGUUCUACCCCUGCACCUC CGAAGAGAUCGACCAUGAGGACAUCACCAAGGACAAGACCAGCACCGUGGAGGCCUGCCUCCCCCUGGAGCUGACCAAA AACGAGAGCUGCCUGAACUCCAGGGAGACCAGCUUUAUAACCAACGGCAGCUGCCUCGCCUCCAGGAAGACCUCGUUUA UGAUGGCCCUCUGCCUGUCCAGCAUCUACGAGGACCUGAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGACCAUGAACGCGAAGUU GCUCAUGGACCCCAAGAGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUCGCGGUGAUCGACGAGCUGAUGCAAGCCCUGAAC UUCAACAGCGAGACCGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAAGAGCCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUCC UGCUGCACGCCUUCCGGAUCCGGGCCGUGACCAUCGACAGGGUGAUGAGCUACCUCAACGCCUCCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_038 (SEQ ID NO: 132)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUCGUGAUCAGCUGG UUCUCCCUCGUCUUCCUGGCCUCCCCGCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGUGUACGUGGUGGAGCUGGACU GGUAUCCCGACGCCCCCGGCGAGAUGGUGGUGCUGACGUGCGACACACCAGAAGAGGACGGGAUCACAUGGACCCUGGA UCAGUCGUCCGAGGUGCUGGGGAGCGGCAAGACCCUCACCAUCCAAGUGAAGGAGUUCGGGGACGCCGGCCAGUACACC UGCCACAAGGGCGGGGAGGUGCUCUCCCAUAGCCUGCUCCUCCUGCACAAAAAGGAGGAUGGCAUCUGGAGCACCGACA UCCUGAAGGACCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACAUUUCUCAGGUGUGAGGCCAAGAACUAUUCGGGCAGGUUUACCUG UUGGUGGCUCACCACCAUCUCUACCGACCUGACGUUCUCCGUCAAGUCAAGCAGGGGGAGCUCGGACCCCCAGGGGGUG ACAUGUGGGGCCGCCACCCUGAGCGCGGAGCGUGUCCGCGGCGACAACAAGGAGUACGAGUAUUCCGUGGAGUGCCAGG AGGACAGCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAGUCCCUGCCCAUAGAGGUGAUGGUGGACGCCGUCCACAAGUUGAAGUACGA AAAUUAUACCUCCUCGUUCUUCAUUAGGGACAUCAUCAAGCCUGACCCCCCGAAGAACCUACAACUCAAGCCCCUCAAG AACUCCCGCCAGGUGGAGGUGUCCUGGGAGUACCCCGACACCUGGUCCACCCCGCACAGCUACUUCAGCCUGACCUUCU GCGUGCAGGUCCAGGGGAAGAGCAAGCGUGAAAAGAAAGACAGGGUGUUCACCGACAAGACGAGCGCCACCGUGAUCUG CAGGAAAAACGCCUCCAUCUCCGUGCGCGCCCAGGACAGGUACUACAGUAGCUCCUGGAGCGAAUGGGCCAGCGUGCCG UGCAGCGGCGGGGGAGGAGGCGGCAGUCGCAACCUGCCCGUGGCCACCCCCGACCCCGGCAUGUUCCCAUGCCUGCACC ACAGCCAGAACCUGCUGAGGGCAGUCAGCAAUAUGCUGCAGAAGGCCAGGCAGACCCUGGAGUUUUAUCCCUGCACCAG CGAGGAGAUCGACCACGAGGACAUCACCAAGGACAAGACCUCCACCGUCGAGGCCUGCCUGCCACUGGAGCUGACCAAA AACGAGAGCUGCCUGAACUCCAGGGAGACCUCCUUCAUCACCAACGGGAGCUGCCUGGCCAGCCGGAAGACCAGCUUCA UGAUGGCGCUGUGCCUCAGCAGCAUCUACGAGGAUCUCAAGAUGUACCAGGUGGAGUUCAAGACCAUGAACGCGAAGCU GCUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGUGAUUGACGAGCUCAUGCAGGCCCUGAAC UUCAAUAGCGAGACCGUCCCCCAAAAGAGCAGCCUGGAGGAACCCGACUUCUACAAAACGAAGAUCAAGCUCUGCAUCC UGCUGCACGCCUUCCGGAUCCGGGCCGUGACCAUCGAUCGUGUGAUGAGCUACCUGAACGCCUCGUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_039 (SEQ ID NO: 133)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCACCAGCAGCUCGUCAUCUCCUGG UUUAGCCUGGUGUUUCUGGCCUCCCCCCUGGUCGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAAGACGUGUACGUGGUGGAGCUGGACU GGUACCCGGACGCUCCCGGGGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCCGAGGAGGACGGCAUCACCUGGACCCUGGA CCAGAGCUCCGAGGUGCUGGGGAGCGGCAAGACCCUGACCAUUCAGGUGAAAGAGUUCGGCGACGCCGGCCAAUAUACC UGCCACAAGGGGGGGGAGGUCCUGUCGCAUUCCCUGCUGCUGCUUCACAAAAAGGAGGAUGGCAUCUGGAGCACCGACA UCCUGAAGGACCAGAAAGAACCCAAGAACAAGACGUUCCUGCGCUGCGAGGCCAAGAACUACAGCGGCCGGUUCACCUG UUGGUGGCUGACCACCAUCUCCACCGACCUGACUUUCUCGGUGAAGAGCAGCCGCGGGAGCAGCGACCCCCAGGGAGUG ACCUGCGGCGCCGCCACCCUGAGCGCCGAAAGGGUGAGGGGCGACAAUAAAGAGUACGAGUAUUCCGUGGAGUGCCAGG AGGACAGCGCCUGUCCCGCCGCCGAGGAGUCCCUGCCUAUCGAGGUGAUGGUCGACGCGGUGCACAAGCUCAAGUACGA AAACUACACCAGCAGCUUUUUCAUCAGGGAUAUCAUCAAACCAGACCCCCCCAAGAACCUGCAGCUGAAGCCCCUGAAA AACAGCAGGCAGGUGGAAGUGAGCUGGGAAUACCCCGAUACCUGGUCCACCCCCCACAGCUACUUCAGCCUGACCUUCU GCGUGCAGGUGCAGGGGAAGUCCAAGCGGGAGAAGAAAGAUCGGGUGUUCACGGACAAGACCAGCGCCACCGUGAUUUG CAGGAAAAACGCCAGCAUCUCCGUGAGGGCUCAGGACAGGUACUACAGCUCCAGCUGGAGCGAGUGGGCCUCCGUGCCU UGCAGCGGGGGAGGAGGCGGCGGCAGCAGGAAUCUGCCCGUCGCAACCCCCGACCCCGGCAUGUUCCCCUGCCUGCACC ACAGCCAGAAUCUGCUGCGAGCCGUGAGCAACAUGCUCCAGAAGGCCCGGCAGACGCUGGAGUUCUACCCCUGCACCUC CGAGGAGAUCGACCACGAGGACAUCACCAAGGAUAAGACGAGCACCGUCGAGGCCUGUCUCCCCCUGGAGCUCACCAAG AACGAGUCCUGCCUGAAUAGCAGGGAGACGUCCUUCAUAACCAACGGCAGCUGUCUGGCGUCCAGGAAGACCAGCUUCA UGAUGGCCCUCUGCCUGAGCUCCAUCUACGAGGACCUCAAGAUGUACCAGGUCGAGUUCAAGACCAUGAACGCAAAACU GCUCAUGGAUCCAAAGAGGCAGAUCUUUCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGUGAUCGAUGAACUCAUGCAGGCCCUGAAU

[0426]

	UUCAAUUCCGAGACCGUGCCCCAGAAGAGCUCCCUGGAGGAACCCGACUUCUACAAAACAAAGAUCAAGCUGUGUAUCC UCCUGCACGCCUUCCGGAUCAGGGCCGUCACCAUUGACCGGGUGAUGUCCUACCUGAACGCCAGCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG
hIL12AB_040 (SEQ ID NO: 134)	G*GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGCCAUCAGCAGCUGGUGAUCAGCUGG UUCAGCCUCGUGUUCCUCGCCAGCCCCCUCGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAAAAGGACGUGUACGUGGUGGAGCUGGACU GGUAUCCCGACGCCCCGGGCGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCCGAGGAGGACGGCAUUACCUGGACACUGGA CCAGAGCAGCGAGGUCCUGGGCAGCGGGAAGACCCUGACAAUUCAGGUGAAGGAGUUCGGCGACGCCGGACAGGUACACG UGCCACAAGGGGGGGGAGGUGCUGUCCCACAGCCUCCUCCUGCUGCACAAGAAGGAGGAUGGCAUCUGGAGCACCGACA UCCUGAAGGAUCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCUUUCUGAGAUGCGAGGCCAAGAAUUACAGCGGCCGUUUCACCUG CUGGUGGCUCACCACCAUCAGCACCGACCUGACCUUCAGCGUGAAAUCCUCCAGGGGCUCCUCCGACCCGCAGGGAGUG ACCUGCGGCGCCGCCACACUGAGCGCCGAGCGGGUCAGAGGGGACAACAAGGAGUACGAGUACAGCGUUGAGUGCCAGG AGGACAGCGCCUGUCCCGCGGCCGAGGAAUCCCUGCCCAUCGAGGUGAUGGUGGACGCAGUGCACAAGCUGAAGUACGA GAACUAUACCUCGAGCUUCUUCAUCCGGGAUAUCAUUAAGCCCGAUCCCCCGAAGAACCUGCAGCUCAAACCCCUGAAG AACAGCAGGCAGGUGGAGGUCUCCUGGGAGUACCCCGACACAUGGUCCACCCCCCAUUCCUAUUUCUCCCUGACCUUUU GCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGAGGGAGAAAAAGGACAGGGUGUUCACCGACAAGACCUCCGCCACCGUGAUCUG CCGUAAGAACGCUAGCAUCAGCGUCAGGGCCCAGGACAGGUACUAUAGCAGCUCCUGGUCCGAGUGGGCCAGCGUCCCG UGCAGCGGCGGGGGCGGUGGAGGCUCCCGGAACCUCCCCGUGGCCACCCCGGACCCCGGGAUGUUUCCCUGCCUGCAUC ACAGCCAGAACCUGCUGAGGGCCGUGUCCAACAUGCUGCAGAAGGCCAGGCAGACACUCGAGUUUUACCCCUGCACCAG CGAGGAGAUCGACCACGAAGACAUCACCAAGGACAAGACCUCCACCGUGGAGGCAUGCCUGCCCCUGGAGCUGACCAAA AACGAAAGCUGUCUGAACUCCAGGGAGACCUCCUUUAUCACGAACGGCUCAUGCCUGGCCUCCAGAAAGACCAGCUUCA UGAUGGCCCUGUGCCUGAGCUCCAUCUACGAGGACUUGAAAAUGUACCAGGUCGAGUUCAAGACCAUGAACGCCAAGCU GCUCAUGGACCCCAAAAGGCAGAUCUUUCUGGACCAGAAUAUGCUGGCCGUGAUCGACGAGCUCAUGCAAGCCCUGAAU UUCAACAGCGAGACCGUGCCCCAGAAGUCCUCCCUGGAGGAGCCCGACUUCUACAAGACCAAGAUCAAGCUGUGCAUAC UCCUGCACGCGUUUAGGAUCAGGGCGGUGACCAUCGAUAGGGUGAUGAGCUACCUGAAUGCCUCCUGAUAAUAGGCUGG AGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAAC ACCAUUGUCACACUCCAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCUAG

[0427]

[0428] 표 4D. mRNA ORF 서열

> hIL12AB_002(SEQ ID NO: 237) AUGUGCCACCAGCAGCUGGUGAUCAGCUGGUUCAGCCUGGUGUUCCUGGCCAGCCCCCUGGUGGCCAUCUGGGAGCUGAAGAAGGACGU GUACGUGGUGGAGUUGGAUUGGUACCCCGACGCCCCCGGCGAGAUGGUGGUGCUGACCUGCGACACCCCCGAGGAGGACGGCAUCACCU GGACCCUGGACCAGAGCAGCGAGGUGCUGGGCAGCGGCAAGACCCUGACAUCCAGGUGAAGGAGUUCGGCGACGCCGGCCAGUACACC UGCCACAAGGGCGGCGAGGUGCUGAGCCACAGCCUGCUGCUGCUGCACAAGAAGGAGGACGGCAUCUGGAGCACCGACAUCCUGAAGGA CCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCUUCCUGAGAUGCGAGGCCAAGAACUACAGCGGCAGAUUCACCUGCUGGUGGCUGACCACCAUCA GCACCGACCUGACCUUCAGCGUGAAGAGCAGCAGAGGCAGCAGCGACCCCCAGGGCGUGACCUGCGGCGCCGCCACCCUGAGCGCCGAG AGAGUGAGAGGCGACAACAAGGAGUACGAGUACAGCGUGGAGUGCCAGGAAGAUAGCGCCUGCCCCGCCGCCGAGGAGAGCCUGCCCAU CGAGGUGAUGGUGGACGCCGUGCACAAGCUGAAGUACGAGAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGAGAUAUCAUCAAGCCCGACCCCC CCAAGAACCUGCAGCUGAAGCCCCUGAAGAACAGCCGGCAGGUGGAGGUGAGCUGGGAGUACCCCGACACCUGGAGCACCCCCCACAGC UACUUCAGCCUGACCUUCUGCGUGCAGGUGCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAGAAAGAUAGAGUGUUCACCGACAAGACCAGCGCCAC CGUGAUCUGCAGAAAGAACGCCAGCAUCAGCGUGAGAGCCCAAGAUAGAUACUACAGCAGCAGCUGGAGCGAGUGGGCCAGCGUGCCCU GCAGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGAAACCUGCCCGUGGCCACCCCCGACCCCGGCAUGUUCCCCUGCCUGCACCACAGCCAGAAC CUGCUGAGAGCCGUGAGCAACAUGCUGCAGAAGGCCCGGCAGACCCUGGAGUUCUACCCCUGCACCAGCGAGGAGAUCGACCACGAAGA UAUCACCAAAGAUAAGACCAGCACCGUGGAGGCCUGCCUGCCCCUGGAGCUGACCAAGAACGAGAGCUGCCUGAACAGCAGAGAGACCA GCUUCAUCACCAACGGCAGCUGCCUGGCCAGCAGAAAGACCAGCUUCAUGAUGGCCCUGUGCCUGAGCAGCAUCUACGAGGACCUGAAG AUGUACCAGGUGGAGUUCAAGACCAUGAACGCCAAGCUGCUGAUGGACCCCAAGCGGCAGAUCUUCCUGGACCAGAACAUGCUGGCCGU GAUCGACGAGCUGAUGCAGGCCCUGAACUUCAACAGCGAGACCGUGCCCCAGAAGAGCAGCCUGGAGGAGCCCGACUUCUACAAGACCA AGAUCAAGCUGUGCAUCCUGCUGCACGCCUUCAGAAUCAGAGCCGUGACCAUCGACAGAGUGAUGAGCUACCUGAACGCCAGC

[0429]

[0430] 본원에 개시된 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열은 상응하는 야생형 뉴클레오티드 산 서열 및 다른 공지된 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열과 다르고, 예를 들어 이들 서열-최적화된 핵산은 고유한 조성 특징을 갖는다.

[0431] 일부 실시양태에서, (예를 들어, IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드, 그의 기능적 단편 또는 변이체를 코딩하는) 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열 중 우라실 또는 티민 핵염기의 백분율은 참조 야생형 뉴클레오티드 서열 중 우라실 또는 티민 핵염기의 백분율에 비해 변형된다 (예를 들어, 감소된다). 이러한 서열은 우라실-변형된 또는 티민-변형된 서열로 지칭된다. 뉴클레오티드 서열 중 우라실 또는 티민 함량의 백분율은 서열 중 우라실 또는 티민의 수를 뉴클레오티드의 총수로 나누고 100을 곱하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열은 참조 야생형 서열 중 우라실 또는 티민 함량보다 더 낮은 우라실 또는 티민 함량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열 중 우라실 또는 티민 함량은 참조 야생형 서열 중 우라실 또는 티민 함량보다 더 크고, 참조 야생형 서열과 비교하였을 때 유익한 효과, 예를 들어 증가된 발현 및/또는 감소된 톨-유사 수용체 (TLR) 반응을 여전히 유지한다.

[0432] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 최적화된 서열은 서열 중 우라실 또는 티민 (DNA인 경우)의 고유한 범위를 함유한다. 최적화된 서열의 우라실 또는 티민 함량은 다양한 방식으로, 예를 들어 이론적 최소에 비교한 최적화된 서열의 우라실 또는 티민 함량 ($\%U_{TM}$ 또는 $\%T_{TM}$), 야생형에 비교한 최적화된 서열의 우라실 또는 티민 함량 ($\%U_{WT}$ 또는 $\%T_{WT}$), 및 총 뉴클레오티드 함량에 비교한 최적화된 서열의 우라실 또는 티민 함량 ($\%U_{TL}$ 또는 $\%T_{TL}$)으로 표현될 수 있다. DNA의 경우 우라실 대신에 티민이 존재하고, U가 나타난 곳에 T를 치환시킬 것이라고 인식된다. 따라서, 예를 들어 RNA에 관한 $\%U_{TM}$, $\%U_{WT}$ 또는 $\%U_{TL}$과 관련된 모든 본 개시내용은 DNA에 관한 $\%T_{TM}$, $\%T_{WT}$ 또는 $\%T_{TL}$에 동등하게 적용가능하다.

[0433] 우라실 또는 티민 이론적 최소에 비교한 우라실- 또는 티민- 함량은 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열 중 우라실 또는 티민의 수를, 가설 서열 중 모든 코돈이 최저 가능 우라실 또는 티민 함량을 갖는 동의 코돈으로 대체

된 것인 가설 뉴클레오티드 서열 중 우라실 또는 티민의 총수에 의해 나누고, 100을 곱함으로써 결정된 파라미터를 지칭한다. 이 파라미터는 $\%U_{TM}$ 또는 $\%T_{TM}$으로서 본원에 약기된다.

[0434] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열의 $\%U_{TM}$은 196% 미만, 195% 미만, 190% 미만, 185% 미만, 180% 미만, 175% 미만, 170% 미만, 165% 미만, 160% 미만, 155% 미만, 150% 미만, 145% 미만, 140% 미만, 139% 미만, 138% 미만, 137% 미만, 136% 미만, 135% 미만, 134% 미만, 133% 미만, 132% 미만, 131% 미만, 130% 미만, 129% 미만, 128% 미만, 127% 미만, 126% 미만, 125% 미만, 124% 미만, 123% 미만, 122% 미만, 121% 미만, 120% 미만, 119% 미만, 118% 미만, 117% 미만, 116% 미만 또는 115% 미만이다.

[0435] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열의 $\%U_{TM}$은 196% 미만 및 100% 초과, 101% 초과, 102% 초과, 103% 초과, 104% 초과, 105% 초과, 106% 초과, 107% 초과, 108% 초과, 109% 초과, 110% 초과, 111% 초과, 112% 초과, 113% 초과, 114% 초과, 115% 초과, 116% 초과, 117% 초과, 118% 초과, 119% 초과, 120% 초과, 121% 초과, 122% 초과, 123% 초과, 124% 초과, 125% 초과, 126% 초과, 127% 초과, 128% 초과, 129% 초과 또는 130% 초과, 135% 초과, 130% 초과, 131% 초과 또는 132% 초과이다.

[0436] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열의 $\%U_{TM}$은 132% 내지 150%, 133% 내지 150%, 134% 내지 150%, 135% 내지 150%, 136% 내지 150%, 137% 내지 150%, 138% 내지 150%, 139% 내지 150%, 140% 내지 150%, 132% 내지 151%, 132% 내지 152%, 132% 내지 153%, 132% 내지 154%, 132% 내지 155%, 132% 내지 156%, 132% 내지 157%, 132% 내지 158%, 132% 내지 159%, 132% 내지 160%, 133% 내지 151%, 134% 내지 152%, 135% 내지 153%, 136% 내지 154%, 137% 내지 155%, 138% 내지 156%, 138% 내지 157%, 139% 내지 158%, 140% 내지 159% 또는 141% 내지 160%이다.

[0437] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열의 $\%U_{TM}$은 약 133% 내지 약 152%, 예를 들어 132.32% 내지 150.51%이다.

[0438] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열의 $\%U_{TM}$은 198% 미만, 195% 미만, 190% 미만, 185% 미만, 180% 미만, 175% 미만, 170% 미만, 165% 미만, 160% 미만, 155% 미만, 150% 미만, 145% 미만, 140% 미만, 139% 미만, 138% 미만, 137% 미만, 136% 미만, 135% 미만, 134% 미만, 133% 미만, 132% 미만, 131% 미만, 130% 미만, 129% 미만, 128% 미만, 127% 미만, 126% 미만, 125% 미만, 124% 미만, 123% 미만, 122% 미만, 121% 미만, 120% 미만, 119% 미만, 118% 미만, 117% 미만, 116% 미만 또는 115% 미만이다.

[0439] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열의 $\%U_{TM}$은 198% 미만 및 100% 초과, 101% 초과, 102% 초과, 103% 초과, 104% 초과, 105% 초과, 106% 초과, 107% 초과, 108% 초과, 109% 초과, 110% 초과, 111% 초과, 112% 초과, 113% 초과, 114% 초과, 115% 초과, 116% 초과, 117% 초과, 118% 초과, 119% 초과, 120% 초과, 121% 초과, 122% 초과, 123% 초과, 124% 초과 또는 125% 초과이다.

[0440] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열의 $\%U_{TM}$은 125% 내지 143%, 126% 내지 143%, 127% 내지 143%, 128% 내지 143%, 129% 내지 143%, 130% 내지 143%, 131% 내지 132%, 133% 내지 134%, 135% 내지 143%, 125% 내지 144%, 125% 내지 145%, 125% 내지 146%, 125% 내지 147%, 125% 내지 148%, 125% 내지 149%, 125% 내지 150%, 125% 내지 151%, 125% 내지 152%, 125% 내지 153%, 125% 내지 154%, 125% 내지 155%, 126% 내지 144%, 127% 내지 145%, 128% 내지 146%, 129% 내지 147%, 130% 내지 148%, 131% 내지 149%, 132% 내지 150% 또는 133% 내지 151%이다.

[0441] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열의 $\%U_{TM}$은 약 124% 내지 약 145%, 예를 들어 125% 내지 144.42%이다.

[0442] 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 우라실- 또는 티민-변형된 서열은 또한 상응하는 야생형 핵산 서열 중 우라실 또는 티민 함량에 비교한 그의 우라실 또는 티민 함량 ($\%U_{WT}$ 또는 $\%T_{WT}$)에 따라 기재될 수 있다.

[0443] 어구 "야생형 핵산 서열 중 우라실 또는 티민 함량에 비교한 우라실 또는 티민 함량"은 서열-최적화된 핵산 중 우라실 또는 티민의 수를 상응하는 야생형 핵산 서열 중 우라실 또는 티민의 총수에 의해 나누고, 100을 곱함으

로써 결정된 파라미터를 지칭한다. 이 파라미터는 $\%U_{WT}$ 또는 $\%T_{WT}$로서 본원에 약기된다.

[0444] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 우라실- 또는 티민-변형된 서열의 $\%U_{WT}$ 또는 $\%T_{WT}$는 50% 초과, 55% 초과, 60% 초과, 65% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과이다.

[0445] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 우라실- 또는 티민 변형된 서열의 $\%U_{WT}$ 또는 $\%T_{WT}$는 55% 내지 88%, 56% 내지 87%, 57% 내지 86%, 58% 내지 85%, 59% 내지 84%, 60% 내지 83%, 61% 내지 82%, 62% 내지 81%, 63% 내지 80%, 64% 내지 79%, 65% 내지 78% 또는 65% 내지 77%이다.

[0446] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 우라실- 또는 티민-변형된 서열의 $\%U_{WT}$ 또는 $\%T_{WT}$는 66% 내지 78%, 66% 내지 77%, 67% 내지 77%, 67% 내지 76% 또는 65% 내지 77%이다.

[0447] 특정한 실시양태, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 우라실- 또는 티민-변형된 서열의 $\%U_{WT}$ 또는 $\%T_{WT}$는 약 66% 내지 약 77%, 예를 들어 67% 내지 76%이다.

[0448] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실- 또는 티민-변형된 서열의 $\%U_{WT}$ 또는 $\%T_{WT}$는 50% 초과, 55% 초과, 60% 초과, 65% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과이다.

[0449] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실- 또는 티민 변형된 서열의 $\%U_{WT}$ 또는 $\%T_{WT}$는 50% 내지 85%, 51% 내지 84%, 52% 내지 83%, 53% 내지 82%, 54% 내지 81%, 55% 내지 80%, 56% 내지 79%, 57% 내지 78%, 58% 내지 77%, 59% 내지 76%, 60% 내지 75%, 61% 내지 74% 또는 62% 내지 73%이다.

[0450] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실- 또는 티민-변형된 서열의 $\%U_{WT}$ 또는 $\%T_{WT}$는 61% 내지 74%, 61% 내지 73%, 61% 내지 72%, 61% 내지 73%, 62% 내지 73%, 62% 내지 72%, 62% 내지 74% 또는 63% 내지 72%이다.

[0451] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실- 또는 티민-변형된 서열의 $\%U_{WT}$ 또는 $\%T_{WT}$는 약 62% 내지 약 73%, 예를 들어 63% 내지 72%이다.

[0452] 총 뉴클레오티드 함량에 비교한 야생형 IL12B의 우라실 또는 티민 함량 (%)은 약 21%이다. 일부 실시양태에서, 총 뉴클레오티드 함량에 비교한 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 우라실- 또는 티민- 변형된 서열의 우라실 또는 티민 함량 (%) ($\%U_{TL}$ 또는 $\%T_{TL}$)은 21% 미만인다. 일부 실시양태에서, $\%U_{TL}$ 또는 $\%T_{TL}$은 20% 미만, 19% 미만, 18% 미만, 17% 미만, 16% 미만, 15% 미만, 14% 미만, 13% 미만, 12% 미만, 11% 미만 또는 10% 미만이다. 일부 실시양태에서, $\%U_{TL}$ 또는 $\%T_{TL}$은 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 이상이다.

[0453] 일부 실시양태에서, 총 뉴클레오티드 함량에 비교한 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 우라실- 또는 티민-변형된 서열의 우라실 또는 티민 함량 ($\%U_{TL}$ 또는 $\%T_{TL}$)은 10% 내지 20%, 11% 내지 20%, 11.5% 내지 19.5%, 12% 내지 19%, 12% 내지 18%, 13% 내지 18%, 13% 내지 17%, 13% 내지 16%, 13% 내지 16%, 14% 내지 16%, 14% 내지 17% 또는 13% 내지 17%이다.

[0454] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 우라실- 또는 티민 변형된 서열의 우라실 또는 티민 함량 ($\%U_{TL}$ 또는 $\%T_{TL}$)은 약 13% 내지 약 17%, 예를 들어 14% 내지 16%이다.

[0455] 총 뉴클레오티드 함량에 비교한 야생형 IL12A의 우라실 또는 티민 함량 (%)은 약 26%이다. 일부 실시양태에서, 총 뉴클레오티드 함량에 비교한 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실- 또는 티민- 변형된 서열의 우라실 또는 티민 함량 (%) ($\%U_{TL}$ 또는 $\%T_{TL}$)은 25% 미만이다. 일부 실시양태에서, $\%U_{TL}$ 또는 $\%T_{TL}$은 25% 미만, 24% 미만, 23% 미만, 22% 미만, 21% 미만, 20% 미만, 19% 미만, 18% 미만, 17% 미만, 16% 미만, 15% 미만, 14% 미만, 13% 미만, 12% 미만, 11% 미만 또는 10% 미만이다. 일부 실시양태에서, $\%U_{TL}$ 또는 $\%T_{TL}$은 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 이상이다.

[0456] 일부 실시양태에서, 총 뉴클레오티드 함량에 비교한 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실- 또는 티민-변형된 서열의 우라실 또는 티민 함량 ($\%U_{TL}$ 또는 $\%T_{TL}$)은 10% 내지 25%, 11% 내지 25%, 12% 내지 25%, 13% 내지 25%, 14% 내지 25%, 15% 내지 25%, 16% 내지 25%, 10% 내지 24%, 10% 내지 23%, 11% 내지 22%, 11% 내지 21%, 11% 내지 20%, 11% 내지 19%, 11% 내지 18%, 12% 내지 24%, 12% 내지 23%, 13% 내지 22%, 14% 내지 21%, 13% 내지 20%, 15% 내지 19%, 15% 내지 20%, 16% 내지 19%, 16% 내지 18% 또는 13% 내지 17%이다.

[0457] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실- 또는 티민 변형된 서열의 우라실 또는 티민 함량 ($\%U_{TL}$ 또는 $\%T_{TL}$)은 약 15% 내지 약 19%, 예를 들어 16% 내지 18%이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열은 상응하는 야생형 핵산 서열에 비해 감소된 수의 연속 우라실을 갖는다. 예를 들어, 2개의 연속 류신은 4개의 우라실 클러스터를 포함하는 서열 CUUUUG에 의해 코딩될 수 있다. 이러한 하위서열은, 예를 들어 우라실 클러스터가 제거된 CUGCUC로 치환될 수 있다.

[0458] 페닐알라닌은 UUC 또는 UUU에 의해 코딩될 수 있다. 따라서, UUU에 의해 코딩된 페닐알라닌이 UUC에 의해 대체될지라도, 동의 코돈은 여전히 우라실 쌍 (UU)을 함유한다. 따라서, 서열 중 페닐알라닌의 수는 코딩된 폴리펩티드 중 페닐알라닌의 수를 변경하지 않으면서 제거될 수 없는 최소 수의 우라실 쌍 (UU)을 확립한다.

[0459] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열은 야생형 핵산 서열에 비해 감소된 수의 우라실 트리플렛 (UUU)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열은 4, 3, 2, 1개의 우라실 트리플렛 (UUU)을 함유하거나 또는 함유하지 않는다.

[0460] 일부 실시양태에서, IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열은 야생형 핵산 서열 중 우라실 쌍 (UU)의 수에 비해 감소된 수의 우라실 쌍 (UU)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열은 야생형 핵산 서열 중 우라실 쌍 (UU)의 최소 가능 수에 상응하는 수의 우라실 쌍 (UU)을 갖는다.

[0461] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열은 야생형 핵산 서열 중 우라실 쌍 (UU)의 수보다 더 적은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 우라실 쌍 (UU)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열은 7 내지 13개, 8 내지 14개, 9 내지 15개, 10 내지 16개, 11 내지 7개, 12 내지 18개의 우라실 쌍 (UU)을 갖는다.

[0462] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열은 야생형 핵산 서열 중 우라실 쌍 (UU)의 수보다 더 적은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 우라실 쌍 (UU)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열은 7 내지 13개, 8 내지 14개, 9 내지 15개, 10 내지 16개, 11 내지 7개, 12 내지 18개의 우라실 쌍 (UU)을 갖는다.

[0463] 어구 "야생형 핵산 서열 중 우라실 쌍 (UU)에 비교한 우라실 쌍 (UU)"은 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열 중 우라실 쌍 (UU)의 수를 상응하는 야생형 뉴클레오티드 서열 중 우라실 쌍 (UU)의 총수에 의해 나누고, 100을 곱함으로써 결정된 파라미터를 지칭한다. 이 파라미터는 $\%UU_{wt}$로서 본원에 약기된다.

[0464] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 또는 IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열은 90% 미만, 85% 미만, 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만 또는 20% 미만의 $\%UU_{wt}$를 갖는다.

[0465] 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열은 24% 내지 59%의 $\%UU_{wt}$를 갖는다. 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열은 29% 내지 55%의 $\%UU_{wt}$를 갖는다.

[0466] 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열은 14% 내지 57%의 $\%UU_{wt}$를 갖는다. 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열은 19% 내지 52%의 $\%UU_{wt}$를 갖는다.

[0467] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 본원에 개시된 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열은 적어도 1종의 화학적으로 변형된 핵염기, 예를 들어 5-메톡시우라실을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열 중 핵염기 (예를 들어, 우라실)의 적어도 95%는 변형된 핵염기이다. 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열 중 우라실의 적어도 95%는 5-메톡시우라실이다. 일부 실시양태에서, 우라실-변형된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드는 miRNA 결합 부위, 예를 들어 miR-122에 결합하는 miRNA 결합 부위를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 우라실-변형된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드는 전달 작용제, 예를 들어 화학식 (I)을 갖는 화합물, 예를 들어 화합물 1-147 중 어느 것 또는 화합물 1-232 중 어느 것과 함께 제제화된다.

[0468] 일부 실시양태에서, $\%G_{TMX}$로 약기된 "IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열의 이론적 최대 구아닌 함량에 비교한 IL12B 및/또는 IL12A를 코딩하는 서열 최적화된 ORF의 구아닌 함량"은 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 약 100%이다. 일부 실시양태에서, $\%G_{TMX}$는 약 70% 내지 약 80%, 약 71% 내지 약 79%, 약 71% 내지 약 78% 또는 약 71% 내지 약 77%이다.

[0469] 일부 실시양태에서, $\%C_{TMX}$로 약기된 "IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열의 이론적 최대 시토신 함량에 비교한 ORF의 시토신 함량"은 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 약 100%이다. 일부 실시양태에서, $\%C_{TMX}$는 약 60% 내지 약 80%, 약 62% 내지 약 80%, 약 63% 내지 약 79% 또는 약 68% 내지 약 76%이다.

[0470] 일부 실시양태에서, $\%G/C_{TMX}$로 약기된 "IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 중 이론적 최대 G/C 함량에 비교한 ORF의 구아닌 및 시토신 함량 (G/C)"은 적어도 약 81%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 약 100%이다. $\%G/C_{TMX}$는 약 80% 내지 약 100%, 약 85% 내지 약 99%, 약 90% 내지 약 97% 또는 약 91% 내지 약 96%이다.

[0471] 일부 실시양태에서, $\%G/C_{WT}$로 약기된 "상응하는 야생형 ORF 중 G/C 함량에 비교한 ORF 중 G/C 함량"은 적어도 102% 적어도 103%, 적어도 104%, 적어도 105%, 적어도 106%, 적어도 107%, 적어도 110%, 적어도 115% 또는 적어도 120%이다.

[0472] 일부 실시양태에서, ORF 중 제3 코돈 위치에서의 평균 G/C 함량은 상응하는 야생형 ORF 중 제3 코돈 위치에서의 평균 G/C 함량보다 적어도 20% 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29% 또는 적어도 30% 더 높다.

[0473] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 IL12B 및/또는 IL12A 폴리펩티드를 코딩하는 오픈 리딩 프레임 (ORF)를 포함하며, 여기서 ORF는 서열 최적화되고, 여기서 각각의 $\%U_{TL}$, $\%U_{WT}$, $\%U_{TM}$, $\%G_{TL}$, $\%G_{WT}$, $\%G_{TMX}$, $\%C_{TL}$, $\%C_{WT}$, $\%C_{TMX}$, $\%G/C_{TL}$, $\%G/C_{WT}$, 또는 $\%G/C_{TMX}$는 단독으로 또는 그의 조합으로 (i) 파라미터의 최대 값에 상응하는 최대 (MAX) 플러스 약 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 10 표준 편차 (STD DEV), 및 (ii) 파라미터의 최소 값에 상응하는 최소 (MIN)에서 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 10 표준 편차 (STD DEV) 더 적은 범위 내에 있다.

[0474] 9. 서열 최적화를 위한 방법

[0475] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드 (예를 들어, 야생형 서열, 그의 기능적 단편 또는 변이체)를 코딩하는 뉴클레오티드 서열, 예를 들어 ORF를 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 서열 최적화된다. 서열 최적화된 뉴클레오티드 서열 (뉴클레오티드 서열은 또한 본원에서 "핵산"으로 지칭됨)은 참조 서열 (예를 들어, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 야생형 서열)에 비해 적어도 1개의 코돈 변형을 포함한다. 따라서, 서열 최적화된 핵산에서, 적어도 1개의 코돈은 참조 서열 (예를 들어, 야생형 서열)에서의 상응하는 코돈과 상이하다.

[0476] 일반적으로, 서열 최적화된 핵산은 적어도 참조 서열 중 코돈을 동의 코돈 (즉, 동일한 아미노산을 코딩하는 코돈)으로 치환시키는 것을 포함하는 단계에 의해 생성된다. 이러한 치환은, 예를 들어 코돈 치환 맵 (즉, 코돈 최적화된 서열에서 각각의 아미노산을 코딩할 코돈을 제공하는 표)을 적용함으로써, 또는 규칙의 세트를 적용함으로써 (예를 들어, 글리신이 중성 아미노산 다음에 있는 경우에, 글리신은 특정 코돈에 의해 코딩될 것이지만, 극성 아미노산 다음에 있는 경우에는, 또 다른 코돈에 의해 코딩될 것임) 이루어질 수 있다. 코돈 치환 (즉, "코돈 최적화")에 추가로, 본원에 개시된 서열 최적화 방법은, 엄격하게는 유해 모티프의 제거 (탈안정화 모티프 치환)와 같은 코돈 최적화에 관한 것이 아닌 추가의 최적화 단계를 포함한다. 이들 서열 최적화된 핵산 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)을 포함하는 조성물 및 제제는 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되어 기능적 활성 IL12의 생체내 발현을 용이하게 할 수 있다.

[0477] 세포 배양물 중 거대 분자의 재조합 발현은 수많은 제한 (예를 들어, 불량한 단백질 발현 수준, 멈춘 번역으로 인해 유발된 말단절단된 발현 산물, 단백질 미스폴딩 등)을 갖는 도전 과제일 수 있다. 이들 제한은 암을 앓고 있는 환자에게 기능적 활성 IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA) 또는 이를 포함하는 조성물 또는 제제를 투여하여, 암을 치료하기 위한 IL12 폴리펩티드의 합성 및 전달이 내인성으로 일어나게 함으로써 감소 또는 회피될 수 있다.

[0478] 시험관내 발현 시스템 (예를 들어, 세포 배양)에서 생체내 발현으로 변화시키는 것은 치료제를 코딩하는 핵산 서열의 재설계를 요구한다. 코딩되는 아미노산 서열을 반드시 변경하지 않으면서 상이한 코돈을 선택함으로써 자연 발생 유전자 서열을 재설계하는 것은 종종 단백질 발현 수준의 극적인 증가를 유도할 수 있다 (Gustafsson et al., 2004, Journal/Trends Biotechnol 22, 346-53). 변수, 예컨대 코돈 적응 지수 (CAI), mRNA 2차 구조, 시스-조절 서열, GC 함량 및 많은 다른 유사한 변수가 단백질 발현 수준과 다소 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다 (Villalobos et al., 2006, "Journal/BMC Bioinformatics 7, 285). 그러나, 유전자 코드의 축중성으로 인해, 수많은 상이한 핵산 서열은 모두 동일한 치료제를 코딩할 수 있다. 각각의 아미노산은 최대 6개의 동의 코돈에 의해 코딩되고; 이들 코돈 사이의 선택은 유전자 발현에 영향을 미친다. 추가로, 코돈 용법 (즉, 상이한 유기체가 폴리펩티드 서열을 발현하기 위해 코돈을 사용하는 빈도)은 유기체 사이에서 상이하다 (예를 들어, 인간 또는 인간화 치료 항체의 재조합 생산은 햄스터 세포 배양물에서 빈번하게 일어남).

[0479] 일부 실시양태에서, 참조 핵산 서열은 코돈 맵을 적용함으로써 서열 최적화될 수 있다. 통상의 기술자는 하기 개시된 코돈 맵에서의 T 염기가 DNA에 존재하지만, 반면에 T 염기는 상응하는 RNA에서 U 염기에 의해 대체될 것임을 인지할 것이다. 예를 들어, DNA 형태, 예를 들어 벡터 또는 시험관내 번역 (IVT) 주형의 본원에 개시된 서열 최적화된 핵산은 그의 T 염기가 그의 상응하는 전사 mRNA에서 U 염기로서 전사되게 할 것이다. 이러한 점에서, 서열 최적화된 DNA 서열 (T 포함) 및 그의 상응하는 RNA 서열 (U 포함) 둘 다는 본 개시내용의 서열 최적화된 핵산으로 간주된다. 통상의 기술자는 또한 동등한 코돈-맵이 1개 이상의 염기를 비-천연 염기로 대체함으로써 생성될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 예를 들어 TTC 코돈 (DNA 맵)은 UUC 코돈 (RNA 맵)에 상응할 것이며, 이는 차례로 ΨΨC 코돈 (U가 슈도우리딘으로 대체된 RNA 맵)에 상응할 수 있다.

[0480] 한 실시양태에서, IL12A, IL12B, 또는 IL12A 및 IL12B 둘 다를 코딩하는 참조 서열은 특정 아미노산을 코딩하는 모든 코돈을 코돈 맵에 제공된 대안적 코돈 중 단지 1개로 대체함으로써 최적화될 수 있다. 예를 들어, 최적화된 서열에서의 모든 발린은 GTG 또는 GTC 또는 GTT에 의해 코딩될 것이다.

[0481] 본 개시내용의 서열 최적화된 폴리뉴클레오티드는 1종 이상의 코돈 최적화 방법 또는 그의 조합을 사용하여 생성될 수 있다. 핵산 서열을 서열 최적화하는데 사용될 수 있는 서열 최적화 방법은 본원에 상세하게 기재된다. 이러한 방법의 목록은 포괄적이거나 제한적인 것이 아니다.

[0482] 하기 논의된 서열 최적화 방법 중 각각의 것에 대해 기재된 설계 원리 및 규칙, 예를 들어 참조 핵산 서열의 일부 영역에 대한 높은 G/C 함량 서열 최적화 또는 다른 영역에 대한 우리딘 함량 서열 최적화, 뿐만 아니라 서열 전체에 걸쳐 2차 구조를 최소화하거나 유해 모티프를 제거하기 위한 표적화된 뉴클레오티드 돌연변이는 많은 상이한 방식으로 조합될 수 있는 것으로 인지될 것이다.

[0483] 서열 최적화 방법의 잠재적 조합의 선택은, 예를 들어 합성 폴리뉴클레오티드를 생산하는데 사용되는 특정 화학에 좌우될 수 있다. 이러한 선택은 또한 서열 최적화된 핵산에 의해 코딩되는 단백질의 특징, 예를 들어 IL12를 포함하는 전체 서열, 기능적 단편 또는 융합 단백질 등에 좌우될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 선택은 서열 최적화된 핵산 (예를 들어, 치료 합성 mRNA)에 의해 표적화되는 특정 조직 또는 세포에 좌우될 수 있다.

[0484] 서열 최적화 방법 또는 최적화 방법의 적용 및 분석으로부터 유래된 설계 규칙을 조합하는 메카니즘은 단순하거나 복잡할 수 있다. 예를 들어, 조합은 다음일 수 있다:

[0485] (i) 순차적: 각각의 서열 최적화 방법 또는 설계 규칙의 세트가 전체 서열의 상이한 하위서열에 적용되며, 예를 들어 코돈 위치 1 내지 30에서 우리딘을 감소시킨 다음, 서열의 나머지에 대해 고 빈도 코돈을 선택한다.

[0486] (ii) 계층적: 여러 서열 최적화 방법 또는 설계 규칙의 세트가 계층적, 결정적 방식으로 조합된다. 예를 들어, 가장 GC-풍부한 코돈을 선택하고, 그러한 코돈 중 가장 빈번한 것을 선택함으로써 (공통되는) 타이를 파괴한다.

[0487] (iii) 다인성 / 다중파라미터: 기계 학습 또는 다른 모델링 기술이 다수의 중첩되는 및 가능하게는 모순되는 요건을 최상으로 충족시키는 단일 서열을 설계하는데 사용된다. 이러한 접근법은 수많은 수학적 기술, 예를 들어 유전자 알고리즘을 적용하는 컴퓨터의 사용을 요구할 것이다.

[0488] 궁극적으로, 이들 접근법 중 각각의 것은 다수의 경우에 단일 코돈 표에 요약될 수 있는 특정 규칙의 세트, 즉 표적 단백질 (즉 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드)에서의 각각의 아미노산에 대한 코돈의 정리된 목록을, 각각의 아미노산 위치에 대해 특정 코돈을 선택하는 방법을 나타내는 특정 규칙 또는 규칙의 세트와 함께 생성할 수 있다.

[0489] a. 우리딘 함량 최적화

[0490] 핵산 서열 중 우리딘의 국부 고농도의 존재는, 특히 변형된 우리딘 유사체가 합성 mRNA의 생산에 사용되는 경우에, 번역에 대한 유해한 효과, 예를 들어 느린 또는 조기에 종결되는 번역을 나타낼 수 있다. 추가로, 높은 우리딘 함량은 또한 TLR 활성화로 인해 합성 mRNA의 생체내 반감기를 감소시킬 수 있다.

[0491] 따라서, 핵산 서열은 적어도 1개의 우리딘 함량 최적화 단계를 포함하는 방법을 사용하여 서열 최적화될 수 있다. 이러한 단계는, 예를 들어 참조 핵산에서의 적어도 1개의 코돈을 대안적 코돈으로 치환시켜 우리딘-변형된 서열을 생성하는 것을 포함하며, 여기서 우리딘-변형된 서열은 하기 특성 중 적어도 1개를 갖는다:

[0492] (i) 전반적 우리딘 함량의 증가 또는 감소;

[0493] (ii) 국부 우리딘 함량의 증가 또는 감소 (즉, 우리딘 함량의 변화가 특정 하위서열로 제한됨);

[0494] (iii) 전반적 우리딘 함량을 변경하지 않으면서 우리딘 분포의 변화;

[0495] (iv) 우리딘 클러스터링 (예를 들어, 클러스터의 수, 클러스터의 위치 또는 클러스터 사이의 거리)의 변화; 또는

[0496] (v) 그의 조합.

[0497] 일부 실시양태에서, 서열 최적화 과정은 전반적 우리딘 함량을 최적화하는 것, 즉 참조 핵산 서열 중 우리딘 핵염기의 백분율에 비해 서열 최적화된 핵산 중 우리딘 핵염기의 백분율을 최적화하는 것을 포함한다. 예를 들어, 참조 서열에서 핵염기의 30%는 우리딘일 수 있고 서열 최적화된 핵산에서 핵염기의 10%는 우리딘일 수 있다.

[0498] 다른 실시양태에서, 서열 최적화 과정은 참조 핵산 서열의 특정 영역 중 국부 우리딘 함량을 감소시키는 것, 즉 서열 최적화된 핵산의 하위서열 중 우리딘 핵염기의 백분율을 참조 핵산 서열의 상응하는 하위서열 중 우리딘 핵염기의 백분율에 비해 감소시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 참조 핵산 서열은 30%의 국부 우리딘 함량을 갖는 5'-말단 영역 (예를 들어, 30개 코돈)을 가질 수 있고, 그러한 동일한 영역 중 우리딘 함량은 서열 최적화된 핵산에서 10%로 감소할 수 있다.

[0499] 구체적 실시양태에서, 코돈은 참조 핵산 서열에서, 예를 들어 단백질 번역에 대한 유해 효과를 가질 수 있는 우리딘 클러스터의 수, 크기, 위치 또는 분포를 감소시키거나 변형시키기 위해 대체될 수 있다. 일반적으로 참조 핵산 서열의 우리딘 함량을 감소시키는 것이 바람직할지라도, 특정 실시양태에서 참조 핵산 서열의 일부 하위서열의 우리딘 함량 및 특히 국부 우리딘 함량은 증가될 수 있다.

[0500] 번역에 대한 유해 효과를 피하기 위한 우리딘 함량의 감소는 다른 설계 목표를 달성하기 위해 본원에 개시된 다른 최적화 방법과 조합되어 행해질 수 있다. 예를 들어, 우리딘 함량 최적화는, 대부분의 아미노산에 대해 가장 희귀한 코돈을 사용하는 것이, 몇몇 예외로, U 함량을 감소시킬 것이기 때문에, 경사 설계와 조합될 수 있다.

[0501] 일부 실시양태에서, 우리딘-변형된 서열은 참조 핵산 서열과 비교하였을 때 더 낮은 톨-유사 수용체 (TLR) 반응을 유도하도록 설계된다. 여러 TLR은 핵산을 인식하고 그에 반응한다. 빈번한 바이러스 구성성분인 이중-가닥 (ds)RNA는 TLR3을 활성화시키는 것으로 제시되었다. 문헌 [Alexopoulou et al. (2001) Nature, 413:732-738 및 Wang et al. (2004) Nat. Med., 10:1366-1373] 참조. 단일-가닥 (ss)RNA는 TLR7을 활성화시킨다. 문헌 [Diebold et al. (2004) Science 303: 1529-1531] 참조. RNA 올리고뉴클레오티드, 예를 들어 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 갖는 RNA는 인간 TLR8의 리간드이다. 문헌 [Heil et al. (2004) Science 303:1526-1529] 참조. 박테리아 및 바이러스 DNA의 특징인 비메틸화 CpG 모티프를 함유하는 DNA는 TLR9를 활성화시킨다. 문헌 [Hemmi et al. (2000) Nature, 408: 740-745] 참조.

[0502] 본원에 사용된 용어 "TLR 반응"은 TLR7 수용체에 의한 단일-가닥 RNA의 인식으로 정의되고, 일부 실시양태에서는 RNA의 분해 및/또는 수용체에 의한 단일-가닥 RNA의 인식에 의해 유발된 생리학적 반응을 포괄한다. TLR7에 대한 RNA의 결합을 결정 및 정량화하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 유사하게, RNA가 TLR7-매개된 생리학적 반응 (예를 들어, 시토카인 분비)을 촉발하였는지 여부를 결정하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, TLR 반응은 TLR7 대신에 TLR3, TLR8 또는 TLR9에 의해 매개될 수 있다.

[0503] TLR7-매개된 반응의 억제는 뉴클레오시드 변형을 통해 달성될 수 있다. RNA는 자연에서 백개 초과의 상이한 뉴클레오시드 변형을 겪는다 (mods.rna.albany.edu에서 이용가능한 RNA 변형 데이터베이스 참조). 인간 rRNA는, 예를 들어, 박테리아 rRNA보다 10배 이상의 슈도우리딘 (Ψ) 및 25배 이상의 2'-O-메틸화 뉴클레오시드를 갖는다. 박테리아 mRNA는 뉴클레오시드 변형을 함유하지 않는 반면에 포유동물 mRNA는 N7-메틸구아노신 (m7G)에 추가로 5-메틸시티딘 (m5C), N6-메틸아데노신 (m6A), 이노신 및 많은 2'-O-메틸화 뉴클레오시드와 같은 변형된 뉴클레오시드를 갖는다.

[0504] RNA의 2개의 규정 특징부인 우라실 및 리보스는 TLR7 자극을 위해 둘 다 필요하면서도 충분하고, 단일-가닥 RNA (ssRNA)는 매우 근접하게 여러 우리딘을 함유하는 한 서열-독립적 방식으로 TLR7 효능제로서 작용한다. 전문이 본원에 참조로 포함된 문헌 [Diebold et al. (2006) Eur. J. Immunol. 36:3256-3267] 참조. 따라서, 본원에 개시된 최적화 방법 중 1종 이상은 TLR7-매개된 반응을 감소 또는 억제하기 위해 우리딘 함량을 (국부로 및/또는 국부로) 감소시키는 것 및/또는 우리딘 클러스터링을 감소 또는 변형시키는 것을 포함한다.

[0505] 일부 실시양태에서, 우리딘-변형된 서열에 의해 유발된 TLR 반응 (예를 들어, TLR7에 의해 매개된 반응)은 참조 핵산 서열에 의해 유발된 TLR 반응보다 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100% 더 낮다.

[0506] 일부 실시양태에서, 참조 핵산 서열에 의해 유발된 TLR 반응은 우리딘-변형된 서열에 의해 유발된 TLR 반응보다 적어도 약 1배, 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.2배, 적어도 약 1.3배, 적어도 약 1.4배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 1.6배, 적어도 약 1.7배, 적어도 약 1.8배, 적어도 약 1.9배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배 또는 적어도 약 10배 더 높다.

[0507] 일부 실시양태에서, 우리딘-변형된 서열의 우리딘 함량 (평균 전반적 우리딘 함량) (절대 또는 상대)은 참조 핵산 서열의 우리딘 함량 (절대 또는 상대)보다 더 높다. 따라서, 일부 실시양태에서, 우리딘-변형된 서열은 참조 핵산 서열보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100% 더 많은 우리딘을 함유한다.

[0508] 다른 실시양태에서, 우리딘-변형된 서열의 우리딘 함량 (평균 전반적 우리딘 함량) (절대 또는 상대)은 참조 핵산 서열의 우리딘 함량 (절대 또는 상대)보다 더 낮다. 따라서, 일부 실시양태에서, 우리딘-변형된 서열은 참조 핵산 서열보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100% 더 적은 우리딘을 함유한다.

[0509] 일부 실시양태에서, 우리딘-변형된 서열의 우리딘 함량 (평균 전반적 우리딘 함량) (절대 또는 상대)은 우리딘-

변형된 서열 중 총 핵염기의 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 미만이다. 일부 실시양태에서, 우리딘-변형된 서열의 우리딘 함량은 약 10% 내지 약 20%이다. 일부 특정한 실시양태에서, 우리딘-변형된 서열의 우리딘 함량은 약 12% 내지 약 16%이다.

[0510] 일부 실시양태에서, 참조 핵산 서열의 우리딘 함량은 슬라이딩 윈도우를 사용하여 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 슬라이딩 윈도우의 길이는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40개 핵염기이다. 일부 실시양태에서, 슬라이딩 윈도우는 40개 초과의 핵염기의 길이이다. 일부 실시양태에서, 슬라이딩 윈도우는 20개 핵염기의 길이이다. 슬라이딩 윈도우로 측정된 우리딘 함량에 기초하여, 참조 핵산 서열 및 서열 최적화된 핵산의 길이 전체에 걸친 우리딘 함량을 나타내는 히스토그램을 생성하는 것이 가능하다.

[0511] 일부 실시양태에서, 참조 핵산 서열은 히스토그램에서 특정 백분율 값 초과 또는 미만인 피크를 감소 또는 제거하도록 변형될 수 있다. 일부 실시양태에서, 참조 핵산 서열은 슬라이딩 윈도우 표현에서 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35% 또는 30% 초과의 우리딘인 피크를 제거하도록 변형될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 참조 핵산 서열은 20개 핵염기 슬라이딩 윈도우를 사용하여 측정된 바와 같이 서열 최적화된 핵산에서 어떤 피크도 30% 초과의 우리딘이 아니도록 변형될 수 있다. 일부 실시양태에서, 참조 핵산 서열은 20개 핵염기 슬라이딩 윈도우를 사용하여 측정된 바와 같이 서열 최적화된 핵산 서열에서 미리 결정된 수 이하 또는 이상의 피크가 특정 역치 값 초과 또는 미만이도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 참조 핵산 서열은 서열 최적화된 핵산에서 0개 피크 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개 이하의 피크가 10%, 15%, 20%, 25% 또는 30% 초과의 우리딘이도록 변형될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산은 30% 이상의 우리딘 함량을 갖는 0개 피크 내지 2개 피크를 함유한다.

[0512] 일부 실시양태에서, 참조 핵산 서열은 연속 우리딘의 발생률을 감소시키기 위해 서열 최적화될 수 있다. 예를 들어, 2개의 연속 류신은 4개의 우리딘 클러스터를 포함하는 서열 CUUUUG에 의해 코딩될 수 있다. 이러한 하위 서열은 우리딘 클러스터를 효과적으로 제거한 CUGCUC로 치환될 수 있다. 따라서, 참조 핵산 서열은 우리딘 쌍 (UU), 우리딘 트리플렛 (UUU) 또는 우리딘 쿼드루플렛 (UUUU)을 감소키거나 제거함으로써 최적화된 서열일 수 있다. U의 보다 고차 조합은 보다 저차 조합의 조합으로 간주되지 않는다. 따라서, 예를 들어 UUUU는 2개의 연속 U 쌍이 아닌, 엄격하게 쿼드루플렛으로 간주되거나; 또는 UUUUUU는 3개의 연속 U 쌍 또는 2개의 연속 U 트리플렛 등이 아닌, 섹스투플렛으로 간주된다.

[0513] 일부 실시양태에서, 모든 우리딘 쌍 (UU) 및/또는 우리딘 트리플렛 (UUU) 및/또는 우리딘 쿼드루플렛 (UUUU)은 참조 핵산 서열로부터 제거될 수 있다. 다른 실시양태에서, 우리딘 쌍 (UU) 및/또는 우리딘 트리플렛 (UUU) 및/또는 우리딘 쿼드루플렛 (UUUU)은 특정 역치 미만, 예를 들어 서열 최적화된 핵산에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개 이하의 발생으로 감소될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산은 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 미만의 우리딘 쌍을 함유한다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산은 어떤 우리딘 쌍 및/또는 트리플렛도 함유하지 않는다.

[0514] 페닐알라닌 코돈, 즉 UUC 또는 UUU는 우리딘 쌍 또는 트리플렛을 포함하고, 따라소 우리딘 함량을 감소시키기 위한 서열 최적화는 기껏해야 페닐알라닌 U 트리플렛을 페닐알라닌 U 쌍으로 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 우리딘 쌍 (UU) 및/또는 우리딘 트리플렛 (UUU)의 발생은 단지 비-페닐알라닌 U 쌍 또는 트리플렛을 지칭한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 비-페닐알라닌 우리딘 쌍 (UU) 및/또는 우리딘 트리플렛 (UUU)은 특정 역치 미만, 예를 들어 서열 최적화된 핵산에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개 이하의 발생으로 감소될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산은 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 미만의 비-페닐알라닌 우리딘 쌍 및/또는 트리플렛을 함유한다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산은 어떤 비-페닐알라닌 우리딘 쌍 및/또는 트리플렛도 함유하지 않는다.

[0515] 일부 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산에서의 우리딘 조합 (예를 들어, 쌍, 트리플렛, 쿼드루플렛)의 감소는 참조 핵산 서열에 존재하는 우리딘 조합에 비교한 백분율 감소로 표현될 수 있다.

[0516] 일부 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산은 참조 핵산 서열에 존재하는 우리딘 쌍의 총수의 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%,

50%, 55%, 60% 또는 65%를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산은 참조 핵산 서열에 존재하는 우리딘 트리플렛의 총수의 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 또는 65%를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산은 참조 핵산 서열에 존재하는 우리딘 쿼드루플렛의 총수의 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 또는 65%를 함유할 수 있다.

[0517] 일부 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산은 참조 핵산 서열에 존재하는 비-페닐알라닌 우리딘 쌍의 총수의 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 또는 65%를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산은 참조 핵산 서열에 존재하는 비-페닐알라닌 우리딘 트리플렛의 총수의 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 또는 65%를 함유할 수 있다.

[0518] 일부 실시양태에서, 서열 최적화된 서열 중 우리딘 함량은 서열 중 이론적 최소 우리딘 함량에 비해 표현될 수 있다. 용어 "이론적 최소 우리딘 함량"은 서열 중 모든 코돈이 최저 우리딘 함량을 갖는 동의 코돈으로 대체된 후 서열 길이의 백분율로서의 핵산 서열의 우리딘 함량으로 정의된다. 일부 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산의 우리딘 함량은 참조 서열 (예를 들어, 야생형 서열)의 이론적 최소 우리딘 함량과 동일하다. 일부 측면에서, 서열 최적화된 핵산의 우리딘 함량은 참조 서열 (예를 들어, 야생형 서열)의 이론적 최소 우리딘 함량의 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 105%, 약 110%, 약 115%, 약 120%, 약 125%, 약 130%, 약 135%, 약 140%, 약 145%, 약 150%, 약 155%, 약 160%, 약 165%, 약 170%, 약 175%, 약 180%, 약 185%, 약 190%, 약 195% 또는 약 200%이다.

[0519] 일부 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산의 우리딘 함량은 참조 서열 (예를 들어, 야생형 서열)의 이론적 최소 우리딘 함량과 동일하다.

[0520] 참조 핵산 서열 (예를 들어, 야생형 서열)은 그의 수, 크기, 위치, 분포 또는 그의 조합으로 인해 번역에 대해 부정적 영향을 미치는 우리딘 클러스터를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "우리딘 클러스터"는 특정 역치 초과인 우리딘 함량 (통상적으로 백분율로 기재됨)을 함유하는 참조 핵산 서열 또는 서열 최적화된 핵산 서열 중 하위서열을 지칭한다. 따라서, 특정 실시양태에서, 하위서열이 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 또는 65% 초과의 우리딘 함량을 포함하는 경우에, 이러한 하위서열은 우리딘 클러스터로 간주될 것이다.

[0521] 우리딘 클러스터의 부정적 영향은, 예를 들어 TLR7 반응을 도출할 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 핵산 서열 최적화 방법의 일부 구현에서 클러스터의 수, 클러스터의 크기, 클러스터의 위치 (예를 들어, 핵산 서열의 5' 및/또는 3' 말단에 근접함), 클러스터 사이의 거리, 또는 우리딘 클러스터의 분포 (예를 들어, 핵산 서열에 따른 클러스터의 특정 패턴, 발현된 산물에서의 2차 구조 요소에 관한 클러스터의 분포, 또는 mRNA의 2차 구조에 관한 클러스터의 분포)를 감소시키는 것이 바람직하다.

[0522] 일부 실시양태에서, 참조 핵산 서열은 적어도 1개의 우리딘 클러스터를 포함하고, 여기서 상기 우리딘 클러스터는 참조 핵산 서열의 하위서열이고, 여기서 상기 하위서열 중 총 우리딘 핵염기의 백분율은 미리 결정된 역치 초과이다. 일부 실시양태에서, 하위서열의 길이는 적어도 약 10, 적어도 약 15, 적어도 약 20, 적어도 약 25, 적어도 약 30, 적어도 약 35, 적어도 약 40, 적어도 약 45, 적어도 약 50, 적어도 약 55, 적어도 약 60, 적어도 약 65, 적어도 약 70, 적어도 약 75, 적어도 약 80, 적어도 약 85, 적어도 약 90, 적어도 약 95, 또는 적어도 약 100개의 핵염기이다. 일부 실시양태에서, 하위서열은 100개 핵염기보다 더 길다. 일부 실시양태에서, 역치는 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% 또는 25% 우리딘 함량이다. 일부 실시양태에서, 역치는 25% 초과이다.

[0523] 예를 들어, A, D, G, S 및 R을 포함하는 아미노산 서열은 핵산 서열 GCU, GAU, GGU, AGU, CGU에 의해 코딩될 수 있다. 이러한 서열이 임의의 우리딘 쌍, 트리플렛 또는 쿼드루플렛을 함유하지 않더라도, 핵염기의 3분의 1은 우리딘일 것이다. 이러한 우리딘 클러스터는 대안적 코돈을 사용하여, 예를 들어 우리딘을 함유하지 않는 GCC, GAC, GGC, AGC 및 CGC를 사용하여 제거될 수 있다.

[0524] 다른 실시양태에서, 참조 핵산 서열은 적어도 1개의 우리딘 클러스터를 포함하고, 여기서 상기 우리딘 클러스터는 참조 핵산 서열의 하위서열이고, 여기서 상기 하위서열의 우리딘 핵염기의 백분율은 슬라이딩 윈도우를 사용

하여 측정된 바와 같이 미리 결정된 역치 초과이다. 일부 실시양태에서, 슬라이딩 윈도우의 길이는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40개의 핵염기이다. 일부 실시양태에서, 슬라이딩 윈도우는 40개 초과의 핵염기의 길이이다. 일부 실시양태에서, 역치는 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% 또는 25% 우리딘 함량이다. 일부 실시양태에서, 역치는 25% 초과이다.

[0525] 일부 실시양태에서, 참조 핵산 서열은 적어도 2개의 우리딘 클러스터를 포함한다. 일부 실시양태에서, 우리딘-변형된 서열은 참조 핵산 서열보다 더 적은 우리딘-풍부 클러스터를 함유한다. 일부 실시양태에서, 우리딘-변형된 서열은 참조 핵산 서열보다 더 많은 우리딘-풍부 클러스터를 함유한다. 일부 실시양태에서, 우리딘-변형된 서열은 참조 핵산 서열 중 상응하는 우리딘-풍부 클러스터보다 길이가 더 짧은 우리딘-풍부 클러스터를 함유한다. 다른 실시양태에서, 우리딘-변형된 서열은 참조 핵산 서열 중 상응하는 우리딘-풍부 클러스터보다 길이가 더 긴 우리딘-풍부 클러스터를 함유한다.

[0526] 문헌 [Kariko et al. (2005) Immunity 23:165-175; Kormann et al. (2010) Nature Biotechnology 29:154-157; 또는 Sahin et al. (2014) Nature Reviews Drug Discovery | AOP, published online 19 September 2014m doi:10.1038/nrd4278]을 참조하며; 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0527] b. 구아닌/시토신 (G/C) 함량

[0528] 참조 핵산 서열은 참조 핵산 서열의 구아닌/시토신 (G/C) 함량 (절대 또는 상대)을 변경하는 것을 포함하는 방법을 사용하여 서열 최적화될 수 있다. 이러한 최적화는 참조 핵산 서열의 전반적 G/C 함량 (절대 또는 상대)을 변경하는 것 (예를 들어, 증가 또는 감소시키는 것); 참조 핵산 서열에 G/C 함량의 국부 변화를 도입하는 것 (예를 들어, 참조 핵산 서열에서의 선택된 영역 또는 하위서열 중 G/C를 증가 또는 감소시키는 것); 참조 핵산 서열에서의 G/C 클러스터의 빈도, 크기 및 분포를 변경하는 것, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0529] 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 서열 최적화된 핵산은 참조 핵산 서열의 G/C 함량 (절대 또는 상대)에 비해 G/C 함량 (절대 또는 상대)의 전체 증가를 포함한다. 일부 실시양태에서, G/C 함량 (절대 또는 상대)의 전체 증가는 참조 핵산 서열의 G/C 함량 (절대 또는 상대)에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%이다.

[0530] 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 서열 최적화된 핵산은 참조 핵산 서열의 G/C 함량에 비해 G/C 함량 (절대 또는 상대)의 전체 감소를 포함한다. 일부 실시양태에서, G/C 함량 (절대 또는 상대)의 전체 감소는 참조 핵산 서열의 G/C 함량 (절대 또는 상대)에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%이다.

[0531] 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 서열 최적화된 핵산은 참조 핵산 서열 중 상응하는 하위서열의 G/C 함량 (절대 또는 상대)에 비해 하위서열 (즉, G/C 변형된 하위서열)에서의 구아닌/시토신 (G/C) 함량 (절대 또는 상대)의 국부 증가를 포함한다. 일부 실시양태에서, G/C 함량 (절대 또는 상대)의 국부 증가는 참조 핵산 서열 중 상응하는 하위서열의 G/C 함량 (절대 또는 상대)에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%만큼이다.

[0532] 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 서열 최적화된 핵산은 참조 핵산 서열 중 상응하는 하위서열의 G/C 함량 (절대 또는 상대)에 비해 하위서열 (즉, G/C 변형된 하위서열)에서의 구아닌/시토신 (G/C) 함량 (절대 또는 상대)의 국부 감소를 포함한다. 일부 실시양태에서, G/C 함량 (절대 또는 상대)의 국부 감소는 참조 핵산 서열 중 상응하는 하위서열의 G/C 함량 (절

대 또는 상대)에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%만큼이다.

[0533] 일부 실시양태에서, G/C 함량 (절대 또는 상대)은 적어도 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100개 핵염기의 길이인 하위서열에서 증가 또는 감소된다.

[0534] 일부 실시양태에서, G/C 함량 (절대 또는 상대)은 적어도 약 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990 또는 1000개 핵염기의 길이인 하위서열에서 증가 또는 감소된다.

[0535] 일부 실시양태에서, G/C 함량 (절대 또는 상대)은 적어도 약 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700, 5800, 5900, 6000, 6100, 6200, 6300, 6400, 6500, 6600, 6700, 6800, 6900, 7000, 7100, 7200, 7300, 7400, 7500, 7600, 7700, 7800, 7900, 8000, 8100, 8200, 8300, 8400, 8500, 8600, 8700, 8800, 8900, 9000, 9100, 9200, 9300, 9400, 9500, 9600, 9700, 9800, 9900 또는 10000개 핵염기의 길이인 하위서열에서 증가 또는 감소된다.

[0536] 본원에 기재된 G 및 C 함량 (절대 또는 상대)의 증가 또는 감소는 낮은 G/C 함량을 갖는 동의 코돈을 더 높은 G/C 함량을 갖는 동의 코돈으로 대체하는 것 또는 그 반대의 경우에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, L은 6개의 동의 코돈을 갖는데: 이들 중 2개는 2개 G/C를 갖고 (CUC, CUG), 3개는 단일 G/C를 갖고 (UUG, CUU, CUA), 1개는 G/C를 갖지 않는다 (UUA). 따라서 참조 핵산이 특정 위치에 CUC 코돈을 가진 경우에, 그러한 위치에서의 G/C 함량은 CUC를 단일 G/C를 갖는 코돈 또는 G/C를 갖지 않는 코돈 중 어느 것으로 대체함으로써 감소될 수 있다.

[0537] 미국 공개 번호 US20140228558, US20050032730 A1; 문헌 [Gustafsson et al. (2012) Protein Expression and Purification 83: 37-46]을 참조하며; 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0538] c. 코돈 빈도 - 코돈 용법 편향

[0539] 관련 기술분야에 공지된 수많은 코돈 최적화 방법은 참조 핵산 서열 중의 코돈을 더 높은 빈도를 갖는 코돈으로 치환하는 것에 기초한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열은 서열 최적화된 핵산에서의 다른 동의 코돈에 비해 1개 이상의 코돈의 사용 빈도를 비-코돈 최적화된 서열에서의 사용 빈도와 비교해 변형 사용하는 것을 포함하는 방법을 사용하여 서열 최적화될 수 있다.

[0540] 본원에 사용된 용어 "코돈 빈도"는 코돈 용법 편향, 즉 코딩 DNA/RNA에서의 동의 코돈의 발생 빈도의 차이를 지칭한다. 코돈 선호도는 돌연변이 편향과 번역 최적화를 위한 자연 선택 사이의 균형을 반영하는 것으로 일반적으로 인식된다. 최적 코돈은 보다 빠른 번역율 및 높은 정확도를 달성하는 것을 돕는다. 이들 요인으로 인해, 번역 선택은 고도로 발현되는 유전자에서 보다 강할 것으로 예상된다. 생물정보학 및 컴퓨터 생물학의 분야에서, 많은 통계적 방법이 제안되었고, 코돈 용법 편향을 분석하는데 사용되었다. 예를 들어, 문헌 [Comeron & Aguade (1998) J. Mol. Evol. 47: 268-74] 참조. '최적 코돈의 빈도' (Fop) (Ikemura (1981) J. Mol. Biol. 151 (3): 389-409), 상대 코돈 적응 (RCA) (Fox & Eril (2010) DNA Res. 17 (3): 185-96) 또는 '코돈 적응 지수' (CAI) (Sharp & Li (1987) Nucleic Acids Res. 15 (3): 1281-95)와 같은 방법이 유전자 발현 수준을 예측하는데 사용되며, '코돈의 유효 수' (Nc) 및 정보 이론으로부터의 샤논 엔트로피와 같은 방법은 코돈 용법 균등성을 측정하는데 사용된다. 다변량 통계적 방법, 예컨대 대응 분석 및 주성분 분석은 유전자 사이에서 코돈 용법의 변동을 분석하는데 폭넓게 사용된다 (Suzuki et al. (2008) DNA Res. 15 (6): 357-65; Sandhu et al., In Silico Biol. 2008;8(2):187-92).

[0541] 본원에 개시된 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열 (예를 들어, 야생형 핵산 서열, 돌연변이 핵산 서열, 키메라 핵산 서열 등, 예를 들어 mRNA일 수 있음)은

참조 핵산 서열 중 적어도 1개의 코돈을 동의 코돈 세트 중 더 높거나 더 낮은 코돈 빈도를 갖는 대안적 코돈으로 치환시키는 것을 포함하는 방법을 사용하여 코돈 최적화될 수 있으며, 여기서 생성된 서열 최적화된 핵산은 참조 핵산 서열에 비해 적어도 1개의 최적화된 특성을 갖는다.

[0542] 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 참조 핵산 서열 중 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 또는 100%의 코돈은 각각 동의 코돈 세트 중 치환되는 코돈의 코돈 빈도보다 더 높은 코돈 빈도를 갖는 대안적 코돈으로 치환된다.

[0543] 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 참조 핵산 서열 중 적어도 1개의 코돈은 동의 코돈 세트 중 치환되는 코돈의 코돈 빈도보다 더 높은 코돈 빈도를 갖는 대안적 코돈으로 치환되고, 참조 핵산 서열 중 적어도 1개의 코돈은 동의 코돈 세트 중 치환되는 코돈의 코돈 빈도보다 더 낮은 코돈 빈도를 갖는 대안적 코돈으로 치환된다.

[0544] 일부 실시양태에서, IL12를 코딩하는 참조 핵산 서열 중 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 75%의 코돈은 각각 동의 코돈 세트 중 치환되는 코돈의 코돈 빈도보다 더 높은 코돈 빈도를 갖는 대안적 코돈으로 치환된다.

[0545] 일부 실시양태에서, 보다 높은 코돈 빈도를 갖는 적어도 1개의 대안적 코돈은 동의 코돈 세트에서 최고 코돈 빈도를 갖는다. 다른 실시양태에서, 보다 높은 코돈 빈도를 갖는 모든 대안적 코돈은 동의 코돈 세트에서 최고 코돈 빈도를 갖는다.

[0546] 일부 실시양태에서, 보다 낮은 코돈 빈도를 갖는 적어도 1개의 대안적 코돈은 동의 코돈 세트에서 최저 코돈 빈도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 보다 높은 코돈 빈도를 갖는 모든 대안적 코돈은 동의 코돈 세트에서 최고 코돈 빈도를 갖는다.

[0547] 일부 구체적 실시양태에서, 적어도 1개의 대안적 코돈은 동의 코돈 세트에서 두번째로 높은, 세번째로 높은, 네번째로 높은, 다섯번째로 높은 또는 여섯번째로 높은 빈도를 갖는다. 일부 구체적 실시양태에서, 적어도 1개의 대안적 코돈은 동의 코돈 세트에서 두번째로 낮은, 세번째로 낮은, 네번째로 낮은, 다섯번째로 낮은 또는 여섯번째로 낮은 빈도를 갖는다.

[0548] 코돈 빈도에 기초한 최적화는 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 참조 핵산 서열에, 상기 기재된 바와 같이 전반적으로 적용될 수 있거나 또는 국부로 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 국부로 적용되는 경우에, 참조 핵산 서열의 영역은 특정 하위서열 중 모든 또는 특정 백분율의 코돈을 그의 각각의 동의 코돈 세트 중 더 높거나 더 낮은 빈도를 갖는 코돈으로 치환시켜, 코돈 빈도에 기초하여 변형될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 참조 핵산 서열의 하위서열 중 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 또는 100%의 코돈은 각각 동의 코돈 세트 중 치환되는 코돈의 코돈 빈도보다 더 높은 코돈 빈도를 갖는 대안적 코돈으로 치환된다.

[0549] 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 참조 핵산 서열의 하위서열 중 적어도 1개의 코돈은 동의 코돈 세트 중 치환되는 코돈의 코돈 빈도보다 더 높은 코돈 빈도를 갖는 대안적 코돈으로 치환되고, 참조 핵산 서열의 하위서열 중 적어도 1개의 코돈은 동의 코돈 세트 중 치환되는 코돈의 코돈 빈도보다 더 낮은 코돈 빈도를 갖는 대안적 코돈으로 치환된다.

[0550] 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 참조 핵산 서열의 하위서열 중 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 75%의 코돈은 각각 동의 코돈 세트 중 치환되는 코돈의 코돈 빈도보다 더 높은 코돈 빈도를 갖는 대안적 코돈으로 치환된다.

[0551] 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 참조 핵산 서열의 하위서열 중 치환되고 보다 높은 코돈 빈도를 갖는 적어도 1개의 대안적 코돈은 동의 코돈 세

트에서 최고 코돈 빈도를 갖는다. 다른 실시양태에서, 참조 핵산 서열의 하위서열 중 치환되고 보다 낮은 코돈 빈도를 갖는 모든 대안적 코돈은 동의 코돈 세트에서 최저 코돈 빈도를 갖는다.

[0552] 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 참조 핵산 서열의 하위서열 중 치환되고 보다 낮은 코돈 빈도를 갖는 적어도 1개의 대안적 코돈은 동의 코돈 세트에서 최저 코돈 빈도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 참조 핵산 서열의 하위서열 중 치환되고 보다 높은 코돈 빈도를 갖는 모든 대안적 코돈은 동의 코돈 세트에서 최고 코돈 빈도를 갖는다.

[0553] 구체적 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 서열 최적화된 핵산은 특정 위치, 예를 들어 서열 최적화된 핵산의 5' 말단 또는 3' 말단에, 또는 그러한 영역으로부터 미리 결정된 거리 (예를 들어, 서열 최적화된 핵산의 5' 말단 또는 3' 말단으로부터 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100개 코돈) 이내에, 참조 핵산 서열의 상응하는 하위서열 중 전체 코돈 빈도보다 더 높거나 더 낮은 전체 코돈 빈도를 갖는 하위서열을 포함할 수 있다.

[0554] 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 서열 최적화된 핵산은 참조 핵산 서열의 상응하는 하위서열 중 전체 코돈 빈도보다 더 높거나 더 낮은 전체 코돈 빈도를 갖는 1개 초과의 하위서열을 포함할 수 있다. 통상의 기술자는 전체 더 높거나 더 낮은 전체 코돈 빈도를 갖는 하위서열이, 전체 코돈 빈도가 더 높거나 더 낮은지 여부, 하위서열의 길이, 하위서열 사이의 거리, 하위서열의 위치 등에 따라, 무수한 패턴으로 조직될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0555] 미국 특허 번호 US5082767, US8126653, US7561973, US8401798; 미국 공개 번호 US 20080046192, US 20080076161; 국제 공개 번호 WO2000018778; 문헌 [Welch et al. (2009) PLoS ONE 4(9): e7002; Gustafsson et al. (2012) Protein Expression and Purification 83: 37-46; Chung et al. (2012) BMC Systems Biology 6:134]을 참조하며; 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0556] d. 탈안정화 모티프 치환

[0557] 서열 최적화에 영향을 미칠 수 있는 다양한 모티프가 존재하며, 이들은 예를 들어 다음의 다양한 비-배타적 카테고리에 속한다:

[0558] (i) 1차 서열 기반 모티프: 뉴클레오티드의 단순 배열에 의해 규정되는 모티프.

[0559] (ii) 구조적 모티프: 특정 2차 구조를 형성하는 경향이 있는 뉴클레오티드의 배열에 의해 코딩되는 모티프.

[0560] (iii) 국부 모티프: 1개의 인접 하위서열에서 코딩되는 모티프.

[0561] (iv) 분포된 모티프: 2개 이상의 해체된 하위서열에서 코딩되는 모티프.

[0562] (v) 유리한 모티프: 뉴클레오티드 구조 또는 기능을 개선시키는 모티프.

[0563] (vi) 불리한 모티프: 뉴클레오티드 구조 또는 기능에 대한 유해한 효과를 갖는 모티프.

[0564] 불리한 모티프의 카테고리에 속하는 다수의 모티프가 존재한다. 일부 예는, 예를 들어 비교적 짧은, 정확한 서열인 경향이 있는 제한 효소 모티프, 예컨대 XbaI (TCTAGA (서열식별번호: 224)), EcoRI (GAATTC (서열식별번호: 225)), EcoRII (CCWGG (서열식별번호: 226) (여기서 W는 IUPAC 다의성 코드에 따라 A 또는 T를 의미함)) 또는 HindIII (AAGCTT (서열식별번호: 227))에 대한 제한 부위 모티프; 보다 길고 정확한 서열이 아닌 컨센서스에 기초하는 경향이 있는, 예컨대 T7 RNA 폴리머라제 (GnnnnWnCRnCTCnCnnWnD (서열식별번호: 228), 여기서 n은 임의의 뉴클레오티드를 의미하고, R은 A 또는 G를 의미하고, W는 A 또는 T를 의미하고, D는 A 또는 G 또는 T, 그러나 C는 아닌 것을 의미함)에서와 같은 효소 부위; 구조적 모티프, 예컨대 GGGG (서열식별번호: 229) 반복부 (Kim et al. (1991) Nature 351(6324):331-2); 또는 다른 모티프, 예컨대 CUG-트리플렛 반복부 (Querido et al. (2014) J. Cell Sci. 124:1703-1714)를 포함한다.

[0565] 따라서, 본원에 개시된 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열은 참조 핵산 서열에서 적어도 1개의 탈안정화 모티프를 치환시키고 이러한 불리한 모티프를 제거하거나 또는 그것을 유리한 모티프로 대체하는 것을 포함하는 방법을 사용하여 서열 최적화될 수 있다.

[0566] 일부 실시양태에서, 최적화 과정은 참조 핵산 서열에서 유리한 및/또는 불리한 모티프를 확인하는 것을 포함하며, 여기서 이러한 모티프는, 예를 들어 최적화 과정 전 또는 그 동안 참조 핵산 서열에서 안정성의 상실을 유

발할 수 있는 특정 하위서열이다. 예를 들어, 최적화 동안 특정 염기의 치환은 제한 효소에 의해 인식된 하위서열 (모티프)을 생성할 수 있다. 따라서, 최적화 과정 동안 불리한 모티프의 출현은 서열 최적화된 서열을 불리한 것으로 공지된 모티프의 라이브러리와 비교함으로써 모니터링될 수 있다. 이어서, 불리한 모티프의 확인은 사후 필터로서, 즉 잠재적으로 참조 핵산 서열에 도입될 수 있는 특정 변형이 실제로 구현되어야 하는지 아닌지 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0567] 일부 실시양태에서, 불리한 모티프의 확인은 본원에 개시된 서열 최적화 방법의 적용 전에 사용될 수 있으며, 즉 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 참조 핵산 서열에서 모티프의 확인 및 그의 대안적 핵산 서열로의 대체가 전처리 단계로서, 예를 들어 우리딘 감소 전에 사용될 수 있다.

[0568] 다른 실시양태에서, 불리한 모티프의 확인 및 그의 제거는 본원에 개시된 서열 최적화 방법 중 2종 이상을 포함하는 다중파라미터 핵산 최적화 방법에 통합된 추가의 서열 최적화 기술로서 사용된다. 이 방식으로 사용되는 경우에, 최적화 과정 동안 확인된 불리한 모티프는, 예를 들어 원래 설계 원리(들) (예를 들어, 낮은 U, 고빈도 등)를 가능한 한 면밀히 보존하기 위해 가능한 최저 수의 핵염기를 치환시킴으로써 제거될 것이다.

[0569] 예를 들어 미국 공개 번호 US20140228558, US20050032730 또는 US20140228558을 참조하며, 이들은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0570] e. 제한된 코돈 세트 최적화

[0571] 일부 특정한 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 참조 핵산 서열의 서열 최적화는 제한된 코돈 세트, 예를 들어 20개의 천연 아미노산, 20개의 천연 아미노산의 하위세트, 또는 예를 들어 비-천연 아미노산을 포함한 아미노산의 확장된 세트를 코딩하는데 천연 수보다 더 적은 수의 코돈이 사용되는 코돈 세트를 사용하여 수행될 수 있다.

[0572] 유전자 코드는 모든 유기체 사이에서 고도로 유사하고, 개시 및 종결 코돈 플러스 단백질 번역에 관여하는 20개의 표준 아미노산을 코딩하는 64개의 엔트리를 갖는 단순 표로 표현될 수 있다. 유전자 코드는 축중성이며, 즉 일반적으로 1개 초과의 코돈이 각각의 아미노산을 특정한다. 예를 들어, 아미노산 류신은 UUA, UUG, CUU, CUC, CUA 또는 CUG 코돈에 의해 특정되고, 반면에 아미노산 세린은 UCA, UCG, UCC, UCU, AGU 또는 AGC 코돈에 의해 특정된다 (제1, 제2 또는 제3 위치에서의 차이). 천연 유전자 코드는 자연 발생 아미노산을 코딩하는 62개의 코돈을 포함한다. 따라서, 본원에 개시된 방법의 일부 실시양태에서 20개의 아미노산을 코딩하는 62개 미만의 코돈을 포함하는 최적화된 코돈 세트 (유전자 코드)는 61, 60, 59, 58, 57, 56, 55, 54, 53, 52, 51, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 또는 20개의 코돈을 포함할 수 있다.

[0573] 일부 실시양태에서, 제한된 코돈 세트는 20개 미만의 코돈을 포함한다. 예를 들어, 단백질이 20개 미만의 유형의 아미노산을 함유하는 경우에, 이러한 단백질은 20개 미만의 코돈을 갖는 코돈 세트에 의해 코딩될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 최적화된 코돈 세트는 참조 핵산 서열에 의해 코딩되는 단백질에 존재하는 상이한 유형의 아미노산만큼 많은 코돈을 포함한다. 일부 실시양태에서, 최적화된 코돈 세트는 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 심지어 1개의 코돈을 포함한다.

[0574] 일부 실시양태에서, Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Ser, Thr, Tyr, 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 아미노산, 즉 자연적으로 1개 초과의 코돈에 의해 코딩되는 아미노산은, 자연 발생 수의 동의 코돈보다 더 적은 코돈으로 코딩된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, Ala는 서열 최적화된 핵산에서 3, 2 또는 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; Cys는 서열 최적화된 핵산에서 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; Asp는 서열 최적화된 핵산에서 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; Glu는 서열 최적화된 핵산에서 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; Phe는 서열 최적화된 핵산에서 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; Gly는 서열 최적화된 핵산에서 3개 코돈, 2개 코돈 또는 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; His는 서열 최적화된 핵산에서 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; Ile는 서열 최적화된 핵산에서 2개 코돈 또는 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; Lys는 서열 최적화된 핵산에서 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; Leu는 서열 최적화된 핵산에서 5개 코돈, 4개 코돈, 3개 코돈, 2개 코돈 또는 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; Asn은 서열 최적화된 핵산에서 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; Pro는 서열 최적화된 핵산에서 3개 코돈, 2개 코돈 또는 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; Gln은 서열 최적화된 핵산에서 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; Arg는 서열 최적화된 핵산에서 5개 코돈, 4개 코돈, 3개 코돈, 2개 코돈 또는 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; Ser은 서열

최적화된 핵산에서 5개 코돈, 4개 코돈, 3개 코돈, 2개 코돈 또는 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; Thr은 서열 최적화된 핵산에서 3개 코돈, 2개 코돈 또는 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; Val은 서열 최적화된 핵산에서 3개 코돈, 2개 코돈 또는 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있고; Tyr은 서열 최적화된 핵산에서 1개 코돈에 의해 코딩될 수 있다.

[0575] 일부 실시양태에서, Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Ser, Thr, Tyr, 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 아미노산, 즉 자연적으로 1개 초과의 코돈에 의해 코딩되는 아미노산은 제한된 코돈 세트에서의 단일 코돈에 의해 코딩된다.

[0576] 일부 구체적 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산은 DNA이고, 제한된 코돈 세트는 20개의 코돈으로 이루어지며, 여기서 각각의 코돈은 20개의 아미노산 중 1개를 코딩한다. 일부 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산은 DNA이고, 제한된 코돈 세트는 GCT, GCC, GCA 및 GCG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; CGT, CGC, CGA, CGG, AGA 및 AGG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; AAT 또는 ACC로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; GAT 또는 GAC로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; TGT 또는 TGC로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; CAA 또는 CAG로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; GAA 또는 GAG로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; GGT, GGC, GGA 및 GGG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; CAT 또는 CAC로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; ATT, ATC 및 ATA로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; TTA, TTG, CTT, CTC, CTA 및 CTG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; AAA 또는 AAG로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; ATG 코돈; TTT 또는 TTC로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; CCT, CCC, CCA 및 CCG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; TCT, TCC, TCA, TCG, AGT 및 AGC로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; ACT, ACC, ACA 및 ACG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; TGG 코돈; TAT 또는 TAC로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; 및 GTT, GTC, GTA, 및 GTG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈을 포함한다.

[0577] 다른 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산은 RNA (예를 들어, mRNA)이고, 제한된 코돈 세트는 20개의 코돈으로 이루어지며, 여기서 각각의 코돈은 20개의 아미노산 중 1개를 코딩한다. 일부 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산은 RNA이고, 제한된 코돈 세트는 GCU, GCC, GCA 및 GCG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; CGU, CGC, CGA, CGG, AGA 및 AGG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; AAU 또는 ACC로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; GAU 또는 GAC로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; UGU 또는 UGC로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; CAA 또는 CAG로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; GAA 또는 GAG로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; GGU, GGC, GGA 및 GGG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; CAU 또는 CAC로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; AUU, AUC 및 AUA로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; UUA, UUG, CUU, CUC, CUA 및 CUG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; AAA 또는 AAG로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; AUG 코돈; UUU 또는 UUC로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; CCU, CCC, CCA 및 CCG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; UCU, UCC, UCA, UCG, AGU 및 AGC로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; ACU, ACC, ACA 및 ACG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; UGG 코돈; UAU 또는 UAC로부터 선택된 적어도 1개의 코돈; 및 GUU, GUC, GUA 및 GUG로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 코돈을 포함한다.

[0578] 일부 구체적 실시양태에서, 제한된 코돈 세트는 특정 조직 또는 세포에 투여 후의 서열 최적화된 핵산 (예를 들어, 합성 mRNA)의 생체내 발현을 위해 최적화되었다.

[0579] 일부 실시양태에서, 최적화된 코돈 세트 (예를 들어, 20개의 아미노산을 코딩하는 20개의 코돈 세트)는 하기 특성 중 적어도 1개에 따른다:

[0580] (i) 최적화된 코돈 세트는 원래 또는 천연 코돈 세트보다 더 높은 평균 G/C 함량을 가짐; 또는

[0581] (ii) 최적화된 코돈 세트는 원래 또는 천연 코돈 세트보다 더 낮은 평균 U 함량을 가짐; 또는

[0582] (iii) 최적화된 코돈 세트는 최고 빈도를 갖는 코돈으로 구성됨; 또는

[0583] (iv) 최적화된 코돈 세트는 최저 빈도를 갖는 코돈으로 구성됨; 또는

[0584] (v) 그의 조합.

[0585] 일부 구체적 실시양태에서, 최적화된 코돈 세트에서의 적어도 1개의 코돈은 동의 코돈 세트에서 두번째로 높은, 세번째로 높은, 네번째로 높은, 다섯번째로 높은 또는 여섯번째로 높은 빈도를 갖는다. 일부 구체적 실시양태에서, 최적화된 코돈에서의 적어도 1개의 코돈은 동의 코돈 세트에서 두번째로 낮은, 세번째로 낮은, 네번째로 낮은, 다섯번째로 낮은 또는 여섯번째로 낮은 빈도를 갖는다.

[0586] 본원에 사용된 용어 "천연 코돈 세트"는 참조 핵산 서열을 코딩하기 위해 공급원 유기체에 의해 천연으로 사용되는 코돈 세트를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "원래 코돈 세트"는 서열 최적화의 시작 전에 참조 핵산 서열을 코딩하기 위해 사용되는 코돈 세트, 또는 서열 최적화가 반복적으로 또는 재귀적으로 적용되는 경우에 새로운 최적화 반복의 시작 전에 참조 핵산 서열의 최적화된 변이체를 코딩하기 위해 사용되는 코돈 세트를 지칭한다.

[0587] 일부 실시양태에서, 코돈 세트 중 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 코돈은 최고 빈도를 갖는 것이다. 다른 실시양태에서, 코돈 세트 중 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 코돈은 최저 빈도를 갖는 것이다.

[0588] 일부 실시양태에서, 코돈 세트 중 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 코돈은 최고 우리딘 함량을 갖는 것이다. 일부 실시양태에서, 코돈 세트 중 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 코돈은 최저 우리딘 함량을 갖는 것이다.

[0589] 일부 실시양태에서, 코돈 세트의 평균 G/C 함량 (절대 또는 상대)은 원래 코돈 세트의 평균 G/C 함량 (절대 또는 상대)보다 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 더 높다. 일부 실시양태에서, 코돈 세트의 평균 G/C 함량 (절대 또는 상대)은 원래 코돈 세트의 평균 G/C 함량 (절대 또는 상대)보다 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 더 낮다.

[0590] 일부 실시양태에서, 코돈 세트의 우라실 함량 (절대 또는 상대)은 원래 코돈 세트의 평균 우라실 함량 (절대 또는 상대)보다 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 더 높다. 일부 실시양태에서, 코돈 세트의 우라실 함량 (절대 또는 상대)은 원래 코돈 세트의 평균 우라실 함량 (절대 또는 상대)보다 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 더 낮다.

[0591] 또한, 미국 출원 공개 번호 2011/0082055 및 국제 공개 번호 WO2000018778을 참조하며, 이들 둘 다는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0592] 10. 서열 최적화된 핵산의 특징화

[0593] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 본원에 개시된 서열 최적화된 핵산 (예를 들어, ORF)을 포함하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 적어도 1개의 핵산 서열 특성 (예를 들어, 뉴클레아제에 노출되는 경우에 안정성) 또는 발현 특성이 비-서열 최적화된 핵산에 비해 개선되었는지 여부를 결정하기 위해 시험될 수 있다.

[0594] 본원에 사용된 "발현 특성"은 핵산 서열의 생체내 특성 (예를 들어, 그를 필요로 하는 대상체게의 투여 후 합성 mRNA의 번역 효능) 또는 시험관내 특성 (예를 들어, 시험관내 모델 시스템에서 시험된 합성 mRNA의 번역 효능)을 지칭한다. 발현 특성은 투여 후 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA에 의해 생산된 단백질의 양, 및 생산된 가용성 또는 달리 기능적인 단백질의 양을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 서열 최적화된 핵산은 본원에 개시된 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 서열 최적화된 핵산 서열 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)에 의해 코딩되는 단백질을 발현하는 세포의 생존율에 따라 평가될 수 있다.

[0595] 특정한 실시양태에서, 비-최적화된 참조 핵산 서열에 비해 코돈 치환을 함유하는 본원에 개시된 복수의 서열 최적화된 핵산 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)은 관심 특성, 예를 들어 시험관내 모델 시스템에서, 또는 생체내 표적 조직 또는 세포에서의 발현 특성을 측정하기 위해 기능적으로 특징화될 수 있다.

[0596] a. 핵산 서열 고유 특성의 최적화

[0597] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드의 목적하는 특성은 핵산 서열의 고유 특성이다. 예를 들어, 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)은 생체내 또는 시험관내 안정성을 위해 서열 최적화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오티드 서열은 특정한 표적 조직 또는 세포에서의 발현을 위해 서열 최적화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산 서열은 엔도 및 엑소뉴클레아제에 의한 그의 분해를 방지함으로써 그의 혈장 반감기를 증가시키기 위해 서열 최적화된다.

[0598] 다른 실시양태에서, 핵산 서열은 용액 중 가수분해에 대한 그의 저항성을 증가시키기 위해 서열 최적화되며, 예를 들어 서열 최적화된 핵산 또는 서열 최적화된 핵산을 포함하는 제약 조성물이 최소 분해되면서 수성 조건 하에 저장될 수 있는 시간을 늘리기 위해 서열 최적화된다.

[0599] 다른 실시양태에서, 서열 최적화된 핵산은 건조 저장 조건에서 가수분해에 대한 그의 저항성을 증가시키기 위해 서열 최적화될 수 있으며, 예를 들어 서열 최적화된 핵산이 최소 분해되면서 동결건조 후에 저장될 수 있는 시간을 늘리기 위해 서열 최적화될 수 있다.

[0600] b. 단백질 발현을 위해 최적화된 핵산 서열

[0601] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드의 목적하는 특성은 본원에 개시된 서열 최적화된 서열에 의해 코딩되는 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드의 발현 수준이다. 단백질 발현 수준은 1종 이상의 발현 시스템을 사용하여 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 발현은 세포 배양 시스템, 예를 들어 CHO 세포 또는 HEK293 세포에서 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 발현은 살아있는 세포의 추출물, 예를 들어 토끼 망상적혈구 용해물로부터 제조된 시험관내 발현 시스템, 또는 정제된 개별 성분의 조립에 의해 제조된 시험관내 발현 시스템을 사용하여 측정될 수 있다. 다른 실시양태에서, 단백질 발현은 생체내 시스템, 예를 들어 마우스, 토끼, 원숭이 등에서 측정된다.

[0602] 일부 실시양태에서, 용액 형태의 단백질 발현이 바람직할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 참조 서열은 가용성 형태의 발현된 단백질의 최적화된 수준을 갖는 서열 최적화된 핵산 서열을 생성하도록 서열 최적화될 수 있다. 단백질 발현의 수준 및 다른 특성, 예컨대 용해도, 응집의 수준, 및 말단절단 산물 (즉, 단백질분해, 가수분해 또는 결함있는 번역으로 인한 단편)의 존재는 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라, 예를 들어 전기영동 (예를 들어, 천연 또는 SDS-PAGE) 또는 크로마토그래피 방법 (예를 들어, HPLC, 크기 배제 크로마토그래피 등)을 사용하여 측정될 수 있다.

[0603] c. 표적 조직 또는 표적 세포 생존율의 최적화

[0604] 일부 실시양태에서, 핵산 서열에 의해 코딩되는 이종 치료 단백질의 발현은 단백질 수율을 감소시키거나, 또는 발현된 산물의 품질을 감소시키거나 (예를 들어, 단백질 단편의 존재 또는 봉입체 중 발현된 단백질의 침전으로 인함), 또는 독성을 유발하는, 표적 조직 또는 세포에서의 유해 효과를 나타낼 수 있다.

[0605] 따라서, 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 핵산 서열, 예를 들어 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열의 서열 최적화는 서열 최적화된 핵산에 의해 코딩되는 단백질을 발현하는 표적 세포의 생존율을 증가시키는데 사용될 수 있다.

[0606] 이종 단백질 발현은 또한 자가 또는 이종 이식을 위해 핵산 서열로 형질감염된 세포에 유해할 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 일부 실시양태에서 본원에 개시된 핵산 서열의 서열 최적화는 서열 최적화된 핵산 서열에 의해 코딩되는 단백질을 발현하는 표적 세포의 생존율을 증가시키는데 사용될 수 있다. 세포 또는 조직 생존율, 독성 및 다른 생리학적 반응의 변화는 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 측정될 수 있다.

[0607] d. 면역 및/또는 염증 반응의 감소

[0608] 일부 경우에, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드, 또는 그의 기능적 단편을 코딩하는 서열 최적화된 핵산의 투여는 면역 반응을 촉발할 수 있으며, 이는 (i) 치료제 (예를 들어, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA), 또는 (ii) 이러한 치료제의 발현 산물 (예를 들어, mRNA에 의해 코딩되는 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드), 또는 (iv) 그의 조합에 의해 유발될 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 일부 실시양태에서 본원에 개시된 핵산 서열 (예를 들어, mRNA)의 서열 최적화는 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 핵산의 투여에 의해 또는 이러한 핵산에 의해 코딩되는 IL12A, IL12B, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합체의 발현 산물에 의해 촉발된 면역 또는 염증 반응을 감소시키는데 사용될 수 있다.

[0609] 일부 측면에서, 염증 반응은 관련 기술분야에 공지된 방법, 예를 들어 ELISA를 사용하여 1종 이상의 염증성 시토카인의 증가된 수준을 검출함으로써 측정될 수 있다. 용어 "염증성 시토카인"은 염증 반응에서 상승되는 시토카인을 지칭한다. 염증성 시토카인의 예는 인터류킨-6 (IL-6), CXCL1 (케모카인 (C-X-C 모티프) 리간드 1 (또한 GROα로 공지됨), 인터페론-γ (IFNγ), 종양 괴사 인자 α (TNFα), 인터페론 γ-유도된 단백질 10 (IP-10), 또는 과립구-콜로니 자극 인자 (G-CSF)를 포함한다. 용어 염증성 시토카인은 또한 관련 기술분야에 공지

된 염증 반응과 연관된 다른 시토카인, 예를 들어 인터류킨-1 (IL-1), 인터류킨-8 (IL-8), 인터류킨-13 (I1-13), 인터페론 α (IFN-α) 등을 포함한다.

[0610] 11. IL12 폴리펩티드를 코딩하는 변형된 뉴클레오티드 서열

[0611] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA)는 화학적으로 변형된 핵염기, 예를 들어 5-메톡시우라실을 포함한다. 일부 실시양태에서, mRNA는 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 우라실-변형된 서열이며, 여기서 mRNA는 화학적으로 변형된 핵염기, 예를 들어 5-메톡시우라실을 포함한다.

[0612] 본 개시내용의 특정 측면에서, 5-메톡시우라실 염기는 그것이 폴리뉴클레오티드에 존재할 때, 리보스 당에 연결되며, 생성된 변형된 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드는 5-메톡시우리딘으로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 중 우라실은 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 약 100% 5-메톡시우라실이다. 한 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 중 우라실은 적어도 95% 5-메톡시우라실이다. 또 다른 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 중 우라실은 100% 5-메톡시우라실이다.

[0613] 폴리뉴클레오티드 중 우라실이 적어도 95% 5-메톡시우라실인 실시양태에서, 전체 우라실 함량은 mRNA가 적합한 단백질 발현 수준을 제공하면서 면역 반응을 거의 내지 전혀 유도하지 않도록 조정될 수 있다. 일부 실시양태에서, ORF의 우라실 함량 ($\%U_{TM}$)은 약 105% 내지 약 145%, 약 105% 내지 약 140%, 약 110% 내지 약 140%, 약 110% 내지 약 145%, 약 115% 내지 약 135%, 약 105% 내지 약 135%, 약 110% 내지 약 135%, 약 115% 내지 약 145% 또는 약 115% 내지 약 140%이다. 다른 실시양태에서, ORF의 우라실 함량은 약 117% 내지 약 134% 또는 118% 내지 132%의 $\%U_{TM}$이다. 일부 실시양태에서, $\%U_{TM}$은 약 115%, 약 120%, 약 125%, 약 130%, 약 135%, 약 140%, 약 145% 또는 약 150%이다. 이와 관련하여, 용어 "우라실"은 5-메톡시우라실 및/또는 자연 발생 우라실을 지칭할 수 있다.

[0614] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA의 ORF 중 우라실 함량은 ORF 중 총 핵염기 함량의 약 50%, 약 40%, 약 30% 또는 약 20% 미만이다. 일부 실시양태에서, ORF 중 우라실 함량은 ORF 중 총 핵염기 함량의 약 15% 내지 약 25%이다. 다른 실시양태에서, ORF 중 우라실 함량은 ORF 중 총 핵염기 함량의 약 20% 내지 약 30%이다. 한 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA의 ORF 중 우라실 함량은 오픈 리딩 프레임 중 총 핵염기 함량의 약 20% 미만이다. 이와 관련하여, 용어 "우라실"은 5-메톡시우라실 및/또는 자연 발생 우라실을 지칭할 수 있다.

[0615] 추가 실시양태에서, 5-메톡시우라실 및 조정된 우라실 함량을 갖는 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA의 ORF는 증가된 시토신 (C), 구아닌 (G) 또는 구아닌/시토신 (G/C) 함량 (절대 또는 상대)을 갖는다. 일부 실시양태에서, ORF의 C, G 또는 G/C 함량 (절대 또는 상대)의 전체 증가는 야생형 ORF의 G/C 함량 (절대 또는 상대)에 비해 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%이다. 일부 실시양태에서, ORF 중 G, C 또는 G/C 함량은 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 상응하는 야생형 뉴클레오티드 서열의 이론적 최대 G, C 또는 G/C 함량 ($\%G_{TMX}$; $\%C_{TMX}$, 또는 $\%G/C_{TMX}$)의 약 100% 미만, 약 90% 미만, 약 85% 미만 또는 약 80% 미만이다. 다른 실시양태에서, ORF 중 G, C 또는 G/C 함량은 $\%G_{TMX}$, $\%C_{TMX}$, 또는 $\%G/C_{TMX}$의 약 70% 내지 약 80%, 약 71% 내지 약 79%, 약 71% 내지 약 78% 또는 약 71% 내지 약 77%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 G 및/또는 C 함량의 증가 (절대 또는 상대)는 낮은 G, C 또는 G/C 함량을 갖는 동의 코돈을 더 높은 G, C 또는 G/C 함량을 갖는 동의 코돈으로 대체함으로써 수행될 수 있다. 다른 실시양태에서, G 및/또는 C 함량의 증가 (절대 또는 상대)는 U로 끝나는 코돈을 G 또는 C로 끝나는 동의 코돈으로 대체함으로써 수행된다.

[0616] 추가 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA의 ORF는 5-메톡시우라실을 포함하고, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 상응하는 야생형 뉴클레오티드 서열보다 더 적은 우라실 쌍 (UU) 및/또는 우라실 트리플렛 (UUU) 및/또는 우라실 쿼드루플렛 (UUUU)을 함유하는 조정된 우라실 함량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩

티드를 코딩하는 mRNA의 ORF는 우라실 쌍 및/또는 우라실 트리플렛 및/또는 우라실 쿼드루플렛을 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 우라실 쌍 및/또는 우라실 트리플렛 및/또는 우라실 쿼드루플렛은 특정 역치 미만, 예를 들어 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA의 ORF에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개 이하의 발생으로 감소된다. 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA의 ORF는 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 미만의 비-페닐알라닌 우라실 쌍 및/또는 트리플렛을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA의 ORF는 비-페닐알라닌 우라실 쌍 및/또는 트리플렛을 함유하지 않는다.

[0617] 추가 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA의 ORF는 5-메톡시우라실을 포함하고, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 상응하는 야생형 뉴클레오티드 서열보다 더 적은 우라실-풍부 클러스터를 함유하는 조정된 우라실 함량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA의 ORF는 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 상응하는 야생형 뉴클레오티드 서열에서의 상응하는 우라실-풍부 클러스터보다 길이가 더 짧은 우라실-풍부 클러스터를 함유한다.

[0618] 추가 실시양태에서, 대안적인 보다 낮은 빈도 코돈이 사용된다. IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드-코딩 5-메톡시우라실-포함 mRNA의 ORF 중 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 또는 100%의 코돈은 각각 동의 코돈 세트 중 치환되는 코돈의 코돈 빈도보다 더 낮은 코돈 빈도를 갖는 대안적 코돈으로 치환된다. ORF는 또한 상기 기재된 바와 같은 조정된 우라실 함량을 갖는다. 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA의 ORF 중 적어도 1개의 코돈은 동의 코돈 세트 중 치환되는 코돈의 코돈 빈도보다 더 낮은 코돈 빈도를 갖는 대안적 코돈으로 치환된다.

[0619] 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드-코딩 5-메톡시우라실-포함 mRNA의 ORF의 조정된 우라실 함량은 포유동물 세포에 투여되는 경우에 상응하는 야생형 mRNA로부터의 IL12의 발현 수준보다 더 높은 IL12의 발현 수준을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 포유동물 세포에 투여되는 경우에 IL12의 발현 수준은 적어도 95% 5-메톡시우라실을 함유하고 이론적 최소의 약 160%, 약 170%, 약 180%, 약 190% 또는 약 200%의 우라실 함량을 갖는 상응하는 mRNA에 비해 증가된다. 또 다른 실시양태에서, 포유동물 세포에 투여되는 경우에 IL12의 발현 수준은 우라실의 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 약 100%가 1-메틸슈도우라실 또는 슈도우라실인 상응하는 mRNA에 비해 증가된다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 마우스 세포, 래트 세포 또는 토끼 세포이다. 다른 실시양태에서, 포유동물 세포는 원숭이 세포 또는 인간 세포이다. 일부 실시양태에서, 인간 세포는 HeLa 세포, BJ 섬유모세포 세포 또는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)이다. 일부 실시양태에서, IL12는 mRNA가 생체내 포유동물 세포에 투여되는 경우에 발현된다. 일부 실시양태에서, mRNA는 마우스, 토끼, 래트, 원숭이 또는 인간에게 투여된다. 한 실시양태에서, 마우스는 널 마우스이다. 일부 실시양태에서, mRNA는 약 0.01 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 또는 약 0.15 mg/kg의 양으로 마우스에게 투여된다. 일부 실시양태에서, mRNA는 정맥내로 또는 근육내로 투여된다. 다른 실시양태에서, IL12 폴리펩티드는 mRNA가 시험관내 포유동물 세포에 투여되는 경우에 발현된다. 일부 실시양태에서, 발현은 적어도 약 2배, 적어도 약 5배, 적어도 약 10배, 적어도 약 50배, 적어도 약 500배, 적어도 약 1500배, 또는 적어도 약 3000배만큼 증가된다. 다른 실시양태에서, 발현은 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 약 100%만큼 증가된다.

[0620] 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드-코딩 5-메톡시우라실-포함 mRNA의 ORF의 조정된 우라실 함량은 증가된 안정성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, mRNA는 동일한 조건 하의 상응하는 야생형 mRNA의 안정성에 비해 세포에서 증가된 안정성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, mRNA는 뉴클레아제에 대한 저항성, 열적 안정성 및/또는 2차 구조의 증가된 안정화를 포함한 증가된 안정성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, mRNA에 의해 나타난 증가된 안정성은 (예를 들어, 혈장, 세포 또는 조직 샘플에서) mRNA의 반감기를 결정하고/거나 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내에서) 시간 경과에 따른 mRNA에 의한 단백질 발현의 곡선하 면적 (AUC)를 결정함으로써 측정된다. mRNA는 반감기 및/또는 AUC가 동일한 조건 하

의 상응하는 야생형 mRNA의 반감기 및/또는 AUC보다 더 큰 경우에 증가된 안정성을 갖는 것으로 확인된다.

[0621] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 mRNA는 동일한 조건 하의 상응하는 야생형 mRNA에 의해 유도된 면역 반응에 비해 검출가능하게 더 낮은 면역 반응 (예를 들어, 선천성 또는 후천성)을 유도한다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 mRNA는 동일한 조건 하에 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하지만 5-메톡시우라실을 포함하지 않는 mRNA에 의해 유도된 면역 반응에 비해, 또는 동일한 조건 하에 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하고 5-메톡시우라실을 포함하지만 조정된 우라실 함량을 갖지 않는 mRNA에 의해 유도된 면역 반응에 비해 검출가능하게 더 낮은 면역 반응 (예를 들어, 선천성 또는 후천성)을 유도한다. 선천성 면역 반응은 염증유발 시토카인의 증가된 발현, 세포내 PRR (RIG-I, MDA5 등)의 활성화, 세포 사멸, 및/또는 단백질 번역의 종결 또는 감소에 의해 표출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 선천성 면역 반응의 감소는 제1형 인터페론 (예를 들어, IFN-α, IFN-β, IFN-κ, IFN-δ, IFN-ε, IFN-τ, IFN-ω 및 IFN-ζ)의 발현 또는 활성 수준 또는 인터페론-조절된 유전자, 예컨대 톨-유사 수용체 (예를 들어, TLR7 및 TLR8)의 발현에 의해, 및/또는 본 개시내용의 mRNA의 세포 내로의 1회 이상의 투여 후 감소된 세포 사멸에 의해 측정될 수 있다.

[0622] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 mRNA에 반응한 포유동물 세포에 의한 유형-1 인터페론의 발현은, 상응하는 야생형 mRNA, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하지만 5-메톡시우라실을 포함하지 않는 mRNA, 또는 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하고 5-메톡시우라실을 포함하지만 조정된 우라실 함량을 갖지 않는 mRNA에 비해 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.9% 또는 99.9% 초과만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 인터페론은 IFN-β이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포에의 본 개시내용의 mRNA의 투여에 의해 유발된 세포 사멸 빈도는, 상응하는 야생형 mRNA, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하지만 5-메톡시우라실을 포함하지 않는 mRNA, 또는 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하고 5-메톡시우라실을 포함하지만 조정된 우라실 함량을 갖지 않는 mRNA에서 관찰된 세포 사멸 빈도보다 10%, 25%, 50%, 75%, 85%, 90%, 95% 또는 95% 초과 더 적다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 BJ 섬유모세포 세포이다. 다른 실시양태에서, 포유동물 세포는 비장세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 마우스 또는 래트의 것이다. 다른 실시양태에서, 포유동물 세포는 인간의 것이다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 mRNA는 mRNA가 도입되는 포유동물 세포의 선천성 면역 반응을 실질적으로 유도한다.

[0623] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 mRNA이고, 여기서 mRNA 중 우라실은 적어도 약 95% 5-메톡시우라실이고, 여기서 ORF의 우라실 함량은 상응하는 야생형 ORF 중 이론적 최소 우라실 함량의 약 115% 내지 약 135%이고, 여기서 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 ORF 중 우라실 함량은 ORF 중 총 핵염기 함량의 약 30% 미만이다. 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 ORF는 상응하는 야생형 ORF와 비교하여 적어도 약 40%만큼 ORF의 G/C 함량 (절대 또는 상대)을 증가시키기 위해 추가로 변형된다. 또 다른 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 ORF는 20개 미만의 비-페닐알라닌 우라실 쌍 및/또는 트리플렛을 함유한다. 일부 실시양태에서, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA의 ORF 중 적어도 1개의 코돈은 동의 코돈 세트 중 치환되는 코돈의 코돈 빈도보다 더 낮은 코돈 빈도를 갖는 대안적 코돈으로 추가로 치환된다. 일부 실시양태에서, mRNA 중 우라실이 적어도 약 95% 5-메톡시우라실이고, ORF의 우라실 함량이 상응하는 야생형 ORF 중 이론적 최소 우라실 함량의 약 115% 내지 약 135%인 ORF를 포함하는 mRNA에 의해 코딩되는 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드의 발현은 상응하는 야생형 mRNA로부터의 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드의 발현과 비교하였을 때 적어도 약 10배만큼 증가된다. 일부 실시양태에서, mRNA는 개방 ORF를 포함하며, 여기서 mRNA 중 우라실은 적어도 약 95% 5-메톡시우라실이고, ORF의 우라실 함량은 상응하는 야생형 ORF 중 이론적 최소 우라실 함량의 약 115% 내지 약 135%이고, mRNA는 mRNA가 도입되는 포유동물 세포의 선천성 면역 반응을 실질적으로 유도하지 않는다.

[0624] 12. 폴리뉴클레오티드를 변형시키는 방법

[0625] 본 개시내용은 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 변형된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. 변형된 폴리뉴클레오티드는 화학적으로 변형되고/거나 구조적으로 변형될 수

있다. 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드가 화학적으로 및/또는 구조적으로 변형되는 경우에 폴리뉴클레오티드는 "변형된 폴리뉴클레오티드"로 지칭될 수 있다.

[0626] 본 개시내용은 IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)의 변형된 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드를 제공한다. "뉴클레오시드"는 당 분자 (예를 들어, 펜토스 또는 리보스) 또는 그의 유도체를 유기 염기 (예를 들어, 퓨린 또는 피리미딘) 또는 그의 유도체 (또한 본원에서 "핵염기"로 지칭됨)와 조합하여 함유하는 화합물을 지칭한다. "뉴클레오티드"는 포스페이트 기를 포함하는 뉴클레오시드를 지칭한다. 변형된 뉴클레오티드는 1개 이상의 변형된 또는 비-천연 뉴클레오시드를 포함하기 위해 임의의 유용한 방법에 의해, 예컨대, 예를 들어 화학적으로, 효소적으로 또는 재조합적으로 합성될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 연결된 뉴클레오시드의 영역 또는 영역들을 포함할 수 있다. 이러한 영역은 가변 백본 연결을 가질 수 있다. 연결은 표준 포스포디에스테르 연결일 수 있으며, 이 경우에 폴리뉴클레오티드는 뉴클레오티드의 영역을 포함할 것이다.

[0627] 본원에 개시된 변형된 폴리뉴클레오티드는 다양한 특유의 변형을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 변형된 폴리뉴클레오티드는 1, 2개 또는 그 초과의 (임의로 상이한) 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 변형을 함유한다. 일부 실시양태에서, 세포에 도입된 변형된 폴리뉴클레오티드는 비변형 폴리뉴클레오티드와 비교하여 세포에서 1개 이상의 바람직한 특성, 예를 들어 개선된 단백질 발현, 감소된 면역원성 또는 감소된 분해를 나타낼 수 있다.

[0628] a. 구조적 변형

[0629] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 구조적으로 변형된다. 본원에 사용된 "구조적" 변형은 2개 이상의 연결된 뉴클레오시드가 뉴클레오티드 그 자체에 대한 유의한 화학적 변형 없이 폴리뉴클레오티드에 삽입, 결실, 중복, 역전 또는 무작위화된 것이다. 화학 결합은 구조적 변형을 일으키기 위해 반드시 파괴되고 재형성될 것이기 때문에, 구조적 변형은 화학적 성질을 갖고, 따라서 화학적 변형이다. 그러나, 구조적 변형은 뉴클레오티드의 상이한 서열을 생성할 것이다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드 "ATCG (서열식별번호: 230)"는 "AT-5meC-G"로 화학적으로 변형될 수 있다. 동일한 폴리뉴클레오티드는 "ATCG (서열식별번호: 230)"에서 "ATCCCG (서열식별번호: 231)"로 구조적으로 변형될 수 있다. 여기서, 디뉴클레오티드 "CC"가 삽입되어, 폴리뉴클레오티드에 대한 구조적 변형을 유발하였다.

[0630] b. 화학적 변형

[0631] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 화학적으로 변형된다. 폴리뉴클레오티드에 관하여 본원에 사용된 용어 "화학적 변형" 또는 적절한 경우에 "화학적으로 변형된"은 아데노신 (A), 구아노신 (G), 우리딘 (U), 티미딘 (T) 또는 시티딘 (C) 리보- 또는 데옥시리보뉴클레오시드에 관하여, 그의 위치, 패턴, 퍼센트 또는 그의 핵염기, 당, 백본 또는 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 집단 중 1종 이상에서의 변형을 지칭한다. 일반적으로, 본원에서, 이들 용어는 자연 발생 5'-말단 mRNA 캡 모이어티에서의 리보뉴클레오티드 변형을 지칭하는 것으로 의도되지 않는다.

[0632] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 모든 또는 임의의 동일한 뉴클레오시드 유형의 균일한 화학적 변형, 또는 모든 또는 임의의 동일한 뉴클레오시드 유형의 균일한 화학적 변형의 동일한 출발 변형의 하향 적정에 의해 생성된 변형의 집단, 또는 모든 또는 임의의 동일한 뉴클레오시드 유형이지만 무작위 혼입을 갖는 화학적 변형, 예컨대 모든 우리딘이 우리딘 유사체, 예를 들어 5-메톡시우리딘에 의해 대체된 경우의 측정된 퍼센트를 가질 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 전체 폴리뉴클레오티드 전체에 걸쳐 2, 3 또는 4종의 동일한 뉴클레오시드 유형의 균일한 화학적 변형 (예컨대 모든 우리딘 및/또는 모든 시티딘 등이 동일한 방식으로 변형됨)을 가질 수 있다.

[0633] 변형된 뉴클레오티드 염기 쌍형성은 표준 아데노신-티민, 아데노신-우라실 또는 구아노신-시토신 염기 쌍, 뿐만 아니라 뉴클레오티드 및/또는 비-표준 또는 변형된 염기를 포함하는 변형된 뉴클레오티드 사이에 형성된 염기 쌍을 포괄하며, 여기서 수소 결합 공여자 및 수소 결합 수용자의 배열은 비-표준 염기와 표준 염기 사이 또는 2개의 상보적 비-표준 염기 구조 사이의 수소 결합을 허용한다. 이러한 비-표준 염기 쌍형성의 한 예는 변형된 뉴클레오티드 이노신과 아데닌, 시토신 또는 우라실 사이의 염기 쌍형성이다. 염기/당 또는 링커의 임의의 조

합이 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 혼입될 수 있다.

[0634] 통상의 기술자는, 달리 나타낸 경우를 제외하고, 본 출원에 제시된 폴리뉴클레오티드 서열이 대표 DNA 서열에서 "T"를 언급할 것이지만, 그 서열이 RNA를 나타내는 경우에, "T"는 "U"로 대체될 것임을 인지할 것이다.

[0635] 본 개시내용의 조성물에 유용한 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)의 변형은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 2-메틸티오-N6-(시스-히드록시이소펜테닐)아데노신; 2-메틸티오-N6-메틸아데노신; 2-메틸티오-N6-트레오닐 카르바모일아데노신; N6-글리시닐카르바모일아데노신; N6-이소펜테닐아데노신; N6-메틸아데노신; N6-트레오닐카르바모일아데노신; 1,2'-O-디메틸아데노신; 1-메틸아데노신; 2'-O-메틸아데노신; 2'-O-리보실아데노신 (포스페이트); 2-메틸아데노신; 2-메틸티오-N6 이소펜테닐아데노신; 2-메틸티오-N6-히드록시노르발릴 카르바모일아데노신; 2'-O-메틸아데노신; 2'-O-리보실아데노신 (포스페이트); 이소펜테닐아데노신; N6-(시스-히드록시이소펜테닐)아데노신; N6,2'-O-디메틸아데노신; N6,2'-O-디메틸아데노신; N6,N6,2'-O-트리메틸아데노신; N6,N6-디메틸아데노신; N6-아세틸아데노신; N6-히드록시노르발릴카르바모일아데노신; N6-메틸-N6-트레오닐카르바모일아데노신; 2-메틸아데노신; 2-메틸티오-N6-이소펜테닐아데노신; 7-데아자-아데노신; N1-메틸-아데노신; N6, N6 (디메틸)아데닌; N6-시스-히드록시-이소펜테닐-아데노신; α-티오-아데노신; 2 (아미노)아데닌; 2 (아미노프로필)아데닌; 2 (메틸티오) N6 (이소펜테닐)아데닌; 2-(알킬)아데닌; 2-(아미노알킬)아데닌; 2-(아미노프로필)아데닌; 2-(할로)아데닌; 2-(할로)아데닌; 2-(프로필)아데닌; 2'-아미노-2'-데옥시-ATP; 2'-아지도-2'-데옥시-ATP; 2'-데옥시-2'-a-아미노아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-아지도아데노신 TP; 6 (알킬)아데닌; 6 (메틸)아데닌; 6-(알킬)아데닌; 6-(메틸)아데닌; 7 (데아자)아데닌; 8 (알케닐)아데닌; 8 (알키닐)아데닌; 8 (아미노)아데닌; 8 (티오알킬)아데닌; 8-(알케닐)아데닌; 8-(알킬)아데닌; 8-(알키닐)아데닌; 8-(아미노)아데닌; 8-(할로)아데닌; 8-(히드록실)아데닌; 8-(티오알킬)아데닌; 8-(티올)아데닌; 8-아지도-아데노신; 아자 아데닌; 데아자 아데닌; N6 (메틸)아데닌; N6-(이소펜틸)아데닌; 7-데아자-8-아자-아데노신; 7-메틸아데닌; 1-데아자아데노신 TP; 2'플루오로-N6-Bz-데옥시아데노신 TP; 2'-OMe-2-아미노-ATP; 2'O-메틸-N6-Bz-데옥시아데노신 TP; 2'-a-에티닐아데노신 TP; 2-아미노아데닌; 2-아미노아데노신 TP; 2-아미노-ATP; 2'-a-트리플루오로메틸아데노신 TP; 2-아지도아데노신 TP; 2'-b-에티닐아데노신 TP; 2-브로모아데노신 TP; 2'-b-트리플루오로메틸아데노신 TP; 2-클로로아데노신 TP; 2'-데옥시-2',2'-디플루오로아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-메르캅토아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-티오메톡시아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아미노아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아지도아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-브로모아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-클로로아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-플루오로아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아이오도아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-메르캅토아데노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-티오메톡시아데노신 TP; 2-플루오로아데노신 TP; 2-아이오도아데노신 TP; 2-메르캅토아데노신 TP; 2-메톡시-아데닌; 2-메틸티오-아데닌; 2-트리플루오로메틸아데노신 TP; 3-데아자-3-브로모아데노신 TP; 3-데아자-3-클로로아데노신 TP; 3-데아자-3-플루오로아데노신 TP; 3-데아자-3-아이오도아데노신 TP; 3-데아자아데노신 TP; 4'-아지도아데노신 TP; 4'-카르보시클릭아데노신 TP; 4'-에티닐아데노신 TP; 5'-호모-아데노신 TP; 8-아자-ATP; 8-브로모-아데노신 TP; 8-트리플루오로메틸아데노신 TP; 9-데아자아데노신 TP; 2-아미노퓨린; 7-데아자-2,6-디아미노퓨린; 7-데아자-8-아자-2,6-디아미노퓨린; 7-데아자-8-아자-2-아미노퓨린; 2,6-디아미노퓨린; 7-데아자-8-아자-아데닌, 7-데아자-2-아미노퓨린; 2-티오시티딘; 3-메틸시티딘; 5-포르밀시티딘; 5-히드록시메틸시티딘; 5-메틸시티딘; N4-아세틸시티딘; 2'-O-메틸시티딘; 2'-O-메틸시티딘; 5,2'-O-디메틸시티딘; 5-포르밀-2'-O-메틸시티딘; 리시딘; N4,2'-O-디메틸시티딘; N4-아세틸-2'-O-메틸시티딘; N4-메틸시티딘; N4,N4-디메틸-2'-OMe-시티딘 TP; 4-메틸시티딘; 5-아자-시티딘; 슈도-이소-시티딘; 피롤로-시티딘; α-티오-시티딘; 2-(티오)시토신; 2'-아미노-2'-데옥시-CTP; 2'-아지도-2'-데옥시-CTP; 2'-데옥시-2'-a-아미노시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-a-아지도시티딘 TP; 3 (데아자) 5 (아자)시토신; 3 (메틸)시토신; 3-(알킬)시토신; 3-(데아자) 5 (아자)시토신; 3-(메틸)시티딘; 4,2'-O-디메틸시티딘; 5 (할로)시토신; 5 (메틸)시토신; 5 (프로피닐)시토신; 5 (트리플루오로메틸)시토신; 5-(알킬)시토신; 5-(알키닐)시토신; 5-(할로)시토신; 5-(프로피닐)시토신; 5-(트리플루오로메틸)시토신; 5-브로모-시티딘; 5-아이오도-시티딘; 5-프로피닐 시토신; 6-(아조)시토신; 6-아자-시티딘; 아자 시토신; 데아자 시토신; N4 (아세틸)시토신; 1-메틸-1-데아자-슈도이소시티딘; 1-메틸-슈도이소시티딘; 2-메톡시-5-메틸-시티딘; 2-메톡시-시티딘; 2-티오-5-메틸-시티딘; 4-메톡시-1-메틸-슈도이소시티딘; 4-메톡시-슈도이소시티딘; 4-티오-1-메틸-1-데아자-슈도이소시티딘; 4-티오-1-메틸-슈도이소시티딘; 4-티오-슈도이소시티딘; 5-아자-제뷸라린; 5-메틸-제뷸라린; 피롤로-슈도이소시티딘; 제뷸라린; (E)-5-(2-브로모-비닐)시티딘 TP; 2,2'-안히드로-시티딘 TP 히드로클로라이드; 2'플루오르-N4-Bz-시티딘 TP; 2'플루오로-N4-아세틸-시티딘 TP; 2'-O-메틸-N4-아세틸-시티딘 TP; 2'O-메틸-N4-Bz-시티딘 TP; 2'-a-에티닐시티딘 TP; 2'-a-트리플루오로메틸시티딘 TP; 2'-b-에티닐시티딘 TP; 2'-b-트리플루오로메틸시티딘 TP; 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-a-메르캅토시티딘 TP; 2'-데옥시-

2'-a-티오메톡시시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아미노시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아지도시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-브로모시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-클로로시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-플루오로시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아이오도시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-메르캅토시티딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-티오메톡시시티딘 TP; 2'-O-메틸-5-(1-프로피닐)시티딘 TP; 3'-에티닐시티딘 TP; 4'-아지도시티딘 TP; 4'-카르보시클릭 시티딘 TP; 4'-에티닐시티딘 TP; 5-(1-프로피닐)아라-시티딘 TP; 5-(2-클로로-페닐)-2-티오시티딘 TP; 5-(4-아미노-페닐)-2-티오시티딘 TP; 5-아미노알릴-CTP; 5-시아노시티딘 TP; 5-에티닐아라-시티딘 TP; 5-에티닐시티딘 TP; 5'-호모-시티딘 TP; 5-메톡시시티딘 TP; 5-트리플루오로메틸-시티딘 TP; N4-아미노-시티딘 TP; N4-벤조일-시티딘 TP; 슈도이소시티딘; 7-메틸구아노신; N2,2'-O-디메틸구아노신; N2-메틸구아노신; 와이오신; 1,2'-O-디메틸구아노신; 1-메틸구아노신; 2'-O-메틸구아노신; 2'-O-리보실구아노신 (포스페이트); 2'-O-메틸구아노신; 2'-O-리보실구아노신 (포스페이트); 7-아미노메틸-7-데아자구아노신; 7-시아노-7-데아자구아노신; 아르카에오신; 메틸와이오신; N2,7-디메틸구아노신; N2,N2,2'-O-트리메틸구아노신; N2,N2,7-트리메틸구아노신; N2,N2-디메틸구아노신; N2,7,2'-O-트리메틸구아노신; 6-티오-구아노신; 7-데아자-구아노신; 8-옥소-구아노신; N1-메틸-구아노신; α-티오-구아노신; 2 (프로필)구아닌; 2-(알킬)구아닌; 2'-아미노-2'-데옥시-GTP; 2'-아지도-2'-데옥시-GTP; 2'-데옥시-2'-a-아미노구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-아지도구아노신 TP; 6 (메틸)구아닌; 6-(알킬)구아닌; 6-(메틸)구아닌; 6-메틸-구아노신; 7 (알킬)구아닌; 7 (데아자)구아닌; 7 (메틸)구아닌; 7-(알킬)구아닌; 7-(데아자)구아닌; 7-(메틸)구아닌; 8 (알킬)구아닌; 8 (알키닐)구아닌; 8 (할로)구아닌; 8 (티오알킬)구아닌; 8-(알케닐)구아닌; 8-(알킬)구아닌; 8-(알키닐)구아닌; 8-(아미노)구아닌; 8-(할로)구아닌; 8-(히드록실)구아닌; 8-(티오알킬)구아닌; 8-(티올)구아닌; 아자 구아닌; 데아자 구아닌; N (메틸)구아닌; N-(메틸)구아닌; 1-메틸-6-티오-구아노신; 6-메톡시-구아노신; 6-티오-7-데아자-8-아자-구아노신; 6-티오-7-데아자-구아노신; 6-티오-7-메틸-구아노신; 7-데아자-8-아자-구아노신; 7-메틸-8-옥소-구아노신; N2,N2-디메틸-6-티오-구아노신; N2-메틸-6-티오-구아노신; 1-Me-GTP; 2'플루오로-N2-이소부틸-구아노신 TP; 2'O-메틸-N2-이소부틸-구아노신 TP; 2'-a-에티닐구아노신 TP; 2'-a-트리플루오로메틸구아노신 TP; 2'-b-에티닐구아노신 TP; 2'-b-트리플루오로메틸구아노신 TP; 2'-데옥시-2',2'-디플루오로구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-메르캅토구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-a-티오메톡시구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아미노구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아지도구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-브로모구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-클로로구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-플루오로구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-아이오도구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-메르캅토구아노신 TP; 2'-데옥시-2'-b-티오메톡시구아노신 TP; 4'-아지도구아노신 TP; 4'-카르보시클릭 구아노신 TP; 4'-에티닐구아노신 TP; 5'-호모-구아노신 TP; 8-브로모-구아노신 TP; 9-데아자구아노신 TP; N2-이소부틸-구아노신 TP; 1-메틸이노신; 이노신; 1,2'-O-디메틸이노신; 2'-O-메틸이노신; 7-메틸이노신; 2'-O-메틸이노신; 에폭시퀘우오신; 갈락토실-퀘우오신; 만노실퀘우오신; 퀘우오신; 알릴아미노-티미딘; 아자 티미딘; 데아자 티미딘; 데옥시-티미딘; 2'-O-메틸우리딘; 2-티오우리딘; 3-메틸우리딘; 5-카르복시메틸우리딘; 5-히드록시우리딘; 5-메틸우리딘; 5-타우리노메틸-2-티오우리딘; 5-타우리노메틸우리딘; 디히드로우리딘; 슈도우리딘; (3-(3-아미노-3-카르복시프로필)우리딘; 1-메틸-3-(3-아미노-5-카르복시프로필)슈도우리딘; 1-메틸슈도우리딘; 1-메틸-슈도우리딘; 2'-O-메틸우리딘; 2'-O-메틸슈도우리딘; 2'-O-메틸우리딘; 2-티오-2'-O-메틸우리딘; 3-(3-아미노-3-카르복시프로필)우리딘; 3,2'-O-디메틸우리딘; 3-메틸-슈도-우리딘 TP; 4-티오우리딘; 5-(카르복시히드록시메틸)우리딘; 5-(카르복시히드록시메틸)우리딘 메틸 에스테르; 5,2'-O-디메틸우리딘; 5,6-디히드로-우리딘; 5-아미노메틸-2-티오우리딘; 5-카르바모일메틸-2'-O-메틸우리딘; 5-카르바모일메틸우리딘; 5-카르복시히드록시메틸우리딘; 5-카르복시히드록시메틸우리딘 메틸 에스테르; 5-카르복시메틸아미노메틸-2'-O-메틸우리딘; 5-카르복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘; 5-카르복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘; 5-카르복시메틸아미노메틸우리딘; 5-카르복시메틸아미노메틸우리딘; 5-카르바모일메틸우리딘 TP; 5-메톡시카르보닐메틸-2'-O-메틸우리딘; 5-메톡시카르보닐메틸-2-티오우리딘; 5-메톡시카르보닐메틸우리딘; 5-메틸우리딘,), 5-메톡시우리딘; 5-메틸-2-티오우리딘; 5-메틸아미노메틸-2-셀레노우리딘; 5-메틸아미노메틸-2-티오우리딘; 5-메틸아미노메틸우리딘; 5-메틸디히드로우리딘; 5-옥시아세트산- 우리딘 TP; 5-옥시아세트산-메틸 에스테르-우리딘 TP; N1-메틸-슈도-우리딘; 우리딘 5-옥시아세트산; 우리딘 5-옥시아세트산 메틸 에스테르; 3-(3-아미노-3-카르복시프로필)-우리딘 TP; 5-(이소-펜테닐아미노메틸)- 2-티오우리딘 TP; 5-(이소-펜테닐아미노메틸)-2'-O-메틸우리딘 TP; 5-(이소-펜테닐아미노메틸)우리딘 TP; 5-프로피닐 우라실; α-티오-우리딘; 1 (아미노알킬아미노-카르보닐에틸레닐)-2(티오)-슈도우라실; 1 (아미노알킬아미노카르보닐에틸레닐)-2,4-(디티오)슈도우라실; 1 (아미노알킬아미노카르보닐에틸레닐)-4 (티오)슈도우라실; 1 (아미노알킬아미노카르보닐에틸레닐)-슈도우라실; 1 (아미노카르보닐에틸레닐)-2(티오)-슈도우라실; 1 (아미노카르보닐에틸레닐)-2,4-(디티오)슈도우라실; 1 (아미노카르보닐에틸레닐)-4 (티오)슈도우라실; 1 (아미노카르보닐에틸레닐)-슈도우라실; 1 치환된 2(티오)-슈도우라실; 1 치환된 2,4-(디티오)슈도우라실; 1 치환된 4 (티오)슈도우라실; 1 치환된 슈도우라실; 1-(아미노알킬아미노-카르보닐에틸레닐)-2-(티오)-슈도우라실; 1-메틸-3-(3-아미노-3-카르복시프로필) 슈도우리딘 TP; 1-메틸-3-(3-아미노-3-카

르복시프로필)슈도-UTP; 1-메틸-슈도-UTP; 2 (티오)슈도우라실; 2' 데옥시 우리딘; 2' 플루오로우리딘; 2-(티오)우라실; 2,4-(디티오)슈도우라실; 2' 메틸, 2'아미노, 2'아지도, 2'플루오로-구아노신; 2'-아미노-2'-데옥시-UTP; 2'-아지도-2'-데옥시-UTP; 2'-아지도-데옥시우리딘 TP; 2'-O-메틸슈도우리딘; 2' 데옥시 우리딘; 2' 플루오로우리딘; 2'-데옥시-2'-a-아미노우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-a-아지도우리딘 TP; 2-메틸슈도우리딘; 3 (3 아미노-3 카르복시프로필)우라실; 4 (티오)슈도우라실; 4-(티오)슈도우라실; 4-(티오)우라실; 4-티오우라실; 5 (1,3-디아졸-1-알킬)우라실; 5 (2-아미노프로필)우라실; 5 (아미노알킬)우라실; 5 (디메틸아미노알킬)우라실; 5 (구아니디늄알킬)우라실; 5 (메톡시카르보닐메틸)-2-(티오)우라실; 5 (메톡시카르보닐-메틸)우라실; 5 (메틸) 2 (티오)우라실; 5 (메틸) 2,4 (디티오)우라실; 5 (메틸) 4 (티오)우라실; 5 (메틸아미노메틸)-2 (티오)우라실; 5 (메틸아미노메틸)-2,4 (디티오)우라실; 5 (메틸아미노메틸)-4 (티오)우라실; 5 (프로피닐)우라실; 5 (트리플루오로메틸)우라실; 5-(2-아미노프로필)우라실; 5-(알킬)-2-(티오)슈도우라실; 5-(알킬)-2,4 (디티오)슈도우라실; 5-(알킬)-4 (티오)슈도우라실; 5-(알킬)슈도우라실; 5-(알킬)우라실; 5-(알키닐)우라실; 5-(알릴아미노)우라실; 5-(시아노알킬)우라실; 5-(디알킬아미노알킬)우라실; 5-(디메틸아미노알킬)우라실; 5-(구아니디늄알킬)우라실; 5-(할로)우라실; 5-(1,3-디아졸-1-알킬)우라실; 5-(메톡시)우라실; 5-(메톡시카르보닐메틸)-2-(티오)우라실; 5-(메톡시카르보닐-메틸)우라실; 5-(메틸) 2(티오)우라실; 5-(메틸) 2,4 (디티오)우라실; 5-(메틸) 4 (티오)우라실; 5-(메틸)-2-(티오)슈도우라실; 5-(메틸)-2,4 (디티오)슈도우라실; 5-(메틸)-4 (티오)슈도우라실; 5-(메틸)슈도우라실; 5-(메틸아미노메틸)-2 (티오)우라실; 5-(메틸아미노메틸)-2,4(디티오)우라실; 5-(메틸아미노메틸)-4-(티오)우라실; 5-(프로피닐)우라실; 5-(트리플루오로메틸)우라실; 5-아미노알릴-우리딘; 5-브로모-우리딘; 5-아이오도-우리딘; 5-우라실; 6 (아조)우라실; 6-(아조)우라실; 6-아자-우리딘; 알릴아미노-우라실; 아자 우라실; 데아자 우라실; N3 (메틸)우라실; 슈도-UTP-1-2-에탄산; 슈도우라실; 4-티오-슈도-UTP; 1-카르복시메틸-슈도우리딘; 1-메틸-1-데아자-슈도우리딘; 1-프로피닐-우리딘; 1-타우리노메틸-1-메틸-우리딘; 1-타우리노메틸-4-티오-우리딘; 1-타우리노메틸-슈도우리딘; 2-메톡시-4-티오-슈도우리딘; 2-티오-1-메틸-1-데아자-슈도우리딘; 2-티오-1-메틸-슈도우리딘; 2-티오-5-아자-우리딘; 2-티오-디히드로슈도우리딘; 2-티오-디히드로우리딘; 2-티오-슈도우리딘; 4-메톡시-2-티오-슈도우리딘; 4-메톡시-슈도우리딘; 4-티오-1-메틸-슈도우리딘; 4-티오-슈도우리딘; 5-아자-우리딘; 디히드로슈도우리딘; (±)1-(2-히드록시프로필)슈도우리딘 TP; (2R)-1-(2-히드록시프로필)슈도우리딘 TP; (2S)-1-(2-히드록시프로필)슈도우리딘 TP; (E)-5-(2-브로모-비닐)아라-우리딘 TP; (E)-5-(2-브로모-비닐)우리딘 TP; (Z)-5-(2-브로모-비닐)아라-우리딘 TP; (Z)-5-(2-브로모-비닐)우리딘 TP; 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-슈도-UTP; 1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)슈도우리딘 TP; 1-(2,2-디에톡시에틸)슈도우리딘 TP; 1-(2,4,6-트리메틸벤질)슈도우리딘 TP; 1-(2,4,6-트리메틸-벤질)슈도-UTP; 1-(2,4,6-트리메틸-페닐)슈도-UTP; 1-(2-아미노-2-카르복시에틸)슈도-UTP; 1-(2-아미노-에틸)슈도-UTP; 1-(2-히드록시에틸)슈도우리딘 TP; 1-(2-메톡시에틸)슈도우리딘 TP; 1-(3,4-비스-트리플루오로메톡시벤질)슈도우리딘 TP; 1-(3,4-디메톡시벤질)슈도우리딘 TP; 1-(3-아미노-3-카르복시프로필)슈도-UTP; 1-(3-아미노-프로필)슈도-UTP; 1-(3-시클로프로필-프로프-2-이닐)슈도우리딘 TP; 1-(4-아미노-4-카르복시부틸)슈도-UTP; 1-(4-아미노-벤질)슈도-UTP; 1-(4-아미노-부틸)슈도-UTP; 1-(4-아미노-페닐)슈도-UTP; 1-(4-아지도벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-브로모벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-클로로벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-플루오로벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-아이오도벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-메탄술포닐벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-메톡시벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-메톡시-벤질)슈도-UTP; 1-(4-메톡시-페닐)슈도-UTP; 1-(4-메틸벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-메틸-벤질)슈도-UTP; 1-(4-니트로벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-니트로-벤질)슈도-UTP; 1(4-니트로-페닐)슈도-UTP; 1-(4-티오메톡시벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-트리플루오로메톡시벤질)슈도우리딘 TP; 1-(4-트리플루오로메틸벤질)슈도우리딘 TP; 1-(5-아미노-펜틸)슈도-UTP; 1-(6-아미노-헥실)슈도-UTP; 1,6-디메틸-슈도-UTP; 1-[3-(2-{2-[2-(2-아미노에톡시)-에톡시]-에톡시}-에톡시)-프로피오닐]슈도우리딘 TP; 1-{3-[2-(2-아미노에톡시)-에톡시]-프로피오닐} 슈도우리딘 TP; 1-아세틸슈도우리딘 TP; 1-알킬-6-(1-프로피닐)-슈도-UTP; 1-알킬-6-(2-프로피닐)-슈도-UTP; 1-알킬-6-알릴-슈도-UTP; 1-알킬-6-에티닐-슈도-UTP; 1-알킬-6-호모알릴-슈도-UTP; 1-알킬-6-비닐-슈도-UTP; 1-알릴슈도우리딘 TP; 1-아미노메틸-슈도-UTP; 1-벤조일슈도우리딘 TP; 1-벤질옥시메틸슈도우리딘 TP; 1-벤질-슈도-UTP; 1-비오티닐-PEG2-슈도우리딘 TP; 1-비오티닐슈도우리딘 TP; 1-부틸-슈도-UTP; 1-시아노메틸슈도우리딘 TP; 1-시클로부틸메틸-슈도-UTP; 1-시클로부틸-슈도-UTP; 1-시클로헵틸메틸-슈도-UTP; 1-시클로헵틸-슈도-UTP; 1-시클로헥실메틸-슈도-UTP; 1-시클로헥실-슈도-UTP; 1-시클로옥틸메틸-슈도-UTP; 1-시클로옥틸-슈도-UTP; 1-시클로펜틸메틸-슈도-UTP; 1-시클로펜틸-슈도-UTP; 1-시클로프로필메틸-슈도-UTP; 1-시클로프로필-슈도-UTP; 1-에틸-슈도-UTP; 1-헥실-슈도-UTP; 1-호모알릴슈도우리딘 TP; 1-히드록시메틸슈도우리딘 TP; 1-이소-프로필-슈도-UTP; 1-Me-2-티오-슈도-UTP; 1-Me-4-티오-슈도-UTP; 1-Me-알파-티오-슈도-UTP; 1-메탄술포닐메틸슈도우리딘 TP; 1-메톡시메틸슈도우리딘 TP; 1-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)슈도-UTP; 1-메틸-6-(4-모르폴리노)-슈도-UTP; 1-메틸-6-(4-티오모르폴리노)-슈도-UTP; 1-메틸-6-(치환된 페닐)슈도-UTP; 1-메틸-6-아미노-슈도-UTP; 1-메틸-6-아지도-슈도-UTP; 1-메

틸-6-브로모-슈도-UTP; 1-메틸-6-부틸-슈도-UTP; 1-메틸-6-클로로-슈도-UTP; 1-메틸-6-시아노-슈도-UTP; 1-메틸-6-디메틸아미노-슈도-UTP; 1-메틸-6-에톡시-슈도-UTP; 1-메틸-6-에틸카르복실레이트-슈도-UTP; 1-메틸-6-에틸-슈도-UTP; 1-메틸-6-플루오로-슈도-UTP; 1-메틸-6-포르밀-슈도-UTP; 1-메틸-6-히드록시아미노-슈도-UTP; 1-메틸-6-히드록시-슈도-UTP; 1-메틸-6-아이오도-슈도-UTP; 1-메틸-6-이소-프로필-슈도-UTP; 1-메틸-6-메톡시-슈도-UTP; 1-메틸-6-메틸아미노-슈도-UTP; 1-메틸-6-페닐-슈도-UTP; 1-메틸-6-프로필-슈도-UTP; 1-메틸-6-tert-부틸-슈도-UTP; 1-메틸-6-트리플루오로메톡시-슈도-UTP; 1-메틸-6-트리플루오로메틸-슈도-UTP; 1-모르폴리노메틸슈도우리딘 TP; 1-펜틸-슈도-UTP; 1-페닐-슈도-UTP; 1-피발로일슈도우리딘 TP; 1-프로파르길슈도우리딘 TP; 1-프로필-슈도-UTP; 1-프로피닐-슈도우리딘; 1-p-톨릴-슈도-UTP; 1-tert-부틸-슈도-UTP; 1-티오메톡시메틸슈도우리딘 TP; 1-티오모르폴리노메틸슈도우리딘 TP; 1-트리플루오로아세틸슈도우리딘 TP; 1-트리플루오로메틸-슈도-UTP; 1-비닐슈도우리딘 TP; 2,2'-안히드로-우리딘 TP; 2'-브로모-데옥시우리딘 TP; 2'-F-5-메틸-2'-데옥시-UTP; 2'-OMe-5-Me-UTP; 2'-OMe-슈도-UTP; 2'-a-에티닐우리딘 TP; 2'-a-트리플루오로메틸우리딘 TP; 2'-b-에티닐우리딘 TP; 2'-b-트리플루오로메틸우리딘 TP; 2'-데옥시-2',2'-디플루오로우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-a-메르캅토우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-a-티오메톡시우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아미노우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아지도우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-브로모우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-클로로우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-플루오로우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-아이오도우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-메르캅토우리딘 TP; 2'-데옥시-2'-b-티오메톡시우리딘 TP; 2-메톡시-4-티오-우리딘; 2-메톡시우리딘; 2'-O-메틸-5-(1-프로피닐)우리딘 TP; 3-알킬-슈도-UTP; 4'-아지도우리딘 TP; 4'-카르보시클릭 우리딘 TP; 4'-에티닐우리딘 TP; 5-(1-프로피닐)아라-우리딘 TP; 5-(2-푸라닐)우리딘 TP; 5-시아노우리딘 TP; 5-디메틸아미노우리딘 TP; 5'-호모-우리딘 TP; 5-아이오도-2'-플루오로-데옥시우리딘 TP; 5-페닐에티닐우리딘 TP; 5-트리듀테로메틸-6-듀테로우리딘 TP; 5-트리플루오로메틸-우리딘 TP; 5-비닐아라우리딘 TP; 6-(2,2,2-트리플루오로에틸)-슈도-UTP; 6-(4-모르폴리노)-슈도-UTP; 6-(4-티오모르폴리노)-슈도-UTP; 6-(치환된-페닐)-슈도-UTP; 6-아미노-슈도-UTP; 6-아지도-슈도-UTP; 6-브로모-슈도-UTP; 6-부틸-슈도-UTP; 6-클로로-슈도-UTP; 6-시아노-슈도-UTP; 6-디메틸아미노-슈도-UTP; 6-에톡시-슈도-UTP; 6-에틸카르복실레이트-슈도-UTP; 6-에틸-슈도-UTP; 6-플루오로-슈도-UTP; 6-형태일-슈도-UTP; 6-히드록시아미노-슈도-UTP; 6-히드록시-슈도-UTP; 6-아이오도-슈도-UTP; 6-이소-프로필-슈도-UTP; 6-메톡시-슈도-UTP; 6-메틸아미노-슈도-UTP; 6-메틸-슈도-UTP; 6-페닐-슈도-UTP; 6-페닐-슈도-UTP; 6-프로필-슈도-UTP; 6-tert-부틸-슈도-UTP; 6-트리플루오로메톡시-슈도-UTP; 6-트리플루오로메틸-슈도-UTP; 알파-티오-슈도-UTP; 슈도우리딘 1-(4-메틸벤젠술폰산) TP; 슈도우리딘 1-(4-메틸벤조산) TP; 슈도우리딘 TP 1-[3-(2-에톡시)]프로피온산; 슈도우리딘 TP 1-[3-{2-(2-[2-(2-에톡시)-에톡시]-에톡시)-에톡시}]프로피온산; 슈도우리딘 TP 1-[3-{2-(2-[2-{2(2-에톡시)-에톡시}-에톡시]-에톡시)-에톡시}]프로피온산; 슈도우리딘 TP 1-[3-{2-(2-[2-에톡시]-에톡시)-에톡시}]프로피온산; 슈도우리딘 TP 1-[3-{2-(2-에톡시)-에톡시}] 프로피온산; 슈도우리딘 TP 1-메틸포스폰산; 슈도우리딘 TP 1-메틸포스폰산 디에틸 에스테르; 슈도-UTP-N1-3-프로피온산; 슈도-UTP-N1-4-부탄산; 슈도-UTP-N1-5-펜탄산; 슈도-UTP-N1-6-헥산산; 슈도-UTP-N1-7-헵탄산; 슈도-UTP-N1-메틸-p-벤조산; 슈도-UTP-N1-p-벤조산; 와이부토신; 히드록시와이부토신; 이소와이오신; 페록시와이부토신; 미변형 히드록시와이부토신; 4-데메틸와이오신; 2,6-(디아미노)퓨린;1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진-1-일: 1,3-(디아자)-2-(옥소)-펜티아진-1-일;1,3-(디아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일;1,3,5-(트리아자)-2,6-(디옥사)-나프탈렌;2 (아미노)퓨린;2,4,5-(트리메틸)페닐;2' 메틸, 2'아미노, 2'아지도, 2'플루오로-시티딘;2' 메틸, 2'아미노, 2'아지도, 2'플루오로-아데닌;2'메틸, 2'아미노, 2'아지도, 2'플루오로-우리딘;2'-아미노-2'-데옥시리보스; 2-아미노-6-클로로-퓨린; 2-아자-이노시닐; 2'-아지도-2'-데옥시리보스; 2'플루오로-2'-데옥시리보스; 2'-플루오로-변형된 염기; 2'-O-메틸-리보스; 2-옥소-7-아미노피리도피리미딘-3-일; 2-옥소-피리도피리미딘-3-일; 2-피리디논; 3 니트로피롤; 3-(메틸)-7-(프로피닐)이소카르보스티릴; 3-(메틸)이소카르보스티릴; 4-(플루오로)-6-(메틸)벤즈이미다졸; 4-(메틸)벤즈이미다졸; 4-(메틸)인돌릴; 4,6-(디메틸)인돌릴; 5 니트로인돌; 5 치환된 피리미딘; 5-(메틸)이소카르보스티릴; 5-니트로인돌; 6-(아자)피리미딘; 6-(아조)티민; 6-(메틸)-7-(아자)인돌릴; 6-클로로-퓨린; 6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 7-(아미노알킬히드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-펜티아진-1-일; 7-(아미노알킬히드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진-1-일; 7-(아미노알킬히드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일; 7-(아미노알킬히드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)-펜티아진-1-일; 7-(아미노알킬히드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일; 7-(아자)인돌릴; 7-(구아니디늄알킬히드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사지닐-일; 7-(구아니디늄알킬히드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-펜티아진-1-일; 7-(구아니디늄알킬히드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진-1-일; 7-(구아니디늄알킬히드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일; 7-(구아니디늄알킬-히드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)-펜티아진-1-일; 7-(구아니디늄알킬히드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일; 7-(프로피닐)이소카르보스티릴; 7-(프로피닐)이소카르보스티릴, 프로피닐-7-(아자)인돌릴; 7-데아자-이노시닐; 7-치환된 1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진-1-일; 7-치환된

1,3-(디아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일; 9-(메틸)-이미다조피리디닐; 아미노인돌릴; 안트라세닐; 비스-오르토-(아미노알킬히드록시)-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 비스-오르토-치환된-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 디플루오로톨릴; 하이포크산틴; 이미다조피리디닐; 이노시닐; 이소카르보스티릴; 이소구아노신; N2-치환된 퓨린; N6-메틸-2-아미노-퓨린; N6-치환된 퓨린; N-알킬화 유도체; 나프탈레닐; 니트로벤즈이미다졸릴; 니트로이미다졸릴; 니트로인다졸릴; 니트로피라졸릴; 누불라린; O6-치환된 퓨린; O-알킬화 유도체; 오르토-(아미노알킬히드록시)-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 오르토-치환된-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 옥소포르미신 TP; 파라-(아미노알킬히드록시)-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 파라-치환된-6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 펜타세닐; 페난트라세닐; 페닐; 프로피닐-7-(아자)인돌릴; 피레닐; 피리도피리미딘-3-일; 피리도피리미딘-3-일, 2-옥소-7-아미노-피리도피리미딘-3-일; 피롤로-피리미딘-2-온-3-일; 피롤로피리미디닐; 피롤로피리지닐; 스틸벤질; 치환된 1,2,4-트리아졸; 테트라세닐; 투베르시딘; 크산틴; 크산토신-5'-TP; 2-티오-제뷸라린; 5-아자-2-티오-제뷸라린; 7-데아자-2-아미노-퓨린; 피리딘-4-온 리보뉴클레오시드; 2-아미노-리보시드-TP; 포르미신 A TP; 포르미신 B TP; 피롤리신 TP; 2'-OH-아라-아데노신 TP; 2'-OH-아라-시티딘 TP; 2'-OH-아라-우리딘 TP; 2'-OH-아라-구아노신 TP; 5-(2-카르보메톡시비닐)우리딘 TP; 및 N6-(19-아미노-펜타옥사노나데실)아데노신 TP.

[0636] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 상기 언급된 변형된 핵염기 중 적어도 2종 (예를 들어, 2, 3, 4종 또는 그 초과)의 조합을 포함한다.

[0637] 일부 실시양태에서, mRNA는 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오시드는 슈도우리딘 (ψ), N1-메틸슈도우리딘 (m1ψ), 2-티오우리딘 (s2U), 4'-티오우리딘, 5-메틸시토신, 2-티오-1-메틸-1-데아자-슈도우리딘, 2-티오-1-메틸-슈도우리딘, 2-티오-5-아자-우리딘, 2-티오-디히드로슈도우리딘, 2-티오-디히드로우리딘, 2-티오-슈도우리딘, 4-메톡시-2-티오-슈도우리딘, 4-메톡시-슈도우리딘, 4-티오-1-메틸-슈도우리딘, 4-티오-슈도우리딘, 5-아자-우리딘, 디히드로슈도우리딘, 5-메틸우리딘, 5-메톡시우리딘, 2'-O-메틸 우리딘, 1-메틸-슈도우리딘 (m1ψ), 5-메톡시-우리딘 (mo5U), 5-메틸-시티딘 (m5C), α-티오-구아노신, α-티오-아데노신, 5-시아노 우리딘, 4'-티오 우리딘 7-데아자-아데닌, 1-메틸-아데노신 (m1A), 2-메틸-아데닌 (m2A), N6-메틸-아데노신 (m6A), 및 2,6-디아미노퓨린, (I), 1-메틸-이노신 (m1I), 와이오신 (imG), 메틸와이오신 (mimG), 7-데아자-구아노신, 7-시아노-7-데아자-구아노신 (preQ0), 7-아미노메틸-7-데아자-구아노신 (preQ1), 7-메틸-구아노신 (m7G), 1-메틸-구아노신 (m1G), 8-옥소-구아노신, 7-메틸-8-옥소-구아노신, 2,8-디메틸아데노신, 2-게라닐티오우리딘, 2-리시딘, 2-셀레노우리딘, 3-(3-아미노-3-카르복시프로필)-5,6-디히드로우리딘, 3-(3-아미노-3-카르복시프로필)슈도우리딘, 3-메틸슈도우리딘, 5-(카르복시히드록시메틸)-2'-O-메틸우리딘 메틸 에스테르, 5-아미노메틸-2-게라닐티오우리딘, 5-아미노메틸-2-셀레노우리딘, 5-아미노메틸우리딘, 5-카르바모일히드록시메틸우리딘, 5-카르바모일메틸-2-티오우리딘, 5-카르복시메틸-2-티오우리딘, 5-카르복시메틸아미노메틸-2-게라닐티오우리딘, 5-카르복시메틸아미노메틸-2-셀레노우리딘, 5-시아노메틸우리딘, 5-히드록시시티딘, 5-메틸아미노메틸-2-게라닐티오우리딘, 7-아미노카르복시프로필-데메틸와이오신, 7-아미노카르복시프로필와이오신, 7-아미노카르복시프로필와이오신 메틸 에스테르, 8-메틸아데노신, N4,N4-디메틸시티딘, N6-포르밀아데노신, N6-히드록시메틸아데노신, 아그마티딘, 시클릭 N6-트레오닐카르바모일아데노신, 글루타밀-퀘우오신, 메틸화 미변형 히드록시와이부토신, N4,N4,2'-O-트리메틸시티딘, 게라닐화 5-메틸아미노메틸-2-티오우리딘, 게라닐화 5-카르복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘, Q베이스, 프리Q0베이스, 프리Q1베이스, 및 그의 2개 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오시드는 슈도우리딘, N1-메틸슈도우리딘, 5-메틸시토신, 5-메톡시우리딘 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 상기 언급된 변형된 핵염기 중 적어도 2종 (예를 들어, 2, 3, 4종 또는 그 초과)의 조합을 포함한다. 하나의 특정한 실시양태에서, 적어도 1종의 화학적으로 변형된 뉴클레오시드는 N1-메틸슈도우리딘이다.

[0638] (i) 염기 변형

[0639] 특정 실시양태에서, 화학적 변형은 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드) 내 핵염기에서 이루어진다.

[0640] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폴리뉴클레오티드는 적어도 1종의 화학적으로 변형된 핵염기를 포함한다.

[0641] 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 화학적으로 변형된 핵염기는 슈도우라실 (ψ), N1-메틸슈도우라실 (m1ψ), 2-티오우라실 (s2U), 4'-티오우라실, 5-메틸시토신, 2-티오-1-메틸-1-데아자-슈도우라실, 2-티오-1-메틸-슈도우라

실, 2-티오-5-아자-우라실, 2-티오-디히드로슈도우라실, 2-티오-디히드로우라실, 2-티오-슈도우라실, 4-메톡시-2-티오-슈도우라실, 4-메톡시-슈도우라실, 4-티오-1-메틸-슈도우라실, 4-티오-슈도우라실, 5-아자-우라실, 디히드로슈도우라실, 5-메틸우라실, 5-메톡시우라실, 2'-O-메틸 우라실, 1-메틸-슈도우라실 (m1ψ), 5-메톡시-우라실 (mo5U), 5-메틸-시토신 (m5C), α-티오-구아닌, α-티오-아데닌, 5-시아노 우라실, 4'-티오 우라실, 7-데아자-아데닌, 1-메틸-아데닌 (m1A), 2-메틸-아데닌 (m2A), N6-메틸-아데닌 (m6A), 및 2,6-디아미노퓨린, (I), 1-메틸-이노신 (m1I), 와이오신 (imG), 메틸와이오신 (mimG), 7-데아자-구아닌, 7-시아노-7-데아자-구아닌 (프리Q0), 7-아미노메틸-7-데아자-구아닌 (프리Q1), 7-메틸-구아닌 (m7G), 1-메틸-구아닌 (m1G), 8-옥소-구아닌, 7-메틸-8-옥소-구아닌, 및 그의 2개 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0642] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 폴리뉴클레오티드 중 핵염기는 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%만큼 화학적으로 변형된다.

[0643] 일부 실시양태에서, 화학적으로 변형된 핵염기는 우라실, 아데닌, 시토신, 구아닌 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0644] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드 중 우라실은 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%만큼 화학적으로 변형된다.

[0645] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드 중 아데닌은 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%만큼 화학적으로 변형된다.

[0646] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드 중 시토신은 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 만큼 화학적으로 변형된다.

[0647] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드 중 구아닌은 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%만큼 화학적으로 변형된다.

[0648] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 변형된 핵염기 중 적어도 2종 (예를 들어, 2, 3, 4종 또는 그 초과)의 조합을 포함한다.

[0649] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드) 내 변형된 핵염기는 1-메틸-슈도우리딘 (m1ψ), 5-메톡시-우리딘 (mo5U), 5-메틸-시티딘 (m5C), 슈도우리딘 (ψ), α-티오-구아노신 및 α-티오-아데노신으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 상기 언급된 변형된 핵염기 중 적어도 2종 (예를 들어, 2, 3, 4종 또는 그 초과)의 조합을 포함한다.

[0650] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 슈도우리딘 (ψ) 및 5-메틸-시티딘 (m5C)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 1-메틸-슈도우리딘 (m1ψ)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 1-메틸-슈도우리딘 (m1ψ) 및 5-메틸-시티딘 (m5C)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 2-티오우리딘 (s2U)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 2-티오우리딘 및 5-메틸-시티딘 (m5C)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 메톡시-우리딘 (mo5U)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 5-메톡시-우리딘 (mo5U) 및 5-메틸-시티딘 (m5C)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 2'-O-메틸 우리딘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 2'-O-메틸 우리딘 및 5-메틸-시티딘 (m5C)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 N6-메틸-아데노신 (m6A)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 N6-메틸-아데노신 (m6A) 및 5-메틸-시티딘 (m5C)을 포함한다.

[0651] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 특정한 변형을 위해 균일하게 변형된다 (예를 들어, 완전히 변형되고, 전체 서열 전체에 걸쳐 변형된다). 예를 들어, 폴리뉴클레오티드는 5-메틸-시티딘 (m5C)으로 균일하게 변형될 수 있으며, 이는 mRNA 서열 내 모든 시토신 잔기가 5-메틸-시티딘 (m5C)으로 대체된다는 것을 의미한다. 유사하게, 폴리뉴클레오티드는 상기 제시된 임의의 것과 같은 변형된 잔기로의 대체에 의해 서열에 존재하는 임의의 유형의 뉴클레오시드 잔기에 대해 균일하게 변형될 수 있다.

[0652] 일부 실시양태에서, 오픈 리딩 프레임 내 화학적으로 변형된 뉴클레오시드는 우리딘, 아데닌, 시토신, 구아닌 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0653] 일부 실시양태에서, 변형된 핵염기는 변형된 시토신이다. 변형된 시토신을 갖는 핵염기 및 뉴클레오시드의 예는 N4-아세틸-시티딘 (ac4C), 5-메틸-시티딘 (m5C), 5-할로-시티딘 (예를 들어, 5-아이오도-시티딘), 5-히드록시메틸-시티딘 (hm5C), 1-메틸-슈도이소시티딘, 2-티오-시티딘 (s2C), 2-티오-5-메틸-시티딘을 포함한다.

[0654] 일부 실시양태에서, 변형된 핵염기는 변형된 우리딘이다. 변형된 우리딘을 갖는 핵염기 및 뉴클레오시드의 예는 5-시아노 우리딘 또는 4'-티오 우리딘을 포함한다.

[0655] 일부 실시양태에서, 변형된 핵염기는 변형된 아데닌이다. 변형된 아데닌을 갖는 핵염기 및 뉴클레오시드의 예는 7-데아자-아데닌, 1-메틸-아데노신 (m1A), 2-메틸-아데닌 (m2A), N6-메틸-아데닌 (m6A) 및 2,6-디아미노퓨린을 포함한다.

[0656] 일부 실시양태에서, 변형된 핵염기는 변형된 구아닌이다. 변형된 구아닌을 갖는 핵염기 및 뉴클레오시드의 예는 이노신 (I), 1-메틸-이노신 (m1I), 와이오신 (imG), 메틸와이오신 (mimG), 7-데아자-구아노신, 7-시아노-7-데아자-구아노신 (프리Q0), 7-아미노메틸-7-데아자-구아노신 (프리Q1), 7-메틸-구아노신 (m7G), 1-메틸-구아노신 (m1G), 8-옥소-구아노신, 7-메틸-8-옥소-구아노신을 포함한다.

[0657] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드) 내 핵염기 변형된 뉴클레오티드는 5-메톡시우리딘이다.

[0658] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 변형된 핵염기 중 적어도 2종 (예를 들어, 2, 3, 4종 또는 그 초과)의 조합을 포함한다.

[0659] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA 폴리뉴클레오티드) 내 한 유형의 핵염기 (예를 들어, 우라실)의 적어도 95%는 변형된 핵염기이다. 일부 실시양태에서, 적어도 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA 폴리뉴클레오티드) 내 우라실의 95%는 5-메톡시우라실이다.

[0660] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 5-메톡시우리딘 (5mo5U) 및 5-메틸-시티딘 (m5C)을 포함한다.

[0661] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 폴리뉴클레오티드)는 특정한 변형을 위해 균일하게 변형된다 (예를 들어, 완전히 변형되고, 전체 서열 전체에 걸쳐 변형된다). 예를 들어, 폴리뉴클레오티드는 5-메톡시우리딘으로 균일하게 변형될 수 있으며, 이는 mRNA 서열 내 실질적으로 모든 우리딘 잔기가 5-메톡시우리딘으로 대체된다는 것을 의미한다. 유사하게, 폴리뉴클레오티드는 상기 제시된 임의의 것과 같은 변형된 잔기로의 대체에 의해 서열에 존재하는 임의의 유형의 뉴클레오시드 잔기에 대해 균일하게 변형될 수 있다.

[0662] 일부 실시양태에서, 변형된 핵염기는 변형된 시토신이다.

[0663] 일부 실시양태에서, 변형된 핵염기는 변형된 우라실이다. 변형된 우라실을 갖는 핵염기 및 뉴클레오시드의 예는 5-메톡시우라실을 포함한다.

[0664] 일부 실시양태에서, 변형된 핵염기는 변형된 아데닌이다.

[0665] 일부 실시양태에서, 변형된 핵염기는 변형된 구아닌이다.

[0666] 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 오픈 리딩 프레임 내 핵염기, 당, 백본 또는 그의 임의의 조합은 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도

40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%만큼 화학적으로 변형된다.

[0667] 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 오픈 리딩 프레임 내 우리딘 뉴클레오시드는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%만큼 화학적으로 변형된다.

[0668] 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 오픈 리딩 프레임 내 아데노신 뉴클레오시드는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%만큼 화학적으로 변형된다.

[0669] 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 오픈 리딩 프레임 내 시티딘 뉴클레오시드는 적어도 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%만큼 화학적으로 변형된다.

[0670] 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 오픈 리딩 프레임 내 구아노신 뉴클레오시드는 적어도 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100%만큼 화학적으로 변형된다.

[0671] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 본원 다른 곳에 개시된 바와 같은 서브유닛 및 이종 폴리펩티드 링커를 포함한, 뉴클레오시드 사이의 임의의 유용한 링커를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 조성물에 유용한 백본 변형을 포함한 이러한 링커는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 3'-알킬렌 포스포네이트, 3'-아미노 포스포르아미데이트, 알켄 함유 백본, 아미노알킬포스포르아미데이트, 아미노알킬포스포트리에스테르, 보라노포스페이트, $-CH_2-O-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, 키랄 포스포네이트, 키랄 포스포로티오에이트, 포름아세틸 및 티오포름아세틸 백본, 메틸렌 (메틸이미노), 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 백본, 메틸렌이미노 및 메틸렌히드라지노 백본, 모르폴리노 연결, $-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$, 헤테로원자 뉴클레오시드간 연결을 갖는 올리고뉴클레오시드, 포스피네이트, 포스포르아미데이트, 포스포로디티오에이트, 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결, 포스포로티오에이트, 포스포트리에스테르, PNA, 실록산 백본, 술파메이트 백본, 술피드 술폭시드 및 술폰 백본, 술포네이트 및 술폰아미드 백본, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 및 티오노포스포르아미데이트.

[0672] (ii) 당 변형

[0673] 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 RNA 또는 mRNA) 내로 혼입될 수 있는 변형된 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 (예를 들어, 빌딩 블록 분자)는 리보핵산의 당 상에서 변형될 수 있다. 예를 들어, 2' 히드록실 기 (OH)는 수많은 상이한 치환기로 변형 또는 대체될 수 있다. 2'-위치에서의 예시적인 치환은 H, 할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시; 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴옥시; 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬; 임의로 치환된 C_{3-8} 시클로알콕시; 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴옥시; 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴-C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_{1-12} (헤테로시클릴)옥시; 당 (예를 들어, 리보스, 펜토스, 또는 본원에 기재된 임의의 것); 폴리에틸렌글리콜 (PEG), $-O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR$ (여기서 R은 H 또는 임의로 치환된 알킬이고, n은 0 내지 20의 정수 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 8, 0 내지 10, 0 내지 16, 1 내지 4, 1 내지 8, 1 내지 10, 1 내지 16, 1 내지 20, 2 내지 4, 2 내지 8, 2 내지 10, 2 내지 16, 2 내지 20, 4 내지 10, 4 내지 16, 4 내지 8 및 4 내지 20)임); 2'-히드록실이 동일한 리보스 당의 4'-탄소에 C_{1-6} 알킬렌 또는 C_{1-6} 헤테로알킬렌 가교로 연결되어 있으며, 여기서 예시적인 가교는 메틸렌, 프로필렌, 에테르 또는 아미노 가교를 포함한 것인 "잠금" 핵산 (LNA); 본원에 정의된 바와 같은 아미노알킬; 본원에 정의된 바와 같은 아미노알콕시; 본원에 정의된 바와 같은 아미노; 및 본원에 정의된 바와 같은 아미노산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0674] 일반적으로, RNA는 산소를 갖는 5-원 고리인 당 기 리보스를 포함한다. 예시적인 비제한적 변형된 뉴클레오티드는 리보스 내 산소의 대체 (예를 들어, S, Se 또는 알킬렌, 예컨대 메틸렌 또는 에틸렌으로); 이중 결합의 부가 (예를 들어, 리보스를 시클로펜테닐 또는 시클로헥세닐로 대체하기 위해); 리보스의 고리 수축 (예를 들어, 시클로부탄 또는 옥세탄의 4-원 고리를 형성하기 위해); 리보스의 고리 확장 (예를 들어, 안히드로헥시톨, 알트

리톨, 만니톨, 시클로헥사닐, 시클로헥세닐 및 또한 포스포르아미데이트 백본을 갖는 모르폴리노에 대해서와 같이, 추가의 탄소 또는 헤테로원자를 갖는 6- 또는 7-원 고리를 형성하기 위해); 멀티시클릭 형태 (예를 들어, 트리시클로; 및 "비잠금" 형태, 예컨대 글리콜 핵산 (GNA) (예를 들어, 리보스가 포스포디에스테르 결합에 부착된 글리콜 단위에 의해 대체된 R-GNA 또는 S-GNA), 트레오스 핵산 (리보스가 α-L-트레오푸라노실-(3'→2')으로 대체된 TNA), 및 펩티드 핵산 (2-아미노-에틸-글리신 연결이 리보스 및 포스포디에스테르 백본을 대체한 PNA)을 포함한다. 당 기는 또한 리보스에서 상응하는 탄소의 경우와 반대 입체화학적 배위를 보유하는 1개 이상의 탄소를 함유할 수 있다. 따라서, 폴리뉴클레오티드 분자는 당으로서, 예를 들어 아라비노스를 함유하는 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 이러한 당 변형은 국제 특허 공개 번호 WO2013052523 및 WO2014093924에 교시되어 있으며, 이들 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0675] (iii) 변형의 조합

[0676] 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12A 폴리펩티드, IL12B 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드 또는 그의 기능적 단편 또는 변이체를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 당, 핵염기 및/또는 뉴클레오시드간 연결에 대한 변형의 조합을 포함할 수 있다. 이들 조합은 본원에 기재된 어느 1종 또는 그 초과의 변형을 포함할 수 있다.

[0677] 변형된 뉴클레오티드 및 변형된 뉴클레오티드 조합의 예가 하기 표 5에 제공된다. 변형된 뉴클레오티드의 조합은 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드를 형성하는데 사용될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 변형된 뉴클레오티드는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 천연 뉴클레오티드를 완전히 치환시킬 수 있다. 비제한적 예로서, 천연 뉴클레오티드 우리딘은 본원에 기재된 변형된 뉴클레오시드로 치환될 수 있다. 또 다른 비제한적 예에서, 천연 뉴클레오티드 우리딘은 본원에 개시된 변형된 뉴클레오시드 중 적어도 1종으로 부분적으로 치환 또는 대체될 수 있다 (예를 들어, 약 0.1%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99.9%). 염기/당 또는 링커의 임의의 조합은 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 내로 혼입될 수 있고 이러한 변형은 국제 특허 공개 WO2013052523 및 WO2014093924 및 미국 공개 번호 US20130115272 및 US20150307542에 교시되어 있으며, 이들 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0678] 표 5. 조합

우라실	시토신	아데닌	구아닌
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	N4Ac-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-트리플루오로메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-히드록시메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-브로모-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	N4Ac-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-트리플루오로메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-히드록시메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-브로모-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	N4-Ac-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-아이오도-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-브로모-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP

[0679]

[0680]

75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	알파-티오-ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	알파-티오-ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	알파-티오-GTP

[0681]

5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	알파-티오-GTP
5-메톡시-UTP	CTP	N6-Me-ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	N6-Me-ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP

75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-에틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메톡시-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-에티닐-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % 1-메틸-슈도-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % 1-메틸-슈도-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % 1-메틸-슈도-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % 1-메틸-슈도-UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % 1-메틸-슈도-UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % 1-메틸-슈도-UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % 1-메틸-슈도-UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % 1-메틸-슈도-UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP

[0682]

[0683]

50 % 5-메톡시-UTP + 50 % 1-메틸-슈도-UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % 1-메틸-슈도-UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % 1-메틸-슈도-UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % 1-메틸-슈도-UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % 1-메틸-슈도-UTP	CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % 1-메틸-슈도-UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % 1-메틸-슈도-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP

75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	5-메틸-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP

[0684]

75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	CTP	ATP	GTP
50 % 5-메톡시-UTP + 50 % UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP

[0685]

25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP

[0686]

25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	50 % 5-메틸-CTP + 50 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-플루오로-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-페닐-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	N4-Bz-CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	CTP	N6-이소펜테닐-ATP	GTP
5-메톡시-UTP	N4-Ac-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % N4-Ac-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % N4-Ac-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % N4-Ac-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % N4-Ac-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-히드록시메틸-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-히드록시메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-히드록시메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-히드록시메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP

[0687]

75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-히드록시메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	N4-메틸 CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % N4-메틸 CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % N4-메틸 CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % N4-메틸 CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % N4-메틸 CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-트리플루오로메틸-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-트리플루오로메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-트리플루오로메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-트리플루오로메틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-트리플루오로메틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-브로모-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-브로모-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-브로모-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-브로모-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-브로모-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-아이오도-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-아이오도-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP

[0688]

25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-아이오도-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-아이오도-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-아이오도-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-에틸-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-에틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-에틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-에틸-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-에틸-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-메톡시-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-메톡시-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-메톡시-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-메톡시-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-메톡시-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-에티닐-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-에티닐-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-에티닐-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-에티닐-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-에티닐-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-슈도-이소-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-슈도-이소-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP

[0689]

25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-슈도-이소-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-슈도-이소-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-슈도-이소-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-포르밀-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-포르밀-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-포르밀-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-포르밀-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-포르밀-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
5-메톡시-UTP	5-아미노알릴-CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	25 % 5-아미노알릴-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
25 % 5-메톡시-UTP + 75 % UTP	75 % 5-아미노알릴-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	25 % 5-아미노알릴-CTP + 75 % CTP	ATP	GTP
75 % 5-메톡시-UTP + 25 % UTP	75 % 5-아미노알릴-CTP + 25 % CTP	ATP	GTP

[0690]

[0691] 13. 비번역 영역 (UTR)

[0692] 비번역 영역 (UTR)은 번역되지 않는, 개시 코돈 앞 (5'UTR) 및 정지 코돈 뒤 (3'UTR)의 폴리뉴클레오티드 핵산 부분이다. 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12A 및 IL12B 융합 폴리펩티드를 코딩하는 오픈 리딩 프레임 (ORF)을 포함하는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 리보핵산 (RNA), 예를 들어 메신저 RNA (mRNA))는 추가로 UTR (예를 들어, 5' UTR 또는 그의 기능적 단편, 3' UTR 또는 그의 기능적 단편, 또는 그의 조합)을 포함한다.

[0693] UTR은 폴리뉴클레오티드에서 코딩 영역에 대해 동종 또는 이종일 수 있다. 일부 실시양태에서, UTR은 IL12 폴리펩티드를 코딩하는 ORF에 대해 동종이다. 일부 실시양태에서, UTR은 IL12 폴리펩티드를 코딩하는 ORF에 대해 이종이다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 각각 동일하거나 상이한 뉴클레오티드 서열을 갖는 2개 이상의 5' UTR 또는 그의 기능적 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 각각 동일하거나 상이한 뉴클레오티드 서열을 갖는 2개 이상의 3' UTR 또는 그의 기능적 단편을 포함한다.

[0694] 일부 실시양태에서, 5' UTR 또는 그의 기능적 단편, 3' UTR 또는 그의 기능적 단편, 또는 그의 임의의 조합은 서열 최적화된다.

[0695] 일부 실시양태에서, 5' UTR 또는 그의 기능적 단편, 3' UTR 또는 그의 기능적 단편, 또는 그의 임의의 조합은 적어도 1개의 화학적으로 변형된 핵염기, 예를 들어 5-메톡시우라실을 포함한다.

[0696] UTR은 조절 역할, 예를 들어 증가되거나 감소된 안정성, 국재화 및/또는 번역 효율을 제공하는 특징부를 가질 수 있다. UTR을 포함하는 폴리뉴클레오티드는 세포, 조직 또는 유기체에 투여될 수 있고, 1종 이상의 조절 특징부는 상용 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 5'UTR 또는 3'UTR의 기능적 단편은 각각 전장 5' 또는 3' UTR의 1종 이상의 조절 특징부를 포함한다.

[0697] 천연 5' UTR은 번역 개시에서 소정의 역할을 하는 특징부를 갖는다. 이는 리보솜이 많은 유전자의 번역을 개시하는 프로세스에 수반되는 것으로 통상적으로 공지되어 있는 코작 서열과 같은 서명을 보유한다. 코작 서열은 컨센서스 CCR(A/G)CCAUGG (서열식별번호: 232)를 갖고, 여기서 R은 개시 코돈 (AUG)의 3개의 염기 상류의 퓨린 (아데닌 또는 구아닌)이며, 개시 코돈 (AUG)에서 또 다른 'G'가 이어진다. 5' UTR은 또한 신장 인자 결합에 수

반되는 2차 구조를 형성하는 것으로 공지되어 있다.

[0698] 특이적 표적 기관의 풍부하게 발현되는 유전자에서 전형적으로 발견되는 특징부를 조작함으로써, 폴리뉴클레오티드의 안정성 및 단백질 생산을 증진시킬 수 있다. 예를 들어, 간-발현 mRNA, 예컨대 알부민, 혈청 아밀로이드 A, 아포지단백질 A/B/E, 트랜스페린, 알파 태아단백질, 에리트로포이에틴 또는 인자 VIII의 5' UTR의 도입은 간 세포주 또는 간에서의 폴리뉴클레오티드의 발현을 증진시킬 수 있다. 마찬가지로, 다른 조직에서의 발현을 개선시키기 위한 그러한 조직-특이적 mRNA로부터의 5' UTR의 사용이 근육 (예를 들어, MyoD, 미오신, 미오글로빈, 미오게닌, 헤르쿨린), 내피 세포 (예를 들어, Tie-1, CD36), 골수 세포 (예를 들어, C/EBP, AML1, G-CSF, GM-CSF, CD11b, MSR, Fr-1, i-NOS), 백혈구 (예를 들어, CD45, CD18), 지방 조직 (예를 들어, CD36, GLUT4, ACRP30, 아디포넥틴) 및 폐 상피 세포 (예를 들어, SP-A/B/C/D)에 대해 가능하다.

[0699] 일부 실시양태에서, UTR은 단백질이 공통 기능, 구조, 특징부 또는 특성을 공유하는 전사체 패밀리로부터 선택된다. 예를 들어, 코딩된 폴리펩티드는 특정한 세포, 조직에서 또는 발생 동안 일부 시점에서 발현되는 단백질 패밀리 (즉, 적어도 하나의 기능, 구조, 특징부, 국재화, 기원, 또는 발현 패턴을 공유함)에 속할 수 있다. 임의의 유전자 또는 mRNA로부터의 UTR은 동일하거나 상이한 단백질 패밀리의 임의의 다른 UTR과 교환되어 새로운 폴리뉴클레오티드를 생성할 수 있다.

[0700] 일부 실시양태에서, 5'UTR 및 3'UTR은 이종일 수 있다. 일부 실시양태에서, 5'UTR은 3'UTR과 상이한 종으로부터 유래될 수 있다. 일부 실시양태에서, 3'UTR은 5'UTR과 상이한 종으로부터 유래될 수 있다.

[0701] 공동-소유 국제 특허 출원 번호 PCT/US2014/021522 (공개 번호 WO/2014/164253, 그 전문은 본원에 참조로 포함됨)는 ORF에 대한 플랭킹 영역으로서 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 사용될 수 있는 예시적인 UTR의 목록을 제공한다.

[0702] 상기 출원의 예시적인 UTR은 하기 핵산 서열로부터 유래된 1종 이상의 5' UTR 및/또는 3' UTR을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 글로빈, 예컨대 α- 또는 β-글로빈 (예를 들어, 크세노푸스(Xenopus), 마우스, 토끼, 또는 인간 글로빈); 강력한 코작 번역 개시 신호; CYBA (예를 들어, 인간 시토크롬 b-245 α 폴리펩티드); 알부민 (예를 들어, 인간 알부민7); HSD17B4 (히드록시스테로이드 (17-β) 데히드로게나제); 바이러스 (예를 들어, 담배 식각 바이러스 (TEV), 베네수엘라 말 뇌염 바이러스 (VEEV), 뎅기 바이러스, 시토메갈로바이러스 (CMV) (예를 들어, CMV 극초기 1 (IE1)), 간염 바이러스 (예를 들어, B형 간염 바이러스), 신드비스 바이러스, 또는 PAV 보리 황색 위축 바이러스); 열 쇼크 단백질 (예를 들어, hsp70); 번역 개시 인자 (예를 들어, eIF4G); 글루코스 수송체 (예를 들어, hGLUT1 (인간 글루코스 수송체 1)); 액틴 (예를 들어, 인간 α 또는 β 액틴); GAPDH; 튜불린; 히스톤; 시트르산 사이클 효소; 토포이소머라제 (예를 들어, 5' TOP 모티프 (올리고피리미딘 트랙트)가 결여된 TOP 유전자의 5' UTR); 리보솜 단백질 대형 32 (L32); 리보솜 단백질 (예를 들어, 인간 또는 마우스 리보솜 단백질, 예컨대, 예를 들어 rps9); ATP 신타제 (예를 들어, ATP5A1 또는 미토콘드리아 H^+-ATP 신타제의 β 서브유닛); 성장 호르몬 (예를 들어, 소 (bGH) 또는 인간 (hGH)); 신장 인자 (예를 들어, 신장 인자 1 α1 (EEF1A1)); 망가니즈 슈퍼옥시드 디스뮤타제 (MnSOD); 근세포 인핸서 인자 2A (MEF2A); β-F1-ATPase, 크레아틴 키나제, 미오글로빈, 과립구-콜로니 자극 인자 (G-CSF); 콜라겐 (예를 들어, 콜라겐 유형 I, 알파 2 (Col1A2), 콜라겐 유형 I, 알파 1 (Col1A1), 콜라겐 유형 VI, 알파 2 (Col6A2), 콜라겐 유형 VI, 알파 1 (Col6A1)); 리보포린 (예를 들어, 리보포린 I (RPNI)); 저밀도 지단백질 수용체-관련 단백질 (예를 들어, LRP1); 카디오트로핀-유사 시토카인 인자 (예를 들어, Nnt1); 칼레티쿨린 (Calr); 프로콜라겐-리신, 2-옥소글루타레이트 5-디옥시게나제 1 (Plod1); 및 뉴클레오빈딘 (예를 들어, Nucb1).

[0703] 다른 예시적인 5' 및 3' UTR은 문헌 [Kariko et al., Mol. Ther. 2008 16(11):1833-1840; Kariko et al., Mol. Ther. 2012 20(5):948-953; Kariko et al., Nucleic Acids Res. 2011 39(21):e142; Strong et al., Gene Therapy 1997 4:624-627; Hansson et al., J. Biol. Chem. 2015 290(9):5661-5672; Yu et al., Vaccine 2007 25(10):1701-1711; Cafri et al., Mol. Ther. 2015 23(8):1391-1400; Andries et al., Mol. Pharm. 2012 9(8):2136-2145; Crowley et al., Gene Ther. 2015 Jun 30, doi:10.1038/gt.2015.68; Ramunas et al., FASEB J. 2015 29(5):1930-1939; Wang et al., Curr. Gene Ther. 2015 15(4):428-435; Holtkamp et al., Blood 2006 108(13):4009-4017; Kormann et al., Nat. Biotechnol. 2011 29(2):154-157; Poleganov et al., Hum. Gen. Ther. 2015 26(11):751-766; Warren et al., Cell Stem Cell 2010 7(5):618-630; Mandal and Rossi, Nat. Protoc. 2013 8(3):568-582; Holcik and Liebhaber, PNAS 1997 94(6):2410-2414; Ferizi et al., Lab Chip. 2015 15(17):3561-3571; Thess et al., Mol. Ther. 2015 23(9):1456-1464; Boros et al., PLoS One 2015 10(6):e0131141; Boros et al., J. Photochem. Photobiol. B. 2013 129:93-99; Andries et al., J. Control.

Release 2015 217:337-344; Zinckgraf et al., Vaccine 2003 21(15):1640-9; Garneau et al., J. Virol. 2008 82(2):880-892; Holden and Harris, Virology 2004 329(1):119-133; Chiu et al., J. Virol. 2005 79(13):8303-8315; Wang et al., EMBO J. 1997 16(13):4107-4116; Al-Zoghaibi et al., Gene 2007 391(1-2):130-9; Vivinus et al., Eur. J. Biochem. 2001 268(7):1908-1917; Gan and Rhoads, J. Biol. Chem. 1996 271(2):623-626; Boado et al., J. Neurochem. 1996 67(4):1335-1343; Knirsch and Clerch, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000 272(1):164-168; Chung et al., Biochemistry 1998 37(46):16298-16306; Izquierdo and Cuevza, Biochem. J. 2000 346 Pt 3:849-855; Dwyer et al., J. Neurochem. 1996 66(2):449-458; Black et al., Mol. Cell. Biol. 1997 17(5):2756-2763; Izquierdo and Cuevza, Mol. Cell. Biol. 1997 17(9):5255-5268]; US8278036; US8748089; US8835108; US9012219; US2010/0129877; US2011/0065103; US2011/0086904; US2012/0195936; US2014/020675; US2013/0195967; US2014/029490; US2014/0206753; WO2007/036366; WO2011/015347; WO2012/072096; WO2013/143555; WO2014/071963; WO2013/185067; WO2013/182623; WO2014/089486; WO2013/185069; WO2014/144196; WO2014/152659; 2014/152673; WO2014/152940; WO2014/152774; WO2014/153052; WO2014/152966, WO2014/152513; WO2015/101414; WO2015/101415; WO2015/062738; 및 WO2015/024667에 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않으며; 상기의 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0704] 일부 실시양태에서, 5'UTR은 β-글로빈 5'UTR; 강력한 코작 번역 개시 신호를 함유하는 5' UTR; 시토크롬 b-245 α 폴리펩티드 (CYBA) 5'UTR; 히드록시스테로이드 (17-β) 데히드로게나제 (HSD17B4) 5'UTR; 담배 식각 바이러스 (TEV) 5'UTR; 베네수엘라 말 뇌염 바이러스 (TEEV) 5'UTR; 비구조 단백질을 코딩하는 풍진 바이러스 (RV) RNA의 5' 근위 오픈 리딩 프레임; 뎅기 바이러스 (DEN) 5'UTR; 열 쇼크 단백질 70 (Hsp70) 5'UTR; eIF4G 5'UTR; GLUT1 5'UTR; 그의 기능적 단편 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0705] 일부 실시양태에서, 3'UTR은 β-글로빈 3'UTR; CYBA 3'UTR; 알부민 3'UTR; 성장 호르몬 (GH) 3'UTR; VEEV 3'UTR; B형 간염 바이러스 (HBV) 3'UTR; α-글로빈 3' UTR; DEN 3'UTR; PAV 보리 황색 위축 바이러스 (BYDV-PAV) 3'UTR; 신장 인자 1 α1 (EEF1A1) 3'UTR; 망가니즈 슈퍼옥시드 디스뮤타제 (MnSOD) 3'UTR; 미토콘드리아 H(+)-ATP 신타제의 β 서브유닛 (β-mRNA) 3'UTR; GLUT1 3'UTR; MEF2A 3'UTR; β-F1-ATPase 3'UTR; 그의 기능적 단편 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0706] 다른 예시적인 UTR은 그의 내용의 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO2014/164253에 개시된 UTR의 임의의 조합을 포함한, UTR 중 1종 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 그의 각각의 내용의 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 가출원 번호 61/775,509의 표 21 및 미국 가출원 번호 61/829,372의 표 22는 5'UTR 및 3'UTR에 대한 개시 및 정지 부위 목록을 제시한다. 표 21에서, 각각의 5'UTR (5'-UTR-005 내지 5'-UTR 68511)은 그의 천연 또는 야생형 (동종) 전사체 (ENST; ENSEMBL 데이터베이스에서 사용되는 식별자)와 관련하여 그의 개시 및 정지 부위에 의해 확인된다.

[0707] 임의의 유전자 또는 mRNA로부터 유래된 야생형 UTR은 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 내로 혼입될 수 있다. 일부 실시양태에서, UTR은 예를 들어 ORF와 관련하여 UTR의 배향 또는 위치를 변화시키거나; 또는 추가의 뉴클레오티드의 포함, 뉴클레오티드의 결실, 뉴클레오티드의 교환 또는 전위에 의해 야생형 또는 천연 UTR과 관련하여 변경되어 변이체 UTR을 생산할 수 있다. 일부 실시양태에서, 5' 또는 3' UTR의 변이체, 예를 들어, 야생형 UTR의 돌연변이체, 또는 1개 이상의 뉴클레오티드가 UTR의 말단에 부가되거나 그로부터 제거된 변이체가 사용될 수 있다.

[0708] 추가적으로, 1종 이상의 합성 UTR이 1종 이상의 비-합성 UTR과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 그의 내용의 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Mandal and Rossi, Nat. Protoc. 2013 8(3):568-82], 및 2016년 4월 16일에 최종 엑세스된 www.addgene.org/Derrick_Rossi/에서 입수가능한 서열을 참조한다. UTR 또는 그의 부분은 그들이 선택된 전사체에서와 동일한 배향으로 놓일 수 있거나, 또는 배향 또는 위치가 변경될 수 있다. 따라서, 5' 및/또는 3' UTR은 역전되거나, 단축되거나, 신장되거나, 또는 1개 이상의 다른 5' UTR 또는 3' UTR과 조합될 수 있다.

[0709] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 다중 UTR, 예를 들어 이중, 삼중 또는 사중 5'UTR 또는 3'UTR을 포함한다. 예를 들어, 이중 UTR은 동일한 UTR의 2개의 카피를 직렬 또는 실질적으로 직렬로 포함한다. 예를 들어, 이중 베타-글로빈 3' UTR이 사용될 수 있다 (US2010/0129877 참조, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).

[0710] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 본원에 개시된 UTR 중 어느 것으로부터 선택된 5'UTR 및

/또는 3'UTR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 5'UTR은 하기를 포함한다:

5'UTR-001 (상류 UTR)
(GGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC)
(SEQ ID NO. 135);
5'UTR-002 (상류 UTR)
(GGGAGATCAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC)
(SEQ ID NO. 136);
5'UTR-003 (상류 UTR)
(GGAATAAAAGTCTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAAT
CAAGCATTCTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAG
CAATTTTCTGAAAATTTTCACCATTTACGAACGATAGCAAC) (SEQ ID NO. 137);

[0711]

5'UTR-004 (상류 UTR)
(GGGAGACAAGCUUGGCAUUCCGGUACUGUUGGUAAAGCCACC) (SEQ ID
NO. 138);
5'UTR-005 (상류 UTR)
(GGGAGATCAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC)
(SEQ ID NO. 139);
5'UTR-006 (상류 UTR)
(GGAATAAAAGTCTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAAT
CAAGCATTCTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAG
CAATTTTCTGAAAATTTTCACCATTTACGAACGATAGCAAC) (SEQ ID NO. 140);
5'UTR-007 (상류 UTR)
(GGGAGACAAGCUUGGCAUUCCGGUACUGUUGGUAAAGCCACC) (SEQ ID
NO. 141);
5'UTR-008 (상류 UTR)
(GGGAATTAACAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC)
(SEQ ID NO. 142);
5'UTR-009 (상류 UTR)
(GGGAAATTAGACAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC)
(SEQ ID NO. 143);
5'UTR-010, 상류
(GGGAAATAAGAGAGTAAAGAACAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC)
(SEQ ID NO. 144);
5'UTR-011 (상류 UTR)
(GGGAAAAAAGAGAGAAAAGAAGACTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC)
(SEQ ID NO. 145);
5'UTR-012 (상류 UTR)
(GGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGATATATAAGAGCCACC)
(SEQ ID NO. 146);
5'UTR-013 (상류 UTR)
(GGGAAATAAGAGACAAAACAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC)
(SEQ ID NO. 147);
5'UTR-014 (상류 UTR)

[0712]

(GGGAAATTAGAGAGTAAAGAACAGTAAGTAGAATTAAAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 148);

5'UTR-15 (상류 UTR)

(GGGAAATAAGAGAGAATAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 149);

5'UTR-016 (상류 UTR)

(GGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAAATTAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 150);

5'UTR-017 (상류 UTR)

(GGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATTTAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 151);

5'UTR-018 (상류 UTR)

(TCAAGCTTTTGGACCCTCGTACAGAAGCTAATACGACTCACTATAGGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACC) (SEQ ID NO. 152);

142-3p 5'UTR-001 (miR142-3p를 포함하는 상류 UTR)

(TGATAATAGTCCATAAAGTAGGAAACACTACAGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC) (SEQ ID NO. 153);

142-3p 5'UTR-002 (miR142-3p를 포함하는 상류 UTR)

(TGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCTCCATAAAGTAGGAAACACTACACATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC) (SEQ ID NO. 154);

142-3p 5'UTR-003 (miR142-3p를 포함하는 상류 UTR)

(TGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTCCATAAAGTAGGAAACACTACATGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC) (SEQ ID NO. 155);

142-3p 5'UTR-004 (miR142-3p를 포함하는 상류 UTR)

(TGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGTCCATAAAGTAGGAAACACTACACCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC) (SEQ ID NO. 156);

[0713] 142-3p 5'UTR-005 (miR142-3p를 포함하는 상류 UTR)

(TGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCTCCATAAAGTAGGAAACACTACACTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC) (SEQ ID NO. 157);

142-3p 5'UTR-006 (miR142-3p를 포함하는 상류 UTR)

(TGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCTCCATAAAGTAGGAAACACTACAGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCGGC) (SEQ ID NO. 158); 또는

142-3p 5'UTR-007 (miR142-3p를 포함하는 상류 UTR)

(TGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTTCCATAAAGTAGGAAACACTACACTGAGTGGGCGGC) (SEQ ID NO. 159)

[0714]

[0715] 일부 실시양태에서, 3'UTR은 하기를 포함한다:

3'UTR-001 (크레아틴 키나제 UTR)
(GCGCCTGCCCACCTGCCACCGACTGCTGGAACCCAGCCAGTGGGAGGGCCTG
GCCCACCAGAGTCCTGCTCCCTCACTCCTCGCCCCGCCCCCTGTCCCAGAGTC
CCACCTGGGGGCTCTCTCCACCCTTCTCAGAGTTCCAGTTTCAACCAGAGTTC
CAACCAATGGGCTCCATCCTCTGGATTCTGGCCAATGAAATATCTCCCTGGCA
GGGTCCTCTTCTTTTCCCAGAGCTCCACCCCAACCAGGAGCTCTAGTTAATGG
AGAGCTCCCAGCACACTCGGAGCTTGTGCTTTGTCTCCACGCAAAGCGATAA
ATAAAAGCATTGGTGGCCTTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTA
GA) (SEQ ID NO. 160);
3'UTR-002 (미오글로빈 UTR)
(GCCCCTGCCGCTCCCACCCCCACCCATCTGGGCCCCGGGTTCAAGAGAGAGC
GGGGTCTGATCTCGTGTAGCCATATAGAGTTTGCTTCTGAGTGTCTGCTTTGTT
TAGTAGAGGTGGGCAGGAGGAGCTGAGGGGCTGGGGCTGGGGTGTTGAAGTT
GGCTTTGCATGCCCAGCGATGCGCCTCCCTGTGGGATGTCATCACCCTGGGAA
CCGGGAGTGGCCCTTGGCTCACTGTGTTCTGCATGGTTTGGATCTGAATTAAT
TGTCCTTTCTTCTAAATCCCAACCGAACTTCTTCCAACCTCCAAACTGGCTGTA
ACCCCAAATCCAAGCCATTAACTACACCTGACAGTAGCAATTGTCTGATTAAT
CACTGGCCCCTTGAAGACAGCAGAATGTCCCTTTGCAATGAGGAGGAGATCT
[0716] GGGCTGGGCGGGCCAGCTGGGGAAGCATTTGACTATCTGGAACTTGTGTGTG

CCTCCTCAGGTATGGCAGTGACTCACCTGGTTTTAATAAAACAACCTGCAACA
TCTCATGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGA) (SEQ ID NO. 161);
3'UTR-003 (α-액틴 UTR)
(ACACACTCCACCTCCAGCACGCGACTTCTCAGGACGACGAATCTTCTCAATG
GGGGGGCGGCTGAGCTCCAGCCACCCCGCAGTCACTTTCTTTGTAACAACTTC
CGTTGCTGCCATCGTAAACTGACACAGTGTTTATAACGTGTACATACATTAAC
TTATTACCTCATTTTGTTATTTTTCGAAACAAAGCCCTGTGGAAGAAAATGGA
AAACTTGAAGAAGCATTAAAGTCATTCTGTTAAGCTGCGTAAATGGTCTTTGA
ATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGA) (SEQ ID NO. 162);
3'UTR-004 (알부민 UTR)
(CATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAAT
GAAGATCAAAAGCTTATTCATCTGTTTTTCTTTTTCGTTGGTGTAAAGCCAAC
ACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTCTGTGC
TTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAATCTAATAGAGTGGTACAGCACTGTTAT
TTTTCAAAGATGTGTTGCTATCCTGAAAATTCTGTAGGTTCTGTGGAAGTTCC
AGTGTTCTCTCTTATTCCACTTCGGTAGAGGATTTCTAGTTTCTTGTGGGCTAA
TTAAATAAATCATTAATACTCTTCTAATGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGG
AAGTCTAGA) (SEQ ID NO. 163);
3'UTR-005 (α-글로빈 UTR)
(GCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTGCAC
CTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGGCGGCCGCTCGAGC
ATGCATCTAGA) (SEQ ID NO. 164);
3'UTR-006 (G-CSF UTR)
(GCCAAGCCCTCCCCATCCCATGTATTTATCTCTATTTAATATTTATGTCTATTT
AAGCCTCATATTTAAAGACAGGGAAGAGCAGAACGGAGCCCCAGGCCTCTGT
GTCCTTCCCTGCATTTCTGAGTTTCATTCTCCTGCCTGTAGCAGTGAGAAAAA
GCTCCTGTCCTCCCATCCCCTGGACTGGGAGGTAGATAGGTAAATACCAAGTA
TTTATTACTATGACTGCTCCCCAGCCCTGGCTCTGCAATGGGCACTGGGATGA
GCCGCTGTGAGCCCCTGGTCCTGAGGGTCCCCACCTGGGACCCTTGAGAGTAT
CAGGTCTCCCACGTGGGAGACAAGAAATCCCTGTTTAATATTTAAACAGCAG
TGTTCCCCATCTGGGTCCTTGCACCCCTCACTCTGGCCTCAGCCGACTGCACA
GCGGCCCCTGCATCCCCTTGGCTGTGAGGCCCCTGGACAAGCAGAGGTGGCC

[0717]

AGAGCTGGGAGGCATGGCCCTGGGGTCCCACGAATTTGCTGGGGAATCTCGT
TTTTCTTCTTAAGACTTTTGGGACATGGTTTGACTCCCGAACATCACCGACGC
GTCTCCTGTTTTTCTGGGTGGCCTCGGGACACCTGCCCTGCCCCCACGAGGGT
CAGGACTGTGACTCTTTTTAGGGCCAGGCAGGTGCCTGGACATTTGCCTTGCT
GGACGGGGACTGGGGATGTGGGAGGGAGCAGACAGGAGGAATCATGTCAGG
CCTGTGTGTGAAAGGAAGCTCCACTGTCACCCTCCACCTCTTCACCCCCCACT
CACCAGTGTCCCCTCCACTGTCACATTGTAACTGAACTTCAGGATAATAAAGT
GTTTGCCTCCATGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGGCGGCCGCTCGA
GCATGCATCTAGA) (SEQ ID NO. 165);

3'UTR-007 (Col1a2; 콜라겐, 유형 I, 알파 2 UTR)

(ACTCAATCTAAATTAAAAAAGAAAGAAATTTGAAAAAACTTTCTCTTTGCCA
TTTCTTCTTCTTCTTTTTTAACTGAAAGCTGAATCCTTCCATTTCTTCTGCACAT
CTACTTGCTTAAATTGTGGGCAAAAGAGAAAAAGAAGGATTGATCAGAGCAT
TGTGCAATACAGTTTCATTAACTCCTTCCCCCGCTCCCCCAAAAATTTGAATTT
TTTTTTCAACACTCTTACACCTGTTATGGAAAATGTCAACCTTTGTAAGAAAA
CCAAAATAAAAATTGAAAAATAAAAACCATAAACATTTGCACCACTTGTGGC
TTTTGAATATCTTCCACAGAGGGAAGTTTAAAACCCAAACTTCCAAAGGTTTA
AACTACCTCAAAACACTTTCCCATGAGTGTGATCCACATTGTTAGGTGCTGAC
CTAGACAGAGATGAACTGAGGTCCTTGTTTTGTTTTGTTCATAATACAAAGGT
GCTAATTAATAGTATTTCAGATACTTGAAGAATGTTGATGGTGCTAGAAGAAT
TTGAGAAGAAATACTCCTGTATTGAGTTGTATCGTGTGGTGTATTTTTTAAAA
AATTTGATTTAGCATTCATATTTTCCATCTTATTCCCAATTAAAAGTATGCAGA
TTATTTGCCCAAATCTTCTTCAGATTCAGCATTTGTTCTTTGCCAGTCTCATTTT
CATCTTCTTCCATGGTTCCACAGAAGCTTTGTTTCTTGGGCAAGCAGAAAAAT
TAAATTGTACCTATTTTGTATATGTGAGATGTTTAAATAAATTGTGAAAAAAA
TGAAATAAAGCATGTTTGGTTTTCCAAAAGAACATAT) (SEQ ID NO. 166);

3'UTR-008 (Col6a2; 콜라겐, 유형 VI, 알파 2 UTR)

(CGCCGCCGCCCGGGCCCCGCAGTCGAGGGTCGTGAGCCCACCCCGTCCATGG
TGCTAAGCGGGCCCGGGTCCCACACGGCCAGCACCGCTGCTCACTCGGACGA
CGCCCTGGGCCTGCACCTCTCCAGCTCCTCCCACGGGGTCCCCGTAGCCCCGG
CCCCCGCCCAGCCCCAGGTCTCCCCAGGCCCTCCGCAGGCTGCCCGGCCTCCC

[0718]

TCCCCCTGCAGCCATCCCAAGGCTCCTGACCTACCTGGCCCCTGAGCTCTGGA
GCAAGCCCTGACCCAATAAAGGCTTTGAACCCAT) (SEQ ID NO. 167);
3'UTR-009 (RPN1; 리보포린 I UTR)
(GGGGCTAGAGCCCTCTCCGCACAGCGTGGAGACGGGGCAAGGAGGGGGGTT
ATTAGGATTGGTGGTTTTGTTTTGCTTTGTTTAAAGCCGTGGGAAAATGGCAC
AACTTTACCTCTGTGGGAGATGCAACACTGAGAGCCAAGGGGTGGGAGTTGG
GATAATTTTTATATAAAAGAAGTTTTTCCACTTTGAATTGCTAAAAGTGGCAT
TTTTCCTATGTGCAGTCACTCCTCTCATTTCTAAAATAGGGACGTGGCCAGGC
ACGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCAGGCGGC
TCACGAGGTCAGGAGATCGAGACTATCCTGGCTAACACGGTAAAACCCTGTC
TCTACTAAAAGTACAAAAAATTAGCTGGGCGTGGTGGTGGGCACCTGTAGTC
CCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAAAGGCATGAATCCAAGAGGCAG
AGCTTGCAGTGAGCTGAGATCACGCCATTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGTG
TTAAGACTCTGTCTCAAATATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAA
TAAAAATAAAGCGAGATGTTGCCCTCAAA) (SEQ ID NO. 168);
3'UTR-010 (LRP1; 저밀도 지단백질 수용체-관련 단백질 1 UTR)
(GGCCCTGCCCCGTCGGACTGCCCCCAGAAAGCCTCCTGCCCCCTGCCAGTGA
AGTCCTTCAGTGAGCCCCTCCCCAGCCAGCCCTTCCCTGGCCCCGCCGGATGT
ATAAATGTAAAAATGAAGGAATTACATTTTATATGTGAGCGAGCAAGCCGGC
AAGCGAGCACAGTATTATTTCTCCATCCCCTCCCTGCCTGCTCCTTGGCACCC
CCATGCTGCCTTCAGGGAGACAGGCAGGGAGGGCTTGGGGCTGCACCTCCTA
CCCTCCCACCAGAACGCACCCCACTGGGAGAGCTGGTGGTGCAGCCTTCCCCT
CCCTGTATAAGACACTTTGCCAAGGCTCTCCCCTCTCGCCCCATCCCTGCTTGC
CCGCTCCCACAGCTTCCTGAGGGCTAATTCTGGGAAGGGAGAGTTCTTTGCTG
CCCCTGTCTGGAAGACGTGGCTCTGGGTGAGGTAGGCGGGAAAGGATGGAGT
GTTTTAGTTCTTGGGGGAGGCCACCCCAAACCCCAGCCCCAACTCCAGGGGC
ACCTATGAGATGGCCATGCTCAACCCCCCTCCCAGACAGGCCCTCCCTGTCTC
CAGGGCCCCCACCGAGGTTCCCAGGGCTGGAGACTTCCTCTGGTAAACATTCC
TCCAGCCTCCCCTCCCCTGGGGACGCCAAGGAGGTGGGCCACACCCAGGAAG
GGAAAGCGGGCAGCCCCGTTTTGGGGACGTGAACGTTTTAATAATTTTTGCTG
AATTCCTTTACAACTAAATAACACAGATATTGTTATAAATAAAATTGT) (SEQ
ID NO. 169);

[0719]

3'UTR-011 (Nnt1; 카디오트로핀-유사 시토카인 인자 1 UTR)

[0720]

(ATATTAAGGATCAAGCTGTTAGCTAATAATGCCACCTCTGCAGTTTTGGGAA
CAGGCAAATAAAGTATCAGTATACATGGTGATGTACATCTGTAGCAAAGCTC
TTGGAGAAAATGAAGACTGAAGAAAGCAAAGCAAAAACTGTATAGAGAGAT
TTTTCAAAAGCAGTAATCCCTCAATTTTAAAAAAGGATTGAAAATTCTAAATG
TCTTTCTGTGCATATTTTTTGTGTTAGGAATCAAAAGTATTTTATAAAAGGAG
AAAGAACAGCCTCATTTTAGATGTAGTCCTGTTGGATTTTTTATGCCTCCTCA
GTAACCAGAAATGTTTTAAAAAACTAAGTGTTTAGGATTTCAAGACAACATT
ATACATGGCTCTGAAATATCTGACACAATGTAAACATTGCAGGCACCTGCATT
TTATGTTTTTTTTTTCAACAAATGTGACTAATTTGAAACTTTTATGAACTTCTG
AGCTGTCCCCTTGCAATTCAACCGCAGTTTGAATTAATCATATCAAATCAGTT
TTAATTTTTTAAATTGTACTTCAGAGTCTATATTTCAAGGGCACATTTTCTCAC
TACTATTTTAATACATTAAAGGACTAAATAATCTTTCAGAGATGCTGGAAACA
AATCATTTGCTTTATATGTTTCATTAGAATACCAATGAAACATACAACTTGAA
AATTAGTAATAGTATTTTTGAAGATCCCATTTCTAATTGGAGATCTCTTTAATT
TCGATCAACTTATAATGTGTAGTACTATATTAAGTGCACTTGAGTGGAATTCA
ACATTTGACTAATAAAATGAGTTCATCATGTTGGCAAGTGATGTGGCAATTAT
CTCTGGTGACAAAAGAGTAAAATCAAATATTTCTGCCTGTTACAAATATCAAG
GAAGACCTGCTACTATGAAATAGATGACATTAATCTGTCTTCACTGTTTATAA
TACGGATGGATTTTTTTTCAAATCAGTGTGTGTTTTGAGGTCTTATGTAATTGA
TGACATTTGAGAGAAATGGTGGCTTTTTTTAGCTACCTCTTTGTTCATTTAAGC
ACCAGTAAAGATCATGTCTTTTTATAGAAGTGTAGATTTTCTTTGTGACTTTGC
TATCGTGCCTAAAGCTCTAAATATAGGTGAATGTGTGATGAATACTCAGATTA
TTTGTCTCTCTATATAATTAGTTTGGTACTAAGTTTCTCAAAAAATTATTAACA
CATGAAAGACAATCTCTAAACCAGAAAAAGAAGTAGTACAAATTTTGTTACT
GTAATGCTCGCGTTTAGTGAGTTTAAAACACACAGTATCTTTTGGTTTTATAA
TCAGTTTCTATTTTGCTGTGCCTGAGATTAAGATCTGTGTATGTGTGTGTGTGT
GTGTGTGCGTTTGTGTGTTAAAGCAGAAAAGACTTTTTTAAAAGTTTTAAGTG
ATAAATGCAATTTGTTAATTGATCTTAGATCACTAGTAAACTCAGGGCTGAAT
TATACCATGTATATTCTATTAGAAGAAAGTAAACACCATCTTTATTCCTGCCC
TTTTTCTTCTCTCAAAGTAGTTGTAGTTATATCTAGAAAGAAGCAATTTTGATT
TCTTGAAAAGGTAGTTCCTGCACTCAGTTTAAACTAAAAATAATCATACTTGG

ATTTTATTTATTTTTGTCATAGTAAAAATTTTAATTTATATATATTTTTATTTAG
TATTATCTTATTCTTTGCTATTTGCCAATCCTTTGTCATCAATTGTGTTAAATG
AATTGAAAATTCATGCCCTGTTCATTTTATTTTACTTTATTGGTTAGGATATTT
AAAGGATTTTTGTATATATAATTTCTTAAATTAATATTCCAAAAGGTTAGTGG
ACTTAGATTATAAATTATGGCAAAAATCTAAAAACAACAAAAATGATTTTTAT
ACATTCTATTTCATTATTCCTCTTTTTCCAATAAGTCATACAATTGGTAGATAT
GACTTATTTTATTTTTGTATTATTCACTATATCTTTATGATATTTAAGTATAAA
TAATTAAAAAAATTTATTGTACCTTATAGTCTGTCACCAAAAAAAAAAAATTA
TCTGTAGGTAGTGAAATGCTAATGTTGATTTGTCTTTAAGGGCTTGTTAACTA
TCCTTTATTTTCTCATTTGTCTTAAATTAGGAGTTTGTGTTTAAATTACTCATCT
AAGCAAAAAATGTATATAAATCCCATTACTGGGTATATACCCAAAGGATTAT
AAATCATGCTGCTATAAAGACACATGCACACGTATGTTTATTGCAGCACTATT
CACAATAGCAAAGACTTGGAACCAACCCAAATGTCCATCAATGATAGACTTG
ATTAAGAAAATGTGCACATATACACCATGGAATACTATGCAGCCATAAAAAA
GGATGAGTTCATGTCCTTTGTAGGGACATGGATAAAGCTGGAAACCATCATTC
TGAGCAAACTATTGCAAGGACAGAAAACCAAACACTGCATGTTCTCACTCAT
AGGTGGGAATTGAACAATGAGAACACTTGGACACAAGGTGGGGAACACCAC
ACACCAGGGCCTGTCATGGGGTGGGGGGAGTGGGGAGGGATAGCATTAGGA
GATATACCTAATGTAAATGATGAGTTAATGGGTGCAGCACACCAACATGGCA
CATGTATACATATGTAGCAAACCTGCACGTTGTGCACATGTACCCTAGAACTT
AAAGTATAATTAAAAAAAAAAAGAAAACAGAAGCTATTTATAAAGAAGTTAT
TTGCTGAAATAAATGTGATCTTTCCCATTAAAAAAATAAAGAAATTTTGGGGT
AAAAAAACACAATATATTGTATTCTTGAAAAATTCTAAGAGAGTGGATGTGA
AGTGTTCTCACCACAAAAGTGATAACTAATTGAGGTAATGCACATATTAATTA
GAAAGATTTTGTCATTCCACAATGTATATATACTTAAAAATATGTTATACACA
ATAAATACATACATTAAAAAATAAGTAAATGTA) (SEQ ID NO. 170);

3'UTR-012 (Col6a1; 콜라겐, 유형 VI, 알파 1 UTR)

(CCCACCCTGCACGCCGGCACCAAACCCTGTCCTCCCACCCCTCCCCACTCATC
ACTAAACAGAGTAAAATGTGATGCGAATTTTCCCGACCAACCTGATTCGCTA
GATTTTTTTTAAGGAAAAGCTTGGAAAGCCAGGACACAACGCTGCTGCCTGCT
TTGTGCAGGGTCCTCCGGGGCTCAGCCCTGAGTTGGCATCACCTGCGCAGGGC
CCTCTGGGGCTCAGCCCTGAGCTAGTGTCACCTGCACAGGGCCCTCTGAGGCT

[0721]

CAGCCCTGAGCTGGCGTCACCTGTGCAGGGCCCTCTGGGGCTCAGCCCTGAG
CTGGCCTCACCTGGGTTCCCCACCCCGGGCTCTCCTGCCCTGCCCTCCTGCCC
GCCCTCCCTCCTGCCTGCGCAGCTCCTTCCCTAGGCACCTCTGTGCTGCATCCC
ACCAGCCTGAGCAAGACGCCCTCTCGGGGCCTGTGCCGCACTAGCCTCCCTCT
CCTCTGTCCCCATAGCTGGTTTTTCCCACCAATCCTCACCTAACAGTTACTTTA
CAATTAAACTCAAAGCAAGCTCTTCTCCTCAGCTTGGGGCAGCCATTGGCCTC
TGTCTCGTTTTGGGAAACCAAGGTCAGGAGGCCGTTGCAGACATAAATCTCG
GCGACTCGGCCCCGTCTCCTGAGGGTCCTGCTGGTGACCGGCCTGGACCTTGG
CCCTACAGCCCTGGAGGCCGCTGCTGACCAGCACTGACCCCGACCTCAGAGA
GTACTCGCAGGGGCGCTGGCTGCACTCAAGACCCTCGAGATTAACGGTGCTA
ACCCCGTCTGCTCCTCCCTCCCGCAGAGACTGGGGCCTGGACTGGACATGAG
AGCCCCTTGGTGCCACAGAGGGCTGTGTCTTACTAGAAACAACGCAAACCTC
TCCTTCCTCAGAATAGTGATGTGTTCGACGTTTTATCAAAGGCCCCCTTTCTAT
GTTCATGTTAGTTTTGCTCCTTCTGTGTTTTTTTCTGAACCATATCCATGTTGCT
GACTTTTCCAAATAAAGGTTTTCACTCCTCTC) (SEQ ID NO. 171);

3'UTR-013 (Calr; 칼레티쿨린 UTR)

(AGAGGCCTGCCTCCAGGGCTGGACTGAGGCCTGAGCGCTCCTGCCGCAGAGC
TGGCCGCGCCAAATAATGTCTCTGTGAGACTCGAGAACTTTCATTTTTTTCCA
GGCTGGTTCGGATTTGGGGTGGATTTTGGTTTTGTTCCCCTCCTCCACTCTCCC
CCACCCCCTCCCCGCCCTTTTTTTTTTTTTTTTTTAAACTGGTATTTTATCTTTG
ATTCTCCTTCAGCCCTCACCCCTGGTTCTCATCTTTCTTGATCAACATCTTTTCT
TGCCTCTGTCCCCTTCTCTCATCTCTTAGCTCCCCTCCAACCTGGGGGGCAGTG
GTGTGGAGAAGCCACAGGCCTGAGATTTCATCTGCTCTCCTTCCTGGAGCCCA
GAGGAGGGCAGCAGAAGGGGGTGGTGTCTCCAACCCCCCAGCACTGAGGAA
GAACGGGGCTCTTCTCATTTCACCCCTCCCTTTCTCCCCTGCCCCCAGGACTGG
GCCACTTCTGGGTGGGGCAGTGGGTCCCAGATTGGCTCACACTGAGAATGTA
AGAACTACAAACAAAATTTCTATTAAATTAAATTTTGTGTCTCC) (SEQ ID NO.
172);

3'UTR-014 (Col1a1; 콜라겐, 유형 I, 알파 1 UTR)

(CTCCCTCCATCCCAACCTGGCTCCCTCCCACCCAACCAACTTTCCCCCCAACC
CGGAAACAGACAAGCAACCCAAACTGAACCCCCTCAAAAGCCAAAAAATGG
GAGACAATTTCACATGGACTTTGGAAAATATTTTTTTCCTTTGCATTCATCTCT

[0722]

CAAACTTAGTTTTTATCTTTGACCAACCGAACATGACCAAAAACCAAAAGTGC
ATTCAACCTTACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAATAAATAAATAACTTTTT
AAAAAAGGAAGCTTGGTCCACTTGCTTGAAGACCCATGCGGGGGTAAGTCCC
TTTCTGCCCGTTGGGCTTATGAAACCCCAATGCTGCCCTTTCTGCTCCTTTCTC
CACACCCCCCTTGGGGCCTCCCCTCCACTCCTTCCCAAATCTGTCTCCCCAGA
AGACACAGGAAACAATGTATTGTCTGCCCAGCAATCAAAGGCAATGCTCAAA
CACCCAAGTGGCCCCCACCCTCAGCCCGCTCCTGCCCGCCCAGCACCCCCAGG
CCCTGGGGGACCTGGGGTTCTCAGACTGCCAAAGAAGCCTTGCCATCTGGCG
CTCCCATGGCTCTTGCAACATCTCCCCTTCGTTTTTGAGGGGGTCATGCCGGG
GGAGCCACCAGCCCCTCACTGGGTTCGGAGGAGAGTCAGGAAGGGCCACGAC
AAAGCAGAAACATCGGATTTGGGGAACGCGTGTCAATCCCTTGTGCCGCAGG
GCTGGGCGGGAGAGACTGTTCTGTTCCTTGTGTAACTGTGTTGCTGAAAGACT
ACCTCGTTCTTGTCTTGATGTGTCACCGGGGCAACTGCCTGGGGGCGGGGATG
GGGGCAGGGTGGAAGCGGCTCCCCATTTTATACCAAAGGTGCTACATCTATG
TGATGGGTGGGGTGGGGAGGGAATCACTGGTGCTATAGAAATTGAGATGCCC
CCCCAGGCCAGCAAATGTTCCTTTTTGTTCAAAGTCTATTTTTATTCCTTGATA
TTTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTGGATGGGGACTTGTGAATTTTTCTAAAG
GTGCTATTTAACATGGGAGGAGAGCGTGTGCGGCTCCAGCCCAGCCCGCTGC
TCACTTTCCACCCTCTCTCCACCTGCCTCTGGCTTCTCAGGCCTCTGCTCTCCG
ACCTCTCTCCTCTGAAACCCTCCTCCACAGCTGCAGCCCATCCTCCCGGCTCC
CTCCTAGTCTGTCCTGCGTCCTCTGTCCCCGGGTTTCAGAGACAACTTCCCAA
AGCACAAAGCAGTTTTTCCCCCTAGGGGTGGGAGGAAGCAAAAGACTCTGTA
CCTATTTTGTATGTGTATAATAATTTGAGATGTTTTTAATTATTTTGATTGCTG
GAATAAAGCATGTGGAAATGACCCAAACATAATCCGCAGTGGCCTCCTAATT
TCCTTCTTTGGAGTTGGGGGAGGGGTAGACATGGGGAAGGGGCTTTGGGGTG
ATGGGCTTGCCTTCCATTCCTGCCCTTTCCCTCCCCACTATTCTCTTCTAGATC
CCTCCATAACCCCACTCCCCTTTCTCTCACCCTTCTTATACCGCAAACCTTTCT
ACTTCCTCTTTCATTTTCTATTCTTGCAATTTCCTTGCACCTTTTCCAAATCCTC
TTCTCCCCTGCAATACCATACAGGCAATCCACGTGCACAACACACACACACA
CTCTTCACATCTGGGGTTGTCCAAACCTCATACCCACTCCCCTTCAAGCCCAT
CCACTCTCCACCCCCTGGATGCCCTGCACTTGGTGGCGGTGGGATGCTCATGG
ATACTGGGAGGGTGAGGGGAGTGGAACCCGTGAGGAGGACCTGGGGGCCTC

[0723]

TCCTTGAACTGACATGAAGGGTCATCTGGCCTCTGCTCCCTTCTCACCCACGC
TGACCTCCTGCCGAAGGAGCAACGCAACAGGAGAGGGGTCTGCTGAGCCTGG
CGAGGGTCTGGGAGGGACCAGGAGGAAGGCGTGCTCCCTGCTCGCTGTCCTG
GCCCTGGGGGGAGTGAGGGAGACAGACACCTGGGAGAGCTGTGGGGAAGGCA
CTCGCACCGTGCTCTTGGGAAGGAAGGAGACCTGGCCCTGCTCACCACGGAC
TGGGTGCCTCGACCTCCTGAATCCCCAGAACACAACCCCCCTGGGCTGGGGT
GGTCTGGGGAACCATCGTGCCCCCGCCTCCCGCCTACTCCTTTTTAAGCTT)
(SEQ ID NO. 173);

3'UTR-015 (Plod1; 프로콜라겐-리신, 2-옥소글루타레이트 5-디옥시게나제 1 UTR)
(TTGGCCAGGCCTGACCCTCTTGGACCTTTCTTCTTTGCCGACAACCACTGCCC
AGCAGCCTCTGGGACCTCGGGGTCCCAGGGAACCCAGTCCAGCCTCCTGGCT
GTTGACTTCCCATTGCTCTTGGAGCCACCAATCAAAGAGATTCAAAGAGATTC
CTGCAGGCCAGAGGCGGAACACACCTTTATGGCTGGGGCTCTCCGTGGTGTTC
TGGACCCAGCCCCTGGAGACACCATTCACTTTTACTGCTTTGTAGTGACTCGT
GCTCTCCAACCTGTCTTCCTGAAAAACCAAGGCCCCCTTCCCCCACCTCTTCC
ATGGGGTGAGACTTGAGCAGAACAGGGGCTTCCCCAAGTTGCCCAGAAAGAC
TGTCTGGGTGAGAAGCCATGGCCAGAGCTTCTCCCAGGCACAGGTGTTGCAC
CAGGGACTTCTGCTTCAAGTTTTGGGGTAAAGACACCTGGATCAGACTCCAA
GGGCTGCCCTGAGTCTGGGACTTCTGCCTCCATGGCTGGTCATGAGAGCAAAC
CGTAGTCCCCTGGAGACAGCGACTCCAGAGAACCTCTTGGGAGACAGAAGAG
GCATCTGTGCACAGCTCGATCTTCTACTTGCCTGTGGGGAGGGGAGTGACAG
GTCCACACACCACACTGGGTCACCCTGTCCTGGATGCCTCTGAAGAGAGGGA
CAGACCGTCAGAAACTGGAGAGTTTCTATTAAAGGTCATTTAAACCA) (SEQ
ID NO. 174);

3'UTR-016 (Nucb1; 뉴클레오빈딘 1 UTR)
(TCCTCCGGGACCCCAGCCCTCAGGATTCCTGATGCTCCAAGGCGACTGATGG
GCGCTGGATGAAGTGGCACAGTCAGCTTCCCTGGGGGCTGGTGTCATGTTGG
GCTCCTGGGGCGGGGGCACGGCCTGGCATTTCACGCATTGCTGCCACCCCAG
GTCCACCTGTCTCCACTTTCACAGCCTCCAAGTCTGTGGCTCTTCCCTTCTGTC
CTCCGAGGGGCTTGCCTTCTCTCGTGTCCAGTGAGGTGCTCAGTGATCGGCTT
AACTTAGAGAAGCCCGCCCCCTCCCCTTCTCCGTCTGTCCCAAGAGGGTCTGC
TCTGAGCCTGCGTTCCTAGGTGGCTCGGCCTCAGCTGCCTGGGTTGTGGCCGC

[0724]

CCTAGCATCCTGTATGCCCACAGCTACTGGAATCCCCGCTGCTGCTCCGGGCC
AAGCTTCTGGTTGATTAATGAGGGCATGGGGTGGTCCCTCAAGACCTTCCCCT
ACCTTTTGTGGAACCAGTGATGCCTCAAAGACAGTGTCCCCTCCACAGCTGGG
TGCCAGGGGCAGGGGATCCTCAGTATAGCCGGTGAACCCTGATACCAGGAGC
CTGGGCCTCCCTGAACCCCTGGCTTCCAGCCATCTCATCGCCAGCCTCCTCCT
GGACCTCTTGGCCCCCAGCCCCTTCCCCACACAGCCCCAGAAGGGTCCCAGA
GCTGACCCCACTCCAGGACCTAGGCCCAGCCCCTCAGCCTCATCTGGAGCCCC
TGAAGACCAGTCCCACCCACCTTTCTGGCCTCATCTGACACTGCTCCGCATCC
TGCTGTGTGTCCTGTTCCATGTTCCGGTTCCATCCAAATACACTTTCTGGAACA
AA) (SEQ ID NO. 175);

3'UTR-017 (α-글로빈)

(GCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCT
CCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGG
CGGC) (SEQ ID NO. 176); 또는

3'UTR-018

(TGATAATAGGCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCCTTGGGCCTCCCC
CCAGCCCCTCCTCCCCTTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAATAAAGT
CTGAGTGGGCGGC) (SEQ ID NO. 177)

[0725]

[0726] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 5'UTR 및/또는 3'UTR 서열은 본원에 개시된 5'UTR 서열 중 어느 것을 포함하는 5'UTR 서열 및/또는 본원에 개시된 3'UTR 서열 중 어느 것을 포함하는 3'UTR 서열, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0727] 특정 실시양태에서, 3' UTR 서열은, 3' UTR의 기능을 방해하지 않으면서, 그 안에 1개 이상의 miRNA 결합 부위, 예를 들어 miR-122 결합 부위, 또는 임의의 다른 이종 뉴클레오티드 서열을 포함한다. miRNA 결합 부위를 포함하는 3' UTR 서열의 일부 예가 표 6에 열거된다. 일부 실시양태에서, 3' UTR 서열은 서열식별번호: 238-240으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 3' UTR 서열은 서열식별번호: 238에 대해 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 3' UTR 서열은 서열식별번호: 239에 대해 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 3' UTR 서열은 서열식별번호: 240에 대해 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0728] 표 6. miRNA 결합 부위를 갖는 예시적인 3' UTR

3′ UTR 식별자/miRNA BS	명칭/설명	서열	SEQ ID NO.
3UTR-018 + miR-122-5p 결합 부위	하류 UTR	UAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCC CCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUG CACCCGUACCCCC**CAAACACCAUUGUCACACUCCA**G UGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	SEQ ID NO: 238
3UTR-018 + miR-122-3p 결합 부위	하류 UTR	UAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCC CCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUG CACCCGUACCCCC**UAUUUAGUGUGAUAAUGGCGUU**G UGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	SEQ ID NO: 239
3UTR-019 + miR-122 결합 부위	하류 UTR	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUC CUGCACCCGUACCCCC<u>CAAACACCAUUGUCACACUC CA</u>GUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	SEQ ID NO: 240

[0729]

[0730] *miRNA 결합 부위는 박스표시 또는 밑줄표시된다.

[0731] 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 특징부의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, ORF는 강력한 코작 번역 개시 신호를 포함하는 5' UTR 및/또는 폴리-A 테일의 주형화된 부가를 위한 올리고(dT) 서열을 포함하는 3' UTR에 플랭킹될 수 있다. 5' UTR은 동일 및/또는 상이한 UTR로부터의 제1 폴리뉴클레오티드 단편 및 제2 폴리뉴클레오티드 단편을 포함할 수 있다 (예를 들어, US2010/0293625 참조, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).

[0732] 패턴화된 UTR이 또한 본 개시내용의 범주 내에 포함된다. 본원에 사용된 "패턴화된 UTR"은 반복 또는 교대 패턴, 예컨대 ABABAB 또는 AABBAABBAABB 또는 ABCABCABC 또는 1회, 2회, 또는 3회를 초과하여 반복된 그의 변이체를 포함한다. 이들 패턴에서, 각각의 문자, A, B 또는 C는 상이한 UTR 핵산 서열을 나타낸다.

[0733] 다른 비-UTR 서열이 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 내의 영역 또는 하위영역으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 인트론 또는 인트론 서열의 부분은 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 내로 혼입될 수 있다. 인트론 서열의 혼입은 단백질 생산 뿐만 아니라 폴리뉴클레오티드 발현 수준을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 UTR 대신 또는 그에 더하여 내부 리보솜 진입 부위 (IRES)를 포함한다 (예를 들어 문헌 [Yakubov et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010 394(1):189-193] 참조, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 각각 풍진 바이러스 (RV) 게놈 RNA의 5' 및/또는 3' 단부와 회합된 5' 및/또는 3' 서열, 또는 비구조 단백질을 코딩하는 RV RNA의 5' 근위 오픈 리딩 프레임을 포함한 그의 결실 유도체를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Pogue et al., J. Virol. 67(12):7106-7117] 참조, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 또한 바이러스 캡시드 서열, 예를 들어, 캡시드 서열의 5' 부분 (예를 들어, 문헌 [Sjoeberg et al., Biotechnology (NY) 1994 12(11):1127-1131, 및 Frolov and Schlesinger J. Virol. 1996 70(2):1182-1190]에 기재된 바와 같은 셈리키 포레스트 바이러스 및 신드비스 바이러스 캡시드 RNA, 상기의 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)이 번역 인핸서로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 5'UTR 서열 대신 IRES를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 ORF 및 바이러스 캡시드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 비-합성 3'UTR과 조합된 합성 5'UTR을 포함한다.

[0734] 일부 실시양태에서, UTR은 또한 적어도 1개의 번역 인핸서 폴리뉴클레오티드, 번역 인핸서 요소, 또는 번역 인핸서 요소들 (집합적으로, "TEE," 이는 폴리뉴클레오티드로부터 생산되는 폴리펩티드 또는 단백질의 양을 증가시키는 핵산 서열을 지칭함)을 포함할 수 있다. 비제한적 예로서, TEE는 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 US2009/0226470, 및 관련 기술분야에 공지된 다른 것에 기재된 것을 포함할 수 있다. 비제한적 예로서, TEE는 전사 프로모터와 개시 코돈 사이에 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, 5'UTR은 TEE를 포함한다.

[0735] 한 측면에서, TEE는, 비제한적으로 캡-의존성 또는 캡-비의존성 번역과 같은 핵산의 번역 활성을 촉진할 수 있는 UTR 내의 보존된 요소이다. 이들 서열의 보존은 인간을 포함한 14가지의 종에 걸쳐 제시된 바 있다. 예를 들어, 문헌 [Panek et al., "An evolutionary conserved pattern of 18S rRNA sequence complementarity to mRNA 5'UTRs and its implications for eukaryotic gene translation regulation," Nucleic Acids Research 2013, doi:10.1093/nar/gkt548]을 참조하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0736] 하나의 비제한적 예에서, TEE는 Gtx 호메오도메인 단백질의 5'-리더의 TEE 서열을 포함한다. 문헌 [Chappell

et al., PNAS 2004 101:9590-9594]을 참조하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0737] 또 다른 비제한적 예에서, TEE는 US2009/0226470, US2013/0177581, 및 WO2009/075886의 서열식별번호: 1-35; WO2012/009644의 서열식별번호: 1-5 및 7-645; 및 WO1999/024595, US6310197, 및 US6849405의 서열식별번호: 1의 서열 중 1개 이상을 갖는 TEE를 포함하며; 상기의 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0738] 일부 실시양태에서, TEE는 비제한적으로 US7468275, US2007/0048776, US2011/0124100, WO2007/025008, 및 WO2001/055369에 기재된 것과 같은, 내부 리보솜 진입 부위 (IRES), HCV-IRES 또는 IRES 요소이고; 상기의 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. IRES 요소는 문헌 [Chappell et al., PNAS 2004 101:9590-9594, Zhou et al., PNAS 2005 102:6273-6278], US2007/0048776, US2011/0124100, 및 WO2007/025008에 기재된 바와 같은 Gtx 서열 (예를 들어, Gtx9-nt, Gtx8-nt, Gtx7-nt)을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않으며; 상기의 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0739] "번역 인핸서 폴리뉴클레오티드" 또는 "번역 인핸서 폴리뉴클레오티드 서열"은 본원에 제공된 및/또는 관련 기술분야에 공지된 (예를 들어, US6310197, US6849405, US7456273, US7183395, US2009/0226470, US2007/0048776, US2011/0124100, US2009/0093049, US2013/0177581, WO2009/075886, WO2007/025008, WO2012/009644, WO2001/055371, WO1999/024595, EP2610341A1, 및 EP2610340A1 참조; 그의 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨) TEE, 또는 그의 변이체, 상동체, 또는 기능적 유도체 중 1개 이상을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 1개 또는 다중 카피의 TEE를 포함한다. 번역 인핸서 폴리뉴클레오티드에서 TEE는 1개 이상의 서열 절편으로 조직화될 수 있다. 서열 절편은 본원에 제공된 TEE 중 1개 이상을 보유할 수 있고, 각각의 TEE는 1개 이상의 카피로 존재한다. 다중 서열 절편이 번역 인핸서 폴리뉴클레오티드에 존재하는 경우에, 이는 동종이거나 이종일 수 있다. 따라서, 번역 인핸서 폴리뉴클레오티드 내의 다중 서열 절편은 본원에 제공된 동일하거나 상이한 유형의 TEE, 동일하거나 상이한 카피 수의 각각의 TEE, 및/또는 각각의 서열 절편 내에서 동일하거나 상이하게 조직화된 TEE를 보유할 수 있다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 번역 인핸서 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0740] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 5'UTR 및/또는 3'UTR은 WO1999/024595, WO2012/009644, WO2009/075886, WO2007/025008, WO1999/024595, WO2001/055371, EP2610341A1, EP2610340A1, US6310197, US6849405, US7456273, US7183395, US2009/0226470, US2011/0124100, US2007/0048776, US2009/0093049, 또는 US2013/0177581에 개시된 적어도 1개의 TEE 또는 그의 부분을 포함하며, 상기의 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0741] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 5'UTR 및/또는 3'UTR은 US2009/0226470, US2007/0048776, US2013/0177581, US2011/0124100, WO1999/024595, WO2012/009644, WO2009/075886, WO2007/025008, EP2610341A1, EP2610340A1, US6310197, US6849405, US7456273, US7183395, 문헌 [Chappell et al., PNAS 2004 101:9590-9594, Zhou et al., PNAS 2005 102:6273-6278], 및 문헌 [Wellensiek et al., "Genome-wide profiling of human cap-independent translation-enhancing elements," Nature Methods 2013, DOI:10.1038/NMETH.2522]의 보충 표 1 및 보충 표 2에 개시된 TEE에 대해 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 TEE를 포함하며; 상기의 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0742] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 5'UTR 및/또는 3'UTR은 US2009/0226470, US2007/0048776, US2013/0177581, US2011/0124100, WO1999/024595, WO2012/009644, WO2009/075886, WO2007/025008, EP2610341A1, EP2610340A1, US6310197, US6849405, US7456273, US7183395, 문헌 [Chappell et al., PNAS 2004 101:9590-9594, Zhou et al., PNAS 2005 102:6273-6278], 및 문헌 [Wellensiek et al., "Genome-wide profiling of human cap-independent translation-enhancing elements," Nature Methods 2013, DOI:10.1038/NMETH.2522]의 보충 표 1 및 보충 표 2에 개시된 TEE 서열의 5-30개 뉴클레오티드 단편, 5-25개 뉴클레오티드 단편, 5-20개 뉴클레오티드 단편, 5-15개 뉴클레오티드 단편, 또는 5-10개 뉴클레오티드 단편 (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 뉴클레오티드의 단편 포함)으로부터 선택된 TEE를 포함한다.

[0743] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 5'UTR 및/또는 3'UTR은 US7456273, US7183395, US2009/0093049, 및 WO2001/055371 중 어느 것에 기재된 전사 조절 요소인 TEE를 포함하며, 상기의 각각의 내

용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 전사 조절 요소는 관련 기술분야에 공지된 방법, 예컨대 비제한적으로, US7456273, US7183395, US2009/0093049, 및 WO2001/055371에 기재된 방법에 의해 확인될 수 있다.

[0744] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 적어도 1개의 TEE를 포함하는 5'UTR 및/또는 3'UTR은 모노시스트론 서열, 예컨대 비제한적으로, 벡터 시스템 또는 핵산 벡터에 혼입될 수 있다. 비제한적 예로서, 벡터 시스템 및 핵산 벡터는 US7456273, US7183395, US2007/0048776, US2009/0093049, US2011/0124100, WO2007/025008, 및 WO2001/055371에 기재된 것을 포함할 수 있다.

[0745] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 5'UTR 및/또는 3'UTR은 본원에 기재된 TEE 또는 그의 부분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 3'UTR의 TEE는 5'UTR에 위치한 TEE와 동일 및/또는 상이할 수 있다.

[0746] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 5'UTR 및/또는 3'UTR은 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 23, 적어도 24, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50, 적어도 55개 또는 60개 초과의 TEE 서열을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 5'UTR은 1-60, 1-55, 1-50, 1-45, 1-40, 1-35, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 TEE 서열을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 5'UTR 내의 TEE 서열은 동일하거나 상이한 TEE 서열일 수 있다. 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 5'UTR에서 상이한 TEE 서열의 조합은 상이한 TEE 서열 중 어느 것의 1개 초과의 카피가 혼입된 조합을 포함할 수 있다. TEE 서열은 패턴으로, 예컨대 ABABAB 또는 AABBAABBAABB 또는 ABCABCABC 또는 1회, 2회, 3회, 또는 3회를 초과하여 반복된 그의 변이체로 존재할 수 있다. 이들 패턴에서, 각각의 문자, A, B 또는 C는 상이한 TEE 뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0747] 일부 실시양태에서, TEE는 US2007/0048776, US2011/0124100, WO2007/025008, WO2012/009644에 기재된 방법에 의해 확인될 수 있고, 상기의 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0748] 일부 실시양태에서, 5'UTR 및/또는 3'UTR은 2개의 TEE 서열을 분리하는 스페이서를 포함한다. 비제한적 예로서, 스페이서는 관련 기술분야에 공지된 15개의 뉴클레오티드 스페이서 및/또는 다른 스페이서일 수 있다. 또 다른 비제한적 예로서, 5'UTR 및/또는 3'UTR은 5'UTR 및/또는 3'UTR 각각에서 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회, 적어도 6회, 적어도 7회, 적어도 8회, 적어도 9회, 적어도 10회, 또는 10회 초과로 반복되는 TEE 서열-스페이서 모듈을 포함한다. 일부 실시양태에서, 5'UTR 및/또는 3'UTR은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 반복되는 TEE 서열-스페이서 모듈을 포함한다.

[0749] 일부 실시양태에서, 2개의 TEE 서열을 분리하는 스페이서는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 번역을 조절할 수 있는 관련 기술분야에 공지된 다른 서열, 예를 들어 본원에 기재된 miR 서열 (예를 들어, miR 결합 부위 및 miR 시드)을 포함할 수 있다. 비제한적 예로서, 2개의 TEE 서열을 분리하는데 사용된 각각의 스페이서는 상이한 miR 서열 또는 miR 서열의 성분 (예를 들어, miR 시드 서열)을 포함할 수 있다.

[0750] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 miR 및/또는 TEE 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 내로의 miR 서열 및/또는 TEE 서열의 혼입은 줄기 루프 영역의 형상을 변화시킬 수 있고, 이는 번역을 증가 및/또는 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Kedde et al., Nature Cell Biology 2010 12(10):1014-20]을 참조하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0751] 14. 마이크로RNA (miRNA) 결합 부위

[0752] 센서 서열은, 예를 들어, 마이크로RNA (miRNA) 결합 부위, 전사 인자 결합 부위, 구조화된 mRNA 서열 및/또는 모티프, 내인성 핵산 결합 분자에 대한 슈도-수용체로서 작용하도록 조작된 인공 결합 부위, 및 그의 조합을 포함한다. 센서 서열의 비제한적 예는 미국 공개 2014/0200261에 기재되어 있고, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0753] 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 오픈 리딩 프레임 (ORF)을 포함하는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 리보핵산 (RNA), 예를 들어 메신저 RNA (mRNA))는 추가로 센서 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 센서 서열은 miRNA 결합 부위이다.

[0754] miRNA는 폴리뉴클레오티드에 결합하고 폴리뉴클레오티드의 안정성을 감소시킴으로써 또는 그의 번역을 억제함으로써 유전자 발현을 하향-조절하는, 19-25개 뉴클레오티드 길이의 비코딩 RNA이다. miRNA 서열은 "시드" 영역, 즉, 성숙 miRNA의 위치 2-8의 영역 내의 서열을 포함한다. miRNA 시드는 성숙 miRNA의 위치 2-8 또는 2-7을 포

함할 수 있다. 일부 실시양태에서, miRNA 시드는 7개의 뉴클레오티드 (예를 들어, 성숙 miRNA의 뉴클레오티드 2-8)를 포함할 수 있고, 여기서 상응하는 miRNA 결합 부위 내의 시드-상보적 부위는 miRNA 위치 1에 대향하는 아데노신 (A)에 플랭킹된다. 일부 실시양태에서, miRNA 시드는 6개의 뉴클레오티드 (예를 들어, 성숙 miRNA의 뉴클레오티드 2-7)를 포함할 수 있고, 여기서 상응하는 miRNA 결합 부위 내의 시드-상보적 부위는 miRNA 위치 1에 대향하는 아데노신 (A)에 플랭킹된다. 예를 들어, 문헌 [Grimson A, Farh KK, Johnston WK, Garrett-Engele P, Lim LP, Bartel DP; Mol Cell. 2007 Jul 6;27(1):91-105]을 참조한다. 세포 또는 조직에서 miRNA의 존재 또는 부재를 결정하기 위해 표적 세포 또는 조직의 miRNA 프로파일링이 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 리보핵산 (RNA), 예를 들어 메신저 RNA (mRNA))는 1개 이상의 마이크로RNA 표적 서열, 마이크로RNA 서열, 또는 마이크로RNA 시드를 포함한다. 이러한 서열은 임의의 공지된 마이크로RNA, 예컨대 미국 공개 US2005/0261218 및 미국 공개 US2005/0059005에 교시된 것에 상응할 수 있고, 상기의 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0755] 본원에 사용된 용어 "마이크로RNA (miRNA 또는 miR) 결합 부위"는 miRNA의 모든 또는 한 영역에 대해 충분한 상보성을 갖고 miRNA와 상호작용하거나, 그와 회합되거나, 또는 그에 결합하는, 5'UTR 및/또는 3'UTR을 포함한 폴리뉴클레오티드 내의, 예를 들어 DNA 내의 또는 RNA 전사체 내의 서열을 지칭한다. 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 ORF를 포함하는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 miRNA 결합 부위를 추가로 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 리보핵산 (RNA), 예를 들어 메신저 RNA (mRNA))의 5'UTR 및/또는 3'UTR은 miRNA 결합 부위를 포함한다.

[0756] miRNA 결합 부위가 miRNA에 대해 충분한 상보성을 갖는다는 것은 폴리뉴클레오티드의 miRNA-매개 조절, 예를 들어 폴리뉴클레오티드의 miRNA-매개 번역 억제 또는 분해를 용이하게 하는데 충분한 상보성의 정도를 지칭한다. 본 개시내용의 예시적인 측면에서, miRNA 결합 부위가 miRNA에 대해 충분한 상보성을 갖는다는 것은 폴리뉴클레오티드의 miRNA-매개 분해, 예를 들어 mRNA의 miRNA-가이드된 RNA-유도된 침묵 복합체 (RISC)-매개 절단을 용이하게 하는데 충분한 상보성의 정도를 지칭한다. miRNA 결합 부위는 예를 들어 19-25개의 뉴클레오티드 miRNA 서열, 19-23개의 뉴클레오티드 miRNA 서열, 또는 22개의 뉴클레오티드 miRNA 서열에 대해 상보성을 가질 수 있다. miRNA 결합 부위는 miRNA의 단지 일부에 대해서만, 예를 들어 자연 발생 miRNA 서열의 전장의 1, 2, 3 또는 4개 뉴클레오티드 미만의 일부에 대해서만 상보적일 수 있다. 충분한 또는 완전한 상보성 (예를 들어, 자연 발생 miRNA의 길이의 전부 또는 유의한 부분에 걸친 충분한 상보성 또는 완전한 상보성)은 목적하는 조절이 mRNA 분해인 경우에 바람직하다.

[0757] 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 miRNA 시드 서열과 상보성 (예를 들어, 부분적 또는 완전한 상보성)을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 miRNA 시드 서열과 완전한 상보성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 miRNA 서열과 상보성 (예를 들어, 부분적 또는 완전한 상보성)을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 miRNA 서열과 완전한 상보성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 miRNA 서열과 완전한 상보성을 갖지만, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오티드 치환, 말단 부가 및/또는 말단절단이 가능하다.

[0758] 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA와 동일한 길이이다. 다른 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA보다 5' 말단에서, 3' 말단에서, 또는 둘 다에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 뉴클레오티드(들)만큼 더 짧다. 또 다른 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위는 상응하는 마이크로RNA보다 5' 말단에서, 3' 말단에서, 또는 둘 다에서 2개의 뉴클레오티드만큼 더 짧다. 상응하는 miRNA보다 더 짧은 miRNA 결합 부위는 여전히 miRNA 결합 부위 중 1개 이상이 혼입된 mRNA를 분해할 수 있거나 mRNA의 번역을 방지할 수 있다.

[0759] 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 다이서(Dicer)를 함유하는 활성 RISC의 일부인 상응하는 성숙 miRNA에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, RISC 내 상응하는 miRNA에의 miRNA 결합 부위의 결합은 miRNA 결합 부위를 함유하는 mRNA를 분해하거나, mRNA가 번역되는 것을 방지한다. 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 miRNA를 포함하는 RISC 복합체가 miRNA 결합 부위를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 절단하도록 miRNA에 대해 충분한 상보성을 갖는다. 다른 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 miRNA를 포함하는 RISC 복합체가 miRNA 결합 부위를 포함하는 폴리뉴클레오티드에서 불안정성을 유도하도록 불완전한 상보성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 miRNA를 포함하는 RISC 복합체가 miRNA 결합 부위를 포함하는 폴리뉴클레오티드의 전사를 억제하도록 불완전한 상보성을 갖는다.

[0760] 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA와 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 미스매치(들)를 갖는다.

[0761] 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 각각, 상응하는 miRNA의 적어도 약 10, 적어도 약 11, 적어도 약 12, 적어도 약 13, 적어도 약 14, 적어도 약 15, 적어도 약 16, 적어도 약 17, 적어도 약 18, 적어도 약 19, 적어도 약 20, 또는 적어도 약 21개의 인접 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 10, 적어도 약 11, 적어도 약 12, 적어도 약 13, 적어도 약 14, 적어도 약 15, 적어도 약 16, 적어도 약 17, 적어도 약 18, 적어도 약 19, 적어도 약 20, 또는 적어도 약 21개의 인접 뉴클레오티드를 갖는다.

[0762] 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 내로 1개 이상의 miRNA 결합 부위를 조작함으로써, 폴리뉴클레오티드는, 해당 miRNA가 이용가능하다면, 분해 또는 감소된 번역에 대해 표적화될 수 있다. 이는 폴리뉴클레오티드의 전달 시 오프-타겟 효과를 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드가 조직 또는 세포로의 전달이 의도되지는 않지만 결국 그렇게 된 경우에, 조직 또는 세포에 풍부한 miRNA는, miRNA의 1개 또는 다중 결합 부위가 폴리뉴클레오티드의 5'UTR 및/또는 3'UTR 내로 조작된 경우에, 관심 유전자의 발현을 억제할 수 있다.

[0763] 반대로, miRNA 결합 부위는 특정 조직에서 단백질 발현을 증가시키기 위해 자연 발생한 폴리뉴클레오티드 서열로부터 제거될 수 있다. 예를 들어, 특정 miRNA에 대한 결합 부위는 miRNA를 함유하는 조직 또는 세포에서의 단백질 발현을 개선시키기 위해 폴리뉴클레오티드로부터 제거될 수 있다.

[0764] 한 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 특정 세포, 예컨대 비제한적으로 정상 및/또는 암성 세포에 대한 직접 세포독성 또는 세포보호 mRNA 치료를 위해 5'UTR 및/또는 3'UTR 내에 적어도 1개의 miRNA-결합 부위를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 특정 세포, 예컨대 비제한적으로 정상 및/또는 암성 세포에 대한 직접 세포독성 또는 세포보호 mRNA 치료를 위해 5'-UTR 및/또는 3'-UTR 내에 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과의 miRNA-결합 부위를 포함할 수 있다.

[0765] 다중 조직에서 발현의 조절은 1개 이상의 miRNA 결합 부위의 도입 또는 제거를 통해 달성될 수 있다. miRNA 결합 부위의 제거 또는 삽입에 대한 결정은 질환에서의 miRNA 발현 패턴 및/또는 그의 프로파일링에 기초하여 이루어질 수 있다. miRNA, miRNA 결합 부위, 및 생물학에서의 그의 발현 패턴 및 역할의 확인이 보고되어 있다(예를 들어, 문헌 [Bonauer et al., Curr Drug Targets 2010 11:943-949; Anand and Cheresh Curr Opin Hematol 2011 18:171-176; Contreras and Rao Leukemia 2012 26:404-413 (2011 Dec 20. doi: 10.1038/leu.2011.356); Bartel Cell 2009 136:215-233; Landgraf et al., Cell, 2007 129:1401-1414; Gentner and Naldini, Tissue Antigens. 2012 80:393-403] 및 그 안의 모든 참고문헌 참조; 그의 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).

[0766] miRNA 및 miRNA 결합 부위는 미국 공개 번호 2014/0200261, 2005/0261218, 및 2005/0059005에 기재된 비제한적 예를 포함한 임의의 공지된 서열에 상응할 수 있고, 상기의 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0767] miRNA가 mRNA를 조절하고 그에 의해 단백질 발현을 조절하는 것으로 공지되어 있는 조직의 예는 간 (miR-122), 근육 (miR-133, miR-206, miR-208), 내피 세포 (miR-17-92, miR-126), 골수 세포 (miR-142-3p, miR-142-5p, miR-16, miR-21, miR-223, miR-24, miR-27), 지방 조직 (let-7, miR-30c), 심장 (miR-1d, miR-149), 신장 (miR-192, miR-194, miR-204), 및 폐 상피 세포 (let-7, miR-133, miR-126)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0768] 일부 마이크로RNA, 예를 들어 miR-122는 정상 조직에서 풍부하지만, 암 또는 종양 조직에서는 훨씬 더 낮은 수준으로 존재한다. 따라서, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 내로 (예를 들어, 3'UTR과 같은 영역 또는 다른 영역 내) 마이크로RNA 표적 서열 (즉, 마이크로RNA 결합 부위)을 조작하는 것은 암 또는 종양 조직 (마이크로RNA가 훨씬 더 낮은 수준으로 존재하는 곳)에서 높은 수준의 번역을 제공하면서 정상 조직 (마이크로RNA가 풍부한 곳)에서는 분해 또는 감소된 번역을 위해 분자를 효과적으로 표적화할 수 있다. 이는 본 개시내용의 방법 및 조성물에 대해 종양-표적화 접근법을 제공한다.

[0769] 본 개시내용에 유용할 수 있는 miRNA 결합 부위의 추가의 예는 hsa-let-7a-2-3p, hsa-let-7a-3p, hsa-7a-5p, hsa-let-7c, hsa-let-7e-3p, hsa-let-7e-5p, hsa-let-7g-3p, hsa-let-7g-5p, hsa-let-7i-3p, hsa-let-7i-5p, miR-10a-3p, miR-10a-5p, miR-1184, hsa-let-7f-1--3p, hsa-let-7f-2--5p, hsa-let-7f-5p, miR-125b-1-3p, miR-125b-2-3p, miR-125b-5p, miR-1279, miR-130a-3p, miR-130a-5p, miR-132-3p, miR-132-5p, miR-142-3p, miR-142-5p, miR-143-3p, miR-143-5p, miR-146a-3p, miR-146a-5p, miR-146b-3p, miR-146b-5p, miR-147a, miR-

147b, miR-148a-5p, miR-148a-3p, miR-150-3p, miR-150-5p, miR-151b, miR-155-3p, miR-155-5p, miR-15a-3p, miR-15a-5p, miR-15b-5p, miR-15b-3p, miR-16-1-3p, miR-16-2-3p, miR-16-5p, miR-17-5p, miR-181a-3p, miR-181a-5p, miR-181a-2-3p, miR-182-3p, miR-182-5p, miR-197-3p, miR-197-5p, miR-21-5p, miR-21-3p, miR-214-3p, miR-214-5p, miR-223-3p, miR-223-5p, miR-221-3p, miR-221-5p, miR-23b-3p, miR-23b-5p, miR-24-1-5p,miR-24-2-5p, miR-24-3p, miR-26a-1-3p, miR-26a-2-3p, miR-26a-5p, miR-26b-3p, miR-26b-5p, miR-27a-3p, miR-27a-5p, miR-27b-3p,miR-27b-5p, miR-28-3p, miR-28-5p, miR-2909, miR-29a-3p, miR-29a-5p, miR-29b-1-5p, miR-29b-2-5p, miR-29c-3p, miR-29c-5p, miR-30e-3p, miR-30e-5p, miR-331-5p, miR-339-3p, miR-339-5p, miR-345-3p, miR-345-5p, miR-346, miR-34a-3p, miR-34a-5p, , miR-363-3p, miR-363-5p, miR-372, miR-377-3p, miR-377-5p, miR-493-3p, miR-493-5p, miR-542, miR-548b-5p, miR548c-5p, miR-548i, miR-548j, miR-548n, miR-574-3p, miR-598, miR-718, miR-935, miR-99a-3p, miR-99a-5p, miR-99b-3p, 및 miR-99b-5p를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 면역 세포 특이적 miRNA를 포함한다. 또한, 마이크로-어레이 혼성화 및 마이크로톰 분석을 통해 면역 세포에서 신규 miRNA가 확인될 수 있다 (예를 들어, Jima DD et al., Blood, 2010, 116:e118-e127; Vaz C et al., BMC Genomics, 2010, 11,288, 그의 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).

[0770] 간에서 발현되는 것으로 공지되어 있는 miRNA는 miR-107, miR-122-3p, miR-122-5p, miR-1228-3p, miR-1228-5p, miR-1249, miR-129-5p, miR-1303, miR-151a-3p, miR-151a-5p, miR-152, miR-194-3p, miR-194-5p, miR-199a-3p, miR-199a-5p, miR-199b-3p, miR-199b-5p, miR-296-5p, miR-557, miR-581, miR-939-3p, 및 miR-939-5p를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 임의의 간 특이적 miRNA로부터의 miRNA 결합 부위는 간에서의 폴리뉴클레오티드의 발현을 조절하기 위해 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 도입되거나 그로부터 제거될 수 있다. 간 특이적 miRNA 결합 부위는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에서 단독으로 또는 면역 세포 (예를 들어, APC) miRNA 결합 부위와 조합되어 추가로 조작될 수 있다.

[0771] 폐에서 발현되는 것으로 공지되어 있는 miRNA는 let-7a-2-3p, let-7a-3p, let-7a-5p, miR-126-3p, miR-126-5p, miR-127-3p, miR-127-5p, miR-130a-3p, miR-130a-5p, miR-130b-3p, miR-130b-5p, miR-133a, miR-133b, miR-134, miR-18a-3p, miR-18a-5p, miR-18b-3p, miR-18b-5p, miR-24-1-5p, miR-24-2-5p, miR-24-3p, miR-296-3p, miR-296-5p, miR-32-3p, miR-337-3p, miR-337-5p, miR-381-3p, 및 miR-381-5p를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 임의의 폐 특이적 miRNA로부터의 miRNA 결합 부위는 폐에서의 폴리뉴클레오티드의 발현을 조절하기 위해 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 도입되거나 그로부터 제거될 수 있다. 폐 특이적 miRNA 결합 부위는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에서 단독으로 또는 면역 세포 (예를 들어, APC) miRNA 결합 부위와 조합되어 추가로 조작될 수 있다.

[0772] 심장에서 발현되는 것으로 공지되어 있는 miRNA는 miR-1, miR-133a, miR-133b, miR-149-3p, miR-149-5p, miR-186-3p, miR-186-5p, miR-208a, miR-208b, miR-210, miR-296-3p, miR-320, miR-451a, miR-451b, miR-499a-3p, miR-499a-5p, miR-499b-3p, miR-499b-5p, miR-744-3p, miR-744-5p, miR-92b-3p, 및 miR-92b-5p를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 임의의 심장 특이적 마이크로RNA로부터의 miRNA 결합 부위는 심장에서의 폴리뉴클레오티드의 발현을 조절하기 위해 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 도입되거나 그로부터 제거될 수 있다. 심장 특이적 miRNA 결합 부위는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에서 단독으로 또는 면역 세포 (예를 들어, APC) miRNA 결합 부위와 조합되어 추가로 조작될 수 있다.

[0773] 신경계에서 발현되는 것으로 공지되어 있는 miRNA는 miR-124-5p, miR-125a-3p, miR-125a-5p, miR-125b-1-3p, miR-125b-2-3p, miR-125b-5p,miR-1271-3p, miR-1271-5p, miR-128, miR-132-5p, miR-135a-3p, miR-135a-5p, miR-135b-3p, miR-135b-5p, miR-137, miR-139-5p, miR-139-3p, miR-149-3p, miR-149-5p, miR-153, miR-181c-3p, miR-181c-5p, miR-183-3p, miR-183-5p, miR-190a, miR-190b, miR-212-3p, miR-212-5p, miR-219-1-3p, miR-219-2-3p, miR-23a-3p, miR-23a-5p,miR-30a-5p, miR-30b-3p, miR-30b-5p, miR-30c-1-3p, miR-30c-2-3p, miR-30c-5p, miR-30d-3p, miR-30d-5p, miR-329, miR-342-3p, miR-3665, miR-3666, miR-380-3p, miR-380-5p, miR-383, miR-410, miR-425-3p, miR-425-5p, miR-454-3p, miR-454-5p, miR-483, miR-510, miR-516a-3p, miR-548b-5p, miR-548c-5p, miR-571, miR-7-1-3p, miR-7-2-3p, miR-7-5p, miR-802, miR-922, miR-9-3p, 및 miR-9-5p를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 신경계에서 풍부화된 miRNA는, miR-132-3p, miR-132-3p, miR-148b-3p, miR-148b-5p, miR-151a-3p, miR-151a-5p, miR-212-3p, miR-212-5p, miR-320b, miR-320e, miR-323a-3p, miR-323a-5p, miR-324-5p, miR-325, miR-326, miR-328, miR-922를 포함하나 이에 제한되지는 않는 뉴런에서 특이적으로 발현된 것 및 miR-1250, miR-219-1-3p, miR-219-2-3p, miR-219-5p, miR-23a-3p, miR-23a-5p, miR-3065-3p, miR-3065-5p, miR-30e-3p, miR-30e-5p, miR-32-5p, miR-338-5p, 및 miR-657을 포함하나 이에 제한되

지는 않는 신경교 세포에서 특이적으로 발현된 것을 추가로 포함한다. 임의의 CNS 특이적 miRNA로부터의 miRNA 결합 부위는 신경계에서의 폴리뉴클레오티드의 발현을 조절하기 위해 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 도입되거나 그로부터 제거될 수 있다. 신경계 특이적 miRNA 결합 부위는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에서 단독으로 또는 면역 세포 (예를 들어, APC) miRNA 결합 부위와 조합되어 추가로 조작될 수 있다.

[0774] 췌장에서 발현되는 것으로 공지되어 있는 miRNA는 miR-105-3p, miR-105-5p, miR-184, miR-195-3p, miR-195-5p, miR-196a-3p, miR-196a-5p, miR-214-3p, miR-214-5p, miR-216a-3p, miR-216a-5p, miR-30a-3p, miR-33a-3p, miR-33a-5p, miR-375, miR-7-1-3p, miR-7-2-3p, miR-493-3p, miR-493-5p, 및 miR-944를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 임의의 췌장 특이적 miRNA로부터의 miRNA 결합 부위는 췌장에서의 폴리뉴클레오티드의 발현을 조절하기 위해 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 도입되거나 그로부터 제거될 수 있다. 췌장 특이적 miRNA 결합 부위는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에서 단독으로 또는 면역 세포 (예를 들어, APC) miRNA 결합 부위와 조합되어 추가로 조작될 수 있다.

[0775] 신장에서 발현되는 것으로 공지되어 있는 miRNA는 miR-122-3p, miR-145-5p, miR-17-5p, miR-192-3p, miR-192-5p, miR-194-3p, miR-194-5p, miR-20a-3p, miR-20a-5p, miR-204-3p, miR-204-5p, miR-210, miR-216a-3p, miR-216a-5p, miR-296-3p, miR-30a-3p, miR-30a-5p, miR-30b-3p, miR-30b-5p, miR-30c-1-3p, miR-30c-2-3p, miR30c-5p, miR-324-3p, miR-335-3p, miR-335-5p, miR-363-3p, miR-363-5p, 및 miR-562를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 임의의 신장 특이적 miRNA로부터의 miRNA 결합 부위는 신장에서의 폴리뉴클레오티드의 발현을 조절하기 위해 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 도입되거나 그로부터 제거될 수 있다. 신장 특이적 miRNA 결합 부위는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에서 단독으로 또는 면역 세포 (예를 들어, APC) miRNA 결합 부위와 조합되어 추가로 조작될 수 있다.

[0776] 근육에서 발현되는 것으로 공지되어 있는 miRNA는 let-7g-3p, let-7g-5p, miR-1, miR-1286, miR-133a, miR-133b, miR-140-3p, miR-143-3p, miR-143-5p, miR-145-3p, miR-145-5p, miR-188-3p, miR-188-5p, miR-206, miR-208a, miR-208b, miR-25-3p, 및 miR-25-5p를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 임의의 근육 특이적 miRNA로부터의 miRNA 결합 부위는 근육에서의 폴리뉴클레오티드의 발현을 조절하기 위해 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 도입되거나 그로부터 제거될 수 있다. 근육 특이적 miRNA 결합 부위는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에서 단독으로 또는 면역 세포 (예를 들어, APC) miRNA 결합 부위와 조합되어 추가로 조작될 수 있다.

[0777] miRNA는 또한 상이한 유형의 세포, 예컨대 비제한적으로, 내피 세포, 상피 세포, 및 지방세포에서 차등 발현된다.

[0778] 내피 세포에서 발현되는 것으로 공지되어 있는 miRNA는 let-7b-3p, let-7b-5p, miR-100-3p, miR-100-5p, miR-101-3p, miR-101-5p, miR-126-3p, miR-126-5p, miR-1236-3p, miR-1236-5p, miR-130a-3p, miR-130a-5p, miR-17-5p, miR-17-3p, miR-18a-3p, miR-18a-5p, miR-19a-3p, miR-19a-5p, miR-19b-1-5p, miR-19b-2-5p, miR-19b-3p, miR-20a-3p, miR-20a-5p, miR-217, miR-210, miR-21-3p, miR-21-5p, miR-221-3p, miR-221-5p, miR-222-3p, miR-222-5p, miR-23a-3p, miR-23a-5p, miR-296-5p, miR-361-3p, miR-361-5p, miR-421, miR-424-3p, miR-424-5p, miR-513a-5p, miR-92a-1-5p, miR-92a-2-5p, miR-92a-3p, miR-92b-3p, 및 miR-92b-5p를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 심층 서열 분석으로부터 내피 세포에서 많은 신규 miRNA가 발견되었다 (예를 들어, 문헌 [Voellenkle C et al., RNA, 2012, 18, 472-484], 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 임의의 내피 세포 특이적 miRNA로부터의 miRNA 결합 부위는 내피 세포에서의 폴리뉴클레오티드의 발현을 조절하기 위해 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 도입되거나 그로부터 제거될 수 있다.

[0779] 상피 세포에서 발현되는 것으로 공지되어 있는 miRNA는 호흡기 섬모 상피 세포에서 특이적인 let-7b-3p, let-7b-5p, miR-1246, miR-200a-3p, miR-200a-5p, miR-200b-3p, miR-200b-5p, miR-200c-3p, miR-200c-5p, miR-338-3p, miR-429, miR-451a, miR-451b, miR-494, miR-802 및 miR-34a, miR-34b-5p, miR-34c-5p, miR-449a, miR-449b-3p, miR-449b-5p, 폐 상피 세포에서 특이적인 let-7 패밀리, miR-133a, miR-133b, miR-126, 신장 상피 세포에서 특이적인 miR-382-3p, miR-382-5p, 및 각막 상피 세포에서 특이적인 miR-762를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 임의의 상피 세포 특이적 miRNA로부터의 miRNA 결합 부위는 상피 세포에서의 폴리뉴클레오티드의 발현을 조절하기 위해 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 도입되거나 그로부터 제거될 수 있다.

[0780] 또한, 줄기 세포 자기-재생 뿐만 아니라 다양한 세포 계통, 예컨대 신경 세포, 심장, 조혈 세포, 피부 세포, 골형성 세포 및 근육 세포의 발생 및/또는 분화를 제어하는 배아 줄기 세포에서 대형 군의 miRNA가 풍부하다 (예를 들어, 문헌 [Kuppusamy KT et al., Curr. Mol Med, 2013, 13(5), 757-764; Vidigal JA and Ventura A, Semin Cancer Biol. 2012, 22(5-6), 428-436; Goff LA et al., PLoS One, 2009, 4:e7192; Morin RD et al.,

Genome Res,2008,18, 610-621; Yoo JK et al., Stem Cells Dev. 2012, 21(11), 2049-2057], 그의 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 배아 줄기 세포에 풍부한 miRNA는 let-7a-2-3p, let-a-3p, let-7a-5p, let7d-3p, let-7d-5p, miR-103a-2-3p, miR-103a-5p, miR-106b-3p, miR-106b-5p, miR-1246, miR-1275, miR-138-1-3p, miR-138-2-3p, miR-138-5p, miR-154-3p, miR-154-5p, miR-200c-3p, miR-200c-5p, miR-290, miR-301a-3p, miR-301a-5p, miR-302a-3p, miR-302a-5p, miR-302b-3p, miR-302b-5p, miR-302c-3p, miR-302c-5p, miR-302d-3p, miR-302d-5p, miR-302e, miR-367-3p, miR-367-5p, miR-369-3p, miR-369-5p, miR-370, miR-371, miR-373, miR-380-5p, miR-423-3p, miR-423-5p, miR-486-5p, miR-520c-3p, miR-548e, miR-548f, miR-548g-3p, miR-548g-5p, miR-548i, miR-548k, miR-548l, miR-548m, miR-548n, miR-548o-3p, miR-548o-5p, miR-548p, miR-664a-3p, miR-664a-5p, miR-664b-3p, miR-664b-5p, miR-766-3p, miR-766-5p, miR-885-3p, miR-885-5p,miR-93-3p, miR-93-5p, miR-941,miR-96-3p, miR-96-5p, miR-99b-3p 및 miR-99b-5p를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 인간 배아 줄기 세포에서의 심층 서열분석에 의해 많은 예측된 신규 miRNA가 발견되었다 (예를 들어, 문헌 [Morin RD et al., Genome Res,2008,18, 610-621; Goff LA et al., PLoS One, 2009, 4:e7192; Bar M et al., Stem cells, 2008, 26, 2496-2505], 그의 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).

[0781] 한 실시양태에서, 배아 줄기 세포 특이적 miRNA의 결합 부위는 배아 줄기 세포의 발생 및/또는 분화를 조정하기 위해, 변성 조건 (예를 들어 변성 질환)에서 줄기 세포의 노쇠를 억제하기 위해, 또는 질환 상태에서 줄기 세포 (예를 들어 암 줄기 세포)의 노쇠 및 아폽토시스를 자극하기 위해, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 3'UTR 내에 포함되거나 그로부터 제거될 수 있다.

[0782] 다양한 암 세포/조직 및 다른 질환에서 miRNA의 차등 발현을 프로파일링하기 위해 많은 miRNA 발현 연구가 수행된다. 일부 miRNA는 특정 암 세포에서 비정상적으로 과다-발현되고, 다른 것은 과소-발현된다. 예를 들어, miRNA는 암 세포 (WO2008/154098, US2013/0059015, US2013/0042333, WO2011/157294); 암 줄기 세포 (US2012/0053224); 췌장암 및 질환 (US2009/0131348, US2011/0171646, US2010/0286232, US8389210); 천식 및 염증 (US8415096); 전립선암 (US2013/0053264); 간세포성 암종 (WO2012/151212, US2012/0329672, WO2008/054828, US8252538); 폐암 세포 (WO2011/076143, WO2013/033640, WO2009/070653, US2010/0323357); 피부 T 세포 림프종 (WO2013/011378); 결장직장암 세포 (WO2011/0281756, WO2011/076142); 암 양성 림프절 (WO2009/100430, US2009/0263803); 비인두 암종 (EP2112235); 만성 폐쇄성 폐 질환 (US2012/0264626, US2013/0053263); 갑상선암 (WO2013/066678); 난소암 세포 (US2012/0309645, WO2011/095623); 유방암 세포 (WO2008/154098, WO2007/081740, US2012/0214699), 백혈병 및 림프종 (WO2008/073915, US2009/0092974, US2012/0316081, US2012/0283310, WO2010/018563, 그의 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에서 차등 발현된다.

[0783] 비제한적 예로서, 특정 암 및/또는 종양 세포에서 과다-발현된 miRNA에 대한 miRNA 결합 부위를 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 3'UTR에서 제거하여, 암 세포에서 과다-발현된 miRNA에 의해 억제된 발현을 회복시키고, 이에 따라 상응하는 생물학적 기능, 예를 들어 전사 자극 및/또는 억제, 세포 주기 정지, 아폽토시스 및 세포 사멸을 개선시킬 수 있다. miRNA 발현이 상향-조절되지 않은 정상 세포 및 조직은 영향을 받지 않은 채로 유지될 것이다.

[0784] miRNA는 또한 복합적인 생물학적 프로세스, 예컨대 혈관신생을 조절할 수 있다 (예를 들어, miR-132) (Anand and Cheresh Curr Opin Hematol 2011 18:171-176). 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에서, 이러한 프로세스에 수반되는 miRNA 결합 부위는 폴리뉴클레오티드의 발현을 생물학적 관련 세포 유형 또는 관련 생물학적 프로세스에 맞추기 위해 제거되거나 도입될 수 있다. 이와 관련해서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 영양요구성 폴리뉴클레오티드로 정의된다.

[0785] 일부 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 miRNA (예를 들어, miR-122)에 대해 충분히 상보적이며, 그에 의해 miRNA 결합 부위에 융합된 mRNA는 분해된다. 다른 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA에 대해 충분히 상보적이지 않다. 특정 실시양태에서, miRNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 miRNA (예를 들어, miR-122)와 동일한 길이이다. 다른 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 마이크로RNA (예를 들어, miR-122, 22개의 nt를 가짐)보다 5' 말단, 3' 말단, 또는 둘 다에서 1개의 뉴클레오티드만큼 더 짧다. 다른 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 마이크로RNA (예를 들어, miR-122)보다 5' 말단, 3' 말단, 또는 둘 다에서 2개의 뉴클레오티드만큼 더 짧다. 다른 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 마이크로RNA (예를 들어, miR-122)보다 5' 말단, 3' 말단, 또는 둘 다에서 3개의 뉴클레오티드만큼 더 짧다. 일부 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는

상응하는 마이크로RNA (예를 들어, miR-122)보다 5' 말단, 3' 말단, 또는 둘 다에서 4개의 뉴클레오티드만큼 더 짧다. 다른 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 마이크로RNA (예를 들어, miR-122)보다 5' 말단, 3' 말단, 또는 둘 다에서 5개의 뉴클레오티드만큼 더 짧다. 일부 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 마이크로RNA (예를 들어, miR-122)보다 5' 말단, 3' 말단, 또는 둘 다에서 6개의 뉴클레오티드만큼 더 짧다. 다른 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 마이크로RNA (예를 들어, miR-122)보다 5' 말단 또는 3' 말단에서 7개의 뉴클레오티드만큼 더 짧다. 다른 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 마이크로RNA (예를 들어, miR-122)보다 5' 말단 또는 3' 말단에서 8개의 뉴클레오티드만큼 더 짧다. 다른 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 마이크로RNA (예를 들어, miR-122)보다 5' 말단 또는 3' 말단에서 9개의 뉴클레오티드만큼 더 짧다. 다른 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 마이크로RNA (예를 들어, miR-122)보다 5' 말단 또는 3' 말단에서 10개의 뉴클레오티드만큼 더 짧다. 다른 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 마이크로RNA (예를 들어, miR-122)보다 5' 말단 또는 3' 말단에서 11개의 뉴클레오티드만큼 더 짧다. 다른 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 마이크로RNA (예를 들어, miR-122)보다 5' 말단 또는 3' 말단에서 12개의 뉴클레오티드만큼 더 짧다. 상응하는 miRNA보다 더 짧은 miRNA 결합 부위는 여전히 miRNA 결합 부위 중 1개 이상에 혼입된 mRNA를 분해할 수 있거나 mRNA의 번역을 방지할 수 있다.

[0786] 일부 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 miRNA (예를 들어, miR-122)를 포함하는 RISC 복합체가 마이크로RNA 결합 부위를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 절단하도록 miRNA (예를 들어, miR-122)에 대해 충분한 상보성을 갖는다. 다른 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 miRNA (예를 들어, miR-122)를 포함하는 RISC 복합체가 마이크로RNA 결합 부위를 포함하는 폴리뉴클레오티드에서 불안정성을 유도하도록 불완전한 상보성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 마이크로RNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 miRNA (예를 들어, miR-122)를 포함하는 RISC 복합체가 마이크로RNA 결합 부위를 포함하는 폴리뉴클레오티드의 전사를 억제하도록 불완전한 상보성을 갖는다. 한 실시양태에서, miRNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 miRNA (예를 들어, miR-122)와 1개의 미스매치를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA와 2개의 미스매치를 갖는다. 다른 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA와 3개의 미스매치를 갖는다. 다른 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA와 4개의 미스매치를 갖는다. 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA와 5개의 미스매치를 갖는다. 다른 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA와 6개의 미스매치를 갖는다. 특정 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA와 7개의 미스매치를 갖는다. 다른 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA와 8개의 미스매치를 갖는다. 다른 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA와 9개의 미스매치를 갖는다. 다른 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA와 10개의 미스매치를 갖는다. 다른 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA와 11개의 미스매치를 갖는다. 다른 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA와 12개의 미스매치를 갖는다.

[0787] 특정 실시양태에서, miRNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 상응하는 miRNA (예를 들어, miR-122)의 적어도 약 10개의 인접 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 10개의 인접 뉴클레오티드, 상응하는 miRNA의 적어도 약 11개의 인접 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 11개의 인접 뉴클레오티드, 상응하는 miRNA의 적어도 약 12개의 인접 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 12개의 인접 뉴클레오티드, 상응하는 miRNA의 적어도 약 13개의 인접 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 13개의 인접 뉴클레오티드, 또는 상응하는 miRNA의 적어도 약 14개의 인접 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 14개의 인접 뉴클레오티드를 갖는다. 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 상응하는 miRNA의 적어도 약 15개의 인접 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 15개의 인접 뉴클레오티드, 상응하는 miRNA의 적어도 약 16개의 인접 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 16개의 인접 뉴클레오티드, 상응하는 miRNA의 적어도 약 17개의 인접 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 17개의 인접 뉴클레오티드, 상응하는 miRNA의 적어도 약 18개의 인접 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 18개의 인접 뉴클레오티드, 상응하는 miRNA의 적어도 약 19개의 인접 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 19개의 인접 뉴클레오티드, 상응하는 miRNA의 적어도 약 20개의 인접 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 20개의 인접 뉴클레오티드, 또는 상응하는 miRNA의 적어도 약 21개의 인접 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 21개의 인접 뉴클레오티드를 갖는다.

[0788] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA 및 적어도 1개의 miR-122 결합 부위, 적어도 2개의 miR-122 결합 부위, 적어도 3개의 miR-122 결합 부위, 적어도 4개의 miR-122 결합 부위, 또는 적어도 5개의 miR-122 결합 부위를 포함한다. 한

측면에서, miRNA 결합 부위는 miR-122에 결합하거나 miR-122에 대해 상보적이다. 또 다른 측면에서, miRNA 결합 부위는 miR-122-3p 또는 miR-122-5p에 결합한다. 특정한 측면에서, miRNA 결합 부위는 서열식별번호: 52 또는 54에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기서 miRNA 결합 부위는 miR-122에 결합한다. 또 다른 특정한 측면에서, miRNA 결합 부위는 서열식별번호: 54에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기서 miRNA 결합 부위는 miR-122에 결합한다. 이들 서열을 하기 표 7에 제시한다.

[0789] 표 7. miR-122 및 miR-122 결합 부위

SEQ ID NO.	설명	서열
SEQ ID NO: 50	miR-122	CCUUAGCAGAGCUGUGGAGUGUGACAAUGGUGUUUGUGUCUAAACUAUCAAACGCCAUUAUCACACUAAAUAGCUACUGCUAGGC
SEQ ID NO: 51	miR-122-3p	AACGCCAUUAUCACACUAAAUA
SEQ ID NO: 52	miR-122-3p 결합 부위	UAUUUAGUGUGAUAAUGGCGUU
SEQ ID NO: 53	miR-122-5p	UGGAGUGUGACAAUGGUGUUUG
SEQ ID NO: 54	miR-122-5p 결합 부위	CAAACACCAUUGUCACACUCCA

[0790]

[0791] 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122 결합 부위)는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 내 폴리뉴클레오티드의 임의의 위치 (예를 들어, 3' UTR)에 삽입되고; 폴리뉴클레오티드 내의 삽입 부위는, 폴리뉴클레오티드 내의 miRNA 결합 부위의 삽입이 상응하는 miRNA (예를 들어, miR-122)의 부재 하의 기능적 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드의 번역을 방해하지 않는 한, 폴리뉴클레오티드 내의 임의의 곳일 수 있고; miRNA (예를 들어, miR-122)의 존재 하에, 폴리뉴클레오티드 내 miRNA 결합 부위의 삽입 및 상응하는 miRNA에의 miRNA 결합 부위의 결합은 폴리뉴클레오티드를 분해할 수 있거나 폴리뉴클레오티드의 번역을 방지할 수 있다. 한 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 폴리뉴클레오티드의 3'UTR 내에 삽입된다.

[0792] 특정 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드-코딩 mRNA의 정지 코돈으로부터 적어도 약 30개 뉴클레오티드 하류에 삽입된다. 다른 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드 코딩 mRNA의 정지 코돈으로부터 적어도 약 10개 뉴클레오티드, 적어도 약 15개 뉴클레오티드, 적어도 약 20개 뉴클레오티드, 적어도 약 25개 뉴클레오티드, 적어도 약 30개 뉴클레오티드, 적어도 약 35개 뉴클레오티드, 적어도 약 40개 뉴클레오티드, 적어도 약 45개 뉴클레오티드, 적어도 약 50개 뉴클레오티드, 적어도 약 55개 뉴클레오티드, 적어도 약 60개 뉴클레오티드, 적어도 약 65개 뉴클레오티드, 적어도 약 70개 뉴클레오티드, 적어도 약 75개 뉴클레오티드, 적어도 약 80개 뉴클레오티드, 적어도 약 85개 뉴클레오티드, 적어도 약 90개 뉴클레오티드, 적어도 약 95개 뉴클레오티드, 또는 적어도 약 100개 뉴클레오티드 하류에 삽입된다. 다른 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드-코딩 mRNA의 정지 코돈으로부터 약 10개 뉴클레오티드 내지 약 100개 뉴클레오티드, 약 20개 뉴클레오티드 내지 약 90개 뉴클레오티드, 약 30개 뉴클레오티드 내지 약 80개 뉴클레오티드, 약 40개 뉴클레오티드 내지 약 70개 뉴클레오티드, 약 50개 뉴클레오티드 내지 약 60개 뉴클레오티드, 약 45개 뉴클레오티드 내지 약 65개 뉴클레오티드 하류에 삽입된다. 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 본원에 개시된 바와 같은 IL12 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열 내 정지 코돈의 하류에 삽입된다. 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 본원에 개시된 바와 같은 막 도메인을 코딩하는 핵산 서열 내 정지 코돈의 하류에 삽입된다. 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 본원에 개시된 바와 같은 이종 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열 내 정지 코돈의 하류에 삽입된다.

[0793] 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 내 폴리뉴클레오티드의 임의의 위치 (예를 들어, 5'UTR 및/또는 3'UTR)에 삽입된다. 일부 실시양태에서, 5'UTR은 miRNA 결합 부위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 3'UTR은 miRNA 결합 부위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 5'UTR 및 3'UTR은 miRNA 결합 부위를 포함한다. 폴리뉴클레오티드 내의 삽입 부위는, 폴리뉴클레오티드 내의 miRNA 결합 부위의 삽입이 상응하는 miRNA의 부재 하의 기능적 폴리펩티드의 번역을 방해하지 않는 한, 폴리뉴클레오티드 내의 임의의 곳일 수

있고; miRNA의 존재 하에, 폴리뉴클레오티드 내 miRNA 결합 부위의 삽입 및 상응하는 miRNA에의 miRNA 결합 부위의 결합은 폴리뉴클레오티드를 분해할 수 있거나 폴리뉴클레오티드의 번역을 방지할 수 있다.

[0794] 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 ORF를 포함하는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 내 ORF의 정지 코돈으로부터 적어도 약 30개 뉴클레오티드 하류에 삽입된다. 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 내 ORF의 정지 코돈으로부터 적어도 약 10개 뉴클레오티드, 적어도 약 15개 뉴클레오티드, 적어도 약 20개 뉴클레오티드, 적어도 약 25개 뉴클레오티드, 적어도 약 30개 뉴클레오티드, 적어도 약 35개 뉴클레오티드, 적어도 약 40개 뉴클레오티드, 적어도 약 45개 뉴클레오티드, 적어도 약 50개 뉴클레오티드, 적어도 약 55개 뉴클레오티드, 적어도 약 60개 뉴클레오티드, 적어도 약 65개 뉴클레오티드, 적어도 약 70개 뉴클레오티드, 적어도 약 75개 뉴클레오티드, 적어도 약 80개 뉴클레오티드, 적어도 약 85개 뉴클레오티드, 적어도 약 90개 뉴클레오티드, 적어도 약 95개 뉴클레오티드, 또는 적어도 약 100개 뉴클레오티드 하류에 삽입된다. 일부 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 내 ORF의 정지 코돈으로부터 약 10개 뉴클레오티드 내지 약 100개 뉴클레오티드, 약 20개 뉴클레오티드 내지 약 90개 뉴클레오티드, 약 30개 뉴클레오티드 내지 약 80개 뉴클레오티드, 약 40개 뉴클레오티드 내지 약 70개 뉴클레오티드, 약 50개 뉴클레오티드 내지 약 60개 뉴클레오티드, 약 45개 뉴클레오티드 내지 약 65개 뉴클레오티드 하류에 삽입된다.

[0795] miRNA 유전자 조절은 miRNA 주위의 서열, 예컨대 비제한적으로, 주위 서열의 종, 서열의 유형 (예를 들어, 이종, 동종, 외인성, 내인성, 또는 인공), 주위 서열 내 조절 요소 및/또는 주위 서열 내 구조적 요소에 의해 영향을 받을 수 있다. miRNA는 5'UTR 및/또는 3'UTR에 의해 영향을 받을 수 있다. 비제한적 예로서, 비-인간 3'UTR은 동일한 서열 유형의 인간 3'UTR과 비교하여 관심 폴리펩티드의 발현에 대한 miRNA 서열의 조절 효과를 증가시킬 수 있다.

[0796] 한 실시양태에서, 5'UTR의 다른 조절 요소 및/또는 구조적 요소가 miRNA 매개된 유전자 조절에 영향을 미칠 수 있다. 조절 요소 및/또는 구조적 요소의 하나의 예는 5'UTR 내의 구조화된 IRES (내부 리보솜 진입 부위)로, 이는 단백질 번역을 개시하기 위해 번역 신장 인자의 결합을 위해 필요하다. 5'-UTR 내 이러한 2차적으로 구조화된 요소에 대한 EIF4A2 결합은 miRNA 매개된 유전자 발현을 위해 필요하다 (Meijer HA et al., Science, 2013, 340, 82-85, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 마이크로RNA 매개된 유전자 조절을 증진시키기 위해 이러한 구조화된 5'UTR을 추가로 포함할 수 있다.

[0797] 적어도 1개의 miRNA 결합 부위가 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 3'UTR 내로 조작될 수 있다. 이와 관련해서, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10개 또는 그 초과의 miRNA 결합 부위가 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 3'UTR 내로 조작될 수 있다. 예를 들어, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 2, 또는 1개의 miRNA 결합 부위가 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 3'UTR 내로 조작될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 내로 혼입된 miRNA 결합 부위는 동일할 수 있거나 또는 상이한 miRNA 부위일 수 있다. 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 내로 혼입된 상이한 miRNA 결합 부위의 조합은 상이한 miRNA 부위 중 어느 것의 1개 초과의 카피가 혼입된 조합을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 내로 혼입된 miRNA 결합 부위는 신체 내 동일하거나 상이한 조직을 표적화할 수 있다. 비제한적 예로서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 3'-UTR 내 조직-, 세포-유형-, 또는 질환-특이적 miRNA 결합 부위의 도입을 통해, 특정 세포 유형 (예를 들어, 간세포, 골수 세포, 내피 세포, 암 세포 등)에서의 발현의 정도가 감소될 수 있다.

[0798] 한 실시양태에서, miRNA 결합 부위는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 내 3'UTR의 5' 말단 근처, 3'UTR의 5' 말단 및 3' 말단 사이의 약 중간 및/또는 3'UTR의 3' 말단 근처에서 조작될 수 있다. 비제한적 예로서, miRNA 결합 부위는 3'UTR의 5' 말단 근처 및 3'UTR의 5' 말단 및 3' 말단 사이의 약 중간에서 조작될 수 있다. 또 다른 비제한적 예로서, miRNA 결합 부위는 3'UTR의 3' 말단 근처 및 3'UTR의 5' 말단 및 3' 말단 사이의 약 중간에서 조작될 수 있다. 또 다른 비제한적 예로서, miRNA 결합 부위는 3'UTR의 5' 말단 근처 및 3'UTR의 3' 말단 근처에서 조작될 수 있다.

[0799] 또 다른 실시양태에서, 3'UTR은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 miRNA 결합 부위를 포함할 수 있다. miRNA 결합 부위는 miRNA, miRNA 시드 서열, 및/또는 시드 서열에 플랭킹된 miRNA 서열에 상보적일 수 있다.

[0800] 한 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 대상체의 상이한 조직 또는 상이한 세포 유형에서 발현되는 1개 초과의 miRNA 부위를 포함하도록 조작될 수 있다. 비제한적 예로서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 대상체의 간 및 신장에서 폴리뉴클레오티드의 발현을 조절하기 위해 miR-192 및 miR-122를 포함하도록 조작될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 동일한 조직에 대한 1개 초과의 miRNA 부

위를 포함하도록 조작될 수 있다.

[0801] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 폴리펩티드와 연관된 치료 범위 및 또는 차등 발현은 miRNA 결합 부위에 의해 변경될 수 있다. 예를 들어, 사멸 신호를 제공하는 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 암 세포에서 그러한 세포의 miRNA 서명에 의해 보다 고도로 발현되도록 설계될 수 있다. 암 세포가 보다 낮은 수준의 특정한 miRNA를 발현하는 경우에, 그러한 miRNA (또는 miRNA들)에 대한 결합 부위를 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 보다 고도로 발현될 것이다. 따라서, 사멸 신호를 제공하는 폴리펩티드는 암 세포에서 세포 사멸을 촉발 또는 유도한다. 동일한 miRNA의 보다 높은 발현을 보유하는 이웃 비-암 세포는, 폴리뉴클레오티드가 결합 부위 또는 3'UTR에 코딩된 "센서"에의 miRNA 결합의 효과로 인해 보다 낮은 수준으로 발현될 것이기 때문에, 코딩된 사멸 신호에 의해 덜 영향을 받을 것이다. 반대로, 세포 생존 또는 세포보호 신호가 암 및 비-암성 세포를 함유하는 조직으로 전달될 수 있고, 여기서 miRNA는 암 세포에서 보다 높은 발현을 갖고-그 결과 보다 낮은 생존 신호가 암 세포에 전달되고 보다 높은 생존 신호가 정상 세포에 전달된다. 본원에 기재된 바와 같은 miRNA 결합 부위의 사용에 기초하여 상이한 신호를 갖는 다중 폴리뉴클레오티드가 설계 및 투여될 수 있다.

[0802] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 발현은 적어도 1개의 센서 서열을 폴리뉴클레오티드에 혼입시키고 폴리뉴클레오티드를 투여를 위해 제제화함으로써 제어될 수 있다. 비제한적 예로서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 miRNA 결합 부위를 혼입시키고 폴리뉴클레오티드를 본원에 기재된 지질 중 어느 것을 포함한 양이온성 지질을 포함하는 지질 나노입자 중에 제제화함으로써 조직 또는 세포로 표적화될 수 있다.

[0803] 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 상이한 조직, 세포 유형 또는 생물학적 조건에서의 miRNA의 발현 패턴에 기초하여 특정 조직, 세포 유형 또는 생물학적 조건에서 보다 표적화된 발현을 위해 조작될 수 있다. 조직-특이적 miRNA 결합 부위의 도입을 통해, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 조직 또는 세포에서, 또는 생물학적 조건과 관련하여 최적 단백질 발현을 위해 설계될 수 있다.

[0804] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 공지된 miRNA 시드 서열과 100% 동일성을 갖거나 miRNA 시드 서열과 100% 미만의 동일성을 갖는 miRNA 결합 부위를 혼입시키기 위해 설계될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 공지된 miRNA 시드 서열에 대해 적어도: 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 miRNA 결합 부위를 혼입시키기 위해 설계될 수 있다. miRNA 시드 서열은 miRNA 결합 친화도를 감소시키기 위해 부분적으로 돌연변이될 수 있고, 이로서 폴리뉴클레오티드의 감소된 하향조정이 발생할 수 있다. 본질적으로, miRNA 결합 부위와 miRNA 시드 사이의 매치 또는 미스-매치의 정도는 miRNA가 단백질 발현을 조정하는 능력을 보다 정밀하게 조율하는 레오스타트로서 작용할 수 있다. 또한, miRNA 결합 부위의 비-시드 영역에서의 돌연변이도 miRNA가 단백질 발현을 조정하는 능력에 또한 영향을 미칠 수 있다.

[0805] 한 실시양태에서, miRNA 서열은 줄기 루프의 루프에 혼입될 수 있다.

[0806] 또 다른 실시양태에서, miRNA 시드 서열은 줄기 루프의 루프에 혼입될 수 있고, miRNA 결합 부위는 줄기 루프의 5' 또는 3' 줄기에 혼입될 수 있다.

[0807] 한 실시양태에서, 번역 인핸서 요소 (TEE)는 줄기 루프의 줄기의 5' 단부에 혼입될 수 있고, miRNA 시드는 줄기 루프의 줄기에 혼입될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, TEE은 줄기 루프의 줄기의 5' 단부에 혼입될 수 있고, miRNA 시드는 줄기 루프의 줄기에 혼입될 수 있고, miRNA 결합 부위는 줄기의 3' 단부 또는 줄기 루프 이후의 서열에 혼입될 수 있다. miRNA 시드 및 miRNA 결합 부위는 동일하고/거나 상이한 miRNA 서열에 대한 것일 수 있다.

[0808] 한 실시양태에서, miRNA 서열 및/또는 TEE 서열의 혼입은 줄기 루프 영역의 형상을 변화시키고, 이는 번역을 증가 및/또는 감소시킬 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Kedde et al., "A Pumilio-induced RNA structure switch in p27-3′ UTR controls miR-221 and miR-22 accessibility." Nature Cell Biology. 2010] 참조, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).

[0809] 한 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 5'-UTR은 적어도 1개의 miRNA 서열을 포함할 수 있다. miRNA 서열은 시드의 부재 하의 19 또는 22개의 뉴클레오티드 서열 및/또는 miRNA 서열일 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0810] 한 실시양태에서 5'UTR의 miRNA 서열은 본원에 기재된 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드를 안정화하는데 사용될

수 있다.

[0811] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 5'UTR의 miRNA 서열은 번역 개시 부위, 예컨대 비제한적으로, 개시 코돈에의 접근성을 감소시키는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Matsuda et al., PLoS One. 2010 11(5):e15057]을 참조하고; 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함되며, 이는 제1 개시 코돈 (AUG)에의 접근성을 감소시키기 위해 개시 코돈 주위 (-4 내지 +37, 여기서 AUG 코돈의 A가 +1임)에 안티센스 잠금 핵산 (LNA) 올리고뉴클레오티드 및 엑손-접합부 복합체 (EJC)를 사용하였다. 마츠다(Matsuda)는 개시 코돈 주위의 서열을 LNA 또는 EJC로 변경시키는 것이 폴리뉴클레오티드의 효율, 길이 및 구조적 안정성에 영향을 미친다는 것을 제시하였다. 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 번역 개시 부위에의 접근성을 감소시키기 위해, 번역 개시 부위 근처에 마츠다 등에 의해 기재된 LNA 또는 EJC 서열 대신 miRNA 서열을 포함할 수 있다. 번역 개시 부위는 miRNA 서열 전, 후 또는 그 내에 있을 수 있다. 비제한적 예로서, 번역 개시 부위는 miRNA 서열 예컨대 시드 서열 또는 결합 부위 내에 위치할 수 있다. 또 다른 비제한적 예로서, 번역 개시 부위는 miR-122 서열 예컨대 시드 서열 또는 mir-122 결합 부위 내에 위치할 수 있다.

[0812] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 관심 조직 또는 세포에서 코딩된 폴리펩티드의 발현을 약화시키기 위해 적어도 1개의 miRNA를 포함할 수 있다. 비제한적 예로서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 간에서의 관심 코딩된 폴리펩티드의 발현을 약화시키기 위해 적어도 1개의 miR-122 결합 부위를 포함할 수 있다. 또 다른 비제한적 예로서 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 적어도 1개의 miR-142-3p 결합 부위, miR-142-3p 시드 서열, 시드 부재 하의 miR-142-3p 결합 부위, miR-142-5p 결합 부위, miR-142-5p 시드 서열, 시드 부재 하의 miR-142-5p 결합 부위, miR-146 결합 부위, miR-146 시드 서열 및/또는 시드 서열 부재 하의 miR-146 결합 부위를 포함할 수 있다.

[0813] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 면역 세포에서 mRNA 치료제를 선택적으로 분해하여 치료 전달에 의해 유발되는 원치않는 면역원성 반응을 억제하기 위해 3'UTR에서 적어도 1개의 miRNA 결합 부위를 포함할 수 있다. 비제한적 예로서, miRNA 결합 부위는 항원 제시 세포에서 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드를 보다 불안정하게 만들 수 있다. 이들 miRNA의 비제한적 예는 mir-122-5p 또는 mir-122-3p를 포함한다.

[0814] 한 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 RNA 결합 단백질과 상호작용할 수 있는 폴리뉴클레오티드 영역 내에 적어도 1개의 miRNA 서열을 포함한다.

[0815] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어 RNA, 예를 들어 mRNA)는 (i) IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드 (예를 들어, 야생형 서열, 기능적 단편, 또는 그의 변이체)를 코딩하는 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF) 및 (ii) miRNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122에 결합하는 miRNA 결합 부위)를 포함한다.

[0816] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 본원에 개시된 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열 및 본원에 개시된 miRNA 결합 부위, 예를 들어 miR-122에 결합하는 miRNA 결합 부위를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열은 적어도 1개의 화학적으로 변형된 핵염기, 예를 들어 5-메톡시우라실을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열에서 핵염기의 유형 (예를 들어, 우라실) 중 적어도 95%는 변형된 핵염기이다. 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 우라실-변형된 서열에서 우라실 중 적어도 95%는 5-메톡시우리딘이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 및 miRNA 결합 부위를 포함하는 폴리뉴클레오티드는 전달 작용제, 예를 들어 화학식 (I)을 갖는 화합물, 예를 들어 화합물 1-147 중 어느 것 또는 화합물 1-232 중 어느 것과 함께 제제화된다.

[0817] 15. 3' UTR 및 AU 풍부 요소

[0818] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 본 개시내용의 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 3' UTR을 추가로 포함한다.

[0819] 3'-UTR은 번역 종결 코돈에서 바로 이어지는 mRNA의 부분이고, 종종 유전자 발현에 대해 전사-후 영향을 미치는 조절 영역을 함유한다. 3'-UTR 내의 조절 영역은 mRNA의 폴리아데닐화, 번역 효율, 국재화, 및 안정성에 영향

을 미칠 수 있다. 한 실시양태에서, 본 개시내용에 유용한 3'-UTR은 조절 단백질 또는 마이크로RNA에 대한 결합 부위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 3'-UTR은 리프레서 단백질에 결합하여 mRNA의 발현을 억제하는 사일렌서 영역을 갖는다. 다른 실시양태에서, 3'-UTR은 AU-풍부 요소를 포함한다. 단백질은 ARE에 결합하여 전사체의 안정성 또는 붕괴 속도에 국재화된 방식으로 영향을 미치거나 또는 번역 개시에 영향을 미친다. 다른 실시양태에서, 3'-UTR은 mRNA 전사체의 단부에의 폴리(A) 테일로 불리는 수백개의 아데닌 잔기의 부가를 지시하는 서열 AAUAAA를 포함한다.

[0820] 천연 또는 야생형 3' UTR은 그 안에 삽입된 아데노신 및 우리딘의 스트레치를 갖는 것으로 공지되어 있다. 이들 AU 풍부 서명은 높은 전환율을 갖는 유전자에서 특히 보편적이다. 그의 서열 특징부 및 기능적 특성에 기초하여, AU 풍부 요소 (ARE)는 3개의 부류로 분류될 수 있다 (Chen et al., 1995): 부류 I ARE는 U-풍부 영역 내에 AUUUA 모티프의 여러 분산된 카피를 함유한다. C-Myc 및 MyoD는 부류 I ARE를 함유한다. 부류 II ARE는 2개 이상의 중첩 UUAUUUA(U/A)(U/A) 구량체를 보유한다. 이러한 유형의 ARE를 함유하는 분자는 GM-CSF 및 TNF-a를 포함한다. 부류 III ARE는 덜 충분하게 정의되어 있다. 이들 U 풍부 영역은 AUUUA 모티프를 함유하지 않는다. c-Jun 및 미오게닌은 이러한 부류의 2종의 잘-연구되어 있는 예이다. ARE에 결합하는 대부분의 단백질은 메신저를 탈안정화하는 것으로 공지되어 있는 반면에, ELAV 패밀리의 구성원, 가장 주목되는 것으로 HuR은 mRNA의 안정성을 증가시키는 것으로 문서화되어 있다. HuR은 모든 3종의 부류의 ARE에 결합한다. HuR 특이적 결합 부위를 핵산 분자의 3' UTR 내로 조작하는 것은 HuR 결합으로 이어질 것이고, 이는 이어서 메신저의 생체내 안정화로 이어질 것이다.

[0821] 3' UTR AU 풍부 요소 (ARE)의 도입, 제거 또는 변형은 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 안정성을 조정하는데 사용될 수 있다. 특정 폴리뉴클레오티드를 조작할 경우, 1개 이상의 카피의 ARE를 도입하여 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드를 덜 안정하게 함으로써 번역을 단축하고 생성되는 단백질의 생산을 감소시킬 수 있다. 마찬가지로, ARE를 확인하고 제거 또는 돌연변이시켜 세포내 안정성을 증가시키고 이에 따라 번역 및 생성되는 단백질의 생산을 증가시킬 수 있다. 형질감염 실험은 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드를 사용하여 관련 세포주에서 수행될 수 있고, 단백질 생산은 형질감염 후 다양한 시점에 검정될 수 있다. 예를 들어, 세포를 상이한 ARE-조작 분자로 형질감염시킬 수 있고, 관련 단백질에 대한 ELISA 키트를 사용하여 형질감염 후 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 및 7일째에 생산된 단백질을 검정할 수 있다.

[0822] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 유용한 3' UTR은 본 출원에 제시된 것으로부터 선택된 3'UTR을 포함한다.

[0823] 특정 실시양태에서, 본 개시내용에 유용한 3' UTR 서열은 본원에 열거된 3'UTR 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100% 동일한 뉴클레오티드 서열 및 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0824] 16. 5' 캡을 갖는 영역

[0825] 본 개시내용은 또한 5' 캡 및 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드) 둘다를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0826] 천연 mRNA의 5' 캡 구조는 핵 유출에 수반되고, mRNA 안정성을 증가시키고, mRNA 캡 결합 단백질 (CBP)에 결합하며, CBP가 폴리(A) 결합 단백질과 회합하여 성숙 시클릭 mRNA 종을 형성하는 것을 통해 세포에서의 mRNA 안정성 및 번역 능력을 담당한다. 캡은 추가로, mRNA 스플라이싱 동안 5' 근위 인트론의 제거를 보조한다.

[0827] 내인성 mRNA 분자는 5'-단부 캡핑되어 mRNA 분자의 말단 구아노신 캡 잔기와 5'-말단 전사된 센스 뉴클레오티드 사이에 5'-ppp-5'-트리포스페이트 연결을 생성할 수 있다. 이러한 5'-구아닐레이트 캡은 이어서 메틸화되어 N7-메틸-구아닐레이트 잔기를 생성할 수 있다. mRNA의 5' 단부의 말단 및/또는 전말단 전사된 뉴클레오티드의 리보스 당은 임의로 또한 2'-O-메틸화될 수 있다. 가수분해 및 구아닐레이트 캡 구조의 절단을 통한 5'-탈캡핑은 핵산 분자, 예컨대 mRNA 분자를 분해를 위해 표적화할 수 있다.

[0828] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 캡 모이어티를 포함한다.

[0829] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또

는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 탈캡핑을 방지하고 이에 따라 mRNA 반감기를 증가시키는 비-가수분해성 캡 구조를 포함한다. 캡 구조 가수분해는 5'-ppp-5' 포스포로디에스테르 연결의 절단을 필요로 하기 때문에, 캡핑 반응 동안 변형된 뉴클레오티드가 사용될 수 있다. 예를 들어, 뉴잉글랜드 바이오랩스(New England Biolabs) (매사추세츠주 입스위치)로부터의 백시니아(Vaccinia) 캡핑 효소를 α-티오-구아노신 뉴클레오티드와 함께 제조업체의 지침에 따라 사용하여, 5'-ppp-5' 캡에 포스포로티오에이트 연결을 생성할 수 있다. 추가의 변형된 구아노신 뉴클레오티드, 예컨대 α-메틸-포스포네이트 및 셀레노-포스페이트 뉴클레오티드가 사용될 수 있다.

[0830] 추가의 변형은 당 고리의 2'-히드록실 기 상의 폴리뉴클레오티드의 5'-말단 및/또는 5'-전말단 뉴클레오티드의 리보스 당의 2'-O-메틸화 (상기 언급된 바와 같음)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다중의 별개의 5'-캡 구조가 핵산 분자, 예컨대 mRNA 분자로서 기능하는 폴리뉴클레오티드의 5'-캡을 생성하는데 사용될 수 있다. 본원에서 또한 합성 캡 유사체, 화학적 캡, 화학적 캡 유사체, 또는 구조적 또는 기능적 캡 유사체로도 지칭되는 캡 유사체는 천연 (즉, 내인성, 야생형 또는 생리학적) 5'-캡과 그의 화학 구조에서 상이하지만, 캡 기능은 보유한다. 캡 유사체는 화학적으로 (즉, 비-효소적으로) 또는 효소적으로 합성될 수 있고/거나 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 연결될 수 있다.

[0831] 예를 들어, 항-역전 캡 유사체 (ARCA) 캡은 5'-5'-트리포스페이트 기에 의해 연결된 2개의 구아닌을 함유하며, 여기서 1개의 구아닌은 N7 메틸 기 뿐만 아니라 3'-O-메틸 기를 함유한다 (즉, N7,3'-O-디메틸-구아노신-5'-트리포스페이트-5'-구아노신 (m^7G-3'mppp-G; 이는 3' O-Me-m7G(5')ppp(5')G와 동등하게 지정될 수 있음). 다른, 비변형된, 구아닌의 3'-O 원자는 캡핑된 폴리뉴클레오티드의 5'-말단 뉴클레오티드에 연결되게 된다. N7- 및 3'-O-메틸화된 구아닌은 캡핑된 폴리뉴클레오티드의 말단 모이어티를 제공한다.

[0832] 또 다른 예시적인 캡은 mCAP로, 이는 ARCA와 유사하지만 구아노신 상에 2'-O-메틸 기를 갖는다 (즉, N7,2'-O-디메틸-구아노신-5'-트리포스페이트-5'-구아노신, m^7Gm-ppp-G).

[0833] 일부 실시양태에서, 캡은 디뉴클레오티드 캡 유사체이다. 비제한적 예로서, 디뉴클레오티드 캡 유사체는 상이한 포스페이트 위치에서 보라노포스페이트 기 또는 포스포로셀레노에이트 기, 예컨대 그의 내용의 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 US 8,519,110에 기재된 디뉴클레오티드 캡 유사체에 의해 변형될 수 있다.

[0834] 또 다른 실시양태에서, 캡은 관련 기술분야에 공지되어 있고/거나 본원에 기재된 캡 유사체의 N7-(4-클로로페녹시에틸) 치환된 디뉴클레오티드 형태인 캡 유사체이다. 캡 유사체의 N7-(4-클로로페녹시에틸) 치환된 디뉴클레오티드 형태의 비제한적 예는 N7-(4-클로로페녹시에틸)-G(5')ppp(5')G 및 N7-(4-클로로페녹시에틸)-$m^{3'-0}$G(5')ppp(5')G 캡 유사체를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Kore et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2013 21:4570-4574]에 기재된 다양한 캡 유사체 및 캡 유사체 합성 방법 참조; 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 캡 유사체는 4-클로로/브로모페녹시에틸 유사체이다.

[0835] 캡 유사체는 시험관내 전사 반응에서 폴리뉴클레오티드 또는 그의 영역의 병행 캡핑을 가능하게 하는 한편, 전사체의 최대 20%는 캡핑되지 않고 유지될 수 있다. 이것 뿐만 아니라 내인성, 세포 전사 기구에 의해 생산된 핵산의 내인성 5'-캡 구조로부터의 캡 유사체의 구조적 차이는 감소된 번역 능력 및 감소된 세포 안정성으로 이어질 수 있다.

[0836] 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 또한, 보다 확실한 5'-캡 구조를 생성하기 위해 제조 (IVT 또는 화학적 합성)-후 효소를 사용하여 캡핑될 수 있다. 본원에 사용된 어구 "보다 확실한"은 내인성 또는 야생형 특징부를 구조적으로 또는 기능적으로 밀접하게 반영하거나 모방한 특징부를 지칭한다. 즉, "보다 확실한" 특징부는 선행 기술의 합성 특징부 또는 유사체 등과 비교하여 내인성, 야생형, 천연 또는 생리학적 세포 기능 및/또는 구조를 더 잘 대표하거나, 또는 하나 이상의 측면에서 상응하는 내인성, 야생형, 천연 또는 생리학적 특징부를 능가한다. 본 개시내용의 보다 확실한 5' 캡 구조의 비제한적 예는, 특히, 관련 기술분야에 공지된 합성 5' 캡 구조 (또는 야생형, 천연 또는 생리학적 5' 캡 구조)와 비교하여 캡 결합 단백질의 증진된 결합, 증가된 반감기, 5' 엔도뉴클레아제에 대한 감소된 감수성 및/또는 감소된 5' 탈캡핑을 갖는 것이다. 예를 들어, 재조합 백시니아 바이러스 캡핑 효소 및 재조합 2'-O-메틸트랜스퍼라제 효소는 폴리뉴클레오티드의 5'-말단 뉴클레오티드와 구아닌 캡 뉴클레오티드 사이에 정규 5'-5'-트리포스페이트 연결을 생성할 수 있고, 여기서 캡 구아닌은 N7 메틸화를 함유하고 mRNA의 5'-말단 뉴클레오티드는 2'-O-메틸을 함유한

다. 이러한 구조는 Cap1 구조로 불린다. 이러한 캡은, 예를 들어 관련 기술분야에 공지된 다른 5' 캡 유사체 구조와 비교하여, 보다 높은 번역-능력 및 세포 안정성 및 세포 염증유발 시토카인의 감소된 활성화를 발생시킨다. 캡 구조는 7mG(5')ppp(5')N,pN2p (캡 0), 7mG(5')ppp(5')N1mpNp (캡 1), 및 7mG(5')-ppp(5')N1mpN2mp (캡 2)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0837] 비제한적 예로서, 키메라 폴리뉴클레오티드를 제조-후 캡핑하는 것은 거의 100%의 키메라 폴리뉴클레오티드가 캡핑될 수 있기 때문에 보다 효율적일 수 있다. 이는 캡 유사체가 시험관내 전사 반응의 과정에 키메라 폴리뉴클레오티드에 연결될 때의 ~80%와 대조적이다.

[0838] 본 개시내용에 따르면, 5' 말단 캡은 내인성 캡 또는 캡 유사체를 포함할 수 있다. 본 개시내용에 따르면, 5' 말단 캡은 구아닌 유사체를 포함할 수 있다. 유용한 구아닌 유사체는 이노신, N1-메틸-구아노신, 2'플루오로-구아노신, 7-데아자-구아노신, 8-옥소-구아노신, 2-아미노-구아노신, LNA-구아노신, 및 2-아지도-구아노신을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0839] 특정 실시양태에서, 5' 말단 캡 구조는 Cap0, Cap1, ARCA, 이노신, N1-메틸-구아노신, 2'플루오로-구아노신, 7-데아자-구아노신, 8-옥소-구아노신, 2-아미노-구아노신, LNA-구아노신, 2-아지도구아노신, Cap2, Cap4, 5' 메틸 G 캡, 또는 그의 유사체이다.

[0840] 17. 폴리-A 테일

[0841] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 추가로 폴리-A 테일을 포함한다. 추가 실시양태에서, 폴리-A 테일의 말단 기는 안정화를 위해 혼입될 수 있다. 다른 실시양태에서, 폴리-A 테일은 des-3' 히드록실 테일을 포함한다.

[0842] RNA 프로세싱 동안, 아데닌 뉴클레오티드 장쇄 (폴리-A 테일)는 안정성을 증가시키기 위해 폴리뉴클레오티드, 예컨대 mRNA 분자에 부가될 수 있다. 전사 직후에, 전사체의 3' 단부는 절단되어 3' 히드록실을 유리시킬 수 있다. 이어서, 폴리-A 폴리머라제는 RNA에 아데닌 뉴클레오티드 쇄를 부가한다. 폴리아데닐화로 불리는 프로세스는 예를 들어 대략 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 또는 250개의 잔기 길이를 포함한, 대략 80 내지 대략 250개의 잔기 길이일 수 있는 폴리-A 테일을 부가한다.

[0843] 폴리A 테일은 또한 구축물이 핵으로부터 유출된 후에 부가될 수 있다.

[0844] 본 개시내용에 따르면, 폴리 A 테일의 말단 기는 안정화를 위해 혼입될 수 있다. 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 des-3' 히드록실 테일을 포함할 수 있다. 이는 또한 문헌 [Junjie Li, et al. (Current Biology, Vol. 15, 1501-1507, August 23, 2005, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)]에 교시된 바와 같은 구조적 모이어티 또는 2'-O메틸 변형을 포함할 수 있다.

[0845] 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 히스톤 mRNA를 포함한 대안적 폴리A 테일 구조를 갖는 전사체를 코딩하기 위해 설계될 수 있다. 노르버리(Norbury)에 따르면, "말단 우리딜화가 또한 인간 복제-의존성 히스톤 mRNA에서 검출된 바 있다. 이들 mRNA의 전환은 염색체 DNA 복제의 완성 또는 억제 후 잠재적으로 독성인 히스톤 축적의 방지에 중요한 것으로 생각된다. 이들 mRNA는 그의 3' 폴리(A) 테일의 결여에 의해 구별되고, 그의 기능은 안정한 줄기-루프 구조 및 그의 동족 줄기-루프 결합 단백질 (SLBP)에 의해 대신 가정되며; 후자는 폴리아데닐화 mRNA의 PABP와 동일한 기능을 수행하고" (Norbury, "Cytoplasmic RNA: a case of the tail wagging the dog," Nature Reviews Molecular Cell Biology; AOP, published online 29 August 2013; doi:10.1038/nrm3645) 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0846] 고유 폴리-A 테일 길이는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 특정 이점을 제공한다. 일반적으로, 폴리-A 테일의 길이는, 존재하는 경우에, 30개 뉴클레오티드 길이보다 더 길다. 또 다른 실시양태에서, 폴리-A 테일은 35개 뉴클레오티드 길이보다 더 길다 (예를 들어, 적어도 또는 약 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1,000, 1,100, 1,200, 1,300, 1,400, 1,500, 1,600, 1,700, 1,800, 1,900, 2,000, 2,500, 및 3,000개 뉴클레오티드 초과).

[0847] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 또는 그의 영역은 약 30 내지 약 3,000개 뉴클레오티드 (예를 들어, 30 내지 50개, 30 내지 100개, 30 내지 250개, 30 내지 500개, 30 내지 750개, 30 내지 1,000개, 30 내지 1,500개, 30 내지 2,000개, 30 내지 2,500개, 50 내지 100개, 50 내지 250개, 50 내지 500개, 50 내지 750개,

50 내지 1,000개, 50 내지 1,500개, 50 내지 2,000개, 50 내지 2,500개, 50 내지 3,000개, 100 내지 500개, 100 내지 750개, 100 내지 1,000개, 100 내지 1,500개, 100 내지 2,000개, 100 내지 2,500개, 100 내지 3,000개, 500 내지 750개, 500 내지 1,000개, 500 내지 1,500개, 500 내지 2,000개, 500 내지 2,500개, 500 내지 3,000개, 1,000 내지 1,500개, 1,000 내지 2,000개, 1,000 내지 2,500개, 1,000 내지 3,000개, 1,500 내지 2,000개, 1,500 내지 2,500개, 1,500 내지 3,000개, 2,000 내지 3,000개, 2,000 내지 2,500개, 및 2,500 내지 3,000개)를 포함한다.

[0848] 일부 실시양태에서, 폴리-A 테일은 전체 폴리뉴클레오티드의 길이 또는 폴리뉴클레오티드의 특정한 영역의 길이와 관련하여 설계된다. 이러한 설계는 코딩 영역의 길이, 특정한 특징부 또는 영역의 길이에 기초하거나 또는 폴리뉴클레오티드로부터 발현된 궁극적 생성물의 길이에 기초할 수 있다.

[0849] 이와 관련해서, 폴리-A 테일은 폴리뉴클레오티드 또는 그의 특징부보다 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100% 초과의 길이일 수 있다. 폴리-A 테일은 또한 그것이 속한 폴리뉴클레오티드의 분획으로서 설계될 수 있다. 이와 관련해서, 폴리-A 테일은 구축물, 구축물 영역의 총 길이 또는 구축물 마이너스 폴리-A 테일의 총 길이의 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90% 또는 그 초과일 수 있다. 또한, 폴리-A 결합 단백질에 대한 폴리뉴클레오티드의 조작된 결합 부위 및 접합은 발현을 증진시킬 수 있다.

[0850] 추가적으로, 다중의 별개의 폴리뉴클레오티드는 폴리-A 테일의 3'-말단에서 변형된 뉴클레오티드를 사용하여 3'-단부를 통해 PABP (폴리-A 결합 단백질)를 통해 함께 연결될 수 있다. 형질감염 실험이 관련 세포주에서 수행될 수 있고, 형질감염-후 12시간, 24시간, 48시간, 72시간 및 제7일째에 단백질 생산이 ELISA에 의해 검정될 수 있다

[0851] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 폴리A-G 사중선 영역을 포함하도록 설계된다. G-사중선은 DNA 및 RNA 둘 다에서 G-풍부 서열에 의해 형성될 수 있는 4개의 구아닌 뉴클레오티드의 시클릭 수소 결합된 어레이이다. 이러한 실시양태에서, G-사중선은 폴리-A 테일의 단부에 혼입된다. 생성된 폴리뉴클레오티드는 다양한 시점에 안정성, 단백질 생산, 및 반감기를 포함한 다른 파라미터에 대해 검정된다. 폴리A-G 사중선은 mRNA로부터의 단백질 생산을 120개의 뉴클레오티드의 폴리-A 테일 단독을 사용하여 관찰된 것과 적어도 75% 등가로 발생시키는 것으로 발견되었다.

[0852] 18. 개시 코돈 영역

[0853] 본 개시내용은 또한 개시 코돈 영역 및 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드) 둘 다를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 개시 코돈 영역과 유사하거나 그와 유사하게 기능하는 영역을 가질 수 있다.

[0854] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드의 번역은 개시 코돈 AUG가 아닌 코돈에서 개시될 수 있다. 폴리뉴클레오티드의 번역은 대안적 개시 코돈, 예컨대 비제한적으로, ACG, AGG, AAG, CTG/CUG, GTG/GUG, ATA/AUA, ATT/AUU, TTG/UUG (문헌 [Touriol et al. Biology of the Cell 95 (2003) 169-178 및 Matsuda and Mauro PLoS ONE, 2010 5:11] 참조; 그의 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에서 개시될 수 있다.

[0855] 비제한적 예로서, 폴리뉴클레오티드의 번역은 대안적 개시 코돈 ACG에서 시작된다. 또 다른 비제한적 예로서, 폴리뉴클레오티드 번역은 대안적 개시 코돈 CTG 또는 CUG에서 시작된다. 또 다른 비제한적 예로서, 폴리뉴클레오티드의 번역은 대안적 개시 코돈 GTG 또는 GUG에서 시작된다.

[0856] 번역이 개시되는 코돈, 예컨대 비제한적으로, 개시 코돈 또는 대안적 개시 코돈에 플랭킹된 뉴클레오티드는 번역 효율, 폴리뉴클레오티드의 길이 및/또는 구조에 영향을 미치는 것으로 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Matsuda and Mauro PLoS ONE, 2010 5:11] 참조; 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 번역이 개시되는 코돈에 플랭킹된 뉴클레오티드 중 어느 것을 차폐하는 것은 번역 개시의 위치, 번역 효율, 폴리뉴클레오티드의 길이 및/또는 구조를 변경하는데 사용될 수 있다.

[0857] 일부 실시양태에서, 코돈을 차폐하거나 숨겨서 차폐된 개시 코돈 또는 대안적 개시 코돈에서의 번역 개시 확률을 감소시키기 위해, 차폐제를 개시 코돈 또는 대안적 개시 코돈 근처에서 사용할 수 있다. 차폐제의 비제한적 예는 안티센스 잠금 핵산 (LNA) 폴리뉴클레오티드 및 엑손-접합부 복합체 (EJC)를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Matsuda and Mauro describing masking agents LNA polynucleotides and EJCs (PLoS ONE, 2010 5:11)] 참조; 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).

[0858] 또 다른 실시양태에서, 번역이 대안적 개시 코돈에서 개시될 가능성을 증가시키기 위해 차폐제를 사용하여 폴리뉴클레오티드의 개시 코돈을 차폐시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 번역이 차폐된 개시 코돈 또는 대안적 개시 코돈 하류의 개시 코돈 또는 대안적 개시 코돈에서 개시될 기회를 증가시키기 위해 차폐제를 사용하여 제1 개시 코돈 또는 대안적 개시 코돈을 차폐시킬 수 있다.

[0859] 일부 실시양태에서, 개시 코돈 또는 대안적 개시 코돈은 miR 결합 부위에 대한 완전한 상보체 내에 위치할 수 있다. miR 결합 부위의 완전한 상보체는 차폐제와 유사하게 번역, 폴리뉴클레오티드의 길이 및/또는 구조를 제어하는 것을 도울 수 있다. 비제한적 예로서, 개시 코돈 또는 대안적 개시 코돈은 miRNA 결합 부위에 대한 완전한 상보체의 가운데에 위치할 수 있다. 개시 코돈 또는 대안적 개시 코돈은 제1 뉴클레오티드, 제2 뉴클레오티드, 제3 뉴클레오티드, 제4 뉴클레오티드, 제5 뉴클레오티드, 제6 뉴클레오티드, 제7 뉴클레오티드, 제8 뉴클레오티드, 제9 뉴클레오티드, 제10 뉴클레오티드, 제11 뉴클레오티드, 제12 뉴클레오티드, 제13 뉴클레오티드, 제14 뉴클레오티드, 제15 뉴클레오티드, 제16 뉴클레오티드, 제17 뉴클레오티드, 제18 뉴클레오티드, 제19 뉴클레오티드, 제20 뉴클레오티드 또는 제21 뉴클레오티드 다음에 위치할 수 있다.

[0860] 또 다른 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드의 개시 코돈은 폴리뉴클레오티드의 번역이 개시 코돈이 아닌 코돈에서 시작되게 하기 위해 폴리뉴클레오티드 서열로부터 제거될 수 있다. 폴리뉴클레오티드의 번역은 제거된 개시 코돈 이후의 코돈 또는 하류 개시 코돈 또는 대안적 개시 코돈에서 시작될 수 있다. 비제한적 예에서, 개시 코돈 ATG 또는 AUG는 번역이 하류 개시 코돈 또는 대안적 개시 코돈에서 개시되게 하기 위해 폴리뉴클레오티드 서열의 처음 3개의 뉴클레오티드로서 제거된다. 개시 코돈이 제거된 폴리뉴클레오티드 서열은 번역의 개시, 폴리뉴클레오티드의 길이 및/또는 폴리뉴클레오티드의 구조를 제어하거나 제어를 시도하기 위해 하류 개시 코돈 및/또는 대안적 개시 코돈에 대한 적어도 1종의 차폐제를 추가로 포함할 수 있다.

[0861] 19. 정지 코돈 영역

[0862] 본 개시내용은 또한 정지 코돈 영역 및 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드) 둘 다를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 3' 비번역 영역 (UTR) 전에 적어도 2개의 정지 코돈을 포함할 수 있다. 정지 코돈은 DNA의 경우에 TGA, TAA 및 TAG로부터, 또는 RNA의 경우에 UGA, UAA 및 UAG로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 DNA의 경우에 정지 코돈 TGA, 또는 RNA의 경우에 정지 코돈 UGA, 및 1개의 추가의 정지 코돈을 포함한다. 추가 실시양태에서, 추가의 정지 코돈은 TAA 또는 UAA일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 3개의 연속 정지 코돈, 4개의 정지 코돈, 또는 그 초과를 포함한다.

[0863] 20. 삽입 및 치환

[0864] 본 개시내용은 또한 삽입 및/또는 치환을 추가로 포함하는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0865] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드의 5'UTR은 동일한 염기의 뉴클레오시드의 적어도 1개의 영역 및/또는 스트링의 삽입에 의해 대체될 수 있다. 뉴클레오티드의 영역 및/또는 스트링은 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7 또는 적어도 8개의 뉴클레오티드를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않고, 뉴클레오티드는 천연 및/또는 비천연일 수 있다. 비제한적 예로서, 뉴클레오티드의 군은 5-8개의 아데닌, 시토신, 티민, 본원에 개시된 다른 뉴클레오티드 중 어느 것의 스트링 및/또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0866] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드의 5'UTR은 2개의 상이한 염기, 예컨대 비제한적으로, 아데닌, 시토신, 티민, 본원에 개시된 다른 뉴클레오티드 중 어느 것 및/또는 그의 조합의 뉴클레오티드의 적어도 2개의 영역 및/또는 스트링의 삽입에 의해 대체될 수 있다. 예를 들어, 5'UTR은 5-8개의 아데닌 염기의 삽입에 이어 5-8개의 시토신 염기의 삽입에 의해 대체될 수 있다. 또 다른 예에서, 5'UTR은 5-8개의 시토신 염기의 삽입에 이어 5-8개의 아데닌 염기의 삽입에 의해 대체될 수 있다.

[0867] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 RNA 폴리머라제에 의해 인식될 수 있는 전사 개시 부위의 하류에 적어도 1개의 치환 및/또는 삽입을 포함할 수 있다. 비제한적 예로서, 전사 개시 부위의 바로 하류 영역 (예컨대 비제한적으로, +1에서 +6)에서 적어도 1개의 핵산을 치환함으로써 전사 개시 부위의 하류에서 적어도 1개의 치환 및/또는 삽입이 발생할 수 있다. 전사 개시 부위의 바로 하류의 뉴클레오티드 영역의 변화는 개시 속도에 영향을 미치고, 겉보기 뉴클레오티드 트리포스페이트 (NTP) 반응 상수 값을 증가시키고, 전사 복합체로부터 짧은 전사체의 해리를 증가시켜 초기 전사를 치유할 수 있다 (Brieba et al., Biochemistry (2002) 41: 5144-5149; 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 적어도 1개의 뉴클레오시드의 변형, 치환 및/또는 삽입은 서열

의 침묵 돌연변이를 유발할 수 있거나, 또는 아미노산 서열에서 돌연변이를 유발할 수 있다.

[0868] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 전사 개시 부위 하류에 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12 또는 적어도 13개의 구아닌 염기의 치환을 포함할 수 있다.

[0869] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 전사 개시 부위의 바로 하류 영역에서 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5 또는 적어도 6개의 구아닌 염기의 치환을 포함할 수 있다. 비제한적 예로서, 영역 내 뉴클레오티드가 GGGAGA인 경우에, 구아닌 염기는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3 또는 적어도 4개의 아데닌 뉴클레오티드에 의해 치환될 수 있다 (서열식별번호: 233). 또 다른 비제한적 예에서, 영역 내 뉴클레오티드가 GGGAGA인 경우에, 구아닌 염기는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3 또는 적어도 4개의 시토신 염기에 의해 치환될 수 있다 (서열식별번호: 234). 또 다른 비제한적 예에서, 영역 내 뉴클레오티드가 GGGAGA인 경우에, 구아닌 염기는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3 또는 적어도 4개의 티민, 및/또는 본원에 기재된 뉴클레오티드 중 어느 것에 의해 치환될 수 있다 (서열식별번호: 235).

[0870] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 개시 코돈의 상류에 적어도 1개의 치환 및/또는 삽입을 포함할 수 있다. 명확성을 위해, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 개시 코돈이 단백질 코딩 영역의 제1 코돈인 반면에 전사 개시 부위는 전사가 시작되는 부위라는 것을 인지할 것이다. 폴리뉴클레오티드는 뉴클레오티드 염기의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7 또는 적어도 8개의 치환 및/또는 삽입을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 뉴클레오티드 염기는 개시 코돈 상류의 1개, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4 또는 적어도 5개의 위치에서 삽입되거나 치환될 수 있다. 삽입 및/또는 치환된 뉴클레오티드는 동일한 염기 (예를 들어, 모두 A 또는 모두 C 또는 모두 T 또는 모두 G), 2종의 상이한 염기 (예를 들어, A 및 C, A 및 T, 또는 C 및 T), 3종의 상이한 염기 (예를 들어, A, C 및 T 또는 A, C 및 T) 또는 적어도 4종의 상이한 염기일 수 있다.

[0871] 비제한적 예로서, 폴리뉴클레오티드의 코딩 영역 상류의 구아닌 염기는 아데닌, 시토신, 티민 또는 본원에 기재된 뉴클레오티드 중 어느 것으로 치환될 수 있다. 또 다른 비제한적 예에서 전사 개시 부위의 하류 및 개시 코돈 전의 영역에 1개의 구아닌 염기를 남기도록 폴리뉴클레오티드의 구아닌 염기의 치환이 설계될 수 있다 (문헌 [Esvelt et al. Nature (2011) 472(7344):499-503] 참조; 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 비제한적 예로서, 적어도 5개의 뉴클레오티드가 전사 개시 부위의 하류이자 개시 코돈의 상류의 1개 위치에 삽입될 수 있고, 적어도 5개의 뉴클레오티드는 동일한 염기 유형일 수 있다.

[0872] 21. IL12 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA를 포함하는 폴리뉴클레오티드

[0873] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드는 5'에서 3' 단부로 하기를 포함한다:

[0874] (i) 상기 제공된 5' 캡;

[0875] (ii) 상기 제공된 서열과 같은 5' UTR;

[0876] (iii) IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 오픈 리딩 프레임, 예를 들어, 본원에 개시된 IL12를 코딩하는 서열 최적화된 핵산 서열;

[0877] (iv) 적어도 1개의 정지 코돈;

[0878] (v) 상기 제공된 서열과 같은 3' UTR; 및

[0879] (vi) 상기 제공된 폴리-A 테일.

[0880] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 miRNA 결합 부위, 예를 들어 miRNA-142에 결합하는 miRNA 결합 부위를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 5'UTR은 miRNA 결합 부위를 포함한다.

[0881] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 야생형 IL12 (예를 들어, 이소형 1, 2, 3, 또는 4)의 단백질 서열에 대해 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 폴리펩티드 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0882] 22. 폴리뉴클레오티드를 제조하는 방법

[0883] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드) 또는 그의 상보체를 제조하는 방법을 제공한다.

[0884] 일부 측면에서, 본원에 개시된, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어 RNA, 예를 들어 mRNA)는 시험관내 전사를 사용하여 구축될 수 있다. 다른 측면에서, 본원에 개시된, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어 RNA, 예를 들어 mRNA)는 올리고뉴클레오티드 합성기를 사용하여 화학적 합성에 의해 구축될 수 있다.

[0885] 다른 측면에서, 본원에 개시된, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어 RNA, 예를 들어 mRNA)는 숙주 세포를 사용하여 제조된다. 특정 측면에서, 본원에 개시된, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어 RNA, 예를 들어 mRNA)는 IVT, 화학적 합성, 숙주 세포 발현, 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 다른 방법 중 1개 이상의 조합에 의해 제조된다. 다른 실시양태에서, 숙주 세포는 진핵 세포, 예를 들어 시험관내 포유동물 세포이다.

[0886] 자연 발생 뉴클레오시드, 비-자연 발생 뉴클레오시드, 또는 그의 조합은 후보 뉴클레오티드 서열에 존재하는 자연 발생 뉴클레오시드를 완전히 또는 부분적으로 대체할 수 있고, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열 (예를 들어 RNA, 예를 들어 mRNA) 내로 혼입될 수 있다. 생성된 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 mRNA는 이어서, 단백질을 생산하고/거나 치료 결과를 생성하는 그의 능력에 대해 검사될 수 있다.

[0887] a. 시험관내 전사 / 효소적 합성

[0888] 본원에 개시된 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 시험관내 전사 (IVT) 시스템을 사용하여 전사될 수 있다. 시스템은 전형적으로 전사 완충제, 뉴클레오티드 트리포스페이트 (NTP), RNase 억제제 및 폴리머라제를 포함한다. NTP는, 비제한적으로, 천연 및 비천연 (변형된) NTP를 포함하는 본원에 기재된 것들로부터 선택될 수 있다. 폴리머라제는, 비제한적으로, T7 RNA 폴리머라제, T3 RNA 폴리머라제 및 돌연변이체 폴리머라제, 예컨대 비제한적으로, 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드에 합체할 수 있는 폴리머라제로부터 선택될 수 있다. 미국 공개 번호 US20130259923을 참조하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0889] 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 합성에 임의의 수의 RNA 폴리머라제 또는 변이체가 사용될 수 있다. RNA 폴리머라제는 RNA 폴리머라제 서열의 아미노산을 삽입하거나 결실시키는 것에 의해 변형될 수 있다. 비제한적 예로서, RNA 폴리머라제는 비변형된 RNA 폴리머라제와 비교하여 2'-변형된 뉴클레오티드 트리포스페이트를 합체시키는 증가된 능력을 나타내도록 변형될 수 있다 (국제 공개 WO2008078180 및 미국 특허 8,101,385 참조; 그 전문은 본원에 참조로 포함됨).

[0890] 변이체는 RNA 폴리머라제를 진화시키고/거나, RNA 폴리머라제 아미노산 및/또는 핵산 서열을 최적화하고/거나 관련 기술분야에 공지된 다른 방법을 사용함으로써 수득될 수 있다. 비제한적 예로서, T7 RNA 폴리머라제 변이체는 에스벨트(Esvelt) 등 (Nature 472:499-503 (2011); 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 의해 제시된 연속 지시된 진화 시스템을 사용하여 진화될 수 있고, 여기서 T7 RNA 폴리머라제의 클론은 적어도 1개의 돌연변이, 예컨대 비제한적으로, 위치 93의 리신의 트레오닌으로의 치환 (K93T), I4M, A7T, E63V, V64D, A65E, D66Y, T76N, C125R, S128R, A136T, N165S, G175R, H176L, Y178H, F182L, L196F, G198V, D208Y, E222K, S228A, Q239R, T243N, G259D, M267I, G280C, H300R, D351A, A354S, E356D, L360P, A383V, Y385C, D388Y, S397R, M401T, N410S, K450R, P451T, G452V, E484A, H523L, H524N, G542V, E565K, K577E, K577M, N601S, S684Y, L699I, K713E, N748D, Q754R, E775K, A827V, D851N 또는 L864F를 코딩할 수 있다. 또 다른 비제한적 예로서, T7 RNA 폴리머라제 변이체는 적어도 미국 공개 번호 20100120024 및 20070117112에 기재된 바와 같은 돌연변이를 코딩할 수 있고; 상기는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. RNA 폴리머라제의 변이체는 또한 치환 변이체, 보존적 아미노산 치환, 삽입 변이체, 결실 변이체 및/또는 공유 유도체를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0891] 한 측면에서, 폴리뉴클레오티드는 야생형 또는 변이체 RNA 폴리머라제에 의해 인식되도록 설계될 수 있다. 그렇게 함에 있어서, 폴리뉴클레오티드는 야생형 또는 모 키메라 폴리뉴클레오티드로부터의 서열 변화의 부위 또는 영역을 함유하도록 변형될 수 있다.

[0892] 폴리뉴클레오티드 또는 핵산 합성 반응은 폴리머라제를 사용하는 효소적 방법에 의해 수행될 수 있다. 폴리머라제는 폴리뉴클레오티드 또는 핵산 쇄 내의 뉴클레오티드 사이에 포스포디에스테르 결합의 생성을 촉매한다. 현재 공지된 DNA 폴리머라제는 아미노산 서열 비교 및 결정 구조 분석에 기초하여 상이한 패밀리로 나뉘어질 수 있다. 이. 콜라이(E. coli)의 클레나우 단편, 바실루스(Bacillus) DNA 폴리머라제 I, 써무스 아쿠아티쿠스(Taq) DNA 폴리머라제, 및 T7 RNA 및 DNA 폴리머라제를 포함한 DNA 폴리머라제 I (pol I) 또는 A 폴리머라제 패밀리는 이들 패밀리 중 가장 잘 연구된 것이다. 또 다른 거대 패밀리는 모든 진핵 복제 DNA 폴리머라제 및 파지 T4 및 RB69로부터의 폴리머라제를 포함한 DNA 폴리머라제 α (pol α) 또는 B 폴리머라제 패밀리이다. 이들이 유사한 촉매 메카니즘을 사용할지라도, 이들 패밀리의 폴리머라제는 기질 특이성, 기질 유사체-혼입 효율, 프라이머 연장의 정도 및 속도, DNA 합성 모드, 엑소뉴클레아제 활성, 및 억제제에 대한 감수성에서 상이하다.

[0893] DNA 폴리머라제는 또한 그가 필요로 하는 최적 반응 조건, 예컨대 반응 온도, pH, 및 주형 및 프라이머 농도에 기초하여 선택된다. 때때로 목적하는 DNA 단편 크기 및 합성 효율을 달성하기 위해 1종 초과의 DNA 폴리머라제의 조합이 사용된다. 예를 들어, 쳉(Cheng) 등은 클로닝된 삽입물 및 인간 게놈 DNA로부터 긴 표적을 효과적으로 증폭시키기 위해 pH를 증가시키고, 글리세롤 및 디메틸 술폭시드를 첨가하고, 변성 시간을 감소시키고, 연장 시간을 증가시키고, 3'에서 5' 엑소뉴클레아제 활성을 보유하는 2차 열안정성 DNA 폴리머라제를 사용한다. (문헌 [Cheng et al., PNAS 91:5695-5699 (1994)], 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 박테리오파지 T3, T7, 및 SP6으로부터의 RNA 폴리머라제는 생화학적 및 생물물리학적 연구를 위한 RNA를 제조하는데 널리 사용되어 왔다. RNA 폴리머라제, 캡핑 효소, 및 폴리-A 폴리머라제는 동시-계류 국제 공개 번호 WO2014028429에 개시되어 있고, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0894] 한 측면에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 합성에 사용될 수 있는 RNA 폴리머라제는 Syn5 RNA 폴리머라제이다. (문헌 [Zhu et al. Nucleic Acids Research 2013, doi:10.1093/nar/gkt1193] 참조, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). Syn5 RNA 폴리머라제는 주(Zhu) 등에 의해 해양 시아노파지 Syn5로부터 최근에 특징화되었고, 이들은 또한 프로모터 서열을 확인하였다 (문헌 [Zhu et al. Nucleic Acids Research 2013] 참조, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 주 등은 Syn5 RNA 폴리머라제가 T7 RNA 폴리머라제와 비교하여 보다 넓은 온도 및 염분 범위에 걸쳐 RNA 합성을 촉매한다는 것을 발견하였다. 추가적으로, 프로모터에서의 개시 뉴클레오티드에 대한 요건은 T7 RNA 폴리머라제와 비교하여 Syn5 RNA 폴리머라제의 경우에 덜 엄격한 것으로 발견되었고, 이는 Syn5 RNA 폴리머라제를 RNA 합성에 대해 유망하게 한다.

[0895] 한 측면에서, Syn5 RNA 폴리머라제는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드의 합성에 사용될 수 있다. 비제한적 예로서, Syn5 RNA 폴리머라제는 정확한 3'-말단을 필요로 하는 폴리뉴클레오티드의 합성에 사용될 수 있다.

[0896] 한 측면에서, Syn5 프로모터는 폴리뉴클레오티드의 합성에 사용될 수 있다. 비제한적 예로서, Syn5 프로모터는 문헌 [Zhu et al. (Nucleic Acids Research 2013)]에 기재된 바와 같은 5'-ATTGGGCACCCGTAAGGG-3' (서열식별번호: 47)일 수 있다.

[0897] 한 측면에서, Syn5 RNA 폴리머라제는 본원에 기재되고/거나 관련 기술분야에 공지된 적어도 1개의 화학적 변형을 포함하는 폴리뉴클레오티드의 합성에 사용될 수 있다 (예를 들어 문헌 [Zhu et al. Nucleic Acids Research 2013]에 기재된 슈도-UTP 및 5Me-CTP의 혼입 참조).

[0898] 한 측면에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 문헌 [Zhu et al. (Nucleic Acids Research 2013)]에 기재된 변형되고 개선된 정제 절차를 사용하여 정제된 Syn5 RNA 폴리머라제를 사용하여 합성될 수 있다.

[0899] 유전자 조작의 다양한 도구는 주형으로서 작용하는 표적 유전자의 효소적 증폭을 기초로 한다. 개별 관심 유전자 또는 특정 영역의 서열의 연구 및 다른 리서치 필요를 위해, 폴리뉴클레오티드 또는 핵산의 작은 샘플로부터 표적 유전자의 다중 카피를 생성하는 것이 필요하다. 이러한 방법은 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 제조에 적용될 수 있다.

[0900] 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)은 표적 유전자의 신속 증폭, 뿐만 아니라 게놈 맵핑 및 서열분석에서 폭넓은 적용을 갖는다. DNA를 합성하기 위한 주요 성분은 주형으로서 표적 DNA 분자, 표적 DNA 가닥의 단부에 상보적인 프라이머, 빌딩 블록으로서 데옥시뉴클레오시드 트리포스페이트 (dNTP), 및 DNA 폴리머라제를 포함한다. PCR이 변성, 어닐링 및 연장 단계를 통해 진행함에 따라, 새롭게 생산된 DNA 분자는 다음 사이클의 복제를 위한 주형

으로서 작용할 수 있고, 표적 DNA의 지수적 증폭을 달성할 수 있다. PCR은 변성 및 어닐링을 위해 가열 및 냉각 사이클을 필요로 한다. 기본 PCR의 변경은 비대칭 PCR (Innis et al., PNAS 85: 9436-9440 (1988)), 역방향 PCR (Ochman et al., Genetics 120(3): 621-623, (1988)), 역전사 PCR (RT-PCR) (Freeman et al., BioTechniques 26(1): 112-22, 124-5 (1999), 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨) 등을 포함한다. RT-PCR에서, 단일 가닥 RNA가 목적하는 표적이고, 이는 리버스 트랜스크립타제에 의해 먼저 이중 가닥 DNA로 전환된다.

[0901] PCR의 대안 또는 보완으로서 다양한 등온 시험관내 핵산 증폭 기술이 개발되었다. 예를 들어, 가닥 치환 증폭 (SDA)은 제한 효소가 닉을 형성하는 능력에 기초한다 (Walker et al., PNAS 89: 392-396 (1992), 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 제한 효소 인식 서열이 어닐링된 프라이머 서열에 삽입된다. 프라이머는 DNA 폴리머라제 및 dNTP에 의해 연장되어 듀플렉스를 형성한다. 듀플렉스의 오직 1개의 가닥이 제한 효소에 의해 절단된다. 각각의 단일 가닥 쇄는 이어서 후속 합성을 위한 주형으로서 이용가능하다. SDA는 PCR의 복잡한 온도 제어 사이클을 필요로 하지 않는다.

[0902] 전사 매개된 증폭 (TMA)으로도 불리는 핵산 서열-기반 증폭 (NASBA)도 또한, DNA 폴리머라제, 리버스 트랜스크립타제, RNAse H, 및 T7 RNA 폴리머라제의 조합을 사용하는 등온 증폭 방법이다. (문헌 [Compton, Nature 350:91-92 (1991)], 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 표적 RNA가 주형으로서 사용되고 리버스 트랜스크립타제는 그의 상보적 DNA 가닥을 합성한다. RNAse H는 RNA 주형을 가수분해하여, DNA 폴리머라제가 RNA 표적에 상보적인 제1 DNA 가닥에 상보적인 DNA 가닥을 합성하기 위한 공간을 만들어, DNA 듀플렉스를 형성한다. T7 RNA 폴리머라제는 이러한 DNA 듀플렉스의 상보적 RNA 가닥을 계속적으로 생성한다. 이들 RNA 가닥은 새로운 사이클의 DNA 합성을 위한 주형으로서 작용하여, 표적 유전자의 증폭을 발생시킨다.

[0903] 롤링-서클 증폭 (RCA)은 단일 가닥 환형 폴리뉴클레오티드를 증폭시키고, 수많은 라운드의 등온 효소적 합성을 수반하며, 여기서 Φ29 DNA 폴리머라제는 폴리뉴클레오티드 환 주위에서의 연속 진행에 의해 프라이머를 연장시켜 그의 서열을 반복해서 복제한다. 따라서, 환형 주형의 선형 카피가 달성된다. 프라이머는 이어서, 이러한 선형 카피에 어닐링될 수 있고, 그의 상보적 쇄가 합성될 수 있다. 문헌 [Lizardi et al., Nature Genetics 19:225-232 (1998)]을 참조하고, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 단일 가닥 환형 DNA는 또한 RNA 폴리머라제의 존재 하에 RNA 합성을 위한 주형으로서의 역할을 할 수 있다. (문헌 [Daubendiek et al., JACS 117:7818-7819 (1995)], 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 역방향 cDNA 단부의 신속 증폭 (RACE) RCA가 문헌 [Polidoros et al.]에 기재되어 있다. 메신저 RNA (mRNA)는 cDNA로 역전사된 다음, RNAse H 처리에 의해 cDNA가 분리된다. 이어서 cDNA는 서크리가제(CircLigase)에 의해 환형 DNA로 환형화된다. 생성된 환형 DNA의 증폭은 RCA에 의해 달성된다 (Polidoros et al., BioTechniques 41:35-42 (2006), 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).

[0904] 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 1개 이상의 영역을 제조하는데 상기 방법 중 어느 것이 사용될 수 있다.

[0905] 리가제에 의해 폴리뉴클레오티드 또는 핵산을 어셈블리하는 것이 또한 널리 사용된다. DNA 또는 RNA 리가제는 포스포디에스테르 결합의 형성을 통해 폴리뉴클레오티드 쇄의 5' 및 3' 단부의 분자간 라이게이션을 촉진한다. 리가제 연쇄 반응 (LCR)은 2개의 인접한 폴리뉴클레오티드 프로브가 표적 유전자의 1개의 가닥에 혼성화하고 리가제에 의해 서로 커플링되는 원리에 기초한 유망한 진단 기술이다. 표적 유전자가 존재하지 않거나, 또는 표적 유전자에서 미스매치, 예컨대 단일-뉴클레오티드 다형성 (SNP)이 존재하는 경우에, 프로브는 라이게이션할 수 없다 (Wiedmann et al., PCR Methods and Application, vol.3 (4), s51-s64 (1994), 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). LCR은, 그것이 폴리뉴클레오티드 및 핵산을 합성하는데 사용되는 경우에, 검출의 감수성을 증가시키고 생성물의 양을 증가시키기 위해 다양한 증폭 기술과 조합될 수 있다.

[0906] 핵산을 위한 여러 라이브러리 제조 키트가 현재 상업적으로 입수가능하다. 이는 소량의 핵산 샘플을 하류 적용을 위한 인덱스화된 라이브러리로 전환시키기 위해 효소 및 완충제를 포함한다. 예를 들어, DNA 단편은 마지막 제조, 라이게이션, 크기 선택, 클린-업, PCR 증폭 및 최종 클린-업을 위해 뉴잉글랜드 바이오랩스®의 NEBNEXT® ULTRATM DNA 라이브러리 정제용 키트에 담길 수 있다.

[0907] 증폭 기술의 개선을 위한 계속적인 개발이 이루어지고 있고. 예를 들어, 그의 내용의 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 8,367,328 (Asada et al.)은 DNA 폴리머라제에 의한 DNA 합성 반응의 효율을 증가시키기 위해 반응 인핸서를 사용하는 것을 교시한다. 반응 인핸서는 산성 물질 또는 산성 물질의 양이온성 복합체를 포함한다. 그의 내용의 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 7,384,739 (Kitabayashi et al.)는 효소적 DNA 합성을 촉진하는 카르복실레이트 이온-공급 물질을 교시하며, 여기서 카르복실레이트 이온-공급 물질

은 옥살산, 말론산, 옥살산의 에스테르, 말론산의 에스테르, 말론산의 염, 및 말레산의 에스테르로부터 선택된다. 그의 내용의 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 7,378,262 (Sobek et al.)는 DNA 증폭의 충실도를 증가시키기 위한 효소 조성물을 개시한다. 조성물은 3' 엑소뉴클레아제 활성을 갖지만 어떠한 폴리머라제 활성도 갖지 않는 하나의 효소, 및 폴리머라제인 또 다른 효소를 포함한다. 둘 다의 효소는 열안정성이고, 보다 낮은 온도에서 불활성인 것으로 가역적으로 변형된다.

[0908] 미국 특허 번호 7,550,264 (Getts et al.)는 cDNA 분자의 3' 단부에 올리고데옥시뉴클레오티드 테일을 부착시키고 RNA 폴리머라제를 사용하여 RNA 전사를 개시하는 것에 의해 센스 RNA 분자의 다중 라운드의 합성이 수행된다는 것을 교시하며, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 미국 특허 공개 번호 2013/0183718 (Rohayem)은 단일-가닥 DNA 주형에 대해 RNA 폴리머라제 활성을 나타내는 RNA-의존성 RNA 폴리머라제 (RdRp)에 의한 RNA 합성을 교시하며, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 비-표준 뉴클레오티드를 갖는 올리고뉴클레오티드는, 미국 특허 번호 6,617,106 (Benner)에 개시된 바와 같이, 비-표준 뉴클레오티드를 포함하는 주형을 주형의 뉴클레오티드에 상보적인 뉴클레오티드의 혼합물과 접촉시키는 것에 의한 효소적 증폭에 의해 합성될 수 있고, 상기의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0909] b. 화학적 합성

[0910] 표준 방법은 단리된 관심 폴리펩티드를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드 서열, 예컨대 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 합성하는데 적용될 수 있다. 예를 들어, 특정한 단리된 폴리펩티드를 코딩하는 코돈-최적화된 뉴클레오티드 서열을 함유하는 단일 DNA 또는 RNA 올리고머가 합성될 수 있다. 다른 측면에서, 목적하는 폴리펩티드의 부분을 코딩하는 여러 소형 올리고뉴클레오티드가 합성될 수 있고, 이어서 라이게이션될 수 있다. 일부 측면에서, 개별 올리고뉴클레오티드는 전형적으로 상보적 어셈블리를 위한 5' 또는 3' 오버행을 함유한다.

[0911] 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어 RNA, 예를 들어 mRNA)는 관련 기술분야에 공지되어 있는 화학적 합성 방법 및 잠재적 핵염기 치환을 사용하여 화학적으로 합성될 수 있다. 예를 들어 국제 공개 번호 WO2014093924, WO2013052523; WO2013039857, WO2012135805, WO2013151671; 미국 공개 번호 US20130115272; 또는 미국 특허 번호 US8999380 또는 US8710200을 참조하고, 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0912] c. IL12를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 정제

[0913] 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)의 정제는 폴리뉴클레오티드 클린-업, 품질 보증 및 품질 관리를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 클린-업은 관련 기술분야에 공지된 방법, 예컨대 비제한적으로, 아젠코트(AGENCOURT)® 비드 (베크만 쿨터 게노믹스(Beckman Coulter Genomics), 매사추세츠주 댄버스), 폴리-T 비드, LNA™ 올리고-T 포획 프로브 (엑시콘(EXIQON)® 인크., 덴마크 베드바액) 또는 HPLC 기반 정제 방법, 예컨대 비제한적으로, 강음이온 교환 HPLC, 약음이온 교환 HPLC, 역상 HPLC (RP-HPLC), 및 소수성 상호작용 HPLC (HIC-HPLC)에 의해 수행될 수 있다.

[0914] 용어 "정제된"은, 폴리뉴클레오티드와 관련하여 사용된 경우, 예컨대 "정제된 폴리뉴클레오티드"는 적어도 1종의 오염물로부터 분리된 것을 지칭한다. 본원에 사용된 "오염물"은 또 다른 부적합하거나, 불순하거나, 또는 열등하게 만드는 임의의 물질이다. 따라서, 정제된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, DNA 및 RNA)는 자연에서 발견되는 것과 상이한 형태 또는 세팅으로, 또는 그것이 치료 또는 정제 방법에 적용되기 전에 실재하는 것과 상이한 형태 또는 세팅으로 존재한다.

[0915] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)의 정제는 예를 들어 시토카인 활성을 감소시키는 원치않는 면역 반응을 감소시키거나 제거할 수 있는 불순물을 제거한다.

[0916] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 투여 전 칼럼 크로마토그래피 (예를 들어, 강음이온 교환 HPLC, 약음이온 교환 HPLC, 역상 HPLC (RP-HPLC), 및 소수성 상호작용 HPLC (HIC-HPLC), 또는 (LCMS))를 사용하여 정제된다.

[0917] 일부 실시양태에서, 칼럼 크로마토그래피 (예를 들어, 강음이온 교환 HPLC, 약음이온 교환 HPLC, 역상 HPLC (RP-HPLC), 소수성 상호작용 HPLC (HIC-HPLC) 또는 (LCMS))를 사용하여 정제된 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드

(예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 상이한 정제 방법에 의해 정제된 본 개시내용의 동일한 폴리뉴클레오티드에 의해 수득된 발현 수준과 비교하여 코딩된 IL12 단백질의 증가된 발현을 제공한다.

[0918] 일부 실시양태에서, 칼럼 크로마토그래피 (예를 들어, 강음이온 교환 HPLC, 약음이온 교환 HPLC, 역상 HPLC (RP-HPLC), 소수성 상호작용 HPLC (HIC-HPLC) 또는 (LCMS)) 정제된 폴리뉴클레오티드는, 관련 기술분야에 공지된 점 돌연변이 중 1개 이상을 포함하는, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0919] 일부 실시양태에서, RP-HPLC 정제된 폴리뉴클레오티드의 사용은, 이를 세포에 도입한 경우에, RP-HPLC 정제된 폴리뉴클레오티드를 세포에 도입하기 전 또는 비-RP-HPLC 정제된 폴리뉴클레오티드를 세포에 도입한 후 세포에서의 IL12 단백질의 발현 수준과 관련하여, 세포에서의 IL12 단백질 발현 수준을 예를 들어 10-100%만큼, 즉 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%만큼 증가시킨다.

[0920] 일부 실시양태에서, RP-HPLC 정제된 폴리뉴클레오티드의 사용은, 이를 세포에 도입한 경우에, RP-HPLC 정제된 폴리뉴클레오티드를 세포에 도입하기 전 또는 비-RP-HPLC 정제된 폴리뉴클레오티드를 세포에 도입한 후 세포에서의 IL12 단백질의 기능적 발현 수준과 관련하여, 세포에서의 기능적 IL12 단백질 발현 수준을 예를 들어 10-100%만큼, 즉 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%만큼 증가시킨다.

[0921] 일부 실시양태에서, RP-HPLC 정제된 폴리뉴클레오티드의 사용은, 이를 세포에 도입한 경우에, RP-HPLC 정제된 폴리뉴클레오티드를 세포에 도입하기 전 또는 비-RP-HPLC 정제된 폴리뉴클레오티드를 세포에 도입한 후 세포에서의 기능적 IL12의 활성 수준과 관련하여, 세포에서의 검출가능한 IL12 활성을 예를 들어 10-100%만큼, 즉 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100%만큼 증가시킨다.

[0922] 일부 실시양태에서, 정제된 폴리뉴클레오티드는 적어도 약 80% 순수하거나, 적어도 약 85% 순수하거나, 적어도 약 90% 순수하거나, 적어도 약 95% 순수하거나, 적어도 약 96% 순수하거나, 적어도 약 97% 순수하거나, 적어도 약 98% 순수하거나, 적어도 약 99% 순수하거나, 또는 약 100% 순수하다.

[0923] 품질 보증 및/또는 품질 관리 체크는, 비제한적으로, 겔 전기영동, UV 흡광도 또는 분석용 HPLC와 같은 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 리버스-트랜스크립타제-PCR을 포함하나 이에 제한되지는 않는 방법에 의해 서열분석될 수 있다.

[0924] d. IL12를 코딩하는 발현된 폴리뉴클레오티드의 정량화

[0925] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드), 그의 발현 산물, 뿐만 아니라 분해 산물 및 대사물은 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 정량화될 수 있다.

[0926] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 엑소솜에서 또는 1종 이상의 체액으로부터 유래된 경우에 정량화될 수 있다. 본원에 사용된 "체액"은 말초 혈액, 혈청, 혈장, 복수, 소변, 뇌척수액 (CSF), 객담, 타액, 골수, 활액, 방수, 양수, 귀지, 모유, 기관지폐포 세척액, 정액, 전립선액, 쿠퍼액 또는 사정-전 유체, 땀, 분변물, 모발, 눈물, 낭액, 흉막 및 복막액, 심막액, 림프, 미즙, 유미, 담즙, 간질액, 월경, 고름, 피지, 구토물, 질 분비물, 점막 분비물, 대변 물, 췌액, 부비동강으로부터의 세척액, 기관지폐 흡인물, 배반포 체강액, 및 제대 혈액을 포함한다. 대안적으로, 엑소솜은 폐, 심장, 췌장, 위, 장, 방광, 신장, 난소, 고환, 피부, 결장, 유방, 전립선, 뇌, 식도, 간, 및 태반으로 이루어진 군으로부터 선택된 기관에서 회수될 수 있다.

[0927] 엑소솜 정량화 방법에서, 대상체, 및 크기 배제 크로마토그래피, 밀도 구배 원심분리, 차등 원심분리, 나노막 한외여과, 면역흡착 포획, 친화도 정제, 마이크로유체 분리 또는 그의 조합에 의해 단리된 엑소솜으로부터 2mL 이하의 샘플이 수득된다. 분석에서, 폴리뉴클레오티드의 수준 또는 농도는 투여된 구축물의 발현 수준, 존재, 부재, 말단절단 또는 변경일 수 있다. 수준을 1종 이상의 임상 표현형과, 또는 인간 질환 바이오마커에 대한

검정과 상관시키는 것이 유리하다.

[0928] 검정은 구축물 특이적 프로브, 세포측정, qRT-PCR, 실시간 PCR, PCR, 유동 세포측정법, 전기영동, 질량 분광측정법 또는 그의 조합을 사용하여 수행될 수 있고, 한편 엑소솜은 면역조직화학적 방법, 예컨대 효소 연결 면역흡착 검정 (ELISA) 방법을 사용하여 단리될 수 있다. 엑소솜은 또한 크기 배제 크로마토그래피, 밀도 구배 원심분리, 차등 원심분리, 나노막 한외여과, 면역흡착 포획, 친화도 정제, 마이크로유체 분리, 또는 그의 조합에 의해 단리될 수 있다.

[0929] 이들 방법은 조사자가 잔류하거나 전달된 폴리뉴클레오티드의 수준을 실시간으로 모니터링할 수 있게 한다. 이는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드가 구조적 또는 화학적 변형으로 인해 내인성 형태와 상이하기 때문에 가능하다.

[0930] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는, 비제한적으로, 자외선 가시광선 분광분석법 (UV/Vis)과 같은 방법을 사용하여 정량화될 수 있다. UV/Vis 분광계의 비제한적 예는 나노드롭(NANODROP)® 분광계 (써모피셔(ThermoFisher), 매사추세츠주 월섬)이다. 정량화된 폴리뉴클레오티드는, 폴리뉴클레오티드가 적절한 크기일 수 있는지 결정하고 폴리뉴클레오티드의 어떠한 분해도 일어나지 않았음을 체크하기 위해 분석될 수 있다. 폴리뉴클레오티드의 분해는, 비제한적으로, 아가로스 겔 전기영동, HPLC 기반 정제 방법, 예컨대 비제한적으로, 강음이온 교환 HPLC, 약음이온 교환 HPLC, 역상 HPLC (RP-HPLC), 및 소수성 상호작용 HPLC (HIC-HPLC), 액체크로마토그래피-질량 분광측정법 (LCMS), 모세관 전기영동 (CE) 및 모세관 겔 전기영동 (CGE)과 같은 방법에 의해 체크될 수 있다.

[0931] 23. 제약 조성물 및 제제

[0932] 본 개시내용은 상기 기재된 폴리뉴클레오티드 중 어느 것을 포함하는 제약 조성물 및 제제를 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제는 전달 작용제를 추가로 포함한다.

[0933] 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제는 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 본원에 개시된 서열 최적화된 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제는 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 본원에 개시된 서열 최적화된 핵산 서열과 유의한 서열 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, ORF)를 포함하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어 RNA, 예를 들어 mRNA)를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 miRNA 결합 부위, 예를 들어 miR-122에 결합하는 miRNA 결합 부위를 추가로 포함한다.

[0934] 제약 조성물 또는 제제는 1종 이상의 추가의 활성 물질, 예를 들어 치료 및/또는 예방 활성 물질을 임의로 포함할 수 있다. 본 개시내용의 제약 조성물 또는 제제는 멸균 및/또는 발열원 무함유일 수 있다. 제약 작용제의 제제화 및/또는 제조의 일반적 고찰은, 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005]에서 찾아볼 수 있다 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 일부 실시양태에서, 조성물은 인간, 인간 환자 또는 대상체에게 투여된다. 본 개시내용의 목적상, 어구 "활성 성분"은 일반적으로, 본원에 기재된 바와 같이 전달되는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다.

[0935] 본원에 기재된 제제 및 제약 조성물은 약리학 분야에서 공지되어 있거나 앞으로 개발될 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 활성 성분을 부형제 및/또는 1종 이상의 다른 보조 성분과 회합시키는 단계, 및 이어서 필요하고/거나 원하는 경우에, 생성물을 목적하는 단일- 또는 다중-용량 단위로 분할, 성형 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.

[0936] 본 개시내용에 따른 제약 조성물 또는 제제는 단일 단위 용량으로서, 및/또는 복수의 단일 단위 용량으로서 벌크 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 본원에 사용된 "단위 용량"은 미리 결정된 양의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 개별 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 활성 성분의 투여량 및/또는 이러한 투여량의 편리한 분율, 예컨대 예를 들어 이러한 투여량의 1/2 또는 1/3과 동등하다.

[0937] 본 개시내용에 따른 제약 조성물 중 활성 성분, 제약상 허용되는 부형제 및/또는 임의의 추가의 성분의 상대량은 치료할 대상체의 아이덴티티, 크기 및/또는 상태에 따라, 및 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 조성물은 활성 성분을 0.1% 내지 99% (w/w) 포함할 수 있다. 예로서, 조성물은 활성 성분을 0.1% 내지 100%, 예를 들어 0.5 내지 50%, 1 내지 30%, 5 내지 80% 또는 적어도 80% (w/w) 포함할 수 있다.

[0938] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및 제제는 본 개시내용의 적어도 1종의 폴리뉴클레오티드를 함유할

수 있다. 비제한적 예로서, 조성물 또는 제제는 1, 2, 3, 4 또는 5종의 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 제제는 1종 초과의 유형의 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제는 선형 및 환형 형태의 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 조성물 또는 제제는 환형 폴리뉴클레오티드 및 IVT 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 조성물 또는 제제는 IVT 폴리뉴클레오티드, 키메라 폴리뉴클레오티드 및 환형 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0939] 본원에 제공된 제약 조성물 및 제제의 설명은 주로 인간에게 투여하기에 적합한 제약 조성물 및 제제에 관한 것이지만, 통상의 기술자는 이러한 조성물이 일반적으로 임의의 다른 동물, 예를 들어 비-인간 동물, 예를 들어 비-인간 포유동물에게 투여하기에 적합하다는 것을 이해할 것이다. 제약 조성물 또는 제제를 다양한 동물에게 투여하기에 적합하게 하기 위해 인간에의 투여에 적합한 상기 조성물의 변형은 잘 이해되어 있고, 통상의 숙련된 수의학 약리학자는, 존재하는 경우, 단지 통상의 실험에 의해 이러한 변형을 설계하고/거나 수행할 수 있다. 제약 조성물 또는 제제의 투여가 고려되는 대상체는 인간 및/또는 다른 영장류; 상업적으로 적절한 포유동물, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 고양이, 개, 마우스, 및/또는 래트를 포함한 포유동물; 및/또는 상업적으로 적절한 조류, 예컨대 가금류, 닭, 오리, 거위 및/또는 칠면조를 포함한 조류를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0940] 본 개시내용은 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함하는 제약 제제를 제공한다. 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 (1) 안정성을 증가시키고/거나; (2) 세포 형질감염을 증가시키고/거나; (3) (예를 들어, 폴리뉴클레오티드의 데포 제제로부터) 지속 또는 지연 방출을 가능하게 하고/거나; (4) 생체분포를 변경 (예를 들어, 폴리뉴클레오티드를 특정 조직 또는 세포 유형으로 표적화)하고/거나; (5) 코딩된 단백질의 생체내 번역을 증가시키고/거나; (6) 코딩된 단백질의 생체내 방출 프로파일을 변경하기 위해 1종 이상의 부형제를 사용하여 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 전달 작용제 (예를 들어, 화학식 (I)을 갖는 화합물, 예를 들어 화합물 1-147 중 어느 것 또는 화합물 1-232 중 어느 것)를 추가로 포함한다.

[0941] 본원에 사용된 바와 같은 제약상 허용되는 부형제는, 목적하는 특정한 투여 형태에 적합한 바와 같은, 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 희석제, 과립화제 및/또는 분산제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 결합제, 윤활제 또는 오일, 착색제, 감미제 또는 향미제, 안정화제, 항산화제, 항미생물제 또는 항진균제, 오스몰랄농도 조정제, pH 조정제, 완충제, 킬레이트화제, 동결보호제, 및/또는 벌킹제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약 조성물을 제제화하기 위한 다양한 부형제 및 조성물을 제조하기 위한 기술은 관련 기술분야에 공지되어 있다 (문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006) 참조; 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).

[0942] 예시적인 희석제는 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산수소칼슘, 인산나트륨, 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨 등 및/또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0943] 예시적인 과립화제 및/또는 분산제는 전분, 예비젤라틴화 전분 또는 미세결정질 전분, 알긴산, 구아 검, 한천, 폴리(비닐-피롤리돈), (프로비돈), 가교된 폴리(비닐-피롤리돈) (크로스포비돈), 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 가교된 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (크로스카르멜로스), 규산알루미늄마그네슘 (비검(VEEGUM)®), 소듐 라우릴 술페이트 등 및/또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0944] 예시적인 표면 활성제 및/또는 유화제는 천연 유화제 (예를 들어, 아카시아, 한천, 알긴산, 알긴산나트륨, 트라가칸트, 콘드럭스, 콜레스테롤, 크산탄, 펙틴, 젤라틴, 난황, 카세인, 양모 지방, 콜레스테롤, 왁스, 및 레시틴), 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 [트윈(TWEEN)®80], 소르비탄 모노팔미테이트 [스팬(SPAN)®40], 글리세릴 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르 (예를 들어, 크레모포르(CREMOPHOR)®), 폴리옥시에틸렌 에테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 [브리즈(BRIJ)®30]), 플루오린크(PLUORINC)®F 68, 폴록사머(POLOXAMER)®188 등 및/또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0945] 예시적인 결합제는 전분, 젤라틴, 당 (예를 들어, 수크로스, 글루코스, 덱스트로스, 덱스트린, 당밀, 락토스, 락티톨, 만니톨), 아미노산 (예를 들어, 글리신), 천연 및 합성 검 (예를 들어, 아카시아, 알긴산나트륨), 에틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 등 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는

않는다.

[0946] 산화는 mRNA, 특히 액체 mRNA 제제의 잠재적 분해 경로이다. 산화를 방지하기 위해, 항산화제가 제제에 첨가될 수 있다. 예시적인 항산화제는 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 벤질 알콜, 부틸화 히드록시아니솔, m-크레졸, 메티오닌, 부틸화 히드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 메타중아황산나트륨 또는 메타중아황산칼륨, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨 등 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0947] 예시적인 킬레이트화제는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 시트르산 1수화물, 에데트산이나트륨, 푸마르산, 말산, 인산, 에데트산나트륨, 타르타르산, 에데트산삼나트륨 등 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0948] 예시적인 항미생물제 또는 항진균제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 부틸 파라벤, 벤조산, 히드록시벤조산, 벤조산칼륨 또는 벤조산나트륨, 소르브산칼륨 또는 소르브산나트륨, 프로피온산나트륨, 소르브산 등 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0949] 예시적인 보존제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아스코르브산, 부틸화 히드록시아니솔, 에틸렌디아민, 소듐 라우릴 술페이트 (SLS), 소듐 라우릴 에테르 술페이트 (SLES) 등 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0950] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 용액의 pH는 안정성을 개선시키기 위해 pH 5 내지 pH 8로 유지된다. pH를 제어하기 위한 예시적인 완충제는 인산나트륨, 시트르산나트륨, 숙신산나트륨, 히스티딘 (또는 히스티딘-HCl), 말레산나트륨, 탄산나트륨 등 및/또는 그의 조합을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0951] 예시적인 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산, 실리카, 활석, 맥아, 수소화 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 소듐 또는 마그네슘 라우릴 술페이트 등 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0952] 본원에 기재된 제약 조성물 또는 제제는 동결 동안 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드를 안정화하기 위해 동결보호제를 함유할 수 있다. 예시적인 동결보호제는 만니톨, 수크로스, 트레할로스, 락토스, 글리세롤, 덱스트로스 등 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0953] 본원에 기재된 제약 조성물 또는 제제는 "제약상 우아한" 케이크를 제조하고 장기간 (예를 들어, 36개월) 저장 동안 동결건조된 폴리뉴클레오티드를 안정화하기 위해 동결건조된 폴리뉴클레오티드 제제 중 벌킹제를 함유할 수 있다. 본 개시내용의 예시적인 벌킹제는 수크로스, 트레할로스, 만니톨, 글리신, 락토스, 라피노스, 및 그의 조합을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0954] 일부 실시양태에서, 제약 조성물 또는 제제는 전달 작용제를 추가로 포함한다. 본 개시내용의 전달 작용제는, 비제한적으로, 리포솜, 지질 나노입자, 리피도이드, 중합체, 리포플렉스, 미세소포, 엑소솜, 펩티드, 단백질, 폴리뉴클레오티드로 형질감염된 세포, 히알루로니다제, 나노입자 모방체, 나노튜브, 접합체 및 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0955] 24. 전달 작용제

[0956] a. 지질 화합물

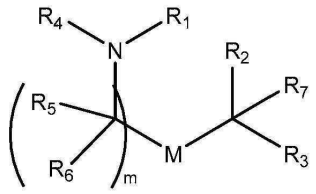
[0957] 본 개시내용은 유리한 특성을 갖는 제약 조성물을 제공한다. 특히, 본 출원은 하기를 포함하는 제약 조성물을 제공한다:

[0958] (a) IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드; 및

[0959] (b) 전달 작용제.

[0960] 일부 실시양태에서, 본 개시내용을 위한 전달 작용제는 2016년 9월 16일에 출원되고 WO 2017/ 049245로서 공개된 국제 출원 번호 PCT/US2016/052352에 개시된 임의의 1종 이상의 화합물을 포함하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0961] 일부 실시양태에서, 전달 작용제는 화학식 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함하며,

[0962] 

(I)

[0963] 여기서

[0964] R_1은 C_{5-30} 알킬, C_{5-20} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0965] R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성하고;

[0966] R_4는 C_{3-6} 카르보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Q는 카르보사이클, 헤테로사이클, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(OR)C(O)R, $-N(OR)S(O)_2R$, -N(OR)C(O)OR, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, -C(O)N(R)OR, 및 $-C(R)N(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고;

[0967] 각각의 R_5는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0968] 각각의 R_6은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0969] M 및 M'는 독립적으로 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[0970] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_8은 C_{3-6} 카르보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0971] R_9는 H, CN, NO_2, C_{1-6} 알킬, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} 알케닐, C_{3-6} 카르보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0972] 각각의 R은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0973] 각각의 R'는 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0974] 각각의 R"는 독립적으로 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0975] 각각의 R*는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0976] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카르보사이클이고;

[0977] 각각의 X는 독립적으로 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되고; m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 및 13으로부터 선택된다.

[0978] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 하위세트는

[0979] R_1은 C_{5-20} 알킬, C_{5-20} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0980] R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터

선택되거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성하고;

[0981] R_4는 C_{3-6} 카르보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Q는 카르보사이클, 헤테로사이클, $-OR$, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, $-CN$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, 및 $-C(R)N(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고;

[0982] 각각의 R_5는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0983] 각각의 R_6은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0984] M 및 M'는 독립적으로 $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-CH(OH)-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S(O)_2-$, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[0985] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0986] 각각의 R은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0987] 각각의 R'는 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0988] 각각의 R"는 독립적으로 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0989] 각각의 R*는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0990] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카르보사이클이고;

[0991] 각각의 X는 독립적으로 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되고; m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 및 13으로부터 선택되는 것들,

[0992] 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함하며, 여기서 알킬 및 알케닐 기는 선형 또는 분지형일 수 있다.

[0993] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 하위세트는 R_4가 $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, 또는 $-CQ(R)_2$인 경우에, (i) Q는 n이 1, 2, 3, 4 또는 5인 경우 $-N(R)_2$가 아니거나, 또는 (ii) Q는 n이 1 또는 2인 경우 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬이 아닌 것들을 포함한다.

[0994] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는

[0995] R_1은 C_{5-30} 알킬, C_{5-20} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0996] R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성하고;

[0997] R_4는 C_{3-6} 카르보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Q는 C_{3-6} 카르보사이클, N, O, 및 S로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, $-OR$, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)R$, $-N(OR)S(O)_2R$, $-N(OR)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, $-C(O)N(R)OR$, 및 옥소(=O), OH, 아미노, 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환된, N, O, 및 S로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고;

[0998] 각각의 R_5는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0999] 각각의 R_6은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1000] M 및 M'는 독립적으로 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, -S-S-, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[1001] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1002] R_8은 C_{3-6} 카르보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1003] R_9는 H, CN, NO_2, C_{1-6} 알킬, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} 알케닐, C_{3-6} 카르보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R'는 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1004] 각각의 R"는 독립적으로 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1005] 각각의 R*는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1006] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카르보사이클이고;

[1007] 각각의 X는 독립적으로 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1008] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 및 13으로부터 선택되는 것들,

[1009] 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함한다.

[1010] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는

[1011] R_1은 C_{5-20} 알킬, C_{5-20} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1012] R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성하고;

[1013] R_4는 C_{3-6} 카르보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Q는 C_{3-6} 카르보사이클, N, O, 및 S로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, 및 옥소 (=O), OH, 아미노, 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환된, N, O, 및 S로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고;

[1014] 각각의 R_5는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1015] 각각의 R_6은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1016] M 및 M'는 독립적으로 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[1017] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1018] 각각의 R은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1019] 각각의 R'는 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1020] 각각의 R"는 독립적으로 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1021] 각각의 R*는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1022] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카르보사이클이고;

[1023] 각각의 X는 독립적으로 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1024] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 및 13으로부터 선택되는 것들, 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함한다.

[1025] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는

[1026] R_1은 C_{5-30} 알킬, C_{5-20} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1027] R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성하고;

[1028] R_4는 C_{3-6} 카르보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Q는 C_{3-6} 카르보사이클, N, O, 및 S로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로사이클, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)R$, $-N(OR)S(O)_2R$, $-N(OR)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, $-C(O)N(R)OR$, 및 $-C(=NR_9)N(R)_2$로부터 선택되고, 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; Q가 5- 내지 14-원 헤테로사이클이고 (i) R_4가 $-(CH_2)_nQ$이며 여기서 n은 1 또는 2이거나, 또는 (ii) R_4가 $-(CH_2)_nCHQR$이며 여기서 n은 1이거나, 또는 (iii) R_4가 -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$인 경우에, Q는 5- 내지 14-원 헤테로아릴 또는 8- 내지 14-원 헤테로시클로알킬이고;

[1029] 각각의 R_5는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1030] 각각의 R_6은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1031] M 및 M'는 독립적으로 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, -S-S-, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[1032] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1033] R_8은 C_{3-6} 카르보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1034] R_9는 H, CN, NO_2, C_{1-6} 알킬, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} 알케닐, C_{3-6} 카르보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1035] 각각의 R은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1036] 각각의 R'는 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1037] 각각의 R"는 독립적으로 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1038] 각각의 R*는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1039] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카르보사이클이고;

[1040] 각각의 X는 독립적으로 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1041] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 및 13으로부터 선택되는 것들, 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함한다.

[1042] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는

[1043] R_1은 C_{5-20} 알킬, C_{5-20} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1044] R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터

선택되거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성하고;

[1045] R_4는 C_{3-6} 카르보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Q는 C_{3-6} 카르보사이클, N, O, 및 S로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로사이클, $-OR$, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; Q가 5- 내지 14-원 헤테로사이클이고 (i) R_4가 $-(CH_2)_nQ$이며 여기서 n은 1 또는 2이거나, 또는 (ii) R_4가 $-(CH_2)_nCHQR$이며 여기서 n은 1이거나, 또는 (iii) R_4가 $-CHQR$, 및 $-CQ(R)_2$인 경우에, Q는 5- 내지 14-원 헤테로아릴 또는 8- 내지 14-원 헤테로시클로알킬이고;

[1046] 각각의 R_5는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1047] 각각의 R_6은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1048] M 및 M'는 독립적으로 $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-CH(OH)-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S(O)_2-$, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[1049] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1050] 각각의 R은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1051] 각각의 R'는 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알케닐, $-R*YR"$, $-YR"$, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1052] 각각의 R"는 독립적으로 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1053] 각각의 R*는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1054] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카르보사이클이고;

[1055] 각각의 X는 독립적으로 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1056] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 및 13으로부터 선택되는 것들, 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함한다.

[1057] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는

[1058] R_1은 C_{5-30} 알킬, C_{5-20} 알케닐, $-R*YR"$, $-YR"$, 및 $-R"M'R'$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1059] R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, $-R*YR"$, $-YR"$, 및 $-R*OR"$로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성하고;

[1060] R_4는 C_{3-6} 카르보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Q는 C_{3-6} 카르보사이클, N, O, 및 S로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, $-OR$, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$, $-N(R)R_8$, $-O(CH_2)_nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)R$, $-N(OR)S(O)_2R$, $-N(OR)C(O)OR$, $-N(OR)C(O)N(R)_2$, $-N(OR)C(S)N(R)_2$, $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, $-C(O)N(R)OR$, 및 $-C(=NR_9)N(R)_2$로부터 선택되고, 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고;

[1061] 각각의 R_5는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1062] 각각의 R_6은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1063] M 및 M'는 독립적으로 $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-CH(OH)-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[1064] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1065] R_8은 C_{3-6} 카르보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1066] R_9는 H, CN, NO_2, C_{1-6} 알킬, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, C_{2-6} 알케닐, C_{3-6} 카르보사이클 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1067] 각각의 R은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1068] 각각의 R'는 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1069] 각각의 R"는 독립적으로 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1070] 각각의 R*는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1071] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카르보사이클이고;

[1072] 각각의 X는 독립적으로 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1073] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 및 13으로부터 선택되는 것들, 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함한다.

[1074] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는

[1075] R_1은 C_{5-20} 알킬, C_{5-20} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1076] R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성하고;

[1077] R_4는 C_{3-6} 카르보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$, 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Q는 C_{3-6} 카르보사이클, N, O, 및 S로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-CRN(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고;

[1078] 각각의 R_5는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1079] 각각의 R_6은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1080] M 및 M'는 독립적으로 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[1081] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1082] 각각의 R은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1083] 각각의 R'는 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1084] 각각의 R"는 독립적으로 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1085] 각각의 R*는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 및 C_{2-12} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1086] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카르보사이클이고;

[1087] 각각의 X는 독립적으로 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1088] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 및 13으로부터 선택되는 것들, 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함한다.

[1089] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는

[1090] R_1은 C_{5-30} 알킬, C_{5-20} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1091] R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{2-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성하고;

[1092] R_4는 $-(CH_2)_nQ$ 또는 $-(CH_2)_nCHQR$이며, 여기서 Q는 $-N(R)_2$이고, n은 3, 4, 및 5로부터 선택되고;

[1093] 각각의 R_5는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1094] 각각의 R_6은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1095] M 및 M'는 독립적으로 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, -S-S-, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[1096] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1097] 각각의 R은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1098] 각각의 R'는 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1099] 각각의 R"는 독립적으로 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1100] 각각의 R*는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 및 C_{1-12} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1101] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카르보사이클이고;

[1102] 각각의 X는 독립적으로 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1103] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 및 13으로부터 선택되는 것들, 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함한다.

[1104] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는

[1105] R_1은 C_{5-20} 알킬, C_{5-20} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1106] R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{2-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성하고;

[1107] R_4는 $-(CH_2)_nQ$ 또는 $-(CH_2)_nCHQR$이며, 여기서 Q는 $-N(R)_2$이고, n은 3, 4, 및 5로부터 선택되고;

[1108] 각각의 R_5는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1109] 각각의 R_6은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1110] M 및 M'는 독립적으로 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[1111] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1112] 각각의 R은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1113] 각각의 R'는 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1114] 각각의 R"는 독립적으로 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1115] 각각의 R*는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 및 C_{1-12} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1116] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카르보사이클이고;

[1117] 각각의 X는 독립적으로 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1118] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 및 13으로부터 선택되는 것들, 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함한다.

[1119] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는

[1120] R_1은 C_{5-30} 알킬, C_{5-20} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1121] R_2 및 R_3은 독립적으로 C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성하고;

[1122] R_4는 $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Q는 $-N(R)_2$이고, n은 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고;

[1123] 각각의 R_5는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1124] 각각의 R_6은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1125] M 및 M'는 독립적으로 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, -S-S-, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[1126] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1127] 각각의 R은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1128] 각각의 R'는 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1129] 각각의 R"는 독립적으로 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1130] 각각의 R*는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 및 C_{1-12} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1131] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카르보사이클이고;

[1132] 각각의 X는 독립적으로 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1133] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 및 13으로부터 선택되는 것들, 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함한다.

[1134] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 하위세트는

[1135] R_1은 C_{5-20} 알킬, C_{5-20} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1136] R_2 및 R_3은 독립적으로 C_{1-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성하고;

[1137] R_4는 $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Q는 $-N(R)_2$이고, n은 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고;

[1138] 각각의 R_5는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1139] 각각의 R_6은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1140] M 및 M'는 독립적으로 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[1141] R_7은 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1142] 각각의 R은 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1143] 각각의 R'는 독립적으로 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1144] 각각의 R"는 독립적으로 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

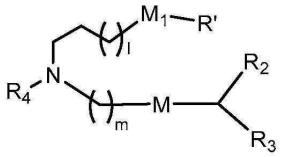
[1145] 각각의 R*는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 및 C_{1-12} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1146] 각각의 Y는 독립적으로 C_{3-6} 카르보사이클이고;

[1147] 각각의 X는 독립적으로 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1148] m은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 및 13으로부터 선택되는 것들, 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함한다.

[1149] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 하위세트는 화학식 (IA)의 것들, 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함하며,



[1150] (IA)

[1151] 여기서 l은 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; m은 5, 6, 7, 8, 및 9로부터 선택되고; M_1은 결합 또는 M'이고; R_4는 비치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-(CH_2)_nQ$이며, 여기서 Q는 OH, $-NHC(S)N(R)_2$, $-NHC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)R_8$, $-NHC(=NR_9)N(R)_2$, $-NHC(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬이고; M 및 M'는 독립적으로 $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S-S-$, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[1152] R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{1-14} 알킬, 및 C_{2-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1153] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 하위세트는 화학식 (IA)의 것들, 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함하며,

[1154] 여기서

[1155] l은 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; m은 5, 6, 7, 8, 및 9로부터 선택되고;

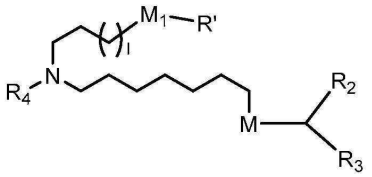
[1156] M_1은 결합 또는 M'이고;

[1157] R_4는 비치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-(CH_2)_nQ$이며, 여기서 Q는 OH, $-NHC(S)N(R)_2$, 또는 $-NHC(O)N(R)_2$이고;

[1158] M 및 M'는 독립적으로 $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$, $-P(O)(OR')O-$, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[1159] R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{1-14} 알킬, 및 C_{2-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1160] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 하위세트는 화학식 (II)의 것들, 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함하며,



[1161] (II)

[1162] 여기서 l은 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; M_1은 결합 또는 M'이고; R_4는 비치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-(CH_2)_nQ$이며, 여기서 n은 2, 3, 또는 4이고, Q는 OH, $-NHC(S)N(R)_2$, $-NHC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)R_8$, $-NHC(=NR_9)N(R)_2$, $-NHC(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬이고; M 및 M'는 독립적으로 $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R')-$, $-P(O)(OR')O-$, $-S-S-$, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[1163] R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{1-14} 알킬, 및 C_{2-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1164] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 하위세트는 화학식 (II)의 것들, 또는 그의 염 또는 입체이성질체를 포함하며, 여기서

[1165] l은 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고;

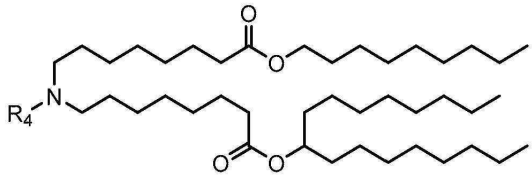
[1166] M_1은 결합 또는 M'이고;

[1167] R_4는 비치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 $-(CH_2)_nQ$이며, 여기서 n은 2, 3, 또는 4이고, Q는 OH, $-NHC(S)N(R)_2$, 또는 $-NHC(O)N(R)_2$이고;

[1168] M 및 M'는 독립적으로 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기로부터 선택되고;

[1169] R_2 및 R_3은 독립적으로 H, C_{1-14} 알킬, 및 C_{2-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

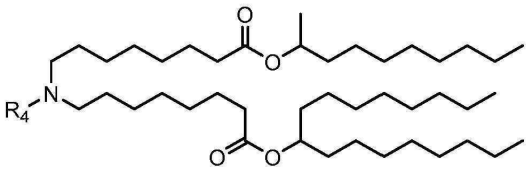
[1170] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIa)의 화합물, 또는 그의 염이며,

[1171] 

(IIa)

[1172] 여기서 R_4는 상기 기재된 바와 같다.

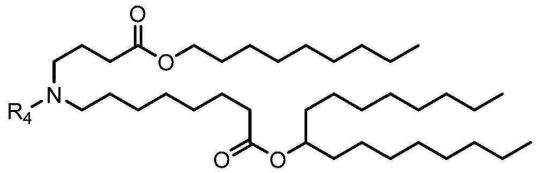
[1173] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIb)의 화합물, 또는 그의 염이며,

[1174] 

(IIb)

[1175] 여기서 R_4는 상기 기재된 바와 같다.

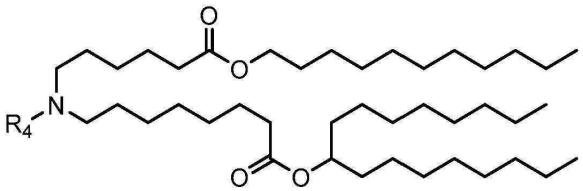
[1176] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIc)의 화합물, 또는 그의 염이며,

[1177] 

(IIc)

[1178] 여기서 R_4는 상기 기재된 바와 같다.

[1179] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIe)의 화합물, 또는 그의 염이며,

[1180] 

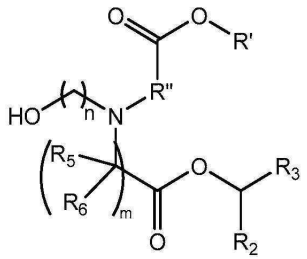
(IIe)

[1181] 여기서 R_4는 상기 기재된 바와 같다.

[1182] 일부 실시양태에서, 화학식 (IIa), (IIb), (IIc), 또는 (IIe)의 화합물은 $-(CH_2)_nQ$ 및 $-(CH_2)_nCHQR$로부터 선택되는 R_4를 포함하며, 여기서 Q, R 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

[1183] 일부 실시양태에서, Q는 -OR, -OH, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -OC(O)R, $-CX_3$, -CN, -N(R)C(O)R, -N(H)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(H)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(H)(R)$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(H)(R)$, 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같다. 일부 측면에서, n은 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, Q는 OH, $-NHC(S)N(R)_2$, 또는 $-NHC(O)N(R)_2$이다.

[1184] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IId)의 화합물, 또는 그의 염이며,



(IId)

[1185]

[1186] 여기서 R_2 및 R_3은 독립적으로 C_{5-14} 알킬 및 C_{5-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, n은 2, 3, 및 4로부터 선택되고, R', R", R_5, R_6 및 m은 상기 정의된 바와 같다.

[1187] 화학식 (IId)의 화합물의 일부 측면에서, R_2는 C_8 알킬이다. 화학식 (IId)의 화합물의 일부 측면에서, R_3은 C_5-C_9 알킬이다. 화학식 (IId)의 화합물의 일부 측면에서, m은 5, 7 또는 9이다. 화학식 (IId)의 화합물의 일부 측면에서, 각각의 R_5는 H이다. 화학식 (IId)의 화합물의 일부 측면에서, 각각의 R_6은 H이다.

[1188] 또 다른 측면에서, 본 출원은 하기를 포함하는 지질 조성물 (예를 들어, 지질 나노입자 (LNP))을 제공한다: (1) 화학식 (I)을 갖는 화합물; (2) 임의로 헬퍼 지질 (예를 들어 인지질); (3) 임의로 구조적 지질 (예를 들어 스테롤); (4) 임의로 지질 접합체 (예를 들어 PEG-지질); 및 (5) 임의로 4급 아민 화합물. 예시적인 실시양태에서, 지질 조성물 (예를 들어, LNP)은 추가로 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어, 그 안에 캡슐화된 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[1189] 본원에 사용된 용어 "알킬" 또는 "알킬 기"는 1개 이상의 탄소 원자 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 초과의 탄소 원자)를 포함하는 선형 또는 분지형, 포화 탄화수소를 의미한다.

[1190] 표기법 "C_{1-14} 알킬"은 1-14개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형, 포화 탄화수소를 의미한다. 알킬 기는 임의로 치환될 수 있다.

[1191] 본원에 사용된 용어 "알케닐" 또는 "알케닐 기"는 2개 이상의 탄소 원자 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 초과의 탄소 원자) 및 적어도 1개의 이중 결합을 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소를 의미한다.

[1192] 표기법 "C_{2-14} 알케닐"은 2-14개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 이중 결합을 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소를 의미한다. 알케닐 기는 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과의 이중 결합을 포함할 수 있다. 예를 들어, C_{18} 알케닐은 1개 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다. 2개의 이중 결합을 포함하는 C_{18} 알케닐 기는 리놀레일 기일 수 있다. 알케닐 기는 임의로 치환될 수 있다.

[1193] 본원에 사용된 용어 "카르보사이클" 또는 "카르보시클릭 기"는 탄소 원자의 1개 이상의 고리를 포함하는 모노- 또는 멀티-시클릭계를 의미한다. 고리는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15원 고리일 수 있다.

[1194] 표기법 "C_{3-6} 카르보사이클"은 3-6개의 탄소 원자를 갖는 단일 고리를 포함하는 카르보사이클을 의미한다. 카르보사이클은 1개 이상의 이중 결합을 포함할 수 있고, 방향족일 수 있다 (예를 들어, 아릴 기). 카르보사이클의

예는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 나프틸 및 1,2-디히드로나프틸 기를 포함한다. 카르보사이클은 임의로 치환될 수 있다.

[1195] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭 기"는 1개 이상의 고리를 포함하는 모노- 또는 멀티-시클릭계를 의미하며, 여기서 적어도 1개의 고리는 적어도 1개의 헤테로원자를 포함한다. 헤테로원자는 예를 들어 질소, 산소 또는 황 원자일 수 있다. 고리는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12원 고리일 수 있다. 헤테로사이클은 1개 이상의 이중 결합을 포함할 수 있고, 방향족일 수 있다 (예를 들어, 헤테로아릴 기). 헤테로사이클의 예는 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸릴, 이속사졸리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 모르폴리닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티오페닐, 피리디닐, 피페리디닐, 퀴놀릴 및 이소퀴놀릴 기를 포함한다. 헤테로사이클은 임의로 치환될 수 있다.

[1196] 본원에 사용된 "생분해성 기"는 대상체에서 지질의 보다 빠른 대사를 용이하게 할 수 있는 기이다. 생분해성 기는 -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, 아릴 기, 및 헤테로아릴 기일 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[1197] 본원에 사용된 "아릴 기"는 1개 이상의 방향족 고리를 포함하는 카르보시클릭 기이다. 아릴 기의 예는 페닐 및 나프틸 기를 포함한다.

[1198] 본원에 사용된 "헤테로아릴 기"는 1개 이상의 방향족 고리를 포함하는 헤테로시클릭 기이다. 헤테로아릴 기의 예는 피롤릴, 푸릴, 티오페닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴 및 티아졸릴을 포함한다. 아릴 및 헤테로아릴 기 둘 다는 임의로 치환될 수 있다. 예를 들어, M 및 M'는 임의로 치환된 페닐, 옥사졸 및 티아졸로 이루어진 비제한적 기로부터 선택될 수 있다. 본원의 화학식에서, M 및 M'는 독립적으로 상기 생분해성 기의 목록으로부터 선택될 수 있다.

[1199] 알킬, 알케닐 및 시클릴 (예를 들어, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴) 기는 달리 명시되지 않는 한 임의로 치환될 수 있다. 임의적인 치환기는 할로겐 원자 (예를 들어, 클로라이드, 브로마이드, 플루오라이드, 또는 아이오다이드 기), 카르복실산 (예를 들어, -C(O)OH), 알콜 (예를 들어, 히드록실, -OH), 에스테르 (예를 들어, -C(O)OR 또는 -OC(O)R), 알데히드 (예를 들어, -C(O)H), 카르보닐 (예를 들어, -C(O)R, 대안적으로 C=O로 표시됨), 아실 할라이드 (예를 들어, -C(O)X, 여기서 X는 브로마이드, 플루오라이드, 클로라이드 및 아이오다이드로부터 선택되는 할라이드임), 카르보네이트 (예를 들어, -OC(O)OR), 알콕시 (예를 들어, -OR), 아세탈 (예를 들어, $-C(OR)_2R''''$, 여기서 각각의 OR은 동일하거나 상이할 수 있는 알콕시 기이고 R''''는 알킬 또는 알케닐 기임), 포스페이트 (예를 들어, $P(O)_4^{3-}$), 티올 (예를 들어, -SH), 술폭시드 (예를 들어, -S(O)R), 술핀산 (예를 들어, -S(O)OH), 술폰산 (예를 들어, $-S(O)_2OH$), 티알 (예를 들어, -C(S)H), 술페이트 (예를 들어, $S(O)_4^{2-}$), 술포닐 (예를 들어, $-S(O)_2-$), 아미드 (예를 들어, $-C(O)NR_2$, 또는 -N(R)C(O)R), 아지도 (예를 들어, $-N_3$), 니트로 (예를 들어, $-NO_2$), 시아노 (예를 들어, -CN), 이소시아노 (예를 들어, -NC), 아실옥시 (예를 들어, -OC(O)R), 아미노 (예를 들어, $-NR_2$, -NRH 또는 $-NH_2$), 카르바모일 (예를 들어, $-OC(O)NR_2$, -OC(O)NRH, 또는 $-OC(O)NH_2$), 술폰아미드 (예를 들어, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2NRH$, $-S(O)_2NH_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(H)S(O)_2R$, $-N(R)S(O)_2H$, 또는 $-N(H)S(O)_2H$), 알킬 기, 알케닐 기, 및 시클릴 (예를 들어, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴) 기로 이루어지나 이에 제한되지는 않는 군으로부터 선택될 수 있다.

[1200] 상기 중 임의의 것에서, R은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 또는 알케닐 기이다. 일부 실시양태에서, 치환기 그 자체는 추가로, 예를 들어 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환기로 치환될 수 있다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬 기는 추가로 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 치환기로 치환될 수 있다.

[1201] 화학식 (I), (IA), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) 및 (IIe) 중 어느 하나의 화합물은 적용가능한 경우 하기 특색 중 1가지 이상을 포함한다.

[1202] 일부 실시양태에서, R_4는 C_{3-6} 카르보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Q는 C_{3-6} 카르보사이클, N, O, S, 및 P로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지

14-원 방향족 또는 비-방향족 헤테로사이클, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, 및 $-C(R)N(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된다.

[1203] 또 다른 실시양태에서, R_4는 C_{3-6} 카르보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Q는 C_{3-6} 카르보사이클, N, O, 및 S로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-C(R)N(R)_2C(O)OR$, 및 옥소 (=O), OH, 아미노, 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환된, N, O, 및 S로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된다.

[1204] 또 다른 실시양태에서, R_4는 C_{3-6} 카르보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Q는 C_{3-6} 카르보사이클, N, O, 및 S로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로사이클, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-C(R)N(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; Q가 5- 내지 14-원 헤테로사이클이고 (i) R_4가 $-(CH_2)_nQ$이며 여기서 n은 1 또는 2이거나, 또는 (ii) R_4가 $-(CH_2)_nCHQR$이며 여기서 n은 1이거나, 또는 (iii) R_4가 -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$인 경우에, Q는 5- 내지 14-원 헤테로아릴 또는 8- 내지 14-원 헤테로시클로알킬이다.

[1205] 또 다른 실시양태에서, R_4는 C_{3-6} 카르보사이클, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Q는 C_{3-6} 카르보사이클, N, O, 및 S로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원 헤테로아릴, -OR, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -C(O)OR, -OC(O)R, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-C(R)N(R)_2C(O)OR$로부터 선택되고, 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된다.

[1206] 또 다른 실시양태에서, R_4는 비치환된 C_{1-4} 알킬, 예를 들어, 비치환된 메틸이다.

[1207] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 R_4가 $-(CH_2)_nQ$ 또는 $-(CH_2)_nCHQR$이며, 여기서 Q는 $-N(R)_2$이고, n은 3, 4, 및 5로부터 선택되는 것인 화학식 (I)을 갖는 화합물을 제공한다.

[1208] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 R_4가 $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, 및 $-CQ(R)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Q는 $-N(R)_2$이고, n은 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되는 것인 화학식 (I)을 갖는 화합물을 제공한다.

[1209] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 R_2 및 R_3이 독립적으로 C_{2-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_2 및 R_3이 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성하고, R_4가 $-(CH_2)_nQ$ 또는 $-(CH_2)_nCHQR$이며, 여기서 Q는 $-N(R)_2$이고, n은 3, 4, 및 5로부터 선택되는 것인 화학식 (I)을 갖는 화합물을 제공한다.

[1210] 특정 실시양태에서, R_2 및 R_3은 독립적으로 C_{2-14} 알킬, C_{2-14} 알케닐, -R*YR", -YR", 및 -R*OR"로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성한다.

[1211] 일부 실시양태에서, R_1은 C_{5-20} 알킬 및 C_{5-20} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

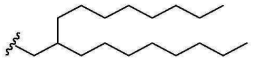
[1212] 다른 실시양태에서, R_1은 -R*YR", -YR", 및 -R"M'R'로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1213] 특정 실시양태에서, R_1은 -R*YR" 및 -YR"로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Y는 시클로프로필 기이다. 일부 실시양태에서, R*는 C_8 알킬 또는 C_8 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R"는 C_{3-12} 알킬이다. 예를 들어, R"

는 C_3 알킬일 수 있다. 예를 들어, R"는 C_{4-8} 알킬 (예를 들어, C_4, C_5, C_6, C_7, 또는 C_8 알킬)일 수 있다.

[1214] 일부 실시양태에서, R_1은 C_{5-20} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R_1은 C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R_1은 C_8 알킬이다. 다른 실시양태에서, R_1은 C_9 알킬이다. 특정 실시양태에서, R_1은 C_{14} 알킬이다. 다른 실시양태에서, R_1은 C_{18} 알킬이다.

[1215] 일부 실시양태에서, R_1은 C_{5-20} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R_1은 C_{18} 알케닐이다. 일부 실시양태에서, R_1은 리놀레일이다.

[1216] 특정 실시양태에서, R_1은 분지형이다 (예를 들어, 데칸-2-일, 운데칸-3-일, 도데칸-4-일, 트리데칸-5-일, 테트라데칸-6-일, 2-메틸운데칸-3-일, 2-메틸데칸-2-일, 3-메틸운데칸-3-일, 4-메틸도데칸-4-일, 또는 헵타데칸-9-일). 특정 실시양태에서, R_1은  이다.

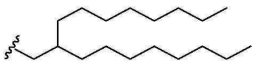
[1217] 특정 실시양태에서, R_1은 비치환된 C_{5-20} 알킬 또는 C_{5-20} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R'는 치환된 C_{5-20} 알킬 또는 C_{5-20} 알케닐이다 (예를 들어, C_{3-6} 카르보사이클 예컨대 1-시클로프로필노닐로 치환됨).

[1218] 다른 실시양태에서, R_1은 -R"M'R'이다.

[1219] 일부 실시양태에서, R'는 -R*YR" 및 -YR"로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Y는 C_{3-8} 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, Y는 C_{6-10} 아릴이다. 일부 실시양태에서, Y는 시클로프로필 기이다. 일부 실시양태에서, Y는 시클로헥실 기이다. 특정 실시양태에서, R*는 C_1 알킬이다.

[1220] 일부 실시양태에서, R"는 C_{3-12} 알킬 및 C_{3-12} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Y에 인접한 R"는 C_1 알킬이다. 일부 실시양태에서, Y에 인접한 R"는 C_{4-9} 알킬 (예를 들어, C_4, C_5, C_6, C_7 또는 C_8 또는 C_9 알킬)이다.

[1221] 일부 실시양태에서, R'는 C_4 알킬 및 C_4 알케닐로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R'는 C_5 알킬 및 C_5 알케닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R'는 C_6 알킬 및 C_6 알케닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R'는 C_7 알킬 및 C_7 알케닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R'는 C_9 알킬 및 C_9 알케닐로부터 선택된다.

[1222] 다른 실시양태에서, R'는 C_{11} 알킬 및 C_{11} 알케닐로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, R'는 C_{12} 알킬, C_{12} 알케닐, C_{13} 알킬, C_{13} 알케닐, C_{14} 알킬, C_{14} 알케닐, C_{15} 알킬, C_{15} 알케닐, C_{16} 알킬, C_{16} 알케닐, C_{17} 알킬, C_{17} 알케닐, C_{18} 알킬, 및 C_{18} 알케닐로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R'는 분지형이다 (예를 들어, 데칸-2-일, 운데칸-3-일, 도데칸-4-일, 트리데칸-5-일, 테트라데칸-6-일, 2-메틸운데칸-3-일, 2-메틸데칸-2-일, 3-메틸운데칸-3-일, 4-메틸도데칸-4-일 또는 헵타데칸-9-일). 특정 실시양태에서, R'는  이다.

[1223] 특정 실시양태에서, R'는 비치환된 C_{1-18} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R'는 치환된 C_{1-18} 알킬 (예를 들어, C_{3-6} 카르보사이클 예컨대 1-시클로프로필노닐로 치환된 C_{1-15} 알킬)이다.

[1224] 일부 실시양태에서, R"는 C_{3-14} 알킬 및 C_{3-14} 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R"는 C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬, C_6 알킬, C_7 알킬, 또는 C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, R"는 C_9 알킬, C_{10} 알킬, C_{11} 알킬, C_{12} 알킬, C_{13} 알킬, 또는 C_{14} 알킬이다.

[1225] 일부 실시양태에서, M'는 -C(O)O-이다. 일부 실시양태에서, M'는 -OC(O)-이다.

[1226] 다른 실시양태에서, M'는 아릴 기 또는 헤테로아릴 기이다. 예를 들어, M'는 페닐, 옥사졸, 및 티아졸로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[1227] 일부 실시양태에서, M은 -C(O)O-이다. 일부 실시양태에서, M은 -OC(O)-이다. 일부 실시양태에서, M은

-C(O)N(R')-이다. 일부 실시양태에서, M은 -P(O)(OR')O-이다.

[1228] 다른 실시양태에서, M은 아릴 기 또는 헤테로아릴 기이다. 예를 들어, M은 페닐, 옥사졸, 및 티아졸로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[1229] 일부 실시양태에서, M은 M'와 동일하다. 다른 실시양태에서, M은 M'와 상이하다.

[1230] 일부 실시양태에서, 각각의 R_5는 H이다. 특정의 이러한 실시양태에서, 각각의 R_6은 또한 H이다.

[1231] 일부 실시양태에서, R_7은 H이다. 다른 실시양태에서, R_7은 C_{1-3} 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 i-프로필)이다.

[1232] 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3은 독립적으로 C_{5-14} 알킬 또는 C_{5-14} 알케닐이다.

[1233] 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3은 동일하다. 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3은 C_8 알킬이다. 특정 실시양태에서, R_2 및 R_3은 C_2 알킬이다. 다른 실시양태에서, R_2 및 R_3은 C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3은 C_4 알킬이다. 특정 실시양태에서, R_2 및 R_3은 C_5 알킬이다. 다른 실시양태에서, R_2 및 R_3은 C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3은 C_7 알킬이다.

[1234] 다른 실시양태에서, R_2 및 R_3은 상이하다. 특정 실시양태에서, R_2는 C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, R_3은 C_{1-7} (예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, 또는 C_7 알킬) 또는 C_9 알킬이다.

[1235] 일부 실시양태에서, R_7 및 R_3은 H이다.

[1236] 특정 실시양태에서, R_2는 H이다.

[1237] 일부 실시양태에서, m은 5, 7, 또는 9이다.

[1238] 일부 실시양태에서, R_4는 $-(CH_2)_nQ$ 및 $-(CH_2)_nCHQR$로부터 선택된다.

[1239] 일부 실시양태에서, Q는 -OR, -OH, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, -OC(O)R, $-CX_3$, -CN, -N(R)C(O)R, -N(H)C(O)R, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(H)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(R)_2$, -N(H)C(O)N(H)(R), $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(R)_2$, -N(H)C(S)N(H)(R), $-C(R)N(R)_2C(O)OR$, 카르보사이클, 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1240] 특정 실시양태에서, Q는 -OH이다.

[1241] 특정 실시양태에서, Q는 치환 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 예를 들어, Q는 이미다졸, 피리미딘, 퓨린, 2-아미노-1,9-디히드로-6H-퓨린-6-온-9-일 (또는 구아닌-9-일), 아데닌-9-일, 시토신-1-일, 또는 우라실-1-일이다. 특정 실시양태에서, Q는 예를 들어 옥소 (=O), OH, 아미노, 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환된, 치환된 5- 내지 14-원 헤테로시클로알킬이다. 예를 들어, Q는 4-메틸피페라지닐, 4-(4-메톡시벤질)피페라지닐, 또는 이소인돌린-2-일-1,3-디온이다.

[1242] 특정 실시양태에서, Q는 비치환된 또는 치환된 C_{6-10} 아릴 (예컨대 페닐) 또는 C_{3-6} 시클로알킬이다.

[1243] 일부 실시양태에서, n은 1이다. 다른 실시양태에서, n은 2이다. 추가 실시양태에서, n은 3이다. 특정의 다른 실시양태에서, n은 4이다. 예를 들어, R_4는 $-(CH_2)_2OH$일 수 있다. 예를 들어, R_4는 $-(CH_2)_3OH$일 수 있다. 예를 들어, R_4는 $-(CH_2)_4OH$일 수 있다. 예를 들어, R_4는 벤질일 수 있다. 예를 들어, R_4는 4-메톡시벤질일 수 있다.

[1244] 일부 실시양태에서, R_4는 C_{3-6} 카르보사이클이다. 일부 실시양태에서, R_4는 C_{3-6} 시클로알킬이다. 예를 들어, R_4는 예를 들어, OH, 할로, C_{1-6} 알킬 등으로 임의로 치환된 시클로헥실일 수 있다. 예를 들어, R_4는 2-히드록시시클로헥실일 수 있다.

[1245] 일부 실시양태에서, R은 H이다.

[1246] 일부 실시양태에서, R은 비치환된 C_{1-3} 알킬 또는 비치환된 C_{2-3} 알케닐이다. 예를 들어, R_4는 $-CH_2CH(OH)CH_3$ 또

는 $-CH_2CH(OH)CH_2CH_3$일 수 있다.

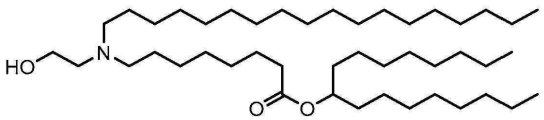
[1247] 일부 실시양태에서, R은 치환된 C_{1-3} 알킬, 예를 들어, CH_2OH이다. 예를 들어, R_4는 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$일 수 있다.

[1248] 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성한다. 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 N, O, S, 및 P로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 14-원 방향족 또는 비-방향족 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 방향족 또는 비-방향족인 임의로 치환된 C_{3-20} 카르보사이클 (예를 들어, C_{3-18} 카르보사이클, C_{3-15} 카르보사이클, C_{3-12} 카르보사이클, 또는 C_{3-10} 카르보사이클)을 형성한다. 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-6} 카르보사이클을 형성한다. 다른 실시양태에서, R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_6 카르보사이클, 예컨대 시클로헥실 또는 페닐 기를 형성한다. 특정 실시양태에서, 헤테로사이클 또는 C_{3-6} 카르보사이클은 (예를 들어, 동일한 고리 원자에서 또는 인접한 또는 비-인접한 고리 원자에서) 1개 이상의 알킬 기로 치환된다. 예를 들어, R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 C_5 알킬 치환을 보유하는 시클로헥실 또는 페닐 기를 형성할 수 있다. 특정 실시양태에서, R_2 및 R_3에 의해 형성된 헤테로사이클 또는 C_{3-6} 카르보사이클은 카르보사이클 기로 치환된다. 예를 들어, R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 시클로헥실로 치환된 시클로헥실 또는 페닐 기를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{7-15} 카르보사이클, 예컨대 시클로헵틸, 시클로펜타데카닐, 또는 나프틸 기를 형성한다.

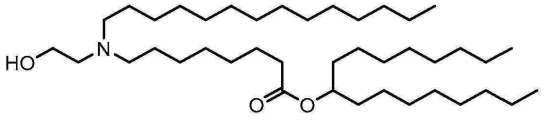
[1249] 일부 실시양태에서, R_4는 $-(CH_2)_nQ$ 및 $-(CH_2)_nCHQR$로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Q는 -OR, -OH, $-O(CH_2)_nN(R)_2$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, -CN, $-N(R)C(O)R$, $-N(H)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(H)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(R)_2$, $-N(H)C(O)N(H)(R)$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(R)_2$, $-N(H)C(S)N(H)(R)$, 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, Q는 이미다졸, 피리미딘, 및 퓨린으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1250] 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클 또는 카르보사이클을 형성한다. 일부 실시양태에서, R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-6} 카르보사이클, 예컨대 페닐 기를 형성한다. 특정 실시양태에서, 헤테로사이클 또는 C_{3-6} 카르보사이클은 (예를 들어, 동일한 고리 원자에서 또는 인접한 또는 비-인접한 고리 원자에서) 1개 이상의 알킬 기로 치환된다. 예를 들어, R_2 및 R_3은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 1개 이상의 C_5 알킬 치환을 보유하는 페닐 기를 형성할 수 있다.

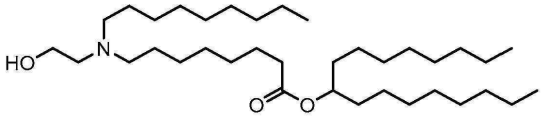
[1251] 일부 실시양태에서, 본 개시내용, 화학식 (I)의 화합물의 제약 조성물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



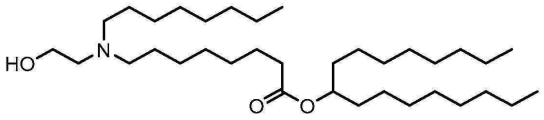
(화합물 1),



(화합물 2),

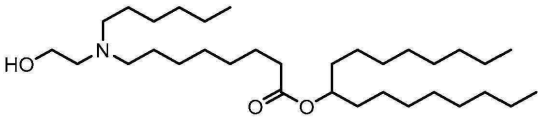


(화합물 3),

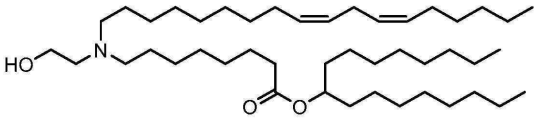


(화합물 4),

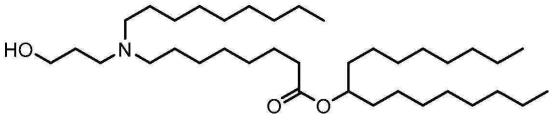
[1252]



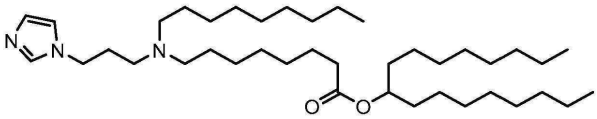
(화합물 5),



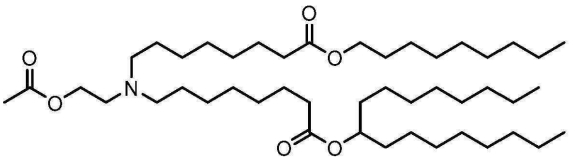
(화합물 6),



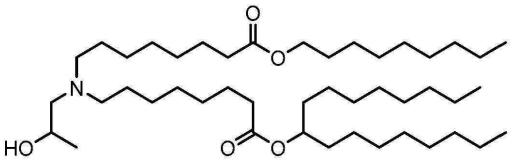
(화합물 7),



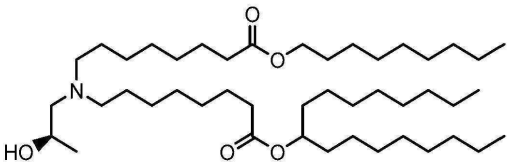
(화합물 8),



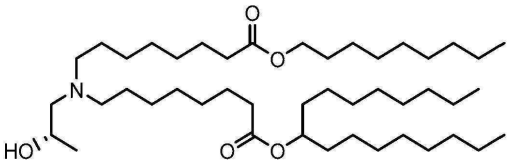
(화합물 9),



(화합물 10),

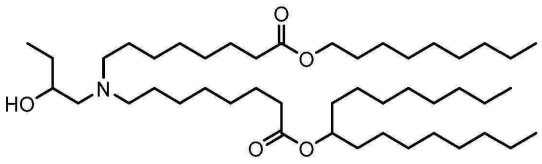


(화합물 11),

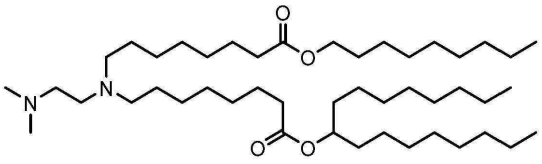


(화합물 12),

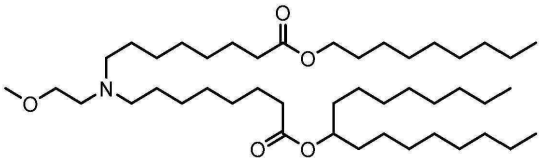
[1253]



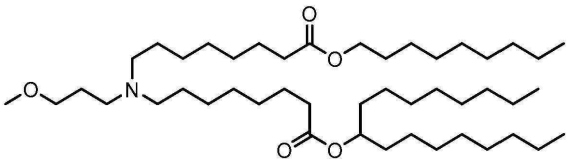
(화합물 13),



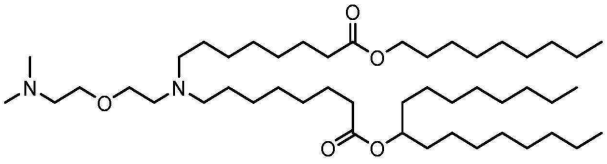
(화합물 14),



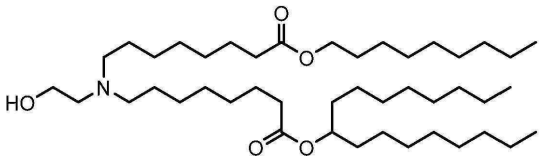
(화합물 15),



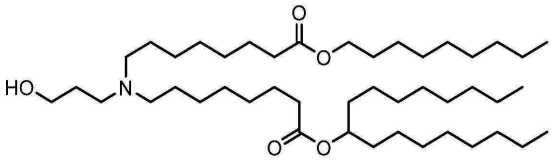
(화합물 16),



(화합물 17),

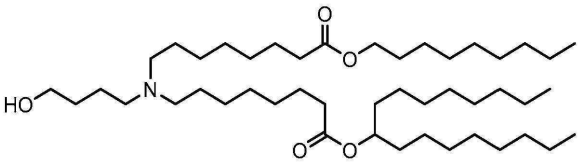


(화합물 18),

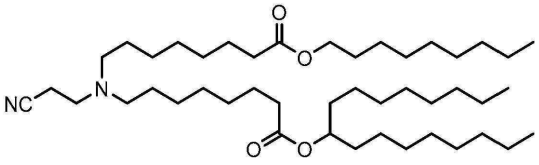


(화합물 19),

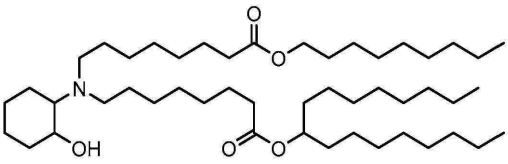
[1254]



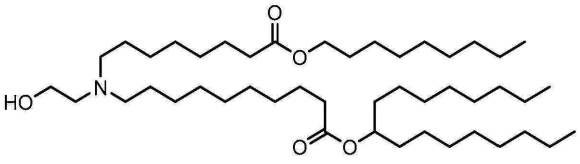
(화합물 20),



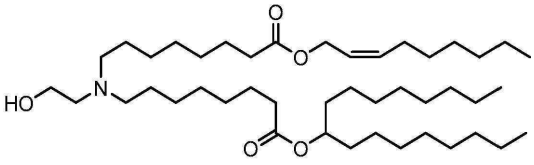
(화합물 21),



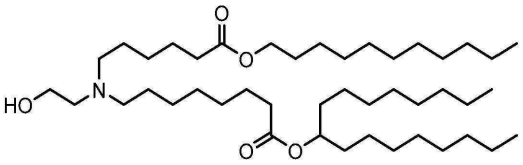
(화합물 22),



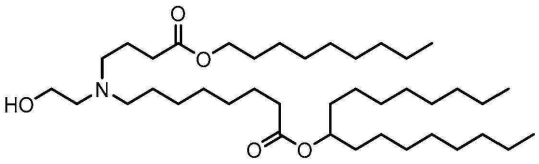
(화합물 23),



(화합물 24),

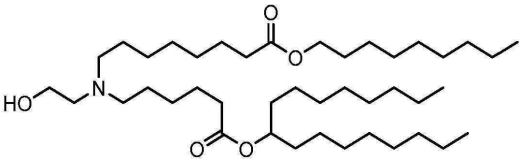


(화합물 25),

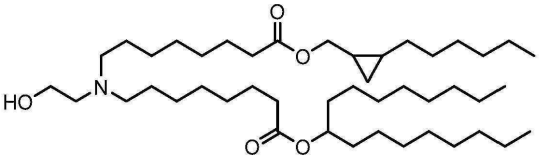


(화합물 26),

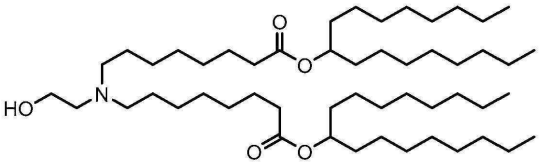
[1255]



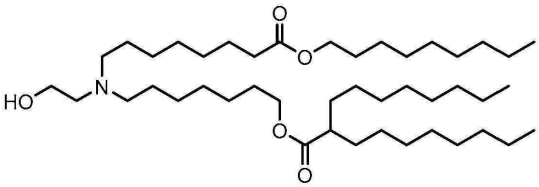
(화합물 27),



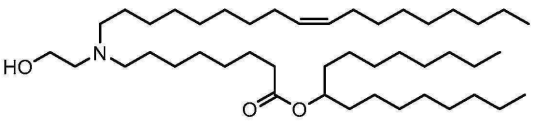
(화합물 28),



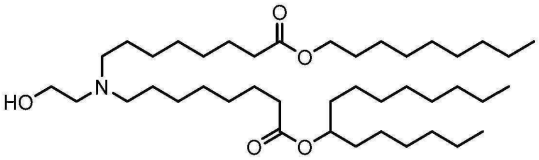
(화합물 29),



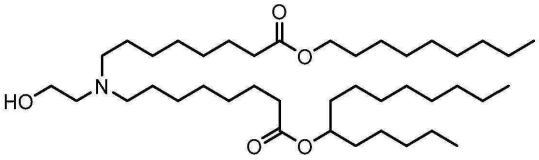
(화합물 30),



(화합물 31),

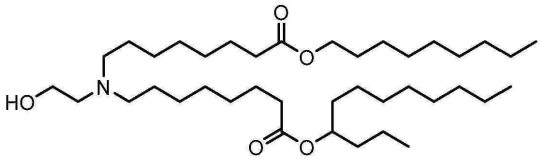


(화합물 32),

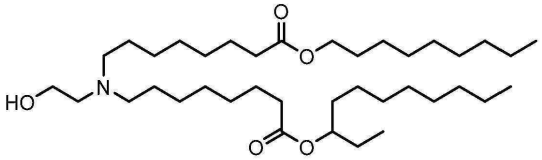


(화합물 33),

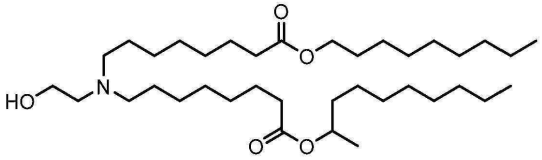
[1256]



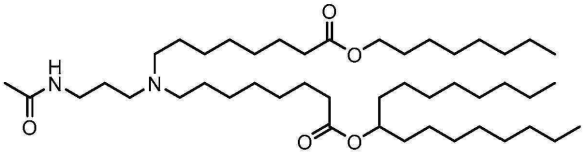
(화합물 34),



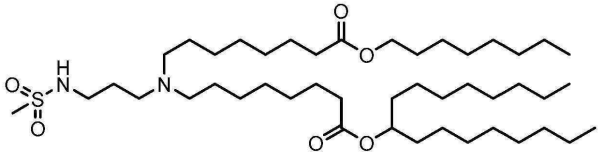
(화합물 35),



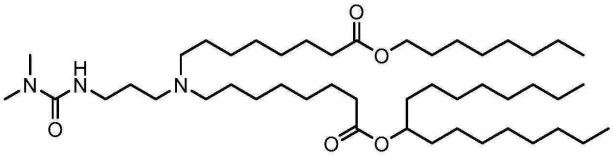
(화합물 36),



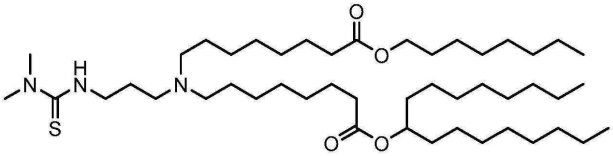
(화합물 37),



(화합물 38),

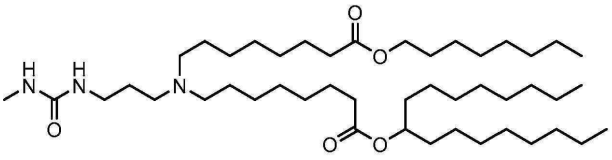


(화합물 39),

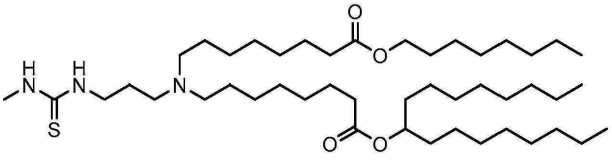


(화합물 40),

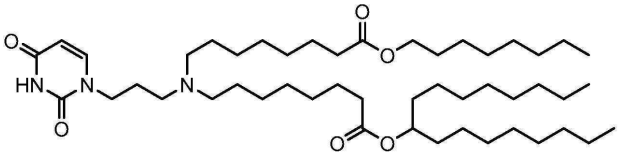
[1257]



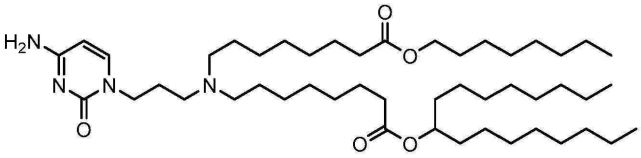
(화합물 41),



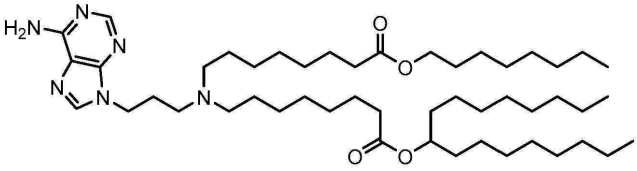
(화합물 42),



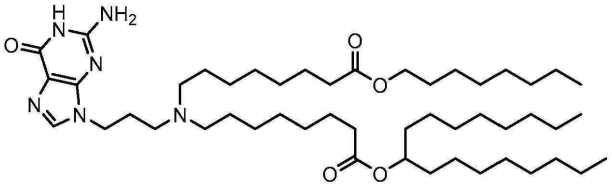
(화합물 43),



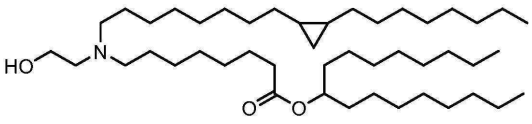
(화합물 44),



(화합물 45),

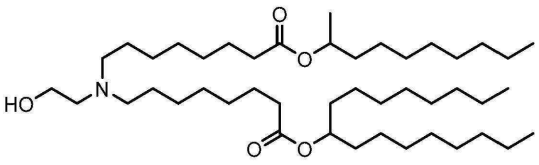


(화합물 46),

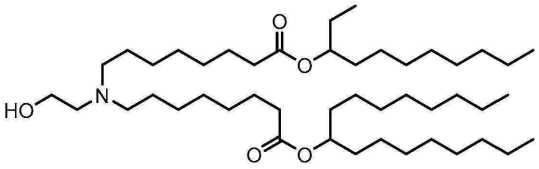


(화합물 47),

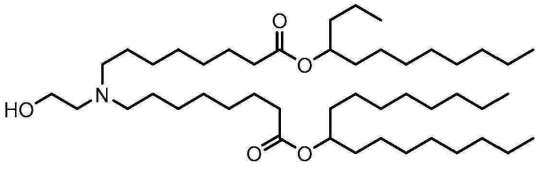
[1258]



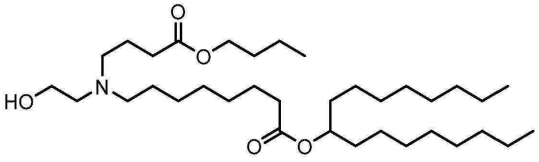
(화합물 48),



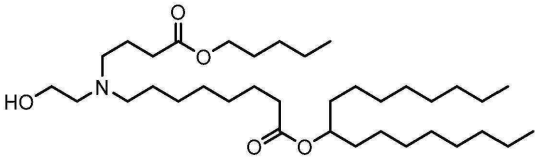
(화합물 49),



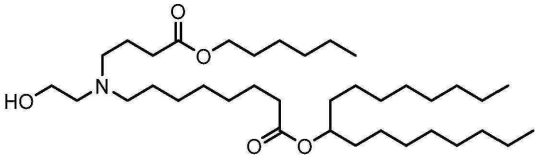
(화합물 50),



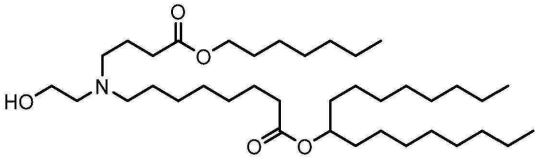
(화합물 51),



(화합물 52),

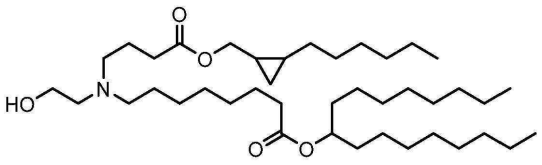


(화합물 53),

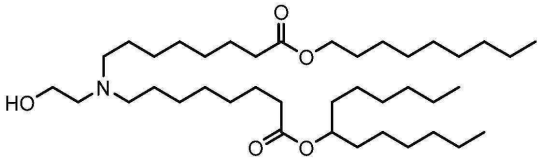


(화합물 54),

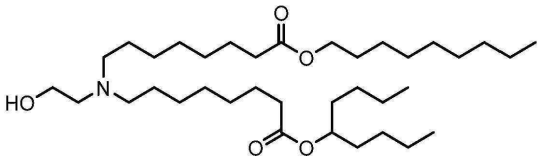
[1259]



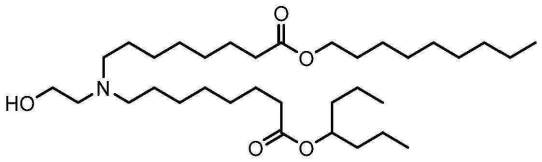
(화합물 55),



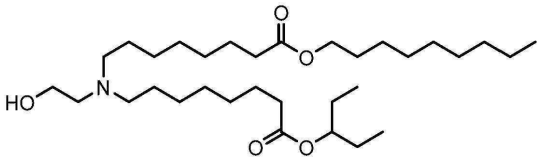
(화합물 56),



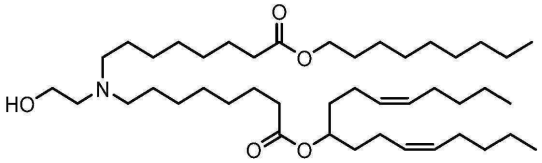
(화합물 57),



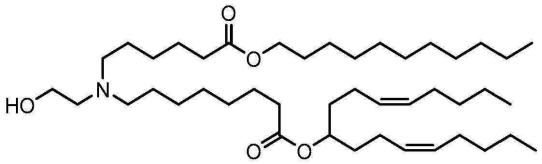
(화합물 58),



(화합물 59),

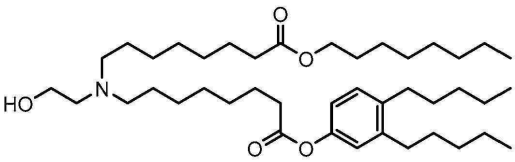


(화합물 60),

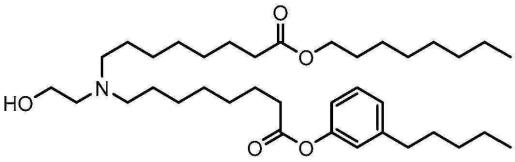


(화합물 61),

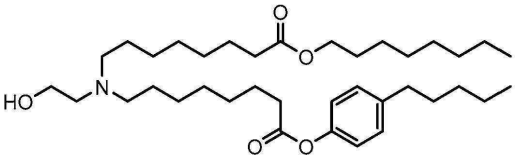
[1260]



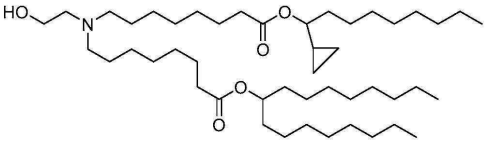
(화합물 62),



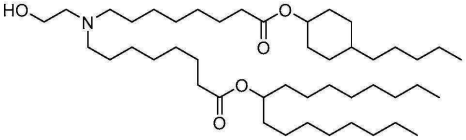
(화합물 63),



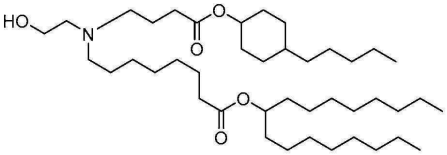
(화합물 64),



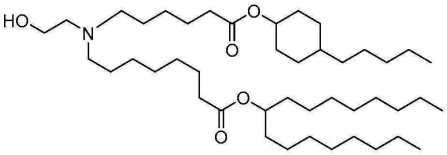
(화합물 65),



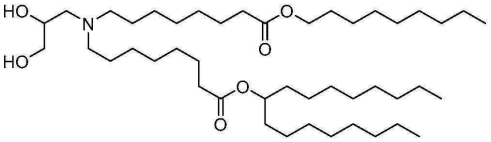
(화합물 66),



(화합물 67),

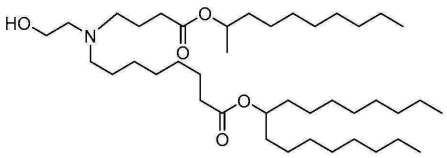


(화합물 68),

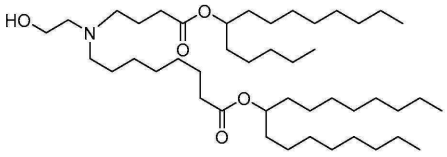


(화합물 69),

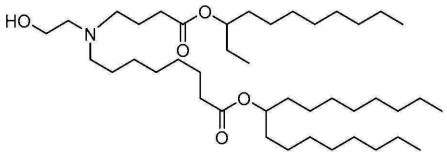
[1261]



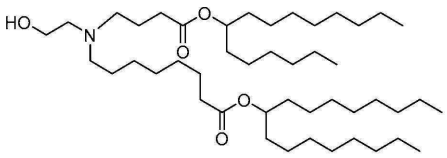
(화합물 70),



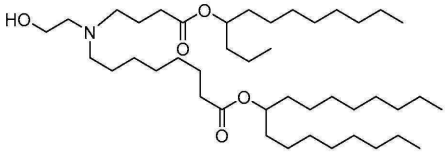
(화합물 71),



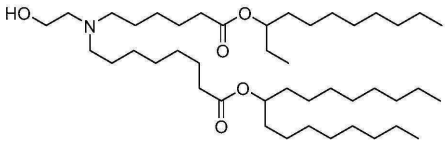
(화합물 72),



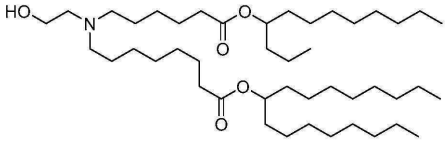
(화합물 73),



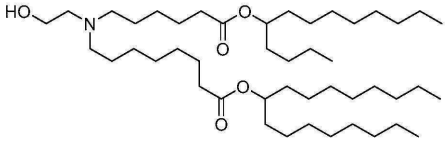
(화합물 74),



(화합물 75),

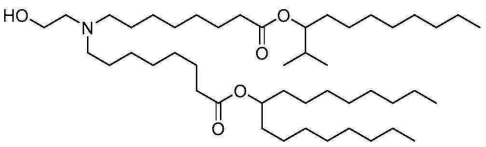


(화합물 76),

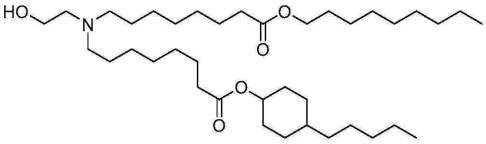


(화합물 77),

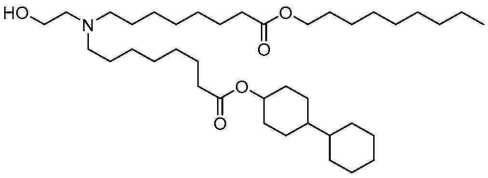
[1262]



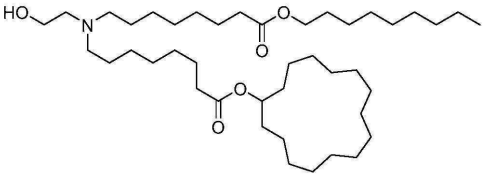
(화합물 78),



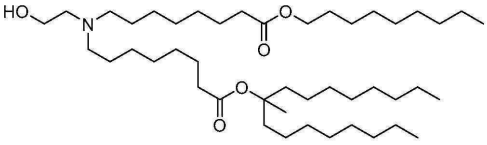
(화합물 79),



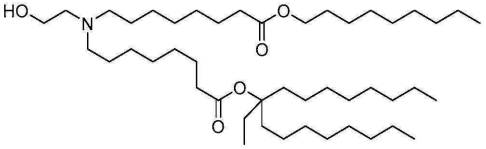
(화합물 80),



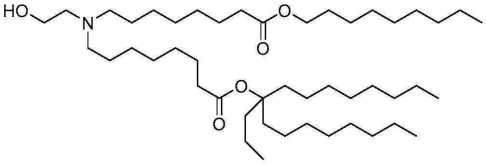
(화합물 81),



(화합물 82),

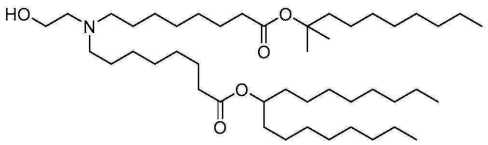


(화합물 83),

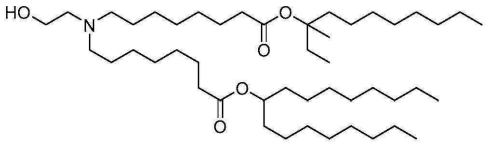


(화합물 84),

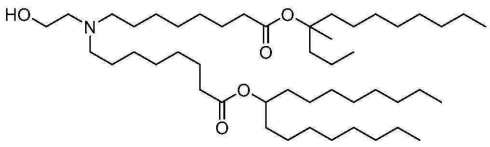
[1263]



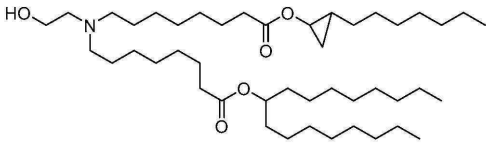
(화합물 85),



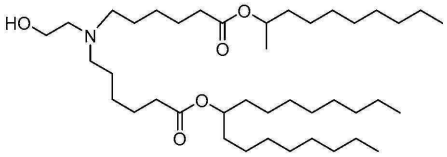
(화합물 86),



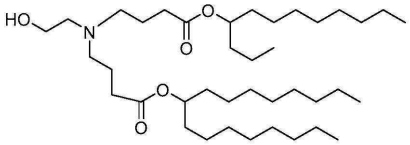
(화합물 87),



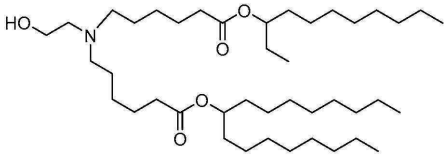
(화합물 88),



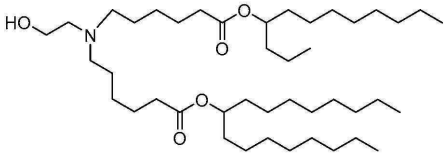
(화합물 89),



(화합물 90),

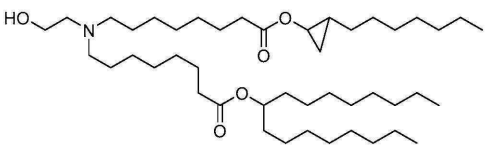


(화합물 91),

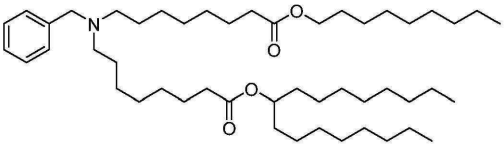


(화합물 92),

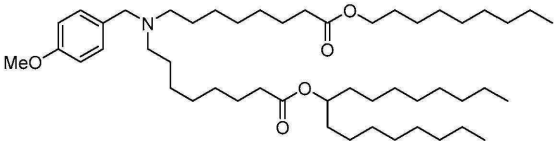
[1264]



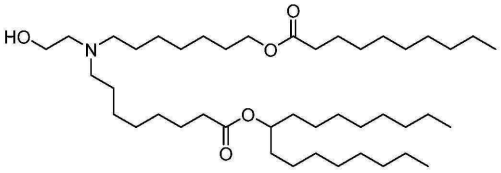
(화합물 93),



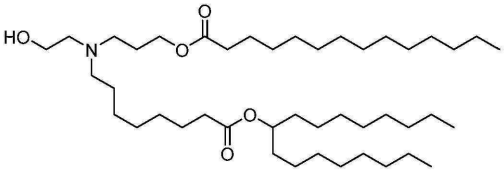
(화합물 94),



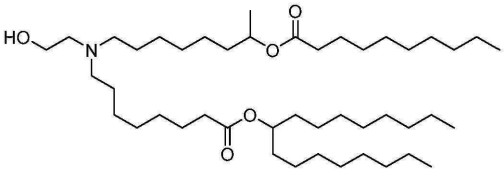
(화합물 95),



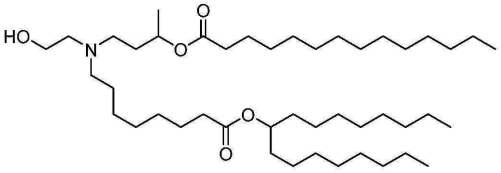
(화합물 96),



(화합물 97),

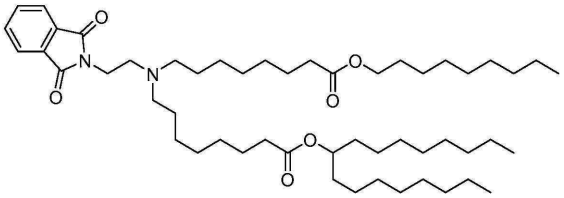


(화합물 98),

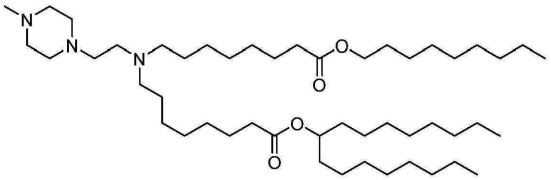


(화합물 99),

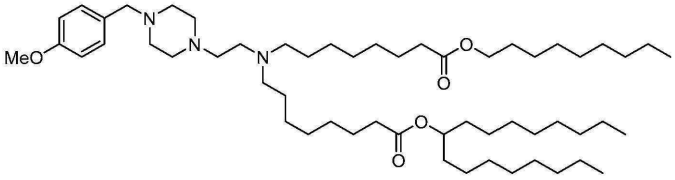
[1265]



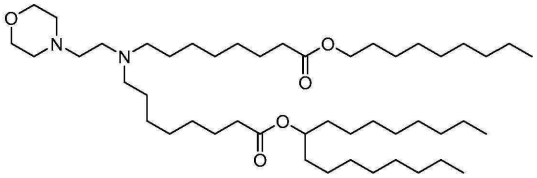
(화합물 100),



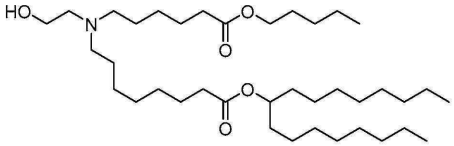
(화합물 101),



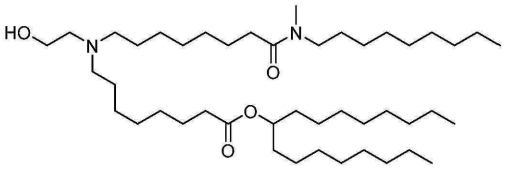
(화합물 102),



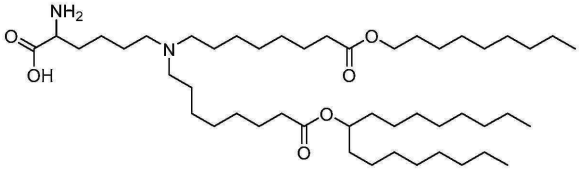
(화합물 103),



(화합물 104),

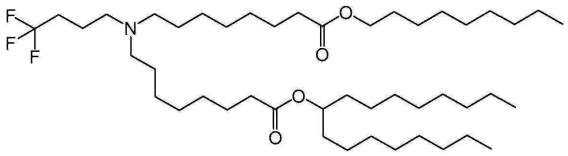


(화합물 105),

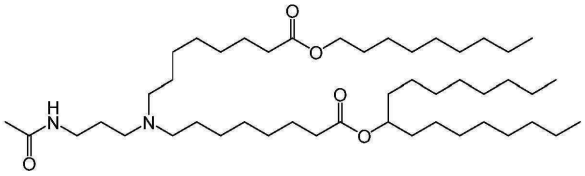


(화합물 106),

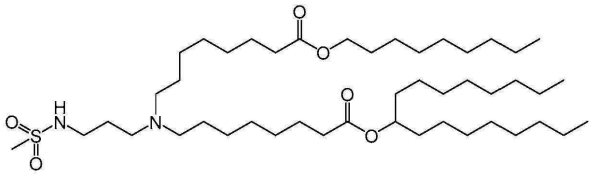
[1266]



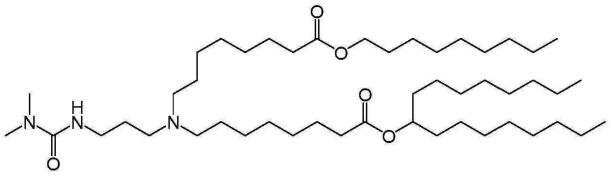
(화합물 107),



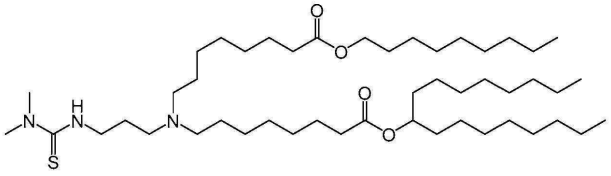
(화합물 108),



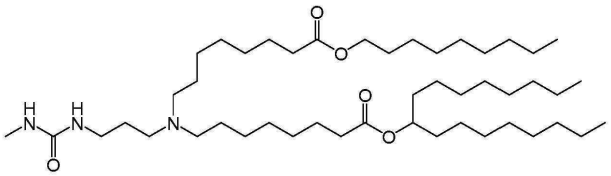
(화합물 109),



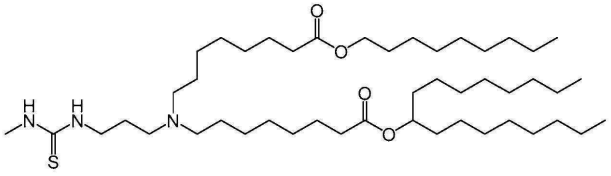
(화합물 110),



(화합물 111),

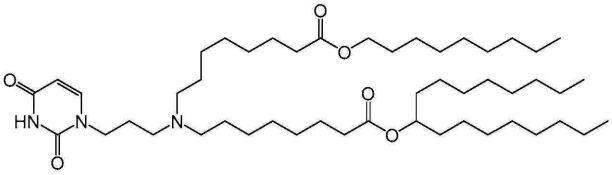


(화합물 112),

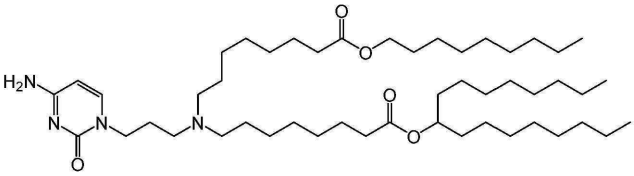


(화합물 113),

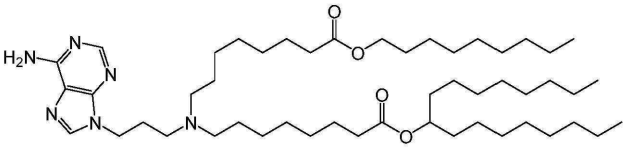
[1267]



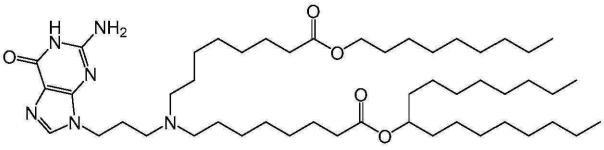
(화합물 114),



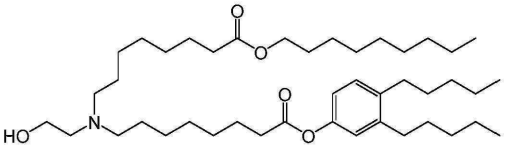
(화합물 115),



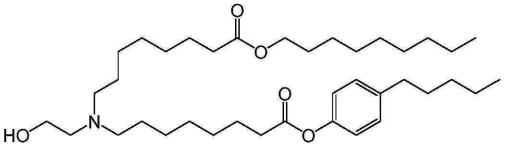
(화합물 116),



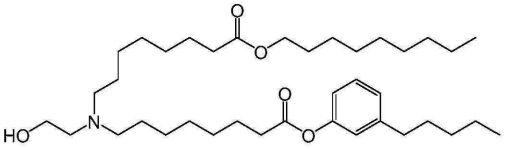
(화합물 117),



(화합물 118),

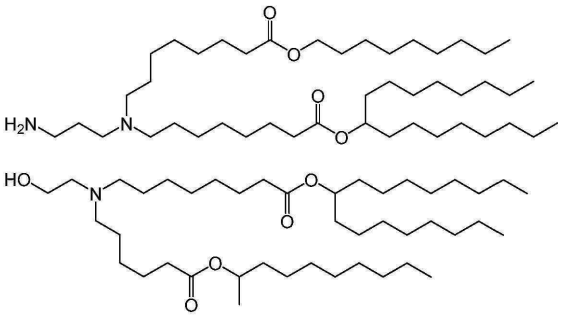


(화합물 119),



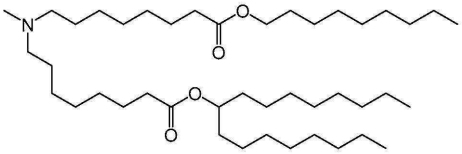
(화합물 120),

[1268]

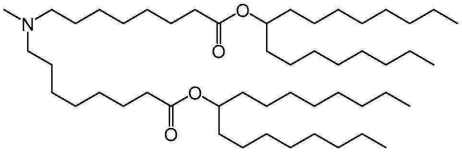


(화합물 121),

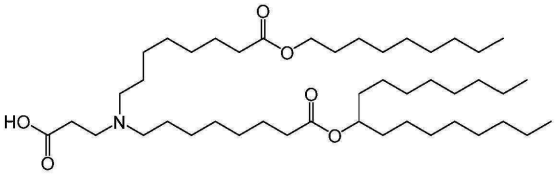
(화합물 122),



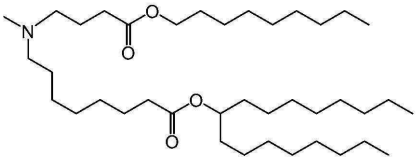
(화합물 123),



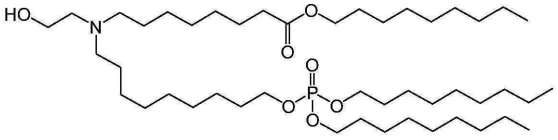
(화합물 124),



(화합물 125),

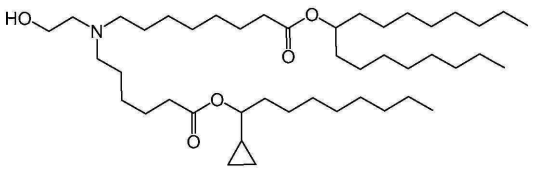


(화합물 126),

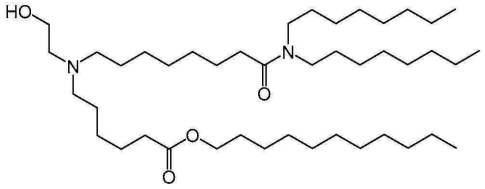


(화합물 127),

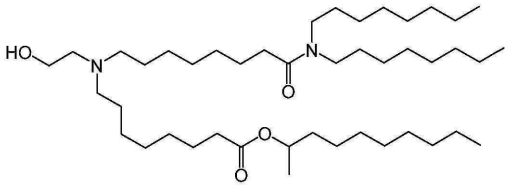
[1269]



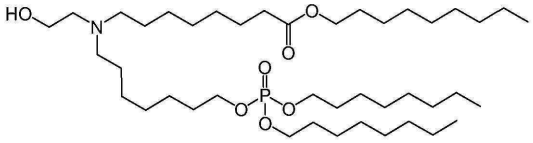
(화합물 128),



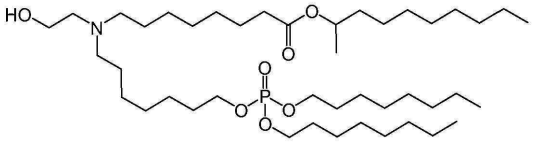
(화합물 129),



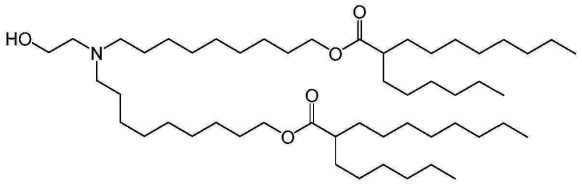
(화합물 130),



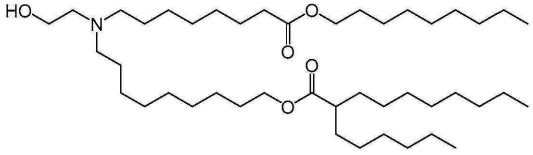
(화합물 131),



(화합물 132),

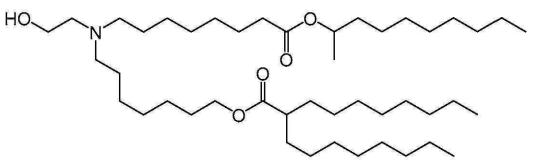


(화합물 133),

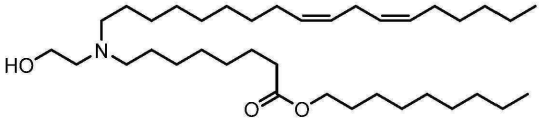


(화합물 134),

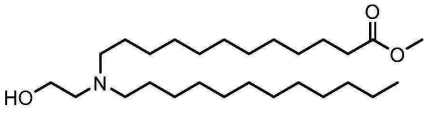
[1270]



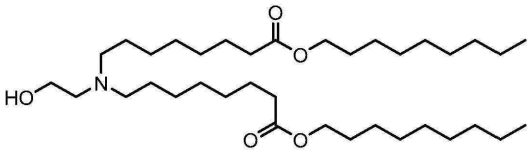
(화합물 135),



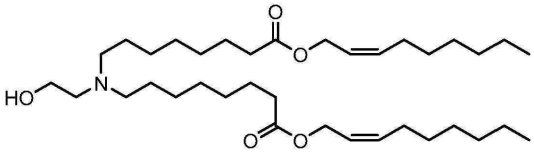
(화합물 136),



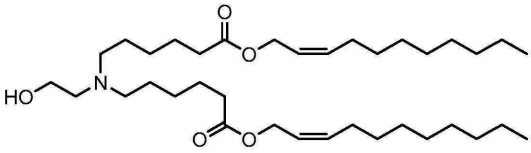
(화합물 137),



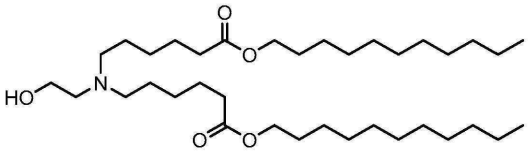
(화합물 138),



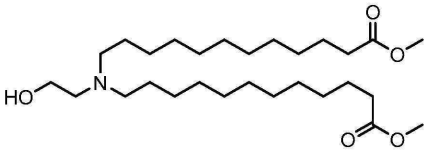
(화합물 139),



(화합물 140),

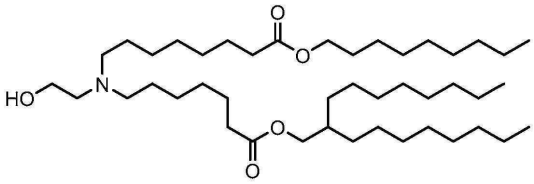


(화합물 141),

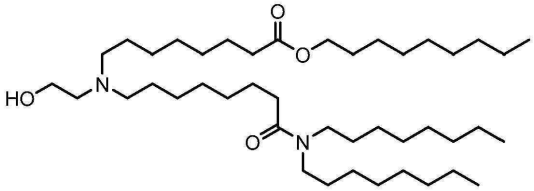


(화합물 142),

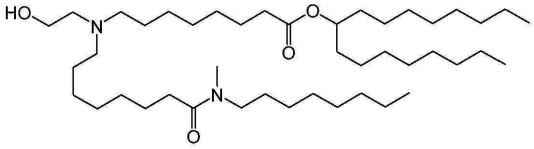
[1271]



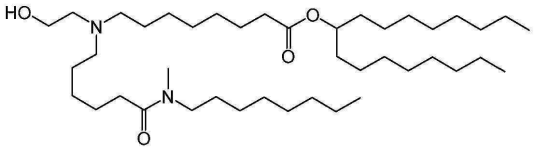
(화합물 143),



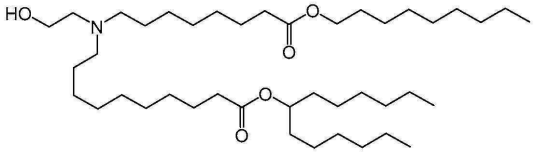
(화합물 144),



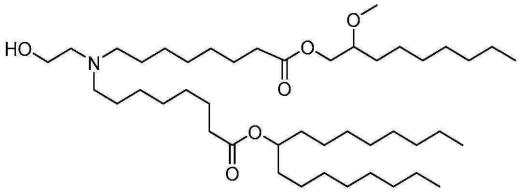
(화합물 145),



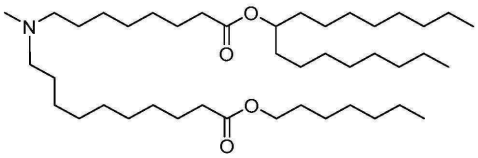
(화합물 146),



(화합물 147),

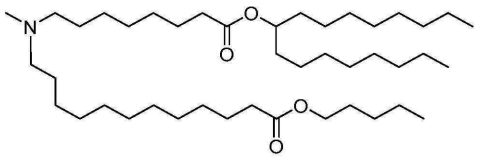


(화합물 148),

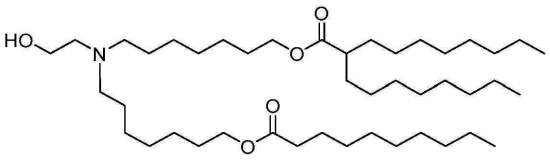


(화합물 149),

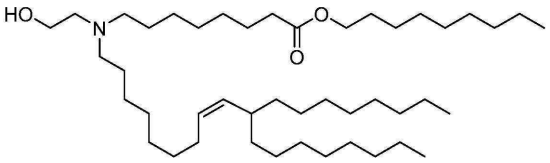
[1272]



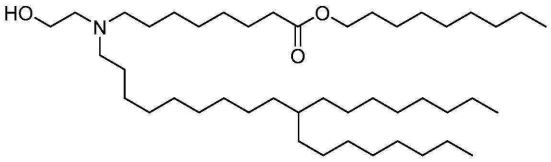
(화합물 150),



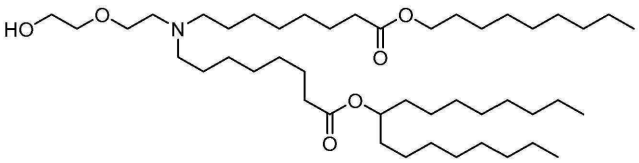
(화합물 151),



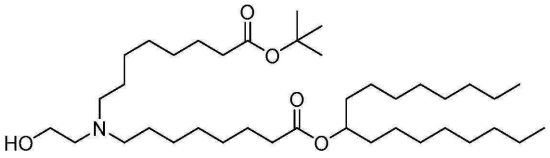
(화합물 152),



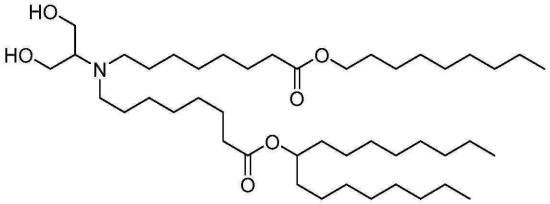
(화합물 153),



(화합물 154),

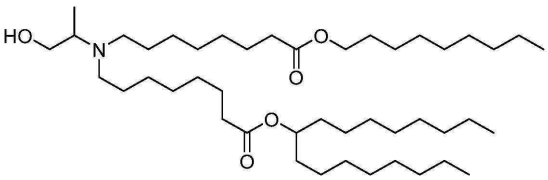


(화합물 155),

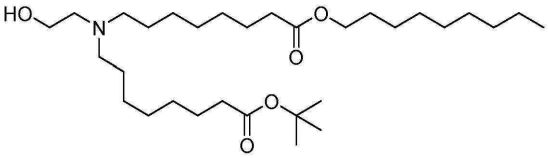


(화합물 156),

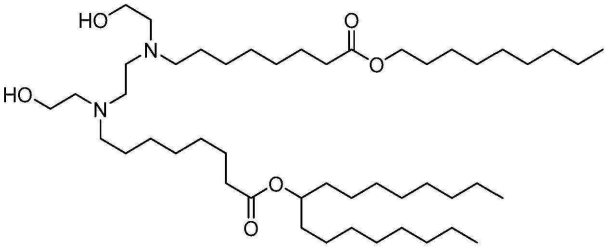
[1273]



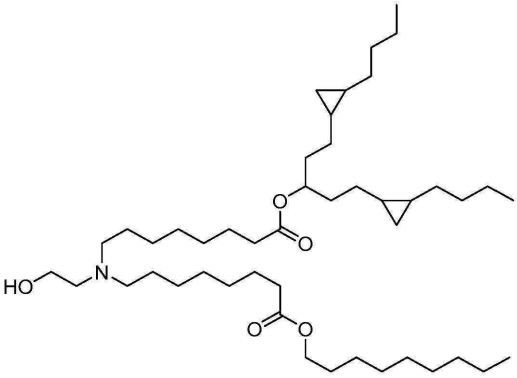
(화합물 157),



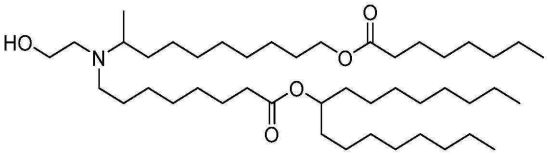
(화합물 158),



(화합물 159),

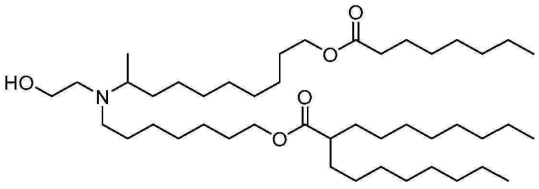


(화합물 160),

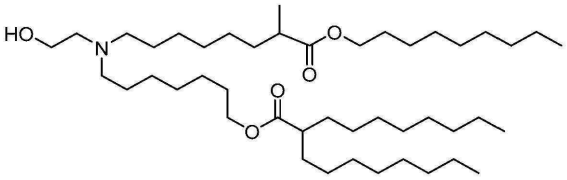


(화합물 161),

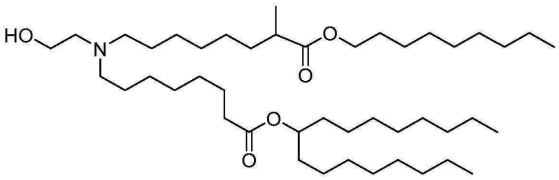
[1274]



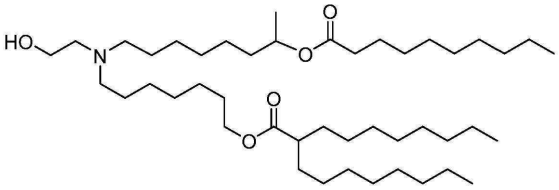
(화합물 162),



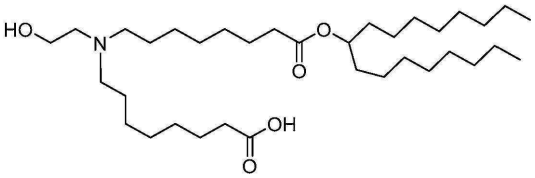
(화합물 163),



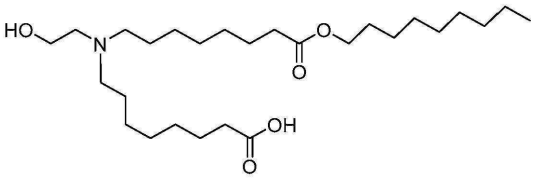
(화합물 164),



(화합물 165),

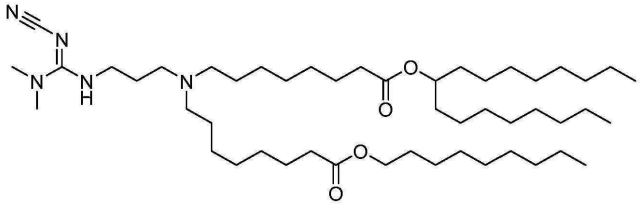


(화합물 166),

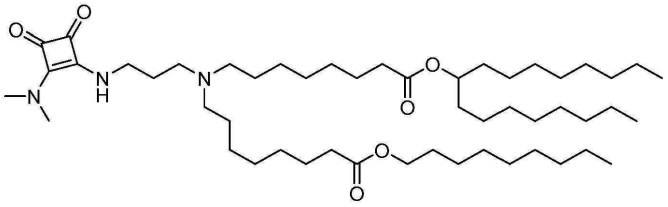


(화합물 167),

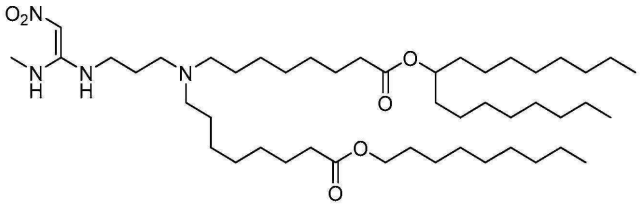
[1275]



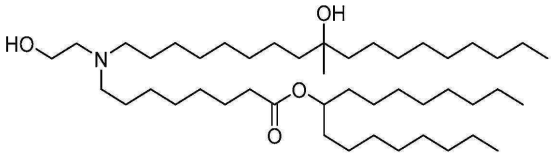
(화합물 168),



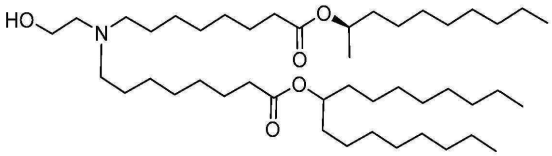
(화합물 169),



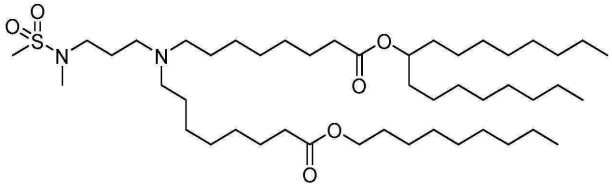
(화합물 170),



(화합물 171),

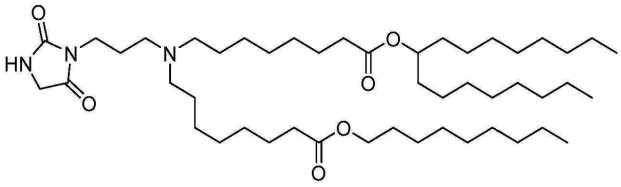


(화합물 172),

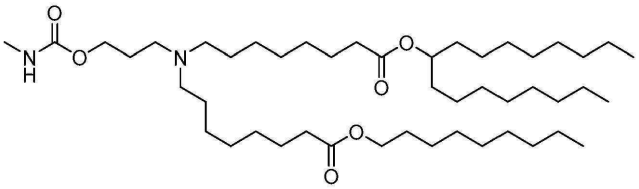


(화합물 173),

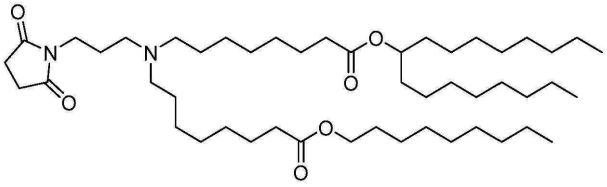
[1276]



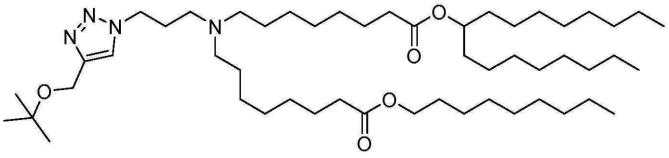
(화합물 174),



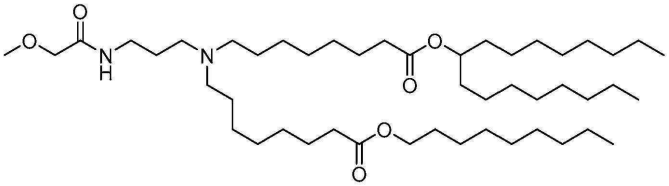
(화합물 175),



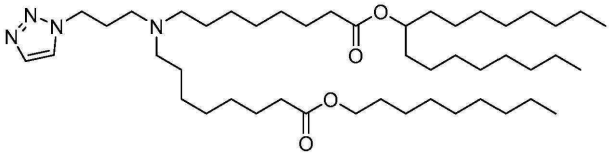
(화합물 176),



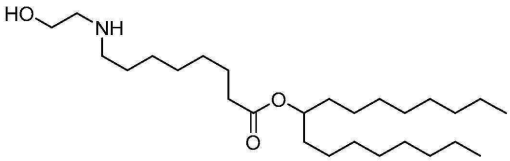
(화합물 177),



(화합물 178),

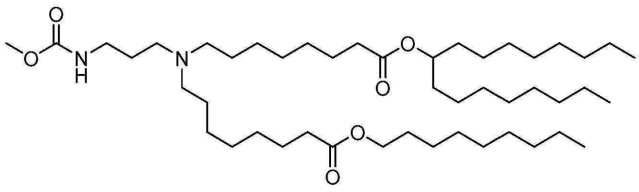


(화합물 179),

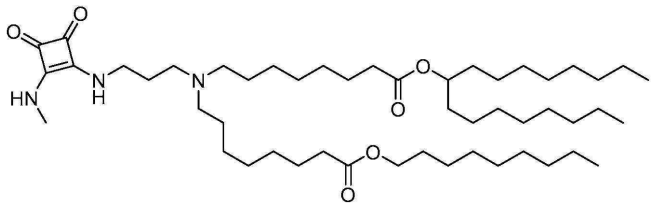


(화합물 180),

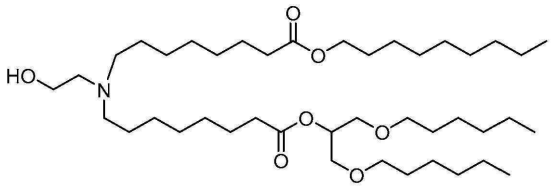
[1277]



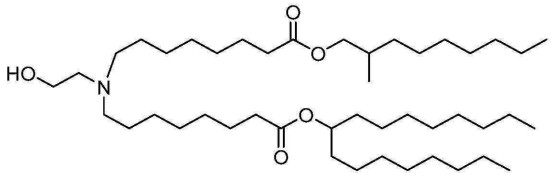
(화합물 181),



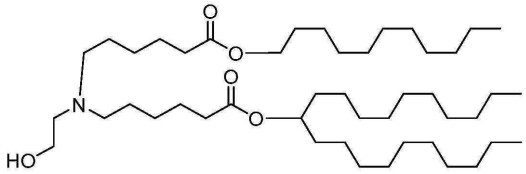
(화합물 182),



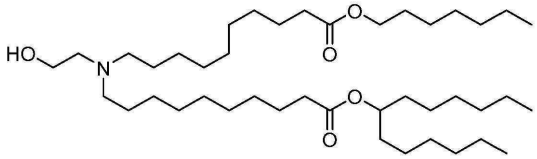
(화합물 183),



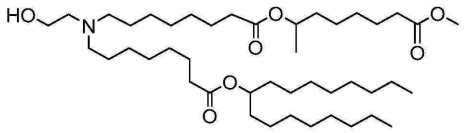
(화합물 184),



(화합물 185),

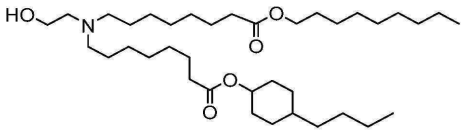


(화합물 186),

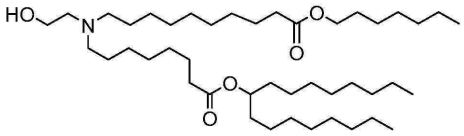


(화합물 187),

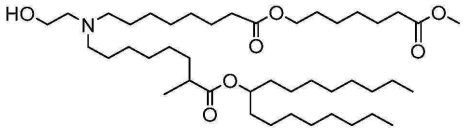
[1278]



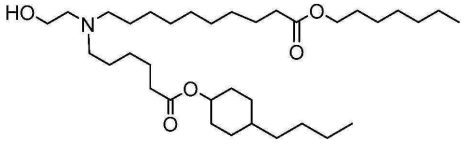
(화합물 188),



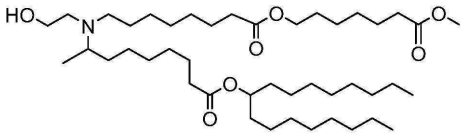
(화합물 189),



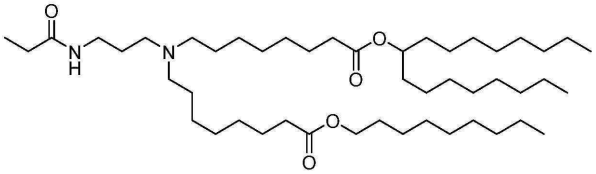
(화합물 190),



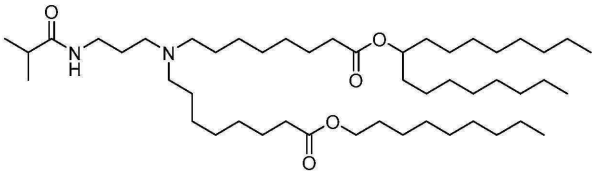
(화합물 191),



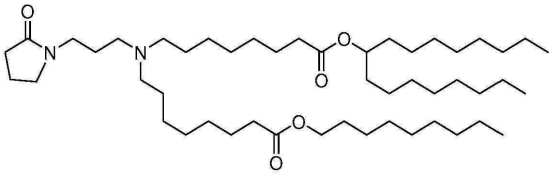
(화합물 192),



(화합물 193),

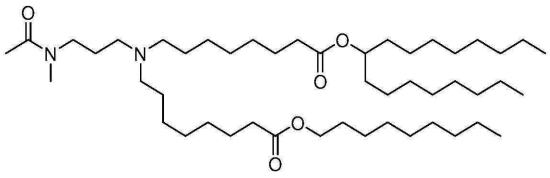


(화합물 194),

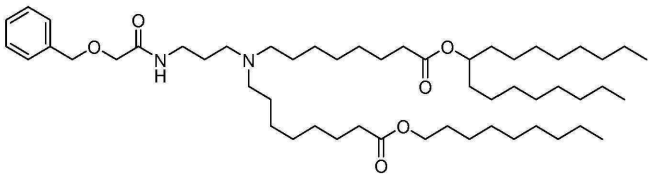


(화합물 195),

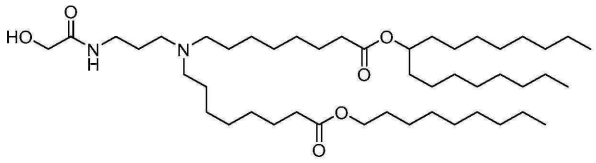
[1279]



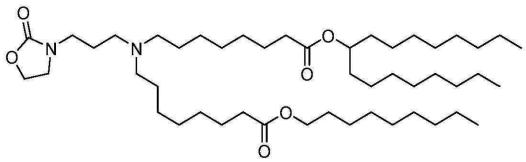
(화합물 196),



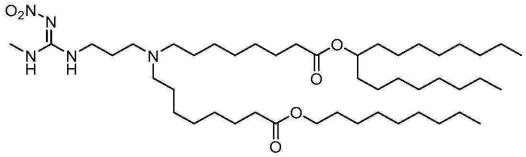
(화합물 197),



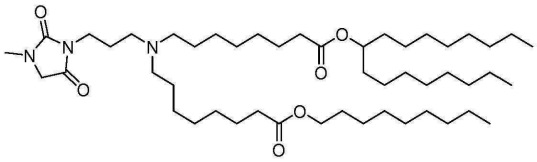
(화합물 198),



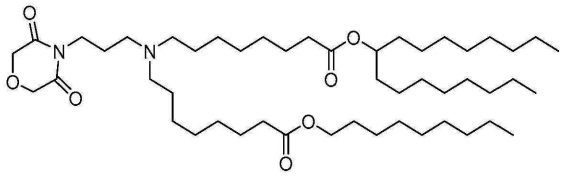
(화합물 199),



(화합물 200),

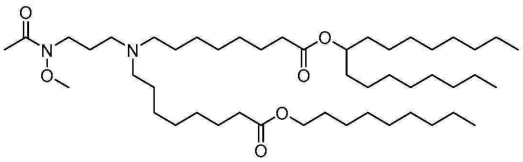


(화합물 201),

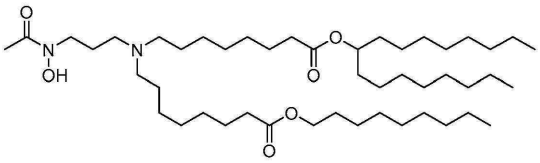


(화합물 202),

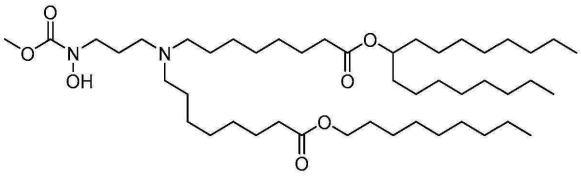
[1280]



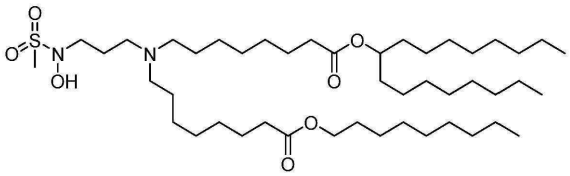
(화합물 203),



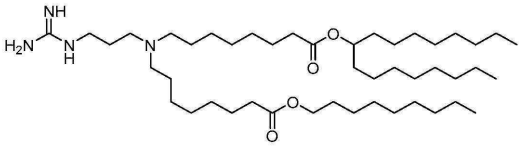
(화합물 204),



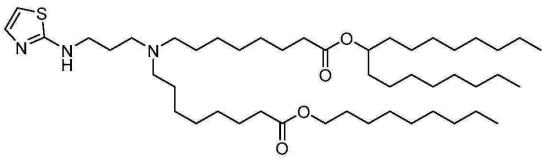
(화합물 205),



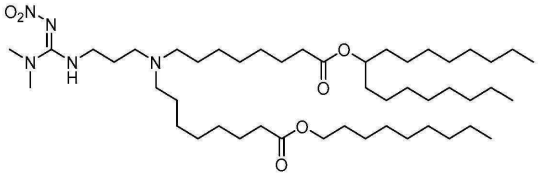
(화합물 206),



(화합물 207),

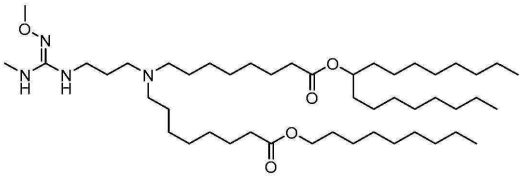


(화합물 208),

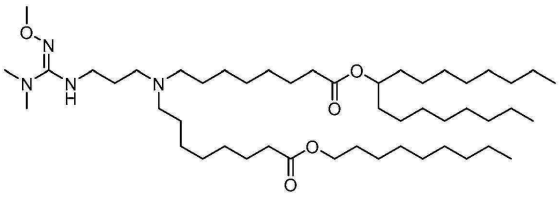


(화합물 209),

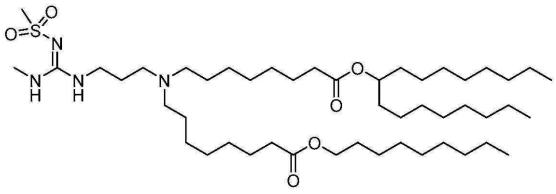
[1281]



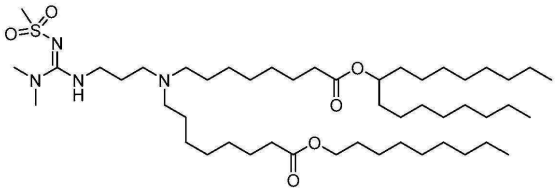
(화합물 210),



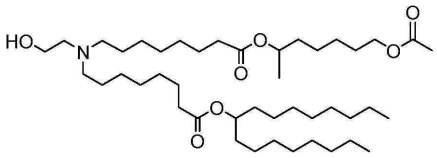
(화합물 211),



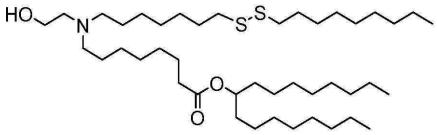
(화합물 212),



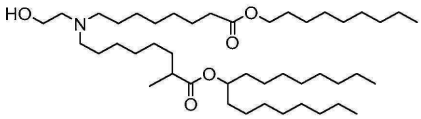
(화합물 213),



(화합물 214),

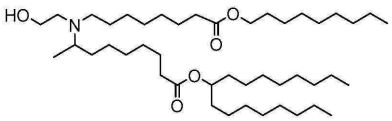


(화합물 215),

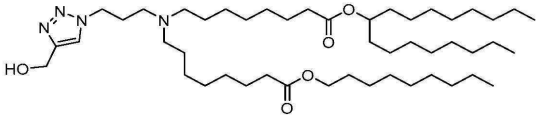


(화합물 216),

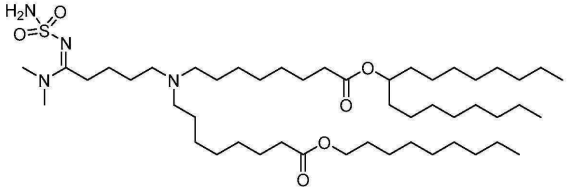
[1282]



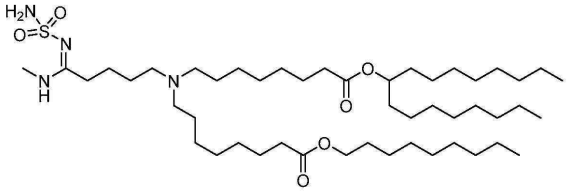
(화합물 217),



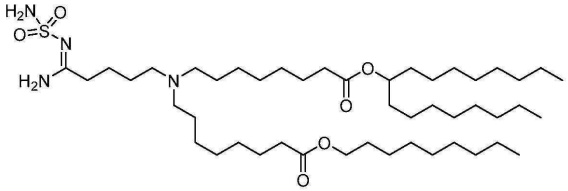
(화합물 218),



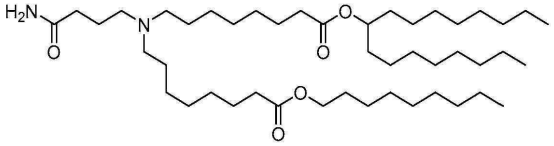
(화합물 219),



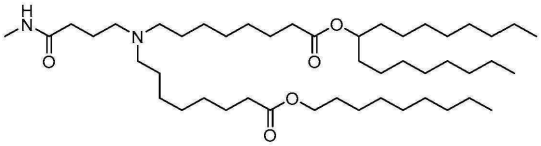
(화합물 220),



(화합물 221),

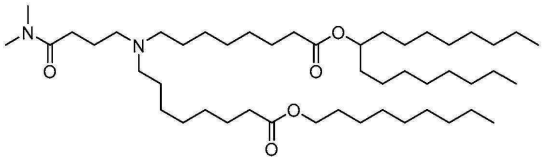


(화합물 222),

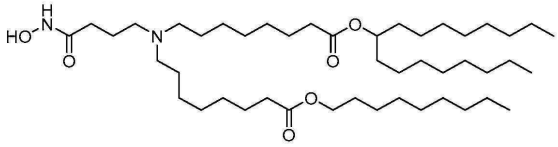


(화합물 223),

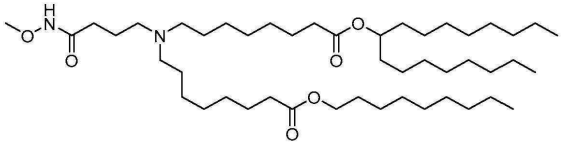
[1283]



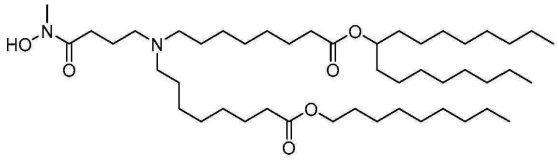
(화합물 224),



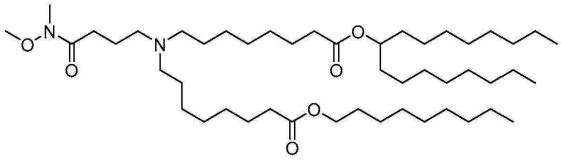
(화합물 225),



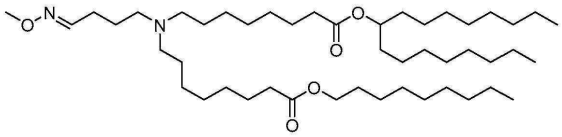
(화합물 226),



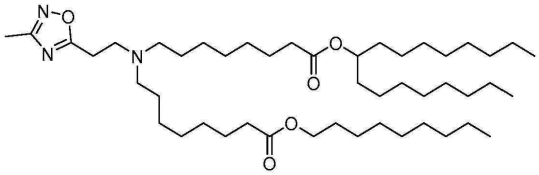
(화합물 227),



(화합물 228),

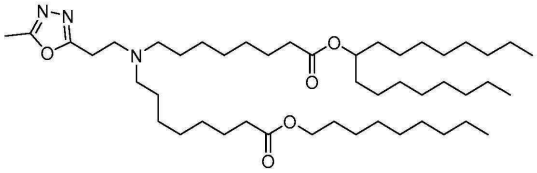


(화합물 229),

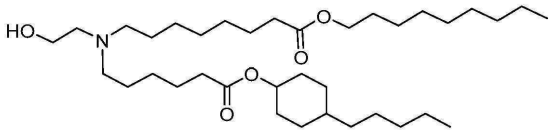


(화합물 230),

[1284]



(화합물 231),



(화합물 232)

[1285]

[1286] 및 그의 염 또는 입체이성질체.

[1287] 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 1-화합물 147, 또는 그의 염 또는 입체이성질체로 이루어진 군로부터 선택된다.

[1288] 본원에 개시된 지질 화합물의 아민 모이어티는 특정 조건 하에 양성자화될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)에 따른 지질의 중심 아민 모이어티는 전형적으로 아미노 모이어티의 pKa 미만의 pH에서 양성자화되고 (즉, 양으로 하전되고), 실질적으로 pKa 초과의 pH에서는 하전되지 않는다. 이러한 지질은 이온화성 아미노 지질로 지칭될

수 있다.

[1289] 하나의 구체적 실시양태에서, 이온화성 아미노 지질은 화합물 18이다.

[1290] 일부 실시양태에서, 이온화성 아미노 지질, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 양은 지질 조성물 중에서 약 1 mol % 내지 99 mol % 범위이다.

[1291] 한 실시양태에서, 이온화성 아미노 지질, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 양은 지질 조성물 중에서 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 mol %이다.

[1292] 한 실시양태에서, 이온화성 아미노 지질, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 양은 지질 조성물 중에서 약 30 mol % 내지 약 70 mol %, 약 35 mol % 내지 약 65 mol %, 약 40 mol % 내지 약 60 mol %, 및 약 45 mol % 내지 약 55 mol % 범위이다.

[1293] 하나의 구체적 실시양태에서, 이온화성 아미노 지질, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 양은 지질 조성물 중에서 약 50 mol %이다.

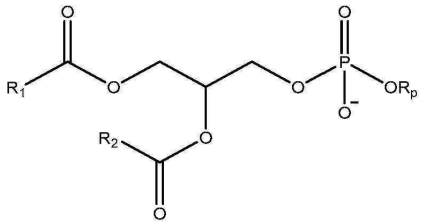
[1294] 본원에 개시된 이온화성 아미노 지질, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물에 더하여, 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 추가의 성분 예컨대 인지질, 구조적 지질, 4급 아민 화합물, PEG-지질, 및 그의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[1295] 다른 측면에서, 지질 나노입자는 약 20-60% 이온화성 아미노 지질: 5-25% 인지질 지질: 25-55% 스테롤; 및 0.5-15% PEG-변형된 지질의 몰비를 포함한다. 다른 측면에서, 지질 나노입자 담체는 약 20-60% 화합물 18: 5-25% 인지질: 25-55% 콜레스테롤; 및 0.5-15% PEG-변형된 지질의 몰비를 포함한다. 다른 측면에서, 지질 나노입자 담체는 약 50% 이온화성 아미노 지질: 약 10% 인지질: 약 38.5% 콜레스테롤; 및 약 1.5% PEG-변형된 지질의 몰비를 포함한다. 다른 측면에서, 지질 나노입자 담체는 약 50% 화합물 18: 약 10% 인지질: 약 38.5% 콜레스테롤; 및 약 1.5% PEG-변형된 지질의 몰비를 포함한다. 다른 측면에서, 지질 나노입자 담체는 약 49.83% 이온화성 아미노 지질: 약 9.83% 인지질: 약 30.33% 콜레스테롤; 및 약 2.0% PEG-변형된 지질의 몰비를 포함한다. 다른 측면에서, 지질 나노입자 담체는 약 49.83% 화합물 18: 약 9.83% 인지질: 약 30.33% 콜레스테롤; 및 약 2.0% PEG-변형된 지질의 몰비를 포함한다.

[1296] b. 지질 조성물 중의 추가의 성분

[1297] (i) 인지질

[1298] 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 1종 이상의 인지질, 예를 들어, 1종 이상의 포화 또는 (폴리)불포화 인지질 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 일반적으로, 인지질은 인지질 모이어티 및 1개 이상의 지방산 모이어티를 포함한다. 예를 들어, 인지질은 화학식 (VII)에 따른 지질일 수 있으며



(VII)

[1299]

[1300] 여기서 R_p는 인지질 모이어티를 나타내고, R_1 및 R_2는 동일하거나 상이할 수 있으며 불포화를 갖거나 갖지 않는 지방산 모이어티를 나타낸다.

[1301] 인지질 모이어티는, 예를 들어, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 글리세롤, 포스파티딜 세린, 포스파티드산, 2-리소포스파티딜 콜린 및 스핑고미엘린으로 이루어진 비제한적 군으로부터 선택될 수 있다.

[1302] 지방산 모이어티는, 예를 들어, 라우르산, 미리스트산, 미리스톨레산, 팔미트산, 팔미톨레산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 알파-리놀렌산, 에루스산, 피탄산, 아라키드산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 베헨산, 도코사

펜타엔산 및 도코사헥사엔산으로 이루어진 비제한적 군으로부터 선택될 수 있다.

[1303] 특정한 인지질은 막에 대한 융합을 용이하게 할 수 있다. 예를 들어, 양이온성 인지질은 막 (예를 들어, 세포 또는 세포내 막)의 1종 이상의 음으로 하전된 인지질과 상호작용할 수 있다. 막에 대한 인지질의 융합은 지질-함유 조성물 (예를 들어, LNP)의 1종 이상의 요소 (예를 들어, 치료제)가 막을 통과함으로써, 예를 들어 1종 이상의 요소의 표적 조직 (예를 들어, 종양 조직)으로의 전달을 허용하도록 할 수 있다.

[1304] 분지화, 산화, 고리화 및 알킨을 포함하는 변형 및 치환을 갖는 천연 종을 포함하는 비-천연 인지질 종이 또한 고려된다. 예를 들어, 인지질은 1개 이상의 알킨 (예를 들어, 1개 이상의 이중 결합이 삼중 결합으로 대체된 알케닐 기)으로 관능화되거나 또는 그에 가교될 수 있다. 적절한 반응 조건 하에, 알킨 기는 아지드에의 노출 시 구리-촉매화 고리화첨가를 겪을 수 있다. 이러한 반응은 막 투과 또는 세포 인식을 용이하게 하기 위해 나노입자 조성물의 지질 이중층을 관능화시키거나, 또는 유용한 성분 예컨대 표적화 또는 영상화 모이어티 (예를 들어, 염료)에 나노입자 조성물을 접합시키는 데 유용할 수 있다.

[1305] 인지질은 글리세로인지질 예컨대 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜글리세롤 및 포스파티드산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 인지질은 또한 포스포스핑고지질, 예컨대 스핑고미엘린을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 종양내 전달을 위한 제약 조성물은 1종 초과의 인지질을 포함할 수 있다. 1종 초과의 인지질이 사용되는 경우에, 이러한 인지질은 동일한 인지질 부류 (예를 들어, MSPC 및 DSPC) 또는 상이한 부류 (예를 들어, MSPC 및 MSPE)에 속할 수 있다.

[1306] 인지질은 대칭 또는 비대칭 유형의 것일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "대칭 인지질"은 일치하는 지방산 모이어티를 갖는 글리세로인지질, 및 스핑고신 백본의 가변 지방산 모이어티 및 탄화수소 쇄가 대등한 수의 탄소 원자를 포함하는 스핑고지질을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "비대칭 인지질"은 리소지질, 상이한 지방산 모이어티 (예를 들어, 상이한 수의 탄소 원자 및/또는 불포화 (예를 들어, 이중 결합)를 갖는 지방산 모이어티)를 갖는 글리세로인지질, 및 스핑고신 백본의 가변 지방산 모이어티 및 탄화수소 쇄가 비유사한 수의 탄소 원자를 포함하는 스핑고지질을 포함한다 (예를 들어, 가변 지방산 모이어티는 탄화수소 쇄보다 적어도 2개 더 많은 탄소 원자 또는 탄화수소 쇄보다 적어도 2개 더 적은 탄소 원자를 포함함).

[1307] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 적어도 1종의 대칭 인지질을 포함한다. 대칭 인지질은 하기로 이루어진 비제한적 군으로부터 선택될 수 있다:

[1308] 1,2-디프로피오닐-sn-글리세로-3-포스포콜린 (03:0 PC),

[1309] 1,2-디부티릴-sn-글리세로-3-포스포콜린 (04:0 PC),

[1310] 1,2-디펜타노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (05:0 PC),

[1311] 1,2-디헥사노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (06:0 PC),

[1312] 1,2-디헵타노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (07:0 PC),

[1313] 1,2-디옥타노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (08:0 PC),

[1314] 1,2-디노나노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (09:0 PC),

[1315] 1,2-디데카노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (10:0 PC),

[1316] 1,2-디운데카노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (11:0 PC, DUPC),

[1317] 1,2-디라우로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (12:0 PC),

[1318] 1,2-디트리데카노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (13:0 PC),

[1319] 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (14:0 PC, DMPC),

[1320] 1,2-디펜타데카노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (15:0 PC),

[1321] 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (16:0 PC, DPPC),

[1322] 1,2-디피타노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (4ME 16:0 PC),

[1323] 1,2-디헵타데카노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (17:0 PC),

[1324] 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:0 PC, DSPC),

[1325] 1,2-디노나데카노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (19:0 PC),

[1326] 1,2-디아라키도일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (20:0 PC),

[1327] 1,2-디헤나라키도일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (21:0 PC),

[1328] 1,2-디베헤노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (22:0 PC),

[1329] 1,2-디트리코사노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (23:0 PC),

[1330] 1,2-디리그노세로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (24:0 PC),

[1331] 1,2-디미리스톨레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (14:1 (Δ9-시스) PC),

[1332] 1,2-디미리스텔라이도일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (14:1 (Δ9-트랜스) PC),

[1333] 1,2-디팔미톨레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (16:1 (Δ9-시스) PC),

[1334] 1,2-디팔미텔라이도일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (16:1 (Δ9-트랜스) PC),

[1335] 1,2-디페트로셀레노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:1 (Δ6-시스) PC),

[1336] 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:1 (Δ9-시스) PC, DOPC),

[1337] 1,2-디엘라이도일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:1 (Δ9-트랜스) PC),

[1338] 1,2-디리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:2 (시스) PC, DLPC),

[1339] 1,2-디리놀레노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:3 (시스) PC, DLnPC),

[1340] 1,2-디에이코세노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (20:1 (시스) PC),

[1341] 1,2-디아라키도노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (20:4 (시스) PC, DAPC),

[1342] 1,2-디에루코일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (22:1 (시스) PC),

[1343] 1,2-디도코사헥사에노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (22:6 (시스) PC, DHAPC),

[1344] 1,2-디네르보노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (24:1 (시스) PC),

[1345] 1,2-디헥사노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (06:0 PE),

[1346] 1,2-디옥타노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (08:0 PE),

[1347] 1,2-디데카노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (10:0 PE),

[1348] 1,2-디라우로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (12:0 PE),

[1349] 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (14:0 PE),

[1350] 1,2-디펜타데카노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (15:0 PE),

[1351] 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (16:0 PE),

[1352] 1,2-디피타노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (4ME 16:0 PE),

[1353] 1,2-디헵타데카노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (17:0 PE),

[1354] 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (18:0 PE, DSPE),

[1355] 1,2-디팔미톨레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (16:1 PE),

[1356] 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (18:1 (Δ9-시스) PE, DOPE),

[1357] 1,2-디엘라이도일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (18:1 (Δ9-트랜스) PE),

[1358] 1,2-디리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (18:2 PE, DLPE),

[1359] 1,2-디리놀레노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (18:3 PE, DLnPE),

[1360] 1,2-디아라키도노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (20:4 PE, DAPE),

[1361] 1,2-디도코사헥사에노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (22:6 PE, DHAPE),

[1362] 1,2-디-O-옥타데세닐-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:0 디에테르 PC),

[1363] 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-rac-(1-글리세롤) 나트륨 염 (DOPG), 및

[1364] 그의 임의의 조합.

[1365] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 DLPC, DMPC, DOPC, DPPC, DSPC, DUPC, 18:0 디에테르 PC, DLnPC, DAPC, DHAPC, DOPE, 4ME 16:0 PE, DSPE, DLPE, DLnPE, DAPE, DHAPE, DOPG, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 비제한적 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 대칭 인지질을 포함한다.

[1366] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 적어도 1종의 비대칭 인지질을 포함한다. 비대칭 인지질은 하기로 이루어진 비제한적 군으로부터 선택될 수 있다:

[1367] 1-미리스토일-2-팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (14:0-16:0 PC, MPPC),

[1368] 1-미리스토일-2-스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (14:0-18:0 PC, MSPC),

[1369] 1-팔미토일-2-아세틸-sn-글리세로-3-포스포콜린 (16:0-02:0 PC),

[1370] 1-팔미토일-2-미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (16:0-14:0 PC, PMPC),

[1371] 1-팔미토일-2-스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (16:0-18:0 PC, PSPC),

[1372] 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (16:0-18:1 PC, POPC),

[1373] 1-팔미토일-2-리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (16:0-18:2 PC, PLPC),

[1374] 1-팔미토일-2-아라키도노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (16:0-20:4 PC),

[1375] 1-팔미토일-2-도코사헥사에노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (14:0-22:6 PC),

[1376] 1-스테아로일-2-미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:0-14:0 PC, SMPC),

[1377] 1-스테아로일-2-팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:0-16:0 PC, SPPC),

[1378] 1-스테아로일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:0-18:1 PC, SOPC),

[1379] 1-스테아로일-2-리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:0-18:2 PC),

[1380] 1-스테아로일-2-아라키도노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:0-20:4 PC),

[1381] 1-스테아로일-2-도코사헥사에노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:0-22:6 PC),

[1382] 1-올레오일-2-미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:1-14:0 PC, OMPC),

[1383] 1-올레오일-2-팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:1-16:0 PC, OPPC),

[1384] 1-올레오일-2-스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:1-18:0 PC, OSPC),

[1385] 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (16:0-18:1 PE, POPE),

[1386] 1-팔미토일-2-리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (16:0-18:2 PE),

[1387] 1-팔미토일-2-아라키도노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (16:0-20:4 PE),

[1388] 1-팔미토일-2-도코사헥사에노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (16:0-22:6 PE),

[1389] 1-스테아로일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (18:0-18:1 PE),

[1390] 1-스테아로일-2-리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (18:0-18:2 PE),

[1391] 1-스테아로일-2-아라키도노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (18:0-20:4 PE),

[1392] 1-스테아로일-2-도코사헥사에노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (18:0-22:6 PE),

[1393] 1-올레오일-2-콜레스테릴헤미숙시노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (OChemsPC), 및

[1394] 그의 임의의 조합.

[1395] 지질 조성물에 유용한 비대칭 지질은 또한 리소지질일 수 있다. 리소지질은 하기로 이루어진 비제한적 군으로부터 선택될 수 있다:

[1396] 1-헥사노일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (06:0 리소 PC),

[1397] 1-헵타노일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (07:0 리소 PC),

[1398] 1-옥타노일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (08:0 리소 PC),

[1399] 1-노나노일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (09:0 리소 PC),

[1400] 1-데카노일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (10:0 리소 PC),

[1401] 1-운데카노일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (11:0 리소 PC),

[1402] 1-라우로일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (12:0 리소 PC),

[1403] 1-트리데카노일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (13:0 리소 PC),

[1404] 1-미리스토일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (14:0 리소 PC),

[1405] 1-펜타데카노일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (15:0 리소 PC),

[1406] 1-팔미토일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (16:0 리소 PC),

[1407] 1-헵타데카노일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (17:0 리소 PC),

[1408] 1-스테아로일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:0 리소 PC),

[1409] 1-올레오일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (18:1 리소 PC),

[1410] 1-노나데카노일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (19:0 리소 PC),

[1411] 1-아라키도일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (20:0 리소 PC),

[1412] 1-베헤노일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (22:0 리소 PC),

[1413] 1-리그노세로일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (24:0 리소 PC),

[1414] 1-헥사코사노일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포콜린 (26:0 리소 PC),

[1415] 1-미리스토일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (14:0 리소 PE),

[1416] 1-팔미토일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (16:0 리소 PE),

[1417] 1-스테아로일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (18:0 리소 PE),

[1418] 1-올레오일-2-히드록시-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (18:1 리소 PE),

[1419] 1-헥사데실-sn-글리세로-3-포스포콜린 (C16 리소 PC), 및

[1420] 그의 임의의 조합.

[1421] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 MPPC, MSPC, PMPC, PSPC, SMPC, SPPC, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 비대칭 인지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비대칭 인지질은 1-미리스토일-2-스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (MSPC)이다. 특정한 실시양태에서, 비대칭 인지질은 그 전문이 본원에 참조로 포함된, 2017년 4월 13일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/US17/27492에 개시된 1종 이상의 인지질이다.

[1422] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 지질 조성물은 1종 이상의 대칭 인지질, 1종 이상의 비대칭 인지질, 또는 그의 조합을 함유할 수 있다. 다수의 인지질이 존재하는 경우에, 그들은 등몰비 또는 비-등몰비로 존재할 수 있다.

[1423] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 지질 조성물 중에서 약 1 mol % 내지 약 20 mol

%, 약 5 mol % 내지 약 20 mol %, 약 10 mol % 내지 약 20 mol %, 약 15 mol % 내지 약 20 mol %, 약 1 mol % 내지 약 15 mol %, 약 5 mol % 내지 약 15 mol %, 약 10 mol % 내지 약 15 mol %, 약 5 mol % 내지 약 10 mol % 범위인 인지질 (예를 들어, MSPC)의 총량을 포함한다. 한 실시양태에서, 인지질의 양은 지질 조성물 중에서 약 8 mol % 내지 약 15 mol %이다. 한 실시양태에서, 인지질 (예를 들어, MSPC)의 양은 지질 조성물 중에서 약 10 mol %이다.

[1424] 일부 측면에서, 특정한 인지질 (예를 들어, MSPC)의 양은 지질 조성물 중에서 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 mol %이다.

[1425] (ii) 4급 아민 화합물

[1426] 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 1종 이상의 4급 아민 화합물 (예를 들어, DOTAP)을 포함할 수 있다. 용어 "4급 아민 화합물"은 1종 이상의 4급 아민 기 (예를 들어, 트리알킬아미노 기)를 갖고 영구적으로 양전하를 보유하고 염 형태로 존재하는 이들 화합물을 포함하는 것으로 사용된다. 예를 들어, 1종 이상의 4급 아민 기가 지질 또는 중합체 (예를 들어, PEG) 내에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 4급 아민 화합물은 (1) 4급 아민 기 및 (2) (i) 탄화수소 쇄, 선형 또는 분지형, 및 포화 또는 불포화, 및 (ii) 임의로 4급 아민 기와 탄화수소 쇄 사이의 에테르, 에스테르, 카르보닐 또는 케탈 연결을 포함하는 적어도 1개의 소수성 꼬리 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 4급 아민 기는 트리메틸암모늄 기일 수 있다. 일부 실시양태에서, 4급 아민 화합물은 2개의 동일한 탄화수소 쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 4급 아민 화합물은 2개의 상이한 탄화수소 쇄를 포함한다.

[1427] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 적어도 1종의 4급 아민 화합물을 포함한다. 4급 아민 화합물은 하기로 이루어진 비제한적 군으로부터 선택될 수 있다:

[1428] 1,2-디올레오일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DOTAP),

[1429] N-[1-(2,3-디올레오일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드 (DOTMA),

[1430] 1-[2-(올레오일옥시)에틸]-2-올레일-3-(2-히드록시에틸)이미다졸리늄 클로라이드 (DOTIM),

[1431] 2,3-디올레일옥시-N-[2(스페르민카르복스아미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트 (DOSPA),

[1432] N,N-디스테아릴-N,N-디메틸암모늄 브로마이드 (DDAB),

[1433] N-(1,2-디미리스틸옥시프로프-3-일)-N,N-디메틸-N-히드록시에틸 암모늄 브로마이드 (DMRIE),

[1434] N-(1,2-디올레오일옥시프로프-3-일)-N,N-디메틸-N-히드록시에틸 암모늄 브로마이드 (DORIE),

[1435] N,N-디올레일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드 (DODAC),

[1436] 1,2-디라우로일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (DLePC),

[1437] 1,2-디스테아로일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DSTAP),

[1438] 1,2-디팔미토일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DPTAP),

[1439] 1,2-디리놀레오일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DLTAP),

[1440] 1,2-디미리스토일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DMTAP),

[1441] 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (DSePC),

[1442] 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (DPePC),

[1443] 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (DMePC),

[1444] 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (DOePC),

[1445] 1,2-디-(9Z-테트라데세노일)-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (14:1 EPC),

[1446] 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (16:0-18:1 EPC),

[1447] 및 그의 임의의 조합.

[1448] 한 실시양태에서, 4급 아민 화합물은 1,2-디올레오일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DOTAP)이다.

[1449] 4급 아민 화합물은 그 전문이 본원에 참조로 포함된 US 2013/0245107 A1, US 2014/0363493 A1, US 8,158,601, WO 2015/123264 A1, 및 WO 2015/148247 A1에 기재된 것들과 같이, 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[1450] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 지질 조성물 중의 4급 아민 화합물 (예를 들어, DOTAP)의 양은 약 0.01 mol % 내지 약 20 mol % 범위이다.

[1451] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 지질 조성물 중의 4급 아민 화합물 (예를 들어, DOTAP)의 양은 약 0.5 mol % 내지 약 20 mol %, 약 0.5 mol % 내지 약 15 mol %, 약 0.5 mol % 내지 약 10 mol %, 약 1 mol % 내지 약 20 mol %, 약 1 mol % 내지 약 15 mol %, 약 1 mol % 내지 약 10 mol %, 약 2 mol % 내지 약 20 mol %, 약 2 mol % 내지 약 15 mol %, 약 2 mol % 내지 약 10 mol %, 약 3 mol % 내지 약 20 mol %, 약 3 mol % 내지 약 15 mol %, 약 3 mol % 내지 약 10 mol %, 약 4 mol % 내지 약 20 mol %, 약 4 mol % 내지 약 15 mol %, 약 4 mol % 내지 약 10 mol %, 약 5 mol % 내지 약 20 mol %, 약 5 mol % 내지 약 15 mol %, 약 5 mol % 내지 약 10 mol %, 약 6 mol % 내지 약 20 mol %, 약 6 mol % 내지 약 15 mol %, 약 6 mol % 내지 약 10 mol %, 약 7 mol % 내지 약 20 mol %, 약 7 mol % 내지 약 15 mol %, 약 7 mol % 내지 약 10 mol %, 약 8 mol % 내지 약 20 mol %, 약 8 mol % 내지 약 15 mol %, 약 8 mol % 내지 약 10 mol %, 약 9 mol % 내지 약 20 mol %, 약 9 mol % 내지 약 15 mol %, 약 9 mol % 내지 약 10 mol % 범위이다.

[1452] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 지질 조성물 중의 4급 아민 화합물 (예를 들어, DOTAP)의 양은 약 5 mol % 내지 약 10 mol % 범위이다.

[1453] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 지질 조성물 중의 4급 아민 화합물 (예를 들어, DOTAP)의 양은 약 5 mol %이다. 한 실시양태에서, 본원에 개시된 지질 조성물 중의 4급 아민 화합물 (예를 들어, DOTAP)의 양은 약 10 mol %이다.

[1454] 일부 실시양태에서, 4급 아민 화합물 (예를 들어, DOTAP)의 양은 본원에 개시된 지질 조성물 중에서 적어도 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5 또는 20 mol %이다.

[1455] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 화학식 (I)의 화합물을 포함한다. 한 실시양태에서, 4급 아민 화합물 (예를 들어, DOTA)에 대한 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48)의 몰비는 약 100:1 내지 약 2.5:1이다. 한 실시양태에서, 4급 아민 화합물 (예를 들어, DOTAP)에 대한 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48)의 몰비는 약 90:1, 약 80:1, 약 70:1, 약 60:1, 약 50:1, 약 40:1, 약 30:1, 약 20:1, 약 15:1, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1 또는 약 2.5:1이다. 한 실시양태에서, 본원에 개시된 지질 조성물 중의 4급 아민 화합물 (예를 들어, DOTAP)에 대한 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48)의 몰비는 약 10:1이다.

[1456] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 그 전문이 본원에 참조로 포함된, 2017년 4월 13일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/US2017/027492에 개시된 지질 조성물을 포함한다.

[1457] 일부 측면에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 4급 아민 화합물을 포함하지 않는다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 DOTAP를 포함하지 않는다.

[1458] (iii) 구조적 지질

[1459] 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 1종 이상의 구조적 지질을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "구조적 지질"은 스테롤 및 또한 스테롤 모이어티를 함유하는 지질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 구조적 지질은 콜레스테롤, 페코스테롤, 시토스테롤, 에르고스테롤, 캄페스테롤, 스티그마스테롤, 브라시카스테롤, 토마티딘, 토마틴, 우르솔산, 알파-토코페롤, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 구조적 지질은 콜레스테롤이다.

[1460] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물 중의 구조적 지질 (예를 들어, 스테롤 예컨대 콜레스테롤)의 양은 약 20 mol % 내지 약 60 mol %, 약 25 mol % 내지 약 55 mol %, 약 30 mol % 내지 약 50 mol %, 또는 약 35 mol % 내지 약 45 mol % 범위이다.

[1461] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 지질 조성물 중의 구조적 지질 (예를 들어, 스테롤 예컨대 콜레스테롤)의 양은

약 25 mol % 내지 약 30 mol %, 약 30 mol % 내지 약 35 mol %, 또는 약 35 mol % 내지 약 40 mol % 범위이다.

[1462] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 지질 조성물 중의 구조적 지질 (예를 들어, 스테롤 예컨대 콜레스테롤)의 양은 약 23.5 mol %, 약 28.5 mol %, 약 33.5 mol %, 또는 약 38.5 mol %이다.

[1463] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 지질 조성물 중의 구조적 지질 (예를 들어, 스테롤 예컨대 콜레스테롤)의 양은 적어도 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 또는 60 mol %이다.

[1464] 일부 측면에서, 개시된 종양내 전달을 위한 제약 조성물의 지질 조성물 성분은 콜레스테롤을 포함하지 않는다.

[1465] (iv) 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)-지질

[1466] 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 1종 이상의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 지질을 포함할 수 있다.

[1467] 본원에 사용된 용어 "PEG-지질"은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)-변형된 지질을 지칭한다. PEG-지질의 비제한적 예는 PEG-변형된 포스파티딜에탄올아민 및 포스파티드산, PEG-세라미드 접합체 (예를 들어, PEG-CerC14 또는 PEG-CerC20), PEG-변형된 디알킬아민 및 PEG-변형된 1,2-디아실옥시프로판-3-아민을 포함한다. 이러한 지질은 또한 PEG화 지질로 지칭된다. 예를 들어, PEG 지질은 PEG-c-DOMG, PEG-DMG, PEG-DLPE, PEG-DMPE, PEG-DPPC 또는 PEG-DSPE 지질일 수 있다.

[1468] 일부 실시양태에서, PEG-지질은 1,2-디미리스토일-sn-글리세롤 메톡시폴리에틸렌 글리콜 (PEG-DMG), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[아미노(폴리에틸렌 글리콜)] (PEG-DSPE), PEG-디스테릴 글리세롤 (PEG-DSG), PEG-디팔메톨레일, PEG-디올레일, PEG-디스테아릴, PEG-디아실글리카미드 (PEG-DAG), PEG-디팔미토일 포스파티딜에탄올아민 (PEG-DPPE) 또는 PEG-1,2-디미리스틸옥시프로필-3-아민 (PEG-c-DMA)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[1469] 한 실시양태에서, PEG-지질은 PEG-변형된 포스파티딜에탄올아민, PEG-변형된 포스파티드산, PEG-변형된 세라미드, PEG-변형된 디알킬아민, PEG-변형된 디아실글리세롤, PEG-변형된 디알킬글리세롤, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1470] 일부 실시양태에서, PEG-지질의 지질 모이어티는 약 C_{14} 내지 약 C_{22}, 바람직하게는 약 C_{14} 내지 약 C_{16}의 길이를 갖는 것들을 포함한다. 일부 실시양태에서, PEG 모이어티, 예를 들어 mPEG-NH_2는 약 1000, 2000, 5000, 10,000, 15,000 또는 20,000 달톤의 크기를 갖는다. 한 실시양태에서, PEG-지질은 PEG_{2k}-DMG이다.

[1471] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 지질 나노입자는 비-확산성 PEG인 PEG 지질을 포함할 수 있다. 비-확산성 PEG의 비제한적 예는 PEG-DSG 및 PEG-DSPE를 포함한다.

[1472] PEG-지질은 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 8158601 및 국제 공개 번호 WO 2015/130584 A2에 기재된 것들과 같이, 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[1473] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물 중의 PEG-지질의 양은 약 0.1 mol % 내지 약 5 mol %, 약 0.5 mol % 내지 약 5 mol %, 약 1 mol % 내지 약 5 mol %, 약 1.5 mol % 내지 약 5 mol %, 약 2 mol % 내지 약 5 mol % mol %, 약 0.1 mol % 내지 약 4 mol %, 약 0.5 mol % 내지 약 4 mol %, 약 1 mol % 내지 약 4 mol %, 약 1.5 mol % 내지 약 4 mol %, 약 2 mol % 내지 약 4 mol %, 약 0.1 mol % 내지 약 3 mol %, 약 0.5 mol % 내지 약 3 mol %, 약 1 mol % 내지 약 3 mol %, 약 1.5 mol % 내지 약 3 mol %, 약 2 mol % 내지 약 3 mol %, 약 0.1 mol % 내지 약 2 mol %, 약 0.5 mol % 내지 약 2 mol %, 약 1 mol % 내지 약 2 mol %, 약 1.5 mol % 내지 약 2 mol %, 약 0.1 mol % 내지 약 1.5 mol %, 약 0.5 mol % 내지 약 1.5 mol %, 또는 약 1 mol % 내지 약 1.5 mol % 범위이다.

[1474] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 지질 조성물 중의 PEG-지질의 양은 약 1.5 mol %이다.

[1475] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 지질 조성물 중의 PEG-지질의 양은 적어도 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 또는 5 mol %이다.

[1476] 일부 측면에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 PEG-지질을 포함하지 않는다.

[1477] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 지질 조성물은 이온화성 아미노 지질, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물, 및 비대칭 인지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 지질 조성물은 화합물 18 및 MSPC를 포함한다.

[1478] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 지질 조성물은 이온화성 아미노 지질, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물, 및 4급 아민 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 지질 조성물은 화합물 18 및 DOTAP를 포함한다.

[1479] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 지질 조성물은 이온화성 아미노 지질, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물, 비대칭 인지질, 및 4급 아민 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 지질 조성물은 화합물 18, MSPC 및 DOTAP를 포함한다.

[1480] 한 실시양태에서, 지질 조성물은 약 50 mol %의 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어 화합물 18, 25, 26 또는 48), 약 10 mol %의 DSPC 또는 MSPC, 약 33.5 mol %의 콜레스테롤, 약 1.5 mol %의 PEG-DMG, 및 약 5 mol %의 DOTAP를 포함한다. 한 실시양태에서, 지질 조성물은 약 50 mol %의 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어 화합물 18, 25, 26 또는 48), 약 10 mol %의 DSPC 또는 MSPC, 약 28.5 mol %의 콜레스테롤, 약 1.5 mol %의 PEG-DMG, 및 약 10 mol %의 DOTAP를 포함한다.

[1481] 일부 실시양태에서, 지질 나노입자는 약 20-60% 이온화성 아미노 지질: 5-25% 인지질: 25-55% 스테롤; 및 0.5-15% PEG-변형된 지질의 몰비를 포함한다. 다른 측면에서, 지질 나노입자 담체는 약 20-60% 화합물 18: 5-25% 인지질: 25-55% 콜레스테롤; 및 0.5-15% PEG-변형된 지질의 몰비를 포함한다. 다른 측면에서, 지질 나노입자 담체는 약 50% 이온화성 아미노 지질: 약 10% 인지질: 약 38.5% 콜레스테롤; 및 약 1.5% PEG-변형된 지질의 몰비를 포함한다. 다른 측면에서, 지질 나노입자 담체는 약 50% 화합물 18: 약 10% 인지질: 약 38.5% 콜레스테롤; 및 약 1.5% PEG-변형된 지질의 몰비를 포함한다. 다른 측면에서, 지질 나노입자 담체는 약 49.83% 이온화성 아미노 지질: 약 9.83% 인지질: 약 30.33% 콜레스테롤; 및 약 2.0% PEG-변형된 지질의 몰비를 포함한다. 다른 측면에서, 지질 나노입자 담체는 약 49.83% 화합물 18: 약 9.83% 인지질: 약 30.33% 콜레스테롤; 및 약 2.0% PEG-변형된 지질의 몰비를 포함한다.

[1482] 지질 나노입자의 성분은 바람직한 결과에 기초한 폴리뉴클레오티드의 최적 전달을 위해 맞춤화될 수 있다. 비제한적 예로서, 지질 나노입자는 40-60 mol % 이온화성 아미노 지질 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물), 8-16 mol % 인지질, 30-45 mol % 콜레스테롤, 1-5 mol % PEG 지질, 및 임의로 1-15 mol % 4급 아민 화합물을 포함할 수 있다.

[1483] 일부 실시양태에서, 지질 나노입자는 45-65 mol %의 이온화성 아미노 지질 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물), 5-10 mol % 인지질, 25-40 mol % 콜레스테롤, 0.5-5 mol % PEG 지질, 및 임의로 1-15 mol % 4급 아민 화합물을 포함할 수 있다.

[1484] 핵산 지질 입자의 비제한적 예는 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 공개 번호 20140121263에 개시된다.

[1485] (v) 다른 이온화성 아미노 지질

[1486] 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 화학식 (I)에 따른 지질에 더하여 1종 이상의 이온화성 지질을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "이온화성 지질"은 관련 기술분야에서의 그의 통상의 의미를 가지며, 1개 이상의 하전된 모이어티를 포함하는 지질을 지칭할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이온화성 지질은 양으로 하전되거나 또는 음으로 하전될 수 있다. 이온화성 지질은 양으로 하전될 수 있으며, 이 경우에 그것은 '양이온성 지질'로 지칭될 수 있다. 예를 들어, 이온화성 분자는 아민 기를 포함할 수 있으며, 이온화성 아미노 지질로 지칭된다.

[1487] 이온화성 지질은 하기로 이루어진 비제한적 군으로부터 선택될 수 있다:

[1488] 3-(디도데실아미노)-N1,N1,4-트리도데실-1-피페라진에탄아민 (KL10),

[1489] N1-[2-(디도데실아미노)에틸]-N1,N4,N4-트리도데실-1,4-피페라진디에탄아민 (KL22),

[1490] 14,25-디트리데실-15,18,21,24-테트라아자-옥타트리아콘탄 (KL25),

[1491] 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판 (DLin-DMA),

[1492] 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노메틸-[1,3]-디옥솔란 (DLin-K-DMA),

[1493] 헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트 (DLin-MC3-DMA),

[1494] 2,2-디리놀레일-4-(2-디메틸아미노에틸)-[1,3]-디옥솔란 (DLin-KC2-DMA),

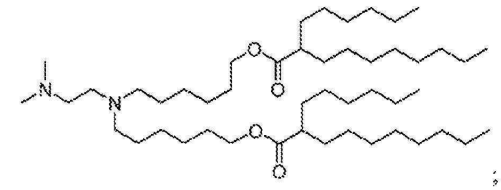
[1495] 1,2-디올레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판 (DODMA), (13Z,16Z)-N,N-디메틸-3-노니도코사-13-16-디엔-1-아민 (L608),

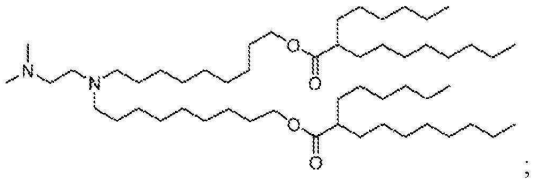
[1496] 2-({8-[(3β)-콜레스트-5-엔-3-일옥시]옥틸}옥시)-N,N-디메틸-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]프로판-1-아민 (옥틸-CLinDMA),

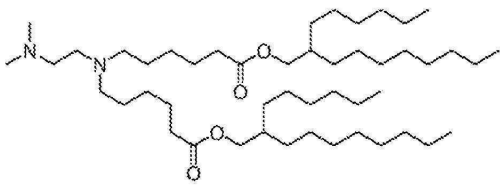
[1497] (2R)-2-({8-[(3β)-콜레스트-5-엔-3-일옥시]옥틸}옥시)-N,N-디메틸-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]프로판-1-아민 (옥틸-CLinDMA (2R)), 및

[1498] (2S)-2-({8-[(3β)-콜레스트-5-엔-3-일옥시]옥틸}옥시)-N,N-디메틸-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]프로판-1-아민 (옥틸-CLinDMA (2S)). 이들에 더하여, 이온화성 아미노 지질은 또한 시클릭 아민 기를 포함하는 지질일 수 있다.

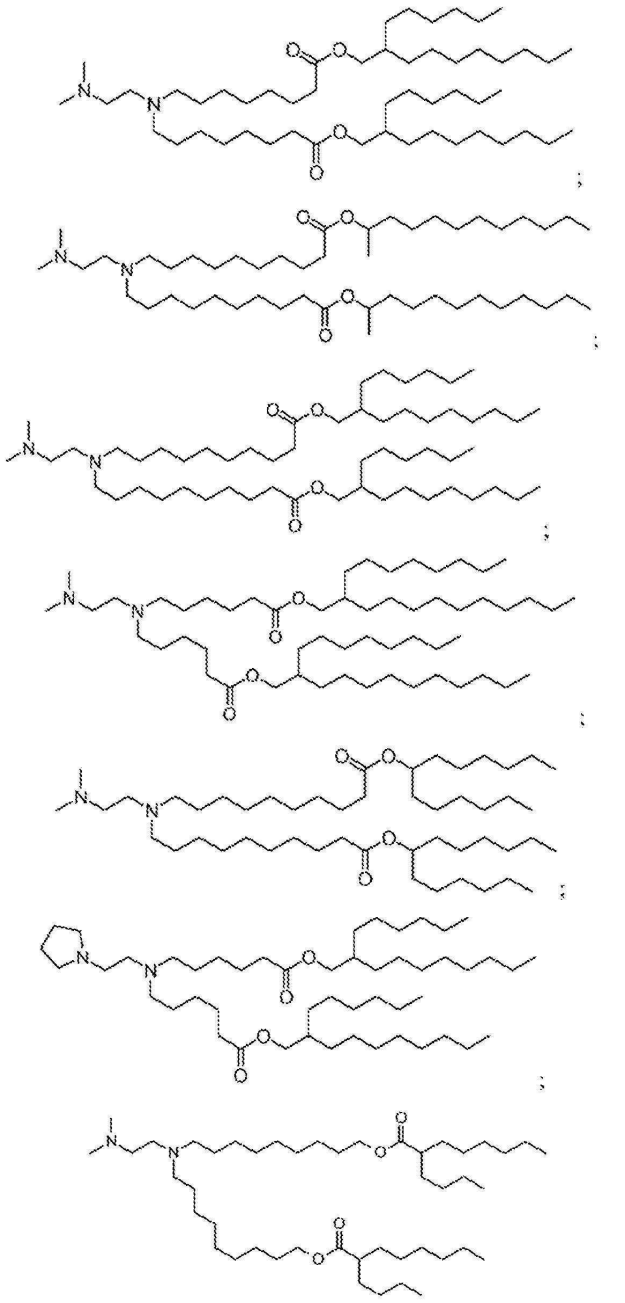
[1499] 이온화성 지질은 또한 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO 2015/199952 A1에 개시된 화합물일 수 있다. 예를 들어, 이온화성 아미노 지질은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:


;


;


;

[1500]



[1501] ;

[1502] 및 그의 임의의 조합.

[1503] (vi) 다른 지질 조성물 성분

[1504] 본원에 개시된 제약 조성물의 지질 조성물은 상기 기재된 것들에 더하여 1종 이상의 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 지질 조성물은 1종 이상의 투과성 인핸서 분자, 탄수화물, 중합체, 표면 변경 작용제 (예를 들어, 계면활성제), 또는 다른 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 투과성 인핸서 분자는 미국 특허 출원 공개 번호 2005/0222064에 의해 기재된 분자일 수 있다. 탄수화물은 단순 당 (예를 들어, 글루코스) 및 폴리사카라이드 (예를 들어, 글리코겐 및 그의 유도체 및 유사체)를 포함할 수 있다. 지질 조성물은 완충제 예컨대, 비제한적으로, pH 7의 시트레이트 또는 포스페이트, 염 및/또는 당을 포함할 수 있다. 염 및/또는 당은 등장성을 위해 본원에 기재된 제제에 포함될 수 있다.

[1505] 중합체는 본원에 개시된 제약 조성물 (예를 들어, 지질 나노입자 형태의 제약 조성물)을 캡슐화하거나 또는 부분적으로 캡슐화하는 데 포함되고/거나 그에 사용될 수 있다. 중합체는 생분해성 및/또는 생체적합성일 수 있다. 중합체는 폴리아민, 폴리에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리카르바메이트, 폴리우레아, 폴리카르보네이트, 폴리스티렌, 폴리이미드, 폴리술폰, 폴리우레탄, 폴리아세틸렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌이민, 폴리이소시

아네이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴로니트릴 및 폴리아릴레이트로부터 선택될 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[1506] 지질 조성물과 폴리뉴클레오티드 사이의 비의 범위는 약 10:1 내지 약 60:1 (wt/wt)일 수 있다.

[1507] 일부 실시양태에서, 지질 조성물과 폴리뉴클레오티드 사이의 비는 약 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1, 36:1, 37:1, 38:1, 39:1, 40:1, 41:1, 42:1, 43:1, 44:1, 45:1, 46:1, 47:1, 48:1, 49:1, 50:1, 51:1, 52:1, 53:1, 54:1, 55:1, 56:1, 57:1, 58:1, 59:1 또는 60:1 (wt/wt)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료제를 코딩하는 폴리뉴클레오티드에 대한 지질 조성물의 wt/wt 비는 약 20:1 또는 약 15:1이다.

[1508] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 1종 초과의 폴리펩티드를 함유할 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 제약 조성물은 2종 이상의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA)를 함유할 수 있다.

[1509] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 지질 나노입자는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)를 5:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1, 40:1, 45:1, 50:1, 55:1, 60:1 또는 70:1의 지질:폴리뉴클레오티드 중량비로, 또는 이들 비 중 임의의 것의 범위 예컨대, 비제한적으로 5:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 15:1, 약 5:1 내지 약 20:1, 약 5:1 내지 약 25:1, 약 5:1 내지 약 30:1, 약 5:1 내지 약 35:1, 약 5:1 내지 약 40:1, 약 5:1 내지 약 45:1, 약 5:1 내지 약 50:1, 약 5:1 내지 약 55:1, 약 5:1 내지 약 60:1, 약 5:1 내지 약 70:1, 약 10:1 내지 약 15:1, 약 10:1 내지 약 20:1, 약 10:1 내지 약 25:1, 약 10:1 내지 약 30:1, 약 10:1 내지 약 35:1, 약 10:1 내지 약 40:1, 약 10:1 내지 약 45:1, 약 10:1 내지 약 50:1, 약 10:1 내지 약 55:1, 약 10:1 내지 약 60:1, 약 10:1 내지 약 70:1, 약 15:1 내지 약 20:1, 약 15:1 내지 약 25:1,약 15:1 내지 약 30:1, 약 15:1 내지 약 35:1, 약 15:1 내지 약 40:1, 약 15:1 내지 약 45:1, 약 15:1 내지 약 50:1, 약 15:1 내지 약 55:1, 약 15:1 내지 약 60:1 또는 약 15:1 내지 약 70:1로 포함할 수 있다.

[1510] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 지질 나노입자는 폴리뉴클레오티드를 대략 0.1 mg/ml 내지 2 mg/ml 예컨대, 비제한적으로, 0.1 mg/ml, 0.2 mg/ml, 0.3 mg/ml, 0.4 mg/ml, 0.5 mg/ml, 0.6 mg/ml, 0.7 mg/ml, 0.8 mg/ml, 0.9 mg/ml, 1.0 mg/ml, 1.1 mg/ml, 1.2 mg/ml, 1.3 mg/ml, 1.4 mg/ml, 1.5 mg/ml, 1.6 mg/ml, 1.7 mg/ml, 1.8 mg/ml, 1.9 mg/ml, 2.0 mg/ml 또는 2.0 mg/ml 초과의 농도로 포함할 수 있다.

[1511] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 및 지질 나노입자를 포함하는 제제는 0.15 mg/ml 내지 2 mg/ml의 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 추가로 10 mM의 시트레이트 완충제를 포함할 수 있고, 제제는 추가적으로 최대 10% w/w의 수크로스 (예를 들어, 적어도 1% w/w, 적어도 2% w/w, 적어도 3% w/w, 적어도 4% w/w, 적어도 5% w/w, 적어도 6% w/w, 적어도 7% w/w, 적어도 8% w/w, 적어도 9% w/w 또는 10% w/w)를 포함할 수 있다.

[1512] (vii) 나노입자 조성물

[1513] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 지질 나노입자 (LNP)로서 제제화된다. 따라서, 본 개시내용은 또한 (i) 전달 작용제 예컨대 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 지질 조성물, 및 (ii) IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 나노입자 조성물을 제공한다. 이러한 나노입자 조성물에서, 본원에 개시된 지질 조성물은 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 캡슐화할 수 있다.

[1514] 나노입자 조성물은 전형적으로 대략 마이크로미터 이하의 크기이고, 지질 이중층을 포함할 수 있다. 나노입자 조성물은 지질 나노입자 (LNP), 리포솜 (예를 들어, 지질 소포), 및 리포플렉스를 포괄한다. 예를 들어, 나노입자 조성물은 500 nm 이하의 직경을 갖는 지질 이중층을 갖는 리포솜일 수 있다.

[1515] 나노입자 조성물은 예를 들어, 지질 나노입자 (LNP), 리포솜 및 리포플렉스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 1종 이상의 지질 이중층을 포함하는 소포이다. 특정 실시양태에서, 나노입자 조성물은 수성 구획에 의해 분리된 2종 이상의 동심 이중층을 포함한다. 지질 이중층은 관능화되고/거나 서로 가교될 수 있다. 지질 이중층은 1종 이상의 리간드, 단백질 또는 채널을 포함할 수 있다.

[1516] 본 개시내용의 나노입자 조성물은 적어도 1종의 화학식 (I)에 따른 화합물을 포함한다. 예를 들어, 나노입자 조성물은 화합물 1-147 중 1종 이상, 또는 화합물 1-342 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 나노입자 조성물은 또한 다양한 다른 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 나노입자 조성물은 화학식 (I)에 따른 지질에 더하여 1종

이상의 다른 지질, 예컨대 (i) 적어도 1종의 인지질, (ii) 적어도 1종의 4급 아민 화합물, (iii) 적어도 1종의 구조적 지질, (iv) 적어도 1종의 PEG-지질, 또는 (v) 그의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[1517] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48) 및 인지질 (예를 들어, DSPC 또는 MSPC)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48), 인지질 (예를 들어, DSPC 또는 MSPC), 및 4급 아민 화합물 (예를 들어, DOTAP)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48), 및 4급 아민 화합물 (예를 들어, DOTAP)을 포함한다.

[1518] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48)로 이루어지거나 본질적으로 이루어지는 지질 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48) 및 인지질 (예를 들어, DSPC 또는 MSPC)로 이루어지거나 본질적으로 이루어지는 지질 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48), 인지질 (예를 들어, DSPC 또는 MSPC), 및 4급 아민 화합물 (예를 들어, DOTAP)로 이루어지거나 본질적으로 이루어지는 지질 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48), 및 4급 아민 화합물 (예를 들어, DOTAP)로 이루어지거나 본질적으로 이루어지는 지질 조성물을 포함한다.

[1519] 한 실시양태에서, 나노입자 조성물은 (1) 약 50 mol %의 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48); 약 10 mol %의 DSPC 또는 MSPC; 약 33.5 mol %의 콜레스테롤; 약 1.5 mol %의 PEG-DMG (예를 들어, PEG_{2k}-DMG); 약 5 mol %의 DOTAP를 포함하는 지질 조성물; 및 (2) 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[1520] 한 실시양태에서, 나노입자 조성물은 (1) 약 50 mol %의 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48); 약 10 mol %의 DSPC 또는 MSPC; 약 28.5 mol %의 콜레스테롤; 약 1.5 mol %의 PEG-DMG (예를 들어, PEG_{2k}-DMG); 약 10 mol %의 DOTAP를 포함하는 지질 조성물; 및 (2) 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[1521] 한 실시양태에서, 나노입자 조성물은 (1) 약 50 mol %의 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48); 약 10 mol %의 DSPC 또는 MSPC; 약 23.5 mol %의 콜레스테롤; 약 1.5 mol %의 PEG-DMG (예를 들어, PEG_{2k}-DMG); 약 15 mol %의 DOTAP를 포함하는 지질 조성물; 및 (2) 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[1522] 나노입자 조성물은 다양한 방법에 의해 특징화될 수 있다. 예를 들어, 현미경검사 (예를 들어, 투과 전자 현미경검사 또는 스캐닝 전자 현미경검사)는 나노입자 조성물의 형태 및 크기 분포를 검사하는 데 사용될 수 있다. 동적 광 산란 또는 전위차측정법 (예를 들어, 전위차 적정)은 제타 전위를 측정하는 데 사용될 수 있다. 동적 광 산란은 또한 입자 크기를 결정하는 데 이용될 수 있다. 기기 예컨대 제타사이저 나노(Zetasizer Nano) ZS (말번 인스트루먼츠 리미티드, 영국 우스터셔 말번)는 또한 나노입자 조성물, 예컨대 입자 크기, 다분산 지수, 및 제타 전위의 다수의 특징을 측정하는 데 사용될 수 있다.

[1523] 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, 용어 "지질"은 소수성 또는 친양쪽성 특성을 갖는 소분자를 지칭한다. 지질은 자연 발생 또는 합성일 수 있다. 지질의 부류의 예는 지방, 왁스, 스테롤-함유 대사물, 비타민, 지방산, 글리세로지질, 글리세로인지질, 스핑고지질, 사카로지질, 및 폴리케티드, 및 프레놀 지질을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우에, 일부 지질의 친양쪽성 특성으로 인해 그들은 수성 매질에서 리포솜, 소포 또는 막을 형성한다.

[1524] 일부 실시양태에서, 지질 나노입자 (LNP)는 이온화성 지질을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "이온화성 지질"은 관련 기술분야에서의 그의 통상의 의미를 가지며, 1개 이상의 하전된 모이어티를 포함하는 지질을 지칭할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이온화성 지질은 양으로 하전되거나 또는 음으로 하전될 수 있다. 이온화성 지질은 양으로 하전될 수 있으며, 이 경우에 그것은 "양이온성 지질"로 지칭될 수 있다. 예를 들어, 이온화성 분자는 아민 기를 포함할 수 있으며, 이온화성 아미노 지질로 지칭된다. 본원에 사용된 "하전된 모이어티"는 형식 전자 전하, 예를 들어, 1가 (+1 또는 -1), 2가 (+2 또는 -2), 3가 (+3 또는 -3) 등을 보유하는 화학적 모이어티이다. 하전된 모이어티는 음이온성 (즉 음으로 하전됨) 또는 양이온성 (즉 양으로 하전됨)일 수 있다. 양으로 하전된 모이어티의 예는 아민 기 (예를 들어, 1급, 2급, 및/또는 3급 아민), 암모늄 기, 피리디늄 기, 구아니딘 기 및 이미디졸리윰 기를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 하전된 모이어티는 아민 기를 포함한다. 음으로 하전된 기 또는 그의 전구체의 예는 카르복실레이트 기, 술포네이트 기, 술페이트 기, 포스포네이트 기, 포스페이트 기, 히드록실 기 등을 포함한다. 하전된 모이어티의 전하는, 일부 경우에, 환경 조건으로 달라질

수 있으며, 예를 들어, pH의 변화는 모이어티의 전하를 변경시키고/거나, 모이어티가 하전 또는 비하전되게 할 수 있다. 일반적으로, 분자의 전하 밀도는 원하는 대로 선택될 수 있다.

[1525] 용어 "하전된" 또는 "하전된 모이어티"는 분자 상의 "부분 음전하" 또는 "부분 양전하"를 지칭하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 용어 "부분 음전하" 및 "부분 양전하"는 관련 기술분야에서의 그의 통상의 의미를 갖는다. "부분 음전하"는 관능기가, 결합의 하나의 원자 쪽으로 전자 밀도가 끌림으로써 원자 상에 부분 음전하를 생성하도록 극성화된 결합을 포함하는 경우를 발생시킬 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 일반적으로, 이러한 방식으로 극성화될 수 있는 결합을 인식할 것이다.

[1526] 일부 실시양태에서, 이온화성 지질은 이온화성 아미노 지질이고, 때때로 관련 기술분야에서 "이온화성 양이온성 지질"로 지칭된다. 한 실시양태에서, 이온화성 아미노 지질은 링커 구조를 통해 연결된 양으로 하전된 친수성 머리 및 소수성 꼬리를 가질 수 있다.

[1527] 나노입자의 크기는 생물학적 반응 예컨대, 비제한적으로, 염증에 대응하는 것을 도울 수 있거나, 또는 폴리뉴클레오티드의 생물학적 효과를 증가시킬 수 있다.

[1528] 본원에 사용된 바와 같이, 나노입자 조성물과 관련된 "크기" 또는 "평균 크기"는 나노입자 조성물의 평균 직경을 지칭한다.

[1529] 한 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 약 10 내지 약 100 nm 예컨대, 비제한적으로, 약 10 내지 약 20 nm, 약 10 내지 약 30 nm, 약 10 내지 약 40 nm, 약 10 내지 약 50 nm, 약 10 내지 약 60 nm, 약 10 내지 약 70 nm, 약 10 내지 약 80 nm, 약 10 내지 약 90 nm, 약 20 내지 약 30 nm, 약 20 내지 약 40 nm, 약 20 내지 약 50 nm, 약 20 내지 약 60 nm, 약 20 내지 약 70 nm, 약 20 내지 약 80 nm, 약 20 내지 약 90 nm, 약 20 내지 약 100 nm, 약 30 내지 약 40 nm, 약 30 내지 약 50 nm, 약 30 내지 약 60 nm, 약 30 내지 약 70 nm, 약 30 내지 약 80 nm, 약 30 내지 약 90 nm, 약 30 내지 약 100 nm, 약 40 내지 약 50 nm, 약 40 내지 약 60 nm, 약 40 내지 약 70 nm, 약 40 내지 약 80 nm, 약 40 내지 약 90 nm, 약 40 내지 약 100 nm, 약 50 내지 약 60 nm, 약 50 내지 약 70 nm, 약 50 내지 약 80 nm, 약 50 내지 약 90 nm, 약 50 내지 약 100 nm, 약 60 내지 약 70 nm, 약 60 내지 약 80 nm, 약 60 내지 약 90 nm, 약 60 내지 약 100 nm, 약 70 내지 약 80 nm, 약 70 내지 약 90 nm, 약 70 내지 약 100 nm, 약 80 내지 약 90 nm, 약 80 내지 약 100 nm 및/또는 약 90 내지 약 100 nm의 직경을 갖는 지질 나노입자 내에서 제제화된다.

[1530] 한 실시양태에서, 나노입자는 약 10 내지 500 nm의 직경을 갖는다. 한 실시양태에서, 나노입자는 100 nm 초과, 150 nm 초과, 200 nm 초과, 250 nm 초과, 300 nm 초과, 350 nm 초과, 400 nm 초과, 450 nm 초과, 500 nm 초과, 550 nm 초과, 600 nm 초과, 650 nm 초과, 700 nm 초과, 750 nm 초과, 800 nm 초과, 850 nm 초과, 900 nm 초과, 950 nm 초과 또는 1000 nm 초과의 직경을 갖는다.

[1531] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 가장 큰 치수는 1 μm 이하 (예를 들어, 1 μm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, 175 nm, 150 nm, 125 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm, 또는 그 미만)이다.

[1532] 나노입자 조성물은 비교적 균질할 수 있다. 다분산 지수는 나노입자 조성물의 동질성, 예를 들어, 나노입자 조성물의 입자 크기 분포를 나타내는 데 사용될 수 있다. 낮은 (예를 들어, 0.3 미만) 다분산 지수는 일반적으로 좁은 입자 크기 분포를 나타낸다. 나노입자 조성물은 약 0 내지 약 0.25, 예컨대 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.10, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.20, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24 또는 0.25의 다분산 지수를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 나노입자 조성물의 다분산 지수는 약 0.10 내지 약 0.20일 수 있다.

[1533] 나노입자 조성물의 제타 전위는 조성물의 전기동역학적 전위를 나타내는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 제타 전위는 나노입자 조성물의 표면 전하를 기재할 수 있다. 양성 또는 음성의, 비교적 낮은 전하를 갖는 나노입자 조성물이 일반적으로 바람직한데, 이는 보다 높게 하전된 종은 세포, 조직, 및 체내 다른 요소와 바람직하지 않게 상호작용할 수 있기 때문이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 나노입자 조성물의 제타 전위는 약 -10 mV 내지 약 +20 mV, 약 -10 mV 내지 약 +15 mV, 약 10 mV 내지 약 +10 mV, 약 -10 mV 내지 약 +5 mV, 약 -10 mV 내지 약 0 mV, 약 -10 mV 내지 약 -5 mV, 약 -5 mV 내지 약 +20 mV, 약 -5 mV 내지 약 +15 mV, 약 -5 mV 내지 약 +10 mV, 약 -5 mV 내지 약 +5 mV, 약 -5 mV 내지 약 0 mV, 약 0 mV 내지 약 +20 mV, 약 0 mV 내지 약 +15 mV, 약 0 mV 내지 약 +10 mV, 약 0 mV 내지 약 +5 mV, 약 +5 mV 내지 약 +20 mV, 약 +5 mV 내지 약 +15

mV, 또는 약 +5 mV 내지 약 +10 mV일 수 있다.

[1534] 일부 실시양태에서, 지질 나노입자의 제타 전위는 약 0 mV 내지 약 100 mV, 약 0 mV 내지 약 90 mV, 약 0 mV 내지 약 80 mV, 약 0 mV 내지 약 70 mV, 약 0 mV 내지 약 60 mV, 약 0 mV 내지 약 50 mV, 약 0 mV 내지 약 40 mV, 약 0 mV 내지 약 30 mV, 약 0 mV 내지 약 20 mV, 약 0 mV 내지 약 10 mV, 약 10 mV 내지 약 100 mV, 약 10 mV 내지 약 90 mV, 약 10 mV 내지 약 80 mV, 약 10 mV 내지 약 70 mV, 약 10 mV 내지 약 60 mV, 약 10 mV 내지 약 50 mV, 약 10 mV 내지 약 40 mV, 약 10 mV 내지 약 30 mV, 약 10 mV 내지 약 20 mV, 약 20 mV 내지 약 100 mV, 약 20 mV 내지 약 90 mV, 약 20 mV 내지 약 80 mV, 약 20 mV 내지 약 70 mV, 약 20 mV 내지 약 60 mV, 약 20 mV 내지 약 50 mV, 약 20 mV 내지 약 40 mV, 약 20 mV 내지 약 30 mV, 약 30 mV 내지 약 100 mV, 약 30 mV 내지 약 90 mV, 약 30 mV 내지 약 80 mV, 약 30 mV 내지 약 70 mV, 약 30 mV 내지 약 60 mV, 약 30 mV 내지 약 50 mV, 약 30 mV 내지 약 40 mV, 약 40 mV 내지 약 100 mV, 약 40 mV 내지 약 90 mV, 약 40 mV 내지 약 80 mV, 약 40 mV 내지 약 70 mV, 약 40 mV 내지 약 60 mV, 및 약 40 mV 내지 약 50 mV일 수 있다. 일부 실시양태에서, 지질 나노입자의 제타 전위는 약 10 mV 내지 약 50 mV, 약 15 mV 내지 약 45 mV, 약 20 mV 내지 약 40 mV, 및 약 25 mV 내지 약 35 mV일 수 있다. 일부 실시양태에서, 지질 나노입자의 제타 전위는 약 10 mV, 약 20 mV, 약 30 mV, 약 40 mV, 약 50 mV, 약 60 mV, 약 70 mV, 약 80 mV, 약 90 mV, 및 약 100 mV일 수 있다.

[1535] 용어 폴리뉴클레오티드의 "캡슐화 효율"은 제공된 초기 값에 비한, 제조 후 나노입자 조성물에 의해 캡슐화되거나 또는 달리 그와 회합된 폴리뉴클레오티드의 양을 기재한다. 본원에 사용된 "캡슐화"는 완전, 실질적 또는 부분적 봉입, 밀폐, 포위 또는 포장을 지칭할 수 있다.

[1536] 캡슐화 효율은 바람직하게는 높다 (예를 들어, 100%에 근접함). 캡슐화 효율은, 예를 들어 1종 이상의 유기 용매 또는 세제로 나노입자 조성물을 분해하기 전 및 후의 나노입자 조성물을 함유하는 용액 중의 폴리뉴클레오티드의 양을 비교함으로써 측정될 수 있다.

[1537] 형광은 용액 중의 유리 폴리뉴클레오티드의 양을 측정하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 나노입자 조성물의 경우, 폴리뉴클레오티드의 캡슐화 효율은 적어도 50%, 예를 들어 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 캡슐화 효율은 적어도 80%일 수 있다. 특정 실시양태에서, 캡슐화 효율은 적어도 90%일 수 있다.

[1538] 본원에 개시된 제약 조성물 중에 존재하는 폴리뉴클레오티드의 양은 다수의 인자 예컨대 폴리뉴클레오티드의 크기, 바람직한 표적 및/또는 적용, 또는 폴리뉴클레오티드의 특성뿐만 아니라 나노입자 조성물의 다른 특성에 따라 달라질 수 있다.

[1539] 예를 들어, 나노입자 조성물에 유용한 mRNA의 양은 mRNA의 크기 (길이, 또는 분자 질량으로 표현됨), 서열, 및 다른 특징에 따라 달라질 수 있다. 나노입자 조성물 중의 폴리뉴클레오티드의 상대량이 또한 달라질 수 있다.

[1540] 본 개시내용의 지질 나노입자 조성물 중에 존재하는 지질 조성물 및 폴리뉴클레오티드의 상대량은 효능 및 내약성을 고려함에 따라 최적화될 수 있다. 폴리뉴클레오티드로서 mRNA를 포함하는 조성물의 경우, N:P 비는 유용한 측정법으로서의 역할을 할 수 있다.

[1541] 나노입자 조성물의 N:P 비가 발현 및 내약성 둘 다를 제어하므로, 낮은 N:P 비 및 강한 발현을 갖는 나노입자 조성물이 바람직하다. N:P 비는 나노입자 조성물 중의 RNA에 대한 지질의 비에 따라 달라진다.

[1542] 일반적으로, 보다 낮은 N:P 비가 바람직하다. 1종 이상의 RNA, 지질, 및 그의 양은 약 2:1 내지 약 30:1, 예컨대 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 12:1, 14:1, 16:1, 18:1, 20:1, 22:1, 24:1, 26:1, 28:1 또는 30:1의 N:P 비를 제공하도록 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, N:P 비는 약 2:1 내지 약 8:1일 수 있다. 다른 실시양태에서, N:P 비는 약 5:1 내지 약 8:1이다. 특정 실시양태에서, N:P 비는 5:1 내지 6:1이다. 하나의 구체적 측면에서, N:P 비는 약 5.67:1이다.

[1543] 나노입자 조성물을 제공하는 것에 더하여, 본 개시내용은 또한 폴리뉴클레오티드를 캡슐화하는 것을 포함하는, 지질 나노입자를 생산하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 본원에 개시된 제약 조성물 중 임의의 것을 사용하는 것 및 관련 기술분야에 공지된 지질 나노입자의 생산 방법에 따라 지질 나노입자를 생산하는 것을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Wang et al. (2015) "Delivery of oligonucleotides with lipid nanoparticles" Adv. Drug Deliv. Rev. 87:68-80; Silva et al. (2015) "Delivery Systems for Biopharmaceuticals. Part I: Nanoparticles and Microparticles" Curr. Pharm. Technol. 16: 940-954; Naseri et al. (2015) "Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application" Adv. Pharm. Bull. 5:305-13; Silva et al. (2015) "Lipid nanoparticles for the delivery of biopharmaceuticals" Curr.

Pharm. Biotechnol. 16:291-302], 및 그 안에 인용된 참고문헌을 참조한다.

[1544] 25. 다른 전달 작용제

[1545] a. 리포솜, 리포플렉스, 및 지질 나노입자

[1546] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 전달 작용제, 예를 들어, 리포솜, 리포플렉스, 지질 나노입자, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 1종 이상의 리포솜, 리포플렉스, 또는 지질 나노입자를 사용하여 제제화될 수 있다. 리포솜, 리포플렉스, 또는 지질 나노입자는 폴리뉴클레오티드 지시된 단백질 생산의 효능을 개선시키는 데 사용될 수 있는데, 이는 이들 제제가 폴리뉴클레오티드에 의한 세포 형질감염을 증가시키고/거나; 코딩된 단백질의 번역을 증가시킬 수 있기 때문이다. 리포솜, 리포플렉스, 또는 지질 나노입자는 또한 폴리뉴클레오티드의 안정성을 증가시키는 데 사용될 수 있다.

[1547] 리포솜은 주로 지질 이중층으로 구성될 수 있고 제약 제제의 투여를 위한 전달 비히클로서 사용될 수 있는 인공적으로 제조된 소포이다. 리포솜은 상이한 크기일 수 있다. 다층 소포 (MLV)는 직경이 수백 나노미터일 수 있고, 좁은 수성 구획에 의해 분리된 일련의 동심 이중층을 함유할 수 있다. 소형 단세포 소포 (SUV)는 직경이 50 nm 미만일 수 있고, 대형 단층 소포 (LUV)는 직경이 50 내지 500 nm일 수 있다. 리포솜 설계는 건강하지 않은 조직에 대한 리포솜의 부착을 개선시키거나 또는 사건 예컨대, 비제한적으로, 세포내이입을 활성화시키기 위한 옵소닌 또는 리간드를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 리포솜은 제약 제제의 전달을 개선시키기 위해 낮거나 높은 pH 값을 함유할 수 있다.

[1548] 리포솜의 형성은 포획된 제약 제제 및 리포솜 성분, 지질 소포가 분산되어 있는 매질의 성질, 포획된 물질의 유효 농도 및 그의 잠재적 독성, 소포의 적용 및/또는 전달 동안 수반되는 임의의 추가의 과정, 의도된 적용을 위한 소포의 최적 크기, 다분산도 및 저장 수명, 및 안전하고 효율적인 리포솜 생성물의 배치별 재현가능성 및 규모 확장 생산 등에 따라 달라질 수 있다.

[1549] 비제한적 예로서, 리포솜 예컨대 합성 막 소포는 미국 공개 번호 US20130177638, US20130177637, US20130177636, US20130177635, US20130177634, US20130177633, US20130183375, US20130183373, 및 US20130183372에 기재된 방법, 장비 및 장치에 의해 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 리포솜에 의해 캡슐화될 수 있고/거나 그것은 수성 코어에 함유될 수 있으며 이어서 예를 들어 국제 공개 번호 WO2012031046, WO2012031043, WO2012030901, WO2012006378, 및 WO2013086526; 및 미국 공개 번호 US20130189351, US20130195969 및 US20130202684에 기재된 바와 같은 리포솜에 의해 캡슐화될 수 있다. 각각의 참조문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1550] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 양이온성 수중유 에멀젼 내에서 제제화될 수 있으며 여기서 에멀젼 입자는 분자를 에멀젼 입자에 앵커링하는 폴리뉴클레오티드와 상호작용할 수 있는 오일 코어 및 양이온성 지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 친수성 상이 분산되어 있는 연속적 소수성 상을 포함하는 유중수 에멀젼 내에서 제제화될 수 있다. 예시적인 에멀젼은 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO2012006380 및 WO201087791에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[1551] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 지질-폴리카티온 착물 내에서 제제화될 수 있다. 지질-폴리카티온 착물의 형성은 예를 들어 미국 공개 번호 US20120178702에 기재된 바와 같은 방법에 의해 달성될 수 있다. 비제한적 예로서, 폴리카티온은 양이온성 펩티드 또는 폴리펩티드 예컨대, 비제한적으로, 폴리리신, 폴리오르니틴 및/또는 폴리아르기닌, 및 국제 공개 번호 WO2012013326 또는 미국 공개 번호 US20130142818에 기재된 양이온성 펩티드를 포함할 수 있다. 각각의 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1552] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 지질 나노입자 (LNP) 예컨대 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO2013123523, WO2012170930, WO2011127255 및 WO2008103276; 및 미국 공개 번호 US20130171646에 기재된 것들 내에서 제제화될 수 있다.

[1553] 지질 나노입자 제제는 전형적으로 1종 이상의 지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 지질은 이온화성 지질 (예를 들어, 이온화성 아미노 지질)이다. 일부 실시양태에서, 지질은 양이온성 지질이다. 일부 실시양태에서, 지질 나노입자 제제는 추가로 인지질, 구조적 지질, 4급 아민 화합물, 및 입자 응집을 감소시킬 수 있는 분자, 예를 들어 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 포함하는 다른 성분을 포함한다.

[1554] 양이온성 및 이온화성 지질은 예를 들어 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO2015199952, WO 2015130584, WO 2015011633, 및 WO2012040184, WO2013126803, WO2011153120, WO2011149733, WO2011090965, WO2011043913, WO2011022460, WO2012061259, WO2012054365, WO2012044638, WO2010080724, WO201021865, WO2008103276, 및 WO2013086373; 미국 특허 번호 7,893,302, 7,404,969, 8,283,333, 및 8,466,122; 및 미국 공개 번호 US20110224447, US20120295832, US20150315112, US20100036115, US20120202871, US20130064894, US20130129785, US20130150625, US20130178541, US20130123338 및 US20130225836에 기재된 바와 같은 것들을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 지질 조성물 중의 양이온성 및 이온화성 지질의 양은 약 0.01 mol% 내지 약 99 mol% 범위이다.

[1555] 예시적인 이온화성 지질은 본원에 개시된 화합물 1-147 중 임의의 1종, DLin-MC3-DMA (MC3), DLin-DMA, DLenDMA, DLin-D-DMA, DLin-K-DMA, DLin-M-C2-DMA, DLin-K-DMA, DLin-KC2-DMA, DLin-KC3-DMA, DLin-KC4-DMA, DLin-C2K-DMA, DLin-MP-DMA, DODMA, 98N12-5, C12-200, DLin-C-DAP, DLin-DAC, DLinDAP, DLinAP, DLin-EG-DMA, DLin-2-DMAP, KL10, KL22, KL25, 옥틸-CLinDMA, 옥틸-CLinDMA (2R), 옥틸-CLinDMA (2S), 및 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 예시적인 이온화성 지질은 (13Z,16Z)-N,N-디메틸-3-노닐도코사-13,16-디엔-1-아민 (L608), (20Z,23Z)-N,N-디메틸노나코사-20,23-디엔-10-아민, (17Z,20Z)-N,N-디메틸헥사코사-17,20-디엔-9-아민, (16Z,19Z)-N,N-디메틸펜타코사-16,19-디엔-8-아민, (13Z,16Z)-N,N-디메틸도코사-13,16-디엔-5-아민, (12Z,15Z)-N,N-디메틸헤니코사-12,15-디엔-4-아민, (14Z,17Z)-N,N-디메틸트리코사-14,17-디엔-6-아민, (15Z,18Z)-N,N-디메틸테트라코사-15,18-디엔-7-아민, (18Z,21Z)-N,N-디메틸헵타코사-18,21-디엔-10-아민, (15Z,18Z)-N,N-디메틸테트라코사-15,18-디엔-5-아민, (14Z,17Z)-N,N-디메틸트리코사-14,17-디엔-4-아민, (19Z,22Z)-N,N-디메틸옥타코사-19,22-디엔-9-아민, (18Z,21Z)-N,N-디메틸헵타코사-18,21-디엔-8-아민, (17Z,20Z)-N,N-디메틸헥사코사-17,20-디엔-7-아민, (16Z,19Z)-N,N-디메틸펜타코사-16,19-디엔-6-아민, (22Z,25Z)-N,N-디메틸헨트리아콘타-22,25-디엔-10-아민, (21Z,24Z)-N,N-디메틸트리아콘타-21,24-디엔-9-아민, (18Z)-N,N-디메틸헵타코스-18-엔-10-아민, (17Z)-N,N-디메틸헥사코스-17-엔-9-아민, (19Z,22Z)-N,N-디메틸옥타코사-19,22-디엔-7-아민, N,N-디메틸헵타코산-10-아민, (20Z,23Z)-N-에틸-N-메틸노나코사-20,23-디엔-10-아민, 1-[(11Z,14Z)-1-노닐이코사-11,14-디엔-1-일]피롤리딘, (20Z)-N,N-디메틸헵타코스-20-엔-10-아민, (15Z)-N,N-디메틸헵타코스-15-엔-10-아민, (14Z)-N,N-디메틸노나코스-14-엔-10-아민, (17Z)-N,N-디메틸노나코스-17-엔-10-아민, (24Z)-N,N-디메틸트리트리아콘트-24-엔-10-아민, (20Z)-N,N-디메틸노나코스-20-엔-10-아민, (22Z)-N,N-디메틸헨트리아콘트-22-엔-10-아민, (16Z)-N,N-디메틸펜타코스-16-엔-8-아민, (12Z,15Z)-N,N-디메틸-2-노닐헤니코사-12,15-디엔-1-아민, N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸시클로프로필]헵타데칸-8-아민, 1-[(1S,2R)-2-헥실시클로프로필]-N,N-디메틸노나데칸-10-아민, N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸시클로프로필]노나데칸-10-아민,
N,N-디메틸-21-[(1S,2R)-2-옥틸시클로프로필]헤니코산-10-아민, N,N-디메틸-1-[(1S,2S)-2-{[(1R,2R)-2-펜틸시클로프로필]메틸}시클로프로필]노나데칸-10-아민, N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸시클로프로필]헥사데칸-8-아민, N,N-디메틸-[(1R,2S)-2-운데실시클로프로필]테트라데칸-5-아민, N,N-디메틸-3-{7-[(1S,2R)-2-옥틸시클로프로필]헵틸}도데칸-1-아민, 1-[(1R,2S)-2-헵틸시클로프로필]-N,N-디메틸옥타데칸-9-아민, 1-[(1S,2R)-2-데실시클로프로필]-N,N-디메틸펜타데칸-6-아민, N,N-디메틸-1-[(1S,2R)-2-옥틸시클로프로필]펜타데칸-8-아민, R-N,N-디메틸-1-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]-3-(옥틸옥시)프로판-2-아민, S-N,N-디메틸-1-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]-3-(옥틸옥시)프로판-2-아민, 1-{2-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]-1-[(옥틸옥시)메틸]에틸}피롤리딘, (2S)-N,N-디메틸-1-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]-3-[(5Z)-옥트-5-엔-1-일옥시]프로판-2-아민, 1-{2-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]-1-[(옥틸옥시)메틸]에틸}아제티딘, (2S)-1-(헥실옥시)-N,N-디메틸-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]프로판-2-아민, (2S)-1-(헵틸옥시)-N,N-디메틸-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]프로판-2-아민, N,N-디메틸-1-(노닐옥시)-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]프로판-2-아민, N,N-디메틸-1-[(9Z)-옥타데스-9-엔-1-일옥시]-3-(옥틸옥시)프로판-2-아민; (2S)-N,N-디메틸-1-[(6Z,9Z,12Z)-옥타데카-6,9,12-트리엔-1-일옥시]-3-(옥틸옥시)프로판-2-아민, (2S)-1-[(11Z,14Z)-이코사-11,14-디엔-1-일옥시]-N,N-디메틸-3-(펜틸옥시)프로판-2-아민, (2S)-1-(헥실옥시)-3-[(11Z,14Z)-이코사-11,14-디엔-1-일옥시]-N,N-디메틸프로판-2-아민, 1-[(11Z,14Z)-이코사-11,14-디엔-1-일옥시]-N,N-디메틸-3-(옥틸옥시)프로판-2-아민, 1-[(13Z,16Z)-도코사-13,16-디엔-1-일옥시]-N,N-디메틸-3-(옥틸옥시)프로판-2-아민, (2S)-1-[(13Z,16Z)-도코사-13,16-디엔-1-일옥시]-3-(헥실옥시)-N,N-디메틸프로판-2-아민, (2S)-1-[(13Z)-도코스-13-엔-1-일옥시]-3-(헥실옥시)-N,N-디메틸프로판-2-아민, 1-[(13Z)-도코스-13-엔-1-일옥시]-N,N-디메틸-3-(옥틸옥시)프로판-2-아민, 1-[(9Z)-헥사데스-9-엔-1-일옥시]-N,N-디메틸-3-(옥틸옥시)프로판-2-아민, (2R)-N,N-디메틸-H(1-메틸옥틸)옥시]-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]프로판

-2-아민,
(2R)-1-[(3,7-디메틸옥틸)옥시]-N,N-디메틸-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]프로판-2-아민, N,N-디메틸-1-(옥틸옥시)-3-({8-[(1S,2S)-2-{[(1R,2R)-2-펜틸시클로프로필]메틸}시클로프로필]옥틸}옥시)프로판-2-아민, N,N-디메틸-1-{[8-(2-옥틸시클로프로필)옥틸]옥시}-3-(옥틸옥시)프로판-2-아민 및 (11E,20Z,23Z)-N,N-디메틸노나코사-11,20,2-트리엔-10-아민, 및 그의 임의의 조합을 포함한다.

[1556] 인지질은 글리세로인지질 예컨대 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜글리세롤 및 포스파티드산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 인지질은 또한 포스포스핑고지질, 예컨대 스핑고미엘린을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인지질은 DLPC, DMPC, DOPC, DPPC, DSPC, DUPC, 18:0 디에테르 PC, DLnPC, DAPC, DHAPC, DOPE, 4ME 16:0 PE, DSPE, DLPE, DLnPE, DAPE, DHAPE, DOPG, 및 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 인지질은 MPPC, MSPC, PMPC, PSPC, SMPC, SPPC, DHAPE, DOPG, 및 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 지질 조성물 중의 인지질 (예를 들어, DSPC 및/또는 MSPC)의 양은 약 1 mol% 내지 약 20 mol% 범위이다.

[1557] 구조적 지질은 스테롤,및 스테롤 모이어티를 함유하는 지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 구조적 지질은 콜레스테롤, 페코스테롤, 시토스테롤, 에르고스테롤, 캄페스테롤, 스티그마스테롤, 브라시카스테롤, 토마티딘, 토마틴, 우르솔산, 알파-토코페롤, 및 그의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 구조적 지질은 콜레스테롤이다. 일부 실시양태에서, 지질 조성물 중의 구조적 지질 (예를 들어, 콜레스테롤)의 양은 약 20 mol% 내지 약 60 mol% 범위이다.

[1558] 본원에 기재된 바와 같은 4급 아민 화합물은 1,2-디올레오일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DOTAP), N-[1-(2,3-디올레오일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드 (DOTMA), 1-[2-(올레오일옥시)에틸]-2-올레일-3-(2-히드록시에틸)이미다졸리늄 클로라이드 (DOTIM), 2,3-디올레일옥시-N-[2(스페르민카르복스아미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트 (DOSPA), N,N-디스테아릴-N,N-디메틸암모늄 브로마이드 (DDAB), N-(1,2-디미리스틸옥시프로프-3-일)-N,N-디메틸-N-히드록시에틸 암모늄 브로마이드 (DMRIE), N-(1,2-디올레오일옥시프로프-3-일)-N,N-디메틸-N-히드록시에틸 암모늄 브로마이드 (DORIE), N,N-디올레일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드 (DODAC), 1,2-디라우로일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (DLePC), 1,2-디스테아로일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DSTAP), 1,2-디팔미토일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DPTAP), 1,2-디리놀레오일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DLTAP), 1,2-디미리스토일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DMTAP), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (DSePC), 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (DPePC), 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (DMePC), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (DOePC), 1,2-디-(9Z-테트라데세노일)-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (14:1 EPC), 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (16:0-18:1 EPC), 및 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 지질 조성물 중의 4급 아민 화합물 (예를 들어, DOTAP)의 양은 약 0.01 mol% 내지 약 20 mol% 범위이다.

[1559] PEG-변형된 지질은 PEG-변형된 포스파티딜에탄올아민 및 포스파티드산, PEG-세라미드 접합체 (예를 들어, PEG-CerC14 또는 PEG-CerC20), PEG-변형된 디알킬아민 및 PEG-변형된 1,2-디아실옥시프로판-3-아민을 포함한다. 이러한 지질은 또한 PEG화 지질로 지칭된다. 예를 들어, PEG 지질은 PEG-c-DOMG, PEG-DMG, PEG-DLPE, PEG DMPE, PEG-DPPC 또는 PEG-DSPE 지질일 수 있다. 일부 실시양태에서, PEG-지질은 1,2-디미리스토일-sn-글리세롤 메톡시폴리에틸렌 글리콜 (PEG-DMG), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[아미노(폴리에틸렌 글리콜)] (PEG-DSPE), PEG-디스테릴 글리세롤 (PEG-DSG), PEG-디팔메톨레일, PEG-디올레일, PEG-디스테아릴, PEG-디아실글리카미드 (PEG-DAG), PEG-디팔미토일 포스파티딜에탄올아민 (PEG-DPPE) 또는 PEG-1,2-디미리스틸옥시프로필-3-아민 (PEG-c-DMA)이다. 일부 실시양태에서, PEG 모이어티는 약 1000, 2000, 5000, 10,000, 15,000 또는 20,000 달톤의 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 지질 조성물 중의 PEG-지질의 양은 약 0.1 mol% 내지 약 5 mol% 범위이다.

[1560] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 LNP 제제는 추가적으로 투과성 인핸서 분자를 포함할 수 있다. 비제한적 투과성 인핸서 분자는 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 공개 번호 US20050222064에 기재된다.

[1561] LNP 제제는 추가로 포스페이트 접합체를 함유할 수 있다. 포스페이트 접합체는 생체내 순환 시간을 증가시키고/거나 나노입자의 표적화된 전달을 증가시킬 수 있다. 포스페이트 접합체는 예를 들어 국제 공개 번호 WO2013033438 또는 미국 공개 번호 US20130196948에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다. LNP 제제는 또한 예를 들어 미국 공개 번호 US20130059360, US20130196948, 및 US20130072709에 기재된 바와 같은 중합체 접합체 (예를 들어, 수용성 접합체)를 함유할 수 있다. 각각의 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1562] LNP 제제는 대상체에서 본 개시내용의 나노입자의 전달을 증진시키기 위한 접합체를 포함할 수 있다. 추가로, 접합체는 대상체에서 나노입자의 식세포 클리어런스를 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합체는 인간 막 단백질 CD47로부터 설계된 "자기" 펩티드 (예를 들어, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 문헌 [Rodriguez et al., Science 2013 339, 971-975]에 의해 기재된 "자기" 입자)일 수 있다. 문헌 [Rodriguez et al.]에 제시된 바와 같이, 자기 펩티드는 나노입자의 대식세포-매개 클리어런스를 지연시켰으며 이는 나노입자의 전달을 증진시켰다.

[1563] LNP 제제는 탄수화물 담체를 포함할 수 있다. 비제한적 예로서, 탄수화물 담체는 무수물-변형된 피토글리코겐 또는 글리코겐-유형 물질, 피토글리코겐 옥테닐 숙시네이트, 피토글리코겐 베타-덱스트린, 무수물-변형된 피토글리코겐 베타-덱스트린을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다 (예를 들어, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO2012109121).

[1564] LNP 제제는 입자의 전달을 개선시키기 위한 계면활성제 또는 중합체로 코팅될 수 있다. 일부 실시양태에서, LNP는 친수성 코팅 예컨대, 비제한적으로, PEG 코팅 및/또는 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 공개 번호 US20130183244에 기재된 바와 같은 중성 표면 전하를 갖는 코팅으로 코팅될 수 있다.

[1565] LNP 제제는 입자의 표면 특성을 변경시킴으로써 지질 나노입자가 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 8,241,670 또는 국제 공개 번호 WO2013110028에 기재된 바와 같은 점막 장벽을 관통할 수 있도록 조작될 수 있다.

[1566] 점액을 관통하도록 조작된 LNP는 중합체 물질 (즉, 중합체 코어) 및/또는 중합체-비타민 접합체 및/또는 삼블록 공중합체를 포함할 수 있다. 중합체 물질은 폴리아민, 폴리에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리카르바메이트, 폴리우레아, 폴리카르보네이트, 폴리(스티렌), 폴리이미드, 폴리술폰, 폴리우레탄, 폴리아세틸렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌이민, 폴리이소시아네이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴로니트릴 및 폴리아릴레이트를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[1567] 점액을 관통하도록 조작된 LNP는 또한 표면 변경 작용제 예컨대, 비제한적으로, 폴리뉴클레오티드, 음이온성 단백질 (예를 들어, 소 혈청 알부민), 계면활성제 (예를 들어, 양이온성 계면활성제 예컨대 예를 들어 디메틸디옥타데실-암모늄 브로마이드), 당 또는 당 유도체 (예를 들어, 시클로덱스트린), 핵산, 중합체 (예를 들어, 헤파린, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴록사머), 점액용해제 (예를 들어, N-아세틸시스테인, 쑥, 브로멜라인, 파파인, 누리장나무, 아세틸시스테인, 브롬헥신, 카르보시스테인, 에프라지논, 메스나, 암브록솔, 소브레롤, 도미오돌, 레토스테인, 스테프로닌, 티오프로닌, 겔솔린, 티모신 β4 도르나제 알파, 넬테넥신, 에르도스테인), 및 rhDNase를 포함한 다양한 DNase를 포함할 수 있다.

[1568] 일부 실시양태에서, 점액 관통 LNP는 점막 관통 증진 코팅을 포함하는 저장성 제제일 수 있다. 제제는 그것이 전달되고 있는 상피에 대해 저장성일 수 있다. 저장성 제제의 비제한적 예는 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO2013110028에서 찾아볼 수 있다.

[1569] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 리포플렉스, 예컨대, 비제한적으로, 아투플렉스(ATUPLEX)™ 시스템, DACC 시스템, DBTC 시스템 및 사일런스 테라퓨틱스 (영국 런던)로부터의 다른 siRNA-리포플렉스 기술, 스템젠트(STEMGENT)® (매사추세츠주 캠브리지)로부터의 스템펙트(STEMFECT)™, 및 핵산의 폴리에틸렌이민 (PEI) 또는 프로타민-기반 표적화 및 비-표적화 전달로서 제제화된다 (Aleku et al. Cancer Res. 2008 68:9788-9798; Strumberg et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2012 50:76-78; Santel et al., Gene Ther 2006 13:1222-1234; Santel et al., Gene Ther 2006 13:1360-1370; Gutbier et al., Pulm Pharmacol. Ther. 2010 23:334-344; Kaufmann et al. Microvasc Res 2010 80:286-293Weide et al. J Immunother. 2009 32:498-507; Weide et al. J Immunother. 2008 31:180-188; Pascolo Expert Opin. Biol. Ther. 4:1285-1294; Fotin-Mleczek et al., 2011 J. Immunother. 34:1-15; Song et al., Nature Biotechnol. 2005, 23:709-717; Peer et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 6;104:4095-4100; deFougerolles Hum Gene Ther. 2008 19:125-132; 모두 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).

[1570] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 10 내지 1000 nm의 평균 직경을 갖는 구형일 수 있는 고체 지질 나노입자 (SLN)로서 제제화된다. SLN은 친지성 분자를 가용화시킬 수 있고 계면활성제 및/또는 유화제로 안정화될 수 있는 고체 지질 코어 매트릭스를 보유한다. 예시적인 SLN은 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO2013105101에 기재된 바와 같은 것들일 수 있다.

[1571] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 제어 방출 및/또는 표적화 전달을 위해 제제화될 수 있

다. 본원에 사용된 "제어 방출"은 치료 결과에 영향을 미치는 특정한 방출 패턴을 따르는 제약 조성물 또는 화합물 방출 프로파일을 지칭한다. 한 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 제어 방출 및/또는 표적화 전달을 위한 본원에 기재되고/거나 관련 기술분야에 공지된 전달 작용제 내로 캡슐화될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "캡슐화하다"는 봉입, 포위 또는 포장하는 것을 의미한다. 본 개시내용의 화합물의 제제화에 관련되는 경우에, 캡슐화는 실질적이거나, 완전하거나 또는 부분적일 수 있다. 용어 "실질적으로 캡슐화된"은 본 개시내용의 제약 조성물 또는 화합물의 적어도 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.9, 99.9 초과 또는 99.999% 초과가 전달 작용제 내에 봉입, 포위 또는 포장될 수 있다는 것을 의미한다. "부분적 캡슐화"는 본 개시내용의 제약 조성물 또는 화합물의 10 미만, 10, 20, 30, 40, 50 또는 그 미만이 전달 작용제 내에 봉입, 포위 또는 포장될 수 있다는 것을 의미한다.

[1572] 유리하게는, 캡슐화는 형광 및/또는 전자 현미경사진을 사용하여 본 개시내용의 제약 조성물 또는 화합물의 이탈 또는 활성을 측정함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 제약 조성물 또는 화합물의 적어도 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.9, 99.99 또는 99.99% 초과가 전달 작용제 내에 캡슐화된다.

[1573] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 제어 방출 제제는 적어도 1종의 제어 방출 코팅 (예를 들어, 오파드라이(OPADRY)®, 유드라짓(EUDRAGIT) RL®, 유드라짓 RS® 및 셀룰로스 유도체 예컨대 에틸셀룰로스 수성 분산액(아쿠아코트(AQUACOAT)® 및 슈릴리즈(SURELEASE)®))을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 제어 방출 제제는 미국 공개 번호 US20130130348에 기재된 바와 같은 중합체 시스템, 또는 미국 특허 번호 8,404,222에 기재된 바와 같은 PEG 및/또는 PEG 관련 중합체 유도체를 포함할 수 있으며, 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1574] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 치료 나노입자 내에 캡슐화될 수 있으며, 본원에서 "치료 나노입자 폴리뉴클레오티드"로 지칭된다. 치료 나노입자는 예를 들어 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO2010005740, WO2010030763, WO2010005721, WO2010005723, 및 WO2012054923; 및 미국 공개 번호 US20110262491, US20100104645, US20100087337, US20100068285, US20110274759, US20100068286, US20120288541, US20120140790, US20130123351 및 US20130230567; 및 미국 특허 번호 8,206,747, 8,293,276, 8,318,208 및 8,318,211에 기재된 방법에 의해 제제화될 수 있다.

[1575] 일부 실시양태에서, 치료 나노입자 폴리뉴클레오티드는 지속 방출을 위해 제제화될 수 있다. 본원에 사용된 "지속 방출"은 구체적 시간 기간에 걸쳐 방출 속도를 따르는 제약 조성물 또는 화합물을 지칭한다. 시간 기간은 수시간, 수일, 수주, 수개월 및 수년을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 비제한적 예로서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드의 지속 방출 나노입자는 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO2010075072 및 미국 공개 번호 US20100216804, US20110217377, US20120201859 및 US20130150295에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있다.

[1576] 일부 실시양태에서, 치료 나노입자 폴리뉴클레오티드는 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO2008121949, WO2010005726, WO2010005725, WO2011084521 및 WO2011084518; 및 미국 공개 번호 US20100069426, US20120004293 및 US20100104655에 기재된 것들과 같이, 표적 특이적이도록 제제화될 수 있다.

[1577] LNP는 마이크로유체 혼합기 또는 마이크로혼합기를 사용하여 제조될 수 있다. 예시적인 마이크로유체 혼합기는 마이크로인노바 (오스트리아 알레르하일리겐 바이 빌돈)에 의해 제조된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는 슬릿 인터디지털 마이크로혼합기 및/또는 스태거드 헤링본 마이크로혼합기 (SHM)를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다 (문헌 [Zhigaltsev et al., "Bottom-up design and synthesis of limit size lipid nanoparticle systems with aqueous and triglyceride cores using millisecond microfluidic mixing," Langmuir 28:3633-40 (2012); Belliveau et al., "Microfluidic synthesis of highly potent limit-size lipid nanoparticles for in vivo delivery of siRNA," Molecular Therapy-Nucleic Acids. 1:e37 (2012); Chen et al., "Rapid discovery of potent siRNA-containing lipid nanoparticles enabled by controlled microfluidic formulation," J. Am. Chem. Soc. 134(16):6948-51 (2012)] 참조; 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 예시적인 마이크로혼합기는 인스티투트 퓌어 미크로테크닉 마인츠 게엠베하 (독일 마인츠)로부터의 슬릿 인터디지털 마이크로구조화된 혼합기 (SIMM-V2) 또는 표준 슬릿 인터디지털 마이크로 혼합기 (SSIMM) 또는 캐터필러 (CPMM) 또는 충돌-제트 (IJMM)를 포함한다. 일부 실시양태에서, SHM을 사용하여 LNP를 제조하는 방법은 추가로 적어도 2개의 입력 스트림을 혼합하는 것을 포함하며 여기서 혼합은 마이크로구조-유도된 카오스 이류 (MICA)에 의해 발생한다. 이 방법에 따르면, 유체 스트림은 헤링본 패턴으로 존재하는 채널을 통해 유동함

으로써 회전 유동을 유발하고 유체가 서로를 감싸게 한다. 이 방법은 또한 유체 혼합을 위한 표면을 포함할 수 있으며 여기서 표면은 유체 순환 동안 배향을 바꾼다. SHM을 사용하여 LNP를 생성하는 방법은 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 공개 번호 US20040262223 및 US20120276209에 개시된 것들을 포함한다.

[1578] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 마이크로유체 기술을 사용하여 지질 나노입자 내에서 제제화될 수 있다 (문헌 [Whitesides, George M., "The Origins and the Future of Microfluidics," Nature 442: 368-373 (2006); 및 Abraham et al., "Chaotic Mixer for Microchannels," Science 295: 647-651 (2002)] 참조; 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 마이크로혼합기 칩 예컨대, 비제한적으로, 하버드 어패러투스 (매사추세츠주 홀리스톤) 또는 돌로마이트 마이크로플루이딕스 (영국 로이스톤)로부터의 것들을 사용하여 지질 나노입자 내에서 제제화될 수 있다. 마이크로혼합기 칩은 2개 이상의 유체 스트림과 스플릿의 신속 혼합 및 재조합 메카니즘에 사용될 수 있다.

[1579] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 약 1 nm 내지 약 100 nm 예컨대, 비제한적으로, 약 1 nm 내지 약 20 nm, 약 1 nm 내지 약 30 nm, 약 1 nm 내지 약 40 nm, 약 1 nm 내지 약 50 nm, 약 1 nm 내지 약 60 nm, 약 1 nm 내지 약 70 nm, 약 1 nm 내지 약 80 nm, 약 1 nm 내지 약 90 nm, 약 5 nm 내지 약 100 nm, 약 5 nm 내지 약 10 nm, 약 5 nm 내지 약 20 nm, 약 5 nm 내지 약 30 nm, 약 5 nm 내지 약 40 nm, 약 5 nm 내지 약 50 nm, 약 5 nm 내지 약 60 nm, 약 5 nm 내지 약 70 nm, 약 5 nm 내지 약 80 nm, 약 5 nm 내지 약 90 nm, 약 10 내지 약 20 nm, 약 10 내지 약 30 nm, 약 10 내지 약 40 nm, 약 10 내지 약 50 nm, 약 10 내지 약 60 nm, 약 10 내지 약 70 nm, 약 10 내지 약 80 nm, 약 10 내지 약 90 nm, 약 20 내지 약 30 nm, 약 20 내지 약 40 nm, 약 20 내지 약 50 nm, 약 20 내지 약 60 nm, 약 20 내지 약 70 nm, 약 20 내지 약 80 nm, 약 20 내지 약 90 nm, 약 20 내지 약 100 nm, 약 30 내지 약 40 nm, 약 30 내지 약 50 nm, 약 30 내지 약 60 nm, 약 30 내지 약 70 nm, 약 30 내지 약 80 nm, 약 30 내지 약 90 nm, 약 30 내지 약 100 nm, 약 40 내지 약 50 nm, 약 40 내지 약 60 nm, 약 40 내지 약 70 nm, 약 40 내지 약 80 nm, 약 40 내지 약 90 nm, 약 40 내지 약 100 nm, 약 50 내지 약 60 nm, 약 50 내지 약 70 nm, 약 50 내지 약 80 nm, 약 50 내지 약 90 nm, 약 50 내지 약 100 nm, 약 60 내지 약 70 nm, 약 60 내지 약 80 nm, 약 60 내지 약 90 nm, 약 60 내지 약 100 nm, 약 70 내지 약 80 nm, 약 70 내지 약 90 nm, 약 70 내지 약 100 nm, 약 80 내지 약 90 nm, 약 80 내지 약 100 nm 및/또는 약 90 내지 약 100 nm의 직경을 갖는 지질 나노입자 내에서 제제화될 수 있다.

[1580] 일부 실시양태에서, 지질 나노입자는 약 10 내지 500 nm의 직경을 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 지질 나노입자는 100 nm 초과, 150 nm 초과, 200 nm 초과, 250 nm 초과, 300 nm 초과, 350 nm 초과, 400 nm 초과, 450 nm 초과, 500 nm 초과, 550 nm 초과, 600 nm 초과, 650 nm 초과, 700 nm 초과, 750 nm 초과, 800 nm 초과, 850 nm 초과, 900 nm 초과, 950 nm 초과 또는 1000 nm 초과의 직경을 가질 수 있다.

[1581] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 보다 작은 LNP를 사용하여 전달될 수 있다. 이러한 입자는 0.1 μm 미만에서 100 nm까지, 예컨대, 비제한적으로, 0.1 μm 미만, 1.0 μm 미만, 5μm 미만, 10 μm 미만, 15 um 미만, 20 um 미만, 25 um 미만, 30 um 미만, 35 um 미만, 40 um 미만, 50 um 미만, 55 um 미만, 60 um 미만, 65 um 미만, 70 um 미만, 75 um 미만, 80 um 미만, 85 um 미만, 90 um 미만, 95 um 미만, 100 um 미만, 125 um 미만, 150 um 미만, 175 um 미만, 200 um 미만, 225 um 미만, 250 um 미만, 275 um 미만, 300 um 미만, 325 um 미만, 350 um 미만, 375 um 미만, 400 um 미만, 425 um 미만, 450 um 미만, 475 um 미만, 500 um 미만, 525 um 미만, 550 um 미만, 575 um 미만, 600 um 미만, 625 um 미만, 650 um 미만, 675 um 미만, 700 um 미만, 725 um 미만, 750 um 미만, 775 um 미만, 800 um 미만, 825 um 미만, 850 um 미만, 875 um 미만, 900 um 미만, 925 um 미만, 950 um 미만, 또는 975 um 미만의 직경을 포함할 수 있다.

[1582] 본원에 기재된 나노입자 및 마이크로입자는 대식세포 및/또는 면역 반응을 조정하도록 기하학적으로 조작될 수 있다. 기하학적으로 조작된 입자는 표적화 전달 예컨대, 비제한적으로, 폐 전달을 위해 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드를 혼입시키기 위한 다양한 형상, 크기 및/또는 표면 전하를 가질 수 있다 (예를 들어, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO2013082111 참조). 기하학적으로 조작된 입자의 다른 물리적 특색은 천공, 각형성된 아암, 비대칭 및 표면 조도, 세포 및 조직과의 상호작용을 변경시킬 수 있는 전하를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[1583] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자는 스텔스 나노입자 또는 표적-특이적 스텔스 나노입자 예컨대, 비제한적으로, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 공개 번호 US20130172406에 기재된 것들이다. 스텔스 또는 표적-특이적 스텔스 나노입자는 2종 이상의 중합체 예컨대, 비제한적으로, 폴리에틸렌, 폴리카르보네이트, 폴리무수물, 폴리히드록시산, 폴리프로필푸마레이트, 폴리카프로락톤, 폴리아미드, 폴리아세탈, 폴리에테르, 폴리에

스테르, 폴리(오르토에스테르), 폴리시아노아크릴레이트, 폴리비닐 알콜, 폴리우레탄, 폴리포스파젠, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리시아노아크릴레이트, 폴리우레아, 폴리스티렌, 폴리아민, 폴리에스테르, 폴리무수물, 폴리에테르, 폴리우레탄, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴레이트, 폴리시아노아크릴레이트, 또는 그의 조합을 포함할 수 있는 중합체 매트릭스를 포함할 수 있다.

[1584] b. 리피도이드

[1585] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 전달 작용제, 예를 들어, 리피도이드를 포함한다. 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 리피도이드와 함께 제제화될 수 있다. 국부 및/또는 전신 투여 경로를 통한 리피도이드 제제의 주사 후 코딩된 단백질의 생산에 의해 판단되는 바와 같이, 이들 리피도이드를 함유하는 복합체, 미셀, 리포솜 또는 입자는 폴리뉴클레오티드의 효과적인 전달을 달성하기 위해 제조될 수 있다. 폴리뉴클레오티드의 리피도이드 복합체는 정맥내, 근육내, 또는 피하 경로를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 수단에 의해 투여될 수 있다.

[1586] 리피도이드의 합성은 문헌에 기재되어 있다 (문헌 [Mahon et al., Bioconjug. Chem. 2010 21:1448-1454; Schroeder et al., J Intern Med. 2010 267:9-21; Akinc et al., Nat Biotechnol. 2008 26:561-569; Love et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 107:1864-1869; Siegwart et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 108:12996-3001] 참조; 모두 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).

[1587] 펜타[3-(1-라우릴아미노프로피오닐)]-트리에틸렌테트라민 히드로클로라이드 (TETA-5LAP; 98N12-5로도 알려짐, 문헌 [Murugaiah et al., Analytical Biochemistry, 401:61 (2010)] 참조), C12-200 (유도체 및 변이체 포함), 및 MD1을 포함하나 이에 제한되지는 않는 상이한 리피도이드를 갖는 제제가 생체내 활성에 대해 시험될 수 있다. 리피도이드 "98N12-5"는 문헌 [Akinc et al., Mol Ther. 2009 17:872-879]에 의해 개시된다. 리피도이드 "C12-200"은 문헌 [Love et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 107:1864-1869 및 Liu and Huang, Molecular Therapy. 2010 669-670]에 의해 개시된다. 각각의 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1588] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 아미노알콜 리피도이드 내에서 제제화될 수 있다. 아미노알콜 리피도이드는 미국 특허 번호 8,450,298 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[1589] 리피도이드 제제는 폴리뉴클레오티드에 더하여 3 또는 4종 또는 그 초과의 성분을 포함하는 입자를 포함할 수 있다. 리피도이드 및 리피도이드를 포함하는 폴리뉴클레오티드 제제는 국제 공개 번호 WO 2015051214 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된다.

[1590] c. 히알루로니다제

[1591] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드) 및 주사 (예를 들어, 근육내 또는 피하 주사)를 위한 히알루로니다제. 히알루로니다제는 간질 장벽의 구성성분인 히알루로난의 가수분해를 촉매한다. 히알루로니다제는 히알루로난의 점도를 낮춤으로써, 조직 투과성을 증가시킨다 (Frost, Expert Opin. Drug Deliv. (2007) 4:427-440). 대안적으로, 히알루로니다제는 근육내로, 종양내로 또는 피하로 투여된 폴리뉴클레오티드에 노출된 세포의 수를 증가시키는 데 사용될 수 있다.

[1592] d. 나노입자 모방체

[1593] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 나노입자 모방체 내에 캡슐화되고/거나 그에 흡수된다. 나노입자 모방체는 전달 기능 유기체 또는 입자 예컨대, 비제한적으로, 병원체, 바이러스, 박테리아, 진균, 기생충, 프리온 및 세포를 모방할 수 있다. 비제한적 예로서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 바이러스의 전달 기능을 모방할 수 있는 비-비리온 입자 내에 캡슐화될 수 있다 (예를 들어, 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO2012006376 및 미국 공개 번호 US20130171241 및 US20130195968 참조).

[1594] e. 나노튜브

[1595] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 적어도 1종의 나노튜브, 예컨대, 비제한적으로, 로제트 나노튜브, 링커가 있는 트윈 염기를 갖는 로제트 나노튜브, 탄소 나노튜브 및/또는 단일벽 탄소 나노튜브에 (예

를 들어, 입체, 이온, 공유 및/또는 다른 힘을 통해) 부착되거나 또는 달리 결합되는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. 폴리뉴클레오티드를 포함하는 나노튜브 및 나노튜브 제제는 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO2014152211에 기재된다.

[1596] f. 자기-조립된 나노입자, 또는 자기-조립된 거대분자

[1597] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 전달을 위한 자기-조립된 나노입자, 또는 친양쪽성 거대분자 (AM) 내의 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. AM은 폴리(에틸렌 글리콜)에 공유 연결된 알킬화 당 백본을 갖는 생체적합성 친양쪽성 중합체를 포함한다. 수용액 중에서, AM은 미셀을 형성하기 위해 자기-조립된다. 핵산 자기-조립된 나노입자는 국제 출원 번호 PCT/US2014/027077에 기재되고, AM 및 AM을 형성하는 방법은 미국 공개 번호 US20130217753에 기재되며, 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1598] g. 무기 나노입자, 반전도성 및 금속성 나노입자

[1599] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 반전도성 또는 금속성 물질을 포함하는 무기 나노입자 또는 수분산성 나노입자 내의 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. 무기 나노입자는 수팽윤성인 점토 물질을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 수분산성 나노입자는 소수성 또는 친수성 나노입자일 수 있다. 비제한적 예로서, 무기, 반전도성 및 금속성 나노입자는 예를 들어 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 5,585,108 및 8,257,745; 및 미국 공개 번호 US20120228565, US 20120265001 및 US 20120283503에 기재된다.

[1600] h. 외과용 실란트: 겔 및 히드로겔

[1601] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 외과용 실란트 내의 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. 외과용 실란트 예컨대 겔 및 히드로겔은 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 출원 번호 PCT/US2014/027077에 기재된다.

[1602] i. 현탁액 제제

[1603] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 현탁액 내의 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 현탁액은 폴리뉴클레오티드, 수불혼화성 오일 데포, 계면활성제 및/또는 보조계면활성제 및/또는 공-용매를 포함한다. 현탁액은 먼저 폴리뉴클레오티드의 수용액 및 1종 이상의 계면활성제를 포함하는 오일계 상을 제조하고, 이어서 2개의 상 (수성 및 오일계)을 혼합함으로써 형성될 수 있다.

[1604] 현탁액 제제를 위한 예시적인 오일은 참깨 오일 및 미글리올 (포화 코코넛 및 팜핵 오일-유래 카프릴산 및 카프르산 지방산의 에스테르 및 글리세린 또는 프로필렌 글리콜 포함), 옥수수 오일, 대두 오일, 땅콩 오일, 밀랍 및/또는 야자씨 오일을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 계면활성제는 크레모포르, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 폴리에틸렌 글리콜, 트랜스큐톨, 카프물(Capmul)®, 라브라솔, 이소프로필 미리스테이트, 및/또는 스팬 80을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 현탁액은 에탄올, 글리세롤 및/또는 프로필렌 글리콜을 포함하나 이에 제한되지는 않는 공-용매를 포함할 수 있다.

[1605] 일부 실시양태에서, 현탁액은 수불혼화성 데포로부터의 확산에 이은 주위 환경 (예를 들어, 수성 환경)으로의 재가용화에 의한 폴리뉴클레오티드의 주위 환경으로의 방출의 조정을 제공할 수 있다.

[1606] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 주사 시에 에멀젼이 자발적으로 형성되도록 제제화될 수 있으며 (예를 들어, 수성 상에게 전달되는 경우), 이는 오일 상에서 수성 상으로의 폴리뉴클레오티드의 방출을 위한 높은 표면적 대 부피 비를 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 지질 또는 계면활성제 층에 의해 포위되거나 또는 그로 코팅된 액체 소수성 코어를 포함할 수 있는 나노에멀젼 내에서 제제화된다. 예시적인 나노에멀젼 및 그의 제조법은 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 8,496,945에 기재된다.

[1607] j. 양이온 및 음이온

[1608] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드) 및 양이온 또는 음이온, 예컨대 Zn2+, Ca2+, Cu2+, Mg2+ 및 그의 조합을 포함한다. 예시적인 제제는 중합체, 및 예를 들어 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 6,265,389 및 6,555,525에 기재된 바와 같은 금속 양이온과 착물화된 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 양이온성 나노입자는 2가 및 1가 양이온의 조합을 함유할 수 있다. 양이온성 나노입자 또는 양이온성 나노입자를 포함하는 1종 이상의 데포 내의 폴리뉴클레오티드의 전달은 장기-작용 데포로서 작용하고/거나 뉴클레아제에 의해 분해 속도를 감소시킴으로서 폴리뉴클레오티드 생체이용률을 개선시킬 수 있다.

[1609] k. 성형된 나노입자 및 마이크로입자

[1610] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 다양한 크기, 형상 및 화학의 성형된 나노입자 내의 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. 예를 들어, 나노입자 및/또는 마이크로입자는 리퀴디아 테크놀로지스(LIQUIDIA TECHNOLOGIES)® (노스 캐롤라이나주, 모리스빌)에 의한 프린트(PRINT)® 기술을 사용하여 제조될 수 있다 (예를 들어, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO2007024323).

[1611] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 마이크로입자 내에서 제제화된다. 마이크로입자는 폴리뉴클레오티드의 코어, 및 폴리(α-히드록시산), 폴리히드록시 부티르산, 폴리카프로락톤, 폴리오르토에스테르 및 폴리무수물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 생체적합성 및/또는 생분해성 중합체의 피질을 함유할 수 있다. 마이크로입자는 폴리뉴클레오티드를 흡착하기 위한 흡착성 표면을 가질 수 있다. 마이크로입자는 적어도 1 마이크로미터 내지 적어도 100 마이크로미터 (예를 들어, 적어도 1 마이크로미터, 적어도 10 마이크로미터, 적어도 20 마이크로미터, 적어도 30 마이크로미터, 적어도 50 마이크로미터, 적어도 75 마이크로미터, 적어도 95 마이크로미터 및 적어도 100 마이크로미터)의 직경을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 마이크로입자 및 폴리뉴클레오티드를 포함하는 마이크로에멀젼이다. 예시적인 마이크로입자, 마이크로에멀젼 및 그의 제조법은 예를 들어 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 8,460,709, 8,309,139 및 8,206,749; 미국 공개 번호 US20130129830, US2013195923 및 US20130195898; 및 국제 공개 번호 WO2013075068에 기재된다.

[1612] l. 나노재킷 및 나노리포솜

[1613] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 키스톤 나노(Keystone Nano) (펜실베니아주 주립 대학)에 의한 나노재킷 및 나노리포솜 내의 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. 나노재킷은 칼슘, 포스페이트를 포함한 체내에서 자연적으로 발견되는 물질로 구성되고, 또한 소량의 실리케이트를 포함할 수 있다. 나노재킷은 5 내지 50 nm 범위의 크기를 가질 수 있다.

[1614] 나노리포솜은 지질 예컨대, 비제한적으로, 체내에서 자연적으로 발생하는 지질로 구성된다. 나노리포솜은 60-80 nm 범위의 크기를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드는 나노리포솜 예컨대, 비제한적으로, 세라미드 나노리포솜 내에서 제제화된다.

[1615] m. 세포 또는 미니세포

[1616] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 세포 내로 생체외 감염되는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함하며, 이는 후속적으로 대상체 내로 이식된다. 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드의 세포-기반 제제는 (예를 들어, 세포 담체에서의) 세포 형질감염을 보장하고/거나, (예를 들어, 특정한 조직 또는 세포 유형에 세포 담체를 표적화함으로써) 폴리뉴클레오티드의 생체분포를 변경시키고/거나, 코딩된 단백질의 번역을 증가시키는 데 사용될 수 있다.

[1617] 예시적인 세포는 적혈구, 비로솜, 및 전기천공된 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는다 (예를 들어, 문헌 [Godfrin et al., Expert Opin Biol Ther. 2012 12:127-133; Fang et al., Expert Opin Biol Ther. 2012

12:385-389; Hu et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 108:10980-10985; Lund et al., Pharm Res. 2010 27:400-420; Huckriede et al., J Liposome Res. 2007;17:39-47; Cusi, Hum Vaccin. 2006 2:1-7; de Jonge et al., Gene Ther. 2006 13:400-411] 참조; 모두 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).

[1618] 바이러스 및 비-바이러스 매개 기술을 포함한 다양한 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있고 핵산의 세포 내로의 도입에 적합하다. 전형적인 비-바이러스 매개 기술의 예는 전기천공, 인산칼슘 매개 전달, 뉴클레오펙션, 초음파천공, 열 쇼크, 마그네토펙션, 리포솜 매개 전달, 미세주사, 미세발사체 매개 전달 (나노입자), 양이온성 중합체 매개 전달 (DEAE-덱스트란, 폴리에틸렌아민, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 등) 또는 세포 융합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[1619] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO2011085231 및 WO2013116656; 및 미국 공개 번호 20110171248에 기재된 바와 같은 방법에 의해 합성된 합성 바이러스-유사 입자 (VLP) 내에서 전달될 수 있다.

[1620] 초음파천공 또는 세포 초음파처리의 기술은 세포 형질 막의 투과성을 변형시키기 위해 사운드 (예를 들어, 초음파 진동수)를 사용한다. 초음파천공 방법은 핵산을 생체내로 전달하는 것으로 알려져 있다 (Yoon and Park, Expert Opin Drug Deliv. 2010 7:321-330; Postema and Gilja, Curr Pharm Biotechnol. 2007 8:355-361; Newman and Bettinger, Gene Ther. 2007 14:465-475; 미국 공개 번호 US20100196983 및 US20100009424; 모두 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).

[1621] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 전기천공에 의해 전달될 수 있다. 전기천공 기술은 핵산을 생체내로 및 임상적으로 전달하는 것으로 알려져 있다 (Andre et al., Curr Gene Ther. 2010 10:267-280; Chiarella et al., Curr Gene Ther. 2010 10:281-286; Hojman, Curr Gene Ther. 2010 10:128-138; 모두 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 전기천공 장치는 BTX® 기기 (매사추세츠주 홀리스톤) (예를 들어, 애자일펄스 생체내 시스템) 및 이노비오 (펜실베니아주 블루 벨) (예를 들어, 이노비오 SP-5P 근육내 전달 장치 또는 셀렉트라(CELLECTRA)® 3000 피내 전달 장치)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 전세계의 많은 회사에 의해 판매된다.

[1622] 일부 실시양태에서, 세포는 포유동물 세포, 박테리아 세포, 식물, 미생물, 조류 및 진균 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 세포는 포유동물 세포, 예컨대, 비제한적으로, 인간, 마우스, 래트, 염소, 말, 토끼, 햄스터 또는 소 세포이다. 추가 실시양태에서, 세포는 HeLa, NS0, SP2/0, KEK 293T, Vero, Caco, Caco-2, MDCK, COS-1, COS-7, K562, Jurkat, CHO-K1, DG44, CHOK1SV, CHO-S, Huvec, CV-1, Huh-7, NIH3T3, HEK293, 293, A549, HepG2, IMR-90, MCF-7, U-20S, Per.C6, SF9, SF21 또는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는 확립된 세포주로부터의 것일 수 있다.

[1623] 특정 실시양태에서, 세포는 진균 세포, 예컨대, 비제한적으로, 크리소스포리움 세포, 아스페르길루스 세포, 트리코더마 세포, 딕티오스텔리움 세포, 칸디다 세포, 사카로미세스 세포, 쉬조사카로미세스 세포, 및 페니실리움 세포이다.

[1624] 특정 실시양태에서, 세포는 박테리아 세포 예컨대, 비제한적으로, 이. 콜라이, 비. 서브틸리스 또는 BL21 세포이다. 본 개시내용의 방법에 의해 형질감염될 1차 및 2차 세포는 다양한 조직으로부터 수득될 수 있고, 배양물 중에서 유지될 수 있는 모든 세포 유형을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 1차 및 2차 세포는 섬유모세포, 각질세포, 상피 세포 (예를 들어, 유방 상피 세포, 장 상피 세포), 내피 세포, 신경교 세포, 신경 세포, 형성된 혈액 요소 (예를 들어, 림프구, 골수 세포), 근육 세포 및 이들 체세포 유형의 전구체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 1차 세포는 또한 동일한 종의 공여자로부터 또는 또 다른 종 (예를 들어, 마우스, 래트, 토끼, 고양이, 개, 돼지, 소, 조류, 양, 염소, 말)으로부터 수득될 수 있다.

[1625] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 박테리아 미니세포 내의 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 비제한적 예로서, 박테리아 미니세포는 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO2013088250 또는 미국 공개 번호 US20130177499에 기재된 것들일 수 있다.

[1626] n. 반고체 조성물

[1627] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 반고체 또는 페이스트-유사 조성물을 형성하기 위한 소수성 매트릭스 내의 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. 비제한적 예로서, 반고체 또는 페이스트-유사 조성물은 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호

WO201307604에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[1628] o. 엑소솜

[1629] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 적어도 1종의 폴리뉴클레오티드가 로딩되고 세포, 조직 및/또는 유기체에 전달될 수 있는 엑소솜 내의 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. 비제한적 예로서, 폴리뉴클레오티드는 그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO2013084000에 기재된 바와 같은 엑소솜에 로딩될 수 있다.

[1630] p. 실크-기반 전달

[1631] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 실크-기반 전달을 위해 제제화된 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. 실크-기반 전달 시스템은 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드와 실크 용액을 접촉시킴으로써 형성될 수 있다. 비제한적 예로서, 지속 방출 실크-기반 전달 시스템 및 이러한 시스템을 제조하는 방법은 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 공개 번호 US20130177611에 기재된다.

[1632] q. 아미노산 지질

[1633] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 아미노산 지질과 함께 제제화된 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. 아미노산 지질은 아미노산 잔기 및 1개 이상의 친지성 꼬리를 포함하는 친지성 화합물이다. 아미노산 지질 및 아미노산 지질을 제조하는 방법의 비제한적 예는 미국 특허 번호 8,501,824에 기재된다. 아미노산 지질 제제는 폴리뉴클레오티드에 결합하고 이를 방출하는 아미노산 지질을 포함하는 방출가능 형태의 폴리뉴클레오티드를 전달할 수 있다. 비제한적 예로서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드의 방출은 예를 들어 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 7,098,032, 6,897,196, 6,426,086, 7,138,382, 5,563,250, 및 5,505,931에 기재된 바와 같은 산-불안정성 링커에 의해 제공될 수 있다.

[1634] r. 미세소포

[1635] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 미세소포 제제 내의 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. 예시적인 미세소포는 미국 공개 번호 US20130209544 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 미세소포는 국제 공개 번호 WO2013119602 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 ARRDC1-매개 미세소포 (ARMM)이다.

[1636] s. 상호다가전해질 착물

[1637] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 상호다가전해질 착물 내의 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. 상호다가전해질 착물은 전하-동적 중합체가 1종 이상의 음이온성 분자와 착물화되는 경우에 형성된다. 전하-동적 중합체 및 상호다가전해질 착물 및 상호다가전해질 착물을 제조하는 방법의 비제한적 예는 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 8,524,368에 기재된다.

[1638] t. 결정질 중합체 시스템

[1639] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 결정질 중합체 시스템 내의 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. 결정질 중합체 시스템은 결정질 모이어티 및/또는 결정질 모이어티를 포함하는 말단 단위를 갖는 중합체이다. 예시적인 중합체는 미국 특허 번호 8,524,259 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된다.

[1640] u. 중합체, 생분해성 나노입자, 및 코어-쉘 나노입자

[1641] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴

리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드) 및 천연 및/또는 합성 중합체를 포함한다. 중합체는 폴리에텐, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리(l-리신)(PLL), PLL에 그라프트된 PEG, 양이온성 리포중합체, 생분해성 양이온성 리포중합체, 폴리에틸렌이민 (PEI), 가교된 분지형 폴리(알킬렌 이민), 폴리아민 유도체, 변형된 폴록사머, 탄성 생분해성 중합체, 생분해성 공중합체, 생분해성 폴리에스테르 공중합체, 생분해성 폴리에스테르 공중합체, 다중블록 공중합체, 폴리[α-(4-아미노부틸)-L-글리콜산) (PAGA), 생분해성 가교된 양이온성 다중블록 공중합체, 폴리카르보네이트, 폴리무수물, 폴리히드록시산, 폴리프로필푸마레이트, 폴리카프로락톤, 폴리아미드, 폴리아세탈, 폴리에테르, 폴리에스테르, 폴리(오르토에스테르), 폴리시아노아크릴레이트, 폴리비닐 알콜, 폴리우레탄, 폴리포스파젠, 폴리우레아, 폴리스티렌, 폴리아민, 폴리리신, 폴리(에틸렌 이민), 폴리(세린 에스테르), 폴리(L-락티드-코-L-리신), 폴리(4-히드록시-L-프롤린 에스테르), 아민-함유 중합체, 덱스트란 중합체, 덱스트란 중합체 유도체 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[1642] 예시적인 중합체는 미루스(MIRUS)® 바이오 (위스콘신주 매디슨) 및 로슈 매디슨 (위스콘신주 매디슨)으로부터의 다이나믹 폴리콘쥬게이트(DYNAMIC POLYCONJUGATE)® (애로우헤드 리서치 코포레이션, 캘리포니아주 패서디나) 제제, 페이즈알엑스(PHASERX)™ 중합체 제제 예컨대, 비제한적으로, 스마트 폴리머 테크놀로지(SMARTT POLYMER TECHNOLOGY)™ (페이즈알엑스®, 워싱턴주 시애틀), DMRI/DOPE, 폴록사머, 비칼 (캘리포니아주 샌디에고)로부터의 박스펙틴(VAXFECTIN)® 아주반트, 키토산, 칼란도 파마슈티칼스 (캘리포니아주 패서디나)로부터의 시클로덱스트린, 덴드리머 및 폴리(락틱-코-글리코산) (PLGA) 중합체를 포함한다. 론델(RONDEL)™ (RNAi/올리고뉴클레오티드 나노입자 전달) 중합체 (애로우헤드 리서치 코포레이션, 캘리포니아주 패서디나) 및 pH 반응성 공-블록 중합체 예컨대 페이즈알엑스® (워싱턴주 시애틀).

[1643] 중합체 제제는 (예를 들어, 근육내 또는 피하 주사 후) 폴리뉴클레오티드의 지속 또는 지연 방출을 가능하게 한다. 폴리뉴클레오티드에 대한 변경된 방출 프로파일은 예를 들어, 연장된 시간 기간에 걸쳐 코딩된 단백질의 번역을 발생시킬 수 있다. 중합체 제제는 또한 폴리뉴클레오티드의 안정성을 증가시키는 데 사용될 수 있다. 지속 방출 제제는 PLGA 마이크로구체, 에틸렌 비닐 아세테이트 (EVAc), 폴록사머, 겔사이트(GELSITE)® (나노테라퓨틱스, 인크., 플로리다주 알라추아), 힐레넥스(HYLENEX)® (할로자임 테라퓨틱스, 캘리포니아주 샌디에고), 외과용 실란트 예컨대 피브리노겐 중합체 (에티콘 인크., 조지아주 코넬리아), 티셀(TISSELL)® (백스터 인터내셔널, 인크., 일리노이주 디어필드), PEG-기반 실란트, 및 코실(COSEAL)® (백스터 인터내셔널, 인크., 일리노이주 디어필드)을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[1644] 비제한적 예로서, 변형된 mRNA는 가변 방출 속도 (예를 들어, 수일 및 수주)를 갖는 PLGA 마이크로구체를 제조하고, 캡슐화 과정 동안 변형된 mRNA의 완전성은 유지하면서 변형된 mRNA를 PLGA 마이크로구체 내에 캡슐화함으로써 PLGA 마이크로구체 내에서 제제화될 수 있다. EVAc는 전임상 지속 방출 이식물 적용에서 광범위하게 사용되는 비-생분해성, 생체적합성 중합체이다 (예를 들어, 녹내장을 위한 필로카르핀 안과용 삽입물인 연장 방출 생성물 오쿠세르트 또는 지속 방출 프로게스테론 자궁내 장치인 프로게스타세르트; 경피 전달 시스템 테스토덤, 두라게식 및 셀레길린; 카테터). 폴록사머 F-407 NF는 5℃ 미만의 온도에서 낮은 점도를 갖는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌의 친수성, 비-이온성 계면활성제 삼블록 공중합체이고, 15℃ 초과의 온도에서 고체 겔을 형성한다.

[1645] 비제한적 예로서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 미국 특허 번호 6,177,274에 기재된 바와 같은 PLL로 그라프트된 PEG의 중합체 화합물과 함께 제제화될 수 있다. 또 다른 비제한적 예로서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 블록 공중합체 예컨대 PLGA-PEG 블록 공중합체 (예를 들어, 미국 공개 번호 US20120004293 및 미국 특허 번호 8,236,330 및 8,246,968 참조), 또는 PLGA-PEG-PLGA 블록 공중합체 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,004,573 참조)와 함께 제제화될 수 있다. 각각의 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1646] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 적어도 1종의 아민-함유 중합체 예컨대, 비제한적으로 폴리리신, 폴리에틸렌 이민, 폴리(아미도아민) 덴드리머, 폴리(아민-코-에스테르) 또는 그의 조합과 함께 제제화될 수 있다. 예시적인 폴리아민 중합체 및 전달 작용제로서의 그의 용도는 예를 들어 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 8,460,696, 8,236,280에 기재된다.

[1647] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 예를 들어 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 6,696,038, 6,517,869, 6,267,987, 6,217,912, 6,652,886, 8,057,821, 및 8,444,992; 미국 공개 번호 US20030073619, US20040142474, US20100004315, US2012009145 및 US20130195920; 및 국제 공개 번호 WO2006063249 및 WO2013086322에 기재된 바와 같은 생분해성 양이온성 리포중합체, 생분해성 중합체, 또는 생분

해성 공중합체, 생분해성 폴리에스테르 공중합체, 생분해성 폴리에스테르 중합체, 선형 생분해성 공중합체, PAGA, 생분해성 가교된 양이온성 다중블록 공중합체 또는 그의 조합 내에서 제제화될 수 있다.

[1648] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 미국 공개 번호 US20130184453에 기재된 바와 같은 적어도 1종의 시클로덱스트린 중합체로 또는 그와 함께 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 국제 공개 번호 WO2013106072, WO2013106073 및 WO2013106086에 기재된 바와 같은 적어도 1종의 가교된 양이온-결합 중합체로 또는 그와 함께 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 미국 공개 번호 US20130231287에 기재된 바와 같은 적어도 PEG화 알부민 중합체로 또는 그와 함께 제제화될 수 있다. 각각의 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1649] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드는 중합체, 지질, 및/또는 다른 생분해성 작용제, 예컨대, 비제한적으로, 인산칼슘의 조합을 사용하여 나노입자로서 제제화될 수 있다. 성분은 전달을 위한 나노입자의 미세-튜닝을 가능하게 하기 위해, 코어-쉘, 하이브리드, 및/또는 층별 아키텍처로 조합될 수 있다 (Wang et al., Nat Mater. 2006 5:791-796; Fuller et al., Biomaterials. 2008 29:1526-1532; DeKoker et al., Adv Drug Deliv Rev. 2011 63:748-761; Endres et al., Biomaterials. 2011 32:7721-7731; Su et al., Mol Pharm. 2011 Jun 6;8(3):774-87; 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 비제한적 예로서, 나노입자는 복수개의 중합체 예컨대, 비제한적으로 친수성-소수성 중합체 (예를 들어, PEG-PLGA), 소수성 중합체 (예를 들어, PEG) 및/또는 친수성 중합체를 포함할 수 있다 (그 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 공개 번호 WO20120225129).

[1650] 코어-쉘 나노입자의 사용은 추가적으로 양이온성 가교된 나노겔 코어 및 다양한 쉘을 합성하기 위한 고처리량 접근법에 초점을 맞추었다 (Siegwart et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 108:12996-13001; 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 중합체 나노입자의 복합체화, 전달, 및 내재화는 나노입자의 코어 및 쉘 성분 둘 다에서 화학적 조성을 변경함으로써 정확하게 제어될 수 있다. 예를 들어, 코어-쉘 나노입자는 콜레스테롤을 나노입자에 공유 부착시킨 후에 siRNA를 마우스 간세포로 효율적으로 전달할 수 있다.

[1651] 일부 실시양태에서, PEG를 함유하는 중간 PLGA 층 및 외부 중성 지질 층을 포함하는 중공 지질 코어는 본원에 기재된 바와 같은 폴리뉴클레오티드의 전달에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 지질 나노입자는 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드의 코어 및 코어에서 폴리뉴클레오티드를 보호하는 데 사용되는 중합체 쉘을 포함할 수 있다. 중합체 쉘은 본원에 기재되고 관련 기술분야에 공지되어 있는 중합체 중 임의의 것일 수 있고, 중합체 쉘은 코어에서 폴리뉴클레오티드를 보호하는 데 사용될 수 있다.

[1652] 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드와 함께 사용하기 위한 코어-쉘 나노입자는 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 8,313,777 또는 국제 공개 번호 WO2013124867에 기재된다.

[1653] v. 펩티드 및 단백질

[1654] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 폴리뉴클레오티드에 의한 세포의 형질감염을 증가시키기 위해, 및/또는 (예를 들어, 특정한 조직 또는 세포 유형을 표적화함으로써) 폴리뉴클레오티드의 생체분포를 변경시키기 위해, 및/또는 코딩된 단백질의 번역을 증가시키기 위해 펩티드 및/또는 단백질과 함께 제제화되는, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다 (예를 들어, 국제 공개 번호 WO2012110636 및 WO2013123298). 일부 실시양태에서, 펩티드는 미국 공개 번호 US20130129726, US20130137644 및 US20130164219에 기재된 것들일 수 있다. 각각의 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1655] w. 접합체

[1656] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 담체 또는 표적화 기에 공유 연결되거나, 또는 함께 접합체로서의 융합 단백질 (예를 들어, 표적화 기 및 치료 단백질 또는 펩티드를 보유함)을 생산하는 2개의 코딩 영역을 포함하는, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. 접합체는 선택적으로 나노입자를 조직 또는 유기체 내의 뉴런으로 지시하거나, 또는 혈액-뇌 장벽을 교차시키는 것을 보조하는 펩티드일 수 있다.

[1657] 접합체는 자연 발생 물질, 예컨대 단백질 (예를 들어, 인간 혈청 알부민 (HSA), 저밀도 지단백질 (LDL), 고밀도 지단백질 (HDL), 또는 글로불린); 탄수화물 (예를 들어, 덱스트란, 풀루란, 키틴, 키토산, 이눌린, 시클로덱스트린 또는 히알루론산); 또는 지질을 포함한다. 리간드는 또한 재조합 또는 합성 분자, 예컨대 합성 중합체,

예를 들어, 합성 폴리아미노산, 올리고뉴클레오티드 (예를 들어, 압타머)일 수 있다. 폴리아미노산의 예는 폴리리신 (PLL), 폴리 L-아스파르트산, 폴리 L-글루탐산, 스티렌-말레산 무수물 공중합체, 폴리(L-락티드-코-글리콜화) 공중합체, 디비닐 에테르-말레산 무수물 공중합체, N-(2-히드록시프로필)메타크릴아미드 공중합체 (HMPA), 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리비닐 알콜 (PVA), 폴리우레탄, 폴리(2-에틸아크릴산), N-이소프로필아크릴아미드 중합체, 또는 폴리포스파진을 포함한다. 폴리아민의 예는 폴리에틸렌이민, 폴리리신 (PLL), 스페르민, 스페르미딘, 폴리아민, 슈도펩티드-폴리아민, 펩티드모방체 폴리아민, 덴드리머 폴리아민, 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포르피린, 폴리아민의 4급 염, 또는 알파 나선형 펩티드를 포함한다.

[1658] 일부 실시양태에서, 접합체는 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드를 위한 담체로서 기능할 수 있다. 접합체는 폴리(에틸렌 글리콜)로 그라프트될 수 있는 양이온성 중합체 예컨대, 비제한적으로, 폴리아민, 폴리리신, 폴리알킬렌이민 및 폴리에틸렌이민을 포함할 수 있다. 예시적인 접합체 및 그의 제조법은 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 6,586,524 및 미국 공개 번호 US20130211249에 기재된다.

[1659] 접합체는 또한 표적화 기, 예를 들어, 세포 또는 조직 표적화제, 예를 들어, 렉틴, 당단백질, 지질 또는 단백질, 예를 들어, 명시된 세포 유형 예컨대 신장 세포에 결합하는 항체를 포함할 수 있다. 표적화 기는 티로트로핀, 멜라노트로핀, 렉틴, 당단백질, 계면활성제 단백질 A, 뮤신 탄수화물, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노스, 다가 푸코스, 글리코실화 폴리아미노산, 다가 갈락토스, 트랜스페린, 비스포스포네이트, 폴리글루타메이트, 폴리아스파르테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 담즙산, 폴레이트, 비타민 B12, 비오틴, RGD 펩티드, RGD 펩티드 모방체 또는 압타머일 수 있다.

[1660] 표적화 기는 단백질, 예를 들어, 당단백질, 또는 펩티드, 예를 들어, 공동-리간드에 특이적인 친화도를 갖는 분자, 또는 항체, 예를 들어, 명시된 세포 유형 예컨대 암 세포, 내피 세포 또는 골 세포에 결합하는 항체일 수 있다. 표적화 기는 또한 호르몬 및 호르몬 수용체를 포함할 수 있다. 이들은 또한 비-펩티드성 종, 예컨대 지질, 렉틴, 탄수화물, 비타민, 보조인자, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노스, 다가 푸코스, 또는 압타머를 포함할 수 있다. 리간드는, 예를 들어, 리포폴리사카라이드, 또는 p38 MAP 키나제의 활성화제일 수 있다.

[1661] 표적화 기는 특정한 수용체를 표적화할 수 있는 임의의 리간드일 수 있다. 예는 비제한적으로, 폴레이트, GalNAc, 갈락토스, 만노스, 만노스-6P, 압타머, 인테그린 수용체 리간드, 케모카인 수용체 리간드, 트랜스페린, 비오틴, 세로토닌 수용체 리간드, PSMA, 엔도텔린, GCPII, 소마토스타틴, LDL, 및 HDL 리간드를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 표적화 기는 압타머이다. 압타머는 비변형되거나 또는 본원에 개시된 변형의 임의의 조합을 가질 수 있다. 비제한적 예로서, 표적화 기는 예를 들어, 미국 공개 번호 US2013021661012 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 혈액-중추 신경계 장벽을 가로지르는 표적화된 전달을 위한 글루타티온 수용체 (GR)-결합 접합체일 수 있다.

[1662] 일부 실시양태에서, 접합체는 더 큰 치료 효능을 제공하기 위한 장기-작용 연속-방출 시스템을 포함하는 상승작용적 생체분자-중합체 접합체일 수 있다. 상승작용적 생체분자-중합체 접합체는 미국 공개 번호 US20130195799에 기재된 것들일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합체는 국제 특허 공개 번호 WO2012040524에 기재된 바와 같은 압타머 접합체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합체는 미국 특허 번호 8,507,653에 기재된 바와 같은 아민 함유 중합체 접합체일 수 있다. 각각의 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 스마트 폴리머 테크놀로지® (페이즈알엑스®, 인크., 워싱턴주 시애틀)에 접합될 수 있다.

[1663] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는, 또한 신호 서열 또는 표적화 서열을 포함할 수 있는 세포 관통 폴리펩티드에 공유 접합된다. 접합체는 증가된 안정성, 및/또는 증가된 세포 형질감염을 갖도록 조작되고/거나; 생체분포를 변경시킬 수 있다 (예를 들어, 특정한 조직 또는 세포 유형에 표적화됨).

[1664] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 전달을 증진시키기 위한 작용제에 접합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 작용제는 단량체 또는 중합체 예컨대 국제 공개 번호 WO2011062965에 기재된 바와 같은 표적화 블록을 갖는 표적화 단량체 또는 중합체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 작용제는 예를 들어 미국 특허 번호 6,835,393 및 7,374,778에 기재된 바와 같은 폴리뉴클레오티드에 공유 커플링된 수송 작용제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 작용제는 막 장벽 수송 증진제 예컨대 미국 특허 번호 7,737,108 및 8,003,129에 기재된 것들일 수 있다. 각각의 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1665] x. 마이크로-기관

[1666] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 이어서 장기-작용 치료 제제 중 코딩된 관심 폴리펩티드를 발현할 수 있는 마이크로-기관 내의 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다. 예시적인 마이크로-기관 및 제제는 국제 공개 번호 WO2014152211 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된다.

[1667] y. 슈도비리온

[1668] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 슈도비리온 (예를 들어, 아우라 바이오사이언시스 (매사추세츠주 캠브리지)에 의해 개발된 슈도비리온) 내의 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)를 포함한다.

[1669] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드를 전달하는 데 사용되는 슈도비리온은 바이러스 예컨대, 비제한적으로, 예를 들어 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 공개 번호 US20130012450, US20130012566, US21030012426 및 US20120207840; 및 국제 공개 번호 WO2013009717에 기재된 바와 같은 포진 및 유두종바이러스로부터 유도될 수 있다.

[1670] 슈도비리온은 미국 공개 번호 US20120015899 및 US20130177587, 및 국제 공개 번호 WO2010047839, WO2013116656, WO2013106525 및 WO2013122262에 기재된 방법에 의해 제조되는 바이러스-유사 입자 (VLP)일 수 있다. 한 측면에서, VLP는 박테리오파지 MS, Qβ, R17, fr, GA, Sp, MI, I, MXI, NL95, AP205, f2, PP7, 및 식물 바이러스 순무 주름 바이러스 (TCV), 토마토 덤불 성장위축 바이러스 (TBSV), 남부 콩 모자이크 바이러스 (SBMV), 및 잠두 얼룩 바이러스, 브롬 모자이크 바이러스, 카시아 황색 무늬 바이러스, 동부 황백화 얼룩 바이러스 (CCMV), 멜란드리움 황색 반점 바이러스, 및 스프링 뷰티 잠복 바이러스를 포함한 브로모바이러스 속의 구성원일 수 있다. 또 다른 측면에서, VLP는 미국 공개 번호 US20130177587 및 미국 특허 번호 8,506,967에 기재된 바와 같은 인플루엔자 바이러스로부터 유래될 수 있다. 한 측면에서, VLP는 국제 공개 번호 WO2013116656에 기재된 바와 같은 지질 막 또는 입자의 외부에 앵커링된 B7-1 및/또는 B7-2 분자를 포함할 수 있다. 한 측면에서, VLP는 노로바이러스, 로타바이러스 재조합 VP6 단백질 또는 이중 층상 VP2/VP6 예컨대 국제 공개 번호 WO2012049366에 기재된 바와 같은 VLP로부터 유래될 수 있다. 각각의 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1671] 일부 실시양태에서, 슈도비리온은 국제 공개 번호 WO2010120266 및 미국 공개 번호 US20120171290에 기재된 바와 같은 인간 유두종 바이러스-유사 입자일 수 있다. 일부 실시양태에서, 바이러스-유사 입자 (VLP)는 자기-조립된 입자일 수 있다. 한 측면에서, 슈도비리온은 미국 공개 번호 US20130116408 및 US20130115247; 및 국제 공개 번호 WO2013119877에 기재된 바와 같은 나노입자로부터 유래된 비리온일 수 있다. 각각의 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1672] 제제 및 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드를 제제화하는 방법의 비제한적 예가 또한 국제 공개 번호 WO2013090648 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 제공된다.

[1673] 26. 사용을 위한 조성물 및 제제

[1674] 본 개시내용의 특정 측면은 상기 개시된 임의의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물 또는 제제에 관한 것이다.

[1675] 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제는 다음을 포함한다:

[1676] (i) IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드 (예를 들어, 야생형 서열, 그의 기능적 단편 또는 변이체)를 코딩하는 서열-최적화된 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, ORF)을 포함하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA), 여기서 폴리뉴클레오티드는 적어도 1종의 화학적으로 변형된 핵염기, 예를 들어 5-메톡시우라실을 포함하고 (예를 들어, 여기서 우라실의 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 또는 100%는 5-메톡시우라실임), 여기서 폴리뉴클레오티드는 miRNA 결합 부위, 예를 들어 miR-122에 결합하는 miRNA 결합 부위 (예를 들어, miR-122-3p 또는 miR-122-5p 결합 부위)를 추가로 포함함; 및

[1677] (ii) 화학식 (I)을 갖는 화합물, 예를 들어 화합물 1-147 중 어느 것 (예를 들어, 화합물 18, 25, 26 또는 48)

또는 화합물 1-232 중 어느 것을 포함하는 전달 작용제.

[1678] 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티드, the IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열의 이론적 최소 우라실 또는 티민 함량에 비교한 ORF의 우라실 또는 티민 함량 ($\%U_{TM}$ 또는 $\%T_{TM}$)은 약 100% 내지 약 150%이다.

[1679] 일부 실시양태에서, 상기 폴리뉴클레오티드, 조성물 또는 제제는 IL12-관련 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어 암을 치료 및/또는 예방하는데 사용된다.

[1680] 27. 투여의 형태

[1681] 상기 기재된 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드, 제약 조성물 및 제제는 치료상 유효한 결과를 가져오는 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 이들은 경장 (장 내로), 위장, 경막외 (경막 내로), 경구 (구강을 거쳐), 경피, 경막주위, 뇌내 (대뇌 내로), 뇌실내 (뇌실 내로), 표피 (피부 상에 적용), 피내 (피부 자체 내로), 피하 (피부 아래), 비강 투여 (코를 통해), 정맥내 (정맥 내로), 정맥내 볼루스, 정맥내 점적, 동맥내 (동맥 내로), 근육내 (근육 내로), 심장내 (심장 내로), 골내 주입 (골수 내로), 척수강내 (척추관 내로), 복강내 (복막 내로의 주입 또는 주사), 방광내 주입, 유리체내 (눈을 통해), 강내 (병리학적 강 내로), 해면체내 주사 (음경의 기저 내로), 질내 투여, 자궁내, 양막외 투여, 경피 (전신 분포를 위한 무손상 피부를 통한 확산), 경점막 (점막을 통한 확산), 질경유, 취입 (코흡입), 설하, 구순하, 관장제, 점안제 (결막 상에), 점이제 (귀 안에 또는 귀를 거쳐), 협측 (협부를 향해), 결막, 피부, 치아 (치아 또는 치아들에), 전기삼투, 자궁경내, 부비동내, 기관내, 체외, 혈액투석, 침윤, 간질성, 복부내, 양막내, 관절내, 담관내, 기관지내, 활액낭내, 연골내 (연골 내에), 말총내 (말총 내에), 수조내 (소뇌숨뇌수조 거대 수조 내에), 각막내 (각막 내에), 치아 치관내, 관상동맥내 (관상동맥 내에), 음경 해면체내 (음경의 해면체의 확장성 공간 내에), 층판내 (층판 내에), 관내 (선의 관 내에), 십이지장내 (십이지장 내에), 경막내 (경막 내에 또는 하에), 표피내 (표피에), 식도내 (식도에), 위내 (위 내에), 치은내 (치은 내에), 회장내 (소장의 원위 부분 내에), 병변내 (국부 병변 내에 또는 그로 직접 도입), 루멘내 (튜브의 루멘 내에), 림프내 (림프 내에), 수질내 (골의 골수강 내에), 수막내 (수막 내에), 안내 (눈 내에), 난소내 (난소 내에), 심막내 (심막 내에), 흉막내 (흉막 내에), 전립선내 (전립선 내에), 폐내 (폐 또는 그의 기관지 내에), 부비동 또는 안와주위동내 (부비동 또는 안와주위동 내에), 척수내 (척주 내에), 활막내 (관절의 활막 강 내에), 건내 (건 내에), 고환내 (고환 내에), 척수강내 (뇌척수 축의 임의의 수준에서의 뇌척수액 내에), 흉곽내 (흉곽 내에), 세관내 (기관의 세관 내에), 종양내 (종양 내에), 고실내 (중이 내에), 혈관내 (혈관 또는 혈관들 내에), 뇌실내 (뇌실 내에), 이온영동 (가용성 염의 이온이 신체의 조직 내로 이동하는 전류에 의함), 관개 (개방성 상처 또는 체강을 세척 또는 플러싱함), 후두 (직접적으로 후두 상에), 코위 (코를 통해 위 내로), 폐쇄 드레싱 기술 (이후에 면적을 폐쇄하는 드레싱에 의해 커버되는 국소 경로 투여), 안부 (외부 눈에), 구인두 (직접적으로 구강 및 인두에), 비경구, 경피, 관절주위, 경막주위, 신경주위, 치주, 직장, 호흡 (국부 또는 전신 효과를 위해 경구로 또는 비강으로 흡입하는 것에 의해 기도 내에), 안구후 (교뇌 뒤 또는 안구 뒤), 심근내 (심근에 들어감), 연부 조직, 지주막하, 결막하, 점막하, 국소, 경태반 (태반을 통해 또는 가로질러), 경기관 (기관의 벽을 통해), 경고실 (고실을 가로질러 또는 통해), 요관 (요관에), 요도 (요도에), 질, 미측 블록, 진단, 신경 블록, 담도 관류, 심장 관류, 광분리반출술 또는 척수를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 구체적 실시양태에서, 조성물은 이들이 혈액-뇌 장벽, 혈관 장벽 또는 다른 상피 장벽을 가로지르게 하는 방식으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여 경로를 위한 제제는 적어도 1종의 불활성 성분을 포함할 수 있다.

[1682] 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드 또는 그의 기능적 단편 또는 변이체를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 네이키드 세포에 전달될 수 있다. 본원에 사용된 "네이키드"는 형질감염을 촉진하는 작용제가 없는 폴리뉴클레오티드를 전달하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 세포에 전달된 폴리뉴클레오티드는 변형을 함유하지 않을 수 있다. 네이키드 폴리뉴클레오티드는 관련 기술분야에 공지되고 본원에 기재된 투여 경로를 사용하여 세포에 전달될 수 있다.

[1683] 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드 또는 그의 기능적 단편 또는 변이체를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)는 본원에 기재된 방법을 사용하여 제제화될 수 있다. 제제는 변형 및/또는 비변형된 폴리뉴클레오티드를 함유할 수 있다. 제제는 추가로 세포 침투 작용제, 제약상 허용되는 담체, 전달 작용제, 생침식성 또는 생체적합성 중합체, 용매 및 지속-방출 전달 데포를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 제제

화된 폴리뉴클레오티드는 관련 기술분야에 공지되고 본원에 기재된 투여 경로를 사용하여 세포에 전달될 수 있다.

[1684] 조성물은 또한 직접 침지 또는 배싱, 카테터를 통한 것, 겔, 분말, 연고, 크림, 겔, 로션 및/또는 점적제에 의한 것, 조성물 등으로 코팅 또는 함침된 직물 또는 생분해성 물질과 같은 기재를 사용하는 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 관련 기술분야에서의 임의의 여러 방식으로 기관 또는 조직에 직접 전달하기 위해 제제화될 수 있다.

[1685] 본 개시내용은 비경구 및 주사가능한 투여에 적합한 형태의 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 및/또는 IL12B 및 IL12A 융합 폴리펩티드 또는 그의 기능적 단편 또는 변이체를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드)의 전달을 포괄한다. 비경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및/또는 엘릭시르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 활성 성분에 추가로, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 아주반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제 및/또는 퍼퓸제를 포함할 수 있다. 비경구 투여에 대한 특정 실시양태에서, 조성물은 가용화제, 예컨대 크레모포르®, 알콜, 오일, 변형된 오일, 글리콜, 폴리소르베이트, 시클로덱스트린, 중합체 및/또는 그의 조합과 혼합된다.

[1686] 비경구 투여를 위한 제약 조성물은 적어도 1종의 불활성 성분을 포함할 수 있다. 사용된 불활성 성분 중 어느 것은 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 승인되었을 수 있거나, 또는 아무것도 승인되지 않았을 수 있다. 비경구 투여를 위한 제약 조성물에 사용하기 위한 불활성 성분의 비완전 목록은 염산, 만니톨, 질소, 아세트산나트륨, 염화나트륨 및 수산화나트륨을 포함한다.

[1687] 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유질 현탁액은 공지된 기술분야에 따라 적합한 분산제, 습윤제 및/또는 현탁화제를 사용하여 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액과 같이 비독성 비경구로 허용되는 희석제 및/또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 및/또는 에멀젼일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P., 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 멸균 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용될 수 있다. 멸균 제제는 또한 아주반트, 예컨대 국부 마취제, 보존제 및 완충제를 포함할 수 있다.

[1688] 주사가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질 중에 용해 또는 분산시킬 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

[1689] 주사가능한 제제는 조직, 기관 및/또는 대상체의 영역 내로의 직접 주사를 위한 것일 수 있다. 비제한적 예로서, 조직, 기관 및/또는 대상체는 허혈성 영역 내로의 심근내 주사에 의해 제제가 직접 주사될 수 있다. (예를 들어, 문헌 [Zangi et al. Nature Biotechnology 2013] 참조; 이의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).

[1690] 활성 성분의 효과를 연장시키기 위해서는, 피하 또는 근육내 주사로부터의 활성 성분의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이어서, 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 좌우되며, 이는 또한 결정 크기 및 결정질 형태에 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사가능한 데포 형태는 생분해성 중합체, 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 중에 약물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비 및 사용되는 특정한 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도는 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사가능한 제제는 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀젼 중에 약물을 포획함으로서 제조된다.

[1691] 28. 키트 및 장치

[1692] a. 키트

[1693] 본 개시내용은 본 개시내용의 청구된 뉴클레오티드를 편리하게 및/또는 효과적으로 사용하기 위한 다양한 키트를 제공한다. 전형적으로 키트는 사용자가 다수의 대상체(들) 치료를 수행하고/거나 다수의 실험을 수행하도록 하기에 충분한 양 및/또는 수의 성분을 포함할 것이다.

[1694] 한 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 분자 (폴리뉴클레오티드)를 포함하는 키트를 제공한다.

[1695] 상기 키트는 번역가능한 영역을 포함하는 제1 폴리뉴클레오티드를 포함하는, 단백질 생산을 위한 것일 수 있다. 키트는 추가로 포장 및 지침서 및/또는 제제 조성물을 형성하기 위한 전달 작용제를 포함할 수 있다. 전달 작용제는 염수, 완충 용액, 리피도이드 또는 본원에 개시된 임의의 전달 작용제를 포함할 수 있다.

[1696] 일부 실시양태에서, 완충제 용액은 염화나트륨, 염화칼슘, 포스페이트 및/또는 EDTA를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 완충제 용액은 염수, 2mM 칼슘을 갖는 염수, 5% 수크로스, 2mM 칼슘을 갖는 5% 수크로스, 5% 만니톨, 2mM 칼슘을 갖는 5% 만니톨, 링거 락테이트, 염화나트륨, 2mM 칼슘을 갖는 염화나트륨 및 만노스를 포함할 수 있다 (예를 들어, 미국 공개 번호 20120258046 참조; 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 추가 실시양태에서, 완충제 용액은 침전될 수 있거나 또는 동결건조될 수 있다. 각각의 성분의 양은 일관된 재현가능한 보다 높은 농도의 염수 또는 단순 완충제 제제를 가능하게 하기 위해 달라질 수 있다. 성분은 또한 소정의 기간에 걸쳐 및/또는 다양한 조건 하에 완충제 용액 중 변형된 RNA의 안정성을 증가시키기 위해 달라질 수 있다. 한 측면에서, 본 개시내용은 다음을 포함하는, 단백질 생산을 위한 키트를 제공한다: 표적 세포 내로 도입되는 경우에 번역가능한 영역에 의해 코딩되는 단백질의 목적하는 양을 생산하는데 효과적인 양으로 제공되는, 번역가능한 영역을 포함하는 폴리뉴클레오티드; 세포의 선천성 면역 반응을 실질적으로 억제하는데 효과적인 양으로 제공되는, 억제 핵산을 포함하는 제2 폴리뉴클레오티드; 및 포장 및 지침서.

[1697] 한 측면에서, 본 개시내용은 번역가능한 영역을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및 포장 및 지침서를 포함하며, 여기서 폴리뉴클레오티드는 세포 뉴클레아제에 의해 감소된 분해를 나타내는 것인, 단백질 생산을 위한 키트를 제공한다.

[1698] 한 측면에서, 본 개시내용은 번역가능한 영역을 포함하는 폴리뉴클레오티드 및 제1 핵산의 번역가능한 영역의 번역에 적합한 포유동물 세포를 포함하며, 여기서 폴리뉴클레오티드는 세포 뉴클레아제에 의해 감소된 분해를 나타내는 것인, 단백질 생산을 위한 키트를 제공한다.

[1699] b. 장치

[1700] 본 개시내용은 관심 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 혼입시킬 수 있는 장치를 제공한다. 이들 장치는 그를 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간 환자에게 즉시 전달되도록 이용가능한 제제로 폴리뉴클레오티드를 합성하기 위한 시약을 안정한 제제 중에 함유한다.

[1701] 투여를 위한 장치는 본원에 교시된 단일, 다중- 또는 분할-투여 요법에 따라 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드를 전달하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 장치는, 예를 들어 국제 출원 공개 번호 WO2013151666에 교시되어 있으며, 이의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1702] 세포, 기관 및 조직에의 다중-투여를 위한 관련 기술분야에 공지된 방법 및 장치는 본 개시내용의 실시양태로서 본원에 개시된 방법 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 이들은, 예를 들어 그러한 방법 및 다중 바늘을 갖는 장치, 예를 들어 루멘 또는 카테터를 사용하는 하이브리드 장치, 뿐만 아니라 열, 전류 또는 방사선 유도 메카니즘을 이용하는 장치를 포함한다.

[1703] 본 개시내용에 따르면, 이들 다중-투여 장치는 본원에 고려된 단일, 다중- 또는 분할 용량을 전달하기 위해 이용될 수 있다. 이러한 장치는, 예를 들어 국제 출원 공개 번호 WO2013151666에 교시되어 있으며, 이의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1704] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 피하로 또는 근육내로 적어도 3개의 바늘을 통해 3개의 상이한, 임의로 인접한 부위에 동시에 또는 60분 기간 이내에 투여된다 (예를 들어, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 부위에 동시에 또는 60분 기간 이내에 투여).

[1705] c. 카테터 및/또는 루멘을 이용하는 방법 및 장치

[1706] 카테터 및/또는 루멘을 사용하는 방법 및 장치는 단일, 다중- 또는 분할 투여 스케줄에서 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드를 투여하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 방법 및 장치는 국제 출원 공개 번호 WO2013151666에 기재되어 있으며, 이의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1707] d. 전류를 이용하는 방법 및 장치

[1708] 전류를 이용하는 방법 및 장치는 본원에 교시된 단일, 다중- 또는 분할 투여 요법에 따라 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드를 전달하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 방법 및 장치는 국제 출원 공개 번호 WO2013151666에 기재되어 있으며, 이의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1709] 29. 정의

[1710] 본 개시내용이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어가 먼저 정의된다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 본원에 달리 명백하게 제공된 경우를 제외하고는, 각각의 하기 용어는 하기 제시된 의미를 가질 것이다. 추가의 정의가 본 출원 전반에 걸쳐 제시된다.

[1711] 본 개시내용은 군의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 실시양태를 포함한다. 본 개시내용은, 군 구성원 중 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 실시양태를 포함한다.

[1712] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 단수 형태는 복수 지시대상을 포함한다. 단수 용어, 뿐만 아니라 용어 "하나 이상", 및 "적어도 하나"는 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 특정 측면에서, 단수 용어는 "단일"을 의미한다. 다른 측면에서, 단수 용어는 "둘 이상" 또는 "다수"를 포함한다.

[1713] 추가로, 본원에 사용된 경우의 "및/또는"은 2개의 명시된 특색 또는 성분 각각을 함께 또는 따로따로 구체적으로 개시하는 것으로서 여겨져야 한다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에서 사용된 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A" (단독), 및 "B" (단독)를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 어구에서 사용된 용어 "및/또는"은 각각의 하기 측면을 포괄하는 것으로 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).

[1714] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 관련된 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌 [the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press]은 통상의 기술자에게 본 개시내용에 사용된 많은 용어에 대한 일반 사전을 제공한다.

[1715] 측면들이 본원에서 "포함하는"이라는 언어로 기재되는 모든 경우에, "로 이루어진" 및/또는 "로 본질적으로 이루어진"이라는 용어로 기재된 다른 유사한 측면들이 또한 제공된다.

[1716] 단위, 접두어, 및 기호는 시스템 인터내셔날 드 유니테스 (SI) 허용 형태로 나타내어진다. 수치 범위는 범위를 정의하는 수를 포함한다. 값의 범위가 열거된 경우, 그 범위의 열거된 상한 및 하한 사이에 개재된 각각의 정수 값 및 그의 각각의 분수가 또한 그러한 값 사이의 각각의 하위범위와 함께 구체적으로 개시된 것으로 이해되어야 한다. 임의의 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 범위에 포함되거나 또는 배제될 수 있으며, 어느 하나의 한계 또는 둘 다의 한계가 포함되거나 포함되지 않는 각각의 범위도 또한 본 개시내용 내에 포괄된다. 값이 명확하게 열거되는 경우, 열거된 값과 거의 동일한 수량 또는 양인 값은 또한 본 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 이해되어야 한다. 조합이 개시된 경우, 그러한 조합의 요소의 각각의 하위조합이 또한 구체적으로 개시되고 본 개시내용의 범주 내에 있다. 반대로, 상이한 요소 또는 요소 군들이 개별적으로 개시되는 경우, 그의 조합이 또한 개시된다. 본 개시내용의 임의의 요소가 복수의 대안을 갖는 것으로 개시된 경우, 각각의 대안이 단독으로 또는 다른 대안과 임의의 조합으로 배제되는 그러한 개시내용의 예도 또한 본원에 개시되며; 본 개시내용의 하나 초과의 요소가 그러한 배제를 가질 수 있고, 그러한 배제를 갖는 요소의 모든 조합이 본원에 개시된다.

[1717] 뉴클레오티드는 그의 통상적으로 허용되는 단일-문자 코드에 의해 지칭된다. 달리 나타내지 않는 한, 핵산은 5'에서 3' 배향으로 좌측에서 우측으로 표기된다. 핵염기는 IUPAC-IUB 생화학적 명명 위원회에 의해 권장되는 그의 통상적으로 공지된 1-문자 기호에 의해 본원에서 지칭된다. 따라서, A는 아데닌을 나타내고, C는 시토신을 나타내고, G는 구아닌을 나타내고, T는 티민을 나타내고, U는 우라실을 나타낸다.

[1718] 아미노산은 IUPAC-IUB 생화학적 명명 위원회에 의해 권장되는 그의 통상적으로 공지된 3-문자 기호 또는 1-문자 기호에 의해 본원에서 지칭된다. 달리 나타내지 않는 한, 아미노산 서열은 아미노에서 카르복시 배향으로 좌측

에서 우측으로 표기된다.

[1719] 약: 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 수치와 관련하여 사용된 용어 "약"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙하고 허용되는 정확도 구간을 가리킨다. 일반적으로, 이러한 정확도 구간은 ± 10%이다.

[1720] 범위가 주어진 경우, 종점들이 포함된다. 추가로, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 본 개시내용의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위-범위를, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 범위의 하한치 단위의 1/10까지 가정할 수 있다.

[1721] 조합하여 투여되는: 본원에 사용된 용어는 "조합하여 투여되는" 또는 "조합 투여"는, 환자에 대한 각각의 작용제의 효과의 중첩이 존재할 수 있도록, 2종 이상의 작용제가 대상체에게 동시에 또는 소정 간격 이내에 투여되는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 이들은 서로 약 60, 30, 15, 10, 5, 또는 1분 이내에 투여된다. 일부 실시양태에서, 작용제의 투여는 조합 (예를 들어, 상승작용적) 효과가 달성되도록 함께 충분히 근접하게 간격을 둔다.

[1722] 아미노산 치환: 용어 "아미노산 치환"은 모 또는 참조 서열 (예를 들어, 야생형 IL12 서열)에 존재하는 아미노산 잔기를 또 다른 아미노산 잔기로 대체하는 것을 지칭한다. 아미노산은 모 또는 참조 서열 (예를 들어, 야생형 IL12 폴리펩티드 서열)에서, 예를 들어 화학적 펩티드 합성을 통해 또는 관련 기술분야에 공지된 재조합 방법을 통해 치환될 수 있다. 따라서, "위치 X에서의 치환"에 대한 언급은 위치 X에 존재하는 아미노산을 대안적 아미노산 잔기로 치환하는 것을 지칭한다. 일부 측면에서, 치환 패턴은 식 AnY에 따라 기재될 수 있으며, 여기서 A는 위치 n에 자연적으로 또는 원래 존재하는 아미노산에 상응하는 단일 문자 코드이고, Y는 치환 아미노산 잔기이다. 다른 측면에서, 치환 패턴은 식 An(YZ)에 따라 기재될 수 있으며, 여기서 A는 위치 X에 자연적으로 또는 원래 존재하는 아미노산을 치환시키는 아미노산 잔기에 상응하는 단일 문자 코드이고, Y 및 Z는, 즉 대안적 치환 아미노산 잔기이다.

[1723] 본 개시내용과 관련하여, 치환 (심지어 이들이 아미노산 치환으로 지칭된 경우에도)은 핵산 수준에서 수행되며, 즉 아미노산 잔기를 대안적 아미노산 잔기로 치환시키는 것은 제1 아미노산을 코딩하는 코돈을 제2 아미노산을 코딩하는 코돈으로 치환시킴으로써 수행된다.

[1724] 동물: 본원에 사용된 용어 "동물"은 동물계의 임의의 구성원을 지칭한다. 일부 실시양태에서, "동물"은 임의의 발달 단계에 있는 인간을 지칭한다. 일부 실시양태에서, "동물"은 임의의 발달 단계에 있는 비-인간 동물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 비-인간 동물은 포유동물 (예를 들어, 설치류, 마우스, 래트, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 양, 소, 영장류 또는 돼지)이다. 일부 실시양태에서, 동물은 포유동물, 조류, 파충류, 양서류, 어류 및 충류를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 동물은 트랜스제닉 동물, 유전자 조작된 동물 또는 클론이다.

[1725] 대략: 1개 이상의 관심 값에 적용되는 경우, 본원에 사용된 용어 "대략"은 언급된 참조 값과 유사한 값을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 용어 "대략"은 달리 언급되지 않거나 또는 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 언급된 참조 값의 어느 한 방향 (그보다 크거나 그보다 작은 방향)으로 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 그 미만 내에 속하는 값의 범위를 지칭한다 (이러한 수가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우는 제외함).

[1726] 와 연관된: 질환에 관하여 본원에 사용된 용어 "와 연관된"은 해당 증상, 측정, 특징 또는 상태가 그 질환의 진단, 발생, 존재 또는 진행과 연관된 것이다. 연관은 질환과 인과적으로 연관될 수 있지만, 반드시 그러할 필요는 없다. 예를 들어, 증상, 후유증, 또는 암 환자의 삶의 질의 감소를 야기하는 임의의 효과는 암과 연관된 것으로 간주되고, 본 개시내용의 일부 실시양태에서 이들은 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 치료, 호전 또는 예방될 수 있다.

[1727] 2개 이상의 모이어티에 관하여 사용되는 경우에, 용어 "와 회합된", "접합된", "연결된", "부착된" 및 "테더링된"은, 2개 이상의 모이어티에 관하여 사용되는 경우에, 모이어티들이 직접적으로 또는 연결 작용제로서의 역할을 하는 1개 이상의 추가의 모이어티를 통해 서로 물리적으로 회합 또는 연결되어, 모이어티들이 구조가 사용되는 조건, 예를 들어 생리학적 조건 하에 물리적으로 회합된 채로 남아있도록 충분히 안정한 구조를 형성하는 것을 의미한다. "회합"은 엄격하게 직접 공유 화학 결합을 통해 이루어질 필요는 없다. 그것은 또한 이온 또는 수소 결합, 또는 "회합된" 물질이 물리적으로 회합된 채로 남아있도록 충분히 안정한 혼성화 기반 연결성을 제안할 수 있다.

[1728] 이중기능적: 본원에 사용된 용어 "이중기능적"은 임의의 물질, 분자 또는 모이어티가 적어도 2가지 기능을 할 수 있거나 유지하는 것을 지칭한다. 기능은 동일한 결과 또는 상이한 결과에 영향을 미칠 수 있다. 기능을 생성하는 구조는 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 이중기능적 변형된 RNA는 IL12 펩티드를 코딩할 수 있고 (제1 기능) 동시에 코딩 RNA를 포함하는 그러한 뉴클레오시드는, 그 자체로, RNA의 반감기를 연장시킬 수 있다 (제2 기능). 이러한 예에서, 단백질 결핍을 앓고 있는 대상체에게 이중기능적 변형된 RNA를 전달하는 것은 질환 또는 상태를 호전 또는 치료할 수 있는 펩티드 또는 단백질 분자를 생산하는 것뿐만 아니라 장기간 동안 대상체에 존재하는 변형된 RNA 집단을 유지할 것이다. 다른 측면에서, 이중기능적으로 변형된 mRNA는, 예를 들어 IL12 펩티드를 코딩하는 RNA (제1 기능) 및 제1 단백질에 융합되거나 제1 단백질과 공동-발현되는 제2 단백질을 코딩하는 RNA를 포함하는 키메라 분자일 수 있다.

[1729] 생체적합성: 본원에 사용된 용어 "생체적합성"은 면역계에 의한 손상, 독성 또는 거부의 위험을 거의 내지 전혀 제기하지 않는 살아있는 세포, 조직, 기관 또는 시스템과 상용성인 것을 의미한다.

[1730] 생분해성: 본원에 사용된 용어 "생분해성"은 생물의 작용에 의해 무해 생성물로 분해될 수 있는 것을 의미한다.

[1731] 생물학적 활성: 본원에 사용된 어구 "생물학적으로 활성"은 생물계 및/또는 유기체에서 활성을 갖는 임의의 물질의 특징을 지칭한다. 예를 들어, 유기체에게 투여되는 경우에, 그 유기체에 대해 생물학적 효과를 갖는 물질은 생물학적 활성인 것으로 간주된다. 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는, 폴리뉴클레오티드의 일부분이라도 생물학적으로 활성이거나 또는 생물학적으로 관련된 것으로 간주되는 활성을 모방하는 경우에 생물학적으로 활성인 것으로 간주될 수 있다.

[1732] 키메라: 본원에 사용된, "키메라"는 2개 이상의 부조화 또는 이종 부분 또는 영역을 갖는 물질이다. 예를 들어, 키메라 분자는 IL12B 폴리펩티드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 포함하는 제1 부분, 및 제2 치료 단백질 (예를 들어, 특유의 효소적 활성을 갖는 단백질, 항원 결합 모이어티, 또는 IL12의 혈장 반감기를 연장시킬 수 있는 모이어티, 예를 들어 항체의 Fc 영역)을 포함하는 제2 부분 (예를 들어, 제1 부분에 유전자 융합됨)을 포함할 수 있다.

[1733] 서열 최적화: 용어 "서열 최적화"는 참조 핵산 서열 내 핵염기를 대안적 핵염기로 대체하여 개선된 특성, 예를 들어 개선된 단백질 발현 또는 감소된 면역원성을 갖는 핵산 서열을 생성하는 과정 또는 일련의 과정을 지칭한다.

[1734] 일반적으로, 서열 최적화에서의 목표는 참조 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 동일한 폴리펩티드 서열을 코딩하는 동의 뉴클레오티드 서열을 생산하는 것이다. 따라서, 참조 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드에 비해 코돈 최적화된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드에서 (코돈 최적화의 결과로서) 아미노산 치환이 전혀 존재하지 않는다.

[1735] 코돈 치환: 서열 최적화와 관련된 용어 "코돈 치환" 또는 "코돈 대체"는 참조 핵산 서열에 존재하는 코돈을 또 다른 코돈으로 대체하는 것을 지칭한다. 코돈은 참조 핵산 서열에서, 예를 들어 화학적 펩티드 합성을 통해 또는 관련 기술분야에 공지된 재조합 방법을 통해 치환될 수 있다. 따라서, 핵산 서열 (예를 들어, mRNA) 내 특정 위치에서의 또는 핵산 서열 (예를 들어, mRNA)의 특정 영역 또는 하위서열 내의 "치환" 또는 "대체"에 대한 언급은 이러한 위치 또는 영역에서의 코돈을 대안적 코돈으로 치환하는 것을 지칭한다.

[1736] 본원에 사용된 용어 "코딩 영역" 및 "코딩하는 영역" 및 그의 문법적 변형은 발현시에 폴리펩티드 또는 단백질을 생성하는 폴리뉴클레오티드 내 오픈 리딩 프레임 (ORF)을 지칭한다.

[1737] 화합물: 본원에 사용된 용어 "화합물"은 도시된 구조의 모든 입체이성질체 및 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 용어 "입체이성질체"는 화합물의 임의의 기하 이성질체 (예를 들어, 시스- 및 트랜스- 이성질체), 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 의미한다. 본 개시내용은 입체이성질체적으로 순수한 형태 (예를 들어, 기하학적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 순수한 또는 부분입체이성질체적으로 순수한) 및 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물, 예를 들어 라세미체를 포함한, 본원에 기재된 화합물의 임의의 및 모든 입체이성질체를 포괄한다. 화합물의 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물 및 이들을 그의 성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 분해하는 수단은 널리 공지되어 있다. "동위원소"는 동일한 원자 번호를 갖지만 핵 내 상이한 중성자 수로 인하여 상이한 질량수를 갖는 원자를 지칭한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다. 추가로, 본 개시내용의 화합물, 염 또는 복합체는 상용 방법에 의해 용매화물 및 수화물을 형성하기 위해 용매 또는 물 분자와 조합되어 제조될 수 있다.

[1738] 접촉: 본원에 사용된 용어 "접촉"은 2종 이상의 물질 사이의 물리적 연결을 확립하는 것을 의미한다. 예를 들어, 포유동물 세포를 나노입자 조성물과 접촉시키는 것은 포유동물 세포 및 나노입자가 물리적 연결을 공유하게 된다는 것을 의미한다. 세포를 외부 물질과 생체내 및 생체외 둘 다에서 접촉시키는 방법은 생물학적 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 나노입자 조성물 및 포유동물 내에 배치된 포유동물 세포를 접촉시키는 것은 다양한 투여 경로 (예를 들어, 정맥내, 근육내, 피내, 및 피하)에 의해 수행될 수 있고, 다양한 양의 나노입자 조성물을 포함할 수 있다. 더욱이, 1개 초과의 포유동물 세포가 나노입자 조성물에 의해 접촉될 수 있다.

[1739] 보존적 아미노산 치환: "보존적 아미노산 치환"은 단백질 서열 내 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것이다. 염기성 측쇄 (예를 들어, 리신, 아르기닌, 또는 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들어, 아스파르트산 또는 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 또는 시스테인), 비극성 측쇄 (예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 또는 트립토판), 베타-분지형 측쇄 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄 (예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 또는 히스티딘)를 포함한, 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리가 관련 기술분야에서 정의되었다. 따라서, 폴리펩티드 내 아미노산이 동일한 측쇄 패밀리로부터의 또 다른 아미노산으로 대체되는 경우에, 아미노산 치환은 보존적인 것으로 간주된다. 또 다른 측면에서, 아미노산의 스트링은 측쇄 패밀리 구성원의 순서 및/또는 조성이 상이한 구조적으로 유사한 스트링으로 보존적으로 대체될 수 있다.

[1740] 비-보존적 아미노산 치환: 비-보존적 아미노산 치환은 (i) 양전기 측쇄를 갖는 잔기 (예를 들어, Arg, His 또는 Lys)가 음전기 잔기 (예를 들어, Glu 또는 Asp)로 또는 그에 의해 치환된 것; (ii) 친수성 잔기 (예를 들어, Ser 또는 Thr)가 소수성 잔기 (예를 들어, Ala, Leu, Ile, Phe 또는 Val)로 또는 그에 의해 치환된 것; (iii) 시스테인 또는 프롤린이 임의의 다른 잔기로 또는 그에 의해 치환된 것, 또는 (iv) 벌키 소수성 또는 방향족 측쇄를 갖는 잔기 (예를 들어, Val, His, Ile 또는 Trp)가 더 작은 측쇄를 갖는 것 (예를 들어, Ala 또는 Ser) 또는 측쇄를 갖지 않는 것 (예를 들어, Gly)으로 또는 그에 의해 치환된 것을 포함한다.

[1741] 다른 아미노산 치환이 통상의 기술자에 의해 용이하게 확인될 수 있다. 예를 들어, 아미노산 알라닌의 경우, 치환은 D-알라닌, 글리신, 베타-알라닌, L-시스테인 및 D-시스테인 중 어느 하나로부터 이루어질 수 있다. 리신의 경우, 대체는 D-리신, 아르기닌, D-아르기닌, 호모-아르기닌, 메티오닌, D-메티오닌, 오르니틴 또는 D- 오르니틴 중 어느 하나로부터 이루어질 수 있다. 일반적으로, 단리된 폴리펩티드의 특성의 변화를 유도할 것으로 예상될 수 있는 기능적으로 중요한 영역에서의 치환은 (i) 극성 잔기, 예를 들어 세린 또는 트레오닌이 소수성 잔기, 예를 들어 류신, 이소류신, 페닐알라닌 또는 알라닌으로 (또는 그에 의해) 치환된 것; (ii) 시스테인 잔기가 임의의 다른 잔기로 (또는 그에 의해) 치환된 것; (iii) 양전기 측쇄를 갖는 잔기, 예를 들어 리신, 아르기닌 또는 히스티딘이 음전기 측쇄를 갖는 잔기, 예를 들어 글루탐산 또는 아스파르트산으로 (또는 그에 의해) 치환된 것; 또는 (iv) 벌키 측쇄를 갖는 잔기, 예를 들어 페닐알라닌이 그러한 측쇄를 갖지 않는 것, 예를 들어 글리신으로 (또는 그에 의해) 치환된 것이다. 상기 비-보존적 치환 중 하나가 단백질의 기능적 특성을 변경할 수 있는 가능성은 또한 단백질의 기능적으로 중요한 영역에 관한 치환의 위치와 상관관계가 있다: 일부 비-보존적 치환은 따라서 생물학적 특성에 대해 거의 또는 전혀 효과를 나타내지 않을 수 있다.

[1742] 보존된: 본원에 사용된 용어 "보존된"은 각각 폴리뉴클레오티드 서열 또는 폴리펩티드 서열의 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기가 비교되는 2개 이상의 서열의 동일한 위치에서 변경되지 않은 채 발생한 것을 지칭한다. 비교적 보존된 뉴클레오티드 또는 아미노산은 서열 내 다른 곳에 나타나는 뉴클레오티드 또는 아미노산보다 더 관련된 서열 중에서 보존된 것이다.

[1743] 일부 실시양태에서, 2개 이상의 서열은 이들이 서로 100% 동일한 경우에 "완전히 보존된" 것으로 언급된다. 일부 실시양태에서, 2개 이상의 서열은 이들이 서로 적어도 70% 동일한, 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 또는 적어도 95% 동일한 경우에 "고도로 보존된" 것으로 언급된다. 일부 실시양태에서, 2개 이상의 서열은 이들이 서로 약 70% 동일한, 약 80% 동일한, 약 90% 동일한, 약 95%, 약 98% 또는 약 99% 동일한 경우에 "고도로 보존된" 것으로 언급된다. 일부 실시양태에서, 2개 이상의 서열은 이들이 서로 적어도 30% 동일한, 적어도 40% 동일한, 적어도 50% 동일한, 적어도 60% 동일한, 적어도 70% 동일한, 적어도 80% 동일한, 적어도 90% 동일한, 또는 적어도 95% 동일한 경우에 "보존된" 것으로 언급된다. 일부 실시양태에서, 2개 이상의 서열은 이들이 서로 약 30% 동일한, 약 40% 동일한, 약 50% 동일한, 약 60% 동일한, 약 70% 동일한, 약 80% 동일한, 약 90% 동일한, 약 95% 동일한, 약 98% 동일한, 또는 약 99% 동일한 경우에 "보존된" 것으로 언급된다. 서열의 보존은 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 전체 길이에 적용될 수 있거나 또는 그의 부분, 영역 또는 특징부에 적용

될 수 있다.

[1744] 제어 방출: 본원에 사용된 용어 "제어 방출"은 치료 결과를 가져오기 위해 특정한 방출 패턴에 따르는 제약 조성물 또는 화합물 방출 프로파일을 지칭한다.

[1745] 공유 유도체: 폴리펩티드에 대해 언급하는 경우에 용어 "공유 유도체"는 유기 단백질성 또는 비-단백질성 유도체화제에 의한 천연 또는 출발 단백질의 변형 및/또는 번역후 변형을 포함한다. 공유 변형은 전통적으로 단백질의 표적화된 아미노산 잔기를 선택된 측쇄 또는 말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 반응시킴으로써 또는 선택된 재조합 숙주 세포에서 기능하는 번역후 변형의 메카니즘을 이용함으로써 도입된다. 생성된 공유 유도체는 생물학적 활성, 면역검정, 또는 재조합 당단백질의 면역친화성 정제를 위한 항-단백질 항체의 제조에 중요한 잔기의 확인을 겨냥한 프로그램에서 유용하다. 이러한 변형은 관련 기술분야의 통상의 기술 내에 있고, 과도한 실험 없이 수행된다.

[1746] 시클릭 또는 고리화: 본원에 사용된 용어 "시클릭"은 연속 루프의 존재를 지칭한다. 시클릭 분자는 원형일 필요는 없고, 단지 연결되어 서브유닛의 비파괴 쇄를 형성하는 것이다. 시클릭 분자, 예컨대 본 개시내용의 조작된 RNA 또는 mRNA는 단일 유닛 또는 다량체일 수 있거나 또는 복합체 또는 고차 구조의 1종 이상의 성분을 포함할 수 있다.

[1747] 세포독성: 본원에 사용된 "세포독성"은 세포 (예를 들어, 포유동물 세포 (예를 들어, 인간 세포)), 박테리아, 바이러스, 진균, 원충, 기생충, 프리온 또는 그의 조합을 사멸시키거나 또는 그에 대해 유해, 독성 또는 치명적 효과를 유발하는 것을 지칭한다.

[1748] 전달: 본원에 사용된 용어 "전달"은 물질을 목적지에 제공하는 것을 의미한다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드를 대상체에게 전달하는 것은 폴리뉴클레오티드를 포함하는 나노입자 조성물을 대상체에게 (예를 들어, 정맥내, 근육내, 피내 또는 피하 경로에 의해) 투여하는 것을 포함할 수 있다. 포유동물 또는 포유동물 세포에 대한 나노입자 조성물의 투여는 1개 이상의 세포를 나노입자 조성물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다.

[1749] 전달 작용제: 본원에 사용된 "전달 작용제"는, 적어도 부분적으로, 표적화 세포에 대한 폴리뉴클레오티드의 생체내, 시험관내 또는 생체외 전달을 용이하게 하는 임의의 물질을 지칭한다.

[1750] 탈안정화된: 본원에 사용된 용어 "탈안정한", "탈안정화시키다" 또는 "탈안정화 영역"은 영역 또는 분자의 출발, 야생형 또는 천연 형태보다 덜 안정한 그 영역 또는 분자를 의미한다.

[1751] 검출가능한 표지: 본원에 사용된 "검출가능한 표지"는 방사선촬영, 형광, 화학발광, 효소적 활성, 흡광도 등을 포함한 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 용이하게 검출되는 또 다른 물질과 부착, 혼입 또는 회합된 1종 이상의 마커, 신호 또는 모이어티를 지칭한다. 검출가능한 표지는 방사성동위원소, 형광단, 발색단, 효소, 염료, 금속 이온, 리간드, 예컨대 비오틴, 아비딘, 스트렙타비딘 및 합텐, 양자점 등을 포함한다. 검출가능한 표지는 본원에 개시된 펩티드 또는 단백질 내 임의의 위치에 위치할 수 있다. 이들은 아미노산, 펩티드 또는 단백질 내에 있을 수 있거나 또는 N- 또는 C- 말단에 위치할 수 있다.

[1752] 부분입체이성질체: 본원에 사용된 용어 "부분입체이성질체"는 서로 거울상이 아니고 서로에 대해 비-중첩가능한 입체이성질체를 의미한다.

[1753] 소화: 본원에 사용된 용어 "소화"는 보다 작은 조각 또는 성분으로 쪼개지는 것을 의미한다. 폴리펩티드 또는 단백질에 대해 언급하는 경우에, 소화는 펩티드의 생산을 유발한다.

[1754] 원위: 본원에 사용된 용어 "원위"는 중심으로부터 떨어져 또는 관심 지점 또는 관심 영역으로부터 떨어져 위치하는 것을 의미한다.

[1755] 도메인: 폴리펩티드에 대해 언급하는 경우에, 본원에 사용된 용어 "도메인"은 1개 이상의 확인가능한 구조적 또는 기능적 특징 또는 특성 (예를 들어, 단백질-단백질 상호작용을 위한 부위로서의 역할을 하는, 결합 능력)을 갖는 폴리펩티드의 모티프를 지칭한다.

[1756] 투여 요법: 본원에 사용된 "투여 요법" 또는 "투약 요법"은 투여의 스케줄, 또는 치료, 예방 또는 완화적 치유의 의사 결정된 요법이다.

[1757] 유효량: 본원에 사용된 용어 작용제의 "유효량"은 유익하거나 목적하는 결과, 예를 들어 임상 결과를 가져오기에 충분한 양이고, 이에 따라, "유효량"은 그것이 적용되는 상황에 좌우된다. 예를 들어, 단백질 결핍 (예를 들어, IL12 결핍)을 치료하는 작용제를 투여하는 상황에서, 작용제의 유효량은, 예를 들어 작용제의 투여 없이

관찰된 증상의 중증도와 비교하여 IL12 결핍과 연관된 증상을 호전, 감소, 제거 또는 예방하기에 충분한 PBGF를 발현하는 mRNA의 양이다. 용어 "유효량"은 "유효 용량", "치료 유효량" 또는 "치료 유효 용량"과 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[1758] 거울상이성질체: 본원에 사용된 용어 "거울상이성질체"는 광학 순도 또는 거울상이성질체 과잉률 (관련 기술분야에서의 표준 방법에 의해 결정된 바와 같음)이 적어도 80% (즉, 한 거울상이성질체 적어도 90% 및 다른 거울상이성질체 많아야 10%), 적어도 90% 또는 적어도 98%인 본 개시내용의 화합물의 각각의 개별 광학 활성 형태를 의미한다.

[1759] 캡슐화하다: 본원에 사용된 용어 "캡슐화하다"는 봉입, 포위 또는 포장하는 것을 의미한다.

[1760] 캡슐화 효율: 본원에 사용된 "캡슐화 효율"은 나노입자 조성물의 제조에 사용된 폴리뉴클레오티드의 초기 총량에 비해, 나노입자 조성물의 부분이 된 폴리뉴클레오티드의 양을 지칭한다. 예를 들어, 초기에 나노입자 조성물에 제공된 폴리뉴클레오티드 총 100 mg 중에서 폴리뉴클레오티드 97 mg이 조성물에 캡슐화된 경우에, 캡슐화 효율은 97%로 주어질 수 있다. 본원에 사용된 "캡슐화"는 완전, 실질적 또는 부분적 봉입, 밀폐, 포위 또는 포장을 지칭할 수 있다.

[1761] 코딩된 단백질 절단 신호: 본원에 사용된 "코딩된 단백질 절단 신호"는 뉴클레오티드 서열이 단백질 절단 신호를 코딩하는 것을 지칭한다.

[1762] 조작된: 본원에 사용된 바와 같이, 본 개시내용의 실시양태는, 구조적이든지 화학적이든지 간에 출발점, 야생형 또는 천연 분자로부터 달라지는 특색 또는 특성을 갖도록 설계되는 경우에 "조작된" 것이다.

[1763] 증진된 전달: 본원에 사용된 용어 "증진된 전달"은 관심 표적 조직 (예를 들어, 포유동물 간)에의 대조군 나노입자 (예를 들어, MC3, KC2, 또는 DLinDMA)에 의한 폴리뉴클레오티드의 전달 수준과 비교하여 관심 표적 조직에의 나노입자에 의한 폴리뉴클레오티드의 더 많은 (예를 들어, 적어도 1.5배 더 많은, 적어도 2배 더 많은, 적어도 3배 더 많은, 적어도 4배 더 많은, 적어도 5배 더 많은, 적어도 6배 더 많은, 적어도 7배 더 많은, 적어도 8배 더 많은, 적어도 9배 더 많은, 적어도 10배 더 많은) 전달을 의미한다. 특정한 조직에의 나노입자의 전달 수준은 조직에서 생산된 단백질의 양을 상기 조직의 중량과 비교하거나, 조직 중 폴리뉴클레오티드의 양을 상기 조직의 중량과 비교하거나, 조직에서 생산된 단백질의 양을 상기 조직 중 총 단백질의 양과 비교하거나, 또는 조직 중 폴리뉴클레오티드의 양을 상기 조직 중 총 폴리뉴클레오티드의 양과 비교함으로써 측정될 수 있다. 표적 조직에의 나노입자의 증진된 전달은 치료될 대상체에서 결정될 필요가 없으며, 대용물, 예컨대 동물 모델 (예를 들어, 래트 모델)에서 결정될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[1764] 엑소솜: 본원에 사용된 "엑소솜"은 포유동물 세포에 의해 분비된 소포 또는 RNA 분해에 관여하는 복합체이다.

[1765] 발현: 본원에 사용된, 핵산 서열의 "발현"은 하기 사건 중 1개 이상을 지칭한다: (1) DNA 서열로부터 mRNA 주형의 생산 (예를 들어, 전사에 의해); (2) mRNA 전사체의 프로세싱 (예를 들어, 스플라이싱, 편집, 5' 캡 형성 및/또는 3' 말단 프로세싱); (3) mRNA의 폴리펩티드 또는 단백질로의 번역; 및 (4) 폴리펩티드 또는 단백질의 번역후 변형.

[1766] 생체외: 본원에 사용된 용어 "생체외"는 유기체 (예를 들어, 동물, 식물 또는 미생물 또는 그의 세포 또는 조직) 밖에서 발생하는 사건을 지칭한다. 생체외 사건은 천연 (예를 들어, 생체내) 환경으로부터 최소로 변경된 환경에서 일어날 수 있다.

[1767] 특징부: 본원에 사용된 "특징부"는 특징, 특성 또는 특유의 요소를 지칭한다. 폴리펩티드에 대해 언급하는 경우에, "특징부"는 분자의 특유의 아미노산 서열-기반 성분으로서 정의된다. 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 폴리펩티드의 특징부는 표면 징후, 국부 입체형태적 형상, 폴드, 루프, 절반-루프, 도메인, 절반-도메인, 부위, 말단 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[1768] 제제: 본원에 사용된 "제제"는 적어도 1종의 폴리뉴클레오티드 및 담체, 부형제 및 전달 작용제 중 1종 이상을 포함한다.

[1769] 단편: 본원에 사용된 "단편"은 부분을 지칭한다. 예를 들어, 단백질의 단편은 배양된 세포로부터 단리된 전장 단백질을 소화시켜 수득된 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단편은 전장 단백질 (예를 들어, IL12)의 하위서열이며, 여기서 N-말단 및/또는 C-말단 및/또는 내부 하위서열은 결실되었다. 본 개시내용의 일부 바람직한 측면에서, 본 개시내용의 단백질의 단편은 기능적 단편이다.

[1770] 기능적: 본원에 사용된 "기능적" 생물학적 분자는 그것이 특징으로 하는 특성 및/또는 활성을 나타내는 형태의 생물학적 분자이다. 따라서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드의 기능적 단편은 기능적 IL12 단편을 발현할 수 있는 폴리뉴클레오티드이다. 본원에 사용된 IL12의 기능적 단편은 야생형 IL12의 단편 (즉, 그의 자연 발생 이소형 중 어느 것의 단편) 또는 그의 돌연변이체 또는 변이체를 지칭하며, 여기서 단편은 상응하는 전장 단백질의 생물학적 활성의 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 95%를 보유한다.

[1771] 헬퍼 지질: 본원에 사용된 용어 "헬퍼 지질"은 지질 모이어티 (지질 층, 예를 들어 지질 이중층으로의 삽입을 위해) 및 극성 모이어티 (지질 층의 표면에서 생리학적 용액과의 상호작용을 위해)를 포함하는 화합물 또는 분자를 지칭한다. 전형적으로 헬퍼 지질은 인지질이다. 헬퍼 지질의 기능은 아미노 지질을 "보충하고" 이중층의 융합생성성을 증가시키는 것 및/또는 예를 들어 세포에 전달된 핵산의 엔도솜 이탈을 용이하게 하는 것을 돕는 것이다. 헬퍼 지질은 또한 LNP의 표면에 대한 주요 구조적 성분인 것으로 여겨진다.

[1772] 상동성: 본원에 사용된 용어 "상동성"은 중합체 분자 사이, 예를 들어 핵산 분자 (예를 들어, DNA 분자 및/또는 RNA 분자) 사이 및/또는 폴리펩티드 분자 사이의 전체 관련성을 지칭한다. 일반적으로, 용어 "상동성"은 2개의 분자 사이의 진화적 관계를 암시한다. 따라서, 상동인 2개의 분자는 공통의 진화적 선조를 가질 것이다. 본 개시내용과 관련하여, 용어 상동성은 동일성 및 유사성 둘 다를 포괄한다.

[1773] 일부 실시양태에서, 중합체 분자는 그 분자 내 단량체의 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%가 동일 (정확하게 동일한 단량체)하거나 또는 유사 (보존적 치환)한 경우에 서로 "상동"인 것으로 간주된다. 용어 "상동"은 반드시 적어도 2개의 서열 (폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열) 사이의 비교를 지칭한다.

[1774] 동일성: 본원에 사용된 용어 "동일성"은 중합체 분자, 예를 들어 폴리뉴클레오티드 분자 (예를 들어, DNA 분자 및/또는 RNA 분자) 및/또는 폴리펩티드 분자 사이의 전체 단량체 보존을 지칭한다. 2개 폴리뉴클레오티드 서열의 퍼센트 동일성의 계산은, 예를 들어 최적 비교 목적을 위해 2개 서열을 정렬함으로써 수행될 수 있다 (예를 들어, 최적 정렬을 위해 갭을 제1 및 제2 핵산 서열 중 하나 또는 둘 다에 도입하고, 비교 목적을 위해 비-동일한 서열은 무시할 수 있음). 특정 실시양태에서, 비교 목적을 위해 정렬시킨 서열의 길이는 참조 서열의 길이의 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100%이다. 이어서, 상응하는 뉴클레오티드 위치에서의 뉴클레오티드를 비교한다. 제1 서열에서의 위치가 제2 서열에서의 상응하는 위치와 동일한 뉴클레오티드에 의해 점유되어 있는 경우에, 분자는 그 위치에서 동일하다. 2개 서열 사이의 퍼센트 동일성은 2개 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려한, 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다. 2개 서열 사이의 서열의 비교 및 퍼센트 동일성의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. DNA 및 RNA를 비교하는 경우에, 티민 (T) 및 우라실 (U)은 동등한 것으로 간주될 수 있다.

[1775] 적합한 소프트웨어 프로그램이 다양한 공급원으로부터, 및 단백질 및 뉴클레오티드 서열 둘 다의 정렬을 위해 이용가능하다. 퍼센트 서열 동일성을 결정하기 위한 하나의 적합한 프로그램은 미국 정부의 국립 생물 정보 센터 BLAST 웹 사이트 (blast.ncbi.nlm.nih.gov)로부터 이용가능한 프로그램의 BLAST 모음의 일부인 bl2seq이다. Bl2seq는 BLASTN 또는 BLASTP 알고리즘을 사용하여 2개 서열 사이의 비교를 수행한다. BLASTN은 핵산 서열을 비교하는데 사용되고, 반면에 BLASTP는 아미노산 서열을 비교하는데 사용된다. 다른 적합한 프로그램은, 예를 들어 생물정보학 프로그램의 EMBOSS 모음의 일부이자 또한 유럽 생물정보학 연구소 (EBI)로부터 www.ebi.ac.uk/Tools/psa에서 이용가능한 Needle, Stretcher, Water, 또는 Matcher이다.

[1776] 서열 정렬은 관련 기술분야에 공지된 방법, 예컨대 MAFFT, 클러스탈 (클러스탈W, 클러스탈 X 또는 클러스탈 오메가), MUSCLE 등을 사용하여 수행될 수 있다.

[1777] 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 참조 서열과 정렬되는 단일 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 표적 서열 내의 상이한 영역은 각각 이들 자신의 퍼센트 서열 동일성을 가질 수 있다. 퍼센트 서열 동일성 값은 소수 첫째 자리까지 반올림되는 것을 주목한다. 예를 들어, 80.11, 80.12, 80.13 및 80.14는 80.1로 버림되고, 반면에 80.15, 80.16, 80.17, 80.18 및 80.19는 80.2로 올림된다. 또한 길이 값은 항상 정수일 것임을 주목한다.

[1778] 특정 측면에서, 제2 아미노산 서열 (또는 핵산 서열)에 대한 제1 아미노산 서열 (또는 핵산 서열)의 백분율 동일성 "%ID"는 %ID = 100 x (Y/Z)로 계산되며, 여기서 Y는 제1 및 제2 서열의 정렬 (육안 검사 또는 특정한 서열

정렬 프로그램에 의해 정렬됨)에서 동일한 매치로 점수화된 아미노산 잔기 (또는 핵염기)의 수이고, Z는 제2 서열에서의 잔기의 총 수이다. 제1 서열의 길이가 제2 서열보다 긴 경우에, 제2 서열에 대한 제1 서열의 퍼센트 동일성은 제1 서열에 대한 제2 서열의 퍼센트 동일성보다 더 높을 것이다.

[1779] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 퍼센트 서열 동일성의 계산을 위한 서열 정렬의 생성이 1차 서열 데이터에 의해 배타적으로 구동된 이원 서열-서열 비교에 제한되지 않는다는 것을 알 것이다. 또한 서열 정렬은 서열 데이터를 이질적 소스로부터의 데이터, 예컨대 구조적 데이터 (예를 들어, 결정학적 단백질 구조), 기능적 데이터 (예를 들어, 돌연변이의 위치) 또는 계통발생학적 데이터와 통합함으로써 생성될 수 있다는 것이 인지될 것이다. 이질적 데이터를 통합시켜 다중 서열 정렬을 생성하는 적합한 프로그램은 www.tcoffee.org에서 이용가능하고 대안적으로는 예를 들어 EBI로부터 이용가능한 T-Coffee이다. 또한 퍼센트 서열 동일성을 계산하는데 사용된 최종 정렬은 자동으로 또한 수동으로 선별될 수 있다는 것이 인지될 것이다.

[1780] 면역 반응: 용어 "면역 반응"은 병원체가 침습한 인간 신체, 병원체로 감염된 세포 또는 조직, 암성 세포, 또는 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우에 정상 인간 세포 또는 조직에 대한 선택적 손상, 그의 파괴 또는 그로부터의 제거를 유발하는, 예를 들어 림프구, 항원 제시 세포, 식세포, 과립구, 및 상기 세포 또는 간에 의해 생산되는 가용성 거대분자 (항체, 시토카인, 및 보체 포함)의 작용을 지칭한다. 일부 경우에, 지질 성분 및 캡슐화된 치료제를 포함하는 나노입자의 투여는 다음에 기인할 수 있는 면역 반응을 촉발할 수 있으며, 이는 (i) 캡슐화된 치료제 (예를 들어, mRNA); (ii) 이러한 캡슐화된 치료제의 발현 산물 (예를 들어, mRNA에 의해 코딩된 폴리펩티드); (iii) 나노입자의 지질 성분, 또는; (iv) 그의 조합에 의해 유발될 수 있다.

[1781] 염증 반응: "염증 반응"은 특이적 및 비-특이적 방어 시스템을 수반하는 면역 반응을 지칭한다. 특이적 방어 시스템 반응은 항원에 대한 특이적 면역계 반응이다. 특이적 방어 시스템 반응의 예는 항체 반응을 포함한다. 비-특이적 방어 시스템 반응은 일반적으로 면역 기억이 불가능한 백혈구, 예를 들어 대식세포, 호산구 및 호중구에 의해 매개되는 염증 반응이다. 일부 측면에서, 면역 반응은 염증성 시토카인의 분비, 이에 따른 상승된 염증성 시토카인 수준을 포함한다.

[1782] 염증성 시토카인: 용어 "염증성 시토카인"은 염증 반응에서 상승되는 시토카인을 지칭한다. 염증성 시토카인의 예는 인터류킨-6 (IL-6), CXCL1 (케모카인 (C-X-C 모티프) 리간드 1 (또한 GROα로 공지됨), 인터페론-γ (IFNγ), 종양 괴사 인자 α (TNFα), 인터페론 γ-유도된 단백질 10 (IP-10), 또는 과립구-콜로니 자극 인자 (G-CSF)를 포함한다. 용어 염증성 시토카인은 또한 관련 기술분야에 공지된 염증 반응과 연관된 다른 시토카인, 예를 들어 인터류킨-1 (IL-1), 인터류킨-8 (IL-8), 인터류킨-12 (IL12), 인터류킨-13 (I1-13), 인터페론 α (IFN-α) 등을 포함한다.

[1783] 시험관내: 본원에 사용된 용어 "시험관내"는 유기체 (예를 들어, 동물, 식물 또는 미생물) 내에서가 아니라, 인공 환경에서, 예를 들어 시험 튜브 또는 반응 용기 내에서, 세포 배양물 내에서, 페트리 디쉬 등 내에서 발생하는 사건을 지칭한다.

[1784] 생체내: 본원에 사용된 용어 "생체내"는 유기체 (예를 들어, 동물, 식물 또는 미생물, 또는 그의 세포 또는 조직) 내에서 발생하는 사건을 지칭한다.

[1785] 삽입 및 결실 변이체: 폴리펩티드에 대해 언급하는 경우에 "삽입 변이체"는 천연 또는 출발 서열 내 특정한 위치에서의 아미노산에 바로 인접하게 삽입된 1개 이상의 아미노산을 갖는 것이다. 아미노산에 "바로 인접하게"는 아미노산의 알파-카르복시 또는 알파-아미노 관능기에 연결되는 것을 의미한다. 폴리펩티드에 대해 언급하는 경우에 "결실 변이체"는 천연 또는 출발 아미노산 서열 내 1개 이상의 아미노산이 제거된 것이다. 통상적으로, 결실 변이체는 분자의 특정한 영역에서 1개 이상의 아미노산이 결실될 것이다.

[1786] 무손상: 폴리펩티드와 관련하여, 본원에 사용된 용어 "무손상"은, 예를 들어 야생형 아미노산을 돌연변이시키거나 치환시키지 않은, 야생형 단백질에 상응하는 아미노산을 보유하는 것을 의미한다. 반대로, 핵산과 관련하여, 용어 "무손상"은, 예를 들어 야생형 핵염기를 돌연변이시키거나 치환시키지 않은, 야생형 핵산에 상응하는 핵염기를 보유하는 것을 의미한다.

[1787] 이온화성 아미노 지질: 용어 "이온화성 아미노 지질"은 1, 2, 3개 또는 그 초과의 지방산 또는 지방 알킬 쇄 및 pH-적정 아미노 머리기 (예를 들어, 알킬아미노 또는 디알킬아미노 머리기)를 갖는 그러한 지질을 포함한다. 이온화성 아미노 지질은 전형적으로 아미노 머리기의 pKa 미만의 pH에서 양성자화되고 (즉, 양으로 하전되고), pKa를 초과하는 pH에서는 실질적으로 하전되지 않는다. 이러한 이온화성 아미노 지질은 DLin-MC3-DMA (MC3) 및 (13Z,16Z)-N,N-디메틸-3-노닐도코사-13-16-디엔-1-아민 (L608)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[1788] 단리된: 본원에 사용된 용어 "단리된"은 회합된 성분 중 적어도 일부로부터 분리된 물질 또는 개체 (자연에서이든지 실험 상황에서이든지 간에)를 지칭한다. 단리된 물질 (예를 들어, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드)은 이들이 단리되어 나온 물질에 관하여 다양한 순도 수준을 가질 수 있다. 단리된 물질 및/또는 개체는 이들이 처음에 회합되어 있던 다른 성분들 중 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 그 초과로부터 분리될 수 있다. 일부 실시양태에서, 단리된 물질은 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 초과 또는 약 99% 초과로 순수하다. 본원에 사용된 바와 같이, 물질은 다른 성분이 실질적으로 없는 경우에 "순수"하다.

[1789] "실질적으로 단리된": "실질적으로 단리된"은 화합물이 그것이 형성되거나 검출된 환경으로부터 실질적으로 분리된다는 것을 의미한다. 부분적 분리는, 예를 들어 본 개시내용의 화합물이 풍부화된 조성물을 포함할 수 있다. 실질적 분리는 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99% (중량 기준)의 본 개시내용의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 조성물을 포함할 수 있다.

[1790] "단리된", 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드, 벡터, 폴리펩티드, 세포 또는 조성물은 자연에서 발견되지 않는 형태의 폴리뉴클레오티드, 벡터, 폴리펩티드, 세포 또는 조성물이다. 단리된 폴리뉴클레오티드, 벡터, 폴리펩티드 또는 조성물은 더 이상 자연에서 발견되는 형태가 아닌 정도로 정제된 것을 포함한다. 일부 측면에서, 단리된 폴리뉴클레오티드, 벡터, 폴리펩티드 또는 조성물은 실질적으로 순수하다.

[1791] 이성질체: 본원에 사용된 용어 "이성질체"는 본 개시내용의 임의의 화합물의 임의의 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 의미한다. 본 개시내용의 화합물은 1개 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 가질 수 있고, 따라서, 입체이성질체, 예컨대 이중-결합 이성질체 (즉, 기하학적 E/Z 이성질체) 또는 부분입체이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체 (즉, (+) 또는 (-)) 또는 시스/트랜스 이성질체)가 존재할 수 있는 것으로 인식된다. 본 개시내용에 따르면, 본원에 도시된 화학 구조 및 따라서 본 개시내용의 화합물은 모든 상응하는 입체이성질체, 즉 입체이성질체적으로 순수한 형태 (예를 들어, 기하학적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 순수한 또는 부분입체이성질체적으로 순수한) 및 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물, 예를 들어 라세미체 둘 다를 포괄한다. 본 개시내용의 화합물의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물은 전형적으로 널리 공지된 방법, 예컨대 키랄-상 기체 크로마토그래피, 키랄-상 고성능 액체 크로마토그래피, 화합물의 키랄 염 복합체로서의 결정화, 또는 키랄 용매 중 화합물의 결정화에 의해 그의 성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 분해될 수 있다. 거울상이성질체 및 입체이성질체는 또한 널리 공지된 비대칭 합성 방법에 의해 입체이성질체적으로 또는 거울상이성질체적으로 순수한 중간체, 시약 및 촉매로부터 수득될 수 있다.

[1792] 링커: 본원에 사용된 "링커" (본원에 언급된 바와 같은 서브유닛 링커 및 이종 폴리펩티드 링커)는 원자단, 예를 들어 10-1,000개 원자를 지칭하고, 원자 또는 기, 예컨대, 비제한적으로, 탄소, 아미노, 알킬아미노, 산소, 황, 술폭시드, 술포닐, 카르보닐 및 이민으로 구성될 수 있다. 링커는 제1 말단에서 핵염기 또는 당 모이어티 상의 변형된 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드에, 및 제2 말단에서 페이로드, 예를 들어 검출제 또는 치료제에 부착될 수 있다. 링커는 핵산 서열 내로의 혼입을 방해하지 않도록 충분한 길이를 가질 수 있다. 링커는 본원에 기재된 바와 같이, 임의의 유용한 목적을 위해, 예컨대 폴리뉴클레오티드 다량체 (예를 들어, 2개 이상의 키메라 폴리뉴클레오티드 분자 또는 IVT 폴리뉴클레오티드의 연결을 통해) 또는 폴리뉴클레오티드 접합체를 형성하기 위해서 뿐만 아니라 페이로드를 투여하기 위해 사용될 수 있다. 링커 내로 혼입될 수 있는 화학적 기의 예는 본원에 기재된 바와 같이, 각각 임의로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미도, 아미노, 에테르, 티오에테르, 에스테르, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 아릴 또는 헤테로시클릴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 링커의 예는 불포화 알칸, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 에틸렌 또는 프로필렌 글리콜 단량체 단위, 예를 들어 디에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 트리프로필렌 글리콜, 테트라에틸렌 글리콜, 또는 테트라에틸렌 글리콜) 및 덱스트란 중합체 및 그의 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 예는 링커 내 절단가능한 모이어티, 예컨대, 예를 들어 환원제 또는 광분해를 사용하여 절단될 수 있는 디술피드 결합 (-S-S-) 또는 아조 결합 (-N=N-)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 선택적으로 절단가능한 결합의 비제한적 예는, 예를 들어 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 (TCEP) 또는 다른 환원제 및/또는 광분해의 사용에 의해 절단될 수 있는 아미도 결합, 뿐만 아니라 예를 들어 산성 또는 염기성 가수분해에 의해 절단될 수 있는 에스테르 결합을 포함한다.

[1793] 투여 방법: 본원에 사용된 "투여 방법"은 대상체에게 조성물을 전달하는 정맥내, 근육내, 피내, 피하 또는 다른 방법을 포함할 수 있다. 투여 방법은 신체의 특정 영역 또는 시스템에의 표적 전달을 위해 (예를 들어, 특이적

으로 전달하기 위해) 선택될 수 있다.

[1794] 변형된: 본원에 사용된 "변형된"은 본 개시내용의 분자의 변화된 상태 또는 구조를 지칭한다. 분자는 화학적으로, 구조적으로 및 기능적으로를 포함한 많은 방식으로 변형될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 mRNA 분자는, 예를 들어 그것이 천연 리보뉴클레오티드 A, U, G 및 C에 관한 것이므로, 비-천연 뉴클레오시드 및/또는 뉴클레오티드의 도입에 의해 변형된다. 비정규 뉴클레오티드, 예컨대 캡 구조는, 이들이 A, C, G, U 리보뉴클레오티드의 화학 구조와 상이할지라도 "변형된" 것으로 간주되지 않는다.

[1795] 점액: 본원에 사용된 "점액"은 점성이고 뮤신 당단백질을 포함하는 천연 물질을 지칭한다.

[1796] 나노입자 조성물: 본원에 사용된 "나노입자 조성물"은 1종 이상의 지질을 포함하는 조성물이다. 나노입자 조성물은 전형적으로 대략 마이크로미터 또는 그 보다 작은 단위로 사이징되고, 지질 이중층을 포함할 수 있다. 나노입자 조성물은 지질 나노입자 (LNP), 리포솜 (예를 들어, 지질 소포) 및 리포플렉스를 포함한다. 예를 들어, 나노입자 조성물은 500 nm 이하의 직경을 갖는 지질 이중층을 갖는 리포솜일 수 있다.

[1797] 자연 발생: 본원에 사용된 "자연 발생"은 인공 보조없이 자연에 존재하는 것을 의미한다.

[1798] 비-인간 척추동물: 본원에 사용된 "비-인간 척추동물"은 야생 및 사육 종을 포함한, 호모 사피엔스를 제외한 모든 척추동물을 포함한다. 비-인간 척추동물의 예는 포유동물, 예컨대 알파카, 반텡, 들소, 낙타, 고양이, 소, 사슴, 개, 당나귀, 가얄, 염소, 기니 피그, 말, 라마, 노새, 돼지, 토끼, 순록, 양, 물소 및 야크를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[1799] 핵산 서열: 용어 "핵산 서열", "뉴클레오티드 서열" 또는 "폴리뉴클레오티드 서열"은 상호교환가능하게 사용되고 인접 핵산 서열을 지칭한다. 서열은 단일 가닥 또는 이중 가닥 DNA거나 RNA, 예를 들어 mRNA일 수 있다.

[1800] 용어 "핵산"은, 그의 가장 넓은 의미에서, 뉴클레오티드의 중합체를 포함하는 임의의 화합물 및/또는 물질을 포함한다. 이들 중합체는 종종 폴리뉴클레오티드로서 지칭된다. 본 개시내용의 예시적인 핵산 또는 폴리뉴클레오티드는 리보핵산 (RNA), 데옥시리보핵산 (DNA), 트레오스 핵산 (TNA), 글리콜 핵산 (GNA), 펩티드 핵산 (PNA), 잠금 핵산 (LNA, 예컨대 β-D-리보 배위를 갖는 LNA, α-L-리보 배위를 갖는 α-LNA (LNA의 부분입체이성질체), 2'-아미노 관능화를 갖는 2'-아미노-LNA 및 2'-아미노 관능화를 갖는 2'-아미노-α-LNA), 에틸렌 핵산 (ENA), 시클로헥세닐 핵산 (CeNA) 또는 하이브리드 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[1801] 어구 "코딩하는 뉴클레오티드 서열"은 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 (예를 들어, mRNA 또는 DNA 분자) 코딩 서열을 지칭한다. 코딩 서열은 핵산이 투여되는 개체 또는 포유동물의 세포에서 발현을 지시할 수 있는 프로모터 및 폴리아데닐화 신호를 포함하는 조절 요소에 작동가능하게 연결된 개시 및 종결 신호를 추가로 포함할 수 있다. 코딩 서열은 신호 펩티드를 코딩하는 서열을 추가로 포함할 수 있다.

[1802] 오프-타겟: 본원에 사용된 "오프 타겟"은 표적, 유전자 또는 세포 전사체 중 어느 1종 이상에 대한 임의의 의도되지 않은 효과를 지칭한다.

[1803] 오픈 리딩 프레임: 본원에 사용된 "오픈 리딩 프레임" 또는 "ORF"는 주어진 리딩 프레임에 정지 코돈을 함유하지 않는 서열을 지칭한다.

[1804] 작동가능하게 연결된: 본원에 사용된 어구 "작동가능하게 연결된"은 2개 이상의 분자, 구축물, 전사체, 개체, 모이어티 등 사이의 기능적 연결을 지칭한다.

[1805] 임의로 치환된: 본원에서 형태 "임의로 치환된 X" (예를 들어, 임의로 치환된 알킬)의 어구는 "X, 여기서 X는 임의로 치환됨" (예를 들어, "알킬, 여기서 상기 알킬은 임의로 치환됨")과 동등한 것으로 의도된다. 그것은 특징부 "X" (예를 들어, 알킬) 그 자체가 임의적이라는 것을 의미하는 것으로 의도되지 않는다.

[1806] 부분: 본원에 사용된, 폴리뉴클레오티드의 "부분" 또는 "영역"은 폴리뉴클레오티드의 전체 길이 미만인 폴리뉴클레오티드의 임의의 부분으로서 정의된다.

[1807] 환자: 본원에 사용된 "환자"는 치료를 구하거나 필요로 할 수 있거나, 치료를 요구하거나, 치료를 받고 있거나, 치료를 받을 대상체, 또는 특정한 질환 또는 상태에 대해 훈련된 전문가에 의한 관리 하에 있는 대상체를 지칭한다.

[1808] 제약상 허용되는: 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜

사용하기에 적합한 그러한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다.

[1809] 제약상 허용되는 부형제: 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 부형제"는, 환자에서 실질적으로 비독성 및 비-염증성인 특성을 갖는, 본원에 기재된 화합물 이외의 다른 임의의 성분 (예를 들어, 활성 화합물을 현탁 또는 용해시킬 수 있는 비히클)을 지칭한다. 부형제는, 예를 들어 다음을 포함할 수 있다: 항접착제, 항산화제, 결합제, 코팅제, 압축 보조제, 붕해제, 염료 (착색제), 연화제, 유화제, 충전제 (희석제), 필름 형성제 또는 코팅제, 향미제, 향료, 활택제 (유동 증진제), 윤활제, 보존제, 인쇄 잉크, 흡수제, 현탁 또는 분산제, 감미제, 및 수화 물. 예시적인 부형제는 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 탄산칼슘, 인산칼슘 (이염기성), 스테아르산칼슘, 크로스카르멜로스, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 시스테인, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 스테아르산마그네슘, 말티톨, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 미세결정질 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 예비젤라틴화 전분, 프로필 파라벤, 레티닐 팔미테이트, 쉘락, 이산화규소, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 시트르산나트륨, 소듐 스타치 글리콜레이트, 소르비톨, 전분 (옥수수), 스테아르산, 수크로스, 활석, 이산화티타늄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, 및 크실리톨.

[1810] 제약상 허용되는 염: 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은, 기존 산 또는 염기 모이어티를 그의 염 형태로 전환시킴으로써 (예를 들어, 유리 염기 기를 적합한 유기 산과 반응시킴으로써) 모 화합물이 변형된 것인 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 잔기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 산 부가염은 아세테이트, 아세트산, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤젠 술폰산, 벤조에이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미술페이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등, 뿐만 아니라 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다. 본 개시내용의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된, 모 화합물의 통상적인 비-독성 염을 포함한다. 본 개시내용의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 그 둘의 혼합물 중에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조할 수 있고, 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질을 사용한다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), Wiley-VCH, 2008, 및 Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977)]에서 발견되며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1811] 제약상 허용되는 용매화물: 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 용매화물"은 적합한 용매의 분자가 결정 격자에 혼입된 것인 본 개시내용의 화합물을 의미한다. 적합한 용매는 투여되는 투여량에서 생리학상 허용된다. 예를 들어, 용매화물은 유기 용매, 물 또는 그의 혼합물을 포함하는 용액으로부터 결정화, 재결정화 또는 침전에 의해 제조될 수 있다. 적합한 용매의 예는 에탄올, 물 (예를 들어, 1수화물, 2수화물, 및 3수화물), N-메틸피롤리디논 (NMP), 디메틸 술폭시드 (DMSO), N,N'-디메틸포름아미드 (DMF), N,N'-디메틸아세트아미드 (DMAC), 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논 (DMEU), 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2-(1H)-피리미디논 (DMPU), 아세토니트릴 (ACN), 프로필렌 글리콜, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 2-피롤리돈, 벤질 벤조에이트 등이다. 물이 용매인 경우에, 용매화물은 "수화물"로 지칭된다.

[1812] 약동학: 본원에 사용된 "약동학"은 살아있는 유기체에게 투여된 물질의 운명의 결정에 관련된 분자 또는 화합물의 어느 1종 이상의 특성을 지칭한다. 약동학은 흡수, 분포, 대사 및 배출의 정도 및 속도를 포함한 여러 영역으로 나뉘어진다. 이것은 통상적으로 ADME로 지칭되며, 여기서: (A) 흡수는 혈액 순환에 들어가는 물질의 과정

이고; (D) 분포는 신체의 유체 및 조직 전체에 걸친 물질의 분산 또는 전파이고; (M) 대사 (또는 생체변환)은 모 화합물에서 딸 대사물로의 비가역적 변환이고; (E) 배출 (또는 제거)은 신체로부터의 물질의 제거를 지칭한다. 드문 경우에, 일부 약물은 신체 조직에 비가역적으로 축적된다.

[1813] 물리화학적: 본원에 사용된 "물리화학적"은 물리적 및/또는 화학적 특성을 의미하거나 이와 관련된다.

[1814] 폴리뉴클레오티드: 본원에 사용된 용어 "폴리뉴클레오티드"는 리보뉴클레오티드, 데옥시리보뉴클레오티드, 그의 유사체 또는 그의 혼합물을 포함한, 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합체를 지칭한다. 이 용어는 분자의 1차 구조를 지칭한다. 따라서, 용어는 삼중-, 이중-및 단일-가닥 데옥시리보핵산 ("DNA"), 뿐만 아니라 삼중-, 이중- 및 단일-가닥 리보핵산 ("RNA")을 포함한다. 그것은 또한, 예를 들어 알킬화에 의해 및/또는 캡핑에 의해 변형된 및 비변형된 형태의 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 보다 특히, 용어 "폴리뉴클레오티드"는 폴리데옥시리보뉴클레오티드 (2-데옥시-D-리보스를 함유함), 스플라이싱되든 스플라이싱되지 않든 간에 tRNA, rRNA, hRNA, siRNA 및 mRNA를 포함한 폴리리보뉴클레오티드 (D-리보스를 함유함), 퓨린 또는 피리미딘 염기의 N- 또는 C-글리코시드인 임의의 다른 유형의 폴리뉴클레오티드, 및 비뉴클레오티드 백본, 예를 들어 폴리아미드를 함유하는 다른 중합체 (예를 들어, 펩티드 핵산 "PNA") 및 폴리모르폴리노 중합체, 및 중합체가 DNA 및 RNA에서 발견되는 것과 같이 염기 쌍형성 및 염기 스택킹을 가능하게 하는 구성으로 핵염기를 함유하는 경우의 다른 합성 서열-특이적 핵산 중합체를 포함한다. 특정한 측면에서, 폴리뉴클레오티드는 mRNA를 포함한다. 다른 측면에서, mRNA는 합성 mRNA이다. 일부 측면에서, 합성 mRNA는 적어도 1개의 비천연 핵염기를 포함한다. 일부 측면에서, 특정 부류의 모든 핵염기는 비천연 핵염기로 대체되었다 (예를 들어, 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드 내 모든 우리딘은 비천연 핵염기, 예를 들어 5-메톡시우리딘으로 대체될 수 있다). 일부 측면에서, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 합성 RNA 또는 합성 DNA)는 단지 천연 핵염기, 즉 A (아데노신), G (구아노신), C (시티딘) 및 합성 DNA의 경우 T (티미딘)를 포함하거나, 또는 합성 RNA의 경우에 A, C, G 및 U (우리딘)를 포함한다.

[1815] 통상의 기술자는 본원에 개시된 코돈 맵에서의 T 염기가 DNA에 존재하지만, 반면에 T 염기는 상응하는 RNA에서는 U 염기에 의해 대체될 것임을 인지할 것이다. 예를 들어, DNA 형태, 예를 들어 벡터 또는 시험관내 번역 (IVT) 주형의 본원에 개시된 코돈-뉴클레오티드 서열은 그의 T 염기가 그의 상응하는 전사 mRNA에서 U 염기로서 전사되게 할 것이다. 이러한 점에서, 코돈-최적화된 DNA 서열 (T 포함) 및 그의 상응하는 mRNA 서열 (U 포함) 둘 다는 본 개시내용의 코돈-최적화된 뉴클레오티드 서열로 간주된다. 통상의 기술자는 또한 동등한 코돈-맵이 1개 이상의 염기를 비-천연 염기로 대체함으로써 생성될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 예를 들어 TTC 코돈 (DNA 맵)은 UUC 코돈 (RNA 맵)에 상응할 것이며, 이는 차례로 ΨΨC 코돈 (U가 슈도우리딘으로 대체된 RNA 맵)에 상응할 것이다.

[1816] 표준 A-T 및 G-C 염기 쌍은 각각 티미딘의 N3-H 및 C4-옥시와 아데노신의 N1 및 C6-NH2 사이, 및 각각 시티딘의 C2-옥시, N3 및 C4-NH2와 구아노신의 C2-NH2, N'-H 및 C6-옥시 사이의 수소 결합의 형성을 가능하게 하는 조건하에서 형성된다. 따라서, 예를 들어 구아노신 (2-아미노-6-옥시-9-β-D-리보푸라노실-퓨린)은 변형되어 이소구아노신 (2-옥시-6-아미노-9-β-D-리보푸라노실-퓨린)을 형성할 수 있다. 이러한 변형은 더 이상 시토신과의 표준 염기 쌍을 효과적으로 형성하지 않을 뉴클레오시드 염기를 생성한다. 그러나, 이소시토신 (1-β-D-리보푸라노실-2-아미노-4-옥시-피리미딘-)을 형성하는 시토신 (1-β-D-리보푸라노실-2-옥시-4-아미노-피리미딘)의 변형은 구아노신과 효과적으로 염기 쌍형성되지 않을 것이지만 이소구아노신과의 염기 쌍을 형성할 변형된 뉴클레오티드를 생성한다 (미국 특허 번호 5,681,702 (Collins et al.)). 이소시토신은 시그마 케미칼 캄파니 (미주리주 세인트 루이스)로부터 입수가능하고; 이소시티딘은 문헌 [Switzer et al. (1993) Biochemistry 32:10489-10496] 및 그에 인용된 참고문헌에 의해 기재된 방법에 의해 제조될 수 있고; 2'-데옥시-5-메틸-이소시티딘은 문헌 [Tor et al., 1993, J. Am. Chem. Soc. 115:4461-4467] 및 그에 인용된 참고문헌의 방법에 의해 제조될 수 있고; 이소구아닌 뉴클레오티드는 상기 문헌 [Switzer et al., 1993] 및 문헌 [Mantsch et al., 1993, Biochem. 14:5593-5601]에 기재된 방법을 사용하거나 또는 미국 특허 번호 5,780,610 (Collins et al.)에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다. 다른 비천연 염기 쌍은 2,6-디아미노피리미딘 및 그의 상보체 (1-메틸피라졸로-[4,3]피리미딘-5,7-(4H,6H)-디온의 합성에 대해 문헌 [Piccirilli et al., 1990, Nature 343:33-37]에 기재된 방법에 의해 합성될 수 있다. 고유한 염기 쌍을 형성하는 다른 이러한 변형된 뉴클레오티드 단위는 공지되어 있으며, 예컨대 문헌 [Leach et al. (1992) J. Am. Chem. Soc. 114:3675-3683] 및 상기 문헌 [Switzer et al.]에 기재된 것이다.

[1817] 폴리펩티드: 용어 "폴리펩티드," "펩티드" 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭하는 것으로 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 중합체는 변형된 아미노산을 포함할 수 있다. 상기 용어는 또한 자연적으로 또는 개입, 예를 들어 디술피드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화 또는 임의의 다른 조작

또는 변형, 예컨대 표지 성분과의 접합에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포괄한다. 또한, 예를 들어 아미노산의 1종 이상의 유사체 (예를 들어 비천연 아미노산, 예컨대 호모시스테인, 오르니틴, p-아세틸페닐알라닌, D-아미노산 및 크레아틴을 포함함), 뿐만 아니라 관련 기술분야에 공지된 다른 변형을 함유하는 폴리펩티드도 정의 내에 포함된다.

[1818] 본원에 사용된 상기 용어는 임의의 크기, 구조 또는 기능의 단백질, 폴리펩티드 및 펩티드를 지칭한다. 폴리펩티드는 코딩된 폴리뉴클레오티드 산물, 자연 발생 폴리펩티드, 합성 폴리펩티드, 상동체, 오르토로그, 파라로그, 단편 및 다른 등가물, 상기의 변이체 및 유사체를 포함한다. 폴리펩티드는 단량체일 수 있거나 또는 다중-분자 복합체, 예컨대 이량체, 삼량체 또는 사량체일 수 있다. 이들은 또한 단일 쇄 또는 다중쇄 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 가장 통상적으로 디술피드 연결은 다중쇄 폴리펩티드에서 발견된다. 용어 폴리펩티드는 또한 1개 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공 화학적 유사체인 아미노산 중합체에 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, "펩티드"는 50개 이하의 아미노산 길이, 예를 들어 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50개의 아미노산 길이일 수 있다.

[1819] 폴리펩티드 변이체: 본원에 사용된 용어 "폴리펩티드 변이체"는 천연 또는 참조 서열과 그의 아미노산 서열이 상이한 분자를 지칭한다. 아미노산 서열 변이체는 천연 또는 참조 서열과 비교하여 아미노산 서열 내의 특정 위치에 치환, 결실 및/또는 삽입을 보유할 수 있다. 통상적으로, 변이체는 천연 또는 참조 서열에 대해 적어도 약 50% 동일성, 적어도 약 60% 동일성, 적어도 약 70% 동일성, 적어도 약 80% 동일성, 적어도 약 90% 동일성, 적어도 약 95% 동일성, 적어도 약 99% 동일성을 보유할 것이다. 일부 실시양태에서, 이들은 천연 또는 참조 서열에 대해 적어도 약 80% 또는 적어도 약 90% 동일할 것이다.

[1820] 단위 약물당 폴리펩티드 (PUD): 본원에 사용된 PUD 또는 단위 약물당 생성물은, 통상적으로 체액의 측정치로 나눈 pmol/mL, mmol/mL 등과 같은 농도로 통상적으로 정의되는, 체액 또는 조직에서 측정된 바와 같은 생성물 (예컨대 폴리펩티드) 1 mg, pg, kg 등인, 총 1일 용량의 세분된 부분으로 정의된다.

[1821] 예방하는: 본원에 사용된 용어 "예방하는"은 감염, 질환, 장애 및/또는 병태의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시키고/거나; 특정한 감염, 질환, 장애 및/또는 병태의 1종 이상의 증상, 특색 또는 임상 징후의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시키고/거나; 특정한 감염, 질환, 장애 및/또는 병태의 1종 이상의 증상, 특색 또는 징후의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시키고/거나; 감염, 특정한 질환, 장애 및/또는 병태로부터의 진행을 부분적으로 또는 완전히 지연시키고/거나; 감염, 질환, 장애 및/또는 병태와 연관된 병리상태의 발생 위험을 감소시키는 것을 지칭한다.

[1822] 전구약물: 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 화합물의 전구약물을 포함한다. 본원에 사용된 "전구약물"은 임의의 물질, 분자 또는 개체가 화학적 또는 물리적 변경시에 치료제로서 작용할 것으로 예측되는 형태인 그러한 물질, 분자 또는 개체를 지칭한다. 전구약물은 일부 방식으로 공유 결합 또는 격리될 수 있고, 포유동물 대상체에게 투여되기 전에, 투여될 때 또는 투여된 후에 활성 약물 모이어티로 전환된다. 전구약물은 변형이 상용 조작으로 또는 생체내에서 모 화합물로 절단되도록 하는 방식으로, 화합물에 존재하는 관능기를 변형시킴으로써 제조할 수 있다. 전구약물은 포유동물 대상체에게 투여되는 경우에 절단되어 각각 유리 히드록실, 아미노, 술프히드릴 또는 카르복실 기를 형성하는, 히드록실, 아미노, 술프히드릴 또는 카르복실 기가 임의의 기에 결합된 화합물을 포함한다. 전구약물의 제조 및 용도는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 논의되어 있으며, 이들 둘 다는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1823] 증식하다: 본원에 사용된 용어 "증식하다"는 성장, 확장 또는 증가하거나, 또는 신속하게 성장, 확장 또는 증가하도록 유발하는 것을 의미한다. "증식성"은 증식하는 능력을 갖는 것을 의미한다. "항증식"은 증식성 특성에 반대되거나 또는 적절하지 않은 특성을 갖는 것을 의미한다.

[1824] 예방적: 본원에 사용된 "예방적"은 질환의 확산을 방지하는데 사용된 치료제 또는 작용 과정을 지칭한다.

[1825] 예방: 본원에 사용된 "예방"은 건강을 유지하고 질환의 확산을 방지하기 위해 취해진 조치를 지칭한다. "면역예방"은 질환의 확산을 방지하기 위해 능동 또는 수동 면역을 생성하기 위한 조치를 지칭한다.

[1826] 단백질 절단 부위: 본원에 사용된 "단백질 절단 부위"는 아미노산 쇄의 제어된 절단이 화학적, 효소적 또는 광화학적 수단에 의해 달성될 수 있는 부위를 지칭한다.

[1827] 단백질 절단 신호: 본원에 사용된 "단백질 절단 신호"는 절단을 위해 폴리펩티드에 플래그부착하거나 표시하는

적어도 1개의 아미노산을 지칭한다.

[1828] 관심 단백질: 본원에 사용된 용어 "관심 단백질" 또는 "목적하는 단백질"은 본원에 제공된 것 및 그의 단편, 돌연변이체, 변이체 및 변경을 포함한다.

[1829] 근위: 본원에 사용된 용어 "근위"는 중심에 또는 관심 지점 또는 관심 영역에 보다 가까이 위치한 것을 의미한다.

[1830] 슈도우리딘: 본원에 사용된 슈도우리딘 (ψ)은 뉴클레오시드 우리딘의 C-글리코시드 이성질체를 지칭한다. "슈도우리딘 유사체"는 슈도우리딘의 임의의 변형, 변이체, 이소형 또는 유도체이다. 예를 들어, 슈도우리딘 유사체는 1-카르복시메틸-슈도우리딘, 1-프로피닐-슈도우리딘, 1-타우리노메틸-슈도우리딘, 1-타우리노메틸-4-티오-슈도우리딘, 1-메틸슈도우리딘 ($m^{1\Psi}$), 1-메틸-4-티오-슈도우리딘 ($m^{1}s^{4\Psi}$), 4-티오-1-메틸-슈도우리딘, 3-메틸-슈도우리딘 ($m^{3\Psi}$), 2-티오-1-메틸-슈도우리딘, 1-메틸-1-데아자-슈도우리딘, 2-티오-1-메틸-1-데아자-슈도우리딘, 디히드로슈도우리딘, 2-티오-디히드로슈도우리딘, 2-메톡시우리딘, 2-메톡시-4-티오-우리딘, 4-메톡시-슈도우리딘, 4-메톡시-2-티오-슈도우리딘, N1-메틸-슈도우리딘, 1-메틸-3-(3-아미노-3-카르복시프로필)슈도우리딘 ($acp^{3}\Psi$), 및 2'-O-메틸-슈도우리딘 (ψm)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[1831] 정제된: 본원에 사용된 "정제하다", "정제된", "정제"는 원치않는 성분, 물질 오염, 혼합물 또는 결함으로부터 실질적으로 순수하거나 정화되게 만드는 것을 의미한다.

[1832] 참조 핵산 서열: 용어 "참조 핵산 서열" 또는 "참조 핵산" 또는 "참조 뉴클레오티드 서열" 또는 "참조 서열"은 서열 최적화될 수 있는 출발 핵산 서열 (예를 들어, RNA, 예를 들어 mRNA 서열)을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 참조 핵산 서열은 야생형 핵산 서열, 그의 단편 또는 변이체이다. 일부 실시양태에서, 참조 핵산 서열은 이전에 서열 최적화된 핵산 서열이다.

[1833] 반복된 형질감염: 본원에 사용된 용어 "반복된 형질감염"은 동일한 세포 배양물이 폴리뉴클레오티드로 복수회 형질감염된 것을 지칭한다. 세포 배양물은 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회, 적어도 6회, 적어도 7회, 적어도 8회, 적어도 9회, 적어도 10회, 적어도 11회, 적어도 12회, 적어도 13회, 적어도 14회, 적어도 15회, 적어도 16회, 적어도 17회, 적어도 18회, 적어도 19회, 적어도 20회, 적어도 25회, 적어도 30회, 적어도 35회, 적어도 40회, 적어도 45회, 적어도 50회 또는 그 초과로 형질감염될 수 있다.

[1834] 염: 일부 측면에서, 본원에 개시된 종양내 전달을 위한 제약 조성물은 그의 지질 구성성분의 일부의 염을 포함한다. 용어 "염"은 임의의 음이온성 및 양이온성 복합체를 포함한다. 음이온의 비제한적 예는 무기 및 유기 음이온, 예를 들어 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 옥살레이트 (예를 들어, 헤미옥살레이트), 포스페이트, 포스포네이트, 히드로겐 포스페이트, 디히드로겐 포스페이트, 옥시드, 카르보네이트, 비카르보네이트, 니트레이트, 니트라이트, 니트라이드, 비술파이트, 술피드, 술파이트, 비술페이트, 술페이트, 티오술페이트, 황산수소염, 보레이트, 포르메이트, 아세테이트, 벤조에이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 아크릴레이트, 폴리아크릴레이트, 푸마레이트, 말레에이트, 이타코네이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 말레이트, 만델레이트, 티글레이트, 아스코르베이트, 살리실레이트, 폴리메타크릴레이트, 퍼클로레이트, 클로레이트, 클로라이트, 하이포클로라이트, 브로메이트, 하이포브로마이트, 아이오데이트, 알킬술포네이트, 아릴술포네이트, 아르세네이트, 아르세나이트, 크로메이트, 디크로메이트, 시아나이드, 시아네이트, 티오시아네이트, 히드록시드, 퍼옥시드, 퍼망가네이트, 및 그의 혼합물을 포함한다.

[1835] 샘플: 본원에 사용된 용어 "샘플" 또는 "생물학적 샘플"은 그의 조직, 세포 또는 성분 부분 (예들 들어 혈액, 점액, 림프액, 활액, 뇌척수액, 타액, 양수, 양막 제대혈, 소변, 질액 및 정액을 포함하나 이에 제한되지는 않는 체액)의 하위세트를 지칭한다. 샘플은, 예를 들어 혈장, 혈청, 척수액, 림프액, 피부의 외부 절편, 호흡기도, 장관 및 비뇨생식관, 눈물, 타액, 모유, 혈액 세포, 종양, 기관을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 전체 유기체 또는 그의 조직, 세포 또는 성분 부분의 하위세트, 또는 그의 분획 또는 부분으로부터의 균질물, 용해물 또는 추출물을 추가로 포함할 수 있다. 샘플은 추가로, 세포 성분, 예컨대 단백질 또는 핵산 분자를 함유할 수 있는 배지, 예컨대 영양 브로쓰 또는 겔을 지칭한다.

[1836] 신호 서열: 본원에 사용된 어구 "신호 서열", "신호 펩티드" 및 "통과 펩티드"는 상호교환가능하게 사용되고, 특정 소기관, 세포 구획 또는 세포외 유출구로의 단백질의 수송 또는 국재화를 지시할 수 있는 서열을 지칭한다. 용어는 신호 서열 폴리펩티드 및 신호 서열을 코딩하는 핵산 서열 둘 다를 포함한다. 따라서, 핵산과 관련하여 신호 서열에 대한 언급은 실제로 신호 서열 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열을 지칭한다.

[1837] 신호 전달 경로: "신호 전달 경로"는 신호를 세포의 한 부분에서 세포의 또 다른 부분으로의 전달에 소정 역할을 하는 다양한 신호 전달 분자 사이의 생화학적 관계를 지칭한다. 본원에 사용된 어구 "세포 표면 수용체"는, 예를 들어 신호를 수용하고 이러한 신호를 세포의 형질 막을 가로질러 전달할 수 있는 분자 및 분자의 복합체를 포함한다.

[1838] 유사성: 본원에 사용된 용어 "유사성"은 중합체 분자, 예를 들어 폴리뉴클레오티드 분자 (예를 들어, DNA 분자 및/또는 RNA 분자), 및/또는 폴리펩티드 분자 사이의 전체 관련성을 지칭한다. 중합체 분자의 서로에 대한 퍼센트 유사성의 계산은 관련 기술분야에서 이해되는 바와 같이 보존적 치환을 고려한 퍼센트 유사성의 계산을 제외하고는, 퍼센트 동일성의 계산과 동일한 방식으로 수행될 수 있다.

[1839] 단일 단위 용량: 본원에 사용된 "단일 단위 용량"은 1개 용량/1회/단일 경로/단일 접촉점, 즉 단일 투여 사건으로 투여되는 임의의 치료제의 용량이다.

[1840] 분할 용량: 본원에 사용된 "분할 용량"은 단일 단위 용량 또는 총 1일 용량의 2개 이상의 용량으로의 분할이다.

[1841] 특이적 전달: 본원에 사용된 용어 "특이적 전달", "특이적으로 전달하다" 또는 "특이적으로 전달하는"은 오프-타겟 조직 (예를 들어, 포유동물 비장)과 비교하여 관심 표적 조직 (예를 들어, 포유동물 간)에의 나노입자에 의한 폴리뉴클레오티드의 더 많은 (예를 들어, 적어도 1.5배 더 많은, 적어도 2배 더 많은, 적어도 3배 더 많은, 적어도 4배 더 많은, 적어도 5배 더 많은, 적어도 6배 더 많은, 적어도 7배 더 많은, 적어도 8배 더 많은, 적어도 9배 더 많은, 적어도 10배 더 많은) 전달을 의미한다. 특정한 조직에의 나노입자의 전달 수준은 조직에서 생산된 단백질의 양을 상기 조직의 중량과 비교하거나, 조직 중 폴리뉴클레오티드의 양을 상기 조직의 중량과 비교하거나, 조직에서 생산된 단백질의 양을 상기 조직 중 총 단백질의 양과 비교하거나, 또는 조직 중 폴리뉴클레오티드의 양을 상기 조직 중 총 폴리뉴클레오티드의 양과 비교함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 신혈관 표적화의 경우, 폴리뉴클레오티드의 전신 투여 후 간 또는 비장에 전달된 것과 비교하여 신장에 조직 1 g당 1.5, 2배, 3배, 5배, 10배, 15배, 또는 20배 더 많은 폴리뉴클레오티드가 전달된 경우, 폴리뉴클레오티드는 간 및 비장과 비교하여 포유동물 신장에 특이적으로 제공된다. 표적 조직에 특이적으로 전달되는 나노입자의 능력은 치료될 대상체에서 결정될 필요가 없으며, 대용물, 예컨대 동물 모델 (예를 들어, 래트 모델)에서 결정될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[1842] 안정한: 본원에 사용된 "안정한"은 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리에서 살아남기에 충분히 강건하고, 일부 경우에 효과적인 치료제로 제제화될 수 있는 화합물을 지칭한다.

[1843] 안정화된: 본원에 사용된 용어 "안정화하다", "안정화된", "안정화 영역"은 안정하게 만들거나 안정하게 되는 것을 의미한다.

[1844] 입체이성질체: 본원에 사용된 용어 "입체이성질체"는 화합물이 보유할 수 있는 모든 가능한 상이한 이성질체뿐만 아니라 입체형태적 형태 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물), 특히 기본 분자 구조의 모든 가능한 입체화학적 및 입체형태적 이성질체 형태, 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및/또는 이형태체를 지칭한다. 본 개시내용의 일부 화합물은 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 후자 모두는 본 개시내용의 범주 내에 포함된다.

[1845] 대상체: "대상체" 또는 "개체" 또는 "동물" 또는 "환자" 또는 "포유동물"은 진단, 예후 또는 요법을 원하는 임의의 대상체, 특히 포유동물 대상체를 의미한다. 포유동물 대상체는 인간, 가축, 농장 동물, 동물원 동물, 스포츠 동물, 애완 동물, 예컨대 개, 고양이, 기니 피그, 토끼, 래트, 마우스, 말, 소, 젖소; 영장류, 예컨대 유인원, 원숭이, 오랑우탄 및 침팬지; 갯과동물, 예컨대 개 및 늑대; 고양이과, 예컨대 고양이, 사자 및 호랑이; 에퀴드, 예컨대 말, 당나귀 및 얼룩말; 곰, 식용 동물, 예컨대 젖소, 돼지 및 양; 유제류, 예컨대 사슴 및 기린; 설치류, 예컨대 마우스, 래트, 햄스터 및 기니 피그 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 포유동물은 인간 대상체이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 인간 환자이다. 특정한 실시양태에서, 대상체는 치료를 필요로 하는 인간 환자이다.

[1846] 실질적으로: 본원에 사용된 용어 "실질적으로"는 관심 특징 또는 특성의 전체 또는 거의 전체 범위 또는 정도를 나타내는 정성적 상태를 지칭한다. 생물학 기술분야의 통상의 기술자는 생물학적 및 화학적 특징이 설사 그렇다해도 드물게 완결되고/거나 완결까지 진행되거나, 또는 절대적 결과를 달성하거나 회피함을 이해할 것이다. 따라서, 용어 "실질적으로"는 많은 생물학적 및 화학적 특징에 내재하는 잠재적 완전성 결여를 포착하기 위해 본원에 사용된다.

[1847] 실질적으로 동일한: 본원에 사용된 바와 같이 그것이 투여 사이의 시간차에 관한 것일 때, 용어는 플러스/마이너스 2%를 의미한다.

[1848] 실질적으로 동시: 본원에 사용된 바와 같이 그것이 복수의 투여에 관한 것일 때, 용어는 2초 이내를 의미한다.

[1849] 를 앓는: 질환, 장애 및/또는 병태"를 앓는" 개체는 질환, 장애 및/또는 병태로 진단되었거나 또는 그의 1종 이상의 증상을 나타낸다.

[1850] 걸리기 쉬운: 질환, 장애 및/또는 병태에 "걸리기 쉬운" 개체는 질환, 장애 및/또는 병태로 진단되지 않았고/거나 그의 증상을 나타내지 않을 수 있지만, 질환 또는 그의 증상이 발생할 성향을 보유한다. 일부 실시양태에서, 질환, 장애 및/또는 병태 (예를 들어, 암)에 걸리기 쉬운 개체는 하기 중 하나 이상을 특징으로 할 수 있다: (1) 질환, 장애 및/또는 병태의 발생과 연관된 유전자 돌연변이; (2) 질환, 장애 및/또는 병태의 발생과 연관된 유전자 다형성; (3) 질환, 장애 및/또는 병태와 연관된 단백질 및/또는 핵산의 증가 및/또는 감소된 발현 및/또는 활성; (4) 질환, 장애 및/또는 병태의 발생과 연관된 습관 및/또는 생활방식; (5) 질환, 장애 및/또는 병태의 가족력; 및 (6) 질환, 장애 및/또는 병태의 발생과 연관된 미생물에 대한 노출 및/또는 그에 의한 감염. 일부 실시양태에서, 질환, 장애 및/또는 병태에 걸리기 쉬운 개체는 질환, 장애 및/또는 병태가 발생할 것이다. 일부 실시양태에서, 질환, 장애 및/또는 병태에 걸리기 쉬운 개체는 질환, 장애 및/또는 병태가 발생하지 않을 것이다.

[1851] 지속 방출: 본원에 사용된 용어 "지속 방출"은 특정 기간에 걸친 방출 속도에 따르는 제약 조성물 또는 화합물 방출 프로파일을 지칭한다.

[1852] 합성: 용어 "합성"은 인간의 손에 의해 생산, 제조 및/또는 제작되는 것을 의미한다. 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 또는 다른 분자의 합성은 화학적 또는 효소적일 수 있다.

[1853] 표적화 세포: 본원에 사용된 "표적화 세포"는 어느 1종 이상의 관심 세포를 지칭한다. 세포는 시험관내, 생체내, 계내 또는 유기체의 조직 또는 기관에서 발견될 수 있다. 유기체는 동물, 예를 들어 포유동물, 인간, 대상체 또는 환자일 수 있다.

[1854] 표적 조직: 본원에 사용된 "표적 조직"은 폴리뉴클레오티드의 전달이 목적하는 생물학적 및/또는 약리학적 효과를 가져오는 어느 1종 이상의 관심 조직 유형을 지칭한다. 관심 표적 조직의 예는 특정 조직, 기관 및 시스템 또는 그의 군을 포함한다. 특정한 적용에서, 표적 조직은 신장, 폐, 비장, 혈관 중 혈관 내피 (예를 들어, 관상내 또는 대퇴내) 또는 종양 조직 (예를 들어, 종양내 주사를 통해)일 수 있다. "오프-타겟 조직"은 코딩된 단백질의 발현이 목적하는 생물학적 및/또는 약리학적 효과를 가져오지 않는 어느 1종 이상의 조직 유형을 지칭한다. 특정한 적용에서, 오프-타겟 조직은 간 및 비장을 포함할 수 있다.

[1855] 오프-타겟 문제에서의 치료제의 존재는 다음의 결과일 수 있다: (i) 투여 부위로부터 확산을 통해 또는 혈류를 통해 말초 조직 또는 원위 오프-타겟 조직 (예를 들어, 간)으로의 폴리뉴클레오티드의 누출 (예를 들어, 특정 조직에서 폴리펩티드를 발현하도록 의도된 폴리뉴클레오티드가 간에 도달하여 폴리펩티드가 간에서 발현될 것임); 또는 (ii) 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 투여 후 확산을 통해 또는 혈류를 통해 말초 조직 또는 원위 오프-타겟 조직 (예를 들어, 간)으로의 상기 폴리펩티드의 누출 (예를 들어, 폴리뉴클레오티드가 표적 조직에서 폴리펩티드를 발현하여 그 폴리펩티드가 말초 조직으로 확산될 것임).

[1856] 표적화 서열: 본원에 사용된 어구 "표적화 서열"은 단백질 또는 폴리펩티드의 수송 또는 국재화를 지시할 수 있는 서열을 지칭한다.

[1857] 말단: 본원에 사용된 용어 "말단들" 또는 "말단"은, 폴리펩티드에 대해 언급하는 경우에, 펩티드 또는 폴리펩티드의 맨끝을 지칭한다. 이러한 맨끝은 단지 펩티드 또는 폴리펩티드의 최초 또는 최종 부위에 제한되는 것이 아니라, 말단 영역에서의 추가의 아미노산을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 폴리펩티드 기반 분자는 N-말단 (유리 아미노 기 (NH_2)를 갖는 아미노산에 의해 종결됨) 및 C-말단 (유리 카르복실 기 (COOH)를 갖는 아미노산에 의해 종결됨) 둘 다를 갖는 것으로 특징화될 수 있다. 본 개시내용의 단백질은 일부 경우에 디술피드 결합에 의해 또는 비-공유 힘에 의해 함께 모인 다중 폴리펩티드 쇄로 구성된다 (다량체, 올리고머). 이들 종류의 단백질은 다중 N- 및 C-말단을 가질 것이다. 대안적으로, 폴리펩티드의 말단은 이들이 경우에 따라 비-폴리펩티드 기반 모이어티, 예컨대 유기 접합체로 시작 또는 종결되도록 변형될 수 있다.

[1858] 치료제: 용어 "치료제"는 대상체에게 투여되는 경우에 치료, 진단 및/또는 예방 효과를 갖고/거나 목적하는 생물학적 및/또는 약리학적 효과를 도출하는 작용제를 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, IL12B 폴리펩티

드, IL12A 폴리펩티드, 또는 IL12B 및 IL12A 폴리펩티드 둘 다를 코딩하는 mRNA는 치료제일 수 있다.

[1859] 치료 유효량: 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은 감염, 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있거나 그에 걸리기 쉬운 대상체에게 투여되는 경우에, 감염, 질환, 장애 및/또는 병태를 치료하고/거나, 그의 증상을 개선시키고/거나, 그를 예방하고/거나, 그의 발병을 지연시키기에 충분한, 전달될 작용제 (예를 들어, 핵산, 약물, 치료제, 진단제, 예방제 등)의 양을 의미한다.

[1860] 치료상 유효한 결과: 본원에 사용된 용어 "치료상 유효한 결과"는 감염, 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있거나 그에 걸리기 쉬운 대상체에서 감염, 질환, 장애 및/또는 병태를 치료하고/거나, 그의 증상을 개선시키고/거나, 그를 예방하고/거나, 그의 발병을 지연시키기에 충분한 결과를 의미한다.

[1861] 총 1일 용량: 본원에 사용된 "총 1일 용량"은 24시간 기간에 주어지거나 처방되는 양이다. 총 1일 용량은 단일 단위 용량 또는 분할 용량으로서 투여될 수 있다.

[1862] 전사 인자: 본원에 사용된 용어 "전사 인자"는, 예를 들어 전사의 활성화 또는 억제에 의해 DNA에서 RNA으로의 전사를 조절하는 DNA-결합 단백질을 지칭한다. 일부 전사 인자는 단독으로 전사의 조절을 수행하며, 반면에 다른 것은 다른 단백질과 협력하여 작용한다. 일부 전사 인자는 특정 조건 하에 전사의 활성화 및 억제 둘 다를 수행할 수 있다. 일반적으로, 전사 인자는 특이적 표적 서열 또는 표적 유전자의 조절 영역 내 특이적 컨센서스 서열에 고도로 유사한 서열에 결합한다. 전사 인자는 단독으로 또는 다른 분자와의 복합체로 표적 유전자의 전사를 조절할 수 있다.

[1863] 전사: 본원에 사용된 용어 "전사"는 외인성 핵산을 세포 내로 도입하는 방법을 지칭한다. 형질감염 방법은 화학적 방법, 물리적 처리 및 양이온성 지질 또는 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[1864] 형질감염: 본원에 사용된 "형질감염"은 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 폴리펩티드가 발현되는 것인 (예를 들어, mRNA) 세포 또는 폴리펩티드가 세포 기능을 조정하는 것인 (예를 들어, siRNA, miRNA) 세포 내로의 폴리뉴클레오티드의 도입을 지칭한다. 본원에 사용된 핵산 서열의 "발현"은 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, mRNA)의 폴리펩티드 또는 단백질로의 번역 및/또는 폴리펩티드 또는 단백질의 번역후 변형을 지칭한다.

[1865] 치료하는, 치료, 요법: 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료" 또는 "요법"은 질환, 예를 들어 급성 간헐성 포르피린증의 1종 이상의 증상 또는 특색을 부분적으로 또는 완전히 완화시키고/거나, 호전시키고/거나, 개선시키고/거나, 경감시키고/거나, 그의 발병을 지연시키고/거나, 그의 진행을 억제하고/거나, 그의 중증도를 감소시키고/거나, 그의 발생률을 감소시키는 것을 지칭한다. 예를 들어, 급성 간헐성 포르피린증을 "치료하는" 것은 질환과 연관된 증상을 저하시키거나, 환자의 수명을 연장시키거나 (생존율을 증가시킴), 질환의 중증도를 감소시키거나, 질환의 발병을 예방 또는 지연시키는 것 등을 지칭할 수 있다. 치료는 질환, 장애 및/또는 병태와 연관된 병리상태 발생의 위험을 감소시키기 위한 목적으로 질환, 장애 및/또는 병태의 징후를 나타내지 않는 대상체 및/또는 질환, 장애 및/또는 병태의 단지 초기 징후만을 나타내는 대상체에게 투여될 수 있다.

[1866] 비변형: 본원에 사용된 "비변형"은 일부 방식으로 변화되기 전의 임의의 물질, 화합물 또는 분자를 지칭한다. 비변형은 생체분자의 야생형 또는 천연 형태를 지칭할 수 있지만, 항상 그러한 것은 아니다. 분자는 일련의 변형을 겪을 수 있으며, 이에 의해 각각의 변형된 분자는 후속 변형을 위한 "비변형" 출발 분자로서의 역할을 할 수 있다.

[1867] 우라실: 우라실은 RNA의 핵산에서 4종의 핵염기 중 1종이고, 문자 U에 의해 나타내어진다. 우라실은 리보스 고리 또는 보다 구체적으로 리보푸라노스에 β-N_1-글리코시드 결합을 통해 부착되어 뉴클레오시드 우리딘을 생성할 수 있다. 뉴클레오시드 우리딘은 또한 그의 핵염기의 1 문자 코드에 따라, 즉 U로 통상적으로 약기된다. 따라서, 본 개시내용과 관련하여, 폴리뉴클레오티드 서열 내 단량체가 U인 경우에, 이러한 U는 "우라실" 또는 "우리딘"으로 상호교환가능하게 명명된다.

[1868] 우리딘 함량: 용어 "우리딘 함량" 또는 "우라실 함량"은 상호교환가능하고, 특정 핵산 서열에 존재하는 우라실 또는 우리딘의 양을 지칭한다. 우리딘 함량 또는 우라실 함량은 절대값 (서열 중 우리딘 또는 우라실의 총수) 또는 상대값 (핵산 서열 중 핵염기의 총수에 비교한 우리딘 또는 우라실 백분율)으로 표현될 수 있다.

[1869] 우리딘-변형된 서열: 용어 "우리딘-변형된 서열"은 후보 핵산 서열의 우리딘 함량 및/또는 우리딘 패턴에 비해 상이한 전체 또는 국부 우리딘 함량 (더 높은 또는 더 낮은 우리딘 함량) 또는 상이한 우리딘 패턴 (예를 들어, 구배 분포 또는 클러스터링)을 갖는 서열 최적화된 핵산 (예를 들어, 합성 mRNA 서열)을 지칭한다. 본 개시내용의 내용에 있어서, 용어 "우리딘-변형된 서열" 및 "우라실-변형된 서열"은 동등하고 상호교환가능한 것으로

간주된다.

[1870] "높은 우리딘 코돈"은 2 또는 3개의 우리딘을 포함하는 코돈으로 정의되고, "낮은 우리딘 코돈"은 1개의 우리딘을 포함하는 코돈으로 정의되고, "우리딘 부재 코돈"은 어떤 우리딘도 없는 코돈이다. 일부 실시양태에서, 우리딘-변형된 서열은 높은 우리딘 코돈의 낮은 우리딘 코돈으로의 치환, 높은 우리딘 코돈의 우리딘 부재 코돈으로의 치환, 낮은 우리딘 코돈의 높은 우리딘 코돈으로의 치환, 낮은 우리딘 코돈의 우리딘 부재 코돈으로의 치환, 우리딘 부재 코돈의 낮은 우리딘 코돈으로의 치환, 우리딘 부재 코돈의 높은 우리딘 코돈으로의 치환, 및 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 높은 우리딘 코돈은 또 다른 높은 우리딘 코돈으로 대체될 수 있다. 일부 실시양태에서, 낮은 우리딘 코돈은 또 다른 낮은 우리딘 코돈으로 대체될 수 있다. 일부 실시양태에서, 우리딘 부재 코돈은 또 다른 우리딘 부재 코돈으로 대체될 수 있다. 우리딘-변형된 서열은 우리딘 풍부 또는 우리딘 희박일 수 있다.

[1871] 우리딘 풍부: 본원에 사용된 용어 "우리딘 풍부" 및 문법적 변형은 상응하는 후보 핵산 서열의 우리딘 함량에 비해 서열 최적화된 핵산 (예를 들어, 합성 mRNA 서열) 중 우리딘 함량 (절대값으로 또는 백분율 값으로서 표현됨)의 증가를 지칭한다. 우리딘 풍부화는 후보 핵산 서열 중의 코돈을 더 적은 우리딘 핵염기를 함유하는 동의 코돈으로 치환시킴으로써 구현될 수 있다. 우리딘 풍부화는 전반적 (즉, 후보 핵산 서열의 전체 길이에 대한 것) 또는 국부적 (즉, 후보 핵산 서열의 하위서열 또는 영역에 대한 것)일 수 있다.

[1872] 우리딘 희박: 본원에 사용된 용어 "우리딘 희박" 및 문법적 변형은 상응하는 후보 핵산 서열의 우리딘 함량에 비해 서열 최적화된 핵산 (예를 들어, 합성 mRNA 서열) 중 우리딘 함량 (절대값으로 또는 백분율 값으로서 표현됨)의 감소를 지칭한다. 우리딘 희박화는 후보 핵산 서열 중의 코돈을 더 적은 우리딘 핵염기를 함유하는 동의 코돈으로 치환시킴으로써 구현될 수 있다. 우리딘 희박화는 전반적 (즉, 후보 핵산 서열의 전체 길이에 대한 것) 또는 국부적 (즉, 후보 핵산 서열의 하위서열 또는 영역에 대한 것)일 수 있다.

[1873] 변이체: 본 개시내용에 사용된 용어 변이체는 천연 변이체 (예를 들어, 다형성, 이소형 등), 및 천연 또는 출발 서열 (예를 들어, 야생형 서열) 내 적어도 1개의 아미노산 잔기가 제거되고 상이한 아미노산이 동일한 위치에서의 그의 자리에 삽입된 것인 인공 변이체 둘 다를 지칭한다. 이들 변이체는 "치환 변이체"로 기재될 수 있다. 치환은 분자 내의 단지 1개의 아미노산만이 치환된 것인 단일 치환일 수 있거나, 또는 동일한 분자 내에서 2개 이상의 아미노산이 치환된 것인 다중 치환일 수 있다. 아미노산이 삽입 또는 결실되는 경우에, 생성된 변이체는 각각 "삽입 변이체" 또는 "결실 변이체"일 것이다.

[1874] 용어 "발명" 및 "개시내용"은, 예를 들어 어구 "본 발명" 또는 "본 개시내용"으로 기재 또는 사용되는 경우에 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[1875] 30. 등가물 및 범주

[1876] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용을 넘는 실험을 사용하지 않으면서도 본원에 기재된 본 개시내용에 따른 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본 개시내용의 범주는 상기 설명에 제한되는 것으로 의도되지 않고, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다.

[1877] 청구범위에서, 단수 용어는 달리 나타내지 않거나 또는 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원들 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은 달리 나타내지 않거나 또는 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 군 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 경우에 충족된 것으로 간주된다. 본 개시내용은 군의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 실시양태를 포함한다. 본 개시내용은, 군 구성원 중 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 실시양태를 포함한다.

[1878] 또한, 용어 "포함하는"은 개방형이도록 의도되며, 추가의 요소 또는 단계를 허용하지만 그를 요구하지는 않는다는 것을 주목한다. 용어 "포함하는"이 본원에 사용되는 경우에, 용어 "로 이루어진"은 그에 따라 또한 포괄되고 개시된다.

[1879] 범위가 주어진 경우, 종점들이 포함된다. 추가로, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 본 개시내용의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위범위를, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 범위의 하한치 단위의 1/10까지 가정할 수 있다.

[1880] 추가로, 선행 기술에 포함되는 본 개시내용의 임의의 특정한 실시양태는 청구항 중 어느 한 항 이상으로부터 명백하게 배제될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 이러한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 여겨지기 때문에, 배제가 본원에 명백하게 제시되지 않은 경우에도 배제될 수 있다. 본 개시내용의 조성물의 임의의 특정한 실시양태 (예를 들어, 임의의 핵산 또는 그에 의해 코딩되는 단백질; 임의의 제조 방법; 임의의 사용 방법 등)는 선행 기술의 존재와 관련되어 있든지 아니든지 간에, 임의의 이유로 어느 한 항 이상의 청구항으로부터 배제될 수 있다.

[1881] 모든 인용된 공급원, 예를 들어 본원에 인용된 참고문헌, 공개문헌, 데이터베이스, 데이터베이스 엔트리 및 기술은 인용에서 명백하게 언급되지 않았을지라도 본 출원에 참조로 포함된다. 인용된 공급원 및 본 출원의 언급이 상충되는 경우에, 본 출원의 언급이 우선할 것이다.

[1882] 섹션 및 표 제목은 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 개시내용은 하기 실시예에서 추가로 기재되며, 이는 청구범위에 기재된 본 개시내용의 범주를 제한하지 않는다.

[1883] 실시예

[1884] 실시예 1: 결장 선암종 (MC38) 동계 모델에서의 IL12 변형된 mRNA의 생체내 항종양 효능 (정맥내 투여)

[1885] M38 선암종 종양을 보유하는 마우스에서 단일 정맥내 (IV) 용량으로 투여된 IL12 mRNA의 생체내 항종양 효능을 평가하였다.

[1886] A. IL12 변형된 mRNA 및 대조군의 제조

[1887] 3' UTR에 야생형 뮤린 IL12 폴리펩티드 (뮤린 IL12) 및 miRNA 결합 부위 (miR-122)를 코딩하는 코돈-최적화된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 (mRNA)를 제조하였다 (mIL12_miR122) (하기 제시된 서열).

GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUGUCCUCAGAAGCUAACCAUC
UCCUGGUUUGCCAUCGUUUUGCUGGUGUCUCCACUCAUGGCCAUGUGGGAGCUGGAGAAAGACGUUUAUG
UUGUAGAGGUGGACUGGACUCCCGAUGCCCCUGGAGAAACAGUGAACCUCACCUGUGACACGCCUGAAGAA
GAUGACAUCACCUGGACCUCAGACCAGAGACAUGGAGUCAUAGGCUCUGGAAAGACCCUGACCAUCACUGUC
AAAGAGUUCCUAGAUGCUGGCCAGUACACCUGCCACAAAGGAGGCGAGACUCUGAGCCACUCACAUCUGCUG
CUCCACAAGAAGGAAAAUGGAAUUUGGUCCACUGAAAUUUUAAAAAAUUUCAAAAACAAGACUUUCCUGAA
GUGUGAAGCACCAAAUUACUCCGGACGGUUCACGUGCUCAUGGCUGGUGCAAAGAAACAUGGACUUGAAGU
UCAACAUCAAGAGCAGUAGCAGUUCCCCUGACUCUCGGGCAGUGACAUGUGGAAUGGCGUCUCUGUCUGCA
GAGAAGGUCACACUGGACCAAAGGGACUAUGAGAAGUAUUCAGUGUCCUGCCAGGAGGAUGUCACCUGCCC
AACUGCCGAGGAGACCCUGCCCAUUGAACUGGCGUUGGAAGCACGGCAGCAGAAUAAAUAUGAGAACUACAG
CACCAGCUUCUUCAUCAGGGACAUCAUCAAACCAGACCCGCCCAAGAACUUGCAGAUGAAGCCUUUGAAGAA
CUCACAGGUGGAGGUCAGCUGGGAGUACCCUGACUCCUGGAGCACUCCCCAUUCCUACUUCUCCCCUCAAGUU
CUUUGUUCGAAUCCAGCGCAAGAAAGAAAAGAUGAAGGAGACAGAGGAGGGGUGUAACCAGAAAGGUGCGU
UCCUCGUAGAGAAGACAUCUACCGAAGUCCAAUGCAAAGGCGGGAAUGUCUGCGUGCAAGCUCAGGAUCGC
UAUUACAAUUCCUCAUGCAGCAAGUGGGCAUGUGUUCCCUGCAGGGUCCGAUCCGGAGGCGGAGGGAGCGG
AGGCGGAGGGAGCGGAGGCGGAGGGAGCAGGGUCAUUCCAGUCUCUGGACCUGCCAGGUGUCUUAGCCAG
UCCCGAAACCUGCUGAAGACCACAGAUGACAUGGUGAAGACGGCCAGAGAAAAACUGAAACAUUAUUCCUGC
ACUGCUGAAGACAUCGAUCAUGAAGACAUCACACGGGACCAAACCAGCACAUUGAAGACCUGUUUACCACUG
GAACUACACAAGAACGAGAGUUGCCUGGCUACUAGAGAGACUUCUUCCACAACAAGAGGGAGCUGCCUGCCC
CCACAGAAGACGUCUUUGAUGAUGACCCUGUGCCUUGGUAGCAUCUAUGAGGACUUGAAGAUGUACCAGAC
AGAGUUCCAGGCCAUCAACGCAGCACUUCAGAAUCACAACCAUCAGCAGAUCAUUUUAGACAAGGGCAUGCU
GGUGGCCAUCGAUGAGCUGAUGCAGUCUCUGAAUCAUAAUGGCGAGACUCUGCGCCAGAAACCUCCUGUGG
GAGAAGCAGACCCUUACAGAGUGAAAAUGAAGCUCUGCAUCCUGCUUCACGCCUUCAGCACCCGCGUCGUGA
CCAUCAACAGGGUGAUGGGCUAUCUGAGCUCCGCC**UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCU**
UGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCC
AGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (SEQ ID NO: 241)

[1888]

[1889] miR-122 결합 요소는 간으로부터의 단백질 생산을 감소시키기 위해 혼입시켰다. 음성 대조군 mRNA를 또한 제조하였다 (mRNA의 번역가능하지 않은 버전), 예를 들어 NST-FIX. mRNA를 N1-메틸슈도우리딘으로 완전히 변형시켰다. 둘 다의 변형된 mRNA를 MC3 지질 나노입자 (LNP) 중에 제제화하였다.

[1890] B. MC-38 결장 선암종 마우스 모델

[1891] MC-38 결장 선암종 종양을 문헌 [Rosenberg et al., Science 233:1318-1321 (1986)]에 기재된 바와 같이 마우스에 피하로 이식하였다.

[1892] 종양 이식 11일 후에, 동물의 2개의 군에 LNP-제제화된 IL12 변형된 mRNA의 단일 정맥내 용량 (0.1 mg/kg (군 4) 또는 0.05 mg/kg (군 5)의 용량)을 투여하였다. 대조군 동물의 2개의 군을 등가 용량의 음성 대조군 mRNA

(NST-FIX LNP) (군 7 및 군 8), PBS (군 1) 또는 재조합 뮤린 IL12 단백질, 1 μg (군 2)으로 처리하였다.

[1893] 종양 부피를 수동 캘리퍼를 사용하여 측정하였다. 제24일까지의 평균 종양 부피 (도 5)를 세제곱 밀리미터 (mm^3)로 기록하였다.

[1894] C. 결과

[1895] 뮤린 IL12 mRNA의 정맥내 투여는 용량 의존성 혈장 IL12 (도 2A) 및 IFNγ (도 2B) 수준을 생성하였고, IL12 및 IFNγ AUC를 증가시켰으며 (표 8), 이들 각각은 대등한 양의 재조합 IL12 단백질의 복강내 주사에 의한 투여 후 그러한 수준보다 더 높았다 (도 2A-2B).

[1896] 표 8: IL12에 대한 위한 AUC 수준 및 IFNγ 혈장 수준.

[1897]

처리	**IL12 AUC (ng/mL)*hr** **0.5-196**	**IFNγ AUC (ng/mL)*hr** **0.5-196**
0.1 mpk IL12 mRNA	18805 *(↑10.4x)*	5290 *(↑21.3x)*
0.05 mpk IL12 mRNA	7500 *(↑4.1x)*	1856 *(↑7.5x)*
~0.05 mpk IL12 단백질	1801	248

[1898] 괄호 안의 수는 단백질에 비해 mRNA에 대해 x배 증가한 것을 나타낸다.

[1899] 도 3은 군 1 (PBS), 2 (IL12 단백질), 7 및 8 (각각 대조군 NST-FIX 0.1 mg/kg 및 0.05 mg/kg)과 비교하여, 0.1 mg/kg (군 4) 및 0.05 mg/kg (군 5)의 용량의 지질 나노입자 (LNP) 중의 뮤린 IL12 mRNA의 단일 정맥내 (IV) 용량 (역삼각형과 함께 선에 의해 나타내어짐)의 강건한 효능을 도시한다.

[1900] 도 4A-4F는 다음의 단일 정맥내 (IV) 용량의 투여 후 관찰된 평균 종양 부피 및 완전 반응 (CR)의 수를 도시한다: 지질 나노입자 (LNP) 중의 뮤린 IL12 mRNA 용량 0.1 mg/kg (군 4) (도 4F) 및 0.05 mg/kg (군 5) (도 4E), PBS (군 1) (도 4A), IL12 단백질 (군 2) (도 4D), 대조군 NST-FIX 0.1 mg/kg 및 0.05 mg/kg (각각 군 7 및 8) (각각 도 4C 및 도 4B). 완전 반응 (CR)은 단지 도 4E 및 4F에서만 제시된다. 도 4E는 8개의 CR 중 6개 (즉, 75% CR)가 군 5 (0.05 mg/kg의 용량의 지질 나노입자 (LNP) 중의 IL12 mRNA)에서 관찰되었다는 것을 보여준다. 도 4F는 9개의 CR 중 5개 (즉, 56% CR)가 군 4 (0.1 mg/kg의 용량의 지질 나노입자 (LNP) 중의 IL12 mRNA)에서 관찰되었다는 것을 보여준다. IL12 mRNA 군 이외에, 어떤 다른 군에서도 CR은 관찰되지 않았다.

[1901] 도 5는 지질 나노입자 (LNP) 중의 뮤린 IL12 mRNA의 단일 정맥내 (IV) 용량인 0.05 mg/kg의 용량 (군 5) 및 0.1 mg/kg의 용량 (군 4)의 종양-이식후 제47일에서의 생존 이익을 도시한다.

[1902] 주목할만하게, 도 3-5는 단일 IV 용량으로, 개선된 약동학 (PK), 약역학 (PD) 및 치료 효능의 관점에서 단백질에 비해 정맥내 뮤린 IL12 mRNA를 투여하는 이점을 입증한다.

[1903] 표 9는 전신 (정맥내) 투여에 비해 IL12 mRNA의 국부 (종양내) 투여의 내약성 이점을 도시한다. 제20일에 IL12 mRNA가 정맥내로 투여된 12마리 마우스 중 3마리와 비교하여 IL12 mRNA가 종양내로 투여된 10마리 마우스 중 아홉 (9)마리가 생존하였다.

[1904] 표 9: 뮤린 IL12 투여의 정맥내 및 종양내 내약성.

[1905]

경로	**LNP 중 IL12 mRNA (mg/kg)**	처리 내약성 결과 (제20일까지)	**투여 24 hr 후 IL12의 혈장 수준 (ng/ml)**
정맥내	0.2	3마리/12마리 생존	1592
종양내	~0.2 (4 μg 고정)	9마리/10마리 생존	89

[1906] 실시예 2: 결장 선암종 (MC38) 모델에서 뮤린 IL12 변형된 mRNA의 생체내 항-종양 효능 (종양내 투여)

[1907] M38 선암종 종양을 보유하는 마우스에서 종양내로 투여된 뮤린 IL12 mRNA의 생체내 항종양 효능을 평가하였다.

[1908] A. IL12 변형된 mRNA 및 대조군의 제조

[1909] 실시예 1에 기재된 바와 같은 mIL12_miR122 폴리뉴클레오티드를 제조하였다. 음성 대조군 mRNA, NST-FIX mRNA를 또한 제조하였다. 둘 다의 변형된 mRNA를 실시예 1에 기재된 바와 같이 MC3 지질 나노입자 (LNP) 중에 제제화하였다.

[1910] B. MC-38 결장 선암종 마우스 모델

[1911] MC-38 결장 선암종 종양을 문헌 [Rosenberg et al., Science 233:1318-1321 (1986)]에 기재된 바와 같이 마우스에 피하로 이식하였다.

[1912] 종양 이식 11일 후에, 동물에 MC3 LNP-제제화된 뮤린 IL12 변형된 mRNA의 단일 종양내 용량 (용량당 4 μg mRNA)을 투여하였다. 대조군 동물의 2개의 군을 등가 용량 및 요법의 음성 대조군 mRNA (NST-FIX LNP) 또는 PBS로 처리하였다.

[1913] 종양 부피를 수동 캘리퍼를 사용하여 도 6B에 나타낸 시점에서 측정하였다. 제24일까지의 종양 부피 평균 (도 6A) 및 제47일까지의 개별 종양 부피 (도 6B)를 세제곱 밀리미터 (mm^3)로 기록하였다. 연구에서의 종점은 동물의 사멸 또는 1500 mm^3에 도달하는 종양 부피였다.

[1914] C. 결과

[1915] 도 6A는 MC3 LNP-제제화된 뮤린 IL12 변형된 mRNA를 투여하였을 때 평균 종양 부피가 감소되었다는 것을 보여준다. 대조적으로, 마우스에게 대조군 변형된 mRNA (NST-FIX) 또는 PBS를 투여하는 것은 제24일까지 평가하였을 때 종양 부피 평균을 감소시키는데 거의 효과가 없었다.

[1916] 도 6B는 마우스에게 동물당 약 4 μg의 MC3 LNP-제제화된 뮤린 IL12 변형된 mRNA를 투여하는 것이 대조군 변형된 mRNA (NST-FIX) 또는 PBS를 투여한 동물과 비교하여 일부 동물에서 개별 종양 부피를 감소시켰다는 것을 보여준다. 완전 반응 (CR)은 7마리 동물 중 3마리 (44%)에서 관찰되었고, 이때 3마리 동물은 궤양화로 인해 제거되었다. 이들 데이터는 mIL12_miR122 폴리뉴클레오티드가 생체내에서 종양내로 투여되었을 때 항종양 효능을 갖는다는 것을 제시한다.

[1917] 실시예 3: B-세포 림프종 (A20) 동계 모델에서 IL12 변형된 mRNA의 생체내 항-종양 효능

[1918] A20 B-세포 림프종 종양을 보유하는 마우스에서 종양내로 투여된 뮤린 IL12 mRNA의 생체내 항종양 효능을 평가하였다.

[1919] A. IL12 변형된 mRNA 및 대조군의 제조

[1920] miRNA 결합 부위가 없는 (miRless) IL12 폴리펩티드 (뮤린 IL12)를 코딩하는 코돈-최적화된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 제조하였다 (IL12 miRless) (하기 제시된 서열).

[1921] GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACCAUGUG
UCCUCAGAAGCUAACCAUCUCCUGGUUUGCCAUCGUUUUGCUGGUGUCUCCAC
UCAUGGCCAUGUGGGAGCUGGAGAAAGACGUUUAUGUUGUAGAGGUGGACUG
GACUCCCGAUGCCCCUGGAGAAACAGUGAACCUCACCUGUGACACGCCUGAAG
AAGAUGACAUCACCUGGACCUCAGACCAGAGACAUGGAGUCAUAGGCUCUGGA
AAGACCCUGACCAUCACUGUCAAAGAGUUCCUAGAUGCUGGCCAGUACACCUG
CCACAAAGGAGGCGAGACUCUGAGCCACUCACAUCUGCUGCUCCACAAGAAGG

AAAAUGGAAUUUGGUCCACUGAAAUUUUAAAAAAUUUCAAAAACAAGACUUU
CCUGAAGUGUGAAGCACCAAAUUACUCCGGACGGUUCACGUGCUCAUGGCUGG
UGCAAAGAAACAUGGACUUGAAGUUCAACAUCAAGAGCAGUAGCAGUUCCCCU
GACUCUCGGGCAGUGACAUGUGGAAUGGCGUCUCUGUCUGCAGAGAAGGUCAC
ACUGGACCAAAGGGACUAUGAGAAGUAUUCAGUGUCCUGCCAGGAGGAUGUC
ACCUGCCCAACUGCCGAGGAGACCCUGCCCAUUGAACUGGCGUUGGAAGCACG
GCAGCAGAAUAAAUAUGAGAACUACAGCACCAGCUUCUUCAUCAGGGACAUCA
UCAAACCAGACCCGCCCAAGAACUUGCAGAUGAAGCCUUUGAAGAACUCACAG
GUGGAGGUCAGCUGGGAGUACCCUGACUCCUGGAGCACUCCCCAUUCCUACUU
CUCCCUCAAGUUCUUUGUUCGAAUCCAGCGCAAGAAAGAAAAGAUGAAGGAG
ACAGAGGAGGGGUGUAACCAGAAAGGUGCGUUCCUCGUAGAGAAGACAUCUA
CCGAAGUCCAAUGCAAAGGCGGGAAUGUCUGCGUGCAAGCUCAGGAUCGCUAU
UACAAUUCCUCAUGCAGCAAGUGGGCAUGUGUUCCCUGCAGGGUCCGAUCCGG
AGGCGGAGGGAGCGGAGGCGGAGGGAGCGGAGGCGGAGGGAGCAGGGUCAUU
CCAGUCUCUGGACCUGCCAGGUGUCUUAGCCAGUCCCGAAACCUGCUGAAGAC
CACAGAUGACAUGGUGAAGACGGCCAGAGAAAAACUGAAACAUUAUUCCUGC
ACUGCUGAAGACAUCGAUCAUGAAGACAUCACACGGGACCAAACCAGCACAUU
GAAGACCUGUUUACCACUGGAACUACACAAGAACGAGAGUUGCCUGGCUACUA
GAGAGACUUCUUCCACAACAAGAGGGAGCUGCCUGCCCCCACAGAAGACGUCU
UUGAUGAUGACCCUGUGCCUUGGUAGCAUCUAUGAGGACUUGAAGAUGUACC
AGACAGAGUUCCAGGCCAUCAACGCAGCACUUCAGAAUCACAACCAUCAGCAG
AUCAUUUUAGACAAGGGCAUGCUGGUGGCCAUCGAUGAGCUGAUGCAGUCUC
UGAAUCAUAAUGGCGAGACUCUGCGCCAGAAACCUCCUGUGGGAGAAGCAGAC
CCUUACAGAGUGAAAAUGAAGCUCUGCAUCCUGCUUCACGCCUUCAGCACCCG
CGUCGUGACCAUCAACAGGGUGAUGGGCUAUCUGAGCUCCGCC**UGAUAAUAG**
GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCC
CUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAG
UGGGCGGC (SEQ ID NO: 242)

[1922]

[1923] 실시예 1에 기재된 바와 같은 mIL12_miR122 폴리뉴클레오티드를 제조하였다. 음성 대조군 mRNA (NST)를 또한 제조하였다 (동일한 mRNA의 번역가능하지 않은 버전) (NST IL12_miRless). 모든 변형된 mRNA를 실시예 1에 기재된 바와 같이 MC3 지질 나노입자 (LNP) 중에 제제화하였다.

[1924] B. A20 B-세포 림프종 종양 모델

[1925] A20 세포주를 사용하는 B-세포 림프종의 마우스 모델은 종양을 분석하는데 유용하다. (문헌 [Kim et al., Journal of Immunology 122:549-554 (1979); Donnou et al., Advances in Hematology 2012:701704 (2012)], 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). A20 세포는 BALB/c 마우스로부터의 B 세포 림프종으로부터 유래되고, 전형적으로 동계 마우스에서 피하 이식물로서 성장한다. 500,000개의 A20 세포를 BALB/c 마우스에 피하로 이식하여 피하 종양을 생성하였다. 종양을 크기 및 촉지성에 대해 모니터링하였다.

[1926] 종양이 평균 100 mm^3의 크기에 도달하였으면, 마우스를 3개의 군으로 코호트 분류하였다. 1개의 시험 군에는 동물당 5 μg mRNA의 용량의 MC3-기반 지질 나노입자 (LNP) 중의 mIL12_miR1ess를 종양내로 투여하였다. 제2 시험 군에는 동물당 5 μg mRNA의 용량의 MC3-기반 지질 나노입자 (LNP) 중의 mIL12_miR122를 종양내로 투여하였다. 대조군에는 등가 용량의 비-번역 대조군 mRNA (NST)를 투여하였다. 동물에게 이식후 제10일에 투여하였다. 결과는 도 7A-7C에 제시된다.

[1927] 연구는 이식후 제50일까지 수행되었다. 연구에서의 종점은 동물의 사멸 또는 2000 mm^3 종양 부피의 미리 결정된 종점이었다.

[1928] C. 결과

[1929] 도 7A는 종양 부피 (mm^3으로 측정됨)가 5 μg 대조군 NST mRNA로 처리된 모든 12마리 동물에서 시간 경과에 따라 증가하였다는 것을 보여준다. 도 7B는 종양 부피가 대조군 mRNA (NST)가 투여된 동물과 비교하여 mIL12_miRless로 처리된 일부 동물에서 시간 경과에 따라 감소하였다는 것을 보여준다. 완전 반응 (CR)은 12마리 동물 중 5마리 (42%)에서 관찰되었다. 따라서, 뮤린 IL12 mRNA의 종양내 투여는 A20 종양 모델에서 효과적이다.

[1930] 도 7C는 5 μg mIL12-miR122로 처리된 동물에서 종양 부피의 변화를 보여준다 (도 7C). 완전 반응 (CR)은 IL12-miR122 군에서 12마리 마우스 중 6마리에서 달성되었다 (도 7C).

[1931] 도 7A-7C에서의 데이터는 mIL12_miRless 및 mIL12-miR122 폴리뉴클레오티드가 생체내에서 종양내로 투여되었을 때 대등한 항종양 효능을 갖는다는 것을 보여준다.

[1932] 실시예 4: 변형된 IL12 mRNA의 단일 및 다중용량의 생체내 항종양 효능

[1933] 단일 0.5 μg 용량 및 다중용량 (7일 x 6회 동안 0.5 μg)으로 투여된 변형된 뮤린 IL12 mRNA의 생체내 항종양 효능을 A20 B-세포 림프종 종양을 보유하는 BALB/C 마우스에서 연구하였다.

[1934] A. 변형된 IL12 mRNA

[1935] 각각 실시예 1 및 3에 기재된 바와 같은 mIL12_miR122 폴리뉴클레오티드 및 mIL12_miRless 폴리뉴클레오티드를 제조하였다. mIL12_miR122 mRNA의 한 군을 실시예 1에 기재된 바와 같이 MC3-기반 지질 나노입자 (LNP) 중에 제제화하였다. mIL12_miR122 mRNA의 또 다른 군을 화합물 18-기반 지질 나노입자 (LNP) 중에 제제화하였다.

[1936] B. 투여

[1937] 이식후 제10일에, A20 종양을 보유하는 마우스의 2개의 군 (각각의 군에서 n=12)에 MC3-기반 LNP 중의 IL12 miRless- 또는 IL12 miR122-mRNA 형태의 뮤린 IL12 mRNA의 단일 0.5 μg 용량을 투여하였다.

[1938] 또한 이식후 제10일에, A20 종양을 보유하는 마우스의 또 다른 군에 7일 x 6회 동안 MC3-기반 LNP 중의 0.5 μg의 IL12 miR122 mRNA의 매주 용량을 종양내로 투여하였다.

[1939] 또한 이식후 제10일에, A20 종양을 보유하는 마우스의 또 다른 군에 7일 x 6회 동안 화합물 18-기반 LNP 중의 0.5 μg의 IL12 miR122 mRNA의 매주 용량을 종양내로 투여하였다.

[1940] 최종적으로, 이식후 10일에, A20 종양을 보유하는 마우스의 또 다른 군 (군당 n=12)에 7일 x 6회 동안 MC3-기반 LNP 또는 화합물 18-기반 LNP 중의 0.5 μg 비-번역 음성 대조군 mRNA (NST)의 매주 용량을 투여하였다.

[1941] C. 결과

[1942] 도 8A-8B에 제시된 바와 같이, B-세포 림프종 종양 모델 (A20)에서의 생체내 항종양 효능은 A20 종양을 보유하는 마우스에게 MC3-기반 지질 나노입자 (LNP) 중의 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA의 단일 용량을 투여한 후에 달성되었다. 도 8A는 IL12 miRless (0.5 μg)가 투여된 일부 마우스에서 감소된 종양 부피 및 네 (4)개의 완전 반응 (CR)이 달성되었다는 것을 도시한다. 도 8B는 IL12 miR122 (0.5 μg)가 투여된 일부 마우스에서 감소된 종양 부피 및 세 (3)개의 완전 반응 (CR)이 달성되었다는 것을 도시한다.

[1943] 도 8C에 제시된 바와 같이, 단일 투여와 비교하여, MC3-기반 LNP 중의 IL12 miR122 mRNA의 매주 투여 요법 (7일 x 6회 동안 0.5 μg mRNA)에서 생체내 항종양 효능이 증진되었다 (도 8B 참조). 도 8C는 칠 (7)일 x 6회 동안 0.5 μg IL12 miR122 mRNA의 매주 용량이 투여된 12마리 A20-보유 마우스에서 다섯 (5)개의 CR이 달성되었다는 것을 보여준다.

[1944] 종양 성장의 지연에 의해 관찰될 수 있는 바와 같이, 화합물-18 LNP 중의 IL12 mRNA의 생체내 항종양 효능은 MC3 LNP 중의 IL12 mRNA의 생체내 종양 효능과 비교하여 증진되었다 (도 8D). 도 8D는 7일 x 6회 동안 화합물 18-기반 LNP 중의 0.5 μg의 뮤린 IL12 mRNA가 투여된 12마리 마우스에 대한 개별 종양 부피를 보여준다. 완전 반응 (CR)은 또한 12마리 동물 중 5마리에서 달성되었다.

[1945] 도 8E-8F에 제시된 바와 같이, MC3-기반 지질 나노입자 (LNP) 중의 0.5 μg 비-번역 음성 대조군 mRNA (NST) (도 8E) 및 화합물 18-기반 LNP 중의 0.5 μg NST (도 8F)의 매주 용량 (7일 x 6회)이 투여된 A20 종양을 보유하는 마우스에서 종양 성장이 관찰되었다.

[1946] 이 데이터는 변형된 뮤린 IL12 mRNA (miR122 및 miRless 둘 다)를 포함하는 폴리뉴클레오티드가 저용량 (0.5 μg)에서 항종양 효능을 나타낸다는 것을 제시한다. 그것은 또한 생체내 항종양 효능이 다중 투여 요법으로 잠재적으로 증진될 수 있다는 것을 제시한다. 최종적으로, 데이터는 MC3-기반 및 화합물 18-기반 LNP 중의 0.5 μg IL12 miR122 mRNA가 매주 (7일 x 6회 동안) 종양내로 투여되는 경우의 생체내 항종양 효능을 제시한다. 대조적으로, MC3-기반 지질 나노입자 (LNP) 및 화합물 18-기반 LNP 중의 0.5 μg 비-번역 음성 대조군 mRNA (NST)의 매주 용량 (7일 x 6회)이 투여된 A20 종양을 보유하는 마우스에서는 종양 성장이 관찰되었다.

[1947] 실시예 5: 뮤린 IL12 mRNA의 투여 후 A20-보유 마우스의 혈장 및 종양 중 IL12 p70, IFNγ, IP10, IL6, GCSF 및 GROα의 수준의 분석

[1948] 이식후 제10일에, A20 종양을 보유하는 마우스의 군 (각각의 군에서 n=12)에 MC3-기반 LNP 또는 화합물 18-기반 LNP 중의 miR122 IL12 mRNA (5μg, 2.5 μg 또는 0.5 μg)의 용량, 동일한 투여량의 NST 또는 IL12 단백질, 또는 PBS를 투여하였다.

[1949] 종양 및 혈장 IL12 p70의 수준, 뿐만 아니라 다른 시토카인의 수준을 투여량의 투여 후 6 및 24시간에 결정하였다. IL12 (p70)의 수준을 샌드위치 ELISA 상업용 키트 (알앤디 시스템즈, 미국 미네소타주 미네아폴리스)를 사용하여 결정하였다. IFNγ, IP10, IL6, G-CSF 및 GROα의 수준을 또한 결정하였다.

[1950] 결과: 도 9A-9B는 A20 종양을 보유하는 마우스에 대한 MC3-기반 LNP 중의 뮤린 IL12 mRNA의 나타낸 용량의 투여 후 6시간 및 24시간에 혈장 (도 9A) 및 종양 (도 9B) 중 IL12의 용량-의존성 수준을 보여준다.

[1951] 도 9C-9D는 MC3-기반 LNP 중의 뮤린 IL12 mRNA와 비교하여 화합물 18-기반 LNP 중의 뮤린 IL12 mRNA의 나타낸 용량의 투여 후 혈장 및 종양 중 IL12의 상승된 수준을 보여준다. 도 9C는 6시간 및 24시간에서의 혈장 IL12 수준을 보여주고; 도 9D는 6시간 및 24시간에서의 종양 IL12 수준을 보여준다. 표 10은 뮤린 IL12 mRNA 투여 후 (6시간 및 24시간)에 혈장 및 종양 중 IL12의 배수 증가를 제시한다.

[1952] 표 10: MC3과 비교하여 화합물 18로부터의 IL12의 배수 증가.

[1953]

	mRNA 용량	**6 hr**	**24 hr**
혈장	0.5 μg	9.3	2.8
	2.5 μg	2.7	7.2
종양	0.5 μg	1.8	2.9
	2.5 μg	2.3	2.1

[1954] 도 9E-9F는 A20 종양을 보유하는 마우스에게 뮤린 IL12 mRNA의 투여 후 혈장 (도 9E) 및 종양 (도 9F) 중 6시간 및 24시간에서의 IFNγ의 증가된 수준을 보여준다.

[1955] 도 9G-9H는 A20 종양을 보유하는 마우스에게 뮤린 IL12 mRNA의 투여 후 혈장 (도 9G) 및 종양 (도 9H) 중 6시간 및 24시간에서의 IP10의 증가된 수준을 보여준다.

[1956] 도 9I-9J는 MC3-기반 LNP 중의 뮤린 IL12 mRNA와 비교하여 화합물 18-기반 LNP 중의 뮤린 IL12 mRNA의 투여 후 혈장 (도 9I) 및 종양 (도 9J) 중 6시간 및 24시간에서의 IL6의 감소된 수준을 보여준다.

[1957] 도 9K-9L은 MC3-기반 LNP 중의 뮤린 IL12 mRNA와 비교하여 화합물 18-기반 LNP 중의 뮤린 IL12 mRNA의 투여 후 혈장 (도 9K) 및 종양 (도 9L) 중 6시간 및 24시간에서의 G-CSF의 감소된 수준을 보여준다.

[1958] 도 9M-9N은 MC3-기반 LNP 중의 뮤린 IL12 mRNA와 비교하여 화합물 18-기반 LNP 중의 뮤린 IL12 mRNA의 투여 후 혈장 (도 9M) 및 종양 (도 9N) 중 6시간 및 24시간에서의 GROα의 감소된 수준을 보여준다.

[1959] 본 실시예에서의 데이터는 뮤린 IL12 mRNA의 종양내 투여 후 혈장 및 종양 중 IL12의 용량 의존성 수준을 제시한다 (도 9A 및 9B). 데이터는 또한 MC3-기반 LNP와 비교하여 화합물 18-기반 LNP로부터의 혈장 및 종양 중 증가된 IL12 수준을 제시하고 (도 9C 및 9D), 뿐만 아니라 뮤린 IL12 mRNA의 투여에 기인한 증가된 IFNγ 및 IP10 수준을 제시한다 (도 9E-9H). 최종적으로, 본 실시예는 MC3-제제화된 뮤린 IL12 mRNA와 비교하여 화합물 18-제제화된 뮤린 IL12 mRNA에 의한 혈장 및 종양 중 감소된 수준의 IL6, G-CSF 및 GROα를 제시한다 (도 9I-9N).

[1960] 실시예 6: 피하 A20 모델에서 IL12_miR122 mRNA의 정맥내 (IV) 투여의 생체내 항종양 효능

[1961] A. 연구 설계

[1962] 500,000개의 A20 세포를 BALB/c 마우스에 피하로 이식하였다. A20 종양-보유 마우스를 종양 평균이 대략 ~100

mm^3에 도달하였을 때 2개의 치료군 (N=10)으로 코호트 분류하였다. 마우스에게 화합물 18 PEG 함유 LNP 중의 0.5 mg/kg 뮤린 mRNA를 7일마다 (Q7D) IV 투여하였다.

[1963] 대조군을 LNP 중에 제제화된 음성 대조군 mRNA로 처리하고, 반면에 처리군은 3' UTR에 miR122 결합 요소를 갖는 뮤린 IL12 mRNA를 함유하는 LNP를 투여하였다. 화합물 18-함유 LNP 및 miR122 결합 요소의 혼입의 사용은 간으로부터의 잠재적 단백질 생산을 완화시키기 위해 의도되었다.

[1964] 종양 부피 및 체중을 1주 2회 측정하고, 2000 mm^3 종양 부피의 미리 결정된 종점에 도달할 때까지 허용된 IACUC 프로토콜에 따라 일반적 임상 관찰이 이루어졌다.

[1965] B. 효능 데이터

[1966] 화합물 18 PEG-함유 LNP 중에 제제화된 뮤린 IL12 mRNA 플러스 miR122 결합 요소의 매주 투여로 처리된 마우스로부터의 개별 종양 부피가 도 10A에서의 적절한 음성 대조군과 비교하여 도 10B에 제시된다. 투여 일은 수직 적색 점선에 의해 나타내어지고, 2000 mm^3 종양 부피의 미리 결정된 종점은 수평 흑색 점선에 의해 나타내어진다.

[1967] C. 부작용/독성의 평가

[1968] 화합물 18 PEG-함유 LNP 중에 제제화된 뮤린 IL12 mRNA 플러스 miR122 결합 요소의 매주 투여로 처리된 마우스로부터의 개별 체중이 도 10C에서의 적절한 음성 대조군과 비교하여 도 10D에 제시된다.

[1969] D. 결론

[1970] 뮤린 IL12 mRNA의 정맥내 투여는 적절한 음성 대조군 (즉, 개시 "NST" 코돈을 갖지 않는 miR122 결합 요소를 갖는 동일하게 제제화된 mRNA의 IV 처리)과 비교하여 A20 종양의 성장을 지연시켰다. 0.5 mg/kg Q7D의 효과적인 투여는 일반적 임상 관찰에 의해 및 보다 정량적으로는 체중 측정에 의해 결정된 바와 같이 잘 허용되었다.

[1971] 실시예 7: IP MC38 모델에서 뮤린 IL12 변형된 mRNA의 복강내 (IP) 투여의 생체내 항-종양 효능

[1972] A. 연구 설계

[1973] 루시페라제 리포터 유전자를 MC-38 결장 세포주 내에 통합시켜, 종양 부담이 살아있는 동물에서 캘리퍼에 의해 평가될 수 없는 상황에서 성장한 경우 이들 세포로부터의 생물발광의 측정을 가능하게 하였다. 이들 세포로부터 출력되는 광은 종양 부담과 상관관계가 있었다.

[1974] 500,000개의 MC-38 루시페라제-개입 (MC38-luc) 세포를 복막강에, 이 공간으로의 결장암 전이의 모델로서 접종하였다. 마우스를 생물발광 신호에 기초하여 다양한 처리군으로 배정하고, 질환 유도 7일 후에 처리를 시작하였다.

[1975] 마우스를 LNP (50:38.5:10:1.5의 mol %의 MC3:콜레스테롤:DSPC:PEG-DMG) 중에 제제화된 뮤린 mRNA의 단일 복강내 (IP) 용량으로 처리하고, 1 μg 재조합 마우스 IL12 단백질의 단일 IP 용량과 비교하였다. mRNA의 2개의 고정 용량 수준 (2 μg 및 4 μg)의 단일 용량을 질환 유도후 제7일에 투여하고, miR122 결합 요소가 있는 및 없는 뮤린 IL12 mRNA를 적절한 음성 대조군 (동일하게 제제화된 LNP 중에 캡슐화된 miR122 결합 요소를 갖는 비-개시 NST mRNA)과 비교하여 상이한 처리군에서 평가하였다.

[1976] 종양 부피 및 체중을 빈번하게 측정하고, 적절한 IACUC 프로토콜에 따라 일반적 임상 관찰이 이루어졌다.

[1977] B. 효능 데이터

[1978] 도 11A에 도시된 바와 같이 생물발광 (BL)을 종양 부담에 대한 대용물로서 사용하고, 질환 유도후 제22일을 포함한 수일에 측정하였다. 처리군 및 용량 수준은 도 11B에 나타나 있다. 마우스에게 비처리, 2 μg mIL12_miRless, 2 μg mIL12_miR122, 2 μg NST_OX40L_122, 4 μg mIL12_miRless, 4 μg mIL12_miR122, 4μg NST_OX40L_122, 및 1 μg rm IL12를 투여하였다. 모든 부문에서 뮤린 IL12 mRNA로 처리된 마우스는 음성 대조군보다 더 낮은 BL 신호를 나타냈다.

[1979] C. 부작용/독성의 평가:

[1980] 처리는 일반적으로 잘 허용되었고, 어떤 처리군도 평균 10% 초과의 체중 감소를 나타내지 않았다 (도 11B).

[1981] D. 결론

[1982] 도 11A 및 도 11B에 제시된 바와 같이, 뮤린 IL12 mRNA의 두 고정 용량으로 이식후 150일까지 처리된 마우스는 음성 대조군과 비교하여 종양 부담의 척도로서 BL 신호의 더 낮은 수준을 나타냈고, 이 억제된 BL 수준은 복강내로-투여된 뮤린 IL12 mRNA의 분명한 생존 이익과 연관되었다. 3' UTR 내에 miR122 결합 도메인을 함유한 뮤린 IL12 mRNA는 이러한 조절 요소가 없는 mRNA (miR-less)와 유사한 효능을 나타냈다. 사용된 유효 용량은 일반적으로 잘 허용되는 것으로 간주되었다.

[1983] 뮤린 IL12 mRNA의 고정 용량으로 처리된 마우스는 음성 대조군과 비교하여 종양 부담의 척도로서 BL 신호의 더 낮은 수준을 나타냈고, 이 억제된 BL 수준은 복강내로-투여된 뮤린 IL12 mRNA의 분명한 생존 이익과 연관되었다.

[1984] 실시예 8: 뮤린 IL12 mRNA의 투여 후 마우스에서 IL12 및 IFNγ의 수준의 분석

[1985] MC38 종양을 보유하는 마우스에게 표준 화합물 18-기반 LNP 중의 뮤린 miR122 IL12 mRNA의 1회 이상의 용량을 종양내로 (iTu) 투여하였다. 특히, 마우스에게 LNP 중의 뮤린 miR122 IL12 mRNA (0.05 μg, 0.5 μg, 또는 5.0 μg)의 단일 종양내 (iTu) 용량, 동일한 수준의 뮤린 miR122 IL12 mRNA의 다중 iTu 용량 (4x), 또는 대조군으로서의 5.0 μg NST를 제공하였다.

[1986] 혈장 IL12 및 IFNγ의 수준을 투여량의 투여 후 24시간에 결정하였다. IL12 및 IFNγ의 수준을 루미넥스-기반 멀티플렉스 패널 (프로카르타플렉스 마우스 시토카인 & 케모카인 패널 1A 36 플렉스, 아피메트릭스 이바이오사이언스)을 사용하여 결정하였다.

[1987] 도 17A는 종양을 보유하는 마우스에게 뮤린 IL12 mRNA의 나타낸 용량의 투여 후 24시간에서의 혈장 중 IL12의 용량-의존성 수준을 보여준다. IL12의 혈장 농도 (ng/ml)는 하기 표 11에 제시된다.

[1988] 표 11. 혈장 중 IL12 단백질 수준 (ng/ml).

[1989]

용량	1st	2nd	3rd	4th
5ug NST	0.007 ± 0.0008	0.001 ± 0.0012	0.006 ± n/a	----
0.05ug IL12_122	0.320 ± 0.117	0.165 ± 0.095	0.559 ± 0.725	0.143 ± 0.054
0.5ug IL12_122	1.59 ± 1.65	2.02 ± 1.49	5.30 ± 9.57	1.21 ± 1.21
5ug IL12_122	195.8 ± 123.3	176.8 ± 221.4	86.61 ± 40.53	69.87 ± 62.50

[1990] 도 17B는 종양을 보유하는 마우스에게 뮤린 IL12 mRNA의 투여 후 24시간에서의 혈장 중 IFNγ의 증가된 수준을 보여준다. 따라서 이 도면은 뮤린 IL12 mRNA의 투여가 다중 용량에 걸쳐 IFNγ 발현을 유도한다는 것을 제시한다.

[1991] 대안적으로, 암종증의 모델로서 복막강 내에 MC38 결장 선암종 세포를 보유하는 마우스에게 MC38 세포를 시딩한 후 제7일에 뮤린 miR122 IL12 mRNA (2 μg 또는 4 μg), 뮤린 miRless IL12 mRNA (2 μg 또는 4 μg) 또는 재조합 IL12 단백질 (rmIL12) (1 μg)의 단일 고정 복강내 (IP) 용량을 제공하였다. 혈장 IL12 및 IFNγ의 수준을 표준 기술을 사용하여 투여량의 투여 후에 결정하였다.

[1992] 도 18A-18B는 MC38 종양을 보유하는 마우스에게 뮤린 IL12 mRNA의 복강내 (IP) 투여 후 혈장 중 IL12 (도 18A) 및 혈장 중 IFNγ (도 18B)의 증가된 수준을 보여준다.

[1993] 이들 데이터는 IL-12의 종양내 및 복강내 투여 둘 다가 IFNγ의 증가된 혈장 수준을 유도한다는 것을 제시한다. 추가적으로, MC38 종양 모델에서의 IL-12의 다중 투여는 혈장 IL-12 및 IFNγ 둘 다의 반복 수준을 유도한다.

[1994] 실시예 9: A20 모델에서 IL12_miR122 mRNA의 종양내 (iTu) 투여의 생체내 항종양 효능

[1995] A20 종양 세포를 마우스에 피하로 이식하였다. A20 종양-보유 마우스를 2개의 처리군 (N=12)으로 코호트 분류하였다. 마우스에 화합물 18-LNP 중의 0.5 μg mRNA를 7일마다 (Q7D) iTu 투여하였다.

[1996] 대조군을 동일한 LNP 중에 제제화된 음성 대조군 mRNA로 처리하고, 반면에 처리군은 3' UTR에 miR122 결합 부위

를 갖는 뮤린 IL12 mRNA (mIL12-miR122)를 함유하는 LNP를 투여하였다.

[1997] 종양 부피를 A20 세포의 이식 후 90일의 과정에 걸쳐 측정하고, 2000 mm^3 종양 부피의 미리 결정된 종점에 도달할 때까지 허용된 IACUC 프로토콜에 따라 일반적 임상 관찰이 이루어졌다.

[1998] 화합물 18-LNP 중에 제제화된 mIL12-miR122의 iTu 투여로 처리된 마우스로부터의 개별 종양 부피가 도 19A에서의 음성 대조군과 비교하여 도 19B에 제시된다. 도 19B는 4마리 마우스가 제90일까지 완전 반응을 달성하였다는 것을 보여준다.

[1999] 도 19B로부터의 분명한 완전 반응자 (4마리/12마리)에 A20 종양 세포를 리챌린지하였다. 리챌린지된 마우스로부터의 개별 종양 부피가 도 19C에서의 A20으로 처리된 나이브 마우에서의 종양 성장과 비교하여 도 19D에 제시된다. 도 19C는 새롭게 이식된 종양을 보유하는 10마리 대조군 마우스 중 9마리가 제45일까지 그의 종점 (2000 mm^3 종양 부피)에 도달하였다는 것을 보여준다. 그러나, 도 19D는 A20 종양으로 리챌린지된 도 19B로부터의 모든 4마리 완전 반응자가 제60일까지 어떤 종양 성장도 나타내지 않았다는 것을 보여준다. 이것은 mIL12-miR122 mRNA 투여가 리챌린지시 종양 성장을 방지하기에 충분한 면역 기억 반응을 마우스에게 제공하였다는 것을 나타낸다.

[2000] 실시예 10: MC38-S 모델에서 IL12_miR122 mRNA의 종양내 (iTu) 투여의 생체내 항종양 효능

[2001] MC38-S 세포를 마우스 내로 이식하였다. 일반적으로, MC38-2로도 또한 기재되는 MC38-S는 요법에 대해 보다 감수성인 세포주이다. 이론에 얽매이지는 않지만, 이러한 관찰에 대한 하나의 설명은 관찰된 CD45+ T 세포, CD8+ Treg 세포, 종양 연관 대식세포 (TAM) 및 DC의 증가된 수준, 뿐만 아니라 MC38-S 종양이 보다 느리게 성장하고 시험된 IMT에 대해 보다 감수성이라는 관찰이다. MC38-S 종양의 모든 이들 특징은 MC38-R 종양 (또한 MC38-1 또는 MC38-M으로 기재됨)과의 비교에 의한 것이고, 둘 다는 유용한 모델이다.

[2002] MC38-S 종양-보유 마우스를 4개의 처리군 (N=15)으로 코호트 분류하였다. 마우스에게 화합물-18 LNP 중의 0.05 μg, 0.5 μg 또는 5 μg 뮤린 IL12 mRNA를 iTu 투여하였다. 음성 대조군으로서, 마우스에게 NST-FIX mRNA를 iTu 투여하거나 또는 비처리하였다. 단일 및 다중 용량 연구에서, 실험군 및 대조군에서의 마우스는 동일한 투여 요법을 받았다.

[2003] 종양 부피 및 생존을 MC38-S 세포의 이식 후 80일의 과정에 걸쳐 각각의 군에서 측정하고, 1500 mm^3 종양 부피의 미리 결정된 종점에 도달할 때까지 허용된 프로토콜에 따라 일반적 임상 관찰이 이루어졌다.

[2004] 0.05 μg 뮤린 IL12 mRNA의 단일 iTu 용량으로 처리된 마우스로부터의 개별 종양 부피는 도 20A 및 도 21A에 제시되고, 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA의 단일 iTu 용량으로 처리된 마우스는 도 20B 및 도 21B에 제시되고, 제제화된 5 μg 뮤린 IL12 mRNA의 단일 iTu 용량으로 처리된 마우스는 도 20D에서의 적절한 음성 대조군과 비교하여 도 20C 및 도 21C에 제시된다. 1500 mm^3 종양 부피의 미리 결정된 종점은 수평 흑색 점선에 의해 나타나 있다. 도 20A 및 21A는 15마리 마우스 중 6마리가 완전 반응을 달성하였다는 것을 보여준다. 도 20B, 21B, 20C 및 21C는 15마리 마우스 중 13마리가 완전 반응을 달성하였다는 것을 보여주며, 이는 0.5 μg의 저용량이 5 μg에서 관찰된 것과 유사한 반응을 고려하면 최대 유효 반응을 발휘하기에 충분할 수 있다는 것을 나타낸다.

[2005] 0.05 μg 뮤린 IL12 mRNA의 2회 iTu 용량으로 처리된 마우스로부터의 개별 종양 부피는 도 21D에 제시되고, 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA의 2회 iTu 용량으로 처리된 마우스는 도 21E에 제시되고, 5 μg 뮤린 IL12 mRNA의 2회 iTu 용량으로 처리된 마우스는 도 21F에 제시된다. 1500 mm^3 종양 부피의 미리 결정된 종점은 수평 흑색 점선에 의해 나타나 있다. 도 21D는 15마리 마우스 중 9마리가 완전 반응을 달성하였다는 것을 보여준다. 도 21E 및 21F는 15마리 마우스 중 14마리가 완전 반응을 달성하였다는 것을 보여준다. 이 데이터는 일부 종양 유형에서, 뮤린 IL12 mRNA의 단일 투여가 종양을 감소시키거나 제거하기에 충분한 항종양 효과를 달성할 수 있다는 것을 제시한다.

[2006] 용량 반응 경향은 0.05 내지 0.5 μg 용량 수준에서 명확하였다. 역치는 ≤ 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA에서 달성된 것처럼 보였다. IL12 mRNA의 2회 용량은 또한 단일 용량에 비해 유익하였다. 임의의 용량의 뮤린 IL12 mRNA가 투여된 모든 마우스는 생존 이익을 디스플레이하였다 (도 22). 따라서, 뮤린 IL12 mRNA의 종양내 투여는 적절한 음성 대조군과 비교하여 MC38-S 종양의 성장 또는 크기를 지연 또는 감소시켰고, 생존 이익을 제공하였다.

[2007] 실시예 11: MC38-R 모델에서 IL12_miR122 mRNA의 종양내 (iTu) 투여의 생체내 항종양 효능

[2008] MC38-R 세포를 마우스 내로 이식하였다. 일반적으로, 본원에서 MC38-1 또는 MC38-M으로도 또한 지칭되는 MC38-R은 요법에 대해 보다 저항성 있는 세포주이다. 이론에 얽매이지는 않지만, 이러한 관찰에 대한 하나의 설명은 CD45+ T 세포, CD8+ Treg 세포 및 DC의 감소된 수준, 및 "골수 유래 억제 세포"의 마커를 보유하는 보다 많은 세포가 관찰되었다는 것, 뿐만 아니라 MC38-R 종양이 보다 빨리 성장하고 일반적으로 시험된 면역-매개된 요법에 대해 덜 감수성이라는 관찰이다. MC38-R 종양의 모든 이들 특징은 MC38-S 종양과의 비교에 의한 것이고, 둘 다는 유용한 모델이다.

[2009] MC38-R 종양-보유 마우스를 4개의 처리군 (N=13)으로 코호트 분류하였다. 마우스에게 화합물-18 LNP 중의 0.05 μg, 0.5 μg 또는 5 μg 뮤린 IL12 mRNA를 iTu 투여하였다. 음성 대조군으로서, 마우스에게 NST-FIX mRNA를 iTu 투여하거나 또는 비처리하였다. 단일 및 다중 용량 연구에서, 실험군 및 대조군에서의 마우스는 동일한 투여 요법을 받았다.

[2010] 종양 부피 및 생존을 MC38-R 세포의 이식 후 75일의 과정에 걸쳐 각각의 군에서 측정하였다.

[2011] 0.05 μg 뮤린 IL12 mRNA의 단일 iTu 용량으로 처리된 마우스로부터의 개별 종양 부피는 도 23A 및 도 23E에 제시되고, LNP 중에 제제화된 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA의 단일 iTu 용량으로 처리된 마우스는 도 23B 및 도 23F에 제시되고, LNP 중에 제제화된 5 μg 뮤린 IL12 mRNA의 단일 iTu 용량으로 처리된 마우스는 도 23D에서의 적절한 음성 대조군과 비교하여 도 23C 및 도 23G에 제시된다. 2000 mm^3 종양 부피의 미리 결정된 종점은 수평 흑색 점선에 의해 나타나 있다. 도 23A 및 23E는 0.05 μg의 뮤린 IL12 mRNA의 투여 후에 어떤 MC38-R 종양 보유 마우스도 완전 반응을 달성하지 않았다는 것을 보여준다. 도 23B 및 23F는 0.5 μg의 뮤린 IL12 mRNA의 투여 후에 2마리 MC38-R 종양 보유 마우스가 완전 반응을 달성하였다는 것을 보여준다. 도 23C 및 23G는 5 μg의 뮤린 IL12 mRNA의 투여 후에 4마리 MC38-R 종양 보유 마우스가 완전 반응을 달성하였다는 것을 보여준다.

[2012] 0.05 μg 뮤린 IL12 mRNA의 다중 iTu 용량으로 처리된 마우스로부터의 개별 종양 부피는 도 23H에 제시되고, LNP 중에 제제화된 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA의 2회 iTu 용량으로 처리된 마우스는 도 23I에 제시되고, LNP 중에 제제화된 5 μg 뮤린 IL12 mRNA의 2회 iTu 용량으로 처리된 마우스는 도 23J에 제시된다. 2000 mm^3 종양 부피의 미리 결정된 종점은 수평 흑색 점선에 의해 나타나 있다. 도 23H-23J는 다중 투여가 단일 투여와 유사한 효능을 갖는다는 것을 보여준다.

[2013] 이들 결과는 다른 면역 매개 요법, 예컨대 항-PD1 및 항-PD-L1 길항제 항체에 대한 MC38-R 종양의 입증된 저항성에도 불구하고, 뮤린 IL12 mRNA가 투여된 마우스가 생존 이익을 디스플레이하였다는 것을 나타낸다 (도 24). 생존 사건은 처리 및 비-처리된 마우스에서 발생한 궤양화/괴사딱지로 인해 연구 중단된 동물 및 종양 부담 종점을 포함하였다. 뮤린 IL12 mRNA의 종양내 투여는 적절한 음성 대조군과 비교하여 MC38-R 종양의 성장을 지연시켰고, 생존 이익을 제공하였으며, 일반적으로 잘 허용되었다.

[2014] 종양 및 혈장 IL12 p70의 수준, 뿐만 아니라 다른 시토카인의 수준을 투여량의 투여 후 24시간에 결정하였다. 결과는 이전에 제시된 바와 같은 뮤린 IL12 mRNA의 종양내 투여에 의한 혈장 중 IL12의 용량 의존성 수준을 제시한다. 결과는 또한 다중 뮤린 IL12 투여 (데이터는 제시되지 않음) 후에 TNFα, IL-10, IL-13, IL-15/15R, IL-27, MIP-1β, MIP-1α, MCP-1, MCP-3, M-CSF, IL-4 및 IL-5의 지속적 용량-의존성 발현을 제시한다. GM-CSF, IL-18, IL-3, RANTES 및 IL-6은 단지 5 μg 뮤린 IL12 투여 후에만 상승된 발현 수준을 가졌다 (데이터는 제시되지 않음).

[2015] 실시예 12: IL12 mRNA 효능에 관여하는 CD8+ T 세포

[2016] IL12 mRNA 유도된 효능을 매개하는데 있어서 CD8+ T 세포의 역할을 평가하기 위해, MC38-R 세포를 마우스 내로 이식하고, CD8+ T 세포-고갈 클론 24.3을 사용하여 CD8+ T 세포를 고갈시키고, 효능 연구의 과정에 걸쳐 고갈을 확인하기 위해 혈액 중 CD8+ T 세포 수준을 모니터링하였다. 24.3 클론 또는 대조군 항체를 뮤린 IL12 mRNA의 투여 2일 전에 마우스에게 제공하였다. 고갈 또는 대조군 항체를 연속 3일 동안 매일 0.5 mg으로 제공하고, 3일 휴지한 다음, 또 다른 5회 항체 용량을 4일마다 0.2 mg으로 제공하였다. 유동 세포측정법을 실험 전반에 걸쳐 수행하여 CD8+ T 세포 고갈을 확인하였다.

[2017] 24.3 클론을 사용하여, CD8+ T 세포를 28일의 과정에 걸쳐 고갈시켰으며, 반면에 항체 대조군은 CD8+ T 세포를 고갈시키지 않았다 (도 25). 혈액 중 CD8+ T 세포 수는 유동 세포측정법에 의해 검사된 모든 시점에서 유의하

게 감소되었으며, 따라서 이는 유효 고갈을 확인시켜 준다.

[2018] 클론 24.3을 통한 CD8+ T 세포 고갈 후에 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA가 제공된 마우스는 모의 CD8+ T 세포 고갈 후에 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA가 제공된 마우스 (도 26B)와 비교하여 증가된 종양 부피를 디스플레이하였다 (도 26D). 마찬가지로, CD8+ T 세포 고갈 후에 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA가 제공된 마우스는 모의 CD8+ T 세포 고갈 후에 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA가 제공된 마우스와 비교하여 불량한 생존율을 디스플레이하였다 (도 26E). 도 26A는 모의 CD8+ T 세포 고갈 후에 음성 대조군 mRNA로 처리된 마우스에서의 종양 부피를 보여주고, 도 26C는 CD8+ T 세포 고갈 후에 음성 대조군 mRNA로 처리된 마우스에서의 종양 부피를 보여준다. 뮤린 IL12 mRNA 처리가 CD8+ T 세포 고갈에도 불구하고 종양 성장의 일부 지연을 유발하는 것처럼 보였을지라도, 뮤린 IL12 mRNA 처리 및 모의 고갈에서 관찰된 명확한 생존 이익과 대조적으로 세포독성 T 세포의 부재하에서는 어떤 완전 반응자도 존재하지 않았다. 결과는 CD8+ T 세포가 IL12 mRNA 매개된 효능에 있어서 본질적인 역할을 한다는 것을 나타낸다.

[2019] 실시예 13: IL12 mRNA의 종양내 투여 후 MC38-R 및 B16F10-AP3 종양 내 면역 침윤물의 유의한 변화

[2020] IL12 mRNA를 사용한 처리 후 MC38-R 및 B16F10-AP3 둘 다의 종양 내 면역 세포 침윤물에 유의한 변화가 발생하였다. MC38-R 종양을 0.05 μg 또는 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA로 종양내로 처리하고, B16F10-AP3 종양을 0.1 μg 또는 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA로 종양내로 처리하였다.

[2021] MC38-R 및 B16F10-AP3 모델 둘 다에서 PDL1 발현에 대한 염색 양성인 종양 내 CD11b+ 골수 세포의 백분율은 IL12 mRNA 처리 후 대부분의 시점에서 유의하게 증가하였다 (도 27A 및 도 27B).

[2022] IL12 mRNA 처리는 후기 시점에 MC38-R 및 B16F10-AP3 마우스 모델 둘 다에서 종양 내 CD8+ T 세포의 증가와 추가로 상관관계가 있었다. 특히, 면역 침윤물 (CD45+ 세포) 중 CD8+ T 세포의 비율 및 종양 조직 mg당 CD8+ 양성 세포의 수에 의해 증명된 바와 같은 T 세포의 퍼센트는, 마우스 모델 둘 다에서 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA의 투여 7일 후에 통계적으로 더 높았다 (도 28A 및 28B). 추가로, 면역 침윤물 (CD45+ 세포) 중 CD8+ T 세포의 비율에 의해 증명된 바와 같은 T 세포의 유의하게 더 높은 수는 0.1 μg 뮤린 IL12 mRNA로 처리된 B16F10-AP3 마우스에서의 종양에서 관찰되었다 (도 28B). CD45 양성 세포의 퍼센트 및 mg당 세포 둘 다는 정보를 제공한다. 제7일에, 처리군에서의 종양, 특히 0.1 μg 및 0.5 μg 군에 대한 종양은 대조군보다 더 작다.

[2023] CD8+ 세포 대 T 조절 (Treg) 세포의 비 (CD8:Treg) 증가가 MC38-R (도 29A) 및 B16F10-AP3 (도 29B) 마우스 모델 둘 다에서 관찰되었으며, 이는 개선된 이펙터 대 억제자 비를 나타낸다. 특히, 0.05 μg 또는 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA로 처리된 MC38-R 마우스는 음성 대조군과 비교하여 CD8+ T 세포 대 Treg 세포의 통계적으로 유의한 더 높은 비를 나타냈으며, 이는 제7일에 종양 조직 내 CD8+ 세포의 증가 및 Treg 세포의 감소 둘 다로부터 유발된다 (도 29A). 유사하게, 0.1 μg 또는 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA로 처리된 B16F10-AP3 마우스는 음성 대조군과 비교하여 CD8+ T 세포 대 Treg 세포의 통계적으로 더 높은 비를 나타냈으며, 이는 CD8+ 세포의 증가로부터 유발된다 (도 29B).

[2024] T 림프구 및 NK 세포의 활성화를 나타내는 CD69의 발현은 MC38-R 및 B16F10-AP3 둘 다의 종양 내 CD8+ T 세포 상에서 증가하였다 (도 30A-30B).

[2025] 자연 킬러 (NK) 세포의 활성화는 또한 IL-12 mRNA로 처리된 MC38-R 및 B16F10-AP3 종양 둘 다에서 관찰되었다 (도 31A 및 31B).

[2026] 교차-제시 수지상 세포의 증가는 MC38-R 및 B16F10-AP3 종양 모델 둘 다에서 관찰되었다. CD103+ cDC 증가는 MC38-R (도 32A) 및 B16F10-AP3 종양 (도 32B) 둘 다에서 제7일에 관찰되었다. 추가로, B16F10-AP3 종양 내 대조군과 비교하여 24시간, 72시간 및 제7일 각각에 뮤린 IL12 mRNA를 사용한 처리 후 배액 림프절에서 보다 큰 퍼센트의 활성화된 CD8+ cDC가 발견되었다 (도 32C)

[2027] 실시예 14: MC38-R 모델에서 항-PD-L1 항체와 조합된 IL12 변형된 mRNA의 생체내 항-종양 효능

[2028] 뮤린 IL12 mRNA의 투여 후에 PD-L1의 증가된 발현 (상기 실시예 11 참조)을 고려하여, 뮤린 IL12 mRNA 및 항-PD-L1 항체의 조합 요법의 효능을 연구하였다. 항-PD-L1 항체 단독요법의 효능을 평가하기 위해, MC38-R 종양 보유 마우스에게 클론 80으로부터 수득된 뮤린 항-PD-L1 항체를 투여하였다. 도 33A는 항체 대조군의 투여 후에 마우스에서의 종양 부피 변화를 보여준다. 도 33B는 항-PD-L1 항체의 투여 후에 종양 부피 변화를 보여준다. 모든 마우스는 종점 (즉, 2000 mm^3 종양)에 도달하였으며, 이는 항-PD-L1 처리에 대한 이 모델의 비감수성을 나타낸다.

[2029] MC38-R 종양 보유 마우스에게 (i) 뮤린 IL12 mRNA 단독, 또는 (ii) 뮤린 IL12 mRNA 및 뮤린 항-PD-L1 항체 조합을 iTu 투여하였다. mRNA의 3가지 투여량, 즉 0.05 μg (데이터는 제시되지 않음), 0.5 μg 및 5 μg을 시험하였다. 종양 부피 및 생존을 MC38-R 세포의 이식 후 90일의 과정에 걸쳐 각각의 군 (n=15)에서 측정하고, 2000 mm^3 종양 부피의 미리 결정된 종점에 도달할 때까지 허용된 프로토콜에 따라 일반적 임상 관찰이 이루어졌다.

[2030] 도 33C 및 33E는 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA를 사용한 조합 요법이 15마리 마우스 중 6마리에서 완전 반응을 유발한 반면에 뮤린 IL12 mRNA 단독의 투여 후에는 15마리 마우스 중 단지 1마리만이 완전 반응을 달성하였다는 것을 보여준다. 도 33D 및 33F는 5 μg 뮤린 IL12 mRNA를 사용한 조합 요법에서 15마리 마우스 중 11마리가 완전 반응을 달성한 반면에 뮤린 IL12 mRNA 단독의 투여 후에는 15마리 마우스 중 단지 5마리만이 완전 반응을 달성하였다는 것을 보여준다. 도 33G는 본 연구에서 뮤린 항-PD-L1 항체 단독은 MC38-R 보유 마우스에서 어떤 항종양 효능도 갖지 않았다는 것을 확인시켜 주는 데이터를 보여준다. 결과는 뮤린 IL12 mRNA 및 체크포인트 억제제, 예를 들어 항-PD-L1 항체의 조합 요법이 체크포인트 억제제 요법에 달리 저항성이 있는 종양, 예를 들어 MC38-R에서 상승작용적 효능을 디스플레이할 수 있다는 것을 제시한다.

[2031] 실시예 15: 항-PD-L1 항체와 조합된 IL12 변형된 mRNA의 종양내 투여의 생체내 항-종양 효능

[2032] MC-38 결장 선암종 종양을 문헌 [Rosenberg et al., Science 233:1318-1321 (1986)]에 기재된 바와 같이 마우스에 피하로 이식하였다.

[2033] MC38-R 또는 B16F10-AP3 마우스 종양 보유-마우스에게 0.05 μg, 0.5 μg 또는 5 μg 용량의 LNP-제제화된 뮤린 IL12 변형된 mRNA (화합물 18-기반 LNP와 함께 제제화된 miR122를 갖는 IL12 mRNA)의 단일 종양내 용량을 단독으로 투여하거나 또는 항-PD-L1 항체 (클론 80)의 복강내 용량과 조합하여 투여하였다. 추가의 용량을 하기 나타낸 바와 같이 투여하였다.

[2034] A. 결과

[2035] 뮤린 IL12 mRNA 및 항-PD-L1 항체 (αPD-L1)를 사용한 조합 처리의 효과를 시험하기 위해, MC38-R 마우스를 뮤린 항-PD-L1 항체 단독 (도 34A), 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA 단독 (도 34B), 또는 뮤린 항-PD-L1 항체 및 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA 둘 다 (도 34C)로 이식후 11일에 처리하였다. 항-PD-L1 항체 단독을 사용하는 처리는 종양 성장에 대해 거의 효과가 없었고 (도 34A), 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA의 단일 용량을 사용한 처리는 1개의 CR을 유발하였다 (도 34B). 뮤린 IL12 mRNA 종양내 처리가 항-PD-L1 투여 (6회 용량으로 투여됨)와 조합되었을 때, CR의 수의 큰 증가가 관찰되었다. 15마리 마우스 중 8마리 (53%)는 항-PD-L1 항체와 조합된 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA의 단일 용량 후 완전 반응을 나타냈다 (도 34C).

[2036] 면역학적으로 불모지인 것으로 생각되고 또한 항-PDL1과 같은 체크포인트 차단 요법에 저항성이 있는 B16F10-AP3 마우스에서 뮤린 IL12 mRNA 및 항-PD-L1 항체를 사용하는 조합 치료의 상승작용적 효과가 추가로 관찰되었다. 비처리 B16F10-AP3 마우스 (도 35A) 및 항-PD-L1 항체 단독으로 처리 (도 35B) 또는 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA 단독의 단일 용량으로 처리 (도 35C)된 B16F10-AP3은 어떤 CR도 생성하지 않았지만, 항-PD-L1 항체 (제11일, 제14일, 제18일, 제21일, 제25일 및 제28일에 6회 용량으로 투여됨)와 조합되어 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA의 단일 용량으로 처리된 마우스는 15마리 마우스 중에서 2개의 CR을 유발하였다 (도 35D).

[2037] 실시예 16: 원위 종양 내 뮤린 IL12 mRNA 투여 후 압스코팔 효과

[2038] 뮤린 IL12 mRNA 종양내 투여의 잠재적 압스코팔 효과를 연구하기 위해, MC38 결장 선암종 종양을 마우스에 양측으로 이식하였다 (MC38-S; 도 36A). 진행중인 연구에서, 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA로 처리된 17개/20개 MC38-S 종양 (도 36D) 및 5 μg 뮤린 IL12 mRNA로 처리된 19개/20개 MC38-S 종양 (도 36F)은 지금까지 약 50개월 후에 완전 반응을 나타냈다. 추가로, 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA-처리된 마우스에서의 3개/20개 원위 종양 (도 36E) 및 5 μg 뮤린 IL12 mRNA-처리된 마우스에서의 16개/20개 원위 종양 (도 36G)은 지금까지 약 50개월 후에 완전 반응을 나타냈다. 음성 대조군에 의한 결과는 도 36B 및 36C에 제시된다.

[2039] 이들 압스코팔 효과는 진행중인 연구에서 뮤린 IL12 mRNA 처리가 항-PD-L1 처리와 조합될 때 증폭된다. 양측 MC38 종양이 이식된 마우스에게 0.5 μg 뮤린 IL12 mRNA (도 37C-37D) 또는 5 μg 뮤린 IL12 mRNA (도 37E-37F)를 단독요법으로서 (도 37C 및 37E) 또는 항-PD-L1 항체와 조합하여 (2주 동안 1주에 2회 20 mg/kg의 IP 주사에 의해 투여됨; 도 37D 및 37F) 1개의 종양 내로 종양내로 투여하였다. 지금까지, 3개/20개 CR 및 16개/20개 CR이 0.5 μg (도 37C) 및 5 μg (도 37E) 뮤린 IL12 mRNA-처리된 마우스에서 양측에서 관찰되었고, 8개

/20개 CR 및 20개/20개 CR이 항-PD-L1 및 0.5 μg (도 37D) 또는 5 μg (도 37F) 뮤린 IL12 mRNA의 조합으로 처리된 마우스에서 양측에서 관찰되었다. 음성 대조군에 의한 결과는 도 37A 및 37B에 제시된다.

[2040] 실시예 17: 인간 IL12를 코딩하는 코돈-최적화된 mRNA의 평가

[2041] 실시예 1에서 생성된 mIL12_miR122 구축물에 추가로, 인간 IL12 폴리펩티드를 코딩하는 20종의 코돈-최적화된 mRNA (hIL12AB 001-020)를 제조하였다. 이들 mRNA는 또한 3'UTR에 miR-122 결합 부위를 가졌다.

[2042] mRNA를 N1-메틸슈도우리딘으로 완전히 변형시켰다. 변형된 mRNA를 스크리닝을 위해 MC3 지질 나노입자 (LNP) 중에 제제화하였다. HeLa 세포를 표준 형질감염 프로토콜을 사용하여 형질감염시키고, 형질감염후 ~22시간에 발현을 결정하였다. 발현을 야생형 muIL12 구축물로부터의 것에 대해 정규화하였다. 시험된 대부분의 구축물은 mIL12_miR122 구축물에 비해 ~2배 이하의 발현을 나타냈다.

[2043] HeLa 세포에서 높은 발현을 나타내는 구축물을 또한 MC38 세포, Heb3B 세포 및 A20 세포에서 발현에 대해 시험하여, 다양한 종양 세포주에서의 발현을 확인하였다.

[2044] 변이체 hIL12AB_002, hIL12AB_006 및 hIL12AB_021을 생체내에서 시험하기 위해 추가로 선택하였다. C57B16 마우스에 A20 세포를 피하로 이식하였다 (A20 종양 모델). 종양이 성장하도록 하고, 후속적으로 LNP-캡슐화된 mRNA를 종양내로 주사하였다. 혈장, 종양, 간 및 비장을 mRNA의 단일 종양내 용량의 투여후 6 및 24시간에 수집하였다 (군당 n=6). 변이체 hIL12AB_002 및 hIL12AB_006은 특히 mIL12_miR122 mRNA와 비교하여, 예를 들어 혈장 및 종양에서 우수한 발현을 나타냈다.

[2045] 시험관내 및 생체내 집합적 스크리닝에 기초하여, hIL12AB_002가 hIL12AB를 코딩하는 바람직한 mRNA로서 선택되었다 (도 38).

[2046] 다른 실시양태

[2047] 사용된 단어는 제한 보다는 설명의 단어라는 것 및 보다 넓은 측면에서 본 개시내용의 실제 범주 및 취지에 벗어나지 않으면서 첨부된 청구범위의 영역 내에서 변화가 이루어질 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[2048] 본 개시내용이 여러 기재된 실시양태와 관련하여 일부 길게 및 일부 상세하게 기재되었지만, 그것은 임의의 이러한 상세내용 또는 실시양태 또는 임의의 특정한 실시양태로 제한되어야 한다고 의도되는 것이 아니라, 선행 기술을 고려하여 첨부된 청구범위의 가능한 가장 넓은 해석을 제공하고 이에 따라 본 개시내용의 의도된 범주를 효과적으로 포괄하도록 이러한 청구범위와 관련하여 해석될 것이다.

[2049] 본원에 언급된 모든 공개문헌, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 그 전문이 참조로 포함된다. 상충하는 경우에, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 추가로, 섹션 표제, 물질, 방법 및 예는 단지 예시적이고 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[2050] 발명의 상세한 설명 섹션은 청구범위를 해석하는데 사용되는 것으로 의도되며 발명의 개요 및 요약서 섹션은 그렇지 않다는 것인 인지될 것이다. 발명의 내용 및 요약서 섹션은 발명자(들)가 고려하는 본 개시내용의 1개 이상, 그러나 모두는 아닌 예시적인 실시양태를 제시할 수 있고, 따라서 본 개시내용 및 첨부된 청구범위를 어떤 방식으로도 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[2051] 본 개시내용은 명시된 기능 및 그의 관계의 구현을 예시하는 기능 빌딩 블록의 도움으로 상기에 기재하였다. 이러한 기능적 빌딩 블록의 경계는 설명의 편의를 위해서 본원에서 임의적으로 규정하였다. 명시된 기능 및 그의 관계가 적절하게 수행되는 한 대안적 경계가 규정될 수 있다.

[2052] 구체적 실시양태의 상기 기재는 다른 자들이 관련 기술분야의 기술 내의 지식을 적용함으로써, 과도한 실험 없이, 본 개시내용의 일반적 개념에서 벗어나지 않으면서, 그러한 구체적 실시양태와 같은 다양한 적용을 용이하게 변형 및/또는 적합화시킬 수 있는 본 개시내용의 일반적 성질을 완전히 드러낼 것이다. 따라서, 이러한 적합화 및 변형은 본원에 제시된 교시 및 지침을 기초로, 개시된 실시양태의 등가물의 의미 및 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본 명세서의 용어 또는 어구가 본 교시 및 지침을 고려하여 통상의 기술자에 의해 해석되도록, 본원의 어구 또는 용어는 제한이 아니라 설명의 목적을 위한 것임이 이해될 것이다.

[2053] 본 개시내용의 범위 및 범주는 임의의 상기 기재된 예시적인 실시양태에 의해 제한되어야 하는 것이 아니라, 단지 하기 청구범위 및 그의 등가물에 따라서만 규정되어야 한다.

도면

도면1

(1) 신호 (IL12B)가 없는 야생형 IL12B 아미노산 (SEQ ID NO: 1):
IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEV
LSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTC
GAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLK
PLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSS
WSEWASVPCS

(2) 신호 (IL12B)가 없는 야생형 IL12B 핵산 (SEQ ID NO: 2):
ATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAGAATTGGATTGGTATCCGGATGCCCCTGGAGAAATGGTGGT
CCTCACCTGTGACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTG
GCAAAACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTT
CTAAGCCATTCGCTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGACCAGAA
AGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACGTTTCACCTGCTGGTGGCTGA
CGACAATCAGTACTGATTTGACATTCAGTGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGGGGTGACGTGC
GGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGA
GGACAGTGCCTGCCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCACAAGCTCAAGT
ATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCTGACCCACCCAAGAACTTGCAGCTGAAG
CCATTAAAGAATTCTCGGCAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTT
CTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGATAGAGTCTTCACGGACAAGA
CCTCAGCCACGGTCATCTGCCGCAAAAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCT
TGGAGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGT

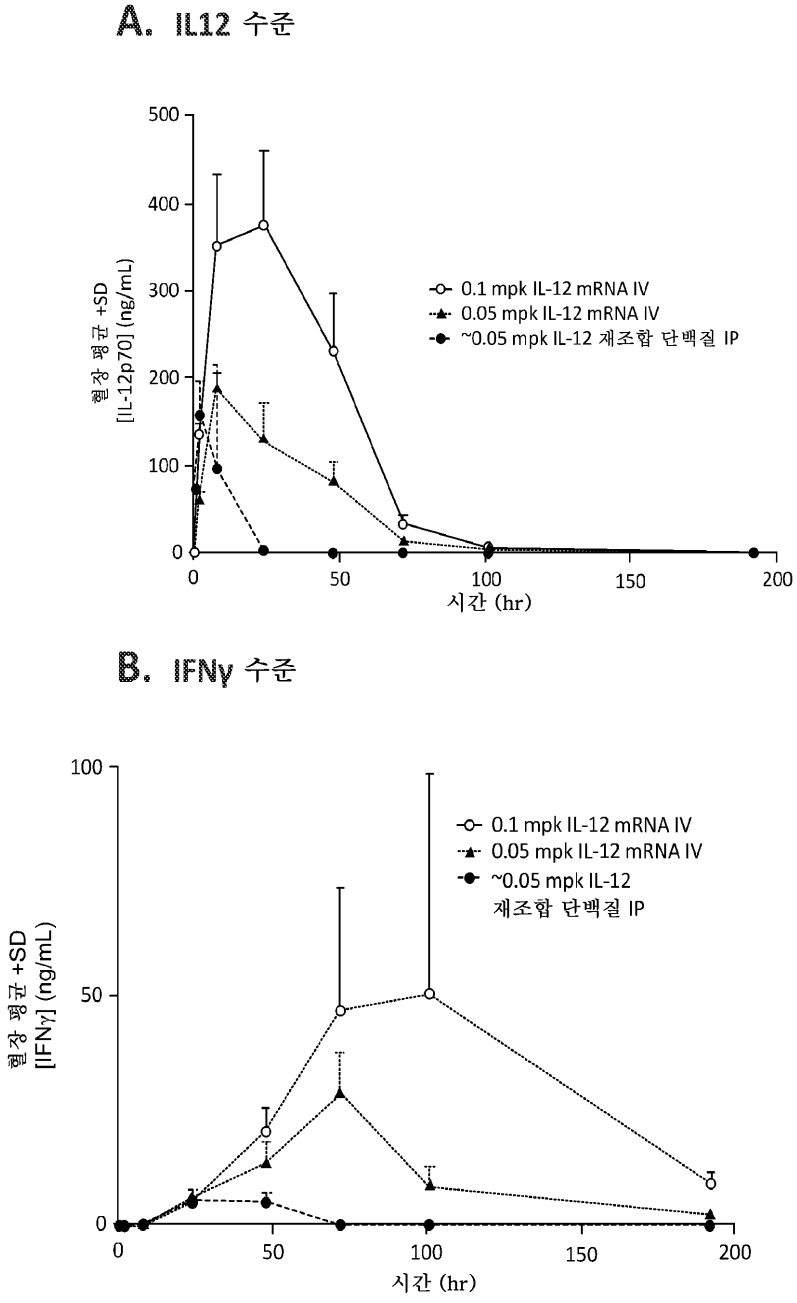
(3) 신호 펩티드가 없는 야생형 IL12A 아미노산 (SEQ ID NO: 3):
RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESC
LNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQAL
NFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS

(4) 신호 펩티드가 없는 야생형 IL12A 핵산 (SEQ ID NO: 4):
AGAAACCTCCCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGAATGTTCCCATGCCTTCACCACTCCCAAAACCTGCTGAGGGCC
GTCAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGACAAACTCTAGAATTTTACCCTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGAA
GATATCACAAAAGATAAAACCAGCACAGTGGAGGCCTGTTTACCATTGGAATTAACCAAGAATGAGAGTTGCCTA
AATTCCAGAGAGACCTCTTTCATAACTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCAGAAAGACCTCTTTTATGATGGCCCTG
TGCCTTAGTAGTATTTATGAAGACTTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTTCTGATG
GATCCTAAGAGGCAGATCTTTCTAGATCAAAACATGCTGGCAGTTATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTC
AACAGTGAGACTGTGCCACAAAAATCCTCCCTTGAAGAACCGGATTTTTATAAAACTAAAATCAAGCTCTGCATA
CTTCTTCATGCTTTCAGAATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCTTCC

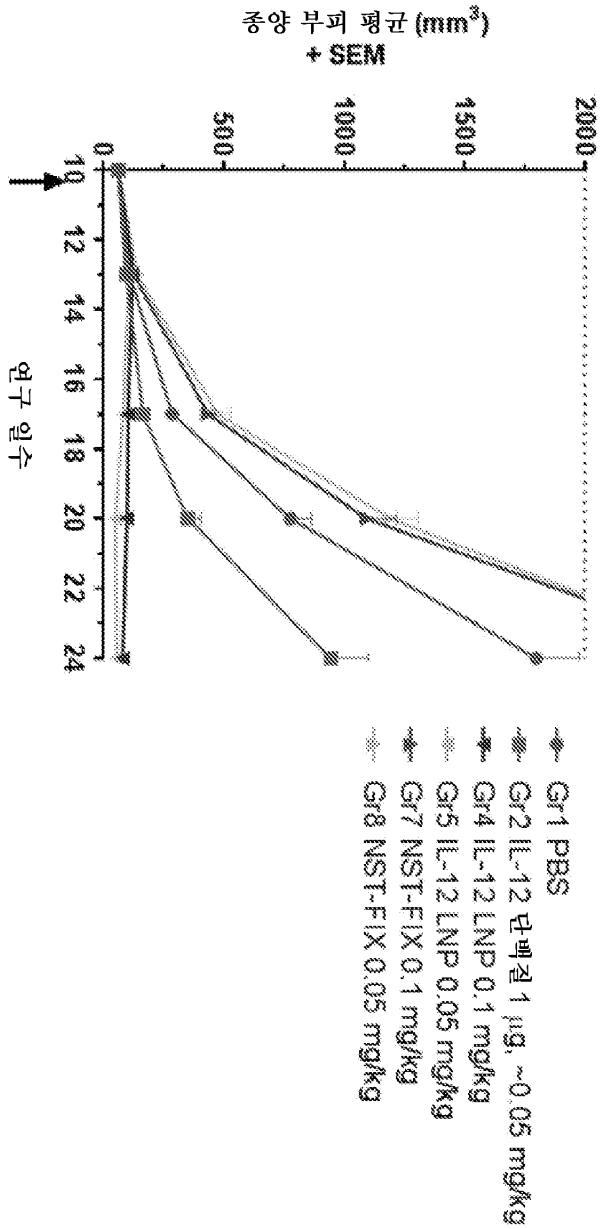
(5) 야생형 IL12B 신호 펩티드 아미노산 : (SEQ ID NO: 45)
MCHQQLVISWFSLVFLASPLVA

(6) 야생형 IL12B 신호 펩티드 핵산 : (SEQ ID NO: 46)
ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCTCCCCTCGTGGCC

도면2

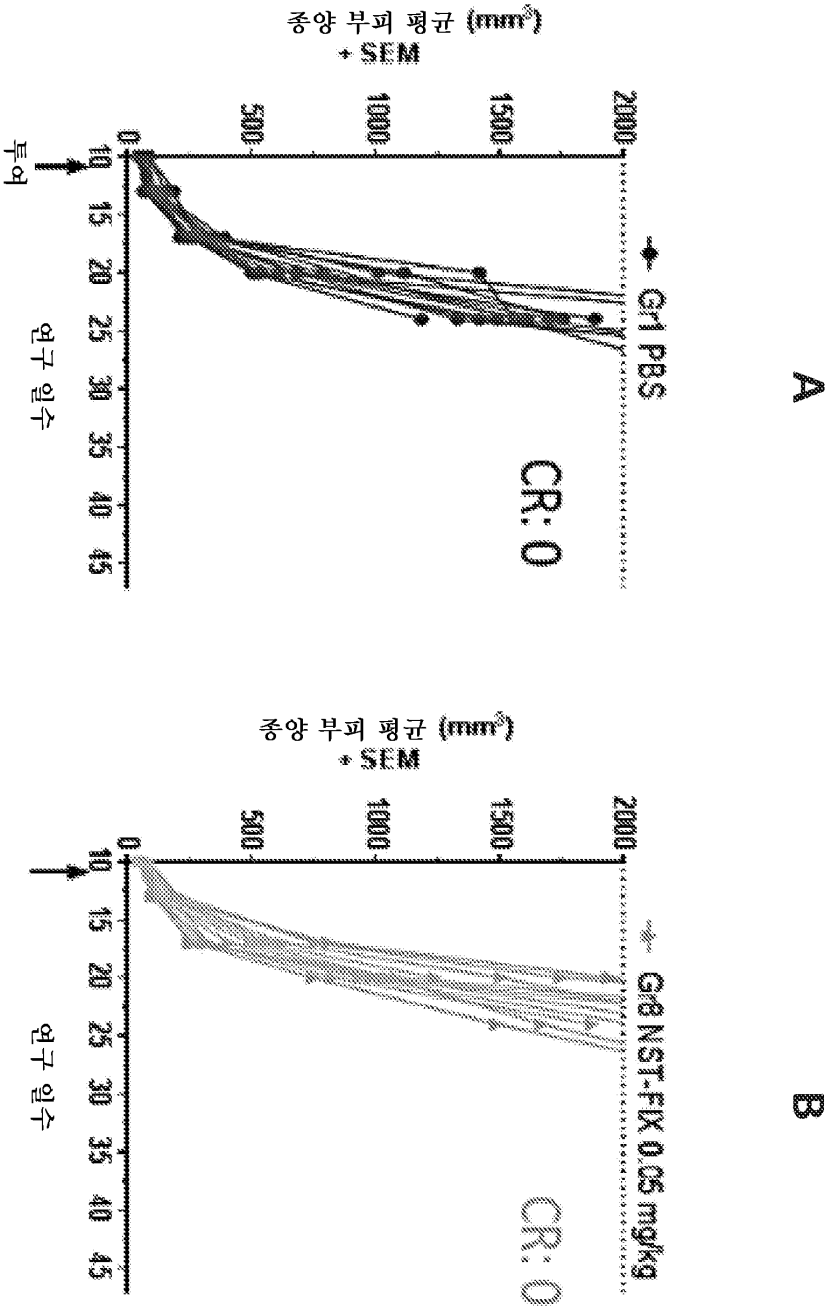

A. IL12 수준
혈장 평균 +SD
[IL-12p70] (ng/mL)
500
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200
시간 (hr)
0.1 mpk IL-12 mRNA IV
0.05 mpk IL-12 mRNA IV
~0.05 mpk IL-12 재조합 단백질 IP
B. IFNγ 수준
혈장 평균 +SD
[IFNγ] (ng/mL)
100
50
0
0
50
100
150
200
시간 (hr)
0.1 mpk IL-12 mRNA IV
0.05 mpk IL-12 mRNA IV
~0.05 mpk IL-12
재조합 단백질 IP

도면3

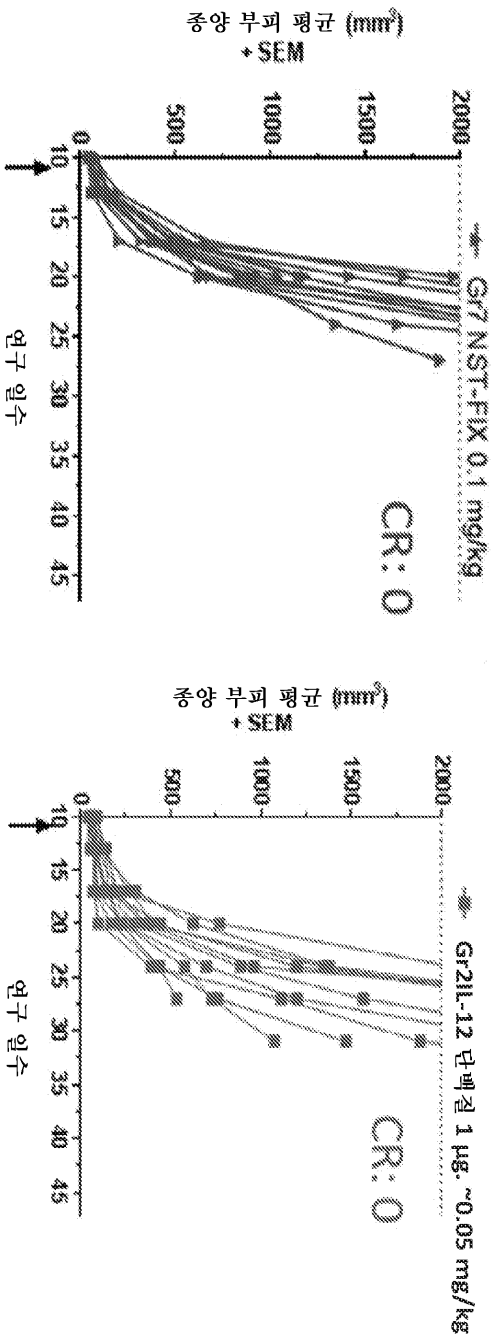


LNP 중의 IL12 mRNA의 단일 IV 용량은 강건한 효능을 나타냄

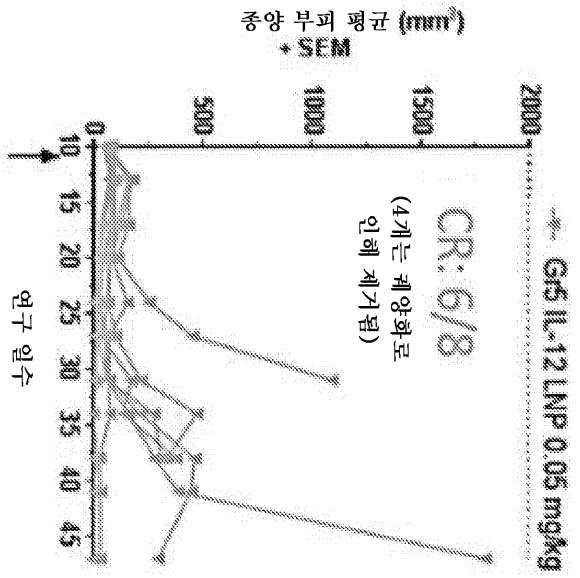
도면4i


A
종양 부피 평균 (mm³)
+ SEM
0
500
1000
1500
2000
투여
10
15
20
25
30
35
40
45
연구 일수
Gr1 PBS
CR: 0
B
종양 부피 평균 (mm³)
+ SEM
0
500
1000
1500
2000
10
15
20
25
30
35
40
45
연구 일수
Gr8 NST-FK 0.05 mg/kg
CR: 0

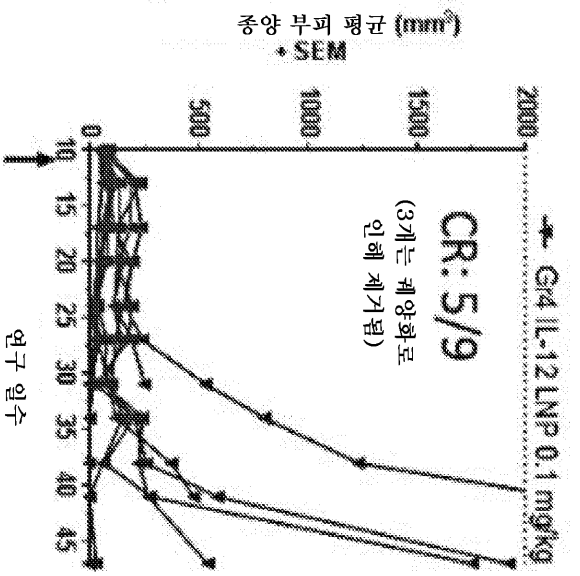
도면4ii


종양 부피 평균 (mm³)
+SEM
0
500
1000
1500
2000
10
15
20
25
30
35
40
45
연구 일수
Gr7 NST-FIX 0.1 mg/kg
CR: 0
C
종양 부피 평균 (mm³)
+SEM
0
500
1000
1500
2000
10
15
20
25
30
35
40
45
연구 일수
Gr2IL-12 단백질 1 μg, ~0.05 mg/kg
CR: 0
D

도면4iii

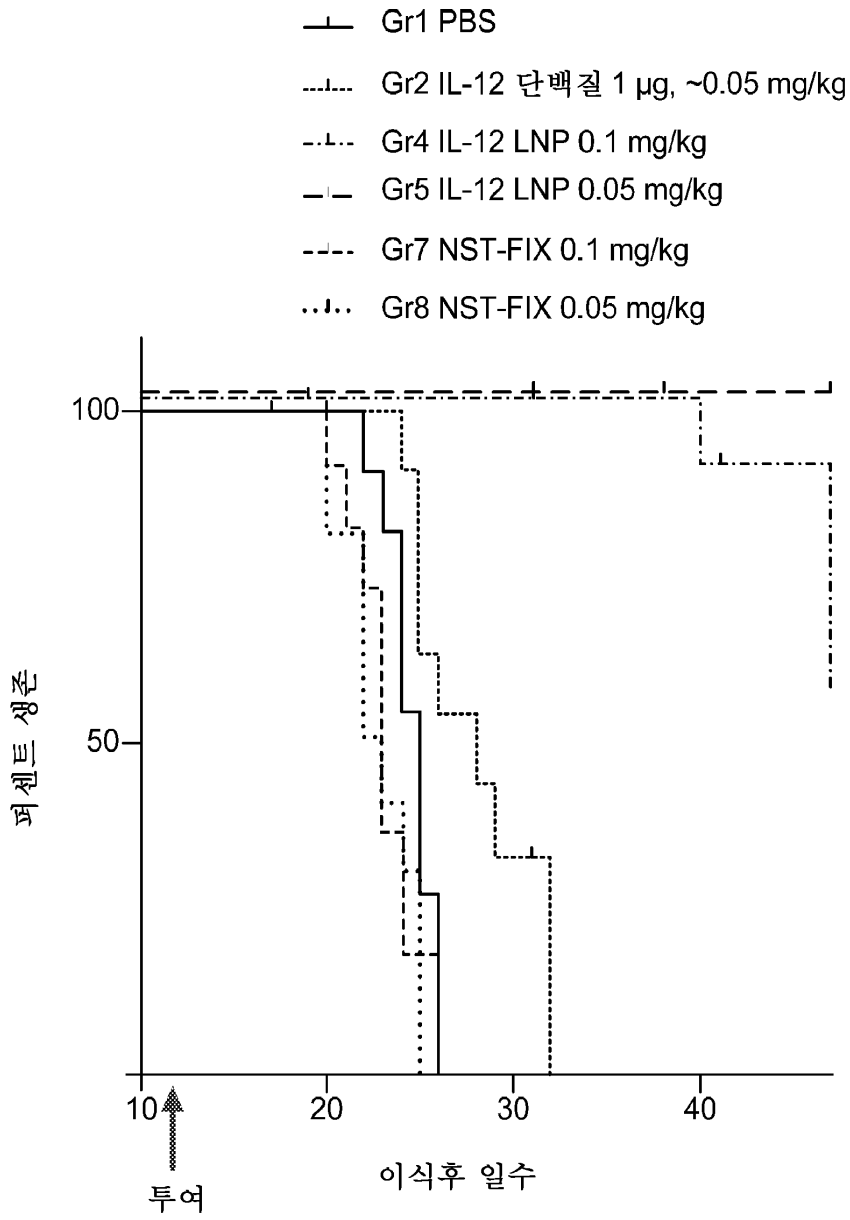

종양 부피 평균 (mm³)
+ SEM
0
500
1000
1500
2000
10
15
20
25
30
35
40
45
연구 일수
CR: 6/8
(4개는 궤양화로
인해 제거됨)
G5 IL-12 LNP 0.05 mg/kg

E

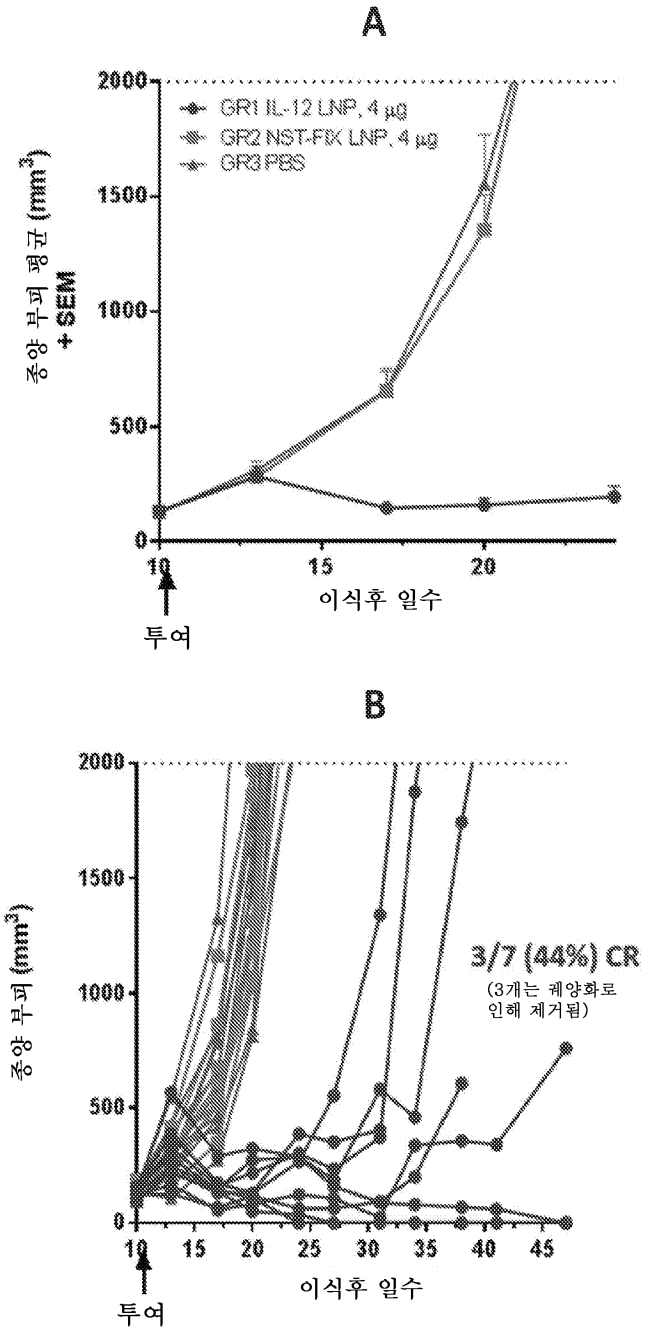

종양 부피 평균 (mm³)
+ SEM
0
500
1000
1500
2000
10
15
20
25
30
35
40
45
연구 일수
CR: 5/9
(3개는 궤양화로
인해 제거됨)
G4 IL-12 LNP 0.1 mg/kg

F

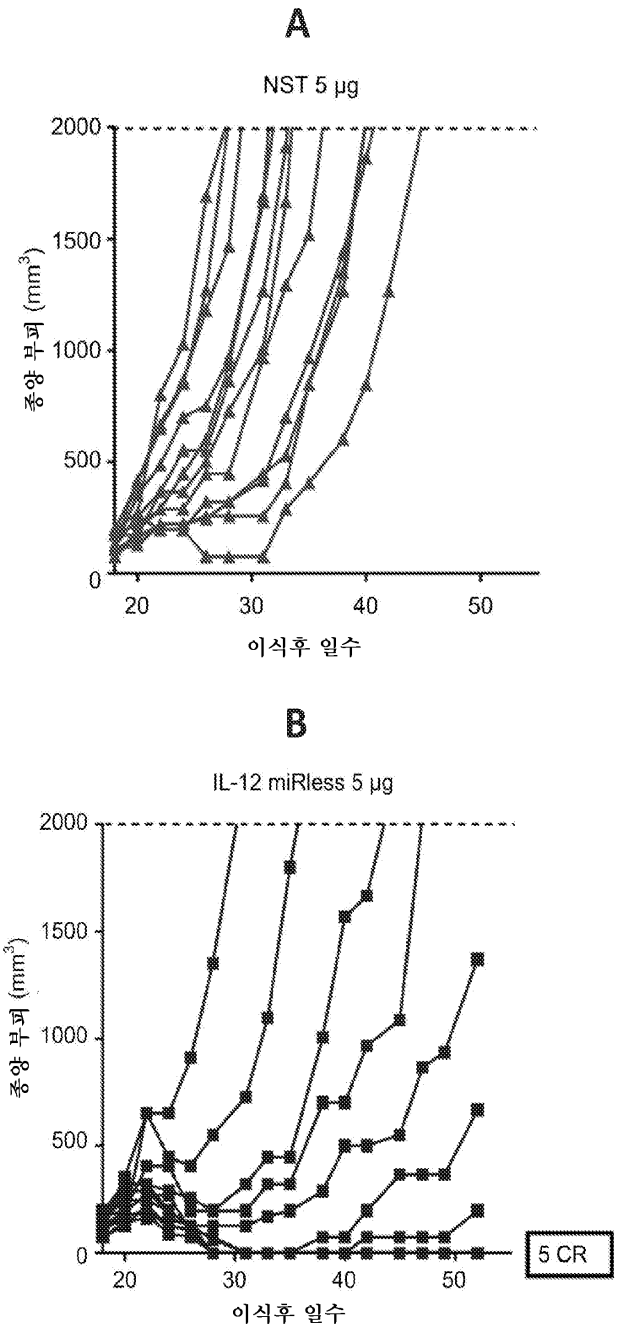
도면5


카플란-마이어 (제47일)
Gr1 PBS
Gr2 IL-12 단백질 1 μg, ~0.05 mg/kg
Gr4 IL-12 LNP 0.1 mg/kg
Gr5 IL-12 LNP 0.05 mg/kg
Gr7 NST-FIX 0.1 mg/kg
Gr8 NST-FIX 0.05 mg/kg
퍼센트 생존
100
50
10
20
30
40
투여
이식후 일수

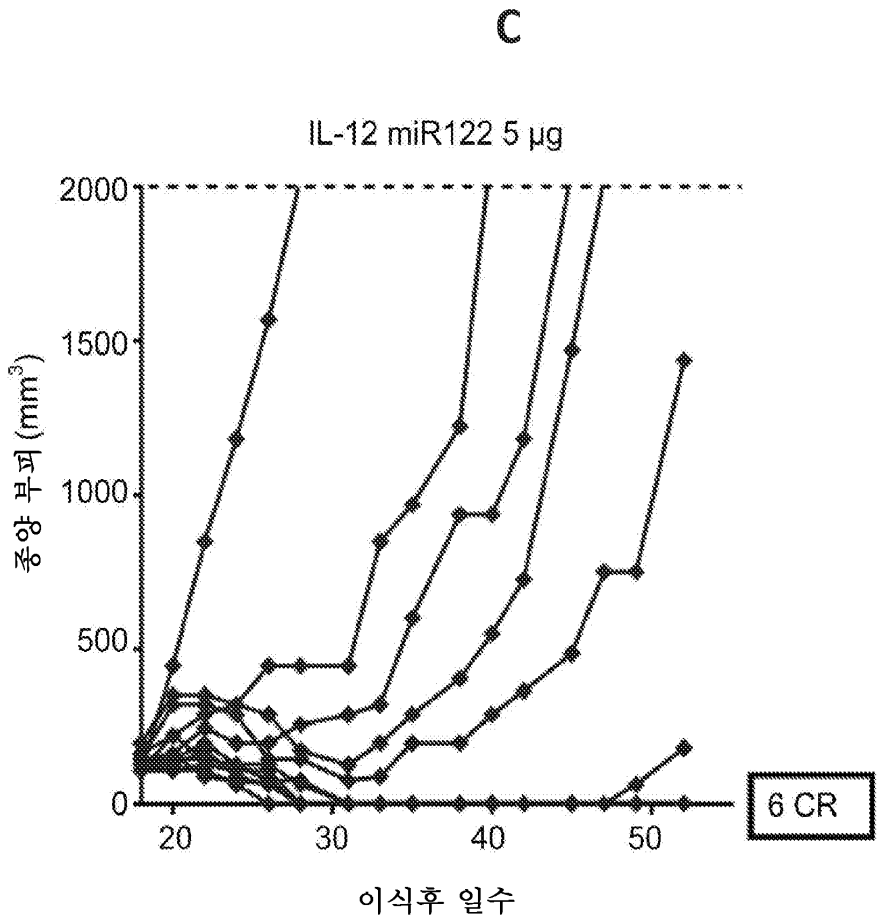
도면6


A
2000
1500
1000
500
0
GR1 IL-12 LNP, 4 μg
GR2 NST-FIX LNP, 4 μg
GR3 PBS
종양 부피 평균 (mm3) + SEM
10
15
20
이식후 일수
투여
B
2000
1500
1000
500
0
종양 부피 (mm3)
3/7 (44%) CR
(3개는 췌양화로 인해 제거됨)
10
15
20
25
30
35
40
45
이식후 일수
투여

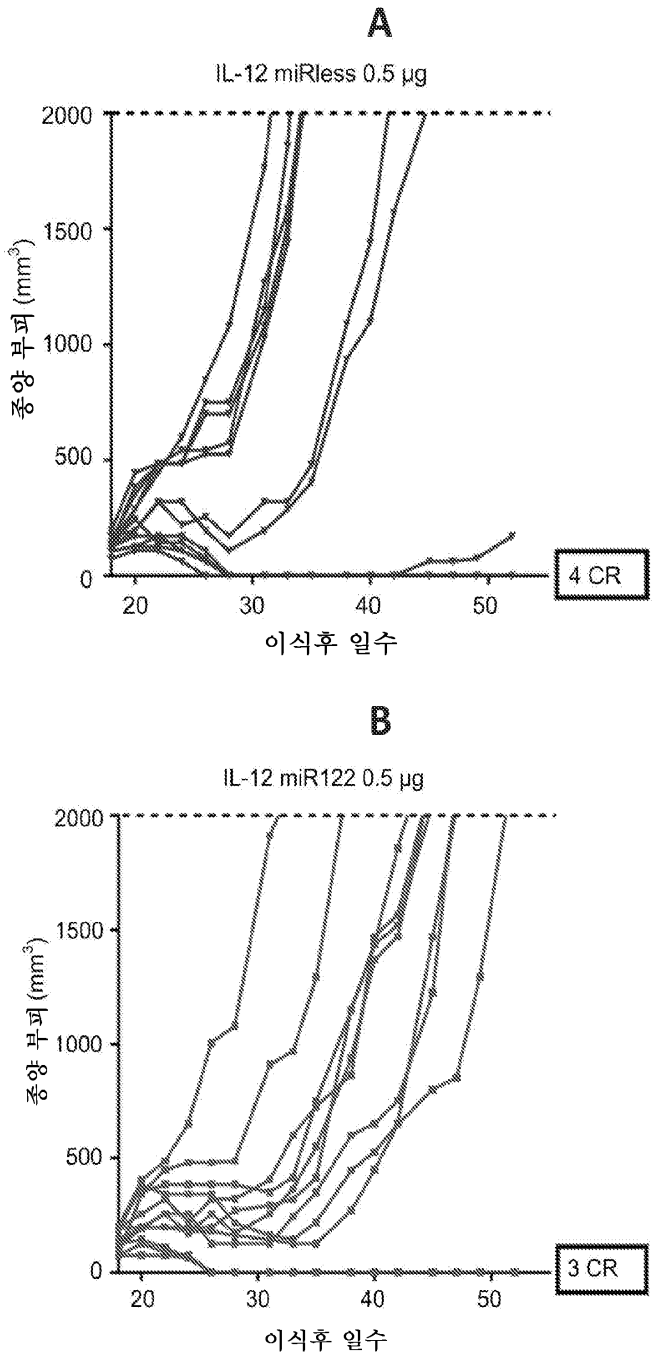
도면7i


A
NST 5 μg
2000
1500
1000
500
0
종양 부피 (mm3)
20
30
40
50
이식후 일수
B
IL-12 miRless 5 μg
2000
1500
1000
500
0
종양 부피 (mm3)
5 CR
20
30
40
50
이식후 일수

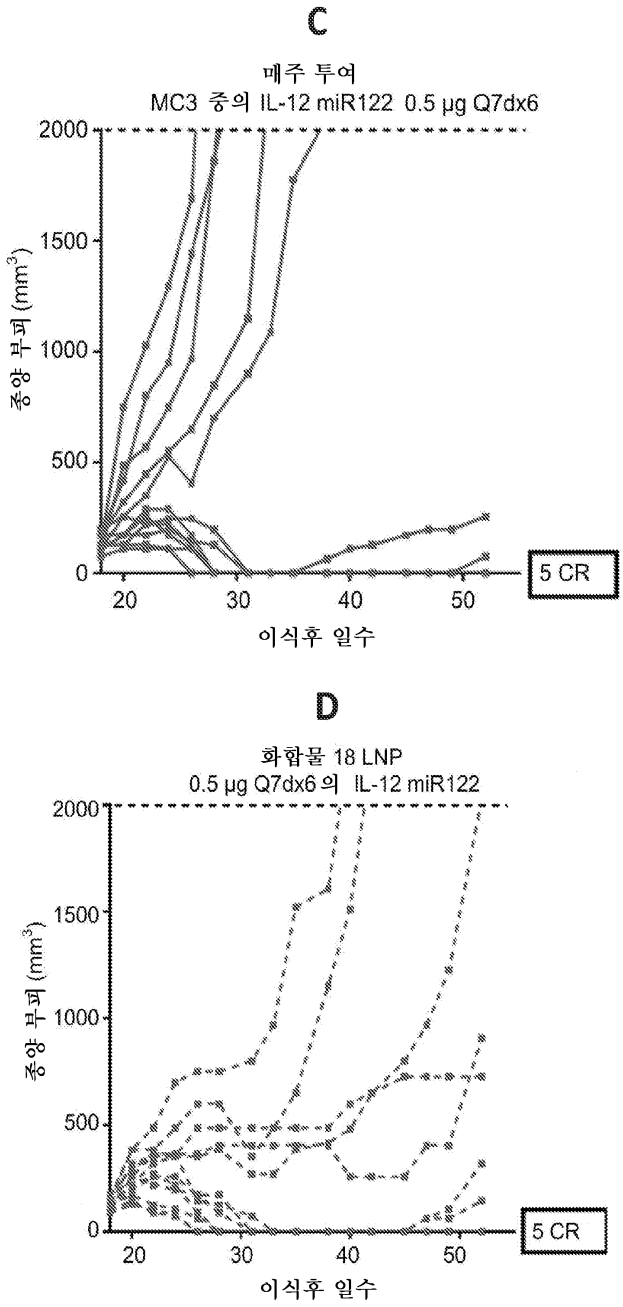
도면7ii


C
IL-12 miR122 5 μg
2000
1500
1000
500
0
종양 부피 (mm3)
20
30
40
50
6 CR
이식후 일수

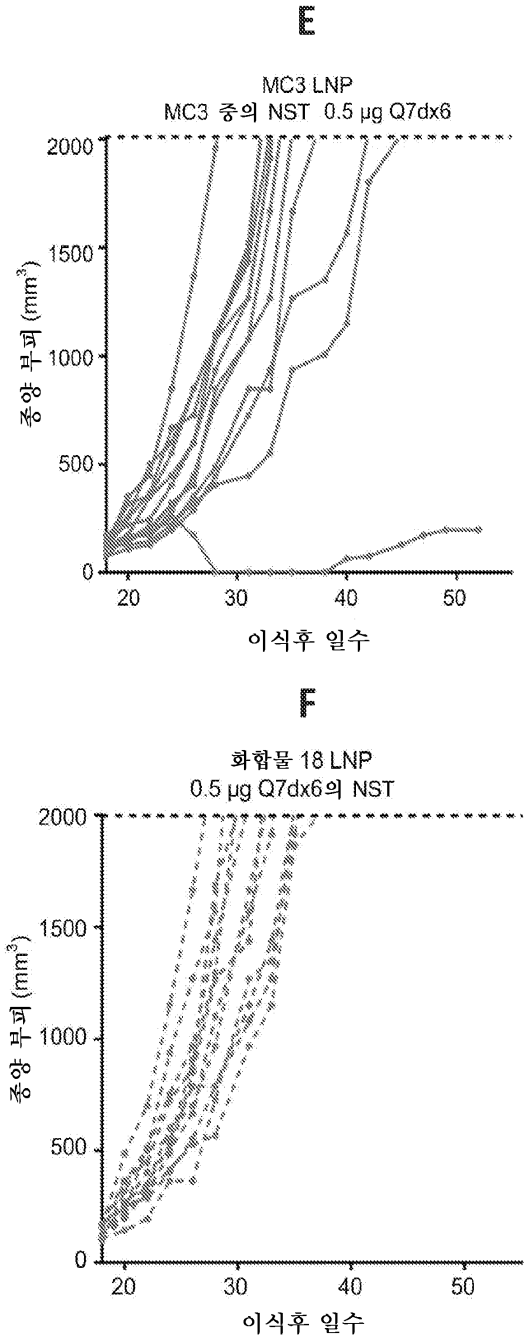
도면8i


A
IL-12 miRless 0.5 μg
2000
1500
1000
500
0
종양 부피 (mm3)
20
30
40
50
이식후 일수
4 CR
B
IL-12 miR122 0.5 μg
2000
1500
1000
500
0
종양 부피 (mm3)
20
30
40
50
이식후 일수
3 CR

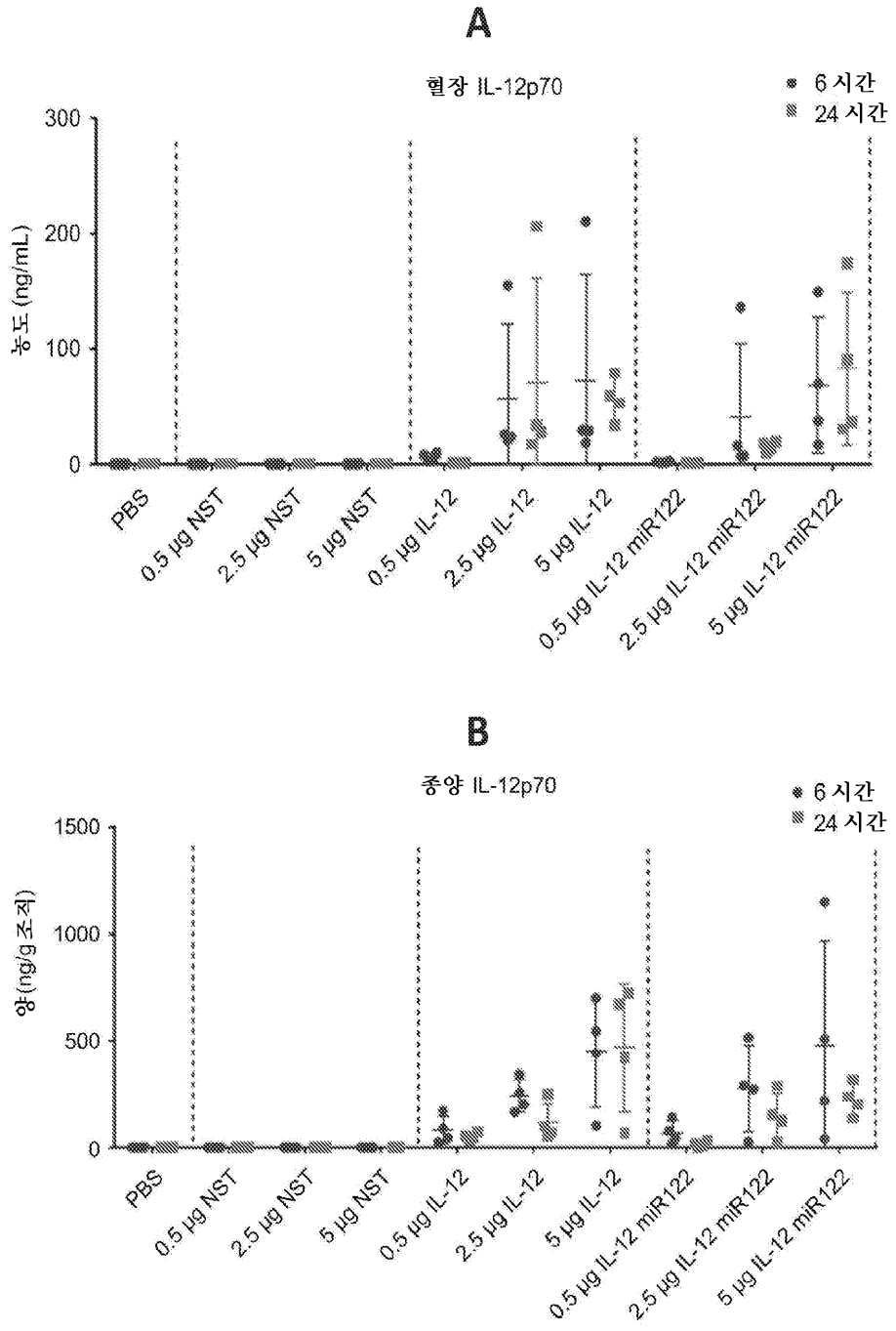
도면8ii


C
매주 투여
MC3 중의 IL-12 miR122 0.5 μg Q7dx6
종양 부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
20
30
40
50
5 CR
이식후 일수
D
화합물 18 LNP
0.5 μg Q7dx6 의 IL-12 miR122
종양 부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
20
30
40
50
5 CR
이식후 일수

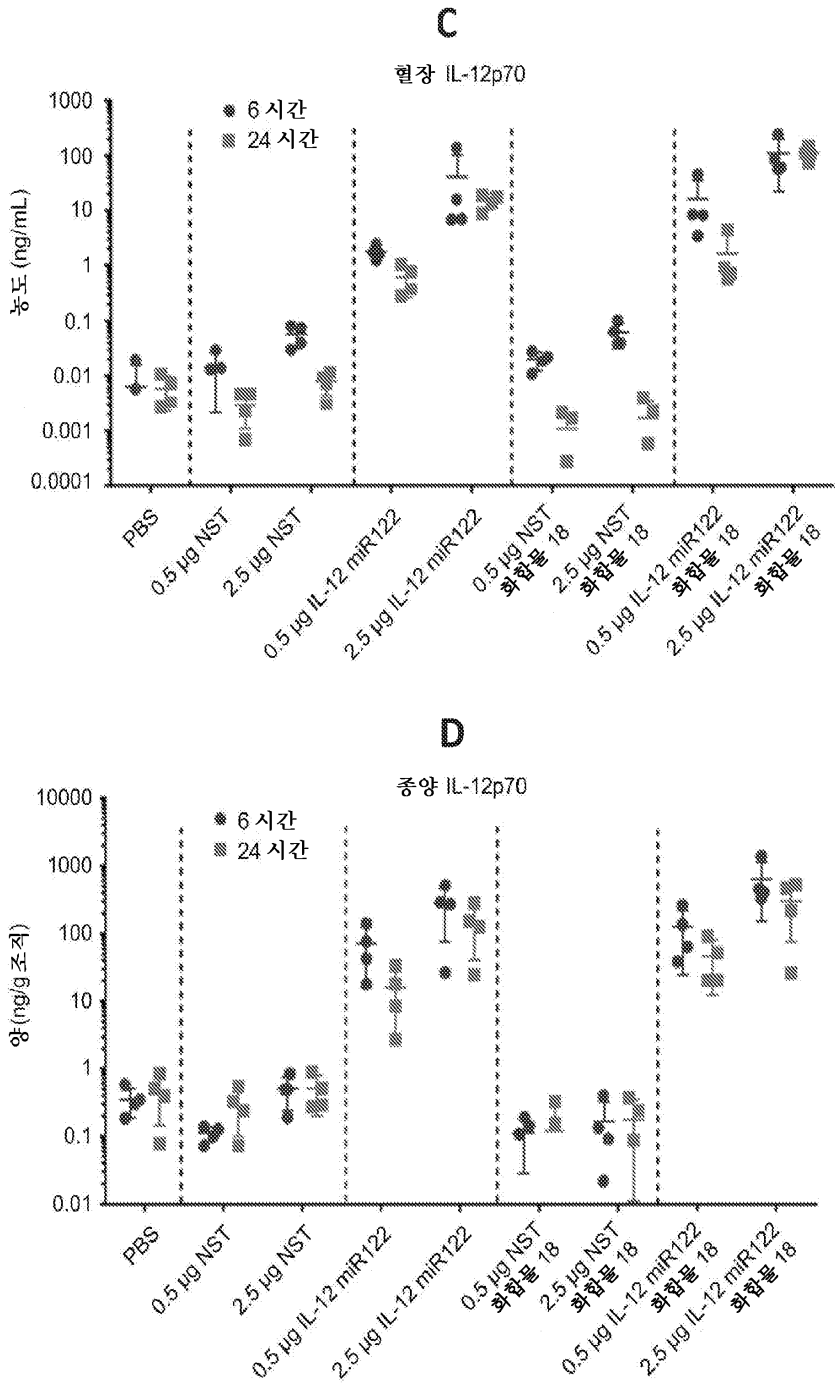
도면8iii


E
MC3 LNP
MC3 중의 NST 0.5 μg Q7dx6
종양 부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
20
30
40
50
이식후 일수
F
화합물 18 LNP
0.5 μg Q7dx6의 NST
종양 부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
20
30
40
50
이식후 일수

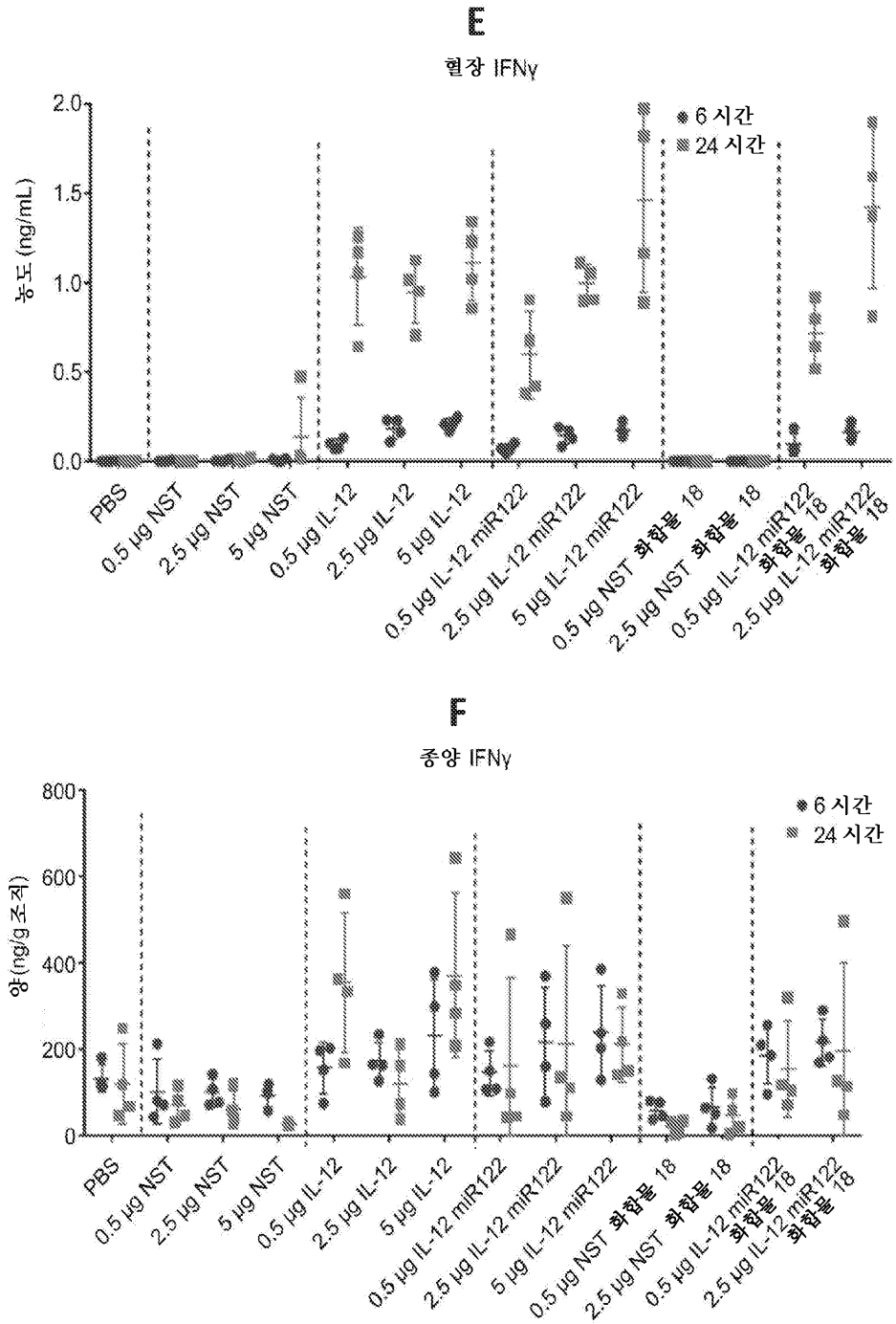
도면9i


A
혈장 IL-12p70
6 시간
24 시간
농도 (ng/mL)
300
200
100
0
PBS
0.5 μg NST
2.5 μg NST
5 μg NST
0.5 μg IL-12
2.5 μg IL-12
5 μg IL-12
0.5 μg IL-12 miR122
2.5 μg IL-12 miR122
5 μg IL-12 miR122
B
종양 IL-12p70
6 시간
24 시간
양(ng/g 조직)
1500
1000
500
0
PBS
0.5 μg NST
2.5 μg NST
5 μg NST
0.5 μg IL-12
2.5 μg IL-12
5 μg IL-12
0.5 μg IL-12 miR122
2.5 μg IL-12 miR122
5 μg IL-12 miR122

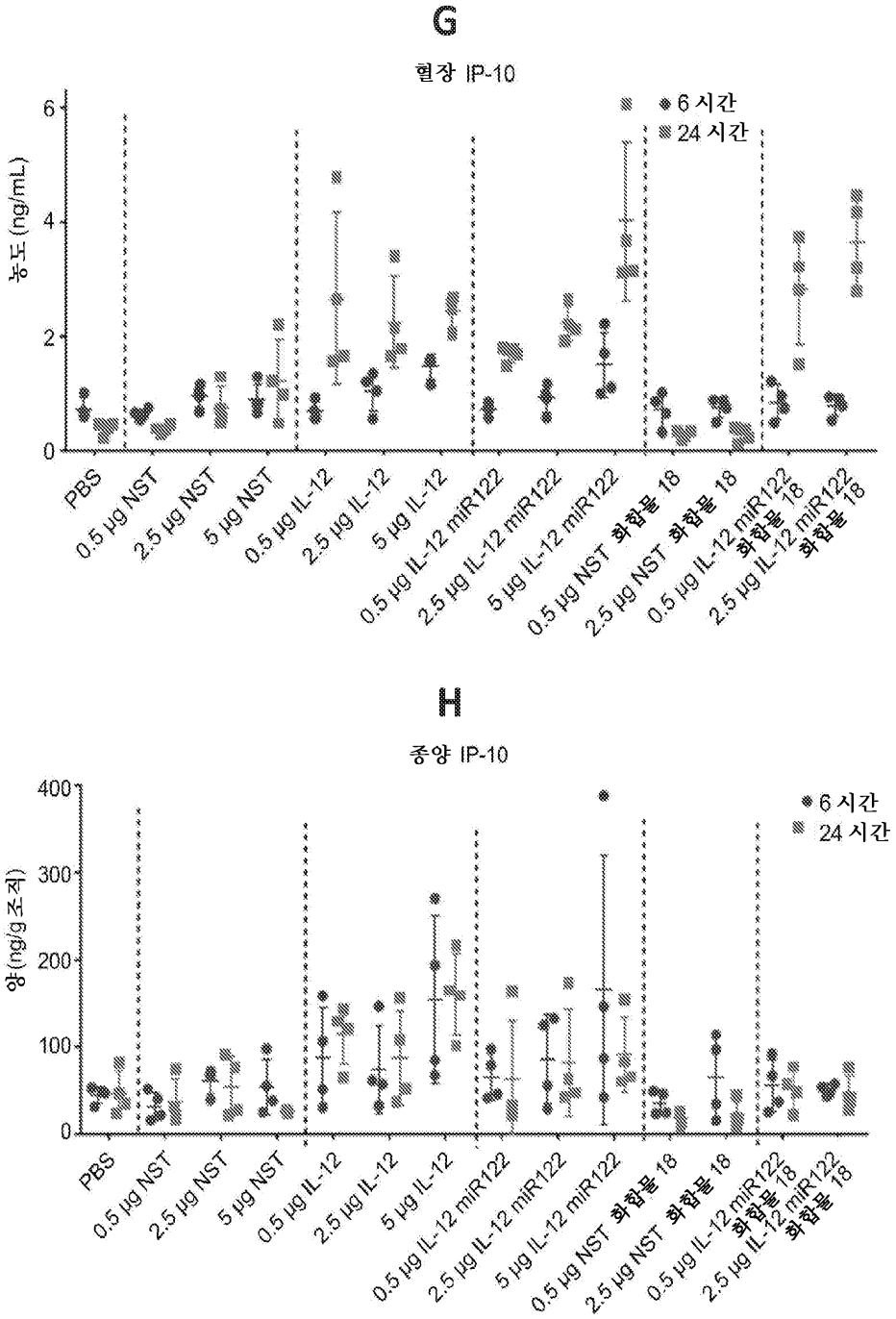
도면9ii


C
혈장 IL-12p70
6 시간
24 시간
농도 (ng/mL)
1000
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
PBS
0.5 μg NST
2.5 μg NST
0.5 μg IL-12 miR122
2.5 μg IL-12 miR122
0.5 μg NST 화합물 18
2.5 μg NST 화합물 18
0.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
2.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
D
종양 IL-12p70
6 시간
24 시간
양(ng/g 조직)
10000
1000
100
10
1
0.1
0.01
PBS
0.5 μg NST
2.5 μg NST
0.5 μg IL-12 miR122
2.5 μg IL-12 miR122
0.5 μg NST 화합물 18
2.5 μg NST 화합물 18
0.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
2.5 μg IL-12 miR122 화합물 18

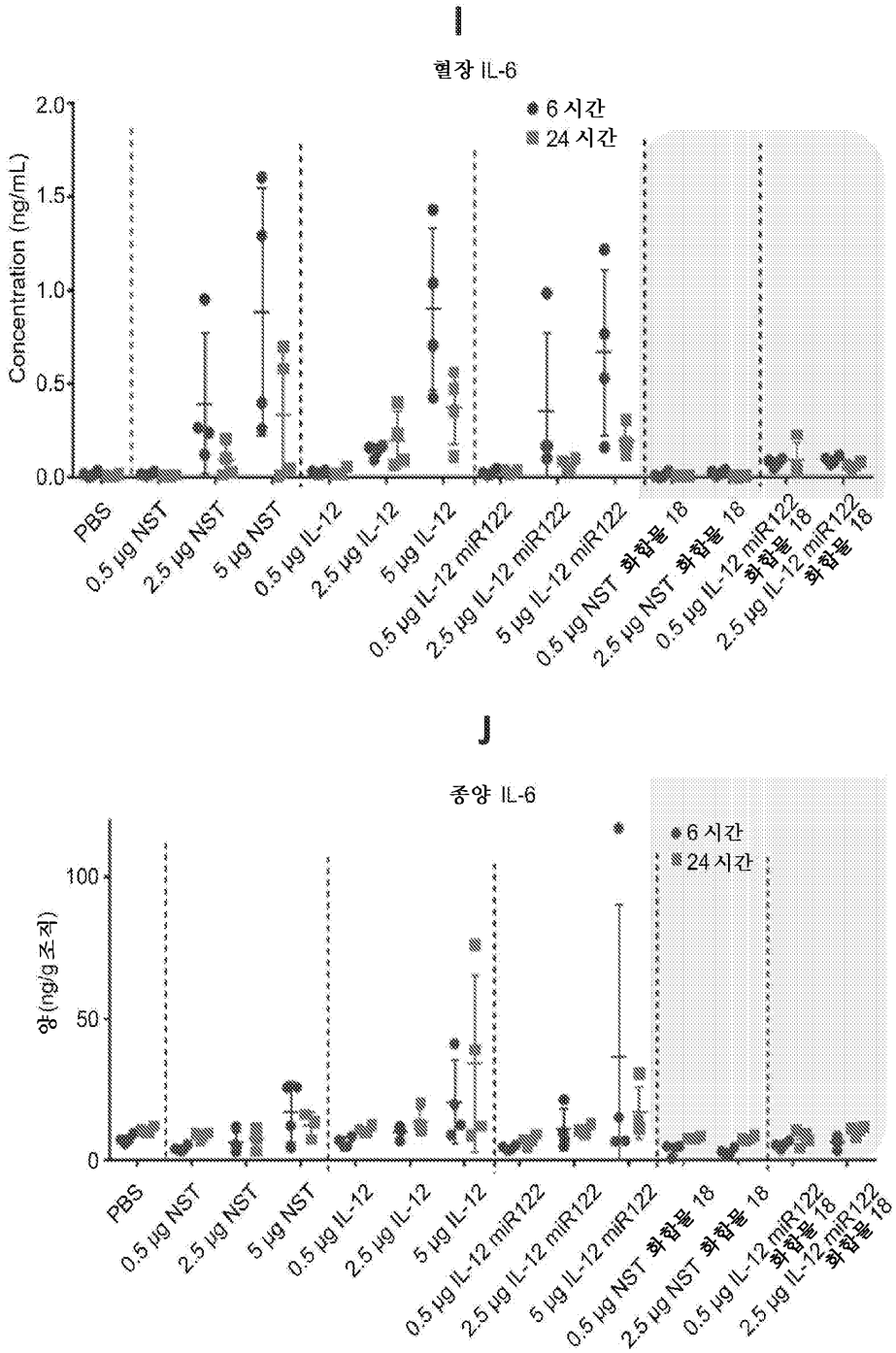
도면9iii


E
혈장 IFNγ
농도 (ng/mL)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
6 시간
24 시간
PBS
0.5 μg NST
2.5 μg NST
5 μg NST
0.5 μg IL-12
2.5 μg IL-12
5 μg IL-12
0.5 μg IL-12 miR122
2.5 μg IL-12 miR122
5 μg IL-12 miR122
0.5 μg NST 화합물 18
2.5 μg NST 화합물 18
0.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
2.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
F
종양 IFNγ
양(ng/g 조직)
800
600
400
200
0
6 시간
24 시간
PBS
0.5 μg NST
2.5 μg NST
5 μg NST
0.5 μg IL-12
2.5 μg IL-12
5 μg IL-12
0.5 μg IL-12 miR122
2.5 μg IL-12 miR122
5 μg IL-12 miR122
0.5 μg NST 화합물 18
2.5 μg NST 화합물 18
0.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
2.5 μg IL-12 miR122 화합물 18

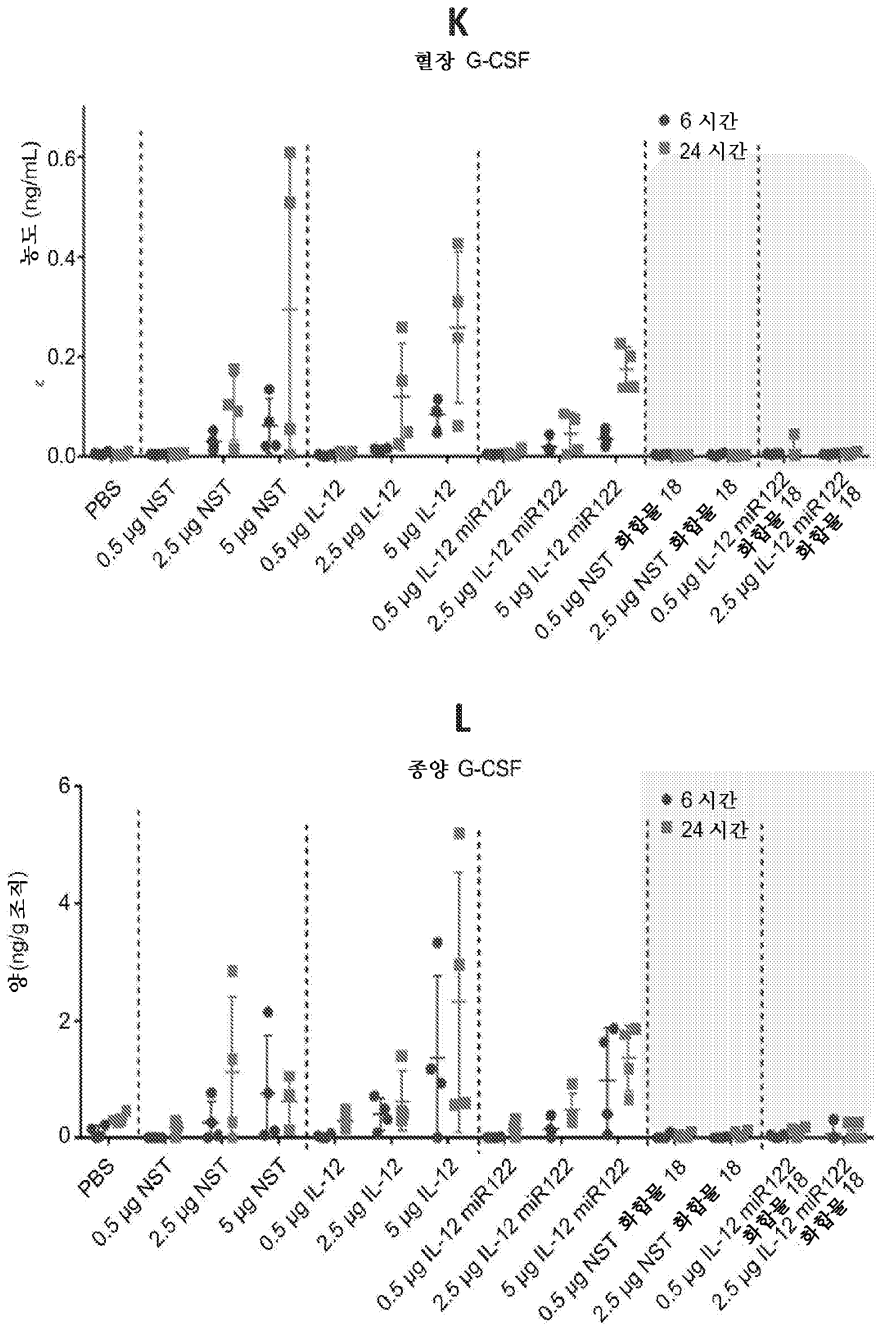
도면9iv


G
혈장 IP-10
6 시간
24 시간
농도 (ng/mL)
0
2
4
6
PBS
0.5 μg NST
2.5 μg NST
5 μg NST
0.5 μg IL-12
2.5 μg IL-12
5 μg IL-12
0.5 μg IL-12 miR122
2.5 μg IL-12 miR122
5 μg IL-12 miR122
0.5 μg NST 화합물 18
2.5 μg NST 화합물 18
0.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
2.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
H
종양 IP-10
6 시간
24 시간
양(ng/g 조직)
0
100
200
300
400
PBS
0.5 μg NST
2.5 μg NST
5 μg NST
0.5 μg IL-12
2.5 μg IL-12
5 μg IL-12
0.5 μg IL-12 miR122
2.5 μg IL-12 miR122
5 μg IL-12 miR122
0.5 μg NST 화합물 18
2.5 μg NST 화합물 18
0.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
2.5 μg IL-12 miR122 화합물 18

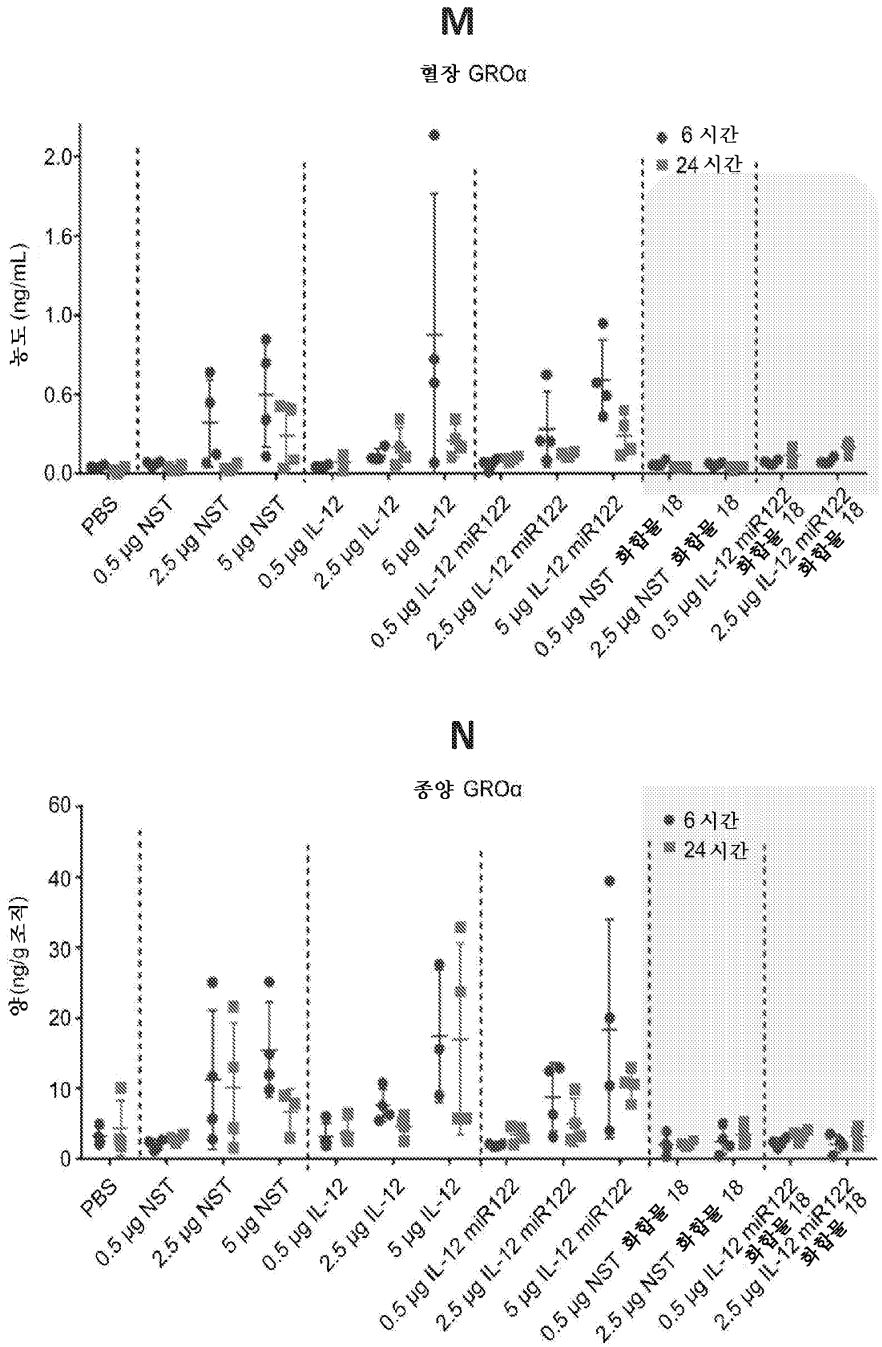
도면9v


I
혈장 IL-6
6 시간
24 시간
Concentration (ng/mL)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
PBS
0.5 μg NST
2.5 μg NST
5 μg NST
0.5 μg IL-12
2.5 μg IL-12
5 μg IL-12
0.5 μg IL-12 miR122
2.5 μg IL-12 miR122
5 μg IL-12 miR122
0.5 μg NST 화합물 18
2.5 μg NST 화합물 18
0.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
2.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
J
종양 IL-6
6 시간
24 시간
양(ng/g 조직)
100
50
0
PBS
0.5 μg NST
2.5 μg NST
5 μg NST
0.5 μg IL-12
2.5 μg IL-12
5 μg IL-12
0.5 μg IL-12 miR122
2.5 μg IL-12 miR122
5 μg IL-12 miR122
0.5 μg NST 화합물 18
2.5 μg NST 화합물 18
0.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
2.5 μg IL-12 miR122 화합물 18

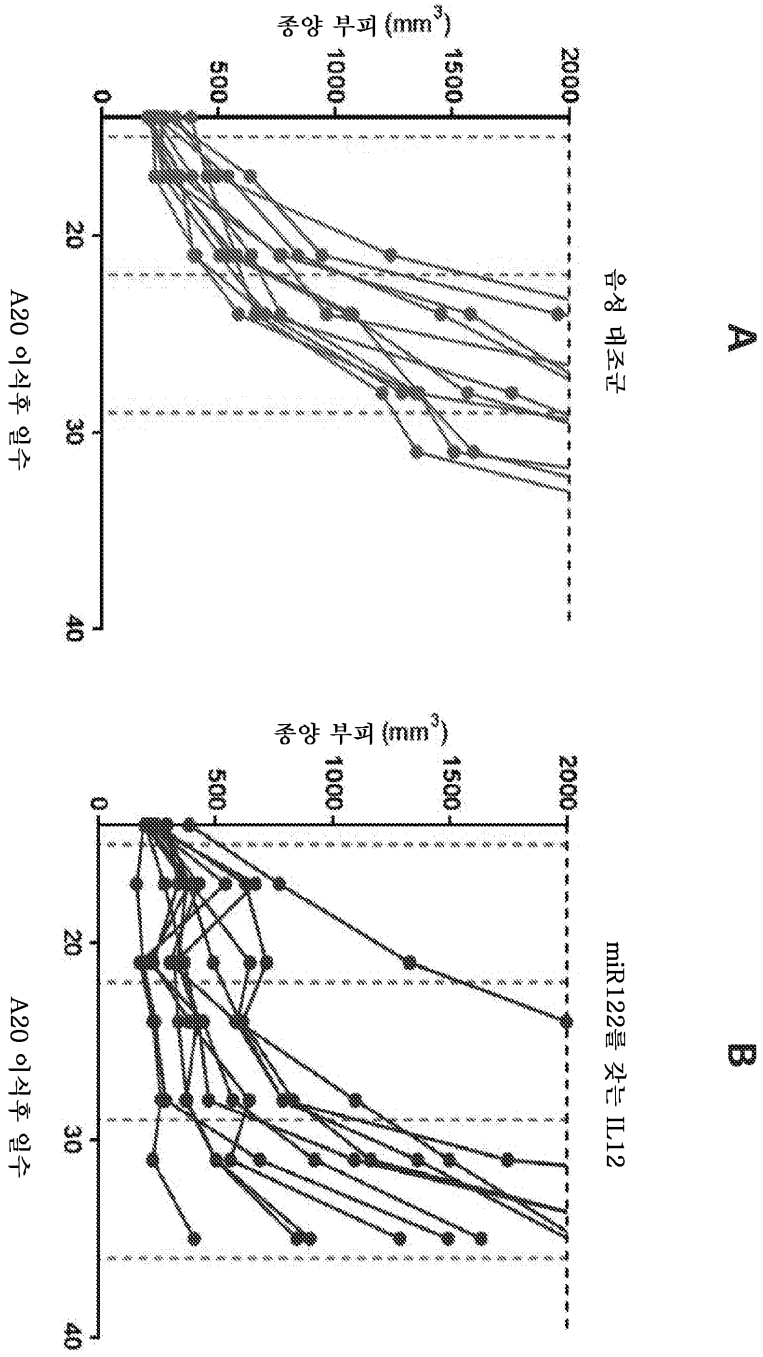
도면9vi


K
혈장 G-CSF
농도 (ng/mL)
0.0
0.2
0.4
0.6
6 시간
24 시간
PBS
0.5 μg NST
2.5 μg NST
5 μg NST
0.5 μg IL-12
2.5 μg IL-12
5 μg IL-12
0.5 μg IL-12 miR122
2.5 μg IL-12 miR122
5 μg IL-12 miR122
0.5 μg NST 화합물 18
2.5 μg NST 화합물 18
0.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
2.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
L
종양 G-CSF
양(ng/g 조직)
0
2
4
6
6 시간
24 시간
PBS
0.5 μg NST
2.5 μg NST
5 μg NST
0.5 μg IL-12
2.5 μg IL-12
5 μg IL-12
0.5 μg IL-12 miR122
2.5 μg IL-12 miR122
5 μg IL-12 miR122
0.5 μg NST 화합물 18
2.5 μg NST 화합물 18
0.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
2.5 μg IL-12 miR122 화합물 18

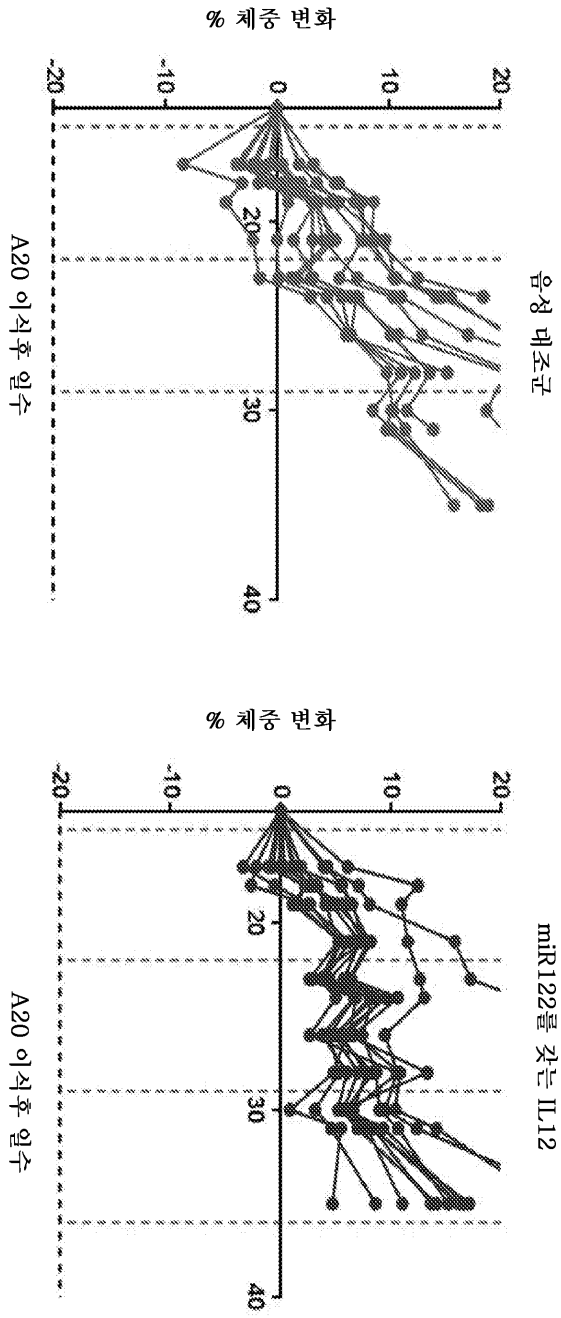
도면9vii


M
혈장 GROα
6 시간
24 시간
농도 (ng/mL)
2.0
1.6
1.0
0.6
0.0
PBS
0.5 μg NST
2.5 μg NST
5 μg NST
0.5 μg IL-12
2.5 μg IL-12
5 μg IL-12
0.5 μg IL-12 miR122
2.5 μg IL-12 miR122
5 μg IL-12 miR122
0.5 μg NST 화합물 18
2.5 μg NST 화합물 18
0.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
2.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
N
종양 GROα
6 시간
24 시간
양(ng/g 조직)
60
40
30
20
10
0
PBS
0.5 μg NST
2.5 μg NST
5 μg NST
0.5 μg IL-12
2.5 μg IL-12
5 μg IL-12
0.5 μg IL-12 miR122
2.5 μg IL-12 miR122
5 μg IL-12 miR122
0.5 μg NST 화합물 18
2.5 μg NST 화합물 18
0.5 μg IL-12 miR122 화합물 18
2.5 μg IL-12 miR122 화합물 18

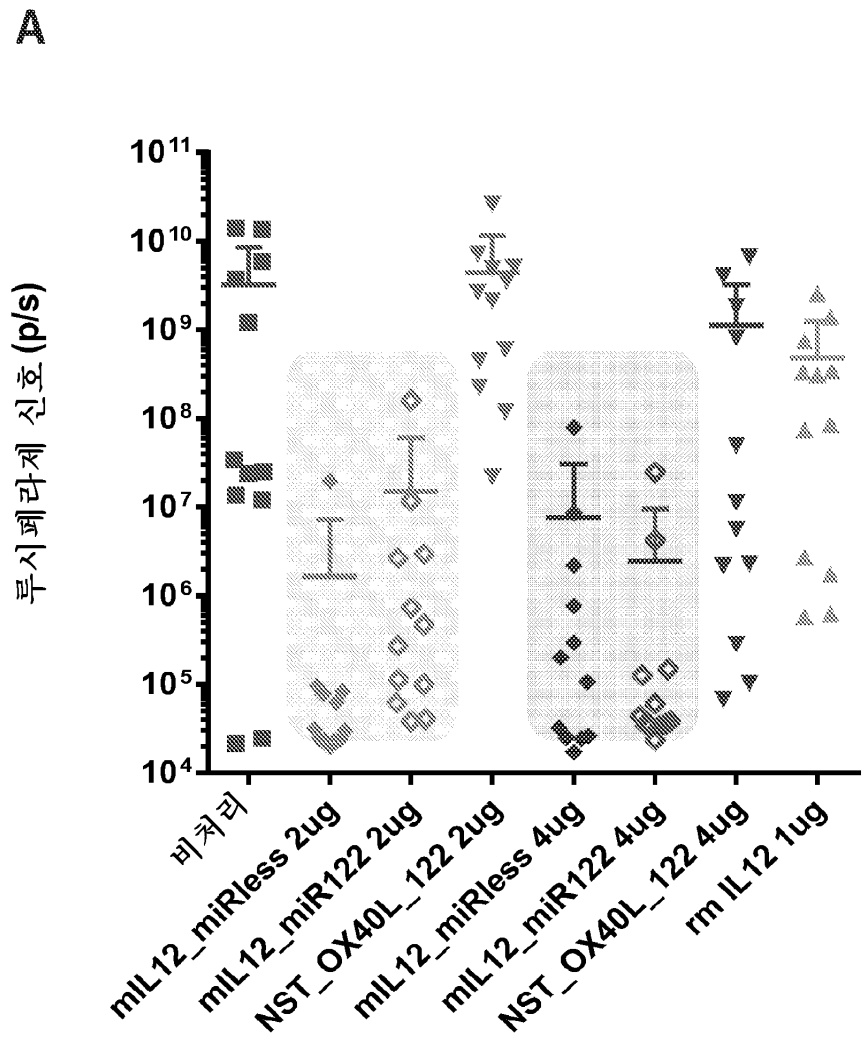
도면10i


A
종양 부피 (mm3)
0
500
1000
1500
2000
20
30
40
A20 이식후 일수
음성 대조군
B
종양 부피 (mm3)
0
500
1000
1500
2000
20
30
40
A20 이식후 일수
miR122를 갖는 IL12

도면10ii


C
% 체중 변화
-20
-10
0
10
20
20
30
40
A20 이식후 일수
음성 대조군
D
% 체중 변화
-20
-10
0
10
20
20
30
40
A20 이식후 일수
miR122를 갖는 IL12

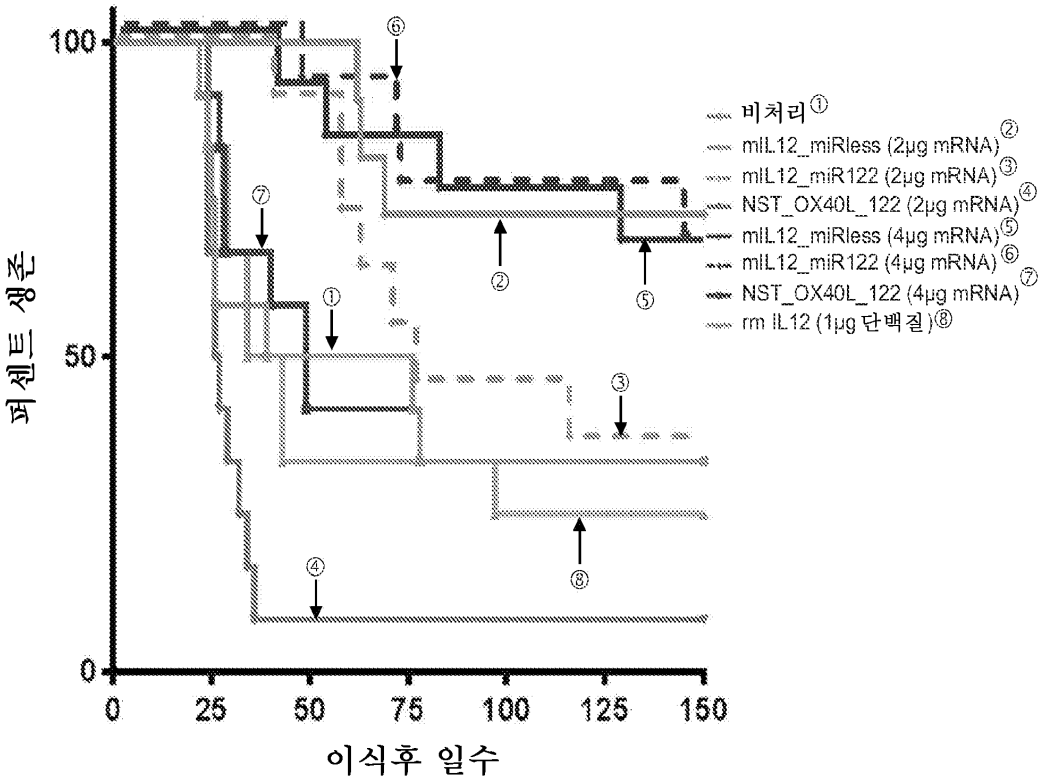
도면11i


A
루시페라제 신호 (p/s)
10^11
10^10
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
비처리
mIL12_miRless 2ug
mIL12_miR122 2ug
NST_OX40L_122 2ug
mIL12_miRless 4ug
mIL12_miR122 4ug
NST_OX40L_122 4ug
rm IL12 1ug

도면11ii

B

제150일까지의 생존:



도면12i

A

단백질	길이	이론적 최소 U (%)	이론적 최소 U (절대값)		
IL12B WT	306	10.78%	99		
확산	길이	U 함량 (절대값)	U 함량 (%)	U 함량 v WT (%)	U 함량 v 이론적 최소 (%)
IL12B WT	918	195	21.24%	100.00%	196.97%
	최대	275	29.96%	141.03%	277.78%
	최소	109	11.87%	55.90%	110.10%
	평균	173.25	18.87%	88.85%	175.00%
	중앙값	176	19.17%	90.26%	177.78%
	표준 편차	44.19	4.81%	22.66%	44.63%

B

단백질	길이	이론적 최대 G (%)	이론적 최대 G (절대값)		
IL12B WT	306	40.74%	374		
확산	길이	G 함량 (절대 값)	G 함량 (%)	G 함량 v WT (%)	G 함량 v 이론적 최대 (%)
IL12B WT	918	243	26.47%	100.00%	64.97%
	최대	374	40.74%	153.91%	100.00%
	최소	219	23.86%	90.12%	58.56%
	평균	260.55	28.38%	107.22%	69.67%
	중앙값	249.5	27.18%	102.67%	66.71%
	표준 편차	35.31	3.85%	14.53%	9.44%

도면12ii

단백질	길이	이론적 최대 C (%)	이론적 최대 C (절대값)		
IL12B WT	306	41.61%	382		
핵산	길이	C 함량 (절대값)	C 함량 (%)	C 함량 v WT (%)	C 함량 v 이론적 최대 (%)
IL12B WT	918	223	24.29%	100.00%	58.38%
	최대	279	30.39%	125.11%	73.04%
	최소	213	23.20%	95.52%	55.76%
	평균	238.05	25.93%	106.75%	62.32%
	중앙값	238.5	25.98%	106.96%	62.43%
	표준 편차	18.41	2.01%	8.26%	4.82%

C

단백질	길이	이론적 최대 GC (%)	이론적 최대 GC (절대값)		
IL12B WT	306	65.25%	599		
핵산	길이	GC 함량 (절대값)	GC 함량 (%)	GC 함량 v WT (%)	GC 함량 v 이론적 최소 (%)
IL12B WT	918	466	50.76%	100.00%	77.80%
	최대	587	63.94%	125.97%	98.00%
	최소	449	48.91%	96.35%	74.96%
	평균	498.6	54.31%	107.00%	83.24%
	중앙값	489.5	53.32%	105.04%	81.72%
	표준 편차	43.23	4.71%	9.28%	7.22%

D

도면13i

A

단백질	길이	이론적 최소 U (%)	이론적 최소 U (절대값)		
IL12B WT	306	10.78%	99		
핵산	길이	U 함량 (절대값)	U 함량 (%)	U 함량 v WT (%)	U 함량 v 이론적 최소 (%)
IL12B WT	918	195	21.24%	100.00%	196.97%
최대	918	195	21.24%	100.00%	196.97%
최소	149	16.23%	76.41%	150.51%	
평균	131	14.27%	67.18%	132.32%	
중앙값	141.1	15.37%	72.36%	142.53%	
표준 편차	141	15.36%	72.31%	142.42%	
	5.37	0.58%	2.75%	5.42%	

B

단백질	길이	이론적 최대 G (%)	이론적 최대 G (절대값)		
IL12B WT	306	40.74%	374		
핵산	길이	G 함량 (절대값)	G 함량 (%)	G 함량 v WT (%)	G 함량 v 이론적 최소 (%)
IL12B WT	918	243	26.47%	100.00%	64.97%
최대	294	32.03%	120.99%	78.61%	
최소	279	30.39%	114.81%	74.60%	
평균	287.35	31.30%	118.25%	76.83%	
중앙값	288	31.37%	118.52%	77.01%	
표준 편차	4.63	0.50%	1.90%	1.24%	

도면13ii

단백질	길이	이론적 최대 C (%)	이론적 최대 C (절대값)		
IL12B WT	306	41.61%	382		
핵산	길이	C 함량 (절대값)	C 함량 (%)	C 함량 v WT (%)	C 함량 v 이론적 최대 (%)
IL12B WT	918	223	24.29%	100.00%	58.38%
	최대	279	30.39%	125.11%	73.04%
	최소	262	28.54%	117.49%	68.59%
	평균	270.15	29.43%	121.14%	70.72%
	중앙값	270	29.41%	121.08%	70.68%
	표준 편차	4.76	0.52%	2.13%	1.25%

C

단백질	길이	이론적 최대 GC (%)	이론적 최대 GC (절대값)		
IL12B WT	306	65.25%	599		
핵산	길이	GC 함량 (절대값)	GC 함량 (%)	GC 함량 v WT (%)	GC 함량 v 이론적 최대 (%)
IL12B WT	918	466	50.76%	100.00%	77.80%
	최대	565	61.55%	121.24%	94.32%
	최소	547	59.59%	117.38%	91.32%
	평균	557.5	60.73%	119.64%	93.07%
	중앙값	557	60.68%	119.53%	92.99%
	표준 편차	4.67	0.51%	1.00%	0.78%

D

도면14i

A

단백질	길이	이론적 최소 U (%)	이론적 최소 U (절대값)		
IL12A WT	197	12.86%	76		
핵산	길이	U 함량 (절대 값)	U 함량 (%)	U 함량 v WT (%)	U 함량 v 이론적 최소 (%)
IL12A WT	591	151	25.55%	100.00%	198.68%
	최대	189	31.98%	125.17%	248.68%
	최소	83	14.04%	54.97%	109.21%
	평균	126.3	21.37%	83.64%	166.18%
	중앙값	125	21.15%	82.78%	164.47%
	표준 편차	28.03	4.74%	18.56%	36.88%

B

단백질	길이	이론적 최대 G (%)	이론적 최대 G (절대값)		
IL12A WT	197	34.69%	205		
핵산	길이	G 함량 (절대 값)	G 함량 (%)	G 함량 v WT (%)	G 함량 v 이론적 최대 (%)
IL12A WT	591	123	20.81%	100.00%	60.00%
	최대	205	34.69%	166.67%	100.00%
	최소	108	18.27%	87.80%	52.68%
	평균	134.7	22.79%	109.51%	65.71%
	중앙값	131	22.17%	106.50%	63.90%
	표준 편차	22.88	3.87%	18.60%	11.16%

도면14ii

단백질	길이	이론적 최대 C (%)	이론적 최대 C(절대값)		
IL12A WT	197	43.82%	259		
핵산	길이	C 함량 (절대값)	C 함량 (%)	C 함량 v WT (%)	C 함량 v 이론적 최대 (%)
IL12A WT	591	138	23.35%	100.00%	53.28%
	최대	191	32.32%	138.41%	73.75%
	최소	140	23.69%	101.45%	54.05%
	평균	164.8	27.88%	119.42%	63.63%
	중앙값	164	27.75%	118.84%	63.32%
	표준 편차	12.22	2.07%	8.85%	4.72%

C

단백질	길이	이론적 최대 GC (%)	이론적 최대 GC(절대값)		
IL12A WT	197	62.27%	368		
핵산	길이	GC 함량 (절대값)	GC 함량 (%)	GC 함량 v WT (%)	GC 함량 v 이론적 최대 (%)
IL12A WT	591	261	44.16%	100.00%	70.92%
	최대	359	60.74%	137.55%	97.55%
	최소	265	44.84%	101.53%	72.01%
	평균	299.5	50.68%	114.75%	81.39%
	중앙값	293	49.58%	112.26%	79.62%
	표준 편차	29.23	4.95%	11.20%	7.94%

D

도면15i

A

단백질	길이	이론적 최소 U (%)	이론적 최소 U (절대값)		
IL12A WT	197	12.86%	76		
핵산	길이	U 함량 (절대값)	U 함량 (%)	U 함량 v WT (%)	U 함량 v 이론적 최대 (%)
IL12A WT	591	151	25.55%	100.00%	198.68%
	최대	109	18.44%	72.19%	143.42%
	최소	95	16.07%	62.91%	125.00%
	평균	101.9	17.24%	67.48%	134.08%
	중앙값	102	17.26%	67.55%	134.21%
	표준 편차	4.27	0.72%	2.83%	5.61%

B

단백질	길이	이론적 최대 G (%)	이론적 최대 G (절대값)		
IL12A WT	197	34.69%	205		
핵산	길이	G 함량 (절대값)	G 함량 (%)	G 함량 v WT(%)	G 함량 v 이론적 최대 (%)
IL12A WT	591	123	20.81%	100.00%	60.00%
	최대	160	27.07%	130.08%	78.05%
	최소	147	24.87%	119.51%	71.71%
	평균	153.45	25.96%	124.76%	74.85%
	중앙값	153.5	25.97%	124.80%	74.88%
	표준 편차	3.38	0.57%	2.75%	1.65%

도면15iii

C

단백질	길이	이론적 최대 C (%)	이론적 최대 C(절대값)		
IL12A WT	197	43.82%	259		
혁산	길이	C 함량 (절대값)	C 함량 (%)	C 함량 v WT (%)	C 함량 v 이론적 최대 (%)
IL12A WT	591	138	23.35%	100.00%	53.28%
	최대	195	32.99%	141.30%	75.29%
	최소	179	30.29%	129.71%	69.11%
	평균	187.8	31.78%	136.09%	72.51%
	중앙값	187.5	31.73%	135.87%	72.39%
	표준 편차	4.05	0.68%	2.93%	1.56%

D

단백질	길이	이론적 최대 GC (%)	이론적 최대 GC(절대값)		
IL12A WT	197	62.27%	368		
혁산	길이	GC 함량 (절대값)	GC 함량 (%)	GC 함량 v WT (%)	GC 함량 v 이론적 최대 (%)
IL12A WT	591	261	44.16%	100.00%	70.92%
	최대	350	59.22%	134.10%	95.11%
	최소	337	57.02%	129.12%	91.58%
	평균	341.25	57.74%	130.75%	92.73%
	중앙값	340	57.53%	130.27%	92.39%
	표준 편차	4.08	0.69%	1.56%	1.11%

도면16

A

IL12B(SP 부재) G5 서열				
서열	GC	GC 1st	GC 2nd	GC 3rd
IL12B_WT	**50.76**	**48.04**	**43.14**	**61.11**
최대	63.94	50.65	43.14	100
최소	48.91	48.04	43.14	54.25
평균	54.31	49.46	43.14	70.34
중앙값	53.325	49.35	43.14	66.34
표준 편차	4.71	0.80	0.00	14.42

B

IL12B (SP 부재) G6 서열				
서열	GC	GC 1st	GC 2nd	GC 3rd
IL12B_WT	**50.76**	**48.04**	**43.14**	**61.11**
최대	61.55	51.63	43.14	91.83
최소	59.59	49.35	43.14	85.29
평균	60.73	50.33	43.14	88.73
중앙값	60.68	50.33	43.14	88.725
표준 편차	0.51	0.61	0.00	1.60

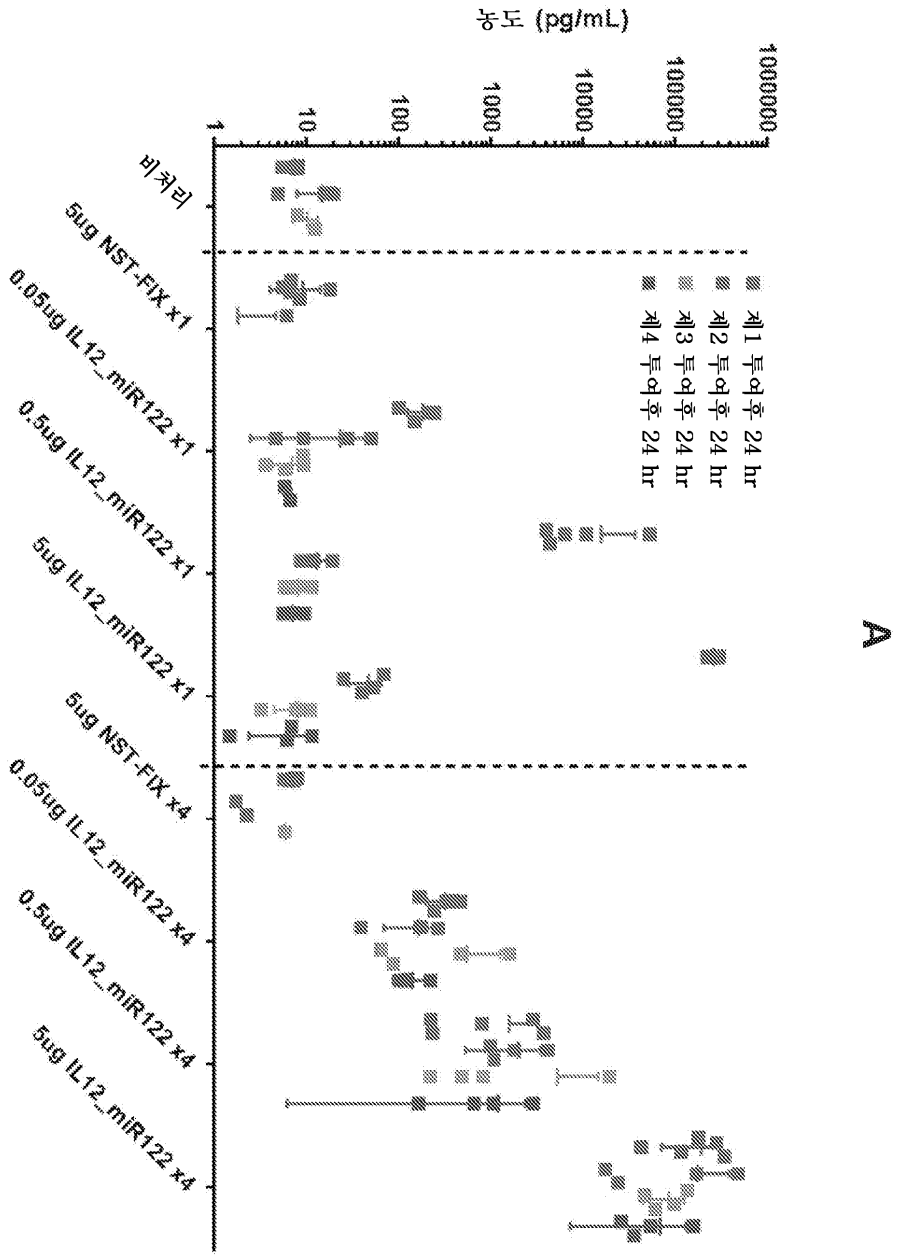
C

IL12A (SP 부재) G5 서열				
서열	GC	GC 1st	GC 2nd	GC 3rd
IL12A_WT	**44.16**	**45.18**	**35.53**	**51.78**
최대	60.74	48.73	35.53	100
최소	44.84	43.65	35.53	52.28
평균	50.68	46.35	35.53	70.15
중앙값	49.58	46.7	35.53	67.765
표준 편차	4.94	1.44	0.00	14.35

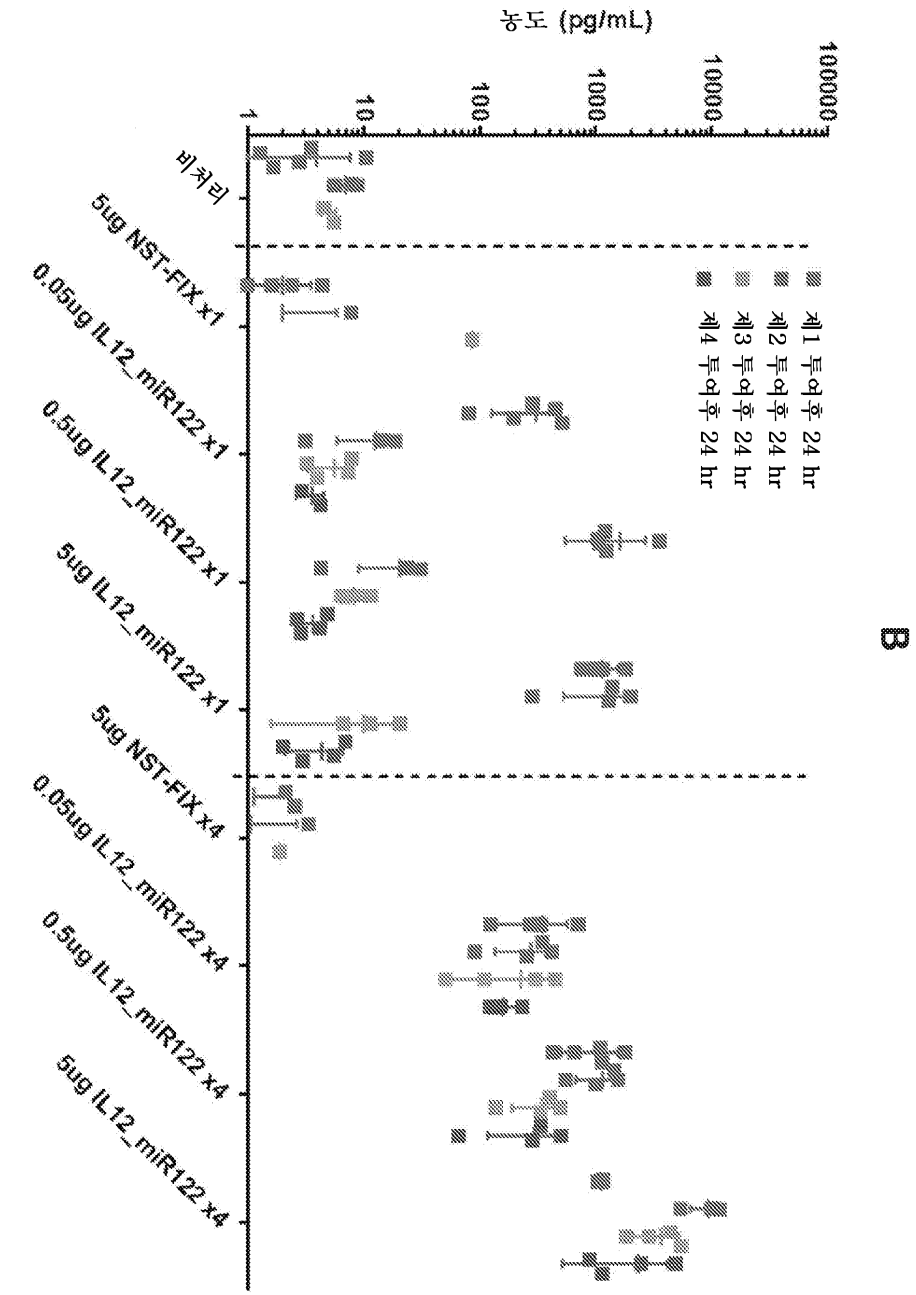
D

IL12B (SP 부재) G6 서열				
서열	GC	GC 1st	GC 2nd	GC 3rd
IL12A_WT	**44.16**	**45.18**	**35.53**	**51.78**
최대	59.22	51.27	35.53	93.91
최소	57.02	46.7	35.53	85.79
평균	57.74	48.45	35.53	89.24
중앙값	57.53	48.22	35.53	88.83
표준 편차	0.69	1.02	0.00	1.80

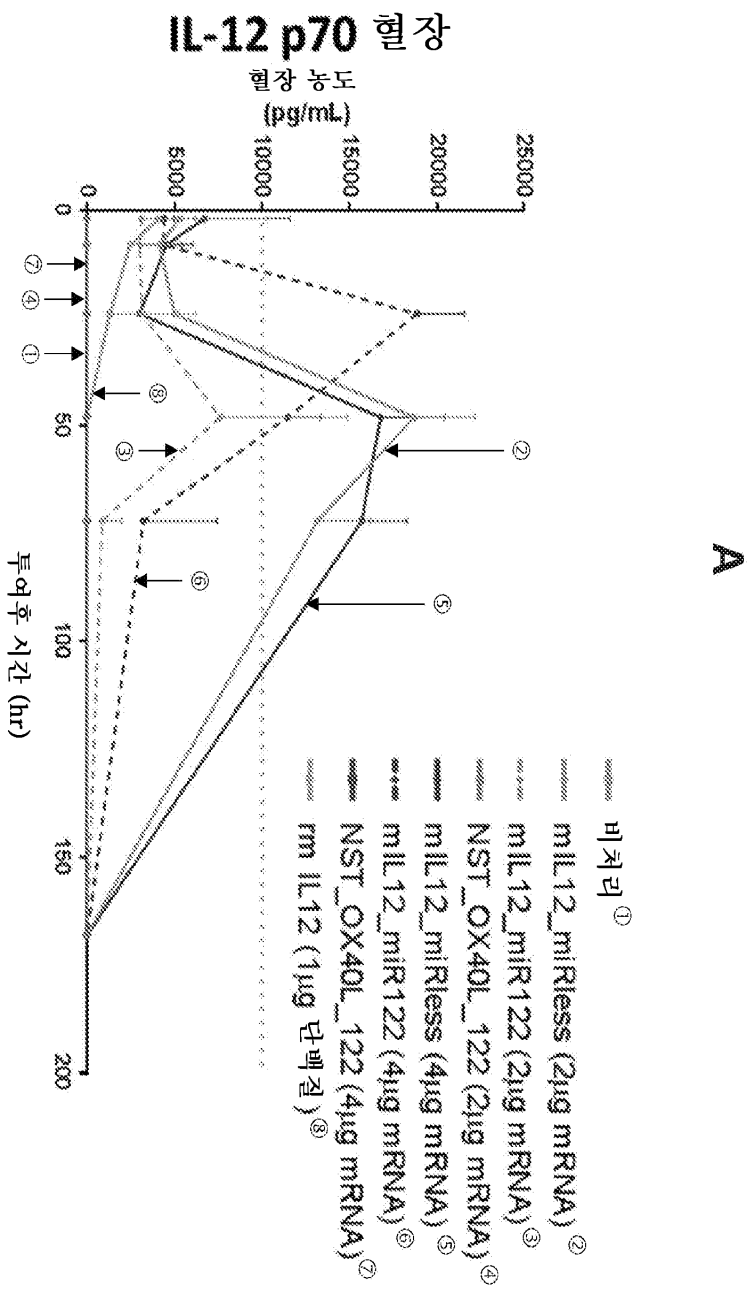
도면17i


농도 (pg/mL)
1
10
100
1000
10000
100000
1000000
비처리
5ug NST-FIX x1
0.05ug IL12_miR122 x1
0.5ug IL12_miR122 x1
5ug IL12_miR122 x1
5ug NST-FIX x4
0.05ug IL12_miR122 x4
0.5ug IL12_miR122 x4
5ug IL12_miR122 x4
제1 투여후 24 hr
제2 투여후 24 hr
제3 투여후 24 hr
제4 투여후 24 hr
A

도면17ii

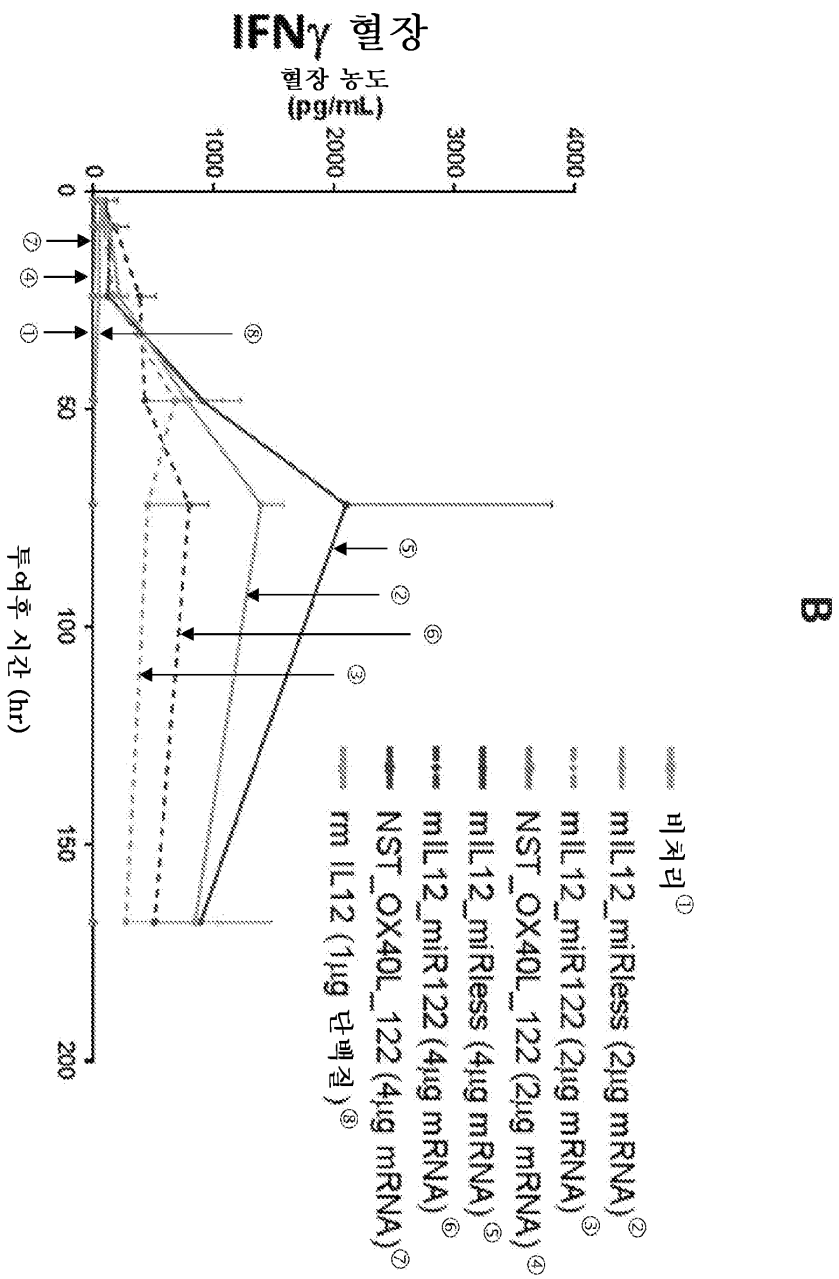

B
농도 (pg/mL)
1
10
100
1000
10000
100000
비처리
5ug NST-FIX x1
0.05ug IL12_miR122 x1
0.5ug IL12_miR122 x1
5ug IL12_miR122 x1
5ug NST-FIX x4
0.05ug IL12_miR122 x4
0.5ug IL12_miR122 x4
5ug IL12_miR122 x4
제1 투여후 24 hr
제2 투여후 24 hr
제3 투여후 24 hr
제4 투여후 24 hr

도면18i


IL-12 p70 혈장
혈장 농도
(pg/mL)
0
5000
10000
15000
20000
25000
투여후 시간 (hr)
0
50
100
150
200
비처리 ①
mIL12_miRless (2μg mRNA) ②
mIL12_miR122 (2μg mRNA) ③
NST_OX40L_122 (2μg mRNA) ④
mIL12_miRless (4μg mRNA) ⑤
mIL12_miR122 (4μg mRNA) ⑥
NST_OX40L_122 (4μg mRNA) ⑦
rm IL12 (1μg 단백질) ⑧

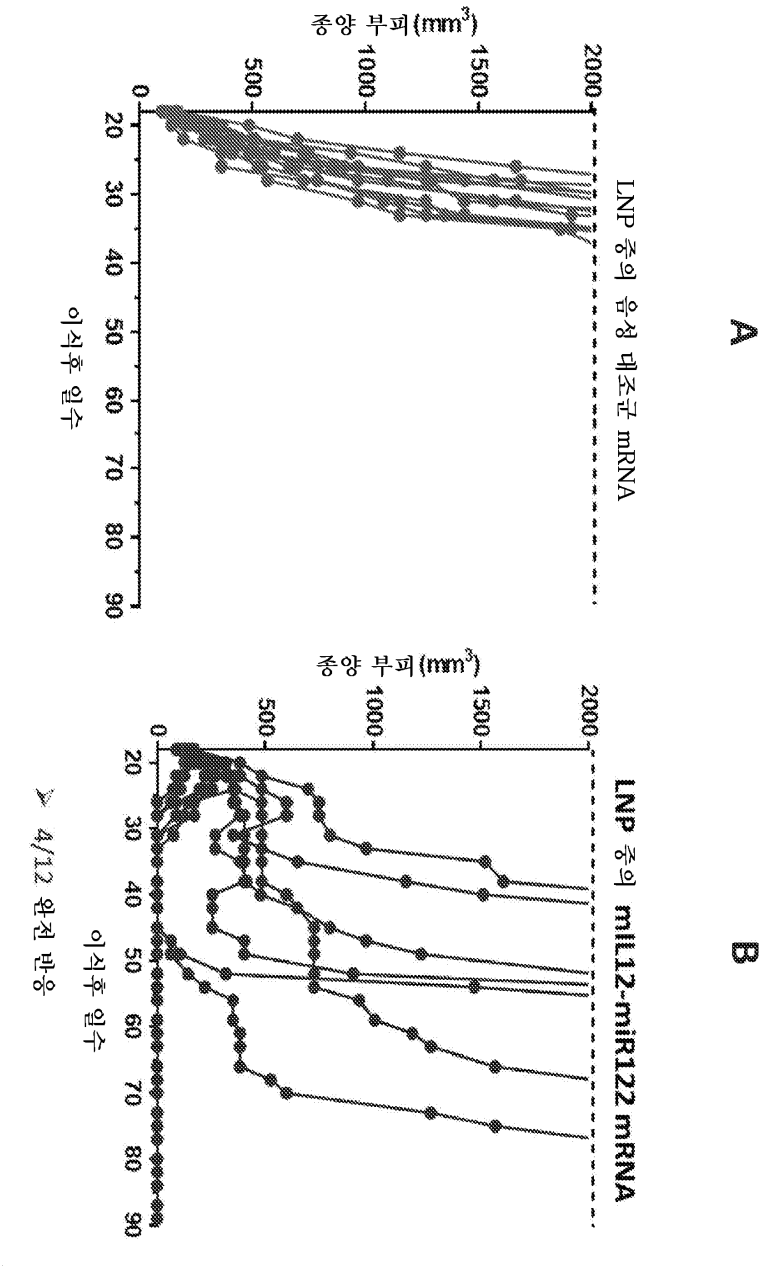
A

도면18ii


IFNγ 혈장
혈장 농도
(pg/mL)
0
1000
2000
3000
4000
투여후 시간 (hr)
0
50
100
150
200
① 비처리
② mIL12_miRless (2μg mRNA)
③ mIL12_miR122 (2μg mRNA)
④ NST_OX40L_122 (2μg mRNA)
⑤ mIL12_miRless (4μg mRNA)
⑥ mIL12_miR122 (4μg mRNA)
⑦ NST_OX40L_122 (4μg mRNA)
⑧ rm IL12 (1μg 단백질)

B

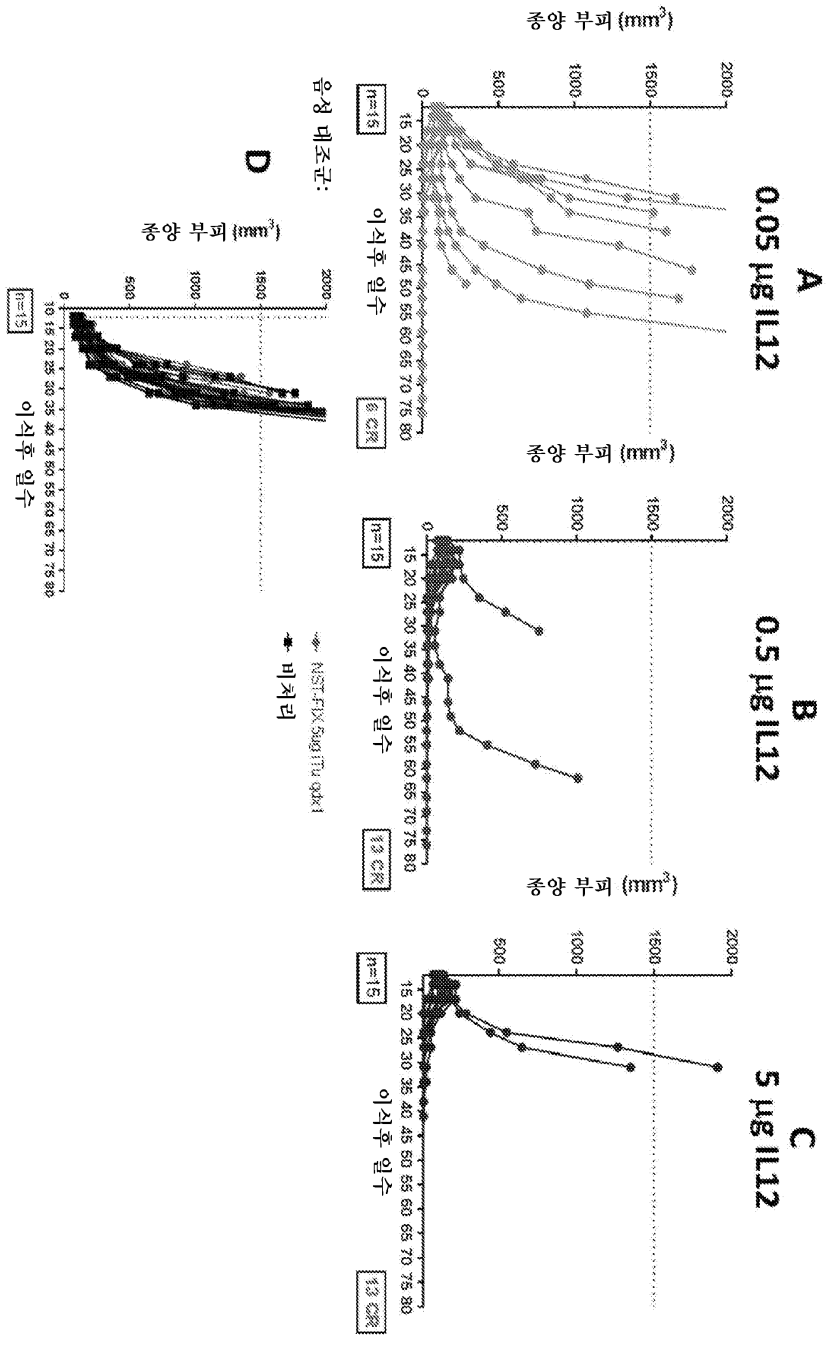
도면19i


A
종양 부피(mm3)
2000
1500
1000
500
0
20
30
40
50
60
70
80
90
이식후 일수
LNP 중의 음성 대조군 mRNA
B
종양 부피(mm3)
2000
1500
1000
500
0
20
30
40
50
60
70
80
90
이식후 일수
LNP 중의 mIL12-miR122 mRNA
4/12 완전 반응

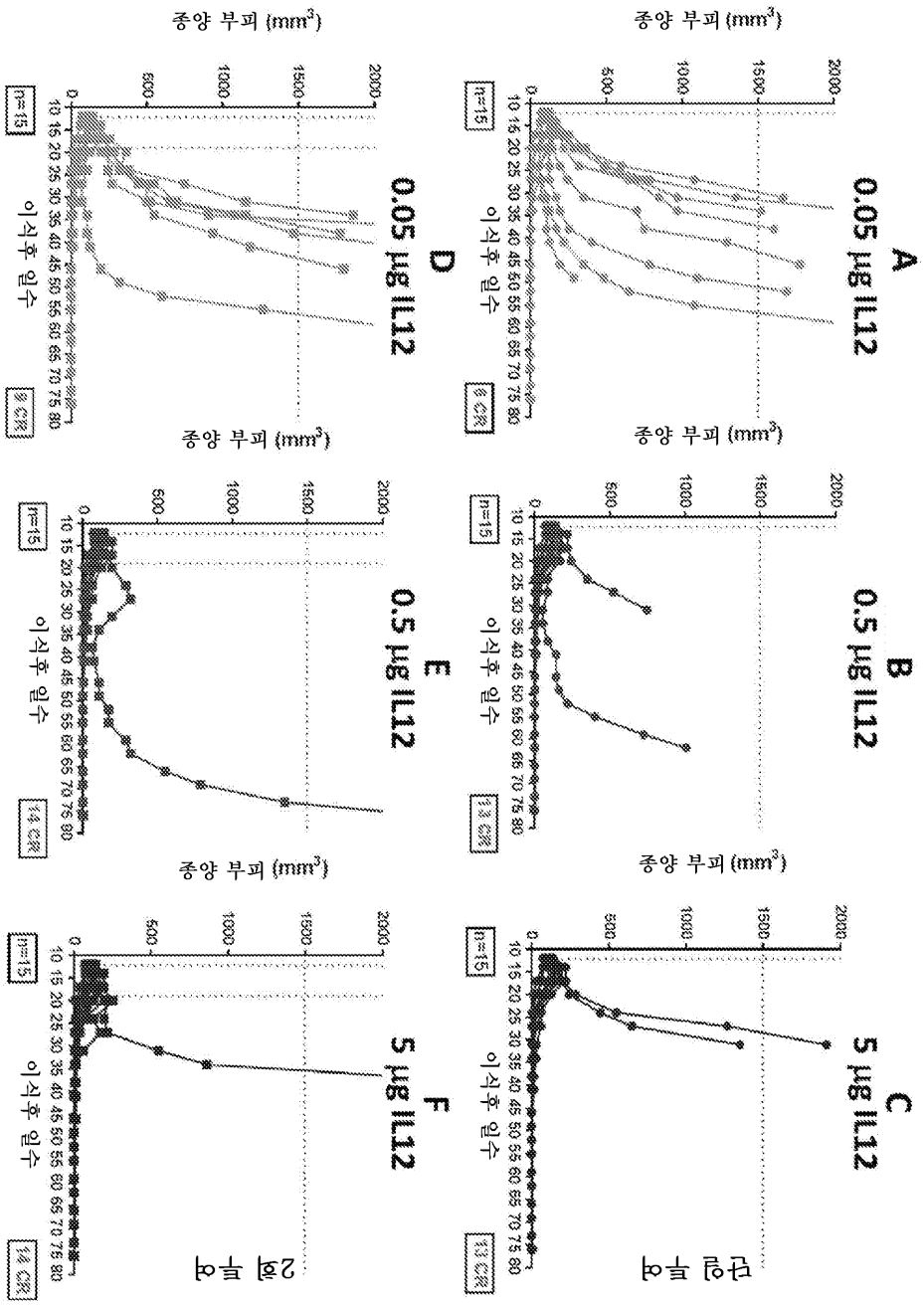
도면19ii

C
A20으로 챌린지된 나이브 마우스
A20 종양 부피 (mm3)
0
500
1000
1500
2000
0
10
20
30
40
50
60
이식후 일수
9개/10개의 새롭게 이식된 종양이
제45일까지 종점에 이름
D
A20으로 리챌린지된 분명한 완전 반응자
A20 종양 부피 (mm3)
0
500
1000
1500
2000
0
10
20
30
40
50
60
이식후 일수
0개/4개의 새롭게 이식된 종양이 성장함

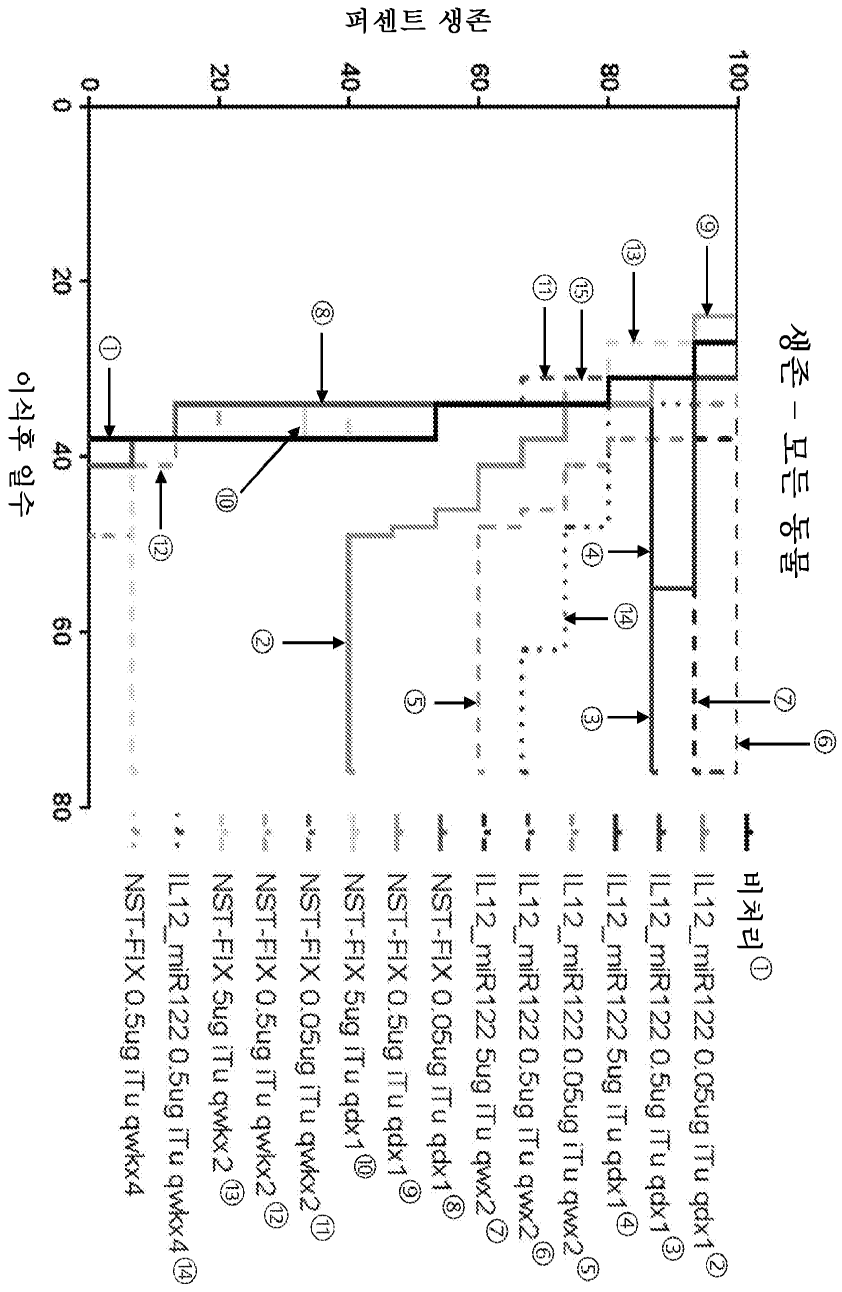
도면20


A
0.05 μg IL12
B
0.5 μg IL12
C
5 μg IL12
D
음성 대조군:
종양 부피 (mm3)
이식후 일수
n=15
8 CR
10 CR
NST-FIX 5ug (Tu qtx)
비처리

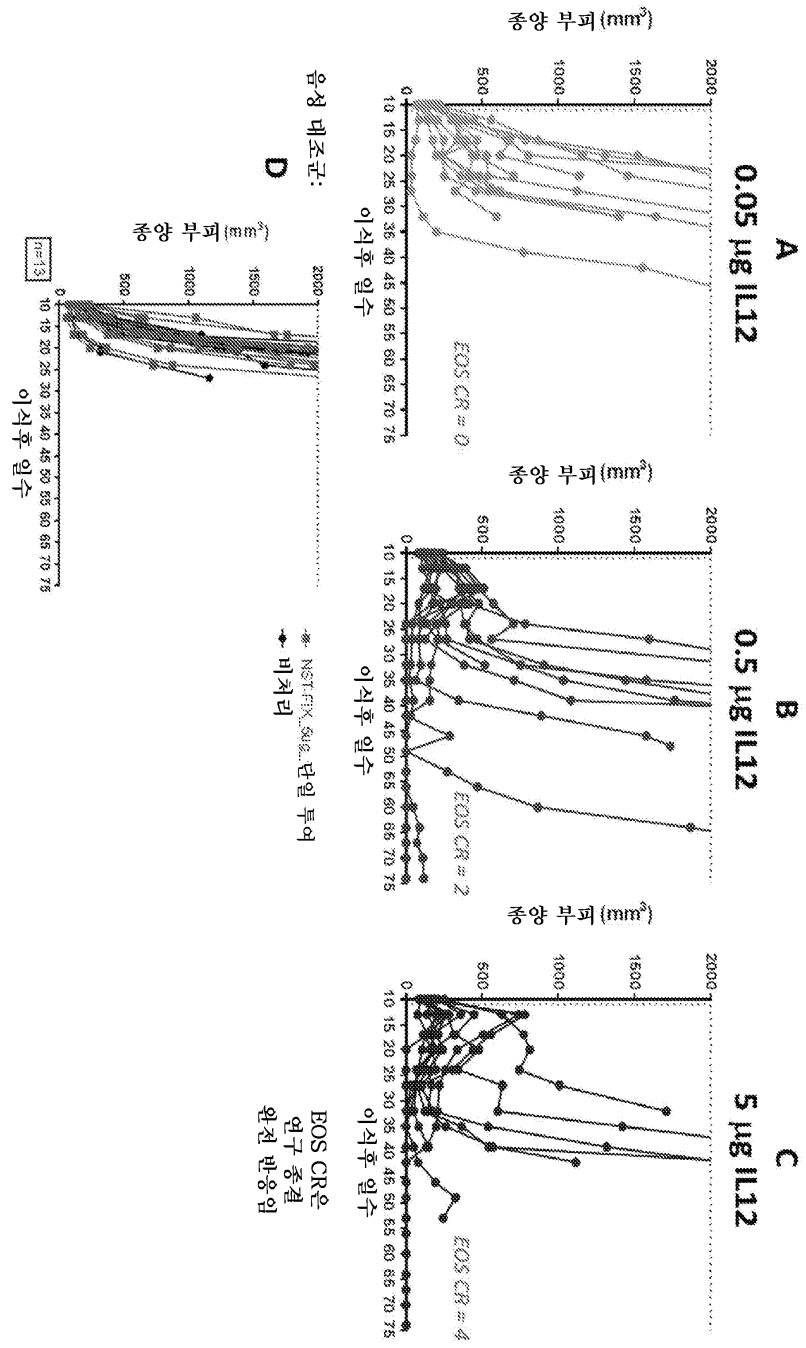
도면21


A
0.05 μg IL12
B
0.5 μg IL12
C
5 μg IL12
D
0.05 μg IL12
E
0.5 μg IL12
F
5 μg IL12
종양 부피 (mm3)
이식후 일수
n=15
8 CR
13 CR
14 CR
단일 투여
2회 투여

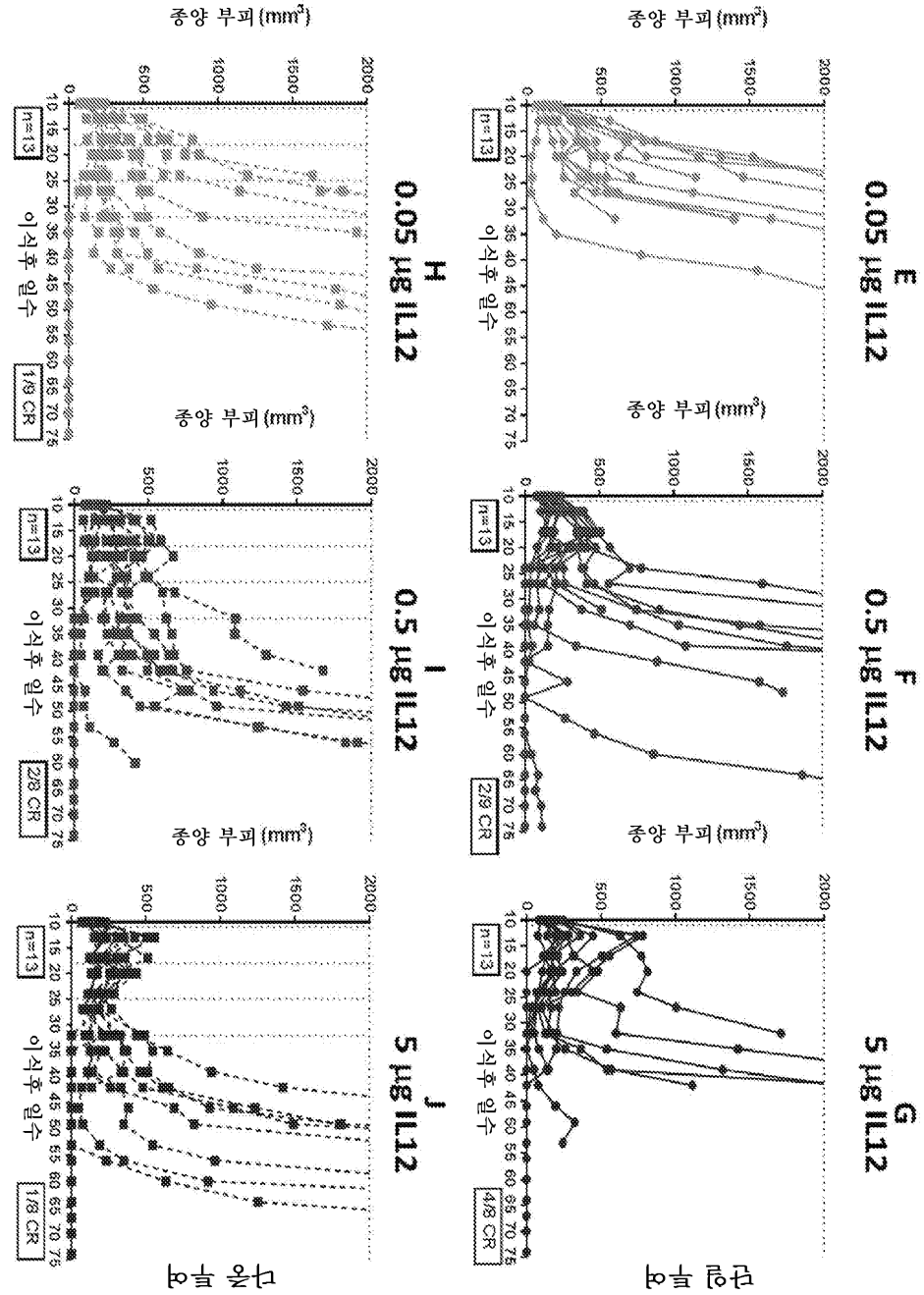
도면22


퍼센트 생존
이식후 일수
생존 - 모든 동물
비치리 ①
IL12_miR122 0.05ug iTu qdx1 ②
IL12_miR122 0.5ug iTu qdx1 ③
IL12_miR122 5ug iTu qdx1 ④
IL12_miR122 0.05ug iTu qwx2 ⑤
IL12_miR122 0.5ug iTu qwx2 ⑥
IL12_miR122 5ug iTu qwx2 ⑦
NST-FIX 0.05ug iTu qdx1 ⑧
NST-FIX 0.5ug iTu qdx1 ⑨
NST-FIX 5ug iTu qdx1 ⑩
NST-FIX 0.05ug iTu qwkx2 ⑪
NST-FIX 0.5ug iTu qwkx2 ⑫
NST-FIX 5ug iTu qwkx2 ⑬
IL12_miR122 0.5ug iTu qwkx4 ⑭
NST-FIX 0.5ug iTu qwkx4

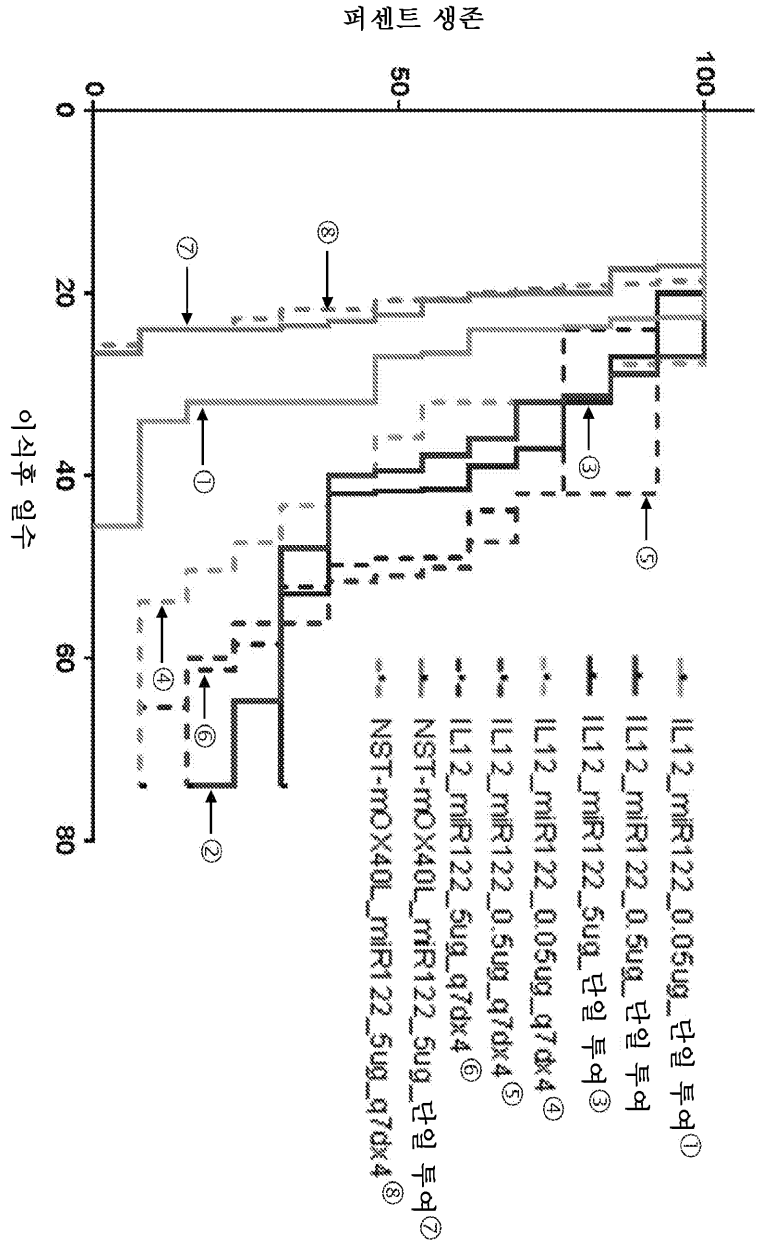
도면23i


A
0.05 μg IL12
종양 부피 (mm³)
이식후 일수
EOS CR = 0
B
0.5 μg IL12
종양 부피 (mm³)
이식후 일수
EOS CR = 2
C
5 μg IL12
종양 부피 (mm³)
이식후 일수
EOS CR = 4
EOS CR은
연구 종결
완전 반응임
D
음성 대조군:
종양 부피 (mm³)
이식후 일수
n=13
NGT-FIX_Sole_단일 투여
비처리

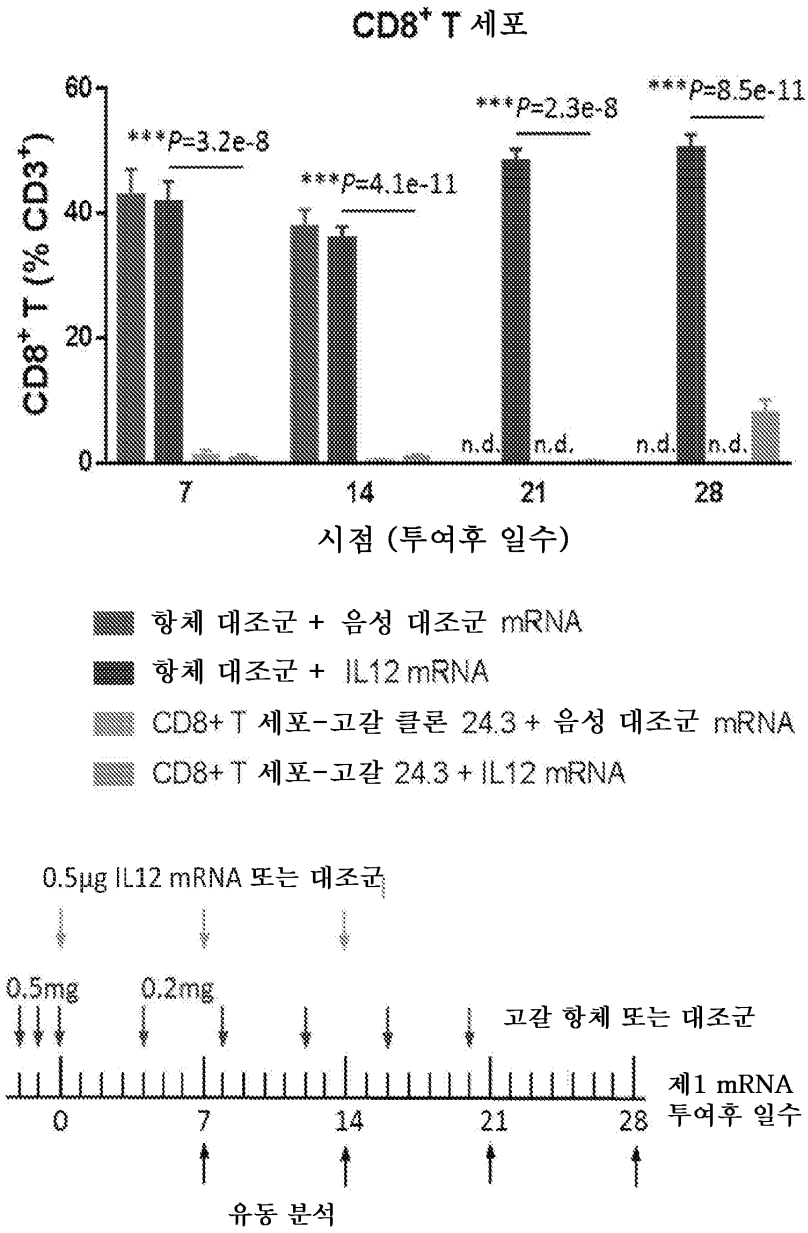
도면23ii


E
0.05 μg IL12
F
0.5 μg IL12
G
5 μg IL12
H
0.05 μg IL12
I
0.5 μg IL12
J
5 μg IL12
종양 부피 (mm³)
이식후 일수
n=13
1/8 CR
2/8 CR
4/8 CR
단일 투여
다중 투여

도면24

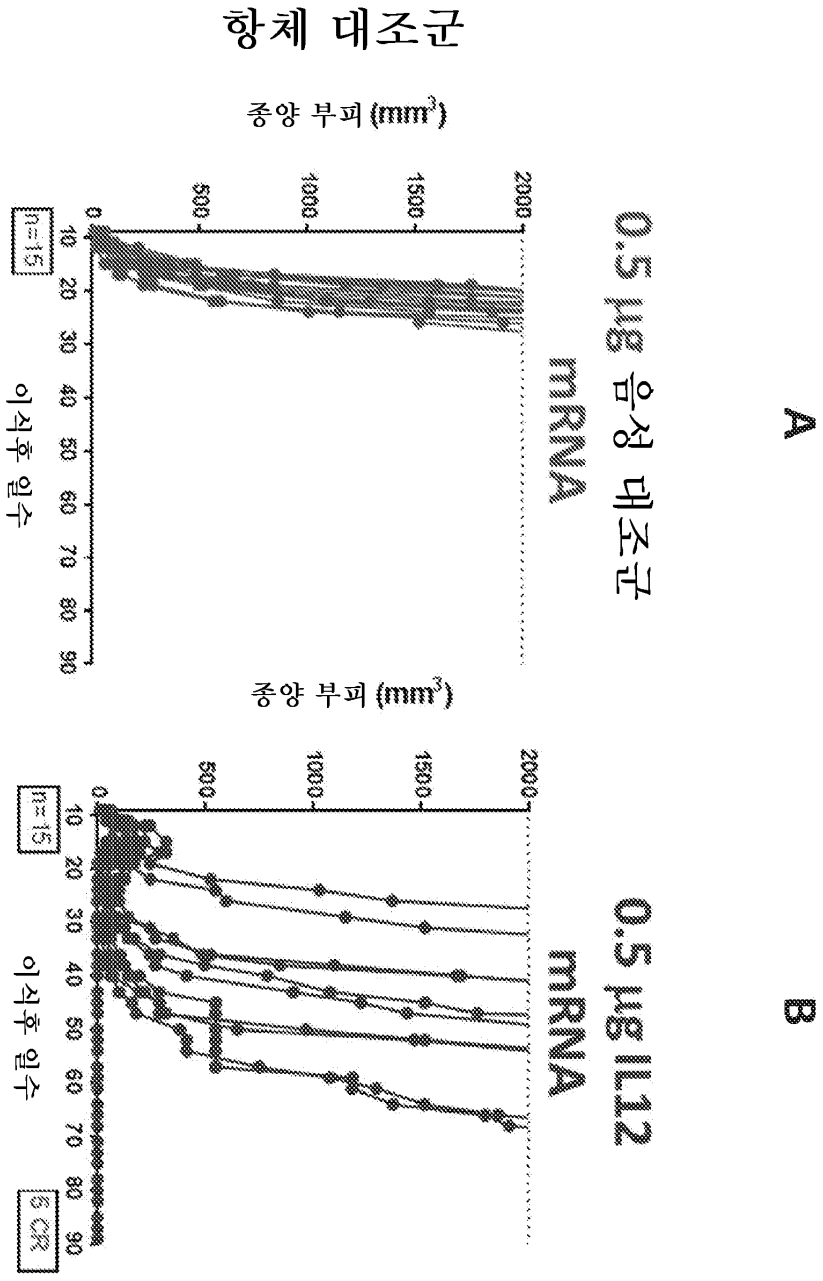

퍼센트 생존
0
50
100
0
20
40
60
80
이식후 일수
IL12_miR122_0.05ug_단일 투여①
IL12_miR122_0.5ug_단일 투여
IL12_miR122_5ug_단일 투여③
IL12_miR122_0.05ug_q7dx4④
IL12_miR122_0.5ug_q7dx4⑤
IL12_miR122_5ug_q7dx4⑥
NST-mOX40L_miR122_5ug_단일 투여⑦
NST-mOX40L_miR122_5ug_q7dx4⑧

도면25

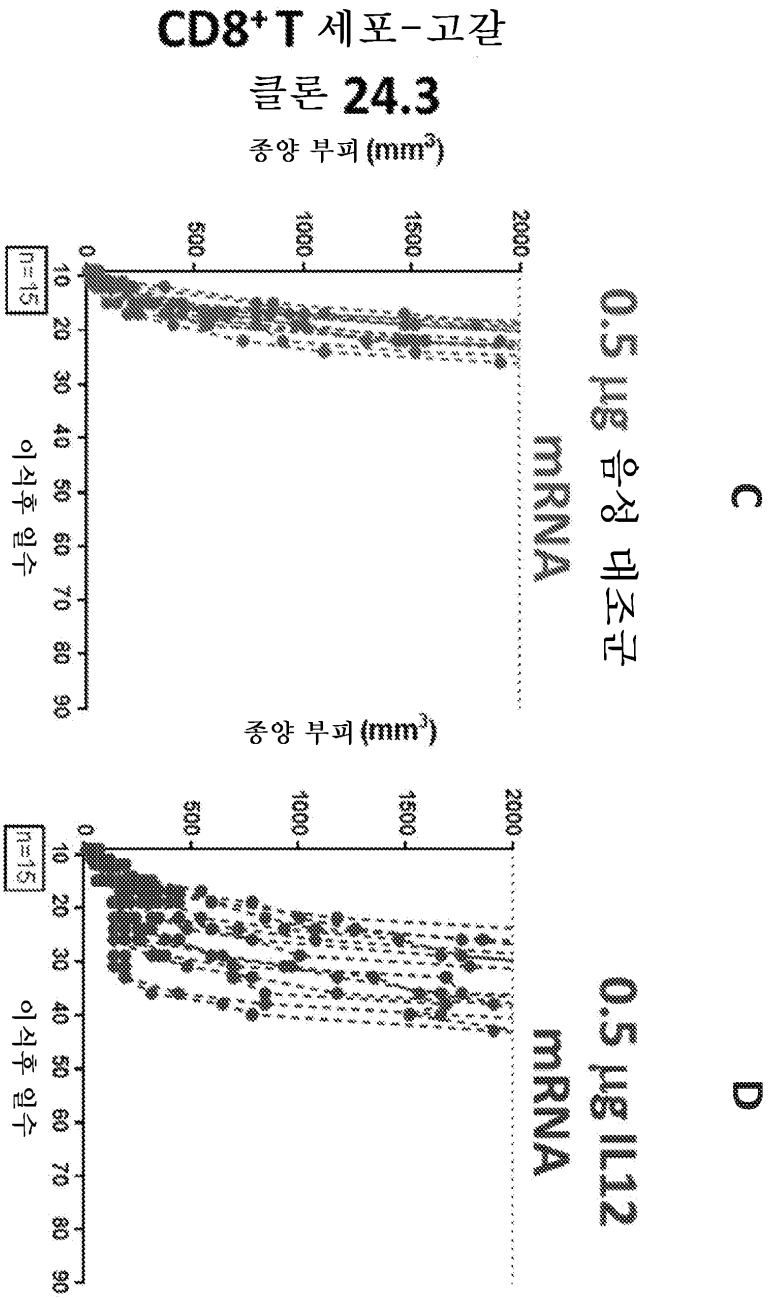

CD8+ T 세포
CD8+ T (% CD3+)
60
40
20
0
***P=3.2e-8
***P=4.1e-11
***P=2.3e-8
***P=8.5e-11
n.d.
n.d.
n.d.
n.d.
7
14
21
28
시점 (투여후 일수)
항체 대조군 + 음성 대조군 mRNA
항체 대조군 + IL12 mRNA
CD8+ T 세포-고갈 클론 24.3 + 음성 대조군 mRNA
CD8+ T 세포-고갈 24.3 + IL12 mRNA

0.5μg IL12 mRNA 또는 대조군
0.5mg
0.2mg
고갈 항체 또는 대조군
제1 mRNA
투여후 일수
0
7
14
21
28
유동 분석

도면26i

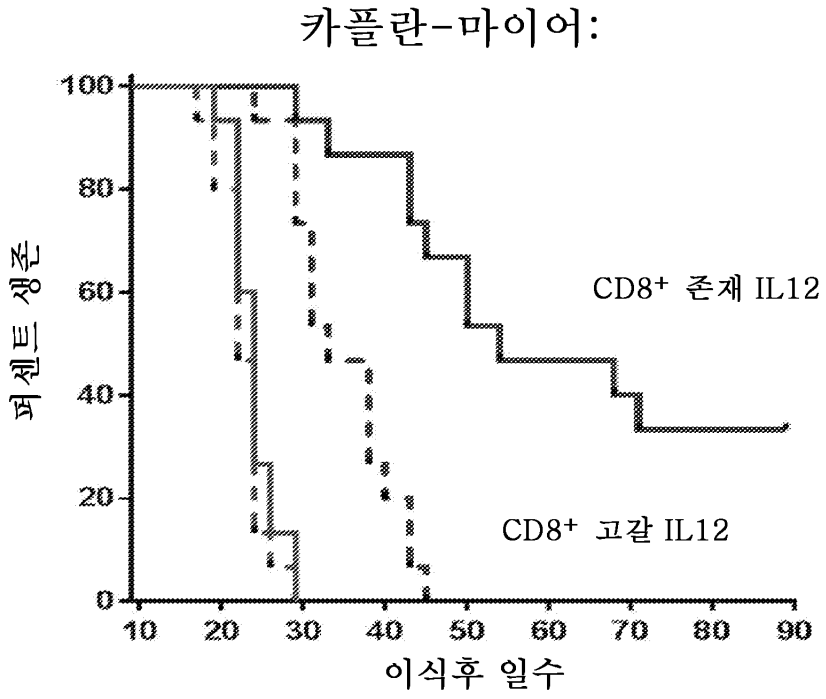

항체 대조군
종양 부피 (mm³)
0
500
1000
1500
2000
n=15
10
20
30
40
50
60
70
80
90
이식후 일수
A
0.5 μg 음성 대조군 mRNA
종양 부피 (mm³)
0
500
1000
1500
2000
n=15
10
20
30
40
50
60
70
80
90
이식후 일수
6 Gy
B
0.5 μg IL12 mRNA

도면26ii

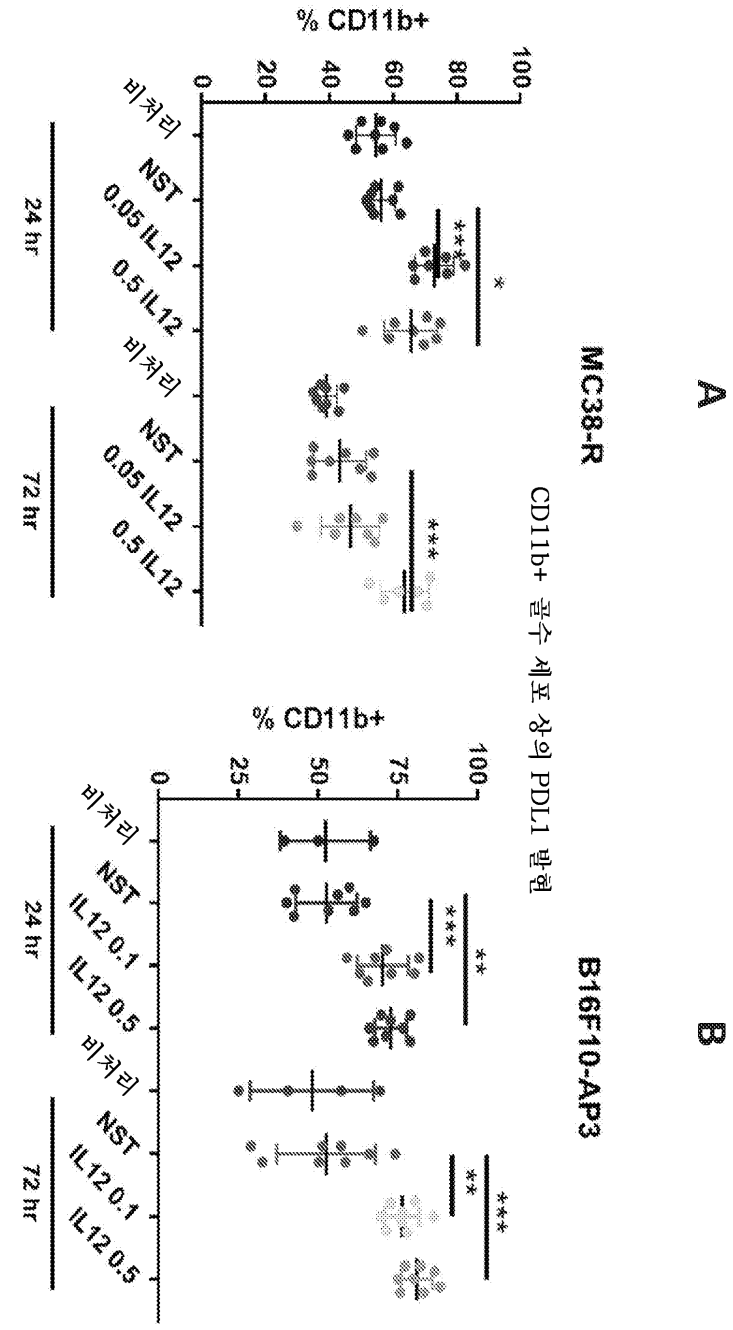

CD8+ T 세포-고갈
클론 24.3
종양 부피 (mm3)
0
500
1000
1500
2000
n=15
10
20
30
40
50
60
70
80
90
이식후 일수
C
0.5 μg 음성 대조군 mRNA
종양 부피 (mm3)
D
0.5 μg IL12 mRNA

도면26iii

E

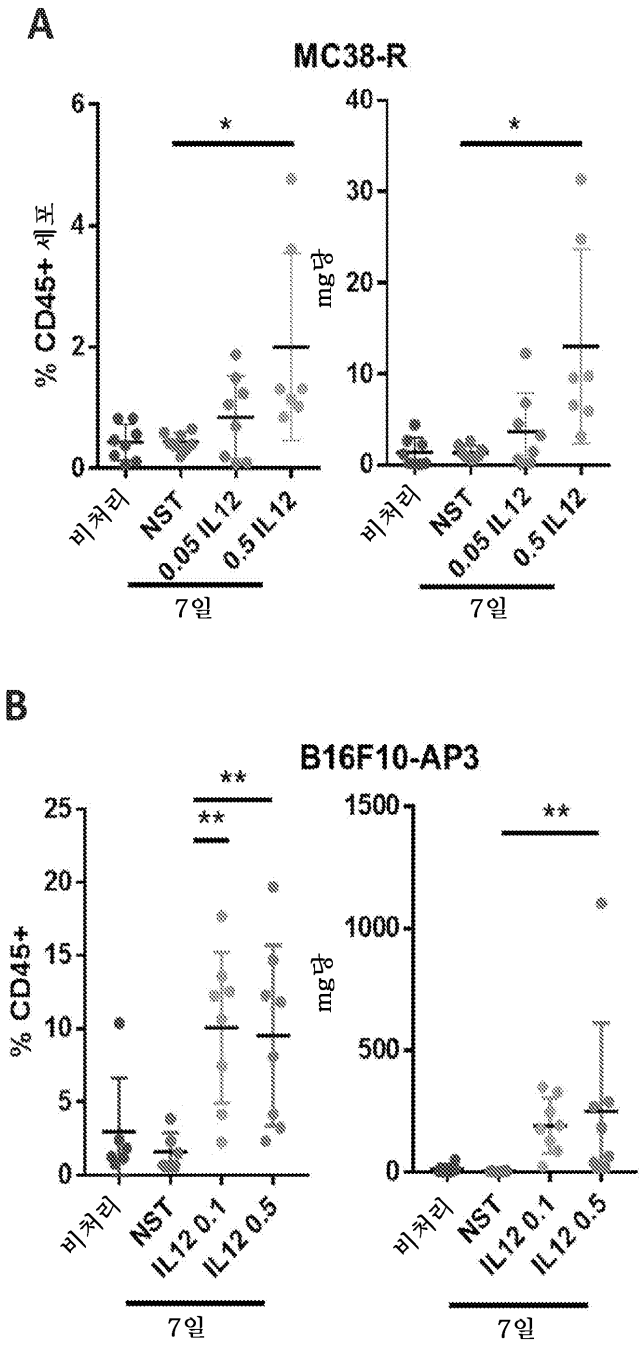

카플란-마이어:
퍼센트 생존
100
80
60
40
20
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
이식후 일수
CD8+ 존재 IL12
CD8+ 고갈 IL12

도면27

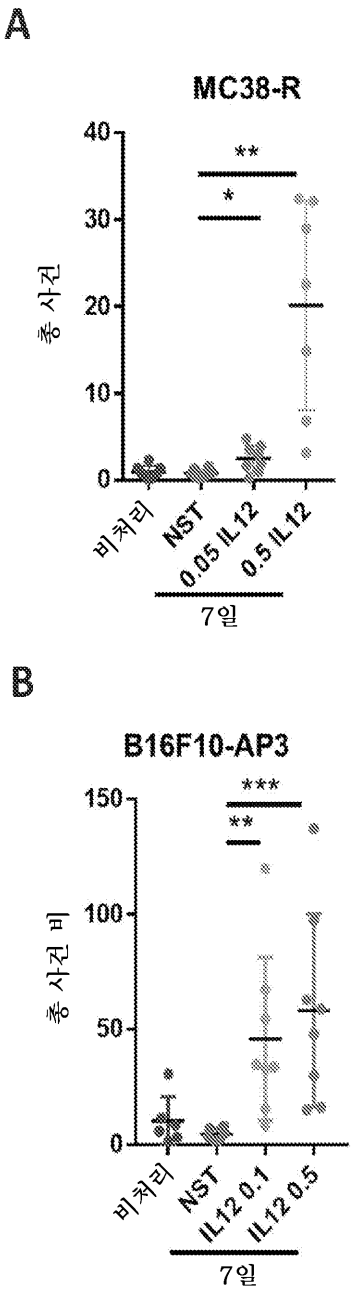


CD11b+ 골수 세포 상의 PDL1 발현

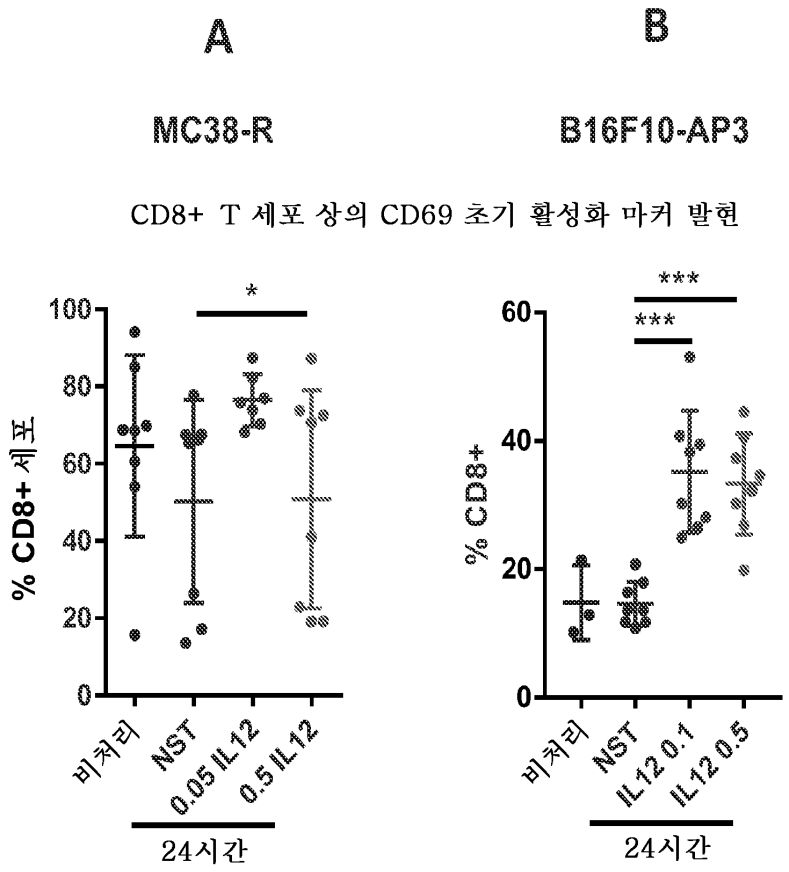
도면28


A
MC38-R
% CD45+ 세포
mg당
비처리
NST
0.05 IL12
0.5 IL12
7일
B
B16F10-AP3
% CD45+
mg당
비처리
NST
IL12 0.1
IL12 0.5
7일

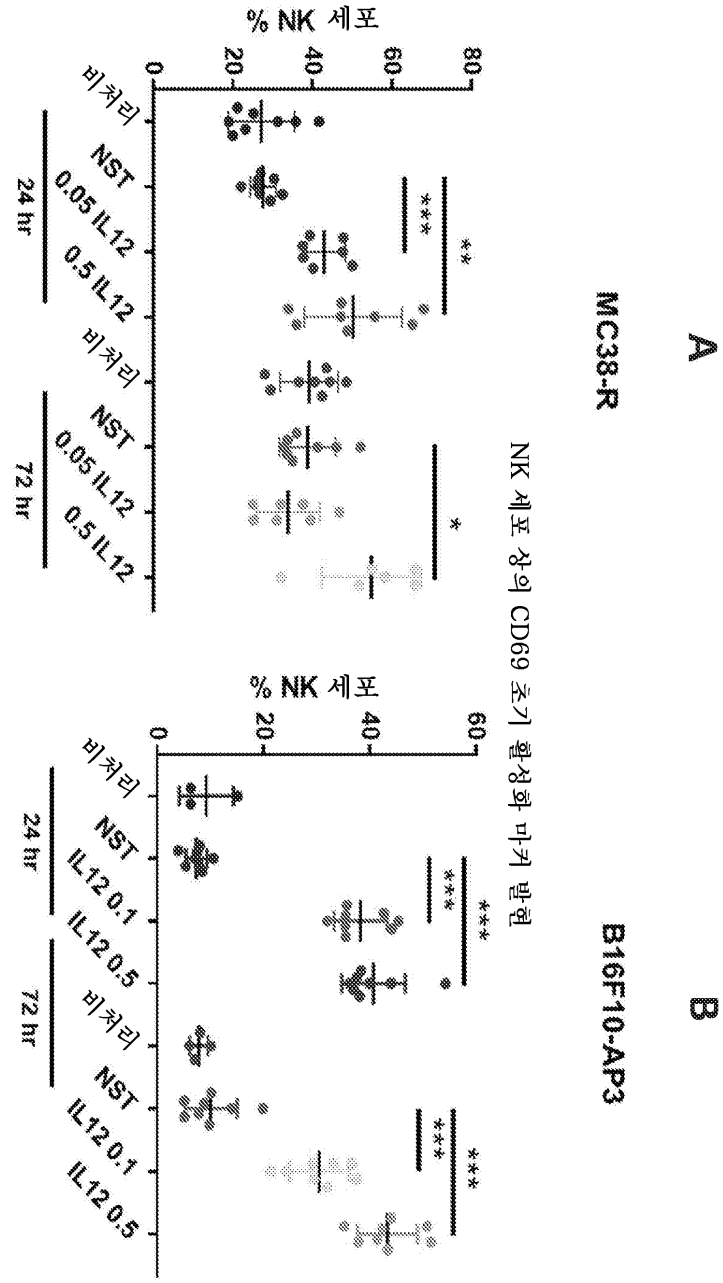
도면29


A
MC38-R
총 사건
40
30
20
10
0
**
*
비처리
NST
0.05 IL12
0.5 IL12
7일
B
B16F10-AP3
총 사건 비
150
100
50
0
***
**
비처리
NST
IL12 0.1
IL12 0.5
7일

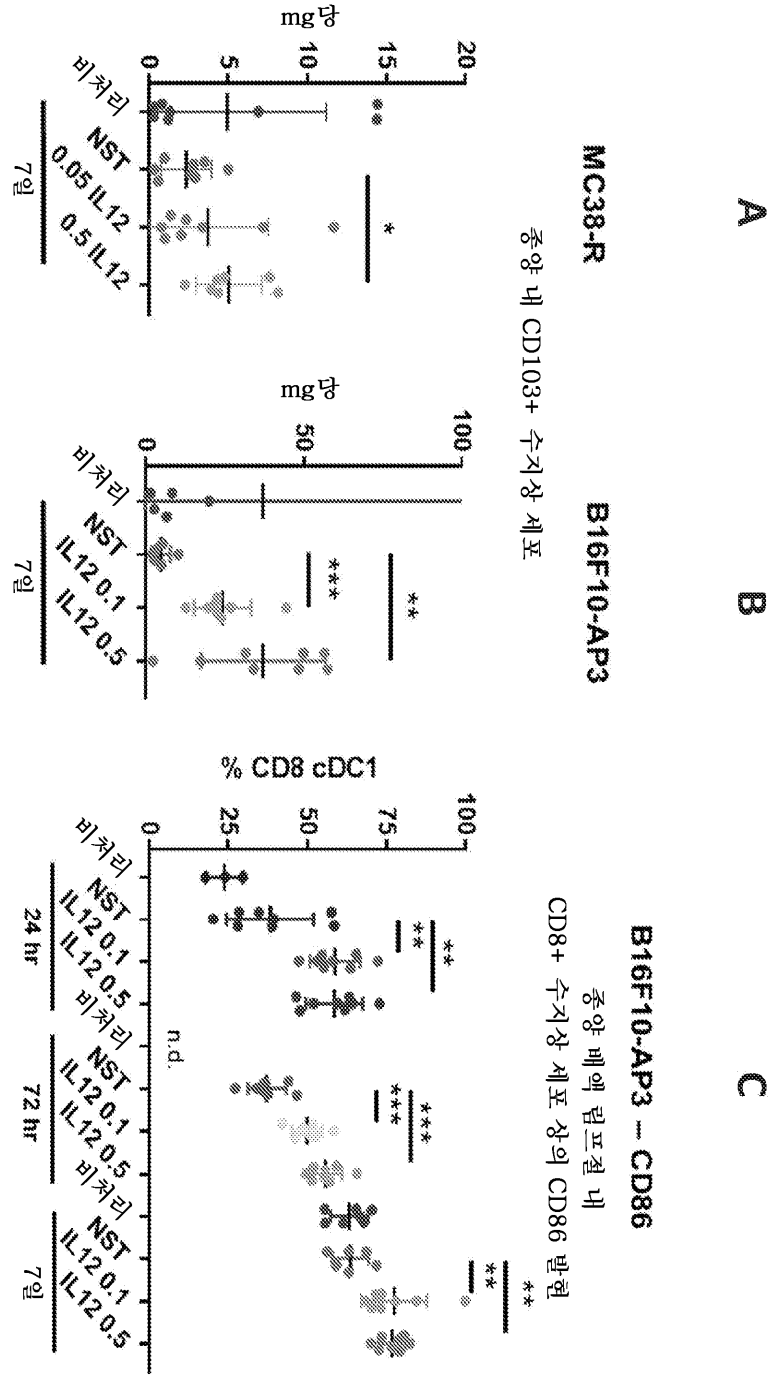
도면30


A
B
MC38-R
B16F10-AP3
CD8+ T 세포 상의 CD69 초기 활성화 마커 발현
% CD8+ 세포
100
80
60
40
20
0
*
비처리
NST
0.05 IL12
0.5 IL12
24시간
% CD8+
60
40
20
0
***
***
비처리
NST
IL12 0.1
IL12 0.5
24시간

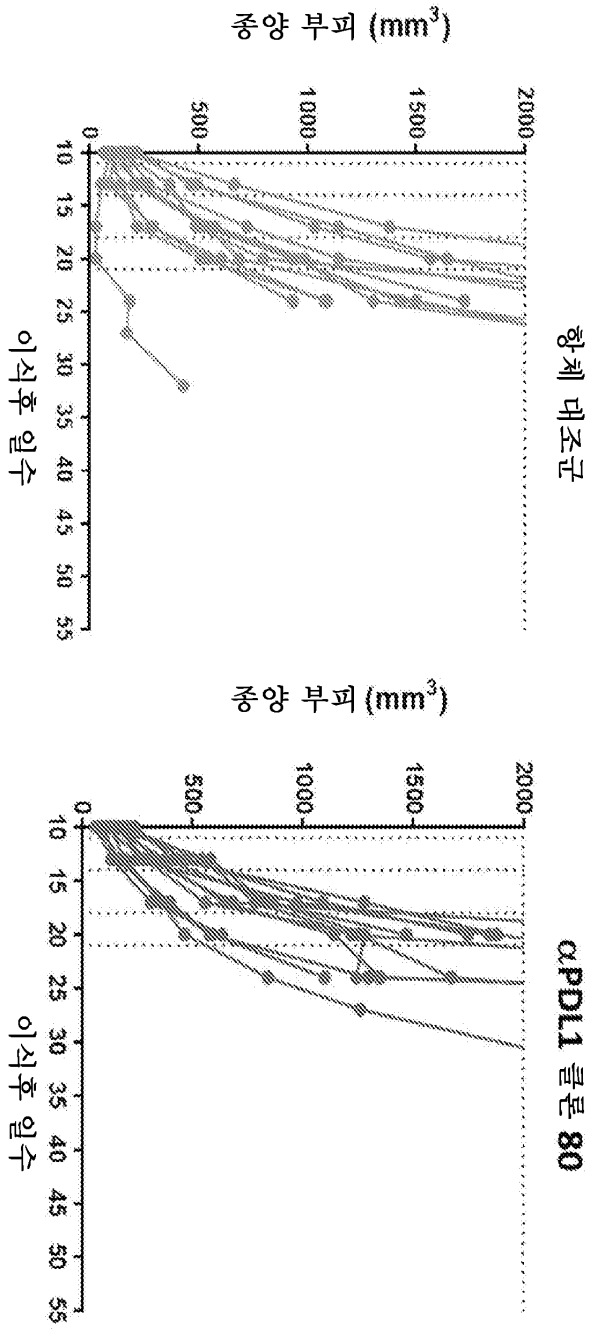
도면31


NK 세포 상의 CD69 초기 활성화 마커 발현
A
MC38-R
% NK 세포
0
20
40
60
80
비처리
NST
0.05 IL12
0.5 IL12
24 hr
72 hr
*
**
***
B
B16F10-AP3
% NK 세포
0
20
40
60
비처리
NST
IL12 0.1
IL12 0.5
24 hr
72 hr
***

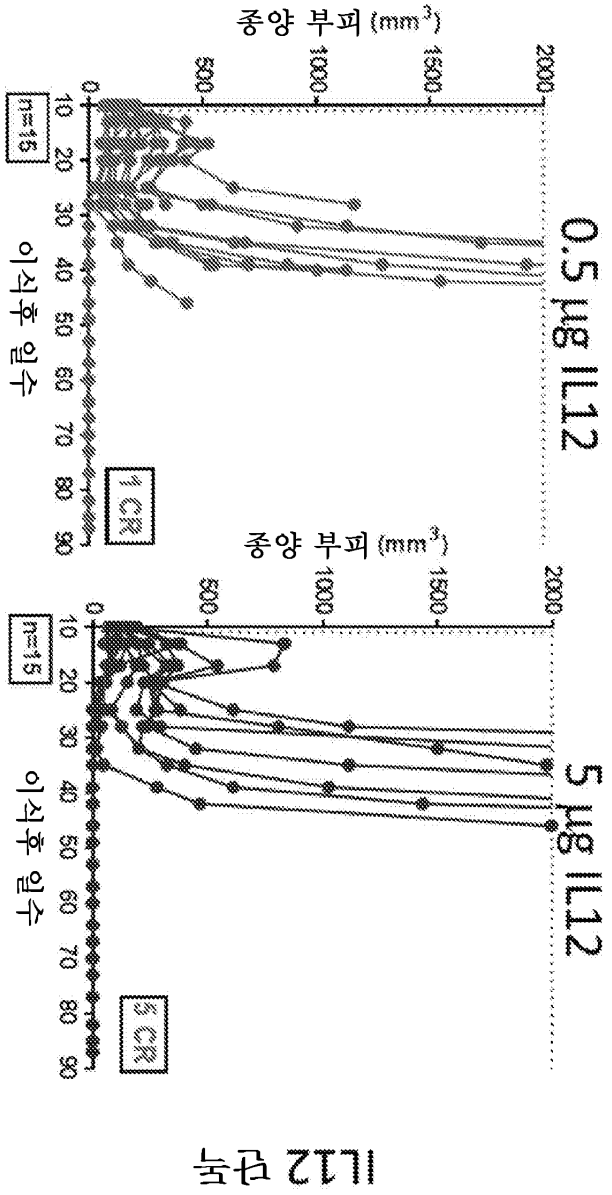
도면32


A
MC38-R
종양 내 CD103+ 수지상 세포
mg당
0
5
10
15
20
비처리
NST
0.05 IL12
0.5 IL12
7일
B
B16F10-AP3
mg당
0
50
100
비처리
NST
IL12 0.1
IL12 0.5
7일
C
B16F10-AP3 – CD86
종양 배액 림프절 내
CD8+ 수지상 세포 상의 CD86 발현
% CD8 cDC1
0
25
50
75
100
n.d.
비처리
NST
IL12 0.1
IL12 0.5
24 hr
72 hr
7일

도면33i


A
종양 부피 (mm3)
0
500
1000
1500
2000
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
이식후 일수
항체 대조군
B
종양 부피 (mm3)
0
500
1000
1500
2000
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
이식후 일수
αPDL1 클론 80

도면33ii

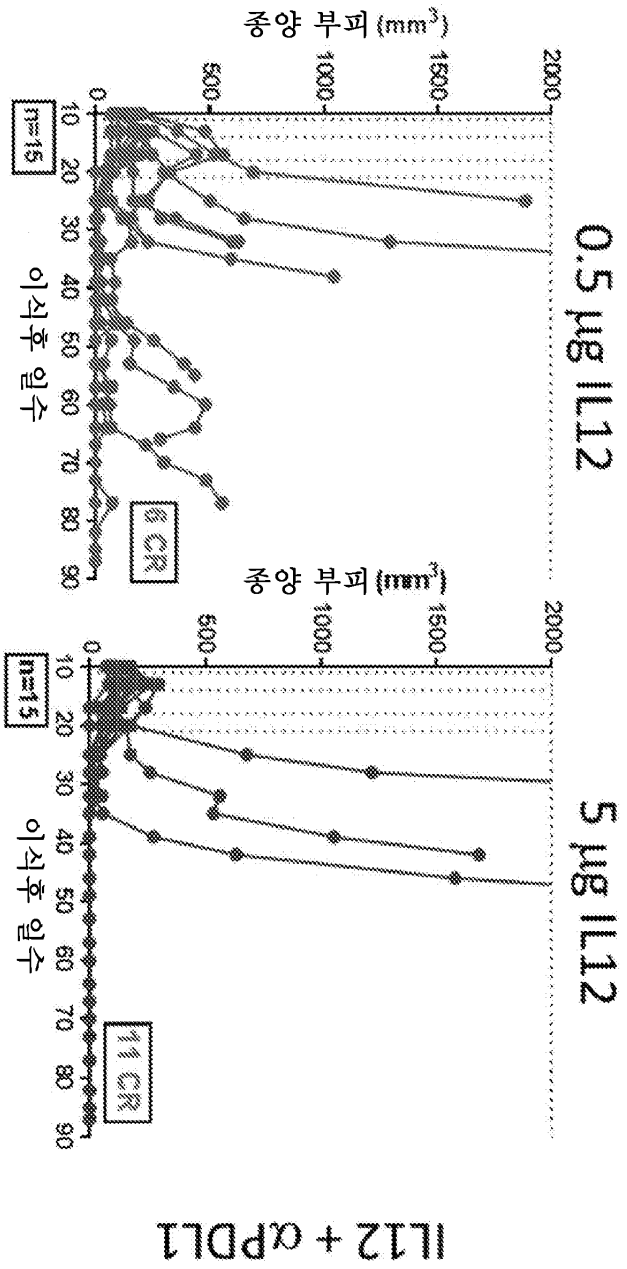


C

D

IL12 단독

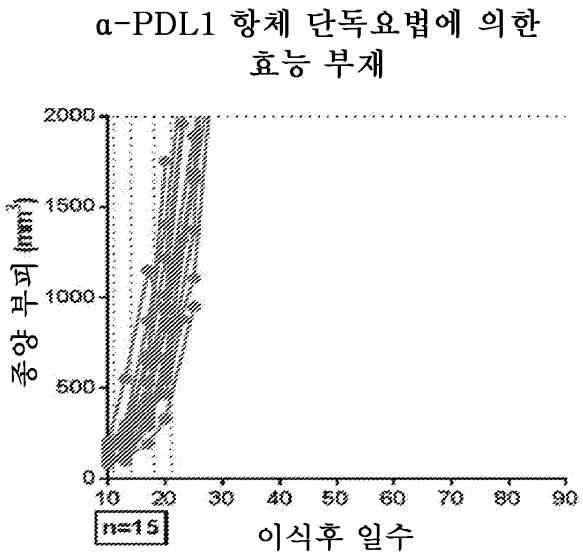
도면33iii


종양 부피 (mm³)
0
500
1000
1500
2000
n=15
10
20
30
40
50
60
70
80
90
이식후 일수
8 CR
0.5 μg IL12
종양 부피 (mm³)
0
500
1000
1500
2000
n=15
10
20
30
40
50
60
70
80
90
이식후 일수
11 CR
5 μg IL12
IL12 + αPDL1

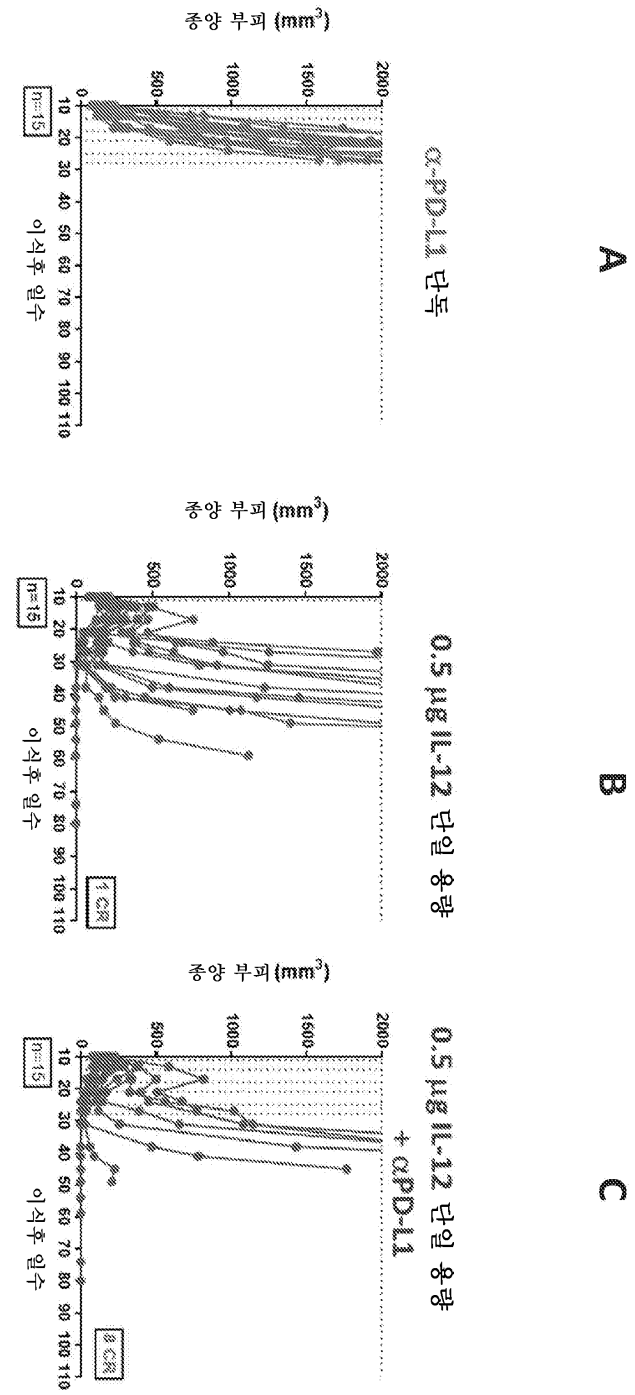
E F

도면33iv

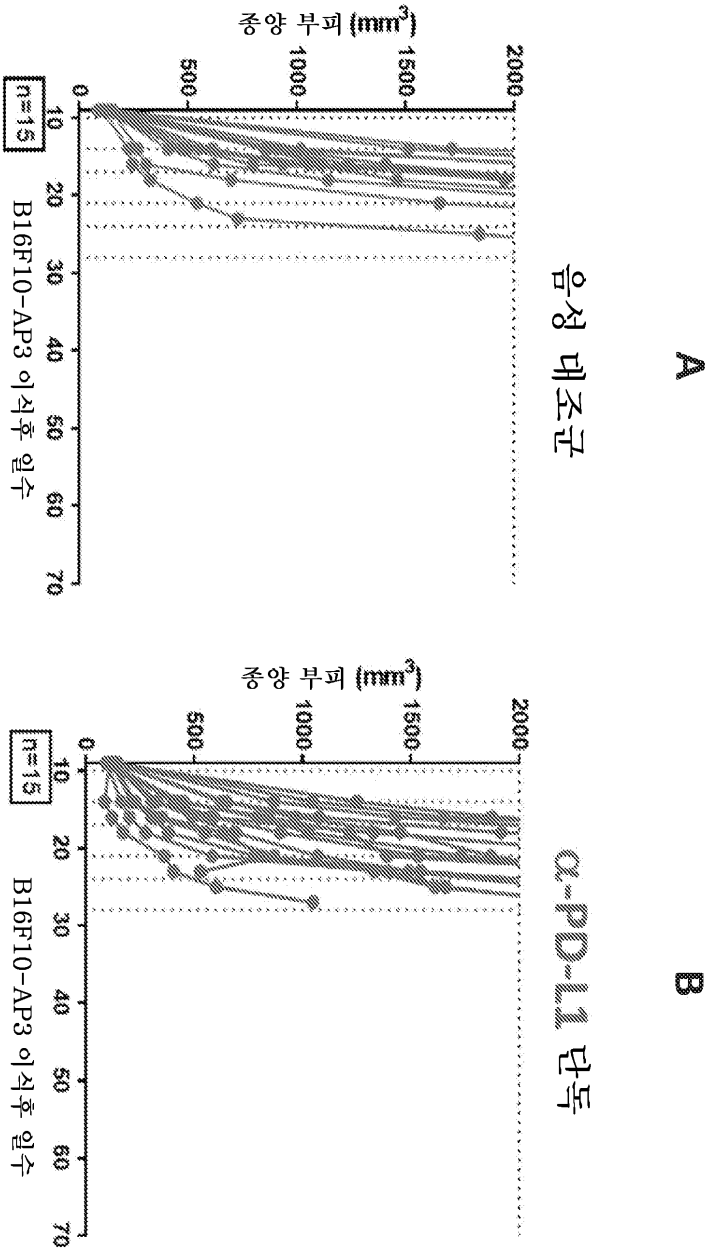
G


α-PDL1 항체 단독요법에 의한
효능 부재
종양 부피 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
n=15
이식후 일수

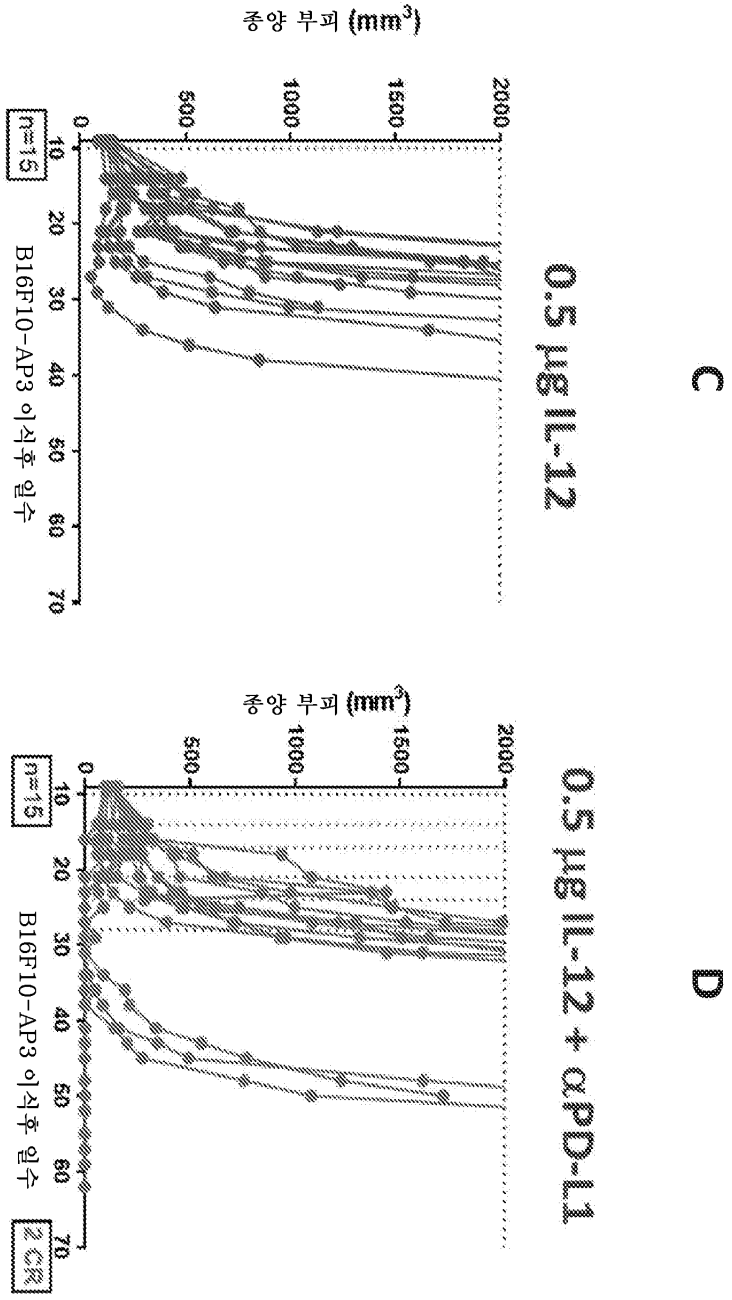
도면34



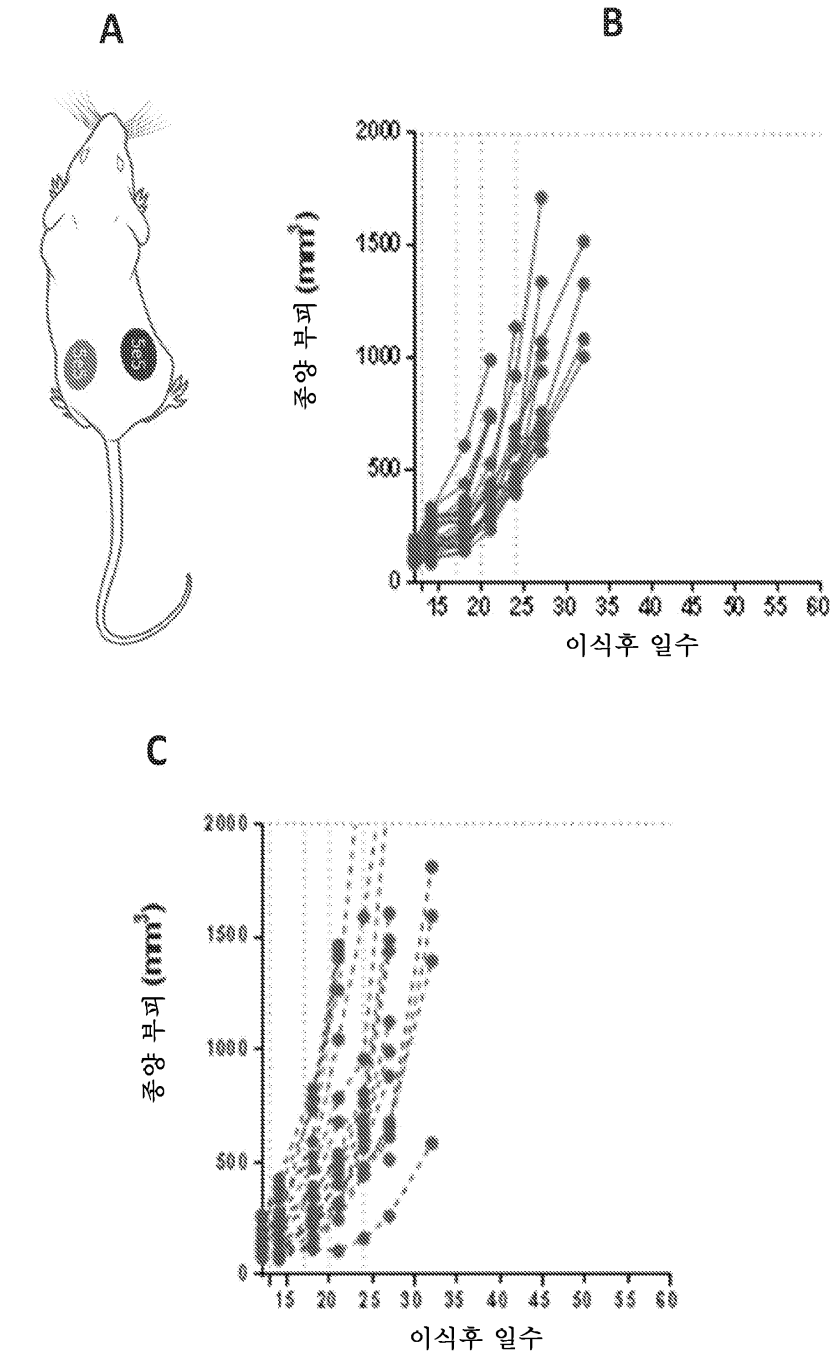
도면35i


A
음성 대조군
종양 부피 (mm3)
0
500
1000
1500
2000
n=15
10
20
30
40
50
60
70
B16F10-AP3 이식후 일수
B
α-PD-L1 단독
종양 부피 (mm3)
0
500
1000
1500
2000
n=15
10
20
30
40
50
60
70
B16F10-AP3 이식후 일수

도면35ii

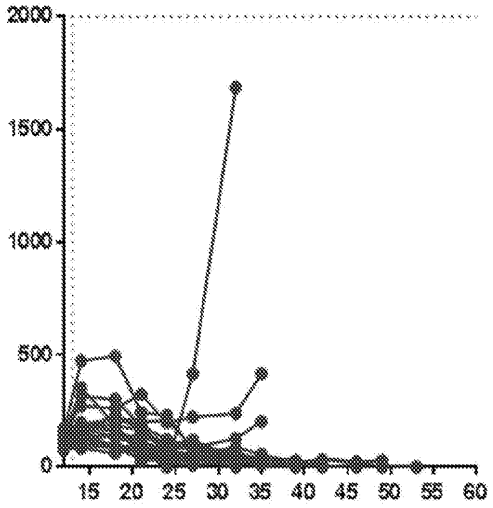

C
종양 부피 (mm3)
0
500
1000
1500
2000
n=15
10
20
30
40
50
60
70
B16F10-AP3 이식후 일수
0.5 μg IL-12
D
종양 부피 (mm3)
0
500
1000
1500
2000
n=15
10
20
30
40
50
60
70
B16F10-AP3 이식후 일수
2 GR
0.5 μg IL-12 + αPD-L1

도면36i


A
B
2000
1500
1000
500
0
종양 부피 (mm³)
15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
이식후 일수
C
2000
1500
1000
500
0
종양 부피 (mm³)
15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
이식후 일수

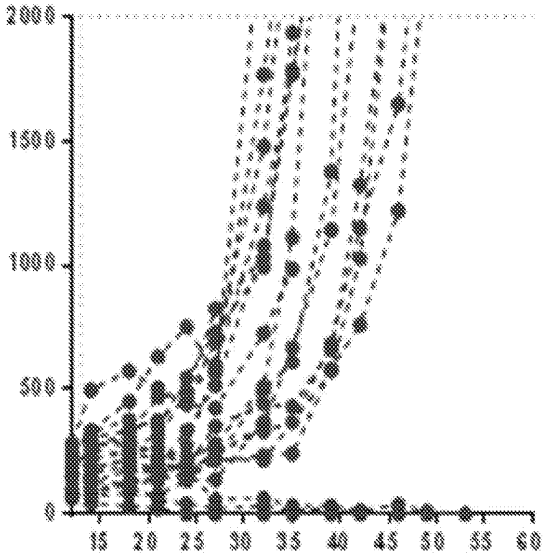
도면36ii

D



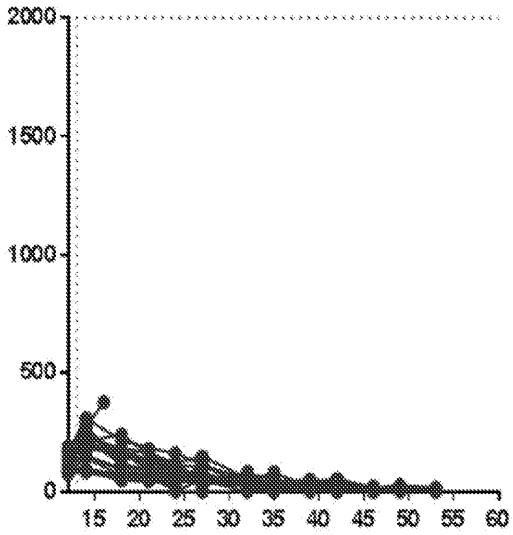
~3/20 CR

E



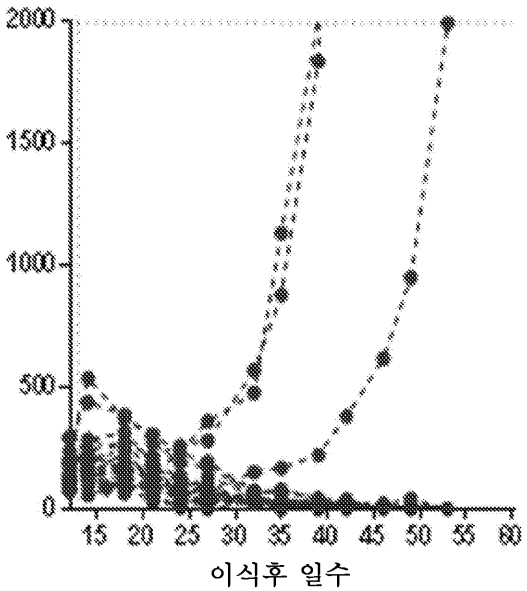
도면36iii

F

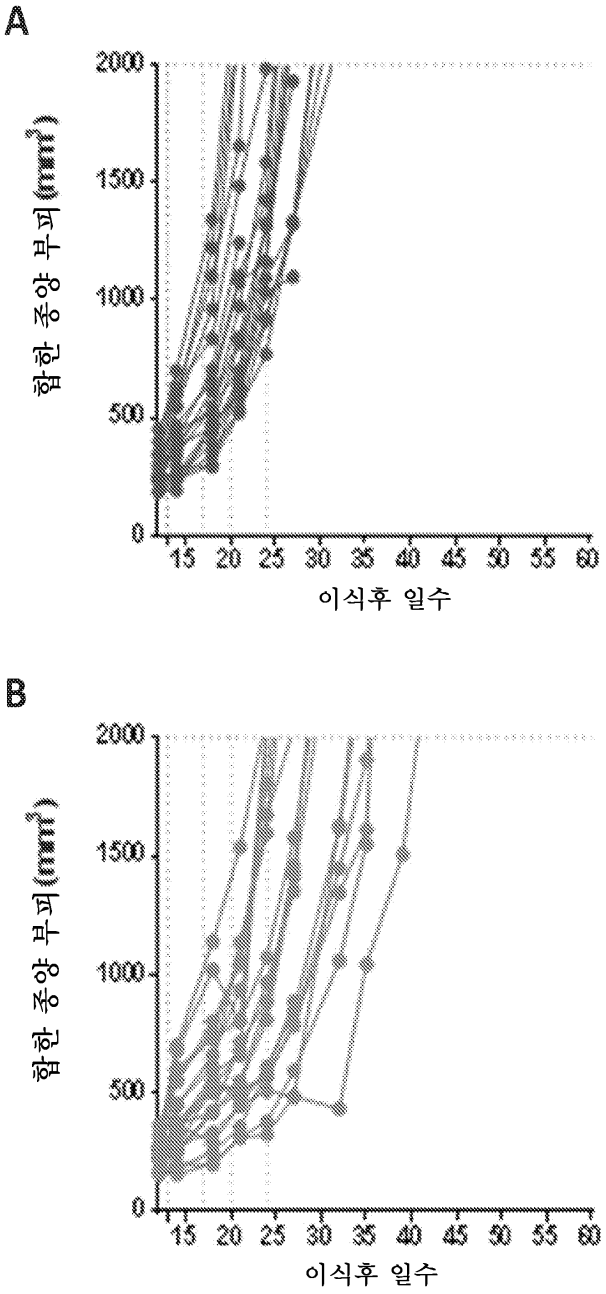


~16/20 CR

G

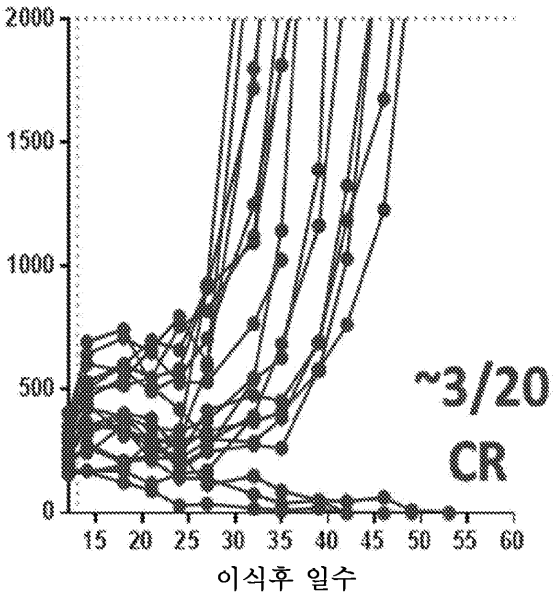


도면37i

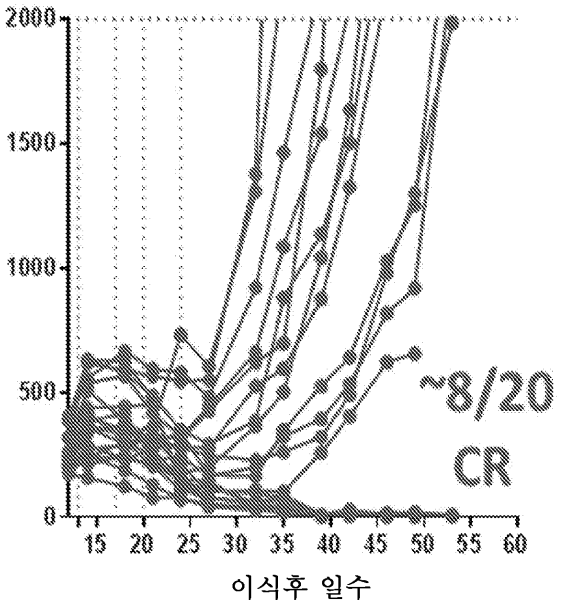

A
2000
1500
1000
500
0
합한 종양 부피 (mm³)
15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
이식후 일수
B
2000
1500
1000
500
0
합한 종양 부피 (mm³)
15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
이식후 일수

도면37ii

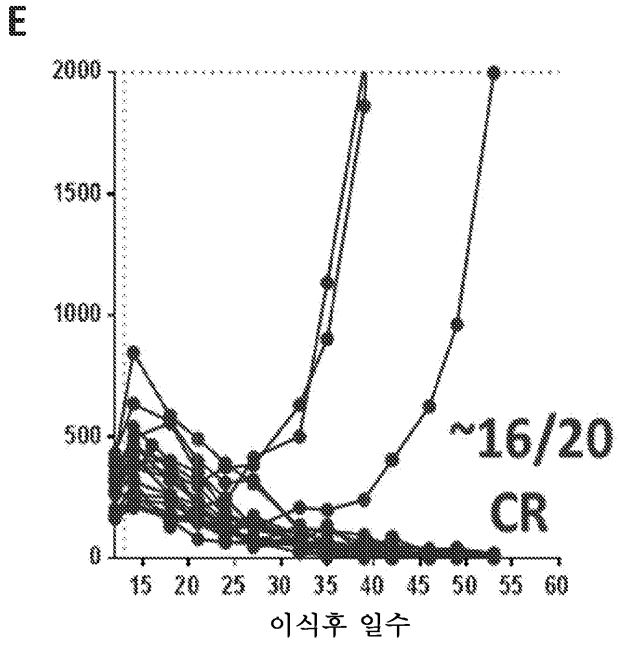
C

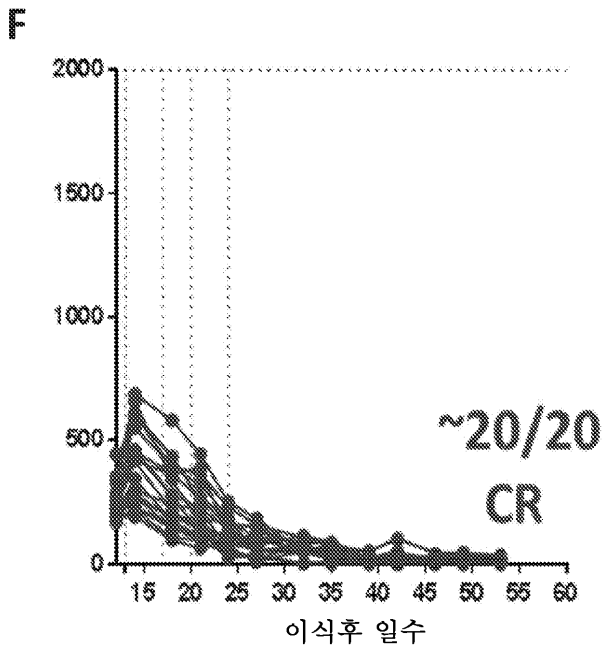

2000
1500
1000
500
0
15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
~3/20
CR
이식후 일수

D

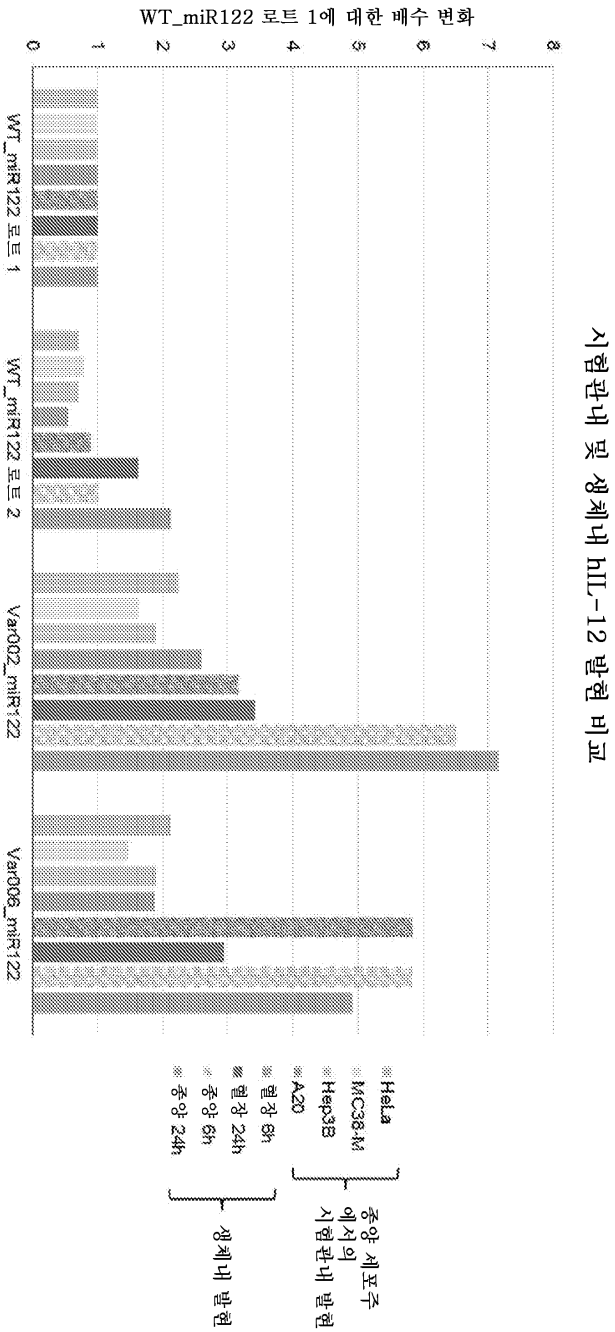

2000
1500
1000
500
0
15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
~8/20
CR
이식후 일수

도면37iii


E
2000
1500
1000
500
0
15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
이식후 일수
~16/20
CR


F
2000
1500
1000
500
0
15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
이식후 일수
~20/20
CR

도면38



시험관내 및 생체내 hIL-12 발현 비교

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> MODERNA TX, INC.

FREDERICK, JOSHUA

HEWITT, SUSANNAH

BAI, AILIN

HOGE, STEPHEN

PRESNYAK, VLADIMIR

MCFADYEN, IAIN

BENENATO, KERRY

KUMARASINGHE, ELLALAHEWAGE SATHYAJITH

<120> POLYNUCLEOTIDES ENCODING INTERLEUKIN-12 (IL12) AND USES THEREOF

<130> 3529.035PC02/ELE/C-K

<150> 62/443,693

<151> 2017-01-07

<150> 62/338,483

<151> 2016-05-18

<160> 242

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 306

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Wild Type IL12B without signal (IL12B) Amino Acids

<400> 1

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser

305

<210> 2

<211> 918

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Wild Type IL12B without signal (IL12B) Nucleic Acids

<400> 2

atatgggaac tgaagaaaga tgtttatgtc gtagaattgg attggtatcc ggatgcccct 60

ggagaaatgg tggtcctcac ctgtgacacc cctgaagaag atggtatcac ctggaccttg 120

gaccagagca gtgaggtctt aggctctggc aaaaccctga ccatccaagt caaagagttt 180

ggagatgctg gccagtacac ctgtcacaaa ggaggcgagg ttctaagcca ttcgctcctg 240

ctgcttcaca aaaaggaaga tggaatttgg tccactgata ttttaaagga ccagaaagaa 300

cccaaaaata agacctttct aagatgcgag gccaagaatt attctggacg tttcacctgc 360

tggtggctga cgacaatcag tactgatttg acattcagtg tcaaaagcag cagaggctct 420

tctgaccccc aaggggtgac gtgcggagct gctacactct ctgcagagag agtcagaggg 480

gacaacaagg agtatgagta ctcagtggag tgccaggagg acagtgcctg cccagctgct 540

gaggagagtc tgcccattga ggtcatggtg gatgccgttc acaagctcaa gtatgaaaac 600

tacaccagca gcttcttcat cagggacatc atcaaacctg acccacccaa gaacttgcag 660

ctgaagccat taaagaattc tcggcaggtg gaggtcagct gggagtaccc tgacacctgg 720

agtactccac attcctactt ctccctgaca ttctgcgttc aggtccaggg caagagcaag 780

agagaaaaga aagatagagt cttcacggac aagacctcag ccacggtcat ctgccgcaaa 840

aatgccagca ttagcgtgcg ggcccaggac cgctactata gctcatcttg gagcgaatgg 900

gcatctgtgc cctgcagt 918

<210> 3

<211> 197

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Wild Type IL12A without signal peptide Amino acids

<400> 3

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95
Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110
Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125
Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140
Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160
Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175
Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190
Tyr Leu Asn Ala Ser
195

<210
> 4
<211> 591
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Wild Type IL12A without signal peptide Nucleic acids
<400> 4
agaaacctcc ccgtggccac tccagaccca ggaatgttcc catgccttca ccactcccaa 60
aacctgctga gggccgtcag caacatgctc cagaaggcca gacaaactct agaattttac 120
ccttgcactt ctgaagagat tgatcatgaa gatatcacaa aagataaaac cagcacagtg 180
gaggcctgtt taccattgga attaaccaag aatgagagtt gcctaaattc cagagagacc 240
tctttcataa ctaatgggag ttgcctggcc tccagaaaga cctcttttat gatggccctg 300

tgccttagta gtatttatga agacttgaag atgtaccagg tggagttcaa gaccatgaat 360
gcaaagcttc tgatggatcc taagaggcag atctttctag atcaaaacat gctggcagtt 420
attgatgagc tgatgcaggc cctgaatttc aacagtgaga ctgtgccaca aaaatcctcc 480
cttgaagaac cggattttta taaaactaaa atcaagctct gcatacttct tcatgctttc 540
agaattcggg cagtgactat tgatagagtg atgagctatc tgaatgcttc c 591

<210> 5

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_001

<400> 5

atgtgtcacc agcagctggt cattagctgg tttagccttg tgttcctggc ctcccccctt 60

gtcgctattt gggagctcaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtacccagac 120

gcgcccggag agatggtagt tctgacctgt gataccccag aggaggacgg catcacctgg 180

actctggacc aaagcagcga ggttttgggc tcagggaaaa cgctgaccat ccaggtgaag 240

gaattcggcg acgccggaca gtacacctgc cataagggag gagaggtgct gagccattcc 300

cttcttctgc tgcacaagaa agaggacggc atctggtcta ccgacatcct gaaagaccag 360

aaggagccca agaacaaaac cttcctgagg tgcgaggcca agaactactc cggcaggttc 420

acttgttggt ggctgaccac catcagtaca gacctgactt ttagtgtaaa aagctccaga 480

ggctcgtccg atccccaagg ggtgacctgc ggcgcagcca ctctgagcgc tgagcgcgtg 540

cgcggtgaca ataaagagta cgagtacagc gttgagtgtc aagaagacag cgcttgccct 600

gccgccgagg agagcctgcc tatcgaggtg atggttgacg cagtgcacaa gcttaagtac 660

gagaattaca ccagctcatt cttcattaga gatataatca agcctgaccc acccaagaac 720

ctgcagctga agccactgaa aaactcacgg caggtcgaag tgagctggga gtaccccgac 780

acctggagca ctcctcattc ctatttctct cttacattct gcgtccaggt gcagggcaag 840

agcaagcggg aaaagaagga tcgagtcttc accgacaaaa caagcgcgac cgtgatttgc 900

aggaagaacg ccagcatctc cgtcagagcc caggatagat actatagtag cagctggagc 960

gagtgggcaa gcgtgccctg ttccggcggc gggggcgggg gcagccgaaa cttgcctgtc 1020

gctaccccgg accctggaat gtttccgtgt ctgcaccaca gccagaacct gctgagagcc 1080

gtgtcgaata tgctccagaa ggcccggcag acccttgagt tctacccctg taccagcgaa 1140

gagatcgatc atgaggacat cacgaaagac aagacttcca ccgtcgaggc ttgtctcccg 1200

ctggagctga ccaagaacga gagctgtctg aatagccggg agacatcttt catcacgaat 1260

ggtagctgtc tggccagcag gaaaacttcc ttcatgatgg ctctctgcct gagctctatc 1320

tatgaagatc tgaagatgta tcaggtggag tttaagacta tgaacgccaa actcctgatg 1380

gacccaaaaa ggcaaatctt tctggaccag aatatgctgg ccgtgataga cgagctgatg 1440

caggcactga acttcaacag cgagacagtg ccacagaaat ccagcctgga ggagcctgac 1500

ttttacaaaa ctaagatcaa gctgtgtatc ctgctgcacg cctttagaat ccgtgccgtg 1560

actatcgaca gggtgatgtc atacctcaac gcttca 1596

<210> 6

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_002

<400> 6

atgtgccacc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc cagcccccctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtaccccgac 120

gccccggcg agatggtggt gctgacctgc gacacccccg aggaggacgg catcacctgg 180

accctggacc agagcagcga ggtgctgggc agcggcaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240

gagttcggcg acgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gagccacagc 300

ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggacggc atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac cttcctgaga tgcgaggcca agaactacag cggcagattc 420

acctgctggt ggctgaccac catcagcacc gacctgacct tcagcgtgaa gagcagcaga 480

ggcagcagcg acccccaggg cgtgacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagagagtg 540

agaggcgaca acaaggagta cgagtacagc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccc 600

gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660

gagaactaca ccagcagctt cttcatcaga gacatcatca agcccgaccc ccccaagaac 720

ctgcagctga agcccctgaa gaacagcaga caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780

acctggagca ccccccacag ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840

agcaagagag agaagaagga cagagtgttc accgacaaga ccagcgccac cgtgatctgc 900

agaaagaacg ccagcatcag cgtgagagcc caggacagat actacagcag cagctggagc 960

gagtgggcca gcgtgccctg cagcggcggc ggcggcggcg gcagcagaaa cctgcccgtg 1020

gccacccccg accccggcat gttcccctgc ctgcaccaca gccagaacct gctgagagcc 1080

gtgagcaaca tgctgcagaa ggccagacag accctggagt tctaccctg caccagcgag 1140

gagatcgacc acgaggacat caccaaggac aagaccagca ccgtggaggc ctgcctgccc 1200

ctggagctga ccaagaacga gagctgcctg aacagcagag agaccagctt catcaccaac 1260

ggcagctgcc tggccagcag aaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct gagcagcatc 1320

tacgaggacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaacgccaa gctgctgatg 1380

gaccccaaga gacagatctt cctggaccag aacatgctgg ccgtgatcga cgagctgatg 1440

caggccctga acttcaacag cgagaccgtg ccccagaaga gcagcctgga ggagcccgac 1500

ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg ccttcagaat cagagccgtg 1560

accatcgaca gagtgatgag ctacctgaac gccagc 1596

<210> 7

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_003

<400> 7

atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg tttttctggc atctcccctc 60

gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat 120

gcccctggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg 180

accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaaa ccctgaccat ccaagtcaaa 240

gagtttggag atgctggcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg 300

ctcctgctgc ttcacaaaaa ggaagatgga atttggtcca ctgatatttt aaaggaccag 360

aaagaaccca aaaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc 420

acctgctggt ggctgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtcaa aagcagcaga 480

ggctcttctg acccccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc 540

agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgccca 600

gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat 660

gaaaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgaccc acccaagaac 720

ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtaccctgac 780

acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggcaag 840

agcaagagag aaaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc 900

cgcaaaaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgct actatagctc atcttggagc 960

gaatgggcat ctgtgccctg cagtggcgga gggggcggag ggagcagaaa cctccccgtg 1020

gccactccag acccaggaat gttcccatgc cttcaccact cccaaaacct gctgagggcc 1080

gtcagcaaca tgctccagaa ggccagacaa actttagaat tttacccttg cacttctgaa 1140

gagattgatc atgaagatat cacaaaagat aaaaccagca cagtggaggc ctgtttacca 1200

ttggaattaa ccaagaatga gagttgccta aattccagag agacctcttt cataactaat 1260

gggagttgcc tggcctccag aaagacctct tttatgatgg ccctgtgcct tagtagtatt 1320

tatgaagact tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaatgcaaa gcttctgatg 1380

gatcctaaga ggcagatctt tttagatcaa aacatgctgg cagttattga tgagctgatg 1440

caggccctga atttcaacag tgagactgtg ccacaaaaat cctcccttga agaaccggac 1500

ttctacaaga ccaagatcaa gctctgcata cttcttcatg ctttcagaat tcgggcagtg 1560

actattgata gagtgatgag ctatctgaat gcttcc 1596

<210> 8

<211> 1599

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_004

<400> 8

atgggctgcc accagcagct ggtcatcagc tggttctccc tggtcttcct ggccagcccc 60

ctggtggcca tctgggagct gaagaaagat gtctatgttg tagagctgga ctggtaccca 120

gatgctcctg gagaaatggt ggttctcacc tgtgacacgc cagaagaaga tggcatcacc 180

tggacgctgg accagagctc agaagttctt ggcagtggaa aaacgctgac catacaagta 240

aaagaatttg gggatgctgg ccagtacacc tgccacaaag gaggagaagt tctcagccac 300

agcctgctgc tgctgcacaa gaaagaagat ggcatctgga gcacagacat tttaaaagac 360

cagaaggagc ccaagaacaa aaccttcctt cgatgtgagg ccaagaacta cagtggccgc 420

ttcacctgct ggtggctcac caccatcagc acagacctca ccttctcggt gaagagcagc 480

cgtggcagct cagaccccca aggagtcacc tgtggggcgg ccacgctgtc ggcagaaaga 540

gttcgagggg acaacaagga atatgaatac tcggtggaat gtcaagaaga ctcggcctgc 600

ccggcggcag aagaaagtct tcccatagaa gtcatggtgg atgctgttca caaattaaaa 660

tatgaaaact acaccagcag cttcttcatc agagacatca tcaagccaga cccgcccaag 720

aacctgcagc tgaagcccct gaagaacagc agacaagtgg aagtttcctg ggagtaccca 780

gacacgtgga gcacgccgca cagctacttc agcctcacct tctgtgtaca agtacaaggc 840

aagagcaaga gagagaagaa agatcgtgtc ttcacagaca aaacctcggc gacggtcatc 900

tgcaggaaga atgcctccat ctcggttcga gcccaggacc gctactacag cagcagctgg 960

agtgagtggg cctcggtgcc ctgcagtggt ggcggcggcg gcggcagcag aaaccttcct 1020

gtggccacgc cggaccctgg catgttcccg tgcctgcacc acagccaaaa tttacttcga 1080

gctgtttcta acatgctgca gaaagcaaga caaactttag aattctaccc ctgcacctca 1140

gaagaaatag accatgaaga catcaccaaa gataaaacca gcactgtaga ggcctgcctg 1200

cccctggagc tcaccaagaa tgaatcctgc ctcaacagca gagagaccag cttcatcacc 1260

aatggcagct gcctggccag caggaaaacc agcttcatga tggcgctctg cctgagcagc 1320

atctatgaag atttgaagat gtaccaagta gaatttaaaa ccatgaatgc caagctgctc 1380

atggacccca agagacaaat atttttggat caaaacatgc tggctgtcat tgatgagctc 1440

atgcaagcat taaacttcaa ctcagagacg gtgccccaga agagcagcct ggaggagcca 1500

gacttctaca aaaccaagat caagctctgc atcttattac atgccttccg catccgggcg 1560

gtcaccattg accgtgtcat gtcctactta aatgccagc 1599

<210> 9

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_005

<400> 9

atgtgccacc agcagctggt catcagctgg ttctccctgg tcttcctggc cagcccccctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaagatgtc tatgttgtag agctggactg gtacccagat 120

gctcctggag aaatggtggt tctcacctgt gacacgccag aagaagatgg catcacctgg 180

acgctggacc agagctcaga agttcttggc agtggaaaaa cgctgaccat acaagtaaaa 240

gaatttgggg atgctggcca gtacacctgc cacaaaggag gagaagttct cagccacagc 300

ctgctgctgc tgcacaagaa agaagatggc atctggagca cagacatttt aaaagaccag 360

aaggagccca agaacaaaac cttccttcga tgtgaggcca agaactacag tggccgcttc 420

acctgctggt ggctcaccac catcagcaca gacctcacct tctcggtgaa gagcagccgt 480

ggcagctcag acccccaagg agtcacctgt ggggcggcca cgctgtcggc agaaagagtt 540

cgaggggaca acaaggaata tgaatactcg gtggaatgtc aagaagactc ggcctgcccg 600

gcggcagaag aaagtcttcc catagaagtc atggtggatg ctgttcacaa attaaaatat 660

gaaaactaca ccagcagctt cttcatcaga gacatcatca agccagaccc gcccaagaac 720

ctgcagctga agcccctgaa gaacagcaga caagtggaag tttcctggga gtacccagac 780

acgtggagca cgccgcacag ctacttcagc ctcaccttct gtgtacaagt acaaggcaag 840

agcaagagag agaagaaaga tcgtgtcttc acagacaaaa cctcggcgac ggtcatctgc 900

aggaagaatg cctccatctc ggttcgagcc caggaccgct actacagcag cagctggagt 960

gagtgggcct cggtgccctg cagtggtggc ggcggcggcg gcagcagaaa ccttcctgtg 1020

gccacgccgg accctggcat gttcccgtgc ctgcaccaca gccaaaattt acttcgagct 1080

gtttctaaca tgctgcagaa agcaagacaa actttagaat tctacccctg cacctcagaa 1140

gaaatagacc atgaagacat caccaaagat aaaaccagca ctgtagaggc ctgcctgccc 1200

ctggagctca ccaagaatga atcctgcctc aacagcagag agaccagctt catcaccaat 1260

ggcagctgcc tggccagcag gaaaaccagc ttcatgatgg cgctctgcct gagcagcatc 1320

tatgaagatt tgaagatgta ccaagtagaa tttaaaacca tgaatgccaa gctgctcatg 1380

gaccccaaga gacaaatatt tttggatcaa aacatgctgg ctgtcattga tgagctcatg 1440

caagcattaa acttcaactc agagacggtg ccccagaaga gcagcctgga ggagccagac 1500

ttctacaaaa ccaagatcaa gctctgcatc ttattacatg ccttccgcat ccgggcggtc 1560

accattgacc gtgtcatgtc ctacttaaat gccagc 1596

<210> 10

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_006

<400> 10

atgtgccacc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc cagcccccctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtaccccgac 120

gccccggcg agatggtggt gctgacctgt gacacccccg aggaggacgg catcacctgg 180

accctggacc agagcagcga ggtgctgggc agcggcaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240

gagttcgggg acgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gagccacagc 300

ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggacggc atctggagca cagatatcct gaaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac cttcctgaga tgcgaggcca agaactacag cggcagattc 420

acctgctggt ggctgaccac catcagcaca gacttgacct tcagcgtgaa gagcagcaga 480

ggcagcagcg acccccaggg cgtgacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagagagtg 540

agaggggaca acaaggagta cgagtacagc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccc 600

gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660

gagaactaca ccagcagctt cttcatcaga gacatcatca agcccgaccc gccgaagaac 720

ctgcagctga agcccctgaa gaacagcaga caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780

acctggagca ccccccacag ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840

agcaagagag agaagaagga cagagtgttc acagataaga ccagcgccac cgtgatctgc 900

agaaagaacg ccagcatcag cgtgagagcc caggacagat actacagcag cagctggagc 960

gagtgggcca gcgtgccctg cagcggcggc ggcggcggcg gcagcagaaa cctgcccgtg 1020

gccacccccg accccggcat gttcccctgc ctgcaccaca gccagaacct gctgagagcc 1080

gtgagcaaca tgctgcagaa ggccagacag accctggagt tctacccctg caccagcgag 1140

gagatcgacc acgaggacat caccaaggac aagaccagca ccgtggaggc ctgcctgccc 1200

ctggagctga ccaagaatga aagctgcctg aacagcagag agaccagctt catcaccaac 1260

ggcagctgcc tggccagcag aaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct gagcagcatc 1320

tacgaggacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaacgccaa gctgctgatg 1380

gaccccaaga gacagatctt cctggaccag aacatgctgg ccgtgatcga cgagctgatg 1440

caggccctga acttcaacag cgagaccgtg ccccagaaga gcagcctgga ggagcccgac 1500

ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg ccttcagaat cagagccgtg 1560

accatcgaca gagtgatgag ctacctgaac gccagc 1596

<210> 11

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_007

<400> 11

atgtgccacc agcagcttgt catctcctgg ttctctcttg tcttccttgc ttctcctctt 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggatgtt tatgttgtgg agttggactg gtaccctgat 120

gctcctggag aaatggtggt tctcacctgt gacactcctg aggaggatgg catcacctgg 180

actttggacc agtcttctga ggttcttggc agtggaaaaa ctcttactat tcaggtgaag 240

gagtttggag atgctggcca gtacacctgc cacaagggtg gtgaagttct cagccacagt 300

ttacttcttc ttcacaagaa ggaggatggc atctggtcta ctgacatttt aaaagaccag 360

aaggagccca agaacaagac tttccttcgt tgtgaagcca agaactacag tggtcgtttc 420

acctgctggt ggcttactac tatttctact gaccttactt tctctgtgaa gtcttctcgt 480

ggctcttctg accctcaggg tgtcacctgt ggggctgcta ctctttctgc tgagcgtgtg 540

cgtggggaca acaaggagta tgaatactcg gtggagtgcc aggaggactc tgcctgccct 600

gctgctgagg agtctcttcc tattgaggtg atggtggatg ctgtgcacaa gttaaaatat 660

gaaaactaca cttcttcttt cttcattcgt gacattataa aacctgaccc tcccaagaac 720

cttcagttaa aacctttaaa aaactctcgt caggtggagg tgtcctggga gtaccctgac 780

acgtggtcta ctcctcactc ctacttctct cttactttct gtgtccaggt gcagggcaag 840

tccaagcgtg agaagaagga ccgtgtcttc actgacaaga cttctgctac tgtcatctgc 900

aggaagaatg catccatctc tgtgcgtgct caggaccgtt actacagctc ttcctggtct 960

gagtgggctt ctgtgccctg ctctggcggc ggcggcggcg gcagcagaaa tcttcctgtg 1020

gctactcctg accctggcat gttcccctgc cttcaccact cgcagaacct tcttcgtgct 1080

gtgagcaaca tgcttcagaa ggctcgtcag actttagaat tctacccctg cacttctgag 1140

gagattgacc atgaagacat caccaaggac aagacttcta ctgtggaggc ctgccttcct 1200

ttagagctga ccaagaatga atcctgctta aattctcgtg agacttcttt catcaccaat 1260

ggcagctgcc ttgcctcgcg caagacttct ttcatgatgg ctctttgcct ttcttccatc 1320

tatgaagact taaaaatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaatgcaaa gcttctcatg 1380

gaccccaagc gtcagatatt tttggaccag aacatgcttg ctgtcattga tgagctcatg 1440

caggctttaa acttcaactc tgagactgtg cctcagaagt cttctttaga agagcctgac 1500

ttctacaaga ccaagataaa actttgcatt cttcttcatg ctttccgcat ccgtgctgtg 1560

actattgacc gtgtgatgtc ctacttaaat gcttct 1596

<210> 12

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_008

<400> 12

atgtgtcatc aacaactcgt gattagctgg ttcagtctcg tgttcctggc ctctccgctg 60

gtggccatct gggagcttaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctcgattg gtaccccgat 120

gctcctggcg agatggtggt gctaacctgc gataccccg aggaggacgg gatcacttgg 180

accctggatc agagtagcga agtcctgggc tctggcaaga cactcacaat ccaggtgaag 240

gaattcggag acgctggtca gtacacttgc cacaaggggg gtgaagtgct gtctcacagc 300

ctgctgttac tgcacaagaa ggaggatggg atctggtcaa ccgacatcct gaaggatcag 360

aaggagccta agaacaagac ctttctgagg tgtgaagcta agaactattc cggaagattc 420

acttgctggt ggttgaccac aatcagcact gacctgacct tttccgtgaa gtccagcaga 480

ggaagcagcg atcctcaggg cgtaacgtgc ggcgcggcta ccctgtcagc tgagcgggtt 540

agaggcgaca acaaagagta tgagtactcc gtggagtgtc aggaggacag cgcctgcccc 600

gcagccgagg agagtctgcc catcgaggtg atggtggacg ctgtccataa gttaaaatac 660

gaaaattaca caagttcctt tttcatccgc gatattatca aacccgatcc ccccaagaac 720

ctgcagctga agcccctgaa gaatagccga caggtggaag tctcttggga gtatcctgac 780

acctggtcca cgcctcacag ctactttagt ctgactttct gtgtccaggt ccagggcaag 840

agcaagagag agaaaaagga tagagtgttt actgacaaga catctgctac agtcatctgc 900

agaaagaacg ccagtatctc agtgagggcg caggacagat actacagtag tagctggagc 960

gaatgggcta gcgtgccctg ttcaggggggc ggcggagggg gctccaggaa tctgcccgtg 1020

gccacccccg accctgggat gttcccttgc ctccatcact cacagaacct gctcagagca 1080

gtgagcaaca tgctccaaaa ggcccgccag accctggagt tttaccccttg tacttcagaa 1140

gagatcgatc acgaagacat aacaaaggat aaaaccagca ccgtggaggc ctgtctgcct 1200

ctagaactca caaagaatga aagctgtctg aattccaggg aaacctcctt cattactaac 1260

ggaagctgtc tcgcatctcg caaaacatca ttcatgatgg ccctctgcct gtcttctatc 1320

tatgaagatc tcaagatgta tcaggtggag ttcaaaacaa tgaacgccaa gctgctgatg 1380

gaccccaaga gacagatctt cctggaccag aacatgctgg cagtgatcga tgagctgatg 1440

caagccttga acttcaactc agagacagtg ccgcaaaagt cctcgttgga ggaaccagat 1500

ttttacaaaa ccaaaatcaa gctgtgtatc cttcttcacg cctttcggat cagagccgtg 1560

actatcgacc gggtgatgtc atacctgaat gcttcc 1596

<210> 13

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_009

<400> 13

atgtgccacc agcagctggt catcagctgg tttagcctgg tcttcctggc cagccccctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaagatgtc tatgttgtag agctggactg gtacccagat 120

gctcctggag aaatggtggt tctcacctgc gacacgccag aagaagatgg catcacctgg 180

acgctggacc agagcagcga agtactgggc agtggaaaaa cgctgaccat acaagtaaaa 240

gaatttggcg atgctggcca gtacacctgc cacaaaggag gagaagtact gagccacagc 300

ctgctgctgc tgcacaagaa agaagatggc atctggagca ccgacatttt aaaagaccag 360

aaggagccca agaacaaaac cttccttcga tgtgaggcga agaactacag tggccgcttc 420

acctgctggt ggctcaccac catcagcacc gacctcacct tctcggtgaa gagcagccgt 480

ggtagctcag acccccaagg agtcacctgt ggggcggcca cgctgtcggc agaaagagtt 540

cgaggcgaca acaaggaata tgaatactcg gtggaatgtc aagaagactc ggcctgcccg 600

gcggcagaag aaagtctgcc catagaagtc atggtggatg ctgttcacaa attaaaatat 660

gaaaactaca ccagcagctt cttcatcaga gacatcatca agccagaccc ccccaagaac 720

ctgcagctga agcccctgaa gaacagcaga caagtggaag tttcctggga gtacccagac 780

acgtggagca cgccgcacag ctacttcagc ctcaccttct gtgtacaagt acaaggcaag 840

agcaagagag agaagaaaga tcgtgtcttc accgacaaaa cctcggcgac ggtcatctgc 900

aggaagaatg caagcatctc ggttcgagcc caggaccgct actacagcag cagctggagt 960

gagtgggcct cggtgccctg cagtggtggc ggcggcggcg gcagcagaaa ccttcctgtg 1020

gccacgccgg accctggcat gtttccgtgc ctgcaccaca gccaaaattt attacgagct 1080

gttagcaaca tgctgcagaa agcaagacaa actttagaat tctacccctg cacctcagaa 1140

gaaatagacc atgaagacat caccaaagat aaaaccagca ctgtagaggc ctgcctgccc 1200

ctggagctca ccaagaacga gagctgcctc aatagcagag agaccagctt catcaccaat 1260

ggcagctgcc tggccagcag gaaaaccagc ttcatgatgg cgctctgcct gagcagcatc 1320

tatgaagatc tgaagatgta ccaagtagaa tttaaaacca tgaatgccaa gctgctcatg 1380

gaccccaaga gacaaatatt cctcgaccaa aacatgctgg ctgtcattga tgagctcatg 1440

caagcattaa acttcaactc agagacggtg ccccagaaga gcagcctgga ggagccagac 1500

ttctacaaaa ccaagatcaa gctctgcatc ttattacatg ccttccgcat ccgggcggtc 1560

accattgacc gtgtcatgtc ctacttaaat gccagc 1596

<210> 14

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_010

<400> 14

atgtgccacc agcagcttgt catctcctgg ttttctcttg tcttcctcgc ttctcctctt 60

gtggccatct gggagctgaa gaaagatgtc tatgttgtag agctggactg gtacccggac 120

gctcctggag aaatggtggt tctcacctgc gacactcctg aagaagatgg catcacctgg 180

acgctggacc aaagcagcga agttttaggc tctggaaaaa cgctgaccat acaagtaaaa 240

gaatttggcg acgctggcca gtacacgtgc cacaaaggag gagaagtttt aagccacagt 300

ttacttcttc ttcacaagaa agaagatggc atctggagta cggacatttt aaaagaccag 360

aaggagccta agaacaaaac cttcctccgc tgtgaagcta agaactacag tggtcgtttc 420

acctgctggt ggctcaccac catctccact gacctcacct tctctgtaaa atcaagccgt 480

ggttcttctg acccccaagg agtcacctgt ggggctgcca cgctcagcgc tgaaagagtt 540

cgaggcgaca acaaggaata tgaatattct gtggaatgtc aagaagattc tgcctgcccg 600

gcggcagaag aaagtcttcc catagaagtc atggtggacg ctgttcacaa attaaaatat 660

gaaaactaca ccagcagctt cttcattcgt gacatcatca aaccagaccc tcctaagaac 720

cttcagttaa aaccgctgaa gaacagcaga caagtggaag tttcctggga gtacccggac 780

acgtggagta cgccgcactc ctacttcagt ttaaccttct gtgtacaagt acaaggaaaa 840

tcaaaaagag agaagaaaga tcgtgtcttc actgacaaaa catctgccac ggtcatctgc 900

cgtaagaacg cttccatctc ggttcgagcc caggaccgct actacagcag cagctggagt 960

gagtgggcat ctgttccctg cagtggtggc ggcggcggcg gcagccgcaa ccttcctgtg 1020

gccacgccgg accctggcat gttcccgtgc cttcaccact cgcaaaatct tcttcgtgct 1080

gtttctaaca tgctgcagaa ggcgagacaa actttagaat tctacccgtg cacttctgaa 1140

gaaatagacc atgaagacat caccaaggac aaaaccagca cggtggaggc ctgccttcct 1200

ttagaactta ctaagaacga aagttgcctt aacagccgtg agaccagctt catcaccaat 1260

ggcagctgcc ttgctagcag gaagaccagc ttcatgatgg cgctgtgcct ttcttccatc 1320

tatgaagatc ttaagatgta ccaagtagaa tttaaaacca tgaatgccaa attattaatg 1380

gaccccaaga gacaaatatt cctcgaccaa aacatgctgg ctgtcattga tgagctcatg 1440

caagcattaa acttcaactc agaaactgtt ccccagaagt catctttaga agaaccggac 1500

ttctacaaaa caaaaataaa actctgcatt cttcttcatg ccttccgcat ccgtgctgtc 1560

accattgacc gtgtcatgtc ctacttaaat gcttct 1596

<210> 15

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_011

<400> 15

atgtgccacc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc cagccccctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtacccggac 120

gcgccggggg agatggtggt gctgacgtgc gacacgccgg aggaggacgg gatcacgtgg 180

acgctggacc agagcagcga ggtgctgggg agcgggaaga cgctgacgat ccaggtgaag 240

gagttcgggg acgcggggca gtacacgtgc cacaaggggg gggaggtgct gagccacagc 300

ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggacggg atctggagca cggacatcct gaaggaccag 360

aaggagccga agaacaagac gttcctgagg tgcgaggcga agaactacag cgggaggttc 420

acgtgctggt ggctgacgac gatcagcacg gacctgacgt tcagcgtgaa gagcagcagg 480

gggagcagcg acccgcaggg ggtgacgtgc ggggcggcga cgctgagcgc ggagagggtg 540
aggggggaca acaaggagta cgagtacagc gtggagtgcc aggaggacag cgcgtgcccg 600
gcggcggagg agagcctgcc gatcgaggtg atggtggacg cggtgcacaa gctgaagtac 660
gagaactaca cgagcagctt cttcatcagg gacatcatca agccggaccc gccgaagaac 720
ctgcagctga agccgctgaa gaacagcagg caggtggagg tgagctggga gtacccggac 780
acgtggagca cgccgcacag ctacttcagc ctgacgttct gcgtgcaggt gcaggggaag 840
agcaagaggg agaagaagga cagggtgttc acggacaaga cgagcgcgac ggtgatctgc 900

aggaagaacg cgagcatcag cgtgagggcg caggacaggt actacagcag cagctggagc 960
gagtgggcga gcgtgccgtg cagcgggggg gggggggggg ggagcaggaa cctgccggtg 1020
gcgacgccgg acccggggat gttcccgtgc ctgcaccaca gccagaacct gctgagggcg 1080
gtgagcaaca tgctgcagaa ggcgaggcag acgctggagt tctacccgtg cacgagcgag 1140
gagatcgacc acgaggacat cacgaaggac aagacgagca cggtggaggc gtgcctgccg 1200
ctggagctga cgaagaacga gagctgcctg aacagcaggg agacgagctt catcacgaac 1260
gggagctgcc tggcgagcag gaagacgagc ttcatgatgg cgctgtgcct gagcagcatc 1320

tacgaggacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacga tgaacgcgaa gctgctgatg 1380
gacccgaaga ggcagatctt cctggaccag aacatgctgg cggtgatcga cgagctgatg 1440
caggcgctga acttcaacag cgagacggtg ccgcagaaga gcagcctgga ggagccggac 1500
ttctacaaga cgaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg cgttcaggat cagggcggtg 1560
acgatcgaca gggtgatgag ctacctgaac gcgagc 1596
<210> 16
<211> 1596
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> hIL12AB_012
<400> 16
atgtgccatc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctcg tgtttctggc cagccccctg 60

gtggccattt gggaactcaa gaaggacgtg tatgtagtgg aactcgactg gtaccctgac 120
gccccaggcg aaatggtggt cttaacctgc gacacccctg aggaggacgg aatcacctgg 180
accttggacc agagctccga ggtcctcggc agtggcaaga ccctgaccat acaggtgaaa 240
gaatttggag acgcagggca atacacatgt cacaagggcg gggaggttct ttctcactcc 300

cttctgcttc tacataaaaa ggaagacgga atttggtcta ccgacatcct caaggaccaa 360

aaggagccta agaataaaac cttcttacgc tgtgaagcta aaaactacag cggcagattc 420

acttgctggt ggctcaccac catttctacc gacctgacct tctcggtgaa gtcttcaagg 480

ggctctagtg atccacaggg agtgacatgc ggggccgcca cactgagcgc tgaacgggtg 540

aggggcgata acaaggagta tgaatactct gtcgagtgtc aggaggattc agcttgtccc 600

gcagctgaag agtcactccc catagaggtt atggtcgatg ctgtgcataa actgaagtac 660

gaaaactaca ccagcagctt cttcattcgg gacattataa aacctgaccc ccccaagaac 720

ctgcaactta aacccctgaa aaactctcgg caggtcgaag ttagctggga gtaccctgat 780

acttggtcca ccccccactc gtacttctca ctgactttct gtgtgcaggt gcagggcaag 840

agcaagagag agaaaaaaga tcgtgtattc acagacaaga cctctgccac cgtgatctgc 900

agaaaaaacg cttccatcag tgtcagagcc caagaccggt actatagtag tagctggagc 960

gagtgggcaa gtgtcccctg ctctggcggc ggagggggcg gctctcgaaa cctccccgtc 1020

gctacccctg atccaggaat gttcccttgc ctgcatcact cacagaatct gctgagagcg 1080

gtcagcaaca tgctgcagaa agctaggcaa acactggagt tttatccttg tacctcagag 1140

gagatcgacc acgaggatat taccaaggac aagaccagca cggtggaggc ctgcttgccc 1200

ctggaactga caaagaatga atcctgcctt aatagccgtg agacctcttt tataacaaac 1260

ggatcctgcc tggccagcag gaagacctcc ttcatgatgg ccctctgcct gtcctcaatc 1320

tacgaagacc tgaagatgta ccaggtggaa tttaaaacta tgaacgccaa gctgttgatg 1380

gaccccaagc ggcagatctt tctggatcaa aatatgctgg ctgtgatcga cgaactgatg 1440

caggccctca actttaacag cgagaccgtg ccacaaaaga gcagtcttga ggagcccgac 1500

ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctccttcatg ccttcaggat aagagctgtc 1560

accatcgaca gagtcatgag ttacctgaat gcatcc 1596

<210> 17

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_013

<400> 17

atgtgccacc agcagctggt catctcctgg ttcagtcttg tcttcctggc ctcgccgctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaagatgtt tatgttgtag agctggactg gtacccagat 120

gctcctggag aaatggtggt cctcacctgt gacacgccag aagaagatgg catcacctgg 180

acgctggacc agagcagtga agttcttgga agtggaaaaa cgctgaccat acaagtaaaa 240

gaatttggag atgctggcca gtacacctgc cacaaaggag gagaagttct cagccacagt 300

ttattattac ttcacaagaa agaagatggc atctggtcca cggacatttt aaaagaccag 360

aaggagccca aaaataaaac atttcttcga tgtgaggcca agaactacag tggtcgtttc 420

acctgctggt ggctgaccac catctccaca gacctcacct tcagtgtaaa aagcagccgt 480

ggttcttctg acccccaagg agtcacctgt ggggctgcca cgctctctgc agaaagagtt 540

cgaggggaca acaaagaata tgagtactcg gtggaatgtc aagaagactc ggcctgccca 600

gctgctgagg agagtcttcc catagaagtc atggtggatg ctgttcacaa attaaaatat 660

gaaaactaca ccagcagctt cttcatcaga gacatcatca aacctgaccc gcccaagaac 720

ttacagctga agccgctgaa aaacagcaga caagtagaag tttcctggga gtacccggac 780

acctggtcca cgccgcactc ctacttctcc ctcaccttct gtgtacaagt acaaggcaag 840

agcaagagag agaagaaaga tcgtgtcttc acggacaaaa catcagccac ggtcatctgc 900

aggaaaaatg ccagcatctc ggtgcgggcc caggaccgct actacagcag cagctggagt 960

gagtgggcat ctgtgccctg cagtggtggt gggggtggtg gcagcagaaa ccttcctgtg 1020

gccactccag accctggcat gttcccgtgc cttcaccact cccaaaattt acttcgagct 1080

gtttctaaca tgctgcagaa agcaagacaa actttagaat tctacccgtg cacttctgaa 1140

gaaattgacc atgaagacat cacaaaagat aaaaccagca cagtggaggc ctgtcttcct 1200

ttagagctga ccaaaaatga atcctgcctc aacagcagag agaccagctt catcaccaat 1260

ggcagctgcc tggcctccag gaaaaccagc ttcatgatgg cgctctgcct cagctccatc 1320

tatgaagatt tgaagatgta ccaagtagaa tttaaaacca tgaatgccaa attattaatg 1380

gaccccaaga ggcagatatt tttagatcaa aacatgctgg cagttattga tgagctcatg 1440

caagcattaa acttcaacag tgagactgta cctcaaaaaa gcagccttga agagccggac 1500

ttctacaaaa ccaagatcaa actctgcatt ttacttcatg ccttccgcat ccgggcggtc 1560

accattgacc gtgtcatgtc ctacttaaat gcctcg 1596

<210> 18

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_014

<400> 18

atgtgccacc agcagcttgt gatttcttgg ttctctcttg tgttccttgc ttctcctctt 60

gtggctattt gggagttaaa aaaggacgtg tacgtggtgg agcttgactg gtaccctgat 120

gctcctggcg agatggtggt gcttacttgt gacactcctg aggaggacgg cattacttgg 180

actcttgacc agtcttctga ggtgcttggc tctggcaaga ctcttactat tcaggtgaag 240

gagttcgggg atgctggcca gtacacttgc cacaagggcg gcgaggtgct ttctcactct 300

cttcttcttc ttcacaagaa ggaggacggc atttggtcta ctgacatttt aaaagaccag 360

aaggagccca agaacaagac tttccttcgt tgcgaggcca agaactactc tggccgtttc 420

acttgctggt ggcttactac tatttctact gaccttactt tctctgtgaa gtcttctcgt 480

ggctcttctg accctcaggg cgtgacttgt ggggctgcta ctctttctgc tgagcgtgtg 540

cgtggggaca acaaggagta cgagtactct gtggagtgcc aggaggactc tgcttgccct 600

gctgctgagg agtctcttcc tattgaggtg atggtggatg ctgtgcacaa gttaaaatac 660

gagaactaca cttcttcttt cttcattcgt gacattatta agcctgaccc tcccaagaac 720

cttcagttaa aacctttaaa aaactctcgt caggtggagg tgtcttggga gtaccctgac 780

acttggtcta ctcctcactc ttacttctct cttactttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840

tctaagcgtg agaagaagga ccgtgtgttc actgacaaga cttctgctac tgtgatttgc 900

aggaagaatg catctatttc tgtgcgtgct caggaccgtt actactcttc ttcttggtct 960

gagtgggctt ctgtgccttg ctctggcggc ggcggcggcg gctctagaaa tcttcctgtg 1020

gctactcctg accctggcat gttcccttgc cttcaccact ctcagaacct tcttcgtgct 1080

gtgagcaaca tgcttcagaa ggctcgtcag actcttgagt tctacccttg cacttctgag 1140

gagattgacc acgaggacat caccaaggac aagacttcta ctgtggaggc ttgccttcct 1200

cttgagctta ccaagaatga atcttgctta aattctcgtg agacttcttt catcaccaac 1260

ggctcttgcc ttgcctcgcg caagacttct ttcatgatgg ctctttgcct ttcttctatt 1320

tacgaggact taaaaatgta ccaggtggag ttcaagacta tgaatgcaaa gcttcttatg 1380

gaccccaagc gtcagatttt ccttgaccag aacatgcttg ctgtgattga cgagcttatg 1440

caggctttaa atttcaactc tgagactgtg cctcagaagt cttctcttga ggagcctgac 1500

ttctacaaga ccaagattaa gctttgcatt cttcttcatg ctttccgtat tcgtgctgtg 1560

actattgacc gtgtgatgtc ttacttaaat gcttct 1596

<210> 19

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_015

<400> 19

atgtgtcacc agcagctggt gatcagctgg tttagcctgg tgtttctggc cagccccctg 60

gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtg tatgtggtag aactggattg gtatccggat 120
gccccccggcg aaatggtggt gctgacctgt gacacccccg aagaagatgg tatcacctgg 180
accctggacc agagcagcga ggtgctgggc agcggcaaaa ccctgaccat ccaagtgaaa 240
gagtttggcg atgccggcca gtacacctgt cacaaaggcg gcgaggtgct aagccattcg 300
ctgctgctgc tgcacaaaaa ggaagatggc atctggagca ccgatatcct gaaggaccag 360
aaagaaccca aaaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattatag cggccgtttc 420
acctgctggt ggctgacgac catcagcacc gatctgacct tcagcgtgaa aagcagcaga 480

ggcagcagcg acccccaagg cgtgacgtgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagagagtg 540
agaggcgaca acaaggagta tgagtacagc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccc 600
gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggatg ccgtgcacaa gctgaagtat 660
gaaaactaca ccagcagctt cttcatcaga gacatcatca aacccgaccc ccccaagaac 720
ctgcagctga agcccctgaa gaatagcaga caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780
acctggagca ccccccatag ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840
agcaagagag aaaagaaaga tagagtgttc acggacaaga ccagcgccac ggtgatctgc 900

agaaaaaatg ccagcatcag cgtgagagcc caggacagat actatagcag cagctggagc 960
gaatgggcca gcgtgccctg cagcggcggc ggcggcggcg gcagcagaaa cctgcccgtg 1020
gccacccccg accccggcat gttcccctgc ctgcaccaca gccaaaacct gctgagagcc 1080
gtgagcaaca tgctgcagaa ggccagacaa accctggaat tttacccctg caccagcgaa 1140
gagatcgatc atgaagatat caccaaagat aaaaccagca ccgtggaggc ctgtctgccc 1200
ctggaactga ccaagaatga gagctgccta aatagcagag agaccagctt cataaccaat 1260
ggcagctgcc tggccagcag aaagaccagc tttatgatgg ccctgtgcct gagcagcatc 1320

tatgaagacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaatgccaa gctgctgatg 1380
gatcccaaga gacagatctt tctggatcaa aacatgctgg ccgtgatcga tgagctgatg 1440
caggccctga atttcaacag cgagaccgtg ccccaaaaaa gcagcctgga agaaccggat 1500
ttttataaaa ccaaaatcaa gctgtgcata ctgctgcatg ccttcagaat cagagccgtg 1560
accatcgata gagtgatgag ctatctgaat gccagc 1596

<210> 20
<211> 1596
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_016

<400> 20

atgtgccacc agcagctggt catcagctgg ttcagcctgg tcttcctggc cagccccctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggatgtt tatgttgtgg agctggactg gtacccagat 120

gcccctgggg agatggtggt gctgacctgt gacaccccag aagaggatgg catcacctgg 180

accctggacc agagctcaga agtgctgggc agtggaaaaa ccctgaccat ccaggtgaag 240

gagtttggag atgctggcca gtacacctgc cacaagggtg gtgaagtgct gagccacagc 300

ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggatggc atctggagca cagacatcct gaaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac cttccttcgc tgtgaagcca agaactacag tggccgcttc 420

acctgctggt ggctgaccac catcagcaca gacctcacct tctcggtgaa gagcagcaga 480

ggcagctcag acccccaggg tgtcacctgt ggggcggcca cgctgtcggc ggagagagtt 540

cgaggggaca acaaggagta tgaatactcg gtggagtgcc aggaggactc ggcgtgcccg 600

gcggcagaag agagcctgcc catagaagtg atggtggatg ctgtgcacaa gctgaagtat 660

gaaaactaca ccagcagctt cttcatcaga gacatcatca agccagaccc gcccaagaac 720

ctgcagctga agcccctgaa gaacagcaga caagtggagg tttcctggga gtacccagac 780

acgtggagca ccccccacag ctacttcagc ctgaccttct gtgtccaggt gcagggcaag 840

agcaagagag agaagaagga cagagtcttc acagacaaga cctcggccac ggtcatctgc 900

agaaagaatg cctccatctc ggttcgagcc caggacagat actacagcag cagctggtca 960

gaatgggcct cggtgccctg cagtggtggc ggcggcggcg gcagcagaaa cctgcctgtt 1020

gccaccccag accctgggat gttcccctgc ctgcaccaca gccagaactt attacgagct 1080

gtttctaaca tgctgcagaa ggccagacaa accctggagt tctacccctg cacctcagaa 1140

gagattgacc atgaagacat caccaaggac aagaccagca ctgtagaggc ctgcctgccc 1200

ctggagctga ccaagaatga aagctgcctg aacagcagag agaccagctt catcaccaat 1260

ggaagctgcc tggccagcag aaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct gagcagcatc 1320

tatgaagacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaatgcaaa gctgctgatg 1380

gaccccaaga gacaaatatt tttggaccag aacatgctgg ctgtcattga tgagctgatg 1440

caggccctga acttcaactc agaaactgta ccccagaaga gcagcctgga ggagccagac 1500

ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgcttcatg ctttcagaat cagagctgtc 1560

accattgacc gcgtgatgag ctacttaaat gcctcg 1596

<210> 21

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_017

<400> 21

atgtgccacc agcagctggt aatcagctgg ttttccctcg tctttctggc atcacccctg 60

gtggctatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggattg gtaccctgac 120

gccccggggg aaatggtggt gttaacatgc gacacgcctg aggaggacgg catcacctgg 180

acactggacc agagcagcga ggtgcttggg tctggtaaaa ctctgactat tcaggtgaaa 240

gagttcgggg atgccggcca atatacttgc cacaagggtg gcgaggtgct ttctcattct 300

ctgctcctgc tgcacaagaa agaagatggc atttggtcta ctgatattct gaaagaccag 360

aaggagccca agaacaagac ctttctgaga tgcgaggcta aaaactacag cggaagattt 420

acctgctggt ggctgaccac aatctcaacc gacctgacat tttcagtgaa gtccagcaga 480

gggagctccg accctcaggg cgtgacctgc ggagccgcca ctctgtccgc agaaagagtg 540

agaggtgata ataaggagta cgagtattca gtcgagtgcc aagaggactc tgcctgccca 600

gccgccgagg agagcctgcc aatcgaggtg atggtagatg cggtacacaa gctgaagtat 660

gagaactaca catcctcctt cttcataaga gacattatca agcctgaccc acctaaaaat 720

ctgcaactca agcctttgaa aaattcaaga caggtggagg tgagctggga gtaccctgat 780

acttggagca ccccccatag ctacttttcg ctgacattct gcgtccaggt gcagggcaag 840

tcaaagagag agaagaagga tcgcgtgttc actgataaga caagcgccac agtgatctgc 900

agaaaaaacg ctagcattag cgtcagagca caggaccggt attactccag ctcctggagc 960

gaatgggcat ctgtgccctg cagcggtggg ggcggaggcg gatctagaaa cctccccgtt 1020

gccacacctg atcctggaat gttcccctgt ctgcaccaca gccagaacct gctgagagca 1080

gtgtctaaca tgctccagaa ggccaggcag accctggagt tttacccctg caccagcgag 1140

gaaatcgatc acgaggacat caccaaagat aaaacctcca ccgtggaggc ctgcctgccc 1200

ctggaactga ccaaaaacga gagctgcctg aatagcaggg agacctcctt catcaccaac 1260

ggctcatgcc ttgccagccg gaaaactagc ttcatgatgg ccctgtgcct gtcttcgatc 1320

tatgaggacc tgaaaatgta ccaggtcgaa tttaagacga tgaacgcaaa gctgctgatg 1380

gaccccaagc ggcagatctt tctggaccag aacatgctgg cagtcataga tgagttgatg 1440

caggcattaa acttcaacag cgagaccgtg cctcagaagt ccagcctcga ggagccagat 1500

ttttataaga ccaagatcaa actatgcatc ctgctgcatg ctttcaggat tagagccgtc 1560

accatcgatc gagtcatgtc ttacctgaat gctagc 1596

<210> 22

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_018

<400> 22

atgtgtcacc aacagttagt aatctcctgg ttttctctgg tgtttctggc cagccccctc 60

gtggccatct gggagcttaa aaaggatgtg tacgtggtgg agctggactg gtatcccgat 120

gcaccaggcg aaatggtcgt gctgacctgc gataccccctg aagaagatgg catcacctgg 180

actctggacc agtcttccga ggtgcttgga tctggcaaga ctctgacaat acaagttaag 240

gagttcgggg acgcaggaca gtacacctgc cacaaaggcg gcgaggtcct gagtcactcc 300

ctgttactgc tccacaagaa agaggacggc atttggtcca ccgacattct gaaggaccag 360

aaggagccta agaataaaac tttcctgaga tgcgaggcaa aaaactatag cggccgcttt 420

acttgctggt ggcttacaac aatctctacc gatttaactt tctccgtgaa gtctagcaga 480

ggatcctctg acccgcaagg agtgacttgc ggagccgcca ccttgagcgc cgaaagagtc 540

cgtggcgata acaaagaata cgagtactcc gtggagtgcc aggaagattc cgcctgccca 600

gctgccgagg agtccctgcc cattgaagtg atggtggatg ccgtccacaa gctgaagtac 660

gaaaactata ccagcagctt cttcatccgg gatatcatta agcccgaccc tcctaaaaac 720

ctgcaactta agcccctaaa gaatagtcgg caggttgagg tcagctggga atatcctgac 780

acatggagca ccccccactc ttatttctcc ctgaccttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840

agtaaacggg agaaaaagga cagggtcttt accgataaaa ccagcgctac ggttatctgt 900

cggaagaacg cttccatctc cgtccgcgct caggatcgtt actactcgtc ctcatggagc 960

gagtgggcca gcgtgccctg cagcggcggc ggtggaggcg gatccagaaa tctgcctgtt 1020

gccacaccag accctggcat gttcccctgt ctgcatcata gccagaacct gctcagagcc 1080

gtgagcaaca tgctccagaa ggccaggcag acattggagt tctacccgtg tacatctgag 1140

gaaatcgatc acgaagatat aaccaaggac aaaacctcta cagtagaggc ttgtttgccc 1200

ctggagttga ccaaaaacga gagttgcctg aacagtcgcg agacaagctt cattactaac 1260

ggcagctgtc tcgcctccag aaagacatcc ttcatgatgg ccctgtgtct ttccagcata 1320

tacgaagacc tgaaaatgta ccaggtcgag ttcaaaacaa tgaacgccaa gctgcttatg 1380

gaccccaaga gacagatctt cctcgaccaa aacatgctcg ctgtgatcga tgagctgatg 1440

caggctctca acttcaattc cgaaacagtg ccacagaagt ccagtctgga agaacccgac 1500

ttctacaaga ccaagattaa gctgtgtatt ttgctgcatg cgtttagaat cagagccgtg 1560

accattgatc gggtgatgag ctacctgaac gcctcg 1596

<210> 23

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_019

<400> 23

atgtgccacc agcagcttgt catctcctgg ttttctcttg tcttcctggc ctcgccgctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaagatgtc tatgttgtag agctggactg gtacccagat 120

gctcctggag aaatggtggt tctcacctgt gacactcctg aagaagatgg catcacctgg 180

acgctggacc aaagctcaga agttcttggc agtggaaaaa cgctgaccat acaagtaaaa 240

gaatttgggg atgctggcca gtacacgtgc cacaaaggag gagaagttct cagccacagt 300

ttacttcttc ttcacaagaa agaagatggc atctggtcca cggacatttt aaaagaccag 360

aaggagccca agaacaaaac cttcctccgc tgtgaggcca agaactacag tggtcgtttc 420

acctgctggt ggctcaccac catctccact gacctcacct tctctgtaaa aagcagccgt 480

ggttcttctg acccccaagg agtcacctgt ggggctgcca cgctctcggc agaaagagtt 540

cgaggggaca acaaggaata tgaatattct gtggaatgtc aagaagattc tgcctgcccg 600

gcggcagaag aaagtcttcc catagaagtc atggtggatg ctgttcacaa attaaaatat 660

gaaaactaca ccagcagctt cttcattcgt gacatcatca aaccagaccc gcccaagaac 720

cttcagttaa aacctttaaa aaacagcaga caagtagaag tttcctggga gtacccggac 780

acgtggtcca cgccgcactc ctacttcagt ttaaccttct gtgtacaagt acaaggaaaa 840

tcaaaaagag agaagaaaga tcgtgtcttc actgacaaaa catctgccac ggtcatctgc 900

aggaagaatg cctccatctc ggttcgagcc caggaccgct actacagcag cagctggagt 960

gagtgggcat ctgttccctg cagtggtggc ggcggcggcg gcagccgcaa ccttcctgtg 1020

gccacgccgg accctggcat gttcccgtgc cttcaccact cccaaaatct tcttcgtgct 1080

gtttctaaca tgctgcagaa ggcgcgccaa actttagaat tctacccgtg cacttctgaa 1140

gaaatagacc atgaagacat caccaaagat aaaaccagca cggtggaggc ctgccttcct 1200

ttagagctga ccaagaatga atcctgcctc aacagcagag agaccagctt catcaccaat 1260

ggcagctgcc tggcctcgcg caagaccagc ttcatgatgg cgctgtgcct ttcttccatc 1320

tatgaagatt taaagatgta ccaagtagaa tttaaaacca tgaatgccaa attattaatg 1380

gaccccaaaa gacaaatatt tttggatcaa aacatgctgg ctgtcattga tgagctcatg 1440

caagcattaa acttcaactc agaaactgtt ccccagaagt catctttaga agagccggac 1500

ttctacaaaa caaaaataaa actctgcatt cttcttcatg ccttccgcat ccgtgctgtc 1560

accattgacc gtgtcatgtc ctacttaaat gcttct 1596

<210> 24

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_020

<400> 24

atgtgccacc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc tagccctctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agttagactg gtaccccgac 120

gctcccggcg agatggtggt gctgacctgc gacacccccg aggaggacgg gatcacctgg 180

accctggatc agtcaagcga ggtgctggga agcggcaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240

gagttcggcg acgccggcca atacacttgc cacaagggag gcgaggtgct gtcccactcc 300

ctcctgctgc tgcacaaaaa ggaagacggc atctggagca ccgacatcct gaaagaccag 360

aaggagccta agaacaagac attcctcaga tgcgaggcca agaattactc cgggagattc 420

acctgttggt ggctgaccac catcagcaca gacctgacct tcagcgtgaa gagcagcaga 480

ggcagcagcg acccccaggg cgtgacctgt ggcgccgcca ccctgagcgc cgaaagagtg 540

cgcggcgaca acaaggagta cgagtactcc gtggaatgcc aggaggacag cgcctgcccc 600

gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtccacaa gctgaagtac 660

gagaactaca cctctagctt cttcatccgg gacatcatca agcccgatcc ccccaagaac 720

ctgcagctga aacccctgaa gaacagcaga caggtggagg tgagctggga gtatcccgac 780

acctggtcca ccccccacag ctattttagc ctgaccttct gcgtgcaagt gcagggcaag 840

agcaagagag agaagaagga ccgcgtgttc accgacaaaa ccagcgccac cgtgatctgc 900

agaaagaacg ccagcatcag cgtgagggcc caggatagat actacagttc cagctggagc 960

gagtgggcca gcgtgccctg cagcggcggc ggcgggggag gctctagaaa cctgcccgtg 1020

gctacccccg atcccggaat gttcccctgc ctgcaccaca gccagaacct gctgagggcg 1080

gtgtccaaca tgcttcagaa ggcccggcag accctggagt tctacccctg tacctctgag 1140

gagatcgatc atgaggacat cacaaaggac aaaaccagca ccgtggaggc ctgcctgccc 1200

ctggagctga ccaagaacga gagctgcctg aactcccgcg agaccagctt catcacgaac 1260

ggcagctgcc tggccagcag gaagacctcc ttcatgatgg ccctgtgcct gagcagcatc 1320

tacgaggacc tgaaaatgta ccaggtggag tttaagacca tgaacgccaa gctgctgatg 1380

gaccccaagc ggcaaatctt cctggaccag aacatgctgg cagtgatcga cgagctcatg 1440

caggccctga acttcaatag cgagacagtc ccccagaaga gcagcctgga ggagcccgac 1500

ttttacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg cctttagaat ccgtgccgtg 1560

accattgaca gagtgatgag ctacctgaat gccagc 1596

<210> 25

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_021

<400> 25

atgtgccacc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc cagccctctg 60

gttgccatct gggagctgaa gaaagacgtg tacgtcgtgg aactggactg gtatccggac 120

gccccgggcg agatggtggt gctgacctgt gacacccccg aggaggacgg catcacctgg 180

acgctggacc aatcctccga ggtgctggga agcggcaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240

gaattcgggg acgccgggca gtacacctgc cacaaggggg gcgaagtgct gtcccactcg 300

ctgctgctcc tgcataagaa ggaggatgga atctggtcca ccgacatcct caaagatcag 360

aaggagccca agaacaagac gttcctgcgc tgtgaagcca agaattattc ggggcgattc 420

acgtgctggt ggctgacaac catcagcacc gacctgacgt ttagcgtgaa gagcagcagg 480

gggtccagcg acccccaggg cgtgacgtgc ggcgccgcca ccctctccgc cgagagggtg 540

cgggggggaca ataaggagta cgagtacagc gtggaatgcc aggaggacag cgcctgcccc 600

gccgcggagg aaagcctccc gatagaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctcaagtat 660

gagaattaca ccagcagctt tttcatccgg gacattatca agcccgaccc cccgaagaac 720

ctccagctga agcccctgaa gaacagccgg caggtggaag tctcctggga gtatcccgac 780

acctggagca ccccgcacag ctacttctcc ctgaccttct gtgtgcaggt gcagggcaag 840

tccaagaggg aaaagaagga cagggttttc accgacaaga ccagcgcgac cgtgatctgc 900

cggaagaacg ccagcataag cgtccgcgcc caagataggt actacagcag ctcctggagc 960

gagtgggcta gcgtgccctg cagcgggggc gggggtgggg gctccaggaa cctgccagtg 1020

gcgacccccg accccggcat gttcccctgc ctccatcaca gccagaacct gctgagggcc 1080

gtcagcaata tgctgcagaa ggccaggcag accctggaat tctacccctg cacgtcggag 1140

gagatcgatc acgaggatat cacaaaagac aagacttcca ccgtggaggc ctgcctgccc 1200

ctggagctca ccaagaatga gtcctgtctg aactcccggg aaaccagctt catcaccaac 1260

gggtcctgcc tggccagcag gaagaccagc tttatgatgg ccctgtgcct gtcgagcatc 1320

tacgaggacc tgaagatgta ccaggtcgag ttcaagacaa tgaacgccaa gctgctgatg 1380

gaccccaaga ggcaaatctt cctggaccag aatatgcttg ccgtcatcga cgagctcatg 1440

caggccctga acttcaactc cgagaccgtg ccccagaaga gcagcctgga ggagcccgac 1500

ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg cgttcaggat ccgggcagtc 1560

accatcgacc gtgtgatgtc ctacctgaac gccagc 1596

<210> 26

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_022

<400> 26

atgtgccatc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctcgc ctctcccctg 60

gtggccatct gggagctcaa aaaggacgtg tacgtggtgg agctcgactg gtacccagac 120

gccccgcggg agatggtggt gctgacctgc gacacccccg aagaagacgg catcacgtgg 180

accctcgacc agtccagcga ggtgctgggg agcgggaaga ctctgaccat ccaggtcaag 240

gagttcgggg acgccgggca gtacacgtgc cacaagggcg gcgaagtctt aagccacagc 300

ctgctcctgc tgcacaagaa ggaggacggg atctggtcca cagacatact gaaggaccag 360

aaggagccga agaataaaac ctttctgagg tgcgaggcca agaactattc cggcaggttc 420

acgtgctggt ggcttacaac aatcagcaca gacctgacgt tcagcgtgaa gtccagccgc 480

ggcagcagcg acccccaggg ggtgacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagcgggtg 540

cgcggggaca acaaggagta cgagtactcc gtggagtgcc aggaagacag cgcctgtccc 600

gccgccgaag agagcctgcc tatcgaggtc atggtagatg cagtgcataa gctgaagtac 660

gagaactata cgagcagctt tttcatacgc gacatcatca agcccgaccc ccccaagaac 720

ctgcagctta agcccctgaa gaatagccgg caggtggagg tctcctggga gtaccccgac 780

acctggtcaa cgccccacag ctacttctcc ctgacctttt gtgtccaagt ccagggaaag 840

agcaagaggg agaagaaaga tcgggtgttc accgacaaga cctccgccac ggtgatctgc 900

aggaagaacg ccagcatctc cgtgagggcg caagacaggt actactccag cagctggtcc 960

gaatgggcca gcgtgccctg ctccggcggc gggggcggcg gcagccgaaa cctacccgtg 1020

gccacgccgg atcccggcat gtttccctgc ctgcaccaca gccagaacct cctgagggcc 1080

gtgtccaaca tgctgcagaa ggccaggcag actctggagt tctacccctg cacgagcgag 1140

gagatcgatc acgaggacat caccaaggat aagaccagca ctgtggaggc ctgccttccc 1200

ctggagctga ccaagaacga gagctgtctg aactccaggg agacctcatt catcaccaac 1260

ggctcctgcc tggccagcag gaaaaccagc ttcatgatgg ccttgtgtct cagctccatc 1320

tacgaggacc tgaagatgta tcaggtcgag ttcaagacaa tgaacgccaa gctgctgatg 1380

gaccccaaaa ggcagatctt cctggaccag aacatgctgg ccgtcatcga cgagctgatg 1440

caggccctga acttcaacag cgagacggtg ccccagaaaa gctccctgga ggagcccgac 1500

ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg ccttcaggat cagggcagtg 1560

accatcgacc gggtgatgtc ataccttaac gccagc 1596

<210> 27

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_023

<400> 27

atgtgccatc agcagctggt gatctcctgg ttcagcctgg tgtttctggc ctcgcccctg 60

gtcgccatct gggagctgaa gaaagacgtg tacgtcgtcg aactggactg gtaccccgac 120

gccccgcggg agatggtggt gctgacctgc gacacgccgg aggaggacgg catcacctgg 180

accctggatc aaagcagcga ggtgctgggc agcggcaaga ccctgaccat ccaagtgaag 240

gaattcggcg atgccggcca gtacacctgt cacaaagggg gcgaggtgct cagccacagc 300

ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggatggc atctggagca ccgatatcct gaaggaccag 360

aaagagccca agaacaagac gttcctgagg tgcgaggcca agaactacag cggtaggttc 420

acgtgttggt ggctgaccac catcagcacc gacctgacgt tcagcgtgaa gagctccagg 480

ggcagctccg acccacaggg ggtgacgtgc ggggccgcaa ccctcagcgc cgaaagggtg 540

cgggggggaca acaaggagta cgaatactcc gtggagtgcc aggaagattc ggcctgcccc 600

gccgcggagg agagcctccc catcgaggta atggtggacg ccgtgcataa gctgaagtac 660

gagaactaca ccagctcgtt cttcatccga gacatcatca aacccgaccc gcccaaaaat 720

ctgcagctca agcccctgaa gaactccagg caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780

acctggtcca ccccgcacag ctacttctcc ctgacattct gcgtgcaggt gcagggcaag 840

agcaagcggg agaagaagga cagggtgttc accgacaaga cgagcgccac cgtgatctgc 900

cgaaagaacg ccagcatctc ggtgcgcgcc caggataggt actattccag ctcctggagc 960

gagtgggcct cggtaccctg cagcggcggc gggggcggcg gcagtaggaa tctgcccgtg 1020

gctaccccgg acccgggcat gttcccctgc ctccaccaca gccagaacct gctgagggcc 1080

gtgagcaaca tgctgcagaa ggccagacag acgctggagt tctacccctg cacgagcgag 1140

gagatcgacc acgaggacat caccaaggat aaaacttcca ccgtcgaggc ctgcctgccc 1200

ttggagctga ccaagaatga atcctgtctg aacagcaggg agacctcgtt tatcaccaat 1260

ggcagctgcc tcgcctccag gaagaccagc ttcatgatgg ccctctgtct gagctccatc 1320

tatgaggacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaacgcgaa gctgctgatg 1380

gaccccaaga ggcagatctt cctggatcag aatatgctgg cggtgatcga cgagctcatg 1440

caggccctca atttcaatag cgagacagtg ccccagaagt cctccctgga ggagcccgac 1500

ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgtatc ctgctgcacg ccttccggat ccgggccgtc 1560

accatcgacc gggtcatgag ctacctcaat gccagc 1596

<210> 28

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_024

<400> 28

atgtgccacc agcagctggt gatctcctgg ttctccctgg tgttcctggc ctcgcccctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtcgtgg agctcgactg gtaccccgac 120

gcccctggcg agatggtggt gctgacctgc gacaccccag aggaggatgg catcacctgg 180

accctggatc agtcctccga ggtgctgggc tccggcaaga cgctgaccat ccaagtgaag 240

gagttcggtg acgccggaca gtatacctgc cataagggcg gcgaggtcct gtcccacagc 300

ctcctcctcc tgcataagaa ggaggacggc atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac ctttctgagg tgcgaggcca agaactacag cggccgattc 420

acctgctggt ggctcaccac catatccacc gacctgactt tctccgtcaa gtcctcccgg 480

gggtccagcg acccccaggg agtgacctgc ggcgccgcca ccctcagcgc cgagcgggtg 540

cgggggggaca acaaggagta cgaatactcc gtcgagtgcc aggaggactc cgcctgcccg 600

gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtcgacg cggtgcacaa gctgaagtac 660

gagaactaca ccagcagttt cttcatcagg gatatcatca agccagatcc cccgaagaat 720

ctgcaactga agccgctgaa aaactcacga caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780

acgtggagca ccccacattc ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt ccagggcaag 840

agcaagcggg agaagaagga cagggtgttc acggataaga ccagtgccac cgtgatctgc 900

aggaagaacg cctctattag cgtgagggcc caggatcggt attactcctc gagctggagc 960

gaatgggcct ccgtgccctg cagtgggggg ggtggaggcg ggagcaggaa cctgcccgta 1020

gcaacccccg accccgggat gttcccctgt ctgcaccact cgcagaacct gctgcgcgcg 1080

gtgagcaaca tgctccaaaa agcccgtcag accttagagt tctacccctg caccagcgaa 1140

gaaatcgacc acgaagacat caccaaggac aaaaccagca ccgtggaggc gtgcctgccg 1200

ctggagctga ccaagaacga gagctgcctc aactccaggg agaccagctt tatcaccaac 1260

ggctcgtgcc tagccagccg gaaaaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct gagctccatt 1320

tacgaggacc tgaagatgta tcaggtggag ttcaagacca tgaatgccaa actcctgatg 1380

gaccccaaga ggcagatctt cctggaccag aacatgctcg cggtgatcga tgagctgatg 1440

caggccctga actttaatag cgagaccgtg ccccagaaaa gcagcctgga ggagccggac 1500

ttctacaaga ccaaaatcaa gctgtgcatc ctgctccacg ccttccgcat ccgggccgtg 1560

accatcgaca gggtgatgag ctacctgaac gccagc 1596

<210> 29

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_025

<400> 29

atgtgccatc agcagctggt gatttcctgg ttctccctgg tgttcctggc cagccccctc 60

gtggcgatct gggagctaaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtacccggac 120

gcacccggcg agatggtcgt tctgacctgc gatacgccag aggaggacgg catcacctgg 180

accctcgatc agagcagcga ggtcctgggg agcggaaaga ccctgaccat ccaggtcaag 240

gagttcggcg acgccggcca gtacacctgc cacaaaggtg gcgaggtcct gagccactcg 300

ctgctgctcc tgcataagaa ggaggacgga atctggagca cagacatcct gaaagaccag 360

aaggagccca agaacaagac cttcctgagg tgcgaggcca agaactacag cgggcgcttc 420

acgtgctggt ggctgaccac catcagcacg gacctcacct tctccgtgaa gagcagccgg 480

ggatccagcg atccccaagg cgtcacctgc ggcgcggcca ccctgagcgc ggagagggtc 540

aggggcgata ataaggagta tgagtacagc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccg 600

gccgccgagg agtccctgcc aatcgaagtg atggtcgacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660

gagaactaca ccagcagctt cttcatccgg gatatcatca agcccgatcc cccgaagaac 720

ctgcagctga agcccctcaa gaacagccgg caggtggagg tgagttggga gtaccccgac 780

acctggtcaa cgccccacag ctacttctcc ctgaccttct gtgtgcaggt gcagggaaag 840

agcaagaggg agaagaaaga ccgggtcttc accgacaaga ccagcgccac ggtgatctgc 900

aggaagaacg caagcatctc cgtgagggcc caggacaggt actacagctc cagctggtcc 960

gaatgggcca gcgtgccctg tagcggcggc gggggcggtg gcagccgcaa cctcccagtg 1020

gccacccccg accccggcat gttcccctgc ctgcaccaca gccagaatct gctgagggcc 1080

gtgagtaaca tgctgcagaa ggcaaggcaa accctcgaat tctatccctg cacctccgag 1140

gagatcgacc acgaggatat caccaaggac aagaccagca ccgtcgaggc ctgtctcccc 1200

ctggagctga ccaagaatga gagctgcctg aacagccggg agaccagctt catcaccaac 1260

gggagctgcc tggcctccag gaagacctcg ttcatgatgg cgctgtgcct ctcaagcata 1320

tacgaggatc tgaagatgta ccaggtggag tttaagacga tgaacgccaa gctgctgatg 1380

gacccgaaga ggcagatctt cctggaccag aacatgctgg ccgtgataga cgagctcatg 1440

caggccctga acttcaactc cgagaccgtg ccgcagaagt catccctcga ggagcccgac 1500

ttctataaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctccacg ccttccggat aagggccgtg 1560

acgatcgaca gggtgatgag ctaccttaac gccagc 1596

<210> 30

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_026

<400> 30

atgtgccacc agcagctcgt gatcagctgg ttctccctgg tgtttctcgc agcccccctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtaccctgac 120

gccccggggg agatggtcgt gctgacctgc gacacccccg aagaggacgg tatcacctgg 180

accctggacc agtccagcga ggtgctgggc agcggcaaga ccctgactat tcaagtcaag 240

gagttcggag acgccggcca gtacacctgc cacaagggtg gagaggtgtt atcacacagc 300

ctgctgctgc tgcacaagaa ggaagacggg atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360

aaggagccca aaaacaagac cttcctgcgg tgcgaggcca agaactattc gggccgcttt 420

acgtgctggt ggctgaccac catcagcact gatctcacct tcagcgtgaa gtcctcccgg 480

gggtcgtccg acccccaggg ggtgacctgc ggggccgcca ccctgtccgc cgagagagtg 540

aggggcgata ataaggagta cgagtacagc gttgagtgcc aggaagatag cgcctgtccc 600

gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtccacaa gctgaagtat 660

gagaactaca cctcaagctt cttcatcagg gacatcatca aacccgatcc gcccaagaat 720

ctgcagctga agcccctgaa aaatagcagg caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780

acctggtcca ccccccatag ctatttctcc ctgacgttct gcgtgcaggt gcaagggaag 840

agcaagcggg agaagaagga ccgggtgttc accgacaaga cctccgccac cgtgatctgt 900

aggaagaacg cgtcgatctc ggtcagggcc caggacaggt attacagcag cagctggagc 960

gagtgggcga gcgtgccctg ctcgggcggc ggcggcggcg ggagcagaaa tctgcccgtg 1020

gccaccccag accccggaat gttcccctgc ctgcaccatt cgcagaacct cctgagggcc 1080

gtgagcaaca tgctgcagaa ggcccgccag acgctggagt tctacccctg cacgagcgag 1140

gagatcgacc acgaagacat caccaaggac aaaaccagca ccgtggaggc ctgcctgccc 1200

ctggagctga ccaaaaacga atcctgcctc aacagccggg agaccagctt catcaccaac 1260

ggcagctgcc tggccagccg aaagacctcc ttcatgatgg ccctctgcct gagcagcatc 1320

tatgaggatc tgaagatgta tcaggtggag ttcaagacca tgaatgccaa gctgctgatg 1380

gaccccaaga ggcagatatt cctggaccag aatatgctgg ccgtgatcga cgagctgatg 1440

caggccctga acttcaacag cgagaccgtc ccccagaagt ccagcctgga ggagccggac 1500

ttttacaaaa cgaagatcaa gctgtgcata ctgctgcacg ccttcaggat ccgggccgtg 1560

acaatcgaca gggtgatgtc ctacctgaac gccagc 1596

<210> 31

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_027

<400> 31

atgtgtcacc agcagctggt gatcagctgg ttctccctgg tgttcctggc cagccccctg 60

gtggccatct gggagctcaa gaaggacgtc tacgtcgtgg agctggattg gtaccccgac 120

gctcccgggg agatggtggt gctgacctgc gacacccccg aggaggacgg catcacctgg 180

acgctggacc agagctcaga ggtgctggga agcggaaaga cactgaccat ccaggtgaag 240

gagttcgggg atgccgggca gtatacctgc cacaagggcg gcgaagtgct gagccattcc 300

ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggacggc atatggtcca ccgacatcct gaaggatcag 360

aaggagccga agaataaaac cttcctgagg tgcgaggcca agaattacag cggccgattc 420

acctgctggt ggctgaccac catcagcacc gacctgacct tcagtgtgaa gtcctcacgg 480

ggcagctcag atccccaggg cgtgacctgc ggggccgcga cactcagcgc cgagcgggtg 540

aggggtgata acaaggagta cgagtattct gtggagtgcc aggaagactc cgcctgtccc 600

gccgccgagg agtccctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtgcataa actgaagtac 660

gagaactaca cctccagctt cttcatccgg gatataatca agcccgaccc tccgaaaaac 720

ctgcagctga agccccttaa aaacagccgg caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780

acctggagca ccccccatag ctatttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt gcaggggaag 840

tccaagcgcg agaaaaagga ccgggtgttc accgacaaga cgagcgccac cgtgatctgc 900

cggaagaacg ccagtataag cgtaagggcc caggataggt actacagctc cagctggtcg 960

gagtgggcct ccgtgccctg ttccggcggc gggggggtg gcagcaggaa cctccccgtg 1020

gccacgccgg accccggcat gttcccgtgc ctgcaccact cccaaaacct cctgcgggcc 1080

gtcagcaaca tgctgcaaaa ggcgcggcag accctggagt tttacccctg tacctccgaa 1140

gagatcgacc acgaggatat caccaaggat aagacctcca ccgtggaggc ctgtctcccc 1200

ctggagctga ccaagaacga gagctgtctt aacagcagag agacctcgtt cataacgaac 1260

ggctcctgcc tcgcttccag gaagacgtcg ttcatgatgg cgctgtgcct gtccagcatc 1320

tacgaggacc tgaagatgta tcaggtcgag ttcaaaacca tgaacgccaa gctgctgatg 1380

gaccccaaga ggcagatctt cctggaccag aacatgctcg ccgtgatcga cgagctgatg 1440

caggccctga acttcaacag cgaaaccgtg ccccagaagt caagcctgga ggagccggac 1500

ttctataaga ccaagatcaa gctgtgtatc ctgctacacg cttttcgtat ccgggccgtg 1560

accatcgaca gggttatgtc gtacttgaac gccagc 1596

<210> 32

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_028

<400> 32

atgtgccacc aacagctcgt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc cagcccgctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtaccccgac 120

gcccccggcg agatggtggt cctgacctgc gacacgccgg aagaggacgg catcacctgg 180

accctggatc agtccagcga ggtgctgggc tccggcaaga ccctgaccat tcaggtgaag 240

gagttcggcg acgccggtca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gagccacagc 300

ctactgctcc tgcacaaaaa ggaggatgga atctggtcca ccgacatcct caaggaccag 360

aaggagccga agaacaagac gttcctccgg tgcgaggcca agaactacag cggcaggttt 420

acctgctggt ggctgaccac catcagcacc gacctgacat tttccgtgaa gagcagccgc 480

ggcagcagcg atccccaggg cgtgacctgc ggggcggcca ccctgtccgc cgagcgtgtg 540

aggggcgaca acaaggagta cgagtacagc gtggaatgcc aggaggacag cgcctgtccc 600

gccgccgagg agagcctgcc aatcgaggtc atggtggacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660

gagaactaca cgagcagctt cttcatcagg gacatcatca aaccggaccc gcccaagaac 720

ctgcagctga aacccttgaa aaacagcagg caggtggaag tgtcttggga gtaccccgac 780

acctggtcca ccccccacag ctactttagc ctgaccttct gtgtgcaggt ccagggcaag 840

tccaagaggg agaagaagga cagggtgttc accgacaaaa ccagcgccac cgtgatctgc 900

aggaagaacg cctccatcag cgtgcgggcc caggacaggt attacagctc gtcgtggagc 960

gagtgggcca gcgtgccctg ctccgggggа ggcggcggcg gaagccggaa tctgcccgtg 1020

gccacccccg atcccggcat gttcccgtgt ctgcaccaca gccagaacct gctgcgggcc 1080

gtgagcaaca tgctgcagaa ggcccgccaa accctggagt tctacccctg tacaagcgag 1140

gagatcgacc atgaggacat taccaaggac aagaccagca ccgtggaggc ctgcctgccc 1200

ctcgagctca caaagaacga atcctgcctg aatagccgcg agaccagctt tatcacgaac 1260

gggtcctgcc tcgccagccg gaagacaagc ttcatgatgg ccctgtgcct gagcagcatc 1320

tacgaggacc tgaaaatgta ccaagtggag ttcaaaacga tgaacgccaa gctgctgatg 1380

gaccccaagc gccagatctt cctggaccag aacatgctgg ccgtcatcga cgagctcatg 1440

caggccctga acttcaacag cgagaccgtg ccccagaaga gcagcctgga ggagcccgac 1500

ttctacaaga cgaagatcaa gctctgcatc ctgctgcacg ctttccgcat ccgcgcggtg 1560

accatcgacc gggtgatgag ctacctcaac gccagt 1596

<210> 33

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_029

<400> 33

atgtgccacc aacagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgtttctggc ctcccctctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtaccctgac 120

gcccccggcg aaatggtggt gctgacgtgc gacacccccg aggaggatgg catcacctgg 180

accctggacc aaagcagcga ggtcctcgga agcggcaaga ccctcactat ccaagtgaag 240

gagttcgggg atgcgggcca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gtctcatagc 300

ctgctgctcc tgcataagaa ggaagacggc atctggagca ccgacatact gaaggatcag 360

aaggagccca agaacaagac cttcctgagg tgcgaggcca agaactactc cgggcgcttc 420

acctgttggt ggctgaccac catctccacc gacctgacct tcagcgtgaa gagcagcagg 480

gggagcagcg acccccaggg ggtgacctgc ggagccgcga ccttgtcggc cgagcgggtg 540

aggggcgaca ataaggagta cgagtactcg gtcgaatgcc aggaggactc cgcctgcccc 600

gccgccgagg agtccctccc catcgaagtg atggtggacg ccgtccacaa gctgaagtac 660

gagaactaca ccagcagctt cttcatacgg gatatcatca agcccgaccc cccgaagaac 720

ctgcagctga aacccttgaa gaactccagg caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780

acctggtcca ccccgcactc atacttcagc ctgaccttct gtgtacaggt ccagggcaag 840

agcaagaggg aaaagaagga tagggtgttc accgacaaga cctccgccac ggtgatctgt 900

cggaaaaacg ccagcatctc cgtgcgggcc caggacaggt actattccag cagctggagc 960

gagtgggcct ccgtcccctg ctccggcggc ggtggcgggg gcagcaggaa cctccccgtg 1020

gccacccccg atcccgggat gttcccatgc ctgcaccaca gccaaaacct gctgagggcc 1080

gtctccaata tgctgcagaa ggcgaggcag accctggagt tctacccctg tacctccgag 1140

gagatcgacc acgaggatat caccaaggac aagacctcca cggtcgaggc gtgcctgccc 1200

ctggagctca cgaagaacga gagctgcctt aactccaggg aaacctcgtt tatcacgaac 1260

ggcagctgcc tggcgtcacg gaagacctcc tttatgatgg ccctatgtct gtcctcgatc 1320

tacgaggacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaacgccaa gctgctgatg 1380

gatcccaaga ggcagatttt cctggaccag aacatgctgg ccgtgattga cgagctgatg 1440

caggcgctga acttcaacag cgagacagtg ccgcagaaga gctccctgga ggagccggac 1500

ttttacaaga ccaagataaa gctgtgcatc ctgctccacg ccttcagaat acgggccgtc 1560

accatcgata gggtgatgtc ttacctgaac gcctcc 1596

<210> 34

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_030

<400> 34

atgtgccacc agcagctggt gattagctgg tttagcctgg tgttcctggc aagccccctg 60

gtggccatct gggaactgaa aaaggacgtg tacgtggtcg agctggattg gtaccccgac 120

gcccccggcg aaatggtggt gctgacgtgt gataccccg aggaggacgg gatcacctgg 180

accctggatc agagcagcga ggtgctgggg agcgggaaga ccctgacgat ccaggtcaag 240

gagttcggcg acgctgggca gtacacctgt cacaagggcg gggaggtgct gtcccactcc 300

ctgctgctcc tgcataagaa agaggacggc atctggtcca ccgacatcct caaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac cttcctgcgg tgtgaggcga agaactacag cggccgtttc 420

acctgctggt ggctgacgac aatcagcacc gacttgacgt tctccgtgaa gtcctccaga 480

ggcagctccg acccccaagg ggtgacgtgc ggcgcggcca ccctgagcgc cgagcgggtg 540

cgggggggaca acaaggagta cgagtactcc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgtccc 600

gcagccgagg agtccctgcc catcgaagtc atggtggacg ccgtccacaa gctgaagtac 660

gagaactaca ccagcagctt cttcatccgc gatatcatca agcccgatcc ccccaaaaac 720

ctgcaactga agccgctgaa gaatagcagg caggtggagg tgtcctggga gtacccggac 780

acctggagca cgccccacag ctatttcagc ctgacctttt gcgtgcaggt ccaggggaag 840

agcaagcggg agaagaagga ccgcgtgttt acggacaaaa ccagcgccac cgtgatctgc 900

aggaagaacg ccagcatcag cgtgagggcc caggacaggt actacagcag ctcctggagc 960

gagtgggcct ccgtgccctg ttccggaggc ggcgggggcg gttcccggaa cctcccggtg 1020

gccacccccg acccgggcat gttcccgtgc ctgcaccact cacagaatct gctgagggcc 1080

gtgagcaata tgctgcagaa ggcaaggcag accctggagt tttatccctg caccagcgag 1140

gagatcgacc acgaagacat caccaaggac aagaccagca cagtggaggc ctgcctgccc 1200

ctggaactga ccaagaacga gtcctgtctg aactcccggg aaaccagctt cataaccaac 1260

ggctcctgtc tcgccagcag gaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct cagctccatc 1320

tacgaggacc tcaagatgta ccaggttgag ttcaagacca tgaacgccaa gctcctgatg 1380

gaccccaaga ggcagatctt cctggaccag aatatgctgg ccgtgatcga tgagttaatg 1440

caggcgctga acttcaacag cgagacggtg ccccaaaagt cctcgctgga ggagcccgac 1500

ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctcctgcacg ccttccgaat ccgggccgta 1560

accatcgaca gggtgatgag ctatctcaac gcctcc 1596

<210> 35

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_031

<400> 35

atgtgccacc agcagctcgt gatcagctgg ttctcgcttg tgttcctggc ctcccccctc 60

gtcgccatct gggagctgaa gaaagacgtg tacgtggtgg agctggactg gtatcccgac 120

gccccggggg agatggtggt gctgacctgc gacaccccgg aagaggacgg catcacctgg 180

acgctcgacc agtcgtccga agtgctgggg tcgggcaaga ccctcaccat ccaggtgaag 240

gagttcggag acgccggcca gtacacctgt cataaggggg gggaggtgct gagccacagc 300

ctcctgctcc tgcacaaaaa ggaggacggc atctggagca ccgatatcct caaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac gttcctgagg tgtgaggcca agaactacag cgggcggttc 420

acgtgttggt ggctcaccac catctccacc gacctcacct tctccgtgaa gtcaagcagg 480

ggcagctccg acccccaagg cgtcacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagagggtc 540

agggggggata acaaggaata cgagtacagt gtggagtgcc aagaggatag cgcctgtccc 600

gccgccgaag agagcctgcc catcgaagtg atggtggacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660

gagaactaca cctccagctt cttcatcagg gatatcatca agcccgatcc ccccaagaac 720

ctgcagctga agcccctgaa gaacagcagg caggtggagg tgagctggga gtatcccgac 780

acgtggagca ccccgcacag ctacttctcg ctgaccttct gcgtgcaggt gcaagggaag 840

tccaagaggg agaagaagga tagggtgttc accgacaaaa cgagcgccac cgtgatctgc 900

cggaagaatg ccagcatctc tgtgagggcc caggacaggt actattccag ctcctggtcg 960

gagtgggcca gcgtgccctg tagcggcggg ggcgggggcg gcagcaggaa cctcccggtt 1020

gccacccccg accccggcat gtttccgtgc ctgcaccact cgcaaaacct gctgcgcgcg 1080

gtctccaaca tgctgcaaaa agcgcgccag acgctggagt tctacccctg caccagcgag 1140

gagatcgatc atgaagatat caccaaagac aagacctcga ccgtggaggc ctgcctgccc 1200

ctggagctca ccaagaacga aagctgcctg aacagcaggg agacaagctt catcaccaac 1260

ggcagctgcc tggcctcccg gaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct gtccagcatc 1320

tacgaggatc tgaagatgta ccaagtggag tttaagacca tgaacgccaa gctgttaatg 1380

gaccccaaaa ggcagatctt cctggatcag aacatgctgg ccgtcatcga cgagctgatg 1440

caagccctga acttcaacag cgagacggtg ccccagaaga gcagcctcga ggagcccgac 1500

ttctataaga ccaagataaa gctgtgcatt ctgctgcacg ccttcagaat cagggccgtg 1560

accatcgata gggtgatgag ctacctgaac gccagc 1596

<210> 36

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_032

<400> 36

atgtgtcacc agcagctggt gatttcctgg ttcagtctgg tgtttcttgc cagccccctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaagacgta tacgtcgtgg agctggactg gtatcccgac 120
gctcccggcg agatggtggt cctcacctgc gacaccccag aggaggacgg catcacctgg 180
accctggacc agagctccga ggtcctgggc agcggtaaga ccctcaccat ccaggtgaag 240
gagtttggtg atgccgggca gtatacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gtcccacagc 300
ctcctgttac tgcataagaa ggaggatggc atctggagca ccgacatcct caaggaccag 360
aaagagccca agaacaagac ctttctgcgg tgcgaggcga aaaattactc cggccggttc 420
acctgctggt ggctgaccac catcagcacg gacctgacgt tctccgtgaa gtcgagcagg 480

gggagctccg atccccaggg cgtgacctgc ggcgcggcca ccctgagcgc cgagcgcgtc 540
cgcggggaca ataaggaata cgaatatagc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccc 600
gcggccgagg agagcctccc gatcgaggtg atggtggatg ccgtccacaa gctcaaatac 660
gaaaactaca ccagcagctt cttcattagg gacatcatca agcccgaccc ccccaaaaac 720
ctgcagctga agcccctgaa gaacagccgc caggtcgagg tgtcatggga gtacccagac 780
acctggagca ccccccactc ctacttcagc ctgaccttct gcgtccaggt gcagggaaag 840
tccaaacggg agaagaagga tagggtcttt accgataaga cgtcggccac cgtcatctgc 900

aggaagaacg ccagcataag cgtgcgggcg caggatcggt actacagctc gagctggtcc 960
gaatgggcct ccgtgccctg tagcggaggg ggtggcgggg gcagcaggaa cctgcccgtg 1020
gccaccccgg acccgggcat gtttccctgc ctgcatcaca gtcagaacct gctgagggcc 1080
gtgagcaaca tgctccagaa ggcccgccag accctggagt tttacccctg caccagcgaa 1140
gagatcgatc acgaagacat caccaaagac aagacctcca ccgtggaggc ctgtctgccc 1200
ctggagctga ccaagaacga gagctgtctg aacagcaggg agacctcctt catcaccaac 1260
ggctcctgcc tggcatcccg gaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgtct gagctctatc 1320

tacgaggacc tgaagatgta ccaggtcgag ttcaagacca tgaacgccaa gctgctgatg 1380
gaccccaagc gacagatatt cctggaccag aacatgctcg ccgtgatcga tgaactgatg 1440
caagccctga acttcaatag cgagaccgtg ccccagaaaa gcagcctgga ggagcccgac 1500
ttctacaaga ccaagatcaa actgtgcata ctgctgcacg cgttcaggat ccgggccgtc 1560
accatcgacc gggtgatgtc ctatctgaat gccagc 1596

<210> 37

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_033

<400> 37

atgtgccacc agcagctcgt gattagctgg ttttcgctgg tgttcctggc cagccctctc 60

gtggccatct gggagctgaa aaaagacgtg tacgtggtgg agctggactg gtacccggac 120

gcccccggcg agatggtggt gctgacgtgc gacaccccgg aagaggacgg catcacctgg 180

accctggacc agtcatccga ggtcctgggc agcggcaaga cgctcaccat ccaggtgaag 240

gagttcggcg acgccggcca gtacacatgc cataagggcg gggaggtgct gagccacagc 300

ctgctcctcc tgcacaagaa ggaggatggc atctggtcta cagacatcct gaaggaccag 360

aaagagccca agaacaagac cttcctccgg tgcgaggcca agaactactc cgggcggttt 420

acttgttggt ggctgaccac catcagcacc gacctcacct tcagcgtgaa gagctcccga 480

gggagctccg acccccaggg ggtcacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagcgggtg 540

aggggcgaca acaaggagta tgaatacagc gtggaatgcc aagaggacag cgcctgtccc 600

gcggccgagg aaagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtccacaa actcaagtac 660

gagaactaca ccagcagttt cttcattcgc gacatcatca agccggaccc ccccaaaaac 720

ctgcagctca aacccctgaa gaacagcagg caggtggagg tcagctggga gtacccggac 780

acctggagca ccccccatag ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840

agcaaacgcg agaagaagga ccgggtgttt accgacaaga ccagcgccac ggtgatctgc 900

cgaaagaatg caagcatctc cgtgagggcg caggaccgct actactctag cagctggagc 960

gagtgggcca gcgtgccctg cagcggtggc ggcggaggcg gcagccgtaa cctccccgtg 1020

gccacccccg accccggcat gttcccgtgt ctgcaccact cccagaacct gctgagggcc 1080

gtcagcaata tgctgcagaa ggcccggcag acgctggagt tctacccctg cacctccgag 1140

gagatcgacc atgaggacat taccaaggac aagacgagca ctgtggaggc ctgcctgccc 1200

ctggagctca ccaaaaacga gagctgcctg aatagcaggg agacgtcctt catcaccaac 1260

ggcagctgtc tggccagcag gaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct ctcctccata 1320

tatgaggatc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaacgccaa gctgctgatg 1380

gatcccaaga ggcagatctt cctggaccag aatatgctgg ccgtgattga cgagctgatg 1440

caggccctga actttaatag cgagaccgtc ccccagaaga gcagcctgga ggagcccgac 1500

ttctataaga ccaagatcaa gctgtgcata ctgctgcacg cgtttaggat aagggccgtc 1560

accatcgaca gggtgatgag ctacctgaat gccagc 1596

<210> 38

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_034

<400> 38

atgtgccacc aacagctggt gatctcctgg ttcagcctgg tgttcctcgc cagccccctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaagacgtg tacgtggtgg agctggactg gtatcccgac 120

gcccccggcg agatggtcgt gctgacctgc gacaccccgg aggaggacgg catcacctgg 180

accctggatc agtcctccga ggtgctgggc agcgggaaga ccctgaccat ccaggtgaaa 240

gagttcggag atgccggcca gtatacctgt cacaaggggg gtgaggtgct gagccatagc 300

ctcttgcttc tgcacaagaa ggaggacggc atctggtcca ccgacatcct caaggaccaa 360

aaggagccga agaataaaac gttcctgagg tgcgaagcca agaactattc cggacggttc 420

acctgctggt ggctgaccac catcagcacc gacctcacct tctccgtaaa gtcaagcagg 480

ggcagctccg acccccaggg cgtgacctgc ggagccgcca ccctgagcgc agagagggtg 540

aggggcgaca acaaggagta cgaatactcc gtcgagtgcc aggaggacag cgcctgcccc 600

gccgccgagg aaagtctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctcaaatac 660

gagaactaca ccagcagctt cttcatccgg gatatcatca agcccgaccc tccaaagaat 720

ctgcagctga aacccccttaa gaacagcagg caggtggagg tcagctggga gtaccccgac 780

acctggagca cgccccactc ctactttagc ctgacctttt gcgtgcaggt gcaggggaaa 840

agcaagcggg agaagaagga cagggtgttc accgataaga cctccgctac cgtgatctgc 900

aggaagaacg cctcaatcag cgtgagggcc caggatcggt actactccag ctcctggagc 960

gagtgggcca gcgtgccctg ctctggcggt ggcggcgggg gcagccggaa cctgccggtg 1020

gccactcccg acccgggcat gttcccgtgc ctccaccatt cccagaacct gctgcgggcc 1080

gtgtccaata tgctccagaa ggcaaggcag accctggagt tctacccctg caccagcgag 1140

gagatcgatc acgaggacat caccaaagac aaaaccagca cggtcgaggc ctgcctgccc 1200

ctggaactca ccaagaacga aagctgtctc aacagccgcg agaccagctt cataaccaac 1260

ggttcctgtc tggcctcccg caagaccagc tttatgatgg ccctctgtct gagctccatc 1320

tatgaagacc tgaaaatgta ccaggtggag ttcaaaacca tgaacgccaa gcttctgatg 1380

gaccccaaga ggcagatctt cctggatcag aacatgctgg ccgtgatcga cgagctgatg 1440

caggccctga actttaactc cgagaccgtg ccccagaaaa gcagcctgga agagcccgat 1500

ttctacaaaa cgaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg ccttccggat ccgtgcggtg 1560

accatcgata gggtgatgag ctacctgaac gccagc 1596

<210> 39

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_035

<400> 39

atgtgccacc aacagctggt aatcagctgg ttcagcctgg ttttcctcgc gtcgcccctg 60

gtggccatct gggagttaaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggattg gtaccccgac 120

gccccgggcg agatggtcgt gctcacctgc gataccccg aggaggacgg gatcacctgg 180

accctggacc aatccagcga ggtgctgggc agcggcaaga ccctgaccat acaggtgaag 240

gaatttgggg acgccgggca gtacacctgc cacaagggcg gggaagtgct gtcccactcc 300

ctcctgctgc tgcataagaa ggaggacggc atctggagca ccgacatcct gaaggaccaa 360

aaggagccca agaacaagac cttcctgagg tgcgaggcca aaaactattc cggccgcttt 420

acctgttggt ggctgaccac catctccacc gatctgacct tcagcgtgaa gtcgtctagg 480

ggctcctccg acccccaggg cgtaacctgc ggcgccgcga ccctgagcgc cgagagggtg 540

cggggcgata acaaagagta cgagtactcg gtggagtgcc aggaggacag cgcctgtccg 600

gcggccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtccacaa gctgaagtac 660

gagaactaca ccagttcgtt cttcatcagg gacatcatca agccggaccc ccccaagaac 720

ctccagctga agcccctgaa gaacagcagg caggtggaag tgtcctggga gtatcccgac 780

acctggagca cccccacag ctacttcagc ctgacctttt gcgtgcaggt gcagggcaaa 840

agcaagaggg aaaagaagga ccgggtgttc accgataaga cgagcgccac cgttatctgc 900

aggaagaacg cctccataag cgtgagggcg caggaccgtt actacagcag cagctggagt 960

gagtgggcaa gcgtgccctg tagcggcggg ggcgggggcg ggtcccgcaa cctccccgtc 1020

gccacccccg acccaggcat gtttccgtgc ctgcaccaca gccagaacct gctgcgggcc 1080

gttagcaaca tgctgcagaa ggccaggcag accctcgagt tctatccctg cacatctgag 1140

gagatcgacc acgaagacat cactaaggat aagacctcca ccgtggaggc ctgtctgccc 1200

ctcgagctga ccaagaatga atcctgcctg aacagccgag agaccagctt tatcaccaac 1260

ggctcctgcc tggccagcag gaagacctcc ttcatgatgg ccctgtgcct ctccagcatc 1320

tacgaggatc tgaagatgta ccaggtagag ttcaagacga tgaacgccaa gctcctgatg 1380

gaccccaaga ggcagatatt cctggaccag aacatgctgg cggtgatcga cgagctgatg 1440

caggccctga atttcaacag cgagacggtg ccacagaagt ccagcctgga ggagccagac 1500

ttctacaaga ccaagatcaa actgtgcatc ctcctgcacg cgttcaggat ccgcgccgtc 1560

accatagaca gggtgatgag ttatctgaac gccagc 1596

<210> 40

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_036

<400> 40

atgtgccatc agcagctggt aatcagctgg tttagcctgg tgttcctggc cagcccactg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg aactggactg gtaccccgac 120

gcccctggcg agatggtggt actgacctgt gacaccccgg aggaagacgg tatcacctgg 180

accctggatc agagctccga ggtgctgggc tccggcaaga cactgaccat ccaagttaag 240

gaatttgggg acgccggcca gtacacctgc cacaaggggg gcgaggtgct gtcccactcc 300

ctgctgcttc tgcataagaa ggaggatggc atctggtcca ccgacatact gaaggaccag 360

aaggagccca agaataagac cttcctgaga tgcgaggcca agaactactc gggaaggttc 420

acctgctggt ggctgaccac catcagcacc gacctgacct tctccgtgaa gagctcccgg 480

ggcagctccg acccccaggg cgtaacctgt ggggccgcta ccctgtccgc cgagagggtc 540

cggggcgaca acaaggaata cgagtacagc gtggagtgcc aggaggactc cgcctgcccc 600

gccgccgagg agtcgctgcc catagaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctcaagtac 660

gagaattaca ccagcagctt ctttatcagg gacataatta agccggaccc cccaaagaat 720

ctgcagctga agcccctgaa gaatagccgg caggtggaag tgtcctggga gtaccccgac 780

acctggagca ccccccactc ctatttctca ctgacattct gcgtgcaggt gcaagggaaa 840

agcaagaggg agaagaagga tagggtgttc accgacaaga caagcgccac cgtgatctgc 900

cgaaaaaatg ccagcatcag cgtgagggcc caggatcggt attacagcag ctcctggagc 960

gagtgggcca gcgtgccctg ttccggcggg ggaggggggcg gctcccggaa cctgccggtg 1020

gccacccccg accctggcat gttcccctgc ctgcatcaca gccagaacct gctccgggcc 1080

gtgtcgaaca tgctgcagaa ggcccggcag accctcgagt tttacccctg caccagcgaa 1140

gagatcgacc acgaagacat aaccaaggac aagaccagca cggtggaggc ctgcctgccc 1200

ctggagctta ccaaaaacga gtcctgcctg aacagccggg aaaccagctt cataacgaac 1260

gggagctgcc tggcctccag gaagaccagc ttcatgatgg cgctgtgtct gtccagcata 1320

tacgaggatc tgaagatgta tcaggtggaa ttcaaaacta tgaatgccaa gctcctgatg 1380

gaccccaaga ggcagatctt cctggaccag aacatgctag ccgtgatcga cgagctgatg 1440

caggccctca acttcaactc ggagacggtg ccccagaagt ccagcctcga ggagcccgac 1500

ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcata ctgctgcatg ccttcaggat aagggcggtg 1560

actatcgaca gggtcatgtc ctacctgaac gccagc 1596

<210> 41

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_037

<400> 41

atgtgccacc aacaactggt gatcagctgg ttctccctgg tgttcctggc cagccccctg 60

gtggccatct gggagctcaa aaaagacgtg tacgtggtgg agctcgattg gtacccagac 120

gcgccggggg aaatggtggt gctgacctgc gacaccccag aggaggatgg catcacgtgg 180

acgctggatc agtccagcga ggtgctgggg agcggcaaga cgctcaccat ccaggtgaag 240

gaatttggcg acgcgggcca gtatacctgt cacaagggcg gcgaggtgct gagccactcc 300

ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggatggg atctggtcaa ccgatatcct gaaagaccag 360

aaggagccca agaacaagac cttcctgcgc tgcgaggcca agaactatag cggcaggttc 420

acctgctggt ggctgaccac catcagcacc gacctgacct tcagcgtgaa atcctccagg 480

ggcagcagcg acccccaggg cgtgacctgc ggtgccgcca cgctctccgc cgagcgagtg 540

aggggtgaca acaaggagta cgagtacagc gtggaatgtc aggaggacag cgcctgtccc 600

gccgccgagg agtcgctgcc catcgaggtg atggtcgacg cggtgcacaa gctcaaatac 660

gagaattaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca agcccgaccc ccccaagaac 720

ctgcagctga agcccttgaa gaacagcagg caggtggagg tgagctggga gtacccggac 780

acctggagca ccccccactc ctacttcagc ctgacgttct gtgtgcaggt gcaggggaag 840

tccaagaggg agaagaagga ccgggtgttc accgacaaga ccagcgccac cgtgatatgc 900

cgcaagaacg cgtccatcag cgttcgcgcc caggaccgct actacagcag ctcctggtcc 960

gaatgggcca gcgtgccctg cagcggtgga gggggcgggg gctccaggaa tctgccggtg 1020

gccacccccg accccgggat gttcccgtgt ctgcatcact cccagaacct gctgcgggcc 1080

gtgagcaata tgctgcagaa ggccaggcag acgctcgagt tctacccctg cacctccgaa 1140

gagatcgacc atgaggacat caccaaggac aagaccagca ccgtggaggc ctgcctcccc 1200

ctggagctga ccaaaaacga gagctgcctg aactccaggg agaccagctt tataaccaac 1260

ggcagctgcc tcgcctccag gaagacctcg tttatgatgg ccctctgcct gtccagcatc 1320

tacgaggacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaacgcgaa gttgctcatg 1380

gaccccaaga ggcagatctt cctggaccag aacatgctcg cggtgatcga cgagctgatg 1440

caagccctga acttcaacag cgagaccgtg ccccagaaga gcagcctgga agagcccgac 1500

ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg ccttccggat ccgggccgtg 1560

accatcgaca gggtgatgag ctacctcaac gcctcc 1596

<210> 42

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_038

<400> 42

atgtgccacc agcagctcgt gatcagctgg ttctccctcg tcttcctggc ctccccgctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtatcccgac 120

gcccccggcg agatggtggt gctgacgtgc gacacaccag aagaggacgg gatcacatgg 180

accctggatc agtcgtccga ggtgctgggg agcggcaaga ccctcaccat ccaagtgaag 240

gagttcgggg acgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gggaggtgct ctcccatagc 300

ctgctcctcc tgcacaaaaa ggaggatggc atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac atttctcagg tgtgaggcca agaactattc gggcaggttt 420

acctgttggt ggctcaccac catctctacc gacctgacgt tctccgtcaa gtcaagcagg 480

gggagctcgg acccccaggg ggtgacatgt ggggccgcca ccctgagcgc ggagcgtgtc 540

cgcggcgaca acaaggagta cgagtattcc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgcccc 600

gccgccgagg agtccctgcc catagaggtg atggtggacg ccgtccacaa gttgaagtac 660

gaaaattata cctcctcgtt cttcattagg gacatcatca agcctgaccc cccgaagaac 720

ctacaactca agcccctcaa gaactcccgc caggtggagg tgtcctggga gtaccccgac 780

acctggtcca ccccgcacag ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt ccaggggaag 840

agcaagcgtg aaaagaaaga cagggtgttc accgacaaga cgagcgccac cgtgatctgc 900

aggaaaaacg cctccatctc cgtgcgcgcc caggacaggt actacagtag ctcctggagc 960

gaatgggcca gcgtgccgtg cagcggcggg ggaggaggcg gcagtcgcaa cctgcccgtg 1020

gccacccccg accccggcat gttcccatgc ctgcaccaca gccagaacct gctgagggca 1080

gtcagcaata tgctgcagaa ggccaggcag accctggagt tttatccctg caccagcgag 1140

gagatcgacc acgaggacat caccaaggac aagacctcca ccgtcgaggc ctgcctgcca 1200

ctggagctga ccaaaaacga gagctgcctg aactccaggg agacctcctt catcaccaac 1260

gggagctgcc tggccagccg gaagaccagc ttcatgatgg cgctgtgcct cagcagcatc 1320

tacgaggatc tcaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaacgcgaa gctgctgatg 1380

gaccccaagc ggcagatctt cctggaccag aacatgctgg ccgtgattga cgagctcatg 1440

caggccctga acttcaatag cgagaccgtc ccccaaaaga gcagcctgga ggaacccgac 1500

ttctacaaaa cgaagatcaa gctctgcatc ctgctgcacg ccttccggat ccgggccgtg 1560

accatcgatc gtgtgatgag ctacctgaac gcctcg 1596

<210> 43

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_039

<400> 43

atgtgccacc agcagctcgt catctcctgg tttagcctgg tgtttctggc ctccccccctg 60

gtcgccatct gggagctgaa gaaagacgtg tacgtggtgg agctggactg gtacccggac 120

gctcccgggg agatggtggt gctgacctgc gacacccccg aggaggacgg catcacctgg 180

accctggacc agagctccga ggtgctgggg agcggcaaga ccctgaccat tcaggtgaaa 240

gagttcggcg acgccggcca atatacctgc cacaaggggg gggaggtcct gtcgcattcc 300

ctgctgctgc ttcacaaaaa ggaggatggc atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360

aaagaaccca agaacaagac gttcctgcgc tgcgaggcca agaactacag cggccggttc 420

acctgttggt ggctgaccac catctccacc gacctgactt tctcggtgaa gagcagccgc 480

gggagcagcg acccccaggg agtgacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgaaagggtg 540

aggggcgaca ataaagagta cgagtattcc gtggagtgcc aggaggacag cgcctgtccc 600

gccgccgagg agtccctgcc tatcgaggtg atggtcgacg cggtgcacaa gctcaagtac 660

gaaaactaca ccagcagctt tttcatcagg gatatcatca aaccagaccc ccccaagaac 720

ctgcagctga agcccctgaa aaacagcagg caggtggaag tgagctggga ataccccgat 780

acctggtcca ccccccacag ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt gcaggggaag 840

tccaagcggg agaagaaaga tcgggtgttc acggacaaga ccagcgccac cgtgatttgc 900

aggaaaaacg ccagcatctc cgtgagggct caggacaggt actacagctc cagctggagc 960

gagtgggcct ccgtgccttg cagcgggggа ggaggcggcg gcagcaggaa tctgcccgtc 1020

gcaacccccg accccggcat gttcccctgc ctgcaccaca gccagaatct gctgcgagcc 1080

gtgagcaaca tgctccagaa ggcccggcag acgctggagt tctacccctg cacctccgag 1140

gagatcgacc acgaggacat caccaaggat aagacgagca ccgtcgaggc ctgtctcccc 1200

ctggagctca ccaagaacga gtcctgcctg aatagcaggg agacgtcctt cataaccaac 1260

ggcagctgtc tggcgtccag gaagaccagc ttcatgatgg ccctctgcct gagctccatc 1320

tacgaggacc tcaagatgta ccaggtcgag ttcaagacca tgaacgcaaa actgctcatg 1380

gatccaaaga ggcagatctt tctggaccag aacatgctgg ccgtgatcga tgaactcatg 1440

caggccctga atttcaattc cgagaccgtg ccccagaaga gctccctgga ggaacccgac 1500

ttctacaaaa caaagatcaa gctgtgtatc ctcctgcacg ccttccggat cagggccgtc 1560

accattgacc gggtgatgtc ctacctgaac gccagc 1596

<210> 44

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_040

<400> 44

atgtgccatc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctcg tgttcctcgc cagccccctc 60

gtggccatct gggagctgaa aaaggacgtg tacgtggtgg agctggactg gtatcccgac 120

gccccgggcg agatggtggt gctgacctgc gacaccccg aggaggacgg cattacctgg 180

acactggacc agagcagcga ggtcctgggc agcgggaaga ccctgacaat tcaggtgaag 240

gagttcggcg acgccggaca gtacacgtgc cacaaggggg gggaggtgct gtcccacagc 300

ctcctcctgc tgcacaagaa ggaggatggc atctggagca ccgacatcct gaaggatcag 360

aaggagccca agaacaagac ctttctgaga tgcgaggcca agaattacag cggccgtttc 420

acctgctggt ggctcaccac catcagcacc gacctgacct tcagcgtgaa atcctccagg 480

ggctcctccg acccgcaggg agtgacctgc ggcgccgcca cactgagcgc cgagcgggtc 540

agaggggaca acaaggagta cgagtacagc gttgagtgcc aggaggacag cgcctgtccc 600

gcggccgagg aatccctgcc catcgaggtg atggtggacg cagtgcacaa gctgaagtac 660

gagaactata cctcgagctt cttcatccgg gatatcatta agcccgatcc cccgaagaac 720

ctgcagctca aacccctgaa gaacagcagg caggtggagg tctcctggga gtaccccgac 780

acatggtcca ccccccattc ctatttctcc ctgacctttt gcgtgcaggt gcagggcaag 840

agcaagaggg agaaaaagga cagggtgttc accgacaaga cctccgccac cgtgatctgc 900

cgtaagaacg ctagcatcag cgtcagggcc caggacaggt actatagcag ctcctggtcc 960

gagtgggcca gcgtcccgtg cagcggcggg ggcggtggag gctcccggaa cctccccgtg 1020

gccaccccgg accccgggat gtttccctgc ctgcatcaca gccagaacct gctgagggcc 1080

gtgtccaaca tgctgcagaa ggccaggcag acactcgagt tttacccctg caccagcgag 1140

gagatcgacc acgaagacat caccaaggac aagacctcca ccgtggaggc atgcctgccc 1200

ctggagctga ccaaaaacga aagctgtctg aactccaggg agacctcctt tatcacgaac 1260

ggctcatgcc tggcctccag aaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct gagctccatc 1320

tacgaggact tgaaaatgta ccaggtcgag ttcaagacca tgaacgccaa gctgctcatg 1380

gaccccaaaa ggcagatctt tctggaccag aatatgctgg ccgtgatcga cgagctcatg 1440

caagccctga atttcaacag cgagaccgtg ccccagaagt cctccctgga ggagcccgac 1500

ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcata ctcctgcacg cgtttaggat cagggcggtg 1560

accatcgata gggtgatgag ctacctgaat gcctcc 1596

<210> 45

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Wild Type IL12B signal peptide Amino acids

<400>

45

Met Cys His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe Leu

1 5 10 15

Ala Ser Pro Leu Val Ala

20

<210> 46

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Wild Type IL12B signal peptide Nucleic acids

<400> 46

atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg tttttctggc atctcccctc 60

gtggcc 66

<210> 47

<211> 18

<212>

DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Syn5 promoter

<400> 47

attgggcacc cgtaaggg 18

<210> 48

<211> 532

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_001

<400> 48

Met Cys His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe Leu
1 5 10 15
Ala Ser Pro Leu Val Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val
20 25 30

Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu
35 40 45
Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln
50 55 60
Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys
65 70 75 80
Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val
85 90 95

Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp
100 105 110
Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe
115 120 125
Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp
130 135 140
Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg
145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser

165 170 175

Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu

180 185 190

Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile

195 200 205

Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr

210 215 220

Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn

225 230 235 240

Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp

245 250 255

Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr

260 265 270

Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg

275 280 285

Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala

290 295 300

Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser

305 310 315 320

Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Arg

325 330 335

Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His

340 345 350

His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala

355 360 365

Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His

370 375 380

Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro

385 390 395 400

Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser

405 410 415

Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met
420 425 430

Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln
435 440 445

Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg
450 455 460

Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu
485 490 495

Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu
500 505 510

His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr
515 520 525

Leu Asn Ala Ser
530

<210> 49

<211> 533

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

hIL12AB_004

<400> 49

Met Gly Cys His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe
1 5 10 15

Leu Ala Ser Pro Leu Val Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr
20 25 30

Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val
35 40 45

Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp
50 55 60

Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val
65 70 75 80

Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu
85 90 95
Val Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile
100 105 110
Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr
115 120 125

Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp
130 135 140
Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser
145 150 155 160
Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu
165 170 175
Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val
180 185 190

Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro
195 200 205
Ile Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr
210 215 220
Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys
225 230 235 240
Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser
245 250 255

Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu
260 265 270
Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp
275 280 285
Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn
290 295 300
Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp
305 310 315 320

Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

325 330 335

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

340 345 350

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

355 360 365

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

370 375 380

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

385 390 395 400

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

405 410 415

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

420 425 430

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

435 440 445

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

450 455 460

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

485 490 495

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

500 505 510

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

515 520 525

Tyr Leu Asn Ala Ser

530

<210> 50

<211> 85

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> miR-122

<400> 50

ccuuagcaga gcuguggagu gugacaaugg uguuuguguc uaaacuauca aacgccauua 60

ucacacuaaa uagcuacugc uaggc 85

<210> 51

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> miR-122-3p

<400> 51

aacgccauua ucacacuaaa ua 22

<210> 52

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> miR-122-3p binding site

<400> 52

uauuuagugu gauaauggcg uu 22

<210> 53

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> miR-122-5p

<400> 53

uggaguguga caaugguguu ug 22

<210> 54

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> miR-122-5p binding site

<400> 54

caaacaccau ugucacacuc ca 22

<210> 55

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_001

<400> 55

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgtca ccagcagctg gtcattagct 120

ggtttagcct tgtgttcctg gcctcccccc ttgtcgctat ttgggagctc aagaaggacg 180

tgtacgtggt ggagttggat tggtacccag acgcgcccgg agagatggta gttctgacct 240

gtgatacccc agaggaggac ggcatcacct ggacgctgga ccaaagcagc gaggttttgg 300

gctcagggaa aacgctgacc atccaggtga aggaattcgg cgacgccggg cagtacacct 360

gccataaggg aggagaggtg ctgagccatt cccttcttct gctgcacaag aaagaggacg 420

gcatctggtc taccgacatc ctgaaagacc agaaggagcc caagaacaaa accttcctga 480

ggtgcgaggc caagaactac tccggcaggt tcacttgttg gtggctgacc accatcagta 540

cagacctgac ttttagtgta aaaagctcca gaggctcgtc cgatccccaa ggggtgacct 600

gcggcgcagc cactctgagc gctgagcgcg tgcgcggtga caataaagag tacgagtaca 660

gcgttgagtg tcaagaagat agcgcttgcc ctgccgccga ggagagcctg cctatcgagg 720

tgatggttga cgcagtgcac aagcttaagt acgagaatta caccagctca ttcttcatta 780

gagatataat caagcctgac ccacccaaga acctgcagct gaagccactg aaaaactcac 840

ggcaggtcga agtgagctgg gagtaccccg acacctggag cactcctcat tcctatttct 900

ctcttacatt ctgcgtccag gtgcagggca agagcaagcg ggaaaagaag gatcgagtct 960

tcaccgacaa aacaagcgcg accgtgattt gcaggaagaa cgccagcatc tccgtcagag 1020

cccaggatag atactatagt agcagctgga gcgagtgggc aagcgtgccc tgttccggcg 1080

gcgggggcgg gggcagccga aacttgcctg tcgctacccc ggaccctgga atgtttccgt 1140

gtctgcacca cagccagaac ctgctgagag ccgtgtcgaa tatgctccag aaggcccggc 1200

agacccttga gttctacccc tgtaccagcg aagagatcga tcatgaagat atcacgaaag 1260

ataaaacatc caccgtcgag gcttgtctcc cgctggagct gaccaagaac gagagctgtc 1320

tgaatagccg ggagacgtct ttcatcacga atggtagctg tctggccagc aggaaaactt 1380

ccttcatgat ggctctctgc ctgagctcta tctatgaaga tctgaagatg tatcaggtgg 1440

agtttaaaac aatgaacgcc aaactcctga tggacccaaa aaggcaaatc tttctggacc 1500

agaatatgct ggccgtgata gacgagctga tgcaggcact gaacttcaac agcgagacgg 1560

tgccacagaa atccagcctg gaggagcctg acttttacaa aactaagatc aagctgtgta 1620

tcctgctgca cgcctttaga atccgtgccg tgactatcga cagggtgatg tcatacctca 1680

acgcttcatg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 56

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_002

<400> 56

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtgatcagct 120

ggttcagcct ggtgttcctg gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180

tgtacgtggt ggagttggat tggtaccccg acgcccccgg cgagatggtg gtgctgacct 240

gcgacacccc cgaggaggac ggcatcacct ggaccctgga ccagagcagc gaggtgctgg 300

gcagcggcaa gaccctgacc atccaggtga aggagttcgg cgacgccggc cagtacacct 360

gccacaaggg cggcgaggtg ctgagccaca gcctgctgct gctgcacaag aaggaggacg 420

gcatctggag caccgacatc ctgaaggacc agaaggagcc caagaacaag accttcctga 480

gatgcgaggc caagaactac agcggcagat tcacctgctg gtggctgacc accatcagca 540

ccgacctgac cttcagcgtg aagagcagca gaggcagcag cgacccccag ggcgtgacct 600

gcggcgccgc caccctgagc gccgagagag tgagaggcga caacaaggag tacgagtaca 660

gcgtggagtg ccaggaagat agcgcctgcc ccgccgccga ggagagcctg cccatcgagg 720

tgatggtgga cgccgtgcac aagctgaagt acgagaacta caccagcagc ttcttcatca 780

gagatatcat caagcccgac ccccccaaga acctgcagct gaagcccctg aagaacagcc 840

ggcaggtgga ggtgagctgg gagtaccccg acacctggag cacccccccac agctacttca 900

gcctgacctt ctgcgtgcag gtgcagggca agagcaagag agagaagaaa gatagagtgt 960

tcaccgacaa gaccagcgcc accgtgatct gcagaaagaa cgccagcatc agcgtgagag 1020

cccaagatag atactacagc agcagctgga gcgagtgggc cagcgtgccc tgcagcggcg 1080

gcggcggcgg cggcagcaga aacctgcccg tggccacccc cgaccccggc atgttccccct 1140

gcctgcacca cagccagaac ctgctgagag ccgtgagcaa catgctgcag aaggcccggc 1200

agaccctgga gttctacccc tgcaccagcg aggagatcga ccacgaagat atcaccaaag 1260

ataagaccag caccgtggag gcctgcctgc ccctggagct gaccaagaac gagagctgcc 1320

tgaacagcag agagaccagc ttcatcacca acggcagctg cctggccagc agaaagacca 1380

gcttcatgat ggccctgtgc ctgagcagca tctacgagga cctgaagatg taccaggtgg 1440

agttcaagac catgaacgcc aagctgctga tggaccccaa gcggcagatc ttcctggacc 1500

agaacatgct ggccgtgatc gacgagctga tgcaggccct gaacttcaac agcgagaccg 1560

tgccccagaa gagcagcctg gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620

tcctgctgca cgccttcaga atcagagccg tgaccatcga cagagtgatg agctacctga 1680

acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccccc tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 57

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_003

<400> 57

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgtca ccagcagttg gtcatctctt 120

ggttttccct ggtttttctg gcatctcccc tcgtggccat ctgggaactg aagaaagacg 180

tttacgttgt agaattggat tggtatccgg acgctcctgg agaaatggtg gtcctcacct 240

gtgacacccc tgaagaagac ggaatcacct ggaccttgga ccagagcagt gaggtcttag 300

gctctggcaa aaccctgacc atccaagtca aagagtttgg agatgctggc cagtacacct 360

gtcacaaagg aggcgaggtt ctaagccatt cgctcctgct gcttcacaaa aaggaagatg 420

gaatttggtc cactgatatt ttaaaggacc agaaagaacc caaaaataag acctttctaa 480

gatgcgaggc caagaattat tctggacgtt tcacctgctg gtggctgacg acaatcagta 540

ctgatttgac attcagtgtc aaaagcagca gaggctcttc tgacccccaa ggggtgacgt 600

gcggagctgc tacactctct gcagagagag tcagaggtga caacaaggag tatgagtact 660

cagtggagtg ccaggaagat agtgcctgcc cagctgctga ggagagtctg cccattgagg 720

tcatggtgga tgccgttcac aagctcaagt atgaaaacta caccagcagc ttcttcatca 780

gagatatcat caaacctgac ccacccaaga acttgcagct gaagccatta aagaattctc 840

ggcaggtgga ggtcagctgg gagtaccctg acacctggag tactccacat tcctacttct 900

ccctgacatt ctgcgttcag gtccagggca agagcaagag agaaaagaaa gatagagtct 960

tcacagataa gacctcagcc acggtcatct gccgcaaaaa tgccagcatt agcgtgcggg 1020

cccaggaccg ctactatagc tcatcttgga gcgaatgggc atctgtgccc tgcagtggcg 1080
gagggggcgg agggagcaga aacctccccg tggccactcc agacccagga atgttcccat 1140
gccttcacca ctcccaaaac ctgctgaggg ccgtcagcaa catgctccag aaggcccggc 1200
aaactttaga attttaccct tgcacttctg aagagattga tcatgaagat atcacaaaag 1260
ataaaaccag cacagtggag gcctgtttac cattggaatt aaccaagaat gagagttgcc 1320
taaattccag agagacctct ttcataacta atgggagttg cctggcctcc agaaagacct 1380
cttttatgat ggccctgtgc cttagtagta tttatgaaga tttgaagatg taccaggtgg 1440

agttcaagac catgaatgca aagcttctga tggatcctaa gaggcagatc tttttagatc 1500
aaaacatgct ggcagttatt gatgagctga tgcaggccct gaatttcaac agtgagacgg 1560
tgccacaaaa atcctccctt gaagaaccag atttctacaa gaccaagatc aagctctgca 1620
tacttcttca tgctttcaga attcgggcag tgactattga tagagtgatg agctatctga 1680
atgcttcctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 58
<211> 1832
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> hIL12AB_004
<400> 58
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgggctg ccaccagcag ctggtcatca 120
gctggttctc cctggtcttc ctggccagcc ccctggtggc catctgggag ctgaagaaag 180
acgtctacgt agtagagttg gattggtacc cagacgcacc tggagaaatg gtggttctca 240
cctgtgacac gccagaagaa gacggtatca cctggacgct ggaccagagc tcagaagttc 300
ttggcagtgg aaaaacgctg accatacaag taaaagaatt tggggatgct ggccagtaca 360

cctgccacaa aggaggagaa gttctcagcc acagcctgct gctgctgcac aagaaagaag 420
atggcatctg gagcacagat attttaaaag accagaagga gcccaagaac aaaaccttcc 480
ttcgatgtga ggccaagaac tacagtggcc gcttcacctg ctggtggctc accaccatca 540
gcacagacct caccttctcg gtgaagagca gccgtggcag ctcagacccc caaggagtca 600

cctgtggggc ggccacgctg tcggcagaaa gagttcgagg tgacaacaag gaatatgaat 660

actcggtgga atgtcaagaa gattcggcct gcccggcggc agaagaaagt cttcccatag 720

aagtcatggt ggatgctgtt cacaaattaa aatatgaaaa ctacaccagc agcttcttca 780

tcagagatat catcaagcca gacccgccca agaacctgca gctgaagccc ctgaagaaca 840

gccggcaggt ggaagtttcc tgggagtacc cagatacgtg gagcacgccg cacagctact 900

tcagcctcac cttctgtgta caagtacaag gcaagagcaa gagagagaag aaagatcgtg 960

tcttcacaga taaaacctcg gcgacggtca tctgcaggaa gaatgcctcc atctcggttc 1020

gagcccagga ccgctactac agcagcagct ggagtgagtg ggcctcggtg ccctgcagtg 1080

gtggcggcgg cggcggcagc agaaaccttc ctgtggccac gccggaccct ggcatgttcc 1140

cgtgcctgca ccacagccaa aatttacttc gagctgtttc taacatgctg cagaaagcac 1200

ggcaaacttt agaattctac ccctgcacct cagaagaaat agaccatgaa gatatcacca 1260

aagataaaac cagcactgta gaggcctgcc tgcccctgga gctcaccaag aatgaatcct 1320

gcctcaacag cagagagacc agcttcatca ccaatggcag ctgcctggcc agcaggaaaa 1380

ccagcttcat gatggcgctc tgcctgagca gcatctatga agatttgaag atgtaccaag 1440

tagaatttaa aaccatgaat gccaagctgc tcatggaccc caagcggcag atatttttgg 1500

atcaaaacat gctggctgtc attgatgagc tcatgcaagc attaaacttc aactcagaga 1560

cggtgcccca gaagagcagc ctggaggagc cagatttcta caaaaccaag atcaagctct 1620

gcatcttatt acatgccttc cgcatccggg cggtcaccat tgaccgtgtc atgtcctact 1680

taaatgccag ctgataatag gctggagcct cggtggccat gcttcttgcc ccttgggcct 1740

ccccccagcc cctcctcccc ttcctgcacc cgtacccccc aaacaccatt gtcacactcc 1800

agtggtcttt gaataaagtc tgagtgggcg gc 1832

<210> 59

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_005

<400> 59

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtcatcagct 120

ggttctccct ggtcttcctg gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaagacg 180

tctacgtagt agagttggat tggtacccag acgcacctgg agaaatggtg gttctcacct 240

gtgacacgcc agaagaagac ggtatcacct ggacgctgga ccagagctca gaagttcttg 300

gcagtggaaa aacgctgacc atacaagtaa aagaatttgg ggatgctggc cagtacacct 360

gccacaaagg aggagaagtt ctcagccaca gcctgctgct gctgcacaag aaagaagatg 420

gcatctggag cacagatatt ttaaaagacc agaaggagcc caagaacaaa accttccttc 480

gatgtgaggc caagaactac agtggccgct tcacctgctg gtggctcacc accatcagca 540

cagacctcac cttctcggtg aagagcagcc gtggcagctc agacccccaa ggagtcacct 600

gtggggcggc cacgctgtcg gcagaaagag ttcgaggtga caacaaggaa tatgaatact 660

cggtggaatg tcaagaagat tcggcctgcc cggcggcaga agaaagtctt cccatagaag 720

tcatggtgga tgctgttcac aaattaaaat atgaaaacta caccagcagc ttcttcatca 780

gagatatcat caagccagac ccgcccaaga acctgcagct gaagcccctg aagaacagcc 840

ggcaggtgga agtttcctgg gagtacccag atacgtggag cacgccgcac agctacttca 900

gcctcacctt ctgtgtacaa gtacaaggca agagcaagag agagaagaaa gatcgtgtct 960

tcacagataa aacctcggcg acggtcatct gcaggaagaa tgcctccatc tcggttcgag 1020

cccaggaccg ctactacagc agcagctgga gtgagtgggc ctcggtgccc tgcagtggtg 1080

gcggcggcgg cggcagcaga aaccttcctg tggccacgcc ggaccctggc atgttcccgt 1140

gcctgcacca cagccaaaat ttacttcgag ctgtttctaa catgctgcag aaagcacggc 1200

aaactttaga attctacccc tgcacctcag aagaaataga ccatgaagat atcaccaaag 1260

ataaaaccag cactgtagag gcctgcctgc ccctggagct caccaagaat gaatcctgcc 1320

tcaacagcag agagaccagc ttcatcacca atggcagctg cctggccagc aggaaaacca 1380

gcttcatgat ggcgctctgc ctgagcagca tctatgaaga tttgaagatg taccaagtag 1440

aatttaaaac catgaatgcc aagctgctca tggaccccaa gcggcagata tttttggatc 1500

aaaacatgct ggctgtcatt gatgagctca tgcaagcatt aaacttcaac tcagagacgg 1560

tgccccagaa gagcagcctg gaggagccag atttctacaa aaccaagatc aagctctgca 1620

tcttattaca tgccttccgc atccgggcgg tcaccattga ccgtgtcatg tcctacttaa 1680

atgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 60

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_006

<400> 60

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtgatcagct 120

ggttcagcct ggtgttcctg gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180

tgtacgtggt ggagttggat tggtaccccg acgcccccgg cgagatggtg gtgctgacct 240

gtgacacccc cgaggaggac ggcatcacct ggaccctgga ccagagcagc gaggtgctgg 300

gcagcggcaa gaccctgacc atccaggtga aggagttcgg ggacgccggc cagtacacct 360

gccacaaggg cggcgaggtg ctgagccaca gcctgctgct gctgcacaag aaggaggacg 420

gcatctggag cacagatatc ctgaaggacc agaaggagcc caagaacaag accttcctga 480

gatgcgaggc caagaactac agcggcagat tcacctgctg gtggctgacc accatcagca 540

cagatttgac cttcagcgtg aagagcagca gaggcagcag cgacccccag ggcgtgacct 600

gcggcgccgc caccctgagc gccgagagag tgagaggtga caacaaggag tacgagtaca 660

gcgtggagtg ccaggaagat agcgcctgcc ccgccgccga ggagagcctg cccatcgagg 720

tgatggtgga cgccgtgcac aagctgaagt acgagaacta caccagcagc ttcttcatca 780

gagatatcat caagcccgac ccgccgaaga acctgcagct gaagcccctg aagaacagcc 840

ggcaggtgga ggtgagctgg gagtaccccg acacctggag caccccccac agctacttca 900

gcctgacctt ctgcgtgcag gtgcagggca agagcaagag agagaagaaa gatagagtgt 960

tcacagataa gaccagcgcc accgtgatct gcagaaagaa cgccagcatc agcgtgagag 1020

cccaagatag atactacagc agcagctgga gcgagtgggc cagcgtgccc tgcagcggcg 1080

gcggcggcgg cggcagcaga aacctgcccg tggccacccc cgaccccggc atgttccct 1140

gcctgcacca cagccagaac ctgctgagag ccgtgagcaa catgctgcag aaggcccggc 1200

agaccctgga gttctacccc tgcaccagcg aggagatcga ccacgaagat atcaccaaag 1260

ataagaccag caccgtggag gcctgcctgc ccctggagct gaccaagaat gaaagctgcc 1320

tgaacagcag agagaccagc ttcatcacca acggcagctg cctggccagc agaaagacca 1380

gcttcatgat ggccctgtgc ctgagcagca tctacgagga cctgaagatg taccaggtgg 1440

agttcaagac catgaacgcc aagctgctga tggaccccaa gcggcagatc ttcctggacc 1500

agaacatgct ggccgtgatc gacgagctga tgcaggccct gaacttcaac agcgagaccg 1560

tgccccagaa gagcagcctg gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620

tcctgctgca cgccttcaga atcagagccg tgaccatcga cagagtgatg agctacctga 1680

acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 61

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_007

<400> 61

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctt gtcatctcct 120

ggttctctct tgtcttcctt gcttctcctc ttgtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180

tttacgtagt ggagttggat tggtaccctg acgcacctgg agaaatggtg gttctcacct 240

gtgacactcc tgaggaggac ggtatcacct ggacgttgga ccagtcttct gaggttcttg 300

gcagtggaaa aactcttact attcaggtga aggagtttgg agatgctggc cagtacacct 360

gccacaaggg tggtgaagtt ctcagccaca gtttacttct tcttcacaag aaggaggatg 420

gcatctggtc tactgacatt ttaaaagacc agaaggagcc caagaacaaa acattccttc 480

gttgtgaagc caagaactac agtggtcgtt tcacctgctg gtggcttact actatttcta 540

ctgaccttac tttctctgtg aagtcttctc gtggctcttc tgaccctcag ggtgtcacct 600

gtggggctgc tactctttct gctgagcgtg tgcgtggtga caacaaggag tatgaatact 660

cggtggagtg ccaggaagat tctgcctgcc ctgctgctga ggagtctctt cctattgagg 720

tgatggtgga tgctgtgcac aagttaaaat atgaaaacta cacttcttct ttcttcattc 780

gtgacattat aaaacctgac cctcccaaga accttcagtt aaaaccttta aaaaactctc 840

gtcaggtgga ggtgtcctgg gagtaccctg acacgtggtc tactcctcac tcctacttct 900

ctcttacttt ctgtgtccag gtgcagggca agtccaagcg tgagaagaag gaccgtgtct 960

tcactgacaa aacatctgct actgtcatct gcaggaagaa tgcatccatc tctgtgcgtg 1020

ctcaggaccg ttactacagc tcttcctggt ctgagtgggc ttctgtgccc tgctctggcg 1080

gcggcggcgg cggcagcaga aatcttcctg tggctactcc tgaccctggc atgttcccct 1140

gccttcacca ctcgcagaac cttcttcgtg ctgtgagcaa catgcttcag aaggctcgtc 1200

aaactttaga attctacccc tgcacttctg aggagattga ccatgaagat atcaccaaag 1260

ataaaacatc tactgtggag gcctgccttc ctttagagct gaccaagaat gaatcctgct 1320

taaattctcg tgagacgtct ttcatcacca atggcagctg ccttgcctcg cgcaaaacat 1380

ctttcatgat ggctctttgc ctttcttcca tctatgaaga tttaaaaatg taccaggtgg 1440

agttcaagac catgaatgca aagcttctca tggaccccaa gcgtcagata tttttggacc 1500

agaacatgct tgctgtcatt gatgagctca tgcaggcttt aaacttcaac tctgagacgg 1560

tgcctcagaa gtcttcttta gaagagcctg acttctacaa gaccaagata aaactttgca 1620

ttcttcttca tgctttccgc atccgtgctg tgactattga ccgtgtgatg tcctacttaa 1680

atgcttcttg ataataggct ggagcctcgg tggccaagct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 62

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_008

<400> 62

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgtca tcaacaactc gtgattagct 120

ggttcagtct cgtgttcctg gcctctccgc tggtggccat ctgggagctt aagaaggacg 180

tgtacgtggt ggagctcgat tggtaccccg acgcacctgg cgagatggtg gtgctaacct 240

gcgatacccc cgaggaggac gggatcactt ggaccctgga tcagagtagc gaagtcctgg 300

gctctggcaa aacactcaca atccaggtga aggaattcgg agacgctggt cagtacactt 360

gccacaaggg gggtgaagtg ctgtctcaca gcctgctgtt actgcacaag aaggaggatg 420

ggatctggtc aaccgacatc ctgaaggatc agaaggagcc taagaacaag acctttctga 480

ggtgtgaagc taagaactat tccggaagat tcacttgctg gtggttgacc acaatcagca 540

ctgacctgac cttttccgtg aagtccagca gaggaagcag cgatcctcag ggcgtaacgt 600

gcggcgcggc taccctgtca gctgagcggg ttagaggcga caacaaagag tatgagtact 660

ccgtggagtg tcaggaagat agcgcctgcc ccgcagccga ggagagtctg cccatcgagg 720

tgatggtgga cgctgtccat aagttaaaat acgaaaatta cacaagttcc tttttcatcc 780

gcgatattat caaacccgat ccccccaaga acctgcagct gaagcccctg aagaatagcc 840

gacaggtgga agtctcttgg gagtatcctg acacctggtc cacgcctcac agctacttta 900

gtctgacttt ctgtgtccag gtccagggca agagcaagag agagaaaaag gatagagtgt 960

ttactgacaa aacatctgct acagtcatct gcagaaagaa cgccagtatc tcagtgaggg 1020

cgcaagatag atactacagt agtagctgga gcgaatgggc tagcgtgccc tgttcagggg 1080

gcggcggagg gggctccagg aatctgcccg tggccacccc cgaccctggg atgttccctt 1140
gcctccatca ctcacagaac ctgctcagag cagtgagcaa catgctccaa aaggcccgcc 1200
agaccctgga gttttaccct tgtacttcag aagagatcga tcacgaagat ataacaaagg 1260
ataaaaccag caccgtggag gcctgtctgc ctctggaact cacaaagaat gaaagctgtc 1320
tgaattccag ggaaacctcc ttcattacta acggaagctg tctcgcatct cgcaaaacat 1380
cattcatgat ggccctctgc ctgtcttcta tctatgaaga tctcaagatg tatcaggtgg 1440
agttcaaaac aatgaacgcc aagctgctga tggaccccaa gcggcagatc ttcctggacc 1500

agaacatgct ggcagtgatc gatgagctga tgcaagcctt gaacttcaac tcagagacgg 1560
tgccgcaaaa gtcctcgttg gaggaaccag atttttacaa aaccaaaatc aagctgtgta 1620
tccttcttca cgcctttcgg atcagagccg tgactatcga ccgggtgatg tcatacctga 1680
atgcttcctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 63
<211> 1829
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_009
<400> 63

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtcatcagct 120
ggtttagcct ggtcttcctg gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaagacg 180
tctacgtagt agagttggat tggtacccag acgcacctgg agaaatggtg gttctcacct 240
gcgacacgcc agaagaagac ggtatcacct ggacgctgga ccagagcagc gaagtactgg 300
gcagtggaaa aacgctgacc atacaagtaa aagaatttgg cgatgctggc cagtacacct 360
gccacaaagg aggagaagta ctgagccaca gcctgctgct gctgcacaag aaagaagatg 420

gcatctggag caccgacatt ttaaaagacc agaaggagcc caagaacaaa accttccttc 480
gatgtgaggc gaagaactac agtggccgct tcacctgctg gtggctcacc accatcagca 540
ccgacctcac cttctcggtg aagagcagcc gtggtagctc agacccccaa ggagtcacct 600
gtggggcggc cacgctgtcg gcagaaagag ttcgaggcga caacaaggaa tatgaatact 660

cggtggaatg tcaagaagat tcggcctgcc cggcggcaga agaaagtctg cccatagaag 720

tcatggtgga tgctgttcac aaattaaaat atgaaaacta caccagcagc ttcttcatca 780

gagatatcat caagccagac ccccccaaga acctgcagct gaagcccctg aagaacagcc 840

ggcaggtgga agtttcctgg gagtacccag atacgtggag cacgccgcac agctacttca 900

gcctcacctt ctgtgtacaa gtacaaggca agagcaagag agagaagaaa gatcgtgtct 960

tcaccgacaa aacctcggcg acggtcatct gcaggaagaa tgcaagcatc tcggttcgag 1020

cccaggaccg ctactacagc agcagctgga gtgagtgggc ctcggtgccc tgcagtggtg 1080

gcggcggcgg cggcagcaga aaccttcctg tggccacgcc ggaccctggc atgtttccgt 1140

gcctgcacca cagccaaaat ttattacgag ctgttagcaa catgctgcag aaagcacggc 1200

aaactttaga attctacccc tgcacctcag aagaaataga ccatgaagat atcaccaaag 1260

ataaaaccag cactgtagag gcctgcctgc ccctggagct caccaagaac gagagctgcc 1320

tcaatagcag agagaccagc ttcatcacca atggcagctg cctggccagc aggaaaacca 1380

gcttcatgat ggcgctctgc ctgagcagca tctatgaaga tctgaagatg taccaagtag 1440

aatttaaaac catgaatgcc aagctgctca tggaccccaa gcggcagata ttcctcgacc 1500

aaaacatgct ggctgtcatt gatgagctca tgcaagcatt aaacttcaac tcagagacgg 1560

tgccccagaa gagcagcctg gaggagccag atttctacaa aaccaagatc aagctctgca 1620

tcttattaca tgccttccgc atccgggcgg tcaccattga ccgtgtcatg tcctacttaa 1680

atgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 64

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_010

<400> 64

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctt gtcatctcct 120

ggttttctct tgtcttcctc gcttctcctc ttgtggccat ctgggagctg aagaaagacg 180

tctacgtagt agagttggat tggtacccgg acgctcctgg agaaatggtg gttctcacct 240

gcgacactcc tgaagaagac ggtatcacct ggacgctgga ccaaagcagc gaagttttag 300

gctctggaaa aacgctgacc atacaagtaa aagaatttgg cgacgctggc cagtacacgt 360

gccacaaagg aggagaagtt ttaagccaca gtttacttct tcttcacaag aaagaagatg 420

gcatctggag tacagatatt ttaaaagacc agaaggagcc taagaacaaa accttcctcc 480

gctgtgaagc taagaactac agtggtcgtt tcacctgctg gtggctcacc accatctcca 540

ctgacctcac cttctctgta aaatcaagcc gtggttcttc tgacccccaa ggagtcacct 600

gtggggctgc cacgctcagc gctgaaagag ttcgaggcga caacaaggaa tatgaatatt 660

ctgtggaatg tcaagaagat tctgcctgcc cggcggcaga agaaagtctt cccatagaag 720

tcatggtgga cgctgttcac aaattaaaat atgaaaacta caccagcagc ttcttcattc 780

gtgacatcat caaaccagac cctcctaaga accttcagtt aaaaccgctg aagaacagcc 840

ggcaggtgga agtttcctgg gagtacccag atacgtggag tacgccgcac tcctacttca 900

gtttaacctt ctgtgtacaa gtacaaggaa aatcaaaaag agagaagaaa gatcgtgtct 960

tcactgacaa aacatctgcc acggtcatct gccgtaagaa cgcttccatc tcggttcgag 1020

cccaggaccg ctactacagc agcagctgga gtgagtgggc atctgttccc tgcagtggtg 1080

gcggcggcgg cggcagccgc aaccttcctg tggccacgcc ggaccctggc atgttcccgt 1140

gccttcacca ctcgcaaaat cttcttcgtg ctgtttctaa catgctgcag aaggcgcggc 1200

aaactttaga attctacccg tgcacttctg aagaaataga ccatgaagat atcaccaaag 1260

ataaaaccag cacggtggag gcctgccttc ctttagaact tactaagaac gaaagttgcc 1320

ttaacagccg tgagaccagc ttcatcacca atggcagctg ccttgctagc aggaagacca 1380

gcttcatgat ggcgctgtgc ctttcttcca tctatgaaga tcttaagatg taccaagtag 1440

aatttaaaac catgaatgcc aaattattaa tggaccccaa gcggcagata ttcctcgacc 1500

aaaacatgct ggctgtcatt gatgagctca tgcaagcatt aaacttcaac tcagaaactg 1560

ttccccagaa gtcatcttta gaagaaccag atttctacaa aacaaaaata aaactctgca 1620

ttcttcttca tgccttccgc atccgtgctg tcaccattga ccgtgtcatg tcctacttaa 1680

atgcttcttg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 65

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_011

<400> 65

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtgatcagct 120

ggttcagcct ggtgttcctg gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180

tgtacgtggt ggagttggat tggtacccgg acgcgccggg ggagatggtg gtgctgacgt 240

gcgacacgcc ggaggaggac gggatcacgt ggacgctgga ccagagcagc gaggtgctgg 300

ggagcgggaa gacgctgacg atccaggtga aggagttcgg ggacgcgggg cagtacacgt 360

gccacaaggg gggggaggtg ctgagccaca gcctgctgct gctgcacaag aaggaggacg 420

ggatctggag cacagatatc ctgaaggacc agaaggagcc gaagaacaag acgttcctga 480

ggtgcgaggc gaagaactac agcgggaggt tcacgtgctg gtggctgacg acgatcagca 540

cggacctgac gttcagcgtg aagagcagca gggggagcag cgacccgcag ggggtgacgt 600

gcggggcggc gacgctgagc gcggagaggg tgaggggtga caacaaggag tacgagtaca 660

gcgtggagtg ccaggaagat agcgcgtgcc cggcggcgga ggagagcctg ccgatcgagg 720

tgatggtgga cgcggtgcac aagctgaagt acgagaacta cacgagcagc ttcttcatca 780

gagatatcat caagccggac ccgccgaaga acctgcagct gaagccgctg aagaacagca 840

ggcaggtgga ggtgagctgg gagtacccag atacgtggag cacgccgcac agctacttca 900

gcctgacgtt ctgcgtgcag gtgcagggga agagcaagag ggagaagaaa gatagggtgt 960

tcacagataa gacgagcgcg acggtgatct gcaggaagaa cgcgagcatc agcgtgaggg 1020

cgcaagatag gtactacagc agcagctgga gcgagtgggc gagcgtgccg tgcagcgggg 1080

gggggggggg ggggagcagg aacctgccgg tggcgacgcc ggacccgggg atgttcccgt 1140

gcctgcacca cagccagaac ctgctgaggg cggtgagcaa catgctgcag aaggcgaggc 1200

agacgctgga gttctacccg tgcacgagcg aggagatcga ccacgaagat atcacgaaag 1260

ataagacgag cacggtggag gcgtgcctgc cgctggagct gacgaagaac gagagctgcc 1320

tgaacagcag ggagacgagc ttcatcacga acgggagctg cctggcgagc aggaagacga 1380

gcttcatgat ggcgctgtgc ctgagcagca tctacgagga cctgaagatg taccaggtgg 1440

agttcaagac gatgaacgcg aagctgctga tggacccgaa gaggcagatc ttcctggacc 1500

agaacatgct ggcggtgatc gacgagctga tgcaggcgct gaacttcaac agcgagacgg 1560

tgccgcagaa gagcagcctg gaggagccag atttctacaa gacgaagatc aagctgtgca 1620

tcctgctgca cgcgttcagg atcagggcgg tgacgatcga cagggtgatg agctacctga 1680

acgcgagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccttc ctgcacccgt acccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 66

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_012

<400> 66

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca tcagcagctg gtgatcagct 120

ggttcagcct cgtgtttctg gccagccccc tggtggccat ttgggaactc aagaaggacg 180

tgtacgttgt ggaactcgac tggtaccctg acgccccagg cgaaatggtg gtcttaacct 240

gcgacacccc tgaggaggac ggaatcacct ggaccttgga ccagagctcc gaggtcctcg 300

gcagtggcaa gaccctgacc atacaggtga aagaatttgg agacgcaggg caatacacat 360

gtcacaaggg cggggaggtt ctttctcact cccttctgct tctacataaa aaggaagacg 420

gaatttggtc taccgacatc ctcaaggacc aaaaggagcc taagaataaa accttcttac 480

gctgtgaagc taaaaactac agcggcagat tcacttgctg gtggctcacc accatttcta 540

ccgacctgac cttctcggtg aagtcttcaa ggggctctag tgatccacag ggagtgacat 600

gcggggccgc cacactgagc gctgaacggg tgaggggcga taacaaggag tatgaatact 660

ctgtcgagtg tcaggaggat tcagcttgtc ccgcagctga agagtcactc cccatagagg 720

ttatggtcga tgctgtgcat aaactgaagt acgaaaacta caccagcagc ttcttcatta 780

gagatattat aaaacctgac ccccccaaga acctgcaact taaacccctg aaaaactctc 840

ggcaggtcga agttagctgg gagtaccctg atacttggtc cacccccccac tcgtacttct 900

cactgacttt ctgtgtgcag gtgcagggca agagcaagag agagaaaaaa gatcgtgtat 960

tcacagataa gacctctgcc accgtgatct gcagaaaaaa cgcttccatc agtgtcagag 1020

cccaagaccg gtactatagt agtagctgga gcgagtgggc aagtgtcccc tgctctggcg 1080

gcggaggggg cggctctcga aacctccccg tcgctacccc tgatccagga atgttccctt 1140

gcctgcatca ctcacagaat ctgctgagag cggtcagcaa catgctgcag aaagctaggc 1200

aaacactgga gttttatcct tgtacctcag aggagatcga ccacgaggat attaccaaag 1260

ataagaccag cacggtggag gcctgcttgc ccctggaact gacaaagaat gaatcctgcc 1320

ttaatagccg tgagacctct tttataacaa acggatcctg cctggccagc aggaagacct 1380

ccttcatgat ggccctctgc ctgtcctcaa tctacgaaga cctgaagatg taccaggtgg 1440

aatttaaaac tatgaacgcc aagctgttga tggaccccaa gcggcagatc tttctggatc 1500

aaaatatgct ggctgtgatc gacgaactga tgcaggccct caactttaac agcgagaccg 1560

tgccacaaaa gagcagtctt gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620

tcctccttca tgccttcagg ataagagctg tcaccatcga cagagtcatg agttacctga 1680

atgcatcctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccccc tgggcctccc 1740

cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 67

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_013

<400> 67

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtcatctcct 120

ggttcagtct tgtcttcctg gcctcgccgc tggtggccat ctgggagctg aagaaagacg 180

tttacgtagt agagttggat tggtacccag acgcacctgg agaaatggtg gtcctcacct 240

gtgacacgcc agaagaagac ggtatcacct ggacgctgga ccagagcagt gaagttcttg 300

gaagtggaaa aacgctgacc atacaagtaa aagaatttgg agatgctggc cagtacacct 360

gccacaaagg aggagaagtt ctcagccaca gtttattatt acttcacaag aaagaagatg 420

gcatctggtc cacagatatt ttaaaagacc agaaggagcc caaaaataaa acatttcttc 480

gatgtgaggc caagaactac agtggtcgtt tcacctgctg gtggctgacc accatctcca 540

cagacctcac cttcagtgta aaaagcagcc gtggttcttc tgacccccaa ggagtcacct 600

gtggggctgc cacgctctct gcagaaagag ttcgaggtga caacaaagaa tatgagtact 660

cggtggaatg tcaagaagat tcggcctgcc cagctgctga ggagagtctt cccatagaag 720

tcatggtgga tgctgttcac aaattaaaat atgaaaacta caccagcagc ttcttcatca 780

gagatatcat caaacctgac ccgcccaaga acttacagct gaagccgctg aaaaacagcc 840

ggcaggtaga agtttcctgg gagtacccag atacctggtc cacgccgcac tcctacttct 900

ccctcacctt ctgtgtacaa gtacaaggca agagcaagag agagaagaaa gatcgtgtct 960

tcacagataa aacatcagcc acggtcatct gcaggaaaaa tgccagcatc tcggtgcggg 1020

cccaggaccg ctactacagc agcagctgga gtgagtgggc atctgtgccc tgcagtggtg 1080

gtgggggtgg tggcagcaga aaccttcctg tggccactcc agaccctggc atgttcccgt 1140

gccttcacca ctcccaaaat ttacttcgag ctgtttctaa catgctgcag aaagcacggc 1200
aaactttaga attctacccg tgcacttctg aagaaattga ccatgaagat atcacaaaag 1260
ataaaaccag cacagtggag gcctgtcttc ctttagagct gaccaaaaat gaatcctgcc 1320
tcaacagcag agagaccagc ttcatcacca atggcagctg cctggcctcc aggaaaacca 1380
gcttcatgat ggcgctctgc ctcagctcca tctatgaaga tttgaagatg taccaagtag 1440
aatttaaaac catgaatgcc aaattattaa tggaccccaa gaggcagata tttttagatc 1500
aaaacatgct ggcagttatt gatgagctca tgcaagcatt aaacttcaac agtgagacgg 1560

tacctcaaaa aagcagcctt gaagagccag atttctacaa aaccaagatc aaactctgca 1620
ttttacttca tgccttccgc atccgggcgg tcaccattga ccgtgtcatg tcctacttaa 1680
atgcctcgtg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 68
<211> 1829
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> hIL12AB_014
<400> 68

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctt gtgatttctt 120
ggttctctct tgtgttcctt gcttctcctc ttgtggctat ttgggagtta aaaaaggacg 180
tgtacgtggt ggagcttgac tggtaccctg acgcacctgg cgagatggtg gtgcttactt 240
gtgacactcc tgaggaggac ggcattactt ggacgcttga ccagtcttct gaggtgcttg 300
gctctggcaa aacacttact attcaggtga aggagttcgg ggatgctggc cagtacactt 360
gccacaaggg cggcgaggtg ctttctcact ctcttcttct tcttcacaag aaggaggacg 420
gcatttggtc tactgacatt ttaaaagacc agaaggagcc caagaacaaa acattccttc 480

gttgcgaggc caagaactac tctggccgtt tcacttgctg gtggcttact actatttcta 540
ctgaccttac tttctctgtg aagtcttctc gtggctcttc tgaccctcag ggcgtgactt 600
gtggggctgc tactctttct gctgagcgtg tgcgtggtga caacaaggag tacgagtact 660
ctgtggagtg ccaggaagat tctgcttgcc ctgctgctga ggagtctctt cctattgagg 720

tgatggtgga tgctgtgcac aagttaaaat acgagaacta cacttcttct ttcttcattc 780

gtgacattat taagcctgac cctcccaaga accttcagtt aaaaccttta aaaaactctc 840

gtcaggtgga ggtgtcttgg gagtaccctg acacttggtc tactcctcac tcttacttct 900

ctcttacttt ctgcgtgcag gtgcagggca agtctaagcg tgagaagaag gaccgtgtgt 960

tcactgacaa aacatctgct actgtgattt gcaggaagaa tgcatctatt tctgtgcgtg 1020

ctcaggaccg ttactactct tcttcttggt ctgagtgggc ttctgtgcct tgctctggcg 1080

gcggcggcgg cggctccaga aatcttcctg tggctactcc tgaccctggc atgttccctt 1140

gccttcacca ctctcagaac cttcttcgtg ctgtgagcaa catgcttcag aaggctcgtc 1200

aaactcttga gttctaccct tgcacttctg aggagattga ccacgaagat atcaccaaag 1260

ataaaacatc tactgtggag gcttgccttc ctcttgagct taccaagaat gaatcttgct 1320

taaattctcg tgagacgtct ttcatcacca acggctcttg ccttgcctcg cgcaaaacat 1380

ctttcatgat ggctctttgc ctttcttcta tttacgaaga tttaaaaatg taccaggtgg 1440

agttcaaaac aatgaatgca aagcttctta tggaccccaa gcgtcagatt ttccttgacc 1500

agaacatgct tgctgtgatt gacgagctta tgcaggcttt aaatttcaac tctgagacgg 1560

tgcctcagaa gtcttctctt gaggagcctg acttctacaa gaccaagatt aagctttgca 1620

ttcttcttca tgctttccgt attcgtgctg tgactattga ccgtgtgatg tcttacttaa 1680

atgcttcttg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 69

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_015

<400> 69

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgtca ccagcagctg gtgatcagct 120

ggtttagcct ggtgtttctg gccagccccc tggtggccat ctgggaactg aagaaagacg 180

tgtacgtggt agaactggat tggtatccgg acgctcccgg cgaaatggtg gtgctgacct 240

gtgacacccc cgaagaagac ggaatcacct ggaccctgga ccagagcagc gaggtgctgg 300

gcagcggcaa aaccctgacc atccaagtga aagagtttgg cgatgccggc cagtacacct 360

gtcacaaagg cggcgaggtg ctaagccatt cgctgctgct gctgcacaaa aaggaagatg 420

gcatctggag caccgatatc ctgaaggacc agaaagaacc caaaaataag acctttctaa 480

gatgcgaggc caagaattat agcggccgtt tcacctgctg gtggctgacg accatcagca 540

ccgatctgac cttcagcgtg aaaagcagca gaggcagcag cgacccccaa ggcgtgacgt 600

gcggcgccgc caccctgagc gccgagagag tgagaggcga caacaaggag tatgagtaca 660

gcgtggagtg ccaggaagat agcgcctgcc ccgccgccga ggagagcctg cccatcgagg 720

tgatggtgga tgccgtgcac aagctgaagt atgaaaacta caccagcagc ttcttcatca 780

gagatatcat caaacccgac ccccccaaga acctgcagct gaagcccctg aagaatagcc 840

ggcaggtgga ggtgagctgg gagtaccccg acacctggag cacccccat agctacttca 900

gcctgacctt ctgcgtgcag gtgcagggca agagcaagag agaaaagaaa gatagagtgt 960

tcacagataa gaccagcgcc acggtgatct gcagaaaaaa tgccagcatc agcgtgagag 1020

cccaagatag atactatagc agcagctgga gcgaatgggc cagcgtgccc tgcagcggcg 1080

gcggcggcgg cggcagcaga aacctgcccg tggccacccc cgaccccggc atgttccct 1140

gcctgcacca cagccaaaac ctgctgagag ccgtgagcaa catgctgcag aaggcccggc 1200

agaccctgga attttacccc tgcaccagcg aagagatcga tcatgaagat atcaccaaag 1260

ataaaaccag caccgtggag gcctgtctgc ccctggaact gaccaagaat gagagctgcc 1320

taaatagcag agagaccagc ttcataacca atggcagctg cctggccagc agaaagacca 1380

gctttatgat ggccctgtgc ctgagcagca tctatgaaga cctgaagatg taccaggtgg 1440

agttcaagac catgaatgcc aagctgctga tggatcccaa gcggcagatc tttctggatc 1500

aaaacatgct ggccgtgatc gatgagctga tgcaggccct gaatttcaac agcgagaccg 1560

tgccccaaaa aagcagcctg gaagaaccgg atttttataa aaccaaaatc aagctgtgca 1620

tactgctgca tgccttcaga atcagagccg tgaccatcga tagagtgatg agctatctga 1680

atgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 70

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_016

<400> 70

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtcatcagct 120

ggttcagcct ggtcttcctg gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180

tatacgtagt ggagttggat tggtacccag acgctcctgg ggagatggtg gtgctgacct 240

gtgacacccc agaagaggac ggtatcacct ggaccctgga ccagagctca gaagtgctgg 300

gcagtggaaa aaccctgacc atccaggtga aggagtttgg agatgctggc cagtacacct 360

gccacaaggg tggtgaagtg ctgagccaca gcctgctgct gctgcacaag aaggaggatg 420

gcatctggag cacagatatc ctgaaggacc agaaggagcc caagaacaag accttccttc 480

gctgtgaagc caagaactac agtggccgct tcacctgctg gtggctgacc accatcagca 540

cagacctcac cttctcggtg aagagcagca gaggcagctc agacccccag ggtgtcacct 600

gtggggcggc cacgctgtcg gcggagagag ttcgaggtga caacaaggag tatgaatact 660

cggtggagtg ccaggaagat tcggcgtgcc cggcggcaga agagagcctg cccatagaag 720

tgatggtgga tgctgtgcac aagctgaagt atgaaaacta caccagcagc ttcttcatca 780

gagatatcat caagccagac ccgcccaaga acctgcagct gaagcccctg aagaacagcc 840

ggcaggtgga ggtttcctgg gagtacccag atacgtggag cacccccccac agctacttca 900

gcctgacctt ctgtgtccag gtgcagggca agagcaagag agagaagaaa gatagagtct 960

tcacagataa gacctcggcc acggtcatct gcagaaagaa tgcctccatc tcggttcgag 1020

cccaagatag atactacagc agcagctggt cagaatgggc ctcggtgccc tgcagtggtg 1080

gcggcggcgg cggcagcaga aacctgcctg ttgccacccc agaccctggg atgttcccct 1140

gcctgcacca cagccagaac ttattacgag ctgtttctaa catgctgcag aaggcccggc 1200

agaccctgga gttctacccc tgcacctcag aagagattga ccatgaagat atcaccaaag 1260

ataagaccag cactgtagag gcctgcctgc ccctggagct gaccaagaat gaaagctgcc 1320

tgaacagcag agagaccagc ttcatcacca atggaagctg cctggccagc agaaagacca 1380

gcttcatgat ggccctgtgc ctgagcagca tctatgaaga cctgaagatg taccaggtgg 1440

agttcaagac catgaatgca aagctgctga tggaccccaa gcggcagata tttttggacc 1500

agaacatgct ggctgtcatt gatgagctga tgcaggccct gaacttcaac tcagaaactg 1560

taccccagaa gagcagcctg gaggagccag atttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620

tcctgcttca tgctttcaga atcagagctg tcaccattga ccgcgtgatg agctacttaa 1680

atgcctcgtg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 71

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_017

<400> 71

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtaatcagct 120

ggttttccct cgtctttctg gcatcacccc tggtggctat ctgggagctg aagaaggacg 180

tgtacgtggt ggagctggat tggtaccctg acgccccggg ggaaatggtg gtgttaacct 240

gcgacacgcc tgaggaggac ggcatcacct ggacgctgga ccagagcagc gaggtgcttg 300

ggtctggtaa aactctgact attcaggtga aagagttcgg ggatgccggc caatatactt 360

gccacaaggg tggcgaggtg ctttctcatt ctctgctcct gctgcacaag aaagaagatg 420

gcatttggtc tactgatatt ctgaaagacc agaaggagcc caagaacaag acctttctga 480

gatgcgaggc taaaaactac agcggaagat ttacctgctg gtggctgacc acaatctcaa 540

ccgacctgac attttcagtg aagtccagca gagggagctc cgaccctcag ggcgtgacct 600

gcggagccgc cactctgtcc gcagaaagag tgagaggtga taataaggag tacgagtatt 660

cagtcgagtg ccaagaagat tctgcctgcc cagccgccga ggagagcctg ccaatcgagg 720

tgatggtaga tgcggtacac aagctgaagt atgagaacta cacatcctcc ttcttcataa 780

gagatattat caagcctgac ccacctaaaa atctgcaact caagcctttg aaaaattcac 840

ggcaggtgga ggtgagctgg gagtaccctg atacttggag cacccccccat agctactttt 900

cgctgacatt ctgcgtccag gtgcagggca agtcaaagag agagaagaag gatcgcgtgt 960

tcactgataa aacaagcgcc acagtgatct gcagaaaaaa cgctagcatt agcgtcagag 1020

cacaggaccg gtattactcc agctcctgga gcgaatgggc atctgtgccc tgcagcggtg 1080

ggggcggagg cggatccaga aacctccccg ttgccacacc tgatcctgga atgttccccct 1140

gtctgcacca cagccagaac ctgctgagag cagtgtctaa catgctccag aaggccaggc 1200

agaccctgga gttttacccc tgcaccagcg aggaaatcga tcacgaagat atcaccaaag 1260

ataaaacctc caccgtggag gcctgcctgc ccctggaact gaccaaaaac gagagctgcc 1320

tgaatagcag ggagacctcc ttcatcacca acggctcatg ccttgccagc cggaaaacta 1380

gcttcatgat ggccctgtgc ctgtcttcga tctatgagga cctgaaaatg taccaggtcg 1440

aatttaagac gatgaacgca aagctgctga tggaccccaa gcggcagatc tttctggacc 1500

agaacatgct ggcagtcata gatgagttga tgcaggcatt aaacttcaac agcgagaccg 1560

tgcctcagaa gtccagcctc gaggagccag atttttataa gaccaagatc aaactatgca 1620

tcctgctgca tgctttcagg attagagccg tcaccatcga tcgagtcatg tcttacctga 1680

atgctagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 72

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_018

<400> 72

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgtca ccaacagtta gtaatctcct 120

ggttttctct ggtgtttctg gccagccccc tcgtggccat ctgggagctt aaaaaggacg 180

tttacgtggt ggagttggat tggtatcccg acgctccagg cgaaatggtc gtgctgacct 240

gcgatacccc tgaagaagac ggtatcacct ggacgctgga ccagtcttcc gaggtgcttg 300

gatctggcaa aacactgaca atacaagtta aggagttcgg ggacgcaggg cagtacacct 360

gccacaaagg cggcgaggtc ctgagtcact ccctgttact gctccacaag aaagaggacg 420

gcatttggtc caccgacatt ctgaaggacc agaaggagcc taagaataaa actttcctga 480

gatgcgaggc aaaaaactat agcggccgct ttacttgctg gtggcttaca acaatctcta 540

ccgatttaac tttctccgtg aagtctagca gaggatcctc tgacccgcaa ggagtgactt 600

gcggagccgc caccttgagc gccgaaagag tccgtggcga taacaaagaa tacgagtact 660

ccgtggagtg ccaggaagat tccgcctgcc cagctgccga ggagtccctg cccattgaag 720

tgatggtgga tgccgtccac aagctgaagt acgaaaacta taccagcagc ttcttcatcc 780

gggatatcat taagcccgac cctcctaaaa acctgcaact taagccccta aagaatagtc 840

ggcaggttga ggtcagctgg gaatatcctg acacatggag caccccccac tcttatttct 900

ccctgacctt ctgcgtgcag gtgcagggca agagtaaacg ggagaaaaaa gatagggtct 960

ttaccgataa aaccagcgct acggttatct gtcggaagaa cgcttccatc tccgtccgcg 1020

ctcaggatcg ttactactcg tcctcatgga gcgagtgggc cagcgtgccc tgcagcggcg 1080

gcggtggagg cggatccaga aatctgcctg ttgccacacc agaccctggc atgttccct 1140

gtctgcatca tagccagaac ctgctcagag ccgtgagcaa catgctccag aaggccaggc 1200

aaactttgga gttctacccg tgtacatctg aggaaatcga tcacgaagat ataaccaaag 1260

ataaaacctc tacagtagag gcttgtttgc ccctggagtt gaccaaaaac gagagttgcc 1320

tgaacagtcg cgagacgagc ttcattacta acggcagctg tctcgcctcc agaaaaacat 1380

ccttcatgat ggccctgtgt ctttccagca tatacgaaga cctgaaaatg taccaggtcg 1440

agttcaaaac aatgaacgcc aagctgctta tggaccccaa gcggcagatc ttcctcgacc 1500

aaaacatgct cgctgtgatc gatgagctga tgcaggctct caacttcaat tccgaaacag 1560

tgccacagaa gtccagtctg gaagaacccg acttctacaa gaccaagatt aagctgtgta 1620

ttttgctgca tgcgtttaga atcagagccg tgaccattga tcgggtgatg agctacctga 1680

acgcctcgtg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 73

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_019

<400> 73

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctt gtcatctcct 120

ggttttctct tgtcttcctg gcctcgccgc tggtggccat ctgggagctg aagaaagacg 180

tttacgtagt agagttggat tggtacccag acgcacctgg agaaatggtg gttctcacct 240

gtgacactcc tgaagaagac ggtatcacct ggacgctgga ccaaagctca gaagttcttg 300

gcagtggaaa aacgctgacc atacaagtaa aagaatttgg ggatgctggc cagtacacgt 360

gccacaaagg aggagaagtt ctcagccaca gtttacttct tcttcacaag aaagaagatg 420

gcatctggtc cacagatatt ttaaaagacc agaaggagcc caagaacaaa accttcctcc 480

gctgtgaggc caagaactac agtggtcgtt tcacctgctg gtggctcacc accatctcca 540

ctgacctcac cttctctgta aaaagcagcc gtggttcttc tgacccccaa ggagtcacct 600

gtggggctgc cacgctctcg gcagaaagag ttcgaggtga caacaaggaa tatgaatatt 660

ctgtggaatg tcaagaagat tctgcctgcc cggcggcaga agaaagtctt cccatagaag 720

tcatggtgga tgctgttcac aaattaaaat atgaaaacta caccagcagc ttcttcattc 780

gtgacatcat caaaccagac ccgcccaaga accttcagtt aaaaccttta aaaaacagcc 840

ggcaggtaga agtttcctgg gagtacccag atacgtggtc cacgccgcac tcctacttca 900

gtttaacctt ctgtgtacaa gtacaaggaa aatcaaaaag agagaagaaa gatcgtgtct 960

tcactgacaa aacatctgcc acggtcatct gcaggaagaa tgcctccatc tcggttcgag 1020

cccaggaccg ctactacagc agcagctgga gtgagtgggc atctgttccc tgcagtggtg 1080

gcggcggcgg cggcagccgc aaccttcctg tggccacgcc ggaccctggc atgttcccgt 1140

gccttcacca ctcccaaaat cttcttcgtg ctgtttctaa catgctgcag aaggcgcgcc 1200

aaactttaga attctacccg tgcacttctg aagaaataga ccatgaagat atcaccaaag 1260

ataaaaccag cacggtggag gcctgccttc ctttagagct gaccaagaat gaatcctgcc 1320

tcaacagcag agagaccagc ttcatcacca atggcagctg cctggcctcg cgcaagacca 1380

gcttcatgat ggcgctgtgc ctttcttcca tctatgaaga tttaaagatg taccaagtag 1440

aatttaaaac catgaatgcc aaattattaa tggaccccaa acggcagata tttttggatc 1500

aaaacatgct ggctgtcatt gatgagctca tgcaagcatt aaacttcaac tcagaaactg 1560

ttccccagaa gtcatcttta gaagagccag atttctacaa aacaaaaata aaactctgca 1620

ttcttcttca tgccttccgc atccgtgctg tcaccattga ccgtgtcatg tcctacttaa 1680

atgcttcttg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 74

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_020

<400> 74

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtgatcagct 120

ggttcagcct ggtgttcctg gctagccctc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180

tgtacgtggt ggagttggat tggtaccccg acgctcccgg cgagatggtg gtgctgacct 240

gcgacacccc cgaggaggac gggatcacct ggaccctgga tcagtcaagc gaggtgctgg 300

gaagcggcaa gaccctgacc atccaggtga aggagttcgg cgacgccggc caatacactt 360

gccacaaggg aggcgaggtg ctgtcccact ccctcctgct gctgcacaaa aaggaagacg 420

gcatctggag caccgacatc ctgaaagacc agaaggagcc taagaacaaa acattcctca 480

gatgcgaggc caagaattac tccgggagat tcacctgttg gtggctgacc accatcagca 540

cagacctgac cttcagcgtg aagagcagca gaggcagcag cgacccccag ggcgtgacct 600

gtggcgccgc caccctgagc gccgaaagag tgcgcggcga caacaaggag tacgagtact 660

ccgtggaatg ccaggaagat agcgcctgcc ccgccgccga ggagagcctg cccatcgagg 720

tgatggtgga cgccgtccac aagctgaagt acgagaacta cacctctagc ttcttcatca 780

gagatatcat caagcccgat ccccccaaga acctgcagct gaaaacccctg aagaacagcc 840

ggcaggtgga ggtgagctgg gagtatcccg acacctggtc caccccccac agctatttta 900

gcctgacctt ctgcgtgcaa gtgcagggca agagcaagag agagaagaag gaccgcgtgt 960

tcaccgacaa aaccagcgcc accgtgatct gcagaaagaa cgccagcatc agcgtgaggg 1020

cccaggatag atactacagt tccagctgga gcgagtgggc cagcgtgccc tgcagcggcg 1080

gcggcggggg aggctcgaga aacctgcccg tggctacccc cgatcccgga atgttccct 1140

gcctgcacca cagccagaac ctgctgaggg cggtgtccaa catgcttcag aaggcccggc 1200

agaccctgga gttctacccc tgtacctctg aggagatcga tcatgaagat atcacaaaag 1260

ataaaaccag caccgtggag gcctgcctgc ccctggagct gaccaagaac gagagctgcc 1320

tgaactcccg cgagaccagc ttcatcacga acggcagctg cctggccagc aggaagacct 1380

ccttcatgat ggccctgtgc ctgagcagca tctacgagga cctgaaaatg taccaggtgg 1440

agtttaagac catgaacgcc aagctgctga tggaccccaa gcggcaaatc ttcctggacc 1500

agaacatgct ggcagtgatc gacgagctca tgcaggccct gaacttcaat agcgagacgg 1560

tcccccagaa gagcagcctg gaggagcccg acttttacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620

tcctgctgca cgcctttaga atccgtgccg tgaccattga cagagtgatg agctacctga 1680

atgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 75

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_021

<400> 75

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtgatcagct 120

ggttcagcct ggtgttcctg gccagccctc tggttgccat ctgggagctg aagaaagacg 180

tgtacgtcgt ggaactggac tggtatccgg acgccccggg cgagatggtg gtgctgacct 240

gtgacacccc cgaggaggac ggcatcacct ggacgctgga ccaatcctcc gaggtgctgg 300

gaagcggcaa gaccctgacc atccaggtga aggaattcgg ggacgccggg cagtacacct 360

gccacaaggg gggcgaagtg ctgtcccact cgctgctgct cctgcataag aaggaggatg 420

gaatctggtc caccgacatc ctcaaagatc agaaggagcc caagaacaag acgttcctgc 480

gctgtgaagc caagaattat tcggggcgat tcacgtgctg gtggctgaca accatcagca 540

ccgacctgac gtttagcgtg aagagcagca gggggtccag cgacccccag ggcgtgacgt 600

gcggcgccgc caccctctcc gccgagaggg tgcgggggga caataaggag tacgagtaca 660

gcgtggaatg ccaggaggac agcgcctgcc ccgccgcgga ggaaagcctc ccgatagagg 720

tgatggtgga cgccgtgcac aagctcaagt atgagaatta caccagcagc tttttcatcc 780

gggacattat caagcccgac cccccgaaga acctccagct gaagcccctg aagaacagcc 840

ggcaggtgga agtctcctgg gagtatcccg acacctggag caccccgcac agctacttct 900

ccctgacctt ctgtgtgcag gtgcagggca agtccaagag ggaaaagaag gacagggttt 960

tcaccgacaa gaccagcgcg accgtgatct gccggaagaa cgccagcata agcgtccgcg 1020

cccaagatag gtactacagc agctcctgga gcgagtgggc tagcgtgccc tgcagcgggg 1080

gcgggggtgg gggctccagg aacctgccag tggcgacccc cgaccccggc atgttcccct 1140

gcctccatca cagccagaac ctgctgaggg ccgtcagcaa tatgctgcag aaggccaggc 1200

agaccctgga attctacccc tgcacgtcgg aggagatcga tcacgaggat atcacaaaag 1260

acaagacttc caccgtggag gcctgcctgc ccctggagct caccaagaat gagtcctgtc 1320

tgaactcccg ggaaaccagc ttcatcacca acgggtcctg cctggccagc aggaagacca 1380

gctttatgat ggccctgtgc ctgtcgagca tctacgagga cctgaagatg taccaggtcg 1440

agttcaagac aatgaacgcc aagctgctga tggaccccaa gaggcaaatc ttcctggacc 1500

agaatatgct tgccgtcatc gacgagctca tgcaggccct gaacttcaac tccgagaccg 1560

tgccccagaa gagcagcctg gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620

tcctgctgca cgcgttcagg atccgggcag tcaccatcga ccgtgtgatg tcctacctga 1680

acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccccc tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 76

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_022

<400> 76

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca tcagcagctg gtgatcagct 120

ggttcagcct ggtgttcctc gcctctcccc tggtggccat ctgggagctc aaaaaggacg 180

tgtacgtggt ggagctcgac tggtacccag acgcccccgg ggagatggtg gtgctgacct 240

gcgacacccc cgaagaagac ggcatcacgt ggaccctcga ccagtccagc gaggtgctgg 300

ggagcgggaa gactctgacc atccaggtca aggagttcgg ggacgccggg cagtacacgt 360

gccacaaggg cggcgaagtc ttaagccaca gcctgctcct gctgcacaag aaggaggacg 420

ggatctggtc cacagacata ctgaaggacc agaaggagcc gaagaataaa acctttctga 480

ggtgcgaggc caagaactat tccggcaggt tcacgtgctg gtggcttaca acaatcagca 540

cagacctgac gttcagcgtg aagtccagcc gcggcagcag cgacccccag ggggtgacct 600

gcggcgccgc caccctgagc gccgagcggg tgcgcgggga caacaaggag tacgagtact 660

ccgtggagtg ccaggaagac agcgcctgtc ccgccgccga agagagcctg cctatcgagg 720

tcatggtaga tgcagtgcat aagctgaagt acgagaacta tacgagcagc tttttcatac 780

gcgacatcat caagcccgac ccccccaaga acctgcagct taagcccctg aagaatagcc 840

ggcaggtgga ggtctcctgg gagtaccccg acacctggtc aacgccccac agctacttct 900

ccctgacctt ttgtgtccaa gtccagggaa agagcaagag ggagaagaaa gatcgggtgt 960

tcaccgacaa gacctccgcc acggtgatct gcaggaagaa cgccagcatc tccgtgaggg 1020

cgcaagacag gtactactcc agcagctggt ccgaatgggc cagcgtgccc tgctccggcg 1080

gcgggggcgg cggcagccga aacctacccg tggccacgcc ggatcccggc atgtttccct 1140

gcctgcacca cagccagaac ctcctgaggg ccgtgtccaa catgctgcag aaggccaggc 1200

agactctgga gttctacccc tgcacgagcg aggagatcga tcacgaggac atcaccaagg 1260

ataagaccag cactgtggag gcctgccttc ccctggagct gaccaagaac gagagctgtc 1320

tgaactccag ggagacctca ttcatcacca acggctcctg cctggccagc aggaaaacca 1380

gcttcatgat ggccttgtgt ctcagctcca tctacgagga cctgaagatg tatcaggtcg 1440

agttcaagac aatgaacgcc aagctgctga tggaccccaa aaggcagatc ttcctggacc 1500

agaacatgct ggccgtcatc gacgagctga tgcaggccct gaacttcaac agcgagacgg 1560

tgccccagaa aagctccctg gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620

tcctgctgca cgccttcagg atcagggcag tgaccatcga ccgggtgatg tcatacctta 1680

acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 77

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_023

<400> 77

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca tcagcagctg gtgatctcct 120

ggttcagcct ggtgtttctg gcctcgcccc tggtcgccat ctgggagctg aagaaagacg 180

tgtacgtcgt cgaactggac tggtaccccg acgcccccgg ggagatggtg gtgctgacct 240

gcgacacgcc ggaggaggac ggcatcacct ggaccctgga tcaaagcagc gaggtgctgg 300

gcagcggcaa gaccctgacc atccaagtga aggaattcgg cgatgccggc cagtacacct 360

gtcacaaagg gggcgaggtg ctcagccaca gcctgctgct gctgcacaag aaggaggatg 420

gcatctggag caccgatatc ctgaaggacc agaaagagcc caagaacaag acgttcctga 480

ggtgcgaggc caagaactac agcggtaggt tcacgtgttg gtggctgacc accatcagca 540

ccgacctgac gttcagcgtg aagagctcca ggggcagctc cgacccacag ggggtgacgt 600

gcggggccgc aaccctcagc gccgaaaggg tgcgggggga caacaaggag tacgaatact 660

ccgtggagtg ccaggaagat tcggcctgcc ccgccgcgga ggagagcctc cccatcgagg 720

taatggtgga cgccgtgcat aagctgaagt acgagaacta caccagctcg ttcttcatcc 780

gagacatcat caaacccgac ccgcccaaaa atctgcagct caagcccctg aagaactcca 840

ggcaggtgga ggtgagctgg gagtaccccg acacctggtc caccccgcac agctacttct 900

ccctgacatt ctgcgtgcag gtgcagggca agagcaagcg ggagaagaag gacagggtgt 960

tcaccgacaa gacgagcgcc accgtgatct gccgaaagaa cgccagcatc tcggtgcgcg 1020

cccaggatag gtactattcc agctcctgga gcgagtgggc ctcggtaccc tgcagcggcg 1080

gcgggggcgg cggcagtagg aatctgcccg tggctacccc ggacccgggc atgttccct 1140

gcctccacca cagccagaac ctgctgaggg ccgtgagcaa catgctgcag aaggccagac 1200

agacgctgga gttctacccc tgcacgagcg aggagatcga ccacgaggac atcaccaagg 1260

ataaaacttc caccgtcgag gcctgcctgc ccttggagct gaccaagaat gaatcctgtc 1320
tgaacagcag ggagacctcg tttatcacca atggcagctg cctcgcctcc aggaagacca 1380
gcttcatgat ggccctctgt ctgagctcca tctatgagga cctgaagatg taccaggtgg 1440
agttcaagac catgaacgcg aagctgctga tggaccccaa gaggcagatc ttcctggatc 1500
agaatatgct ggcggtgatc gacgagctca tgcaggccct caatttcaat agcgagacag 1560
tgccccagaa gtcctccctg gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgta 1620
tcctgctgca cgccttccgg atccgggccg tcaccatcga ccgggtcatg agctacctca 1680

atgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 78

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_024

<400> 78

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtgatctcct 120
ggttctccct ggtgttcctg gcctcgcccc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180

tgtacgtcgt ggagctcgac tggtaccccg acgcccctgg cgagatggtg gtgctgacct 240
gcgacacccc agaggaggat ggcatcacct ggaccctgga tcagtcctcc gaggtgctgg 300
gctccggcaa gacgctgacc atccaagtga aggagttcgg tgacgccgga cagtatacct 360
gccataaggg cggcgaggtc ctgtcccaca gcctcctcct cctgcataag aaggaggacg 420
gcatctggag caccgacatc ctgaaggacc agaaggagcc caagaacaag acctttctga 480
ggtgcgaggc caagaactac agcggccgat tcacctgctg gtggctcacc accatatcca 540
ccgacctgac tttctccgtc aagtcctccc gggggtccag cgacccccag ggagtgacct 600

gcggcgccgc caccctcagc gccgagcggg tgcgggggga caacaaggag tacgaatact 660
ccgtcgagtg ccaggaggac tccgcctgcc cggccgccga ggagagcctg cccatcgagg 720
tgatggtcga cgcggtgcac aagctgaagt acgagaacta caccagcagt ttcttcatca 780
gggatatcat caagccagat cccccgaaga atctgcaact gaagccgctg aaaaactcac 840

gacaggtgga ggtgagctgg gagtaccccg acacgtggag caccccacat tcctacttca 900

gcctgacctt ctgcgtgcag gtccagggca agagcaagcg ggagaagaag gacagggtgt 960

tcacggataa gaccagtgcc accgtgatct gcaggaagaa cgcctctatt agcgtgaggg 1020

cccaggatcg gtattactcc tcgagctgga gcgaatgggc ctccgtgccc tgcagtgggg 1080

ggggtggagg cgggagcagg aacctgcccg tagcaacccc cgaccccggg atgttcccct 1140

gtctgcacca ctcgcagaac ctgctgcgcg cggtgagcaa catgctccaa aaagcccgtc 1200

agaccttaga gttctacccc tgcaccagcg aagaaatcga ccacgaagac atcaccaagg 1260

acaaaaccag caccgtggag gcgtgcctgc cgctggagct gaccaagaac gagagctgcc 1320

tcaactccag ggagaccagc tttatcacca acggctcgtg cctagccagc cggaaaacca 1380

gcttcatgat ggccctgtgc ctgagctcca tttacgagga cctgaagatg tatcaggtgg 1440

agttcaagac catgaatgcc aaactcctga tggaccccaa gaggcagatc ttcctggacc 1500

agaacatgct cgcggtgatc gatgagctga tgcaggccct gaactttaat agcgagaccg 1560

tgccccagaa aagcagcctg gaggagccgg acttctacaa gaccaaaatc aagctgtgca 1620

tcctgctcca cgccttccgc atccgggccg tgaccatcga cagggtgatg agctacctga 1680

acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 79

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_025

<400> 79

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca tcagcagctg gtgatttcct 120

ggttctccct ggtgttcctg gccagccccc tcgtggcgat ctgggagcta aagaaggacg 180

tgtacgtggt ggagctggac tggtacccgg acgcacccgg cgagatggtc gttctgacct 240

gcgatacgcc agaggaggac ggcatcacct ggaccctcga tcagagcagc gaggtcctgg 300

ggagcggaaa gaccctgacc atccaggtca aggagttcgg cgacgccggc cagtacacct 360

gccacaaagg tggcgaggtc ctgagccact cgctgctgct cctgcataag aaggaggacg 420

gaatctggag cacagacatc ctgaaagacc agaaggagcc caagaacaag accttcctga 480

ggtgcgaggc caagaactac agcgggcgct tcacgtgctg gtggctgacc accatcagca 540

cggacctcac cttctccgtg aagagcagcc ggggatccag cgatccccaa ggcgtcacct 600

gcggcgcggc caccctgagc gcggagaggg tcaggggcga taataaggag tatgagtaca 660

gcgtggagtg ccaggaggac agcgcctgcc cggccgccga ggagtccctg ccaatcgaag 720

tgatggtcga cgccgtgcac aagctgaagt acgagaacta caccagcagc ttcttcatcc 780

gggatatcat caagcccgat cccccgaaga acctgcagct gaagcccctc aagaacagcc 840

ggcaggtgga ggtgagttgg gagtaccccg acacctggtc aacgccccac agctacttct 900

ccctgacctt ctgtgtgcag gtgcagggaa agagcaagag ggagaagaaa gaccgggtct 960

tcaccgacaa gaccagcgcc acggtgatct gcaggaagaa cgcaagcatc tccgtgaggg 1020

cccaggacag gtactacagc tccagctggt ccgaatgggc cagcgtgccc tgtagcggcg 1080

gcgggggcgg tggcagccgc aacctcccag tggccacccc cgaccccggc atgttccccct 1140

gcctgcacca cagccagaat ctgctgaggg ccgtgagtaa catgctgcag aaggcaaggc 1200

aaaccctcga attctatccc tgcacctccg aggagatcga ccacgaggat atcaccaagg 1260

acaagaccag caccgtcgag gcctgtctcc ccctggagct gaccaagaat gagagctgcc 1320

tgaacagccg ggagaccagc ttcatcacca acgggagctg cctggcctcc aggaagacct 1380

cgttcatgat ggcgctgtgc ctctcaagca tatacgagga tctgaagatg taccaggtgg 1440

agtttaagac gatgaacgcc aagctgctga tggacccgaa gaggcagatc ttcctggacc 1500

agaacatgct ggccgtgata gacgagctca tgcaggccct gaacttcaac tccgagaccg 1560

tgccgcagaa gtcatccctc gaggagcccg acttctataa gaccaagatc aagctgtgca 1620

tcctgctcca cgccttccgg ataagggccg tgacgatcga cagggtgatg agctacctta 1680

acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 80

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_026

<400> 80

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctc gtgatcagct 120

ggttctccct ggtgtttctc gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180

tgtacgtggt ggagctggac tggtaccctg acgccccggg ggagatggtc gtgctgacct 240

gcgacacccc cgaagaggac ggtatcacct ggaccctgga ccagtccagc gaggtgctgg 300

gcagcggcaa gaccctgact attcaagtca aggagttcgg agacgccggc cagtacacct 360

gccacaaggg tggagaggtg ttatcacaca gcctgctgct gctgcacaag aaggaagacg 420

ggatctggag caccgacatc ctgaaggacc agaaggagcc caaaaacaag accttcctgc 480

ggtgcgaggc caagaactat tcgggccgct ttacgtgctg gtggctgacc accatcagca 540

ctgatctcac cttcagcgtg aagtcctccc gggggtcgtc cgacccccag ggggtgacct 600

gcggggccgc caccctgtcc gccgagagag tgaggggcga taataaggag tacgagtaca 660

gcgttgagtg ccaggaagat agcgcctgtc ccgccgccga ggagagcctg cccatcgagg 720

tgatggtgga cgccgtccac aagctgaagt atgagaacta cacctcaagc ttcttcatca 780

gggacatcat caaacccgat ccgcccaaga atctgcagct gaagcccctg aaaaatagca 840

ggcaggtgga ggtgagctgg gagtaccccg acacctggtc cacccccat agctatttct 900

ccctgacgtt ctgcgtgcag gtgcaaggga agagcaagcg ggagaagaag gaccgggtgt 960

tcaccgacaa gacctccgcc accgtgatct gtaggaagaa cgcgtcgatc tcggtcaggg 1020

cccaggacag gtattacagc agcagctgga gcgagtgggc gagcgtgccc tgctcgggcg 1080

gcggcggcgg cgggagcaga aatctgcccg tggccacccc agaccccgga atgttccct 1140

gcctgcacca ttcgcagaac ctcctgaggg ccgtgagcaa catgctgcag aaggcccgcc 1200

agacgctgga gttctacccc tgcacgagcg aggagatcga ccacgaagac atcaccaagg 1260

acaaaaccag caccgtggag gcctgcctgc ccctggagct gaccaaaaac gaatcctgcc 1320

tcaacagccg ggagaccagc ttcatcacca acggcagctg cctggccagc cgaaagacct 1380

ccttcatgat ggccctctgc ctgagcagca tctatgagga tctgaagatg tatcaggtgg 1440

agttcaagac catgaatgcc aagctgctga tggaccccaa gaggcagata ttcctggacc 1500

agaatatgct ggccgtgatc gacgagctga tgcaggccct gaacttcaac agcgagaccg 1560

tcccccagaa gtccagcctg gaggagccgg acttttacaa aacgaagatc aagctgtgca 1620

tactgctgca cgccttcagg atccgggccg tgacaatcga cagggtgatg tcctacctga 1680

acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 81

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_027

<400> 81

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgtca ccagcagctg gtgatcagct 120

ggttctccct ggtgttcctg gccagccccc tggtggccat ctgggagctc aagaaggacg 180

tctacgtcgt ggagctggat tggtaccccg acgctcccgg ggagatggtg gtgctgacct 240

gcgacacccc cgaggaggac ggcatcacct ggacgctgga ccagagctca gaggtgctgg 300

gaagcggaaa gacactgacc atccaggtga aggagttcgg ggatgccggg cagtatacct 360

gccacaaggg cggcgaagtg ctgagccatt ccctgctgct gctgcacaag aaggaggacg 420

gcatatggtc caccgacatc ctgaaggatc agaaggagcc gaagaataaa accttcctga 480

ggtgcgaggc caagaattac agcggccgat tcacctgctg gtggctgacc accatcagca 540

ccgacctgac cttcagtgtg aagtcctcac ggggcagctc agatccccag ggcgtgacct 600

gcggggccgc gacactcagc gccgagcggg tgaggggtga taacaaggag tacgagtatt 660

ctgtggagtg ccaggaagac tccgcctgtc ccgccgccga ggagtccctg cccatcgagg 720

tgatggtgga cgccgtgcat aaactgaagt acgagaacta cacctccagc ttcttcatcc 780

gggatataat caagcccgac cctccgaaaa acctgcagct gaagcccctt aaaaacagcc 840

ggcaggtgga ggtgagctgg gagtaccccg acacctggag cacccccccat agctatttca 900

gcctgacctt ctgcgtgcag gtgcagggga agtccaagcg cgagaaaaag gaccgggtgt 960

tcaccgacaa gacgagcgcc accgtgatct gccggaagaa cgccagtata agcgtaaggg 1020

cccaggatag gtactacagc tccagctggt cggagtgggc ctccgtgccc tgttccggcg 1080

gcgggggggg tggcagcagg aacctccccg tggccacgcc ggaccccggc atgttcccgt 1140

gcctgcacca ctcccaaaac ctcctgcggg ccgtcagcaa catgctgcaa aaggcgcggc 1200

agaccctgga gttttacccc tgtacctccg aagagatcga ccacgaggat atcaccaagg 1260

ataagacctc caccgtggag gcctgtctcc ccctggagct gaccaagaac gagagctgtc 1320

ttaacagcag agagacctcg ttcataacga acggctcctg cctcgcttcc aggaagacgt 1380

cgttcatgat ggcgctgtgc ctgtccagca tctacgagga cctgaagatg tatcaggtcg 1440

agttcaaaac catgaacgcc aagctgctga tggaccccaa gaggcagatc ttcctggacc 1500

agaacatgct cgccgtgatc gacgagctga tgcaggccct gaacttcaac agcgaaaccg 1560

tgccccagaa gtcaagcctg gaggagccgg acttctataa gaccaagatc aagctgtgta 1620

tcctgctaca cgcttttcgt atccgggccg tgaccatcga cagggttatg tcgtacttga 1680

acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 82

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_028

<400> 82

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccaacagctc gtgatcagct 120

ggttcagcct ggtgttcctg gccagcccgc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180

tgtacgtggt ggagctggac tggtaccccg acgcccccgg cgagatggtg gtcctgacct 240

gcgacacgcc ggaagaggac ggcatcacct ggaccctgga tcagtccagc gaggtgctgg 300

gctccggcaa gaccctgacc attcaggtga aggagttcgg cgacgccggt cagtacacct 360

gccacaaggg cggcgaggtg ctgagccaca gcctactgct cctgcacaaa aaggaggatg 420

gaatctggtc caccgacatc ctcaaggacc agaaggagcc gaagaacaag acgttcctcc 480

ggtgcgaggc caagaactac agcggcaggt ttacctgctg gtggctgacc accatcagca 540

ccgacctgac attttccgtg aagagcagcc gcggcagcag cgatccccag ggcgtgacct 600

gcggggcggc caccctgtcc gccgagcgtg tgaggggcga caacaaggag tacgagtaca 660

gcgtggaatg ccaggaggac agcgcctgtc ccgccgccga ggagagcctg ccaatcgagg 720

tcatggtgga cgccgtgcac aagctgaagt acgagaacta cacgagcagc ttcttcatca 780

gggacatcat caaaccggac ccgcccaaga acctgcagct gaaaacccttg aaaaacagca 840

ggcaggtgga agtgtcttgg gagtaccccg acacctggtc caccccccac agctacttta 900

gcctgacctt ctgtgtgcag gtccagggca agtccaagag ggagaagaag gacagggtgt 960

tcaccgacaa aaccagcgcc accgtgatct gcaggaagaa cgcctccatc agcgtgcggg 1020

cccaggacag gtattacagc tcgtcgtgga gcgagtgggc cagcgtgccc tgctccgggg 1080

gaggcggcgg cggaagccgg aatctgcccg tggccacccc cgatcccggc atgttcccgt 1140

gtctgcacca cagccagaac ctgctgcggg ccgtgagcaa catgctgcag aaggcccgcc 1200

aaaccctgga gttctacccc tgtacaagcg aggagatcga ccatgaggac attaccaagg 1260

acaagaccag caccgtggag gcctgcctgc ccctcgagct cacaaagaac gaatcctgcc 1320

tgaatagccg cgagaccagc tttatcacga acgggtcctg cctcgccagc cggaagacaa 1380

gcttcatgat ggccctgtgc ctgagcagca tctacgagga cctgaaaatg taccaagtgg 1440

agttcaaaac gatgaacgcc aagctgctga tggaccccaa gcgccagatc ttcctggacc 1500

agaacatgct ggccgtcatc gacgagctca tgcaggccct gaacttcaac agcgagaccg 1560

tgccccagaa gagcagcctg gaggagcccg acttctacaa gacgaagatc aagctctgca 1620

tcctgctgca cgctttccgc atccgcgcgg tgaccatcga ccgggtgatg agctacctca 1680

acgccagttg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccccc tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 83

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_029

<400> 83

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccaacagctg gtgatcagct 120

ggttcagcct ggtgtttctg gcctcccctc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180

tgtacgtggt ggagctggac tggtaccctg acgcccccgg cgaaatggtg gtgctgacgt 240

gcgacacccc cgaggaggat ggcatcacct ggaccctgga ccaaagcagc gaggtcctcg 300

gaagcggcaa gaccctcact atccaagtga aggagttcgg ggatgcgggc cagtacacct 360

gccacaaggg cggcgaggtg ctgtctcata gcctgctgct cctgcataag aaggaagacg 420

gcatctggag caccgacata ctgaaggatc agaaggagcc caagaacaag accttcctga 480

ggtgcgaggc caagaactac tccgggcgct tcacctgttg gtggctgacc accatctcca 540

ccgacctgac cttcagcgtg aagagcagca gggggagcag cgacccccag ggggtgacct 600

gcggagccgc gaccttgtcg gccgagcggg tgaggggcga caataaggag tacgagtact 660

cggtcgaatg ccaggaggac tccgcctgcc ccgccgccga ggagtccctc cccatcgaag 720

tgatggtgga cgccgtccac aagctgaagt acgagaacta caccagcagc ttcttcatac 780

gggatatcat caagcccgac cccccgaaga acctgcagct gaaaacccttg aagaactcca 840

ggcaggtgga ggtgagctgg gagtaccccg acacctggtc caccccgcac tcatacttca 900

gcctgacctt ctgtgtacag gtccagggca agagcaagag ggaaaagaag gatagggtgt 960

tcaccgacaa gacctccgcc acggtgatct gtcggaaaaa cgccagcatc tccgtgcggg 1020

cccaggacag gtactattcc agcagctgga gcgagtgggc ctccgtcccc tgctccggcg 1080

gcggtggcgg gggcagcagg aacctccccg tggccacccc cgatcccggg atgttcccat 1140

gcctgcacca cagccaaaac ctgctgaggg ccgtctccaa tatgctgcag aaggcgaggc 1200

agaccctgga gttctacccc tgtacctccg aggagatcga ccacgaggat atcaccaagg 1260

acaagacctc cacggtcgag gcgtgcctgc ccctggagct cacgaagaac gagagctgcc 1320

ttaactccag ggaaacctcg tttatcacga acggcagctg cctggcgtca cggaagacct 1380

cctttatgat ggccctatgt ctgtcctcga tctacgagga cctgaagatg taccaggtgg 1440

agttcaagac catgaacgcc aagctgctga tggatcccaa gaggcagatt ttcctggacc 1500

agaacatgct ggccgtgatt gacgagctga tgcaggcgct gaacttcaac agcgagacag 1560

tgccgcagaa gagctccctg gaggagccgg acttttacaa gaccaagata aagctgtgca 1620

tcctgctcca cgccttcaga atacgggccg tcaccatcga tagggtgatg tcttacctga 1680

acgcctcctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 84

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_030

<400> 84

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctg gtgattagct 120

ggtttagcct ggtgttcctg gcaagccccc tggtggccat ctgggaactg aaaaaggacg 180

tgtacgtggt cgagctggat tggtaccccg acgcccccgg cgaaatggtg gtgctgacgt 240

gtgatacccc cgaggaggac gggatcacct ggaccctgga tcagagcagc gaggtgctgg 300

ggagcgggaa gaccctgacg atccaggtca aggagttcgg cgacgctggg cagtacacct 360

gtcacaaggg cggggaggtg ctgtcccact ccctgctgct cctgcataag aaagaggacg 420

gcatctggtc caccgacatc ctcaaggacc agaaggagcc caagaacaag accttcctgc 480

ggtgtgaggc gaagaactac agcggccgtt tcacctgctg gtggctgacg acaatcagca 540

ccgacttgac gttctccgtg aagtcctcca gaggcagctc cgacccccaa ggggtgacgt 600

gcggcgcggc caccctgagc gccgagcggg tgcgggggga caacaaggag tacgagtact 660

ccgtggagtg ccaggaggac agcgcctgtc ccgcagccga ggagtccctg cccatcgaag 720

tcatggtgga cgccgtccac aagctgaagt acgagaacta caccagcagc ttcttcatcc 780

gcgatatcat caagcccgat ccccccaaaa acctgcaact gaagccgctg aagaatagca 840

ggcaggtgga ggtgtcctgg gagtacccgg acacctggag cacgccccac agctatttca 900

gcctgacctt ttgcgtgcag gtccagggga agagcaagcg ggagaagaag gaccgcgtgt 960

ttacggacaa aaccagcgcc accgtgatct gcaggaagaa cgccagcatc agcgtgaggg 1020

cccaggacag gtactacagc agctcctgga gcgagtgggc ctccgtgccc tgttccggag 1080

gcggcggggg cggttcccgg aacctcccgg tggccacccc cgacccgggc atgttcccgt 1140

gcctgcacca ctcacagaat ctgctgaggg ccgtgagcaa tatgctgcag aaggcaaggc 1200

agaccctgga gttttatccc tgcaccagcg aggagatcga ccacgaagac atcaccaagg 1260

acaagaccag cacagtggag gcctgcctgc ccctggaact gaccaagaac gagtcctgtc 1320

tgaactcccg ggaaaccagc ttcataacca acggctcctg tctcgccagc aggaagacca 1380

gcttcatgat ggccctgtgc ctcagctcca tctacgagga cctcaagatg taccaggttg 1440

agttcaagac catgaacgcc aagctcctga tggaccccaa gaggcagatc ttcctggacc 1500

agaatatgct ggccgtgatc gatgagttaa tgcaggcgct gaacttcaac agcgagacgg 1560

tgccccaaaa gtcctcgctg gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620

tcctcctgca cgccttccga atccgggccg taaccatcga cagggtgatg agctatctca 1680

acgcctcctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 85

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_031

<400> 85

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctc gtgatcagct 120

ggttctcgct tgtgttcctg gcctcccccc tcgtcgccat ctgggagctg aagaaagacg 180

tgtacgtggt ggagctggac tggtatcccg acgccccggg ggagatggtg gtgctgacct 240

gcgacacccc ggaagaggac ggcatcacct ggacgctcga ccagtcgtcc gaagtgctgg 300

ggtcgggcaa gaccctcacc atccaggtga aggagttcgg agacgccggc cagtacacct 360

gtcataaggg gggggaggtg ctgagccaca gcctcctgct cctgcacaaa aaggaggacg 420

gcatctggag caccgatatc ctcaaggacc agaaggagcc caagaacaag acgttcctga 480

ggtgtgaggc caagaactac agcgggcggt tcacgtgttg gtggctcacc accatctcca 540

ccgacctcac cttctccgtg aagtcaagca ggggcagctc cgacccccaa ggcgtcacct 600

gcggcgccgc caccctgagc gccgagaggg tcaggggggа taacaaggaa tacgagtaca 660

gtgtggagtg ccaagaggat agcgcctgtc ccgccgccga agagagcctg cccatcgaag 720

tgatggtgga cgccgtgcac aagctgaagt acgagaacta cacctccagc ttcttcatca 780

gggatatcat caagcccgat ccccccaaga acctgcagct gaagcccctg aagaacagca 840

ggcaggtgga ggtgagctgg gagtatcccg acacgtggag caccccgcac agctacttct 900

cgctgacctt ctgcgtgcag gtgcaaggga agtccaagag ggagaagaag gatagggtgt 960

tcaccgacaa aacgagcgcc accgtgatct gccggaagaa tgccagcatc tctgtgaggg 1020

cccaggacag gtactattcc agctcctggt cggagtgggc cagcgtgccc tgtagcggcg 1080

ggggcggggg cggcagcagg aacctcccgg ttgccacccc cgaccccggc atgtttccgt 1140

gcctgcacca ctcgcaaaac ctgctgcgcg cggtctccaa catgctgcaa aaagcgcgcc 1200

agacgctgga gttctacccc tgcaccagcg aggagatcga tcatgaagat atcaccaaag 1260

acaagacctc gaccgtggag gcctgcctgc ccctggagct caccaagaac gaaagctgcc 1320

tgaacagcag ggagacaagc ttcatcacca acggcagctg cctggcctcc cggaagacca 1380

gcttcatgat ggccctgtgc ctgtccagca tctacgagga tctgaagatg taccaagtgg 1440

agtttaagac catgaacgcc aagctgttaa tggaccccaa aaggcagatc ttcctggatc 1500

agaacatgct ggccgtcatc gacgagctga tgcaagccct gaacttcaac agcgagacgg 1560

tgccccagaa gagcagcctc gaggagcccg acttctataa gaccaagata aagctgtgca 1620

ttctgctgca cgccttcaga atcagggccg tgaccatcga tagggtgatg agctacctga 1680

acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccttc ctgcacccgt acccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 86

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_032

<400> 86

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgtca ccagcagctg gtgatttcct 120

ggttcagtct ggtgtttctt gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaagacg 180

tatacgtcgt ggagctggac tggtatcccg acgctcccgg cgagatggtg gtcctcacct 240

gcgacacccc agaggaggac ggcatcacct ggaccctgga ccagagctcc gaggtcctgg 300

gcagcggtaa gaccctcacc atccaggtga aggagtttgg tgatgccggg cagtatacct 360

gccacaaggg cggcgaggtg ctgtcccaca gcctcctgtt actgcataag aaggaggatg 420

gcatctggag caccgacatc ctcaaggacc agaaagagcc caagaacaag acctttctgc 480

ggtgcgaggc gaaaaattac tccggccggt tcacctgctg gtggctgacc accatcagca 540

cggacctgac gttctccgtg aagtcgagca gggggagctc cgatccccag ggcgtgacct 600

gcggcgcggc caccctgagc gccgagcgcg tccgcgggga caataaggaa tacgaatata 660

gcgtggagtg ccaggaggac agcgcctgcc ccgcggccga ggagagcctc ccgatcgagg 720

tgatggtgga tgccgtccac aagctcaaat acgaaaacta caccagcagc ttcttcatta 780

gggacatcat caagcccgac ccccccaaaa acctgcagct gaagcccctg aagaacagcc 840

gccaggtcga ggtgtcatgg gagtacccag acacctggag cacccccccac tcctacttca 900

gcctgacctt ctgcgtccag gtgcagggaa agtccaaacg ggagaagaag gatagggtct 960

ttaccgataa gacgtcggcc accgtcatct gcaggaagaa cgccagcata agcgtgcggg 1020

cgcaggatcg gtactacagc tcgagctggt ccgaatgggc ctccgtgccc tgtagcggag 1080

ggggtggcgg gggcagcagg aacctgcccg tggccacccc ggacccgggc atgtttccct 1140

gcctgcatca cagtcagaac ctgctgaggg ccgtgagcaa catgctccag aaggcccgcc 1200

agaccctgga gttttacccc tgcaccagcg aagagatcga tcacgaagac atcaccaaag 1260

acaagacctc caccgtggag gcctgtctgc ccctggagct gaccaagaac gagagctgtc 1320

tgaacagcag ggagacctcc ttcatcacca acggctcctg cctggcatcc cggaagacca 1380

gcttcatgat ggccctgtgt ctgagctcta tctacgagga cctgaagatg taccaggtcg 1440

agttcaagac catgaacgcc aagctgctga tggaccccaa gcgacagata ttcctggacc 1500

agaacatgct cgccgtgatc gatgaactga tgcaagccct gaacttcaat agcgagaccg 1560

tgccccagaa aagcagcctg gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aaactgtgca 1620

tactgctgca cgcgttcagg atccgggccg tcaccatcga ccgggtgatg tcctatctga 1680

atgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 87

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_033

<400> 87

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctc gtgattagct 120

ggttttcgct ggtgttcctg gccagccctc tcgtggccat ctgggagctg aaaaaagacg 180

tgtacgtggt ggagctggac tggtacccgg acgcccccgg cgagatggtg gtgctgacgt 240

gcgacacccc ggaagaggac ggcatcacct ggaccctgga ccagtcatcc gaggtcctgg 300

gcagcggcaa gacgctcacc atccaggtga aggagttcgg cgacgccggc cagtacacat 360

gccataaggg cggggaggtg ctgagccaca gcctgctcct cctgcacaag aaggaggatg 420

gcatctggtc tacagacatc ctgaaggacc agaaagagcc caagaacaag accttcctcc 480

ggtgcgaggc caagaactac tccgggcggt ttacttgttg gtggctgacc accatcagca 540

ccgacctcac cttcagcgtg aagagctccc gagggagctc cgacccccag ggggtcacct 600

gcggcgccgc caccctgagc gccgagcggg tgaggggcga caacaaggag tatgaataca 660

gcgtggaatg ccaagaggac agcgcctgtc ccgcggccga ggaaagcctg cccatcgagg 720

tgatggtgga cgccgtccac aaactcaagt acgagaacta caccagcagt ttcttcattc 780

gcgacatcat caagccggac ccccccaaaa acctgcagct caaaccccctg aagaacagca 840

ggcaggtgga ggtcagctgg gagtacccgg acacctggag caccccccat agctacttca 900

gcctgacctt ctgcgtgcag gtgcagggca agagcaaacg cgagaagaag gaccgggtgt 960

ttaccgacaa gaccagcgcc acggtgatct gccgaaagaa tgcaagcatc tccgtgaggg 1020

cgcaggaccg ctactactct agcagctgga gcgagtgggc cagcgtgccc tgcagcggtg 1080

gcggcggagg cggcagccgt aacctccccg tggccacccc cgaccccggc atgttcccgt 1140

gtctgcacca ctcccagaac ctgctgaggg ccgtcagcaa tatgctgcag aaggcccggc 1200

agacgctgga gttctacccc tgcacctccg aggagatcga ccatgaggac attaccaagg 1260

acaagacgag cactgtggag gcctgcctgc ccctggagct caccaaaaac gagagctgcc 1320

tgaatagcag ggagacgtcc ttcatcacca acggcagctg tctggccagc aggaagacca 1380

gcttcatgat ggccctgtgc ctctcctcca tatatgagga tctgaagatg taccaggtgg 1440
agttcaagac catgaacgcc aagctgctga tggatcccaa gaggcagatc ttcctggacc 1500
agaatatgct ggccgtgatt gacgagctga tgcaggccct gaactttaat agcgagaccg 1560
tcccccagaa gagcagcctg gaggagcccg acttctataa gaccaagatc aagctgtgca 1620
tactgctgca cgcgtttagg ataagggccg tcaccatcga cagggtgatg agctacctga 1680
atgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccct tgggcctccc 1740
cccagcccct cctcccttc ctgcacccgt acccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 88
<211> 1829
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> hIL12AB_034
<400> 88

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccaacagctg gtgatctcct 120
ggttcagcct ggtgttcctc gccagccccc tggtggccat ctgggagctg aagaaagacg 180
tgtacgtggt ggagctggac tggtatcccg acgcccccgg cgagatggtc gtgctgacct 240
gcgacacccc ggaggaggac ggcatcacct ggaccctgga tcagtcctcc gaggtgctgg 300

gcagcgggaa gaccctgacc atccaggtga aagagttcgg agatgccggc cagtatacct 360
gtcacaaggg gggtgaggtg ctgagccata gcctcttgct tctgcacaag aaggaggacg 420
gcatctggtc caccgacatc ctcaaggacc aaaaggagcc gaagaataaa acgttcctga 480
ggtgcgaagc caagaactat tccggacggt tcacctgctg gtggctgacc accatcagca 540
ccgacctcac cttctccgta aagtcaagca ggggcagctc cgacccccag ggcgtgacct 600
gcggagccgc caccctgagc gcagagaggg tgaggggcga caacaaggag tacgaatact 660
ccgtcgagtg ccaggaggac agcgcctgcc ccgccgccga ggaaagtctg cccatcgagg 720

tgatggtgga cgccgtgcac aagctcaaat acgagaacta caccagcagc ttcttcatcc 780
gggatatcat caagcccgac cctccaaaga atctgcagct gaaaacccctt aagaacagca 840
ggcaggtgga ggtcagctgg gagtaccccg acacctggag cacgccccac tcctacttta 900
gcctgacctt ttgcgtgcag gtgcagggga aaagcaagcg ggagaagaag gacagggtgt 960

tcaccgataa gacctccgct accgtgatct gcaggaagaa cgcctcaatc agcgtgaggg 1020

cccaggatcg gtactactcc agctcctgga gcgagtgggc cagcgtgccc tgctctggcg 1080

gtggcggcgg gggcagccgg aacctgccgg tggccactcc cgacccgggc atgttcccgt 1140

gcctccacca ttcccagaac ctgctgcggg ccgtgtccaa tatgctccag aaggcaaggc 1200

agaccctgga gttctacccc tgcaccagcg aggagatcga tcacgaggac atcaccaaag 1260

acaaaaccag cacggtcgag gcctgcctgc ccctggaact caccaagaac gaaagctgtc 1320

tcaacagccg cgagaccagc ttcataacca acggttcctg tctggcctcc cgcaagacca 1380

gctttatgat ggccctctgt ctgagctcca tctatgaaga cctgaaaatg taccaggtgg 1440

agttcaaaac catgaacgcc aagcttctga tggaccccaa gaggcagatc ttcctggatc 1500

agaacatgct ggccgtgatc gacgagctga tgcaggccct gaactttaac tccgagaccg 1560

tgccccagaa aagcagcctg gaagagcccg atttctacaa aacgaagatc aagctgtgca 1620

tcctgctgca cgccttccgg atccgtgcgg tgaccatcga tagggtgatg agctacctga 1680

acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 89

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_035

<400> 89

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccaacagctg gtaatcagct 120

ggttcagcct ggttttcctc gcgtcgcccc tggtggccat ctgggagtta aagaaggacg 180

tgtacgtggt ggagctggat tggtaccccg acgccccggg cgagatggtc gtgctcacct 240

gcgatacccc cgaggaggac gggatcacct ggaccctgga ccaatccagc gaggtgctgg 300

gcagcggcaa gaccctgacc atacaggtga aggaatttgg ggacgccggg cagtacacct 360

gccacaaggg cggggaagtg ctgtcccact ccctcctgct gctgcataag aaggaggacg 420

gcatctggag caccgacatc ctgaaggacc aaaaggagcc caagaacaag accttcctga 480

ggtgcgaggc caaaaactat tccggccgct ttacctgttg gtggctgacc accatctcca 540

ccgatctgac cttcagcgtg aagtcgtcta ggggctcctc cgacccccag ggcgtaacct 600

gcggcgccgc gaccctgagc gccgagaggg tgcggggcga taacaaagag tacgagtact 660

cggtggagtg ccaggaggac agcgcctgtc cggcggccga ggagagcctg cccatcgagg 720

tgatggtgga cgccgtccac aagctgaagt acgagaacta caccagttcg ttcttcatca 780

gggacatcat caagccggac ccccccaaga acctccagct gaagcccctg aagaacagca 840

ggcaggtgga agtgtcctgg gagtatcccg acacctggag cacccccccac agctacttca 900

gcctgacctt ttgcgtgcag gtgcagggca aaagcaagag ggaaaagaag gaccgggtgt 960

tcaccgataa gacgagcgcc accgttatct gcaggaagaa cgcctccata agcgtgaggg 1020

cgcaggaccg ttactacagc agcagctgga gtgagtgggc aagcgtgccc tgtagcggcg 1080

ggggcggggg cgggtcccgc aacctccccg tcgccacccc cgacccaggc atgtttccgt 1140

gcctgcacca cagccagaac ctgctgcggg ccgttagcaa catgctgcag aaggccaggc 1200

agaccctcga gttctatccc tgcacatctg aggagatcga ccacgaagac atcactaagg 1260

ataagacctc caccgtggag gcctgtctgc ccctcgagct gaccaagaat gaatcctgcc 1320

tgaacagccg agagaccagc tttatcacca acggctcctg cctggccagc aggaagacct 1380

ccttcatgat ggccctgtgc ctctccagca tctacgagga tctgaagatg taccaggtag 1440

agttcaagac gatgaacgcc aagctcctga tggaccccaa gaggcagata ttcctggacc 1500

agaacatgct ggcggtgatc gacgagctga tgcaggccct gaatttcaac agcgagacgg 1560

tgccacagaa gtccagcctg gaggagccag acttctacaa gaccaagatc aaactgtgca 1620

tcctcctgca cgcgttcagg atccgcgccg tcaccataga cagggtgatg agttatctga 1680

acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 90

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_036

<400> 90

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca tcagcagctg gtaatcagct 120

ggtttagcct ggtgttcctg gccagcccac tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180

tgtacgtggt ggaactggac tggtaccccg acgcccctgg cgagatggtg gtactgacct 240

gtgacacccc ggaggaagac ggtatcacct ggaccctgga tcagagctcc gaggtgctgg 300

gctccggcaa gacactgacc atccaagtta aggaatttgg ggacgccggc cagtacacct 360

gccacaaggg gggcgaggtg ctgtcccact ccctgctgct tctgcataag aaggaggatg 420

gcatctggtc caccgacata ctgaaggacc agaaggagcc caagaataag accttcctga 480

gatgcgaggc caagaactac tcgggaaggt tcacctgctg gtggctgacc accatcagca 540

ccgacctgac cttctccgtg aagagctccc ggggcagctc cgacccccag ggcgtaacct 600

gtggggccgc taccctgtcc gccgagaggg tccggggcga caacaaggaa tacgagtaca 660

gcgtggagtg ccaggaggac tccgcctgcc ccgccgccga ggagtcgctg cccatagagg 720

tgatggtgga cgccgtgcac aagctcaagt acgagaatta caccagcagc ttctttatca 780

gggacataat taagccggac cccccaaaga atctgcagct gaagcccctg aagaatagcc 840

ggcaggtgga agtgtcctgg gagtaccccg acacctggag caccccccac tcctatttct 900

cactgacatt ctgcgtgcag gtgcaaggga aaagcaagag ggagaagaag gatagggtgt 960

tcaccgacaa gacaagcgcc accgtgatct gccgaaaaaa tgccagcatc agcgtgaggg 1020

cccaggatcg gtattacagc agctcctgga gcgagtgggc cagcgtgccc tgttccggcg 1080

ggggaggggg cggctcccgg aacctgccgg tggccacccc cgaccctggc atgttcccct 1140

gcctgcatca cagccagaac ctgctccggg ccgtgtcgaa catgctgcag aaggcccggc 1200

agaccctcga gttttacccc tgcaccagcg aagagatcga ccacgaagac ataaccaagg 1260

acaagaccag cacggtggag gcctgcctgc ccctggagct taccaaaaac gagtcctgcc 1320

tgaacagccg ggaaaccagc ttcataacga acgggagctg cctggcctcc aggaagacca 1380

gcttcatgat ggcgctgtgt ctgtccagca tatacgagga tctgaagatg tatcaggtgg 1440

aattcaaaac tatgaatgcc aagctcctga tggaccccaa gaggcagatc ttcctggacc 1500

agaacatgct agccgtgatc gacgagctga tgcaggccct caacttcaac tcggagacgg 1560

tgccccagaa gtccagcctc gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620

tactgctgca tgccttcagg ataagggcgg tgactatcga cagggtcatg tcctacctga 1680

acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 91

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_037

<400> 91

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccaacaactg gtgatcagct 120

ggttctccct ggtgttcctg gccagccccc tggtggccat ctgggagctc aaaaaagacg 180

tgtacgtggt ggagctcgat tggtacccag acgcgccggg ggaaatggtg gtgctgacct 240

gcgacacccc agaggaggat ggcatcacgt ggacgctgga tcagtccagc gaggtgctgg 300

ggagcggcaa gacgctcacc atccaggtga aggaatttgg cgacgcgggc cagtatacct 360

gtcacaaggg cggcgaggtg ctgagccact ccctgctgct gctgcacaag aaggaggatg 420

ggatctggtc aaccgatatc ctgaaagacc agaaggagcc caagaacaag accttcctgc 480

gctgcgaggc caagaactat agcggcaggt tcacctgctg gtggctgacc accatcagca 540

ccgacctgac cttcagcgtg aaatcctcca ggggcagcag cgacccccag ggcgtgacct 600

gcggtgccgc cacgctctcc gccgagcgag tgaggggtga caacaaggag tacgagtaca 660

gcgtggaatg tcaggaggac agcgcctgtc ccgccgccga ggagtcgctg cccatcgagg 720

tgatggtcga cgcggtgcac aagctcaaat acgagaatta caccagcagc ttcttcatca 780

gggacatcat caagcccgac ccccccaaga acctgcagct gaagcccttg aagaacagca 840

ggcaggtgga ggtgagctgg gagtacccgg acacctggag caccccccac tcctacttca 900

gcctgacgtt ctgtgtgcag gtgcagggga agtccaagag ggagaagaag gaccgggtgt 960

tcaccgacaa gaccagcgcc accgtgatat gccgcaagaa cgcgtccatc agcgttcgcg 1020

cccaggaccg ctactacagc agctcctggt ccgaatgggc cagcgtgccc tgcagcggtg 1080

gaggggggcgg gggctccagg aatctgccgg tggccacccc cgaccccggg atgttcccgt 1140

gtctgcatca ctcccagaac ctgctgcggg ccgtgagcaa tatgctgcag aaggccaggc 1200

agacgctcga gttctacccc tgcacctccg aagagatcga ccatgaggac atcaccaagg 1260

acaagaccag caccgtggag gcctgcctcc ccctggagct gaccaaaaac gagagctgcc 1320

tgaactccag ggagaccagc tttataacca acggcagctg cctcgcctcc aggaagacct 1380

cgtttatgat ggccctctgc ctgtccagca tctacgagga cctgaagatg taccaggtgg 1440

agttcaagac catgaacgcg aagttgctca tggaccccaa gaggcagatc ttcctggacc 1500

agaacatgct cgcggtgatc gacgagctga tgcaagccct gaacttcaac agcgagaccg 1560

tgccccagaa gagcagcctg gaagagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620

tcctgctgca cgccttccgg atccgggccg tgaccatcga cagggtgatg agctacctca 1680

acgcctcctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 92

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_038

<400> 92

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctc gtgatcagct 120

ggttctccct cgtcttcctg gcctccccgc tggtggccat ctgggagctg aagaaggacg 180

tgtacgtggt ggagctggac tggtatcccg acgcccccgg cgagatggtg gtgctgacgt 240

gcgacacacc agaagaggac gggatcacat ggaccctgga tcagtcgtcc gaggtgctgg 300

ggagcggcaa gaccctcacc atccaagtga aggagttcgg ggacgccggc cagtacacct 360

gccacaaggg cggggaggtg ctctcccata gcctgctcct cctgcacaaa aaggaggatg 420

gcatctggag caccgacatc ctgaaggacc agaaggagcc caagaacaag acatttctca 480

ggtgtgaggc caagaactat tcgggcaggt ttacctgttg gtggctcacc accatctcta 540

ccgacctgac gttctccgtc aagtcaagca gggggagctc ggacccccag ggggtgacat 600

gtggggccgc caccctgagc gcggagcgtg tccgcggcga caacaaggag tacgagtatt 660

ccgtggagtg ccaggaggac agcgcctgcc ccgccgccga ggagtccctg cccatagagg 720

tgatggtgga cgccgtccac aagttgaagt acgaaaatta tacctcctcg ttcttcatta 780

gggacatcat caagcctgac cccccgaaga acctacaact caagcccctc aagaactccc 840

gccaggtgga ggtgtcctgg gagtaccccg acacctggtc caccccgcac agctacttca 900

gcctgacctt ctgcgtgcag gtccagggga agagcaagcg tgaaaagaaa gacagggtgt 960

tcaccgacaa gacgagcgcc accgtgatct gcaggaaaaa cgcctccatc tccgtgcgcg 1020

cccaggacag gtactacagt agctcctgga gcgaatgggc cagcgtgccg tgcagcggcg 1080

ggggaggagg cggcagtcgc aacctgcccg tggccacccc cgaccccggc atgttcccat 1140

gcctgcacca cagccagaac ctgctgaggg cagtcagcaa tatgctgcag aaggccaggc 1200

agaccctgga gttttatccc tgcaccagcg aggagatcga ccacgaggac atcaccaagg 1260

acaagacctc caccgtcgag gcctgcctgc cactggagct gaccaaaaac gagagctgcc 1320

tgaactccag ggagacctcc ttcatcacca acgggagctg cctggccagc cggaagacca 1380

gcttcatgat ggcgctgtgc ctcagcagca tctacgagga tctcaagatg taccaggtgg 1440

agttcaagac catgaacgcg aagctgctga tggaccccaa gcggcagatc ttcctggacc 1500
agaacatgct ggccgtgatt gacgagctca tgcaggccct gaacttcaat agcgagaccg 1560
tcccccaaaa gagcagcctg gaggaacccg acttctacaa aacgaagatc aagctctgca 1620
tcctgctgca cgccttccgg atccgggccg tgaccatcga tcgtgtgatg agctacctga 1680
acgcctcgtg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgccccc tgggcctccc 1740
cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800
ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 93
<211> 1829
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> hIL12AB_039
<400> 93
tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60
aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca ccagcagctc gtcatctcct 120
ggtttagcct ggtgtttctg gcctcccccc tggtcgccat ctgggagctg aagaaagacg 180
tgtacgtggt ggagctggac tggtacccgg acgctcccgg ggagatggtg gtgctgacct 240
gcgacacccc cgaggaggac ggcatcacct ggaccctgga ccagagctcc gaggtgctgg 300
ggagcggcaa gaccctgacc attcaggtga aagagttcgg cgacgccggc caatatacct 360

gccacaaggg gggggaggtc ctgtcgcatt ccctgctgct gcttcacaaa aaggaggatg 420
gcatctggag caccgacatc ctgaaggacc agaaagaacc caagaacaag acgttcctgc 480
gctgcgaggc caagaactac agcggccggt tcacctgttg gtggctgacc accatctcca 540
ccgacctgac tttctcggtg aagagcagcc gcgggagcag cgacccccag ggagtgacct 600
gcggcgccgc caccctgagc gccgaaaggg tgaggggcga caataaagag tacgagtatt 660
ccgtggagtg ccaggaggac agcgcctgtc ccgccgccga ggagtccctg cctatcgagg 720
tgatggtcga cgcggtgcac aagctcaagt acgaaaacta caccagcagc tttttcatca 780

gggatatcat caaaccagac ccccccaaga acctgcagct gaagcccctg aaaaacagca 840
ggcaggtgga agtgagctgg gaataccccg atacctggtc caccccccac agctacttca 900
gcctgacctt ctgcgtgcag gtgcagggga agtccaagcg ggagaagaaa gatcgggtgt 960
tcacggacaa gaccagcgcc accgtgattt gcaggaaaaa cgccagcatc tccgtgaggg 1020

ctcaggacag gtactacagc tccagctgga gcgagtgggc ctccgtgcct tgcagcgggg 1080

gaggaggcgg cggcagcagg aatctgcccg tcgcaacccc cgaccccggc atgttcccct 1140

gcctgcacca cagccagaat ctgctgcgag ccgtgagcaa catgctccag aaggcccggc 1200

agacgctgga gttctacccc tgcacctccg aggagatcga ccacgaggac atcaccaagg 1260

ataagacgag caccgtcgag gcctgtctcc ccctggagct caccaagaac gagtcctgcc 1320

tgaatagcag ggagacgtcc ttcataacca acggcagctg tctggcgtcc aggaagacca 1380

gcttcatgat ggccctctgc ctgagctcca tctacgagga cctcaagatg taccaggtcg 1440

agttcaagac catgaacgca aaactgctca tggatccaaa gaggcagatc tttctggacc 1500

agaacatgct ggccgtgatc gatgaactca tgcaggccct gaatttcaat tccgagaccg 1560

tgccccagaa gagctccctg gaggaacccg acttctacaa aacaaagatc aagctgtgta 1620

tcctcctgca cgccttccgg atcagggccg tcaccattga ccgggtgatg tcctacctga 1680

acgccagctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 94

<211> 1829

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_040

<400> 94

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca ccatgtgcca tcagcagctg gtgatcagct 120

ggttcagcct cgtgttcctc gccagccccc tcgtggccat ctgggagctg aaaaaggacg 180

tgtacgtggt ggagctggac tggtatcccg acgccccggg cgagatggtg gtgctgacct 240

gcgacacccc cgaggaggac ggcattacct ggacactgga ccagagcagc gaggtcctgg 300

gcagcgggaa gaccctgaca attcaggtga aggagttcgg cgacgccgga cagtacacgt 360

gccacaaggg gggggaggtg ctgtcccaca gcctcctcct gctgcacaag aaggaggatg 420

gcatctggag caccgacatc ctgaaggatc agaaggagcc caagaacaag acctttctga 480

gatgcgaggc caagaattac agcggccgtt tcacctgctg gtggctcacc accatcagca 540

ccgacctgac cttcagcgtg aaatcctcca ggggctcctc cgacccgcag ggagtgacct 600

gcggcgccgc cacactgagc gccgagcggg tcagagggga caacaaggag tacgagtaca 660

gcgttgagtg ccaggaggac agcgcctgtc ccgcggccga ggaatccctg cccatcgagg 720

tgatggtgga cgcagtgcac aagctgaagt acgagaacta tacctcgagc ttcttcatcc 780

gggatatcat taagcccgat cccccgaaga acctgcagct caaacccctg aagaacagca 840

ggcaggtgga ggtctcctgg gagtaccccg acacatggtc cacccccat tcctatttct 900

ccctgacctt ttgcgtgcag gtgcagggca agagcaagag ggagaaaaag gacagggtgt 960

tcaccgacaa gacctccgcc accgtgatct gccgtaagaa cgctagcatc agcgtcaggg 1020

cccaggacag gtactatagc agctcctggt ccgagtgggc cagcgtcccg tgcagcggcg 1080

ggggcggtgg aggctcccgg aacctccccg tggccacccc ggaccccggg atgtttccct 1140

gcctgcatca cagccagaac ctgctgaggg ccgtgtccaa catgctgcag aaggccaggc 1200

agacactcga gttttacccc tgcaccagcg aggagatcga ccacgaagac atcaccaagg 1260

acaagacctc caccgtggag gcatgcctgc ccctggagct gaccaaaaac gaaagctgtc 1320

tgaactccag ggagacctcc tttatcacga acggctcatg cctggcctcc agaaagacca 1380

gcttcatgat ggccctgtgc ctgagctcca tctacgagga cttgaaaatg taccaggtcg 1440

agttcaagac catgaacgcc aagctgctca tggaccccaa aaggcagatc tttctggacc 1500

agaatatgct ggccgtgatc gacgagctca tgcaagccct gaatttcaac agcgagaccg 1560

tgccccagaa gtcctccctg gaggagcccg acttctacaa gaccaagatc aagctgtgca 1620

tactcctgca cgcgtttagg atcagggcgg tgaccatcga tagggtgatg agctacctga 1680

atgcctcctg ataataggct ggagcctcgg tggccatgct tcttgcccct tgggcctccc 1740

cccagcccct cctcccccttc ctgcacccgt acccccccaaa caccattgtc acactccagt 1800

ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 1829

<210> 95

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_001

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 95

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgtcaccag 60

cagctggtca ttagctggtt tagccttgtg ttcctggcct ccccccttgt cgctatttgg 120

gagctcaaga aggacgtgta cgtggtggag ttggattggt acccagacgc gcccggagag 180

atggtagttc tgacctgtga taccccagag gaggacggca tcacctggac gctggaccaa 240

agcagcgagg ttttgggctc agggaaaacg ctgaccatcc aggtgaagga attcggcgac 300

gccgggcagt acacctgcca taagggagga gaggtgctga gccattccct tcttctgctg 360

cacaagaaag aggacggcat ctggtctacc gacatcctga aagaccagaa ggagcccaag 420

aacaaaacct tcctgaggtg cgaggccaag aactactccg gcaggttcac ttgttggtgg 480

ctgaccacca tcagtacaga cctgactttt agtgtaaaaa gctccagagg ctcgtccgat 540

ccccaagggg tgacctgcgg cgcagccact ctgagcgctg agcgcgtgcg cggtgacaat 600

aaagagtacg agtacagcgt tgagtgtcaa gaagatagcg cttgccctgc cgccgaggag 660

agcctgccta tcgaggtgat ggttgacgca gtgcacaagc ttaagtacga gaattacacc 720

agctcattct tcattagaga tataatcaag cctgacccac ccaagaacct gcagctgaag 780

ccactgaaaa actcacggca ggtcgaagtg agctgggagt accccgacac ctggagcact 840

cctcattcct atttctctct tacattctgc gtccaggtgc agggcaagag caagcgggaa 900

aagaaggatc gagtcttcac cgacaaaaca agcgcgaccg tgatttgcag gaagaacgcc 960

agcatctccg tcagagccca ggatagatac tatagtagca gctggagcga gtgggcaagc 1020

gtgccctgtt ccggcggcgg gggcgggggc agccgaaact tgcctgtcgc taccccggac 1080

cctggaatgt ttccgtgtct gcaccacagc cagaacctgc tgagagccgt gtcgaatatg 1140

ctccagaagg cccggcagac ccttgagttc tacccctgta ccagcgaaga gatcgatcat 1200

gaagatatca cgaaagataa aacatccacc gtcgaggctt gtctcccgct ggagctgacc 1260

aagaacgaga gctgtctgaa tagccgggag acgtctttca tcacgaatgg tagctgtctg 1320

gccagcagga aaacttcctt catgatggct ctctgcctga gctctatcta tgaagatctg 1380

aagatgtatc aggtggagtt taaaacaatg aacgccaaac tcctgatgga cccaaaaagg 1440

caaatctttc tggaccagaa tatgctggcc gtgatagacg agctgatgca ggcactgaac 1500

ttcaacagcg agacggtgcc acagaaatcc agcctggagg agcctgactt ttacaaaact 1560

aagatcaagc tgtgtatcct gctgcacgcc tttagaatcc gtgccgtgac tatcgacagg 1620

gtgatgtcat acctcaacgc ttcatgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 96

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_002

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 96

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctggtga tcagctggtt cagcctggtg ttcctggcca gccccctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ttggattggt accccgacgc ccccggcgag 180

atggtggtgc tgacctgcga cacccccgag gaggacggca tcacctggac cctggaccag 240

agcagcgagg tgctgggcag cggcaagacc ctgaccatcc aggtgaagga gttcggcgac 300

gccggccagt acacctgcca caagggcggc gaggtgctga gccacagcct gctgctgctg 360

cacaagaagg aggacggcat ctggagcacc gacatcctga aggaccagaa ggagcccaag 420

aacaagacct tcctgagatg cgaggccaag aactacagcg gcagattcac ctgctggtgg 480

ctgaccacca tcagcaccga cctgaccttc agcgtgaaga gcagcagagg cagcagcgac 540

ccccagggcg tgacctgcgg cgccgccacc ctgagcgccg agagagtgag aggcgacaac 600

aaggagtacg agtacagcgt ggagtgccag gaagatagcg cctgccccgc cgccgaggag 660

agcctgccca tcgaggtgat ggtggacgcc gtgcacaagc tgaagtacga gaactacacc 720

agcagcttct tcatcagaga tatcatcaag cccgaccccc ccaagaacct gcagctgaag 780

cccctgaaga acagccggca ggtggaggtg agctgggagt accccgacac ctggagcacc 840

ccccacagct acttcagcct gaccttctgc gtgcaggtgc agggcaagag caagagagag 900

aagaaagata gagtgttcac cgacaagacc agcgccaccg tgatctgcag aaagaacgcc 960

agcatcagcg tgagagccca agatagatac tacagcagca gctggagcga gtgggccagc 1020

gtgccctgca gcggcggcgg cggcggcggc agcagaaacc tgcccgtggc caccccccgac 1080

cccggcatgt tcccctgcct gcaccacagc cagaacctgc tgagagccgt gagcaacatg 1140

ctgcagaagg cccggcagac cctggagttc taccccctgca ccagcgagga gatcgaccac 1200

gaagatatca ccaaagataa gaccagcacc gtggaggcct gcctgccccct ggagctgacc 1260

aagaacgaga gctgcctgaa cagcagagag accagcttca tcaccaacgg cagctgcctg 1320

gccagcagaa agaccagctt catgatggcc ctgtgcctga gcagcatcta cgaggacctg 1380

aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaagcgg 1440

cagatcttcc tggaccagaa catgctggcc gtgatcgacg agctgatgca ggccctgaac 1500

ttcaacagcg agaccgtgcc ccagaagagc agcctggagg agcccgactt ctacaagacc 1560

aagatcaagc tgtgcatcct gctgcacgcc ttcagaatca gagccgtgac catcgacaga 1620

gtgatgagct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 97

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_003

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 97

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgtcaccag 60

cagttggtca tctcttggtt ttccctggtt tttctggcat ctcccctcgt ggccatctgg 120

gaactgaaga aagacgttta cgttgtagaa ttggattggt atccggacgc tcctggagaa 180

atggtggtcc tcacctgtga cacccctgaa gaagacggaa tcacctggac cttggaccag 240

agcagtgagg tcttaggctc tggcaaaacc ctgaccatcc aagtcaaaga gtttggagat 300

gctggccagt acacctgtca caaaggaggc gaggttctaa gccattcgct cctgctgctt 360

cacaaaaagg aagatggaat ttggtccact gatattttaa aggaccagaa agaacccaaa 420

aataagacct ttctaagatg cgaggccaag aattattctg gacgtttcac ctgctggtgg 480

ctgacgacaa tcagtactga tttgacattc agtgtcaaaa gcagcagagg ctcttctgac 540

ccccaagggg tgacgtgcgg agctgctaca ctctctgcag agagagtcag aggtgacaac 600

aaggagtatg agtactcagt ggagtgccag gaagatagtg cctgcccagc tgctgaggag 660

agtctgccca ttgaggtcat ggtggatgcc gttcacaagc tcaagtatga aaactacacc 720

agcagcttct tcatcagaga tatcatcaaa cctgacccac ccaagaactt gcagctgaag 780

ccattaaaga attctcggca ggtggaggtc agctgggagt accctgacac ctggagtact 840

ccacattcct acttctccct gacattctgc gttcaggtcc agggcaagag caagagagaa 900

aagaaagata gagtcttcac agataagacc tcagccacgg tcatctgccg caaaaatgcc 960

agcattagcg tgcgggccca ggaccgctac tatagctcat cttggagcga atgggcatct 1020

gtgccctgca gtggcggagg gggcggaggg agcagaaacc tccccgtggc cactccagac 1080

ccaggaatgt tcccatgcct tcaccactcc caaaacctgc tgagggccgt cagcaacatg 1140

ctccagaagg cccggcaaac tttagaattt tacccttgca cttctgaaga gattgatcat 1200

gaagatatca caaaagataa aaccagcaca gtggaggcct gtttaccatt ggaattaacc 1260

aagaatgaga gttgcctaaa ttccagagag acctctttca taactaatgg gagttgcctg 1320

gcctccagaa agacctcttt tatgatggcc ctgtgcctta gtagtattta tgaagatttg 1380

aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aatgcaaagc ttctgatgga tcctaagagg 1440

cagatctttt tagatcaaaa catgctggca gttattgatg agctgatgca ggccctgaat 1500

ttcaacagtg agacggtgcc acaaaaatcc tcccttgaag aaccagattt ctacaagacc 1560

aagatcaagc tctgcatact tcttcatgct ttcagaattc gggcagtgac tattgataga 1620

gtgatgagct atctgaatgc ttcctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gcccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 98

<211> 1893

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_004

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 98

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gggctgccac 60

cagcagctgg tcatcagctg gttctccctg gtcttcctgg ccagcccccc ggtggccatc 120

tgggagctga agaaagacgt ctacgtagta gagttggatt ggtacccaga cgcacctgga 180

gaaatggtgg ttctcacctg tgacacgcca gaagaagacg gtatcacctg gacgctggac 240

cagagctcag aagttcttgg cagtggaaaa acgctgacca tacaagtaaa agaatttggg 300

gatgctggcc agtacacctg ccacaaagga ggagaagttc tcagccacag cctgctgctg 360

ctgcacaaga aagaagatgg catctggagc acagatattt taaaagacca gaaggagccc 420

aagaacaaaa ccttccttcg atgtgaggcc aagaactaca gtggccgctt cacctgctgg 480

tggctcacca ccatcagcac agacctcacc ttctcggtga agagcagccg tggcagctca 540

gacccccaag gagtcacctg tggggcggcc acgctgtcgg cagaaagagt tcgaggtgac 600

aacaaggaat atgaatactc ggtggaatgt caagaagatt cggcctgccc ggcggcagaa 660

gaaagtcttc ccatagaagt catggtggat gctgttcaca aattaaaata tgaaaactac 720

accagcagct tcttcatcag agatatcatc aagccagacc cgcccaagaa cctgcagctg 780

aagcccctga agaacagccg gcaggtggaa gtttcctggg agtacccaga tacgtggagc 840

acgccgcaca gctacttcag cctcaccttc tgtgtacaag tacaaggcaa gagcaagaga 900

gagaagaaag atcgtgtctt cacagataaa acctcggcga cggtcatctg caggaagaat 960

gcctccatct cggttcgagc ccaggaccgc tactacagca gcagctggag tgagtgggcc 1020

tcggtgccct gcagtggtgg cggcggcggc ggcagcagaa accttcctgt ggccacgccg 1080

gaccctggca tgttcccgtg cctgcaccac agccaaaatt tacttcgagc tgtttctaac 1140

atgctgcaga aagcacggca aactttagaa ttctaccccct gcacctcaga agaaatagac 1200

catgaagata tcaccaaaga taaaaccagc actgtagagg cctgcctgcc cctggagctc 1260

accaagaatg aatcctgcct caacagcaga gagaccagct tcatcaccaa tggcagctgc 1320

ctggccagca ggaaaaccag cttcatgatg gcgctctgcc tgagcagcat ctatgaagat 1380

ttgaagatgt accaagtaga atttaaaacc atgaatgcca agctgctcat ggaccccaag 1440

cggcagatat ttttggatca aaacatgctg gctgtcattg atgagctcat gcaagcatta 1500

aacttcaact cagagacggt gccccagaag agcagcctgg aggagccaga tttctacaaa 1560

accaagatca agctctgcat cttattacat gccttccgca tccgggcggt caccattgac 1620

cgtgtcatgt cctacttaaa tgccagctga taataggctg gagcctcggt ggccatgctt 1680

cttgcccctt gggcctcccc ccagcccctc ctcccccttcc tgcacccgta cccccccaaac 1740

accattgtca cactccagtg gtctttgaat aaagtctgag tgggcggcaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaatc tag 1893

<210> 99

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_005

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 99

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctggtca tcagctggtt ctccctggtc ttcctggcca gcccccctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aagacgtcta cgtagtagag ttggattggt acccagacgc acctggagaa 180

atggtggttc tcacctgtga cacgccagaa gaagacggta tcacctggac gctggaccag 240

agctcagaag ttcttggcag tggaaaaacg ctgaccatac aagtaaaaga atttggggat 300

gctggccagt acacctgcca caaaggagga gaagttctca gccacagcct gctgctgctg 360

cacaagaaag aagatggcat ctggagcaca gatattttaa aagaccagaa ggagcccaag 420

aacaaaacct tccttcgatg tgaggccaag aactacagtg gccgcttcac ctgctggtgg 480

ctcaccacca tcagcacaga cctcaccttc tcggtgaaga gcagccgtgg cagctcagac 540

ccccaaggag tcacctgtgg ggcggccacg ctgtcggcag aaagagttcg aggtgacaac 600

aaggaatatg aatactcggt ggaatgtcaa gaagattcgg cctgcccggc ggcagaagaa 660

agtcttccca tagaagtcat ggtggatgct gttcacaaat taaaatatga aaactacacc 720

agcagcttct tcatcagaga tatcatcaag ccagacccgc ccaagaacct gcagctgaag 780

cccctgaaga acagccggca ggtggaagtt tcctgggagt acccagatac gtggagcacg 840

ccgcacagct acttcagcct caccttctgt gtacaagtac aaggcaagag caagagagag 900

aagaaagatc gtgtcttcac agataaaacc tcggcgacgg tcatctgcag gaagaatgcc 960

tccatctcgg ttcgagccca ggaccgctac tacagcagca gctggagtga gtgggcctcg 1020

gtgccctgca gtggtggcgg cggcggcggc agcagaaacc ttcctgtggc cacgccggac 1080

cctggcatgt tcccgtgcct gcaccacagc caaaatttac ttcgagctgt ttctaacatg 1140

ctgcagaaag cacggcaaac tttagaattc tacccctgca cctcagaaga aatagaccat 1200

gaagatatca ccaaagataa aaccagcact gtagaggcct gcctgcccct ggagctcacc 1260

aagaatgaat cctgcctcaa cagcagagag accagcttca tcaccaatgg cagctgcctg 1320

gccagcagga aaaccagctt catgatggcg ctctgcctga gcagcatcta tgaagatttg 1380

aagatgtacc aagtagaatt taaaaccatg aatgccaagc tgctcatgga ccccaagcgg 1440

cagatatttt tggatcaaaa catgctggct gtcattgatg agctcatgca agcattaaac 1500

ttcaactcag agacggtgcc ccagaagagc agcctggagg agccagattt ctacaaaacc 1560

aagatcaagc tctgcatctt attacatgcc ttccgcatcc gggcggtcac cattgaccgt 1620

gtcatgtcct acttaaatgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gcccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 100

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_006

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 100

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctggtga tcagctggtt cagcctggtg ttcctggcca gccccctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ttggattggt accccgacgc ccccggcgag 180

atggtggtgc tgacctgtga cacccccgag gaggacggca tcacctggac cctggaccag 240

agcagcgagg tgctgggcag cggcaagacc ctgaccatcc aggtgaagga gttcggggac 300

gccggccagt acacctgcca caagggcggc gaggtgctga gccacagcct gctgctgctg 360

cacaagaagg aggacggcat ctggagcaca gatatcctga aggaccagaa ggagcccaag 420

aacaagacct tcctgagatg cgaggccaag aactacagcg gcagattcac ctgctggtgg 480

ctgaccacca tcagcacaga tttgaccttc agcgtgaaga gcagcagagg cagcagcgac 540

ccccagggcg tgacctgcgg cgccgccacc ctgagcgccg agagagtgag aggtgacaac 600

aaggagtacg agtacagcgt ggagtgccag gaagatagcg cctgccccgc cgccgaggag 660

agcctgccca tcgaggtgat ggtggacgcc gtgcacaagc tgaagtacga gaactacacc 720

agcagcttct tcatcagaga tatcatcaag cccgacccgc cgaagaacct gcagctgaag 780

cccctgaaga acagccggca ggtggaggtg agctgggagt accccgacac ctggagcacc 840

ccccacagct acttcagcct gaccttctgc gtgcaggtgc agggcaagag caagagagag 900

aagaaagata gagtgttcac agataagacc agcgccaccg tgatctgcag aaagaacgcc 960

agcatcagcg tgagagccca agatagatac tacagcagca gctggagcga gtgggccagc 1020

gtgccctgca gcggcggcgg cggcggcggc agcagaaacc tgcccgtggc cacccccgac 1080

cccggcatgt tcccctgcct gcaccacagc cagaacctgc tgagagccgt gagcaacatg 1140

ctgcagaagg cccggcagac cctggagttc tacccctgca ccagcgagga gatcgaccac 1200

gaagatatca ccaaagataa gaccagcacc gtggaggcct gcctgcccct ggagctgacc 1260

aagaatgaaa gctgcctgaa cagcagagag accagcttca tcaccaacgg cagctgcctg 1320

gccagcagaa agaccagctt catgatggcc ctgtgcctga gcagcatcta cgaggacctg 1380

aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaagcgg 1440

cagatcttcc tggaccagaa catgctggcc gtgatcgacg agctgatgca ggccctgaac 1500

ttcaacagcg agaccgtgcc ccagaagagc agcctggagg agcccgactt ctacaagacc 1560

aagatcaagc tgtgcatcct gctgcacgcc ttcagaatca gagccgtgac catcgacaga 1620

gtgatgagct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 101

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_007

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 101

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagcttgtca tctcctggtt ctctcttgtc ttccttgctt ctcctcttgt ggccatctgg 120

gagctgaaga aggacgttta cgtagtggag ttggattggt accctgacgc acctggagaa 180

atggtggttc tcacctgtga cactcctgag gaggacggta tcacctggac gttggaccag 240

tcttctgagg ttcttggcag tggaaaaact cttactattc aggtgaagga gtttggagat 300

gctggccagt acacctgcca caagggtggt gaagttctca gccacagttt acttcttctt 360

cacaagaagg aggatggcat ctggtctact gacattttaa aagaccagaa ggagcccaag 420

aacaaaacat tccttcgttg tgaagccaag aactacagtg gtcgtttcac ctgctggtgg 480

cttactacta tttctactga ccttactttc tctgtgaagt cttctcgtgg ctcttctgac 540

cctcagggtg tcacctgtgg ggctgctact ctttctgctg agcgtgtgcg tggtgacaac 600

aaggagtatg aatactcggt ggagtgccag gaagattctg cctgccctgc tgctgaggag 660

tctcttccta ttgaggtgat ggtggatgct gtgcacaagt taaaatatga aaactacact 720

tcttctttct tcattcgtga cattataaaa cctgaccctc ccaagaacct tcagttaaaa 780

cctttaaaaa actctcgtca ggtggaggtg tcctgggagt accctgacac gtggtctact 840

cctcactcct acttctctct tactttctgt gtccaggtgc agggcaagtc caagcgtgag 900

aagaaggacc gtgtcttcac tgacaaaaca tctgctactg tcatctgcag gaagaatgca 960

tccatctctg tgcgtgctca ggaccgttac tacagctctt cctggtctga gtgggcttct 1020

gtgccctgct ctggcggcgg cggcggcggc agcagaaatc ttcctgtggc tactcctgac 1080

cctggcatgt tcccctgcct tcaccactcg cagaaccttc ttcgtgctgt gagcaacatg 1140

cttcagaagg ctcgtcaaac tttagaattc tacccctgca cttctgagga gattgaccat 1200

gaagatatca ccaaagataa aacatctact gtggaggcct gccttccttt agagctgacc 1260

aagaatgaat cctgcttaaa ttctcgtgag acgtctttca tcaccaatgg cagctgcctt 1320

gcctcgcgca aaacatcttt catgatggct ctttgccttt cttccatcta tgaagattta 1380

aaaatgtacc aggtggagtt caagaccatg aatgcaaagc ttctcatgga ccccaagcgt 1440

cagatatttt tggaccagaa catgcttgct gtcattgatg agctcatgca ggctttaaac 1500

ttcaactctg agacggtgcc tcagaagtct tctttagaag agcctgactt ctacaagacc 1560

aagataaaac tttgcattct tcttcatgct ttccgcatcc gtgctgtgac tattgaccgt 1620

gtgatgtcct acttaaatgc ttcttgataa taggctggag cctcggtggc caagcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 102

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_008

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 102

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgtcatcaa 60

caactcgtga ttagctggtt cagtctcgtg ttcctggcct ctccgctggt ggccatctgg 120

gagcttaaga aggacgtgta cgtggtggag ctcgattggt accccgacgc acctggcgag 180

atggtggtgc taacctgcga taccccgag gaggacggga tcacttggac cctggatcag 240

agtagcgaag tcctgggctc tggcaaaaca ctcacaatcc aggtgaagga attcggagac 300

gctggtcagt acacttgcca caaggggggt gaagtgctgt ctcacagcct gctgttactg 360

cacaagaagg aggatgggat ctggtcaacc gacatcctga aggatcagaa ggagcctaag 420

aacaagacct ttctgaggtg tgaagctaag aactattccg gaagattcac ttgctggtgg 480

ttgaccacaa tcagcactga cctgaccttt tccgtgaagt ccagcagagg aagcagcgat 540

cctcagggcg taacgtgcgg cgcggctacc ctgtcagctg agcgggttag aggcgacaac 600

aaagagtatg agtactccgt ggagtgtcag gaagatagcg cctgccccgc agccgaggag 660

agtctgccca tcgaggtgat ggtggacgct gtccataagt taaaatacga aaattacaca 720

agttcctttt tcatccgcga tattatcaaa cccgatcccc ccaagaacct gcagctgaag 780

cccctgaaga atagccgaca ggtggaagtc tcttgggagt atcctgacac ctggtccacg 840

cctcacagct actttagtct gactttctgt gtccaggtcc agggcaagag caagagagag 900

aaaaaggata gagtgtttac tgacaaaaca tctgctacag tcatctgcag aaagaacgcc 960

agtatctcag tgagggcgca agatagatac tacagtagta gctggagcga atgggctagc 1020

gtgccctgtt caggggggcgg cggaggggggc tccaggaatc tgcccgtggc cacccccgac 1080

cctgggatgt tcccttgcct ccatcactca cagaacctgc tcagagcagt gagcaacatg 1140

ctccaaaagg cccgccagac cctggagttt taccccttgta cttcagaaga gatcgatcac 1200

gaagatataa caaaggataa aaccagcacc gtggaggcct gtctgcctct ggaactcaca 1260

aagaatgaaa gctgtctgaa ttccagggaa acctccttca ttactaacgg aagctgtctc 1320

gcatctcgca aaacatcatt catgatggcc ctctgcctgt cttctatcta tgaagatctc 1380

aagatgtatc aggtggagtt caaaacaatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaagcgg 1440

cagatcttcc tggaccagaa catgctggca gtgatcgatg agctgatgca agccttgaac 1500

ttcaactcag agacggtgcc gcaaaagtcc tcgttggagg aaccagattt ttacaaaacc 1560

aaaatcaagc tgtgtatcct tcttcacgcc tttcggatca gagccgtgac tatcgaccgg 1620

gtgatgtcat acctgaatgc ttcctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 103

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_009

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 103

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctggtca tcagctggtt tagcctggtc ttcctggcca gccccctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aagacgtcta cgtagtagag ttggattggt acccagacgc acctggagaa 180

atggtggttc tcacctgcga cacgccagaa gaagacggta tcacctggac gctggaccag 240

agcagcgaag tactgggcag tggaaaaacg ctgaccatac aagtaaaaga atttggcgat 300

gctggccagt acacctgcca caaaggagga gaagtactga gccacagcct gctgctgctg 360

cacaagaaag aagatggcat ctggagcacc gacattttaa aagaccagaa ggagcccaag 420

aacaaaacct tccttcgatg tgaggcgaag aactacagtg gccgcttcac ctgctggtgg 480

ctcaccacca tcagcaccga cctcaccttc tcggtgaaga gcagccgtgg tagctcagac 540

ccccaaggag tcacctgtgg ggcggccacg ctgtcggcag aaagagttcg aggcgacaac 600

aaggaatatg aatactcggt ggaatgtcaa gaagattcgg cctgcccggc ggcagaagaa 660

agtctgccca tagaagtcat ggtggatgct gttcacaaat taaaatatga aaactacacc 720

agcagcttct tcatcagaga tatcatcaag ccagaccccc ccaagaacct gcagctgaag 780

cccctgaaga acagccggca ggtggaagtt tcctgggagt acccagatac gtggagcacg 840

ccgcacagct acttcagcct caccttctgt gtacaagtac aaggcaagag caagagagag 900

aagaaagatc gtgtcttcac cgacaaaacc tcggcgacgg tcatctgcag gaagaatgca 960

agcatctcgg ttcgagccca ggaccgctac tacagcagca gctggagtga gtgggcctcg 1020

gtgccctgca gtggtggcgg cggcggcggc agcagaaacc ttcctgtggc cacgccggac 1080

cctggcatgt ttccgtgcct gcaccacagc caaaatttat tacgagctgt tagcaacatg 1140

ctgcagaaag cacggcaaac tttagaattc tacccctgca cctcagaaga aatagaccat 1200

gaagatatca ccaaagataa aaccagcact gtagaggcct gcctgcccct ggagctcacc 1260

aagaacgaga gctgcctcaa tagcagagag accagcttca tcaccaatgg cagctgcctg 1320

gccagcagga aaaccagctt catgatggcg ctctgcctga gcagcatcta tgaagatctg 1380

aagatgtacc aagtagaatt taaaaccatg aatgccaagc tgctcatgga ccccaagcgg 1440

cagatattcc tcgaccaaaa catgctggct gtcattgatg agctcatgca agcattaaac 1500

ttcaactcag agacggtgcc ccagaagagc agcctggagg agccagattt ctacaaaacc 1560

aagatcaagc tctgcatctt attacatgcc ttccgcatcc gggcggtcac cattgaccgt 1620

gtcatgtcct acttaaatgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 104

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_010

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 104

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagcttgtca tctcctggtt ttctcttgtc ttcctcgctt ctcctcttgt ggccatctgg 120

gagctgaaga aagacgtcta cgtagtagag ttggattggt acccggacgc tcctggagaa 180

atggtggttc tcacctgcga cactcctgaa gaagacggta tcacctggac gctggaccaa 240

agcagcgaag ttttaggctc tggaaaaacg ctgaccatac aagtaaaaga atttggcgac 300

gctggccagt acacgtgcca caaaggagga gaagttttaa gccacagttt acttcttctt 360

cacaagaaag aagatggcat ctggagtaca gatattttaa aagaccagaa ggagcctaag 420

aacaaaacct tcctccgctg tgaagctaag aactacagtg gtcgtttcac ctgctggtgg 480

ctcaccacca tctccactga cctcaccttc tctgtaaaat caagccgtgg ttcttctgac 540

ccccaaggag tcacctgtgg ggctgccacg ctcagcgctg aaagagttcg aggcgacaac 600

aaggaatatg aatattctgt ggaatgtcaa gaagattctg cctgcccggc ggcagaagaa 660

agtcttccca tagaagtcat ggtggacgct gttcacaaat taaaatatga aaactacacc 720

agcagcttct tcattcgtga catcatcaaa ccagaccctc ctaagaacct tcagttaaaa 780

ccgctgaaga acagccggca ggtggaagtt tcctgggagt acccagatac gtggagtacg 840

ccgcactcct acttcagttt aaccttctgt gtacaagtac aaggaaaatc aaaaagagag 900

aagaaagatc gtgtcttcac tgacaaaaca tctgccacgg tcatctgccg taagaacgct 960

tccatctcgg ttcgagccca ggaccgctac tacagcagca gctggagtga gtgggcatct 1020

gttccctgca gtggtggcgg cggcggcggc agccgcaacc ttcctgtggc cacgccggac 1080

cctggcatgt tcccgtgcct tcaccactcg caaaatcttc ttcgtgctgt ttctaacatg 1140

ctgcagaagg cgcggcaaac tttagaattc tacccgtgca cttctgaaga aatagaccat 1200

gaagatatca ccaaagataa aaccagcacg gtggaggcct gccttccttt agaacttact 1260

aagaacgaaa gttgccttaa cagccgtgag accagcttca tcaccaatgg cagctgcctt 1320

gctagcagga agaccagctt catgatggcg ctgtgccttt cttccatcta tgaagatctt 1380

aagatgtacc aagtagaatt taaaaccatg aatgccaaat tattaatgga ccccaagcgg 1440

cagatattcc tcgaccaaaa catgctggct gtcattgatg agctcatgca agcattaaac 1500

ttcaactcag aaactgttcc ccagaagtca tctttagaag aaccagattt ctacaaaaca 1560

aaaataaaac tctgcattct tcttcatgcc ttccgcatcc gtgctgtcac cattgaccgt 1620

gtcatgtcct acttaaatgc ttcttgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 105

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_011

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 105

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctggtga tcagctggtt cagcctggtg ttcctggcca gccccctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ttggattggt acccggacgc gccgggggag 180

atggtggtgc tgacgtgcga cacgccggag gaggacggga tcacgtggac gctggaccag 240

agcagcgagg tgctggggag cgggaagacg ctgacgatcc aggtgaagga gttcggggac 300

gcggggcagt acacgtgcca caaggggggg gaggtgctga gccacagcct gctgctgctg 360

cacaagaagg aggacgggat ctggagcaca gatatcctga aggaccagaa ggagccgaag 420

aacaagacgt tcctgaggtg cgaggcgaag aactacagcg ggaggttcac gtgctggtgg 480

ctgacgacga tcagcacgga cctgacgttc agcgtgaaga gcagcagggg gagcagcgac 540

ccgcaggggg tgacgtgcgg ggcggcgacg ctgagcgcgg agagggtgag gggtgacaac 600

aaggagtacg agtacagcgt ggagtgccag gaagatagcg cgtgcccggc ggcggaggag 660

agcctgccga tcgaggtgat ggtggacgcg gtgcacaagc tgaagtacga gaactacacg 720

agcagcttct tcatcagaga tatcatcaag ccggacccgc cgaagaacct gcagctgaag 780

ccgctgaaga acagcaggca ggtggaggtg agctgggagt acccagatac gtggagcacg 840

ccgcacagct acttcagcct gacgttctgc gtgcaggtgc aggggaagag caagagggag 900

aagaaagata gggtgttcac agataagacg agcgcgacgg tgatctgcag gaagaacgcg 960

agcatcagcg tgagggcgca agataggtac tacagcagca gctggagcga gtgggcgagc 1020

gtgccgtgca gcgggggggg gggggggggg agcaggaacc tgccggtggc gacgccggac 1080

ccggggatgt tcccgtgcct gcaccacagc cagaacctgc tgagggcggt gagcaacatg 1140

ctgcagaagg cgaggcagac gctggagttc tacccgtgca cgagcgagga gatcgaccac 1200

gaagatatca cgaaagataa gacgagcacg gtggaggcgt gcctgccgct ggagctgacg 1260

aagaacgaga gctgcctgaa cagcagggag acgagcttca tcacgaacgg gagctgcctg 1320

gcgagcagga agacgagctt catgatggcg ctgtgcctga gcagcatcta cgaggacctg 1380

aagatgtacc aggtggagtt caagacgatg aacgcgaagc tgctgatgga cccgaagagg 1440

cagatcttcc tggaccagaa catgctggcg gtgatcgacg agctgatgca ggcgctgaac 1500

ttcaacagcg agacggtgcc gcagaagagc agcctggagg agccagattt ctacaagacg 1560

aagatcaagc tgtgcatcct gctgcacgcg ttcaggatca gggcggtgac gatcgacagg 1620

gtgatgagct acctgaacgc gagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 106

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_012

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 106

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccatcag 60

cagctggtga tcagctggtt cagcctcgtg tttctggcca gccccctggt ggccatttgg 120

gaactcaaga aggacgtgta cgttgtggaa ctcgactggt accctgacgc cccaggcgaa 180

atggtggtct taacctgcga cacccctgag gaggacggaa tcacctggac cttggaccag 240

agctccgagg tcctcggcag tggcaagacc ctgaccatac aggtgaaaga atttggagac 300

gcagggcaat acacatgtca caagggcggg gaggttcttt ctcactccct tctgcttcta 360

cataaaaagg aagacggaat ttggtctacc gacatcctca aggaccaaaa ggagcctaag 420

aataaaacct tcttacgctg tgaagctaaa aactacagcg gcagattcac ttgctggtgg 480

ctcaccacca tttctaccga cctgaccttc tcggtgaagt cttcaagggg ctctagtgat 540

ccacagggag tgacatgcgg ggccgccaca ctgagcgctg aacgggtgag gggcgataac 600

aaggagtatg aatactctgt cgagtgtcag gaggattcag cttgtcccgc agctgaagag 660

tcactcccca tagaggttat ggtcgatgct gtgcataaac tgaagtacga aaactacacc 720

agcagcttct tcattagaga tattataaaa cctgaccccc ccaagaacct gcaacttaaa 780

cccctgaaaa actctcggca ggtcgaagtt agctgggagt accctgatac ttggtccacc 840

ccccactcgt acttctcact gactttctgt gtgcaggtgc agggcaagag caagagagag 900

aaaaaagatc gtgtattcac agataagacc tctgccaccg tgatctgcag aaaaaacgct 960

tccatcagtg tcagagccca agaccggtac tatagtagta gctggagcga gtgggcaagt 1020

gtcccctgct ctggcggcgg agggggcggc tctcgaaacc tccccgtcgc taccctgat 1080

ccaggaatgt tcccttgcct gcatcactca cagaatctgc tgagagcggt cagcaacatg 1140

ctgcagaaag ctaggcaaac actggagttt tatccttgta cctcagagga gatcgaccac 1200

gaggatatta ccaaagataa gaccagcacg gtggaggcct gcttgcccct ggaactgaca 1260

aagaatgaat cctgccttaa tagccgtgag acctctttta taacaaacgg atcctgcctg 1320

gccagcagga agacctcctt catgatggcc ctctgcctgt cctcaatcta cgaagacctg 1380

aagatgtacc aggtggaatt taaaactatg aacgccaagc tgttgatgga ccccaagcgg 1440

cagatctttc tggatcaaaa tatgctggct gtgatcgacg aactgatgca ggccctcaac 1500

tttaacagcg agaccgtgcc acaaaagagc agtcttgagg agcccgactt ctacaagacc 1560

aagatcaagc tgtgcatcct ccttcatgcc ttcaggataa gagctgtcac catcgacaga 1620

gtcatgagtt acctgaatgc atcctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gcccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 107

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_013

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 107

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctggtca tctcctggtt cagtcttgtc ttcctggcct cgccgctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aagacgttta cgtagtagag ttggattggt acccagacgc acctggagaa 180

atggtggtcc tcacctgtga cacgccagaa gaagacggta tcacctggac gctggaccag 240

agcagtgaag ttcttggaag tggaaaaacg ctgaccatac aagtaaaaga atttggagat 300

gctggccagt acacctgcca caaaggagga gaagttctca gccacagttt attattactt 360

cacaagaaag aagatggcat ctggtccaca gatattttaa aagaccagaa ggagcccaaa 420

aataaaacat ttcttcgatg tgaggccaag aactacagtg gtcgtttcac ctgctggtgg 480

ctgaccacca tctccacaga cctcaccttc agtgtaaaaa gcagccgtgg ttcttctgac 540

ccccaaggag tcacctgtgg ggctgccacg ctctctgcag aaagagttcg aggtgacaac 600

aaagaatatg agtactcggt ggaatgtcaa gaagattcgg cctgcccagc tgctgaggag 660

agtcttccca tagaagtcat ggtggatgct gttcacaaat taaaatatga aaactacacc 720

agcagcttct tcatcagaga tatcatcaaa cctgacccgc ccaagaactt acagctgaag 780

ccgctgaaaa acagccggca ggtagaagtt tcctgggagt acccagatac ctggtccacg 840

ccgcactcct acttctccct caccttctgt gtacaagtac aaggcaagag caagagagag 900

aagaaagatc gtgtcttcac agataaaaca tcagccacgg tcatctgcag gaaaaatgcc 960

agcatctcgg tgcgggccca ggaccgctac tacagcagca gctggagtga gtgggcatct 1020

gtgccctgca gtggtggtgg gggtggtggc agcagaaacc ttcctgtggc cactccagac 1080

cctggcatgt tcccgtgcct tcaccactcc caaaatttac ttcgagctgt ttctaacatg 1140

ctgcagaaag cacggcaaac tttagaattc tacccgtgca cttctgaaga aattgaccat 1200

gaagatatca caaaagataa aaccagcaca gtggaggcct gtcttccttt agagctgacc 1260

aaaaatgaat cctgcctcaa cagcagagag accagcttca tcaccaatgg cagctgcctg 1320

gcctccagga aaaccagctt catgatggcg ctctgcctca gctccatcta tgaagatttg 1380

aagatgtacc aagtagaatt taaaaccatg aatgccaaat tattaatgga ccccaagagg 1440

cagatatttt tagatcaaaa catgctggca gttattgatg agctcatgca agcattaaac 1500

ttcaacagtg agacggtacc tcaaaaaagc agccttgaag agccagattt ctacaaaacc 1560

aagatcaaac tctgcatttt acttcatgcc ttccgcatcc gggcggtcac cattgaccgt 1620

gtcatgtcct acttaaatgc ctcgtgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gcccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 108

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_014

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 108

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagcttgtga tttcttggtt ctctcttgtg ttccttgctt ctcctcttgt ggctatttgg 120

gagttaaaaa aggacgtgta cgtggtggag cttgactggt accctgacgc acctggcgag 180

atggtggtgc ttacttgtga cactcctgag gaggacggca ttacttggac gcttgaccag 240

tcttctgagg tgcttggctc tggcaaaaca cttactattc aggtgaagga gttcggggat 300

gctggccagt acacttgcca caagggcggc gaggtgcttt ctcactctct tcttcttctt 360

cacaagaagg aggacggcat ttggtctact gacattttaa aagaccagaa ggagcccaag 420

aacaaaacat tccttcgttg cgaggccaag aactactctg gccgtttcac ttgctggtgg 480

cttactacta tttctactga ccttactttc tctgtgaagt cttctcgtgg ctcttctgac 540

cctcagggcg tgacttgtgg ggctgctact ctttctgctg agcgtgtgcg tggtgacaac 600

aaggagtacg agtactctgt ggagtgccag gaagattctg cttgccctgc tgctgaggag 660

tctcttccta ttgaggtgat ggtggatgct gtgcacaagt taaaatacga gaactacact 720

tcttctttct tcattcgtga cattattaag cctgaccctc ccaagaacct tcagttaaaa 780

cctttaaaaa actctcgtca ggtggaggtg tcttgggagt accctgacac ttggtctact 840

cctcactctt acttctctct tactttctgc gtgcaggtgc agggcaagtc taagcgtgag 900

aagaaggacc gtgtgttcac tgacaaaaca tctgctactg tgatttgcag gaagaatgca 960

tctatttctg tgcgtgctca ggaccgttac tactcttctt cttggtctga gtgggcttct 1020

gtgccttgct ctggcggcgg cggcggcggc tccagaaatc ttcctgtggc tactcctgac 1080

cctggcatgt tcccttgcct tcaccactct cagaaccttc ttcgtgctgt gagcaacatg 1140

cttcagaagg ctcgtcaaac tcttgagttc tacccttgca cttctgagga gattgaccac 1200

gaagatatca ccaaagataa aacatctact gtggaggctt gccttcctct tgagcttacc 1260

aagaatgaat cttgcttaaa ttctcgtgag acgtctttca tcaccaacgg ctcttgcctt 1320

gcctcgcgca aaacatcttt catgatggct ctttgccttt cttctattta cgaagattta 1380

aaaatgtacc aggtggagtt caaaacaatg aatgcaaagc ttcttatgga ccccaagcgt 1440

cagattttcc ttgaccagaa catgcttgct gtgattgacg agcttatgca ggctttaaat 1500

ttcaactctg agacggtgcc tcagaagtct tctcttgagg agcctgactt ctacaagacc 1560

aagattaagc tttgcattct tcttcatgct ttccgtattc gtgctgtgac tattgaccgt 1620

gtgatgtctt acttaaatgc ttcttgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 109

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_015

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 109

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgtcaccag 60

cagctggtga tcagctggtt tagcctggtg tttctggcca gccccctggt ggccatctgg 120

gaactgaaga aagacgtgta cgtggtagaa ctggattggt atccggacgc tcccggcgaa 180

atggtggtgc tgacctgtga cacccccgaa gaagacggaa tcacctggac cctggaccag 240

agcagcgagg tgctgggcag cggcaaaacc ctgaccatcc aagtgaaaga gtttggcgat 300

gccggccagt acacctgtca caaaggcggc gaggtgctaa gccattcgct gctgctgctg 360

cacaaaaagg aagatggcat ctggagcacc gatatcctga aggaccagaa agaacccaaa 420

aataagacct ttctaagatg cgaggccaag aattatagcg gccgtttcac ctgctggtgg 480

ctgacgacca tcagcaccga tctgaccttc agcgtgaaaa gcagcagagg cagcagcgac 540

ccccaaggcg tgacgtgcgg cgccgccacc ctgagcgccg agagagtgag aggcgacaac 600

aaggagtatg agtacagcgt ggagtgccag gaagatagcg cctgccccgc cgccgaggag 660

agcctgccca tcgaggtgat ggtggatgcc gtgcacaagc tgaagtatga aaactacacc 720

agcagcttct tcatcagaga tatcatcaaa cccgaccccc ccaagaacct gcagctgaag 780

cccctgaaga atagccggca ggtggaggtg agctgggagt accccgacac ctggagcacc 840

ccccatagct acttcagcct gaccttctgc gtgcaggtgc agggcaagag caagagagaa 900

aagaaagata gagtgttcac agataagacc agcgccacgg tgatctgcag aaaaaatgcc 960

agcatcagcg tgagagccca agatagatac tatagcagca gctggagcga atgggccagc 1020

gtgccctgca gcggcggcgg cggcggcggc agcagaaacc tgcccgtggc caccccccgac 1080

cccggcatgt tcccctgcct gcaccacagc caaaacctgc tgagagccgt gagcaacatg 1140

ctgcagaagg cccggcagac cctggaattt tacccctgca ccagcgaaga gatcgatcat 1200

gaagatatca ccaaagataa aaccagcacc gtggaggcct gtctgcccct ggaactgacc 1260

aagaatgaga gctgcctaaa tagcagagag accagcttca taaccaatgg cagctgcctg 1320

gccagcagaa agaccagctt tatgatggcc ctgtgcctga gcagcatcta tgaagacctg 1380

aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aatgccaagc tgctgatgga tcccaagcgg 1440

cagatctttc tggatcaaaa catgctggcc gtgatcgatg agctgatgca ggccctgaat 1500

ttcaacagcg agaccgtgcc ccaaaaaagc agcctggaag aaccggattt ttataaaacc 1560

aaaatcaagc tgtgcatact gctgcatgcc ttcagaatca gagccgtgac catcgataga 1620

gtgatgagct atctgaatgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 110

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_016

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 110

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctggtca tcagctggtt cagcctggtc ttcctggcca gccccctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aggacgtata cgtagtggag ttggattggt acccagacgc tcctggggag 180

atggtggtgc tgacctgtga caccccagaa gaggacggta tcacctggac cctggaccag 240

agctcagaag tgctgggcag tggaaaaacc ctgaccatcc aggtgaagga gtttggagat 300

gctggccagt acacctgcca caagggtggt gaagtgctga gccacagcct gctgctgctg 360

cacaagaagg aggatggcat ctggagcaca gatatcctga aggaccagaa ggagcccaag 420

aacaagacct tccttcgctg tgaagccaag aactacagtg gccgcttcac ctgctggtgg 480

ctgaccacca tcagcacaga cctcaccttc tcggtgaaga gcagcagagg cagctcagac 540

ccccagggtg tcacctgtgg ggcggccacg ctgtcggcgg agagagttcg aggtgacaac 600

aaggagtatg aatactcggt ggagtgccag gaagattcgg cgtgcccggc ggcagaagag 660

agcctgccca tagaagtgat ggtggatgct gtgcacaagc tgaagtatga aaactacacc 720

agcagcttct tcatcagaga tatcatcaag ccagacccgc ccaagaacct gcagctgaag 780

cccctgaaga acagccggca ggtggaggtt tcctgggagt acccagatac gtggagcacc 840

ccccacagct acttcagcct gaccttctgt gtccaggtgc agggcaagag caagagagag 900

aagaaagata gagtcttcac agataagacc tcggccacgg tcatctgcag aaagaatgcc 960

tccatctcgg ttcgagccca agatagatac tacagcagca gctggtcaga atgggcctcg 1020

gtgccctgca gtggtggcgg cggcggcggc agcagaaacc tgcctgttgc caccccagac 1080

cctgggatgt tcccctgcct gcaccacagc cagaacttat tacgagctgt ttctaacatg 1140

ctgcagaagg cccggcagac cctggagttc tacccctgca cctcagaaga gattgaccat 1200

gaagatatca ccaaagataa gaccagcact gtagaggcct gcctgcccct ggagctgacc 1260

aagaatgaaa gctgcctgaa cagcagagag accagcttca tcaccaatgg aagctgcctg 1320

gccagcagaa agaccagctt catgatggcc ctgtgcctga gcagcatcta tgaagacctg 1380

aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aatgcaaagc tgctgatgga ccccaagcgg 1440

cagatatttt tggaccagaa catgctggct gtcattgatg agctgatgca ggccctgaac 1500

ttcaactcag aaactgtacc ccagaagagc agcctggagg agccagattt ctacaagacc 1560

aagatcaagc tgtgcatcct gcttcatgct ttcagaatca gagctgtcac cattgaccgc 1620

gtgatgagct acttaaatgc ctcgtgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 111

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_017

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 111

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctggtaa tcagctggtt ttccctcgtc tttctggcat cacccctggt ggctatctgg 120

gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ctggattggt accctgacgc cccgggggaa 180

atggtggtgt taacctgcga cacgcctgag gaggacggca tcacctggac gctggaccag 240

agcagcgagg tgcttgggtc tggtaaaact ctgactattc aggtgaaaga gttcggggat 300

gccggccaat atacttgcca caagggtggc gaggtgcttt ctcattctct gctcctgctg 360

cacaagaaag aagatggcat ttggtctact gatattctga aagaccagaa ggagcccaag 420

aacaagacct ttctgagatg cgaggctaaa aactacagcg gaagatttac ctgctggtgg 480

ctgaccacaa tctcaaccga cctgacattt tcagtgaagt ccagcagagg gagctccgac 540

cctcagggcg tgacctgcgg agccgccact ctgtccgcag aaagagtgag aggtgataat 600

aaggagtacg agtattcagt cgagtgccaa gaagattctg cctgcccagc cgccgaggag 660

agcctgccaa tcgaggtgat ggtagatgcg gtacacaagc tgaagtatga gaactacaca 720

tcctccttct tcataagaga tattatcaag cctgacccac ctaaaaatct gcaactcaag 780

cctttgaaaa attcacggca ggtggaggtg agctgggagt accctgatac ttggagcacc 840

ccccatagct acttttcgct gacattctgc gtccaggtgc agggcaagtc aaagagagag 900

aagaaggatc gcgtgttcac tgataaaaca agcgccacag tgatctgcag aaaaaacgct 960

agcattagcg tcagagcaca ggaccggtat tactccagct cctggagcga atgggcatct 1020

gtgccctgca gcggtggggg cggaggcgga tccagaaacc tccccgttgc cacacctgat 1080

cctggaatgt tcccctgtct gcaccacagc cagaacctgc tgagagcagt gtctaacatg 1140

ctccagaagg ccaggcagac cctggagttt taccccctgca ccagcgagga aatcgatcac 1200

gaagatatca ccaaagataa aacctccacc gtggaggcct gcctgcccct ggaactgacc 1260

aaaaacgaga gctgcctgaa tagcagggag acctccttca tcaccaacgg ctcatgcctt 1320

gccagccgga aaactagctt catgatggcc ctgtgcctgt cttcgatcta tgaggacctg 1380

aaaatgtacc aggtcgaatt taagacgatg aacgcaaagc tgctgatgga ccccaagcgg 1440

cagatctttc tggaccagaa catgctggca gtcatagatg agttgatgca ggcattaaac 1500

ttcaacagcg agaccgtgcc tcagaagtcc agcctcgagg agccagattt ttataagacc 1560

aagatcaaac tatgcatcct gctgcatgct ttcaggatta gagccgtcac catcgatcga 1620

gtcatgtctt acctgaatgc tagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 112

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_018

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 112

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgtcaccaa 60

cagttagtaa tctcctggtt ttctctggtg tttctggcca gccccctcgt ggccatctgg 120

gagcttaaaa aggacgttta cgtggtggag ttggattggt atcccgacgc tccaggcgaa 180

atggtcgtgc tgacctgcga taccctgaa gaagacggta tcacctggac gctggaccag 240

tcttccgagg tgcttggatc tggcaaaaca ctgacaatac aagttaagga gttcggggac 300

gcagggcagt acacctgcca caaaggcggc gaggtcctga gtcactccct gttactgctc 360

cacaagaaag aggacggcat ttggtccacc gacattctga aggaccagaa ggagcctaag 420

aataaaactt tcctgagatg cgaggcaaaa aactatagcg gccgctttac ttgctggtgg 480

cttacaacaa tctctaccga tttaactttc tccgtgaagt ctagcagagg atcctctgac 540

ccgcaaggag tgacttgcgg agccgccacc ttgagcgccg aaagagtccg tggcgataac 600

aaagaatacg agtactccgt ggagtgccag gaagattccg cctgcccagc tgccgaggag 660

tccctgccca ttgaagtgat ggtggatgcc gtccacaagc tgaagtacga aaactatacc 720

agcagcttct tcatccggga tatcattaag cccgaccctc ctaaaaacct gcaacttaag 780

cccctaaaga atagtcggca ggttgaggtc agctgggaat atcctgacac atggagcacc 840

ccccactctt atttctccct gaccttctgc gtgcaggtgc agggcaagag taaacgggag 900

aaaaaagata gggtctttac cgataaaacc agcgctacgg ttatctgtcg gaagaacgct 960

tccatctccg tccgcgctca ggatcgttac tactcgtcct catggagcga gtgggccagc 1020

gtgccctgca gcggcggcgg tggaggcgga tccagaaatc tgcctgttgc cacaccagac 1080

cctggcatgt tcccctgtct gcatcatagc cagaacctgc tcagagccgt gagcaacatg 1140

ctccagaagg ccaggcaaac tttggagttc tacccgtgta catctgagga aatcgatcac 1200

gaagatataa ccaaagataa aacctctaca gtagaggctt gtttgcccct ggagttgacc 1260

aaaaacgaga gttgcctgaa cagtcgcgag acgagcttca ttactaacgg cagctgtctc 1320

gcctccagaa aaacatcctt catgatggcc ctgtgtcttt ccagcatata cgaagacctg 1380

aaaatgtacc aggtcgagtt caaaacaatg aacgccaagc tgcttatgga ccccaagcgg 1440

cagatcttcc tcgaccaaaa catgctcgct gtgatcgatg agctgatgca ggctctcaac 1500

ttcaattccg aaacagtgcc acagaagtcc agtctggaag aacccgactt ctacaagacc 1560

aagattaagc tgtgtatttt gctgcatgcg tttagaatca gagccgtgac cattgatcgg 1620

gtgatgagct acctgaacgc ctcgtgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 113

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_019

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 113

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagcttgtca tctcctggtt ttctcttgtc ttcctggcct cgccgctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aagacgttta cgtagtagag ttggattggt acccagacgc acctggagaa 180

atggtggttc tcacctgtga cactcctgaa gaagacggta tcacctggac gctggaccaa 240

agctcagaag ttcttggcag tggaaaaacg ctgaccatac aagtaaaaga atttggggat 300

gctggccagt acacgtgcca caaaggagga gaagttctca gccacagttt acttcttctt 360

cacaagaaag aagatggcat ctggtccaca gatattttaa aagaccagaa ggagcccaag 420

aacaaaacct tcctccgctg tgaggccaag aactacagtg gtcgtttcac ctgctggtgg 480

ctcaccacca tctccactga cctcaccttc tctgtaaaaa gcagccgtgg ttcttctgac 540

ccccaaggag tcacctgtgg ggctgccacg ctctcggcag aaagagttcg aggtgacaac 600

aaggaatatg aatattctgt ggaatgtcaa gaagattctg cctgcccggc ggcagaagaa 660

agtcttccca tagaagtcat ggtggatgct gttcacaaat taaaatatga aaactacacc 720

agcagcttct tcattcgtga catcatcaaa ccagacccgc ccaagaacct tcagttaaaa 780

cctttaaaaa acagccggca ggtagaagtt tcctgggagt acccagatac gtggtccacg 840

ccgcactcct acttcagttt aaccttctgt gtacaagtac aaggaaaatc aaaaagagag 900

aagaaagatc gtgtcttcac tgacaaaaca tctgccacgg tcatctgcag gaagaatgcc 960

tccatctcgg ttcgagccca ggaccgctac tacagcagca gctggagtga gtgggcatct 1020

gttccctgca gtggtggcgg cggcggcggc agccgcaacc ttcctgtggc cacgccggac 1080

cctggcatgt tcccgtgcct tcaccactcc caaaatcttc ttcgtgctgt ttctaacatg 1140

ctgcagaagg cgcgccaaac tttagaattc tacccgtgca cttctgaaga aatagaccat 1200

gaagatatca ccaaagataa aaccagcacg gtggaggcct gccttccttt agagctgacc 1260

aagaatgaat cctgcctcaa cagcagagag accagcttca tcaccaatgg cagctgcctg 1320

gcctcgcgca agaccagctt catgatggcg ctgtgccttt cttccatcta tgaagattta 1380

aagatgtacc aagtagaatt taaaaccatg aatgccaaat tattaatgga ccccaaacgg 1440

cagatatttt tggatcaaaa catgctggct gtcattgatg agctcatgca agcattaaac 1500

ttcaactcag aaactgttcc ccagaagtca tctttagaag agccagattt ctacaaaaca 1560

aaaataaaac tctgcattct tcttcatgcc ttccgcatcc gtgctgtcac cattgaccgt 1620

gtcatgtcct acttaaatgc ttcttgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gcccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 114

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_020

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 114

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctggtga tcagctggtt cagcctggtg ttcctggcta gccctctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ttggattggt accccgacgc tcccggcgag 180

atggtggtgc tgacctgcga caccccgag gaggacggga tcacctggac cctggatcag 240

tcaagcgagg tgctgggaag cggcaagacc ctgaccatcc aggtgaagga gttcggcgac 300

gccggccaat acacttgcca caagggaggc gaggtgctgt cccactccct cctgctgctg 360

cacaaaaagg aagacggcat ctggagcacc gacatcctga aagaccagaa ggagcctaag 420

aacaaaacat tcctcagatg cgaggccaag aattactccg ggagattcac ctgttggtgg 480

ctgaccacca tcagcacaga cctgaccttc agcgtgaaga gcagcagagg cagcagcgac 540

ccccagggcg tgacctgtgg cgccgccacc ctgagcgccg aaagagtgcg cggcgacaac 600

aaggagtacg agtactccgt ggaatgccag gaagatagcg cctgccccgc cgccgaggag 660

agcctgccca tcgaggtgat ggtggacgcc gtccacaagc tgaagtacga gaactacacc 720

tctagcttct tcatcagaga tatcatcaag cccgatcccc ccaagaacct gcagctgaaa 780

cccctgaaga acagccggca ggtggaggtg agctgggagt atcccgacac ctggtccacc 840

ccccacagct attttagcct gaccttctgc gtgcaagtgc agggcaagag caagagagag 900

aagaaggacc gcgtgttcac cgacaaaacc agcgccaccg tgatctgcag aaagaacgcc 960

agcatcagcg tgagggccca ggatagatac tacagttcca gctggagcga gtgggccagc 1020

gtgccctgca gcggcggcgg cgggggaggc tcgagaaacc tgcccgtggc tacccccgat 1080

cccggaatgt tcccctgcct gcaccacagc cagaacctgc tgagggcggt gtccaacatg 1140

cttcagaagg cccggcagac cctggagttc tacccctgta cctctgagga gatcgatcat 1200

gaagatatca caaaagataa aaccagcacc gtggaggcct gcctgcccct ggagctgacc 1260

aagaacgaga gctgcctgaa ctcccgcgag accagcttca tcacgaacgg cagctgcctg 1320

gccagcagga agacctcctt catgatggcc ctgtgcctga gcagcatcta cgaggacctg 1380

aaaatgtacc aggtggagtt taagaccatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaagcgg 1440

caaatcttcc tggaccagaa catgctggca gtgatcgacg agctcatgca ggccctgaac 1500

ttcaatagcg agacggtccc ccagaagagc agcctggagg agcccgactt ttacaagacc 1560

aagatcaagc tgtgcatcct gctgcacgcc tttagaatcc gtgccgtgac cattgacaga 1620

gtgatgagct acctgaatgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gcccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 115

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_021

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 115

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctggtga tcagctggtt cagcctggtg ttcctggcca gccctctggt tgccatctgg 120

gagctgaaga aagacgtgta cgtcgtggaa ctggactggt atccggacgc cccgggcgag 180

atggtggtgc tgacctgtga cacccccgag gaggacggca tcacctggac gctggaccaa 240

tcctccgagg tgctgggaag cggcaagacc ctgaccatcc aggtgaagga attcggggac 300

gccgggcagt acacctgcca caaggggggc gaagtgctgt cccactcgct gctgctcctg 360

cataagaagg aggatggaat ctggtccacc gacatcctca aagatcagaa ggagcccaag 420

aacaagacgt tcctgcgctg tgaagccaag aattattcgg ggcgattcac gtgctggtgg 480

ctgacaacca tcagcaccga cctgacgttt agcgtgaaga gcagcagggg gtccagcgac 540

ccccagggcg tgacgtgcgg cgccgccacc ctctccgccg agagggtgcg gggggacaat 600

aaggagtacg agtacagcgt ggaatgccag gaggacagcg cctgccccgc cgcggaggaa 660

agcctcccga tagaggtgat ggtggacgcc gtgcacaagc tcaagtatga gaattacacc 720

agcagctttt tcatccggga cattatcaag cccgaccccc cgaagaacct ccagctgaag 780

cccctgaaga acagccggca ggtggaagtc tcctgggagt atcccgacac ctggagcacc 840

ccgcacagct acttctccct gaccttctgt gtgcaggtgc agggcaagtc caagagggaa 900

aagaaggaca gggttttcac cgacaagacc agcgcgaccg tgatctgccg gaagaacgcc 960

agcataagcg tccgcgccca agataggtac tacagcagct cctggagcga gtgggctagc 1020

gtgccctgca gcgggggcgg gggtgggggc tccaggaacc tgccagtggc gacccccgac 1080

cccggcatgt tcccctgcct ccatcacagc cagaacctgc tgagggccgt cagcaatatg 1140

ctgcagaagg ccaggcagac cctggaattc tacccctgca cgtcggagga gatcgatcac 1200

gaggatatca caaaagacaa gacttccacc gtggaggcct gcctgccccc ggagctcacc 1260

aagaatgagt cctgtctgaa ctcccgggaa accagcttca tcaccaacgg gtcctgcctg 1320

gccagcagga agaccagctt tatgatggcc ctgtgcctgt cgagcatcta cgaggacctg 1380

aagatgtacc aggtcgagtt caagacaatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaagagg 1440

caaatcttcc tggaccagaa tatgcttgcc gtcatcgacg agctcatgca ggccctgaac 1500
ttcaactccg agaccgtgcc ccagaagagc agcctggagg agcccgactt ctacaagacc 1560
aagatcaagc tgtgcatcct gctgcacgcg ttcaggatcc gggcagtcac catcgaccgt 1620
gtgatgtcct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gcccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 116
<211> 1890
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> hIL12AB_022
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 5' terminal guanosine cap
<400> 116

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccatcag 60
cagctggtga tcagctggtt cagcctggtg ttcctcgcct ctcccctggt ggccatctgg 120
gagctcaaaa aggacgtgta cgtggtggag ctcgactggt acccagacgc ccccggggag 180
atggtggtgc tgacctgcga cacccccgaa gaagacggca tcacgtggac cctcgaccag 240

tccagcgagg tgctggggag cgggaagact ctgaccatcc aggtcaagga gttcggggac 300
gccgggcagt acacgtgcca caagggcggc gaagtcttaa gccacagcct gctcctgctg 360
cacaagaagg aggacgggat ctggtccaca gacatactga aggaccagaa ggagccgaag 420
aataaaacct ttctgaggtg cgaggccaag aactattccg gcaggttcac gtgctggtgg 480
cttacaacaa tcagcacaga cctgacgttc agcgtgaagt ccagccgcgg cagcagcgac 540
ccccaggggg tgacctgcgg cgccgccacc ctgagcgccg agcgggtgcg cggggacaac 600
aaggagtacg agtactccgt ggagtgccag gaagacagcg cctgtcccgc cgccgaagag 660

agcctgccta tcgaggtcat ggtagatgca gtgcataagc tgaagtacga gaactatacg 720
agcagctttt tcatacgcga catcatcaag cccgaccccc ccaagaacct gcagcttaag 780

cccctgaaga atagccggca ggtggaggtc tcctgggagt accccgacac ctggtcaacg 840

ccccacagct acttctccct gacctttgt gtccaagtcc agggaaagag caagagggag 900

aagaaagatc gggtgttcac cgacaagacc tccgccacgg tgatctgcag gaagaacgcc 960

agcatctccg tgagggcgca agacaggtac tactccagca gctggtccga atgggccagc 1020

gtgccctgct ccggcggcgg gggcggcggc agccgaaacc tacccgtggc cacgccggat 1080

cccggcatgt ttccctgcct gcaccacagc cagaacctcc tgagggccgt gtccaacatg 1140

ctgcagaagg ccaggcagac tctggagttc tacccctgca cgagcgagga gatcgatcac 1200

gaggacatca ccaaggataa gaccagcact gtggaggcct gccttcccct ggagctgacc 1260

aagaacgaga gctgtctgaa ctccagggag acctcattca tcaccaacgg ctcctgcctg 1320

gccagcagga aaaccagctt catgatggcc ttgtgtctca gctccatcta cgaggacctg 1380

aagatgtatc aggtcgagtt caagacaatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaaaagg 1440

cagatcttcc tggaccagaa catgctggcc gtcatcgacg agctgatgca ggccctgaac 1500

ttcaacagcg agacggtgcc ccagaaaagc tccctggagg agcccgactt ctacaagacc 1560

aagatcaagc tgtgcatcct gctgcacgcc ttcaggatca gggcagtgac catcgaccgg 1620

gtgatgtcat accttaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gcccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 117

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_023

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 117

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccatcag 60

cagctggtga tctcctggtt cagcctggtg tttctggcct cgcccctggt cgccatctgg 120

gagctgaaga aagacgtgta cgtcgtcgaa ctggactggt accccgacgc ccccggggag 180

atggtggtgc tgacctgcga cacgccggag gaggacggca tcacctggac cctggatcaa 240

agcagcgagg tgctgggcag cggcaagacc ctgaccatcc aagtgaagga attcggcgat 300

gccggccagt acacctgtca caaaggggge gaggtgctca gccacagcct gctgctgctg 360
cacaagaagg aggatggcat ctggagcacc gatatcctga aggaccagaa agagcccaag 420
aacaagacgt tcctgaggtg cgaggccaag aactacagcg gtaggttcac gtgttggtgg 480
ctgaccacca tcagcaccga cctgacgttc agcgtgaaga gctccagggg cagctccgac 540
ccacaggggg tgacgtgcgg ggccgcaacc ctcagcgccg aaagggtgcg gggggacaac 600
aaggagtacg aatactccgt ggagtgccag gaagattcgg cctgccccgc cgcggaggag 660
agcctcccca tcgaggtaat ggtggacgcc gtgcataagc tgaagtacga gaactacacc 720

agctcgttct tcatccgaga catcatcaaa cccgacccgc ccaaaaatct gcagctcaag 780
cccctgaaga actccaggca ggtggaggtg agctgggagt accccgacac ctggtccacc 840
ccgcacagct acttctccct gacattctgc gtgcaggtgc agggcaagag caagcgggag 900
aagaaggaca gggtgttcac cgacaagacg agcgccaccg tgatctgccg aaagaacgcc 960
agcatctcgg tgcgcgccca ggataggtac tattccagct cctggagcga gtgggcctcg 1020
gtaccctgca gcggcggcgg gggcggcggc agtaggaatc tgcccgtggc taccccggac 1080
ccgggcatgt tcccctgcct ccaccacagc cagaacctgc tgagggccgt gagcaacatg 1140

ctgcagaagg ccagacagac gctggagttc taccctgca cgagcgagga gatcgaccac 1200
gaggacatca ccaaggataa aacttccacc gtcgaggcct gcctgccctt ggagctgacc 1260
aagaatgaat cctgtctgaa cagcagggag acctcgttta tcaccaatgg cagctgcctc 1320
gcctccagga agaccagctt catgatggcc ctctgtctga gctccatcta tgaggacctg 1380
aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aacgcgaagc tgctgatgga ccccaagagg 1440
cagatcttcc tggatcagaa tatgctggcg gtgatcgacg agctcatgca ggccctcaat 1500
ttcaatagcg agacagtgcc ccagaagtcc tccctggagg agcccgactt ctacaagacc 1560

aagatcaagc tgtgtatcct gctgcacgcc ttccggatcc gggccgtcac catcgaccgg 1620
gtcatgagct acctcaatgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680
gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740
attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 118
<211> 1890
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_024

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 118

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctggtga tctcctggtt ctccctggtg ttcctggcct cgcccctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aggacgtgta cgtcgtggag ctcgactggt accccgacgc ccctggcgag 180

atggtggtgc tgacctgcga caccccagag gaggatggca tcacctggac cctggatcag 240

tcctccgagg tgctgggctc cggcaagacg ctgaccatcc aagtgaagga gttcggtgac 300

gccggacagt atacctgcca taagggcggc gaggtcctgt cccacagcct cctcctcctg 360

cataagaagg aggacggcat ctggagcacc gacatcctga aggaccagaa ggagcccaag 420

aacaagacct ttctgaggtg cgaggccaag aactacagcg gccgattcac ctgctggtgg 480

ctcaccacca tatccaccga cctgactttc tccgtcaagt cctcccgggg gtccagcgac 540

ccccagggag tgacctgcgg cgccgccacc ctcagcgccg agcgggtgcg gggggacaac 600

aaggagtacg aatactccgt cgagtgccag gaggactccg cctgcccggc cgccgaggag 660

agcctgccca tcgaggtgat ggtcgacgcg gtgcacaagc tgaagtacga gaactacacc 720

agcagtttct tcatcaggga tatcatcaag ccagatcccc cgaagaatct gcaactgaag 780

ccgctgaaaa actcacgaca ggtggaggtg agctgggagt accccgacac gtggagcacc 840

ccacattcct acttcagcct gaccttctgc gtgcaggtcc agggcaagag caagcgggag 900

aagaaggaca gggtgttcac ggataagacc agtgccaccg tgatctgcag gaagaacgcc 960

tctattagcg tgagggccca ggatcggtat tactcctcga gctggagcga atgggcctcc 1020

gtgccctgca gtgggggggg tggaggcggg agcaggaacc tgcccgtagc aacccccgac 1080

cccgggatgt tcccctgtct gcaccactcg cagaacctgc tgcgcgcggt gagcaacatg 1140

ctccaaaaag cccgtcagac cttagagttc taccctgca ccagcgaaga aatcgaccac 1200

gaagacatca ccaaggacaa aaccagcacc gtggaggcgt gcctgccgct ggagctgacc 1260

aagaacgaga gctgcctcaa ctccagggag accagcttta tcaccaacgg ctcgtgccta 1320

gccagccgga aaaccagctt catgatggcc ctgtgcctga gctccattta cgaggacctg 1380

aagatgtatc aggtggagtt caagaccatg aatgccaaac tcctgatgga ccccaagagg 1440

cagatcttcc tggaccagaa catgctcgcg gtgatcgatg agctgatgca ggccctgaac 1500

tttaatagcg agaccgtgcc ccagaaaagc agcctggagg agccggactt ctacaagacc 1560

aaaatcaagc tgtgcatcct gctccacgcc ttccgcatcc gggccgtgac catcgacagg 1620

gtgatgagct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 119

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_025

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 119

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccatcag 60

cagctggtga tttcctggtt ctccctggtg ttcctggcca gccccctcgt ggcgatctgg 120

gagctaaaga aggacgtgta cgtggtggag ctggactggt acccggacgc acccggcgag 180

atggtcgttc tgacctgcga tacgccagag gaggacggca tcacctggac cctcgatcag 240

agcagcgagg tcctggggag cggaaagacc ctgaccatcc aggtcaagga gttcggcgac 300

gccggccagt acacctgcca caaaggtggc gaggtcctga gccactcgct gctgctcctg 360

cataagaagg aggacggaat ctggagcaca gacatcctga aagaccagaa ggagcccaag 420

aacaagacct tcctgaggtg cgaggccaag aactacagcg ggcgcttcac gtgctggtgg 480

ctgaccacca tcagcacgga cctcaccttc tccgtgaaga gcagccgggg atccagcgat 540

ccccaaggcg tcacctgcgg cgcggccacc ctgagcgcgg agagggtcag gggcgataat 600

aaggagtatg agtacagcgt ggagtgccag gaggacagcg cctgcccggc cgccgaggag 660

tccctgccaa tcgaagtgat ggtcgacgcc gtgcacaagc tgaagtacga gaactacacc 720

agcagcttct tcatccggga tatcatcaag cccgatcccc cgaagaacct gcagctgaag 780

cccctcaaga acagccggca ggtggaggtg agttgggagt accccgacac ctggtcaacg 840

ccccacagct acttctccct gaccttctgt gtgcaggtgc agggaaagag caagagggag 900

aagaaagacc gggtcttcac cgacaagacc agcgccacgg tgatctgcag gaagaacgca 960

agcatctccg tgagggccca ggacaggtac tacagctcca gctggtccga atgggccagc 1020

gtgccctgta gcggcggcgg gggcggtggc agccgcaacc tcccagtggc cacccccgac 1080

cccggcatgt tcccctgcct gcaccacagc cagaatctgc tgagggccgt gagtaacatg 1140

ctgcagaagg caaggcaaac cctcgaattc tatccctgca cctccgagga gatcgaccac 1200

gaggatatca ccaaggacaa gaccagcacc gtcgaggcct gtctcccccc ggagctgacc 1260

aagaatgaga gctgcctgaa cagccgggag accagcttca tcaccaacgg gagctgcctg 1320

gcctccagga agacctcgtt catgatggcg ctgtgcctct caagcatata cgaggatctg 1380

aagatgtacc aggtggagtt taagacgatg aacgccaagc tgctgatgga cccgaagagg 1440

cagatcttcc tggaccagaa catgctggcc gtgatagacg agctcatgca ggccctgaac 1500

ttcaactccg agaccgtgcc gcagaagtca tccctcgagg agcccgactt ctataagacc 1560

aagatcaagc tgtgcatcct gctccacgcc ttccggataa gggccgtgac gatcgacagg 1620

gtgatgagct accttaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 120

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_026

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 120

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctcgtga tcagctggtt ctccctggtg tttctcgcca gccccctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ctggactggt accctgacgc cccgggggag 180

atggtcgtgc tgacctgcga cacccccgaa gaggacggta tcacctggac cctggaccag 240

tccagcgagg tgctgggcag cggcaagacc ctgactattc aagtcaagga gttcggagac 300

gccggccagt acacctgcca caagggtgga gaggtgttat cacacagcct gctgctgctg 360

cacaagaagg aagacgggat ctggagcacc gacatcctga aggaccagaa ggagcccaaa 420

aacaagacct tcctgcggtg cgaggccaag aactattcgg gccgctttac gtgctggtgg 480

ctgaccacca tcagcactga tctcaccttc agcgtgaagt cctcccgggg gtcgtccgac 540

ccccaggggg tgacctgcgg ggccgccacc ctgtccgccg agagagtgag gggcgataat 600

aaggagtacg agtacagcgt tgagtgccag gaagatagcg cctgtcccgc cgccgaggag 660

agcctgccca tcgaggtgat ggtggacgcc gtccacaagc tgaagtatga gaactacacc 720

tcaagcttct tcatcaggga catcatcaaa cccgatccgc ccaagaatct gcagctgaag 780

cccctgaaaa atagcaggca ggtggaggtg agctgggagt accccgacac ctggtccacc 840

ccccatagct atttctccct gacgttctgc gtgcaggtgc aagggaagag caagcgggag 900

aagaaggacc gggtgttcac cgacaagacc tccgccaccg tgatctgtag gaagaacgcg 960

tcgatctcgg tcagggccca ggacaggtat tacagcagca gctggagcga gtgggcgagc 1020

gtgccctgct cgggcggcgg cggcggcggg agcagaaatc tgcccgtggc caccccagac 1080

cccggaatgt tcccctgcct gcaccattcg cagaacctcc tgagggccgt gagcaacatg 1140

ctgcagaagg cccgccagac gctggagttc tacccctgca cgagcgagga gatcgaccac 1200

gaagacatca ccaaggacaa aaccagcacc gtggaggcct gcctgccccc ggagctgacc 1260

aaaaacgaat cctgcctcaa cagccgggag accagcttca tcaccaacgg cagctgcctg 1320

gccagccgaa agacctcctt catgatggcc ctctgcctga gcagcatcta tgaggatctg 1380

aagatgtatc aggtggagtt caagaccatg aatgccaagc tgctgatgga ccccaagagg 1440

cagatattcc tggaccagaa tatgctggcc gtgatcgacg agctgatgca ggccctgaac 1500

ttcaacagcg agaccgtccc ccagaagtcc agcctggagg agccggactt ttacaaaacg 1560

aagatcaagc tgtgcatact gctgcacgcc ttcaggatcc gggccgtgac aatcgacagg 1620

gtgatgtcct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctccccccа gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 121

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_027

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 121

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgtcaccag 60

cagctggtga tcagctggtt ctccctggtg ttcctggcca gccccctggt ggccatctgg 120

gagctcaaga aggacgtcta cgtcgtggag ctggattggt accccgacgc tcccggggag 180

atggtggtgc tgacctgcga cacccccgag gaggacggca tcacctggac gctggaccag 240

agctcagagg tgctgggaag cggaaagaca ctgaccatcc aggtgaagga gttcggggat 300

gccgggcagt atacctgcca caagggcggc gaagtgctga gccattccct gctgctgctg 360

cacaagaagg aggacggcat atggtccacc gacatcctga aggatcagaa ggagccgaag 420

aataaaacct tcctgaggtg cgaggccaag aattacagcg gccgattcac ctgctggtgg 480

ctgaccacca tcagcaccga cctgaccttc agtgtgaagt cctcacgggg cagctcagat 540

ccccagggcg tgacctgcgg ggccgcgaca ctcagcgccg agcgggtgag gggtgataac 600

aaggagtacg agtattctgt ggagtgccag gaagactccg cctgtcccgc cgccgaggag 660

tccctgccca tcgaggtgat ggtggacgcc gtgcataaac tgaagtacga gaactacacc 720

tccagcttct tcatccggga tataatcaag cccgaccctc cgaaaaacct gcagctgaag 780

ccccttaaaa acagccggca ggtggaggtg agctgggagt accccgacac ctggagcacc 840

ccccatagct atttcagcct gaccttctgc gtgcaggtgc aggggaagtc caagcgcgag 900

aaaaaggacc gggtgttcac cgacaagacg agcgccaccg tgatctgccg gaagaacgcc 960

agtataagcg taagggccca ggataggtac tacagctcca gctggtcgga gtgggcctcc 1020

gtgccctgtt ccggcggcgg ggggggtggc agcaggaacc tccccgtggc cacgccggac 1080

cccggcatgt tcccgtgcct gcaccactcc caaaacctcc tgcgggccgt cagcaacatg 1140

ctgcaaaagg cgcggcagac cctggagttt taccccctgta cctccgaaga gatcgaccac 1200

gaggatatca ccaaggataa gacctccacc gtggaggcct gtctcccccct ggagctgacc 1260

aagaacgaga gctgtcttaa cagcagagag acctcgttca taacgaacgg ctcctgcctc 1320

gcttccagga agacgtcgtt catgatggcg ctgtgcctgt ccagcatcta cgaggacctg 1380

aagatgtatc aggtcgagtt caaaaccatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaagagg 1440

cagatcttcc tggaccagaa catgctcgcc gtgatcgacg agctgatgca ggccctgaac 1500

ttcaacagcg aaaccgtgcc ccagaagtca agcctggagg agccggactt ctataagacc 1560

aagatcaagc tgtgtatcct gctacacgct tttcgtatcc gggccgtgac catcgacagg 1620

gttatgtcgt acttgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 122

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_028

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 122

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccaa 60

cagctcgtga tcagctggtt cagcctggtg ttcctggcca gcccgctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ctggactggt accccgacgc ccccggcgag 180

atggtggtcc tgacctgcga cacgccggaa gaggacggca tcacctggac cctggatcag 240

tccagcgagg tgctgggctc cggcaagacc ctgaccattc aggtgaagga gttcggcgac 300

gccggtcagt acacctgcca caagggcggc gaggtgctga gccacagcct actgctcctg 360

cacaaaaagg aggatggaat ctggtccacc gacatcctca aggaccagaa ggagccgaag 420

aacaagacgt tcctccggtg cgaggccaag aactacagcg gcaggtttac ctgctggtgg 480

ctgaccacca tcagcaccga cctgacattt tccgtgaaga gcagccgcgg cagcagcgat 540

ccccagggcg tgacctgcgg ggcggccacc ctgtccgccg agcgtgtgag gggcgacaac 600

aaggagtacg agtacagcgt ggaatgccag gaggacagcg cctgtcccgc cgccgaggag 660

agcctgccaa tcgaggtcat ggtggacgcc gtgcacaagc tgaagtacga gaactacacg 720

agcagcttct tcatcaggga catcatcaaa ccggacccgc ccaagaacct gcagctgaaa 780

cccttgaaaa acagcaggca ggtggaagtg tcttgggagt accccgacac ctggtccacc 840

ccccacagct actttagcct gaccttctgt gtgcaggtcc agggcaagtc caagagggag 900

aagaaggaca gggtgttcac cgacaaaacc agcgccaccg tgatctgcag gaagaacgcc 960

tccatcagcg tgcgggccca ggacaggtat tacagctcgt cgtggagcga gtgggccagc 1020

gtgccctgct ccgggggagg cggcggcgga agccggaatc tgcccgtggc cacccccgat 1080

cccggcatgt tcccgtgtct gcaccacagc cagaacctgc tgcgggccgt gagcaacatg 1140

ctgcagaagg cccgccaaac cctggagttc tacccctgta caagcgagga gatcgaccat 1200

gaggacatta ccaaggacaa gaccagcacc gtggaggcct gcctgcccct cgagctcaca 1260

aagaacgaat cctgcctgaa tagccgcgag accagcttta tcacgaacgg gtcctgcctc 1320

gccagccgga agacaagctt catgatggcc ctgtgcctga gcagcatcta cgaggacctg 1380

aaaatgtacc aagtggagtt caaaacgatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaagcgc 1440

cagatcttcc tggaccagaa catgctggcc gtcatcgacg agctcatgca ggccctgaac 1500

ttcaacagcg agaccgtgcc ccagaagagc agcctggagg agcccgactt ctacaagacg 1560

aagatcaagc tctgcatcct gctgcacgct ttccgcatcc gcgcggtgac catcgaccgg 1620

gtgatgagct acctcaacgc cagttgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 123

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_029

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 123

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccaa 60

cagctggtga tcagctggtt cagcctggtg tttctggcct cccctctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ctggactggt accctgacgc ccccggcgaa 180

atggtggtgc tgacgtgcga cacccccgag gaggatggca tcacctggac cctggaccaa 240

agcagcgagg tcctcggaag cggcaagacc ctcactatcc aagtgaagga gttcggggat 300

gcgggccagt acacctgcca caagggcggc gaggtgctgt ctcatagcct gctgctcctg 360

cataagaagg aagacggcat ctggagcacc gacatactga aggatcagaa ggagcccaag 420

aacaagacct tcctgaggtg cgaggccaag aactactccg ggcgcttcac ctgttggtgg 480

ctgaccacca tctccaccga cctgaccttc agcgtgaaga gcagcagggg gagcagcgac 540

ccccaggggg tgacctgcgg agccgcgacc ttgtcggccg agcgggtgag gggcgacaat 600

aaggagtacg agtactcggt cgaatgccag gaggactccg cctgccccgc cgccgaggag 660

tccctcccca tcgaagtgat ggtggacgcc gtccacaagc tgaagtacga gaactacacc 720

agcagcttct tcatacggga tatcatcaag cccgaccccc cgaagaacct gcagctgaaa 780

cccttgaaga actccaggca ggtggaggtg agctgggagt accccgacac ctggtccacc 840

ccgcactcat acttcagcct gaccttctgt gtacaggtcc agggcaagag caagagggaa 900

aagaaggata gggtgttcac cgacaagacc tccgccacgg tgatctgtcg gaaaaacgcc 960

agcatctccg tgcgggccca ggacaggtac tattccagca gctggagcga gtgggcctcc 1020

gtcccctgct ccggcggcgg tggcgggggc agcaggaacc tccccgtggc caccccgat 1080

cccgggatgt tcccatgcct gcaccacagc caaaacctgc tgagggccgt ctccaatatg 1140

ctgcagaagg cgaggcagac cctggagttc taccctgta cctccgagga gatcgaccac 1200

gaggatatca ccaaggacaa gacctccacg gtcgaggcgt gcctgcccct ggagctcacg 1260

aagaacgaga gctgccttaa ctccagggaa acctcgttta tcacgaacgg cagctgcctg 1320

gcgtcacgga agacctcctt tatgatggcc ctatgtctgt cctcgatcta cgaggacctg 1380

aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aacgccaagc tgctgatgga tcccaagagg 1440

cagattttcc tggaccagaa catgctggcc gtgattgacg agctgatgca ggcgctgaac 1500

ttcaacagcg agacagtgcc gcagaagagc tccctggagg agccggactt ttacaagacc 1560

aagataaagc tgtgcatcct gctccacgcc ttcagaatac gggccgtcac catcgatagg 1620

gtgatgtctt acctgaacgc ctcctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 124

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_030

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 124

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctggtga ttagctggtt tagcctggtg ttcctggcaa gccccctggt ggccatctgg 120

gaactgaaaa aggacgtgta cgtggtcgag ctggattggt accccgacgc ccccggcgaa 180

atggtggtgc tgacgtgtga taccccgag gaggacggga tcacctggac cctggatcag 240

agcagcgagg tgctggggag cgggaagacc ctgacgatcc aggtcaagga gttcggcgac 300

gctgggcagt acacctgtca caagggcggg gaggtgctgt cccactccct gctgctcctg 360

cataagaaag aggacggcat ctggtccacc gacatcctca aggaccagaa ggagcccaag 420

aacaagacct tcctgcggtg tgaggcgaag aactacagcg gccgtttcac ctgctggtgg 480

ctgacgacaa tcagcaccga cttgacgttc tccgtgaagt cctccagagg cagctccgac 540

ccccaagggg tgacgtgcgg cgcggccacc ctgagcgccg agcgggtgcg gggggacaac 600

aaggagtacg agtactccgt ggagtgccag gaggacagcg cctgtcccgc agccgaggag 660

tccctgccca tcgaagtcat ggtggacgcc gtccacaagc tgaagtacga gaactacacc 720

agcagcttct tcatccgcga tatcatcaag cccgatcccc ccaaaaacct gcaactgaag 780

ccgctgaaga atagcaggca ggtggaggtg tcctgggagt acccggacac ctggagcacg 840

ccccacagct atttcagcct gacctttgc gtgcaggtcc aggggaagag caagcgggag 900

aagaaggacc gcgtgtttac ggacaaaacc agcgccaccg tgatctgcag gaagaacgcc 960

agcatcagcg tgagggccca ggacaggtac tacagcagct cctggagcga gtgggcctcc 1020

gtgccctgtt ccggaggcgg cgggggcggt tcccggaacc tcccggtggc cacccccgac 1080

ccgggcatgt tcccgtgcct gcaccactca cagaatctgc tgagggccgt gagcaatatg 1140

ctgcagaagg caaggcagac cctggagttt tatccctgca ccagcgagga gatcgaccac 1200

gaagacatca ccaaggacaa gaccagcaca gtggaggcct gcctgccccct ggaactgacc 1260

aagaacgagt cctgtctgaa ctcccgggaa accagcttca taaccaacgg ctcctgtctc 1320

gccagcagga agaccagctt catgatggcc ctgtgcctca gctccatcta cgaggacctc 1380

aagatgtacc aggttgagtt caagaccatg aacgccaagc tcctgatgga ccccaagagg 1440

cagatcttcc tggaccagaa tatgctggcc gtgatcgatg agttaatgca ggcgctgaac 1500

ttcaacagcg agacggtgcc ccaaaagtcc tcgctggagg agcccgactt ctacaagacc 1560

aagatcaagc tgtgcatcct cctgcacgcc ttccgaatcc gggccgtaac catcgacagg 1620

gtgatgagct atctcaacgc ctcctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 125

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_031

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 125

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctcgtga tcagctggtt ctcgcttgtg ttcctggcct ccccccctcgt cgccatctgg 120

gagctgaaga aagacgtgta cgtggtggag ctggactggt atcccgacgc cccgggggag 180

atggtggtgc tgacctgcga caccccggaa gaggacggca tcacctggac gctcgaccag 240

tcgtccgaag tgctggggtc gggcaagacc ctcaccatcc aggtgaagga gttcggagac 300

gccggccagt acacctgtca taaggggggg gaggtgctga gccacagcct cctgctcctg 360

cacaaaaagg aggacggcat ctggagcacc gatatcctca aggaccagaa ggagcccaag 420

aacaagacgt tcctgaggtg tgaggccaag aactacagcg ggcggttcac gtgttggtgg 480

ctcaccacca tctccaccga cctcaccttc tccgtgaagt caagcagggg cagctccgac 540

ccccaaggcg tcacctgcgg cgccgccacc ctgagcgccg agagggtcag gggggataac 600

aaggaatacg agtacagtgt ggagtgccaa gaggatagcg cctgtcccgc cgccgaagag 660

agcctgccca tcgaagtgat ggtggacgcc gtgcacaagc tgaagtacga gaactacacc 720

tccagcttct tcatcaggga tatcatcaag cccgatcccc ccaagaacct gcagctgaag 780

cccctgaaga acagcaggca ggtggaggtg agctgggagt atcccgacac gtggagcacc 840

ccgcacagct acttctcgct gaccttctgc gtgcaggtgc aagggaagtc caagagggag 900

aagaaggata gggtgttcac cgacaaaacg agcgccaccg tgatctgccg gaagaatgcc 960

agcatctctg tgagggccca ggacaggtac tattccagct cctggtcgga gtgggccagc 1020

gtgccctgta gcggcggggg cgggggcggc agcaggaacc tcccggttgc cacccccgac 1080

cccggcatgt ttccgtgcct gcaccactcg caaaacctgc tgcgcgcggt ctccaacatg 1140

ctgcaaaaag cgcgccagac gctggagttc tacccctgca ccagcgagga gatcgatcat 1200

gaagatatca ccaaagacaa gacctcgacc gtggaggcct gcctgcccct ggagctcacc 1260

aagaacgaaa gctgcctgaa cagcagggag acaagcttca tcaccaacgg cagctgcctg 1320

gcctcccgga agaccagctt catgatggcc ctgtgcctgt ccagcatcta cgaggatctg 1380

aagatgtacc aagtggagtt taagaccatg aacgccaagc tgttaatgga ccccaaaagg 1440

cagatcttcc tggatcagaa catgctggcc gtcatcgacg agctgatgca agccctgaac 1500

ttcaacagcg agacggtgcc ccagaagagc agcctcgagg agcccgactt ctataagacc 1560

aagataaagc tgtgcattct gctgcacgcc ttcagaatca gggccgtgac catcgatagg 1620

gtgatgagct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gcccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 126

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_032

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 126

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgtcaccag 60

cagctggtga tttcctggtt cagtctggtg tttcttgcca gccccctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aagacgtata cgtcgtggag ctggactggt atcccgacgc tcccggcgag 180

atggtggtcc tcacctgcga caccccagag gaggacggca tcacctggac cctggaccag 240

agctccgagg tcctgggcag cggtaagacc ctcaccatcc aggtgaagga gtttggtgat 300

gccgggcagt atacctgcca caagggcggc gaggtgctgt cccacagcct cctgttactg 360

cataagaagg aggatggcat ctggagcacc gacatcctca aggaccagaa agagcccaag 420

aacaagacct ttctgcggtg cgaggcgaaa aattactccg gccggttcac ctgctggtgg 480

ctgaccacca tcagcacgga cctgacgttc tccgtgaagt cgagcagggg gagctccgat 540

ccccagggcg tgacctgcgg cgcggccacc ctgagcgccg agcgcgtccg cggggacaat 600

aaggaatacg aatatagcgt ggagtgccag gaggacagcg cctgccccgc ggccgaggag 660

agcctcccga tcgaggtgat ggtggatgcc gtccacaagc tcaaatacga aaactacacc 720

agcagcttct tcattaggga catcatcaag cccgaccccc ccaaaaacct gcagctgaag 780

cccctgaaga acagccgcca ggtcgaggtg tcatgggagt acccagacac ctggagcacc 840

ccccactcct acttcagcct gaccttctgc gtccaggtgc agggaaagtc caaacgggag 900

aagaaggata gggtctttac cgataagacg tcggccaccg tcatctgcag gaagaacgcc 960

agcataagcg tgcgggcgca ggatcggtac tacagctcga gctggtccga atgggcctcc 1020

gtgccctgta gcggaggggg tggcgggggc agcaggaacc tgcccgtggc caccccggac 1080

ccgggcatgt ttccctgcct gcatcacagt cagaacctgc tgagggccgt gagcaacatg 1140

ctccagaagg cccgccagac cctggagttt tacccctgca ccagcgaaga gatcgatcac 1200

gaagacatca ccaaagacaa gacctccacc gtggaggcct gtctgccccc ggagctgacc 1260

aagaacgaga gctgtctgaa cagcagggag acctccttca tcaccaacgg ctcctgcctg 1320

gcatcccgga agaccagctt catgatggcc ctgtgtctga gctctatcta cgaggacctg 1380

aagatgtacc aggtcgagtt caagaccatg aacgccaagc tgctgatgga ccccaagcga 1440

cagatattcc tggaccagaa catgctcgcc gtgatcgatg aactgatgca agccctgaac 1500

ttcaatagcg agaccgtgcc ccagaaaagc agcctggagg agcccgactt ctacaagacc 1560

aagatcaaac tgtgcatact gctgcacgcg ttcaggatcc gggccgtcac catcgaccgg 1620

gtgatgtcct atctgaatgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 127

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_033

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 127

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctcgtga ttagctggtt ttcgctggtg ttcctggcca gccctctcgt ggccatctgg 120

gagctgaaaa aagacgtgta cgtggtggag ctggactggt acccggacgc ccccggcgag 180

atggtggtgc tgacgtgcga caccccggaa gaggacggca tcacctggac cctggaccag 240

tcatccgagg tcctgggcag cggcaagacg ctcaccatcc aggtgaagga gttcggcgac 300

gccggccagt acacatgcca taagggcggg gaggtgctga gccacagcct gctcctcctg 360

cacaagaagg aggatggcat ctggtctaca gacatcctga aggaccagaa agagcccaag 420

aacaagacct tcctccggtg cgaggccaag aactactccg ggcggtttac ttgttggtgg 480

ctgaccacca tcagcaccga cctcaccttc agcgtgaaga gctcccgagg gagctccgac 540

ccccaggggg tcacctgcgg cgccgccacc ctgagcgccg agcgggtgag gggcgacaac 600

aaggagtatg aatacagcgt ggaatgccaa gaggacagcg cctgtcccgc ggccgaggaa 660

agcctgccca tcgaggtgat ggtggacgcc gtccacaaac tcaagtacga gaactacacc 720

agcagtttct tcattcgcga catcatcaag ccggaccccc ccaaaaacct gcagctcaaa 780

cccctgaaga acagcaggca ggtggaggtc agctgggagt acccggacac ctggagcacc 840

ccccatagct acttcagcct gaccttctgc gtgcaggtgc agggcaagag caaacgcgag 900

aagaaggacc gggtgtttac cgacaagacc agcgccacgg tgatctgccg aaagaatgca 960

agcatctccg tgagggcgca ggaccgctac tactctagca gctggagcga gtgggccagc 1020

gtgccctgca gcggtggcgg cggaggcggc agccgtaacc tccccgtggc caccccgac 1080

cccggcatgt tcccgtgtct gcaccactcc cagaacctgc tgagggccgt cagcaatatg 1140

ctgcagaagg cccggcagac gctggagttc taccctgca cctccgagga gatcgaccat 1200

gaggacatta ccaaggacaa gacgagcact gtggaggcct gcctgcccct ggagctcacc 1260

aaaaacgaga gctgcctgaa tagcagggag acgtccttca tcaccaacgg cagctgtctg 1320

gccagcagga agaccagctt catgatggcc ctgtgcctct cctccatata tgaggatctg 1380

aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aacgccaagc tgctgatgga tcccaagagg 1440

cagatcttcc tggaccagaa tatgctggcc gtgattgacg agctgatgca ggccctgaac 1500

tttaatagcg agaccgtccc ccagaagagc agcctggagg agcccgactt ctataagacc 1560

aagatcaagc tgtgcatact gctgcacgcg tttaggataa gggccgtcac catcgacagg 1620

gtgatgagct acctgaatgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 128

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_034

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 128

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccaa 60

cagctggtga tctcctggtt cagcctggtg ttcctcgcca gccccctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aagacgtgta cgtggtggag ctggactggt atcccgacgc ccccggcgag 180

atggtcgtgc tgacctgcga caccccggag gaggacggca tcacctggac cctggatcag 240

tcctccgagg tgctgggcag cgggaagacc ctgaccatcc aggtgaaaga gttcggagat 300

gccggccagt atacctgtca caaggggggt gaggtgctga gccatagcct cttgcttctg 360

cacaagaagg aggacggcat ctggtccacc gacatcctca aggaccaaaa ggagccgaag 420

aataaaacgt tcctgaggtg cgaagccaag aactattccg gacggttcac ctgctggtgg 480

ctgaccacca tcagcaccga cctcaccttc tccgtaaagt caagcagggg cagctccgac 540

ccccagggcg tgacctgcgg agccgccacc ctgagcgcag agagggtgag gggcgacaac 600

aaggagtacg aatactccgt cgagtgccag gaggacagcg cctgccccgc cgccgaggaa 660

agtctgccca tcgaggtgat ggtggacgcc gtgcacaagc tcaaatacga gaactacacc 720

agcagcttct tcatccggga tatcatcaag cccgaccctc caaagaatct gcagctgaaa 780

ccccttaaga acagcaggca ggtggaggtc agctgggagt accccgacac ctggagcacg 840

ccccactcct actttagcct gacctttgc gtgcaggtgc aggggaaaag caagcgggag 900

aagaaggaca gggtgttcac cgataagacc tccgctaccg tgatctgcag gaagaacgcc 960

tcaatcagcg tgagggccca ggatcggtac tactccagct cctggagcga gtgggccagc 1020

gtgccctgct ctggcggtgg cggcgggggc agccggaacc tgccggtggc cactcccgac 1080

ccgggcatgt tcccgtgcct ccaccattcc cagaacctgc tgcgggccgt gtccaatatg 1140

ctccagaagg caaggcagac cctggagttc tacccctgca ccagcgagga gatcgatcac 1200

gaggacatca ccaaagacaa aaccagcacg gtcgaggcct gcctgcccct ggaactcacc 1260

aagaacgaaa gctgtctcaa cagccgcgag accagcttca taaccaacgg ttcctgtctg 1320

gcctcccgca agaccagctt tatgatggcc ctctgtctga gctccatcta tgaagacctg 1380

aaaatgtacc aggtggagtt caaaaccatg aacgccaagc ttctgatgga ccccaagagg 1440

cagatcttcc tggatcagaa catgctggcc gtgatcgacg agctgatgca ggccctgaac 1500

tttaactccg agaccgtgcc ccagaaaagc agcctggaag agcccgattt ctacaaaacg 1560

aagatcaagc tgtgcatcct gctgcacgcc ttccggatcc gtgcggtgac catcgatagg 1620

gtgatgagct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 129

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_035

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 129

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccaa 60

cagctggtaa tcagctggtt cagcctggtt ttcctcgcgt cgcccctggt ggccatctgg 120

gagttaaaga aggacgtgta cgtggtggag ctggattggt accccgacgc cccgggcgag 180

atggtcgtgc tcacctgcga taccccgag gaggacggga tcacctggac cctggaccaa 240

tccagcgagg tgctgggcag cggcaagacc ctgaccatac aggtgaagga atttggggac 300

gccgggcagt acacctgcca caagggcggg gaagtgctgt cccactccct cctgctgctg 360

cataagaagg aggacggcat ctggagcacc gacatcctga aggaccaaaa ggagcccaag 420

aacaagacct tcctgaggtg cgaggccaaa aactattccg gccgctttac ctgttggtgg 480

ctgaccacca tctccaccga tctgaccttc agcgtgaagt cgtctagggg ctcctccgac 540

ccccagggcg taacctgcgg cgccgcgacc ctgagcgccg agagggtgcg gggcgataac 600

aaagagtacg agtactcggt ggagtgccag gaggacagcg cctgtccggc ggccgaggag 660

agcctgccca tcgaggtgat ggtggacgcc gtccacaagc tgaagtacga gaactacacc 720

agttcgttct tcatcaggga catcatcaag ccggaccccc ccaagaacct ccagctgaag 780

cccctgaaga acagcaggca ggtggaagtg tcctgggagt atcccgacac ctggagcacc 840

ccccacagct acttcagcct gacctttgc gtgcaggtgc agggcaaaag caagagggaa 900

aagaaggacc gggtgttcac cgataagacg agcgccaccg ttatctgcag gaagaacgcc 960

tccataagcg tgagggcgca ggaccgttac tacagcagca gctggagtga gtgggcaagc 1020

gtgccctgta gcggcggggg cgggggcggg tcccgcaacc tccccgtcgc caccccgac 1080

ccaggcatgt ttccgtgcct gcaccacagc cagaacctgc tgcgggccgt tagcaacatg 1140

ctgcagaagg ccaggcagac cctcgagttc tatccctgca catctgagga gatcgaccac 1200

gaagacatca ctaaggataa gacctccacc gtggaggcct gtctgcccct cgagctgacc 1260

aagaatgaat cctgcctgaa cagccgagag accagcttta tcaccaacgg ctcctgcctg 1320

gccagcagga agacctcctt catgatggcc ctgtgcctct ccagcatcta cgaggatctg 1380

aagatgtacc aggtagagtt caagacgatg aacgccaagc tcctgatgga ccccaagagg 1440

cagatattcc tggaccagaa catgctggcg gtgatcgacg agctgatgca ggccctgaat 1500

ttcaacagcg agacggtgcc acagaagtcc agcctggagg agccagactt ctacaagacc 1560

aagatcaaac tgtgcatcct cctgcacgcg ttcaggatcc gcgccgtcac catagacagg 1620

gtgatgagtt atctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 130

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_036

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 130

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccatcag 60

cagctggtaa tcagctggtt tagcctggtg ttcctggcca gcccactggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggaa ctggactggt accccgacgc ccctggcgag 180

atggtggtac tgacctgtga caccccggag gaagacggta tcacctggac cctggatcag 240

agctccgagg tgctgggctc cggcaagaca ctgaccatcc aagttaagga atttggggac 300

gccggccagt acacctgcca caaggggggc gaggtgctgt cccactccct gctgcttctg 360

cataagaagg aggatggcat ctggtccacc gacatactga aggaccagaa ggagcccaag 420

aataagacct tcctgagatg cgaggccaag aactactcgg gaaggttcac ctgctggtgg 480

ctgaccacca tcagcaccga cctgaccttc tccgtgaaga gctcccgggg cagctccgac 540

ccccagggcg taacctgtgg ggccgctacc ctgtccgccg agagggtccg gggcgacaac 600

aaggaatacg agtacagcgt ggagtgccag gaggactccg cctgccccgc cgccgaggag 660

tcgctgccca tagaggtgat ggtggacgcc gtgcacaagc tcaagtacga gaattacacc 720

agcagcttct ttatcaggga cataattaag ccggaccccc caaagaatct gcagctgaag 780

cccctgaaga atagccggca ggtggaagtg tcctgggagt accccgacac ctggagcacc 840

ccccactcct atttctcact gacattctgc gtgcaggtgc aagggaaaag caagagggag 900

aagaaggata gggtgttcac cgacaagaca agcgccaccg tgatctgccg aaaaaatgcc 960

agcatcagcg tgagggccca ggatcggtat tacagcagct cctggagcga gtgggccagc 1020

gtgccctgtt ccggcggggg agggggcggc tcccggaacc tgccggtggc caccccgac 1080

cctggcatgt tcccctgcct gcatcacagc cagaacctgc tccgggccgt gtcgaacatg 1140

ctgcagaagg cccggcagac cctcgagttt tacccctgca ccagcgaaga gatcgaccac 1200

gaagacataa ccaaggacaa gaccagcacg gtggaggcct gcctgcccct ggagcttacc 1260

aaaaacgagt cctgcctgaa cagccgggaa accagcttca taacgaacgg gagctgcctg 1320

gcctccagga agaccagctt catgatggcg ctgtgtctgt ccagcatata cgaggatctg 1380

aagatgtatc aggtggaatt caaaactatg aatgccaagc tcctgatgga ccccaagagg 1440

cagatcttcc tggaccagaa catgctagcc gtgatcgacg agctgatgca ggccctcaac 1500

ttcaactcgg agacggtgcc ccagaagtcc agcctcgagg agcccgactt ctacaagacc 1560

aagatcaagc tgtgcatact gctgcatgcc ttcaggataa gggcggtgac tatcgacagg 1620

gtcatgtcct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 131

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_037

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 131

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccaa 60

caactggtga tcagctggtt ctccctggtg ttcctggcca gccccctggt ggccatctgg 120

gagctcaaaa aagacgtgta cgtggtggag ctcgattggt acccagacgc gccgggggaa 180

atggtggtgc tgacctgcga caccccagag gaggatggca tcacgtggac gctggatcag 240

tccagcgagg tgctggggag cggcaagacg ctcaccatcc aggtgaagga atttggcgac 300

gcgggccagt atacctgtca caagggcggc gaggtgctga gccactccct gctgctgctg 360

cacaagaagg aggatgggat ctggtcaacc gatatcctga aagaccagaa ggagcccaag 420

aacaagacct tcctgcgctg cgaggccaag aactatagcg gcaggttcac ctgctggtgg 480

ctgaccacca tcagcaccga cctgaccttc agcgtgaaat cctccagggg cagcagcgac 540

ccccagggcg tgacctgcgg tgccgccacg ctctccgccg agcgagtgag gggtgacaac 600

aaggagtacg agtacagcgt ggaatgtcag gaggacagcg cctgtcccgc cgccgaggag 660

tcgctgccca tcgaggtgat ggtcgacgcg gtgcacaagc tcaaatacga gaattacacc 720

agcagcttct tcatcaggga catcatcaag cccgaccccc ccaagaacct gcagctgaag 780

cccttgaaga acagcaggca ggtggaggtg agctgggagt acccggacac ctggagcacc 840

ccccactcct acttcagcct gacgttctgt gtgcaggtgc aggggaagtc caagagggag 900

aagaaggacc gggtgttcac cgacaagacc agcgccaccg tgatatgccg caagaacgcg 960

tccatcagcg ttcgcgccca ggaccgctac tacagcagct cctggtccga atgggccagc 1020

gtgccctgca gcggtggagg gggcgggggc tccaggaatc tgccggtggc caccccgac 1080

cccgggatgt tcccgtgtct gcatcactcc cagaacctgc tgcgggccgt gagcaatatg 1140

ctgcagaagg ccaggcagac gctcgagttc taccctgca cctccgaaga gatcgaccat 1200

gaggacatca ccaaggacaa gaccagcacc gtggaggcct gcctcccct ggagctgacc 1260

aaaaacgaga gctgcctgaa ctccagggag accagcttta taaccaacgg cagctgcctc 1320

gcctccagga agacctcgtt tatgatggcc ctctgcctgt ccagcatcta cgaggacctg 1380

aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aacgcgaagt tgctcatgga ccccaagagg 1440

cagatcttcc tggaccagaa catgctcgcg gtgatcgacg agctgatgca agccctgaac 1500

ttcaacagcg agaccgtgcc ccagaagagc agcctggaag agcccgactt ctacaagacc 1560

aagatcaagc tgtgcatcct gctgcacgcc ttccggatcc gggccgtgac catcgacagg 1620

gtgatgagct acctcaacgc ctcctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gcccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 132

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_038

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 132

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctcgtga tcagctggtt ctccctcgtc ttcctggcct ccccgctggt ggccatctgg 120

gagctgaaga aggacgtgta cgtggtggag ctggactggt atcccgacgc ccccggcgag 180

atggtggtgc tgacgtgcga cacaccagaa gaggacggga tcacatggac cctggatcag 240

tcgtccgagg tgctggggag cggcaagacc ctcaccatcc aagtgaagga gttcggggac 300

gccggccagt acacctgcca caagggcggg gaggtgctct cccatagcct gctcctcctg 360

cacaaaaagg aggatggcat ctggagcacc gacatcctga aggaccagaa ggagcccaag 420

aacaagacat ttctcaggtg tgaggccaag aactattcgg gcaggtttac ctgttggtgg 480

ctcaccacca tctctaccga cctgacgttc tccgtcaagt caagcagggg gagctcggac 540

ccccaggggg tgacatgtgg ggccgccacc ctgagcgcgg agcgtgtccg cggcgacaac 600

aaggagtacg agtattccgt ggagtgccag gaggacagcg cctgccccgc cgccgaggag 660

tccctgccca tagaggtgat ggtggacgcc gtccacaagt tgaagtacga aaattatacc 720

tcctcgttct tcattaggga catcatcaag cctgaccccc cgaagaacct acaactcaag 780

cccctcaaga actcccgcca ggtggaggtg tcctgggagt accccgacac ctggtccacc 840

ccgcacagct acttcagcct gaccttctgc gtgcaggtcc aggggaagag caagcgtgaa 900

aagaaagaca gggtgttcac cgacaagacg agcgccaccg tgatctgcag gaaaaacgcc 960

tccatctccg tgcgcgccca ggacaggtac tacagtagct cctggagcga atgggccagc 1020

gtgccgtgca gcggcggggg aggaggcggc agtcgcaacc tgcccgtggc caccccgac 1080

cccggcatgt tcccatgcct gcaccacagc cagaacctgc tgagggcagt cagcaatatg 1140

ctgcagaagg ccaggcagac cctggagttt tatccctgca ccagcgagga gatcgaccac 1200

gaggacatca ccaaggacaa gacctccacc gtcgaggcct gcctgccact ggagctgacc 1260

aaaaacgaga gctgcctgaa ctccagggag acctccttca tcaccaacgg gagctgcctg 1320

gccagccgga agaccagctt catgatggcg ctgtgcctca gcagcatcta cgaggatctc 1380

aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg aacgcgaagc tgctgatgga ccccaagcgg 1440

cagatcttcc tggaccagaa catgctggcc gtgattgacg agctcatgca ggccctgaac 1500

ttcaatagcg agaccgtccc ccaaaagagc agcctggagg aacccgactt ctacaaaacg 1560

aagatcaagc tctgcatcct gctgcacgcc ttccggatcc gggccgtgac catcgatcgt 1620

gtgatgagct acctgaacgc ctcgtgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 133

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_039

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 133

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccaccag 60

cagctcgtca tctcctggtt tagcctggtg tttctggcct ccccctggt cgccatctgg 120

gagctgaaga aagacgtgta cgtggtggag ctggactggt acccggacgc tcccggggag 180

atggtggtgc tgacctgcga cacccccgag gaggacggca tcacctggac cctggaccag 240

agctccgagg tgctggggag cggcaagacc ctgaccattc aggtgaaaga gttcggcgac 300

gccggccaat atacctgcca caaggggggg gaggtcctgt cgcattccct gctgctgctt 360

cacaaaaagg aggatggcat ctggagcacc gacatcctga aggaccagaa agaacccaag 420

aacaagacgt tcctgcgctg cgaggccaag aactacagcg gccggttcac ctgttggtgg 480

ctgaccacca tctccaccga cctgactttc tcggtgaaga gcagccgcgg gagcagcgac 540

ccccagggag tgacctgcgg cgccgccacc ctgagcgccg aaagggtgag gggcgacaat 600

aaagagtacg agtattccgt ggagtgccag gaggacagcg cctgtcccgc cgccgaggag 660

tccctgccta tcgaggtgat ggtcgacgcg gtgcacaagc tcaagtacga aaactacacc 720

agcagctttt tcatcaggga tatcatcaaa ccagaccccc ccaagaacct gcagctgaag 780

cccctgaaaa acagcaggca ggtggaagtg agctgggaat accccgatac ctggtccacc 840

ccccacagct acttcagcct gaccttctgc gtgcaggtgc aggggaagtc caagcgggag 900

aagaaagatc gggtgttcac ggacaagacc agcgccaccg tgatttgcag gaaaaacgcc 960

agcatctccg tgagggctca ggacaggtac tacagctcca gctggagcga gtgggcctcc 1020

gtgccttgca gcgggggagg aggcggcggc agcaggaatc tgcccgtcgc aacccccgac 1080

cccggcatgt tcccctgcct gcaccacagc cagaatctgc tgcgagccgt gagcaacatg 1140

ctccagaagg cccggcagac gctggagttc tacccctgca cctccgagga gatcgaccac 1200

gaggacatca ccaaggataa gacgagcacc gtcgaggcct gtctcccccc ggagctcacc 1260

aagaacgagt cctgcctgaa tagcagggag acgtccttca taaccaacgg cagctgtctg 1320

gcgtccagga agaccagctt catgatggcc ctctgcctga gctccatcta cgaggacctc 1380

aagatgtacc aggtcgagtt caagaccatg aacgcaaaac tgctcatgga tccaaagagg 1440

cagatctttc tggaccagaa catgctggcc gtgatcgatg aactcatgca ggccctgaat 1500

ttcaattccg agaccgtgcc ccagaagagc tccctggagg aacccgactt ctacaaaaca 1560

aagatcaagc tgtgtatcct cctgcacgcc ttccggatca gggccgtcac cattgaccgg 1620

gtgatgtcct acctgaacgc cagctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 134

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_040

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5' terminal guanosine cap

<400> 134

ggggaaataa gagagaaaag aagagtaaga agaaatataa gagccaccat gtgccatcag 60

cagctggtga tcagctggtt cagcctcgtg ttcctcgcca gccccctcgt ggccatctgg 120

gagctgaaaa aggacgtgta cgtggtggag ctggactggt atcccgacgc cccgggcgag 180

atggtggtgc tgacctgcga caccccgag gaggacggca ttacctggac actggaccag 240

agcagcgagg tcctgggcag cgggaagacc ctgacaattc aggtgaagga gttcggcgac 300

gccggacagt acacgtgcca caaggggggg gaggtgctgt cccacagcct cctcctgctg 360

cacaagaagg aggatggcat ctggagcacc gacatcctga aggatcagaa ggagcccaag 420

aacaagacct ttctgagatg cgaggccaag aattacagcg gccgtttcac ctgctggtgg 480

ctcaccacca tcagcaccga cctgaccttc agcgtgaaat cctccagggg ctcctccgac 540

ccgcagggag tgacctgcgg cgccgccaca ctgagcgccg agcgggtcag aggggacaac 600

aaggagtacg agtacagcgt tgagtgccag gaggacagcg cctgtcccgc ggccgaggaa 660

tccctgccca tcgaggtgat ggtggacgca gtgcacaagc tgaagtacga gaactatacc 720

tcgagcttct tcatccggga tatcattaag cccgatcccc cgaagaacct gcagctcaaa 780

cccctgaaga acagcaggca ggtggaggtc tcctgggagt accccgacac atggtccacc 840

ccccattcct atttctccct gacctttgc gtgcaggtgc agggcaagag caagagggag 900

aaaaaggaca gggtgttcac cgacaagacc tccgccaccg tgatctgccg taagaacgct 960

agcatcagcg tcagggccca ggacaggtac tatagcagct cctggtccga gtgggccagc 1020

gtcccgtgca gcggcggggg cggtggaggc tcccggaacc tccccgtggc caccccggac 1080

cccgggatgt ttccctgcct gcatcacagc cagaacctgc tgagggccgt gtccaacatg 1140

ctgcagaagg ccaggcagac actcgagttt taccccctgca ccagcgagga gatcgaccac 1200

gaagacatca ccaaggacaa gacctccacc gtggaggcat gcctgccccct ggagctgacc 1260

aaaaacgaaa gctgtctgaa ctccagggag acctccttta tcacgaacgg ctcatgcctg 1320

gcctccagaa agaccagctt catgatggcc ctgtgcctga gctccatcta cgaggacttg 1380

aaaatgtacc aggtcgagtt caagaccatg aacgccaagc tgctcatgga ccccaaaagg 1440

cagatctttc tggaccagaa tatgctggcc gtgatcgacg agctcatgca agccctgaat 1500

ttcaacagcg agaccgtgcc ccagaagtcc tccctggagg agcccgactt ctacaagacc 1560

aagatcaagc tgtgcatact cctgcacgcg tttaggatca gggcggtgac catcgatagg 1620

gtgatgagct acctgaatgc ctcctgataa taggctggag cctcggtggc catgcttctt 1680

gcccccttggg cctcccccca gcccctcctc cccttcctgc acccgtaccc cccaaacacc 1740

attgtcacac tccagtggtc tttgaataaa gtctgagtgg gcggcaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatctag 1890

<210> 135

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-001 (Upstream UTR)

<400> 135

gggaaataag agagaaaaga agagtaagaa gaaatataag agccacc 47

<210> 136

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-002 (Upstream UTR)

<400> 136

gggagatcag agagaaaaga agagtaagaa gaaatataag agccacc 47

<210> 137

<211> 145

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-003 (Upstream UTR)

<400> 137

ggaataaaag tctcaacaca acatatacaa aacaaacgaa tctcaagcaa tcaagcattc 60

tacttctatt gcagcaattt aaatcatttc ttttaaagca aaagcaattt tctgaaaatt 120

ttcaccattt acgaacgata gcaac 145

<210> 138

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 5'UTR-004 (Upstream UTR)

<400> 138

gggagacaag cuuggcauuc cgguacuguu gguaaagcca cc 42

<210> 139

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-005 (Upstream UTR)

<400> 139

gggagatcag agagaaaaga agagtaagaa gaaatataag agccacc 47

<210> 140

<211> 145

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-006 (Upstream UTR)

<400> 140

ggaataaaag tctcaacaca acatatacaa aacaaacgaa tctcaagcaa tcaagcattc 60

tacttctatt gcagcaattt aaatcatttc ttttaaagca aaagcaattt tctgaaaatt 120

ttcaccattt acgaacgata gcaac 145

<210> 141

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-007 (Upstream UTR)

<400> 141

gggagacaag cuuggcauuc cgguacuguu gguaaagcca cc 42

<210> 142

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-008 (Upstream UTR)

<400> 142

gggaattaac agagaaaaga agagtaagaa gaaatataag agccacc 47

<210> 143

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-009 (Upstream UTR)

<400> 143

gggaaattag acagaaaaga agagtaagaa gaaatataag agccacc 47

<210> 144

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-010 (Upstream UTR)

<400> 144

gggaaataag agagtaaaga acagtaagaa gaaatataag agccacc 47

<210> 145

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-011 (Upstream UTR)

<400> 145

gggaaaaaag agagaaaaga agactaagaa gaaatataag agccacc 47

<210> 146

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-012 (Upstream UTR)

<400> 146

gggaaataag agagaaaaga agagtaagaa gatatataag agccacc 47

<210> 147

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-013 (Upstream UTR)

<400> 147

gggaaataag agacaaaaca agagtaagaa gaaatataag agccacc 47

<210> 148

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-014 (Upstream UTR)

<400> 148

gggaaattag agagtaaaga acagtaagta gaattaaaag agccacc 47

<210> 149

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-015 (Upstream UTR)

<400> 149

gggaaataag agagaataga agagtaagaa gaaatataag agccacc 47

<210> 150

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-016 (Upstream UTR)

<400> 150

gggaaataag agagaaaaga agagtaagaa gaaaattaag agccacc 47

<210> 151

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-017 (Upstream UTR)

<400> 151

gggaaataag agagaaaaga agagtaagaa gaaatttaag agccacc 47

<210> 152

<211> 92

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 5'UTR-018 (Upstream UTR)

<400> 152

tcaagctttt ggaccctcgt acagaagcta atacgactca ctatagggaa ataagagaga 60

aaagaagagt aagaagaaat ataagagcca cc 92

<210> 153

<211> 142

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 142-3p 5'UTR-001 (Upstream UTR including miR142-3p)

<400> 153

tgataatagt ccataaagta ggaaacacta cagctggagc ctcggtggcc atgcttcttg 60

ccccttgggc ctccccccag cccctcctcc ccttcctgca cccgtacccc cgtggtcttt 120

gaataaagtc tgagtgggcg gc 142

<210> 154

<211> 142

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 142-3p 5'UTR-002 (Upstream UTR including miR142-3p)

<400> 154

tgataatagg ctggagcctc ggtggctcca taaagtagga aacactacac atgcttcttg 60

ccccttgggc ctccccccag cccctcctcc ccttcctgca cccgtacccc cgtggtcttt 120

gaataaagtc tgagtgggcg gc 142

<210> 155

<211> 142

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 142-3p 5'UTR-003 (Upstream UTR including miR142-3p)

<400> 155

tgataatagg ctggagcctc ggtggccatg cttcttgccc cttccataaa gtaggaaaca 60

ctacatgggc ctccccccag cccctcctcc ccttcctgca cccgtacccc cgtggtcttt 120

gaataaagtc tgagtgggcg gc 142

<210> 156

<211> 142

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 142-3p 5'UTR-004 (Upstream UTR including miR142-3p)

<400> 156

tgataatagg ctggagcctc ggtggccatg cttcttgccc cttgggcctc cccccagtcc 60

ataaagtagg aaacactaca cccctcctcc ccttcctgca cccgtacccc cgtggtcttt 120

gaataaagtc tgagtgggcg gc 142

<210> 157

<211> 142

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 142-3p 5'UTR-005 (Upstream UTR including miR142-3p)

<400> 157

tgataatagg ctggagcctc ggtggccatg cttcttgccc cttgggcctc cccccagccc 60

ctcctcccct tctccataaa gtaggaaaca ctacactgca cccgtacccc cgtggtcttt 120

gaataaagtc tgagtgggcg gc 142

<210> 158

<211> 142

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 142-3p 5'UTR-006 (Upstream UTR including miR142-3p)

<400> 158

tgataatagg ctggagcctc ggtggccatg cttcttgccc cttgggcctc cccccagccc 60

ctcctcccct tcctgcaccc gtacccccctc cataaagtag gaaacactac agtggtcttt 120

gaataaagtc tgagtgggcg gc 142

<210> 159

<211> 142

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 142-3p 5'UTR-007 (Upstream UTR including miR142-3p)

<

400> 159

tgataatagg ctggagcctc ggtggccatg cttcttgccc cttgggcctc cccccagccc 60

ctcctcccct tcctgcaccc gtacccccgt ggtctttgaa taaagttcca taaagtagga 120

aacactacac tgagtgggcg gc 142

<210> 160

<211> 371

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-001 (Creatine Kinase UTR)

<400> 160

gcgcctgccc acctgccacc gactgctgga acccagccag tgggagggcc tggcccacca 60

gagtcctgct ccctcactcc tcgccccgcc ccctgtccca gagtcccacc tgggggctct 120

ctccaccctt ctcagagttc cagtttcaac cagagttcca accaatgggc tccatcctct 180

ggattctggc caatgaaata tctccctggc agggtcctct tcttttccca gagctccacc 240

ccaaccagga gctctagtta atggagagct cccagcacac tcggagcttg tgctttgtct 300

ccacgcaaag cgataaataa aagcattggt ggcctttggt ctttgaataa agcctgagta 360

ggaagtctag a 371

<210> 161

<211> 568

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-002 (Myoglobin UTR)

<400> 161

gcccctgccg ctcccacccc cacccatctg ggccccgggt tcaagagaga gcggggtctg 60

atctcgtgta gccatataga gtttgcttct gagtgtctgc tttgtttagt agaggtgggc 120

aggaggagct gaggggctgg ggctggggtg ttgaagttgg ctttgcatgc ccagcgatgc 180

gcctccctgt gggatgtcat caccctggga accgggagtg gcccttggct cactgtgttc 240

tgcatggttt ggatctgaat taattgtcct ttcttctaaa tcccaaccga acttcttcca 300

acctccaaac tggctgtaac cccaaatcca agccattaac tacacctgac agtagcaatt 360

gtctgattaa tcactggccc cttgaagaca gcagaatgtc cctttgcaat gaggaggaga 420

tctgggctgg gcgggccagc tggggaagca tttgactatc tggaacttgt gtgtgcctcc 480

tcaggtatgg cagtgactca cctggtttta ataaaacaac ctgcaacatc tcatggtctt 540

tgaataaagc ctgagtagga agtctaga 568

<210> 162

<211> 289

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-003 (alpha-actin UTR)

<400> 162

acacactcca cctccagcac gcgacttctc aggacgacga atcttctcaa tgggggggcg 60

gctgagctcc agccaccccg cagtcacttt ctttgtaaca acttccgttg ctgccatcgt 120

aaactgacac agtgtttata acgtgtacat acattaactt attacctcat tttgttattt 180

ttcgaaacaa agccctgtgg aagaaaatgg aaaacttgaa gaagcattaa agtcattctg 240

ttaagctgcg taaatggtct ttgaataaag cctgagtagg aagtctaga 289

<210> 163

<211> 379

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-004 (Albumin UTR)

<400> 163

catcacattt aaaagcatct cagcctacca tgagaataag agaaagaaaa tgaagatcaa 60

aagcttattc atctgttttt ctttttcgtt ggtgtaaagc caacaccctg tctaaaaaac 120

ataaatttct ttaatcattt tgcctctttt ctctgtgctt caattaataa aaaatggaaa 180

gaatctaata gagtggtaca gcactgttat ttttcaaaga tgtgttgcta tcctgaaaat 240

tctgtaggtt ctgtggaagt tccagtgttc tctcttattc cacttcggta gaggatttct 300

agtttcttgt gggctaatta ataaaatcat taatactctt ctaatggtct ttgaataaag 360

cctgagtagg aagtctaga 379

<210> 164

<211> 118

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-005 (alpha-globin UTR)

<400> 164

gctgccttct gcggggcttg ccttctggcc atgcccttct tctctccctt gcacctgtac 60

ctcttggtct ttgaataaag cctgagtagg aaggcggccg ctcgagcatg catctaga 118

<210> 165

<211> 908

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-006 (G-CSF UTR)

<400> 165

gccaagccct ccccatccca tgtatttatc tctatttaat atttatgtct atttaagcct 60

catatttaaa gacagggaag agcagaacgg agccccaggc ctctgtgtcc ttccctgcat 120

ttctgagttt cattctcctg cctgtagcag tgagaaaaag ctcctgtcct cccatcccct 180

ggactgggag gtagataggt aaataccaag tatttattac tatgactgct ccccagccct 240

ggctctgcaa tgggcactgg gatgagccgc tgtgagcccc tggtcctgag ggtccccacc 300

tgggaccctt gagagtatca ggtctcccac gtgggagaca agaaatccct gtttaatatt 360

taaacagcag tgttccccat ctgggtcctt gcacccctca ctctggcctc agccgactgc 420

acagcggccc ctgcatcccc ttggctgtga ggcccctgga caagcagagg tggccagagc 480

tgggaggcat ggccctgggg tcccacgaat ttgctgggga atctcgtttt tcttcttaag 540

acttttggga catggtttga ctcccgaaca tcaccgacgc gtctcctgtt tttctgggtg 600

gcctcgggac acctgccctg cccccacgag ggtcaggact gtgactcttt ttagggccag 660

gcaggtgcct ggacatttgc cttgctggac ggggactggg gatgtgggag ggagcagaca 720

ggaggaatca tgtcaggcct gtgtgtgaaa ggaagctcca ctgtcaccct ccacctcttc 780

acccccccact caccagtgtc ccctccactg tcacattgta actgaacttc aggataataa 840

agtgtttgcc tccatggtct ttgaataaag cctgagtagg aaggcggccg ctcgagcatg 900

catctaga 908

<210> 166

<211> 835

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-007 (Colla2; collagen, type I, alpha 2 UTR)

<400> 166

actcaatcta aattaaaaaa gaaagaaatt tgaaaaaact ttctctttgc catttcttct 60

tcttcttttt taactgaaag ctgaatcctt ccatttcttc tgcacatcta cttgcttaaa 120

ttgtgggcaa aagagaaaaa gaaggattga tcagagcatt gtgcaataca gtttcattaa 180

ctccttcccc cgctccccca aaaatttgaa ttttttttc aacactctta cacctgttat 240

ggaaaatgtc aacctttgta agaaaaccaa aataaaaatt gaaaaataaa aaccataaac 300

atttgcacca cttgtggctt ttgaatatct tccacagagg gaagtttaaa acccaaactt 360

ccaaaggttt aaactacctc aaaacacttt cccatgagtg tgatccacat tgttaggtgc 420

tgacctagac agagatgaac tgaggtcctt gttttgtttt gttcataata caaaggtgct 480

aattaatagt atttcagata cttgaagaat gttgatggtg ctagaagaat ttgagaagaa 540

atactcctgt attgagttgt atcgtgtggt gtatttttta aaaaatttga tttagcattc 600

atattttcca tcttattccc aattaaaagt atgcagatta tttgcccaaa tcttcttcag 660

attcagcatt tgttctttgc cagtctcatt ttcatcttct tccatggttc cacagaagct 720

ttgtttcttg ggcaagcaga aaaattaaat tgtacctatt ttgtatatgt gagatgttta 780

aataaattgt gaaaaaaatg aaataaagca tgtttggttt tccaaaagaa catat 835

<210> 167

<211> 297

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-008 (Col6a2; collagen, type VI, alpha 2 UTR)

<400> 167

cgccgccgcc cgggccccgc agtcgagggt cgtgagccca ccccgtccat ggtgctaagc 60

gggcccgggt cccacacggc cagcaccgct gctcactcgg acgacgccct gggcctgcac 120

ctctccagct cctcccacgg ggtccccgta gccccggccc ccgcccagcc ccaggtctcc 180

ccaggccctc cgcaggctgc ccggcctccc tccccctgca gccatcccaa ggctcctgac 240

ctacctggcc cctgagctct ggagcaagcc ctgacccaat aaaggctttg aacccat 297

<210> 168

<211> 602

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-009 (RPN1; ribophorin I UTR)

<400> 168

ggggctagag ccctctccgc acagcgtgga gacggggcaa ggaggggggt tattaggatt 60

ggtggttttg ttttgctttg tttaaagccg tgggaaaatg gcacaacttt acctctgtgg 120

gagatgcaac actgagagcc aaggggtggg agttgggata atttttatat aaaagaagtt 180

tttccacttt gaattgctaa aagtggcatt tttcctatgt gcagtcactc ctctcatttc 240

taaaataggg acgtggccag gcacggtggc tcatgcctgt aatcccagca ctttgggagg 300

ccgaggcagg cggctcacga ggtcaggaga tcgagactat cctggctaac acggtaaaac 360

cctgtctcta ctaaaagtac aaaaaattag ctgggcgtgg tggtgggcac ctgtagtccc 420

agctactcgg gaggctgagg caggagaaag gcatgaatcc aagaggcaga gcttgcagtg 480

agctgagatc acgccattgc actccagcct gggcaacagt gttaagactc tgtctcaaat 540

ataaataaat aaataaataa ataaataaat aaataaaaat aaagcgagat gttgccctca 600

aa 602

<210> 169

<211> 785

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-010 (LRP1; low density lipoprotein receptor-related protein 1 UTR)

<400> 169

ggccctgccc cgtcggactg cccccagaaa gcctcctgcc ccctgccagt gaagtccttc 60

agtgagcccc tccccagcca gcccttccct ggccccgccg gatgtataaa tgtaaaaatg 120

aaggaattac attttatatg tgagcgagca agccggcaag cgagcacagt attatttctc 180

catcccctcc ctgcctgctc cttggcaccc ccatgctgcc ttcagggaga caggcaggga 240

gggcttgggg ctgcacctcc taccctccca ccagaacgca ccccactggg agagctggtg 300

gtgcagcctt cccctccctg tataagacac tttgccaagg ctctcccctc tcgccccatc 360

cctgcttgcc cgctcccaca gcttcctgag ggctaattct gggaagggag agttctttgc 420

tgcccctgtc tggaagacgt ggctctgggt gaggtaggcg ggaaaggatg gagtgtttta 480

gttcttgggg gaggccaccc caaaccccag ccccaactcc aggggcacct atgagatggc 540

catgctcaac ccccctccca gacaggccct ccctgtctcc agggccccca ccgaggttcc 600

cagggctgga gacttcctct ggtaaacatt cctccagcct cccctccct ggggacgcca 660

aggaggtggg ccacacccag gaagggaaag cgggcagccc cgttttgggg acgtgaacgt 720

tttaataatt tttgctgaat tcctttacaa ctaaataaca cagatattgt tataaataaa 780

attgt 785

<210> 170

<211> 3001

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-011 (Nnt1; cardiotrophin-like cytokine factor 1 UTR)

<400> 170

atattaagga tcaagctgtt agctaataat gccacctctg cagttttggg aacaggcaaa 60

taaagtatca gtatacatgg tgatgtacat ctgtagcaaa gctcttggag aaaatgaaga 120

ctgaagaaag caaagcaaaa actgtataga gagatttttc aaaagcagta atccctcaat 180

tttaaaaaag gattgaaaat tctaaatgtc tttctgtgca tatttttgt gttaggaatc 240

aaaagtattt tataaaagga gaaagaacag cctcatttta gatgtagtcc tgttggattt 300

tttatgcctc ctcagtaacc agaaatgttt taaaaaacta agtgtttagg atttcaagac 360

aacattatac atggctctga aatatctgac acaatgtaaa cattgcaggc acctgcattt 420

tatgtttttt ttttcaacaa atgtgactaa tttgaaactt ttatgaactt ctgagctgtc 480

cccttgcaat tcaaccgcag tttgaattaa tcatatcaaa tcagttttaa ttttttaaat 540

tgtacttcag agtctatatt tcaagggcac attttctcac tactatttta atacattaaa 600

ggactaaata atctttcaga gatgctggaa acaaatcatt tgctttatat gtttcattag 660

aataccaatg aaacatacaa cttgaaaatt agtaatagta tttttgaaga tcccatttct 720

aattggagat ctctttaatt tcgatcaact tataatgtgt agtactatat taagtgcact 780

tgagtggaat tcaacatttg actaataaaa tgagttcatc atgttggcaa gtgatgtggc 840

aattatctct ggtgacaaaa gagtaaaatc aaatatttct gcctgttaca aatatcaagg 900

aagacctgct actatgaaat agatgacatt aatctgtctt cactgtttat aatacggatg 960

gatttttttt caaatcagtg tgtgttttga ggtcttatgt aattgatgac atttgagaga 1020

aatggtggct ttttttagct acctctttgt tcatttaagc accagtaaag atcatgtctt 1080

tttatagaag tgtagatttt ctttgtgact ttgctatcgt gcctaaagct ctaaatatag 1140

gtgaatgtgt gatgaatact cagattattt gtctctctat ataattagtt tggtactaag 1200

tttctcaaaa aattattaac acatgaaaga caatctctaa accagaaaaa gaagtagtac 1260

aaattttgtt actgtaatgc tcgcgtttag tgagtttaaa acacacagta tcttttggtt 1320

ttataatcag tttctatttt gctgtgcctg agattaagat ctgtgtatgt gtgtgtgtgt 1380

gtgtgtgcgt ttgtgtgtta aagcagaaaa gacttttta aaagttttaa gtgataaatg 1440

caatttgtta attgatctta gatcactagt aaactcaggg ctgaattata ccatgtatat 1500

tctattagaa gaaagtaaac accatcttta ttcctgccct ttttcttctc tcaaagtagt 1560

tgtagttata tctagaaaga agcaattttg atttcttgaa aaggtagttc ctgcactcag 1620

tttaaactaa aaataatcat acttggattt tatttatttt tgtcatagta aaaattttaa 1680

tttatatata tttttattta gtattatctt attctttgct atttgccaat cctttgtcat 1740

caattgtgtt aaatgaattg aaaattcatg ccctgttcat tttattttac tttattggtt 1800

aggatattta aaggattttt gtatatataa tttcttaaat taatattcca aaaggttagt 1860

ggacttagat ataaattat ggcaaaaatc taaaaacaac aaaaatgatt tttatacatt 1920

ctatttcatt attcctcttt ttccaataag tcatacaatt ggtagatatg acttatttta 1980

tttttgtatt attcactata tctttatgat atttaagtat aaataattaa aaaaatttat 2040

tgtaccttat agtctgtcac caaaaaaaaa aaattatctg taggtagtga aatgctaatg 2100

ttgatttgtc tttaagggct tgttaactat cctttatttt ctcatttgtc ttaaattagg 2160

agtttgtgtt taaattactc atctaagcaa aaaatgtata taaatcccat tactgggtat 2220

atacccaaag gattataaat catgctgcta taaagacaca tgcacacgta tgtttattgc 2280

agcactattc acaatagcaa agacttggaa ccaacccaaa tgtccatcaa tgatagactt 2340

gattaagaaa atgtgcacat atacaccatg gaatactatg cagccataaa aaaggatgag 2400

ttcatgtcct ttgtagggac atggataaag ctggaaacca tcattctgag caaactattg 2460

caaggacaga aaaccaaaca ctgcatgttc tcactcatag gtgggaattg aacaatgaga 2520

acacttggac acaaggtggg gaacaccaca caccagggcc tgtcatgggg tgggggggagt 2580

ggggagggat agcattagga gatataccta atgtaaatga tgagttaatg ggtgcagcac 2640

accaacatgg cacatgtata catatgtagc aaacctgcac gttgtgcaca tgtaccctag 2700

aacttaaagt ataattaaaa aaaaaaagaa aacagaagct atttataaag aagttatttg 2760

ctgaaataaa tgtgatcttt cccattaaaa aaataaagaa attttggggt aaaaaaacac 2820

aatatattgt attcttgaaa aattctaaga gagtggatgt gaagtgttct caccacaaaa 2880

gtgataacta attgaggtaa tgcacatatt aattagaaag attttgtcat tccacaatgt 2940

atatatactt aaaaatatgt tatacacaat aaatacatac attaaaaaat aagtaaatgt 3000

a 3001

<210> 171

<211> 1037

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-012 (Col6a1; collagen, type VI, alpha 1 UTR)

<400> 171

cccaccctgc acgccggcac caaaccctgt cctcccaccc ctccccactc atcactaaac 60

agagtaaaat gtgatgcgaa ttttcccgac caacctgatt cgctagattt tttttaagga 120

aaagcttgga aagccaggac acaacgctgc tgcctgcttt gtgcagggtc ctccggggct 180

cagccctgag ttggcatcac ctgcgcaggg ccctctgggg ctcagccctg agctagtgtc 240

acctgcacag ggccctctga ggctcagccc tgagctggcg tcacctgtgc agggccctct 300

ggggctcagc cctgagctgg cctcacctgg gttccccacc ccgggctctc ctgccctgcc 360

ctcctgcccg ccctccctcc tgcctgcgca gctccttccc taggcacctc tgtgctgcat 420

cccaccagcc tgagcaagac gccctctcgg ggcctgtgcc gcactagcct ccctctcctc 480

tgtccccata gctggttttt cccaccaatc ctcacctaac agttacttta caattaaact 540

caaagcaagc tcttctcctc agcttggggc agccattggc ctctgtctcg ttttgggaaa 600

ccaaggtcag gaggccgttg cagacataaa tctcggcgac tcggccccgt ctcctgaggg 660

tcctgctggt gaccggcctg gaccttggcc ctacagccct ggaggccgct gctgaccagc 720

actgaccccg acctcagaga gtactcgcag gggcgctggc tgcactcaag accctcgaga 780

ttaacggtgc taaccccgtc tgctcctccc tcccgcagag actggggcct ggactggaca 840

tgagagcccc ttggtgccac agagggctgt gtcttactag aaacaacgca aacctctcct 900

tcctcagaat agtgatgtgt tcgacgtttt atcaaaggcc ccctttctat gttcatgtta 960

gttttgctcc ttctgtgttt ttttctgaac catatccatg ttgctgactt ttccaaataa 1020

aggttttcac tcctctc 1037

<210> 172

<211> 577

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-013 (Calr; calreticulin UTR)

<400> 172

agaggcctgc ctccagggct ggactgaggc ctgagcgctc ctgccgcaga gctggccgcg 60

ccaaataatg tctctgtgag actcgagaac tttcatttttt ttccaggctg gttcggattt 120

ggggtggatt ttggttttgt tcccctcctc cactctcccc cacccctcc ccgccctttt 180

ttttttttttt ttttaaactg gtattttatc tttgattctc cttcagccct cacccctggt 240

tctcatcttt cttgatcaac atcttttctt gcctctgtcc ccttctctca tctcttagct 300

cccctccaac ctgggggggca gtggtgtgga gaagccacag gcctgagatt tcatctgctc 360

tccttcctgg agcccagagg agggcagcag aaggggggtgg tgtctccaac cccccagcac 420

tgaggaagaa cggggctctt ctcatttcac ccctcccttt ctcccctgcc cccaggactg 480

ggccacttct gggtggggca gtgggtccca gattggctca cactgagaat gtaagaacta 540

caaacaaaat ttctattaaa ttaaattttg tgtctcc 577

<210> 173

<211> 2212

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-014 (Colla1; collagen, type I, alpha 1 UTR)

<400> 173

ctccctccat cccaacctgg ctccctccca cccaaccaac tttccccca acccggaaac 60

agacaagcaa cccaaactga acccctcaa aagccaaaaa atgggagaca atttcacatg 120

gactttggaa aatatttttt tcctttgcat tcatctctca aacttagttt ttatctttga 180

ccaaccgaac atgaccaaaa accaaaagtg cattcaacct taccaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaagaataaa taaataactt tttaaaaaag gaagcttggt ccacttgctt gaagacccat 300

gcgggggtaa gtccctttct gcccgttggg cttatgaaac cccaatgctg ccctttctgc 360

tcctttctcc acacccccct tggggcctcc cctccactcc ttcccaaatc tgtctcccca 420

gaagacacag gaaacaatgt attgtctgcc cagcaatcaa aggcaatgct caaacaccca 480

agtggccccc accctcagcc cgctcctgcc cgcccagcac ccccaggccc tgggggacct 540

ggggttctca gactgccaaa gaagccttgc catctggcgc tcccatggct cttgcaacat 600

ctcccttcg tttttgaggg ggtcatgccg ggggagccac cagcccctca ctgggttcgg 660

aggagagtca ggaagggcca cgacaaagca gaaacatcgg atttggggaa cgcgtgtcaa 720

tcccttgtgc cgcagggctg ggcgggagag actgttctgt tccttgtgta actgtgttgc 780

tgaaagacta cctcgttctt gtcttgatgt gtcaccgggg caactgcctg ggggcgggga 840

tgggggcagg gtggaagcgg ctccccattt tataccaaag gtgctacatc tatgtgatgg 900

gtggggtggg gagggaatca ctggtgctat agaaattgag atgccccccc aggccagcaa 960

atgttccttt ttgttcaaag tctatttta ttccttgata tttttctttt ttttttttt 1020

tttttgtgga tggggacttg tgaatttttc taaaggtgct atttaacatg ggaggagagc 1080

gtgtgcggct ccagcccagc ccgctgctca ctttccaccc tctctccacc tgcctctggc 1140

ttctcaggcc tctgctctcc gacctctctc ctctgaaacc ctcctccaca gctgcagccc 1200

atcctcccgg ctccctccta gtctgtcctg cgtcctctgt ccccgggttt cagagacaac 1260

ttcccaaagc acaaagcagt ttttccccct aggggtggga ggaagcaaaa gactctgtac 1320

ctattttgta tgtgtataat aatttgagat gtttttaatt attttgattg ctggaataaa 1380

gcatgtggaa atgacccaaa cataatccgc agtggcctcc taatttcctt ctttggagtt 1440

gggggagggg tagacatggg gaaggggctt tggggtgatg ggcttgcctt ccattcctgc 1500

cctttccctc cccactattc tcttctagat ccctccataa ccccactccc ctttctctca 1560

cccttcttat accgcaaacc tttctacttc ctctttcatt ttctattctt gcaatttcct 1620

tgcacctttt ccaaatcctc ttctcccctg caataccata caggcaatcc acgtgcacaa 1680

cacacacaca cactcttcac atctggggtt gtccaaacct catacccact ccccttcaag 1740

cccatccact ctccaccccc tggatgccct gcacttggtg gcggtgggat gctcatggat 1800

actgggaggg tgaggggagt ggaacccgtg aggaggacct gggggcctct ccttgaactg 1860

acatgaaggg tcatctggcc tctgctccct tctcacccac gctgacctcc tgccgaagga 1920

gcaacgcaac aggagagggg tctgctgagc ctggcgaggg tctgggaggg accaggagga 1980

aggcgtgctc cctgctcgct gtcctggccc tgggggagtg agggagacag acacctggga 2040

gagctgtggg gaaggcactc gcaccgtgct cttgggaagg aaggagacct ggccctgctc 2100

accacggact gggtgcctcg acctcctgaa tccccagaac acaacccccc tgggctgggg 2160

tggtctgggg aaccatcgtg cccccgcctc ccgcctactc ctttttaagc tt 2212

<210> 174

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-015 (Plod1; procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1 UTR)

<400> 174

ttggccaggc ctgaccctct tggacctttc ttctttgccg acaaccactg cccagcagcc 60

tctgggacct cggggtccca gggaacccag tccagcctcc tggctgttga cttcccattg 120

ctcttggagc caccaatcaa agagattcaa agagattcct gcaggccaga ggcggaacac 180

acctttatgg ctggggctct ccgtggtgtt ctggacccag cccctggaga caccattcac 240

ttttactgct ttgtagtgac tcgtgctctc caacctgtct tcctgaaaaa ccaaggcccc 300

cttcccccac ctcttccatg gggtgagact tgagcagaac aggggcttcc ccaagttgcc 360

cagaaagact gtctgggtga gaagccatgg ccagagcttc tcccaggcac aggtgttgca 420

ccagggactt ctgcttcaag ttttggggta aagacacctg gatcagactc caagggctgc 480

cctgagtctg ggacttctgc ctccatggct ggtcatgaga gcaaaccgta gtcccctgga 540

gacagcgact ccagagaacc tcttgggaga cagaagaggc atctgtgcac agctcgatct 600

tctacttgcc tgtggggagg ggagtgacag gtccacacac cacactgggt caccctgtcc 660

tggatgcctc tgaagagagg gacagaccgt cagaaactgg agagtttcta ttaaaggtca 720

tttaaacca 729

<210> 175

<211> 847

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-016 (Nucb1; nucleobindin 1 UTR)

<400> 175

tcctccggga ccccagccct caggattcct gatgctccaa ggcgactgat gggcgctgga 60

tgaagtggca cagtcagctt ccctgggggc tggtgtcatg ttgggctcct ggggcggggg 120

cacggcctgg catttcacgc attgctgcca ccccaggtcc acctgtctcc actttcacag 180

cctccaagtc tgtggctctt cccttctgtc ctccgagggg cttgccttct ctcgtgtcca 240

gtgaggtgct cagtgatcgg cttaacttag agaagcccgc cccctcccct tctccgtctg 300

tcccaagagg gtctgctctg agcctgcgtt cctaggtggc tcggcctcag ctgcctgggt 360

tgtggccgcc ctagcatcct gtatgcccac agctactgga atccccgctg ctgctccggg 420

ccaagcttct ggttgattaa tgagggcatg gggtggtccc tcaagacctt cccctacctt 480

ttgtggaacc agtgatgcct caaagacagt gtcccctcca cagctgggtg ccaggggcag 540

gggatcctca gtatagccgg tgaaccctga taccaggagc ctgggcctcc ctgaacccct 600

ggcttccagc catctcatcg ccagcctcct cctggacctc ttggccccca gccccttccc 660

cacacagccc cagaagggtc ccagagctga ccccactcca ggacctaggc ccagcccctc 720

agcctcatct ggagcccctg aagaccagtc ccacccacct ttctggcctc atctgacact 780

gctccgcatc ctgctgtgtg tcctgttcca tgttccggtt ccatccaaat acactttctg 840

gaacaaa 847

<210> 176

<211> 110

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-017 (alpha-globin)

<400> 176

gctggagcct cggtggccat gcttcttgcc ccttgggcct ccccccagcc cctcctcccc 60

ttcctgcacc cgtacccccg tggtctttga ataaagtctg agtgggcggc 110

<210> 177

<211> 119

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3'UTR-018

<400> 177

tgataatagg ctggagcctc ggtggccatg cttcttgccc cttgggcctc cccccagccc 60

ctcctcccct tcctgcaccc gtacccccgt ggtctttgaa taaagtctga gtgggcggc 119

<210> 178

<211> 183

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tumor necrosis factor ligand superfamily member 4 isoform 1 [Homo sapiens]

<400> 178

Met Glu Arg Val Gln Pro Leu Glu Glu Asn Val Gly Asn Ala Ala Arg
1 5 10 15

Pro Arg Phe Glu Arg Asn Lys Leu Leu Leu Val Ala Ser Val Ile Gln
20 25 30

Gly Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Thr Tyr Ile Cys Leu His Phe Ser
35 40 45

Ala Leu Gln Val Ser His Arg Tyr Pro Arg Ile Gln Ser Ile Lys Val
50 55 60

Gln Phe Thr Glu Tyr Lys Lys Glu Lys Gly Phe Ile Leu Thr Ser Gln
65 70 75 80

Lys Glu Asp Glu Ile Met Lys Val Gln Asn Asn Ser Val Ile Ile Asn
85 90 95

Cys Asp Gly Phe Tyr Leu Ile Ser Leu Lys Gly Tyr Phe Ser Gln Glu
100 105 110

Val Asn Ile Ser Leu His Tyr Gln Lys Asp Glu Glu Pro Leu Phe Gln
115 120 125

Leu Lys Lys Val Arg Ser Val Asn Ser Leu Met Val Ala Ser Leu Thr
130 135 140
Tyr Lys Asp Lys Val Tyr Leu Asn Val Thr Thr Asp Asn Thr Ser Leu
145 150 155 160
Asp Asp Phe His Val Asn Gly Gly Glu Leu Ile Leu Ile His Gln Asn
165 170 175

Pro Gly Glu Phe Cys Val Leu
180

<210> 179
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TNFSF4 isoform 2 [Homo sapiens]
<400> 179
Met Val Ser His Arg Tyr Pro Arg Ile Gln Ser Ile Lys Val Gln Phe
1 5 10 15
Thr Glu Tyr Lys Lys Glu Lys Gly Phe Ile Leu Thr Ser Gln Lys Glu
20 25 30
Asp Glu Ile Met Lys Val Gln Asn Asn Ser Val Ile Ile Asn Cys Asp

35 40 45
Gly Phe Tyr Leu Ile Ser Leu Lys Gly Tyr Phe Ser Gln Glu Val Asn
50 55 60
Ile Ser Leu His Tyr Gln Lys Asp Glu Glu Pro Leu Phe Gln Leu Lys
65 70 75 80
Lys Val Arg Ser Val Asn Ser Leu Met Val Ala Ser Leu Thr Tyr Lys
85 90 95
Asp Lys Val Tyr Leu Asn Val Thr Thr Asp Asn Thr Ser Leu Asp Asp

100 105 110
Phe His Val Asn Gly Gly Glu Leu Ile Leu Ile His Gln Asn Pro Gly
115 120 125
Glu Phe Cys Val Leu
130

<210> 180

<211> 198

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TNFSF4 [Mus musculus]

<400> 180

Met Glu Gly Glu Gly Val Gln Pro Leu Asp Glu Asn Leu Glu Asn Gly
1 5 10 15

Ser Arg Pro Arg Phe Lys Trp Lys Lys Thr Leu Arg Leu Val Val Ser

20 25 30

Gly Ile Lys Gly Ala Gly Met Leu Leu Cys Phe Ile Tyr Val Cys Leu
35 40 45

Gln Leu Ser Ser Ser Pro Ala Lys Asp Pro Pro Ile Gln Arg Leu Arg
50 55 60

Gly Ala Val Thr Arg Cys Glu Asp Gly Gln Leu Phe Ile Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Lys Asn Glu Tyr Gln Thr Met Glu Val Gln Asn Asn Ser Val Val Ile

85 90 95

Lys Cys Asp Gly Leu Tyr Ile Ile Tyr Leu Lys Gly Ser Phe Phe Gln
100 105 110

Glu Val Lys Ile Asp Leu His Phe Arg Glu Asp His Asn Pro Ile Ser
115 120 125

Ile Pro Met Leu Asn Asp Gly Arg Arg Ile Val Phe Thr Val Val Ala
130 135 140

Ser Leu Ala Phe Lys Asp Lys Val Tyr Leu Thr Val Asn Ala Pro Asp

145 150 155 160

Thr Leu Cys Glu His Leu Gln Ile Asn Asp Gly Glu Leu Ile Val Val

165 170 175

Gln Leu Thr Pro Gly Tyr Cys Ala Pro Glu Gly Ser Tyr His Ser Thr
180 185 190

Val Asn Gln Val Pro Leu
195

<210> 181

<211> 549

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TNFSF4, ORF [Homo sapiens]

<400> 181

auggaaaggg uccaaccccu ggaagagaau gugggaaaug cagccaggcc aagauucgag 60

aggaacaagc uauugcuggu ggccucugua auucagggac uggggcugcu ccugugcuuc 120

accuacaucu gccugcacuu cucugcucuu cagguaucac aucgguaucc ucgaauucaa 180

aguaucaaag uacaauuuac cgaauauaag aaggagaaag guuucauccu cacuucccaa 240

aaggaggaug aaaucaugaa ggugcagaac aacucaguca ucaucaacug ugauggguuu 300

uaucucaucu cccugaaggg cuacuucucc caggaaguca acauuagccu ucauuaccag 360

aaggaugagg agccccucuu ccaacugaag aaggucaggu cugucaacuc cuugauggug 420

gccucucuga cuuacaaaga caaagucuac uugaauguga ccacugacaa uaccucccug 480

gaugacuucc augugaaugg cggagaacug auucuuaucc aucaaaaucc uggugaauuc 540

uguguccuu 549

<210> 182

<211> 3484

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TNFSF4, transcript variant 1, mRNA, NM_003326

<400> 182

ggcccuggga ccuuugccua uuuucugauu gauaggcuuu guuuugucuu uaccuccuuc 60

uuucugggga aaacuucagu uuuaucgcac guuccccuuu uccauaucuu caucuucccu 120

cuacccagau ugugaagaug gaaagggucc aaccccugga agagaaugug ggaaaugcag 180

ccaggccaag auucgagagg aacaagcuau ugcugguggc cucuguaauu cagggacugg 240

ggcugcuccu gugcuucacc uacaucugcc ugcacuucuc ugcucuucag guaucacauc 300

gguauccucg aauucaaagu aucaaaguac aauuuaccga auauaagaag gagaaagguu 360

ucauccucac uucccaaaag gaggaugaaa ucaugaaggu gcagaacaac ucagucauca 420

ucaacuguga uggguuuuau cucaucuccc ugaagggcua cuucucccag gaagucaaca 480

uuagccuuca uuaccagaag gaugaggagc cccucuucca acugaagaag gucaggucug 540

ucaacuccuu gaugguggcc ucucugacuu acaaagacaa agucuacuug aaugugacca 600

cugacaauac cucccuggau gacuuccaug ugaauggcgg agaacugauu cuuauccauc 660
aaaauccugg ugaauucugu guccuuugag gggcugaugg caauaucuaa aaccaggcac 720
cagcaugaac accaagcugg ggguggacag ggcauggauu cuucauugca agugaaggag 780
ccucccagcu cagccacgug ggaugugaca agaagcagau ccuggcccuc ccgcccccac 840
cccucaggga uauuuaaaac uuauuuuaua uaccaguuaa ucuuauuuau ccuuauauuu 900
ucuaaauugc cuagccguca caccccaaga uugccuugag ccuacuaggc accuuuguga 960
gaaagaaaaa auagaugccu cuucuucaag augcauuguu ucuauugguc aggcaauugu 1020

cauaauaaac uuaugucauu gaaaacggua ccugacuacc auuugcugga aauuugacau 1080
gugugguggca uuaucaaaau gaagaggagc aaggagugaa ggagugggggu uaugaaucug 1140
ccaaaggugg uaugaaccaa ccccuggaag ccaaagcggc cucuccaagg uuaaauugau 1200
ugcaguuugc auauugccua aauuuaaacu uucucauuug gugggggguuc aaaagaagaa 1260
ucagcuugug aaaaaucagg acuugaagag agccgucuaa gaaauaccac gugcuuuuuu 1320
ucuuuaccau uuugcuuucc cagccuccaa acauaguuaa uagaaauuuc ccuucaaaga 1380
acugucuggg gaugugaugc uuugaaaaau cuaaucagug acuuaagaga gauuuucuug 1440

uauacaggga gagugagaua acuuauugug aaggguuagc uuuacuguac aggauagcag 1500
ggaacuggac aucucagggu aaaagucagu acggauuuua auagccuggg gaggaaaaca 1560
cauucuuugc cacagacagg caaagcaaca caugcucauc cuccugccua ugcugagaua 1620
cgcacucagc uccaugucuu guacacacag aaacauugcu gguuucaaga aaugagguga 1680
uccuauuauc aaauucaauc ugaugucaaa uagcacuaag aaguuauugu gccuuaugaa 1740
aaauaaugau cucugucuag aaauaccaua gaccauauau agucucacau ugauaauuga 1800
aacuagaagg gucuauaauc agccuaugcc agggcuucaa uggaauagua uccccuuaug 1860

uuuaguugaa auguccccuu aacuugauau aauguguuau gcuuauggcg cuguggacaa 1920
ucugauuuuu caugucaacu uuccagauga uuuguaacuu cucugugcca aaccuuuuau 1980
aaacauaaau uuuugagaua uguauuuuaa aauuguagca cauguuuccc ugacauuuuc 2040
aauagaggau acaacaucac agaaucuuuc uggaugauuc uguguuauca aggaauugua 2100
cugugcuaca auuaucucua gaaucuccag aaagguggag ggcuguucgc ccuuacacua 2160
aauggucuca guuggauuuu uuuuuccugu uuucuauuuc cucuuaagua caccuucaac 2220
uauauuccca ucccucuauu uuaaucuguu augaaggaag guaaauaaaa augcuaaaua 2280

gaagaaauug uagguaaggu aagaggaauc aaguucugag uggcugccaa ggcacucaca 2340

gaaucauaau cauggcuaaa uauuuaugga gggccuacug uggaccaggc acugggcuaa 2400

auacuuacau uuacaagaau cauucugaga cagauauuca augauaucug gcuucacuac 2460

ucagaagauu gugugugugu uugugugugu gugugugugu guauuucacu uuuuguuauu 2520

gaccauguuc ugcaaaauug caguuacuca gugagugaua uccgaaaaag uaaacguuua 2580

ugacuauagg uaauauuuaa gaaaaugcau gguucauuuu uaaguuugga auuuuuaucu 2640

auauuucuca cagaugugca gugcacaugc aggccuaagu auauguugug uguguuguuu 2700

gucuuugaug ucaugguccc cucucuuagg ugcucacucg cuuugggugc accuggccug 2760

cucuucccau guuggccucu gcaaccacac agggauauuu cugcuaugca ccagccucac 2820

uccaccuucc uuccaucaaa aauaugugug ugugucucag ucccuguaag ucauguccuu 2880

cacagggaga auuaacccuu cgauauacau ggcagaguuu ugugggaaaa gaauugaaug 2940

aaaagucagg agaucagaau uuuaaauuug acuuagccac uaacuagcca uguaaccuug 3000

ggaaagucau uucccauuuc ugggucuugc uuuucuuucu guuaaaugag aggaauguua 3060

aauaucuaac aguuuagaau cuuaugcuua caguguuauc ugugaaugca cauauuaaau 3120

gucuauguuc uuguugcuau gagucaagga guguaaccuu cuccuuuacu auguugaaug 3180

uauuuuuuuc uggacaagcu uacaucuucc ucagccaucu uugugagucc uucaagagca 3240

guuaucaauu guuaguuaga uauuuucuau uuagagaaug cuuaagggau uccaaucccg 3300

auccaaauca uaauuuguuc uuaaguauac ugggcagguc cccuauuuua agucauaauu 3360

uuguauuuag ugcuuuccug gcucucagag aguauuaaua uugauauuaa uaauauaguu 3420

aauaguaaua uugcuauuua cauggaaaca aauaaaagau cucagaauuc acuaaaaaaa 3480

aaaa 3484

<210> 183

<211> 1609

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mus musculus Tnfsf4, mRNA, NM_009452

<400> 183

auugcuuuuu gucuccuguu cugggaccuu uaucuucuga cccgcaggcu ugacuuugcc 60

cuuauuggcu ccuuuguggu gaagagcagu cuucccccag guuccccgcc acagcuguau 120

cuccucugca ccccgacugc agagauggaa ggggaagggg uucaaccccu ggaugagaau 180

cuggaaaacg gaucaaggcc aagauucaag uggaagaaga cgcuaaggcu gguggucucu 240

gggaucaagg gagcagggau gcuucugugc uucaucuaug ucugccugca acucucuucc 300

ucuccggcaa aggacccucc aauccaaaga cucagaggag caguuaccag augugaggau 360

gggcaacuau ucaucagcuc auacaagaau gaguaucaaa cuauggaggu gcagaacaau 420

ucgguuguca ucaagugcga ugggcuuuau aucaucuacc ugaagggcuc cuuuuuccag 480

gaggucaaga uugaccuuca uuuccgggag gaucauaauc ccaucucuau uccaaugcug 540

aacgaugguc gaaggauugu cuucacugug guggccucuu uggcuuucaa agauaaaguu 600

uaccugacug uaaaugcucc ugauacucuc ugcgaacacc uccagauaaa ugauggggag 660

cugauuguug uccagcuaac gccuggauac ugugcuccug aaggaucuua ccacagcacu 720

gugaaccaag uaccacugug aauuccacuc ugagggugga cgggacacag guucuuucuc 780

gagagagaug agugcauccu gcucaugaga ugugacugaa ugcagagccu acccuacuuc 840

cucacucagg gauauuuaaa ucaugucuua cauaacaguu gaccucucau ucccaggauu 900

gccuugagcc ugcuaagagc uguucuggga augaaaaaaa aaauaaaugu cucuucaaga 960

cacauugcuu cugucgguca gaagcucauc guaauaaaca ucugccacug aaaauggcgc 1020

uugauugcua ucuucuagaa uuuugauguu gucaaaagaa agcaaaacau ggaaagggug 1080

guguccaccg gccaguagga gcuggagugc ucucuucaag guuaagguga uagaaguuua 1140

cauguugccu aaaacugucu cucaucucau ggggggcuug gaaagaagau uaccccgugg 1200

aaagcaggac uugaagauga cuguuuaagc aacaaggugc acucuuuucc uggccccuga 1260

auacacauaa aagacaacuu ccuucaaaga acuaccuagg gacuaugaua cccaccaaag 1320

aaccacguca gcgaugcaaa gaaaaccagg agagcuuugu uuauuuugca gaguauacga 1380

gagauuuuac ccugagggcu auuuuuauua uacaggauga gagugaacug gaugucucag 1440

gauaaaggcc aagaaggauu uuucacaguc ugagcaagac uguuuuugua gguucucucu 1500

ccaaaacuuu uagguaaauu uuugauaauu uuaaaauuuu uaguuauauu uuuggaccau 1560

uuucaauaga agauugaaac auuuccagau gguuucauau ccccacaag 1609

<210> 184

<211> 737

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> mRNA sequence: Human OX40L with 5'-UTR, 3'-UTR, and miR-122 binding site

<400> 184

gggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug gaaagggucc 60

aaccccugga agagaaugug ggaaaugcag ccaggccaag auucgagagg aacaagcuau 120

ugcugguggc cucuguaauu cagggacugg ggcugcuccu gugcuucacc uacaucugcc 180

ugcacuucuc ugcucuucag guaucacauc gguauccucg aauucaaagu aucaaaguac 240

aauuuaccga auauaagaag gagaaagguu ucauccucac uucccaaaag gaggaugaaa 300

ucaugaaggu gcagaacaac ucagucauca ucaacuguga uggguuuuau cucaucuccc 360

ugaagggcua cuucucccag gaagucaaca uuagccuuca uuaccagaag gaugaggagc 420

cccucuucca acugaagaag gucaggucug ucaacuccuu gaugguggcc ucucugacuu 480

acaaagacaa agucuacuug aaugugacca cugacaauac cucccuggau gacuuccaug 540

ugaauggcgg agaacugauu cuuauccauc aaaauccugg ugaauucugu guccuuugau 600

aauaggcugg agccucggug gccaugcuuc uugccccuug ggccuccccc cagccccucc 660

uccccuuccu gcacccguac cccccaaaca ccauugucac acuccagugg ucuuugaaua 720

aagucugagu gggcggc 737

<210> 185

<211> 782

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> mRNA sequence: murine OX40L with 5'-UTR, 3'-UTR, and miR-122 binding site

<400> 185

gggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug gaaggggaag 60

ggguucaacc ccuggaugag aaucuggaaa acggaucaag gccaagauuc aaguggaaga 120

agacgcuaag gcuggugguc ucugggauca agggagcagg gaugcuucug ugcuucaucu 180

augucugccu gcaacucucu uccucuccgg caaaggaccc uccaauccaa agacucagag 240

gagcaguuac cagaugugag gaugggcaac uauucaucag cucauacaag aaugaguauc 300

aaacuaugga ggugcagaac aauucgguug ucaucaagug cgaugggcuu uauaucaucu 360

accugaaggg cuccuuuuuc caggagguca agauugaccu ucauuuccgg gaggaucaua 420

aucccaucuc uauuccaaug cugaacgaug gucgaaggau ugucuucacu gugguggccu 480

cuuuggcuuu caaagauaaa guuuaccuga cuguaaaugc uccugauacu cucugcgaac 540

accuccagau aaaugauggg gagcugauug uuguccagcu aacgccugga uacugugcuc 600

cugaaggauc uuaccacagc acugugaacc aaguaccacu gugauaauag gcuggagccu 660

cgguggccau gcuucuugcc ccuugggccu ccccccagcc ccuccucccc uuccugcacc 720

cguacccccc aaacaccauu gucacacucc aguggucuuu gaauaaaguc ugaguggggcg 780

gc 782

<210> 186

<211> 549

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon optimized human OX40L sequences

<400> 186

atggaaaggg tccaacccct ggaagagaat gtgggaaatg cagccaggcc aagattcgag 60

aggaacaagc tattgctggt ggcctctgta attcagggac tggggctgct cctgtgcttc 120

acctacatct gcctgcactt ctctgctctt caggtatcac atcggtatcc tcgaattcaa 180

agtatcaaag tacaatttac cgaatataag aaggagaaag gtttcatcct cacttcccaa 240

aaggaggatg aaatcatgaa ggtgcagaac aactcagtca tcatcaactg tgatgggttt 300

tatctcatct ccctgaaggg ctacttctcc caggaagtca acattagcct tcattaccag 360

aaggatgagg agcccctctt ccaactgaag aaggtcaggt ctgtcaactc cttgatggtg 420

gcctctctga cttacaaaga caaagtctac ttgaatgtga ccactgacaa tacctccctg 480

gatgacttcc atgtgaatgg cggagaactg attcttatcc atcaaaatcc tggtgaattc 540

tgtgtcctt 549

<210> 187

<211> 594

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon optimized mouse OX40L sequences

<400> 187

atggaagggg aaggggttca acccctggat gagaatctgg aaaacggatc aaggccaaga 60

ttcaagtgga agaagacgct aaggctggtg gtctctggga tcaagggagc agggatgctt 120

ctgtgcttca tctatgtctg cctgcaactc tcttcctctc cggcaaagga ccctccaatc 180

caaagactca gaggagcagt taccagatgt gaggatgggc aactattcat cagctcatac 240

aagaatgagt atcaaactat ggaggtgcag aacaattcgg ttgtcatcaa gtgcgatggg 300

ctttatatca tctacctgaa gggctccttt ttccaggagg tcaagattga ccttcatttc 360

cgggaggatc ataatcccat ctctattcca atgctgaacg atggtcgaag gattgtcttc 420

actgtggtgg cctctttggc tttcaaagat aaagtttacc tgactgtaaa tgctcctgat 480

actctctgcg aacacctcca gataaatgat ggggagctga ttgttgtcca gctaacgcct 540

ggatactgtg ctcctgaagg atcttaccac agcactgtga accaagtacc actg 594

<210> 188

<211> 549

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon-optimized sequence 1 for ENSP 281834

<400> 188

auggagagag ugcagccccu ggaggagaac gugggcaacg ccgccagacc cagauucgag 60

agaaacaagc ugcugcuggu ggccagcgug auccagggcc ugggccugcu gcugugcuuc 120

accuacaucu gccugcacuu cagcgcccug caggugagcc acagauaccc cagaauccag 180

agcaucaagg ugcaguucac cgaguacaag aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag 240

aaggaggacg agaucaugaa ggugcagaac aacagcguga ucaucaacug cgacggcuuc 300

uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc caggagguga acaucagccu gcacuaccag 360

aaggacgagg agccccuguu ccagcugaag aaggugagaa gcgugaacag ccugauggug 420

gccagccuga ccuacaagga caagguguac cugaacguga ccaccgacaa caccagccug 480

gacgacuucc acgugaacgg cggcgagcug auccugaucc accagaaccc cggcgaguuc 540

ugcgugcug 549

<210> 189

<211> 549

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon-optimized sequence 2 for ENSP 281834

<400

> 189

auggagcgug ugcagccucu ugaggagaau gugggaaaug cagcccggcc ucgauucgaa 60

cguaauaaac uccugcucgu ggccuccgug auccaggguc ucgguuuauu gcuguguuuu 120

accuauauau gcuuacacuu uagugcauua caggucucac accgguaccc ucgcauucag 180

ucuauaaaag ugcaguuuac cgaguauaag aaggagaaag guuuuauacu gacuucucag 240

aaagaggacg agaucaugaa ggugcagaau aauagcguca uuaucaacug cgauggauuc 300

uaucuaauuu cccuaaaggg guacuucagc caggagguca auauaucacu gcacuaucaa 360

aaggacgagg agccccuguu ucaacugaag aaagugcgau caguuaacuc ucugaugguu 420

gccucucuga ccuauaagga caaagucuac uugaacguga caacugacaa caccucacug 480

gaugacuuuc augugaaugg gggggaacug auucuuaucc aucagaaucc aggagaauuc 540

ugugugcuc 549

<210> 190

<211> 549

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon-optimized sequence 3 for ENSP 281834

<400> 190

auggagcggg ugcagccccu ggaggagaau gugggcaaug cugcccggcc cagguuugaa 60

agaaacaagc ugcugcuggu ggccagcguc auccagggcc ugggccugcu gcugugcuuc 120

accuacaucu gccugcacuu cagcgcccug caggugagcc accgcuaccc ccgcauccag 180

agcaucaagg ugcaguucac agaguacaag aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag 240

aaggaggaug agaucaugaa ggugcagaac aacagcguca ucaucaacug ugauggcuuc 300

uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc caggagguga acaucagccu gcacuaccag 360

aaggaugagg agccccucuu ccagcugaag aaggugcgcu cugugaacag ccugauggug 420

gccagccuga ccuacaagga caagguguac cugaauguga ccacagacaa caccagccug 480

gaugacuucc acgugaaugg aggagagcug auccugaucc accagaaccc uggagaguuc 540

ugugugcug 549

<210> 191

<211> 549

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon-optimized sequence 4 for ENSP 281834

<400> 191

auggagcggg ugcagccccu ggaggagaac gugggcaacg ccgcccgccc gcguuuugag 60

cgaaauaagu uacugcuugu ugcaucugug auacaggggu uggguuuacu ucuuugcuuu 120

acauauauuu gucuccacuu uagugcgcuu cagguauccc aucgguaccc gcgcauccag 180

ucaaucaagg uccaguucac ugaauauaaa aaggagaaag gauucauucu gacuucacaa 240

aaagaggacg aaaucaugaa agugcagaac aacucuguaa uuauaaacug cgauggguuc 300

uaucugauca gucugaaggg auauuuuagc caggaaguaa auauuucacu acauuaucag 360

aaggacgaag aaccacuuuu ucaacugaag aaaguccggu ccgugaacuc ccugaugguu 420

gcuagccuua ccuacaagga uaaagucuau uuaaacguca caacagauaa cacuagccuc 480

gacgauuucc augugaacgg aggugaacug auauugaucc aucaaaaccc cggcgaguuc 540

ugcguuuua 549

<210> 192

<211> 549

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon-optimized sequence 5 for ENSP 281834

<400> 192

auggagcggg uccagccccu cgaggagaac guugguaaug ccgcacgucc cagguuugaa 60

cgcaacaagc ugcuguuggu ggccagcguc auucaggggc uggguuuguu gcugugcuuc 120

acuuacaucu gucugcauuu uagugcacuc cagguguccc accgcuaccc ccguauccaa 180

uccauuaaag uccaauuuac cgaauacaaa aaagagaagg guuucauucu uaccucccag 240

aaggaggaug aaauuaugaa ggugcagaac aauucuguua ucaucaacug ugacggauuc 300

uaucugauuu cacugaaggg auacuuuucc caggagguga acaucagucu gcauuaucag 360

aaggacgaag aaccgcuuuu ucaacugaag aagguuagga gugugaacuc cuuaauggua 420

gccagccuga cauauaagga caagguauau cugaacguca ccacugauaa caccucuuua 480

gacgauuuuc auguaaaugg gggagaauug auacucauuc accagaaucc gggugaguuu 540

uguguucug 549

<210> 193

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon-optimized sequence 1 for ENSP 356691

<400> 193

auggugagcc acagauaccc cagaauccag agcaucaagg ugcaguucac cgaguacaag 60

aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag aaggaggacg agaucaugaa ggugcagaac 120

aacagcguga ucaucaacug cgacggcuuc uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc 180

caggagguga acaucagccu gcacuaccag aaggacgagg agccccuguu ccagcugaag 240

aaggugagaa gcgugaacag ccugauggug gccagccuga ccuacaagga caagguguac 300

cugaacguga ccaccgacaa caccagccug gacgacuucc acgugaacgg cggcgagcug 360

auccugaucc accagaaccc cggcgaguuc ugcgugcug 399

<210> 194

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon-optimized sequence 2 for ENSP 356691

<400> 194

augguuucuc accguuaccc acggauccag ucuaucaagg uucaguuuac cgaguacaaa 60

aaggaaaaag gguucauccu caccucucag aaagaggacg aaaucaugaa ggugcagaau 120

aacucuguaa ucauuaauug cgacgguuuu uaucugauuu cacugaaggg cuacuuuagu 180

caggaaguua auauuaguuu gcacuaccaa aaggacgagg agccucucuu ccaacuaaaa 240

aagguaagau ccguuaauuc ccuuauggug gccuccuuaa cuuauaagga caagguguau 300

cugaauguga ccacagauaa cacaucccug gacgacuuuc auguaaaugg cggcgaguua 360

auucugauac accagaaccc uggcgaguuc ugcgugcug 399

<210> 195

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon-optimized sequence 3 for ENSP 356691

<400> 195

auggugagcc accgcuaccc ccgcauccag agcaucaagg ugcaguucac agaguacaag 60

aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag aaggaggaug agaucaugaa ggugcagaac 120

aacagcguca ucaucaacug ugauggcuuc uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc 180

caggagguga acaucagccu gcacuaccag aaggaugagg agccccucuu ccagcugaag 240

aaggugcgcu cugugaacag ccugauggug gccagccuga ccuacaagga caagguguac 300

cugaauguga ccacagacaa caccagccug gaugacuucc acgugaaugg aggagagcug 360

auccugaucc accagaaccc uggagaguuc ugugugcug 399

<210> 196

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon-optimized sequence 4 for ENSP 356691

<400> 196

auggugagcc accgguaccc ccggauccag agcaucaagg ugcaguucac cgaauacaag 60

aaggagaagg guuuuauccu gacgagccag aaggaagacg agauuaugaa gguccaaaac 120

aacucaguca ucauaaacug cgauggauuu uaccugaucu cucugaaagg guacuucucc 180

caggaaguga auauuagcuu gcacuaucaa aaagaugagg agccucuauu ccagcucaag 240

aaggucagaa gcgucaauag ucugaugguc gcaucauuaa ccuauaaaga caaaguauau 300

cuaaauguga cgacagacaa uacaucccuc gaugauuuuc acgucaacgg aggcgaacuc 360

auucugaucc accagaaucc aggggaauuu ugcgugcug 399

<210> 197

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon-optimized sequence 5 for ENSP 356691

<400

> 197

auggucucac accgguaccc ccguauccag aguauuaagg ugcaauucac ggaguauaaa 60

aaagaaaagg gauucauucu gacgucucag aaggaagaug agaucaugaa gguccagaac 120

aauucuguga ucauuaauug cgauggauuu uaucugauuu cacuuaaagg auauuuuucc 180

caggagguua auaucaguuu gcacuaucag aaagacgagg agccauuauu ccagcugaag 240

aaggugagau cagugaauag ccugaugguu gcgucacuga cguauaaaga caaaguuuau 300

cuaaacguua ccacugauaa uacaucccuu gaugauuuuc augugaacgg gggugaacug 360

auccuuauac accagaaccc cggagaguuc uguguguug 399

<210> 198

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon-optimized sequence 1 for ENSP 439704

<400> 198

auggugagcc acagauaccc cagaauccag agcaucaagg ugcaguucac cgaguacaag 60

aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag aaggaggacg agaucaugaa ggugcagaac 120

aacagcguga ucaucaacug cgacggcuuc uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc 180

caggagguga acaucagccu gcacuaccag aaggacgagg agccccuguu ccagcugaag 240

aaggugagaa gcgugaacag ccugauggug gccagccuga ccuacaagga caagguguac 300

cugaacguga ccaccgacaa caccagccug gacgacuucc acgugaacgg cggcgagcug 360

auccugaucc accagaaccc cggcgaguuc ugcgugcug 399

<210> 199

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon-optimized sequence 2 for ENSP 439704

<400> 199

auggugucac accgguaccc ucggauccag ucuauuaaag uucaauuuac ggaguacaag 60

aaagaaaaag gcuuuauccu uacaagccaa aaggaagacg agaucaugaa agugcaaaac 120

aacaguguga uuauaaauug ugauggcuuc uaccuuauua gucugaaggg cuacuuuagu 180

caggaaguca auauuagccu acacuaccag aaagacgagg agccccucuu ucaacugaaa 240

aaggugcgcu ccgugaauuc guugaugguc gccucucuga ccuacaaaga uaagguguau 300

cuuaacguua cuaccgacaa uacuagucug gacgacuuuc acgucaacgg aggcgaacuu 360

auucugaucc accagaaccc cggcgaauuc ugcgugcug 399

<210> 200

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon-optimized sequence 3 for ENSP 439704

<400> 200

auggugagcc accgcuaccc ccgcauccag agcaucaagg ugcaguucac agaguacaag 60

aaggagaagg gcuucauccu gaccagccag aaggaggaug agaucaugaa ggugcagaac 120

aacagcguca ucaucaacug ugauggcuuc uaccugauca gccugaaggg cuacuucagc 180

caggagguga acaucagccu gcacuaccag aaggaugagg agccccucuu ccagcugaag 240

aaggugcgcu cugugaacag ccugauggug gccagccuga ccuacaagga caagguguac 300

cugaauguga ccacagacaa caccagccug gaugacuucc acgugaaugg aggagagcug 360

auccugaucc accagaaccc uggagaguuc ugugugcug 399

<210> 201

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon-optimized sequence 4 for ENSP 439704

<400> 201

auggugagcc accgguaccc ccggauccag agcaucaagg ugcaguucac agaguacaag 60

aaggagaagg gauuuauucu cacaagucag aaagaagaug agaucaugaa gguucagaac 120

aacucaguca uuauuaauug cgacggauuc uaucucauua gccucaaagg cuauuucagc 180

caggagguca auaucagccu gcacuaccag aaggaugagg aaccucucuu ucagcugaaa 240

aaaguccgcu cugugaauuc ccucaugguc gcuucccuga ccuacaagga uaaaguuuau 300

uugaacguua caacagauaa uacaucgcug gacgacuucc augugaaugg uggcgaacua 360

auucuaauac accaaaaucc aggcgaauuu uguguccuu 399

<210> 202

<211> 399

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Codon-optimized sequence 5 for ENSP 439704

<400> 202

augguauccc auagauaccc acguauucaa agcauuaagg ugcaguucac agaguacaaa 60

aaggagaagg guuucauacu gacgucacag aaggaggacg agauaaugaa ggugcagaau 120

aauaguguga ucaucaauug ugauggauuc uauuugauca gccucaaagg uuauuucuca 180

caggaaguca acauuucccu gcacuaccag aaggacgaag agccuuuguu ucagcugaag 240

aaggugcgcu cagugaacag uuugauggua gccucccuaa cuuauaaaga uaaaguuuau 300

cugaacguga caaccgauaa cacaucccug gacgacuuuc acgucaaugg aggugaguua 360

auccugaucc aucagaaucc cggagaauuc ugcguucuu 399

<210> 203

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> GS linker

<220><221> repeat_unit

<222> (1)..(1)

<223> G can be repeated n times, wherein n is 1 to 100

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> sequence can be repeated n times, wherein n is 1 to 100

<400> 203

Gly Ser

1

<210> 204

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> GS linker

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(5)

<223> sequence can be repeated n times, wherein n is 1 to 5

<400> 204

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 205

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> GS linker

<400> 205

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10

<210> 206

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> GS linker

<400> 206

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 207

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> GS linker

<400> 207

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 208

<211> 1

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly-rich linker

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> sequence can be repeated n times, wherein n is 1 to 100

<400> 208

Gly

1

<210> 209

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(5)

<223> sequence can be repeated n times, wherein n is 1 to 100

<400> 209

Glu Ala Ala Ala Lys

1 5

<210> 210

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 210

Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210

> 211

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 211

Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 212

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 212

Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

<210> 213

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 213

Gly Gly Ser Gly Gly His Met Gly Ser Gly Gly

1 5 10

<210> 214

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 214

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10

<210> 215

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 215

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 216

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 216

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 217

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 217

Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 218

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 218

Ala Ala Gly Ala Ala Thr Ala Ala

1 5

<210> 219

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 219

Gly Gly Ser Ser Gly

1 5

<210> 220

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 220

Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 221

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 221

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 222

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 222

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 223

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 223

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 224

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> restriction site motif for Xba1

<400

> 224

tctaga 6

<210> 225

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> restriction site motif for EcoRI

<400> 225

gaattc 6

<210> 226

<211> 5

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> restriction site motif for EcoRII

<400> 226

ccwgg 5

<210> 227

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> restriction site motif for HindIII

<400> 227

aagctt 6

<210> 228

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> enzyme site in the T7 RNA polymerase

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(5)

<223> n may be any nucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> n may be any nucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> n may be any nucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> n may be any nucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(17)

<223> n may be any nucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> n may be any nucleotide

<400> 228

gnnnnnwncrn ctcncnnwnd 20

<210> 229

<211> 4

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> structural motif

<400> 229

gggg 4

<210> 230

<211> 4

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 230

atcg 4

<210> 231

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 231

atcccg 6

<210> 232

<211> 9

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Kozak sequence

<400> 232

ccrccaugg 9

<210> 233

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> guanine bases can be substituted by at least 1, at least 2, at least 3 or at least 4 adenine nucleotides

<400> 233

gggaga 6

<210> 234

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> guanine bases can be substituted by at least 1, at least 2, at least 3 or at least 4 cytosine bases

<400> 234

gggaga 6

<210> 235

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> guanine bases can be substituted by at least 1, at least 2, at least 3 or at least 4 thymine

<400> 235

gggaga 6

<210> 236

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_002

<400> 236

atgtgccacc agcagctggt gatcagctgg ttcagcctgg tgttcctggc cagcccctg 60

gtggccatct gggagctgaa gaaggacgtg tacgtggtgg agttggattg gtaccccgac 120

gccccggcg agatggtggt gctgacctgc gacacccccg aggaggacgg catcacctgg 180

accctggacc agagcagcga ggtgctgggc agcggcaaga ccctgaccat ccaggtgaag 240

gagttcggcg acgccggcca gtacacctgc cacaagggcg gcgaggtgct gagccacagc 300

ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggacggc atctggagca ccgacatcct gaaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac cttcctgaga tgcgaggcca agaactacag cggcagattc 420

acctgctggt ggctgaccac catcagcacc gacctgacct tcagcgtgaa gagcagcaga 480

ggcagcagcg acccccaggg cgtgacctgc ggcgccgcca ccctgagcgc cgagagagtg 540

agaggcgaca acaaggagta cgagtacagc gtggagtgcc aggaagatag cgcctgcccc 600

gccgccgagg agagcctgcc catcgaggtg atggtggacg ccgtgcacaa gctgaagtac 660

gagaactaca ccagcagctt cttcatcaga gatatcatca agcccgaccc ccccaagaac 720

ctgcagctga agcccctgaa gaacagccgg caggtggagg tgagctggga gtaccccgac 780

acctggagca ccccccacag ctacttcagc ctgaccttct gcgtgcaggt gcagggcaag 840

agcaagagag agaagaaaga tagagtgttc accgacaaga ccagcgccac cgtgatctgc 900

agaaagaacg ccagcatcag cgtgagagcc caagatagat actacagcag cagctggagc 960

gagtgggcca gcgtgccctg cagcggcggc ggcggcggcg gcagcagaaa cctgcccgtg 1020

gccacccccg accccggcat gttcccctgc ctgcaccaca gccagaacct gctgagagcc 1080

gtgagcaaca tgctgcagaa ggcccggcag accctggagt tctacccctg caccagcgag 1140

gagatcgacc acgaagatat caccaaagat aagaccagca ccgtggaggc ctgcctgccc 1200

ctggagctga ccaagaacga gagctgcctg aacagcagag agaccagctt catcaccaac 1260

ggcagctgcc tggccagcag aaagaccagc ttcatgatgg ccctgtgcct gagcagcatc 1320

tacgaggacc tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaacgccaa gctgctgatg 1380

gaccccaagc ggcagatctt cctggaccag aacatgctgg ccgtgatcga cgagctgatg 1440

caggccctga acttcaacag cgagaccgtg ccccagaaga gcagcctgga ggagcccgac 1500

ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg ccttcagaat cagagccgtg 1560

accatcgaca gagtgatgag ctacctgaac gccagc 1596

<210> 237

<211> 1596

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hIL12AB_002

<400> 237

augugccacc agcagcuggu gaucagcugg uucagccugg uguuccuggc cagcccccug 60

guggccaucu gggagcugaa gaaggacgug uacguggugg aguuggauug guaccccgac 120

gccccggcgc agaugguggu gcugaccugc gacacccccg aggaggacgg caucaccugg 180

acccuggacc agagcagcga ggugcugggc agcggcaaga cccugaccau ccaggugaag 240

gaguucggcg acgccggcca guacaccugc cacaagggcg gcgaggugcu gagccacagc 300

cugcugcugc ugcacaagaa ggaggacggc aucuggagca ccgacauccu gaaggaccag 360

aaggagccca agaacaagac cuuccugaga ugcgaggcca agaacuacag cggcagauuc 420

accugcuggu ggcugaccac caucagcacc gaccugaccu ucagcgugaa gagcagcaga 480

ggcagcagcg acccccaggg cgugaccugc ggcgccgcca cccugagcgc cgagagagug 540

agaggcgaca acaaggagua cgaguacagc guggagugcc aggaagauag cgccugcccc 600

gccgccgagg agagccugcc caucgaggug augguggacg ccgugcacaa gcugaaguac 660

gagaacuaca ccagcagcuu cuucaucaga gauaucauca agcccgaccc ccccaagaac 720

cugcagcuga agccccugaa gaacagccgg cagguggagg ugagcuggga guaccccgac 780

accuggagca ccccccacag cuacuucagc cugaccuucu gcgugcaggu gcagggcaag 840

agcaagagag agaagaaaga uagaguguuc accgacaaga ccagcgccac cgugaucugc 900

agaaagaacg ccagcaucag cgugagagcc caagauagau acuacagcag cagcuggagc 960

gagugggcca gcgugcccug cagcggcggc ggcggcggcg gcagcagaaa ccugcccgug 1020

gccacccccg accccggcau guuccccugc cugcaccaca gccagaaccu gcugagagcc 1080

gugagcaaca ugcugcagaa ggcccggcag acccuggagu ucuaccccug caccagcgag 1140

gagaucgacc acgaagauau caccaaagau aagaccagca ccguggaggc cugccugccc 1200

cuggagcuga ccaagaacga gagcugccug aacagcagag agaccagcuu caucaccaac 1260

ggcagcugcc uggccagcag aaagaccagc uucaugaugg cccugugccu gagcagcauc 1320

uacgaggacc ugaagaugua ccagguggag uucaagacca ugaacgccaa gcugcugaug 1380

gaccccaagc ggcagaucuu ccuggaccag aacaugcugg ccgugaucga cgagcugaug 1440

caggcccuga acuucaacag cgagaccgug ccccagaaga gcagccugga ggagcccgac 1500

uucuacaaga ccaagaucaa gcugugcauc cugcugcacg ccuucagaau cagagccgug 1560

accaucgaca gagugaugag cuaccugaac gccagc 1596

<210> 238

<211> 138

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3UTR-018 + miR-122-5p binding site

<400> 238

uaauaggcug gagccucggu ggccaugcuu cuugccccuu gggccucccc ccagccccuc 60

cuccccuucc ugcacccgua ccccccaaac accauuguca cacuccagug gucuuugaau 120

aaagucugag ugggcggc 138

<210> 239

<211> 138

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3UTR-018 + miR-122-3p binding site

<400> 239

uaauaggcug gagccucggu ggccaugcuu cuugccccuu gggccucccc ccagccccuc 60

cuccccuucc ugcacccgua cccccuauuu agugugauaa uggcguugug gucuuugaau 120

aaagucugag ugggcggc 138

<210> 240

<211> 141

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3UTR-019 + miR-122 binding site

<400> 240

ugauaaauagg cuggagccuc gguggccaug cuucuugccc cuugggccuc cccccagccc 60

cuccucccccu uccugcaccc guacccccca aacaccauug ucacacucca guggucuuug 120

aauaaagucu gagugggcgg c 141

<

210> 241

<211> 1817

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> mIL12_miR122

<400> 241

gggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug uguccucaga 60

agcuaaccau cuccugguuu gccaucguuu ugcugguguc uccacucaug gccauguggg 120

agcuggagaa agacguuuau guuguagagg uggacuggac ucccgaugcc ccuggagaaa 180

cagugaaccu caccugugac acgccugaag aagaugacau caccuggacc ucagaccaga 240

gacauggagu cauaggcucu ggaaagaccc ugaccaucac ugucaaagag uuccuagaug 300

cuggccagua caccugccac aaaggaggcg agacucugag ccacucacau cugcugcucc 360

acaagaagga aaauggaauu ugguccacug aaauuuuaaa aaauuucaaa aacaagacuu 420

uccugaagug ugaagcacca aauuacuccg gacgguucac gugcucaugg cuggugcaaa 480

gaaacaugga cuugaaguuc aacaucaaga gcaguagcag uuccccugac ucucgggcag 540

ugacaugugg aauggcgucu cugucugcag agaaggucac acuggaccaa agggacuaug 600

agaaguauuc aguguccugc caggaggaug ucaccugccc aacugccgag gagacccugc 660

ccauugaacu ggcguuggaa gcacggcagc agaauaaaua ugagaacuac agcaccagcu 720

ucuucaucag ggacaucauc aaaccagacc cgcccaagaa cuugcagaug aagccuuuga 780

agaacucaca gguggagguc agcugggagu acccugacuc cuggagcacu ccccauuccu 840

acuucucccu caaguucuuu guucgaaucc agcgcaagaa agaaaagaug aaggagacag 900

aggaggggug uaaccagaaa ggugcguucc ucguagagaa gacaucuacc gaaguccaau 960

gcaaaggcgg gaaugucugc gugcaagcuc aggaucgcua uuacaauucc ucaugcagca 1020

agugggcaug uguucccugc aggguccgau ccggaggcgg agggagcgga ggcggaggga 1080

gcggaggcgg agggagcagg gucauuccag ucucuggacc ugccaggugu cuuagccagu 1140

cccgaaaccu gcugaagacc acagaugaca uggugaagac ggccagagaa aaacugaaac 1200

auuauuccug cacugcugaa gacaucgauc augaagacau cacacgggac caaaccagca 1260

cauugaagac cuguuuacca cuggaacuac acaagaacga gaguugccug gcuacuagag 1320

agacuucuuc cacaacaaga gggagcugcc ugccccccaca gaagacgucu uugaugauga 1380

cccugugccu ugguagcauc uaugaggacu ugaagaugua ccagacagag uuccaggcca 1440

ucaacgcagc acuucagaau cacaaccauc agcagaucau uuuagacaag ggcaugcugg 1500

uggccaucga ugagcugaug cagucucuga aucauaaugg cgagacucug cgccagaaac 1560

cuccuguggg agaagcagac ccuuacagag ugaaaaugaa gcucugcauc cugcuucacg 1620

ccuucagcac ccgcgucgug accaucaaca gggugauggg cuaucugagc uccgccugau 1680

aauaggcugg agccucggug gccaugcuuc uugccccuug ggccucccca cagccccucc 1740

uccccuuccu gcacccguac cccccaaaca ccauugucac acuccagugg ucuuugaaua 1800

aagucugagu gggcggc 1817

<210> 242

<211> 1795

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> IL12 miRless (murine)

<400> 242

gggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug uguccucaga 60

agcuaaccau cuccugguuu gccaucguuu ugcugguguc uccacucaug gccauguggg 120

agcuggagaa agacguuuau guuguagagg uggacuggac ucccgaugcc ccuggagaaa 180
cagugaaccu caccugugac acgccugaag aagaugacau caccuggacc ucagaccaga 240
gacauggagu cauaggcucu ggaaagaccc ugaccaucac ugucaaagag uuccuagaug 300
cuggccagua caccugccac aaaggaggcg agacucugag ccacucacau cugcugcucc 360
acaagaagga aaauggaauu ugguccacug aaauuuuaaa aaauuucaaa aacaagacuu 420
uccugaagug ugaagcacca aauuacuccg gacgguucac gugcucaugg cuggugcaaa 480
gaaacaugga cuugaaguuc aacaucaaga gcaguagcag uuccccugac ucucgggcag 540

ugacaugugg aauggcgucu cugucugcag agaaggucac acuggaccaa agggacuaug 600
agaaguauuc aguguccugc caggaggaug ucaccugccc aacugccgag gagacccugc 660
ccauugaacu ggcguuggaa gcacggcagc agaauaaaua ugagaacuac agcaccagcu 720
ucuucaucag ggacaucauc aaaccagacc cgcccaagaa cuugcagaug aagccuuuga 780
agaacucaca gguggagguc agcugggagu acccugacuc cuggagcacu ccccauuccu 840
acuucucccu caaguucuuu guucgaaucc agcgcaagaa agaaaagaug aaggagacag 900
aggaggggug uaaccagaaa ggugcguucc ucguagagaa gacaucuacc gaaguccaau 960

gcaaaggcgg gaaugucugc gugcaagcuc aggaucgcua uuacaauucc ucaugcagca 1020
agugggcaug uguucccugc aggguccgau ccggaggcgg agggagcgga ggcggaggga 1080
gcggaggcgg agggagcagg gucauuccag ucucuggacc ugccaggugu cuuagccagu 1140
cccgaaaccu gcugaagacc acagaugaca uggugaagac ggccagagaa aaacugaaac 1200
auuauuccug cacugcugaa gacaucgauc augaagacau cacacgggac caaaccagca 1260
cauugaagac cuguuuacca cuggaacuac acaagaacga gaguugccug gcuacuagag 1320
agacuucuuc cacaacaaga gggagcugcc ugccccccaca gaagacgucu uugaugauga 1380

cccugugccu ugguagcauc uaugaggacu ugaagaugua ccagacagag uuccaggcca 1440
ucaacgcagc acuucagaau cacaaccauc agcagaucau uuuagacaag ggcaugcugg 1500
uggccaucga ugagcugaug cagucucuga aucauaaugg cgagacucug cgccagaaac 1560
cuccuguggg agaagcagac ccuuacagag ugaaaaugaa gcucugcauc cugcuucacg 1620
ccuucagcac ccgcgucgug accaucaaca gggugauggg cuaucugagc uccgccugau 1680
aauaggcugg agccucggug gccaugcuuc uugccccuug ggccucccccc cagccccucc 1740
uccccuuccu gcacccguac ccccgugguc uuugaauaaa gucugagugg gcggc 1795