



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0032568
(43) 공개일자 2022년03월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/52 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01) C12N 5/0789 (2010.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/52 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7002554
(22) 출원일자(국제) 2020년06월23일
심사청구일자 2022년02월11일
(85) 번역문제출일자 2022년01월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/039143
(87) 국제공개번호 WO 2020/263830
국제공개일자 2020년12월30일
(30) 우선권주장
62/866,584 2019년06월25일 미국(US)

(71) 출원인
길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
암브로젤리, 알렉산드르
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
바카, 마누엘
미국 02420 매사추세츠주 렉싱턴 쿨릿지 애비뉴 12
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 350 항

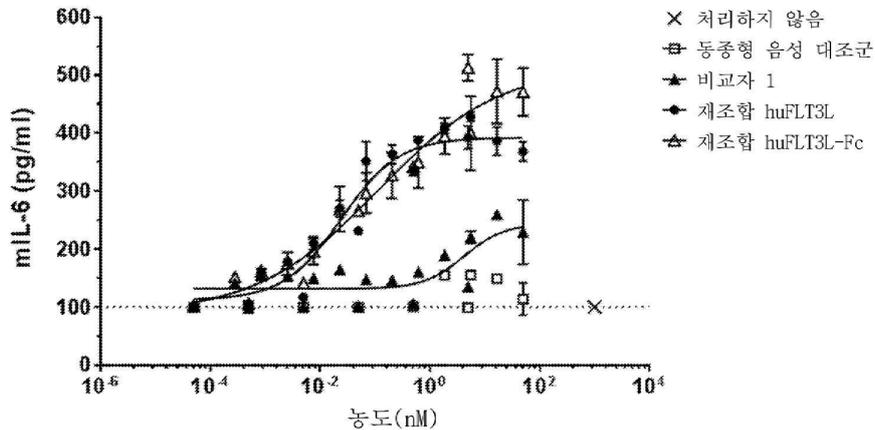
(54) 발명의 명칭 FLT3L-FC 융합 단백질 및 사용 방법

(57) 요약

FLT3L-Fc 융합 단백질을, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 발현 카세트, 벡터, 그러한 융합 단백질을 포함하는 세포 및 키트, 및 사용 방법이 제공된다.

대표도 - 도1

비교자 1에 비교한 재조합 인간 FLT3-리간드 형식의 비교



(52) CPC특허분류

A61P 31/12 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C12N 15/62 (2013.01)
C12N 5/0647 (2013.01)
C07K 2319/30 (2013.01)
C12N 2501/26 (2013.01)

(72) 발명자

카르, 브라이언 에이.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

추, 혼 만 햄릿

미국 94530 캘리포니아주 엘 세리토 칼슨 불러바드 3375 아파트먼트 8

홍, 막텔라인 에스.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

칸와르, 마누

미국 92078 캘리포니아주 샌마르코스 리버 크레스트 로드 1429

쿠네, 미셸 알.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

레더, 더글라스 에스.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

세나우어, 매튜 알.

미국 92629 캘리포니아주 다나 포인트 체레미아 드라이브 24561

월슨, 니콜라스 에스.

미국 94070 캘리포니아주 샌카를로스 윌로우 글렌웨이 43

명세서

청구범위

청구항 1

면역글로불린 단편 결정화가능 영역(Fc 영역)에 작동가능하게 연결된 인간 fms 관련 티로신 키나제 3 리간드 (FLT3L) 세포의 도메인을 포함하며, 여기서

- i. FLT3L 세포의 도메인의 C-말단으로부터 5개 이상의 아미노산이 절단되고/되거나;
- ii. Fc 영역이 힌지 영역을 포함하지 않는, 융합 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서, FLT3L 세포의 도메인이 인간 FLT3L 세포의 도메인으로부터 유래되는, 융합 단백질.

청구항 3

제1항에 있어서, FLT3L 세포의 도메인이 인간 FLT3L 세포의 도메인인, 융합 단백질.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 FLT3에 결합할 수 있는, 융합 단백질.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, FLT3L 세포의 도메인이 FLT3L 동형 1로부터의 것인, 융합 단백질.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, FLT3L 세포의 도메인이 FLT3L 동형 2로부터의 것인, 융합 단백질.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, FLT3L 세포의 도메인이 아미노산 서열 PTAPQ(서열번호 85)를 포함하지 않는, 융합 단백질.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, FLT3L 세포의 도메인의 C-말단으로부터 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이상의 아미노산이 절단되는, 융합 단백질.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, FLT3L 세포의 도메인이 아미노산 서열 APTAPQ(서열 번호 86), TAPTAPQ(서열 번호 87), ATAPTAPQ(서열 번호 88), EAPTAPQ(서열 번호 89), 또는 LEAPTAPQ(서열 번호 90)를 포함하지 않는, 융합 단백질.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, FLT3L 세포의 도메인이 아미노산 서열 PTAPQPP(서열 번호 91), APTAPQPP(서열 번호 92), TAPTAPQPP(서열 번호 93), ATAPTAPQPP(서열 번호 94), EAPTAPQPP(서열 번호 95), 또는 LEAPTAPQPP(서열 번호 96)를 포함하지 않는, 융합 단백질.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, FLT3L 세포의 도메인이 N-말단 신호 펩티드를 포함하는, 융합 단백질.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, FLT3L 세포의 도메인이 하기 아미노산 위치 중 하나 이상에 아미노산 치환을 포함하는, 융합 단백질:

H8Y, K84E, N100, S102, N123, 및 S125, 여기서 아미노산 잔기 위치는 서열 번호 1 내지 18, 21 내지 27, 또는 71 내지 81에 관련된다.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, FLT3L 세포의 도메인이 하기 아미노산 치환 중 하나 이상을 포함하는, 융합 단백질:

- i. H8Y;
- ii. K84E;
- iii. S102A; 및/또는
- iv. S125A; 여기서 아미노산 잔기 위치는 서열 번호 1 내지 18, 21 내지 27, 또는 71 내지 81에 관련된다.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 위치 102 및 125에서 세린 잔기 중 하나 또는 둘 모두가 알라닌으로 치환되며, 여기서 아미노산 잔기 위치는 서열 번호 1 내지 18, 21 내지 27, 또는 71 내지 81에 관련되는, 융합 단백질.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4로부터의 것인, 융합 단백질.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 인간 IgG1 또는 IgG4로부터의 것인, 융합 단백질.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 인간 IgG1 동종형을 포함하고, N297A, N297G, N297Q, N297G, D265A, L234A, L235A, C226S, C229S, P238S, E233P, L234V, P238A, A327Q, A327G, P329A, P329G, K322A, L234F, L235E, P331S, T394D, A330L, M252Y, S254T, T256E, M428L, N434S, T366W, T366S, L368A, Y407V, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기 위치에 Fc 영역 내의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, 융합 단백질.

청구항 18

제17항에 있어서, Fc 영역이 인간 IgG1 동종형을 포함하고, L234A, L234V, L234F, L235A, L235E, P331S, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기 위치에 Fc 영역 내의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, 융합 단백질.

청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 인간 IgG4 동종형을 포함하고, E233P, F234V, F234A, L235A, G237A, E318A, S228P, L235E, T394D, M252Y, S254T, T256E, N297A, N297G, N297Q, T366W, T366S, L368A, Y407V, M428L, N434S, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기 위치에 Fc 영역 내의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, 융합 단백질.

청구항 20

제19항에 있어서, Fc 영역이 인간 IgG4 동종형을 포함하고, F234V, F234A, L235A, L235E, S228P, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기 위치에 Fc 영역 내의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하며,

여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, 융합 단백질.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 표시된 위치(EU 인덱스 넘버링)에 하기 아미노산을 포함하는, 융합 단백질:

- i. 위치 252에 티로신, 위치 254에 트레오닌, 및 위치 256에 글루탐산(YTE); 또는
- ii. 위치 428에 류신 및 위치 434에 세린(LS).

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, FLT3L 세포의 도메인이 서열 번호 71 내지 81로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 융합 단백질.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 서열 번호 103 내지 107로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 융합 단백질.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 1 내지 18 및 21 내지 27로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는, 융합 단백질.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 1 내지 18 및 21 내지 27로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어지는, 융합 단백질.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 인간 IgG1로부터의 것이고 힌지 영역을 포함하지 않는, 융합 단백질.

청구항 27

제26항에 있어서, FLT3L 세포의 도메인의 C-말단이 절단되지 않는, 융합 단백질.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 1을 포함하거나 이로 이루어지는, 융합 단백질.

청구항 29

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는, 융합 단백질.

청구항 30

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 1, 2, 5, 7, 9, 10, 13, 15, 22, 23, 및 24로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지거나, 서열 번호 1, 2, 5, 7, 9, 10, 13, 15, 22, 23, 및 24로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며, 여기서 Fc 영역은 인간 IgG1 동종형으로부터 유래하고 힌지 영역을 포함하지 않으며, 예를 들어, 아미노산 서열 EPKSCDKTHTCPPCP(서열 번호 101) 또는 EPKSCDKTHTCPPPELL(서열 번호 110)을 포함하

지 않는, 융합 단백질.

청구항 31

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 인간 IgG4로부터의 것이고, FLT3L 세포의 도메인의 C-말단으로부터 5개 이상의 아미노산이 절단되는, 융합 단백질.

청구항 32

제1항 내지 제25항 및 제31항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 힌지 영역을 포함하는, 융합 단백질.

청구항 33

제1항 내지 제25항 및 제31항 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는, 융합 단백질.

청구항 34

제1항 내지 제25항 및 제31항 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는, 융합 단백질.

청구항 35

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 3, 4, 6, 8, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 25, 및 26으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지거나, 서열 번호 3, 4, 6, 8, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 25, 및 26으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며, 여기서 Fc 영역은 인간 IgG4 동중형으로부터 유래하고, 여기서 FLT3L 세포의 도메인의 C-말단으로부터 5개 이상의 아미노산이 절단되며, 예를 들어, 여기서 FLT3L 세포의 도메인은 아미노산 서열 PTAPQ(서열 번호 85)를 포함하지 않는, 융합 단백질.

청구항 36

서열 번호 19 및 20으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 융합 단백질.

청구항 37

제36항에 있어서, 서열 번호 19 및 20으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 융합 단백질.

청구항 38

(i) 서열 번호 1 내지 27로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 FLT3L-Fc 융합 단백질; 및 (ii) 제2 폴리펩티드를 포함하는, 융합 단백질.

청구항 39

제38항에 있어서, 서열 번호 1 내지 27로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 융합 단백질.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 제2 폴리펩티드가 표적화 모이어티 또는 도메인, 성장 인자, 사이토카인, 케모카인, 또는 TNF 수퍼패밀리(TNFSF) 멤버를 포함하는, 융합 단백질.

청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 폴리펩티드가 FLT3L 세포의 도메인에 대해 N-말단에 있는, 융합

합 단백질.

청구항 42

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 폴리펩티드가 Fc 영역에 대해 C-말단에 있는, 융합 단백질.

청구항 43

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 폴리펩티드가 FLT3L 세포외 도메인과 Fc 영역 사이에 있는, 융합 단백질.

청구항 44

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 모이어티 도메인이 CD19, MS4A1(CD20), CD22, IL2RA(CD25), CD27, TNFRSF8(CD30), CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD48, CD52, CD70, NT5E(CD73), ENTPD1(CD39), CD74, CD79b, CD80, CD86, IL3RA(CD123), PROM1(CD133), CD137, SDC1(CD138), 알파 태아단백질 (AFP), c-Met; c-Kit; C-타입 렉틴 도메인 패밀리 12 멤버 A(CLEC12A, CLL1, CD371); C-타입 렉틴 도메인 함유 9A(CLEC9A, CD370); 카드헤린 3(CDH3, p-카드헤린, PCAD); 탄산무수화효소 6(CA6); 탄산무수화효소 9(CA9, CAIX); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 3(CEACAM3); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 5(CEACAM5); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 6(CEACAM6, CD66c); 융모성 소마토мам모트로핀 호르몬 1(CSH1, CS1); 응고 인자 III, 조직 인자(F3, TF); 콜렉틴 서브패밀리 멤버 10(COLEC10); 델타 유사 표준 노치 리간드 3(DLL3); 엑토뉴클레오티드 피로포스파타제/포스포다이에스테라제 3(ENPP3); 에프린 A1(EFNA1); 표피 성장 인자 수용체(EGFR); EGFR 변이체 III(EGFRvIII); EPH 수용체 A2(EPHA2); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); erb-b2 수용체 티로신 키나제 2(ERBB2; HER2); 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP); 섬유아세포 성장 인자 수용체 2(FGFR2); 섬유아세포 성장 인자 수용체 3(FGFR3); 플레이트 하이드릴라제 1(FOLH1, PSMA); 플레이트 수용체 1(FOLR1, FR α); GD2 강글리오사이드; 당단백질 NMB(GPNMB, 오스테오액틴); 구아닐레이트 사이클라제 2C(GUCY2C, GCC); 인간 유두종 바이러스(HPV) E6; HPV E7; 구조적적합성 복합체(MHC) 클래스 I-제시 신생항원; 구조적적합성 복합체(MHC) 클래스 II-제시 신생항원; 구조적적합성 복합체, 클래스 I, E(HLA-E); 구조적적합성 복합체, 클래스 I, F(HLA-F); 구조적적합성 복합체, 클래스 I, G(HLA-G, MHC-G); 인테그린 서브유닛 베타 7(ITGB7); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B1(LILRB1, ILT2); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B2(LILRB2, ILT4); LY6/PLAUR 도메인 함유 3(LYPD3, C4.4A); 글리피칸 3(GPC3); KRAS 원-종양유전자, GTPase(KRAS); MAGE 패밀리 멤버 A1(MAGEA1); MAGE 패밀리 멤버 A3(MAGEA3); MAGE 패밀리 멤버 A4(MAGEA4); MAGE 패밀리 멤버 A11(MAGEA11); MAGE 패밀리 멤버 C1(MAGEC1); MAGE 패밀리 멤버 C2(MAGEC2); MAGE 패밀리 멤버 D1(MAGED1); MAGE 패밀리 멤버 D2(MAGED2); 메소텔린(MSLN); 뮤신 1(MUC1) 및 이의 스플라이스 변이체(예를 들어, MUC1/C, D, 및 Z); 뮤신 16(MUC16); 넥틴(NDN); 넥틴 세포 부착 분자 4(NECTIN4); SLIT 및 NTRK 유사 패밀리 멤버 6(SLITRK6); 전골수구성 백혈병(PML, TRIM19); 단백질 티로신 키나제 7(비활성)(PTK7); SLAM 패밀리 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7, 19A, CD319, CRACC, CS1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9); 용질 담체 패밀리 34(소듐 포스페이트), 멤버 2(SLC34A2); 용질 담체 패밀리 39 멤버 6(SLC39A6; LIV1); STEAP 패밀리 멤버 1(STEAP1); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40, 또는 CD134); TNF 슈퍼패밀리 멤버 9(TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 10a(TNFRSF10A, DR4, CD261, TRAILR1); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 10b(TNFRSF10B, DR5, CD262, 수용체 슈퍼패밀리 멤버 13B(TNFRSF13B; CD267, TACI, IGAD2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 17(TNFRSF17, BCMA, CD269); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 18(TNFRSF18, GITR, 또는 CD357); 트랜스페린(TF); 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1); 영양막 당단백질(TPBG, 5T4); 트로피닌(TRO, MAGED3); 종양 관련 칼슘 신호 변환기 2(TACSTD2, TROP2, EGP1); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 및 루이스 Y 항원으로 이루어진 군으로부터 선택된 표적 단백질 또는 항원에 결합하는, 융합 단백질.

청구항 45

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 모이어티 도메인이 구조적적합성 복합체(MHC) 분자에 제시된 표적 또는 종양 관련 항원(TAA)의 에피토프에 결합하는, 융합 단백질.

청구항 46

제45항에 있어서, TAA가 암 고환 항원인, 융합 단백질.

청구항 47

제46항에 있어서, 암 고환 항원이 아크로신 결합 단백질(ACRBP), 알파 태아단백질(AFP), A-키나제 고정 단백질 4(AKAP4), ATPase 패밀리 AAA 도메인 함유 2(ATAD2), 키네토코어 스캐폴드 1(KNL1; CASC5로도 알려짐), 중심체 단백질 55(CEP55), 암/고환 항원 1A(CTAG1A; ES01; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1로도 알려짐), 암/고환 항원 1B(CTAG1B; CT6.1, CTAG, CTAG1, ES01, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1로도 알려짐), 암/고환 항원 2(CTAG2; CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ES02, LAGE-1, LAGE2B로도 알려짐), CCCTC-결합 인자 유사(CTCFL), 카테닌 알파 2(CTNNA2), 암/고환 항원 83(CT83), 사이클린 A1(CCNA1), DEAD-박스 헬리카제 43(DDX43), 발생 만능성 관련 2(DPPA2), 태아 및 성체 고환 발현 1(FATE1), FMR1 이웃(FMR1 neighbor)(FMR1NB), HORMA 도메인 함유 1(HORMAD1), 인슐린 유사 성장 인자 2 mRNA 결합 단백질 3(IGF2BP3), 류신 지퍼 단백질 4(LUZP4), 림프구 항원 6 패밀리 멤버 K(LY6K), 마엘스트롬 정자발생 트랜스포존 사일런서(maelstrom spermatogenic transposon silencer)(MAEL), MAGE 패밀리 멤버 A1(MAGEA1); MAGE 패밀리 멤버 A3(MAGEA3); MAGE 패밀리 멤버 A4(MAGEA4); MAGE 패밀리 멤버 A11(MAGEA11); MAGE 패밀리 멤버 C1(MAGEC1); MAGE 패밀리 멤버 C2(MAGEC2); MAGE 패밀리 멤버 D1(MAGED1); MAGE 패밀리 멤버 D2(MAGED2), 키네신 패밀리 멤버 20B(KIF20B; MPHOSPH1로도 알려짐), NDC80 키네토코어 복합체의 NUF2 성분(NUF2), 핵 RNA 방출 인자 2(NXF2), PAS 도메인 함유 억제자 1(PASD1), PDZ 결합 키나제(PBK), piwi 유사 RNA-매개 유전자 사일런싱 2(PIWIL2), 흑색종에서 우선적으로 발현되는 항원 (PRAME), 정자 관련 항원 9(SPAG9), 핵과 관련된 정자 단백질, X-연결, 패밀리 멤버 A1(SPANXA1), SPANX 패밀리 멤버 A2(SPANXA2), SPANX 패밀리 멤버 C(SPANXC), SPANX 패밀리 멤버 D(SPANXD), SSX 패밀리 멤버 1(SSX1), SSX 패밀리 멤버 2(SSX2), 합사기 복합체 단백질 3(SYCP3), 고환 발현 14, 세포간 가교 형성 인자(TEX14), 전사 인자 Dp 패밀리 멤버 3(TFDP3), 세린 프로테아제 50(PRSS50, TSP50으로도 알려짐), TTK 단백질 키나제 (TTK), 및 아연 핑거 단백질 165(ZNF165)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 융합 단백질.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 2개의 동일한 융합 단백질을 포함하는, 동종이량체.

청구항 49

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 2개의 동일하지 않은 융합 단백질을 포함하는, 이종이량체.

청구항 50

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 융합 단백질 및 제2 Fc 영역에 융합된 표적화 모이어티 도메인을 포함하는 제2 융합 단백질을 포함하는, 이종이량체.

청구항 51

제50항에 있어서, 표적화 모이어티 도메인이 CD19, MS4A1(CD20), CD22, IL2RA(CD25), CD27, TNFRSF8(CD30), CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD48, CD52, CD70, NT5E(CD73), ENTPD1(CD39), CD74, CD79b, CD80, CD86, IL3RA(CD123), PROM1(CD133), CD137, SDC1(CD138), 알파 태아단백질(AFP), c-Met; c-Kit; C-타입 렉틴 도메인 패밀리 12 멤버 A(CLEC12A, CLL1, CD371); C-타입 렉틴 도메인 함유 9A(CLEC9A, CD370); 카드헤린 3(CDH3, p-카드헤린, PCAD); 탄산무수화효소 6(CA6); 탄산무수화효소 9(CA9, CAIX); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 3(CEACAM3); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 5(CEACAM5); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 6(CEACAM6, CD66c); 융모성 소마토맘모트로핀 호르몬 1(CSH1, CS1); 응고 인자 III, 조직 인자(F3, TF); 콜렉틴 서브패밀리 멤버 10(COLEC10); 델타 유사 표준 노치 리간드 3(DLL3); 엑토뉴클레오티드 피로포스파타제/포스포다이에스테라제 3(ENPP3); 에프린 A1(EFNA1); 표피 성장 인자 수용체(EGFR); EGFR 변이체 III(EGFRvIII); EPH 수용체 A2(EPHA2); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); erb-b2 수용체 티로신 키나제 2(ERBB2; HER2); 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP); 섬유아세포 성장 인자 수용체 2(FGFR2); 섬유아세포 성장 인자 수용체 3(FGFR3); 폴레이트 하이드롤라제 1(FOLH1, PSMA); 폴레이트 수용체 1(FOLR1, FR α); GD2 강글리오사이드; 당단백질 NMB(GPNMB, 오스테오액티빈); 구아닐레이트 사이클라제 2C(GUCY2C, GCC); 인간 유두종 바이러스(HPV) E6; HPV E7; 구조적합성 복합체(MHC) 클래스 I-제시 신생항원, 구조적합성 복합체(MHC) 클래스 II-제시 신생항원, 구조적합성 복합체, 클래스 I, E(HLA-E); 구조적합성 복합체, 클래스 I, F(HLA-F); 구조적합성 복합체, 클래스 I, G(HLA-G, MHC-G); 인테그린 서브유닛 베타 7(ITGB7); 백혈구면역글로불린 유사 수용체 B1(LILRB1, ILT2); 백혈구면역글로불린 유사 수용체 B2(LILRB2, ILT4); LY6/PLAUR 도메인 함유 3(LYPD3, C4.4A); 글리피칸 3(GPC3); KRAS

원-중양유전자, GTPase(KRAS); MAGE 패밀리 멤버 A1(MAGEA1); MAGE 패밀리 멤버 A3(MAGEA3); MAGE 패밀리 멤버 A4(MAGEA4); MAGE 패밀리 멤버 A11(MAGEA11); MAGE 패밀리 멤버 C1(MAGEC1); MAGE 패밀리 멤버 C2(MAGEC2); MAGE 패밀리 멤버 D1(MAGED1); MAGE 패밀리 멤버 D2(MAGED2); 메소텔린(MSLN); 뮤신 1(MUC1) 및 이의 스플라이스 변이체(예를 들어, MUC1/C, D, 및 Z); 뮤신 16(MUC16); 넥틴(NDN); 넥틴 세포 부착 분자 4(NECTIN4); SLIT 및 NTRK 유사 패밀리 멤버 6(SLITRK6); 전골수구성 백혈병(PML, TRIM19); 단백질 티로신 키나제 7(비활성)(PTK7); SLAM 패밀리 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7, 19A, CD319, CRACC, CS1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9); 용질 담체 패밀리 34(소듐 포스페이트), 멤버 2(SLC34A2); 용질 담체 패밀리 39 멤버 6(SLC39A6; LIV1); STEAP 패밀리 멤버 1(STEAP1); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40, 또는 CD134); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 9(TNFRSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 10a(TNFRSF10A, DR4, CD261, TRAILR1); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 10b(TNFRSF10B, DR5, CD262, TRAILR2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 13B(TNFRSF13B; CD267, TACI, IGAD2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 17(TNFRSF17, BCMA, CD269); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 18(TNFRSF18, GITR, 또는 CD357); 트랜스페린(TF); 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1); 영양막 당단백질(TPBG, 5T4); 트로피닌(TRO, MAGED3); 종양 관련 칼슘 신호 변환기 2(TACSTD2, TROP2, EGP1); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 및 루이스 Y 항원으로 이루어진 군으로부터 선택된 표적 단백질 또는 항원에 결합하는, 이중이량체.

청구항 52

제50항에 있어서, 표적화 모이어티 도메인이 구조적합성 복합체(MHC) 분자에 제시된 표적 또는 종양 관련 항원(TAA)의 에피토프에 결합하는, 이중이량체.

청구항 53

제52항에 있어서, TAA가 암 고환 항원인, 이중이량체.

청구항 54

제53항에 있어서, 암 고환 항원이 아크로신 결합 단백질(ACRBP), 알파 태아단백질(AFP), A-키나제 고정 단백질 4(AKAP4), ATPase 패밀리 AAA 도메인 함유 2(ATAD2), 키네토코어 스캐폴드 1(KNL1; CASC5로도 알려짐), 중심체 단백질 55(CEP55), 암/고환 항원 1A(CTAG1A; ES01; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1로도 알려짐), 암/고환 항원 1B(CTAG1B; CT6.1, CTAG, CTAG1, ES01, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1로도 알려짐), 암/고환 항원 2(CTAG2; CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ES02, LAGE-1, LAGE2B로도 알려짐), CCCTC-결합 인자 유사(CTCF), 카테닌 알파 2(CTNNA2), 암/고환 항원 83(CT83), 사이클린 A1(CCN1), DEAD-박스 헬리카제 43(DDX43), 발생 만능성 관련 2(DPPA2), 태아 및 성체 고환 발현 1(FATE1), FMR1 이웃(FMR1NB), HORMA 도메인 함유 1(HORMAD1), 인슐린 유사 성장 인자 2 mRNA 결합 단백질 3(IGF2BP3), 류신 지퍼 단백질 4(LUZP4), 림프구 항원 6 패밀리 멤버 K(LY6K), 마엘스트롬 정자발생 트랜스포존 사일런서(MAEL), MAGE 패밀리 멤버 A1(MAGEA1); MAGE 패밀리 멤버 A3(MAGEA3); MAGE 패밀리 멤버 A4(MAGEA4); MAGE 패밀리 멤버 A11(MAGEA11); MAGE 패밀리 멤버 C1(MAGEC1); MAGE 패밀리 멤버 C2(MAGEC2); MAGE 패밀리 멤버 D1(MAGED1); MAGE 패밀리 멤버 D2(MAGED2), 키네신 패밀리 멤버 20B(KIF20B; MPHOSPH1로도 알려짐), NDC80 키네토코어 복합체의 NUF2 성분(NUF2), 핵 RNA 방출 인자 2(NXF2), PAS 도메인 함유 억제자 1(PASD1), PDZ 결합 키나제(PBK), piwi 유사 RNA-매개 유전자 사일런싱 2(PIWIL2), 흑색종에서 우선적으로 발현되는 항원(PRAME), 정자 관련 항원 9(SPAG9), 핵과 관련된 정자 단백질, X-연결, 패밀리 멤버 A1(SPANXA1), SPANX 패밀리 멤버 A2(SPANXA2), SPANX 패밀리 멤버 C(SPANXC), SPANX 패밀리 멤버 D(SPANXD), SSX 패밀리 멤버 1(SSX1), SSX 패밀리 멤버 2(SSX2), 합사기 복합체 단백질 3(SYCP3), 고환 발현 14, 세포간 가교 형성 인자(TEX14), 전사 인자 Dp 패밀리 멤버 3(TFDP3), 세린 프로테아제 50(PRSS50, TSP50으로도 알려짐), TTK 단백질 키나제(TTK), 및 아연 핑거 단백질 165(ZNF165)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 이중이량체.

청구항 55

제50항 또는 제51항에 있어서, 표적화 모이어티 도메인이 항체 단편을 포함하는, 이중이량체.

청구항 56

제55항에 있어서, 항체 단편이 Fab 또는 단일-사슬 가변 단편(scFv)을 포함하는, 이중이량체.

청구항 57

제50항 또는 제51항에 있어서, 표적화 모이어티 도메인이 비-면역글로불린 결합 모이어티 또는 항체 모방 단백질질을 포함하는, 이종이량체.

청구항 58

제57항에 있어서, 비-면역글로불린 항원-결합 도메인 또는 항체 모방 단백질이 아드넥틴, 아피바디 분자, 아필린, 아피머, 아피틴, 알파바디, 안티칼린, 펩티드 압타머, 아르마딜로 반복 단백질(ARM), 아트리머, 아비머, 설계된 안키린 반복 단백질(DARPin®), 피노머, 노틴, 쿠니츠 도메인(Kunitz domain) 펩티드, 모노바디, 및 나노CLAMP로 이루어진 군으로부터 선택되는, 이종이량체.

청구항 59

제50항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 둘 모두가 힌지 영역을 포함하지 않는, 이종이량체.

청구항 60

제50항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 Fc 영역과 제2 Fc 영역 사이의 상호작용에 의해 안정화되는, 이종이량체.

청구항 61

제50항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 이종이량체성 인간 IgG1 또는 인간 IgG4를 포함하는, 이종이량체.

청구항 62

제61항에 있어서, 이종이량체성 인간 IgG1 또는 인간 IgG4가 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역을 포함하고, 이는 표시된 위치(EU 넘버링)에 하기 아미노산을 포함하는, 이종이량체:

(i) 제1 Fc 영역은 위치 366에 트립토판을 포함하고(T366W); 제2 Fc 영역은 위치 366에 세린(T366S), 위치 368에 알라닌(L368A), 및 위치 407에 발린(Y407V)을 포함함;

(ii) 제1 Fc 영역은 위치 366에 세린(T366S), 위치 368에 알라닌(L368A), 및 위치 407에 발린(Y407V)을 포함하고; 제2 Fc 영역은 위치 366에 트립토판을 포함함(T366W);

(iii) 제1 Fc 영역은 위치 354에 시스테인(S354C), 위치 366에 트립토판(T366W)을 포함하고; 제2 Fc 영역은 위치 349에 시스테인(Y349C), 위치 366에 세린(T366S), 위치 368에 알라닌(L368A), 및 위치 407에 발린(Y407V)을 포함함; 또는

(iv) 제1 Fc 영역은 위치 349에 시스테인(Y349C), 위치 366에 세린(T366S), 위치 368에 알라닌(L368A), 및 위치 407에 발린(Y407V)을 포함하고; 제2 Fc 영역은 위치 354에 시스테인(S354C), 위치 366에 트립토판(T366W)을 포함함.

청구항 63

치료제에 부착된, (i) 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 또는 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체를 포함하는, 접합체.

청구항 64

제63항에 있어서, 치료제가 공유적으로 연결되는, 접합체.

청구항 65

제63항 또는 제64항에 있어서, 치료제가 작은 유기 화합물인, 접합체.

청구항 66

제63항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제가 톨-유사 수용체(TLR) 또는 인터페론 유전자 자극제

(STING) 수용체의 작용제 또는 활성화제인, 접합체.

청구항 67

제66항에 있어서, TLR 작용제 또는 활성화제가 TLR2 작용제, TLR3 작용제, TLR4 작용제, TLR5 작용제, TLR7 작용제, TLR8 작용제, 및 TLR9 작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 접합체.

청구항 68

제67항에 있어서, TLR7 작용제가 GS-9620(베사툴리모드), DS-0509, LHC-165, 및 TMX-101(이미퀴모드)로 이루어진 군으로부터 선택되고/되거나, TLR8 작용제가 GS-9688 및 NKTR-262(이중 TLR7/TLR8 작용제)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 접합체.

청구항 69

제66항에 있어서, STING 수용체 작용제 또는 활성화제가 ADU-S100(MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 5,6-다이메틸잔테논-4-아세트산(DMXAA), 사이클릭-GAMP(cGAMP), 및 사이클릭-다이-AMP로 이루어진 군으로부터 선택되는, 접합체.

청구항 70

제63항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제가 면역 체크포인트 억제제인, 접합체.

청구항 71

제70항에 있어서, 면역 체크포인트 억제제가 CD274(PDL1, PD-L1), 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1), 또는 CTLA4의 소분자 억제제인, 접합체.

청구항 72

제71항에 있어서, CD274 또는 PDCD1의 소분자 억제제가 GS-4224, GS-4416, INCB086550, 및 MAX10181로 이루어진 군으로부터 선택되는, 접합체.

청구항 73

제71항에 있어서, CTLA4의 소분자 억제제가 BPI-002인, 접합체.

청구항 74

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질을 인코딩하는, 폴리뉴클레오티드.

청구항 75

제74항에 있어서, DNA, cDNA, RNA, 또는 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 폴리뉴클레오티드.

청구항 76

제74항 또는 제75항에 있어서, 서열 번호 28 내지 70으로 이루어진 군으로부터 선택된 핵산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 동일한 핵산 서열을 포함하는, 폴리뉴클레오티드.

청구항 77

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 28 내지 70으로 이루어진 군으로부터 선택된 핵산을 포함하는, 폴리뉴클레오티드.

청구항 78

제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결된 하나 이상의 조절 서열을 포함하는, 발현 카세트.

청구항 79

제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드 또는 제78항의 발현 카세트를 포함하는, 벡터.

청구항 80

제79항에 있어서, 플라스미드 벡터 또는 바이러스 벡터인, 벡터.

청구항 81

제80항에 있어서, 바이러스 벡터가 종양용해성 바이러스 벡터를 포함하는, 벡터.

청구항 82

제80항 또는 제81항에 있어서, 바이러스 벡터가 DNA 바이러스 또는 RNA 바이러스를 포함하는, 벡터.

청구항 83

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 벡터가 아데노바이러스과(예를 들어, 아데노바이러스), 아레나바이러스과(예를 들어, 림프구성 맥락수막염 바이러스(lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus), 칼리 맘마레나바이러스(Cali mammarenavirus)(피친데 맘마레나바이러스(Pichinde mammarenavirus)로도 알려짐), 폭스바이러스과(예를 들어, 백신시아 바이러스(Vaccinia virus)), 헤르페스바이러스과(예를 들어, 헤르페스 바이러스, 예를 들어, HSV-1), 파르보바이러스과(예를 들어, 파르보바이러스 H1), 레오바이러스과(예를 들어, 레오바이러스), 피코르나바이러스과(예를 들어, 콕사키바이러스, 세네카 밸리 바이러스(Seneca Valley Virus), 폴리오바이러스), 파라믹소바이러스과(예를 들어, 홍역 바이러스, 뉴캐슬병 바이러스(NDV: Newcastle disease virus)), 람다바이러스과(예를 들어, 수포성 구내염 바이러스(VSV)), 토가바이러스과(예를 들어, 알파바이러스, 신드비스 바이러스), 엔테로바이러스과(예를 들어, 에코바이러스)로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스 패밀 리로부터의 것인, 벡터.

청구항 84

제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제78항의 발현 카세트, 또는 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터를 포함하는, 지질 나노입자(LNP).

청구항 85

제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제78항의 발현 카세트, 또는 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터를 포함하며, 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 및/또는 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체를 발현하는, 세포 또는 세포의 집단.

청구항 86

제85항에 있어서, 진핵 세포인, 세포 또는 세포의 집단.

청구항 87

제85항 또는 제86항에 있어서, 포유류 세포, 곤충 세포, 식물 세포, 또는 효모 세포를 포함하는, 세포 또는 세포의 집단.

청구항 88

제85항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 포유류 세포가 중국 햄스터 난소(CHO) 세포인, 세포 또는 세포의 집단.

청구항 89

제85항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 포유류 세포가 인간 세포인, 세포 또는 세포의 집단.

청구항 90

제89항에 있어서, 인간 배아 신장 세포인, 세포 또는 세포의 집단.

청구항 91

제85항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질 내의 글리코실화 부위를 주로 시알릴화하는, 세포 또는 세포의 집단.

청구항 92

제91항에 있어서, 융합 단백질 내의 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 또는 그 이상의 글리코실화 부위가 시알릴화되는, 세포 또는 세포의 집단.

청구항 93

제91항 또는 제92항에 있어서, 융합 단백질 내의 시알릴화된 글리코실화 부위가 2 내지 7개의 시알산 잔기, 예를 들어, 3 내지 6개의 시알산 잔기, 예를 들어, 4 내지 5개의 시알산 잔기를 포함하는, 세포 또는 세포의 집단.

청구항 94

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제78항의 발현 카세트, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 또는 제84항의 LNP, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 95

제94항에 있어서, 수성 제형을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 96

제94항 또는 제95항에 있어서, 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 및/또는 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체를 약 1 mg/ml 내지 약 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10mg/ml, 11 mg/ml, 12 mg/ml, 13 mg/ml, 14 mg/ml, 15 mg/ml, 16 mg/ml, 17 mg/ml, 18 mg/ml, 19 mg/ml, 또는 20 mg/ml 범위의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 97

제94항 또는 제95항에 있어서, 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 및/또는 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체를 2 mg/ml의 농도로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 98

제94항에 있어서, 동결건조되는, 약제학적 조성물.

청구항 99

제94항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 100

제94항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 101

제94항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 및 제3 치료제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 102

fms 관련 티로신 키나제 3(FLT3, CD135)을 발현하는 세포 또는 세포의 집단의 확장 및/또는 증식을 촉진하고/하거나 유도하고/하거나 증가시키는 방법으로서, 세포 또는 세포의 집단을 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 제84항의 LNP, 또는 제94항 내지 제101항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, FLT3을 발현하는 세포 또는 세포의 집단이 수지상 세포(예를 들어, cDC1 세포 및/또는 cDC2 세포), 단핵구-유래 수지상 세포(moDC), 및/또는 이들의 전구 세포를 포함하는, 방법.

청구항 104

제102항에 있어서, FLT3을 발현하는 세포 또는 세포의 집단이 조혈 전구 세포를 포함하는, 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 조혈 전구 세포가 통상의 림프구 전구체(CLP: Common Lymphoid Progenitor), 림프성 및 골수성 잠재력을 갖는 초기 전구체(EPLM: Early Progenitors with Lymphoid and Myeloid potential), 과립구-단핵구(GM) 전구체(GMP), 단핵구-유래 수지상 세포(moDC) 전구체, 및 Lineage kit⁺Sca1⁻(LSK) 구획 내의 초기 다능성 전구체(MPP)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 106

제102항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 또는 세포의 집단이 시험관내에서 접촉되는, 방법.

청구항 107

제102항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 또는 세포의 집단이 생체내에서 접촉되는, 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, 세포 또는 세포의 집단이 고형 종양 내에서 확장되는, 방법.

청구항 109

제102항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 통상적인 수지상 세포(예를 들어, cDC1 및/또는 cDC2)가 증식하도록 유도되거나 확장되는, 방법.

청구항 110

제109항에 있어서, cDC1 수지상 세포(예를 들어, X-C 모티프 케모카인 수용체 1(XCR1), 트롬보모듈린(THBD, CD141), 및 C-타입 렉틴 도메인 함유 9A(CLEC9A)의 표면 발현에 대해 양성임)가 증식하도록 유도되거나 확장되는, 방법.

청구항 111

제109항에 있어서, cDC2 수지상 세포(예를 들어, CD1c 분자(BDCA)의 표면 발현에 대해 양성임)가 증식하도록 유도되거나 확장되는, 방법.

청구항 112

생체외에서 조혈 줄기 세포(HSC)를 확장시키는 방법으로서, 표현형 CD34+를 갖는 HSC가 확장되도록, 중간엽 계통 전구체 또는 줄기 세포(MLPSC), 및 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 또는 제84항의 LNP의 유효량의 존재 하에 시험관내에서 HSC를 배양하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 113

제112항에 있어서, HSC가 하나 이상의 히스톤 데아세틸라제 억제제(HDACi)의 존재 하에 추가로 배양되는, 방법.

청구항 114

제112항 또는 제113항에 있어서, HDACi가 발프로산(VPA), 트리코스타틴 A(TSA), DLS3, MS275, 및 SAHA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 115

제112항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, HSC가 표현형 CD34+, CD90+ 또는 CD34+, CD45RA-, CD49f+를 가지며, 5배 이상, 10배 이상, 20배 이상, 또는 40배 이상으로 확장되는, 방법.

청구항 116

제112항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 표현형 CD34+, CD90+ 또는 CD34+, CD45RA-, CD49f+를 갖는 세포를 단리하여 표현형 CD34+, CD90+ 또는 CD34+, CD45RA-, CD49f+를 갖는 세포의 농축된 집단을 제공하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 117

제112항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 또는 약제학적 조성물이 포유류에게 투여되는, 방법.

청구항 118

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 또는 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터를 포함하거나 이들로 이루어지는, 면역계를 유도하는 것을 필요로 하는 대상에서 면역계를 유도하는 용도를 위한, 화합물.

청구항 119

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 또는 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터를 포함하거나 이들로 이루어지는, 암을 치료하는 것을 필요로 하는 대상에서 암을 치료하는 용도를 위한, 화합물.

청구항 120

면역계를 유도하는 것을 필요로 하는 대상에서 면역계를 유도하는 방법으로서, 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 제84항의 LNP, 또는 제94항 내지 제101항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 121

암 세포 또는 암 세포의 집단의 재발, 성장, 증식, 이동, 및/또는 전이를 예방하고/하거나 감소시키고/시키거나 억제하는 것을 필요로 하는 대상에서 암 세포 또는 암 세포의 집단의 재발, 성장, 증식, 이동, 및/또는 전이를 예방하고/하거나 감소시키고/시키거나 억제하는 방법으로서, 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 제84항의 LNP, 또는 제94항 내지 제101항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 122

제120항 또는 제121항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 123

제122항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 AGEN1884(잘리프렐리맵), AGEN1181, AGEN2034(발스틸리맵), AGEN1307, AGEN2373, AGEN1223, 및 GS-1423(AGEN1423)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 124

T-세포 및/또는 NK-세포의 종양 침윤을 향상시키고/시키거나 촉진하고/하거나 증가시키는 것을 필요로 하는 대상에서 T-세포 및/또는 NK-세포의 종양 침윤을 향상시키고/시키거나 촉진하고/하거나 증가시키는 방법으로서, 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 제84항의 LNP, 또는 제94항 내지 제101항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 125

림프구감소증의 영향을 역전시키거나 그로부터의 회복을 향상시키고/시키거나 촉진하고/하거나 가속시키는 것을 필요로 하는 대상에서 림프구감소증의 영향을 역전시키거나 그로부터의 회복을 향상시키고/시키거나 촉진하고/하거나 가속시키는 방법으로서, 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 제84항의 LNP, 또는 제94항 내지 제101항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 126

항암 요법에 대한 반응을 향상시키고/시키거나 개선하고/하거나 증가시키는 것을 필요로 하는 대상에서 항암 요법에 대한 반응을 향상시키고/시키거나 개선하고/하거나 증가시키는 방법으로서, (1) 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 제84항의 LNP, 또는 제94항 내지 제101항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 유효량; 및 (2) 항암제의 유효량을 대상에게 공동-투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 127

제120항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 백신과 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 128

제127항에 있어서, 백신이 항바이러스 백신, 항박테리아 백신, 및 항암 백신으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 129

제128항에 있어서, 백신이 A형 간염 바이러스(HAV), B형 간염 바이러스(HBV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 사이토메갈로바이러스(CMV), 단순 헤르페스 바이러스(HSV), 엡스타인-바 바이러스(EBV), 인간 오르토뉴모바이러스(orthopneumovirus), 또는 인간 호흡기 세포융합 바이러스(RSV), 인간 유두종 바이러스(HPV), 바리셀라-조스터(varicella-zoster) 바이러스, 홍역 바이러스, 이하선염 바이러스, 폴리오바이러스 백신, 인플루엔자 바이러스, 파라믹소바이러스, 로타바이러스, 지카 바이러스, 뎅기 바이러스, 및 에볼라 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스에 대한 항바이러스 백신을 포함하는, 방법.

청구항 130

제128항에 있어서, 백신이 마이코박테리움 투베르쿨로시스(mycobacterium tuberculosis), 백일해, 파상풍, 디프테리아, 수막구균, 폐렴구균, 헤모필루스 인플루엔자, 콜레라, 장티푸스, 및 탄저병으로 이루어진 군으로부터

선택된 박테리아에 대한 항박테리아 백신을 포함하는, 방법.

청구항 131

제120항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 종양용해성 바이러스 벡터와 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 132

제131항에 있어서, 종양용해성 바이러스 벡터가 DNA 바이러스 또는 RNA 바이러스를 포함하는, 방법.

청구항 133

제131항 또는 제132항에 있어서, 바이러스 벡터가 아데노바이러스과(예를 들어, 아데노바이러스), 아레나바이러스과(예를 들어, 림프구성 맥락수막염 바이러스, 칼리 맘마레나바이러스(피친데 맘마레나바이러스로도 알려짐), 폭스바이러스과(예를 들어, 백시니아 바이러스), 헤르페스바이러스과(예를 들어, 헤르페스바이러스, 예를 들어, HSV-1), 파르보바이러스과(예를 들어, 파르보바이러스 H1), 레오바이러스과(예를 들어, 레오바이러스), 피코르나바이러스과(예를 들어, 콕사키바이러스, 세네카 밸리 바이러스, 폴리오바이러스), 파라믹소바이러스과(예를 들어, 홍역 바이러스, 뉴캐슬병 바이러스(NDV)), 랩도바이러스과(예를 들어, 수포성 구내염 바이러스(VSV)), 토가바이러스과(예를 들어, 알파바이러스, 신드비스 바이러스), 엔테로바이러스과(예를 들어, 에코바이러스)로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스 패밀리로 부터의 것인, 방법.

청구항 134

제120항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 면역요법, 면역자극 요법, 사이토카인 요법, 케모카인 요법, 세포 요법, 유전자 요법, 및 이들의 조합과 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 135

제134항에 있어서, 면역요법이 CD19, MS4A1(CD20), CD22, IL2RA(CD25), CD27, TNFRSF8(CD30), CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD48, CD52, CD70, NT5E(CD73), ENTPD1(CD39), CD74, CD79b, CD80, CD86, IL3RA(CD123), PROM1(CD133), CD137, SDC1(CD138), 알파 태아단백질(AFP), c-Met; c-Kit; C-타입 렉틴 도메인 패밀리의 12 멤버 A(CLEC12A, CLL1, CD371); C-타입 렉틴 도메인 함유 9A(CLEC9A, CD370); 카드헤린 3(CDH3, p-카드헤린, PCAD); 탄산무수화효소 6(CA6); 탄산무수화효소 9(CA9, CAIX); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 3(CEACAM3); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 5(CEACAM5); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 6(CEACAM6, CD66c); 용모성 소마토мам 모트로핀 호르몬 1(CSH1, CS1); 응고 인자 III, 조직 인자(F3, TF); 콜렉틴 서브패밀리 멤버 10(COLEC10); 텔타 유사 표준 노치 리간드 3(DLL3); 액토뉴클레오티드 피로포스파타제/포스포다이에스테라제 3(ENPP3); 에프린 A1(EFNA1); 표피 성장 인자 수용체(EGFR); EGFR 변이체 III(EGFRvIII); EPH 수용체 A2(EPHA2); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); erb-b2 수용체 티로신 키나제 2(ERBB2; HER2); 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP); 섬유아세포 성장 인자 수용체 2(FGFR2); 섬유아세포 성장 인자 수용체 3(FGFR3); 폴레이트 하이드롤라제 1(FOLH1, PSMA); 폴레이트 수용체 1(FOLR1, FR α); GD2 강글리오사이드; 당단백질 NMB(GPNMB, 오스테오액티빈); 구아닐레이트 사이클라제 2C(GUCY2C, GCC); 인간 유두종 바이러스(HPV) E6; HPV E7; 구조적 적합성 복합체(MHC) 클래스 I-제시 신생항원, 구조적 적합성 복합체(MHC) 클래스 II-제시 신생항원, 구조적 적합성 복합체, 클래스 I, E(HLA-E); 구조적 적합성 복합체, 클래스 I, F(HLA-F); 구조적 적합성 복합체, 클래스 I, G(HLA-G, MHC-G); 인테그린 서브유닛 베타 7(ITGB7); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B1(LILRB1, ILT2); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B2(LILRB2, ILT4); LY6/PLAUR 도메인 함유 3(LYPD3, C4.4A); 글리피칸 3(GPC3); KRAS 원-종양유전자, GTPase(KRAS); MAGE 패밀리의 멤버 A1(MAGEA1); MAGE 패밀리의 멤버 A3(MAGEA3); MAGE 패밀리의 멤버 A4(MAGEA4); MAGE 패밀리의 멤버 A11(MAGEA11); MAGE 패밀리의 멤버 C1(MAGEC1); MAGE 패밀리의 멤버 C2(MAGEC2); MAGE 패밀리의 멤버 D1(MAGED1); MAGE 패밀리의 멤버 D2(MAGED2); 메소텔린(MSLN); 뮤신 1(MUC1) 및 이의 스플라이스 변이체(예를 들어, MUC1/C, D, 및 Z); 뮤신 16(MUC16); 넥틴(NDN); 넥틴 세포 부착 분자 4(NECTIN4); SLIT 및 NTRK 유사 패밀리의 멤버 6(SLITRK6); 전골수구성 백혈병(PML, TRIM19); 단백질 티로신 키나제 7(비활성)(PTK7); SLAM 패밀리의 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리의 멤버 7(SLAMF7, 19A, CD319, CRACC, CS1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9); 용질 담체 패밀리의 34(소듐 포스페이트), 멤버 2(SLC34A2); 용질 담체 패밀리의 39 멤버 6(SLC39A6; LIV1); STEAP 패밀리의 멤버 1(STEAP1); TNF 수용체 수퍼패밀리의 멤버

4(TNFRSF4, OX40, 또는 CD134); TNF 수퍼패밀리 멤버 9(TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 10a(TNFRSF10A, DR4, CD261, TRAILR1); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 10b(TNFRSF10B, DR5, CD262, TRAILR2); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 13B(TNFRSF13B; CD267, TACI, IGAD2); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 17(TNFRSF17, BCMA, CD269); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 18(TNFRSF18, GITR, 또는 CD357); 트랜스페린(TF); 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1); 영양막 당단백질(TPBG, 5T4); 트로피닌(TRO, MAGED3); 종양 관련 칼슘 신호 변환기 2(TACSTD2, TROP2, EGP1); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 및 루이스 Y 항원으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 표적 또는 종양 관련 항원(TAA)에 대해 지향된 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 항체 단편, 또는 이의 항체-약물 접합체, CD3-표적화 다중-특이적 분자, NK 세포-활성화 수용체-표적화 다중-특이적 분자, 또는 비-면역글로불린 항원-결합 도메인 또는 항체 모방 단백질을 공동-투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 136

제134항 또는 제135항에 있어서, 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 항체 단편, 또는 이의 항체-약물 접합체, CD3-표적화 다중-특이적 분자, NK 세포-활성화 수용체-표적화 다중-특이적 분자, 또는 비-면역글로불린 항원-결합 도메인 또는 항체 모방 단백질이 구조적 복합체(MHC) 분자에 제시된 표적 또는 종양 관련 항원(TAA)의 에피토프에 결합하는, 방법.

청구항 137

제135항 또는 제136항에 있어서, NK 세포-활성화 수용체가 CD16, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80, 및 NKG2D로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 138

제136항 또는 제137항에 있어서, TAA가 암 고환 항원인, 방법.

청구항 139

제138항에 있어서, 암 고환 항원이 아크로신 결합 단백질(ACRBP), 알파 태아단백질(AFP), A-키나제 고정 단백질 4(AKAP4), ATPase 패밀리 AAA 도메인 함유 2(ATAD2), 키네토코어 스캐폴드 1(KNL1; CASC5로도 알려짐), 중심체 단백질 55(CEP55), 암/고환 항원 1A(CTAG1A; ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1로도 알려짐), 암/고환 항원 1B(CTAG1B; CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1로도 알려짐), 암/고환 항원 2(CTAG2; CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B로도 알려짐), CCCTC-결합 인자 유사(CTCFL), 카테닌 알파 2(CTNNA2), 암/고환 항원 83(CT83), 사이클린 A1(CCNA1), DEAD-박스 헬리카제 43(DDX43), 발생 만능성 관련 2(DPPA2), 태아 및 성체 고환 발현 1(FATE1), FMR1 이웃(FMR1NB), HORMA 도메인 함유 1(HORMAD1), 인슐린 유사 성장 인자 2 mRNA 결합 단백질 3(IGF2BP3), 류신 지퍼 단백질 4(LUZP4), 림프구 항원 6 패밀리 멤버 K(LY6K), 마엘스트롬 정자발생 트랜스포존 사일런서(MAEL), MAGE 패밀리 멤버 A1(MAGEA1); MAGE 패밀리 멤버 A3(MAGEA3); MAGE 패밀리 멤버 A4(MAGEA4); MAGE 패밀리 멤버 A11(MAGEA11); MAGE 패밀리 멤버 C1(MAGEC1); MAGE 패밀리 멤버 C2(MAGEC2); MAGE 패밀리 멤버 D1(MAGED1); MAGE 패밀리 멤버 D2(MAGED2), 키네신 패밀리 멤버 20B(KIF20B; MPHOSPH1로도 알려짐), NDC80 키네토코어 복합체의 NUF2 성분(NUF2), 핵 RNA 방출 인자 2(NXF2), PAS 도메인 함유 억제자 1(PASD1), PDZ 결합 키나제(PBK), piwi 유사 RNA-매개 유전자 사일런싱 2(PIWIL2), 흑색종에서 우선적으로 발현되는 항원(PRAME), 정자 관련 항원 9(SPAG9), 핵과 관련된 정자 단백질, X-연결, 패밀리 멤버 A1(SPANXA1), SPANX 패밀리 멤버 A2(SPANXA2), SPANX 패밀리 멤버 C(SPANXC), SPANX 패밀리 멤버 D(SPANXD), SSX 패밀리 멤버 1(SSX1), SSX 패밀리 멤버 2(SSX2), 합사기 복합체 단백질 3(SYCP3), 고환 발현 14, 세포간 가교 형성 인자(TEX14), 전사 인자 Dp 패밀리 멤버 3(TFDP3), 세린 프로테아제 50(PRSS50, TSP50으로도 알려짐), TTK 단백질 키나제(TTK), 및 아연 핑거 단백질 165(ZNF165)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 140

제135항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 비-면역글로불린 항원-결합 도메인 또는 항체 모방 단백질이 아드렉틴, 아피바디 분자, 아필린, 아피머, 아피틴, 알파바디, 안티칼린, 펩티드 압타머, 아르마딜로 반복 단백질(ARM), 아트리머, 아비머, 설계된 안키린 반복 단백질(DARPin[®]), 피노머, 노틴, 쿠니츠 도메인 펩티드, 모노바디, 및 나노CLAMP로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 141

제134항에 있어서, 면역요법이 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 길항제 또는 억제제 및/또는 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 활성화제 또는 작용제를 공동-투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 142

면역 체크포인트 단백질에 대한 반응을 향상시키고/시키거나 개선하고/하거나 증가시키는 것을 필요로 하는 대상에서 면역 체크포인트 단백질에 대한 반응을 향상시키고/시키거나 개선하고/하거나 증가시키는 방법으로서, (1) 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 제84항의 LNP, 또는 제94항 내지 제101항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 유효량; 및 (2) 면역 체크포인트 단백질의 유효량을 대상에게 공동-투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 143

제141항 또는 제142항에 있어서, 하나 이상의 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체가 CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48(SLAMF2), 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2, CD28H), CD84(LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1(CD20), CD244(SLAMF4); CD276(B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 11(IGSF11, VSIG3); 자연 살해 세포 세포독성 수용체 3 리간드 1(NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-관련 2(HHLA2, B7H7); 유도성 T 세포 공동-자극제(ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공동자극제 리간드(ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40); TNF 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFSF4, OX40L); TNFRSF8(CD30), TNFSF8(CD30L); TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9(CD137), TNFSF9(CD137L); TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10(TRAIL); TNFRSF14(HVEM, CD270), TNFSF14(HVEML); CD272(B 및 T 림프구 관련(BTLA)); TNFRSF17(BCMA, CD269), TNFSF13B(BAFF); TNFRSF18(GITR), TNFSF18(GITRL); MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 A(MICA); MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 B(MICB); CD274(CD274, PDL1, PD-L1); 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152); CD80(B7-1), CD28; 넥틴 세포 부착 분자 2(NECTIN2, CD112); CD226(DNAM-1); 폴리오마바이러스 수용체(PVR) 세포 부착 분자(PVR, CD155); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT); T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 4(TIMD4; TIM4); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈렉틴 9(LGALS9); 림프구 활성화 3(LAG3, CD223); 신호전달 림프구성 활성화 분자 패밀리 멤버 1(SLAMF1, SLAM, CD150); 림프구 항원 9(LY9, CD229, SLAMF3); SLAM 패밀리 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7, CD319); UL16 결합 단백질 1(ULBP1); UL16 결합 단백질 2(ULBP2); UL16 결합 단백질 3(ULBP3); 레티노산 초기 전사체 1E(RAET1E; ULBP4); 레티노산 초기 전사체 1G(RAET1G; ULBP5); 레티노산 초기 전사체 1L(RAET1L; ULBP6); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C2(KLRC2, CD159c, NKG2C); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C3(KLRC3, NKG2E); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C4(KLRC4, NKG2F); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 D1(KLRD1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 및 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 144

제141항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 면역요법이 하나 이상의 T-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 억제제를 공동-투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 145

제144항에 있어서, T-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체가 CD274(CD274, PDL1, PD-L1); 세포 예정사 1 리간드 2(PDCD1LG2, PD-L2, CD273); 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152); CD276(B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 11(IGSF11, VSIG3); TNFRSF14(HVEM, CD270), TNFSF14(HVEML); CD272(B 및 T 림프구 관련(BTLA)); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT); 림프구 활성화 3(LAG3, CD223); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈락틴 9(LGALS9); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 및 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 146

제141항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 면역요법이 하나 이상의 T-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 작용제 또는 활성화제를 공동-투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 147

제146항에 있어서, T-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체가 CD27, CD70; CD40, CD40LG; 유도성 T 세포 공동자극제(ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공동자극제 리간드(ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40); TNF 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFSF4, OX40L); TNFRSF9(CD137), TNFSF9(CD137L); TNFRSF18(GITR), TNFSF18(GITRL); CD80(B7-1), CD28; 넥틴 세포 부착 분자 2(NECTIN2, CD112); CD226(DNAM-1); 폴리오마이러스 수용체(PVR) 세포 부착 분자(PVR, CD155)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 148

제141항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 면역요법이 하나 이상의 NK-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 억제제를 공동-투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 149

제148항에 있어서, NK-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체가 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 D1(KLRD1, CD94); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 및 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 150

제141항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 면역요법이 하나 이상의 NK-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 작용제 또는 활성화제를 공동-투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 151

제150항에 있어서, NK-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체가 CD16, CD226(DNAM-1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314); 및 SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 152

제141항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제가 PD-L1(CD274), PD-1(PDCD1), 또는 CTLA4의 단백질성 억제제를 포함하는, 방법.

청구항 153

제152항에 있어서, CTLA4의 단백질성 억제제가 이필리무맙, 트레멜리무맙, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884(잘리프렐리맙), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308(PD-1/CTLA4), MGD-019(PD-1/CTLA4), KN-046(PD-1/CTLA4), MEDI-5752(CTLA4/PD-1), XmAb-20717(PD-1/CTLA4), 및 AK-104(CTLA4/PD-1)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 154

제152항에 있어서, PD-L1(CD274) 또는 PD-1(PDCD1)의 단백질성 억제제가 켈브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 피달리주맙, AMP-224, MEDI0680(AMP-514), 스파르탈리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317(티스렐리주맙), GLS-010(WBP-3055), AK-103(HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034(발스틸리맙), JS-001(토리팔리맙), JNJ-63723283, 게놀림주맙(CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210(캄렐리주맙), Sym-021, ABBV-181(부디갈리맙), PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042(도스탈리맙), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001(WBP-3155, KN-035, IBI-308(신틸리맙), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015(IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, 짐베렐리맙, FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308(PD-1/CTLA4), MGD-013(PD-1/LAG-3), FS-118(LAG-3/PD-L1) MGD-019(PD-1/CTLA4), KN-046(PD-1/CTLA4), MEDI-5752(CTLA4/PD-1), RO-7121661(PD-1/TIM-3), XmAb-20717(PD-1/CTLA4), AK-104(CTLA4/PD-1), M7824(PD-L1/TGFβ-EC 도메인), CA-170(PD-L1/VISTA), CDX-527(CD27/PD-L1), LY-3415244(TIM3/PDL1), 및 INBRX-105(4-1BB/PDL1)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 155

제141항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제가 CD274(PDL1, PD-L1), 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1), 또는 CTLA4의 소분자 억제제를 포함하는, 방법.

청구항 156

제155항에 있어서, CD274 또는 PDCD1의 소분자 억제제가 GS-4224, GS-4416, INCB086550, 및 MAX10181로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 157

제155항에 있어서, CTLA4의 소분자 억제제가 BPI-002를 포함하는, 방법.

청구항 158

제134항에 있어서, 면역요법이 자연 살해(NK) 세포, NK-T 세포, T 세포, 사이토카인-유도 살해(CIK) 세포, 대식 세포(MAC) 세포, 중앙 침윤 림프구(TIL), 및 수지상 세포(DC)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포 요법을 공동-투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 159

제158항에 있어서, 하나 이상의 세포 요법이 알파/베타 TCR T 세포, 감마/델타 TCR T 세포, 조절 T(Treg) 세포, 및 TRuCTM T 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 T 세포 요법을 포함하는, 방법.

청구항 160

제158항에 있어서, 하나 이상의 세포 요법이 NK-92 세포를 포함하는 NK 세포 요법을 포함하는, 방법.

청구항 161

제158항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 세포 요법이 대상에 대해 자가, 동계, 또는 동종이계인 세포를 포함하는, 방법.

청구항 162

제158항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 세포 요법이 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 세포를 포함하는, 방법.

청구항 163

제158항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 요법에서의 세포가 CD19, MS4A1(CD20), CD22, IL2RA(CD25), CD27, TNFRSF8(CD30), CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD48, CD52, CD70, NT5E(CD73), ENTPD1(CD39), CD74, CD79b, CD80, CD86, IL3RA(CD123), PROM1(CD133), CD137, SDC1(CD138), 알파 태아단백질(AFP), c-Met; c-Kit; C-타입 렉틴 도메인 패밀리의 12 멤버 A(CLEC12A, CLL1, CD371); C-타입 렉틴 도메인 함유 9A(CLEC9A, CD370); 카르헤린 3(CDH3, p-카르헤린, PCAD); 탄산무수화효소 6(CA6); 탄산무수화효소 9(CA9, CAIX); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 3(CEACAM3); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 5(CEACAM5); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 6(CEACAM6, CD66c); 용모성 소마토맘모트로핀 호르몬 1(CSH1, CS1); 응고 인자 III, 조직 인자(F3, TF); 콜렉틴 서브패밀리 멤버 10(COLEC10); 델타 유사 표준 노치 리간드 3(DLL3); 엑토뉴클레오티드 피로포스파타제/포스포다이에스테라제 3(ENPP3); 에프린 A1(EFNA1); 표피 성장 인자 수용체(EGFR); EGFR 변이체 III(EGFRvIII); EPH 수용체 A2(EPHA2); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); erb-b2 수용체 티로신 키나제 2(ERBB2; HER2); 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP); 섬유아세포 성장 인자 수용체 2(FGFR2); 섬유아세포 성장 인자 수용체 3(FGFR3); 플레이트 하이드롤라제 1(FOLH1, PSMA); 플레이트 수용체 1(FOLR1, FR α); GD2 강글리오사이드; 당단백질 NMB(GPNMB, 오스테오액티빈); 구아닐레이트 사이클라제 2C(GUCY2C, GCC); 인간 유두종 바이러스(HPV) E6; HPV E7; 구조적합성 복합체(MHC) 클래스 I-제시 신생항원, 구조적합성 복합체(MHC) 클래스 II-제시 신생항원, 구조적합성 복합체, 클래스 I, E(HLA-E); 구조적합성 복합체, 클래스 I, F(HLA-F); 구조적합성 복합체, 클래스 I, G(HLA-G, MHC-G); 인테그린 서브유닛 베타 7(ITGB7); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B1(LILRB1, ILT2); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B2(LILRB2, ILT4); LY6/PLAUR 도메인 함유 3(LYPD3, C4.4A); 글리코칸 3(GPC3); KRAS 원-종양유전자, GTPase(KRAS); MAGE 패밀리의 멤버 A1(MAGEA1); MAGE 패밀리의 멤버 A3(MAGEA3); MAGE 패밀리의 멤버 A4(MAGEA4); MAGE 패밀리의 멤버 A11(MAGEA11); MAGE 패밀리의 멤버 C1(MAGEC1); MAGE 패밀리의 멤버 C2(MAGEC2); MAGE 패밀리의 멤버 D1(MAGED1); MAGE 패밀리의 멤버 D2(MAGED2); 메소텔린(MSLN); 뮤신 1(MUC1) 및 이의 스플라이스 변이체(예를 들어, MUC1/C, D, 및 Z); 뮤신 16(MUC16); 넥틴(NDN); 넥틴 세포 부착 분자 4(NECTIN4); SLIT 및 NTRK 유사 패밀리의 멤버 6(SLITRK6); 전골수구성 백혈병(PML, TRIM19); 단백질 티로신 키나제 7(비활성)(PTK7); SLAM 패밀리의 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리의 멤버 7(SLAMF7, 19A, CD319, CRACC, CS1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9); 용질 담체 패밀리의 34(소듐 포스페이트), 멤버 2(SLC34A2); 용질 담체 패밀리의 39 멤버 6(SLC39A6; LIV1); STEAP 패밀리의 멤버 1(STEAP1); TNF 수용체 슈퍼패밀리의 멤버 4(TNFRSF4, OX40, 또는 CD134); TNF 슈퍼패밀리의 멤버 9(TNFRSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNF 수용체 슈퍼패밀리의 멤버 10a(TNFRSF10A, DR4, CD261, TRAILR1); TNF 수용체 슈퍼패밀리의 멤버 10b(TNFRSF10B, DR5, CD262, TRAILR2); TNF 수용체 슈퍼패밀리의 멤버 13B(TNFRSF13B; CD267, TACI, IGAD2); TNF 수용체 슈퍼패밀리의 멤버 17(TNFRSF17, BCMA, CD269); TNF 수용체 슈퍼패밀리의 멤버 18(TNFRSF18, GITR, 또는 CD357); 트랜스페린(TF); 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1); 영양막 당단백질(TPBG, 5T4); 트로피닌(TRO, MAGED3); 종양 관련 칼슘 신호 변환기 2(TACSTD2, TROP2, EGP1); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 및 루이스 Y 항원으로 이루어진 군으로부터 선택된 표적 또는 종양 관련 항원(TAA)에 결합하는, 방법.

청구항 164

제158항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 요법에서의 세포가 구조적합성 복합체(MHC) 분자에 제시된 표적 또는 종양 관련 항원(TAA)의 에피토프에 결합하는, 방법.

청구항 165

제164항에 있어서, TAA가 암 고환 항원인, 방법.

청구항 166

제165항에 있어서, 암 고환 항원이 아크로신 결합 단백질(ACRBP), 알파 태아단백질(AFP), A-키나제 고정 단백질 4(AKAP4), ATPase 패밀리의 AAA 도메인 함유 2(ATAD2), 키네토코어 스캐폴드 1(KNL1; CASC5로도 알려짐), 중심체 단백질 55(CEP55), 암/고환 항원 1A(CTAG1A; ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1로도 알려짐), 암/고환 항원 1B(CTAG1B; CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1로도 알려짐), 암/고환 항원 2(CTAG2; CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B로도 알려짐), CCCTC-결합 인자 유사(CTCF), 카테

닌 알파 2(CTNNA2), 암/고환 항원 83(CT83), 사이클린 A1(CCNA1), DEAD-박스 헬리카제 43(DDX43), 발생 만능성 관련 2(DPPA2), 태아 및 성체 고환 발현 1(FATE1), FMR1 이웃(FMR1NB), HORMA 도메인 함유 1(HORMAD1), 인슐린 유사 성장 인자 2 mRNA 결합 단백질 3(IGF2BP3), 류신 지퍼 단백질 4(LUZP4), 림프구 항원 6 패밀리 멤버 K(LY6K), 마엘스트롬 정자발생 트랜스포존 사일렌서(MAEL), MAGE 패밀리 멤버 A1(MAGEA1); MAGE 패밀리 멤버 A3(MAGEA3); MAGE 패밀리 멤버 A4(MAGEA4); MAGE 패밀리 멤버 A11(MAGEA11); MAGE 패밀리 멤버 C1(MAGEC1); MAGE 패밀리 멤버 C2(MAGEC2); MAGE 패밀리 멤버 D1(MAGED1); MAGE 패밀리 멤버 D2(MAGED2), 키네신 패밀리 멤버 20B(KIF20B; MPHOSPH1로도 알려짐), NDC80 키네토코어 복합체의 NUF2 성분(NUF2), 핵 RNA 방출 인자 2(NXF2), PAS 도메인 함유 억제자 1(PASD1), PDZ 결합 키나제(PBK), piwi 유사 RNA-매개 유전자 사일렌싱 2(PIWIL2), 흑색종에서 우선적으로 발현되는 항원(PRAME), 정자 관련 항원 9(SPAG9), 핵과 관련된 정자 단백질, X-연결, 패밀리 멤버 A1(SPANXA1), SPANX 패밀리 멤버 A2(SPANXA2), SPANX 패밀리 멤버 C(SPANXC), SPANX 패밀리 멤버 D(SPANXD), SSX 패밀리 멤버 1(SSX1), SSX 패밀리 멤버 2(SSX2), 합사기 복합체 단백질 3(SYCP3), 고환 발현 14, 세포간 가교 형성 인자(TEX14), 전사 인자 Dp 패밀리 멤버 3(TFDP3), 세린 프로테아제 50(PRSS50, TSP50으로도 알려짐), TTK 단백질 키나제(TTK), 및 아연 핑거 단백질 165(ZNF165)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 167

제134항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서, 면역요법이 저해성 골수 세포를 선택적으로 고갈시키는 하나 이상의 체제를 공동-투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 168

제167항에 있어서, 저해성 골수 세포가 종양-관련 대식세포(TAM) 및 골수 유래 저해 세포(MDSC: myeloid derived suppressor cell)로부터 선택되는, 방법.

청구항 169

제167항 또는 제168항에 있어서, 저해성 골수 세포를 선택적으로 고갈시키는 하나 이상의 체제가 콜로니 자극 인자 1 수용체(CSF1R), C-C 모티프 케모카인 수용체 2(CCR2), C-C 모티프 케모카인 리간드 2(CCL2), 골수 세포 상에 발현되는 촉발 수용체 2(TREM2), 보체 C5a 수용체 1(C5AR1), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 세포 표면 수용체에 선택적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 방법.

청구항 170

제134항에 있어서, 사이토카인 또는 케모카인 요법이 T 세포(알파/베타 TCR T 세포 및 감마/델타 TCR T 세포를 포함함), NK-T 세포, NK 세포, 및/또는 수지상 세포의 증식 또는 활성화를 촉진하거나 증가시키는 하나 이상의 면역자극성 사이토카인 또는 케모카인을 공동-투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 171

제170항에 있어서, 하나 이상의 면역자극성 사이토카인 또는 케모카인이 IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, 인터페론(IFN)- α , IFN- β , IFN- γ , CXCL9/Mig(인터페론- γ 에 의해 유도되는 모노카인), CXCL10/IP10(인터페론- γ -유도성 10 kDa 단백질) 및 CXCL11/I-TAC(인터페론-유도성 T 세포 α -화학유인물질), CXCL4/PF4(혈소판 인자 4), 단핵구 화학유인물질 단백질 2(MCP-2), 대식세포 염증 단백질 1 알파(MIP-1 α), 대식세포 염증 단백질 1 베타(MIP-1 β), 및 활성화시에 조절되는 정상 T 발현 및 분비 단백질(RANTES: regulated on activation normal T expressed and secreted protein)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 172

제120항 내지 제171항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 표적화 E3 리가제 리간드 접합체와 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 173

제120항 내지 제171항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이

- 톨-유사 수용체 (TLR);
- 인터페론 유전자 자극제 (STING) 수용체;
- 유도성 T 세포 공동자극제 (ICOS, CD278); 및/또는
- TNF 수용체 슈퍼패밀리 (TNFRSF) 멤버의 활성화제 또는 작용제를 포함하는 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 174

제173항에 있어서, TNF 수용체 슈퍼패밀리 (TNFRSF) 멤버가 TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF4(OX40), TNFRSF5(CD40), TNFRSF6(FAS), TNFRSF7(CD27), TNFRSF8(CD30), TNFRSF9(4-1BB, CD137), TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10C(CD263, TRAILR3), TNFRSF10D(CD264, TRAILR4), TNFRSF11A(CD265, RANK), TNFRSF11B, TNFRSF12A(CD266), TNFRSF13B(CD267), TNFRSF13C(CD268), TNFRSF16(NGFR, CD271), TNFRSF17(BCMA, CD269), TNFRSF18(GITR, CD357), TNFRSF19, TNFRSF21(CD358, DR6), 및 TNFRSF25(DR3)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 175

제173항 또는 제174항에 있어서,

- TNFRSF4(OX40 또는 CD134) 활성화제 또는 작용제가 INCAGN1949, 타블리맙(MEDI0562), 포갈리주맙(MOXR0916/RG7888), MEDI6469, BMS-986178, PF-04518600, GSK3174998, IBI101, ATOR-1015, ABBV-368, 또는 SL-279252를 포함하고/하거나;
- TNFRSF9(4-1BB 또는 CD137) 활성화제 또는 작용제가 우렐루맙, BMS-663513, 우토밀루맙(PF-05082566), CTX-471, MP-0310, ADG-106, ATOR-1017, 또는 AGEN2373을 포함하고/하거나;
- TNFRSF18(GITR 또는 CD357) 활성화제 또는 작용제가 GWN323, MEDI1873, MK-1248, MK-4166, TRX518, INCAGN1876, BMS-986156, BMS-986256, AMG-228, ASP1951(PTZ 522), FPA-154, 또는 OMP-336B11을 포함하는, 방법.

청구항 176

제173항 내지 제175항 중 어느 한 항에 있어서, TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40, 또는 CD134) 및 TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 18(TNFRSF18, GITR, 또는 CD357)에 동시에 결합하는 분자를 공동-투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 177

제173항에 있어서, TLR 작용제 또는 활성화제가 TLR2 작용제, TLR3 작용제, TLR4 작용제, TLR5 작용제, TLR7 작용제, TLR8 작용제, 및 TLR9 작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 178

제177항에 있어서, TLR7 작용제가 GS-9620(베사톨리모드), DS-0509, LHC-165, 및 TMX-101(이미퀴모드)로 이루어진 군으로부터 선택되고/되거나, TLR8 작용제가 GS-9688 및 NKTR-262(이중 TLR7/TLR8 작용제)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 179

제173항에 있어서, STING 수용체 작용제 또는 활성화제가 ADU-S100(MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 5,6-다이메틸잔테논-4-아세트산(DMXAA), 사이클릭-GAMP(cGAMP), 및 사이클릭-다이-AMP로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 180

제120항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 항-CD47 항체와 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 181

제180항에 있어서, 항-CD47 항체가 마그롤리핀인, 방법.

청구항 182

제120항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 SIRP α 표적화제와 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 183

제182항에 있어서, SIRP α 표적화제가 AL-008, RRx-001, CTX-5861, FSI-189(GS-0189), ES-004, BI765063, ADU1805, 및 CC-95251로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 184

제120항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이

- 단백질 티로신 포스파타제, 비-수용체 타입 11(PTPN11 또는 SHP2),
- 골수 세포 백혈병 서열 1(MCL1) 세포자멸 조절제,
- 미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 키나제 1(MAP4K1)(조혈 전구체 키나제 1(HPK1)로도 지칭됨),
- 촉매 서브유닛 알파(PIK3CA), 촉매 서브유닛 베타(PIK3CB), 촉매 서브유닛 감마(PIK3CG), 및 촉매 서브유닛 델타(PIK3CD)를 포함하는 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제,
- 다이아실글리세롤 키나제 알파(DGKA, DAGK, DAGK1, 또는 DGK-알파),
- 다이아실글리세롤 키나제 알파(DGKA, DAGK, DAGK1, 또는 DGK-알파),
- 5'-뉴클레오티다제 엑토(NT5E 또는 CD73),
- 엑토뉴클레오시드 트라이포스페이트 다이포스포하이드롤라제 1(ENTPD1 또는 CD39),
- 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1 또는 TGF β),
- 헴 옥시게나제 1(HMOX1, HO-1, 또는 H01),
- 헴 옥시게나제 2(HMOX2, HO-2, 또는 H02),
- 혈관 내피 성장 인자 A(VEGFA 또는 VEGF),
- erb-b2 수용체 티로신 키나제 2(ERBB2, HER2, HER2/neu, 또는 CD340),
- 표피 성장 인자 수용체(EGFR, ERBB, ERBB1, 또는 HER1),
- ALK 수용체 티로신 키나제(ALK, CD246),
- 폴리(ADP-리보스) 중합효소 1(PARP1),
- 폴리(ADP-리보스) 중합효소 2(PARP2),
- TCDD 유도성 폴리(ADP-리보스) 중합효소(TIPARP, PARP7),

- 사이클린 의존성 키나제 4(CDK4),
- 사이클린 의존성 키나제 6(CDK6),
- TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 14(TNFRSF14, HVEM, CD270),
- Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT),
- X-연결 세포자멸 억제제(XIAP, BIRC4, IAP-3),
- 바칼로바이러스 IAP 반복 함유 2(BIRC2, cIAP1),
- 바칼로바이러스 IAP 반복 함유 3(BIRC3, cIAP2),
- 바칼로바이러스 IAP 반복 함유 5(BIRC5, 서바이빈),
- C-C 모티프 케모카인 수용체 2(CCR2, CD192),
- C-C 모티프 케모카인 수용체 5(CCR5, CD195),
- C-C 모티프 케모카인 수용체 8(CCR8, CDw198),
- C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2, CD182),
- C-X-C 모티프 케모카인 수용체 3(CXCR3, CD182, CD183),
- C-X-C 모티프 케모카인 수용체 4(CXCR4, CD184),
- 사이토카인 유도성 SH2 함유 단백질(CISH),
- 아르기나제(ARG1, ARG2),
- 탄산무수화효소(CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14),
- 프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제 1(PGGS1, COX-1),
- 프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제 2(PGGS2, COX-2),
- 분비 포스포리파제 A2,
- 프로스타글란딘 E 신타제(PGGS, PGES),
- 아라키도네이트 5-리폭시게나제(ALOX5, 5-LOX),
- 가용성 에폭사이드 하이드롤라제 2(EPHX2),
- 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 1(IDO1),
- 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 2(IDO2),
- 저산소증 유도성 인자 1 서브유닛 알파(HIF1A),
- 안지오펜테인 1(ANGPT1),
- 내피 TEK 티로신 키나제(TIE-2, TEK),
- 야누스 키나제1(JAK1),

• 카테닌 베타 1(CTNNB1),

• 히스톤 데아세틸라제 9(HDAC9),

• 5'-3' 엑소리보뉴클레아제 1(XRN1), 및/또는

• WRN RecQ 유사 헬리카제(WRN)의 억제제 또는 길항제를 포함하는 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 185

제184항에 있어서, 억제제가 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 항체-약물 접합체, CD3-표적화 다중-특이적 분자, NK 세포-활성화 수용체-표적화 다중-특이적 분자, 비-면역글로불린 항원 결합 분자, 또는 항체 모방 단백질질을 포함하는, 방법.

청구항 186

제185항에 있어서, NK 세포-활성화 수용체가 CD16, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80, 및 NKG2D로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 187

제184항에 있어서, 억제제가 억제성 핵산을 포함하는, 방법.

청구항 188

제184항에 있어서, 억제제가 작은 유기 분자를 포함하는, 방법.

청구항 189

제184항 내지 제188항 중 어느 한 항에 있어서, 5'-뉴클레오티다제 엑토(NT5E 또는 CD73)의 억제제가 MEDI9447 (올레클루맙), CPI-006, BMS-986179, IPH5301, TJ4309(TJD5), NZV-930, AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708, GS-1423(AGEN-1423), 및 PBF-1662로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 190

제184항 내지 제188항 중 어느 한 항에 있어서, CCR2 및/또는 CCR5의 억제제가 BMS-813160, PF-04136309, 및 CCX-872로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 191

제184항 내지 제188항 중 어느 한 항에 있어서, MCL1의 억제제가 AMG-176, AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, 및 JKY-5-037로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 192

제184항 내지 제188항 중 어느 한 항에 있어서, PTPN11 또는 SHP2의 억제제가 TN0155(SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, 및 RMC-4630으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 193

제184항 내지 제188항 중 어느 한 항에 있어서, 야누스 키나제 1(JAK1)의 억제제가 필고티닙, 토파시티닙, 바리시티닙, 및 ABT-494로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 194

제120항 내지 제193항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 조절 T-세포(Treg) 억제제를 포함하는 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 195

제194항에 있어서, Treg 억제제가 C-C 모티프 케모카인 수용체 4(CCR4), C-C 모티프 케모카인 수용체 7(CCR7), C-C 모티프 케모카인 수용체 8(CCR8), C-X-C 모티프 케모카인 수용체 4(CXCR4; CD184), TNFRSF4(OX40), TNFRSF18(GITR, CD357), TNFRSF9(4-1BB, CD137), 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152), 세포 예정사 1(PDCD1, PD-1), 시알릴 루이스 x(CD15), CD27, 엑토뉴클레오시드 트라이포스페이트 다이포스포하이드롤라제 1(ENTPD1; CD39), 단백질 티로신 포스파타제 수용체 타입 C(PTPRC; CD45), 신경 세포 부착 분자 1(NCAM1; CD56), 셀렉틴 L(SELL; CD62L), 인테그린 서브유닛 알파 E(ITGAE; CD103), 인터류킨 7 수용체(IL7R; CD127), CD40 리간드(CD40LG; CD154), 폴레이트 수용체 알파(FOLR1), 폴레이트 수용체 베타(FOLR2), 류신 풍부 반복 함유 32(LRRC32; GARP), IKAROS 패밀리에 아연 핑거 2(IKZF2; HELIOS), 유도성 T 세포 공동자극(ICOS; CD278), 림프구 활성화 3(LAG3; CD223), 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1), A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2; CD366; TIM3), Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT), TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 1B(CD120b; TNFR2), IL2RA(CD25), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 세포 표면 수용체에 선택적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 방법.

청구항 196

제120항 내지 제194항 중 어느 한 항에 있어서, 추가로 대상이 방사선 요법을 받는, 방법.

청구항 197

제196항에 있어서, 방사선 요법이 정위 신체 방사선 요법(SBRT)을 포함하는, 방법.

청구항 198

제120항 내지 제197항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 하나 이상의 항신생물제 또는 화학치료제와 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 199

제198항에 있어서, 하나 이상의 항신생물제 또는 화학치료제가 뉴클레오시드 유사체(예를 들어, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 사이타라빈, 클라드리빈, 펜토스타틴, 플루다라빈), 탁산(예를 들어, 파클리탁셀, nab-파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀), 백금 배위 착물(시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴, 다이사이클로플라틴, 엡타플라틴, 로바플라틴, 미리플라틴), 다이하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR) 억제제(예를 들어, 메토틱세이트, 트리메트렉세이트, 페메트렉세드), 토포아이스머라제 억제제(예를 들어, 독소루비신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에니포시드, 에피루비신, 에토포시드, 이다루비신, 이리노테칸, 미톡산트론, 픽산트론, 소부족산, 토포테칸, 이리노테칸, MM-398(리포솜 이리노테칸), 보사록신 및 GPX-150, 알독소루비신, AR-67, 마벨레르티닙, AST-2818, 아비티닙(ACEA-0010), 이로폴벤(MGI-114)), 알킬화제(예를 들어, 질소 머스타드(예를 들어, 사이클로포스파미드, 클로르메틴, 우라무스틴 또는 우라실 머스타드, 멜팔란, 클로람부실, 이포스파미드, 벤다무스틴, 테모졸로미드, 카르무스틴), 니트로소우레아(예를 들어, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신), 알킬 설포네이트(예를 들어, 부셀판)), 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 200

제120항 내지 제199항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 FOLFOX 치료법, FOLFIRI 치료법, FOLFOXIRI 치료법, 또는 FOLFIRINOX 치료법과 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 201

제120항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 암을 갖는, 방법.

청구항 202

제120항 내지 제201항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 암 관해 중인, 방법.

청구항 203

제120항 내지 제202항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 혈액암, 예를 들어, 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프아구성 백혈병(ALL), B-세포 ALL, 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 질환(MPD), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 미분화 백혈병), 림프종(예를 들어, 소림프구성 림프종(SLL), 외투 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), T-세포 림프종, B-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 변연부 림프종(MZL), 발데스트롬 거대글로불린혈증(WM: Waldstrom's macroglobulinemia)), 및/또는 골수종(예를 들어, 다발성 골수종(MM))을 갖는, 방법.

청구항 204

제120항 내지 제202항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 고형 종양을 갖는, 방법.

청구항 205

제204항에 있어서, 종양이 악성 종양인, 방법.

청구항 206

제204항 또는 제205항에 있어서, 종양이 전이성 종양인, 방법.

청구항 207

제204항 내지 제206항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 통상적인 수지상 세포(cDC1)로 침윤된 종양을 갖는, 방법.

청구항 208

제207항에 있어서, 종양 침윤 수지상 세포가 C-C 모티프 케모카인 수용체 5(CCR5, CD195) 및/또는 X-C 모티프 케모카인 수용체 1(XCR1)을 그들의 세포 표면 상에 발현하는, 방법.

청구항 209

제208항에 있어서, 종양 침윤 수지상 세포가 XCR1, 세포 부착 분자 1(CADM1), C-타입 렉틴 도메인 함유 9A(CLEC9A, CD370), 및 트롬보모듈린(THBD)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포 표면 단백질을 발현하는, 방법.

청구항 210

제208항에 있어서, 종양 침윤 수지상 세포가 CD1A, CD1C, CD1E, 신호 조절 단백질 알파(SIRPA; CD172A), CD207, 및 IgE 수용체 1a의 Fc 단편(FCER1A)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포 표면 단백질을 발현하는, 방법.

청구항 211

제208항에 있어서, 종양 침윤 수지상 세포가 염기성 류신 지퍼 ATF-유사 전사 인자 3(BATF3) 및 인터페론 조절 인자 8(IRF8)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 발현하는, 방법.

청구항 212

제208항에 있어서, 종양 침윤 수지상 세포가 BATF3, IRF8, THBD, CLEC9A, 및 XCR1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 발현하는, 방법.

청구항 213

제204항 내지 제212항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 수용체를 검출 가능하게 발현하거나 과발현하는 암을 갖는, 방법.

청구항 214

제213항에 있어서, 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 수용체가 CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47,

CD48(SLAMF2), 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2, CD28H), CD84(LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1(CD20), CD244(SLAMF4); CD276(B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 11(IGSF11, VSIG3); 자연 살해 세포 세포 독성 수용체 3 리간드 1(NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-관련 2(HHLA2, B7H7); 유도성 T 세포 공동-자극제(ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공동자극제 리간드(ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40); TNF 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFSF4, OX40L); TNFRSF8(CD30), TNFSF8(CD30L); TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9(CD137), TNFSF9(CD137L); TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10(TRAIL); TNFRSF14(HVEM, CD270), TNFSF14(HVEML); CD272(B 및 T 림프구 관련(BTLA)); TNFRSF17(BCMA, CD269), TNFSF13B(BAFF); TNFRSF18(GITR), TNFSF18(GITRL); MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 A(MICA); MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 B(MICB); CD274(CD274, PDL1, PD-L1); 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152); CD80(B7-1), CD28; 넥틴 세포 부착 분자 2(NECTIN2, CD112); CD226(DNAM-1); 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 부착 분자(PVR, CD155); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT); T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 4(TIMD4; TIM4); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈락틴 9(LGALS9); 림프구 활성화 3(LAG3, CD223); 신호전달 림프구성 활성화 분자 패밀리 멤버 1(SLAMF1, SLAM, CD150); 림프구 항원 9(LY9, CD229, SLAMF3); SLAM 패밀리 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7, CD319); UL16 결합 단백질 1(ULBP1); UL16 결합 단백질 2(ULBP2); UL16 결합 단백질 3(ULBP3); 레티노산 초기 전사체 1E(RAET1E; ULBP4); 레티노산 초기 전사체 1G(RAET1G; ULBP5); 레티노산 초기 전사체 1L(RAET1L; ULBP6); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C2(KLRC2, CD159c, NKG2C); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C3(KLRC3, NKG2E); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C4(KLRC4, NKG2F); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 D1(KLRD1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 및 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 215

제213항 또는 제214항에 있어서, 암 세포의 약 50% 초과가 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 수용체를 검출가능하게 발현하는(예를 들어, 소위 "핫(hot)" 암 또는 종양), 방법.

청구항 216

제213항 또는 제214항에 있어서, 암 세포의 약 1% 초과 및 약 50% 미만이 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 수용체를 검출가능하게 발현하는(예를 들어, 소위 "웜(warm)" 암 또는 종양), 방법.

청구항 217

제213항 또는 제214항에 있어서, 암 세포의 약 1% 미만이 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 수용체를 검출가능하게 발현하는(예를 들어, 소위 "콜드(cold)" 암 또는 종양), 방법.

청구항 218

제204항 내지 제217항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 상피 종양(예를 들어, 암종, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 편평 상피내 신생물), 선 종양(예를 들어, 선암종, 선종, 선근종), 중간엽 또는 연조직 종양(예를 들어, 육종, 횡문근육종, 평활근육종, 지방육종, 섬유육종, 피부섬유육종, 신경섬유육종, 섬유 조직구종, 혈관육종, 혈관점액종, 평활근종, 연골종, 연골육종, 포상 연부 육종, 상피양 혈관내피종, 스피즈 종양(Spitz tumor), 활막 육종), 및 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 갖는, 방법.

청구항 219

제204항 내지 제218항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이

- 골(예를 들어, 에나멜상피종, 동맥류성 골 낭종, 혈관육종, 연골아세포종, 연골종, 연골점액양 섬유종, 연골육종, 척삭종, 탈분화된 연골육종, 내연골종, 상피양 혈관내피종, 골의 섬유성 이형성, 골의 거대 세포 종양, 혈관종 및 관련 병변, 골아세포종, 골연골종, 골육종, 유골 골종, 골종, 골막 연골종, 데스모이드 종양, 유잉육종);
- 구순 및 구강(예를 들어, 치원성 범랑아세포종, 구강 백반증, 구강 편평 세포 암종, 원발성 구강 점막 흑색종); 타액선(예를 들어, 다형성 타액선 선종, 타액선 선양 낭포성 암종, 타액선 점막표피양 암종, 타액선 와르틴 종양(Warthin's tumor));
- 식도(예를 들어, 바레트 식도, 이형성 및 선암종(Barrett's esophagus, dysplasia and adenocarcinoma));
- 위를 포함하는 위장관(예를 들어, 위 선암종, 원발성 위 림프종, 위장관 기질 종양(GIST), 전이 침착물, 위 유암종, 위 육종, 신경내분비 암종, 위 원발성 편평 세포 암종, 위 선극세포종), 장 및 평활근(예를 들어, 정맥 내 평활근종증), 결장(예를 들어, 결장직장 선암종), 직장, 항문);
- 췌장(예를 들어, 장액성 신생물, 예킨대 미세낭포성 또는 거대낭포성 장액성 낭선종, 고형 장액성 낭선종, 폰히펠-린다우(VHL: Von Hippel-Landau)-관련 장액성 낭포성 신생물, 장액성 낭선암종; 점액성 낭포성 신생물(MCN), 관내 유두상 점액성 신생물(IPMN), 관내 종양세포형 유두상 신생물(IOPN), 관내 관상 신생물, 낭포성 선포 신생물, 예킨대 선포 세포 낭선종, 선포 세포 낭선암종, 췌장 선암종, 침습성 췌관 선암종, 예킨대 관상 선암종, 선편평세포 암종, 콜로이드 암종, 수질성 암종, 간세포양 암종, 반지 세포 암종, 미분화 암종, 파골세포-유사 거대 세포를 갖는 미분화 암종, 선포 세포 암종, 신경내분비 신생물, 신경내분비 미세선종, 신경내분비 종양(NET), 신경내분비 암종(NEC), 예킨대 소세포 또는 대세포 NEC, 인슐린종, 가스트린종, 글루카곤종, 세로토닌-생성 NET, 소마토스타틴종, VIP종, 고형-가유두상 신생물(SPN), 췌장아세포종);
- 담낭(예를 들어, 담낭 및 간의 담관의 암종, 간내 담도암종);
- 신경-내분비(예를 들어, 부신 피질 암종, 유암종 종양, 크롬친화세포종, 뇌하수체 선종);
- 갑상선(예를 들어, 역형성(미분화) 암종, 수질성 암종, 종양세포형 종양, 유두상 암종, 선암종);
- 간(예를 들어, 선종, 조합된 간세포 및 담도암종, 섬유층판 암종, 간아세포종, 간세포 암종, 중간엽, 네스트 기질 상피 종양(nested stromal epithelial tumor), 미분화 암종; 간세포 암종, 간내 담도암종, 담관 낭선암종, 상피양 혈관내피종, 혈관육종, 배아 육종, 횡문근육종, 고립성 섬유성 종양, 기형종, 난황낭 종양, 암육종, 횡문근양 종양);
- 신장(예를 들어, ALK-재배열된 신장 세포 암종, 난염성 신장 세포 암종, 투명 세포 신장 세포 암종, 투명 세포 육종, 후신 선종, 후신 선섬유종, 점액성 관상 및 방추 세포 암종, 신종, 신아세포종(윌름 종양(Wilms tumor)), 유두상 선종, 유두상 신장 세포 암종, 신장 종양세포종, 신장 세포 암종, 석시네이트 테하이드로게나제-결핍 신장 세포 암종, 집합관 암종);
- 유방(예를 들어, 침습성 유관 암종, 예킨대 제한 없이, 선방 세포 암종, 선양 낭포성 암종, 아포크린 암종, 사상형 암종, 글리코겐-풍부/투명 세포, 염증성 암종, 지질-풍부 암종, 수질 암종, 화생성 암종, 미세유두상 암종, 점액성 암종, 신경내분비 암종, 종양세포형 암종, 유두상 암종, 피지선 암종, 분비성 유방 암종, 관상 암종; 소엽 암종, 예킨대 제한 없이, 다형성 암종, 반지 세포 암종);
- 복막(예를 들어, 중피종; 원발성 복막암);
- 여성 성 기관 조직, 예킨대 난소(예를 들어, 용모막암종, 상피 종양, 생식 세포 종양, 성삭-기질 종양), 나팔관(예를 들어, 장액성 선암종, 점액성 선암종, 자궁내막양 선암종, 투명 세포 선암종, 이행 세포 암종, 편평 세포 암종, 미분화 암종, 뮐러 종양(Müllerian tumor), 선육종, 평활근육종, 기형종, 생식 세포 종양, 용모막암종, 영양아세포 종양), 자궁(예를 들어, 자궁경부의 암종, 자궁내막 폴립, 자궁내막 과다형성, 상피내 암종(EIC), 자궁내막 암종(예를 들어, 자궁내막암종, 장액성 암종, 투명 세포 암종, 점액성 암종, 편평 세포 암종, 이행 암종, 소세포 암종, 미분화 암종, 중간엽 신생물), 평활근종(예를 들어, 자궁내막 기질 결절, 평활근

육종, 자궁내막 기질 육종(ESS), 중간엽 종양), 혼합 상피 및 중간엽 종양(예를 들어, 선섬유종, 암섬유종, 선 육종, 암육종(악성 혼합 중배엽 육종-MMMT)), 자궁내막 기질 종양, 자궁내막 악성 밀러 혼합 종양, 임신성 영양 모세포 종양(부분 포상기태, 완전 포상기태, 침습성 포상기태, 태반부 종양)), 음문, 질;

• 남성 성 기관 조직, 예컨대 전립선, 고환(예를 들어, 생식 세포 종양, 정모세포 고환종), 음경;

• 방광(예를 들어, 편평 세포 암종, 요로상피 암종, 방광 요로상피 암종);

• 뇌(예를 들어, 신경교종(예를 들어, 성상세포종, 예컨대 비-침윤성, 저등급, 역형성, 신경교아세포종; 핍지교종, 뇌실막세포종), 수막종, 신경절교종, 신경초종(신경집종), 두개인두종, 척삭종, 비호지킨 림프종(NHL), 무통성 비호지킨 림프종(iNHL), 난치성 iNHL, 뇌하수체 종양);

• 눈(예를 들어, 망막종, 망막아세포종, 안구 흑색종, 후방 포도막 흑색종, 홍채 과오종);

• 두경부(예를 들어, 비인두 암종, 내림프관 종양(ELST), 표피양 암종, 후두암, 예컨대 편평 세포 암종(SCC) (예를 들어, 성문 암종, 성문상부 암종, 성문하부 암종, 경성문 암종), 상피내 암종, 우체상, 방추 세포, 및 기저양 SCC, 미분화 암종, 후두 선암종, 선양 낭포성 암종, 신경내분비 암종, 후두 육종), 두경부 부신경절종(예를 들어, 경동맥체, 경정맥고실(jugulotympanic), 미주신경);

• 흉선(예를 들어, 흉선종);

• 심장(예를 들어, 심장 점액종);

• 폐(예를 들어, 소세포 암종(SCLC), 비-소세포 폐 암종(NSCLC), 예컨대 편평 세포 암종(SCC), 선암종, 및 대 세포 암종, 유암종(정형 또는 비정형), 암육종, 폐 아세포종, 거대 세포 암종, 방추 세포 암종, 흉막폐 아세포종);

• 림프(예를 들어, 림프종, 예컨대 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종(NHL), 무통성 비호지킨 림프종(iNHL), 난치성 iNHL, 엡스타인-바 바이러스(EBV) -관련 림프증식성 질환, 예컨대 B 세포 림프종 및 T 세포 림프종(예를 들어, 버킷 림프종; 대 B 세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종, 무통성 B-세포 림프종, 저등급 B 세포 림프종, 피브린-관련 미만성 대세포 림프종; 원발성 삼출액 림프종; 형질아세포성 림프종; 결절의 NK/T 세포 림프종, 비성; 말초 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종, 혈관면역아세포성 T 세포 림프종; 여포성 T 세포 림프종; 전신 T 세포 림프종), 림프관평활근종증);

• 중추신경계(CNS)(예를 들어, 신경교종, 예컨대 성상세포성 종양(예를 들어, 모양세포성 성상세포종, 모양점액 성 성상세포종, 뇌실막하 거대 세포 성상세포종, 다형성 잔토성상세포종, 미만성 성상세포종, 원섬유성 성상세포종, 팽대세포성 성상세포종, 원형질성 성상세포종, 역형성 성상세포종, 신경교아세포종(예를 들어, 거대 세포 신경교아세포종, 신경교육종, 신경교아세포종 다형성), 및 대뇌 신경교종증), 핍지교종양(예를 들어, 핍지교종, 역형성 핍지교종), 핍지교성상세포 종양(oligoastrocytic tumor)(예를 들어, 핍지교성상세포종, 역형성 핍지교성상세포종), 뇌실막 종양(예를 들어, 뇌실막하세포종, 점액유두상 뇌실막세포종, 뇌실막세포종(예를 들어, 세포성, 유두상, 투명 세포, 띠뇌실막세포성), 역형성 뇌실막세포종), 시신경교종, 및 비-신경교종(예를 들어, 맥락막종 종양, 신경원 및 혼합 신경원-신경교 종양, 송과체 부위 종양, 배아 종양, 수아세포종, 수막 종양, 원발성 CNS 림프종, 생식 세포 종양, 뇌하수체 선종, 두개 및 척추주변 신경 종양, 스텔라 영역(stellar region) 종양); 신경섬유종, 수막종, 말초 신경초 종양, 말초 신경아세포 종양(신경아세포종, 신경절신경아세포종, 신경절신경종을 제한 없이 포함함), 19번 삼염색체 뇌실막세포종);

• 신경내분비 조직(예를 들어, 부신경절 시스템, 예컨대 부신 수질(크롬친화세포종) 및 추가-부신 부신경절((추가-부신) 부신경절종);

• 피부(예를 들어, 투명 세포 한선종, 피부 양성 섬유 조직구종, 원주종, 한선종, 흑색종(피부 흑색종, 점막 흑색종을 포함함), 모기질종, 스피즈 종양); 및

• 연조직(예를 들어, 공격성 혈관점액종, 폐포횡문근육종, 포상 연부 육종, 혈관섬유종, 혈관종양 섬유성 조직구종, 활막 육종, 이상성 활막 육종, 투명 세포 육종, 용기성 피부섬유육종, 데스모이드형 섬유종증, 소원형세

포 종양, 데스모플라스틱 소원형세포 종양, 탄력섬유종, 배아 횡문근육종, 유잉 종양/원시 신경외배엽 종양 (PNET), 골격외 점액성 연골육종, 골외성 골육종, 척추주변 육종, 염증성 근섬유아세포 종양, 지방아세포종, 지방종, 연골양 지방종, 지방육종 / 악성 지방종성 종양, 지방육종, 점액성 지방육종, 섬유점액성 육종, 림프관평활근종, 악성 근상피종, 연부의 악성 흑색종, 근상피 암종, 근상피종, 점액염증성 섬유아세포성 육종, 미분화 육종, 주위세포종, 횡문근육종, 비-횡문근육종 연조직 육종(NRSTS), 연조직 평활근육종, 미분화 육종, 고분화 지방육종으로 이루어진 군으로부터 선택된 조직 또는 기관 내의, 또는 이들로부터 발생하는 고형 종양을 갖는, 방법.

청구항 220

제204항 내지 제219항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 폐암, 결장직장암, 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 및 두경부암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 갖는, 방법.

청구항 221

제120항 내지 제220항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 호중구감소증 또는 림프구감소증을 갖는, 방법.

청구항 222

제120항 내지 제221항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 림프구고갈 화학요법 치료법을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 223

제120항 내지 제221항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 화학요법에 대해 무경험이거나 화학요법을 받은 적이 없는, 방법.

청구항 224

제120항 내지 제223항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 골수 세포를 갖거나, 골수 세포가 고갈되지 않는, 방법.

청구항 225

제120항 내지 제224항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 암을 야기하거나 유발하거나 암과 관련된 FLT3 수용체를 인코딩하는 유전자에 돌연변이를 갖지 않는, 방법.

청구항 226

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 용합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 또는 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터를 포함하거나 이들로 이루어지는, 바이러스 감염을 치료하거나 예방하는 용도를 위한, 화합물.

청구항 227

바이러스 감염을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 용합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 제84항의 LNP, 또는 제94항 내지 제99항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 228

제227항에 있어서, 바이러스 감염이 B형 간염 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 및 코로나바이러스로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스에 의해 야기되는, 방법.

청구항 229

제228항에 있어서, 코로나바이러스가 중증 급성 호흡기 증후군(SARS)-관련 바이러스, 중동 호흡기 증후군(MERS)-관련 바이러스, 및 COVID-19 바이러스(SARS-CoV-2)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 230

제227항 내지 제229항 중 어느 한 항에 있어서, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 제84항의 LNP, 또는 제94항 내지 제101항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물이 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 231

제230항에 있어서, 추가의 치료제가 백신, 중화 항체, 또는 회복기 혈장인, 방법.

청구항 232

HIV 감염을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 제84항의 LNP, 또는 제94항 내지 제101항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 233

제232항에 있어서, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 제84항의 LNP, 또는 제94항 내지 제101항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물이 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 234

제233항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 HIV에 대한 조합 약물, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, HIV 프로테아제 억제제, HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 역전사효소 억제제, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위(또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 면역조절제, 면역치료제, 항체-약물 접합체, 유전자 변형제, 유전자 편집제, 세포 요법, 잠복 억제제, HIV 캡시드를 표적화하는 화합물, 면역-기반 요법, 포스포티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 펩티달-프롤릴 시스-트랜스 아이소머라제 A 조절제, 단백질 다이설파이드 아이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HIV vif 유전자 조절제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조절제, Hck 티로신 키나제 조절제, 혼합계통 키나제-3(MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조절제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조절제, CD4 조절제, CD4 길항제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로사이클린 조절제, CDK-9 억제제, CCR5 케모카인 길항제, CCR5 유전자 조절제, 수지상 ICAM-3 포착성 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 히알루로니다제 억제제, Nef 길항제, Nef 억제제, 프로테아제-활성화 수용체-1 길항제, TNF 알파 리간드 억제제, PDE4 억제제, 보체 인자 H 조절제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 데옥시시티딘 키나제 억제제, 사이클린 의존성 키나제 억제제, 전단백질 전환효소 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 역전사효소 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 약동학 증진제(pharmacokinetic enhancer), HIV 유전자 요법, 및 HIV 백신, 장기 작용 HIV 치료법, 및 피임법, 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 235

제233항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 HIV 프로테아제 억제 화합물, HIV 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, HIV 비-뉴클레오티드 역전사효소 억제제, HIV 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, HIV 뉴클레오티드 역전사효소 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 캡시드 중합 억제제, 약동학 증진제, 및 HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 236

제233항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 빅테그라비어 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 아바카비어 설페이트, 테노포비어, 테노포비어 디소프록실, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트, 테노포비어 디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드, 및 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 237

제233항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 빅테그라비어 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 테노포비어 알라펜아미드, 테노포비어 알라펜아미드 푸마레이트, 및 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 238

인간 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 제84항의 LNP, 또는 제94항 내지 제101항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 239

제238항에 있어서, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제69항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제73항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 제84항의 LNP, 또는 제94항 내지 제99항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물이 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 240

제239항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 HBV 조합 약물, HBV 백신, HBV DNA 중합효소 억제제, 면역조절제, 톨-유사 수용체(TLR) 조절제, 인터페론 알파 수용체 리간드, 하이알루로니다제 억제제, B형 간염 코어 항원(HBcAg) 억제제, B형 간염 표면 항원(HBsAg) 억제제, 세포독성 T-림프구-관련 단백질 4(ipi4) 억제제, 사이클로필린 억제제, HBV 바이러스 진입 억제제, 바이러스 mRNA를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드, 짧은 간섭 RNA(siRNA) 및 ddRNAi, 엔도뉴클레아제 조절제, 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제, HBV E 항원 억제제, 공유적으로 폐쇄된 원형 DNA(cccDNA) 억제제, 파르네소이드 X 수용체 작용제, STING 작용제, 항-HBV 항체, CCR2 케모카인 길항제, 카스파제-9 자극제, CD3 조절제, 티모신 작용제, 사이토카인, 핵단백질 조절제, 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, NOD2 자극제, 포스포티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 억제제, 인돌아민-2, 3-다이옥시게나제(IDO) 경로 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 재조합 티모신 알파-1, 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제, KDM 억제제, HBV 복제 억제제, 아르기나제 억제제, 유전자 요법 및 세포 요법, 유전자 편집제, CAR-T 세포 요법, TCR-T 세포 요법, 및 다른 HBV 약물, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 241

제239항에 있어서, 추가의 치료제가 테노포비어 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트, 테노포비어 디소프록실 헤미푸마레이트, 및 테노포비어 디소프록실로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 242

제239항에 있어서, 추가의 치료제가 테노포비어 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비어 알라펜아미드인, 방법.

청구항 243

코로나바이러스 감염을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 제84항의 LNP, 또는 제94항 내지 제100항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 유효량을

투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 244

제243항에 있어서, 코로나바이러스 감염이 중등 호흡기 증후군(MERS) 바이러스, 중증 급성 호흡기 증후군(SARS) 바이러스, 또는 COVID-19 바이러스에 의해 야기된 감염인, 방법.

청구항 245

제243항 또는 제244항에 있어서, 코로나바이러스 감염이 COVID-19 바이러스(SARS-CoV-2)에 의해 야기된 감염인, 방법.

청구항 246

제243항 내지 제245항 중 어느 한 항에 있어서, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 제84항의 LNP, 또는 제94항 내지 제100항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물이 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 247

제246항에 있어서, 추가의 치료제가 COVID-19 바이러스(SARS-CoV-2) 백신, COVID-19 바이러스(SARS-CoV-2) 중화 항체, 안지오텐신-전환 효소 2(ACE2) 단백질, COVID-19 회복기 혈장, SARS-CoV-2 RNA 중합효소 억제제, 또는 항염증제인, 방법.

청구항 248

제247항에 있어서, COVID-19 바이러스(SARS-CoV-2) 백신이 SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질 또는 이의 단편을 포함하는, 방법.

청구항 249

제247항에 있어서, COVID-19 바이러스(SARS-CoV-2) 중화 항체가 항-안지오텐신-전환 효소 2(ACE2) 수용체 항체인, 방법.

청구항 250

제247항에 있어서, 항염증제가 야누스 키나제(JAK) 억제제 또는 비스테로이드성 항염증제(NSAID)인, 방법.

청구항 251

제250항에 있어서, JAK 억제제가 바리시티닙인, 방법.

청구항 252

제250항에 있어서, NSAID가 이부프로펜, 아스피린, 디클로페낙, 낙소프렌, 셀레콕싯, 로페콕싯, 에토리콕싯, 루미라콕싯, 및 발레콕싯으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 253

제247항에 있어서, SARS-CoV-2 RNA 중합효소 억제제가 램테시비어 및 갈리테시비어로부터 선택되는, 방법.

청구항 254

제227항 내지 제243항 중 어느 한 항에 있어서, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 제84항의 LNP, 또는 제94항 내지 제99항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물이 램테시비어와 함께 공동-투여되는, 방법.

청구항 255

제120항 내지 제254항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 전신적으로 또는 국소적으로 투여되는, 방법.

청구항 256

제120항 내지 제254항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 정맥내, 종양내, 피하, 피내, 근육내, 복강내, 방광내, 두개내, 척수강내, 강내, 또는 뇌실내 투여되는, 방법.

청구항 257

제256항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물 및 하나 이상의 추가의 치료제가 동일한 투여 경로에 의해 투여되는, 방법.

청구항 258

제256항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물 및 하나 이상의 추가의 치료제가 상이한 투여 경로에 의해 투여되는, 방법.

청구항 259

제120항 내지 제258항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질이 약 7일 이상, 예를 들어, 약 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 일 이상, 또는 더 긴 혈청 반감기를 갖는, 방법.

청구항 260

제120항 내지 제259항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 하나 이상의 추가의 치료제와 함께, 사전결정된 간격으로, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물의 다중 투여를 포함하는, 방법.

청구항 261

제120항 내지 제260항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 매주 1회(즉, QW), 격주 1회(즉, 격주로 1회, 또는 2 주마다 1회, 또는 Q2W), 삼주 1회(즉, 3 주마다 1회 또는 Q3W), 매일 1회(즉, QM), 또는 격월 1회 투여(즉, 격월로 1회, 또는 2 개월마다 1회, 또는 Q2M), 또는 이보다 덜 빈번하게 투여되는, 방법.

청구항 262

제261항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물 및 하나 이상의 추가의 치료제가 동일한 일정에 따라 공동-투여되는(예를 들어, 동일한 시간 간격으로 공동-투여됨), 방법.

청구항 263

제261항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물 및 하나 이상의 추가의 치료제가 상이한 일정에 따라 공동-투여되는(예를 들어, 상이한 시간 간격으로 공동-투여됨), 방법.

청구항 264

제120항 내지 제263항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 약 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 범위의 용량, 예를 들어, 용량당 약 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이상 및 용량당 최대 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 700 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 2500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 3500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 4000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 투여되는, 방법.

청구항 265

제120항 내지 제263항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 용량당 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 범위의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 266

제120항 내지 제263항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 267

제120항 내지 제263항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 용량당 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 268

제120항 내지 제263항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 용량당 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 269

제120항 내지 제263항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 용량당 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 270

제120항 내지 제263항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 용량당 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 271

제120항 내지 제263항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 용량당 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 272

제120항 내지 제263항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 용량당 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 273

제120항 내지 제263항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 약 0.5 mg 내지 약 50 mg 범위의 용량, 예를 들어, 용량당 약 0.5 mg 이상 및 용량당 최대 약 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 또는 50 mg으로 투여되는, 방법.

청구항 274

제120항 내지 제273항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 용량당 약 10 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 275

제120항 내지 제274항 중 어느 한 항에 있어서, FLT3-발현 세포가 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, LNP, 및/또는 약제학적 조성물의 단일 투여의 3 주 이내에 약 10-배, 20-배, 50-배, 100-배, 200-배, 300-배, 400-배, 500-배 이상, 또는 그 이상 만큼 확장되는, 방법.

청구항 276

제120항 내지 제275항 중 어느 한 항에 있어서, FLT3-발현 세포가 대상에서 골수 및/또는 고형 종양 내에서 팽창되는, 방법.

청구항 277

제120항 내지 제276항 중 어느 한 항에 있어서, 대상 또는 포유류가 인간인, 방법.

청구항 278

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제48항의 동종이량체, 제50항 내지 제61항 중 어느 한 항의 이종이량체, 제63항 내지 제73항 중 어느 한 항의 접합체, 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제78항의 발현 카세트, 제79항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 또는 제84항의 LNP의 하나 이상의 단위 용량을 포함하는, 키트.

청구항 279

제278항에 있어서, 하나 이상의 단위 용량이 단일 용기 내에 존재하는, 키트.

청구항 280

제278항에 있어서, 하나 이상의 단위 용량이 2개 이상의 별도의 용기 내에 존재하는, 키트.

청구항 281

제278항 내지 제280항 중 어느 한 항에 있어서, 바이알, 앰플, 및 사전-로딩된 주사기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 용기를 포함하는, 키트.

청구항 282

제278항 내지 제281항 중 어느 한 항에 있어서, 수용액 중의 융합 단백질 및/또는 동종이량체를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하는, 키트.

청구항 283

제282항에 있어서, 수용액이 융합 단백질 및/또는 동종이량체를 약 1 mg/ml 내지 약 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10mg/ml, 11 mg/ml, 12 mg/ml, 13 mg/ml, 14 mg/ml, 15 mg/ml, 16 mg/ml, 17 mg/ml, 18 mg/ml, 19 mg/ml, 또는 20 mg/ml 범위의 농도로 포함하는, 키트.

청구항 284

제282항에 있어서, 수용액이 융합 단백질 및/또는 동종이량체를 약 2 mg/ml의 농도로 포함하는, 키트.

청구항 285

제278항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 단위 용량이 동일한, 키트.

청구항 286

제278항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 단위 용량이 상이한, 키트.

청구항 287

제278항 내지 제286항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 단위 용량이 약 0.5 mg 내지 약 50 mg의 범위, 예를 들어, 용량당 약 0.5 mg 이상 및 용량당 최대 약 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 또는 50 mg인, 키트.

청구항 288

제278항 내지 제287항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 단위 용량이 용량당 약 10 mg인, 키트.

청구항 289

제278항 내지 제288항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제의 하나 이상의 단위 용량을 추가로 포함하는, 키트.

청구항 290

제289항에 있어서, AGEN1884(갈리프렐리맵), AGEN1181, AGEN2034(발스틸리맵), AGEN1307, AGEN2373, AGEN1223, 및 GS-1423(AGEN1423)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치료제의 하나 이상의 단위 용량을 포함하는, 키트.

청구항 291

제289항 또는 제290항에 있어서, 하나 이상의 종양용해성 바이러스 벡터를 포함하는, 키트.

청구항 292

제291항에 있어서, 바이러스 벡터가 아데노바이러스과(예를 들어, 아데노바이러스), 아레나바이러스과(예를 들어, 림프구성 맥락수막염 바이러스, 칼리 맘마레나바이러스(피친데 맘마레나바이러스로도 알려짐), 포스바이러스과(예를 들어, 백시니아 바이러스), 헤르페스바이러스과(예를 들어, 헤르페스바이러스, 예를 들어, HSV-1), 파르보바이러스과(예를 들어, 파르보바이러스 H1), 레오바이러스과(예를 들어, 레오바이러스), 피코르나바이러스과(예를 들어, 콕사키바이러스, 세네카 밸리 바이러스, 폴리오바이러스), 과라믹소바이러스과(예를 들어, 홍역 바이러스, 뉴캐슬병 바이러스(NDV)), 람도바이러스과(예를 들어, 수포성 구내염 바이러스(VSV)), 토가바이러스과(예를 들어, 알파바이러스, 신드비스 바이러스), 엔테로바이러스과(예를 들어, 에코바이러스)로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스 패밀리로부터의 것인, 키트.

청구항 293

제289항 내지 제292항 중 어느 한 항에 있어서, CD19, MS4A1(CD20), CD22, IL2RA(CD25), CD27, TNFRSF8(CD30), CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD48, CD52, CD70, NT5E(CD73), ENTPD1(CD39), CD74, CD79b, CD80, CD86, IL3RA(CD123), PROM1(CD133), CD137, SDC1(CD138), 알파 태아단백질(AFP), c-Met; c-Kit; C-타입 렉틴 도메인 패밀리 12 멤버 A(CLEC12A, CLL1, CD371); C-타입 렉틴 도메인 함유 9A(CLEC9A, CD370); 카드헤린 3(CDH3, p-카드헤린, PCAD); 탄산무수화효소 6(CA6); 탄산무수화효소 9(CA9, CAIX); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 3(CEACAM3); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 5(CEACAM5); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 6(CEACAM6, CD66c); 융모성 소마토맘모트로핀 호르몬 1(CSH1, CS1); 응고 인자 III, 조직 인자(F3, TF); 콜렉틴 서브패밀리 멤버 10(COLEC10); 델타 유사 표준 노치 리간드 3(DLL3); 엑토뉴클레오티드 피로포스파타제/포스포다이에스테라제 3(ENPP3); 에프린 A1(EFNA1); 표피 성장 인자 수용체(EGFR); EGFR 변이체 III(EGFRvIII); EPH 수용체 A2(EPHA2); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); erb-b2 수용체 티로신 키나제 2(ERBB2; HER2); 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP); 섬유아세포 성장 인자 수용체 2(FGFR2); 섬유아세포 성장 인자 수용체 3(FGFR3); 폴레이트 하이드롤라제 1(FOLH1, PSMA); 폴레이트 수용체 1(FOLR1, FR α); GD2 강글리오사이드; 당단백질 NMB(GPNMB, 오스테오액티빈); 구아닐레이트 사이클라제 2C(GUCY2C, GCC); 인간 유두종 바이러스(HPV) E6; HPV E7; 구조적적합성 복합체(MHC) 클래스 I-제시 신생항원, 구조적적합성 복합체(MHC) 클래스 II-제시 신생항원, 구조적적합성 복합체, 클래스 I, E(HLA-E); 구조적적합성 복합체, 클래스 I, F(HLA-F); 구조적적합성 복합체, 클래스 I, G(HLA-G, MHC-G); 인테그린 서브유닛 베타 7(ITGB7); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B1(LILRB1, ILT2); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B2(LILRB2, ILT4); LY6/PLAUR 도메인 함유 3(LYPD3, C4.4A); 글리피칸 3(GPC3); KRAS 원-종양유전자, GTPase(KRAS); MAGE 패밀리 멤버 A1(MAGEA1); MAGE 패밀리 멤버 A3(MAGEA3); MAGE 패밀리 멤버 A4(MAGEA4); MAGE 패밀리 멤버 A11(MAGEA11); MAGE 패밀리 멤버 C1(MAGEC1); MAGE 패밀리 멤버 C2(MAGEC2); MAGE 패밀리 멤버 D1(MAGED1); MAGE 패밀리 멤버 D2(MAGED2); 메소텔린(MSLN); 뮤신 1(MUC1) 및 이의 스플라이스 변이체(예를 들어, MUC1/C, D, 및 Z); 뮤신 16(MUC16); 넥틴(NDN); 넥틴 세포 부착 분자 4(NECTIN4); SLIT 및 NTRK 유사 패밀리 멤버 6(SLITRK6); 전골수구성 백혈병(PML, TRIM19); 단백질 티로신 키나제 7(비활성)(PTK7); SLAM 패밀리 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7, 19A, CD319, CRACC, CS1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9); 용질 담체 패밀리 34(소듐 포스페이트), 멤버 2(SLC34A2); 용질 담체 패밀리 39 멤버 6(SLC39A6; LIV1); STEAP 패밀리 멤버 1(STEAP1); TNF 수용

체 수퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40, 또는 CD134); TNF 수퍼패밀리 멤버 9(TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 10a(TNFRSF10A, DR4, CD261, TRAILR1); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 10b(TNFRSF10B, DR5, CD262, TRAILR2); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 13B(TNFRSF13B; CD267, TACI, IGAD2); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 17(TNFRSF17, BCMA, CD269); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 18(TNFRSF18, GITR, 또는 CD357); 트랜스페린(TF); 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1); 영양막 당단백질(TPBG, 5T4); 트로피닌(TRO, MAGED3); 종양 관련 칼슘 신호 변환기 2(TACSTD2, TROP2, EGP1); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 및 루이스 Y 항원으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 표적에 대해 지향된 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 항체 단편, 또는 이의 항체-약물 접합체, CD3-표적화 다중-특이적 분자, NK 세포-활성화 수용체-표적화 다중-특이적 분자, 또는 비-면역글로불린 항원-결합 도메인 또는 항체 모방 단백질, 또는 키메라 항원 수용체를 포함하는 면역 세포의 집단을 포함하는, 키트.

청구항 294

제289항 내지 제293항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적적합성 복합체(MHC) 분자에 제시된 표적 또는 종양 관련 항원(TAA)의 에피토프에 결합하는 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 항체 단편, 또는 이의 항체-약물 접합체, CD3-표적화 다중-특이적 분자, NK 세포-활성화 수용체-표적화 다중-특이적 분자, 또는 비-면역글로불린 항원-결합 도메인 또는 항체 모방 단백질, 또는 키메라 항원 수용체를 포함하는 면역 세포의 집단을 포함하는, 키트.

청구항 295

제293항 또는 제294항에 있어서, NK 세포-활성화 수용체가 CD16, Nkp30, Nkp44, Nkp46, Nkp80, 및 NKG2D로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 296

제294항에 있어서, TAA가 암 고환 항원인, 키트.

청구항 297

제296항에 있어서, 암 고환 항원이 아크로신 결합 단백질(ACRBP), 알파 태아단백질(AFP), A-키나제 고정 단백질 4(AKAP4), ATPase 패밀리 AAA 도메인 함유 2(ATAD2), 키네토코어 스캐폴드 1(KNL1; CASC5로도 알려짐), 중심체 단백질 55(CEP55), 암/고환 항원 1A(CTAG1A; ES01; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1로도 알려짐), 암/고환 항원 1B(CTAG1B; CT6.1, CTAG, CTAG1, ES01, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1로도 알려짐), 암/고환 항원 2(CTAG2; CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ES02, LAGE-1, LAGE2B로도 알려짐), CCCTC-결합 인자 유사(CTCFL), 카테닌 알파 2(CTNNA2), 암/고환 항원 83(CT83), 사이클린 A1(CCN1), DEAD-박스 헬리카제 43(DDX43), 발생 만능성 관련 2(DPPA2), 태아 및 성체 고환 발현 1(FATE1), FMR1 이웃(FMR1NB), HORMA 도메인 함유 1(HORMAD1), 인슐린 유사 성장 인자 2 mRNA 결합 단백질 3(IGF2BP3), 류신 지퍼 단백질 4(LUZP4), 림프구 항원 6 패밀리 멤버 K(LY6K), 마엘스트롬 정자발생 트랜스포존 사일런서(MAEL), MAGE 패밀리 멤버 A1(MAGEA1); MAGE 패밀리 멤버 A3(MAGEA3); MAGE 패밀리 멤버 A4(MAGEA4); MAGE 패밀리 멤버 A11(MAGEA11); MAGE 패밀리 멤버 C1(MAGEC1); MAGE 패밀리 멤버 C2(MAGEC2); MAGE 패밀리 멤버 D1(MAGED1); MAGE 패밀리 멤버 D2(MAGED2), 키네신 패밀리 멤버 20B(KIF20B; MPHOSPH1로도 알려짐), NDC80 키네토코어 복합체의 NUF2 성분(NUF2), 핵 RNA 방출 인자 2(NXF2), PAS 도메인 함유 억제자 1(PASD1), PDZ 결합 키나제(PBK), piwi 유사 RNA-매개 유전자 사일런싱 2(PIWIL2), 흑색종에서 우선적으로 발현되는 항원(PRAME), 정자 관련 항원 9(SPAG9), 핵과 관련된 정자 단백질, X-연결, 패밀리 멤버 A1(SPANXA1), SPANX 패밀리 멤버 A2(SPANXA2), SPANX 패밀리 멤버 C(SPANXC), SPANX 패밀리 멤버 D(SPANXD), SSX 패밀리 멤버 1(SSX1), SSX 패밀리 멤버 2(SSX2), 합사기 복합체 단백질 3(SYCP3), 고환 발현 14, 세포간 가교 형성 인자(TEX14), 전사 인자 Dp 패밀리 멤버 3(TFDP3), 세린 프로테아제 50(PRSS50, TSP50으로도 알려짐), TTK 단백질 키나제(TTK), 및 아연 핑거 단백질 165(ZNF165)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 298

제289항 내지 제293항 중 어느 한 항에 있어서, 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 길항제 또는 억제제 및/또는 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 활성화제 또는 작용제를 포함하는, 키트.

청구항 299

제298항에 있어서, 하나 이상의 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체가 : CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48(SLAMF2), 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2, CD28H), CD84(LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1(CD20), CD244(SLAMF4); CD276(B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 11(IGSF11, VSIG3); 자연 살해 세포 세포 독성 수용체 3 리간드 1(NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-관련 2(HHLA2, B7H7); 유도성 T 세포 공동-자극제(ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공동자극제 리간드(ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40); TNF 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFSF4, OX40L); TNFRSF8(CD30), TNFSF8(CD30L); TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9(CD137), TNFSF9(CD137L); TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10(TRAIL); TNFRSF14(HVEM, CD270), TNFSF14(HVEML); CD272(B 및 T 림프구 관련(BTLA)); TNFRSF17(BCMA, CD269), TNFSF13B(BAFF); TNFRSF18(GITR), TNFSF18(GITRL); MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 A(MICA); MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 B(MICB); CD274(CD274, PDL1, PD-L1); 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152); CD80(B7-1), CD28; 넥틴 세포 부착 분자 2(NECTIN2, CD112); CD226(DNAM-1); 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 부착 분자(PVR, CD155); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT); T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 4(TIMD4; TIM4); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈락틴 9(LGALS9); 림프구 활성화 3(LAG3, CD223); 신호전달 림프구성 활성화 분자 패밀리 멤버 1(SLAMF1, SLAM, CD150); 림프구 항원 9(LY9, CD229, SLAMF3); SLAM 패밀리 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7, CD319); UL16 결합 단백질 1(ULBP1); UL16 결합 단백질 2(ULBP2); UL16 결합 단백질 3(ULBP3); 레티노산 초기 전사체 1E(RAET1E; ULBP4); 레티노산 초기 전사체 1G(RAET1G; ULBP5); 레티노산 초기 전사체 1L(RAET1L; ULBP6); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C2(KLRC2, CD159c, NKG2C); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C3(KLRC3, NKG2E); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C4(KLRC4, NKG2F); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 D1(KLRD1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 및 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 300

제298항 또는 제299항에 있어서, 하나 이상의 T-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 억제제를 포함하는, 키트.

청구항 301

제300항에 있어서, T-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체가 CD274(CD274, PDL1, PD-L1); 세포 예정사 1 리간드 2(PDCD1LG2, PD-L2, CD273); 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152); CD276(B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 11(IGSF11, VSIG3); TNFRSF14(HVEM, CD270), TNFSF14(HVEML); CD272(B 및 T 림프구 관련(BTLA)); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT); 림프구 활성화 3(LAG3, CD223); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈락틴 9(LGALS9); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 및 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 302

제298항 내지 제301항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 T-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용

체의 하나 이상의 작용제 또는 활성화제를 포함하는, 키트.

청구항 303

제302항에 있어서, T-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체가 CD27, CD70; CD40, CD40LG; 유도성 T 세포 공동자극제(ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공동자극제 리간드(ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40); TNF 수퍼패밀리 멤버 4(TNFSF4, OX40L); TNFRSF9(CD137), TNFSF9(CD137L); TNFRSF18(GITR), TNFSF18(GITRL); CD80(B7-1), CD28; 넥틴 세포 부착 분자 2(NECTIN2, CD112); CD226(DNAM-1); 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 부착 분자(PVR, CD155)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 304

제298항 내지 제303항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 NK-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 억제제를 포함하는, 키트.

청구항 305

제304항에 있어서, NK-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체가 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해 세포 력틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A); 살해 세포 력틴 유사 수용체 D1(KLRD1, CD94); 살해 세포 력틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); 시알산 결합 Ig 유사 력틴 7(SIGLEC7); 및 시알산 결합 Ig 유사 력틴 9(SIGLEC9)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 306

제298항 내지 제305항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 NK-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 작용제 또는 활성화제를 포함하는, 키트.

청구항 307

제306항에 있어서, NK-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체가 CD16, CD226(DNAM-1); 살해 세포 력틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314); 및 SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 308

제289항 내지 제307항 중 어느 한 항에 있어서, CD274, PDCD1, 또는 CTLA4의 하나 이상의 억제제를 포함하는, 키트.

청구항 309

제308항에 있어서, 이필리무맙, 트레멜리무맙, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884(잘리프렐리맙), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308(PD-1/CTLA4), MGD-019(PD-1/CTLA4), KN-046(PD-1/CTLA4), MEDI-5752(CTLA4/PD-1), XmAb-20717(PD-1/CTLA4), AK-104(CTLA4/PD-1), 웹브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 피딜리주맙, AMP-224, MEDI0680(AMP-514), 스파르탈리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317(티스렐리주맙), GLS-010(WBP-3055), AK-103(HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034(발스틸리맙), JS-001(토리팔리맙), JNJ-63723283, 게솔림주맙(CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210(캄렐리주맙), Sym-021, ABBV-181, PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042(도스탈리맙), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001(WBP-3155, KN-035, IBI-308(신틸리맙), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015(IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, 짐베렐리맙, MGD-013(PD-1/LAG-3), FS-118(LAG-3/PD-L1), RO-7121661(PD-1/TIM-3), M7824(PD-L1/TGF β-EC 도메인) 및 CA-170(PD-L1/VISTA), CDX-527(CD27/PD-L1), LY-3415244(TIM3/PDL1), INBRX-105(4-1BB/PDL1), GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181,

및 BPI-002로 이루어진 군으로부터 선택된 CD274, PDCD1, 또는 CTLA4의 하나 이상의 억제제를 포함하는, 키트.

청구항 310

제289항 내지 제309항 중 어느 한 항에 있어서, 자연 살해(NK) 세포, NK-T 세포, T 세포, 사이토카인-유도 살해(CIK) 세포, 대식세포(MAC) 세포, 종양 침윤 림프구(TIL), 및 수지상 세포(DC)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 면역 세포의 집단을 포함하는, 키트.

청구항 311

제310항에 있어서, 알파/베타 TCR T 세포, 감마/델타 TCR T 세포, 조절 T(Treg) 세포, 및 TRuCTM T 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 T 세포의 집단을 포함하는, 키트.

청구항 312

제310항에 있어서, NK-92 세포의 집단을 포함하는, 키트.

청구항 313

제310항 내지 제312항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 면역 세포 집단이 하나 이상의 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는, 키트.

청구항 314

제310항 내지 제313항 중 어느 한 항에 있어서, 세포가 의도된 수용자에 대해 동종이계인, 키트.

청구항 315

제289항 내지 제314항 중 어느 한 항에 있어서, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, 인터페론(IFN)- α , IFN- β , IFN- γ , CXCL9/Mig(인터페론- γ 에 의해 유도되는 모노카인), CXCL10/IP10(인터페론- γ -유도성 10 kDa 단백질) 및 CXCL11/I-TAC(인터페론-유도성 T 세포 α -화학유인물질), CXCL4/PF4(혈소판 인자 4), 단백질 화학유인물질 단백질 2(MCP-2), 대식세포 염증 단백질 1 알파(MIP-1 α), 대식세포 염증 단백질 1 베타(MIP-1 β), 및 활성화시에 조절되는 정상 T 발현 및 분비 단백질(RANTES), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-23, 형질전환 성장 인자(TGF)- β , 콜로니 자극 인자 3(CSF3, GCSF), 콜로니 자극 인자 1(CSF1), C-C 모티프 케모카인 리간드 2(CCL2, MCP-1), 케모카인(C-X-C 모티프) 리간드 1(CXCL1/MGSA), 기질 세포-유래 인자-1, TNF α , 및 온코스타틴 M(OSM)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 사이토카인 또는 케모카인을 포함하는, 키트.

청구항 316

제289항 내지 제315항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 E3 리가제 리간드 접합체의 하나 이상의 단위 용량을 포함하는, 키트.

청구항 317

제289항 내지 제315항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가

- 톨-유사 수용체(TLR);
- 인터페론 유전자 자극제(STING) 수용체;
- 유도성 T 세포 공동자극제(ICOS, CD278); 및/또는
- TNF 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF) 멤버의 활성화제 또는 작용제를 포함하는, 키트.

청구항 318

제317항에 있어서, TNF 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF) 멤버가 TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF4(OX40), TNFRSF5(CD40), TNFRSF6(FAS), TNFRSF7(CD27), TNFRSF8(CD30), TNFRSF9(4-1BB, CD137), TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10C(CD263, TRAILR3), TNFRSF10D(CD264, TRAILR4), TNFRSF11A(CD265, RANK), TNFRSF11B, TNFRSF12A(CD266), TNFRSF13B(CD267), TNFRSF13C(CD268),

TNFRSF16(NGFR, CD271), TNFRSF17(BCMA, CD269), TNFRSF18(GITR, CD357), TNFRSF19, TNFRSF21(CD358, DR6), 및 TNFRSF25(DR3)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 319

제317항에 있어서,

- TNFRSF4 활성화제 또는 작용제가 INCAGN1949, 타블리맵(MEDI0562), 포갈리주맵(MOXR0916/RG7888), MEDI6469, BMS-986178, PF-04518600, GSK3174998, IBI101, ATOR-1015, ABBV-368, 또는 SL-279252를 포함하고/하거나;

- TNFRSF9(4-1BB 또는 CD137) 활성화제 또는 작용제가 우렐루맵, BMS-663513, 우토밀루맵(PF-05082566), CTX-471, MP-0310, ADG-106, ATOR-1017, 또는 AGEN2373을 포함하고/하거나;

- TNFRSF18(GITR 또는 CD357) 작용제가 GWN323, MEDI1873, MK-1248, MK-4166, TRX518, INCAGN1876, BMS-986156, BMS-986256, AMG-228, ASP1951(PTZ 522), FPA-154, 또는 OMP-336B11을 포함하는, 키트.

청구항 320

제317항 내지 제319항 중 어느 한 항에 있어서, TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40, 또는 CD134) 및 TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 18(TNFRSF18, GITR, 또는 CD357)에 동시에 결합하는 분자를 포함하는, 키트.

청구항 321

제317항에 있어서, TLR 작용제 또는 활성화제가 TLR2 작용제, TLR3 작용제, TLR4 작용제, TLR5 작용제, TLR7 작용제, TLR8 작용제, 및 TLR9 작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 322

제321항에 있어서, TLR7 활성화제 또는 작용제가 GS-9620(베사틀리모드), DS-0509, LHC-165, 및 TMX-101(이미퀴모드)로 이루어진 군으로부터 선택되고/되거나, TLR8 작용제가 GS-9688 및 NKTR-262(이중 TLR7/TLR8 작용제)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 323

제317항에 있어서, STING 수용체 활성화제 또는 작용제 또는 활성화제가 ADU-S100(MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 5,6-다이메틸잔테논-4-아세트산(DMXAA), 사이클릭-GAMP(cGAMP), 및 사이클릭-다이-AMP로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 324

제289항 내지 제323항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 항-CD47 항체를 포함하는, 키트.

청구항 325

제324항에 있어서, 항-CD47 항체가 마그롤리맵인, 키트.

청구항 326

제289항 내지 제325항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 SIRP α 표적화제를 포함하는, 키트.

청구항 327

제326항에 있어서, SIRP α 표적화제가 AL-008, RRx-001, CTX-5861, FSI-189(GS-0189), ES-004, BI765063, ADU1805, 및 CC-95251로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 328

제289항 내지 제327항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가

- 단백질 티로신 포스파타제, 비-수용체 타입 11(PTPN11 또는 SHP2),
- 골수 세포 백혈병 서열 1(MCL1) 세포자멸 조절제,
- 미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 키나제 1(MAP4K1)(조혈 전구체 키나제 1(HPK1)로도 지칭됨),
- 촉매 서브유닛 알파(PIK3CA), 촉매 서브유닛 베타(PIK3CB), 촉매 서브유닛 감마(PIK3CG), 및 촉매 서브유닛 델타(PIK3CD)를 포함하는 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제,
- 다이아실글리세롤 키나제 알파(DGKA, DAGK, DAGK1, 또는 DGK-알파),
- 다이아실글리세롤 키나제 알파(DGKA, DAGK, DAGK1, 또는 DGK-알파),
- 5'-뉴클레오티다제 엑토(NT5E 또는 CD73),
- 엑토뉴클레오시드 트라이포스페이트 다이포스포하이드롤라제 1(ENTPD1 또는 CD39),
- 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1 또는 TGF β),
- 헴 옥시게나제 1(HMOX1, HO-1, 또는 HO1),
- 헴 옥시게나제 2(HMOX2, HO-2, 또는 HO2),
- 혈관 내피 성장 인자 A(VEGFA 또는 VEGF),
- erb-b2 수용체 티로신 키나제 2(ERBB2, HER2, HER2/neu, 또는 CD340),
- 표피 성장 인자 수용체(EGFR, ERBB, ERBB1, 또는 HER1),
- ALK 수용체 티로신 키나제(ALK, CD246),
- 폴리(ADP-리보스) 중합효소 1(PARP1),
- 폴리(ADP-리보스) 중합효소 2(PARP2),
- TCDD 유도성 폴리(ADP-리보스) 중합효소(TIPARP, PARP7),
- 사이클린 의존성 키나제 4(CDK4),
- 사이클린 의존성 키나제 6(CDK6),
- TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 14(TNFRSF14, HVEM, CD270),
- Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT),
- X-연결 세포자멸 억제제(XIAP, BIRC4, IAP-3),
- 바클로바이러스 IAP 반복 함유 2(BIRC2, cIAP1),
- 바클로바이러스 IAP 반복 함유 3(BIRC3, cIAP2),
- 바클로바이러스 IAP 반복 함유 5(BIRC5, 서바이빈),
- C-C 모티프 케모카인 수용체 2(CCR2, CD192),
- C-C 모티프 케모카인 수용체 5(CCR5, CD195),

- C-C 모티프 케모카인 수용체 8(CCR8, CDw198),
- C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2, CD182),
- C-X-C 모티프 케모카인 수용체 3(CXCR3, CD182, CD183),
- C-X-C 모티프 케모카인 수용체 4(CXCR4, CD184),
- 사이토카인 유도성 SH2 함유 단백질(CISH),
- 아르기나제(ARG1, ARG2),
- 탄산무수화효소(CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14),
- 프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제 1(PGGS1, COX-1),
- 프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제 2(PGGS2, COX-2),
- 분비 포스포리파제 A2,
- 프로스타글란딘 E 신타제(PGES, PGES),
- 아라키도네이트 5-리폭시게나제(ALOX5, 5-LOX),
- 가용성 에폭사이드 하이드롤라제 2(EPHX2),
- 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 1(IDO1),
- 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 2(IDO2),
- 저산소증 유도성 인자 1 서브유닛 알파(HIF1A),
- 안지오펜이에틴 1(ANGPT1),
- 내피 TEK 티로신 키나제(TIE-2, TEK),
- 야누스 키나제1(JAK1),
- 카테닌 베타 1(CTNNB1),
- 히스톤 데아세틸라제 9(HDAC9),
- 5'-3' 엑소리보뉴클레아제 1(XRN1), 및/또는
- WRN RecQ 유사 헬리카제(WRN)의 억제제 또는 길항제를 포함하는, 키트.

청구항 329

제328항에 있어서, 억제제가 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 항체-약물 접합체, CD3-표적화 다중-특이적 분자, NK 세포-활성화 수용체-표적화 다중-특이적 분자, 비-면역글로불린 항원 결합 분자, 또는 항체 모방 단백질을 포함하는, 키트.

청구항 330

제329항에 있어서, NK 세포-활성화 수용체가 CD16, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80, 및 NKG2D로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 331

제328항에 있어서, 억제제가 작은 유기 분자를 포함하는, 키트.

청구항 332

제328항 내지 제331항 중 어느 한 항에 있어서, 5'-뉴클레오티다제 엑토(NT5E 또는 CD73)의 억제제가 MEDI9447 (올레클루맙), CPI-006, BMS-986179, IPH5301, TJ4309(TJD5), NZV-930, AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708, GS-1423(AGEN1423), 및 PBF-1662로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 333

제328항 내지 제332항 중 어느 한 항에 있어서, CCR2 및/또는 CCR5의 억제제가 BMS-813160, PF-04136309, 및 CCX-872로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 334

제328항 내지 제333항 중 어느 한 항에 있어서, MCL1의 억제제가 AMG-176, AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, 및 JKY-5-037로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 335

제328항 내지 제334항 중 어느 한 항에 있어서, PTPN11 또는 SHP2의 억제제가 TNO155(SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, 및 RMC-4630으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 336

제289항 내지 제335항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 조절 T-세포(Treg)의 억제제 또는 길항제를 포함하는, 키트.

청구항 337

제336항에 있어서, Treg의 억제제 또는 길항제가 C-C 모티프 케모카인 수용체 4(CCR4), C-C 모티프 케모카인 수용체 7(CCR7), C-C 모티프 케모카인 수용체 8(CCR8), C-X-C 모티프 케모카인 수용체 4(CXCR4; CD184), TNFRSF4(OX40), TNFRSF18(GITR, CD357), TNFRSF9(4-1BB, CD137), 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152), 세포 예정사 1(PDCD1, PD-1), 시알릴 루이스 x(CD15), CD27, 엑토뉴클레오시드 트라이포스페이트 다이포스포하이드롤라제 1(ENTPD1; CD39), 단백질 티로신 포스파타제 수용체 타입 C(PTPRC; CD45), 신경 세포 부착 분자 1(NCAM1; CD56), 셀렉틴 L(SELL; CD62L), 인테그린 서브유닛 알파 E(ITGAE; CD103), 인터류킨 7 수용체 (IL7R; CD127), CD40 리간드(CD40LG; CD154), 플레이트 수용체 알파(FOLR1), 플레이트 수용체 베타(FOLR2), 류신 풍부 반복 함유 32(LRRC32; GARP), IKAROS 패밀리 아연 핑거 2(IKZF2; HELIOS), 유도성 T 세포 공동자극 (ICOS; CD278), 림프구 활성화 3(LAG3; CD223), 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1), A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2; CD366; TIM3), Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT), TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 1B(CD120b; TNFR2), IL2RA(CD25), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 세포 표면 수용체에 선택적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 키트.

청구항 338

제289항 내지 제337항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 하나 이상의 항신생물제 또는 화학치료제를 포함하는, 키트.

청구항 339

제338항에 있어서, 하나 이상의 항신생물제 또는 화학치료제가 뉴클레오시드 유사체(예를 들어, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 사이타라빈, 클라드리빈, 펜토스타틴, 플루다라빈), 탁산(예를 들어, 파클리탁셀, nab-파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀), 백금 배위 착물(시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴, 다이사이클로플라틴, 엡타플라틴, 로바플라틴, 미리플라틴), 다이하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR) 억제제(예를 들어, 메토크세이트, 트리메트렉세이트, 페메트렉세드), 토포아이스오머라제 억제제(예를 들어, 독소루비신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에니포시드, 에피

루비신, 에토포시드, 이다루비신, 이리노테칸, 미톡산트론, 픽산트론, 소부족산, 토포테칸, 이리노테칸, MM-398(리포좀 이리노테칸), 보사록신 및 GPX-150, 알독소루비신, AR-67, 마벨레르티닙, AST-2818, 아비티닙 (ACEA-0010), 이로폴벤(MGI-114)), 알킬화제(예를 들어, 질소 머스타드(예를 들어, 사이클로포스포미드, 클로르메틴, 우라무스틴 또는 우라실 머스타드, 멜팔란, 클로람부실, 이포스포미드, 벤다무스틴), 니트로소우레아(예를 들어, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신), 알킬 설포네이트(예를 들어, 부셀판)), 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 340

제289항 내지 제339항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 하나 이상의 항바이러스제를 포함하는, 키트.

청구항 341

제289항 내지 제340항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 HIV에 대한 조합 약물, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, HIV 프로테아제 억제제, HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 역전사효소 억제제, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위(또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 면역조절제, 면역치료제, 항체-약물 접합체, 유전자 변형체, 유전자 편집체, 세포 요법, 잠복 역전제, HIV 캡시드를 표적화하는 화합물, 면역-기반 요법, 포스포티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 아이소머라제 A 조절제, 단백질 다이설파이드 아이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HIV vif 유전자 조절제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조절제, Hck 티로신 키나제 조절제, 혼합 계통 키나제-3(MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조절제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조절제, CD4 조절제, CD4 길항제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로사이클린 조절제, CDK-9 억제제, CCR5 케모카인 길항제, CCR5 유전자 조절제, 수지상 ICAM-3 포착성 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 히알루로니다제 억제제, Nef 길항제, Nef 억제제, 프로테아제-활성화 수용체-1 길항제, TNF 알파 리간드 억제제, PDE4 억제제, 보체 인자 H 조절제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 테옥시시티딘 키나제 억제제, 사이클린 의존성 키나제 억제제, 진단단백질 전환효소 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 역전사효소 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 약동학 증진제, HIV 유전자 요법, 및 HIV 백신, 장기 작용 HIV 치료법, 및 피임법, 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 342

제289항 내지 제341항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 HIV 프로테아제 억제 화합물, HIV 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, HIV 비-뉴클레오티드 역전사효소 억제제, HIV 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, HIV 뉴클레오티드 역전사효소 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 캡시드 중합 억제제, 약동학 증진제, 및 HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 343

제289항 내지 제342항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 4'-에티닐-2-플루오로-2'-테옥시아데노신, 빅테그라비어 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 아바카비어 설페이트, 테노포비어, 테노포비어 디소프록실, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트, 테노포비어 디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드, 및 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 344

제289항 내지 제343항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 HBV 조합 약물, HBV 백신, HBV DNA 중합효소 억제제, 면역조절제, 톨-유사 수용체(TLR) 조절제, 인터페론 알파 수용체 리간드, 하이알루로니다제 억제제, B형 간염 코어 항원(HBcAg) 억제제, B형 간염 표면 항원(HBsAg) 억제제, 세포독성 T-림프구-관련 단백질 4(ipi4) 억제제, 사이클로필린 억제제, HBV 바이러스 진입 억제제, 바이러스 mRNA를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드, 짧은 간섭 RNA(siRNA) 및 ddRNAi, 엔도뉴클레아제 조절제, 리보뉴클레오티드 리덕타제 억

제제, HBV E 항원 억제제, 공유적으로 폐쇄된 원형 DNA(cccDNA) 억제제, 파르네소이드 X 수용체 작용제, STING 작용제, 항-HBV 항체, CCR2 케모카인 길항제, 카스파제-9 자극제, CD3 조절제, 티모신 작용제, 사이토카인, 핵 단백질 조절제, 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, NOD2 자극제, 포스포티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 억제제, 인돌아민-2, 3-다이옥시게나제(IDO) 경로 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 재조합 티모신 알파-1, 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제, KDM 억제제, HBV 복제 억제제, 아르기나제 억제제, 유전자 요법 및 세포 요법, 유전자 편집제, CAR-T 세포 요법, TCR-T 세포 요법, 및 다른 HBV 약물, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는, 키트.

청구항 345

제289항 내지 제342항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 테노포비어 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트, 테노포비어 디소프록실 헤미푸마레이트, 및 테노포비어 디소프록실로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 346

제289항 내지 제345항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 테노포비어 디소프록실 헤미푸마레이트 및 테노포비어 알라펜아미드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 347

제289항 내지 제346항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 COVID-19 바이러스(SARS-CoV-2) 백신, COVID-19 바이러스(SARS-CoV-2) 중화 항체, 안지오텐신-전환 효소 2(ACE2) 단백질, COVID-19 회복기 혈장, SARS-CoV-2 RNA 중합효소 억제제, 또는 항염증제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 348

제289항 내지 제347항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 항-ACE2 수용체 항체, SARS-CoV-2 스파이크(S) 단백질, 또는 이의 단편, JAK 억제제, 및 NSAID로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 349

제289항 내지 제347항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 바리시티닙, 이부프로펜, 아스피린, 디클로페낙, 낙소프렌, 셀레콕싯, 로페콕싯, 에토리콕싯, 루미라콕싯, 발레콕싯, 렘데시비어, 및 갈리데시비어로 이루어진 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 350

제289항 내지 제349항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제가 렘데시비어인, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2019년 6월 25일자로 출원된 미국 가출원 제62/866,584호의 이익을 주장하며, 이는 모든 목적을 위해 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출되었고 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함되는 서열 목록을 포함한다. 2020년 5월 27일에 생성된 상기 ASCII 사본은 명칭이 1290_PF_SL.txt이고 크기가 195,679 바이트이다.

배경 기술

[0005] 수지상 세포(DC)는 체내에서 가장 강력한 항원-제시 세포이다. DC는 항원 물질을 처리하고 세포 표면 상에 그것을 T 세포에 제시하는 기능을 한다. DC는 선천성 면역계 및 적응성 면역계 사이의 메신저로서 작용한다. Fms 관련 티로신 키나제 3 리간드(FLT3LG, FLT3L, NCBI 유전자 번호 2323)는 골수 전구체로부터 DC를 선택적으

로 확장시킬뿐만 아니라 림프 및 종양 조직에서 최종적으로 분화된 DC의 증식을 촉진한다.

[0006] FLT3L의 가용성 재조합 인간 단백질 형태는 인간에서 혈청 반감기가 5개의 연속 피하(SC) 용량 후 약 12 내지 28 시간이며, 28-일 치료 주기에 걸쳐 환자에게 매일 투여가 필요하다. 매일 투여는 환자 및 임상의 둘 모두에게 바람직하지 않으며, 일반적으로 2 내지 3주마다 1회인 다른 승인된 면역-종양학 치료제와 조율되지 않는 용량 일정이다. 더 오래 작용하는 항바이러스 치료제가 또한 바람직한 것으로 간주된다.

발명의 내용

[0007] 가용성 FLT3L에 비해 인간 대상에서 연장된 혈청 반감기를 갖는 FLT3L-Fc 융합 단백질이 제공된다.

[0008] 따라서, 일 태양에는, 면역글로불린 단편 결정화가능 영역(Fc 영역)에 작동가능하게 연결된 인간 fms 관련 티로신 키나제 3 리간드(FLT3L) 세포의 도메인을 포함하며, 여기서 FLT3L 세포의 도메인의 C-말단으로부터 5개 이상의 아미노산이 절단되고/되거나 Fc 영역이 힌지 영역을 포함하지 않는 융합 단백질이 제공된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 인간 FLT3L 세포의 도메인으로부터 유래된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 인간 FLT3L 세포의 도메인이다. 일부 실시 형태에서, 융합 단백질은 인간 FLT3에 결합할 수 있다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 FLT3L 동형 1 또는 FLT3L 동형 2로부터의 것이다. 일부 실시 형태에서는, FLT3L 세포의 도메인의 C-말단으로부터 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이상의 아미노산이 절단된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 아미노산 서열 PTAPQ(서열 번호 85), APTAPQ(서열 번호 86), TAPTAPQ(서열 번호 87), ATAPTAPQ(서열 번호 88), EATAPTAPQ(서열 번호 89), 또는 LEATAPTAPQ(서열 번호 90), PTAPQP(서열 번호 91), APTAPQP(서열 번호 92), TAPTAPQP(서열 번호 93), ATAPTAPQP(서열 번호 94), EATAPTAPQP(서열 번호 95), 또는 LEATAPTAPQP(서열 번호 96)를 포함하지 않는다(예를 들어, 결실되거나, 제거되거나, 배제됨). 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 N-말단 신호 펩티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 하기 아미노산 치환 중 하나 이상을 포함한다: H8Y; K84E; S102A; 및/또는 S125A; 여기서 아미노산 잔기 위치는 서열 번호 1 내지 18, 21 내지 27, 또는 71 내지 81에 관련된다. 일부 실시 형태에서, 위치 102 및 125에서 세린 잔기 중 하나 또는 둘 모두는 알라닌으로 치환되며, 여기서 아미노산 잔기 위치는 서열 번호 1 내지 18, 21 내지 27, 또는 71 내지 81에 관련된다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4로부터의 것이다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 인간 IgG1 또는 IgG4로부터의 것이다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 인간 IgG1 동종형을 포함하고, N297A, N297G, N297Q, N297G, D265A, L234A, L235A, C226S, C229S, P238S, E233P, L234V, P238A, A327Q, A327G, P329A, P329G, K322A, L234F, L235E, P331S, T394D, A330L, M252Y, S254T, T256E, M428L, N434S, T366W, T366S, L368A, Y407V, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택된 잔기 위치에 Fc 영역 내의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 인간 IgG1 동종형을 포함하고, L234A, L234V, L234F, L235A, L235E, P331S, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택된 잔기 위치에 Fc 영역 내의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 인간 IgG4 동종형을 포함하고, E233P, F234V, F234A, L235A, G237A, E318A, S228P, L235E, T394D, M252Y, S254T, T256E, N297A, N297G, N297Q, T366W, T366S, L368A, Y407V, M428L, N434S, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택된 잔기 위치에 Fc 영역 내의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 표시된 위치(EU 인덱스 넘버링)에 하기 아미노산을 포함한다: (i) 위치 252에 티로신, 위치 254에 트레오닌, 및 위치 256에 글루탐산(YTE); 또는 (ii) 위치 428에 류신 및 위치 434에 세린(LS). 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 서열 번호 71 내지 81로 이루어진 균으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 서열 번호 103 내지 107로 이루어진 균으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 융합 단백질은 서열 번호 1 내지 18 및 21 내지 27로 이루어진 균으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 인간 IgG1로부터의 것이고, 힌지 영역을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인의 C-말단은 절단되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 융합 단백질은

서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시 형태에서, 융합 단백질은 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시 형태에서, 융합 단백질은 서열 번호 1, 2, 5, 7, 9, 10, 13, 15, 22, 23, 및 24로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지거나, 서열 번호 1, 2, 5, 7, 9, 10, 13, 15, 22, 23, 및 24로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며, 여기서 Fc 영역은 인간 IgG1 동종형으로부터 유래하고 힌지 영역을 포함하지 않으며, 예를 들어, 아미노산 서열 EPKSCDKTHTCPPCP(서열 번호 101) 또는 EPKSCDKTHTCPPCPAPELL(서열 번호 110)을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 인간 IgG4로부터의 것이며, FLT3L 세포의 도메인의 C-말단으로부터 5개 이상의 아미노산이 절단된다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 힌지 영역을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 융합 단백질은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시 형태에서, 융합 단백질은 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시 형태에서, 융합 단백질은 서열 번호 3, 4, 6, 8, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 25, 및 26으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지거나, 서열 번호 3, 4, 6, 8, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 25, 및 26으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며, 여기서 Fc 영역은 인간 IgG4 동종형으로부터 유래하고, 여기서 FLT3L 세포의 도메인의 C-말단으로부터 5개 이상의 아미노산이 절단되며, 예를 들어, 여기서 FLT3L 세포의 도메인은 아미노산 서열 PTAPQ(서열 번호 85)를 포함하지 않는다.

[0009] 추가의 태양에는, 서열 번호 19 및 20으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질이 제공된다.

[0010] 추가의 태양에는, (i) 서열 번호 1 내지 27로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 FLT3L-Fc 융합 단백질; 및 (ii) 제2 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이 제공된다. 일부 실시 형태에서, 제2 폴리펩티드는 표적화 모이어티 또는 도메인, 성장 인자, 사이토카인, 케모카인, 또는 TNF 슈퍼패밀리(TNFSF) 멤버를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 폴리펩티드는 FLT3L 세포의 도메인에 대해 N-말단에 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 폴리펩티드는 Fc 영역에 대해 C-말단에 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 폴리펩티드는 FLT3L 세포의 도메인과 Fc 영역 사이에 있다. 일부 실시 형태에서, 표적화 모이어티 도메인은 하기 표 B에 식별된 표적 단백질 또는 항원, 예컨대 제한 없이, CD19, MS4A1(CD20), CD22, IL2RA(CD25), CD27, TNFRSF8(CD30), CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD48, CD52, CD70, NT5E(CD73), ENTPD1(CD39), CD74, CD79b, CD80, CD86, IL3RA(CD123), PROM1(CD133), CD137, SDC1(CD138), 알파 태아단백질(AFP), c-Met; c-Kit; C-타입 렉틴 도메인 패밀리의 12 멤버 A(CLEC12A, CLL1, CD371); C-타입 렉틴 도메인 함유 9A(CLEC9A, CD370); 카드헤린 3(CDH3, p-카드헤린, PCAD); 탄산무수화효소 6(CA6); 탄산무수화효소 9(CA9, CAIX); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 3(CEACAM3); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 5(CEACAM5); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 6(CEACAM6, CD66c); 융모성 소마토모모트로핀 호르몬 1(CSH1, CS1); 응고 인자 III, 조직 인자(F3, TF); 콜렉틴 서브패밀리 멤버 10(COLEC10); 델타 유사 표준 노치 리간드 3(DLL3); 엑토뉴클레오티드 피로포스파타제/포스포다이에스테라제 3(ENPP3); 에프린 A1(EFNA1); 표피 성장 인자 수용체(EGFR); EGFR 변이체 III(EGFRvIII); EPH 수용체 A2(EPHA2); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); erb-b2 수용체 티로신 키나제 2(ERBB2; HER2); 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP); 섬유아세포 성장 인자 수용체 2(FGFR2); 섬유아세포 성장 인자 수용체 3(FGFR3); 폴레이트 하이드롤라제 1(FOLH1, PSMA); 폴레이트 수용체 1(FOLR1, FR α); GD2 강글리오사이드; 당단백질 NMB(GPNMB, 오스테오액티빈); 구아닐레이트 사이클라제 2C(GUCY2C, GCC); 인간 유두종 바이러스(HPV) E6; HPV E7; 구조적합성 복합체(MHC) 클래스 I-제시 신생항원; 구조적합성 복합체(MHC) 클래스 II-제시 신생항원; 구조적합성 복합체, 클래스 I, E(HLA-E); 구조적합성 복합체, 클래스 I, F(HLA-F); 구조적합성 복합체, 클래스 I, G(HLA-G, MHC-G); 인테그린 서브유닛 베타 7(ITGB7); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B1(LILRB1, ILT2); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B2(LILRB2, ILT4); LY6/PLAUR 도메인 함유 3(LYPD3, C4.4A); 글리코판 3(GPC3); KRAS 원-종양유전자, GTPase(KRAS); MAGE 패밀리의 멤버 A1(MAGEA1); MAGE 패밀리의 멤버 A3(MAGEA3); MAGE 패밀리의 멤버 A4(MAGEA4); MAGE 패밀리의 멤버 A11(MAGEA11); MAGE 패밀리의 멤버 C1(MAGEC1); MAGE 패밀리의 멤버 C2(MAGEC2); MAGE 패밀리의 멤버 D1(MAGED1); MAGE 패밀리의 멤버 D2(MAGED2); 메소텔린(MSLN); 뮤신 1(MUC1) 및 이의 스플라이스 변이체(예를 들어, MUC1/C, D, 및 Z); 뮤신 16(MUC16); 넥틴(NDN); 넥틴 세포 부착 분자 4(NECTIN4); SLIT 및 NTRK 유사 패밀리의 멤버

6(SLITRK6); 전골수구성 백혈병(PML, TRIM19); 단백질 티로신 키나제 7(비활성)(PTK7); SLAM 패밀리 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7, 19A, CD319, CRACC, CS1); 시알산 결합 Ig 유사 력틴 7(SIGLEC7); 시알산 결합 Ig 유사 력틴 9(SIGLEC9); 용질 담체 패밀리 34(소듐 포스페이트), 멤버 2(SLC34A2); 용질 담체 패밀리 39 멤버 6(SLC39A6; LIV1); STEAP 패밀리 멤버 1(STEAP1); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40, 또는 CD134); TNF 수퍼패밀리 멤버 9(TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 10a(TNFRSF10A, DR4, CD261, TRAILR1); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 10b(TNFRSF10B, DR5, CD262, TRAILR2); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 13B(TNFRSF13B; CD267, TAC1, IGAD2); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 17(TNFRSF17, BCMA, CD269); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 18(TNFRSF18, GITR, 또는 CD357); 트랜스페린(TF); 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1); 영양막 당단백질(TPBG, 5T4); 트로피닌(TRO, MAGED3); 종양 관련 칼슘 신호 변환기 2(TACSTD2, TROP2, EGP1); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 및 루이스 Y 항원에 결합한다.

[0011] 관련 태양에는, 상기 및 본 명세서에 기재된 바와 같은, 2개(즉, 제1 및 제2)의 동일한 FLT3L-Fc 융합 단백질을 포함하는 동종이량체가 제공된다. 관련 태양에는, 상기 및 본 명세서에 기재된 바와 같은, 2개(즉, 제1 및 제2)의 동일하지 않은 FLT3L-Fc 융합 단백질을 포함하는 이종이량체가 제공된다. 그러한 이종이량체의 다양한 실시 형태에서, 제1 FLT3L-Fc 융합 단백질과 제2 FLT3L-Fc 융합 단백질 사이에 FLT3L 도메인은 동일하고 Fc 영역은 상이하다.

[0012] 추가의 태양에는, 상기 및 본 명세서에 기재된 바와 같은, FLT3L-Fc 융합 단백질, 및 제2 Fc 영역에 융합된 표적화 모이어티 도메인을 포함하는 제2 융합 단백질을 포함하는 이종이량체가 제공된다. 일부 실시 형태에서, 표적화 모이어티 도메인은 하기 표 B에 식별된 표적 단백질 또는 항원, 예컨대 제한 없이 CD19, MS4A1(CD20), CD22, IL2RA(CD25), CD27, TNFRSF8(CD30), CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD48, CD52, CD70, NT5E(CD73), ENTPD1(CD39), CD74, CD79b, CD80, CD86, IL3RA(CD123), PROM1(CD133), CD137, SDC1(CD138), 알파 태아단백질(AFP), c-Met; c-Kit; C-타입 력틴 도메인 패밀리 12 멤버 A(CLEC12A, CLL1, CD371); C-타입 력틴 도메인 함유 9A(CLEC9A, CD370); 카르헤린 3(CDH3, p-카르헤린, PCAD); 탄산무수화효소 6(CA6); 탄산무수화효소 9(CA9, CAIX); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 3(CEACAM3); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 5(CEACAM5); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 6(CEACAM6, CD66c); 용모성 소마토모모트로핀 호르몬 1(CSH1, CS1); 응고 인자 III, 조직 인자(F3, TF); 콜렉틴 서브패밀리 멤버 10(COLEC10); 델타 유사 표준 노치 리간드 3(DLL3); 엑토뉴클레오티드 피로포스파타제/포스포다이에스테라제 3(ENPP3); 에프린 A1(EFNA1); 표피 성장 인자 수용체(EGFR); EGFR 변이체 III(EGFRvIII); EPH 수용체 A2(EPHA2); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); erb-b2 수용체 티로신 키나제 2(ERBB2; HER2); 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP); 섬유아세포 성장 인자 수용체 2(FGFR2); 섬유아세포 성장 인자 수용체 3(FGFR3); 폴레이트 하이드롤라제 1(FOLH1, PSMA); 폴레이트 수용체 1(FOLR1, FR α); GD2 강글리오사이드; 당단백질 NMB(GPNMB, 오스테오엑틴); 구아닐레이트 사이클라제 2C(GUCY2C, GCC); 인간 유두종 바이러스(HPV) E6; HPV E7; 주조직적합성 복합체(MHC) 클래스 I-제시 신생항원, 주조직적합성 복합체(MHC) 클래스 II-제시 신생항원, 주조직적합성 복합체, 클래스 I, E(HLA-E); 주조직적합성 복합체, 클래스 I, F(HLA-F); 주조직적합성 복합체, 클래스 I, G(HLA-G, MHC-G); 인테그린 서브유닛 베타 7(ITGB7); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B1(LILRB1, ILT2); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B2(LILRB2, ILT4); LY6/PLAUR 도메인 함유 3(LYPD3, C4.4A); 글리퍼칸 3(GPC3); KRAS 원-종양유전자, GTPase(KRAS); MAGE 패밀리 멤버 A1(MAGEA1); MAGE 패밀리 멤버 A3(MAGEA3); MAGE 패밀리 멤버 A4(MAGEA4); MAGE 패밀리 멤버 A11(MAGEA11); MAGE 패밀리 멤버 C1(MAGEC1); MAGE 패밀리 멤버 C2(MAGEC2); MAGE 패밀리 멤버 D1(MAGED1); MAGE 패밀리 멤버 D2(MAGED2); 메소텔린(MSLN); 뮤신 1(MUC1) 및 이의 스플라이스 변이체(예를 들어, MUC1/C, D, 및 Z); 뮤신 16(MUC16); 넥틴(NDN); 넥틴 세포 부착 분자 4(NECTIN4); SLIT 및 NTRK 유사 패밀리 멤버 6(SLITRK6); 전골수구성 백혈병(PML, TRIM19); 단백질 티로신 키나제 7(비활성)(PTK7); SLAM 패밀리 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7, 19A, CD319, CRACC, CS1); 시알산 결합 Ig 유사 력틴 7(SIGLEC7); 시알산 결합 Ig 유사 력틴 9(SIGLEC9); 용질 담체 패밀리 34(소듐 포스페이트), 멤버 2(SLC34A2); 용질 담체 패밀리 39 멤버 6(SLC39A6; LIV1); STEAP 패밀리 멤버 1(STEAP1); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40, 또는 CD134); TNF 수퍼패밀리 멤버 9(TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 10a(TNFRSF10A, DR4, CD261, TRAILR1); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 10b(TNFRSF10B, DR5, CD262, TRAILR2); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 13B(TNFRSF13B; CD267, TAC1, IGAD2); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 17(TNFRSF17, BCMA, CD269); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 18(TNFRSF18, GITR, 또는 CD357); 트랜스페린(TF); 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1); 영양막 당단백질(TPBG, 5T4); 트로피닌(TRO, MAGED3); 종양 관련 칼슘 신호 변환기 2(TACSTD2, TROP2, EGP1); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 및 루이스 Y 항원에 결합한다. 일부 실시 형태에서, 표적화 모이어티 도메인은 항원-결합 항체 단편을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항체 단편은 Fab 또는 단일-사슬 가변 단편(scFv)을 포함한다. 일부 실시

형태에서, 표적화 모이어티 도메인은 비-면역글로불린 결합 모이어티 또는 항체 모방 단백질을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 비-면역글로불린 항원-결합 도메인 또는 항체 모방 단백질은 아드넥틴, 아피바디 분자, 아필린, 아피머, 아피틴, 알파바디, 안티칼린, 캠프트드 압타머, 아르마딜로 반복 단백질(ARM), 아트리머, 아비머, 설계된 안키린 반복 단백질(DARPin®), 피노머, 노틴, 쿠니츠 도메인(Kunitz domain) 캠프트드, 모노바디, 및 나노CLAMP로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 둘 모두는 힌지 영역을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 이종이량체는 제1 Fc 영역과 제2 Fc 영역 사이의 상호작용에 의해 안정화된다. 일부 실시 형태에서, 이종이량체는 이종이량체성 인간 IgG1 또는 인간 IgG4를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이종이량체성 인간 IgG1 또는 인간 IgG4는 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역을 포함하고, 이는 표시된 위치(EU 넘버링)에 하기 아미노산을 포함한다: (i) 제1 Fc 영역은 위치 366에 트립토판을 포함하고(T366W); 제2 Fc 영역은 위치 366에 세린(T366S), 위치 368에 알라닌(L368A), 및 위치 407에 발린(Y407V)을 포함함; (ii) 제1 Fc 영역은 위치 366에 세린(T366S), 위치 368에 알라닌(L368A), 및 위치 407에 발린(Y407V)을 포함함; 제2 Fc 영역은 위치 366에 트립토판을 포함함(T366W); (iii) 제1 Fc 영역은 위치 354에 시스테인(S354C), 위치 366에 트립토판(T366W)을 포함함; 제2 Fc 영역은 위치 349에 시스테인(Y349C), 위치 366에 세린(T366S), 위치 368에 알라닌(L368A), 및 위치 407에 발린(Y407V)을 포함함; 또는 (iv) 제1 Fc 영역은 위치 349에 시스테인(Y349C), 위치 366에 세린(T366S), 위치 368에 알라닌(L368A), 및 위치 407에 발린(Y407V)을 포함함; 제2 Fc 영역은 위치 354에 시스테인(S354C), 위치 366에 트립토판(T366W)을 포함함.

[0013] 추가의 태양에는, 치료제 또는 검출가능한 표지에 부착됨; (i) 상기 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 또는 그러한 FLT3L-Fc 단백질의 동종이량체 또는 이종이량체를 포함하는 집합체가 제공된다. 일부 실시 형태에서, 치료제는 공유적으로 연결된다. 일부 실시 형태에서, 치료제는 작은 유기 화합물이다. 일부 실시 형태에서, 치료제는 톨-유사 수용체(TLR) 또는 인터페론 유전자 자극제(STING) 수용체의 작용제 또는 활성화제이다. 일부 실시 형태에서, TLR 작용제 또는 활성화제는 TLR2 작용제, TLR3 작용제, TLR4 작용제, TLR5 작용제, TLR7 작용제, TLR8 작용제, 및 TLR9 작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, TLR7 작용제는 GS 9620, DS-0509, LHC-165, 및 TMX-101(이미퀴모드)로 이루어진 군으로부터 선택되고/되거나, TLR8 작용제는 GS-9688 및 NKTR-262(이중 TLR7/TLR8 작용제)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, STING 수용체 작용제 또는 활성화제는 ADU-S100(MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 5,6-다이메틸잔테논-4-아세트산(DMXAA), 사이클릭-GAMP(cGAMP), 및 사이클릭-다이-AMP로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 치료제는 면역 체크포인트 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 CD274(PDL1, PD-L1), 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1), 또는 CTLA4의 소분자 억제제이다. 일부 실시 형태에서, CD274 또는 PDCD1의 소분자 억제제는 GS-4224, GS-4416, INCB086550, 및 MAX10181로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, CTLA4의 소분자 억제제는 BPI-002이다.

[0014] 추가의 태양에는, 상기 및 본 명세서에 기재된 바와 같은, FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 일부 실시 형태에서, 폴리뉴클레오티드는 DNA, cDNA, RNA, 또는 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 28 내지 70으로 이루어진 군으로부터 선택된 핵산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 동일한 핵산 서열을 포함한다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, FLT3L-Fc-인코딩 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결된 하나 이상의 조절 서열을 포함하는 발현 카세트가 추가로 제공된다.

[0015] 추가의 태양에는, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터, 또는 그러한 FLT3L-Fc-인코딩 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 카세트가 제공된다. 일부 실시 형태에서, 벡터는 플라스미드 벡터 또는 바이러스 벡터이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 벡터는 종양용해성 바이러스 벡터를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 벡터는 DNA 바이러스 또는 RNA 바이러스를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 벡터는 아데노바이러스과(예를 들어, 아데노바이러스), 아레나바이러스과(예를 들어, 림프구성 맥락수막염 바이러스(lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus), 칼리 맘마레나바이러스(Cali mammarenavirus)(피친데 맘마레나바이러스(Pichinde mammarenavirus)로도 알려짐), 폭스바이러스과(예를 들어, 백신시아 바이러스(Vaccinia virus)), 헤르페스바이러스과(예를 들어, 헤르페스바이러스, 예를 들어, HSV-1), 파르보바이러스과(예를 들어, 파르보바이러스 H1), 레오바이러스과(예를 들어, 레오바이러스), 피코르나바이러스과(예를 들어, 콕사키바이러스, 세네카 밸리 바이러스(Seneca Valley Virus), 폴리오바이러스), 파라믹소바이러스과(예를 들어, 홍역 바이러스, 뉴캐슬병 바이러스(NDV: Newcastle disease virus)), 람도바이러스과(예를 들어, 수포성 구내염 바이러스(VSV)), 토가바이러스과(예를 들어, 알파바이러스, 신드비스 바이러스), 엔테로바

이러스과(예를 들어, 에코바이러스)로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스 패밀리로부터의 것이다.

- [0016] 추가의 태양에는, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는, 지질 나노입자(LNP)와 같은 리포플렉스, 또는 그러한 FLT3L-Fc-인코딩 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 카세트 또는 벡터가 제공된다.
- [0017] 추가의 태양에는, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그러한 FLT3L-Fc-인코딩 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 카세트 또는 벡터를 포함하는 세포 또는 세포의 집단이 제공되며, 여기서 세포는 FLT3L-Fc 융합 단백질, 또는 그러한 FLT3L-Fc 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체를 발현한다. 일부 실시 형태에서, 세포 또는 세포의 집단은 진핵 세포이다. 일부 실시 형태에서, 세포 또는 세포의 집단은 포유류 세포, 곤충 세포, 식물 세포, 또는 효모 세포를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 포유류 세포는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 인간 세포이다. 일부 실시 형태에서, 인간 세포는 인간 배아 신장 세포이다. 일부 실시 형태에서, 세포는 융합 단백질 내의 N-연결되고/되거나 O-연결된 글리코실화 부위를 주로 시알릴화한다. 일부 실시 형태에서는, 융합 단백질 내의 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 또는 그 이상의 N-연결되고/되거나 O-연결된 글리코실화 부위가 시알릴화된다. 일부 실시 형태에서, 융합 단백질 내의 시알릴화된 N-연결되고/되거나 O-연결된 글리코실화 부위는 2 내지 7개의 시알산 잔기, 예를 들어, 3 내지 6개의 시알산 잔기, 예를 들어, 4 내지 5개의 시알산 잔기를 포함한다.
- [0018] 추가의 태양에는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 또는 그러한 FLT3L-Fc 융합 단백질을 포함하는 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 또는 접합체; 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그러한 FLT3L-Fc-인코딩 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 카세트, 벡터, 또는 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 수성 제형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 또는 그러한 FLT3L-Fc 융합 단백질을 포함하는 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 또는 접합체를 약 1 mg/ml 내지 약 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10mg/ml, 11 mg/ml, 12 mg/ml, 13 mg/ml, 14 mg/ml, 15 mg/ml, 16 mg/ml, 17 mg/ml, 18 mg/ml, 19 mg/ml, 또는 20 mg/ml 범위의 농도로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 동결건조된다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 하나 이상의 추가의 치료제, 예를 들어, 제2, 제3, 또는 제4 치료제를 추가로 포함한다.
- [0019] fms 관련 티로신 키나제 3(FLT3, CD135)을 발현하는 세포 또는 세포의 집단의 확장 및/또는 증식을 촉진하고/하거나 유도하고/하거나 증가시키는 방법이 추가로 제공된다. 일부 실시 형태에서 본 방법은, 세포 또는 세포의 집단을, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 또는 그러한 FLT3L-Fc 융합 단백질을 포함하는 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 또는 약제학적 조성물; 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그러한 FLT3L-Fc-인코딩 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 카세트, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 또는 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, FLT3을 발현하는 세포 또는 세포의 집단은 수지상 세포(예를 들어, cDC1 세포 및/또는 cDC2 세포), 단핵구-유래 수지상 세포(moDC), 및/또는 이들의 전구 세포를 포함한다. 일부 실시 형태에서, FLT3을 발현하는 세포 또는 세포의 집단은 조혈 전구 세포를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조혈 전구 세포는 통상의 림프구 전구체(CLP: Common Lymphoid Progenitor), 림프성 및 골수성 잠재력을 갖는 초기 전구체(EPLM: Early Progenitors with Lymphoid and Myeloid potential), 과립구-단핵구(GM) 전구체(GMP), 단핵구-유래 수지상 세포(moDC) 전구체, 및 Lineage-kit+Scal(LSK) 구획 내의 초기 다능성 전구체(MPP)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다양한 실시 형태에서, 세포 또는 세포의 집단은 시험관내 또는 생체내에서 접촉된다. 일부 실시 형태에서, 세포 또는 세포의 집단은 고형 종양 내에서 증식하거나 확장된다. 일부 실시 형태에서, 통상적인 수지상 세포(예를 들어, cDC1 및/또는 cDC2)는 증식하도록 유도되거나 확장된다. 일부 실시 형태에서, cDC1 수지상 세포(예를 들어, X-C 모티프 케모카인 수용체 1(XCR1), 트롬보모듈린(THBD, CD141), 및 C-타입 렉틴 도메인 함유 9A(CLEC9A)의 표면 발현에 대해 양성임)는 증식하도록 유도되거나 확장된다. 일부 실시 형태에서, C-C 모티프 케모카인 수용체 5(CCR5, CD195) 및/또는 X-C 모티프 케모카인 수용체 1(XCR1)을 그들의 세포 표면 상에 발현하는 수지상 세포는 증식하도록 유도되거나 확장된다. 일부 실시 형태에서, XCR1, 세포 부착 분자 1(CADM1), C-타입 렉틴 도메인 함유 9A(CLEC9A, CD370), 및 트롬보모듈린(THBD)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포 표면 단백질을 그들의 세포 표면 상에 발현하는 수지상 세포는 증식하도록 유도되거나 확장된다. 일부 실시 형태에서, CD1A, CD1C, CD1E, 신호 조절 단백질 알파(SIRPA; CD172A), CD207, 및 IgE 수용체 Ia(FCER1A)의 Fc 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포 표면 단백질을 그들의 세포 표면 상에 발현하는 수지상 세포는 증식하도록 유도되거나 확장된다. 일부 실시 형태에서, 염기성 류신 지퍼 ATF-유사 전사 인자

3(BATF3) 및 인터페론 조절 인자 8(IRF8)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 그들의 세포 표면 상에 발현하는 수지상 세포는 증식하도록 유도되거나 확장된다. 일부 실시 형태에서, BATF3, IRF8, THBD, CLEC9A, 및 XCR1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 그들의 세포 표면 상에 발현하는 수지상 세포는 증식하도록 유도되거나 확장된다. 일부 실시 형태에서, cDC2 수지상 세포(예를 들어, CD1c 분자(BDCA)의 표면 발현에 대해 양성인)는 증식하도록 유도되거나 확장된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 또는 약제학적 조성물은 대상 또는 환자, 예를 들어, 포유류, 예를 들어, 인간에게 투여된다.

[0020] 생체외에서 조혈 줄기 세포(HSC)를 확장시키는 방법으로서, 표현형 CD34+를 갖는 HSC가 확장되도록, 중간엽 계통 전구체 또는 줄기 세포(MLPSC), 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 또는 그러한 FLT3L-Fc 융합 단백질을 포함하는 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 또는 약제학적 조성물; 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그러한 FLT3L-Fc-인코딩 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 카세트, 벡터, 또는 리포플렉스, 예컨대 LNP의 유효량의 존재 하에 시험관내에서 HSC를 배양하는 단계를 포함하는 방법이 추가로 제공된다. 일부 실시 형태에서, HSC는 하나 이상의 히스톤 데아세틸라제 억제제(HDACi)의 존재 하에 추가로 배양된다. 일부 실시 형태에서, HDACi는 발프로산(VPA), 트리코스타틴 A(TSA), DLS3, MS275, 및 SAHA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HSC는 표현형 CD34+, CD90+ 또는 CD34+, CD45RA-, CD49f+를 가지며, 5배 이상, 10배 이상, 20배 이상, 또는 40배 이상으로 확장된다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 표현형 CD34+, CD90+ 또는 CD34+, CD45RA-, CD49f+를 갖는 세포를 단리하여 표현형 CD34+, CD90+ 또는 CD34+, CD45RA-, CD49f+를 갖는 세포의 농축된 집단을 제공하는 단계를 추가로 포함한다.

[0021] 관련 태양에는, 암 세포 또는 암 세포의 집단의 재발, 성장, 증식, 이동, 및/또는 전이를 예방하고/하거나 감소시키고/시키거나 억제하는 것을 필요로 하는 대상에서 암 세포 또는 암 세포의 집단의 재발, 성장, 증식, 이동, 및/또는 전이를 예방하고/하거나 감소시키고/시키거나 억제하는 방법이 제공된다. 다른 태양에는, T-세포 및/또는 NK 세포의 종양 침윤을 향상시키고/시키거나 촉진하고/하거나 증가시키는 것을 필요로 하는 대상에서 T-세포 및/또는 NK 세포의 종양 침윤을 향상시키고/시키거나 촉진하고/하거나 증가시키는 방법이 제공된다. 또한, 림프구감소증의 영향을 역전시키거나 그로부터의 회복을 향상시키고/시키거나 촉진하고/하거나 가속시키는 것을 필요로 하는 대상에서 림프구감소증의 영향을 역전시키거나 그로부터의 회복을 향상시키고/시키거나 촉진하고/하거나 가속시키는 방법이 제공된다. 바이러스 감염을 치료하거나 예방하는 방법이 추가로 제공된다. 또한, 바이러스의 복제를 억제하거나, 바이러스 감염을 치료하거나, 바이러스 감염의 증상의 발병을 지연시키는 것을 필요로 하는 대상에서 바이러스의 복제를 억제하거나, 바이러스 감염을 치료하거나, 바이러스 감염의 증상의 발병을 지연시키는 방법이 제공된다. 항암 요법 또는 항바이러스 요법에 대한 반응을 향상시키고/시키거나 개선하고/하거나 증가시키는 것을 필요로 하는 대상에서 항암 요법 또는 항바이러스 요법에 대한 반응을 향상시키고/시키거나 개선하고/하거나 증가시키는 방법이 추가로 제공된다. 백신에 의해 유도된 면역 반응을 촉진하고/하거나 증가시키고/시키거나 보충하고/하거나 부스팅하는 방법이 추가로 제공된다. 면역 체크포인트 단백질에 대한 반응을 향상시키고/시키거나 개선하고/하거나 증가시키는 것을 필요로 하는 대상에서 면역 체크포인트 단백질에 대한 반응을 향상시키고/시키거나 개선하고/하거나 증가시키는 방법이 추가로 제공된다. 일부 실시 형태에서 본 방법은, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 또는 그러한 FLT3L-Fc 융합 단백질을 포함하는 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 또는 약제학적 조성물; 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그러한 FLT3L-Fc-인코딩 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 카세트, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 또는 약제학적 조성물의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서는, 하나 이상의 추가의 치료제, 예를 들어, 제2, 제3, 및/또는 제4 치료제를 공동-투여한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 AGEN1884(잘리프렐리맵), AGEN1181, AGEN2034(발스틸리맵), AGEN1307, AGEN2373, AGEN1223, 및 GS-1423(AGEN1423; 제W02019/173692호 참조) 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 백신을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백신은 항바이러스 백신, 항박테리아 백신, 및 항암 백신(예를 들어, 신생항원 백신)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 백신은 A형 간염 바이러스(HAV), B형 간염 바이러스(HBV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 사이토메갈로바이러스(CMV), 단순 헤르페스 바이러스(HSV), 엡스타인-바 바이러스(EBV), 인간 오르토뉴모바이러스(orthopneumovirus), 또는 인간 호흡기 세포융합 바이러스(RSV), 인간 유두종 바이러스(HPV), 바리셀라-조스터(varicella-zoster) 바이러스, 홍역 바이러스, 이하선염 바이러스, 폴리오바이러스 백신, 인플루엔자 바이러스, 파라믹소바이러스, 로타바이러스, 지카 바이러스, 뎅기 바이러스, 에볼라 바이러스, 및 코로나바이러스로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스에 대한 항바이러스 백신을 포함한다. 일

부 실시 형태에서, 백신은 마이코박테리움 투베르쿨로시스(*mycobacterium tuberculosis*), 백일해, 과상풍, 디프테리아, 수막구균, 폐렴구균, 헤모필루스 인플루엔자, 콜레라, 장티푸스, 및 탄저병으로 이루어진 군으로부터 선택된 박테리아에 대한 항박테리아 백신을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 종양 용해성 바이러스 벡터를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 종양용해성 바이러스 벡터는 DNA 바이러스 또는 RNA 바이러스를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 벡터는 아데노바이러스과(예를 들어, 아데노바이러스), 아레나바이러스과(예를 들어, 림프구성 맥락수막염 바이러스, 칼리 맘마레나바이러스(피친데 맘마레나바이러스로도 알려짐), 폭스바이러스과(예를 들어, 백시니아 바이러스), 헤르페스바이러스과(예를 들어, 헤르페스바이러스, 예를 들어, HSV-1), 파르보바이러스과(예를 들어, 파르보바이러스 H1), 레오바이러스과(예를 들어, 레오바이러스), 피코르나바이러스과(예를 들어, 콕사키바이러스, 세네카 밸리 바이러스, 폴리오바이러스), 파라믹소바이러스과(예를 들어, 홍역 바이러스, 뉴캐슬병 바이러스(NDV)), 랩도바이러스과(예를 들어, 수포성 구내염 바이러스(VSV)), 토가바이러스과(예를 들어, 알파바이러스, 신드비스 바이러스), 엔테로바이러스과(예를 들어, 에코바이러스)로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스 패밀리로부터의 것이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 면역요법, 면역자극 요법, 사이토카인 요법, 케모카인 요법, 세포 요법, 유전자 요법, 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 면역요법은, CD19, MS4A1(CD20), CD22, IL2RA(CD25), CD27, TNFRSF8(CD30), CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD48, CD52, CD70, NT5E(CD73), ENTPD1(CD39), CD74, CD79b, CD80, CD86, IL3RA(CD123), PROM1(CD133), CD137, SDC1(CD138), 알파 태아단백질(AFP), c-Met; c-Kit; C-타입 렉틴 도메인 패밀리 12 멤버 A(CLEC12A, CLL1, CD371); C-타입 렉틴 도메인 함유 9A(CLEC9A, CD370); 카드헤린 3(CDH3, p-카드헤린, PCAD); 탄산무수화효소 6(CA6); 탄산무수화효소 9(CA9, CAIX); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 3(CEACAM3); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 5(CEACAM5); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 6(CEACAM6, CD66c); 응모성 소마토мам모트로핀 호르몬 1(CSH1, CS1); 응고 인자 III, 조직 인자(F3, TF); 콜렉틴 서브패밀리 멤버 10(COLEC10); 델타 유사 표준 노치 리간드 3(DLL3); 엑토뉴클레오티드 피로포스파타제/포스포다이에스테라제 3(ENPP3); 에프린 A1(EFNA1); 표피 성장 인자 수용체(EGFR); EGFR 변이체 III(EGFRvIII); EPH 수용체 A2(EPHA2); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); erb-b2 수용체 티로신 키나제 2(ERBB2, HER2); 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP); 섬유아세포 성장 인자 수용체 2(FGFR2); 섬유아세포 성장 인자 수용체 3(FGFR3); 폴레이트 하이드롤라제 1(FOLH1, PSMA); 폴레이트 수용체 1(FOLR1, FR α); GD2 강글리오사이드; 당단백질 NMB(GPNMB, 오스테오엑티빈); 구아닐레이트 사이클라제 2C(GUCY2C, GCC); 인간 유두종 바이러스(HPV) E6; HPV E7; 구조적합성 복합체(MHC) 클래스 I-제시 신생항원, 구조적합성 복합체(MHC) 클래스 II-제시 신생항원, 구조적합성 복합체, 클래스 I, E(HLA-E); 구조적합성 복합체, 클래스 I, F(HLA-F); 구조적합성 복합체, 클래스 I, G(HLA-G, MHC-G); 인테그린 서브유닛 베타 7(ITGB7); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B1(LILRB1, ILT2); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B2(LILRB2, ILT4); LY6/PLAUR 도메인 함유 3(LYPD3, C4.4A); 글리피칸 3(GPC3); KRAS 원-종양유전자, GTPase(KRAS); MAGE 패밀리 멤버 A1(MAGEA1); MAGE 패밀리 멤버 A3(MAGEA3); MAGE 패밀리 멤버 A4(MAGEA4); MAGE 패밀리 멤버 A11(MAGEA11); MAGE 패밀리 멤버 C1(MAGEC1); MAGE 패밀리 멤버 C2(MAGEC2); MAGE 패밀리 멤버 D1(MAGED1); MAGE 패밀리 멤버 D2(MAGED2); 메소텔린(MSLN); 뮤신 1(MUC1) 및 이의 스플라이스 변이체(예를 들어, MUC1/C, D, 및 Z); 뮤신 16(MUC16); 넥틴(NDN); 넥틴 세포 부착 분자 4(NECTIN4); SLIT 및 NTRK 유사 패밀리 멤버 6(SLITRK6); 전골수구성 백혈병(PML, TRIM19); 단백질 티로신 키나제 7(비활성)(PTK7); SLAM 패밀리 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7, 19A, CD319, CRACC, CS1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9); 용질 담체 패밀리 34(소듐 포스페이트), 멤버 2(SLC34A2); 용질 담체 패밀리 39 멤버 6(SLC39A6, LIV1); STEAP 패밀리 멤버 1(STEAP1); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40, 또는 CD134); TNF 수퍼패밀리 멤버 9(TNFSF9, 4-1BB-L, CD137L); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 10a(TNFRSF10A, DR4, CD261, TRAILR1); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 10b(TNFRSF10B, DR5, CD262, TRAILR2); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 13B(TNFRSF13B; CD267, TAC1, IGAD2); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 17(TNFRSF17, BCMA, CD269); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 18(TNFRSF18, GITR, CD357); 트랜스페린(TF); 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1); 영양막 당단백질(TPBG, 5T4); 트로피닌(TRO, MAGED3); 종양 관련 칼슘 신호 변환기 2(TACSTD2, TROP2, EGP1); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 및 루이스 Y 항원으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 표적 또는 종양 관련 항원(TAA)에 대해 지향된 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 항체 단편, 또는 이의 항체-약물 접합체, CD3-표적화 다중-특이적 분자, CD16-표적화 다중-특이적 분자, 또는 비-면역글로불린 항원-결합 도메인 또는 항체 모방 단백질을 공동-투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 항체 단편, 또는 이의 항체-약물 접합체, CD3-표적화 다중-특이적 분자, CD16-표적화 다중-특이적 분자, 또는 비-면역글로불린 항원-결합 도메인 또는 항체 모방 단백질은 구조적합성 복합체(MHC) 분자에 제시된 표적 또는 종양 관련 항원(TAA)의 에피토프(예를 들어, 신생항원)에 결합한다. 일부 실시 형태에서, TAA는 암 고환 항원이다. 일부 실

시 형태에서, 암 교환 항원은 아크로신 결합 단백질(ACRBP, CT23, OY-TE5-1, SP32), 알파 태아단백질(AFP, AFPD, FETA, HPAPF); A-키나제 고정 단백질 4(AKAP4, AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p82), ATPase 패밀리 AAA 도메인 함유 2(ATAD2, ANCCA, CT137, PRO2000), 키네토코어 스캐폴드 1(KNL1, AF15Q14, CASC5, CT29, D40, MCPH4, PPP1R55, Spc7, hKNL-1, hSpc105), 중심체 단백질 55(CEP55, C10orf3, CT111, MARCH, URCC6), 암/교환 항원 1A(CTAG1A, ES01, CT6.1, LAGE-2, LAGE2A, NY-ESO-1), 암/교환 항원 1B(CTAG1B, CT6.1, CTAG, CTAG1, ES01, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1), 암/교환 항원 2(CTAG2, CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ES02, LAGE-1, LAGE2B), CCCTC-결합 인자 유사(CTCFL, BORIS, CT27, CTCF-T, HMGB1L1, dJ579F20.2), 카테닌 알파 2(CTNNA2, CAP-R, CAPR, CDCBM9, CT114, CTNR), 암/교환 항원 83(CT83, CXorf61, KK-LC-1, KKLC1), 사이클린 A1(CCN1, CT146), DEAD-박스 헬리카제 43(DDX43, CT13, HAGE), 발생 만능성 관련 2(DPPA2, CT100, ECAT15-2, PESCRG1), 태아 및 성체 교환 발현 1(FATE1, CT43, FATE), FMR1 이웃(FMR1 neighbor)(FMR1NB, CT37, NY-SAR-35, NYSAR35), HORMA 도메인 함유 1(HORMAD1, CT46, NOHMA), 인슐린 유사 성장 인자 2 mRNA 결합 단백질 3(IGF2BP3, CT98, IMP-3, IMP3, KOC, KOC1, VICKZ3), 류신 지퍼 단백질 4(LUZP4, CT-28, CT-8, CT28, HOM-TE5-85), 림프구 항원 6 패밀리 멤버 K(LY6K, CT97, H5J001348, URLC10, ly-6K), 마엘스트롬 정자발생 트랜스포존 사일런서(maelstrom spermatogenic transposon silencer)(MAEL, CT128, SPATA35), MAGE 패밀리 멤버 A1(MAGEA1, CT1.1, MAGE1); MAGE 패밀리 멤버 A3(MAGEA3, CT1.3, HIP8, HYPD, MAGE3, MAGEA6); MAGE 패밀리 멤버 A4(MAGEA4, CT1.4, MAGE-41, MAGE-X2, MAGE4, MAGE4A, MAGE4B); MAGE 패밀리 멤버 A11(MAGEA11, CT1.11, MAGE-11, MAGE11, MAGEA-11); MAGE 패밀리 멤버 C1(MAGEC1, CT7, CT7.1); MAGE 패밀리 멤버 C2(MAGEC2, CT10, HCA587, MAGEE1); MAGE 패밀리 멤버 D1(MAGED1, DLXIN-1, NRAGE); MAGE 패밀리 멤버 D2(MAGED2, 11B6, BARTS5, BCG-1, BCG1, HCA10, MAGE-D2); 키네신 패밀리 멤버 20B(KIF20B, CT90, KRMP1, MPHOSPH1, MPP-1, MPP1); NDC80 키네토코어 복합체의 NUF2 성분(NUF2, CDCA1, CT106, NUF2R), 핵 RNA 방출 인자 2(NXF2, CT39, TAPL-2, TCP11X2); PAS 도메인 함유 억제자 1(PASD1, CT63, CT64, OXTES1), PDZ 결합 키나제(PBK, CT84, HEL164, Nori-3, SPK, TOPK); piwi 유사 RNA-매개 유전자 사일런싱 2(PIWIL2, CT80, HILI, PIWIL1L, mili); 흑색종에서 우선적으로 발현되는 항원(PRAME, CT130, MAPE, OIP-4, OIP4); 정자 관련 항원 9(SPAG9, CT89, HLC-6, HLC4, HLC6, JIP-4, JIP4, JLP, PHET, PIG6), 핵과 관련된 정자 단백질, X-연결, 패밀리 멤버 A1(SPANXA1, CT11.1, CT11.3, NAP-X, SPAN-X, SPAN-Xa, SPAN-Xb, SPANX, SPANX-A), SPANX 패밀리 멤버 A2(SPANXA2, CT11.1, CT11.3, SPANX, SPANX-A, SPANX-C, SPANXA, SPANXC), SPANX 패밀리 멤버 C(SPANXC, CT11.3, CTp11, SPANX-C, SPANX-E, SPANXE), SPANX 패밀리 멤버 D(SPANXD, CT11.3, CT11.4, SPANX-C, SPANX-D, SPANX-E, SPANXC, SPANXE, dJ171K16.1), SSX 패밀리 멤버 1(SSX1, CT5.1, SSRC), SSX 패밀리 멤버 2(SSX2, CT5.2, CT5.2A, HD21, HOM-MEL-40, SSX), 합사기 복합체 단백질 3(SYCP3, COR1, RPRGL4, SCP3, SPGF4), 교환 발현 14, 세포간 가교 형성 인자(TEX14, CT113, SPGF23), 전사 인자 Dp 패밀리 멤버 3(TFDP3, CT30, DP4, HCA661), 세린 프로테아제 50(PRSS50, CT20, TSP50), TTK 단백질 키나제(TTK, CT96, ESK, MPH1, MPS1, MPS1L1, PYT), 및 아연 핑거 단백질 165(ZNF165, CT53, LD65, ZSCAN7)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 비-면역글로불린 항원-결합 도메인 또는 항체 모방 단백질은 아드렉틴, 아피바디 분자, 아필린, 아피머, 아피틴, 알파바디, 안티칼린, 펩티드 압타머, 아르마딜로 반복 단백질(ARM), 아트리머, 아비머, 설계된 안키린 반복 단백질(DARPin®), 피노머, 노틴, 쿠니츠 도메인 펩티드, 모노바디, 및 나노CLAMP로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 면역요법은 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 길항제 또는 억제제 및/또는 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 활성화제 또는 작용제를 공동-투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48(SLAMF2), 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2, CD28H), CD84(LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1(CD20), CD244(SLAMF4); CD276(B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 11(IGSF11, VSIG3); 자연 살해 세포 세포독성 수용체 3 리간드 1(NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-관련 2(HHLA2, B7H7); 유도성 T 세포 공동-자극제(ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공동자극제 리간드(ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40); TNF 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFSF4, OX40L); TNFRSF8(CD30), TNFSF8(CD30L); TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9(CD137), TNFSF9(CD137L); TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10(TRAIL); TNFRSF14(HVEM, CD270), TNFSF14(HVEML); CD272(B 및 T 림프구 관련(BTLA)); TNFRSF17(BCMA, CD269), TNFSF13B(BAFF); TNFRSF18(GITR), TNFSF18(GITRL); MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 A(MICA); MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 B(MICB); CD274(CD274, PDL1, PD-L1); 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152); CD80(B7-1), CD28; 벡틴 세포 부착 분자 2(NECTIN2, CD112); CD226(DNAM-1); 폴리오마이어스 수용체(PVR) 세포 부착 분자(PVR, CD155); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT); T

세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 4(TIMD4; TIM4); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈락틴 9(LGALS9); 림프구 활성화 3(LAG3, CD223); 신호전달 림프구성 활성화 분자 패밀리 멤버 1(SLAMF1, SLAM, CD150); 림프구 항원 9(LY9, CD229, SLAMF3); SLAM 패밀리 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7, CD319); UL16 결합 단백질 1(ULBP1); UL16 결합 단백질 2(ULBP2); UL16 결합 단백질 3(ULBP3); 레티노산 초기 전사체 1E(RAET1E; ULBP4); 레티노산 초기 전사체 1G(RAET1G; ULBP5); 레티노산 초기 전사체 1L(RAET1L; ULBP6); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C2(KLRC2, CD159c, NKG2C); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C3(KLRC3, NKG2E); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C4(KLRC4, NKG2F); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 D1(KLRD1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 및 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 면역요법은 하나 이상의 T-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 억제제를 공동-투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, T-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 CD274(CD274, PDL1, PD-L1); 세포 예정사 1 리간드 2(PDCD1LG2, PD-L2, CD273); 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152); CD276(B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 11(IGSF11, VSIG3); TNFRSF14(HVEM, CD270), TNFSF14(HVEM); CD272(B 및 T 림프구 관련(BTLA)); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT); 림프구 활성화 3(LAG3, CD223); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈락틴 9(LGALS9); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 및 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 면역요법은 하나 이상의 T-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 작용제 또는 활성화제를 공동-투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, T-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 CD27, CD70; CD40, CD40LG; 유도성 T 세포 공동자극제(ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공동자극제 리간드(ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40); TNF 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFSF4, OX40L); TNFRSF9(CD137), TNFSF9(CD137L); TNFRSF18(GITR), TNFSF18(GITRL); CD80(B7-1), CD28; 넥틴 세포 부착 분자 2(NECTIN2, CD112); CD226(DNAM-1); 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 부착 분자(PVR, CD155)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 면역요법은 하나 이상의 NK-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 억제제를 공동-투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, NK-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 D1(KLRD1, CD94); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 및 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 면역요법은 하나 이상의 NK-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 작용제 또는 활성화제를 공동-투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, NK-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 CD16, CD226(DNAM-1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314); 및 SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7)을 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 PD-L1(CD274), PD-1(PDCD1), 또는 CTLA4의 단백질성 억제제(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 비-면역글로불린 항체 모방 단백질)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, CTLA4의 단백질성 억제제는 이필리무맙, 트레멜리무맙, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884(잘리프렐리맙), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308(PD-1/CTLA4), MGD-019(PD-1/CTLA4), KN-046(PD-1/CTLA4), MEDI-5752(CTLA4/PD-1), XmAb-20717(PD-1/CTLA4), 및

AK-104(CTLA4/PD-1)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, PD-L1(CD274) 또는 PD-1(PDCD1)의 단백질성 억제제는 펌프롤리주맵, 니볼루맵, 세미폴리맵, 피딜리주맵, AMP-224, MEDI0680(AMP-514), 스파르탈리주맵, 아테졸리주맵, 아벨루맵, 두르발루맵, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317(티스텔리주맵), GLS-010(WBP-3055), AK-103(HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001(토리팔리맵), JNJ-63723283, 케놀림주맵(CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210(캄펠리주맵), Sym-021, ABBV-181, PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042(도스타리맵), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001(WBP-3155, KN-035, IBI-308(신틸리맵), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015(IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308(PD-1/CTLA4), MGD-013(PD-1/LAG-3), FS-118(LAG-3/PD-L1) MGD-019(PD-1/CTLA4), KN-046(PD-1/CTLA4), MEDI-5752(CTLA4/PD-1), RO-7121661(PD-1/TIM-3), XmAb-20717(PD-1/CTLA4), AK-104(CTLA4/PD-1), M7824(PD-L1/TGFβ-EC 도메인), CA-170(PD-L1/VISTA), CDX-527(CD27/PD-L1), LY-3415244(TIM3/PDL1), 및 INBRX-105(4-1BB/PDL1)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 CD274(PDL1, PD-L1), 세포 예정자 1(PDCD1, PD1, PD-1), 또는 CTLA4의 소분자 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, CD274 또는 PDCD1의 소분자 억제제는 GS-4224, GS-4416, INCB086550, 및 MAX10181로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, CTLA4의 소분자 억제제는 BPI-002를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 면역요법은 자연 살해(NK) 세포, NK-T 세포, T 세포, 사이토카인-유도 살해(CIK) 세포, 대식세포(MAC) 세포, 중앙 침윤 림프구(TIL), 및 수지상 세포(DC)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포 요법을 공동-투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 세포 요법은 알파/베타 TCR T 세포, 감마/델타 TCR T 세포, 조절 T(Treg) 세포, 및 TRuC™ T 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 T 세포 요법을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 세포 요법은 NK-92 세포를 포함하는 NK 세포 요법을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 세포 요법은 대상에 대해 자가, 동계, 또는 동종이계인 세포를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 세포 요법은 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 세포를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 세포 요법에서의 세포는 CD19, MS4A1(CD20), CD22, IL2RA(CD25), CD27, TNFRSF8(CD30), CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD48, CD52, CD70, NT5E(CD73), ENTPD1(CD39), CD74, CD79b, CD80, CD86, IL3RA(CD123), PROM1(CD133), CD137, SDC1(CD138), 알파 태아단백질(AFP), c-Met; c-Kit; C-타입 렉틴 도메인 패밀리 12 멤버 A(CLEC12A, CLL1, CD371); C-타입 렉틴 도메인 함유 9A(CLEC9A, CD370); 카드헤린 3(CDH3, p-카드헤린, PCAD); 탄산무수화효소 6(CA6); 탄산무수화효소 9(CA9, CAIX); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 3(CEACAM3); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 5(CEACAM5); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 6(CEACAM6, CD66c); 용모성 소마토맘모트로핀 호르몬 1(CSH1, CS1); 응고 인자 III, 조직 인자(F3, TF); 콜렉틴 서브패밀리 멤버 10(COLEC10); 델타 유사 표준 노치 리간드 3(DLL3); 엑토뉴클레오티드 피로포스파타제/포스포다이에스테라제 3(ENPP3); 에프린 A1(EFNA1); 표피 성장 인자 수용체(EGFR); EGFR 변이체 III(EGFRvIII); EPH 수용체 A2(EPHA2); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); erb-b2 수용체 티로신 키나제 2(ERBB2; HER2); 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP); 섬유아세포 성장 인자 수용체 2(FGFR2); 섬유아세포 성장 인자 수용체 3(FGFR3); 폴레이트 하이드릴라제 1(FOLH1, PSMA); 폴레이트 수용체 1(FOLR1, FRα); GD2 강글리오사이드; 당단백질 NMB(GPNMB, 오스테오액티빈); 구아닐레이트 사이클라제 2C(GUCY2C, GCC); 인간 유두종 바이러스(HPV) E6; HPV E7; 구조적합성 복합체(MHC) 클래스 I-제시 신생항원, 구조적합성 복합체(MHC) 클래스 II-제시 신생항원, 구조적합성 복합체, 클래스 I, E(HLA-E); 구조적합성 복합체, 클래스 I, F(HLA-F); 구조적합성 복합체, 클래스 I, G(HLA-G, MHC-G); 인테그린 서브유닛 베타 7(ITGB7); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B1(LILRB1, ILT2); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B2(LILRB2, ILT4); LY6/PLAUR 도메인 함유 3(LYPD3, C4.4A); 글리피칸 3(GPC3); KRAS 원-종양유전자, GTPase(KRAS); MAGE 패밀리 멤버 A1(MAGEA1); MAGE 패밀리 멤버 A3(MAGEA3); MAGE 패밀리 멤버 A4(MAGEA4); MAGE 패밀리 멤버 A11(MAGEA11); MAGE 패밀리 멤버 C1(MAGEC1); MAGE 패밀리 멤버 C2(MAGEC2); MAGE 패밀리 멤버 D1(MAGED1); MAGE 패밀리 멤버 D2(MAGED2); 메소텔린(MSLN); 뮤신 1(MUC1) 및 이의 스플라이스 변이체(예를 들어, MUC1/C, D, 및 Z); 뮤신 16(MUC16); 넥틴(NDN); 넥틴 세포 부착 분자 4(NECTIN4); SLIT 및 NTRK 유사 패밀리 멤버 6(SLITRK6); 전골수구성 백혈병(PML, TRIM19); 단백질 티로신 키나제 7(비활성)(PTK7); SLAM 패밀리 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7, 19A, CD319, CRACC, CS1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9); 용질 담체 패밀리 34(소듐 포스페이트), 멤버 2(SLC34A2); 용질 담체 패밀리 39 멤버 6(SLC39A6; LIV1); STEAP 패밀리 멤버 1(STEAP1); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40, 또는 CD134); TNF 슈퍼패밀리 멤버 9(TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 10a(TNFRSF10A, DR4, CD261, TRAILR1); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 10b(TNFRSF10B, DR5, CD262, TRAILR2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 13B(TNFRSF13B; CD267, TACI, IGAD2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 17(TNFRSF17, BCMA, CD269); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 18(TNFRSF18, GITR, 또는 CD357); 트랜스페린(TF); 형질전환 성장

인자 베타 1(TGFB1); 영양막 당단백질(TPBG, 5T4); 트로피닌(TRO, MAGED3); 종양 관련 칼슘 신호 변환기 2(TACSTD2, TROP2, EGP1); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 및 루이스 Y 항원으로 이루어진 군으로부터 선택된 표적 또는 종양 관련 항원(TAA)에 결합한다(예를 들어, 키메라 항원 수용체(CAR)를 통해). 일부 실시 형태에서, 세포 요법에서의 세포는 구조적합성 복합체(MHC) 분자에 제시된 표적 또는 종양 관련 항원(TAA)의 에피토프(예를 들어, 신생항원)에 결합한다. 일부 실시 형태에서, TAA는 암 고환 항원이다. 일부 실시 형태에서, 암 고환 항원은 아크로신 결합 단백질(ACRBP, CT23, OY-TE5-1, SP32), 알파 태아단백질(AFP, AFPD, FETA, HPAPF); A-키나제 고정 단백질 4(AKAP4, AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p82), ATPase 패밀리 AAA 도메인 함유 2(ATAD2, ANCCA, CT137, PRO2000), 키네토코어 스캐폴드 1(KNL1, AF15Q14, CASC5, CT29, D40, MCPH4, PPP1R55, Spc7, hKNL-1, hSpc105), 중심체 단백질 55(CEP55, C10orf3, CT111, MARCH, URCC6), 암/고환 항원 1A(CTAG1A, ESO1, CT6.1, LAGE-2, LAGE2A, NY-ESO-1), 암/고환 항원 1B(CTAG1B, CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1), 암/고환 항원 2(CTAG2, CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B), CCCTC-결합 인자 유사(CTCF, BORIS, CT27, CTCF-T, HMGB1L1, dJ579F20.2), 카테닌 알파 2(CTNNA2, CAP-R, CAPR, CDCBM9, CT114, CTNR), 암/고환 항원 83(CT83, CXorf61, KK-LC-1, KKL1), 사이클린 A1(CCN1, CT146), DEAD-박스 헬리카제 43(DDX43, CT13, HAGE), 발생 만능성 관련 2(DPPA2, CT100, ECAT15-2, PESCRG1), 태아 및 성체 고환 발현 1(FATE1, CT43, FATE), FMR1 이웃(FMR1NB, CT37, NY-SAR-35, NYSAR35), HORMA 도메인 함유 1(HORMAD1, CT46, NOHMA), 인슐린 유사 성장 인자 2 mRNA 결합 단백질 3(IGF2BP3, CT98, IMP-3, IMP3, KOC, KOC1, VICKZ3), 류신 지퍼 단백질 4(LUZP4, CT-28, CT-8, CT28, HOM-TE5-85), 림프구 항원 6 패밀리 멤버 K(LY6K, CT97, HSJ001348, URLC10, ly-6K), 마엘스트롬 정자발생 트랜스포존 사일런서(MAEL, CT128, SPATA35), MAGE 패밀리 멤버 A1(MAGEA1, CT1.1, MAGE1); MAGE 패밀리 멤버 A3(MAGEA3, CT1.3, HIP8, HYPD, MAGE3, MAGEA6); MAGE 패밀리 멤버 A4(MAGEA4, CT1.4, MAGE-41, MAGE-X2, MAGE4, MAGE4A, MAGE4B); MAGE 패밀리 멤버 A11(MAGEA11, CT1.11, MAGE-11, MAGE11, MAGEA-11); MAGE 패밀리 멤버 C1(MAGEC1, CT7, CT7.1); MAGE 패밀리 멤버 C2(MAGEC2, CT10, HCA587, MAGEE1); MAGE 패밀리 멤버 D1(MAGED1, DLXIN-1, NRAGE); MAGE 패밀리 멤버 D2(MAGED2, 11B6, BARTS5, BCG-1, BCG1, HCA10, MAGE-D2); 키네신 패밀리 멤버 20B(KIF20B, CT90, KRMP1, MPHOSPH1, MPP-1, MPP1); NDC80 키네토코어 복합체의 NUF2 성분(NUF2, CDCA1, CT106, NUF2R), 핵 RNA 방출 인자 2(NXF2, CT39, TAPL-2, TCP11X2); PAS 도메인 함유 억제자 1(PASD1, CT63, CT64, OXTE51), PDZ 결합 키나제(PBK, CT84, HEL164, Nori-3, SPK, TOPK); piwi 유사 RNA-매개 유전자 사일런싱 2(PIWIL2, CT80, HILI, PIWIL1L, mili); 흑색종에서 우선적으로 발현되는 항원(PRAME, CT130, MAPE, OIP-4, OIP4); 정자 관련 항원 9(SPAG9, CT89, HLC-6, HLC4, HLC6, JIP-4, JIP4, JLP, PHET, PIG6), 핵과 관련된 정자 단백질, X-연결, 패밀리 멤버 A1(SPANXA1, CT11.1, CT11.3, NAP-X, SPAN-X, SPAN-Xa, SPAN-Xb, SPANX, SPANX-A), SPANX 패밀리 멤버 A2(SPANXA2, CT11.1, CT11.3, SPANX, SPANX-A, SPANX-C, SPANXA, SPANXC), SPANX 패밀리 멤버 C(SPANXC, CT11.3, CTp11, SPANX-C, SPANX-E, SPANXE), SPANX 패밀리 멤버 D(SPANXD, CT11.3, CT11.4, SPANX-C, SPANX-D, SPANX-E, SPANXC, SPANXE, dJ171K16.1), SSX 패밀리 멤버 1(SSX1, CT5.1, SSRC), SSX 패밀리 멤버 2(SSX2, CT5.2, CT5.2A, HD21, HOM-MEL-40, SSX), 합사기 복합체 단백질 3(SYCP3, COR1, RPRGL4, SCP3, SPGF4), 고환 발현 14, 세포간 가교 형성 인자(TEX14, CT113, SPGF23), 전사 인자 Dp 패밀리 멤버 3(TFDP3, CT30, DP4, HCA661), 세린 프로테아제 50(PRSS50, CT20, TSP50), TTK 단백질 키나제(TTK, CT96, ESK, MPH1, MPS1, MPS1L1, PYT), 및 아연 핑거 단백질 165(ZNF165, CT53, LD65, ZSCAN7)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 사이토카인 또는 케모카인 요법은 T 세포(알파/베타 TCR T 세포 및 감마/델타 TCR T 세포를 포함함), NK-T 세포, NK 세포, 및/또는 수지상 세포의 증식 또는 활성화를 촉진하거나 증가시키는 하나 이상의 면역자극성 사이토카인 또는 케모카인을 공동-투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 면역자극성 사이토카인 또는 케모카인은 IL 2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, 인터페론(IFN)- α , IFN- β , IFN- γ , CXCL9/Mig(인터페론- γ 에 의해 유도되는 모노카인), CXCL10/IP10(인터페론- γ -유도성 10 kDa 단백질) 및 CXCL11/I-TAC(인터페론-유도성 T 세포 α -화학유인물질), CXCL4/PF4(혈소판 인자 4), 단핵구 화학유인물질 단백질 2(MCP-2), 대식세포 염증 단백질 1 알파(MIP-1 α), 대식세포 염증 단백질 1 베타(MIP-1 β), 및 활성화시에 조절되는 정상 T 발현 및 분비 단백질(RANTES: regulated on activation normal T expressed and secreted protein)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 톨-유사 수용체(TLR); 인터페론 유전자 자극제(STING) 수용체; 유도성 T 세포 공동자극제(ICOS, CD278); 및/또는 TNF 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF) 멤버의 활성화제 또는 작용제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, TNF 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF) 멤버는 TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF4(OX40), TNFRSF5(CD40), TNFRSF6(FAS), TNFRSF7(CD27), TNFRSF8(CD30), TNFRSF9(4-1BB, CD137), TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10C(CD263, TRAILR3), TNFRSF10D(CD264, TRAILR4), TNFRSF11A(CD265, RANK), TNFRSF11B, TNFRSF12A(CD266), TNFRSF13B(CD267), TNFRSF13C(CD268), TNFRSF16(NGFR, CD271),

TNFRSF17(BCMA, CD269), TNFRSF18(GITR, CD357), TNFRSF19, TNFRSF21(CD358, DR6), 및 TNFRSF25(DR3)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, TNFRSF4(OX40 또는 CD134) 활성화제 또는 작용제는 INCAGN1949, 타볼리맵(MEDI0562), 포갈리주맵(MOXR0916/RG7888), MEDI6469, BMS 986178, PF-04518600, GSK3174998, IB1101, ATOR-1015, ABBV-368, 또는 SL-279252를 포함한다. 일부 실시 형태에서, TNFRSF9(4-1BB 또는 CD137) 활성화제 또는 작용제는 우렐루맵, BMS-663513, 우토밀루맵(PF-05082566), CTX-471, MP-0310, ADG-106, ATOR-1017, 또는 AGEN2373을 포함한다. 일부 실시 형태에서, TNFRSF18(GITR 또는 CD357) 활성화제 또는 작용제는 GWN323, MEDI1873, MK-1248, MK-4166, TRX518, INCAGN1876, BMS-986156, BMS-986256, AMG-228, ASP1951(PTZ 522), FPA-154, 또는 OMP-336B11을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40, 또는 CD134) 및 TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 18(TNFRSF18, GITR, 또는 CD357)에 동시에 결합하는 분자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, TLR 작용제 또는 활성화제는 TLR2 작용제, TLR3 작용제, TLR4 작용제, TLR5 작용제, TLR7 작용제, TLR8 작용제, 및 TLR9 작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, TLR7 작용제는 GS 9620, DS-0509, LHC-165, 및 TMX-101(이미퀴모드)로 이루어진 군으로부터 선택되고/되거나, TLR8 작용제는 GS-9688 및 NKTR-262(이중 TLR7/TLR8 작용제)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, STING 수용체 작용제 또는 활성화제는 ADU-S100(MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 5,6-다이메틸잔테논-4-아세트산(DMXAA), 사이클릭-GAMP(cGAMP), 및 사이클릭-다이-AMP로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 항-CD47 항체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항-CD47 항체는 마그롤리맵이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 SIRP알파의 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, SIRP알파 억제제는 AL-008, RRx-001, CTX-5861, FSI-189(GS-0189), ES-004, BI765063, ADU1805, 및 CC-95251로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 단백질 티로신 포스파타제, 비-수용체 타입 11(PTPN11 또는 SHP2), 골수 세포 백혈병 서열 1(MCL1) 세포자멸 조절제, 미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 키나제 1(MAP4K1)(조혈 전구체 키나제 1(HPK1)로도 지칭됨), 촉매 서브유닛 알파(PIK3CA), 촉매 서브유닛 베타(PIK3CB), 촉매 서브유닛 감마(PIK3CG), 및 촉매 서브유닛 델타(PIK3CD)를 포함하는 포스포타디일노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제, 다이아실글리세롤 키나제 알파(DGKA, DAGK, DAGK1, 또는 DGK-알파), 5'-뉴클레오티다제 엑토(NT5E 또는 CD73), 엑토뉴클레오시드 트라이포스페이트 다이포스포하이드롤라제 1(ENTPD1 또는 CD39), 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1 또는 TGFβ), 헴 옥시게나제 1(HMOX1, HO-1, 또는 HO1), 헴 옥시게나제 2(HMOX2, HO-2, 또는 HO2), 혈관 내피 성장 인자 A(VEGFA 또는 VEGF), erb-b2 수용체 티로신 키나제 2(ERBB2, HER2, HER2/neu, 또는 CD340), 표피 성장 인자 수용체(EGFR, ERBB, ERBB1, 또는 HER1), ALK 수용체 티로신 키나제(ALK, CD246), 폴리(ADP-리보스) 중합효소 1(PARP1), 폴리(ADP-리보스) 중합효소 2(PARP2), TCDD 유도성 폴리(ADP-리보스) 중합효소(TIPARP, PARP7), 사이클린 의존성 키나제 4(CDK4), 사이클린 의존성 키나제 6(CDK6), TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 14(TNFRSF14, HVEM, CD270), Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT), X-연결 세포자멸 억제제(XIAP, BIRC4, IAP-3), 바클로바이러스 IAP 반복 함유 2(BIRC2, cIAP1), 바클로바이러스 IAP 반복 함유 3(BIRC3, cIAP2), 바클로바이러스 IAP 반복 함유 5(BIRC5, 서바이빈), C-C 모티프 케모카인 수용체 2(CCR2, CD192), C-C 모티프 케모카인 수용체 5(CCR5, CD195), C-C 모티프 케모카인 수용체 8(CCR8, CDw198), C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2, CD182), C-X-C 모티프 케모카인 수용체 3(CXCR3, CD182, CD183), C-X-C 모티프 케모카인 수용체 4(CXCR4, CD184), 사이토카인 유도성 SH2 함유 단백질(CISH), 아르키나제(ARG1, ARG2), 탄산무수화효소(CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14), 프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제 1(PTGS1, COX-1), 프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제 2(PTGS2, COX-2), 분비 포스포리파제 A2, 프로스타글란딘 E 신타제(PTGES, PGES), 아라키도네이트 5-리폭시게나제(ALOX5, 5-LOX), 가용성 에폭사이드 하이드롤라제 2(EPHX2), 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 1(IDO1), 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 2(IDO2), 저산소증 유도성 인자 1 서브유닛 알파(HIF1A), 안지오펜에틴 1(ANGPT1), 내피 TEK 티로신 키나제(TIE-2, TEK), 야누스 키나제 1(JAK1), 카테닌 베타 1(CTNNB1), 히스톤 데아세틸라제 9(HDAC9), 5'-3' 엑소리보뉴클레아제 1(XRN1), 및/또는 WRN RecQ 유사 헬리카제(WRN)의 억제제 또는 길항제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 억제제는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 항체-약물 접합체, CD3-표적화 다중-특이적 분자, CD16-표적화 다중-특이적 분자, 비-면역글로불린 항원 결합 분자, 또는 항체 모방 단백질을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 억제제는 억제성 핵산(예를 들어, siRNA)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 억제제는 작은 유기 분자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 5'-뉴클레오티다제 엑토(NT5E 또는 CD73)의 억제제는 MEDI9447(올레클루맵), CPI-006, BMS-986179, IPH5301, TJ4309(TJD5), NZV-930, AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708, GS-1423(AGEN1423), 및 PBF-1662로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, CCR2 및/또는 CCR5의 억제제는 BMS-813160, PF-04136309, 및 CCX-872로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, MCL1의

억제제는 AMG-176, AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A 1210477, UMI-77, 및 JKY-5-037로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, PTPN11 또는 SHP2의 억제제는 TNO155(SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, 및 RMC-4630으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 야누스 키나제 1(JAK1)의 억제제는 필고티닙, 토파시티닙, 바리시티닙, 및 ABT-494로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 조절 T 세포(Treg) 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 대상은 추가로 방사선 요법을 받는다. 일부 실시 형태에서, 방사선 요법은 정위 신체 방사선 요법(SBRT)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 하나 이상의 항신생물제 또는 화학치료제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 항신생물제 또는 화학치료제는 뉴클레오시드 유사체(예를 들어, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 사이타라빈, 클라드리빈, 펜토스타틴, 플루다라빈), 탁산(예를 들어, 파클리탁셀, nab-파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀), 백금 배위 착물(시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴, 다이사이클로플라틴, 엡타플라틴, 로바플라틴, 미리플라틴), 다이하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR) 억제제(예를 들어, 메토티렉세이트, 트리메트렉세이트, 페메트렉세드), 토포아이소머라제 억제제(예를 들어, 독소루비신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에니포시드, 에피루비신, 에토포시드, 이다루비신, 이리노테칸, 미톡산트론, 픽산트론, 소부족산, 토포테칸, 이리노테칸, MM-398(리포좀 이리노테칸), 보사록신 및 GPX-150, 알독소루비신, AR-67, 마벨레르티닙, AST-2818, 아비티닙(ACEA-0010), 이로폴벤(MGI-114)), 알킬화제(예를 들어, 질소 머스타드(예를 들어, 사이클로포스파미드, 클로르메틴, 우라무스틴 또는 우라실 머스타드, 펠팔란, 클로람부실, 이포스파미드, 벤다무스틴, 테모졸로미드, 카르무스틴), 니트로소우레아(예를 들어, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신), 알킬 설포네이트(예를 들어, 부설판)), 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 FOLFOX 치료법, FOLFIRI 치료법, FOLFIRINOX 치료법을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 항바이러스 요법을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스 요법은 B형 간염 바이러스(HBV) 치료제를 공동-투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, HBV 치료제는 HBV 백신, HBV 중합효소 억제제, 면역조절제, 인터페론 알파 수용체 리간드, 히알루로니다제 억제제, B형 간염 표면 항원(HBsAg) 억제제, 사이클로필린 억제제, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 짧은 간섭 RNA(siRNA), 또는 HBV 바이러스 mRNA를 표적화하는 DNA-지향 RNA 간섭(ddRNAi), 엔도뉴클레아제 조절제(예를 들어, PGN-514), 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제(예를 들어, 트리미독스), HBV 복제 억제제, 비표준 RNA 중합효소 PAPD5 및 PAPD7 억제제(예를 들어, siRNA), 공유적으로 폐쇄된 원형 DNA 억제제(cccDNA), 카스파제 9 자극제(예를 들어, ENOB-HB-01), CD3 조절제(예를 들어, IMC-I109V), Ffar2 및 Ffar3 작용제(예를 들어, SFA-001), 추가의 HBV 항체, CCR2 케모카인(예를 들어, 프로파게트라마늄), FXR 작용제, 티모신 길항제, 핵단백질 조절제, 레티노산-유도성 유전자 자극제 1, 아르기나제 억제제(예를 들어, 아스토드리머, CB-1158, C-201, 레스미노스타트), 엔도뉴클레아제 억제제(예를 들어, PGN-154), 리보뉴클레아제 리덕타제 억제제(예를 들어, 트리미독스), 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NNRTI), HBV 복제 억제제, 캡시드 억제제, 전사체 억제제, CAR-T 세포 요법, TCR-T 세포 요법, 및 HCV 비구조 단백질의 억제제(예를 들어, NS5A 억제제(예를 들어, 레디파스비어, 벨파타스비어), NS5B 억제제(예를 들어, 소포스부비어, 메리시타빈), NS3 억제제(예를 들어, 복실라프렐비어))로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HBV 백신은 HBsAg-HBIG 복합체, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB(정맥내), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, 캡티드 백신(엡실론PA-44), Hepatrol-07, NASVAC(NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2(HepTcell), NU-500, HBVax, im/TriGrid/항원 백신, Mega-CD40L-면역증강 백신, HepB-v, RG7944(INO-1800), 재조합 VLP-기반 치료 백신(HBV 감염, VLP Biotech), B형 간염 치료 DNA 백신, AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050, VVX-001, GSK-3528869A(ChAd155-hli-HBV + MVA-HBV +Hbc-HBs/AS01B-4), VBI-2601, VTP-300(ChAdOx1-SIi-HBV-CPmut-TPA-Ssh 프라임 및 MVA-SIi-HBV-CPmut-TPA-Ssh 부스트), MVA-BN, AVA-2100, HBV-ADV311, YS-HBV-002, 및 Lm HBV로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HBV 중합효소 억제제는 아데포비어(HEPSERA®), 엠트리시타빈(EMTRIVA®), 테노포비어 디소프록실 푸마레이트(VIREAD®), 테노포비어 알라펜아미드, 테노포비어, 테노포비어 디소프록실, 테노포비어 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 테노포비어 디피복실, 테노포비어 디피복실 푸마레이트, 테노포비어 옥타데실옥시에틸 에스테르, CMX-157, 테노포비어 엑살리텍스, 베시포비어, 엔테카비어(BARACLUD®), 엔테카비어 말레에이트, 텔비부딘(TYZEKA®), 필로실로비어, 프라데포비어, 클레부딘, 리바비린, 라미부딘(EPIVIR-HBV®), 포스파지드, 팜시클로비어, 푸솔린, 메타카비어, ATI-2173, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, 테노포비어 디소프록실 아스파르테이트, 테노포비어 디소프록실 오로테이트, 및 HS-10234로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 면역조절제는 린타톨리모드, 이미돌 하이드로클로라이드, ingaron, dermaVir, plaquenil(하이드록시클로로퀸), proleukin, 하이드록시우레아, 마이코페놀레이트 모페틸(MPA) 및 그의 에스테르 유도체 마이코페놀

레이트 모페틸(MMF), JNJ-440, WF-10, AB-452, 리바비린, IL-12, INO-9112, 중합체 폴리에틸렌이민(PEI), 게폰, VGV-1, MOR-22, CRV-431, JNJ-0535, TG-1050, ABI-H2158, BMS-936559, GS-9688, RO-7011785, RG-7854, RO-6871765, AIC-649, 및 IR-103으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 인터페론 알파 수용체 리간드는 인터페론 알파-2b(INTRON A®), 페길화 인터페론 알파-2a(PEGASYS®), 페길화 인터페론 알파-1b, 인터페론 알파 1b(HAPGEN®), Veldona, Infradure, Roferon-A, YPEG-인터페론 알파-2a(YPEG-rhIFN알파-2a), P-1101, Algeon, Alfaron, Ingaron(인터페론 감마), rSIFN-co(재조합 초복합 인터페론(recombinant super compound interferon)), Y페그인터페론 알파-2b(YPEG-rhIFN알파-2b), MOR-22, 페그인터페론 알파-2b(PEG-INTRON®), Bioferon, Novaferon, Inmutag(Inferon), MULTIFERON®, 인터페론 알파-n1(HUMOFERON®), 인터페론 베타-1a(AVONEX®), Shaferon, 인터페론 알파-2b(Axxo), Alfaferone, 인터페론 알파-2b(BioGeneric Pharma), 인터페론-알파 2(CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B PDferon-B, 인터페론 알파-2b(IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, 인터페론 알파 2b(Zydus-Cadila), 인터페론 알파 2a, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, 인터페론 알파-2b(Amega), 인터페론 알파-2b(Virchow), 로페그인터페론 알파-2b, rHSA-IFN 알파-2a(재조합 인간 혈청 알부민 인터페론 알파 2a 융합 단백질), PEG-IFN-알파, rHSA-IFN 알파 2b, 재조합 인간 인터페론 알파-(1b, 2a, 2b), 페그인터페론 알파-2b(Amega), 페그인터페론 알파-2a, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, 인터페론 알파-2b(Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN 알파-2b, SFR-9216, 및 Interapo(Interapa)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 히알루로니 다제 억제제는 아스토드리머이다. 일부 실시 형태에서, B형 간염 표면 항원(HBsAg) 억제제는 AK-074, HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031, REP-006, 및 REP-9AC' 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HBsAg 억제제는 BM601, GST-HG-131, 및 AB-452로 이루어진 군으로부터 선택된 HBsAg 분비 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 사이클로필린 억제제는 CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, 및 STG-175로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 mRNA를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드는 ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-HBV-LRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, 및 RG-6004로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 짧은 간섭 RNA(siRNA) 또는 DNA-지향 RNA 간섭(ddRNAi)은 TKM-HBV(TKM-HepB), ALN-HBV(예를 들어, ALN-HBV02), SR-008, HepB-nRNA, ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467, AB-729, DCR-HBVS, RG-6084(PD-L1), RG-6217, ALN-HBV-02, JNJ-3989(ARO-HBV), STSG-0002, ALG-010133, ALG-ASO, LUNAR-HBV, 및 DCR-HBVS(DCR-S219)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, ddRNAi는 BB-HB-331이다. 일부 실시 형태에서, HBV 복제 억제제는 GP-31502, 아이소티아플루딘, IQP-HBV, RM-5038, 및 Xingantie로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, cccDNA는 BSBI-25, ccc-R08, 및 CHR-101로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 추가의 HBV 항체는 B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화한다. 일부 실시 형태에서, 추가의 HBV 항체는 렌베르비맵(GC-1102), XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN, VIR-3434, Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, Fovepta(BT-088), 및 HBC-34로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, FXR 작용제는 EYP-001, GS-9674, EDP-305, MET-409, 트로피펙소르, AKN-083, RDX-023, BWD-100, LMB-763, INV-3, NTX-023-1, EP-024297, 및 GS-8670으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 티모신 길항제는 티말파신, 재조합 티모신 알파 1(GeneScience), NL-004, 및 페길화 티모신 알파-1로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 핵단백질 조절제는 GS-4882, AB-423, AB-836, AT-130, ALG-001075, ALG-001024, ALG-000184, EDP-514, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, AL-3778, BAY 41-4109, 모포티아딘 메실레이트, ARB-168786, ARB-880, ARB-1820, GST-HG-141, JNJ-379, JNJ-632, RG-7907, GST-HG-141, HEC-72702, KL-060332, AB-506, ABI-H0731, ABI-H3733, JNJ-440, ABI-H2158, CB-HBV-001, AK-0605, SOC-10, SOC-11, 및 DVR-23으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 레티노산-유도성 유전자 자극제 1은 이나리기비어 소프록실(SB-9200), SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198, ORI-7170, 및 RGT-100으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 아르기 나제 억제제는 CB-1158, C-201, 및 레스미노스타트로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HBV 요법에 지향된 CAR-T 세포 요법은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포의 집단을 포함하며, 여기서 CAR은 HBV 항원-결합 도메인을 포함한다(예를 들어, HbsAg-CART). 일부 실시 형태에서, TCR-T 세포 요법은 HBV-특이적 T 세포 수용체를 발현하는 T 세포를 포함한다(예를 들어, (HBsAg)-특이적 TCR). 일부 실시 형태에서, HBV 치료제는 알파-하이드록시트로폴론, 암독소비어, 안트로퀴노놀, 베타-하이드록시사이토신 뉴클레오시드, ARB-199, CCC-0975, ccc-R08, 엘부시타빈, 에제티미브, 사이클로스포린 A, 겐티오피크린(겐티오피크로스이드), HH-003, 헤팔라티드, JNJ-56136379, 니타족사나이드, 비리나판트, NJK14047, NOV-205(몰릭산, BAM-

205), 올리고티드, 미보틸레이트, 페론, GST-HG-131, 레바미솔, Ka Shu Ning, 알로페론, WS-007, Y-101(Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, 올레아놀산, HepB-nRNA, cTP-5(rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai(Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, 피크로시드, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, NCO-48 푸마레이트, TCM-800B, 환원된 글루타티온, RO-6864018, RG-7834, QL-007소포스부비어, 레디파스비어, UB-551, PA-1010, HPN-BV1, STSG-0002, 및 ZH-2N으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스 요법은 C형 간염 바이러스(HCV) 치료제를 공동-투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, HCV 치료제는 다클라타스비어, 레디파스비어, 옴비타스비어, 엘바스비어, 소포스부비어, 다사부비어, 리바비린, 아수나프레비어, 시메프레비어, 파리타프레비어, 리토나비어, 엘바스비어, 및 그라조프레비어로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스 요법은 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 치료제를 공동-투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, HIV 치료제는 HIV 프로테아제 억제제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, HIV Nef 억제제, HIV 역전사효소 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복 역전제(latency reversing agent), HIV 캡시드 억제제, HIV 표적화 항체, HIV 백신, 또는 산아 제한 또는 피임법을 포함한다. 일부 실시 형태에서, HIV 프로테아제 억제제는 암프레나비어, 아타자나비어, 브레카나비어, 다루나비어, 포삼프레나비어, 포삼프레나비어 칼슘, 인디나비어, 인디나비어 설페이트, 로피나비어, 벨피나비어, 벨피나비어 메실레이트, 리토나비어, 사퀴나비어, 사퀴나비어 메실레이트, 티프라나비어, AEBL-2, DG-17, GS-1156, TMB-657(PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, GRL-02031, 및 TMC-310911로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제는 NSC-727447이다. 일부 실시 형태에서, HIV Nef 억제제는 FP-1이다. 일부 실시 형태에서, HIV 역전사효소 억제제는 비-뉴클레오시드/비-뉴클레오티드 역전사효소 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 비-뉴클레오시드/비-뉴클레오티드 억제제는 다피비린, 텔라비르딘, 텔라비르딘 메실레이트, 도라비린, 에파비렌즈, 에트라비린, 렌티난, 네비라핀, 릴피비린, ACC-007, ACC-008, AIC-292, F-18, KM-023, PC-1005, VM-1500A-LAI, PF-3450074, 엘셀파비린(지속 방출 경구, HIV 감염), 엘셀파비린(장기 작용 주사용 나노현탁액, HIV 감염), 및 엘셀파비린(VM-1500)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HIV 역전사효소 억제제는 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제는 아테포비어, 아테포비어 디피복실, 아즈부딘, 엠트리시타빈, 테노포비어, 테노포비어 알라펜아미드, 테노포비어 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 테노포비어 디소프록실, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트, 테노포비어 옥타데실옥시에틸 에스테르(AGX-1009), 테노포비어 디소프록실 헤미푸마레이트, VIDEX® 및 VIDEX EC®(디다노신, ddI), 아바카비어, 아바카비어 설페이트, 알로부딘, 아프리시타빈, 센사부딘, 디다노신, 엘부시타빈, 페스티나비어, 포살부딘 티독실, CMX-157, 다피비린, 도라비린, 에트라비린, OCR-5753, 테노포비어 디소프록실 오로테이트, 포지부딘 티독실, 라미부딘, 포스파지드, 스타부딘, 잘시타빈, 지도부딘, 로바포비어 에탈라펜아미드(GS-9131), GS-9148, MK-8504, MK-8591, MK-8583, VM-2500, 및 KP-1461로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HIV 인테그라제 억제제는 엘비테그라비어, 엘비테그라비어(연장 방출 마이크로캡슐), 커큐민, 커큐민의 유도체, 치코르산, 치코르산의 유도체, 3,5-다이카페오일퀸산, 3,5-다이카페오일퀸산의 유도체, 아우린트라이카르복실산, 아우린트라이카르복실산의 유도체, 카페산 페네틸 에스테르, 카페산 페네틸 에스테르의 유도체, 티르포스틴, 티르포스틴의 유도체, 퀘르세틴, 퀘르세틴의 유도체, 랄테그라비어, 페길화 랄테그라비어, 돌루테그라비어, JTK-351, 빅테그라비어, AVX-15567, 카보테그라비어(장기 작용 주사용), 다이케토 퀴놀린-4-1 유도체, 인테그라제-LEDGF 억제제, 레진(ledgin), M-522, M-532, MK-0536, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, 스틸벤다이설폰산, T-169, STP-0404, VM-3500, 및 카보테그라비어로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HIV 인테그라제 억제제는 HIV 비-촉매 부위, 또는 알로스테릭, 인테그라제 억제제(NCINI)이다. 일부 실시 형태에서, NCINI는 CX-05045, CX-05168, 및 CX-14442로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HIV 진입 억제제는 AAR-501, LBT-5001, 세니크리비록, CCR5 억제제, gp41 억제제, CD4 부착 억제제, gp120 억제제, gp160 억제제 a, 및 CXCR4 억제제이다. 일부 실시 형태에서, CCR5 억제제는 아플라비록, 비크리비록, 마라비록, 마라비록(장기 작용 주사용 나노에멀전), 세니크리비록, 레롤리맵(PRO-140), 아답타비어(RAP-101), 니페비록(TD-0232), 항-GP120/CD4 또는 CCR5 이중특이적 항체, B-07, MB-66, 폴리펩티드 C25P, TD-0680, 티오라비록, 및 vMIP(Haimipu)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, gp41 억제제는 알부비르티드, 엔푸비르티드, 그리피트신(gp41/gp120/gp160 억제제), BMS-986197, 엔푸비르티드 바이오베터, 엔푸비르티드 바이오시밀러, HIV-1 융합 억제제(P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, CPT-31, C13hmAb, PIE-12 삼량체, 및 시푸비르티드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, CD4 부착 억제제는 이발리주맵 또는 CADA 유사체이다. 일부 실시 형태에서, gp120 억제제는 항-HIV 살미생물제, Radha-108(receptol) 3B3-PE38, BanLec, 벤토나이트-기반 나노의약품, 포스탐사비어 트

로메타민, IQP-0831, VVX-004, 및 BMS-663068로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, gp160 억제제는 팡치놀린이다. 일부 실시 형태에서, CXCR4 억제제는 플렉사포르, ALT-1188, N15 펩티드, 및 vMIP(Haimipu)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HIV 진입 억제제는 도코산올, 엔푸비르티드, 마라비록, 팔리비주맙, 호흡기 세포융합 바이러스 면역 글로불린, 정맥내[RSV-IGIV], 바리셀라-조스터 면역글로불린[VarizIG], 및 바리셀라-조스터 면역 글로불린[VZIG])으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HIV 성숙 억제제는 BMS-955176, GSK-3640254, 및 GSK-2838232로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 잠복 역전제는 톨-유사 수용체(TLR) 작용제(TLR7 작용제, 예를 들어, GS-9620(베사톨리모드), 베사톨리모드 유사체를 포함함), 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제, 프로테아좀 억제제(예를 들어, velcade), 단백질 키나제 C(PKC) 활성화제(예를 들어, 인돌라탐, 프로스트라틴, 인제놀 B, DAG-락톤), Smyd2 억제제, BET-브로모도메인 4(BRD4) 억제제, 이오노마이신, IAP 길항제(세포자멸 단백질의 억제제, 예를 들어, APG-1387, LBW-242), SMAC 모방체(TL32711, LCL161, GDC-0917, HGS1029, AT-406, Debio-1143을 포함함), PMA, SAHA(수베라닐로하이드록삼산, 또는 수베로일, 아닐리드, 및 하이드록삼산), NIZ-985, IL-15 조절 항체, IL-15, IL-15 융합 단백질, IL-15 수용체 작용제, JQ1, 다이실피람, 암포테리신 B, 및 유비퀴틴 억제제(예를 들어, 라르가졸 유사체, APH-0812, GSK-343)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HIV 캡시드 억제제는 캡시드 중합 억제제, 캡시드 파괴 화합물, HIV 뉴클레오캡시드 p7(NCp7) 억제제(예를 들어, 아조다이카르본아미드), 및 HIV p24 캡시드 단백질 억제제(예를 들어, GS-6207, GS-CA1, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301, AVI-CAN1-15 시리즈, 및 PF-3450074)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HIV 표적화 항체는 bNab(광범위 중화 HIV-1 항체), TMB-360, HIV gp120 또는 gp41을 표적화하는 항체, HIV를 표적화하는 항체-동원 분자, 항-CD63 모노클로날 항체, 항-GB 바이러스 C 항체, 항-GP120/CD4, gp120 이중특이적 모노클로날 항체, CCR5 이중특이적 항체, 항-Nef 단일 도메인 항체, 항-Rev 항체, 카멜리드-유래 항-CD18 항체, 카멜리드-유래 항-ICAM-1 항체, DCVax-001, gp140 표적화 항체, gp41-기반 HIV 치료 항체, 인간 재조합 mAb(PGT-121), PGT121.414.LS, 이발리주맙, Immuglo, MB-66, 및 VRC-HIVMAB091-00-AB로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HIV 표적화 항체는 UB-421, BF520.1, CH01, CH59, C2F5, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, DH270.1, DH270.6, DID2, 10-1074-LS, C13hmAb, GS-9722(엘리포비맙), DH411-2, BG18, GS-9721, PGT145, PGT121, PGT-121.60, PGT-121.66, PGT122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-151, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-128, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, MDX010(이필리무맙), DH511, DH511-2, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P7.1, N49P9, N49P11, N60P1.1, N60P25.1, N60P2.1, N60P31.1, N60P22, NIH 45-46, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGDM1400, PGDM12, PGDM21, PCDN-33A, 2Dm2m, 4Dm2m, 6Dm2m, PGDM1400, VRC01, VRC-01-LS, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC24, VRC41.01, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, IMC-HIV, iMabm36, eCD4-Ig, IOMA, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, P2G12, VRC07, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, VRC29.03, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E 및 VRC38.01, PGT-151, CAP248-2B, 35022, ACS202, VRC34 및 VRC34.01, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2, 및 LN01로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HIV 표적화 항체는 MGD014, B12BiTe, BiIA-SG, TMB-이중특이적, SAR-441236, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, 10E8.4/iMab, 및 10E8v4/PGT121-VRC01로 이루어진 군으로부터 선택된 이중특이적 또는 삼중특이적 항체이다. 일부 실시 형태에서, HIV 표적화 항체는 생체내 전달되는 bNab이다(예를 들어, AAV8-VRC07; 항-HIV 항체 VRC01을 인코딩하는 mRNA; 또는 3BNC117을 인코딩하는 조작된 B-세포). 일부 실시 형태에서, HIV 백신은 펩티드 백신, 재조합 서브유닛 단백질 백신, 생 백신, DNA 백신, HIV MAG DNA 백신, CD4-유래 펩티드 백신, 백신 조합, 아테노바이러스 벡터 백신(아테노바이러스 벡터, 예컨대 Ad5, Ad26, 또는 Ad35), 유인원 아테노바이러스(침팬지, 고릴라, 레수스, 즉, rhAd), 아테노-관련 바이러스 벡터 백신, 침팬지 아테노바이러스 백신(예를 들어, ChAdOX1, ChAd68, ChAd3, ChAd63, ChAd83, ChAd155, ChAd157, Pan5, Pan6, Pan7, Pan9), 콕사키바이러스 기반의 백신, 장관계 바이러스 기반의 백신, 고릴라 아테노바이러스 백신, 렌티바이러스 벡터 기반의 백신, 아레나바이러스 백신(예를 들어, LCMV, 피친데), 바이-세그먼트화 또는 트라이-세그먼트화 아레나바이러스 기반의 백신, 삼량체-기반 HIV-1 백신, 홍역 바이러스 기반의 백신, 플라비바이러스 벡터 기반의 백신, 담배 모자이크 바이러스 벡터 기반의 백신, 바리셀라-조스터 바이러스 기반의 백신, 인간 파라인플루엔자 바이러스 3(PIV3) 기반의 백신, 폭스바이러스 기반의 백신(변형된 백스니아 바이러스 양카라(MVA), 오르토폭스바이러스-유래 NYVAC, 및 아비폭스바이러스-유래 ALVAC(카나리폭스 바이러스) 균주); 계두 바이러스 기반의 백신, 람도바이러스-기반 백신, 예컨대 VSV 및 마라바바이러스; 재조합 인간 CMV(rhCMV) 기반의 백신, 알파바이러스-기반 백신, 예컨대 쉘리키 포레스트 바이러스, 베네주엘라 말 뇌염 바이러스 및 신드비스 바이러스; 리포플렉스(예를 들어, LNP) 제형화된 mRNA 기반의 치료 백신; 및 리포플렉스(예를 들어, LNP) -제형화된 자가-복제 RNA/자가-증폭 RNA 백신으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태

에서, HIV 백신은 항-CD40.Env-gp140 백신, Ad4-EnvC150, BG505 SOSIP.664 gp140 면역증강 백신, BG505 SOSIP.GT1.1 gp140 면역증강 백신, Chimigen HIV 백신, ConM SOSIP.v7 gp140, rgp120(AIDSVAX), ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120)(RV144), 단량체성 gp120 HIV-1 아형 C 백신, MPER-656 리포솜 서브유닛 백신, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001(CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, 멀티클레이드 DNA 재조합 아데노바이러스-5(rAd5), rAd5 gag-pol env A/B/C 백신, Pennvax-G, Pennvax-GP, Pennvax-G/MVA-CMDR, HIV-TriMix-mRNA 백신, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, 폴리-ICLC 면역증강 백신, TatImmune, GTU-multiHIV(FIT-06), ChAdV63.HIVconsv, gp140[delta]V2.TV1+MF-59, rVSVIN HIV-1 gag 백신, SeV-EnvF, SeV-Gag 백신, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, 에피토프-기반 HIV 백신을 유도하는 N123-VRC-34.01, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, GOVX-C55, TVI-HIV-1, Ad-4(Ad4-env 클레이드 C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, ENOBHV-11, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, MagaVax, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev(HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, SCaVII를 발현하는 DNA 및 Sev 박터 백신, rcAD26.MOS1.HIV-Env, Ad26.Mod.HIV 백신, Ad26.Mod.HIV + MVA 모자이크 백신 + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, VIR-1111, IHV-001, 및 바이러스-유사 입자 백신, 예컨대 가성비리온 백신, CombiVICHvac, LFn-p24 B/C 융합 백신, GTU-기반 DNA 백신, HIV gag/pol/nef/env DNA 백신, 항-TAT HIV 백신, 접합 폴리펩티드 백신, 수지상-세포 백신(예컨대 DermaVir), gag-기반 DNA 백신, GI-2010, gp41 HIV-1 백신, HIV 백신(PIKA 보조제), i-key/MHC 클래스 II 에피토프 하이브리드 펩티드 백신, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, 멀티클레이드 Env 백신, MVA 백신, Pennvax-GP, pp71-결핍 HCMV 박터 HIV gag 백신, rgp160 HIV 백신, RNActive HIV 백신, SCB-703, Tat Oyi 백신, TBC-M4, UBI HIV gp120, Vacc-4x + 로미팜신, 변이체 gp120 폴리펩티드 백신, rAd5 gag-pol env A/B/C 백신, DNA.HTI 및 MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; eOD-GT8 60량체 기반의 백신, PD-201401, env(A, B, C, A/E)/gag(C) DNA 백신, gp120(A,B,C,A/E) 단백질 백신, PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, EnvSeq-1 Envs HIV-1 백신(GLA-SE 면역증강), HIV p24gag 프라임-부스트 플라스미드 DNA 백신, HIV-1 ig1b12 중화 VRC-01 항체-자극 항-CD4 백신, 아레나바이러스 박터-기반 백신(Vaxwave, TheraT), MVA-BN HIV-1 백신 치료법, UBI HIV gp120, mRNA 기반의 예방 백신, VPI-211, 및 TBL-1203HI로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 산아 제한 또는 피임법은 사이프로테론 아세테이트, 데소게스트렐, 디에노게스트, 드로스피레논, 에스트라디올 발레레이트, 에티닐 에스트라디올, 에티노디올, 에토노게스트렐, 레보메페레이트, 레보노르게스트렐, 리네스트레놀, 메드루시프로게스테론 아세테이트, 메스트라놀, 미페프리스톤, 미소프로스톨, 노메게스트롤 아세테이트, 노르엘게스트로민, 노르에티드론, 노르에티노드렐, 노르게스티메이트, 오르멜록시펜, 세계스테르손 아세테이트, 울리프리스탈 아세테이트, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스 요법은 인플루엔자 치료제를 공동-투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 인플루엔자 치료제는 매트릭스 2 억제제(예를 들어, 아만타딘, 리만타딘), 뉴라미니다아제 억제제(예를 들어, 자나미비어, 오셀타미비어, 페라미비어, 라니나미비어 옥타노에이트), 및 중합효소 억제제(예를 들어, 리바비린, 파비피라비어)로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 인플루엔자 바이러스 억제제는 아만타딘, 리만타딘, arbidol(우미페노비어), 발록사비어 마르복실, 오셀타미비어, 페라미비어, ingavirin, 라니나미비어 옥타노에이트, 자나미비어, 파비피라비어, 리바비린, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 인플루엔자 바이러스 억제제는 아만타딘, 리만타딘, 자나미비어, 오셀타미비어, 페라미비어, 라니나미비어 옥타노에이트, 리바비린, 및 파비피라비어로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스 요법은 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 치료제를 공동-투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, RSV 치료제는 리바비린, ALS-8112, 및 프레사토비어로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스 요법은 피코르나바이러스 치료제를 공동-투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 피코르나 치료제는 하이단토인, 구아니딘 하이드로클로라이드, 1-부티오닌 설폭시민, Py-11, 및 루핀트리비어로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스 요법은 에볼라 바이러스 치료제를 공동-투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 에볼라 바이러스 치료제는 리바비린, 팔리비주맵, 모타비주맵, RSV-IGIV(RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, 아미오다론, 드로네다론, 베라파밀, 에볼라 회복기 혈장(ECP), TKM-100201, BCX4430((2S,3S,4R,5R)-2-(4-아미노-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-3,4-다이올), 파비피라비어(T-705 또는 Avigan으로도 알려짐), T-705 모노포스페이트, T-705 다이포스페이트, T-705 트라이포스페이트, FGI-106(1-N,7-N-비스[3-(다이메틸아미노)프로필]-3,9-다이메틸퀴놀리노[8,7-h]퀴놀론-1,7-다이아민), JK-05, TKM-에볼라, ZMapp, rNAPc2, VRC-EBOADC076-00-VP, OS-2966, MVA-BN filo, 브린시도포비어, Vaxart 아데노바이러스 박터 5-기반 에볼라 백신, Ad26-ZEBOV, FiloVax 백신, GOVX-E301, GOVX-E302, 에볼라 바이러스 진입 억제제(NPC1 억제제), rVSV-EBOV로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 에볼라 바이러스 치료제는 ZMapp, mAB114, 및 REGEN-

EB3으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스 요법은 코로나바이러스 치료제를 공동-투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코로나바이러스는 중증 급성 호흡기 증후군(SARS) -관련 코로나바이러스이다. 일부 실시 형태에서, 코로나바이러스는 중등 호흡기 증후군(MERS)-관련 코로나바이러스이다. 일부 실시 형태에서, 코로나바이러스는 SARS-CoV-2이다. 일부 실시 형태에서, SARS-CoV-2(COVID-19) 치료제는 RNA 중합효소 억제제이다(예를 들어, 렘데시비어, 갈리데시비어). 일부 실시 형태에서, SARS-CoV-2(COVID-19) 치료제는 렘데시비어(GS-5734)이다. 일부 실시 형태에서, SARS-CoV-2(COVID-19) 치료제는 항-SARS-CoV-2 과면역 글로불린 요법(예를 들어, 과면역 글로불린으로 처리된 회복기 COVID-19 환자로부터의 혈장)(예를 들어, TAK-888)이다. 일부 실시 형태에서, SARS-CoV-2(COVID-19) 치료제는 COVID-19 백신(예를 들어, BN162, Ad5-nCoV, INO-4800, mRNA1273), 항-IL6 수용체 항체(예를 들어, 토실리주맙, 사틸루맙, TZLS-501), 항-IL6 항체(예를 들어, 실특시맙), RNA 의존성 RNA 중합효소(RdRp) 억제제(예를 들어, 파비프라비어, 렘데시비어), 항-CCR5 항체(예를 들어, 레론리맙(PRO 140)), 광범위 중화 항체(예를 들어, 항-ACE2 수용체 항체, SAB-185, COVID-HIG, COVID-EIG), ACE2(안지오텐신-전환 효소 2)-Fc 융합 단백질(COVIDTRAP) 또는 재조합 인간 ACE2 단백질(APN1), SARS-CoV-2 및 SARS-CoV를 포함하는 코로나바이러스의 스파이크 단백질에 결합하도록 설계된 ACE-MABTM 이중-특이적 융합 단백질(예를 들어, STI-4920, CMABO20), 야누스 키나제(JAK1/JAK2) 억제제(예를 들어, 록솔리티닙, 바리시티닙), siRNA(예를 들어, 표적화 안지오텐신 전환 효소-2(ACE2) 또는 막관통 프로테아제, 세린 2(TMPS2)), HIV-1 프로테아제 억제제(예를 들어, 로피나비어/리토나비어; 다르나비어 단독 또는 코비시스타트와 조합됨), 보체 억제제(예를 들어, 에쿨리주맙), HCV 프로테아제 억제제(예를 들어, 다노프레비어), 줄기 세포 요법(예를 들어, MultiStem®, Remestemcel-L, CYNK-001), NK 세포 요법(NKG2D-ACE2 CAR-NK 세포), 인간 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF)에 대한 중화 항체(예를 들어, IZN-101, 김실루맙), 혈관수축제(예를 들어, 안지오텐신 II), 핵 방출의 선택적 억제제(SINE), 예컨대 XPO1 억제제(예를 들어, 셀리넥소르), COX 억제제(예를 들어, 이부프로펜, 아스피린, 디클로페낙, 낙소프렌) 및 선택적 COX2 억제제(예를 들어, 셀레콕싯, 로페콕싯, 에토리콕싯, 루미라콕싯, 발레콕싯)를 포함하는 NSAID, 및 다른 항바이러스제(예를 들어, ENU200, 로피나비어/리토나비어 조합)로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, COVID-19 백신은 리포플렉스(예를 들어, 지질-나노입자(LNP)) 캡슐화된 백신(예를 들어, mRNA1273)을 포함하는 mRNA 백신(예를 들어, BN162)이다. 일부 실시 형태에서, COVID-19 백신은 DNA 백신이다(예를 들어, INO-4800). 일부 실시 형태에서, COVID-19 백신은 스파이크(S) 단백질의 전용합 안정화 형태를 인코딩한다(예를 들어, mRNA1273). 일부 실시 형태에서, COVID-19 백신은 코로나바이러스의 스파이크 단백질의 수용체 결합 도메인(RBD)으로 이루어진 재조합 단백질-기반 백신이다. 일부 실시 형태에서, COVID-19 백신은 보호성 세포 매개 T 세포 반응을 자극하고 바이러스 부하를 감소시키기 위해 코로나바이러스 단백질의 보존된 영역을 포함하는 리간드 항원 에피토프 제시 시스템(LEAPS) 펩티드를 사용한다. 일부 실시 형태에서, COVID-19 백신은 마이크로니들 어레이(MNA) - 전달 백신이다. 일부 실시 형태에서, 백신은 SARS-CoV-2의 표면 항원을 발현하는 플루 벡터를 기반으로 한다. 일부 실시 형태에서, COVID-19 백신은 비강내 백신이다(예를 들어, AdCOVID). 일부 실시 형태에서, COVID-19 백신은 NVX-CoV2373, INO4800, 또는 BNT-162이다. 일부 실시 형태에서, SARS-CoV-2(COVID-19) 치료제는 PIKfyve 키나제 억제제(예를 들어, 아필리모드), 면역조절제(예를 들어, 린타롤리모드), T-세포 면역요법, 재조합 시알리다제(예를 들어, DAS181), CRAC 채널 억제제(예를 들어, CM-4620-IE), 동종이계 심장구-유래 세포를 사용하는 심장 세포 요법(예를 들어, CAP-1002), 심장보호 약물(예를 들어, 아스피린, 플라빅스, 리피토르, 오프레마졸), S1P 수용체 길항제(예를 들어, 핀골리모드), 사이클로옥시게나제-2(COX-2) 억제제(예를 들어, 셀레콕싯), 포스포다이에스테라제-5(PDE5) 억제제(예를 들어, 실테나필 시트레이트), 세린 프로테아제 TMPS2 억제제(카모스타트 메실레이트), 항-인간 보체 5a 항체(예를 들어, IFX-1), 대식세포 이동 억제 인자(MIF) 억제제, 포스포다이에스테라제(PDE)-4 및 -10 억제제(예를 들어, 이부딜라스트), eEF1A2 억제제(예를 들어, 플리티립신), 스팅고신 키나제 2(SK2) 억제제(예를 들어, ABC294640, RHB-107), 갈락틴 억제제(예를 들어, BXT-10), 막 융합 억제제(예를 들어, 우미페노비어), 항-PD1 항체, 티모신, 항말라리아제(예를 들어, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸), 및 다른 항바이러스 치료제(예를 들어, HTCC(N-(2-하이드록시프로필)-3-트라이메틸암모늄 47 키토산 클로라이드, OYA1)로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 대상은 암을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 대상은 암 관해 중이다. 일부 실시 형태에서, 대상은 혈액암, 예를 들어, 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프아구성 백혈병(ALL), B-세포 ALL, 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 질환(MPD), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 미분화 백혈병), 림프종(예를 들어, 소림프구성 림프종(SLL), 외투 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), T-세포 림프종, B-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 변연부 림프종(MZL), 발데스트롬 거대글로불린혈증(WM: Waldestrom's macroglobulinemia)), 및/또는 골수종(예를 들어, 다발성 골수종(MM))을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 대상은 고형 종양을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 종양 또는 암은 악성 또는 전이성이다. 일부 실시 형태에서, 대상은 통상적인 수지상 세포(cDC1)로 침윤된 종양을 갖는다. 일부 실시 형태

에서, 종양 침윤 수지상 세포는 C-C 모티프 케모카인 수용체 5(CCR5, CD195) 및/또는 X-C 모티프 케모카인 수용체 1(XCR1)을 그들의 세포 표면 상에 발현한다. 일부 실시 형태에서, 종양 침윤 수지상 세포는 XCR1, 세포 부착 분자 1(CADM1), C-타입 렉틴 도메인 함유 9A(CLEC9A, CD370), 및 트롬보모듈린(THBD)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포 표면 단백질을 발현한다. 일부 실시 형태에서, 종양 침윤 수지상 세포는 CD1A, CD1C, CD1E, 신호 조절 단백질 알파(SIRPA; CD172A), CD207, 및 IgE 수용체 1a의 Fc 단편(FCER1A)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포 표면 단백질을 발현한다. 일부 실시 형태에서, 종양 침윤 수지상 세포는 염기성 류신 지퍼 ATF-유사 전사 인자 3(BATF3) 및 인터페론 조절 인자 8(IRF8)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 발현한다. 일부 실시 형태에서, 종양 침윤 수지상 세포는 BATF3, IRF8, THBD, CLEC9A, 및 XCR1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 발현한다. 일부 실시 형태에서, 대상은 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 수용체를 검출가능하게 발현하거나 과발현하는 암을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 수용체는 CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48(SLAMF2), 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2, CD28H), CD84(LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1(CD20), CD244(SLAMF4); CD276(B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 수퍼패밀리 멤버 11(IGSF11, VSIG3); 자연 살해 세포 세포 독성 수용체 3 리간드 1(NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-관련 2(HHLA2, B7H7); 유도성 T 세포 공동-자극제(ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공동자극제 리간드(ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40); TNF 수퍼패밀리 멤버 4(TNFSF4, OX40L); TNFRSF8(CD30), TNFSF8(CD30L); TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9(CD137), TNFSF9(CD137L); TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10(TRAIL); TNFRSF14(HVEM, CD270), TNFSF14(HVEML); CD272(B 및 T 림프구 관련(BTLA)); TNFRSF17(BCMA, CD269), TNFSF13B(BAFF); TNFRSF18(GITR), TNFSF18(GITRL); MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 A(MICA); MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 B(MICB); CD274(CD274, PDL1, PD-L1); 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152); CD80(B7-1), CD28; 넥틴 세포 부착 분자 2(NECTIN2, CD112); CD226(DNAM-1); 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 부착 분자(PVR, CD155); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT); T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 4(TIMD4; TIM4); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈락틴 9(LGALS9); 림프구 활성화 3(LAG3, CD223); 신호전달 림프구성 활성화 분자 패밀리를 멤버 1(SLAMF1, SLAM, CD150); 림프구 항원 9(LY9, CD229, SLAMF3); SLAM 패밀리를 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리를 멤버 7(SLAMF7, CD319); UL16 결합 단백질 1(ULBP1); UL16 결합 단백질 2(ULBP2); UL16 결합 단백질 3(ULBP3); 레티노산 초기 전사체 1E(RAET1E; ULBP4); 레티노산 초기 전사체 1G(RAET1G; ULBP5); 레티노산 초기 전사체 1L(RAET1L; ULBP6); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C2(KLRC2, CD159c, NKG2C); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C3(KLRC3, NKG2E); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C4(KLRC4, NKG2F); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 D1(KLRD1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 및 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 암 또는 종양 세포의 약 50% 초과는 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 수용체 단백질을 검출가능하게 발현한다(예를 들어, PD1 또는 PD-L1; 소위 “핫(hot)” 암 또는 종양). 일부 실시 형태에서, 암 또는 종양 세포의 약 1% 초과 및 약 50% 미만은 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 수용체 단백질을 검출가능하게 발현한다(예를 들어, PD1 또는 PD-L1; 소위 “웜(warm)” 암 또는 종양). 일부 실시 형태에서, 암 세포의 약 1% 미만은 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 수용체 단백질을 검출가능하게 발현한다(예를 들어, PD1 또는 PD-L1; 소위 “콜드(cold)” 암 또는 종양). 일부 실시 형태에서, 대상은 상피 종양(예를 들어, 암종, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 편평 상피내 신생물), 선 종양(예를 들어, 선암종, 선종, 선근종), 중간엽 또는 연조직 종양(예를 들어, 육종, 횡문근육종, 평활근육종, 지방육종, 섬유육종, 피부섬유육종, 신경섬유육종, 섬유 조직구종, 혈관육종, 혈관점액종, 평활근종, 연골종, 연골육종, 포상 연부 육종, 상피양 혈관내피종, 스피츠 종양(Spitz tumor), 활막 육종), 및 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된 암 또는 종양을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 대상은 골(예를 들어, 에나멜상피종, 동맥류성 골 낭종, 혈관육종, 연골아세포종, 연골종, 연골점액양 섬유종, 연골육종, 척삭종, 탈분화된 연골육종, 내연골종, 상피양 혈관내피종, 골의 섬유성 이형성, 골의 거대 세포 종양, 혈관종 및 관련 병변, 골아세포종, 골연골종, 골육종, 유골 골종, 골종, 골막 연골종, 데스모이드 종양(Desmoid tumor), 유잉 육종(Ewing sarcoma); 구순 및 구강(예를

들어, 치원성 범랑아세포종, 구강 백반증, 구강 편평 세포 암종, 원발성 구강 점막 흑색종); 타액선(예를 들어, 다형성 타액선 선종, 타액선 선양 낭포성 암종, 타액선 점막표피양 암종, 타액선 와르틴 종양(Warthin's tumor)); 식도(예를 들어, 바레트 식도, 이형성 및 선암종(Barrett's esophagus, dysplasia and adenocarcinoma)); 위를 포함하는 위장관(예를 들어, 위 선암종, 원발성 위 림프종, 위장관 기질 종양(GIST), 진이 침착물, 위 유암종, 위 육종, 신경내분비 암종, 위 원발성 편평 세포 암종, 위 선근세포종), 장 및 평활근(예를 들어, 정맥내 평활근종증), 결장(예를 들어, 결장직장 선암종), 직장, 항문; 췌장(예를 들어, 장액성 신 생물, 예컨대 미세낭포성 또는 거대낭포성 장액성 낭선종, 고형 장액성 낭선종, 폰 히펠-린다우(VHL: Von Hippel-Landau)-관련 장액성 낭포성 신 생물, 장액성 낭선암종; 점액성 낭포성 신 생물(MCN), 관내 유두상 점액성 신 생물(IPMN), 관내 종양세포형 유두상 신 생물(IOPN), 관내 관상 신 생물, 낭포성 선포 신 생물, 예컨대 선포 세포 낭선종, 선포 세포 낭선암종, 췌장 선암종, 침습성 췌관 선암종, 예컨대 관상 선암종, 선편평세포 암종, 콜로이드 암종, 수질성 암종, 간세포양 암종, 반지 세포 암종, 미분화 암종, 파골세포-유사 거대 세포를 갖는 미분화 암종, 선포 세포 암종, 신경내분비 신 생물, 신경내분비 미세선종, 신경내분비 종양(NET), 신경내분비 암종(NEC), 예컨대 소세포 또는 대세포 NEC, 인슐린종, 가스트린종, 글루카곤종, 세로토닌-생성 NET, 소마토스타틴 종, VIP종, 고형-가유두상 신 생물(SPN, 췌장아세포종); 담낭(예를 들어, 담낭 및 간의 담관의 암종, 간내 담도 암종); 신경-내분비(예를 들어, 부신 피질 암종, 유암종 종양, 크롬친화세포종, 뇌하수체 선종); 갑상선(예를 들어, 역형성(미분화) 암종, 수질성 암종, 종양세포형 종양, 유두상 암종, 선암종); 간(예를 들어, 선종, 조합된 간세포 및 담도암종, 섬유종암종, 간아세포종, 간세포 암종, 중간엽, 네스트 기질 상피 종양(nested stromal epithelial tumor), 미분화 암종; 간세포 암종, 간내 담도암종, 담관 낭선암종, 상피양 혈관내피종, 혈관육종, 배아 육종, 횡문근육종, 고립성 섬유성 종양, 기형종, 난황낭 종양, 암육종, 횡문근양 종양); 신장(예를 들어, ALK-재배열된 신장 세포 암종, 난염성 신장 세포 암종, 투명 세포 신장 세포 암종, 투명 세포 육종, 후신 선종, 후신 선섬유종, 점액성 관상 및 방추 세포 암종, 신종, 신아세포종(윌름 종양(Wilms tumor)), 유두상 선종, 유두상 신장 세포 암종, 신장 종양세포종, 신장 세포 암종, 석시네이트 테하이드로게나제-결핍 신장 세포 암종, 집합관 암종); 유방(예를 들어, 침습성 유관 암종, 예컨대 제한 없이, 선방 세포 암종, 선양 낭포성 암종, 아포크린 암종, 사상형 암종, 글리코겐-풍부/투명 세포, 염증성 암종, 지질-풍부 암종, 수질 암종, 화생성 암종, 미세유두상 암종, 점액성 암종, 신경내분비 암종, 종양세포형 암종, 유두상 암종, 피지선 암종, 분비성 유방 암종, 관상 암종; 소엽 암종, 예컨대 제한 없이, 다형성 암종, 반지 세포 암종, 복막(예를 들어, 중피종; 원발성 복막암); 여성 성 기관 조직, 예컨대 난소(예를 들어, 용모막암종, 상피 종양, 생식 세포 종양, 성삭-기질 종양), 나팔관(예를 들어, 장액성 선암종, 점액성 선암종, 자궁내막양 선암종, 투명 세포 선암종, 이행 세포 암종, 편평 세포 암종, 미분화 암종, 뮐러 종양(Müllerian tumor), 선육종, 평활근육종, 기형종, 생식 세포 종양, 용모막암종, 영양아세포 종양), 자궁(예를 들어, 자궁경부의 암종, 자궁내막 폴립, 자궁내막 과다형성, 상피내 암종(EIC), 자궁내막 암종(예를 들어, 자궁내막암종, 장액성 암종, 투명 세포 암종, 점액성 암종, 편평 세포 암종, 이행 암종, 소세포 암종, 미분화 암종, 중간엽 신 생물), 평활근종(예를 들어, 자궁내막 기질 결절, 평활근육종, 자궁내막 기질 육종(ESS), 중간엽 종양), 혼합 상피 및 중간엽 종양(예를 들어, 선섬유종, 암섬유종, 선육종, 암육종(악성 혼합 중배엽 육종-MMMT)), 자궁내막 기질 종양, 자궁내막 악성 뮐러 혼합 종양, 임신성 영양모세포 종양(부분 포상기태, 완전 포상기태, 침습성 포상기태, 태반부 종양)), 음문, 질; 남성 성 기관 조직, 예컨대 전립선, 고환(예를 들어, 생식 세포 종양, 정모세포 고환종), 음경; 방광(예를 들어, 편평 세포 암종, 요로상피 암종, 방광 요로상피 암종); 뇌(예를 들어, 신경교종(예를 들어, 성상세포종, 예컨대 비-침윤성, 저등급, 역형성, 신경교아세포종; 핍지교종, 뇌실막세포종), 수막종, 신경절교종, 신경초종(신경집종), 두개인두종, 척삭종, 비호지킨 림프종(NHL), 무통성 비호지킨 림프종(iNHL), 난치성 iNHL, 뇌하수체 종양; 눈(예를 들어, 망막종, 망막아세포종, 안구 흑색종, 후방 포도막 흑색종, 홍채 과오종); 두경부(예를 들어, 비인두 암종, 내림프낭 종양(ELST), 표피양 암종, 후두암, 예컨대 편평 세포 암종(SCC)(예를 들어, 성문 암종, 성문상부 암종, 성문하부 암종, 경성문 암종), 상피내 암종, 우췌상, 방추 세포, 및 기저양 SCC, 미분화 암종, 후두 선암종, 선양 낭포성 암종, 신경내분비 암종, 후두 육종), 두경부 부신절종(예를 들어, 경동맥체, 경정맥 고실(jugulotympanic), 미주신경); 흉선(예를 들어, 흉선종); 심장(예를 들어, 심장 점액종); 폐(예를 들어, 소세포 암종(SCLC), 비-소세포 폐 암종(NSCLC), 예컨대 편평 세포 암종(SCC), 선암종, 및 대세포 암종, 유암종(정형 또는 비정형), 암육종, 폐 아세포종, 거대 세포 암종, 방추 세포 암종, 흉막폐 아세포종); 림프(예를 들어, 림프종, 예컨대 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종(NHL), 무통성 비호지킨 림프종(iNHL), 난치성 iNHL, 엡스타인-바 바이러스(EBV)-관련 림프종식성 질환, 예컨대 B 세포 림프종 및 T 세포 림프종(예를 들어, 버킷 림프종; 대 B 세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL), 외부 세포 림프종, 무통성 B-세포 림프종, 저등급 B 세포 림프종, 피브리-관련 미만성 대세포 림프종; 원발성 삼출액 림프종; 형질아세포성 림프종; 결절의 NK/T 세포 림프

종, 비성; 말초 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종, 혈관면역아세포성 T 세포 림프종; 여포성 T 세포 림프종; 전신 T 세포 림프종), 림프관평활근종증); 중추신경계(CNS)(예를 들어, 신경교종, 예컨대 성상세포성 종양(예를 들어, 모양세포성 성상세포종, 모양점액성 성상세포종, 뇌실막하 거대 세포 성상세포종, 다형성 간토성상세포종, 미만성 성상세포종, 원섬유성 성상세포종, 팽대세포성 성상세포종, 원형질성 성상세포종, 역형성 성상세포종, 신경교아세포종(예를 들어, 거대 세포 신경교아세포종, 신경교육종, 신경교아세포종 다형성), 및 대뇌 신경교종증), 핍지교 종양(예를 들어, 핍지교종, 역형성 핍지교종), 핍지교성상세포 종양 (oligoastrocytic tumor)(예를 들어, 핍지교성상세포종, 역형성 핍지교성상세포종), 뇌실막 종양(예를 들어, 뇌실막하세포종, 점액유두상 뇌실막세포종, 뇌실막세포종(예를 들어, 세포성, 유두상, 투명 세포, 락타아제 양성), 역형성 뇌실막세포종), 시신경교종, 및 비-신경교종(예를 들어, 맥락막종 종양, 신경원 및 혼합 신경원-신경교 종양, 송과체 부위 종양, 배아 종양, 수아세포종, 수막 종양, 원발성 CNS 림프종, 생식 세포 종양, 뇌하수체 선종, 두개 및 척추주변 신경 종양, 스텔라 영역(stellar region) 종양); 신경섬유종, 수막종, 말초 신경초 종양, 말초 신경아세포 종양(신경아세포종, 신경절신경아세포종, 신경절신경종을 제한 없이 포함함), 19번 삼염색체 뇌실막세포종); 신경내분비 조직(예를 들어, 부신경절 시스템, 예컨대 부신 수질(크롬친화세포종) 및 추가-부신 부신경절((추가-부신) 부신경절종); 피부(예를 들어, 투명 세포 한선종, 피부 양성 섬유 조직구종, 원주종, 한선종, 흑색종(피부 흑색종, 점막 흑색종을 포함함), 모기질종, 스피즈 종양); 및 연조직(예를 들어, 공격성 혈관점액종, 폐포형문근육종, 포상 연부 육종, 혈관섬유종, 혈관종양 섬유성 조직구종, 활막 육종, 이상성 활막 육종, 투명 세포 육종, 용기성 피부섬유육종, 테스모이드형 섬유종증, 소원형세포 종양, 테스모플라스틱 소원형세포 종양, 탄력섬유종, 배아 형문근육종, 유잉 종양/원시 신경외배엽 종양(PNET), 골격외 점액성 연골육종, 골외성 골육종, 척추주변 육종, 염증성 근섬유아세포 종양, 지방아세포종, 지방종, 연골양 지방종, 지방육종 / 악성 지방종성 종양, 지방육종, 점액성 지방육종, 섬유점액성 육종, 림프관평활근종, 악성 근상피종, 연부의 악성 흑색종, 근상피 암종, 근상피종, 점액염증성 섬유아세포성 육종, 미분화 육종, 주위세포종, 형문근육종, 비-형문근육종 연조직 육종(NRSTS), 연조직 평활근육종, 미분화 육종, 고분화 지방육종으로 이루어진 군으로부터 선택된 조직 또는 기관 내의, 또는 이들로부터 발생하는 고형 종양을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 대상은 폐암, 결장직장암, 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 및 두경부암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 대상은 호중구감소증 또는 림프구감소증을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 대상은 림프구고갈 화학요법 치료법을 받은 적이 있다. 일부 실시 형태에서, 대상은 화학요법에 대해 무경험이거나 화학요법을 받은 적이 없다. 일부 실시 형태에서, 대상은 골수 세포를 갖거나, 골수 세포가 고갈되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상은 암을 야기하거나 유발하거나 암과 관련된 FLT3 수용체를 인코딩하는 유전자에 돌연변이를 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상은 바이러스 감염을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 대상은 바이러스 감염에 걸릴 위험이 있다. 특정 실시 형태에서, 대상은 이전에 항바이러스 치료를 받지 않았을 수 있다(치료 무경험). 특정 실시 형태에서, 대상은 이전에 항바이러스 치료를 받았을 수 있다(치료 경험). 일부 실시 형태에서, 바이러스 감염은 HBV 감염이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 감염은 HIV 감염이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 감염은 코로나바이러스 감염이다. 일부 실시 형태에서, 코로나바이러스는 MERS-관련 바이러스이다. 일부 실시 형태에서, 코로나바이러스는 SARS-관련 바이러스이다. 일부 실시 형태에서, 코로나바이러스는 COVID-19-관련 바이러스(SARS-CoV-2)이다. 특정 실시 형태에서, 대상은 이전에 항바이러스 치료를 받은 적이 있고 이전에 받은 항바이러스 치료에 대한 내성이 발생했을 수 있다. 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 전신적으로 또는 국소적으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 정맥내, 종양내, 피하, 피내, 근육내, 복강내, 방광내, 두개내, 척수강내, 강내, 또는 뇌실내 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물 및 하나 이상의 추가의 치료제는 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로에 의해 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물 및 하나 이상의 추가의 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질은 약 7일 이상, 예를 들어, 약 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 일 이상, 또는 더 긴 혈청 반감기를 갖는다. 일부 실시 형태에서 본 방법은, 임의로 하나 이상의 추가의 치료제와 함께, 사전결정된 간격으로, FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물의 다중 투여를 수반한다. 일부 실시 형태에서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 매주 1회(즉, QW), 격주 1회(즉, 격주 1회, 또는 2 주마다 1회, 또는 Q2W), 삼주 1회(즉, 3 주마다 1회 또는 Q3W), 매월 1회(즉, QM), 또는 격월 1회

투여(즉, 격일로 1회, 또는 2 개월마다 1회, 또는 Q2M), 또는 이보다 덜 빈번하게 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물 및 하나 이상의 추가의 치료제는 동일한 일정에 따라 공동-투여된다(예를 들어, 동일한 시간 간격으로 공동-투여됨). 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물 및 하나 이상의 추가의 치료제는 상이한 일정에 따라 공동-투여된다(예를 들어, 상이한 시간 간격으로 공동-투여됨). 일부 실시 형태에서, FLT3L 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 약 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 범위의 용량, 예를 들어, 용량당 약 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이상 및 용량당 최대 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 700 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 2500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 3500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 4000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 범위의 용량, 예를 들어, 용량당 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이상 및 용량당 최대 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 용량당 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 용량당 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 용량당 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 용량당 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 용량당 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 용량당 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 용량당 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 용량당 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 용량당 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 용량당 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 용량당 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 용량당 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 약 0.5 mg 내지 약 50 mg 범위의 용량, 예를 들어, 용량당 약 0.5 mg 이상 및 용량당 최대 약 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 또는 50 mg으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 용량당 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3-발현 세포(예를 들어, 수지상 세포)는 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물의 단일 투여의 3 주 이내에 약 10-배, 20-배, 50-배, 100-배, 200-배, 300-배, 400-배, 500-배 이상, 또는 그 이상 만큼 확장된다. 일부 실시 형태에서, FLT3-발현 세포(예를 들어, 수지상 세포)는 대상에서 골수 및/또는 고형 종양 내에서 팽창된다.

[0022]

다른 태양에는, 키트가 제공된다. 다양한 실시 형태에서, 상기 및 본 명세서에 기재된 바와 같이, 키트는 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 발현 카세트, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물의 하나 이상의 단위 용량을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 단위 용량은 단일 용기 내에 존재한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 단위 용량은 2개 이상의 별도의 용기 내에 존재한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 용기는 바이알, 앰플, 사전-로딩된 주사기, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 키트는 수용액 중의 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 또는 접합체를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 수용액은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 또는 접합체를 약 1 내지 20 mg/ml의 범위, 예를 들어, 약 1 mg/ml 내지 약 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10mg/ml, 11 mg/ml, 12 mg/ml, 13 mg/ml, 14 mg/ml, 15 mg/ml, 16 mg/ml, 17 mg/ml, 18 mg/ml, 19 mg/ml, 또는 20 mg/ml의 농도로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 수용액은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 또는 접합체를 약 2 mg/ml의 농도로 포함한다. 다양한 실시 형태에서, 하나 이상의 단위 용량은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 각

각의 단위 용량은 약 0.5 mg 내지 약 50 mg의 범위, 예를 들어, 용량당 약 0.5 mg 이상 및 용량당 최대 약 1 mg, 2 mg, 3, mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 또는 50 mg이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 단위 용량은 용량당 약 10 mg이다. 일부 실시 형태에서, 키트는 하나 이상의 추가의 치료제의 하나 이상의 단위 용량을 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키트는 AGEN1884(잘리프렐리맵), AGEN1181, AGEN2034(발스틸리맵), AGEN1307, AGEN2373, AGEN1223, 및 GS-1423(AGEN1423; 제W02019/173692호 참조)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치료제의 하나 이상의 단위 용량을 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키트는 하나 이상의 종양용해성 바이러스 벡터를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 벡터는 아데노 바이러스과(예를 들어, 아데노바이러스), 아레나바이러스과(예를 들어, 림프구성 맥락수막염 바이러스, 칼리 맘 마레나바이러스(피친테 맘마레나바이러스로도 알려짐), 폭스바이러스과(예를 들어, 백시니아 바이러스), 헤르페스 바이러스과(예를 들어, 헤르페스 바이러스, 예를 들어, HSV-1), 파르보바이러스과(예를 들어, 파르보바이러스 H1), 레오바이러스과(예를 들어, 레오바이러스), 피코르나바이러스과(예를 들어, 콕사키바이러스, 세네카 밸리 바이러스, 폴리오바이러스), 파라믹소바이러스과(예를 들어, 홍역 바이러스, 뉴캐슬병 바이러스(NDV)), 람도 바이러스과(예를 들어, 수포성 구내염 바이러스(VSV)), 토가바이러스과(예를 들어, 알파바이러스, 신드비스 바이러스), 엔테로바이러스과(예를 들어, 에코바이러스)로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스 패밀리로부터의 것이다. 일부 실시 형태에서, 키트는, CD19, MS4A1(CD20), CD22, IL2RA(CD25), CD27, TNFRSF8(CD30), CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD48, CD52, CD70, NT5E(CD73), ENTPD1(CD39), CD74, CD79b, CD80, CD86, IL3RA(CD123), PROM1(CD133), CD137, SDC1(CD138), 알파 태아단백질(AFP), c-Met; c-Kit; C-타입 렉틴 도메인 패밀리 12 멤버 A(CLEC12A, CLL1, CD371); C-타입 렉틴 도메인 함유 9A(CLEC9A, CD370); 카드헤린 3(CDH3, p-카드헤린, PCAD); 탄산무수화효소 6(CA6); 탄산무수화효소 9(CA9, CAIX); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 3(CEACAM3); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 5(CEACAM5); 암배아 항원 관련 세포 부착 분자 6(CEACAM6, CD66c); 용모성 소마토맘모트로핀 호르몬 1(CSH1, CS1); 응고 인자 III, 조직 인자(F3, TF); 콜렉틴 서브패밀리 멤버 10(COLEC10); 델타 유사 표준 노치 리간드 3(DLL3); 액토뉴클레오티드 피로포스파타제/포스포다이에스테라제 3(ENPP3); 에프린 A1(EFNA1); 표피 성장 인자 수용체(EGFR); EGFR 변이체 III(EGFRvIII); EPH 수용체 A2(EPHA2); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); erb-b2 수용체 티로신 키나제 2(ERBB2; HER2); 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP); 섬유아세포 성장 인자 수용체 2(FGFR2); 섬유아세포 성장 인자 수용체 3(FGFR3); 폴레이트 하이드롤라제 1(FOLH1, PSMA); 폴레이트 수용체 1(FOLR1, FR α); GD2 강글리오사이드; 당단백질 NMB(GPNMB, 오스테오액티빈); 구아닐레이트 사이클라제 2C(GUCY2C, GCC); 인간 유두종 바이러스(HPV) E6; HPV E7; 구조적합성 복합체(MHC) 클래스 I-제시 신생항원, 구조적합성 복합체(MHC) 클래스 II-제시 신생항원, 구조적합성 복합체, 클래스 I, E(HLA-E); 구조적합성 복합체, 클래스 I, F(HLA-F); 구조적합성 복합체, 클래스 I, G(HLA-G, MHC-G); 인테그린 서브유닛 베타 7(ITGB7); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B1(LILRB1, ILT2); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B2(LILRB2, ILT4); LY6/PLAUR 도메인 함유 3(LYPD3, C4.4A); 글리피칸 3(GPC3); KRAS 원-종양유전자, GTPase(KRAS); MAGE 패밀리 멤버 A1(MAGEA1); MAGE 패밀리 멤버 A3(MAGEA3); MAGE 패밀리 멤버 A4(MAGEA4); MAGE 패밀리 멤버 A11(MAGEA11); MAGE 패밀리 멤버 C1(MAGEC1); MAGE 패밀리 멤버 C2(MAGEC2); MAGE 패밀리 멤버 D1(MAGED1); MAGE 패밀리 멤버 D2(MAGED2); 메소텔린(MSLN); 뮤신 1(MUC1) 및 이의 스플라이스 변이체(예를 들어, MUC1/C, D, 및 Z); 뮤신 16(MUC16); 넥틴(NDN); 넥틴 세포 부착 분자 4(NECTIN4); SLIT 및 NTRK 유사 패밀리 멤버 6(SLITRK6); 전골수구성 백혈병(PML, TRIM19); 단백질 티로신 키나제 7(비활성)(PTK7); SLAM 패밀리 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7, 19A, CD319, CRACC, CS1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9); 용질 담체 패밀리 34(소듐 포스페이트), 멤버 2(SLC34A2); 용질 담체 패밀리 39 멤버 6(SLC39A6; LIV1); STEAP 패밀리 멤버 1(STEAP1); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40, 또는 CD134); TNF 슈퍼패밀리 멤버 9(TNFSF9; 4-1BB-L, CD137L); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 10a(TNFRSF10A, DR4, CD261, TRAILR1); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 10b(TNFRSF10B, DR5, CD262, TRAILR2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 13B(TNFRSF13B; CD267, TACI, IGAD2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 17(TNFRSF17, BCMA, CD269); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 18(TNFRSF18, GITR, 또는 CD357); 트랜스페린(TF); 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1); 영양막 당단백질(TPBG, 5T4); 트로피닌(TRO, MAGED3); 종양 관련 칼슘 신호 변환기 2(TACSTD2, TROP2, EGP1); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 및 루이스 Y 항원으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 표적에 대해 지향된 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 항체 단편, 또는 이의 항체-약물 접합체, CD3-표적화 다중-특이적 분자, CD16-표적화 다중-특이적 분자, 또는 비-면역글로불린 항원-결합 도메인 또는 항체 모방 단백질, 또는 키메라 항원 수용체를 포함하는 면역 세포의 집단을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키트는 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 길항제 또는 억제제 및/또는 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 활성화제 또는 작용제를 추가로

포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48(SLAMF2), 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2, CD28H), CD84(LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1(CD20), CD244(SLAMF4); CD276(B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 11(IGSF11, VSIG3); 자연 살해 세포 세포독성 수용체 3 리간드 1(NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-관련 2(HHLA2, B7H7); 유도성 T 세포 공동-자극제(ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공동자극제 리간드(ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40); TNF 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFSF4, OX40L); TNFRSF8(CD30), TNFSF8(CD30L); TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9(CD137), TNFSF9(CD137L); TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10(TRAIL); TNFRSF14(HVEM, CD270), TNFSF14(HVEML); CD272(B 및 T 림프구 관련(BTLA)); TNFRSF17(BCMA, CD269), TNFSF13B(BAFF); TNFRSF18(GITR), TNFSF18(GITRL); MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 A(MICA); MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 B(MICB); CD274(CD274, PDL1, PD-L1); 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152); CD80(B7-1), CD28; 벡틴 세포 부착 분자 2(NECTIN2, CD112); CD226(DNAM-1); 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 부착 분자(PVR, CD155); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT); T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 4(TIMD4; TIM4); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈락틴 9(LGALS9); 림프구 활성화 3(LAG3, CD223); 신호전달 림프구성 활성화 분자 패밀리 멤버 1(SLAMF1, SLAM, CD150); 림프구 항원 9(LY9, CD229, SLAMF3); SLAM 패밀리 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7, CD319); UL16 결합 단백질 1(ULBP1); UL16 결합 단백질 2(ULBP2); UL16 결합 단백질 3(ULBP3); 레티노산 초기 전사체 1E(RAET1E; ULBP4); 레티노산 초기 전사체 1G(RAET1G; ULBP5); 레티노산 초기 전사체 1L(RAET1L; ULBP6); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C2(KLRC2, CD159c, NKG2C); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C3(KLRC3, NKG2E); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C4(KLRC4, NKG2F); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 D1(KLRD1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 및 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 키트는 하나 이상의 T-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 억제제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, T-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 CD274(CD274, PDL1, PD-L1); 세포 예정사 1 리간드 2(PDCD1LG2, PD-L2, CD273); 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152); CD276(B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체 (VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 11(IGSF11, VSIG3); TNFRSF14(HVEM, CD270), TNFSF14(HVEML); CD272(B 및 T 림프구 관련(BTLA)); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT); 림프구 활성화 3(LAG3, CD223); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈락틴 9(LGALS9); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 및 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 키트는 하나 이상의 T-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 작용제 또는 활성화제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, T-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 CD27, CD70; CD40, CD40LG; 유도성 T 세포 공동자극제(ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공동자극제 리간드 (ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40); TNF 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFSF4, OX40L); TNFRSF9(CD137), TNFSF9(CD137L); TNFRSF18(GITR), TNFSF18(GITRL); CD80(B7-1), CD28; 벡틴 세포 부착 분자 2(NECTIN2, CD112); CD226(DNAM-1); 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 부착 분자(PVR, CD155)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 키트는 하나 이상의 NK-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 억제제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, NK-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사

수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해 세포 력틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A); 살해 세포 력틴 유사 수용체 D1(KLRD1, CD94); 살해 세포 력틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); 시알산 결합 Ig 유사 력틴 7(SIGLEC7); 및 시알산 결합 Ig 유사 력틴 9(SIGLEC9)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 키트는 하나 이상의 NK-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 작용제 또는 활성화제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, NK-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 CD16, CD226(DNAM-1); 살해 세포 력틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314); 및 SLAM 패밀리의 멤버 7(SLAMF7)을 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키트는 CD274, PDCD1, 또는 CTLA4의 하나 이상의 억제제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키트는 이필리무맙, 트레벨리무맙, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884(잘리프렐리무맙), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308(PD-1/CTLA4), MGD-019(PD-1/CTLA4), KN-046(PD-1/CTLA4), MEDI-5752(CTLA4/PD-1), XmAb-20717(PD-1/CTLA4), AK-104(CTLA4/PD-1), 램브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 피달리주맙, AMP-224, MEDI0680(AMP-514), 스파르탈리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317(티스렐리주맙), GLS-010(WBP-3055), AK-103(HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001(토리팔리맙), JNJ-63723283, 게놀림주맙(CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210(캄렐리주맙), Sym-021, ABBV-181, PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042(도스탈리맙), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001(WBP-3155, KN-035, IBI-308(신틸리맙), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015(IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, MGD-013(PD-1/LAG-3), FS-118(LAG-3/PD-L1), RO-7121661(PD-1/TIM-3), M7824(PD-L1/TGFβ-EC 도메인) 및 CA-170(PD-L1/VISTA), CDX-527(CD27/PD-L1), LY-3415244(TIM3/PDL1), INBRX-105(4-1BB/PDL1), GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, 및 BPI-002로 이루어진 군으로부터 선택된 CD274, PDCD1, 또는 CTLA4의 하나 이상의 억제제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키트는 자연 살해(NK) 세포, NK-T 세포, T 세포, 사이토카인-유도 살해(CIK) 세포, 대식세포(MAC) 세포, 종양 침윤 림프구(TIL), 및 수지상 세포(DC)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 면역 세포의 집단을 포함하는 하나 이상의 용기를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, T 세포의 집단은 알파/베타 TCR T 세포, 감마/델타 TCR T 세포, 조절 T(Treg) 세포, 및 TRuC™ T 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 키트는 NK-92 세포의 집단을 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 면역 세포의 집단은 하나 이상의 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 세포는 의도된 수용자에 대해 동종이계이다. 일부 실시 형태에서, 키트는 IL 2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, 인터페론(IFN)-α, IFN-β, IFN-γ, CXCL9/Mig(인터페론-γ에 의해 유도되는 모노카인), CXCL10/IP10(인터페론-γ-유도성 10 kDa 단백질) 및 CXCL11/I-TAC(인터페론-유도성 T 세포 α-화학유인물질), CXCL4/PF4(혈소판 인자 4), 단백질 화학유인물질 단백질 2(MCP-2), 대식세포 염증 단백질 1 알파(MIP-1α), 대식세포 염증 단백질 1 베타(MIP-1β), 및 활성화시에 조절되는 정상 T 발현 및 분비 단백질(RANTES), IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-23, 형질전환 성장 인자(TGF)-β, 콜로니 자극 인자 3(CSF3, GCSF), 콜로니 자극 인자 1(CSF1), C-C 모티프 케모카인 리간드 2(CCL2, MCP-1), 케모카인(C-X-C 모티프) 리간드 1(CXCL1/MGSA), 기질 세포-유래 인자-1, TNF α, 및 온코스타틴 M(OSM)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 사이토카인 또는 케모카인을 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키트는 톨-유사 수용체(TLR); 인터페론 유전자 자극제(STING) 수용체; 유도성 T 세포 공동자극제(ICOS, CD278); 및/또는 TNF 수용체 수퍼패밀리(TNFRSF) 멤버의 하나 이상의 활성화제 또는 작용제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, TNF 수용체 수퍼패밀리(TNFRSF) 멤버는 TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF4(OX40), TNFRSF5(CD40), TNFRSF6(FAS), TNFRSF7(CD27), TNFRSF8(CD30), TNFRSF9(4-1BB, CD137), TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10C(CD263, TRAILR3), TNFRSF10D(CD264, TRAILR4), TNFRSF11A(CD265, RANK), TNFRSF11B, TNFRSF12A(CD266), TNFRSF13B(CD267), TNFRSF13C(CD268), TNFRSF16(NGFR, CD271), TNFRSF17(BCMA, CD269), TNFRSF18(GITR, CD357), TNFRSF19, TNFRSF21(CD358, DR6), 및 TNFRSF25(DR3)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, TNFRSF4 활성화제 또는 작용제는 INCAGN1949, 타블리리맙(MEDI0562), 포갈리주맙(MOXR0916/RG7888), MEDI6469, BMS 986178, PF-04518600, GSK3174998, IBI101, ATOR-1015, ABBV-368, 또는 SL-279252를 포함한다. 일부 실시 형태에서, TNFRSF9(4-1BB 또는 CD137) 활성화제 또는 작용제는 우렐루맙, BMS-663513, 우토밀루맙(PF-05082566), CTX-471, MP-0310, ADG-106, ATOR-1017, 또는 AGEN2373을 포함한다. 일부 실시 형태에서, TNFRSF18(GITR 또는 CD357) 작용제는 GWN323, MEDI1873, MK-1248, MK-4166, TRX518, INCAGN1876, BMS-986156, BMS-986256, AMG-228, ASP1951(PTZ 522), FPA-154, 또는 OMP-336B11을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키트는 TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40, 또는 CD134) 및 TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 18(TNFRSF18, GITR, 또는 CD357)에

동시에 결합하는 분자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, TLR 작용제 또는 활성화제는 TLR2 작용제, TLR3 작용제, TLR4 작용제, TLR5 작용제, TLR7 작용제, TLR8 작용제, 및 TLR9 작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, TLR7 활성화제 또는 작용제는 GS 9620, DS-0509, LHC-165, 및 TMX-101(이미퀴모드)로 이루어진 군으로부터 선택되고/되거나, TLR8 작용제는 GS-9688 및 NKTR-262(이중 TLR7/TLR8 작용제)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, STING 수용체 활성화제 또는 작용제 또는 활성화제는 ADU-S100(MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 5,6-다이메틸 잔테논-4-아세트산(DMXAA), 사이클릭-GAMP(cGAMP), 및 사이클릭-다이-AMP로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 키트는 항-CD47 항체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항-CD47 항체는 마그롤리맵이다. 일부 실시 형태에서, 키트는 SIRP알파 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, SIRP알파 억제제는 AL-008, RRx-001, CTX-5861, FSI-189(GS-0189), ES-004, BI765063, ADU1805, 및 CC-95251로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 키트는 단백질 티로신 포스포타제, 비-수용체 타입 11(PTPN11 또는 SHP2), 골수 세포 백혈병 서열 1(MCL1) 세포자멸 조절제, 미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 키나제 1(MAP4K1)(조혈 전구체 키나제 1(HPK1)로도 지칭됨), 촉매 서브유닛 알파(PIK3CA), 촉매 서브유닛 베타(PIK3CB), 촉매 서브유닛 감마(PIK3CG), 및 촉매 서브유닛 델타(PIK3CD)를 포함하는 포스포티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제, 다이아실글리세롤 키나제 알파(DGKA, DAGK, DAGK1, 또는 DGK-알파), 5'-뉴클레오티다제 엑토(NT5E 또는 CD73), 엑토뉴클레오시드 트라이포스페이트 다이포스포하이드롤라제 1(ENTPD1 또는 CD39), 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1 또는 TGFβ), 험 옥시게나제 1(HMOX1, HO-1, 또는 HO1), 험 옥시게나제 2(HMOX2, HO-2, 또는 HO2), 혈관 내피 성장 인자 A(VEGFA 또는 VEGF), erb-b2 수용체 티로신 키나제 2(ERBB2, HER2, HER2/neu, 또는 CD340), 표피 성장 인자 수용체(EGFR, ERBB, ERBB1, 또는 HER1), ALK 수용체 티로신 키나제(ALK, CD246), 폴리(ADP-리보스) 중합효소 1(PARP1), 폴리(ADP-리보스) 중합효소 2(PARP2), TCDD 유도성 폴리(ADP-리보스) 중합효소 (TIPARP, PARP7), 사이클린 의존성 키나제 4(CDK4), 사이클린 의존성 키나제 6(CDK6), TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 14(TNFRSF14, HVEM, CD270), Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT), X-연결 세포자멸 억제제(XIAP, BIRC4, IAP-3), 바칼로바이러스 IAP 반복 함유 2(BIRC2, cIAP1), 바칼로바이러스 IAP 반복 함유 3(BIRC3, cIAP2), 바칼로바이러스 IAP 반복 함유 5(BIRC5, 서바이빈), C-C 모티프 케모카인 수용체 2(CCR2, CD192), C-C 모티프 케모카인 수용체 5(CCR5, CD195), C-C 모티프 케모카인 수용체 8(CCR8, CDw198), C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2, CD182), C-X-C 모티프 케모카인 수용체 3(CXCR3, CD182, CD183), C-X-C 모티프 케모카인 수용체 4(CXCR4, CD184), 사이트카인 유도성 SH2 함유 단백질(CISH), 아르기나제(ARG1, ARG2), 탄산 무수화효소(CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14), 프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제 1(PGGS1, COX-1), 프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제 2(PGGS2, COX-2), 분비 포스포리파제 A2, 프로스타글란딘 E 신타제(PGGS, PGES), 아라키도네이트 5-리폭시게나제(ALOX5, 5-LOX), 가용성 에폭사이드 하이드롤라제 2(EPHX2), 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 1(IDO1), 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 2(IDO2), 저산소증 유도성 인자 1 서브유닛 알파(HIF1A), 안지오펜테틴 1(ANGPT1), 내피 TEK 티로신 키나제(TIE-2, TEK), 야누스 키나제1(JAK1), 카테닌 베타 1(CTNBN1), 히스톤 데아세틸라제 9(HDAC9), 5'-3' 엑소리보 뉴클레아제 1(XRN1), 및/또는 WRN RecQ 유사 헬리카제(WRN)의 하나 이상의 억제제 또는 길항제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 활성화제/작용제 또는 차단제/억제제는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 항체-약물 접합체, CD3-표적화 다중-특이적 분자, CD16-표적화 다중-특이적 분자, 비-면역글로불린 항원 결합 분자, 또는 항체 모방 단백질을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 활성화제/작용제 또는 차단제/억제제는 작은 유기 분자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 5'-뉴클레오티다제 엑토(NT5E 또는 CD73)의 억제제는 MEDI9447(올레클루맵), CPI-006, BMS-986179, IPH5301, TJ4309(TJD5), NZV-930, AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708, GS-1423(AGEN1423), 및 PBF-1662로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, CCR2 및/또는 CCR5의 억제제는 BMS-813160, PF-04136309, 및 CCX-872로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, MCL1의 억제제는 AMG-176, AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A 1210477, UMI-77, 및 JKY-5-037로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, PTPN11 또는 SHP2의 억제제는 TNO155(SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, 및 RMC-4630으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 키트는 조절 T 세포(Treg)의 억제제 또는 길항제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키트는 하나 이상의 항신생물제 또는 화학치료제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 항신생물제 또는 화학치료제는 뉴클레오시드 유사체(예를 들어, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 사이타라빈, 클라드리빈, 펜토스타틴, 플루다라빈), 탁산(예를 들어, 파클리탁셀, nab-파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀), 백금 배위 착물(시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴, 다이사이클로플라틴, 엡타플라틴, 로바플라틴, 미리플라틴), 다이하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR) 억제제(예를 들어, 메토틱세이트, 트리메트렉세이트, 페메트렉세이드), 토포아이소머라제 억제제(예를 들어, 독소루비신,

다우노루비신, 닥티노마이신, 에니포시드, 에피루비신, 에토포시드, 이다루비신, 이리노테칸, 미톡산트론, 픽산트론, 소부족산, 토포테칸, 이리노테칸, MM-398(리포좀 이리노테칸), 보사록신 및 GPX-150, 알독소루비신, AR-67, 마벨레르티닙, AST-2818, 아비티닙(ACEA-0010), 이로폴벤(MGI-114)), 알킬화제(예를 들어, 질소 머스타드(예를 들어, 사이클로포스파미드, 클로르메틴, 우라무스틴 또는 우라실 머스타드, 펠팔란, 클로람부실, 이포스파미드, 벤다무스틴), 니트로소우레아(예를 들어, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신), 알킬 설포네이트(예를 들어, 부설판)), 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0023]

도 1은 재조합 인간 FLT3-리간드(재조합 huFLT3L, 폐쇄 원), 재조합 인간 FLT3-리간드 인간 IgG1 융합 단백질(재조합 huFLT3L-Fc, 개방 삼각형), 항-마우스 FLT3 작용제 항체(비교자 1, 폐쇄 삼각형), 또는 인간 IgG1 동종형 항체(동종형 음성 대조군, 개방 정사각형)의 적정(50 내지 0.00005 nM)에 의한 마우스 FLT3-발현 M1 세포주에서의 마우스 IL-6의 유도를 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 마우스 IL-6 농도(pg/mL)를 나타낸다. 크로스 기호는 미처리 세포에서의 IL-6 기준선 수준을 나타낸다. 그래프는 2개의 독립적인 실험의 조합이다. 실험은 이중으로 수행하였다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. EC50 값을 표 1에 나타낸다.

도 2는 재조합 인간 FLT3-리간드(재조합 huFLT3L, 개방 정사각형), 인간 FLT3-리간드 인간 무인지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG1 융합 단백질(서열번호 21, 개방 원), 또는 인간 IgG1 동종형 항체(hIgG1 동종형, 크로스)의 적정(100 내지 0.0025 nM)에 반응하는 인간 FLT3-발현 AML5 세포주의 증식을 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 상대 발광 단위(RLU)를 나타낸다. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. 실험은 삼중으로 수행하였다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. EC50 값을 표 2에 나타낸다.

도 3은 인간 야생형 FLT3-리간드 인간 무인지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드(H8Y) 인간 무인지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 22, 개방 원), 인간 FLT3-리간드(K84E) 인간 무인지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 23, 개방 정사각형), 인간 FLT3-리간드(H8Y+K84E) 인간 무인지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 24, 폐쇄 원), 또는 인간 IgG1 동종형 항체(hIgG1 동종형, 크로스)의 적정(5 내지 0.00008 nM)에 의해 유도된 인간 FLT3-발현 AML5 세포주의 증식을 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 상대 발광 단위(RLU)를 나타낸다. 그래프는 2개의 독립적인 실험의 조합이다. 실험은 삼중으로 수행하였다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. EC50 값을 표 3에 나타낸다.

도 4는 인간 FLT3-리간드 인간 무인지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 마우스 FLT3-리간드 마우스 IgG2a(LALA-PG) 융합 단백질(서열 번호 19, 개방 원), 마우스 FLT3-리간드 마우스 IgG2a(C136S LALA-PG) 융합 단백질(서열 번호 20, 개방 정사각형), 또는 인간 IgG1 동종형 항체(hIgG1 동종형, 크로스)의 적정(10 내지 0.0004 nM)에 의해 유도된 인간 FLT3-발현 AML5 세포주의 증식을 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 상대 발광 단위(RLU)를 나타낸다. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. 실험은 삼중으로 수행하였다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. EC50 값을 표 4에 나타낸다.

도 5는 인간 FLT3-리간드 인간 무인지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드(Δ5 아미노산) 인간 무인지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 2, 폐쇄 삼각형), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/L235E) 융합 단백질(서열 번호 3, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 4, 폐쇄 원), 인간 FLT3-리간드(S128A/S151A) 인간 무인지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 5, 개방 정사각형), 인간 FLT3-리간드(Δ5 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 폐쇄 정사각형), 인간 FLT3-리간드(Δ10 아미노산) 인간 무인지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 7, 크로스), 또는 인간 FLT3-리간드(Δ10 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 8, 폐쇄 다이아몬드)의 적정(10 내지 0.0004 nM)에 의해 유도된 인간 FLT3-발현 AML5 세포주의 증식을 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 상대 발광 단위(RLU)를 나타낸다. 그래프는 2개의 독립적인 실험의 조합이다. 실험은 삼중으로 수행하였다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. EC50 값을 표 5에 나타낸다.

도 6은 인간 FLT3-리간드 인간 무인지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드(Δ5 아미노산) 인간 무인지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 2, 폐쇄 삼각형), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/L235E) 융합 단백질(서열 번호 3, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 4, 폐쇄 원), 인간 FLT3-리간드(S128A/S151A) 인간 무인지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 5, 개방 정사각형), 인간 FLT3-리간드(Δ5 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 폐쇄 정사각형), 인간

FLT3-리간드($\Delta 10$ 아미노산) 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 7, 크로스), 또는 인간 FLT3-리간드($\Delta 10$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 8, 폐쇄 다이아몬드)의 적정(35 내지 0.0001 nM)의 재조합 인간 FLT3에 대한 결합을 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 450 nm에서의 광학 밀도(OD)를 나타낸다. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. EC50 값을 표 6에 나타낸다.

도 7은 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 2, 폐쇄 삼각형), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/L235E) 융합 단백질(서열 번호 3, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 4, 폐쇄 원), 인간 FLT3-리간드(S128A/S151A) 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 5, 개방 정사각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 폐쇄 정사각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 10$ 아미노산) 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 7, 크로스), 인간 FLT3-리간드($\Delta 10$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 8, 폐쇄 다이아몬드), 인간 IgG1 동종형 항체(개방 다이아몬드), 또는 인간 IgG4 동종형 항체(개방 스타)의 용량 적정(235-0.035 nM)과 재조합 인간 FcRn의 결합을 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 450 내지 650 nm에서의 광학 밀도(OD)를 나타낸다. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. 실험은 이중으로 수행하였다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. 추정된 EC50 값을 표 7에 나타낸다.

도 8은 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 2, 폐쇄 삼각형), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/L235E) 융합 단백질(서열 번호 3, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 4, 폐쇄 원), 인간 FLT3-리간드(S128A/S151A) 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 5, 개방 정사각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 폐쇄 정사각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 10$ 아미노산) 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 7, 크로스), 인간 FLT3-리간드($\Delta 10$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 8, 폐쇄 다이아몬드), 인간 IgG1 동종형 항체(개방 다이아몬드), 또는 인간 IgG4 동종형 항체(개방 스타)의 적정(294 내지 0.48 nM)과 경쟁한 재조합 인간 Fc γ RI에 대한 인간 IgG의 결합을 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 상대 형광 단위(RFU)를 나타낸다. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. 실험은 이중으로 수행하였다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. EC50 값을 표 8에 나타낸다.

도 9는 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 2, 폐쇄 삼각형), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/L235E) 융합 단백질(서열 번호 3, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 4, 폐쇄 원), 인간 FLT3-리간드(S128A/S151A) 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 5, 개방 정사각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 폐쇄 정사각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 10$ 아미노산) 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 7, 크로스), 인간 FLT3-리간드($\Delta 10$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 8, 폐쇄 다이아몬드), 인간 IgG1 동종형 항체(개방 다이아몬드), 또는 인간 IgG4 동종형 항체(개방 스타)의 용량 적정(1176 내지 1.92 nM)과 경쟁한 재조합 인간 Fc γ RIIIa(V-변이체)에 대한 인간 IgG의 결합을 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 상대 형광 단위(RFU)를 나타낸다. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. 실험은 이중으로 수행하였다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. EC50 값을 표 9에 나타낸다.

도 10은 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 2, 폐쇄 삼각형), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/L235E) 융합 단백질(서열 번호 3, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 4, 폐쇄 원), 인간 FLT3-리간드(S128A/S151A) 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 5, 개방 정사각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 폐쇄 정사각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 10$ 아미노산) 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 7, 크로스), 인간 FLT3-리간드($\Delta 10$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 8, 폐쇄 다이아몬드), 인간 IgG1 동종형 항체(개방 다이아몬드), 또는 인간 IgG4 동종형 항체(개방 스타)의 적정(94 내지 0.74 nM)에 대한 재조합 인간 C1q의 결합을 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 450 내지 650 nm에서의 광학 밀도(OD)를 나타낸다. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. 실험은 이중으로 수행하였다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. EC50 값을 표 10에 나타낸다.

도 11a 및 도 11b는 재조합 FLT3-리간드에 비해 8개의 FLT3-리간드 융합 단백질의 5 mg/kg 복강내 투여 후의 마

우스 혈청 농도-시간 프로파일을 예시한다. 패널 A: 선형 스케일; 패널 B: Expi293 발현 시스템에서 생성된 인간 FLT3-리간드 인간 무한지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1 Expi293, 개방 삼각형), ExpiCHO 발현 시스템에서 생성된 인간 FLT3-리간드 인간 무한지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1 ExpiCHO, 폐쇄 삼각형), 인간 FLT3-리간드 ($\Delta 5$ 아미노산) 인간 무한지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 2, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/L235E) 융합 단백질(서열 번호 3, 폐쇄 원), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 4, 개방 정사각형), 인간 FLT3-리간드(S128A/S151A) 인간 무한지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 5, 폐쇄 정사각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 크로스), 인간 FLT3-리간드($\Delta 10$ 아미노산) 인간 무한지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 7, 개방 다이아몬드), 인간 FLT3-리간드($\Delta 10$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 8, 폐쇄 다이아몬드), 또는 재조합 인간 FLT3-리간드(재조합 huFLT3L, 폐쇄 스타)의 단일 용량 정맥내 투여(5 mg/kg) 후의 Log10 스케일. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. x-축은 주사 후 일수를 나타내고, y-축은 혈청 중의 단백질 농도($\mu\text{g}/\text{mL}$)를 나타낸다. 각각의 데이터 포인트는 4마리의 동물의 평균값을 나타낸다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차(SD)를 나타낸다. 평균 약동학적 값 \pm SD를 표 11에 나타낸다.

도 12는 제0일에 5mg/kg의 Expi293 발현 시스템에서 생성된 인간 FLT3-리간드 인간 무한지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1 Expi293, 개방 삼각형), ExpiCHO 발현 시스템에서 생성된 인간 FLT3-리간드 인간 무한지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1 ExpiCHO, 폐쇄 삼각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 무한지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 2, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/L235E) 융합 단백질(서열 번호 3, 폐쇄 원), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 4, 개방 정사각형), 인간 FLT3-리간드(S128A/S151A) 인간 무한지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 5, 폐쇄 정사각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 크로스), 인간 FLT3-리간드($\Delta 10$ 아미노산) 인간 무한지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 7, 개방 다이아몬드), 인간 FLT3-리간드($\Delta 10$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 8, 폐쇄 다이아몬드), 또는 재조합 인간 FLT3-리간드(재조합 huFLT3L, 개방 스타)가 정맥내 투여된 C57BL/6 마우스의 비장 내의 통상적인 수지상 세포 아형 1(cDC1)의 제11일 빈도를 예시한다. 기준선 cDC1 빈도가 표시된다(폐쇄 스타). x-축은 총 단핵 세포(MNC)에서의 비장 cDC1의 백분율을 나타낸다. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. 각각의 개별 기호는 단일 마우스의 데이터 포인트를 나타낸다. 수평 막대는 평균값을 나타내고 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. 각각의 군의 평균 빈도를 표 12에 나타낸다.

도 13은 인간 FLT3-리간드 인간 무한지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 무한지 IgG1(M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 9, 개방 정사각형), 또는 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 14, 크로스)의 용량 적정(10 내지 0.0004 nM)에 의해 자극된 인간 FLT3-발현 AML5 세포주의 증식을 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 상대 발광 단위(RLU)를 나타낸다. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. 실험은 이중으로 수행하였다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. EC50 값을 표 13에 나타낸다.

도 14는 인간 FLT3-리간드 인간 무한지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 무한지 IgG1(M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 9, 개방 정사각형), 또는 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 14, 크로스)의 용량 적정(10 내지 0.002 nM)에 의한 인간 골수 CD34+ 줄기 세포로부터의 통상적인 수지상 세포 아형 1(cDC1) 세포의 분화를 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 총 단핵 세포(MNC)에서의 cDC1의 백분율을 나타낸다. 그래프는 13명의 골수 공여자의 요약이다. 오차 막대는 평균값의 표준 오차 평균을 나타낸다. EC50 값을 표 14에 나타낸다.

도 15는 인간 FLT3-리간드 인간 무한지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 무한지 IgG1(M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 9, 개방 정사각형), 또는 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 14, 크로스)에 의한 PBMC-유래 통상적인 수지상 세포 아형 1(cDC1) 세포의 생존을 향상시키는 용량 적정(10 내지 0.002 nM) 효능을 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 총 단핵 세포(MNC)에서의 cDC1의 백분율을 나타낸다. 그래프는 16명의 PBMC 공여자의 요약이다. 오차 막대는 평균값의 표준 오차 평균을 나타낸다. EC50 값을 표 15에 나타낸다.

도 16은 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1(M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 9, 개방 정사각형), 또는 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 14, 크로스)의 적정(15 내지 0.007 nM)에 대한 제조합 인간 FLT3의 결합을 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 450 nm에서의 광학 밀도(OD)를 나타낸다. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. 실험은 이중으로 수행하였다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. EC50 값을 표 16에 나타낸다.

도 17은 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1(M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 9, 개방 정사각형), 또는 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 14, 크로스)의 용량 적정(3529 내지 0.55 nM)에 대한 제조합 인간 FcRn의 결합을 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 450 내지 650 nm에서의 광학 밀도(OD)를 나타낸다. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. 실험은 이중으로 수행하였다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. EC50 값을 표 17에 나타낸다.

도 18은 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1(M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 9, 개방 정사각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 14, 크로스), 인간 IgG1 동종형 항체(개방 다이아몬드), 또는 인간 IgG4 동종형 항체(개방 스타)의 적정(294 내지 0.48 nM)과 경쟁한 제조합 인간 Fc γ RI에 대한 인간 IgG의 결합을 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 상대 형광 단위(RFU)를 나타낸다. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. 실험은 이중으로 수행하였다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. EC50 값을 표 18에 나타낸다.

도 19는 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1(M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 9, 개방 정사각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 14, 크로스), 인간 IgG1 동종형 항체(개방 다이아몬드), 또는 인간 IgG4 동종형 항체(개방 스타)의 용량 적정(1176 내지 1.92 nM)에 의해 경쟁한 제조합 인간 Fc γ RIIIa(V-변이체)에 대한 인간 IgG의 결합을 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 상대 형광 단위(RFU)를 나타낸다. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. 실험은 이중으로 수행하였다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. EC50 값을 표 19에 나타낸다.

도 20은 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1(M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 9, 개방 정사각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 14, 크로스), 인간 IgG1 동종형 항체(개방 다이아몬드), 또는 인간 IgG4 동종형 항체(개방 스타)의 적정(94 내지 0.74 nM)에 대한 제조합 인간 C1q의 결합을 예시한다. x-축은 단백질 농도(nM)를 나타내고, y-축은 450 내지 650 nm에서의 광학 밀도(OD)를 나타낸다. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. 실험은 이중으로 수행하였다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. EC50 값을 표 20에 나타낸다.

도 21a 및 도 21b는 제조합 FLT3-리간드에 비해 4개의 FLT3-리간드 융합 단백질의 500 μ g/kg 정맥내 및 피하 투여 후의 사이노몰구스 마카크(Cynomolgus macaque) 혈청 농도-시간 프로파일을 예시한다. 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1(M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 9, 개방 정사각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 14, 크로스)의 정맥내(패널 A) 또는 피하(패널 B) 투여 후의 평균 혈청 농도-시간 프로파일. x-축은 주사 후 일수를 나타내고, y-축은 혈청 중의 단백질 농도(μ g/mL)를 나타낸다. 각각의 데이터 포인트는 3마리의 동물의 평균값을 나타낸다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. 평균 약동학적 값을 표 21에 나타낸다.

도 22a 및 22b는 제0일에 500 μ g/kg의 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1, 개방 삼각

형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6, 개방 원), 인간 FLT3-리간드 인간 무헨지 IgG1(M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 9, 개방 정사각형), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 14, 크로스)이 정맥내(패널 A) 또는 피하(패널 B) 투여된 사이노몰구스 마카크의 말초 혈액에서의 통상적인 수지상 세포 아형 1(cDC1) 배수-변화의 동역학을 예시한다. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. 각각의 데이터 포인트는 3마리의 동물의 평균값을 나타낸다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다.

도 23은 종양 부피가 50 mm³에 도달한 제0일에 3750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (개방 삼각형), 750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (개방 원), 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (개방 정사각형), 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (크로스)의 마우스 FLT3-리간드 마우스 IgG2a(C136S, LALA-PG), 또는 3753 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 마우스 IgG2a 동종형(개방 스타)이 정맥내 투여된 MC38 종양-보유 C57BL/6 마우스의 종양 성장 동역학을 예시한다. x-축은 투여 후 일수이다. y-축은 mm³ 단위의 종양 부피이다. 그래프는 2개의 독립적인 실험을 대표한다. 각각의 데이터 포인트는 7마리의 동물의 평균값을 나타낸다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. 동종형군에 비교하여 각각의 용량군의 종양 성장 속도의 통계적 차이를 반복 혼합 ANOVA 모드에 의해 결정하였다. 데이터를 선형 혼합 효과 모델과 적합시켰다.

도 24a 및 도 24b는 종양 부피가 50 mm³에 도달한 제0일에 3750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (개방 삼각형), 750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (개방 원), 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (개방 정사각형), 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (크로스)의 마우스 FLT3-리간드 마우스 IgG2a(C136S, LALA-PG), 또는 3753 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 마우스 IgG2a 동종형(개방 스타)이 정맥내 투여된 MC38 종양-보유 C57BL/6 마우스의 종양(패널 A) 또는 비장(패널 B) 내의 통상적인 수지상 세포 아형 1(cDC1) 개수의 제7일 정량화를 예시한다. x-축은 용량군을 나타낸다. y-축은 종양 그래프당 cDC1 개수(패널 A) 또는 비장당 cDC1 개수(패널 B)를 나타낸다. 그래프는 하나의 실험의 결과이다. 각각의 개별 기호는 단일 마우스의 데이터 포인트를 나타낸다. 수평 막대는 평균값을 나타내고 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다. 던넛 사후-검정(Dunnett's post-test)과 함께 일원 ANOVA를 사용하여 통계학적 차이를 결정하였다. **** p-값 < 0.0001; *** p-값 < 0.001; ** p-값 < 0.01.

도 25는 종양 부피가 50 mm³에 도달한 제0일에 3.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (개방 원) 마우스 FLT3-리간드 마우스 IgG2a(C136S, LALA-PG)의 QWx2 용량, 3 mg/kg(개방 삼각형) 항-마우스 PD-1(클론 RMP1-14)의 Q3W 용량, 2가지 시약의 조합(폐쇄 원), 또는 10 mg/kg 마우스 IgG2a 동종형 대조군의 QWx2 용량(개방 스타)이 정맥내 투여된 MC38 종양-보유 C57BL/6 마우스의 종양 성장 동역학을 예시한다. 각각의 데이터 포인트는 10마리의 동물의 평균값을 나타낸다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다.

도 26은 종양 부피가 65 mm³에 도달한 제0일에 3.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (개방 원) 마우스 FLT3-리간드 마우스 IgG2a(C136S, LALA-PG)의 QWx2 용량, 3 mg/kg(개방 삼각형) 항-마우스 CTLA4(클론 9D9)의 Q3W 용량, 2가지 시약의 조합(폐쇄 원), 또는 10 mg/kg 마우스 IgG2a 동종형 대조군(개방 스타)의 Q3W 용량이 정맥내 투여된 CT26 종양-보유 BALB/c 마우스의 종양 성장 동역학을 예시한다. 각각의 데이터 포인트는 10마리의 동물의 평균값을 나타낸다. 오차 막대는 평균값의 표준 편차를 나타낸다.

도 27은 1.2x 길이의 B형 간염 바이러스(HBV) 게놈을 인코딩하는 아테노-관련 바이러스(AAV) 벡터로 형질도입된 C57BL/6 마우스(AAV-HBV 마우스)에서의 면역원성 연구를 도해한다. 표시된 시간(별표)에 AAV-HBV 마우스에 HBV 백신의 3회 용량을 투여하고, 식염수, 마우스 FLT3L, 항-마우스 억제성 PD-1, 항-마우스 억제성 CTLA-4, 또는 항-마우스 자극성 CD137 항체로 처리하였다. 마우스의 대조군은 HBV 백신 단독을 받았지만 AAV-HBV는 받지 않았다. 1차 백신 접종 후 제105일에 모든 동물의 비장을 사용하여 HBV-특이적 IFN- γ ELISPOT를 수행하였다.

도 28a 내지 도 28c는 표시된 치료 및 대조군에 대해 도 27에 도해된 면역원성 연구의 종료시에 관찰된 HBsAg(도 28a), HBV 코어(도 28b), 및 HBV 중합효소(도 28c)에 특이적인 AAV-HBV 마우스의 IFN- γ ELISPOT 반응을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

1. 서론

다른 승인된 면역-종양학 치료제와 조화되는 투여 간격, 예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4주마다 약 1회, 또는 더 긴 간격을 허용하는 혈청 반감기를 갖는 fms 관련 티로신 키나제 3 리간드(FLT3L) 세포의 도메인-면역글로불린 단편 결정화가능 영역(Fc 영역) 융합 단백질이 제공된다. FLT3L-Fc 융합 단백질은 시험관내 배양에서 유리한 발현 수율을 나타내고, 효율적인 대규모 정제 및 장기 저장을 허용하는 구조적 특성을 갖는다. 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 가용성 FLT3L에 비교하여 증가된 혈청 반감기를 갖는다. 가용성 FLT3L이 매일 투여되어야 하는 반면에, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 1 내지 8주마다 약 1회, 또는 더 긴 간격으로

투여될 수 있다.

[0026] 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은, 포유류 대상에서의 개선된 기능성 및 투여 타당성 및 기능적 효능을 유발하는 몇몇 구조적 변형에 의해, 구매가능한 FLT3L-Fc 융합 단백질(예를 들어, BioXCell로부터 입수가 가능하거나 문헌[Kreiter, et al., Cancer Research (2011) 71(19):6132-42]에 기재됨)과는 구별된다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 개선된 글리코실화 프로파일을 위해 조작되고 제형화되어, 예측가능하고 일관된 혈청 반감기 또는 약동학(PK)을 허용한다. 리간드와 Fc 융합 파트너 사이의 링커 영역은 감소되거나 제거된 글리코실화 부위를 갖는다. 본 명세서에 기재된 특정 FLT3L-Fc 융합 변이체에서, IgG 힌지 영역은 절단되거나 제거된다. 예를 들어, 인간 IgG4 Fc를 포함하는 FLT3L-Fc 융합 변이체에서, IgG4 힌지의 N-말단 5개의 아미노산 잔기(즉, ESKYG(서열 번호 97))가 절단되거나 제거된다. 또한, 전체 또는 절단된 힌지 영역에서 유지된 아미노산을 안정화시키기 위해 돌연변이가 혼입됨으로써(예를 들어, 인간 IgG4 힌지 내의 S228P), Fab 아암 교환 또는 IgG 반체 교환을 제거하고, 유리한 화학적 제조 제어를 허용한다. 또한 Fc 감마 수용체(FcR γ) 결합을 감소시키거나 제거하기 위해 돌연변이가 도입되어(예를 들어, 인간 IgG4 내의 234A/235A 치환), 항체-의존적 세포-매개 세포독성(ADCC) 또는 보체-의존적 세포독성(CDC)을 효과적으로 감소시키거나 제거한다. 추가로, FcRn 결합을 향상시키기 위해 변경이 실행되어(예를 들어, 인간 IgG4 내의 252Y/254T/256E 치환), FLT3L-Fc 융합 단백질의 연장된 혈청 반감기를 유발한다(예를 들어, 야생형 Fc에 비교하여).

[0027] 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 항체 형식이 아니므로, Flt3 및 FcRn 수용체에만 결합한다. 그러한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 HER2, CD20, TRAIL, CD3, 또는 SM5-1에 융합된 FLT3L을 기재하는 제WO 2005/001048호 및 제WO 2006/060021호와는 구조적으로 구별된다. 그러한 실시 형태에서, 항원 지향 결합의 결여는 cDC1 세포의 전신 증가를 유발하는 FLT3L-Fc의 전신 노출을 허용하여, 액체 생검에 의해 FLT3L-Fc의 약력학이 모니터링되는 것을 허용한다.

[0028] **2.FLT3L-Fc 융합 단백질 조성물**

[0029] 면역글로불린 단편 결정화가능 영역(Fc 영역)에 작동가능하게 연결된 fms 관련 티로신 키나제 3 리간드(FLT3L) 세포의 도메인을 포함하며, 여기서 FLT3L 세포의 도메인의 C-말단으로부터 5개 이상의 아미노산이 절단되고/되거나, 여기서 Fc 영역은 힌지 영역을 포함하지 않는 융합 단백질이 제공된다.

[0030] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된 FLT3L 융합 단백질은 인간 fms 관련 티로신 키나제 3 리간드(FLT3)에 결합할 수 있다. 인간 fms 관련 티로신 키나제 3은 NCBI 유전자 번호 2322로서 식별되며 인간 CD135, FLK-2, FLK2, 또는 STK1로도 알려져 있다. FLT3L에 대한 FLT3L 융합 단백질의 결합은, 예를 들어, FACS, SPR, ELISA, 면역침전-웨스턴 블롯, 및 당업계에 알려진 다른 검정 형식에 의해 분석될 수 있다.

[0031] **융합 단백질 및 이의 동종이량체**

[0032] **FLT3L 세포의 도메인**

[0033] 특정 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 인간 FLT3L 서열을 포함하거나 이로부터 유래된다. 인간 fms 관련 티로신 키나제 3 리간드는 NCBI 유전자 번호 2323 및 FLT3LG, FLT3L, FL, 및 FLG3L의 대안적인 기호로서 식별된다. NCBI는 2개의 동형 및 5개의 전사 변이체를 식별한다. FLT3L의 예시적인 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드 서열은 기준 서열 번호(Ref Seq No) NM_001204502.1 → NP_001191431.1(동형 1, 전사 변이체 1); NM_001204503.1 → NP_001191432.1(동형 1, 전사 변이체 2); NM_001459.4 → NP_001450.2(동형 1, 전사 변이체 3); NM_001278637.1 → NP_001265566.1(동형 2, 전사 변이체 4); 및 NM_001278638.1 → NP_001265567.1(동형 2, 전사 변이체 5)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 NP_001191431.1, NP_001191432.1, NP_001450.2, NP_001265566.1, 또는 NP_001265567.1의 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 FLT3L 세포의 도메인은 fms 관련 티로신 키나제 3(FLT3, CD135, FLK2, STK1)에 결합하고 이를 통한 신호전달을 활성화한다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 인간 FLT3L 동형 1을 포함하거나 이로부터 유래된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 인간 FLT3L 동형 2를 포함하거나 이로부터 유래된다.

[0034] 일부 실시 형태에서, 융합 단백질의 FLT3L 부분은 TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVGSKMQGLLERVNTIEHFVTIKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKFWITRQNFSRCLLELQCQPDSSITLPPWSPRP(서열 번호 71);

[0035] TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVGSKMQGLLERVNTIEHFVTIKCAFQPPPSCLRFVQTNIS

RLLETSEQLVALKPWITRQNFSRCLELQCQPDSSTLPPPWSRPL(서열 번호 72);

[0036] TQDCSFQHSPISDDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNIS
RLLETSEQLVALKPWITRQNFSRCLELQCQPDSSTLPPPWSRPLE(서열 번호 73);

[0037] TQDCSFQHSPISDDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNIS
RLLETSEQLVALKPWITRQNFSRCLELQCQPDSSTLPPPWSRPLEA(서열 번호 74);

[0038] TQDCSFQHSPISDDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNIS
RLLETSEQLVALKPWITRQNFSRCLELQCQPDSSTLPPPWSRPLEAT(서열 번호 75);

[0039] TQDCSFQHSPISDDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNIS
RLLETSEQLVALKPWITRQNFSRCLELQCQPDSSTLPPPWSRPLEATA(서열 번호 76);

[0040] TQDCSFQHSPISDDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNIS
RLLETSEQLVALKPWITRQNFSRCLELQCQPDSSTLPPPWSRPLEATAP(서열 번호 77);

[0041] TQDCSFQHSPISDDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNIS
RLLETSEQLVALKPWITRQNFSRCLELQCQPDSSTLPPPWSRPLEATAPT(서열 번호 78);

[0042] TQDCSFQHSPISDDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNIS
RLLETSEQLVALKPWITRQNFSRCLELQCQPDSSTLPPPWSRPLEATAPTA(서열 번호 79);

[0043] TQDCSFQHSPISDDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNIS
RLLETSEQLVALKPWITRQNFSRCLELQCQPDSSTLPPPWSRPLEATAPTAP(서열 번호 80); 또는

[0044] TQDCSFQHSPISDDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQGLLERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNIS
RLLETSEQLVALKPWITRQNFSRCLELQCQPDSSTLPPPWSRPLEATAPTAPQ(서열 번호 81)의 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하며; 여기서 FLT3L 세포의 도메인은 fms 관련 티로신 키나제 3(유전자 번호 2322; FLT3, CD135, FLK2, STK1)에 결합하고 이를 통한 신호전달을 활성화하고, 이들의 세포 표면 상에 FLT3을 발현하는 세포의 증식을 촉진하거나 증가시킨다. 일부 실시 형태에서는, 예를 들어, N-X-S/T 모티프, 및 잠재적인 N-연결되고/되거나 O-연결된 글리코실화 부위를 제거하기 위해, 하나 이상의 FLT3L 도메인 아미노산 잔기 N100, S102, N123, 및 S125가, 예를 들어, 글리신(G), 알라닌(A), 또는 발린(V)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 잔기로 치환되며, 여기서 아미노산 잔기 위치는 서열 번호 1 내지 18, 21 내지 27, 또는 71 내지 81에 관련된다. 일부 실시 형태에서, 위치 102 및 125에서 세린 잔기 중 하나 또는 둘 모두는 알라닌(A)으로 치환되며, 여기서 아미노산 잔기 위치는 서열 번호 1 내지 18, 21 내지 27, 또는 71 내지 81에 관련된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 하기 위치에 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다: H8, K84, S102, 및/또는 S125, 여기서 아미노산 잔기 위치는 서열 번호 1 내지 18, 21 내지 27, 또는 71 내지 81에 관련된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 하기 아미노산 치환 중 하나 이상을 포함한다: H8Y, K84E; S102A; 및/또는 S125A; 여기서 아미노산 잔기 위치는 서열 번호 1 내지 18, 21 내지 27, 또는 71 내지 81에 관련된다.

[0045] 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드의 구조 내에 변형을 실행하고 바람직한 특징을 갖는 변이체 또는 유도체 폴리펩티드를 인코딩하는 기능성 분자를 여전히 얻을 수 있다. 본 명세서에 기재된 폴리펩티드의 등가이거나 심지어 개선된 변이체 또는 부분을 생성하기 위해 폴리펩티드의 아미노산 서열을 변경하기를 원하는 경우, 당업자는 전형적으로 인코딩 DNA 서열의 코돈 중 하나 이상을 변화시킬 것이다.

[0046] 예를 들어, 다른 폴리펩티드(예를 들어, 항원) 또는 세포에 결합하는 그의 능력의 상당한 손실 없이 단백질 구조 내의 다른 아미노산을 특정 아미노산으로 치환될 수 있다. 그 단백질의 생물학적 기능적 활성을 한정하는 것은 단백질의 결합 역량 및 성질이므로, 단백질 서열, 및 물론 그의 기저 DNA 코딩 서열 내에 특정 아미노산 서열 치환을 실행하고, 그럼에도 불구하고 유사한 특성을 갖는 단백질을 얻을 수 있다. 따라서, 개시된 항체 및 이의 항원-결합 단편의 폴리펩티드 서열, 또는 상기 폴리펩티드를 인코딩하는 상응하는 DNA 서열 내에 이들의 생물학적 유용성 또는 활성의 상당한 손실 없이 다양한 변화가 실행될 수 있음이 고려된다.

[0047] 많은 경우에, 폴리펩티드 변이체는 하나 이상의 보존적 치환을 함유할 것이다. "보존적 치환"은, 펩티드 화학 분야의 당업자가 폴리펩티드의 2차 구조 및 수치 성질(hydrophobic nature)이 실질적으로 변화하지 않을 것으로

이상하도록, 소정 아미노산으로 유사한 특성을 갖는 다른 아미노산을 치환하는 것이다.

- [0048] 폴리뉴클레오티드 서열과 폴리펩티드 서열을 비교할 경우, 하기 기재된 바와 같이 최대 상응성을 위해 정렬될 경우에 2개의 서열에서 뉴클레오티드 또는 아미노산의 서열이 동일하다면 2개의 서열은 “동일한” 것으로 언급된다. 2개의 서열 사이의 비교는 전형적으로 서열 유사성의 국소 영역을 식별하고 비교하기 위해 비교 윈도우에 걸쳐 서열을 비교함으로써 수행된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이 “비교 윈도우”는 약 20개 이상의 연속 위치, 일반적으로 30 내지 약 75개, 40 내지 약 50개, 또는 서열의 전장에 걸친 세그먼트를 지칭하며, 그 안에서 2개의 서열이 최적으로 정렬된 후에 서열을 동일한 개수의 연속 위치의 기준 서열에 비교할 수 있다.
- [0049] 비교를 위한 서열의 최적의 정렬은 디폴트 파라미터를 사용하는 Lasergene 생물정보학 소프트웨어 세트 (DNASTAR, Inc., 미국 위스콘신주 매디슨 소재)에서 Megalign 프로그램을 사용하여 수행할 수 있다. 이 프로그램은 하기 참고문헌에 기재된 몇몇 정렬 방식을 구현한다: 문헌[Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358] 내의 문헌[Dayhoff, M.O. (1978) A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships]; 문헌[Hein J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenesis pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA]; 문헌[Higgins, D.G. and Sharp, P.M. (1989) CABIOS 5: 151-153]; 문헌[Myers, E.W. and Muller W. (1988) CABIOS 4:11-17]; 문헌[Robinson, E.D. (1971) Comb. Theor 77: 105]; 문헌[Santou, N. Nes, M. (1987) Mol. Biol. Evol. 4:406-425]; 문헌[Sneath, P.H.A. and Sokal, R.R. (1973) Numerical Taxonomy - the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA]; 문헌[Wilbur, W.J. and Lipman, D.J. (1983) Proc. Natl. Acad., Sci. USA 80:726-730].
- [0050] 대안적으로, 비교를 위한 서열의 최적 정렬은 문헌[Smith and Waterman (1981) Add. APL. Math 2:482]의 국소 동일성 알고리즘에 의해, 문헌[Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:443]의 동일성 정렬 알고리즘에 의해, 문헌[Pearson and Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444]의 유사성 검색 방법에 의해, 이들 알고리즘의 전산화 구현(Wisconsin Genetics Software Package 내의 GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA, 및 TFASTA, Genetics Computer Group(GCG), 미국 위스콘신주 매디슨 사이언스 Dr 575 소재)에 의해, 또는 조사에 의해 수행될 수 있다.
- [0051] % 서열 동일성 및 서열 유사성을 결정하기에 적합한 알고리즘의 일례는 각각 문헌[Altschul et al. (1977) Nucl. Acids Res. 25:3389-3402] 및 문헌[Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410]에 기재된 BLAST 및 BLAST 2.0 알고리즘이다. 예를 들어 본 명세서에 기재된 파라미터로 BLAST 및 BLAST 2.0을 사용하여, 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드에 대한 % 서열 동일성을 결정할 수 있다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 미국 국립 생물공학 정보 센터(blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi)를 통해 공개적으로 입수가능하다.
- [0052] 예시적인 일례에서, 누적 점수는 뉴클레오티드 서열에 대해 파라미터 M(매칭된 잔기의 쌍에 대한 보상 점수; 항상 >0) 및 N(미스매칭된 잔기에 대한 페널티 점수; 항상 <0)을 사용하여 계산될 수 있다. 각각의 방향에서 단어 히트의 연장은, 누적 정렬 점수가 그의 최대 달성된 값으로부터 양 X 만큼 하락하거나; 하나 이상의 음성-채점 잔기 정렬의 축적으로 인해 누적 점수가 0 이하로 이동하거나; 어느 하나의 서열의 단부에 도달하는 경우에 중단된다. BLAST 알고리즘 파라미터 W, T, 및 X는 정렬의 감도 및 속도를 결정한다. BLASTN 프로그램(뉴클레오티드 서열의 경우)은 디폴트로서 11의 단어 길이(W), 및 10의 예상치(E), 및 50의 BLOSUM62 채점 매트릭스(문헌[Henikoff and Henikoff (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915] 참조) 정렬, (B), 10의 예상치(E), M=5, N=-4, 및 둘 모두의 가닥의 비교를 사용한다.
- [0053] 아미노산 서열의 경우, 채점 매트릭스를 사용하여 누적 점수를 계산할 수 있다. 각각의 방향에서 단어 히트의 연장은, 누적 정렬 점수가 그의 최대 달성된 값으로부터 양 X 만큼 하락하거나; 하나 이상의 음성-채점 잔기 정렬의 축적으로 인해 누적 점수가 0 이하로 이동하거나; 어느 하나의 서열의 단부에 도달하는 경우에 중단된다. BLAST 알고리즘 파라미터 W, T, 및 X는 정렬의 감도 및 속도를 결정한다.
- [0054] 일 접근법에서, “서열 동일성의 백분율”은 20개 이상의 위치의 비교 윈도우에 걸쳐 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교함으로써 결정되며, 여기서 비교 윈도우 내의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열의 일부는, 2개의 서열의 최적의 정렬을 위한 기준 서열(이는 부가 또는 결실을 포함하지 않음)에 비교하여, 20% 이하, 일반적으로 5 내지 15%, 또는 10 내지 12%의 부가 또는 결실(즉, 겹)을 포함할 수 있다. 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 둘 모두의 서열에서 발생하는 위치의 개수를 결정하여 매칭된 위치의 개수를 산출하고, 매칭된 위

치의 개수를 기준 서열 내의 위치의 총 개수(즉, 윈도우 크기)로 나누고, 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 백분율이 계산된다.

[0055] 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 신호 펩티드를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 N-말단 신호 펩티드를 포함한다. 신호 펩티드는 내인성 신호 펩티드(예를 들어, 천연 또는 야생형 FLT3L 단백질로부터의 것), 또는 이중성 폴리펩티드로부터의 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 이중성 신호 펩티드는 분비 단백질, 예를 들어, 혈청 단백질, 면역글로불린, 또는 사이토카인으로부터의 것이다. 일부 실시 형태에서, 신호 펩티드는 혈청 알부민 신호 펩티드(예를 들어, 아미노산 서열 KWWTFISLLFLFSSAYS(서열 번호 82)를 가짐)로부터의 것이다. 일부 실시 형태에서, 신호 펩티드는 FLT3L 단백질(예를 들어, 아미노산 서열 MTVLAPAWSPTTYLLLLLLLLSSGLSG(서열 번호 83) 또는 MTVLAPAWSPNSLLLLLLLLSPCLRG(서열 번호 84)를 가짐)로부터의 것이다. 신호 펩티드는, 예를 들어, 세포로부터의 분비 후에 절단되어 성숙 용합 단백질을 형성하도록 설계될 수 있다. 본 용합 단백질의 발현에 유용할 수 있는 세포에서 단백질을 분비하기 위한 변형된 인간 혈청 알부민 신호 펩티드는, 예를 들어, 문헌[Attallah, et al., Protein Expr Purif. (2017) 132:27-33]에 기재되어 있다. 본 명세서에 기재된 용합 단백질을 발현하는 용도를 위한 추가의 신호 펩티드 서열은, 예를 들어, 문헌[Kober, et al., Biotechnol Bioeng. (2013) 110(4):1164-73]에 기재되어 있다.

[0056] 일부 실시 형태에서는, FLT3L 세포의 도메인의 C-말단으로부터 5개 이상의 아미노산이 절단된다. 예를 들어, 다양한 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인의 C-말단으로부터 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이상의 아미노산 잔기가 절단되거나 제거된다. 일부 실시 형태에서, 용합 단백질 내의 FLT3L 세포의 도메인은 길이가 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 또는 157개의 아미노산 잔기 이하이다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 아미노산 서열 PTAPQ(서열 번호 85), APTAPQ(서열 번호 86), TAPTAPQ(서열 번호 87), ATAPTAPQ(서열 번호 88), EATAPTAPQ(서열 번호 89), 또는 LEATAPTAPQ(서열 번호 90)를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 아미노산 서열 PTAPQPP(서열 번호 91), APTAPQPP(서열 번호 92), TAPTAPQPP(서열 번호 93), ATAPTAPQPP(서열 번호 94), EATAPTAPQPP(서열 번호 95), 또는 LEATAPTAPQPP(서열 번호 96)를 포함하지 않는다.

[0057] 특정 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 마우스 또는 뮤린 FLT3L 서열을 포함하거나 이로부터 유래된다. 무스 무스쿨루스(Mus musculus) fms 관련 티로신 키나제 3 리간드는 NCBI 유전자 번호 14256 및 F1t31, Ly72L, 및 F1t31g의 대안적인 기호로서 식별된다. NCBI는 1개의 검증된 동형 및 3개의 비검증된 동형(X1, X2, 및 X3)을 식별한다. FLT3L의 예시적인 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드 서열은 기준 서열 번호 NM_013520.3 → NP_038548.3(검증된 동형 1); XM_006540607.3 → XP_006540670.1(동형 X1); XM_006540608.3 → XP_006540671.1(동형 X1); XM_006540606.2 → XP_006540669.1(동형 X1); XM_011250793.1 → XP_011249095.1(동형 X1); XM_006540609.3 → XP_006540672.1(동형 X2); XM_006540610.3 → XP_006540673.1(동형 X2); XM_006540612.3 → XP_006540675.1(동형 X3); 및 XM_011250794.2 → XP_011249096.1(동형 X3)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 NP_038548.3, XP_006540670.1, XP_006540671.1, XP_006540669.1, XP_011249095.1, XP_006540672.1, XP_006540673.1, XP_006540675.1, XP_011249096.1의 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 FLT3L 세포의 도메인은 fms 관련 티로신 키나제 3(FLT3, CD135, FLK2, STK1)에 결합하고 이를 통한 신호전달을 활성화하며, 그들의 세포 표면 상에 FLT3를 발현하는 세포의 증식을 촉진하거나 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 뮤린 FLT3L 동형 1, X1, X2, 또는 X3을 포함하거나 이로부터 유래된다. 일부 실시 형태에서는, 마우스 FLT3L 세포의 도메인의 C-말단으로부터 5개 이상의 아미노산이 절단된다. 예를 들어, 다양한 실시 형태에서, 마우스 FLT3L 세포의 도메인의 C-말단으로부터 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이상의 아미노산 잔기가 절단되거나 제거된다. 일부 실시 형태에서, 용합 단백질 내의 FLT3L 세포의 도메인은 길이가 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 또는 159개의 아미노산 잔기 이하이다.

[0058] 일부 실시 형태에서, 용합 단백질의 마우스 FLT3L 부분은 TPDCYFHSHPISSNFKVKFRELTDHLLKDYPTVAVNLQDEKHKALWSLFLAQRWIEQLKTVAGSKMQTLLLEDVNTIEHFVTSCFTQPLPECLRFVQTNIS HLLKDTCTQLLALKPCIGKACQNFSCRLEVCQCPDSSSTLLPPRSPIALEATELPEPR(서열 번호 98)의 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 마우스 FLT3L 세포의 도메인은 마우스 fms 관련 티로신 키나제 3(NCBI 인간 유전자 번호 14255; F1t3, F1k2; Ly72; wmf1; CD135; F1k-2; F1t-3; B230315G04)에 결합하고 이를 통한 신호전달을 활성화한다. 일부 실시 형태에서, 시스테인은 위치 109에서 글리신(G), 알라닌

(A), 세린(S), 트레오닌(T), 또는 발린(V)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 잔기로 치환되며, 여기서 아미노산 잔기 위치는 서열 번호 19, 20, 및 42에 관련된다.

[0059] 특정 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 마카카 또는 마카카 FLT3L 서열을 포함하거나 이로부터 유래된다. 마카카 몰라타(*Macaca mulatta*)(레수스 원숭이) *fms* 관련 티로신 키나제 3 리간드는 NCBI 유전자 번호 719239 및 FLT3L 및 FLT3LG의 대안적인 기호로서 식별된다. NCBI는 5개의 비검증된 동형(X1, X2, X3, X4, X5)을 식별한다. FLT3L의 예시적인 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드 서열은 기준 서열 번호 XM_015124576.1 → XP_014980062.1(동형 X1), XM_015124578.1 → XP_014980064.1(동형 X2), XM_015124579.1 → XP_014980065.1(동형 X3), XM_015124580.1 → XP_014980066.1(동형 X4), 및 XM_015124581.1 → XP_014980067.1(동형 X5)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 XP_014980062.1, XP_014980064.1, XP_014980065.1, XP_014980066.1, 또는 XP_014980067.1의 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 FLT3L 세포의 도메인은 *fms* 관련 티로신 키나제 3(FLT3, CD135, FLK2, STK1)에 결합하고 이를 통한 신호전달을 활성화하며, 그들의 세포 표면 상에 FLT3을 발현하는 세포의 증식을 촉진하거나 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 마카카 FLT3L 동형 X1, X2, X3, X4, 또는 X5를 포함하거나 이로부터 유래된다. 일부 실시 형태에서는, 마카카 FLT3L 세포의 도메인의 C-말단으로부터 5개 이상의 아미노산이 절단된다. 예를 들어, 다양한 실시 형태에서, 마카카 FLT3L 세포의 도메인의 C-말단으로부터 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이상의 아미노산 잔기가 절단되거나 제거된다. 일부 실시 형태에서, 융합 단백질 내의 FLT3L 세포의 도메인은 길이가 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 또는 165개의 아미노산 잔기 이하이다.

[0060] 적절한 바와 같이, 특정 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인은 개 또는 고양이 FLT3L 세포의 도메인으로 구성되거나 이로부터 유래된다. 일부 실시 형태에서, 융합 단백질의 개 또는 카니스 루푸스(*Canis lupus*) FLT3L 부분은 NP_001003350.1, XP_005615795.1, 또는 XP_022273164.1의 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 융합 단백질의 고양이 또는 펠리스 카투스(*Felis catus*) FLT3L 부분은 NP_001009842.1 또는 XP_011287950.1의 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0061] 본 명세서에 사용되는 용어로서, “폴리펩티드 변이체”는 하나 이상의 치환, 결실, 부가, 및/또는 삽입에 있어서 본 명세서에 구체적으로 개시된 폴리펩티드와 전형적으로 상이한 폴리펩티드이다. 그러한 변이체는 천연 발생할 수 있거나, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 상기 폴리펩티드 서열 중 하나 이상을 변형시키고 본 명세서에 기재된 바와 같은 폴리펩티드의 하나 이상의 생물학적 활성을 평가하고/하거나 당업계에 잘 알려진 다수의 기술 중 임의의 것을 사용함으로써 합성적으로 생성될 수 있다.

[0062] 용어 “변이체”는 또한 하나 이상의 뉴클레오티드 또는 아미노산 돌연변이를 포함하는 임의의 천연 발생 또는 조작된 분자를 지칭할 수 있다. 일 실시 형태에서, 다중-특이적 항원 결합 분자는 이중특이적 항원 결합 분자이다. 일 실시 형태에서, 다중-특이적 항원 결합 분자는 이중특이적 항체이다. 예를 들어, 체세포 변이체는 동일한 B-세포 계통의 일부이거나 이로부터 유래된 모든 관련 천연 발생 항체를 포함할 수 있다. 조작된 변이체는 항체에 실행된 모든 단일 돌연변이 또는 조합 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0063] **Fc 영역**

[0064] FLT3L 세포의 도메인, 또는 이의 절단된 단편은 Fc 도메인에 작동가능하게 연결된다. 일반적으로, Fc 도메인은 FLT3L 세포의 도메인과 동일한 종(예를 들어, 인간, 개, 고양이, 마우스, 또는 원숭이)으로 구성되거나 이로부터 유래된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인 또는 이의 절단된 단편은 Fc 도메인에 직접 연결되거나 연속하여 연결되거나 인접한다. 일부 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인 또는 이의 절단된 단편은 링커를 통해 Fc 도메인에 작동가능하게 연결된다. 적절한 바와 같이, 링커는 가요성 링커, 예를 들어, GGGGS 모티프의 3 또는 4개의 반복을 포함하는 서열 또는 “G-S 링커”(서열 번호 99)일 수 있다(문헌[Desplancq et al. 1994, Protein Engineering 7:1027-1033]).

[0065] 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4로부터의 것이다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 인간 IgG1 또는 IgG4로부터의 것이다.

- [0066] 특정 실시 형태에서, FLT3L 세포의 도메인 또는 이의 절단된 단편은, 1 내지 10개(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개)의 아미노산 치환을 갖는 인간 IgG1(예를 들어, 돌연변이체 IgG1m3 서열), IgG2, IgG3, 또는 IgG4에 직접 연결되거나 개재 아미노산 서열(예를 들어, G-S 링커)을 통해 연결된다. 일부 실시 형태에서, Fc 변형은 분자의 증가된 혈청 반감기 또는 감소된 항체 이펙터 기능 중 하나 이상을 촉진할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 이들 특정 변형은 항체 이펙터 기능을 감소시키고, 항체의 반감기를 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 또는 1개의 변형된 Fc 아미노산 잔기(들)를 포함한다. 예시적인 아미노산 치환은 하기 기재되어 있다.
- [0067] 일부 실시 형태에서, 융합 단백질의 Fc 도메인은 힌지 영역을 포함하지 않으며; 그것은 전체적으로 또는 부분적으로 절단되거나 결실된다. 인간 IgG1, IgG2, 및 IgG4 항체의 구조적 힌지 영역은 2 내지 4개의 시스테인 잔기를 함유하는 약 19 내지 23개 아미노산의 펩티드 링커이며, CH2 엑손의 5'-단부와 함께 힌지 엑손 상에 유전적으로 인코딩되고, 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인 사이의 다이설파이드 가교를 허용한다(문헌[Roux, et al., J. Immunol. (1998) 161:4083]). 구조적 힌지 영역은 아미노산 잔기 위치 216 내지 238(EU 넘버링) 또는 226 내지 251(카뱃 넘버링)(imgt.org 상에서 식별됨)로 구성된다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 인간 IgG4 동형을 포함하거나 이로부터 유래되고, 아미노산 서열 ESKYGPPCPPCP(서열번호 100)를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 인간 IgG1 동종형을 포함하거나 이로부터 유래되고, 아미노산 서열 EPKSCDKTHTCPPCP(서열번호 101) 또는 EPKSCDKTHTCPPAPELL(서열번호 110)을 포함하지 않는다.
- [0068] 혈청 반감기를 증가시키는 Fc 돌연변이
- [0069] 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 융합 단백질의 증가된 혈청 반감기를 촉진하는 아미노산 변형을 포함한다. 항체의 반감기를 증가시키는 돌연변이가 기재되어 있다. 일 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질의 불변 영역은 위치 252(EU 넘버링)에 메티오닌으로부터 티로신으로의 치환, 위치 254(EU 넘버링)에 세린으로부터 트레오닌으로의 치환, 그리고 위치 256(EU 넘버링)에 트레오닌으로부터 글루탐산으로의 치환을 포함한다. 예를 들어, 미국 특허 제7,658,921호를 참조한다. "YTE 돌연변이체"로 지정되는 이러한 타입의 돌연변이체는 동일한 항체의 야생형 버전에 비해 4-배 증가된 반감기를 나타낸다(문헌[Dall'Acqua, et al., J Biol Chem, 281: 23514-24 (2006)]; 문헌[Robbie, et al., Antimicrob Agents Chemotherap., 57(12):6147-6153 (2013)]). 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 위치 251 내지 257, 285 내지 290, 308 내지 314, 385 내지 389, 및 428 내지 436(EU 넘버링)에 아미노산 잔기의 1개, 2개, 3개, 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함하는 IgG 불변 도메인을 포함한다. 대안적으로, M428L 및 N434S("LS") 치환은 융합 단백질의 약동학적 반감기를 증가시킬 수 있다. 다른 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 M428L 및 N434S 치환(EU 넘버링)을 포함한다. 다른 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 T250Q 및 M428L(EU 넘버링) 돌연변이를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 H433K 및 N434F 돌연변이(EU 넘버링)를 포함한다.
- [0070] 이펙터 활성을 감소시키거나 제거하는 Fc 돌연변이
- [0071] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 Fc 이펙터 기능(예를 들어, 항체-의존적 세포성 세포독성(ADCC), 항체-의존적 세포성 식세포작용(ADCP), 및 보체-의존적 세포독성(CDC)을 포함함)을 감소시키거나 제거하는 아미노산 치환을 갖는 Fc 도메인을 가질 수 있다.
- [0072] 일부 실시 형태에서는, 하나 이상의 아미노산 잔기를 상이한 아미노산 잔기로 대체함으로써 Fc 영역을 변경하여 항체의 이펙터 기능(들)을 감소시키거나 제거한다. 예를 들어, 융합 단백질이 이펙터 리간드에 대한 감소된 친화성을 갖도록 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320, 및 322(EU 넘버링)로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 상이한 아미노산 잔기로 대체할 수 있다. 친화성이 변경되는 이펙터 리간드는, 예를 들어, Fc 수용체(예를 들어, 잔기 위치 234, 235, 236, 237, 297(EU 넘버링)에서) 또는 보체의 C1 성분(예를 들어, 잔기 위치 297, 318, 320, 322(EU 넘버링)에서)일 수 있다. 둘 모두 윈터(Winter) 등에 의한, 미국 특허 제 5,624,821호 및 제5,648,260호.
- [0073] 이펙터 기능을 감소시키거나 제거하는 Fc 변형은, 예를 들어, 234, 235, 236, 237, 267, 269, 325, 및 328, 예를 들어, 234G, 235G, 236R, 237K, 267R, 269R, 325L, 및 328R(EU 넘버링)을 포함하는 하나 이상의 위치에 치환, 삽입, 및 결실을 포함한다. 추가로, Fc 변이체는 236R/328R을 포함할 수 있다. Fc γ R 및 보체 상호작용을 감소시키기 위한 다른 변형은 위치 297A, 234A, 235A, 318A, 228P, 236E, 268Q, 309L, 330S, 331S, 220S, 226S, 229S, 238S, 233P, 및 234V(EU 넘버링)에 치환을 포함한다. 이들 및 다른 변형은 문헌[Strohl (2009)

Current Opinion in Biotechnology 20:685-691]에 검토되어 있다. IgG1 내의 위치 233 내지 236 및 327 내지 331, 예컨대 E233P, L234V, L235A, 임의로 G236A, A327G, A330S, 및 P331S; IgG4 내의 E233P, F234V, L235A, 임의로 G236A; 및 IgG2 내의 A330S 및 P331S(EU 넘버링) 중 하나 이상에서 IgG 잔기를 돌연변이화함으로써, 신생아 FcR 결합을 유지하면서(반감기를 유지함), 이펙터 기능(ADCC 및 보체 활성화 둘 모두)을 감소시킬 수 있다. 문헌[Armour et al. (1999) Eur. J. Immunol. 29:2613]; 제WO 99/58572호를 참조한다. 이펙터 기능을 감소시키는 다른 돌연변이는 IgG1 내의 L234A 및 L235A(문헌[Alegre et al. (1994) Transplantation 57:1537]); IgG2 내의 V234A 및 G237A(문헌[Cole et al. (1997) J. Immunol. 159:3613]; 또한 미국 특허 제 5,834,597호 참조); 및 IgG4에 대한 S228P 및 L235E(문헌[Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925])를 포함한다. 인간 IgG1에서 이펙터 기능을 감소시키기 위한 돌연변이의 다른 조합은 L234F, L235E, 및 P331S를 포함한다. 문헌[Oganesyan et al. (2008) Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr. 64:700]. 일반적으로 문헌[Labrijn et al. (2008) Curr. Op. Immunol. 20:479]을 참조한다. Fc(IgG1) 융합 단백질(아바타 셉트)과 관련하여 이펙터 기능을 감소시키는 것으로 확인된 추가의 돌연변이는 C226S, C229S, 및 P238S(EU 넘버링)를 포함한다. 문헌[Davis et al. (2007) J. Immunol. 34:2204].

[0074] ADCC 활성화는 Fc 영역을 변형시킴으로써 감소될 수 있다. 특정 실시 형태에서, Fc 수용체에 대한 결합에 영향을 미치는 부위, 예를 들어, 구체 수용체 결합 부위 이외의 부위는 제거될 수 있다. 다른 실시 형태에서는, Fc 영역을 변형시켜 ADCC 부위를 제거할 수 있다. 예시적인 ADCC 부위는 IgG1 내의 ADCC 부위와 관련하여 기재되어 있다(문헌[Sarmay, et al, (1992) Molec. Immunol. 29 (5): 633-9]). 일 실시 형태에서, 인간 IgG1의 G236R 및 L328R 변이체는 Fc γ R 결합을 효과적으로 제거한다(문헌[Horton, et al. (2011) J. Immunol. 186:4223] 및 문헌[Chu, et al. (2008) Mol. Immunol. 45:3926]). 다른 실시 형태에서, Fc γ R에 대한 감소된 결합을 갖는 Fc는 아미노산 치환 L234A, L235E, 및 G237A를 포함한다. 문헌[Gross, et al. (2001) Immunity 15:289]. 제WO 88/007089호에서 식별되는 ADCC를 감소시키기 위해 Fc γ RI에 대한 결합을 감소시키는 IgG Fc 영역 내의 변형(예를 들어, 234A; 235E; 236 A; G237A)이 본 융합 단백질에 사용될 수 있다. 또한 문헌[Duncan & Winter (1988) Nature 332:563]; 문헌[Chappel et al. (1991) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 88:9036]; 및 문헌[Sondermann et al. (2000) Nature 406:267](Fc γ RIII 결합에 대한 이들 돌연변이의 효과를 논의함)을 참조한다.

[0075] CDC 활성화는 또한 Fc 영역을 변형시킴으로써 감소될 수 있다. IgG1 위치 D270, K322, P329, 및 P331에서의 돌연변이, 구체적으로는 알려진 돌연변이 D270A, K322A, P329A, 및 P331A는 상응하는 항체가 C1q에 결합하고 보체를 활성화하는 능력을 유의하게 감소시킨다(문헌[Idusogie et al. (2000) J. Immunol. 164:4178]; 제WO 99/51642호). IgG1의 위치 331의 변형(예를 들어, P331S)은 보체 결합을 감소시키는 것으로 나타났다(문헌[Tao et al. (1993) J. Exp. Med. 178:661]; 문헌[Xu Y, et al. J Biol Chem. 1994. 269:3469-74]; 및 문헌[Canfield & Morrison (1991) J. Exp. Med. 173:1483]). 다른 예에서는, 아미노산 위치 231 내지 239 내의 하나 이상의 아미노산 잔기가 변경됨으로써 보체를 고정하는 항체의 능력을 감소시킨다(제WO 94/29351호). 보체 성분 C1q에 대한 결합을 감소시키거나 제거하며, 따라서 CDC를 감소시키거나 제거하는, 제WO 88/007089호에서 식별되는 IgG Fc 영역 내의 변형(예를 들어, E318A 또는 V/K320A 및 K322A/Q)이 본 융합 단백질에 사용될 수 있다.

[0076] 일부 실시 형태에서, 감소된 보체 고정을 갖는 Fc는 아미노산 치환 A330S 및 P331S를 갖는다. 문헌[Gross et al. (2001) Immunity 15:289].

[0077] 감소된 ADCC 및/또는 CDC를 갖는 다른 Fc 변이체가 문헌[Glaesner et al. (2010) Diabetes Metab. Res. Rev. 26:287](IgG4에서 ADCC 및 ADCP를 감소시키기 위한 F234A 및 L235A); 문헌[Hutchins et al. (1995) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 92:11980](IgG4 내의 F234A, G237A, 및 E318A); 문헌[An et al. (2009) MAbs 1:572] 및 미국 특허 출원 공개 제2007/0148167호(IgG2 내의 H268Q, V309L, A330S, 및 P331S); 문헌[McEarchern et al. (2007) Blood 109:1185](IgG1 내의 C226S, C229S, E233P, L234V, L235A); 문헌[Vafa et al. (2014) Methods 65:114](IgG2 내의 V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S)(EU 넘버링)에 개시되어 있다.

[0078] 특정 실시 형태에서, 융합 단백질은 이펙터 기능을 본질적으로 갖지 않는 Fc를 가지며, 예를 들어, Fc는 Fc γ R에 대한 감소되거나 제거된 결합 및 감소되거나 제거된 보체 고정을 가지며, 예를 들어, 이펙터 결여(effectorless)이다. 이펙터 결여인 예시적인 IgG1 Fc는 하기 5개의 돌연변이를 포함한다: L234A, L235E, G237A, A330S, 및 P331S(EU 넘버링)(문헌[Gross et al. (2001) Immunity 15:289]). 이들 5개의 치환을 N297A

와 조합하여 글리코실화를 또한 제거할 수 있다.

- [0079] IgG1 동종형 Fc
- [0080] 일 실시 형태에서, Fc 영역은 인간 IgG1을 포함하거나 이로부터 유래된다. 일부 실시 형태에서, 항체는 키메라 중쇄 불변 영역을 갖는다(예를 들어, IgG4의 CH1, 힌지, CH2 영역 및 IgG1의 CH3 영역을 가짐).
- [0081] IgG1 항체는 다양한 동종이형 및 동종이인자형으로 존재한다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 G1m1; nG1m2; G1 m³; G1m17,1; G1m17,1,2; G1 m3,1; 또는 G1m17의 동종이형을 갖는 IgG1 중쇄를 포함한다. 각각의 이들 동종이형 또는 동종이인자형은 IgG1 중쇄 불변 영역(Fc) 내의 표시된 위치(EU 넘버링)에 있는 하기 아미노산 잔기를 특징으로 한다:
 - [0082] G1m1: D356, L358;
 - [0083] nG1m1: E356, M358;
 - [0084] G1 m3: R214, E356, M358, A431;
 - [0085] G1m17,1: K214, D356, L358, A431;
 - [0086] G1m17,1,2: K214, D356, L358, G431;
 - [0087] G1 m3,1: R214, D356, L358, A431; 및
 - [0088] G1m17: K214, E356, M358, A431.
- [0089] 특이적 실시 형태에서, FLT3L 세포외 도메인, 또는 이의 절단된 단편은 하기 제공되는 야생형 IgG1 m3 서열 또는 이의 단편에 직접 연결되거나 개재 아미노산 서열(예를 들어, G-S 링커)을 통해 연결된다.
- [0090] EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열 번호 102).
- [0091] 특정 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질은 IgG1 동종형을 갖는다. 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질은 인간 IgG1 불변 영역을 함유한다. 일부 실시 형태에서, 인간 IgG1 Fc 영역은 하나 이상의 변형을 함유한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다(예를 들어, 동일한 동종형의 야생형 Fc 영역에 비해). 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 N297A, N297Q(문헌[Bolt S et al. (1993) Eur J Immunol 23:403-411]), D265A, L234A, L235A(문헌[McEarchem et al., (2007) Blood, 109:1185-1192]), C226S, C229S(문헌[McEarchem et al., (2007) Blood. 109:1185-1192]), P238S(문헌[Davis et al., (2007) J Rheumatol, 34:2204-2210]), E233P, L234V(문헌[McEarchern et al., (2007) Blood, 109:1185-1192]), P238A, A327Q, A327G, P329A(문헌[Shields R L. et al., (2001) J Biol Chem. 276(9):6591-604]), K322A, L234F, L235E(문헌[Hezareh, et al., (2001) J Virol 75, 12161-12168]; 문헌 [Oganesyan et al., (2008). Acta Crystallographica 64, 700-704]), P331S(문헌[Oganesyan et al., (2008) Acta Crystallographica 64, 700-704]), T394D(문헌[Wilkinson et al. (2013) MAbs 5(3): 406-417]), A330L, M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택되며, 여기서 아미노산 위치는 EU 넘버링 규정에 따른다. 특정 실시 형태에서, Fc 영역은 EU 넘버링 규정에 따라 글리신 236에 상응하는 위치에 아미노산 결실을 추가로 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 주어진 아미노산 중합체 또는 핵산 중합체의 넘버링은, 주어진 중합체 내의 성분의 실제 수치적 위치에 의한 것이 아니라, 선택된 아미노산 또는 핵산 중합체 내의 임의의 주어진 중합체 성분(예를 들어, 아미노산, 뉴클레오티드, 일반적으로 “잔기” 로도 지칭됨)의 위치가 동일한 위치 또는 등가의 위치를 참조하여(예를 들어, 최적 정렬 또는 공통 서열을 기준으로) 지정되는 경우에 선택된 또는 기준 아미노산 중합체 또는 핵산 중합체의 넘버링에 “상응하거나”, “상응하고 있거나”, “이에 대한” 것이다.
- [0092] 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질은 EU 넘버링 규정에 따라 C220S 아미노산 치환을 함유하는 중쇄 불변 영역을 갖는 IgG1 동종형을 갖는다.
- [0093] 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 인간 IgG1 동종형을 포함하고, N297A, N297G, N297Q, N297G, D265A, L234A, L235A, C226S, C229S, P238S, E233P, L234V, P238A, A327Q, A327G, P329A, P329G, K322A, L234F, L235E, P331S, T394D, A330L, M252Y, S254T, T256E, M428L, N434S, T366W, T366S, L368A, Y407V, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기 위치에 Fc 영역 내의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하며, 여기

서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 인간 IgG1 동종형을 포함하고, L234A, L234V, L234F, L235A, L235E, A330L, P331S, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기 위치에 Fc 영역 내의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.

[0094] IgG4 동종형 Fc

[0095] 이펙터 기능이 전적으로 회피되어야 하는 용도의 경우, 예를 들어, 항원 결합 단독이 원하는 치료 이익을 생성하기에 충분하고, 이펙터 기능은 단지 원하지 않는 부작용을 유발(또는 이의 위험을 증가시킴)하기만 하는 경우, IgG4 항체가 사용될 수 있거나, Fc 영역 또는 이의 실질적인 부분이 결합된 항체 또는 단편이 고안될 수 있거나, 글리코실화를 전적으로 제거하기 위해 Fc가 돌연변이화될 수 있다(예를 들어, N297A). 대안적으로, 이펙터 기능이 없고, Fc γ R에 결합하는 능력이 결여되고(예컨대 IgG2), 보체를 활성화할 수 없는(예컨대 IgG4) 인간 IgG2(CH1 도메인 및 힌지 영역) 및 인간 IgG4(CH2 및 CH3 도메인)의 하이브리드 작제물이 생성되었다. (일반적으로 이펙터 기능을 감소시키기 위한 Fc 변형을 논의하는, 문헌[Rother et al. (2007) Nat. Biotechnol. 25:1256]; 문헌[Mueller et al. (1997) Mol. Immunol. 34:441]; 및 문헌[Labrijn et al. (2008) Curr. Op. Immunol. 20:479]을 참조함).

[0096] 일 실시 형태에서, Fc 영역은 인간 IgG4를 포함하거나 이로부터 유래된다. 특정 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질은 IgG4 동종형을 갖는다. 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질은 인간 IgG4 불변 영역을 함유한다. 일부 실시 형태에서, 인간 IgG4 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 하나 이상의 변형을 함유한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다(예를 들어, 동일한 동종형의 야생형 Fc 영역에 비해). 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 E233P, F234V, F234A, L235A, G237A, E318A, S228P, L235E, T394D, M252Y, S254T, T256E, N297A, N297G, N297Q, T366W, T366S, L368A, Y407V, M428L, N434S, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택되며, 여기서 아미노산 위치는 EU 넘버링 규정에 따른다. 예를 들어, 문헌[Hutchins et al. (1995) Proc Natl Acad Sci USA, 92:11980-11984]; 문헌[Reddy et al., (2000) J Immunol, 164:1925-1933]; 문헌[Angal et al., (1993) Mol Immunol. 30(1):105-8]; 미국 특허 제8,614,299 B2호; 문헌[Vafa O. et al., (2014) Methods 65:114-126]; 및 문헌[Jacobsen et. al., J. Biol. Chem.(2017) 292(5):1865-1875]을 참조한다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 인간 IgG4 동종형을 포함하고, F234V, F234A, L235A, L235E, S228P, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기 위치에 Fc 영역 내의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.

[0097] 일부 실시 형태에서, 항체 안정화를 향상시키기 위해, 본 개시내용의 IgG4 변이체를 EU 넘버링 규정에 따른 S228P 돌연변이(문헌[Angal et al., (1993) Mol Immunol, 30:105-108]) 및/또는 문헌[Peters et al., (2012) J Biol Chem. 13; 287(29):24525-33])에 기재된 하나 이상의 돌연변이와 조합할 수 있다.

[0098] IgG2 동종형 Fc

[0099] 특정 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질은 IgG2 동종형을 갖는다. 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질은 인간 IgG2 불변 영역을 함유한다. 일부 실시 형태에서, 인간 IgG2 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 하나 이상의 변형을 함유한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, Fc 영역은 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다(예를 들어, 동일한 동종형의 야생형 Fc 영역에 비해). 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 P238S, V234A, G237A, H268A, H268Q, H268E, V309L, N297A, N297G, N297Q, V309L, A330S, P331 S, C232S, C233S, M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택되며, 여기서 아미노산 위치는 EU 넘버링 규정에 따른다(문헌[Vafa, et al., (2014) Methods 65:114-126]).

[0100] 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 L234F, L235E, D265A 돌연변이를 포함하며, 이는 집합적으로 “FEA” 로 지칭된다. FEA 돌연변이는 이펙터 기능을 감소시키거나 제거한다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 L234F, L235E, D265A, 및 F405L 돌연변이를 포함하며, 이는 집합적으로 “FEAL” 로 지칭된다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 L234F, L235E, D265A, 및 F405L, F405A, F405D, F405E, F405H, F405I, F405K, F405M, F405N, F405Q, F405S, F405T, F405V, F405W, 및 F405Y로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 L234F, L235E, D265A, 및 K409R 돌연변이를 포함하며, 이는 집합적으로 “FEAR” 로 지칭된다. 특정 실시 형태에서, FEAL 및 FEAR은 본 명세서에 기재된 융합 단백질에 포함된다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 M428L 및 N434S 돌연변이를 추가로 포함하며, 이는

집합적으로 LS로 지칭된다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 L234F, L235E, D265A, F405L, M428L, 및 N434S 돌연변이를 포함하며, 이는 집합적으로 “FEALLS” 로 지칭된다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 L234F, L235E, D265A, M428L, 및 N434S 돌연변이와 함께, F405L, F405A, F405D, F405E, F405H, F405I, F405K, F405M, F405N, F405Q, F405S, F405T, F405V, F405W, 및 F405Y로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 추가의 돌연변이를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 L234F, L235E, D265A, K409R, M428L, 및 N434S 돌연변이를 포함하며, 이는 집합적으로 “FEARLS” 로 지칭된다. 특정 실시 형태에서, FEALLS 및 FEARLS는 본 명세서에 기재된 융합 단백질에 포함된다. FLT3L-Fc 융합 단백질의 Fc 도메인 상에서 이펙터 기능을 감소시키거나 제거함으로써, 분자에 의해 결합된 세포는 선천적 이펙터 세포, 예를 들어, NK 세포, 대식세포에 의해 살해되지 않는다.

[0101] 특정 실시 형태에서, 하나 이상의 변형은 하기 Fc 아미노산 치환(EU 넘버링) 또는 이들의 조합으로부터 선택된다: L234F; L235E; G236A; S239D; F243L; D265E; D265A; S267E; H268F; R292P; N297Q; N297G, N297A; S298A; S324T; I332E; S239D; A330L; L234F; L235E; P331S; F243L; Y300L; V305I; P396L; S298A; E333A; K334A; E345R; L235V; F243L; R292P; Y300L; P396L; M428L; E430G; N434S; G236A, S267E, H268F, S324T, 및 I332E; G236A, S239D, 및 I332E; S239D, A330L, I332E; L234F, L235E, 및 P331S; F243L, R292P, Y300L, V305I, 및 P396L; G236A, H268F, S324T, 및 I332E; S239D, H268F, S324T, 및 I332E; S298A, E333A, 및 K334A; L235V, F243L, R292P, Y300L, 및 P396L; S239D, I332E; S239D, S298A, 및 I332E; G236A, S239D, I332E, M428L, 및 N434S; G236A, S239D, A330L, I332E, M428L, 및 N434S; S239D, I332E, G236A, 및 A330L; M428L 및 N434S; M428L, N434S; G236A, S239D, A330L, 및 I332E; 및 G236A 및 I332E. 특정 실시 형태에서, 하나 이상의 변형은 D265A, L234F, L235E, N297A, N297G, N297Q, 및 P331S로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, 하나 이상의 변형은 N297A 및 D265A로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, 하나 이상의 변형은 L234F 및 L235E로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, 하나 이상의 변형은 L234F, L234E, 및 D265A로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, 하나 이상의 변형은 L234F, L234E, 및 N297Q로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, 하나 이상의 변형은 L234F, L235E, 및 P331S로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, 하나 이상의 변형은 D265A 및 N297Q로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, 하나 이상의 변형은 L234F, L235E, D265A, N297A, N297G, N297Q, 및 P331S로부터 선택된다.

[0102] Fc-수용체 결합을 감소시키고 본 명세서에 기재된 융합 단백질에 유용한 돌연변이는, 예를 들어, N297A; N297G; N297Q; D265A; L234F/L235E; L234F/L235E/N297Q; L234F/L235E/P331S; D265A/N297Q; 및 L234F/L235E/D265A/N297Q/P331S(모두 EU 넘버링)를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 L234F 및 L235E 돌연변이를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 L234F, L235E, 및 D265A 돌연변이를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 L234F, L235E, 및 N297Q 돌연변이를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 N297A 또는 N297Q 돌연변이를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 N297A, N297G, 또는 N297Q 돌연변이뿐만 아니라 L234F, L235E, 및 D265A 돌연변이를 포함한다. 특정 실시 형태에서는, 항원 결합 분자의 이펙터 기능을 변경하기 위해 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 그 이상의 아미노산 치환이 Fc 영역에 도입된다. 예를 들어, 이들 치환은 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 265, 297, 318, 320, 및 322(EU 넘버링에 따름)로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에 위치한다. 항원 결합 분자가 이펙터 리간드(예를 들어, Fc 수용체 또는 보체의 C1 성분)에 대해 변경된(예를 들어, 감소된) 친화성을 갖지만 모 항체의 항원 결합 능력을 유지하도록, 이들 위치를 상이한 아미노산 잔기로 대체할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 E233P, L234V, L235A, 및/또는 G236A 돌연변이(EU 넘버링)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 A327G, A330S, 및/또는 P331S 돌연변이(EU 넘버링)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 K322A 돌연변이(EU 넘버링)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 E318A, K320A, 및 K322A(EU 넘버링) 돌연변이를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 L235E(EU 넘버링) 돌연변이를 포함한다.

[0103] 일부 실시 형태에서, 융합 단백질의 Fc 부분은 GGPSVFLFPPKPKD~~TL~~MI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD~~WL~~NGKEYKCKVSNKALPAP~~IE~~KTIS KAKGQPREPQVY~~TL~~PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK~~TT~~TPPVLDS~~GD~~SFFLYSKLTVDKSRWQQGNV~~F~~SCSVMEALHNHY~~TQ~~KLSLS~~SP~~GK(서열 번호 103);

[0104] GGPSVFLFPPKPKD~~TL~~YITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD~~WL~~NGKEYKCKVSNKALPAP~~IE~~KTIS

KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK(서열 번호 104);

[0105] ESKYGPPCP**PCPAPEF**EGGPSVFLFPPKPKD**TLMI**SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD**WLN**KEYKCKVSNKGLPSSIEKTI**SKAKGQ**PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY**SRL**TVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNNHYTQKSLSLSGK(서열 번호 105);

[0106] ESKYGPPCP**PCPAPEA**AGGPSVFLFPPKPKD**TLMI**SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD**WLN**KEYKCKVSNKGLPSSIEKTI**SKAKGQ**PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY**SRL**TVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNNHYTQKSLSLSGK(서열 번호 106); 또는

[0107] ESKYGPPCP**PCPAPEF**EGGPSVFLFPPKPKD**LYITRE**PEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD**WLN**KEYKCKVSNKGLPSSIEKTI**SKAKGQ**PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY**SRL**TVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNNHYTQKSLSLSGK(서열 번호 107)의 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0108] 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질의 예시적인 폴리펩티드 서열은 표 A에 제공된다. 일부 실시 형태에서, FLT3-Fc 융합 단백질은 서열 번호 1 내지 18 및 21 내지 27로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, FLT3-Fc 융합 단백질은 서열 번호 1 내지 18 및 21 내지 27로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, FLT3-Fc 융합 단백질은 서열 번호 19 및 20으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, FLT3-Fc 융합 단백질은 서열 번호 19 및 20으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0109] 다양한 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질은 글리코실화되거나 비글리코실화될 수 있다. FLT3L-Fc 융합 단백질이 글리코실화되는 특정 실시 형태에서는, 융합 단백질 내의 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 또는 그 이상의 N-연결되고/되거나 O-연결된 글리코실화 부위가 시알릴화된다. FLT3L-Fc 융합 단백질이 시알릴화되는 특정 실시 형태에서, 융합 단백질 내의 시알릴화된 N-연결되고/되거나 O-연결된 글리코실화 부위는 2 내지 7개의 시알산 잔기, 예를 들어, 3 내지 6개의 시알산 잔기, 예를 들어, 4 내지 5개의 시알산 잔기를 포함한다.

[0110] 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질은, 예를 들어, 포유류에서, 예를 들어, 인간, 원숭이, 마우스, 고양이, 또는 개에서 약 7일 이상의 혈청 반감기를 갖는다. 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질은, 예를 들어, 포유류에서, 예를 들어, 인간, 원숭이, 마우스, 고양이, 또는 개에서, 약 7일 이상, 예를 들어, 약 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 일 이상, 또는 더 긴 혈청 반감기를 갖는다. 일반적으로, 상대적으로 더 낮은 용량에 의해 더 짧은 혈청 반감기가 관찰된다. 상대적으로 더 높은 용량에 의해 더 긴 혈청 반감기가 관찰된다.

[0111] 기능적으로, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 그들의 세포 표면 상에 FLT3을 발현하거나 과발현하는 세포 또는 세포의 집단의 성장, 증식, 및/또는 확장을 유도하고/하거나 촉진하고/하거나 증가시킨다. FLT3을 발현하거나 과발현하는 예시적인 세포 또는 세포의 집단은 수지상 세포(예를 들어, cDC1 세포 및/또는 cDC2 세포), 단핵구-유래 수지상 세포(moDC), 및/또는 이의 전구 세포를 포함한다. 일부 실시 형태에서, FLT3을 발현하는 세포 또는 세포의 집단은 조혈 전구 세포, 예를 들어, 통상의 림프구 전구체(CLP), 림프성 및 골수성 잠재력을 갖는 초기 전구체(EPLM), 과립구-단핵구(GM) 전구체(GMP), 단핵구-유래 수지상 세포(moDC) 전구체, 및 Lineage-kit+Scal(LSK) 구획 내의 초기 다능성 전구체(MPP)를 포함한다.

[0112] [표 A]

FLT3L-Fc 융합 단백질

단백질 번호 서열 번호	특징	폴리펩티드 서열(Fe 도메인은 밑줄로 표시됨)
1	FLT3L ECD-무인기 hG1	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVA GSKMQG LLERVNT EHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNF SRCLLEQCQDPSSTLPPWWS PRPLEATAPTAQGGPSVFLFPPKPKDILMISRTP EPTVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSYR YVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNOVSL TCLKVGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGN VFSCVMHEALHNH YTKSLSLSPGK
2	FLT3L ECD(Δ C-term 5aa(PTAPQ; 서열 번호 85)) - 무인기 hG1	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVA GSKMQG LLERVNT EHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNF SRCLLEQCQDPSSTLPPWWS PRPLEATAGGSPVFLFPPKPKDILMISRTP EPTVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNS YR YVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNOVSL TCLKVGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGN VFSCVMHEALHNH YTKSLSLSPGK
3	FLT3L ECD - hG4 S228P/L235E	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVA GSKMQG LLERVNT EHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNF SRCLLEQCQDPSSTLPPWWS PRPLEATAPTAQGGPSVFLFPPKPKDILMISRTP EPTVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNS YR YVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNOVSL TCLKVGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGN VFSCVMHEALHNH YTKSLSLSPGK
4	FLT3L ECD - hG4 S228P/F234A/L235A	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVA GSKMQG LLERVNT EHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNF SRCLLEQCQDPSSTLPPWWS PRPLEATAPTAQGGPSVFLFPPKPKDILMISRTP EPTVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNS YR YVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNOVSL TCLKVGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGN VFSCVMHEALHNH YTKSLSLSPGK
5	Aglyco-FLT3L ECD(S128A/S151A) 무인기 hG1	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVA GSKMQG LLERVNT EHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNF SRCLLEQCQDPSSTLPPWWS PRPLEATAPTAQGGPSVFLFPPKPKDILMISRTP EPTVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNS YR YVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNOVSL TCLKVGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGN VFSCVMHEALHNH YTKSLSLSPGK

[0113]

FLT3L-Fc 융합 단백질

단백질 번호 서열 번호	특징	폴리펩티드 서열(Fe 도메인은 밑줄로 표시됨)
		QYNSYR YVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNOVSL TCLKVGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGN VFSCVMHEALHNH YTKSLSLSPGK
6	FLT3L(Δ C-term 5aa(PTAPQ; 서열 번호 85)) -hG4 S228P/F234A/L235A	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVA GSKMQG LLERVNT EHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNF SRCLLEQCQDPSSTLPPWWS PRPLEATAESKYGPPCPPEAAGGSPVFLFPPKPKDILMISRTP EPTVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNS YR YVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNOVSL TCLKVGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGN VFSCVMHEALHNH YTKSLSLSPGK
7	FLT3L ECD(Δ C-term 10aa(LEATAPTAPQ; 서열 번호 90)) -무인기 hG1	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVA GSKMQG LLERVNT EHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNF SRCLLEQCQDPSSTLPPWWS PRPLEATAGGSPVFLFPPKPKDILMISRTP EPTVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNS YR YVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNOVSL TCLKVGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGN VFSCVMHEALHNH YTKSLSLSPGK
8	FLT3L ECD(Δ C-term 10aa(LEATAPTAPQ; 서열 번호 90)) -hG4 S228P/F234A/L235A	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVA GSKMQG LLERVNT EHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNF SRCLLEQCQDPSSTLPPWWS PRPLEATAESKYGPPCPPEAAGGSPVFLFPPKPKDILMISRTP EPTVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNS YR YVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNOVSL TCLKVGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGN VFSCVMHEALHNH YTKSLSLSPGK
9	FLT3L ECD-무인기 hG1(M252Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVA GSKMQG LLERVNT EHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNF SRCLLEQCQDPSSTLPPWWS PRPLEATAPTAQGGPSVFLFPPKPKDILMISRTP EPTVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNS YR YVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNOVSL TCLKVGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGN VFSCVMHEALHNH YTKSLSLSPGK

[0114]

FLT3L-Fc 융합 단백질

단백질 번호 서열 번호	특징	폴리펩티드 서열(Fe 도메인은 밑줄로 표시됨)
10	FLT3L ECD(Δ C-term 5aa(PTAPQ; 서열 번호 85)) - 무인기 hG1(M252Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVA GSKMQG LLERVNT EHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNF SRCLLEQCQDPSSTLPPWWS PRPLEATAPTAQGGPSVFLFPPKPKDILMISRTP EPTVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNS YR YVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNOVSL TCLKVGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGN VFSCVMHEALHNH YTKSLSLSPGK
11	FLT3L ECD - hG4 S228P/L235E/M252Y/S254T/T256E	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVA GSKMQG LLERVNT EHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNF SRCLLEQCQDPSSTLPPWWS PRPLEATAPTAQGGPSVFLFPPKPKDILMISRTP EPTVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNS YR YVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNOVSL TCLKVGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGN VFSCVMHEALHNH YTKSLSLSPGK
12	FLT3L ECD - hG4(S228P/L235A/M252Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVA GSKMQG LLERVNT EHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNF SRCLLEQCQDPSSTLPPWWS PRPLEATAPTAQGGPSVFLFPPKPKDILMISRTP EPTVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNS YR YVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNOVSL TCLKVGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGN VFSCVMHEALHNH YTKSLSLSPGK
13	Aglyco-FLT3L ECD(S128A/S151A) 무인기 hG1(M252Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVA GSKMQG LLERVNT EHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNF SRCLLEQCQDPSSTLPPWWS PRPLEATAPTAQGGPSVFLFPPKPKDILMISRTP EPTVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNS YR YVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNOVSL TCLKVGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGN VFSCVMHEALHNH YTKSLSLSPGK
14	FLT3L ECD(Δ C-term 5aa(PTAPQ; 서열 번호 85)) - 무인기 hG1(M252Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVA GSKMQG LLERVNT EHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNF SRCLLEQCQDPSSTLPPWWS PRPLEATAESKYGPPCPPEAAGGSPVFLFPPKPKDILMISRTP EPTVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNS YR YVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNOVSL TCLKVGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGN VFSCVMHEALHNH YTKSLSLSPGK

[0115]

FLT3L-Fc 융합 단백질

단백질 번호 서열 번호	특징	폴리펩티드 서열(Fc 도메인은 밑줄로 표시함)
		EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPOVYITLPPS QEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SYMHEALHNHYTQKLSLSLQK
15	FLT3L ECD(A C-term 10aa)(LEATAPTAPQ; 서열 번호 90)-hG4(M25Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKMQG LLERVNTEIHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFARCLELQCPDSSITLPPWWS PRPEKYGPPCPCCPAPEAAGGSPVLFPPPKKIDTLYITREPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTKNOVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSYMHEALHNHYTQKLS SLSPGK
16	FLT3L ECD(A C-term 10aa)(LEATAPTAPQ; 서열 번호 90)- hG4(S228P/F234A/L235A/M252 Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKMQG LLERVNTEIHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFARCLELQCPDSSITLPPWWS PRPEKYGPPCPCCPAPEAAGGSPVLFPPPKKIDTLYITREPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTK NOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSYMHE ALHNHYTQKLSLSLQK
17	Aglyco-FLT3L ECD(A C-term 10aa)(LEATAPTAPQ; 서열 번호 90)(S128A/S151A) - hG4 S228P/F234A/L235A	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKMQG LLERVNTEIHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFARCLELQCPDSSITLPPWWS PRPEKYGPPCPCCPAPEAAGGSPVLFPPPKKIDTLYITREPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTK NOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSYMHE ALHNHYTQKLSLSLQK
18	Aglyco-FLT3L ECD(A C-term 10aa)(LEATAPTAPQ; 서열 번호 90)(S128A/S151A) - hG4(S228P/F234A/L235A/M252 Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKMQG LLERVNTEIHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFARCLELQCPDSSITLPPWWS PRPEKYGPPCPCCPAPEAAGGSPVLFPPPKKIDTLYITREPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTK NOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSYMHE ALHNHYTQKLSLSLQK

[0116]

FLT3L-Fc 융합 단백질

단백질 번호 서열 번호	특징	폴리펩티드 서열(Fc 도메인은 밑줄로 표시함)
19	뮤린 대체물 mFLT3L ECD - mG2a Fc(L234A/L235A/P329G)	TPDCYFHSPISSNFVKFRELTDHLLKDYPTVAVNLQDEKHCKALWSFLAQRWIEQLKTVAAGSKMQTL LEDVNTIEHFVTSCTFQPLPECLRFVQTNISRLKDTQQLLAKPCIGKACQNFARCLELQCPDSSITLPPR SPALAEATELPEPRGPTTKPCPCPCAPNAAGGSPVLFPPPKIDTLYITREPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPOVYITL PPSREEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SYMHEALHNHYTQKLSLSLQK
20	뮤린 대체물 mFLT3L ECD(C136S) mG2a Fc(L234A/L235A/P329G)	TPDCYFHSPISSNFVKFRELTDHLLKDYPTVAVNLQDEKHCKALWSFLAQRWIEQLKTVAAGSKMQTL LEDVNTIEHFVTSCTFQPLPECLRFVQTNISRLKDTQQLLAKPCIGKACQNFARCLELQCPDSSITLPPR SPALAEATELPEPRGPTTKPCPCPCAPNAAGGSPVLFPPPKIDTLYITREPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPOVYITL PPSREEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SYMHEALHNHYTQKLSLSLQK
21	FLT3L ECD-무힌지 monoFc	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKMQG LLERVNTEIHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFARCLELQCPDSSITLPPWWS PRPLEATAPTAPOGGSPVLFPPPKKIDTLYITREPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTKNOVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSYMHEALHNH YTQKLSLSLSPGK
22	FLT3L ECD(H8Y) - 무힌지 hG1 Fc	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKMQG LLERVNTEIHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFARCLELQCPDSSITLPPWWS PRPLEATAPTAPOGGSPVLFPPPKKIDTLYITREPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTKNOVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSYMHEALHNH YTQKLSLSLSPGK
23	FLT3L ECD(K84E) - 무힌지 hG1 Fc	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKMQG LLERVNTEIHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFARCLELQCPDSSITLPPWWS PRPLEATAPTAPOGGSPVLFPPPKKIDTLYITREPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTKNOVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSYMHEALHNH YTQKLSLSLSPGK

[0117]

FLT3L-Fc 융합 단백질

단백질 번호 서열 번호	특징	폴리펩티드 서열(Fc 도메인은 밑줄로 표시함)
		QYNSYRVVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTKNOVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSYMHEALHNH YTQKLSLSLSPGK
24	FLT3L ECD(H8Y/K84E) 무힌지 hG1 Fc	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKMQG LLERVNTEIHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFARCLELQCPDSSITLPPWWS PRPLEATAPTAPOGGSPVLFPPPKKIDTLYITREPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPOVYITLPPSREEMTKNOVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSYMHEALHNH YTQKLSLSLSPGK
25	Aglyco-FLT3L ECD(A C-term 5aa)(PTAPQ; 서열 번호 85)(S128A/S151A) - hG4(S228P/F234A/L235A/M252 Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKMQG LLERVNTEIHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFARCLELQCPDSSITLPPWWS PRPLEATAESKYGPPCPCCPAPEAAGGSPVLFPPPKKIDTLYITREPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPOVYITLPPS QEEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SYMHEALHNHYTQKLSLSLQK
26	FLT3L ECD(A C-term 5aa)(PTAPQ; 서열 번호 85) - 핑커 SSTAAA - hG4(S228P/F234A/L235A/M252 Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKMQG LLERVNTEIHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFARCLELQCPDSSITLPPWWS PRPLEATAESKYGPPCPCCPAPEAAGGSPVLFPPPKKIDTLYITREPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPOVYITLPPS QEEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SYMHEALHNHYTQKLSLSLQK
27	FLT3L ECD(A C-term 5aa)(PTAPQ; 서열 번호 85) - 핑커 SSTAAA; S170A/S180A - hG4(S228P/F234A/L235A/M252 Y/S254T/T256E)	TQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAAGSKMQG LLERVNTEIHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLLETSEQLVALKPWITRQNFARCLELQCPDSSITLPPWWS APRPLEATAEAKYGPPCPCCPAPEAAGGSPVLFPPPKKIDTLYITREPEVTCVYVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPOVYITLPPS QEEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SYMHEALHNHYTQKLSLSLQK

[0118]

[0119] FLT3L-Fc 융합 단백질 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 이중이량체 및 융합 단백질

[0120] (i) 예를 들어, 서열 번호 19 및 20으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질, 및 (ii) 제2 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이 추가로 제공된다. 일부 실시 형태에서, 제2 폴리펩티드는 표적화 모이어티 또는 도메인, 성장 인자, 사이토카인, 케모카인, 또는 TNF 수퍼패밀리(TNFSF) 멤버를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 폴리펩티드는 FLT3L 세포외 도메인에 대해 N-말단에 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 폴리펩티드는 Fc 영역에 대

해 C-말단에 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 폴리펩티드는 FLT3L 세포의 도메인과 Fc 영역 사이에 있다. 다양한 실시 형태에서, 표적화 모이어티는 표 B의 단백질 표적에 결합한다.

[0121] (i) 예를 들어, 서열 번호 19 및 20으로 이루어진 균으로부터 선택된 아미노산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질, 및 (ii) 제2 Fc 영역에 융합된 제2 폴리펩티드를 포함하는 이중이량체성 분자가 추가로 제공된다. 특정 실시 형태에서, 이중이량체성 분자의 제1 및 제2 Fc 영역은 상이하며, 예를 들어, 위치 366(EU 넘버링)에 상보적인 “노브(W)-앤드-홀(S)” 아미노산 치환을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제2 폴리펩티드는 표적화 모이어티 또는 도메인, 성장 인자, 사이토카인, 케모카인, 또는 TNF 수퍼패밀리(TNFSF) 멤버를 포함한다. 다양한 실시 형태에서, 표적화 모이어티는 표 B의 단백질 표적에 결합한다.

[0122] 일부 실시 형태에서, 표적화 모이어티 또는 도메인은 항체 단편(예를 들어, scFv, sc(Fv)₂, Fab, F(ab)₂, Fab', F(ab')₂, Facb, 및 Fv)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항체 단편은 Fab 또는 단일-사슬 가변 단편(scFv)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역 둘 모두는 힌지 영역을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 이중이량체는 제1 Fc 영역과 제2 Fc 영역 사이의 상호작용에 의해 안정화된다. Fc 영역을 통해 이중이량체를 안정화시킬 수 있는 예시적인 상호작용은 제1 및 제2 Fc 영역 내에 다이설파이드 결합 및 상보적 아미노산 치환(예를 들어, 노브-인-홀 돌연변이)을 제한 없이 포함한다.

[0123] 일부 실시 형태에서, 표적화 모이어티 또는 도메인은 비-면역글로불린 또는 항체 모방 단백질을 포함한다. 비-면역글로불린 또는 항체 모방 단백질 표적화 모이어티 또는 도메인의 예는 아드벡틴, 아피바디 분자, 아필린, 아피머, 아피틴, 알파바디, 안티칼린, 펩티드 압타머, 아르마딜로 반복 단백질(ARM), 아트리머, 아비머, 설계된 안키린 반복 단백질(DARPin®), 피노머, 노틴, 쿠니츠 도메인 펩티드, 모노바디, 및 나노CLAMP를 제한 없이 포함한다. 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질 이중이량체에 유용한 비-면역글로불린 또는 항체 모방 단백질 표적화 모이어티 또는 도메인은, 예를 들어, 문헌[Zhang, et al., *Methods Mol Biol.* 2017;1575:3-13]; 문헌[Ta, et al., *Future Med Chem.* 2017 Aug;9(12):1301-1304]; 문헌[Yu, et al., *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif).* 2017 Jun 12;10(1):293-320]; 문헌[Baloch, et al., *Crit Rev Biotechnol.* 2016;36(2):268-75]; 및 문헌[Bruce, et al., *Chembiochem.* 2016 Oct 17;17(20):1892-1899]에 기재되어 있다.

[0124] 일부 실시 형태에서, 표적화 모이어티 또는 도메인은 T-세포 수용체(TCR)-유사 결합 특성을 가지며, 구조적 복합성 복합체(MHC) 분자에 제시된 표적 또는 중앙-관련 항원(TAA)의 에피토프에 결합한다.

[0125] 일부 실시 형태에서, 표적화 모이어티 또는 도메인은 결합 파트너 도메인, 예를 들어, 단백질 표적 또는 항원의 결합 파트너 또는 리간드의 가용성 또는 세포의 도메인을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 표적화 모이어티 또는 도메인은 표 B에 열거된 단백질 또는 항원 표적 중 임의의 것의 결합 파트너 또는 리간드를 포함한다. 일 실시 형태에서, 표적화 모이어티 또는 도메인은 TGFβ1 수용체의 세포의 도메인(예를 들어, “TGF 베타 트랩”)을 포함한다.

[0126] FLT3L-Fc 융합 단백질의 동중이량체 또는 이중이량체 형식에서, 이량체성 분자는 제1 및 제2 Fc 도메인을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 아미노산 치환은 제1 및 제2 Fc 도메인 중 하나 또는 둘 모두에 존재할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 제1 및 제2 Fc 도메인 중 하나 또는 둘 모두는 하나 이상(1, 2, 3, 4, 또는 5개)의 하기 돌연변이(EU 넘버링)를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 2개의 상이한 이뮤노어드헤신(immunoadhesin)(Fc 융합 단백질)의 Fc 영역 이중이량체화는 소위 '노브-인투-홀' 돌연변이에 의해 촉진될 수 있다(문헌[Atwell et al. 1997. *JMB* 270:26-35]). 하나의 Fc-함유 사슬 내로 '홀' 돌연변이(T366S, L368A, 및 Y407V)가 혼입되고, 다른 사슬 내로 T366W '노브' 돌연변이가 혼입된다. 노브-앤드-홀 아미노산 치환은 인간 IgG1 또는 인간 IgG4 Fc 도메인 내로 혼입될 수 있다. 또한, C220S 돌연변이는 scFv-함유 아암의 IgG1 힌지 영역 내로 혼입되어, 그렇지 않다면 야생형 IgG1 내의 경쇄에서 상응하는 시스테인과 다이설파이드 결합을 형성하는 유리 시스테인을 제거할 수 있다. 그러한 작제물의 공동-형질감염은, 낮은 수준의 동중이량체 오염물을 갖는 이중이량체성 Fc의 우선적인 형성을 유발한다. 추가로, 추가의 열역학적 안정성을 원하는 경우에는 “노브” 돌연변이를 함유하는 Fc 내로 S354C 돌연변이를 혼입시키고 ‘홀’ 돌연변이를 함유하는 Fc 내로 Y349C 돌연변이를 혼입시키는 단계를 임의로 사용하여 이중이량체성 Fc의 2개의 절반 사이에 공유 결합을 생성할 수 있다(문헌[Merchant et al. 1998. *Nat. Biotechnol.* 16: 677-81]). 특정 실시 형태에서, “노브 사슬”에는 R409D, K370E 돌연변이가 도입되고 “홀 사슬”에는 D399K, E357K 돌연변이가 도입된다. 다른 실시 형태에서, 사슬 중 하나에는 Y349C, T366W 돌연변이가 도입되고 대응 사슬에는 E356C, T366S, L368A, Y407V 돌연변이가 도입된다. 일부 실시 형태

에서, 하나의 사슬에는 Y349C, T366W 돌연변이가 도입되고 대응 사슬에는 S354C, T366S, L368A, Y407V 돌연변이가 도입된다. 일부 실시 형태에서, 하나의 사슬에는 Y349C, T366W 돌연변이가 도입되고 대응 사슬에는 S354C, T366S, L368A, Y407V 돌연변이가 도입된다. 또 다른 실시 형태에서, 하나의 사슬에는 Y349C, T366W 돌연변이가 도입되고 대응 사슬에는 S354C, T366S, L368A, Y407V 돌연변이가 도입된다(모두 EU 넘버링).

[0127] 오염시키는 동종이량체성 생성물로부터 이중이량체성 분자의 정제를 용이하게 하기 위해, 단백질 A 결합을 감소시키거나 제거하기 위한 H435R 또는 H435R+Y436F 돌연변이를 Fc-함유 사슬 둘 모두가 아닌 하나 내로 도입할 수 있다(문헌[Jendeberg, L. et al. 1997 J. Immunol. Methods 201:25-34]). 이는 이들 돌연변이를 함유하는 동종이량체 오염물의 단백질 A 결합을 감소시키거나 제거하고, 추가의 크로마토그래피 단계(예를 들어, 이온 교환)를 통한 나머지 동종이량체 오염물로부터의 원하는 이중이량체의 정제를 크게 단순화시킨다. 중쇄의 제1 또는 제2 Fc 영역에 H435R(또는 H435R+Y436F) 돌연변이를 혼입시키는 실시 형태에서, 동일한 중쇄 내의 VH 영역이 VH3 패밀리가 변 영역으로부터의 것인 경우, 이 VH 영역은 전체 중쇄의 단백질 A 결합을 감소시키거나 제거하기 위해, 본 명세서에 기재된 바와 같은 아미노산 치환을 또한 포함할 수 있다.

[0128] 이중특이적 항체를 제조하는 또 다른 예시적인 방법은 삼작용성 하이브리드 항체 플랫폼 - Triomab®를 사용하는 단계에 의한다. 이 플랫폼은 상이한 동종형, 마우스 IgG2a 및 래트 IgG2b의 2개의 전장 항체의 절반으로 구성된 키메라 작제물을 사용한다. 이 기술은 종-우선적 중쇄/경쇄 페어링 연관(species-preferential heavy/light chain pairing association)에 의존한다. 문헌[Lindhofer et al., J Immunol., 155:219-225 (1995)]을 참조한다.

[0129] 이중특이적 항체를 제조하는 또 다른 방법은 CrossMab 기술이다. CrossMab는 2개의 전장 항체의 절반으로 구성된 키메라 항체이다. 정확한 사슬 페어링을 위해, 그것은 2개의 기술, (i) 2개의 중쇄 사이의 정확한 페어링을 촉진하는 노브-인투-홀; 및 (ii) 경쇄 미스페어링을 회피하는 비대칭을 도입하기 위한 2개의 Fab 중 하나의 중쇄와 경쇄 사이의 교환을 조합한다. 문헌[Ridgway et al., Protein Eng., 9:617-621 (1996)]; 문헌[Schaefer et al., PNAS, 108:11187-11192 (2011)]을 참조한다. CrossMab는 2개 이상의 표적을 표적화하거나 2:1 형식과 같은 하나의 표적을 향해 2개의 원자가를 도입하기 위한 2개 이상의 항원 결합 도메인을 조합할 수 있다.

[0130] 일부 실시 형태에서, 표적화 모이어티 또는 도메인은 이펙터 세포를 표적화하거나 이에 결합하여, 예를 들어, T-세포 또는 NK 세포에 관여하거나 이들을 활성화한다. 특정 실시 형태에서, 표적화 모이어티 또는 도메인은 CD3에 결합한다. 일부 실시 형태에서, 표적화 모이어티는 CD16에 결합한다. 표적화 모이어티 또는 도메인에 의해 표적화되거나 결합될 수 있는, 중앙-관련 항원, 면역 체크포인트 단백질, 및 수지상 세포 표면 단백질을 포함하는 예시적인 단백질 및 항원은 표 B에 열거된 것들을 제한 없이 포함한다. 표 B에서 식별되는 표적 명칭, 기호(공식 및 대안적), 및 유전자 번호는 ncbi.nlm.nih.gov/gene으로부터의 것이다.

[0131] [표 B]

예시적인 항원/단백질 표적

표적 명칭	NCBI 공식 기호	NCBI 인간 유전자 번호	대안적 기호 (이로도 알려짐)
5-뉴클레오타이드 역도	NT5E	4907	NT; eN; NT5; NTE; eNT; CD73; E5NT; CALJA
ALK 수용체 티로신 키나제	ALK	238	CD246; NBLST3
알파 태아단백질	AFP	174	AFPd, FETA, HPAFP
B 및 T 림프구 관련	BTLA	151888	BTLA1, CD272
카드헤린 3	CDH3	1001	CDHP; HJMD; p-카드헤린; PCAD
탄산무수화효소 6	CA6	765	CA-VI; GUSTIN
탄산무수화효소 9	CA9	768	MN; CAIX
암배아 항원 관련 세포 부착 분자 3	CEACAM3	1084	CEA; CGM1; W264; W282; CD66D
암배아 항원 관련 세포 부착 분자 5	CEACAM5	1048	CEA; CD66c
암배아 항원 관련 세포 부착 분자 6	CEACAM6	4680	NCA; CEAL; CD66c
C-C 모티프 케모카인 수용체 2	CCR2	729230	CC-CCR-2, CCR-2, CCR2A, CCR2B, CD192, CKR2, CKR2A, CKR2B, CMKBR2, MCP-1-R
C-C 모티프 케모카인 수용체 4	CCR4	1233	CC-CCR-4, CD194, CKR4, CMKBR4, ChemR13, HGCN:14099, K5-5
C-C 모티프 케모카인 수용체 5	CCR5	1234	CC-CCR-5, CCCKR5, CCR-5, CD195, CKR-5, CKR5, CMKBR5, IDDM22
C-C 모티프 케모카인 수용체 8	CCR8	1237	CC-CCR-8, CCR-8, CDw198, CKRL1, CMKBR8, CMKBR2, CY6, GPRCY6, TER1

[0132]

예시적인 항원/단백질 표적

표적 명칭	NCBI 공식 기호	NCBI 인간 유전자 번호	대안적 기호 (이로도 알려짐)
CD160 분자	CD160	11126	BY55, NK1, NK28
CD19 분자	CD19	930	B4; CVID3
CD1a 분자	CD1A	909	CD1, FCB6, HTA1, R4, T6
CD1c 분자	CD1C	911	R7; CD1; CD1A; BDCA1
CD1d 분자	CD1D	912	CD1A, R3, R3G1
CD1e 분자	CD1E	913	CD1A, R2
CD22 분자	CD22	933	SIGLEC2; SIGLEC-2
CD226 분자	CD226	10666	DNAM-1, DNAM1, PTA1, TLISA1
CD24 분자	CD24	100133941	CD24A
CD244 분자	CD244	51744	2B4, NAIL, NKR2B4, Nmrk, SLAMF4
CD27 분자	CD27	939	T14; S152; Tp55; TNFRSF7; S152. LPFS2
CD207 분자	CD207	50489	CLEC4K
CD274 분자	CD274	29126	B7-H; B7H1; PDL1; PD-L1; hPD-L1; PDCD1L1; PDCD1LG1
CD276 분자	CD276	80381	4Ig-B7-H3, B7-H3, B7H3, B7RP-2
CD28 분자	CD28	940	Tp44
CD33 분자	CD33	945	p67; SIGLEC3; SIGLEC-3
CD37 분자	CD37	951	GP52-40; TSPAN26
CD38 분자	CD38	952	ADPRC1; ADPRC 1

[0133]

예시적인 항원/단백질 표적

표적 명칭	NCBI 공식 기호	NCBI 인간 유전자 번호	대안적 기호 (이로도 알려짐)
CD40 리간드	CD40LG	959	IGM; IMD3; TRAP; gp39; CD154; CD40L; HIGM1; T-BAM; TNFSF5; hCD40L
CD40 분자	CD40	958	p50; Bp50; CDW40; TNFSF5
CD44 분자	CD44	960	IN; LHR; MC56; MDU2; MDU3; MIC4; Pgp1; CDW44; CSPG8; HCELL; HUTCH-I; ECMR-III
CD47 분자	CD47	961	IAP, MER6, OA3
CD48 분자	CD48	962	BCM1; BLAST; hCD48; mCD48; BLAST1; SLAMF2; MEM-102
CD52 분자	CD52	1043	HE5; CDW52; EDDM5
CD70 분자	CD70	970	CD27L; LPFS3; CD27-L; CD27LG; TNFSF7; TNLG8A
CD74 분자	CD74	972	II; p33; DHLAG; HLADG; Ia-감마
CD79a 분자	CD79A	973	IGA; MB-1
CD79b 분자	CD79B	974	B29; IGB; AGM6
CD80 분자	CD80	941	B7; BB1; B7-1; B7.1; LAB7; CD28LG; CD28LG1
CD84 분자	CD84	8832	LY9B; hCD84; mCD84; SLAMF5
CD86 분자	CD86	942	B70; B7-2; B7.2; LAB72; CD28LG2
CD96 분자	CD96	10225	TACTILE
세포 부착 분자 1	CADM1	23705	BL2, IGSF4, IGSF4A, NECL2, Necl-2, RAI175, ST17, SYNCAM, TSLC1, sTSLC-1, sglGSF, synCAM1

[0134]

예시적인 항원/단백질 표적

표적 명칭	NCBI 공식 기호	NCBI 인간 유전자 번호	대안적 기호 (이로도 알려짐)
용모성 소마토삼모트로핀 호르몬 1	CSH1	1442	PL; CSA; CS-1; CSMT; GHB3; hCS-1; hCS-A
응고 인자 III, 조직 인자	F3	2152	TF; TFA; CD142
콜라겐 타입 IV 알파 1 사슬	COL4A1	1282	BSVD, BSVD1, RATOR
콜라겐 타입 IV 알파 2 사슬	COL4A2	1284	BSVD2, ICH, POREN2
콜라겐 타입 IV 알파 3 사슬	COL4A3	1285	ATS2, ATS3
콜라겐 타입 IV 알파 4 사슬	COL4A4	1286	ATS2, BFH, CA44
콜라겐 타입 IV 알파 5 사슬	COL4A5	1287	ASLN, ATS, ATS1, CA54
콜렉틴 서브페밀리 멤버 10	COLEC10	10584	3MC3; CLL1; CL-34
C-타입 렉틴 도메인 함유 9A	CLEC9A	283420	CD370; DNGR1; DNGR-1; UNQ9341
C-타입 렉틴 도메인 페밀리 12 멤버 A	CLEC12A	160364	CLL1; MICL; CD371; CLL-1; DCAL-2
C-타입 렉틴 도메인 페밀리 4 멤버 C	CLEC4C	170482	DLEC; HECL; BDCA2; CD303; CLECSF7; CLECSF11; PRO34150
C-X-C 모티프 케모카인 수용체 1	CXCR1	3577	C-C, C-C-CKR-1, CD128, CD181, CDw128a, CKR-1, CMKAR1, IL8R1, IL8RA, IL8RBA
C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2	CXCR2	3579	CD182, CDw128b, CMKAR2, IL8R2, IL8RA, IL8RB
C-X-C 모티프 케모카인 수용체 3	CXCR3	2833	CD182, CD183, CKR-L2, CMKAR3, GPR9, IP10-R, Mig-R, MigR
C-X-C 모티프 케모카인 수용체 4	CXCR4	7852	CD184, D2S201E, FB22, HM89, HSY3RR, LAP-3, LAP3, LCR1, LESTR, NPY3R, NPYR, NPYRL, NPY3R, WHIM, WHIMS

[0135]

예시적인 항원/단백질 표적

표적 명칭	NCBI 공식 기호	NCBI 인간 유전자 번호	대안적 기호 (이로도 알려짐)
사이토카인 유도성 SH2 함유 단백질	CISH	1154	CIS; G18; SOCS; CIS-1; BACTS2
세포독성 T-림프구 관련 단백질 4	CTLA4	1493	ALPS5, CD, CD152, CELIAC3, CTLA-4, GRD4, GSE, IDDM12
델타 유사 표면 인지 리간드 3	DLL3	10683	SCDO1
엑트뉴클레오타이드 피로포스타제/포스포다이에스테라제 3	ENPP3	5169	B10; NPP3; PDNP3; CD203c; PD-1 배타
엑트뉴클레오타이드 트라이포스페이트 다이포스포하이드롤라제 1	ENTPDI	953	CD39; SPG64; ATPDase; NTPDase-1
EPH 수용체 A1	EPHA1	2041	EPH; EPHT; EPHT1
EPH 수용체 A2	EPHA2	1969	ECK; CTPA; ARCC2; CTPP1; CTRCT6
EPH 수용체 A4	EPHA4	2043	EK8; SEK; HEK8; TYRO1
EPH 수용체 A5	EPHA5	2044	EK7; CEK7; EHK1; HEK7; EHK-1; TYRO4
EPH 수용체 A7	EPHA7	2045	EHK3; EK11; EHK-3; HEK11
에프린 A1	EFNA1	1942	B61; EFL1; ECKLG; EPLG1; LERK1; LERK-1; TNFAIP4
표피 성장 인자 수용체, 변이체 III 포함	EGFR(엑셀 들어, EGFRvIII)	1956	ERBB; HER1; mENA; ERBB1; PIG61; NISBD2
상피 세포 부착 분자	EPCAM	4072	ESA; KSA; M4S1; MK-1; DIAR5; EGP-2; EGP40; KS1/4; MIC18; TROP1; EGP314; HNPCC8; TACSTD1
erb-b2 수용체 티로신 키나제 2	ERBB2	2064	NEU; NGL; HER2; TKR1; CD340; HER-2; MLN 19; HER-2/neu

[0136]

예시적인 항원/단백질 표적

표적 명칭	NCBI 공식 기호	NCBI 인간 유전자 번호	대안적 기호 (이로도 알려짐)
erb-b2 수용체 티로신 키나제 3	ERBB3	2065	ErbB-3, FERLK, HER3, LCCS2, MDA-BF-1, e-erbB-3, e-erbB3, erbB3-S, p180-ErbB3, p45-sErbB3, p85-sErbB3
erb-b2 수용체 티로신 키나제 4	ERBB4	2066	ALS19, HER4, p180erbB4
IgE 수용체 Ia 의 Fc 단편	FCER1A	2205	FCE1A, FeERI
IgG 수용체 IIIa 의 Fc 단편	FCGR3A	2214	CD16; FCG3; CD16A; FCGR3; IGFR3; IMD20; FCR-10; FCRIII; FCGRIII; FCRIIIA
섬유아세포 활성화 단백질 알파	FAP	2191	DPPIV, FAPA, FAP 알파, SIMP
섬유아세포 성장 인자 수용체 1	FGFR1	2260	BFGFR, CD331, CEK, ECCL, FGFBR, FGFR-1, FLG, FLT-2, FLT2, HBGF, HH2, HRTFDS, KAL2, N-SAM, OGD, bFGF-R-1
섬유아세포 성장 인자 수용체 2	FGFR2	2263	BEK; JWS; BBDS; CEK3; CFD1; ECT1; KGFR; TK14; TK25; BFR-1; CD332; K-SAM
섬유아세포 성장 인자 수용체 3	FGFR3	2261	ACH, CD333, CEK2, HSFGR3EX, JTK4
fms 관련 티로신 키나제 1	FLT1	2321	FLT, FLT-1, VEGFR-1, VEGFR1
fms 관련 티로신 키나제 4	FLT4	2324	FLT-4, FLT41, LMPH1A, LMPHM1, PCL, VEGFR-3, VEGFR3
폴레이트 하이드롤라제 1	FOLH1	2346	PSM; FGCP; FOLH; GCP2; PSMA; mGCP; GCPII; NAALAD1; NAALAdase, 카르복시펩티다제 II
폴레이트 수용체 1	FOLR1	2348	FBP; FOLR, FRa
갈락틴 9	LGALS9	3965	HUAT, LGALS9A
글리피란 3	GPC3	2719	SGB; DGXS; MXR7; SDYS; SGBS; OCT-5; SGBS1; GTR2-2

[0137]

예시적인 항원/단백질 표적

표적 명칭	NCBI 공식 기호	NCBI 인간 유전자 번호	대안적 기호 (이로도 알려짐)
GNPMB 당단백질 nmb	GNPMB	10457	NMB; HGFIN; PLCA3; 오스텍오랙티빈
구아닐레이트 사이클라제 2C	GUCY2C	2984	GC-C; STAR; DIAR6; GUC2C; MECIL; MUCIL
A 형 간염 바이러스 세포 수용체 2	HAVCR2	84868	TIM3; CD366; KIM-3; SPTCL; TIMD3; Tim-3; TIMD-3; HAVcr-2
HERV-H LTR-관련 2	HHLA2	11148	B7-H5, B7-H7, B7H7, B7y
면역글로블린 수퍼패밀리 멤버 11	IGSF11	152404	CT119; VSIG3; Igsf13; BT-1gsf; CXADRL1
유도성 T 세포 공동자극제	ICOS	29851	AILIM, CD278, CVID1
유도성 T 세포 공동자극제 리간드	ICOSLG	23308	B7-H2, B7H2, B7RP-1, B7RP1, B7h, CD275, GL50, ICOS-L, ICOSL, LICOS
인테그린 서브유닛 알파 5	ITGA5	3678	CD49e, FNRA, VLA-5, VLA5A
인테그린 서브유닛 알파 V	ITGAV	3685	CD51, MSK8, VNRA, VTNR
인테그린 서브유닛 베타 7	ITGB7	3695	
인터류킨 2 수용체 서브유닛 알파	IL2RA	3559	p55; CD25; IL2R; IMD41; TCGFR; IDDM10
인터류킨 3 수용체 서브유닛 알파	IL3RA	3563	IL3R; CD123; IL3RX; IL3RY; IL3RAY; hIL-3Ra
살해 세포 면역글로블린 유사 수용체, 3 개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1	KIR3DL1	3811	CD158E1, KIR, KIR3DL1/S1, NKAT-3, NKAT3, NKB1, NKBI1B
살해 세포 면역글로블린 유사 수용체, 2 개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1	KIR2DL1	3802	CD158A, KIR-K64, KIR221, KIR2DL3, NKAT, NKAT-1, NKAT1, p58.1

[0138]

예시적인 항원 단백질 표적

표적 명칭	NCBI 공식 기호	NCBI 인간 유전자 번호	대안적 기호 (이로도 알려짐)
살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2 개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2	KIR2DL2	3803	CD158B1, CD158b, NKAT-6, NKAT6, p58.2
살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2 개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3	KIR2DL3	3804	p58; NKAT; GL183; NKAT2; CD158b; KIR2DL; NKAT2A; NKAT2B; CD158B2; KIR-K7b; KIR-K7c; KIR2DS5; KIRCL23; KIR-023GB
살해 세포 력틴 유사 수용체 C1	KLRC1	3821	CD159A, NKG2, NKG2A
살해 세포 력틴 유사 수용체 C2	KLRC2	3822	CD159c, NKG2-C, NKG2C
살해 세포 력틴 유사 수용체 C3	KLRC3	3823	NKG2E; NKG2-E
살해 세포 력틴 유사 수용체 C4	KLRC4	8302	NKG2-F, NKG2F
살해 세포 력틴 유사 수용체 D1	KLRD1	3824	CD94
살해 세포 력틴 유사 수용체 G1	KLRG1	10219	2F1, CLEC15A, MAFA, MAFA-2F1, MAFA-L, MAFA-LIKE
살해 세포 력틴 유사 수용체 K1	KLRK1	22914	CD314, D12S2489E, KLR, NKG2-D, NKG2D
키나제 삼입 도메인 수용체	KDR	3791	CD309, FLK1, VEGFR, VEGFR2
KIT 인-중양유전자, 수용체 티로신 키나제	KIT	3815	PBT; SCFR; C-Kit; CD117; MASTC
KRAS 인-중양유전자, GTPase	KRAS	3845	NS; NS3; CFC2; RALD; K-Ras; KRAS1; KRAS2; RASK2; KIRAS; C-K-RAS; K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2
백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B1	LILRB1	10859	ILT2; LIR1; MIR7; PIRB; CD85f; ILT-2; LIR-1; MIR-7; PIR-B
백혈구 면역글로불린 유사 수용체 B2	LILRB2	10288	ILT4; LIR2; CD85D; ILT-4; LIR-2; MIR10; MIR-10
LY6/PLAUR 도메인 함유 3	LYPD3	27076	C4.4A

[0139]

예시적인 항원 단백질 표적

표적 명칭	NCBI 공식 기호	NCBI 인간 유전자 번호	대안적 기호 (이로도 알려짐)
림프구 활성화 3	LAG3	3902	CD223
림프구 항원 9	LY9	4063	CD229, SLAMF5, lily9, mL9
MAGE 캐딜리 멤버 A1	MAGEA1	4100	CT1.1; MAGE1
MAGE 캐딜리 멤버 A11	MAGEA11	4110	CT1.11; MAGE11; MAGE-11; MAGEA-11
MAGE 캐딜리 멤버 A3	MAGEA3	4102	HIPB; HYPD; CT1.3; MAGE3; MAGEA6
MAGE 캐딜리 멤버 A4	MAGEA4	4103	CT1.4; MAGE4; MAGE4A; MAGE4B; MAGE-41; MAGE-X2
MAGE 캐딜리 멤버 C1	MAGEC1	9947	CT7; CT7.1
MAGE 캐딜리 멤버 D1	MAGED1	9500	NRAGE; DLXIN-1
MAGE 캐딜리 멤버 D2	MAGED2	10916	11B6; BCG1; BCG-1; HCA10; BARTS5; MAGE-D2
구조적합성 복합체, 클래스 I, E	HLA-E	3133	QA1; HLA-6.2
구조적합성 복합체, 클래스 I, F	HLA-F	3134	HLAF; CDA12; HLA-5.4; HLA-CDA12
구조적합성 복합체, 클래스 I, G	HLA-G	3135	MHC-G
막항단 4-도메인 A1	MS4A1	931	B1; S7; Bp35; CD20; CVID5; MS4A2; LEU-16
메소텔린	MSLN	10232	MPF, SMRP
MET 인-중양유전자, 수용체 티로신 키나제	MET	4233	HGFR; AUTS9; RCCP2; e-Met; DFNb97
MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 A	MICA	100507436	MIC-A, PERB11.1
MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 B	MICB	4277	PERB11.2

[0140]

예시적인 항원 단백질 표적

표적 명칭	NCBI 공식 기호	NCBI 인간 유전자 번호	대안적 기호 (이로도 알려짐)
뮤신 1, 세포 표면 관련, 및 이의 스플라이스 변이체(예를 들어, MUC1/A, C, D, X, Y, Z, 및 REP 를 포함함)	MUC1	4582	ADMCKD, ADMCKD1, CA 15-3, CD227, EMA, H23AG, KL-6, MAM6, MCD, MCKD, MCKD1, MUC-1, MUC-1/SEC, MUC-1/X, MUC1/ZD, PEM, PEMT, PUM
뮤신 16, 세포 표면 관련	MUC16	94025	CA125
자연 살해 세포 세포독성 수용체 3 리간드 1	NCR3LG1	374383	B7-H6, B7H6, DKFZp686O24166
넥틴, MAGE 캐딜리 멤버	NDN	4692	PWCR; HsT16328
넥틴 세포 부착 분자 2	NECTIN2	5819	CD112, HVEB, PRR2, PVRL2, PVR2
넥틴 세포 부착 분자 4	NECTIN4	81607	EDSS1, LNIR, PRR4, PVRL4, 넥틴-4
신경 세포 부착 분자 1	NCAM1	4684	CD56, MSK39, NCAM
뉴로펩틴 1	NRP1	8829	NP1; NRP; BDCA4; CD304; VEGF165R
케리오스틴	POSTN	10631	OSF-2, OSF2, PDLPOSTN, PN
폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 부착 분자	PVR	5817	CD155, HVED, NECL5, Necl-5, PVS, TAGE4
세포 예경사 1	PDCD1	5133	PD1; PD-1; CD279; SLEB2; hPD-1; hPD-1; hSLE1
세포 예경사 1 리간드 2	PDCD1LG2	80380	B7DC, B7dc, CD273, PD-L2, PDCD1L2, PDL2, ba574F11.2
프로미닌 1	PROM1	8842	RP41; AC133; CD133; MCDR2; STGD4; CORD12; PROML1; MSTP061
전골수구성 백혈병	PML	5371	MYL, PP8675, RNF71, TRIM19
단백질 티로신 키나제 7(비활성)	PTK7	5754	CCK-4, CCK4
PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유	PVRIG	79037	C7orf15, CD112R

[0141]

예시적인 항원/단백질 표적

표적 명칭	NCBI 공식 기호	NCBI 인간 유전자 번호	대안적 기호 (이로도 알려짐)
레티노산 초기 전사체 1E	RAET1E	135250	LETAL, N2DL-4, NKG2DL4, RAET1E2, RL-4, ULBP4, bA350J20.7
레티노산 초기 전사체 1G	RAET1G	353091	ULPB5
레티노산 초기 전사체 1L	RAET1L	154064	ULPB6
우회 유도 수용체(roundabout guidance receptor) 4	ROBO4	54538	ECSM4, MRB
시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9	SIGLEC9	27180	CD329; CDw329; FOAP-9; siglec-9; OBBP-유사
시알산 결합 Ig 유사 렉틴 10	SIGLEC10	89790	SLG2; PRO940; SIGLEC-10
시알산 결합 Ig 유사 렉틴 10	SIGLEC10	89790	SLG2; PRO940; SIGLEC-10
신호 조절 단백질 알파	SIRPA	140885	BIT; MFR; P84; SIRP; MYD-1; SHPS1; CD172A; PTPNS1
신호전달 립프구성 활성화 분자 패밀리 멤버 1	SLAMF1	6504	SLAM; CD150; CDw150
SLAM 패밀리 멤버 6	SLAMF6	114836	CD352, KALI, KALiB, Ly108, NTB-A, NTBA, SF2000
SLAM 패밀리 멤버 7	SLAMF7	57823	19A, CD319, CRACC, CS1
SLIT 및 NTRK 유사 패밀리 멤버 6	SLITRK6	84189	DFNMYP
용질 담체 패밀리 34(소포 포스페이트), 멤버 2	SLC34A2	10568	NPTIIB; NAPI-3B; NAPI-IIB
용질 담체 패밀리 39 멤버 6	SLC39A6	25800	LIV-1, ZIP6
용질 담체 패밀리 44 멤버 4	SLC44A4	80736	C6orf29, CTL4, DFNA72, NG22, TPPT, hTPPT1
STEAP 패밀리 멤버 1	STEAP1	26872	PRSS24, STEAP
신데칸 1	SDC1	6382	SDC; CD138; SYND1; 신데칸

[0142]

예시적인 항원/단백질 표적

표적 명칭	NCBI 공식 기호	NCBI 인간 유전자 번호	대안적 기호 (이로도 알려짐)
T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 4	TIMD4	91937	SMUCKLER, TIM4
Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체	TIGIT	201633	VSIG9, VSTM3, WUCAM
테나신 C	TNC	3371	150-225, DFNA56, GMEM, GP, HXB, JI, TN, TN-C
트롬보모듈린	THBD	7056	AHUS6, BDCA3, CD141, THPH2, IHRM, TM
TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 10a	TNFRSF10A	8797	APO2, CD261, DR4, TRAILR-1, TRAILR1
TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 10b	TNFRSF10B	8795	CD262, DR5, KILLER, KILLER/DR5, TRAIL-R2, TRAILR2, TRICK2, TRICK2A, TRICK2B, TRICKB, ZTNFR9
TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 14	TNFRSF14	8764	ATAR, CD270, HVEA, HVEM, LIGHTR, TR2
TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 17	TNFRSF17	608	BCM, BCMA, CD269, TNFRSF13A
TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 18	TNFRSF18	8784	AITR, CD357, GITR, GITR-D
TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4	TNFRSF4	7293	OX40; ACT35; CD134; IMD16; TXGPIL
TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 8	TNFRSF8	943	CD30; Ki-1; DIS166E
TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 9	TNFRSF9	3604	4-1BB, CD137, CDw137, ILA
TNF 슈퍼패밀리 멤버 10	TNFSF10	8743	APO2L, Apo-2L, CD253, TL2, TNLG6A, TRAIL
TNF 슈퍼패밀리 멤버 13b	TNFSF13B	10673	BAFF, BLYS, CD257, DTL, TALL-1, TALL1, THANK, TNFSF20, TNLG7A, ZINF4
TNF 슈퍼패밀리 멤버 14	TNFSF14	8740	CD258, HVEM, LIGHT, LT β
TNF 슈퍼패밀리 멤버 18	TNFSF18	8995	AITRL, GITRL, TL6, TNLG2A, hGITRL

[0143]

예시적인 항원/단백질 표적

표적 명칭	NCBI 공식 기호	NCBI 인간 유전자 번호	대안적 기호 (이로도 알려짐)
TNF 슈퍼패밀리 멤버 4	TNFSF4	7292	CD134L, CD252, GP34, OX-40L, OX40L, TNLG2B, TXGP1
TNF 슈퍼패밀리 멤버 8	TNFSF8	944	CD153, CD30L, CD30LG, TNLG3A
TNF 슈퍼패밀리 멤버 9	TNFSF9	8744	4-1BB-L, CD137L, TNLG5A
트랜스페린	TF	7018	HEL-S-71p, PRO1557, PRO2086, TFQTL1
형질전환 성장 인자 베타 1 및 이의 동형	TGFB1	7040	CED, DPD1, IBDIMDE, LAP, TGFB, TGF 베타
막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2	TMIGD2	126259	CD28H, IGPR-1, IGPR1
트로카린	TRO	7216	MAGE-d3, MAGED3
영양막 당단백질	TPBG	7162	5T4, 5T4AG, M6P1, WAIF1
종양 관련 갑상 신호 변환기 2	TACSTD2	4070	EGP-1, EGP1, GA733-1, GA7331, GP50, MIS1, TROP2
UL16 결합 단백질 1	ULBP1	80329	N2DL-1, NKG2DL1, RAET1H
UL16 결합 단백질 2	ULBP2	80328	ALCAN-알파, N2DL2, NKG2DL2, RAET1H, RAETIL
UL16 결합 단백질 3	ULBP3	79465	N2DL-3, NKG2DL3, RAETIN
V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1	VTCN1	79679	B7-H4, B7H4, B7S1, B7X, B7h.5, PRO1291, VCTN1
V-세트 면역조절 수용체	VSIR	64115	B7-H5, B7H5, C10orf54, DD1 알파, Dies1, GI24, PD-1H, PP2135, SISP1, VISTA
X-C 로티프 케도카인 수용체 1	XCR1	2829	GPR5; CCXCR1

[0144]

[0145]

일부 실시 형태에서, 표적 항원은 종양-관련 탄수화물 항원(TACA)을 포함한다. 예시적인 탄수화물 항원 표적은, 예를 들어, 절단된 글리칸 톰센-누보(Thomsen-nouveau)(Tn)(GalNAc α 1-Ser/Thr) 및 STn(Neu5Ac α 2,6GalNAc α 1-Ser/Thr)을 포함하는, 뮤신 TACA, RM2 항원 핵사사카라이드, 카르바당(carbasugar), C-글리코사이드, 강글리오사이드 GM2, GD2, 및 GD3; 글로보-H, 시알릴 루이스(a), 시알릴 루이스(x), 및 시알릴 루이스(y) 항원을 포함한다. TACA는, 예를 들어, 문헌[Sadraei, et al., Adv Carbohydr Chem Biochem. (2017) 74:137-237]; 문헌[Sletmoen, et al., Glycobiology. (2018) 28(7):437-442]; 문헌[Chuang, et al., J Am Chem Soc. (2013) 135(30):11140-50]; 문헌[Ragupathi, Cancer Immunol Immunother. (1996) 43(3):152-7]; 문헌

[Ugorski, et al., Acta Biochim Pol. 2002;49(2):303-11]; 문헌[Takada, et al., Cancer Res. 1993 Jan 15;53(2):354-61]에 기재되어 있다.

[0146] 일부 실시 형태에서, 표적 항원은 구조적복합체(MHC) 클래스 I 또는 클래스 II 분자 내에 제시된 신생항원을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Ott, et al., Nature. (2017) 547(7662):217-221]; 문헌[Capietto, et al., Curr Opin Immunol. (2017) 46:58-65]; 문헌[Sun, et al., Cancer Lett. (2017) 392:17-25]; 문헌[Khodadoust, et al., Nature. (2017) 543(7647):723-727]; 문헌[Kreiter, et al., Nature. (2015) 520(7549):692-6]; 문헌[Marty, et al., Cell. (2017) 171(6):1272-1283]; 및 문헌[Kochin, et al., Oncoimmunology. (2017) 6(4):e1293214](HLA-A24에 제시된 SUV39H2 펩티드를 기재함)을 참조한다.

[0147] **접합된 FLT3L-Fc 융합 단백질**

[0148] 본 명세서에 개시된 FLT3L-Fc 융합 단백질, 또는 이의 동종이량체 또는 이종이량체 중 임의의 것이 접합될 수 있다. 다양한 분자(예를 들어, 표지)에 결합된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 거대분자 물질, 예컨대 중합체(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), PEG로 변형된 폴리에틸렌이민(PEI)(PEI-PEG), 폴리글루탐산(PGA) (N-(2-하이드록시프로필) 메타크릴아미드(HPMA) 공중합체), 히알루론산, 방사성 물질(예를 들어, 90Y, 131I, 125I, 35S, 3H, 121In, 99Tc), 형광 물질(예를 들어, 플루오레세인 및 로다민), 형광 단백질, 발광 물질(예를 들어, 루미놀), Qdot, 합텐, 효소(예를 들어, 글루코스 옥시다제), 금속 킬레이트, 비오틴, 아비딘, 및 약물을 제한 없이 포함한다.

[0149] 상기 기재된 접합된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 알려진 방법, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질에 대한 화학적 변형을 수행하는 단계에 따라 제조될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 표지화 모이어티 또는 치료 모이어티는 융합 단백질의 Fc 부분에 접합된다. 항체 Fc 영역을 변형시키는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, 제US 5,057,313호 및 제US 5,156,840호).

[0150] 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질, 또는 이의 동종이량체 또는 이종이량체는 약물 또는 치료제에 접합된다. 다양한 실시 형태에서, 약물은 작은 유기 화합물 또는 억제성 핵산, 예를 들어, 짧은 억제성 RNA(siRNA), 마이크로RNA(miRNA)이다. 일부 실시 형태에서, 약물 또는 치료제는 당업계에 알려지고 본 명세서에 기재된 바와 같은 항신생물제 또는 화학치료제이다. 특정 실시 형태에서, 약물 또는 치료제는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE), 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF), 칼리키아마이신, 안사미토신, 메이탄신 또는 이의 유사체(예를 들어, 메르탄신/엠탄신(DM1), 라브탄신/소라브탄신(DM4)), 안트라실린(예를 들어, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신), 피롤로벤조다이아제핀(PBD) DNA 가교결합제 SC-DR002(D6.5), 듀오카르마이신, 미세소관 억제제(MTI)(예를 들어, 탁산, 빈카 알칼로이드, 에포틸론), 피롤로벤조다이아제핀(PBD) 또는 이의 이량체, 및 듀오카르마이신(A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0151] **3.FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드**

[0152] 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터, 및 그러한 폴리뉴클레오티드 또는 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포(예를 들어, 인간 세포, 포유류 세포, 효모 세포, 식물 세포, 곤충 세포, 박테리아 세포, 예를 들어, 대장균)가 제공된다. 본 명세서에 제공된 FLT3L-Fc 융합 단백질 중 임의의 것을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열(들)을 포함하는 폴리뉴클레오티드 뿐만 아니라, 그러한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 카세트 및 벡터(들), 예를 들어, 숙주 세포, 예를 들어, 포유류 세포에서의 이들의 효율적인 발현을 위한 발현 벡터가 본 명세서에 제공된다. 다양한 실시 형태에서, 폴리뉴클레오티드는 DNA, cDNA, 또는 mRNA이다.

[0153] 용어 “폴리뉴클레오티드” 및 “핵산 분자”는 뉴클레오티드의 중합체성 형태를 상호교환적으로 지칭하며, RNA, cDNA, 게놈 DNA, 및 상기의 합성 형태 및 혼합 중합체의 센스 및 안티-센스 가닥 둘 모두를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 핵산 분자는 용어 폴리뉴클레오티드와 상호교환적일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드는 리보뉴클레오티드, 데옥시뉴클레오티드, 또는 어느 한 타입의 뉴클레오티드의 변형된 형태, 및 이들의 조합을 지칭한다. 그 용어는 또한, 단일- 및 이중-가닥 형태의 DNA를 제한 없이 포함한다. 또한, 폴리뉴클레오티드, 예를 들어, cDNA 또는 mRNA는 천연 발생 및/또는 비-천연 발생 뉴클레오티드 연결부에 의해 함께 연결된 천연 발생 및 변형된 뉴클레오티드 중 어느 하나 또는 둘 모두를 포함할 수 있다. 당업자에 의해 용이하게 인정될 바와 같이, 핵산 분자는 화학적으로 또는 생화학적으로 변형될 수 있거나 비-천연 또는 유도체화된 뉴클레오티드 염기를 함유할 수 있다. 그러한 변형은, 예를 들어, 표지, 메틸화, 천연 발생 뉴클레오티드 중 하나 이상을 유사체로 치환하는 것, 비하전된 연결부(예를 들어, 메틸 포스포네이트, 포스포트라이에

스테르, 포스포르아미데이트, 카르바메이트 등), 하전된 연결부(예를 들어, 포스포로티오에이트, 포스포로다이티오에이트 등), 펜던트 모이어티(예를 들어, 폴리펩티드), 인터칼레이터(intercalator)(예를 들어, 아크리딘, 소랄렌 등), 킬레이트제, 알킬화제, 및 변형된 연결부(예를 들어, 알파 아노머성 핵산 등)와 같은 뉴클레오티드 간 변형을 포함한다. 상기 용어는 또한 단일-가닥, 이중-가닥, 부분적 이중체형, 삼중체, 헤어핀형, 원형, 및 자물쇠 형태를 포함하는 임의의 토폴로지 형태를 포함하도록 의도된다. 달리 명시되지 않는 한, 핵산 서열에 대한 언급은 그의 상보체를 포함한다. 따라서, 특정 서열을 갖는 핵산 분자에 대한 언급은 그의 상보적 서열을 갖는 그의 상보적 가닥을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 그 용어는 또한 원하는 숙주 세포에서의 개선된 발현을 위해 코돈-편향된 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0154] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, “치환”은 각각 상이한 아미노산 또는 뉴클레오티드에 의한 하나 이상의 아미노산 또는 뉴클레오티드의 대체를 나타낸다.

[0155] “단리된” 핵산은 그의 천연 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 지칭한다. 단리된 핵산은 통상적으로 핵산 분자를 함유하는 세포에 함유된 핵산 분자를 포함하지만, 핵산 분자는 염색체외에 존재하거나 그의 천연 염색체 위치와는 상이한 염색체 위치에 존재한다. “FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 단리된 핵산”은 단일 벡터 또는 별도의 벡터 내에 그러한 핵산 분자(들)를 포함하는, 제1 항원 결합 도메인, 및 임의로 제2 항원 결합 도메인, 항체 중쇄 및 경쇄(또는 이의 단편)를 인코딩하는 하나 이상의 핵산 분자, 및 숙주 세포 내의 하나 이상의 위치에 존재하는 그러한 핵산 분자(들)를 지칭한다.

[0156] 본 명세서에 제공된 단리된 FLT3L-Fc 융합 단백질과 같은 “단리된” 폴리펩티드는 그의 천연 환경의 성분으로부터 식별되고 분리되고/되거나 회수된 것이다. 천연 환경의 오염물 성분은 폴리펩티드에 대한 진단 또는 치료 용도를 방해하는 물질이며, 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 단리된 폴리펩티드는 (1) 라우리 방법에 의해 측정할 때 95 중량% 초과, 예를 들어, 99 중량% 초과 폴리펩티드까지, (2) 스피닝 컵 서열분석기(spinning cup sequenator)의 사용에 의해 15개 잔기 이상의 N-말단 또는 내부 아미노산 서열을 얻기에 충분한 정도까지, 또는 (3) 쿠마시 블루 또는 은 염색을 사용하는 환원 또는 비환원 조건 하의 SDS-PAGE에 의한 균질성까지 정제될 것이다. 단리된 폴리펩티드는 재조합 세포 내의 원 위치 폴리펩티드를 포함하며, 이는 항체의 천연 환경의 하나 이상의 성분이 존재하지 않을 것이기 때문이다. 그러나, 통상적으로, 단리된 폴리펩티드는 하나 이상의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0157] 본 명세서에 사용되는 용어로서, “폴리뉴클레오티드 변이체”는 하나 이상의 치환, 결실, 부가, 및/또는 삽입에 있어서 본 명세서에 구체적으로 개시된 폴리뉴클레오티드와 전형적으로 상이한 폴리뉴클레오티드이다. 그러한 변이체는 천연 발생할 수 있거나, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오티드 서열 중 하나 이상을 변형시키고 본 명세서에 기재된 바와 같은 인코딩된 폴리펩티드의 하나 이상의 생물학적 활성을 평가하고/하거나 당업계에 잘 알려진 다수의 기술 중 임의의 것을 사용함으로써 합성적으로 생성될 수 있다.

[0158] 일부 실시 형태에서는, 원하는 숙주 세포, 예를 들어, 인간 세포, 포유류 세포, 효모 세포, 식물 세포, 곤충 세포, 또는 박테리아 세포, 예를 들어, 대장균 세포에서의 발현을 향상시키기 위해 핵산 분자가 코돈-편향된다. 따라서, FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드가 제공되며, 여기서 폴리뉴클레오티드는 코돈-편향되고/되거나 대체 이중성 신호 서열을 포함하고/하거나 mRNA 불안정성 요소가 제거된다. 코돈-편향된 핵산을 생성하는 방법은, 예를 들어, 미국 특허 제5,965,726호; 제6,174,666호; 제6,291,664호; 제6,414,132호; 및 제6,794,498호에 기재된 방법을 조정함으로써 실행할 수 있다. 원하는 숙주 세포에서의 FLT3L-Fc 융합 단백질의 발현을 위한 바람직한 코돈 사용은, 예를 들어, kazusa.or.jp/codon/; 및 genscript.com/tools/codon-frequency-table에 제공된다.

[0159] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 표 C에 제공된 바와 같이 서열 번호 28 내지 70으로 이루어진 군으로부터 선택된 핵산 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상 동일하거나, 100% 동일하다.

[0160] 적절한 바와 같이, 특정 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 3' -단부는 다중 탠덤 정지 코돈, 예를 들어, 2개 이상의 탠덤 TAG("앰버"), TAA("오커"), 또는 TGA("오파" 또는 "엄버") 정지 코돈을 포함한다. 다중 탠덤 정지 코돈은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0161] [표 C]

FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드

폴리뉴클레오티드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오티드 서열
28	FLT3L ECD-무인자 hG1	ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGGATTTCCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACT ACCTGCTGCAGGACTACCTGTGACCTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAATGTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGGGA AAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGGCCCTTCCAGCTCTCCATCTGCTGAGATTCTGT CAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAGA CAGAAGTTCAGCCGGTGGCTGGAAGTGCAGTGTGACGCCGATAGCAGCACACTGCTCCGCCCTGGAGTCTTA GACCTCTGGAAGCCACAGCTCCACCCTCTCAAGCGGACCGCTCAGTCTTCTCTTCCCTCCCTCCCAAAACCAA GGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCTGGTGGTGGAGCTGAGC CACGAAGACCCCTGAG TCAAGTTCACCTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCAATGCAAGACAAGCCGGGGAGGAGCAGTAC AACAGCAGTACCGTGTGGTACGCTCTCACCTCTGACCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGATCAACAAT GCAAGGTCTCAACAAAGCCCTCCAGCCCTCAGAGAAACATCTCAAGCCAAAGGGCAGCCCGAG AACCAAGGTGTACACCTGCCCTCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTACAGCTGACTGCTGAGTGTG CAAAAGCTTCTATCCAGCAGCATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCCGAGGAGAACCACTACAAGAC CACGCCCTCCGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAAAGCTTCTATGCTCGGTGATGATGAGGCTTGCACAACACTACACCGAGAAGAGGCTCT CCCTGTCTCCGGTAAA
29	FLT3L ECD-무인자 hG1	ACCCAGGACTGCTCTCCAGCACTCCCTATCTTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCGACTA CTGCTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAATGTGTGGTGGCTGTGGCGA CTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACCGTGGCCGGCTTAAGATGCAGGGCTGTCTGGAA AGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGGCTTTTACGCTCTCCATCTGCTGAGATTGTGCA GCAACCAATCTCCCGGCTGTGCAAGAGACATCCGAGCAGCTGGTGGCTTGAAGCCCTGGATCACCCTGGCAG AATCTCTCGGTGTGGAAGTGCAGTGTGACGCCGACTTCTTACCTGCTCCACTTGGAGCCCAAGCC TTTGGAGACTACCGTCAACAGCTCTCAAGCGCCCTCTCCGTGTCTGTCTCCCTCAAAAGCTCAAGGACA CTTGTATGATCTCTGGACCTTGAAGTGCATGCTGGTGTGGTGGATGTCTCAGAGGATCCCGAAGTGA GTTCAATGGTACGTGGACGGCTGGAAAGTGCACAACCCCAAGACCAAGCTAGAGAGGAACAGTACAACCT CACCTACAGAGTGGTGTCTCTGCTGACCGTGGCTGCACAGGATTCGCTGAACGGCAAGAGATCAAGTCAAA GGTGTCAACAAGCCCTGCTGCTCTATCGAAGAACACTTCTCAAGCCCAAGGGCAAGGCTAGGGAAGCC CAGGTTTACACCTGCCACTAGCTGGGAGAGATGACCAAGAACAGGTGTCTTCTGACTGCTGCTGTTCAAGG

[0162]

FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드

폴리뉴클레오티드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오티드 서열
		GCTTCTACCCCTCTGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCTGAGAACAACACTACAAGACCACCC TCTGCTGTGGACTCGACGGCTATTCTTCTGTACTCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAG GGCAACGTGTTCTCTGCTCGTGTGACAGAGGCTCTGCACAACACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCT CCCTGGCAA
30	FLT3L ECD(Δ C-term 5aa)(PTAPQ; 서열 번호 85)-무인자 hG1	ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGGATTTCCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACT ACCTGCTGCAGGACTACCTGTGACCTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAATGTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGGGA AAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGGCCCTTCCAGCTCTCCATCTGCTGAGATTCTGT CAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAGA GACAACTCAGCCGGTGGCTGGAAGTGCAGTGTGACGCCGATAGCAGCACACTGCTCCGCCCTGGAGTCTTA GACCTTGGAGGCCACAGCTGGGGGACCGTCAAGTCTTCTTCCCTCCCAAAACCAAGGACACCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCTGGTGGTGGACTGAGCCAGGAAGCCCTGAGGTCAAGTCTCAACTGG TAGCTGGACGGCTGGAGGTGATAATGCAAGACAAGCCGGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACACCTGT GTGGTCAAGCTCTCACCTGCTGACCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGATCAAGTGAAGGTTCTCAACA AAGCCCTCCAGCCCTCAGAGAAAACATCTCAAGCCAAAGGGCAGCCCGGAGAACCAAGGTTTACA CTCCGCCCTCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTCAAGCTGACTGCTGTTCAAGGGTTCTATCC CAGCGACATCGCCGGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCGGAAGACAACACTACAAGACCAGCTCCCGTGTCT GGACTCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAAGGGGAACTG TTCTATGCTCGGTGATGATGAGGCTTGCACAACACTACACCGAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A
31	FLT3L ECD(Δ C-term 5aa)(PTAPQ; 서열 번호 85)-무인자 hG1	ACCCAGGACTGCTCTTCCAGCACTCCCTATCTTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCGACTA CTGCTGCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACTGCAGGATGAAGAATGTGTGGTGGACTGTGGCGA CTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAGAGCTGAAAACCGTGGCCGGCTCAAGATGCAGGGACTGCTGGAA AGAGTGAACACAGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGGCCCTTCCAGCTCTCCATCTGCTGAGATTCTGTG AGACTCAACATCTCCCGGCTGTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAGCA GAATCTCTCGTGGCTGGAAGTGCAGTGTGACCGTGTATCTTCACTCCGCTCCACTTGGAGCCCTAGAC CTTGGAAAGCTACAGTGGCCGGCCAAAGGCTTCTGTTCTTCCAAAGCCTAAGGACACCTGATGATCTCT CGACCCCTGAAGTGAATGCTGCTGGTGGTGGATGTGTCTCAGGAGATCCCGAAGTGAAGTCAATGGTACG

[0163]

FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드

폴리뉴클레오티드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오티드 서열
		TGGACGGCTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCACACAGAGTGG TGCTCGTGTGACCGTGTGACACAGGATGGCTGACCGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAACAGG CCCTGCTGCTCTATCGAAAAGACCATCTCAAGGCCAAGGGCCAGCTAGGGAACTCAGGTTTACACCTC GCCACTAGCCGGGAAGAGATGACCAAAAACAGGTGTCCCTGACTGCTGGTCAAGGGCTTCTACCTCATCC GATATCGCCGTGGAATGGAGTCTAACGGCCAGCTGAGAACAACACTACAAGCACACACTCTGTGTGGAGT CCGACGGCTCATTTCTTCTGTACTCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGCAAGGTGTTCT CTGTTGTGATGACAGGCGCTGCAACAACACTACACCAAGAAGTCCCTGTCTGTCTCCCTGGCAA
32	FLT3L ECD-hG4 S228P/L235E	ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCCATCAGCAGCGGATTTCCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACT ACCTGCTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAATGTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGCTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGGGA AAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGGCCCTTCCAGCTCTCCATCTGCTGAGATTCTGTG CAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAGA CAGAACTTCAAGCCGGTGTGCAAGTGTGACCGTGTGACCGATAGCAGCACACTGCTCCGCCCTGGAGTCTTA GACTCTGGAAGCCACAGCTTCCACCCCTCTCAAGAAATCAAGTACGGCCCTCCCTGCTCTTCCAGGCC CTGAAATTTGAGGCGGACCTCCGTGTCTGTTCTCCCAAGCCAAAGGACACCTGATGATCAAGCCGGA CCCCGAAATGACTGCTGGTGGTGGATGTGCTCCAGGAAGTCCGAGGTGCAAGTCAATGGTACGTGGGA CGCGGTGAAATGCAACAACGCCAAGACCAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTCCCGGTGGTGTG CTGTGTAAGTGTGCAACCGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCCAACAGGGCCCT GCCAGCTCTATCGAAGAAAACACTACGAAAGGCCAAGGGCCAGCCCGCAACCCAGGTGTACACTGCTCC TCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACAGGTGCTCCAGCTGCTGTAAGAGGCTTCAACCCCTCGAT ATCCCGTGGAAATGGGAGGACAAGGCCAGCCGAGAACACTACAAGCACCCCTTGTGTTGAGCAGC GACGGCTATTCTCTGTGACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTCTGCT GCAGCGTATGACAGGAGCCCTGCAACAACACTACACCAAGAAGTCCCTGTCTGCTCCCTGGCAA
33	FLT3L ECD-hG4 S228P/L235E	ACCCAGGACTGCTCTTCCAGCACTCCCTATCTTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCGACTA CTGCTGCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACTGCAGGATGAAGAATGTGTGGTGGACTGTGGCGA CTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAGAGCTGAAAACCGTGGCCGGCTCAAGATGCAGGGACTGCTGGAA AGAGTGAACACAGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGGCCCTTCCAGCTCTCCATCTGCTGAGATTCTGTG AGACTCAACATCTCCCGGCTGTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAGCA GAATCTCTCGTGGCTGGAAGTGCAGTGTGACCGTGTATCTTCACTCCGCTCCACTTGGAGCCCTAGAC CTTGGAAAGCTACAGTGGCCGGCCAAAGGCTTCTGTTCTTCCAAAGCCTAAGGACACCTGATGATCTCT CGACCCCTGAAGTGAATGCTGCTGGTGGTGGATGTGTCTCAGGAGATCCCGAAGTGAAGTCAATGGTACG

[0164]

FLT3L-Fc 융합 단백질용 인코딩하는 폴리뉴클레오티드

폴리뉴클레오티드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오티드 서열
		GAACCTCTCTGGTGCCTGGAACCTGCAAGTGTGAGCTGATCTTCTACCTGCTCCACCTTGGAGCCCTAGACCTTTGGAGGCTACAGCTCTACCCTCTCAAGAGTCTAAGTACGGCCCTCTGTCTCCATGTCTGCTCTCA GAATTTGAAGCGGCCCAAGCGTGTCTGTCTTCTCAAGCTAAGGACACCTGATGATCTCTGGACCCCTGAAAGTACCTGCTGCTGGTGGTGTGTCTCAAGAGGACCCGAGGTGACGATCAATTTGGTACGTTGGACCGCTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCTGTGCACCAAGGATTTGGTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCACAGGTGCTCAACAAGGGCTGCC TAGCTCATCGAAAAGACCATCTCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAAGAACCTCAGGTGACACACTGCCTCC AAGCCAAAGAAAATGACCAAGAACAGGTGCTCCGTGACTGCTGCTGGTCAAGGGCTTCTACCTATCCGATATC GCCGTGGAATGGAGTAAACGGCCAGCTGAGAACAACTACAAGACCACTCTGCTGGTGGATCCGACGGCTCTTCTGTACTCTCCGCTGACCGTGGACAAAGTCTAGATGGCAAGAGGGCCAACTGTTCTCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCTCCCTGGGCAA
34	FLT3L ECD -hG4 S228P/ F234A/ L235A	ACACAGGATTCAGCTTCCAGCACAGCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACT ACCTGCTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATTCGACAGGCAAGAACTGTGGTGGACTGTGGCCG ACTGTGCTGGCTCAGAGATGGATGGAAAGCCGTTGAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGGA AAGAGTGAACCCGAGATCCACTTGTGACCAAGTGCCTTCCAGCTCTCCATCTGCTGAGATTCTGTG CAGACCAACTCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAAGCGAGCAGTGGTGGCCCTGAAGCTTGGATCACCAGA CAGAACCTTCAAGCGGTGCTGGAACCTGCAAGTGTGACGCCGATAGCAGCACACTGCTCCGCTTGGAGTCTA GACTCTGGAAGCCACAGCTCCACCGCTCTCAAGAGTCAAGTACGGCCCTCTGTCTCTCATGTCTGTCTC CAGAAAGCTGCTGGCGGCCCTTCCGTGTCTTCTCCCTCAAGGCTAAGGACACCTGATGATCTCCGGAC CCTGAAAGTCACTGCTGGTGGTGGTGTGTCTCAAGAGGATCCGAGGTGCAAGTCAATTGGTACGTTGAGG CCGCTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACTACAGAGTGGTGTCTC GTGTGACCTGTGCTGCACAGATTTGGTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGCTCAACAAGGGCTG CTTCCAGCTCAAAGACCATCTCAAGGCCAAGGGCCAGCTAGGAAACCCAGGTTCACCTCCGCTC CAAAGCAAGGAAATGACCAAGAACAGGTGCTCTGACTGCTGGTCAAGGGCTTCTACCTCCGATAT CCGCTGGAATGGGAGCAATGCCAGCTGAGAACAACTACAAGACCACTCTGTGTGGATCCGA CGGCTCTTCTTGTACTCTCCGCTGACCTGGCAAGTCCAGTGGCAAGAGGGCAAGTGTCTCTCTGTCT CCGTATGCACGAGGCCCTGCACAACCTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCTCCCTGGGCAA

[0165]

FLT3L-Fc 융합 단백질용 인코딩하는 폴리뉴클레오티드

폴리뉴클레오티드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오티드 서열
35	FLT3L ECD -hG4 S228P/ F234A/ L235A	ACCCAGGACTGCTCTCCAGCACTCCCTATCTTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACTA CCTGCTGCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACTGCAGGATGAAGAACTGTGGTGGACTGTGGCA CTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAAGCTGAAACCGTGGCCGGCTCAAGATCAGGGACTGCTGGAA AGAGTGAACACAGAGATCACTTCTGTGACCAAGTGCCTTTACGCTCTCCATCTGCTGAGATTCTGTGC AGACCAACTCTCCGGCTGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCTTGGATCACCGGCA GAACCTTCTCGGTGCTGGAACCTGCAAGTGTGAGCTGATCTTCTACCTGCTCCACTTGGAGCCCTAGAC CTTTGGAGGCTACAGCTCTACCCTCTCAAGAGTCTAAGTACGGCCCTCTGTCTCCATGTCTGCTTCA AAGCTTGGCGGACCAAGCGTTTTCTGTCTTCTCAAGCTAAGGACACCTGATGATCTCTCGGACCC TGAAGTGAACCTGCTGGTGGTGGATGTGCTCAAGAGGACCCCGAGGTGCAAGTCAATTGGTACGTTGAGCGGC GTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACTACAGAGTGGTGTCCGTG CTGACCTGTGCTGCACAGGATTTGGTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAGAGGTGCTCAACAAGGGCCCTGCCT AGCTCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAAGAACCTCAGGTGTACACACTGCTCCA AGCCAAAGGAAATGACCAAGAACAGGTGCTCTGACTGCTGGTCAAGGGCTTCTACCTCCGATATC CCGTGGAAATGGGAGTCTAACGGCCAGCTGAGAACAACTACAAGACCACTCTGCTGGACTCCGAGG GCTCTTCTTGTACTCTCCGCTGACCGTGGCAAGTCTAGATGGCAAGAGGGCCAACTGTTCTCTGCTCT GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCTCCCTGGGCAA
36	Aglyco-FLT3L(S128A/ S151A) 무인자 hG1	ATGACAGTTTGGTCCAGCTTGGTCCCTACAACCTACTGCTGCTGCTGTGCTGCTCTCTCTGGCCTGTCT GGCCACCAAGAGCTGTTCTTCCAGCACTCCCTATCTTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACTA CTATCTGCTGAGGACTACAGATGGATGGAAAGCTGAAACCGTGGCCGGCTCCAAGATGCAGGGACTGCTGGAA GGAAAGAGTGAACACGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGCCTTTACGCTCTCCATCTGCTGAGATTCTGTGC GTGCAGACCAATTCGCCGGCTGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCTTGGATCACCAGACA GAAGCAACTTCGCCGGTGTCTGGAACCTGCAAGTGTGACCTGACCTGATCTTCTACCTGCTCCACTTGGAGCCCTAGAC CTTTGGAGGCTACAGCTCTACTGCTCTCAAGCGGCCCAAGGTTTTCTGTCTTCTCAAGGCTAAGGAC ACCTGTGATCTCTCGACCCCTGAAGTGAAGCTGCTGGTGGTGGTGGTGTGTTCTACAGGAGATCCCGAAGTGA AGTTCAATTGGTACGTTGGAGCGCGCTGGAAGTGCACAAGCCAAAGACCAAGCTAGAGAGGAAACAGTCAACT CCACCTACAGAGTGGTGTCTGCTGACCTGCTGCACCAAGTGTGCTGCAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGTGC AAGGTGCTCAACAGGCTGCTGAGAGCGGTGGAGGTGATAATGCCAAGCAAGCCCGGGAGGAGCAGTA CACAGCACAGTACCGTGGTGCAGCTCTCACCGTCTGCACAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAGGTCTTCAACAAGCCCTCCAGCCCACTGAGAAAACATCTCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGCA

[0166]

FLT3L-Fc 융합 단백질용 인코딩하는 폴리뉴클레오티드

폴리뉴클레오티드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오티드 서열
		GAACCAAGGTGTACACCTGCCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACGCTGACCTGCTGTG TCAAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCCTCCGTGCTGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTCAGCAAGCTCAGCTGGACAAAGGAGGCT GGCAGCAGGGGAAACGTTCTCTATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCGAAGAGGCT CTCCCTGTCCGGGTTAAA
37	Aglyco-FLT3L(S128A/ S151A) 무인자 hG1	ACCCAGGACTGCTCTTCCAGCACTCCCTATCTTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCGACTA CCTGCTGCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACTGCAGGATGAAGAACTGTGGTGGACTGTGGCA CTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAAGCTGAAACCGTGGCCGGCTCCAAGATGCAGGGACTGCTGGAA AGAGTGAACACAGAGATCACTTCTGTGACCAAGTGCCTTTACGCTCTCCATCTGCTGAGATTCTGTGC AGACCAATATCGCCGGCTGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCTTGGATCACCAGACA GAACCTTCCGCCGGTGTGGAACCTGCAAGTGTGACCTGACCTGATCTTCTACCTGCTCCACTTGGAGCCCTAGAC CTTTGGAGGCTACAGCTCTACTGCTCTCAAGCGGCCCAAGGTTTTCTGTCTTCTCAAGGCTAAGGAC ACCTGTGATCTCTCGACCCCTGAAGTGAAGCTGCTGGTGGTGGTGGTGTGTTCTACAGGAGATCCCGAAGTGA AGTTCAATTGGTACGTTGGAGCGCGCTGGAAGTGCACAAGCCAAAGACCAAGCTAGAGAGGAAACAGTCAACT CCACCTACAGAGTGGTGTCTGCTGACCTGCTGCACCAAGTGTGCTGCAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGTGC AAGGTGCTCAACAAGGCTGCTGCTCTCATGAAAAGACATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCTTAGGAAAC CTAAGTTTACCTTGCACCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAAAACAGGTGCTTCCGACTGCTGGTCAAG GGGTTCTACCTATCCGATATCGCTGGATGGAGTGAAGGCAAGTGAAGGCAAGTCAAGACCACTACAAGACCA CACTGTGTGGACTCCGACGGCTATCTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGCAAGTCTGGTGGCAGCA GGGCAAGTGTCTCTGTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGT CCCCCTGGCAA
38	FLT3L(Δ C-term S8a)(PTAPQ; 서열 번호 85) -hG4 S228P/ F234A/ L235A	ACACAGGATTCAGCTTCCAGCACAGCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACT ACCTGCTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATTCGACAGGCAAGAACTGTGGTGGACTGTGGCCG ACTGTGCTGGCTCAGAGATGGATGGAAAGCCGTTGAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGGA AAGAGTGAACCCGAGATCCACTTGTGACCAAGTGCCTTCCAGCTCTCCATCTGCTGAGATTCTGTG CAGACCAACTCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAAGCGAGCAGTGGTGGCCCTGAAGCTTGGATCACCAGA CAGAACCTTCAAGCGGTGCTGGAACCTGCAAGTGTGACGCCGATAGCAGCACACTGCTCCGCTTGGAGTCTA GACCTTGAAGGCCACAGCTGAGTAAAGTACGGCCCTCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAGCTGCTGGC

[0167]

FLI3L-Fe 융합 단백질질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드

폴리뉴클레오타이드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오타이드 서열
		GGCCCTCCGTTTCTGTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTG CGTGGTGGTGGATGTGCCAAGAGGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCTGGAAAGTGAC AACGCCAAGCAAGCTAGAGAGAAACAGTTCACTCACTCAGAGAGTGGTTCCTGCTGACCGTGTGCTG ACCAGGATGGTGAACGGCAAGAGATACAAGTGAAGGTGTCAACAAGGGCTGCTTCCAGCATCGAAA AGACCATCTCAAGGCCAAGGGCCAGCTAGGGAAACCCAGGTTTACACCTGCCTCAAGCCAAAGAGAAA TGACCAAGAACAGGTGTCCCTGACCTGCTGGTCAAGGGCTTACCTCCGATATCGCCGTGGAAATGGGA GAGCAATGGCCAGCTGAGAACAACTACAAGACACACCTCTGTGTGGACTCCGACGGCTCTCTTTCTG TACTCCGCTGACCTGAGCAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTCTCTGCTCCGTGATGACGAGGG CCCTGCACAATCACTACCCAGAACTCCCTGTCTGTCTCTGGGCAA
39	FLI3L(Δ C-term 5aa(PTAPQ; 서열 번호 85))-hG4 S228P/ F234A/ L235A	ACCCAGGACTGTCTTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGCCGACTA CCTGCTGCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACCTGCAGGATGAAGAACTGTGGTGGACTGTGGCGA CTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAAGACTGAAACCTGGCCGGCTCCAAAGATGCAGGGACTGTGGAA AGAGTGAACACAGAGATCCACTTGTGACCAAGTGCCTTTACGCTCTCCATCTGTGCTGAGATTCGTGC AGACCAACATCTCCGGCTGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCTTGGATCACC GGCA GACCTTCTCTCGTGTGCTGAACTGCAAGTGTGAGCTGATCTTACCTGCTCCACTTGGAGCCCTAGAC CTCTGGAAGTCAACCGGCTGATCAAGTACGGACCTCTGTGCTCTCATGTCTGCTCCAGAAAGCTGTGGC CCAAAGCTTTTCTGTTCTTCCAAAGCTAAGGACACCTGATGATCTTCGGACCCCTGAAGTGACTGTGT GGTGGTGGATGTGTCTCAAGAGGACCCGAGGTGCAAGTTCAATTGTGACTGGACGGCTGGAAAGTGCACA CGCCAAAGCAAGCTAGAGAGAAACAGTCACTCACTCAGAGAGTGGTGTGCTGCTGACCGTGTGAC CAGGATGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCAACAAGGGCTGCTAGCTAGCTCACTGAAAAG ACCATCTCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAAGAGAACCTCAGGTGACACACTGCTCAAGCCAAAGGAAAATG ACCAAGAACAGGTGTCCCTGACCTGCTGGTCAAGGGCTTCTACCATCCGATATCGCCGTGGAAATGGGAT CTAACGGCAGCTGAGAACAACTACAAGACACACCTCTGTGTGACTCCGACGGCTCTCTTTCTGTACT TTCGCTGACCTGGCAAGTGTAGATGGCAAGGGCAACGTGTCTCTGCTCTGTGATGACGAGGGCC TGACAACTCACTACCCAGAACTCCCTGTCTGTCTCTGGGCAA
40	FLI3L ECD(Δ C-term 10aa(LEATAPAPQ;	ACACAGGATTGACGTTCCAGCACAGCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACT ACCTGCTGCAGGACTACCTGTGACCTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAACTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGTGCTGGCTCAGAGATGGATGGAAAGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGGA

[0168]

FLI3L-Fe 융합 단백질질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드

폴리뉴클레오타이드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오타이드 서열
	서열 번호 90))-무친지 hG1	AAGAGTGAACACCGAGATCCACTCGTACCAAGTGCCTTCCAGCTCTCCATCTGCTGAGATTCGTG CAGACCAACATCAGCAGACTGTGCAAGAGACAAAGCGAGCAGTGGTGGCCCTGAAGCCCTGGATCACCAGA CAGAACCTCAGCGGTGCTGGAACTGCAAGTGTCAAGCCGATAGCAGACACTGCTCCGCTGGAGTCTTA GACTGGGGGACCGTCAAGTCTTCTTCCCAAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCTGA GGTCACTGCTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGAGCGGCGT GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAAGCAGCAGTACCGTGTGGTCAAGCTCT CACCTCTGACCAAGGACTGGCTGAAATGGCAAGGAGTCAAGTGCAGGGTCTCAACAAGCCCTCCAGC CCCATGTGAGAAACACTTCTCAAGCCAAAGGCGAGCCGAGAACCAAGGTGATGACCTGCCCCATC CCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACCTGACCTGGTCAAGGCTTATCCAGCGACATCCGCC TGGAGTGGAGAGCAATGGGACGGGAGCAACAACAAAGACACGCTCCCTGCTGGAATCCGACGGC TCTTCTTCTTACAGCAAGCTACCTGGGACAAAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACTGCTTCTATGCTCCG TGTGCTATGAGGCTTGCACAACCACTACAGCAGAAAGGCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA
41	FLI3L ECD(Δ C-term 10aa(LEATAPAPQ; 서열 번호 90))-무친지 hG1	ACCCAGGACTGTCTTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGCCGACTA CCTGCTGCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACCTGCAGGATGAAGAACTGTGGTGGACTGTGGCGA CTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAAGACTGAAACCTGGCCGGCTCCAAAGATGCAGGGACTGTGGAA AGAGTGAACACAGAGATCCACTTGTGACCAAGTGCCTTTACGCTCTCCATCTGTGCTGAGATTCGTGC AGACCAACATCTCCGGCTGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCTTGGATCACC GGCA GACCTTCTCTCGTGTGCTGAACTGCAAGTGTGAGCTGATCTTCTACCTGCTCCACTTGGAGTCTAGAC CTGGCGAACCAAGCGTGTCTGTTCTTCCAAAGCTAAGGACACCTGATGATCTCTGGACCCCTGAAGT GACTGCTGTGGTGGATGTGTCTCAGAGGATCCGAAAGTGAAGTCAATTGGTACGTGGACGGCTGGAA GTGCAACAGCCAAAGCAAGCTAGAGAGAAACAGTACAACCTCACTCAGAGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACAGGATTTGGTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTTCAACAAGGCCCTGCTGCTCTA TGGAAAAGCACTCTCAAGGCCAAGGGCCAGCTAGGGAACCTCAGGTTTACACCTGACCTAGCCGGG AAGAGATGACCAAAAACAGGTGTCCCTGACCTGCTGGTCAAGGGCTTCTACCATCCGATATCCCGCTGGA ATGGAGTCTAACGGCCAGCTGAGAACAACTACAAGACACACCTCTGTGTGACTCCGACGGCTCATTC TCTGTACTCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTCTCTGTTCTGTGATGCA CGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGTCTGTCTCTGGGCAA

[0169]

FLI3L-Fe 융합 단백질질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드

폴리뉴클레오타이드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오타이드 서열
42	FLI3L ECD(Δ C-term 10aa(LEATAPAPQ; 서열 번호 90))-hG4 S228P/ F234A/ L235A	ACACAGGATTGACGTTCCAGCACAGCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACT ACTGCTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAAGTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGTGCTGGCTCAGAGATGGATGGAAAGACTGAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGGA AAGAGTGAACACCGAGATCCACTTGTGACCAAGTGCCTTCCAGCTCTCCATCTGCTGAGATTCGTG CAGACCAACATCAGCAGACTGTGCAAGAGACAAAGCGAGCAGTGGTGGCCCTGAAGCCCTGGATCACCAGA CAGAACCTCAGCGGTGCTGGAACTGCAAGTGTGACGCCGATAGCAGCAGTCTGCTCCGCTTGGATCTTA GACTGAGTCAAGTACGGCCCTCTGTCTCCATGTCTGCTCCAAAGTGTGCTGGCGCCCTTCCGTGTT CTGTTCTCCAAAGCTAAGGACACCTGTGATCTCTGGACCCCTGAAGTGAACCTGCTGCTGGTGGTGGT GTGCTCAAGAGGATCCGAGGTGCAAGTCAATTGGTACGTGGAGCGGCTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCTAGAGAGGAACAGTCAACTCCACTCAGAGTGGTGTCCGTGCTGACGCTGCTGACAGGATTTGGCT GACCGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTTCAACAAGGGCCCTGCTTCCAGCATGAAAAGACCATCTCCAA GGCCAAAGGGCAGCTAGGGAACCCAGGTTTACACCTGCTCCAAAGCCAAAGGAAATGACCAAGAACCA GGTGTCTGACTGCTGGTCAAGGGCTTACCTTCCGATATGCGCTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAG CCTGAGAACAACTACAAGACACACCTCTGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTGTACTCCGCTGAC CTGGACAAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTCTCTGCTCCGTGATGCAGAGGCCCTGCACAATCAC TACACCCAGAAAGTCCCTGTCTGTCTCTGGGCAA
43	FLI3L ECD(Δ C-term 10aa(LEATAPAPQ; 서열 번호 90))-hG4 S228P/ F234A/ L235A	ACCCAGGACTGTCTTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGCCGACTA CCTGCTGCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACCTGCAGGATGAAGAACTGTGGTGGACTGTGGCGA CTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAAGACTGAAACCTGGCCGGCTCCAAAGATGCAGGGACTGTGGAA AGAGTGAACACAGAGATCCACTTGTGACCAAGTGCCTTTACGCTCTCCATCTGTGCTGAGATTCGTGC AGACCAACATCTCCGGCTGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCTTGGATCACC GGCA GACCTTCTCTCGTGTGCTGAACTGCAAGTGTGAGCTGATCTTCTACCTGCTCCACTTGGAGCCCTGGC CTGAACTAAGTATGGCCCTCTTGTCTTCCATGTCTGCTCCAAAGTGTGCTGGCGGACCAAGCGTTTCTGT TTCTCTCAAGCTAAGGACACCTGATGATCTCTGGACCCCTGAAGTGAACCTGCTGCTGGTGGTGGATGTG TCAAGAGGACCCGAGGTGCAAGTCAATTGGTACGTGGAGCGGCTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGC TAGAGAGGAACAGTCAACTCCACTCAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCTGCTGACAGGATTTGGTGAAC GGCAAGAGTCAAGTGAAGGTGTCCAAAGGGCCCTGCTAGCTCATCGAAAAGACCATCTCAAGGCC AAGGGCCAGCCAAAGAACTCAGGTGATACACTGCTTCAAGCCAGAGGAAATGACCAAGAACAGGTG

[0170]

FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드

폴리뉴클레오타이드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오타이드 서열
		TCCTGACCTGCCTGGTCAAGGCGTCTACCCATCCGATATCGCGTGAATGGGAGTCTAACGGCCAGCCTG AGAACAACATACAAGACACACCTCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCTCTTTCTGTACTCTCCGCTGACGGCTG GACAAGTCTAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTCTCTGCTGTGTGACACAGGGCCCTGCACAAACCTACAC CCAGAAGTCCCTGTCTCTGCTCCGGGCAAA
44	FLT3L ECD-무인자 hG1(M252Y/S254T/T2 56E)	ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACT ACCTGCTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATTCGACGGACGAAGAATGTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGTGTGCTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAAGGACTGCTGGA AAGAGTGAACACCGAGATCCACTTGTGACCAAGTGGCGCTTCCAGCCTCTCTCATCTGCTGAGATTCTGTG CAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAGA CAGAACCTCAGCGGTGCTGGAACTGCAAGTGCAGCCGATAGCAGCACACTGCTCCCGCTTGGAGTCTTA GACCTCTGGAAGCCACAGCTCCACCGCTCTCAAGCGGACCGTCACTCTCTCTTCCCCAAAACCCAA GGACACCTCTACATCACCAGGAACTGAGGTCACTGCTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCTTGA GGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA CAACAGCAGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCCAGCTCTGACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTCAAA TGCAAGGTCTTCAACAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAAGAAACCTATCTCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAACACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACGCTGACCTGCTGCTG GTCAAAGGCTTATCCAGCGACTCAGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACACTACAAG ACCACGCTCTCCGTGCTGGACTCGACGGCTCTCTTCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAGAGCAGGT GGCAGCAGGGAAAGCTTCTCTATGCTCCGTGATGATGAGGCTTGCAACAACCTACACCGCAAGAGAGCT CTCCCTGTCTCCGGTAAA
45	FLT3L ECD-무인자 hG1(M252Y/S254T/T2 56E)	ACCAGGACTGCTCTTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGCTCCGACTA CTGCTGCAGGACTATCTGTGACCTGGCCAGCAACTGCAAGTGAAGAATGTGTGGTGGACTGTGGCGA CTGTGTCTGTCTCAGAGATGGAAAGACTGAAAACCTGTGGCGGCTCCAAAGATGCAAGGACTGCTGGAA AGAGTGAACACAGAGATCACTTGTGACCAAGTGGCTTTCAGCTCTCCATCTGTCTGAGATTCTGTG AGACCAACTCTCCGGCTGCTCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAGCA GACTCTCTCGGTGCTGAACTGCAAGTGTGAGCTGATCTCTTCACTGCTCCACTTGGAGCTCAGAC CTTGGAGGCTACAGCTCTACTGCTCTCAAGCGGCCAAGGTTTCTGTCTTCTCAAGCCTAAGGAC ACCCTGTATCACCCGCGAGCTGAAGTGCATGCTGCTGGTGGATGTGTCCTCCAGGACCCCAAGTGA

[0171]

FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드

폴리뉴클레오타이드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오타이드 서열
		AGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCACAACGCCAAGCCAAAGCTAGAGGGAACAGTACAAC CCACTACAGAGTGGTGTCTGCTGACCGTGTGCACAGGATTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGA AGGTGTCACAACAGGCCCTGCTGCTATCGAAAAGACCATCTCAAGGCCAAGGGCCAGCTAGGGGAAC CTCAGGTTACACCTGCCACTAGCCGGGAAGAGATGACAAAAACAGGTGTCTGACTGCTGGTCAA GGCTTCTACCCATCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTAAACGGCCAGCTGAGAACAACTACAAGACACA CTCTCTGTGTGACTCCGACGGCTCAATTTCTCTGACTCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTCGGTGGCAGCA GGCAACGTGTCTCTGTCTGTGATGACAGGGCCCTGCACAACCACTACCCCAAGTGTCTGTCTGT CCCTGGCAAA
46	FLT3L ECD(Δ C-term 5aa(PIAPQ; 서열 번호 85)) - 무인자 hG1(M252Y/S254T/T2 56E)	ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACT ACCTGCTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATTCGACGGACGAAGAATGTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGTGTGCTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAAGGACTGCTGGA AAGAGTGAACACCGAGATCCACTTGTGACCAAGTGGCGCTTCCAGCCTCTCTCATCTGCTGAGATTCTGTG CAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAGA CAGAACCTCAGCGGTGCTGGAACTGCAAGTGCAGCCGATAGCAGCACACTGCTCCCGCTTGGAGTCTTA GACCTCTGGAAGCCACAGCTGGGGACCGTCACTCTCTCTTCCGCCAAAACCAAGGACACCTCTACAT CACCCGGGAACCTGAGGTCACTGCTGCTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTCTCAACT GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGCAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCG TGTGTTCAAGCTCTCCTACCGTCTGACACAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTCTCAAC AAAGCCCTCCAGGCCCTCAGCAAGAAACCTCTCCAAAGCCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCAAGGTGTAC ACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACCTGACCTGCTGTGCAAAAGCTTCTCTC CCAGCGACTCTGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCCAGCCGGAGAACTACAAGACACCGCTCCCTGTC TGAATCTCCAGCGCTCTCTCTCTCAAGCAAGCTACCTGGACAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTTCTACTGCTCGTGCATGAGGCTTGCACAACCACTACAGCAGAAAGCCTCTCTCTCTCCGGTAA AA
47	FLT3L ECD(Δ C-term 5aa(PIAPQ; 서열 번호 85)) - 무인자	ACCAGGACTGCTCTTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGCTCCGACTA CTGCTGCAGGACTATCTGTGACCGTGGCCAGCAACTGCAAGATGAAGAAGTGTGGTGGACTGTGGCGA CTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCTGTGGCCGGCTCCAAAGATGCAAGGACTGCTGGAA AGAGTGAACACAGAGATCCACTGCTGACCAAGTGGCTTTCAGCTCTCATCTGCTGAGATTCTGTG

[0172]

FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드

폴리뉴클레오타이드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오타이드 서열
		AGACCAACATCTCCGGCTGCAAGAGACATCTGAGCAGTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAGGCA GAACTTCTCTGGTGCCTGGAATGCAAGTGTGAGCTGATTTCTTACCTGCTCCACTTGGAGCCCTAGAC CTTTGGAAGCTACAGTGGCGGCCAAGCGTGTCTGTCTTCCAAAGCCTAAGGACACCTGTACATCAAC CGCAGCCGTAAGTGCATGCTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGGAGCCCGAAGTGAAGTCAATTTGGTACG TGGACGGCTGGAAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCTTAGAGAGGAACAGTACAACCTCACTACAGAGTGG TGCTGCTGCTGACCGTGTGCAACAGGATTGGCTGAAAGGCAAGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCAACAAGG CCCTGCTGCTCTATCGAAAAGACCATCTCAAGGCCAAGGGCCAGCTAGGGAACTCAGGTTTACACCT GCCACTAGCCGGGAAGAGATGACCAAAAACAGGTGTCTGCTGACTGCTGCTGCTCAAGGGCTTCTACCTATCC ACTTCCGCGTGGAAATGGAGTCTAACGGCCAGCTGAGAACAACTACAAGACACACTCTGTGTGGACT CCGACGGCTATTTCTTCTGACTCAAGCTGACAGTGGACAGTCTCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTCTCT CTGTCTGTGATGACAGGCGCTTGCACAACCACTACCCCAAGGACTGCTGCTGCTCCCTGGCAAA
48	FLT3L ECD - hG4 S228P/L235E/ M252Y/ S254T/T256E)	ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCACAGCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACT ACCTGCTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATTCGACGGACGAAGAATGTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGTGTGCTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAAGGACTGCTGGA AAGAGTGAACACCGAGATCCACTTGTGACCAAGTGGCGCTTCCAGCCTCTCTCATCTGCTGAGATTCTGTG CAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAGA CAGAACTTCAGCGGTGCTGGAACTGCAAGTGTGAGCTGATAGCAGCAACTGCTCCGCTTGGAGTCTTA GACTCTGGAAGCCACAGCTCCACCGCTCTCAAGAACTAAGTACAGGCTCCCTCCGCTCTCTTCCAGCC CTGAAATTTGAGCGGACACCTCCGCTGTCTGTCTCCCAAGCCAAAGGACACCTGTACATACCCGGG AACCCGAAGTACCTGCTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGGAAAGTCCCAAGGTGCAAGTCAATTTGGTACGTGGA CGGCTGGAAAGTGCACAACGCCAAGACAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACTCAAGGCTGGTGTG CTGTGTAACAGTGTGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGGCCT CCGCACTCTATCGAGAAACCTACAGCAAGCCAGGGCCAGCCCGGAACCCCAAGGTGATACACTGCT TCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACAGGTGTCTTGAAGTGTGTAAGGCTTCTACCCCTCGAT ATCGCGTGGAAAGGAGGACCAAGCCAGCCGAGAACTACAAGACACCCCTCTGTGTGACAGC GACGGCTATTTCTTCTGTACAGCAGACTGAGCTGGACAAAGCGCGTGGAGGAAGCAAGTGTGACTG GCAGCGTATGACAGGCGCTTGCACAACCACTACCCCAAGTCCCTGTCTGCTCCCTGGCAAA

[0173]

FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드

폴리뉴클레오타이드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오타이드 서열
49	FLT3L ECD - hG4 S228P/L235E/ M252Y/ S254T/T256E	ACC CAG GACT GCT CCT TCC AG CACT CCC AT CTCTCC GACTTC GCGGTGAAGATCAGAGAGCTGCTCGACTA CCTGCTCGAGACTATCTGTGTGACCTGGCCAGCAACCTGCAAGGATGAAGAACTGTGTGGTGGACTGGCGCA CTGGTCTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCTGGCCGGCTTCAAGATGCAGGGACTGCTGGAA AGAGTGAACACAGAGATCCACTCTGTGACCAAGTGCCTTTAGCTCTCCATCTGTCTGAGATTCGTGTC AGACCAACATCTCCGGCTGTGCAAGAGACATCTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCTTGGATCACCCGGCA GAACCTCTCGTGGCTGGAAGTCAAGTGTGAGCTGATTTCTTACCTGCTCCACTTGGAGCCCTAGAC CTTTGGAGCTACAGCTCTACCGCTCTCAAGAGTCTAAGTACGGCCCTCTGTCTCCATGTCTGCTCCA GAATTTGAAGCGGCCAAGCGTGTCTGTTCTCTCAAGCGCTAAGGACACCCTGTACATCACCCGGGAGC CTGAAAGTCAATGCTGGTGGTGGATGTGTCCAAAGGAGCCGAGGTGCAAGTCAATTTGGTACGTGGACGG CTGGAAAGTGCACACCGCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACTACAGAGTGGTGTCCGT CTGGACCTGCTGCACAGGATTGGCTGAACGGCAAGAGTCAAGTGAAGTGTCCAAAGGGCTGCC TAGCTCCATCGAAAGACCATCTCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAACCTCAGGTGACACACTGCCTCC AAGCCAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCTGACTGCTGTGTCAAGGGCTTCTACCCTCCGATATC GCCGTGGAAATGGAGTCTAACGGCCAGCTGAGAACACTACAGACCAACTCTGTGTGGACTGCGAC GGCTCTCTTTCTGTACTCTCCCTGACTGTGGACAAAGTCTAGATGGCAAGAGGGCAAGTGTCTCTGCTC TGTGATGCAGAGGCCCTGCAACAACACTACCCAGAAAGTCTCTGTCTGTCCCTGGGCAAA
50	FLT3L ECD - hG4(S228P/F234A/L23 5A/M252Y/ S254T/T256E)	ACACAGGATTGAGCTTCCAGCAGCCCTCAGCAGCGATTTCGCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACT ACTCTGTCAGGACTACCTGTGACCTGGCCAGCAACTGCAAGGCAAGAACTGTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGTGCTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGGA AAGAGTGAACACCGAGATCCACTTGTGACCAAGTGCCTTCCAGCTCTCCATCTGCTGAGATTCGTG CAGACCAACTCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCTTGGATCACCA CAGAACTTACCGCGTGTGGAAGTCAAGTGTGACCCGATAGCAGCAACTGCTCCCGCTTGGAGTCTTA GACCTTGAAGGCCAGCAGCTCCACCGCTCTCAAGAGTCTAAGTACGGCCCTCTGTCTCTCATGTCTGTCT CCAGAAGTGTGGCGCCCTTCCGTGTTCTGTCTCTCAAGCCCTAAGGACACCCTGATCATCACCCGGGA ACCCGAAGTGACTGTGGTGTGGTGTGATGTCCAGGAGAGTCCGAGGTGCAAGTCAATTGGTACGTGGAC GGCTGTGAAGTGCACAAAGCCAAAGACCAAGCCAGAGAGGAAAGTCAACAGCACTACCGGTGTGTCC GTCTGACAGTGTGCACAGGACTGGTGAACGGCAAGAGTCAAGTGAAGTGTCCAAAGGGCTG CCAGCTCATCGAAACCACTACGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGCAACCCAGGTGATCACACTGCCT

[0174]

FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드

폴리뉴클레오타이드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오타이드 서열
51	FLT3L ECD - hG4(S228P/F234A/L23 5A/M252Y/ S254T/T256E)	CCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCTGCTGCTGAAAGGCTTCTACCCTCCGATA TCGCGTGGAAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAAACAACAAGCACCCCCCTGTGTGGACAGCG ACGGCTCATTTCTGTACTCTCCCTGACTGTGGACAAAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCAGCTG CAGCTGTGATGCAGAGGCCCTGCACAACACTACCCAGAAAGTCCCTGTCTGTCTCCCTGGGCAAA
52	Aglyeo-FLT3L ECD(S128A/S151A) 무인지 hG1(M252Y/S254T/T2 56E)	ATGACAGTTTGGCTCCAGCTTGGTCCCTACAACCTACCTGCTGCTGTTGTCTGCTCTCTGGCTGTCT GGCACCAGGACTGTCTTCCAGCCTCCCTATCTCCAGCAGCTTCCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCCG ACTATCTGCTGCAAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAACTCAGAGGCAAGAACTGTGTGGCTGTG GGACTGTGTGTTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACCTGGCCGGCTCTAAGATGCAGGGCTGT GGAAAGAGTGAACACCGAGATCCACTCTGTGACCAAGTGGCCCTTTCAGCTCTCCATCTGTCTGAGAT GTGAGACCAATATCGCCGGCTGTGCAAGAGACATCCAGCAGCTGGTGGCTGAAGCCCTGGATCACA GACAGAACTTCCGCGGTGTGGAAGTCAAGTGTGAGCTGACCTGACAGCTCACTCCCTGCCTCCACTTGGAGCC AGACTCTGGAAGCTACCGCTCAACCCTCTCAAGGGGACCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCA

[0175]

FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드

폴리뉴클레오타이드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오타이드 서열
53	Aglyeo-FLT3L ECD(S128A/S151A) 무인지 hG1(M252Y/S254T/T2 56E)	AGGACACCCCTACATCACCCGGGAACCTGAGGTACATGCGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCCCTG AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAGCGGCTGGAGGTGCATAATGCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAAGT ACAAACAGCAGCTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTGCAAGGAGGACTGGCTGAATGGCAAGGATCAA GTGCAAGGTCTCAACAAGGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACAATCTCAAGCCAAAGGGCAGCCCGG AGAACCACAGGTGTACACCTCCCGCCATCCCGGAGAGGATGACCAAGAAACCAAGTGTAGCTGCTGCT GGTCAAGGCTTCTATCCAGCAGCATCCCGGTGGAGTGGAGAGCAATGGCCAGCCGGAGAACAACTACA GACCAGCTCCCTGCTGAGCTCCAGCGGCTCTCTCTCTCAAGCAAGCTCACCGTGACAAGAGCAGG TGCAGCAGGGGAAGCTTCTCTATGCTCGTATGATGATGAGGCTTGCACAACCACTACAGCAAGAGAGCC TCTCCCTGCTCCGGGTAATA
54	FLT3L ECD(Δ C-term 5aa(PIAPQ; 서열 번호 85)) -	ACACAGGATTGAGCTTCCAGCAGCAGCCCATCAGCAGCGATTTCGCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACT ACTCTGTCAGGACTACCTGTGACCTGGCCAGCAACTGCAAGGCAAGAACTGTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGTGCTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAGGGACTGCTGGA

[0176]

FLI3L-Fe 융합 단백질질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드

폴리뉴클레오티드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오티드 서열
hG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E)		AAGAGTGAACCCAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCCTTCCAGCCTCCTCATCTGCCTGAGATTCGTG CAGACCAACATCAGCAGACTGTGCAAGAGACAAGCAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCCACAGA CAGAACCTCAGCCGGTGCCTGGAACTGCAAGTGCAGCCGATAGCAGCACACTGCCCTCCGGCTTGGAGTCTTA GACCTTGGAAAGCCAGCTGAGTCAAGTACCGCCCTCTGTGCTCCATGCTGCTCTCAGAAAGCTGCTGCG GCCCTTCCGTGTTTCTTCCCTCAAGCCCAAGGACACCTGTACATACCCGGGAACCGAAAGTACCT GCCTGGTGTGGATGTGTCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCTGGAAAGTGCA CAACCCAGACCAAGCCAGAGAGGACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACAGTGTCT GCACCGAGCTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAACAGGGCTGCCACGCTCCATCGA GAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGCCAGCCCGCAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAGCCAGGAAGA GATGACCAAGAACAGGTGTCTCCAGCTGTCTGTGTAAGAGCTTCAACCCCTCGATATCGCTGGAAATGG GAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACACCCCTCCCTGTGGTGGACAGCGACGGCTCATCTTCC TGTAACGAGACTGACCTGGACAAAGAGCCGTGGCAGGAAGGCAACCTGTTCAGCTGACGGTGTATGACG AGGCCCTGCACACCACTACCCAGAAAGTCCCTGTCTGTCTCCCTGGGAAA
55 hG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E)	FLI3L ECD(Δ C-term 5aa)(PIAPQ; 서열 번호 85) - hG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/ S254T/T256E)	ACCCAGGACTGCTCTTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGCGACTA CTGTCTCAGGACTATCTGTGACCTGGCCAGCAACCTCAGAGTGAAGAACTGTGTGGTGGACTGTGGCA CTGGTCTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCTGGCCGGCTCCAAAGATCAGGGACTGCTGGAA AGAGTGAACACAGAGATCCACTCTGTGACCAAGTGCCTTTACGCTCCTCCATCTGCTGAGATTCGTGC AGACCAACTCTCCCGCTGCTGCAAGAGACACTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCTTGGATCACCCGGCA GACTTCTCTGGTGCCTGGAATGCAAGTGCAGCTGATTTCTTACCTGCCTCCACTTGGAGCCCTAGAC CTCTGGAAGCTACCCCGAGTCTAAGTACGGACTCTGTCTCCATGTCTGCTCAGAAAGCTGTGGCGGA CCAAGCTTTTCTGTTTCTCCAAAGCTAAGGACACCTGTACATACCCCGGAGCTGAAGTGCATGGTGT GGTGTGGATGTGTCCAGAGGACCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCTGGAAAGTGCACAA CCGCAAGCAAGCTAGAGAGGAAAGTCAACTCACTACAGAGTGGTGTCTGCTGACCTGCTGCTGAC CAGATTCCTGAAAGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAAGGGCTGCTAGCTCCATCAGAAAAG ACCATCTCCAGGGCAAGGGCCAGCAAGAGAACTCAGGTGTACACACTGCTCCAGCCAGAGGAAATG ACCAGAAACAGGTGTCTGACCTGCTGTCAAGGGCTTCTACCCATCCGATATCGCCGTGGAATGGGATG CTAACGGCCAGCTGAGAACTACAAGACACACTCTGCTGTGGACTCCGAGCGCTCCTTTCTGTAC

[0177]

FLI3L-Fe 융합 단백질질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드

폴리뉴클레오티드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오티드 서열
56 hG1(M252Y/S254T/T256E)	FLI3L ECD(Δ C-term 10aa)(LEATAPIAPQ; 서열 번호 90) - hG1(M252Y/S254T/T256E)	TCTGCCTGACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTCTCTGCTCTGTATGCACGAGGCC TGCAACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGTCTGTCTCCCTGGGAAA ACACAGGATTGCAGCTTCCAGCAGCCCTATCAGCAGCGATTTCCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACT ACTCTGCTCAGGACTACCTGTGACCTGGCCAGCAACTTGCAGGACGAAGAACTGTGTGGTGGACTGTGGCG ACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAAGACTGAAAACCTGGCCGGCTCCAAAGATCAGGGACTGCTGGAA AAGAGTGAACACCGAGATCCACTTGTGACCAAGTGCCTTTCCAGCCTCTTCACTCTGCTGAGATTCGTG CAGACCAACATCAGCAGACTGTGCAAGAGACAAGCAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCA CAGAACCTTCCAGCGGTGTGCTGGAAGTGCAGTGTGACCCGATGACAGCACACTGCCTCCGCTTGGAGTCTTA GACTTGGGGGCGCTCAGTCTTCTTCCCTCCAAAACCCAGGACACCTCTCATCATCCCGGGAACTCGA GGTCACTGCTGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGATCTGGAGCGCT GGAGGTGCTAATGCCAAGAGAAAGCCCGGGAGGAGGACTACAACAGCACTGCTCCGTGTGGTGGTGGTCT CAGCCTGCTGACCAAGGACTGGCTGAAAGGAGTACAAGTGCAGGCTTCCAAACAAAGCCCTCCAGC CCCATCGAAAACCACTTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCGAGAACCAAGGTGTACACTTCCGCCCCTC CCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACGCTGACCTGCTGTTCAAGGCTTCTATCCAGCGACATCCGC CTGGATGGGAGGACAAATGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACACGCTCCCGTGTGGACTCCGAGCG TCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCTGGCAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACTTCTCTGCTCCG TGATGCTAAGGCTTGCACAACCACTACACCGAGAAGGAGCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
57 hG1(M252Y/S254T/T256E)	FLI3L ECD(Δ C-term 10aa)(LEATAPIAPQ; 서열 번호 90) - hG1(M252Y/S254T/T256E)	ACCCAGGACTGCTCTTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGCGACTA CTGTCTCAGGACTATCTGTGACCTGGCCAGCAACCTCAGAGTGAAGAACTGTGTGGTGGACTGTGGCGA CTGGTCTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCTGGCCGGCTCCAAAGATCAGGGACTGCTGGAA AGAGTGAACACAGAGATCCACTTGTGACCAAGTGCCTTTCCAGCCTCTCCATCTGCTGAGATTCGTGC AGACCAACATCTCCCGCTGCTGCAAGAGACACTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCCGGCA GACTTCTCTCGTGCCTGGAAGTGCAGTGTGACCTGATTTCTTACCTGCTCCACTTGGAGTCTCAGAC CTGGCGGACCAAGCGTGTCTCTTCTTCCAAAGCTAAGGACACCTGTATACCCCGGAGCTGAAATG GACATGCTGGTGGTGGATGTGTCCAGAGGACCCGAAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCTGGGA AGTGCACACCGCCAAAGCAAGCTAGAGAGGAAAGTACAACCTCACTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGAC CGTCTGACCAAGGATGGCTGAAAGGCAAGAGTACAAGTGCAGGCTGCAACAAAGCCCTGCTGCTCT ATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCTAGGAACTCAGGTTTACACCTGACCTAGCCGG

[0178]

FLI3L-Fe 융합 단백질질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드

폴리뉴클레오티드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오티드 서열
58 hG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E)	FLI3L ECD(Δ C-term 10aa)(LEATAPIAPQ; 서열 번호 90) - hG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/ S254T/T256E)	GAAGAGATGACAAAAACAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTACCCATCCGATATCGCCGTGG AATGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACTCTCTGTGCTGGACTCCGAGCGCTCAIT CTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGCAAGTCTCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGTTCTGTGATGC ACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGTCTGTCTCCCTGGGAAA
59 hG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E)	FLI3L ECD(Δ C-term 10aa)(LEATAPIAPQ; 서열 번호 90) - hG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/ S254T/T256E)	ACCCAGGACTGCTCTTCCAGCACTCCCTATCTCTCCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGCGACTA CTGTCTCAGGACTATCTGTGACCTGGCCAGCAACCTCAGAGTGAAGAACTGTGTGGTGGACTGTGGCGA CTGGTCTGGCTCAGAGATGGATGGAAGACTGAAAACCTGGCCGGCTCCAAAGATCAGGGACTGCTGGAA AGAGTGAACACAGAGATCCACTCTGTGACCAAGTGCCTTTCCAGCCTCTCCATCTGCTGAGATTCGTGC AGACCAACTCTCCCGCTGCTGCAAGAGACACTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCCGGCA GACTTCTCTGGTGCCTGGAATGCAAGTGCAGCTGATTTCTTACCTGCCTCCACTTGGAGCCCTCGC AGACCAACTCTCCCGCTGCTGCAAGAGACACTGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCCGGCA GACTTCTCTGGTGCCTGGAATGCAAGTGCAGCTGATTTCTTACCTGCCTCCACTTGGAGCCCTCGC CTGAATCTAAGTATGGCCCTCTTGTCTTCAATGTCTGCTCCAGAAAGCTGCTGGCGGACCAAGCGTTTCTG TTCTCCAAAGCTAAGGACACCTGTACATACCCCGGAGCTGAAGTGCATGCTGGTGGTGGATGTGT

[0179]

FLT3L-Fc 융합 단백질은 인코딩하는 폴리뉴클레오티드

폴리뉴클레오티드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오티드 서열
		CCCAAGAGGACCCGAGGTGCAAGTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAAACAGTTCAACTCCACTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCACCAGGATGGCTGAAACGGCAAGAGTACAAGTCAAGTGCAGAGTGTCAACAAGGGCGTGTAGTCTCATCGAAAAGACCATCTCCAAGCCAGAGGGCCAGCCAGAGAACCTCAGGTGTACACACTGCTCCAGCCAGAGGAAATGACCAAGAAACAGGTGTCCCTGCAGCTGGTCAAGGGCTTCAACCATCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCTACCGCCAGCGCTGAGAACAACTACAAGACCACTCCCTGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTGTACTCCGCTGACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTCTCTGTCTGTGTATGCAGGGCCCTGCACAACCACTACCCAGAAGTCCCTGTCTCTCTCCCTGGGCAA
60	Aglyeo-FLT3L ECD(Δ C-term) 10aa(LEAPTAPQ; 서열 번호 90))(S128A/S151A) - hG4 S228P/F234A/ L235A	ACCCAGGACTGTCTCCAGCACTCCCTATCTCCAGCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGTCTCCGACTATCTGTGCAAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAACTGTGTGGTGGCTGTGGCGACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAACGGCTGAAAACCGTGGCCGGCTCTAAGATGCAGGGCCGTGTGGAAAGAGTGAACACCGAGATCCACTCTGTGACCAAGTGGCGCTTTACGCTCTCCATCTGTGCTGAGATTCGTGCA GACCAATATCGCCGGCTGTGCAAGAGACATCCGAGCAGCTGGTGGCTCGAAGCCCTGGATCCACAGACA GAACCTCCGCCGTGTGGAAGTGCAGTGTGACGCTGACAGCTCTACCTGCCTCCACTTTGGAGCCCTAGACCTGAGTCTAAGTACGGCCCTCTTGTCTCCTCATGTCTGTCTCCAGAACTGTGGCGGCCCTTCCTGTGTTTGT TCCCTCCAAGGCTAAGGACACCTGTATGATCTCTGGAGCCCTGAAGTGACCTGGTGGTGGTGAATGTGTC CCAAGAGGATCCCGGGTGCAGTTC AATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC TAGAAGAGGAACAGTTCAACTCCACTCACAAGTGGTGTGCTGTGACTGTGCTGCACAGAAATGGTGAACGGCAAAGATCAAGTCCAAAGTGTCCACAAGGGCGTGGCTTCCAGCATGAAAAGACATCTCCAAGGCC AAGGGCCAGCTAGGGAAACCCAGGTTACACCTGCCTCAAGCCAGAGGAAATGACCAAGAACAGGTGTCCTGACTCCCTGTGCAAGGGCTTCAACCTTCGATATCCGCTGGAAATGGAGAGCAATGGCCAGCCTG GAAACAACAAGACCAACCTCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTGTACTCCCGCTGACCGTGTG GACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTCTCTGCTCGTATGCACAGGGCCCTGCACAATCACTACA CCCAGAAGTCCCTGTCTCTCTCCCTGGGCAA
61	Aglyeo-FLT3L ECD(Δ C-term) 10aa(LEAPTAPQ; 서열 번호	ACCCAGGACTGTCTCCAGCACTCCCTATCTCCAGCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGTCTCCGACTA CTGTGCTCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAACTGTGTGGTGGCTGTGGCGA CTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAACGGCTGAAAACCGTGGCCGGCTCTAAGATGCAGGGCCGTGTGGAA AGAGTGAACACCGAGATCCACTCTGTGACCAAGTGGCGCTTTACGCTCTCCATCTGTGCTGAGATTCGTGCA

[0180]

FLT3L-Fc 융합 단백질은 인코딩하는 폴리뉴클레오티드

폴리뉴클레오티드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오티드 서열
		GACCAATATCGCCGGCTGTGCAAGAGACATCCGAGCAGCTGGTGGCTCGAAGCCCTGGATCACCAGACA GAACCTCCGCCGTGTGGAAGTGCAGTGTGACGCTGACAGCTCTACCTGCCTCCACTTTGGAGCCCTAGACCTG AAGTCTAAGTACGGCCCTCTTGTCTCCTCATGTCTGTCCAGAACTGTGGCGGCCCTTCCTGTGTTTGTGT TCCCTCCAAGGCCAAGGACACCTGTATGACTACCCGGAAACCCGAAGTGACCTGTGGTGGTGGATGTGTG CCAAGAGTATCCGGAGTGCAGTTC AATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGAACAGCC CAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACTACCCGGTGGTGTCCGTGTGACAGTGTGCACAGGACTGGCTGAA CGCAAGAGTACAAGTGC AAGGTGTCAACAAGGGCCCTGCCAGCTCCATCGAAGAAAACATCAGCAAGCC CAAGGGCCAGCCCGCAACCCAGGTGTACACACTGCTCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAAACAGGTGT GCTCCGTGTGTCTGTGAAAGGCTTCAACCTCCGATATCGCCGTGGAATGGAGAGCAACGGCCAGCCG CAGAGAACACTACAAGACCAACCCCTGTGTGGACAGCAGCGCTATCTTCTGTATCAGCAGAGTACCGCT GGACAAGGCGGTGGCAAGGACACGTGTTCAGCTGACGCTGTGACAGGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTCTCCCTGGGCAA
62	퓨린 대체물 mFLT3L ECD - mG2a Fe(L234A/L235A/P329 G)	ACCCCTGACTGCTACTTCAGCACTCTCTATCTCCAGCACTTCAAAGTGAAGTCCGCGAGCTGACCGACCA TCTGTGAAAGGACTATCTGTGACCGTGGCCGTGAACCTGCAGGACGAAGAACTGCAAGGCCCTGTGGTCC CTGTTCTCGCCAGAGATGGATCGAGCAGCTGAAAACCGTGGCTGGCTCCAAGATGCAGACCCCTGCTGGAAAG ATGTGAACACCGAGATCCACTCTGTGACCAAGTGCACCTTCCAGCTCTGCTGAGTGGCTGAGTGTGTTGTGCA GACCAACATCTCCACCTGTGGAAGGACACATGCCACCCAGCTGTGGCCCTGAAGCTTGTATCGGCAAGGCC TGCAGAACTTCTCCGGTGTGGAAGTGCAGTGTGCAAGTGTGACTCTCCACACTGTGCTGACCTAGAAAGCC CTATGCTCTGGAAGCTACCGAGCTGCAGCTGAGGCGCTTACATCAAGCTTGTCTCCATGCAAGTGCAGGGT CCGGCTTAAGTCTGTGTTGGCTTGTCTTCCACCTAAGATCAAGGACGTGTGATGATGATGATGATGATGATG ATGTAACAACCTGGAAGTGCACACCGCTCAGACCAGACACACAGAGAGGACTACAACAGCACCTGAGAGTGT GTGTCTGCTGCTATCCAGCACAGGATGGATGTCCGGCAAGAAATCAAGTGAAGTGAACACAAGG AGTCTGGGCGCTCCATCGAGCGGACATCTAAGCTAAGGATCCGTGAGGCGCTCAGGTGACGTCTT CCCTCCACTGAGGAAGAGATGACCAAGAAACAGTGCCTGACTGTGATGTCACCGACTCTATGCCCAG GAGCATCTACTGGAATGGACCAACAGCGAAGACCGAGTGAATCAAGAACACCGAGCCTGTGTGGA CTCCAGCGGCTCTACTTATGTACTCAAGCTGCGCTGAGAGGAAGAACTGGTGCAGAGAACTCTACT TCTGCTCGTGTGACAGGGCCCTGCACAATCACACACCAAGTCTTCTGTCTGGACCCCTGGCAA

[0181]

FLT3L-Fc 융합 단백질은 인코딩하는 폴리뉴클레오티드

폴리뉴클레오티드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오티드 서열
63	퓨린 대체물 mFLT3L ECD(C136S) mG2a Fe(L234A/L235A/P329 G)	ACCCCTGACTGCTACTTCAGCACTCTCTATCTCCAGCACTTCAAAGTGAAGTCCGCGAGCTGACCGACCA TCTGTGAAAGGACTATCTGTGACCGTGGCCGTGAACCTGCAGGACGAAGAACTGCAAGGCCCTGTGGTCC CTGTTCTGGCCAGAGATGGATCGAGCAGCTGAAAACCGTGGCTGGCTCCAAGATGCAGACCCCTGCTGGAAAG ATGTGAACACCGAGATCCACTCTGTGACCAAGTGCACCTTCCAGCTCTGCTGAGTGGCTGAGATCTGTGCA GACCAACATCTCCACCTGTGGAAGGACACATCCACCCAGTGTGGCCCTGAAGCTTGTATCGGCAAGGCC TGCAGAACTTCTCCGGTGTGGAAGTGCAGTGTGACAGCTGACTCTCCACACTGCTGCACTGAGAAAGCC CTATGCTCTGGAAGTACCGAGCTGCAGCTGAGGCGCTTACATCAAGCTTGTCTCCATGCAAGTGT CCCCCTGCTAATGCTGTGTTGGCCCTTCCGTGTTACTTCTCCACCTAAGATCAAGGACGTGTGATGATCT CCGTGTCTCTATGTAAGTGTGTTGGAGTGTCCGAGGATGATCTGACGTGAGATCAGTGTGTTGTTGTTG GTGACAACCTGGAAGTGCACACCGCTCAGACCAGACACACAGAGAGGACTACAACAGCACCTGAGAGTGT GTGTCTGCTGCTATCCAGCACAGGATGGATGTCCGGCAAGAAATCAAGTGC AAAAGTGAACAACAAGG ACCTGGGCGCTCCATCGAGCGGACATCTTAAAGCTAAGGGATCCGTGACAGGCCCTCAAGTGTGACTGTTCT CCCTCACCTGAGGAAGAGATGACCAAGAAACAGTGCCTGACTGTGATGTCACCGACTCTATGCCCAG GAGCATCTACTGGAATGGACCAACAGCGAAGACCGAGTGAATCAAGAACACCGAGCCTGTGTGGA CTCCAGCGGCTCTACTTATGTACTCAAGCTGCGCTGAGAGGAAGAACTGGTGCAGAGAACTCTACT TCTGCTCGTGTGACAGGGCCCTGCACAATCACACACCAAGTCTTCTGTCTGGACCCCTGGCAA
64	FLT3L ECD-퓨린기 monoFc	ACACAGGATTTGAGCTTCCAGCAGCCCTATCAGCAGGATTTCCGCTGGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACT ACCTGTGACGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAACTGTGTGGTGAATCTGTGCG C AAGTGTGCTGCTCAGAGATGGATGGAAACGGCTGAAAACAGTGGCCGCGAGCAAGATGCAGGGACTGCTGGA AAGATGAACACCGAGATCCACTCTGTGACCAAGTGCAGCTTCCAGCCCTCTCCATCTGCTGAGATTCGTG CAGACCAACTCAGCAGACTGTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCCTGTGATCCACAGA CAGCACTTACGGGTGCTGGAACTGCAGTGTGACGCCATGACAGCACACTGCCTCCGCTTGGAGTCTTA GACTCTGGAAGCCAGCAGCTCCACCGTCTCAAGGGCGGACCGTCACTTCTGTGTTCCCTCAAAGCTTAAG GACACCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGTACCTGCTGGTGGTGGATGTGCCACAGGATCCGAAG TGAAGTCAATGGTACGTGGACGGCTGGAAGTGCACAACGCCAAGCAAGCTAGAGAGGAACAGTACA ACAGCACACTACAGAGTGTGTCTGTGCTGACCGTGTGACCAAGGATGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGT GCAAGGTGTCACAAGGCCCTGCTGTCTATCGAGAAAACCTACGAAAGGCCAAGGGCCAGCTAGG AACCCAGGTGTACACAAGGCCCTCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACAGGTGCTCCGTGAGCTGCTGTG

[0182]

FLI3L-Fc 융합 단백질질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드

폴리뉴클레오티드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오티드 서열
		TCAAGGGCTTTTACCACAGCGACATTGCGTGGAAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCCAGCTGTGTGGACAGCGACGGCTTTTAGACTGGCCAGCTACTGACCGTGGACAAGAGCAGATGCGACAGGGCAACGTGTTACGCTGACGCTGATGACAGGGCCCTGCACAACTACACCCAGAAAGTCCCTGTCTTGAGCCCGGCAAA
65	FLI3L ECD(H8Y) - 무인자 hG1 Fe	ACACAGGATTGACGTTCAGTACAGCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACTACCTGTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATTCAGAGGACGAAGAATCTGTGGTGGACTGTGGCGACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAAGGACTGCTGGAAAGAGTGAACCCGAGATCCACTTGTGACCAAGTGGCCCTCCAGCCCTCTCTATCTGCTGAGATTCTGTGCAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAGACAGAACTTACGCCGGTGTGGAACTGCAAGTGTACAGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCTTGGAGCTTGAACCTTGAAGCCACAGCTCCACCGCTCTCAAGGGCGGACCGTCACTCTCTCTTCCCCAAAAACCAGGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGGTCACTATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCAGGAAGCCCTGAGGTCAAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGATATGCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAAGCAGCTACCCGTGTGACGTCTCACCTGTGACCAAGACTGGTGAATGGCAAGGATGCAAGTGCAAAGGTCTCAACAAGCCCTCCAGCCCATTCGAGAAACCACTTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACGTGACTGCTGGTCAAAGGCTTATCCAGCAGCATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCGGAGAACAACTACAAGCACGCCTCCGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAGCTTCTATGCTCCGTGATGATGAGGCTTGCACAACACTACACCGAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA
66	FLI3L ECD(K84E) - 무인자 hG1 Fe	ACACAGGATTGAGCTTCCAGCAGCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACTACCTGTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATTCAGAGGACGAAGAATCTGTGGTGGACTGTGGCGACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAAGGACTGCTGGAAAGAGTGAACCCGAGATCCACTTGTGACCGAGTGGCCCTCCAGCCCTCTCTATCTGCTGAGATTCTGTGCAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAGACAGAACTTACGCCGGTGTGGAACTGCAAGTGTACAGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCTTGGAGTCTAGACCTTGGAGCCACAGCTCCACCGCTCTCAAGGGCGGACCGTCACTCTCTCTTCCCCAAAAACCAGGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGGTCACTATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCAGGAAGCCCTGAG

[0183]

FLI3L-Fc 융합 단백질질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드

폴리뉴클레오티드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오티드 서열
		GTC AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCAGCTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCTGTGACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGGATACAAGT GCAAAGGTCTCAACAAGCCCTCCAGCCCATTCGAGAAACACTTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCGAG AACACAGGTGTACACCTGCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACGTGACTGCTGCTGGTCAAAGGCTTATCCAGCAGCATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCGGAGAACAACTACAAGCACGCCTCCGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTATGCTCCGTGATGATGAGGCTTGCACAACACTACACCGAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA
67	FLI3L ECD(H8Y/K84E) - 무인자 hG1 Fe	ACACAGGATTGACGTTCAGTACAGCCCATCAGCAGCGATTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGAGCGACTACCTGTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATTCAGAGGACGAAGAATCTGTGGTGGACTGTGGCGACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACAGTGGCCGGCAGCAAGATGCAAGGACTGCTGGAAAGAGTGAACCCGAGATCCACTTGTGACCGAGTGGCCCTCCAGCCCTCTCTATCTGCTGAGATTCTGTGCAGACCAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCAGCAGCTGGTGGCCCTGAAGCCTTGGATCACCAGACAGAACTTACGCCGGTGTGGAACTGCAAGTGTACAGCCGATAGCAGCACACTGCCTCCGCTTGGAGTCTAGACCTTATCCAGCAGCATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCGGAGAACAACTACAAGCACGCCTCCGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAGCTTCTATGCTCCGTGATGATGAGGCTTGCACAACACTACACCGAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA
68	Aglyco-FLI3L ECD(Δ C-term 5aa(PTAPQ; 서열 번호 85))(S128A/S151A) -	ACCCAGGACTGTTCCTCCAGCACTCCCTATCTCCAGCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCGGACTATCTGCGAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATTCAGAGGACGAAGAATCTGTGGTGGCTGTGGCGACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACCGTGGCCGGCTTAAAGATGCAAGGGCTGTGGAAAGAGTGAACCCGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGGCCCTTCCAGCTCTCCATCTGCTGAGATTGCTGCA

[0184]

FLI3L-Fc 융합 단백질질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드

폴리뉴클레오티드 번호 서열 번호	특징	폴리뉴클레오티드 서열
	hG4(S228P_F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E)	GACCAATATCGCCGGCTGCTGC AAGAGACATCCAGCAGCTGGTGGCTTGAAGCCCTGGATCACCAGACA GAACTTCCGCCGGTGTCTGGAACCTGACGTGTGACGTGACAGCTACTACCTGCTCCACCTTGGAGCCCTAGAC CTCTGGAAAGCTACCGTGAAGTCAAGTACGGCCCTCTTGTCTCCATGTCTGTCTCCAGAAAGCTGTGGCGGC CCTTCCGTGTTTCTGTTCCTCAAAGGCCAAGGACACCTG ^{Gaa} AT ^{acc} CG ^{Gaa} CCGAAAGTGAACCTGCTGGTGGTGGTGGATGTGCC CAGGAAGATCCAGGAAGATCCGAGGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCACAACCC CAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCACAGCACCTACCGGGTGGTGTCTGCTGACAGTGTGTGCCA GGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAAGGGCCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAAC CATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGGAAACCCAGGTGTACACTGCTCCAGCCAGGAAGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACTGTCTGTGAAAGGCTTCTACCCCTCGATATCGCCGTGGAAATGGGAGAGC AAGGCCAGCCGAGAAACAACAAGACACCCCTGTGTGGACAGCAGCGCTATTCTTCTGTACA GCGAGTGAACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAAGGTTCAGCTGACAGCGTGTGACAGAGGCC TTGCACAACACTACAGCCAGAAAGTCCCTGTCTGTCTGTTCCCTGGGAAA
69	FLI3L ECD(Δ C-term 5aa(PTAPQ; 서열 번호 85)) - 링커 SST/AAA-hG4 (S228P_F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E)	ACCCAGGACTGTTCCTCCAGCACTCCCTATCTCCAGCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGTCGGACTA TCTCTGCAAGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATTCGAGGACGAAGAATCTGTGGTGGCTGTGGCGGACTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAACGGCTGAAAACCGTGGCCGGCTTAAAGATGCAAGGGCTGTGGAAAGAGTGAACCCGAGATCCACTTCTGTGACCAAGTGGCCCTTCCAGCTCTCCATCTGCTGAGATTGCTGCA GACCAACTCTCCGGCTGCTGCAAGAGACATCCGACAGCTGGTGGCTTGAAGCCCTGGATCACCAGGAG AACCTTCTCGGTGTCTGGAAGTCAAGTGTGACGTGTGACGTGTGCTGCTGCTCCCTGCTCCACTTGGAGCCGTGACTCTTGGAGTACCAGGAAGATCCCGAGGTGCAAGTCAATGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCACAAC GCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACAGTGTGCTGAC CAGGACTGGTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAAGGGCCCTGCCAGCTCTCATGAGAAA ACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGGAACCCAGGTGTACACTGCTCCAGCCAGGAAGAGATG ACCAAGAACAGGTGTCTGCTGACTGTCTGTAAGGCTTCTACCCCTCGATATCGCCGTGGAAATGGGAGA GCAAGGCCAGCCGAGAAACAACAAGACACCCCTGTGTGGACAGCAGCGCTATTCTTCTGTGTA CAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCAGCTGACGCGTGTGACAGAGCC CTGCAACAACACTACACCCAGAAAGTCCCTGTCTGTCTGCTGGGCAAA

[0185]

FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드

폴리뉴클레오티드 번호 서열 번호	특정	폴리뉴클레오티드 서열
70	<p>FLT3L ECD(A C-term 5aa(PTAPQ; 서열 번호 85)) - 링커 SST(AAA: S170A/S180A - IgG4 (S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E))</p>	<p>ACCCAGGACTGTTCTCCAGCACTCCCTATCTCCAGCACTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTGCCGACTA TCTGCTGCAGGACTACCTGTGACCGTGGCCAGCAATCTGCAGGACGAAGAACTGTGGTGGCTGTGGCGA CTGGTGTGGCTCAGAGATGGATGGAAACGGTGAACCGTGGCCGCTCTAAGATGCAGGGCTGTGGAA AGAGTGAACACCGAGATCCACTCTGTGACCAAGTGCCTTTACGCTCCTCATCTGCTGAGATTCGTGCA GACCAACATCTCCGGCTGCTGCAAGAGACATCCGAGCAGTGGTGGCTCTGAAGCCCTGGATCACCCGGCAG AACTTCTCTGGTGTGGAACTGCAGTGTGACCTGATGCTGCTCCCTCTCCCTCTGGGCTCCTCGACCT CTGGAAGCTACAGCCGAGGCTAAGTATGGCCCTCTTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAAAGCTGTGGCGGCC CTTCCGTGTTCTGTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCTGTACATCACCCGGAAACCCGAAGTACCTCGGTG GTGGTGGATGTGTCCAGGAAGATCCGAGGTGAGTTCATTGGTACGTGGAGCGGTGGAAAGTGCACAC GCCAAGACCAAGCCAGAGGAACAGTTCACAGCACCTACCGGTGGTGTGCTGCTGACAGTGTGCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAGAGTGTCCAAAGAGGCTGCCCCAGCTCATCCAGAAA ACCATAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGCAACCCAGGTGTACACACTGCCTCAAGCCAGGAAGAGATG ACCAGAACAGGTGTCCCTGACCTGTCTGTGAAGGCTTCAACCCCTCGATATCGCTGGATGGGAGA GCAACGGCCAGCCGAGAACTACAAGACACCCCTGTGCTGGACAGCGAGGCTCATCTTCTCTGTA CAGCAGCTGACCCGTGGACAAGAGCCGTGGCAGGAAGGCAAGCTGTGCTGCTGACGCTGACGCTGACGAGGC CCTGCACACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGGCAA</p>

[0186]

[0187]

4. 벡터 및 숙주 세포

[0188]

본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질 중 하나 이상을 인코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터가 추가로 제공된다. 벡터는 임의의 타입의 것, 예를 들어, 발현 벡터와 같은 재조합 벡터일 수 있다. 벡터는 플라스미드, 코스미드, 박테리아 인공 염색체(BAC) 및 효모 인공 염색체(YAC), 및 박테리오파지 또는 식물 또는 동물(인간을 포함함) 바이러스로부터 유래된 벡터를 제한 없이 포함한다. 벡터는 제안된 숙주 세포에 의해 인식되는 복제 기원, 및 발현 벡터의 경우, 숙주 세포에 의해 인식되는 프로모터 및 다른 조절 영역을 포함할 수 있다. 추가의 실시 형태에서, 벡터는 프로모터 및 임의로 추가의 조절 요소에 작동가능하게 연결된 본 개시내용의 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 특정 벡터는 이들이 도입되는 숙주 내에서 자율 복제가 가능하다(예를 들어, 박테리아 복제 기원을 갖는 벡터는 박테리아 내에서 복제할 수 있다). 다른 벡터는 숙주 내로의 도입시에 숙주의 게놈 내로 통합됨으로써, 숙주 게놈과 함께 복제될 수 있다. 벡터는 본 명세서에 개시된 항체의 재조합 생성에 적합한 것들을 제한 없이 포함한다.

[0189]

벡터의 선택은 따르는 재조합 절차 및 사용되는 숙주에 따라 달라진다. 숙주 세포 내로의 벡터의 도입은 특히 칼슘 포스페이트 형질감염, 바이러스 감염, DEAE-텍스트란-매개 형질감염, 리포펙타민 형질감염, 또는 전기천공에 의해 영향을 받을 수 있다. 벡터는 자율적으로 복제될 수 있거나, 이들이 통합된 염색체와 함께 복제될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 벡터는 하나 이상의 선택 마커를 함유한다. 마커의 선택은 선택된 숙주 세포에 따라 달라질 수 있다. 이들은 카나마이신, 네오마이신, 퓨로마이신, 하이그로마이신, 제오신, 단순 헤르페스 바이러스로부터의 티미딘 키나제 유전자(HSV-TK), 및 마우스로부터의 다이하이드로폴레이트 리덕타제 유전자(dhfr)를 제한 없이 포함한다. FLT3L-Fc 융합 단백질을 단리하기 위해 사용될 수 있는 단백질 또는 펩티드를 인코딩하는 하나 이상의 핵산 분자에 작동가능하게 연결된, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 핵산 분자를 포함하는 벡터가 또한 본 개시내용에 의해 커버된다. 이들 단백질 또는 펩티드는 글루타티온-S-트랜스퍼라제, 말토스 결합 단백질, 금속-결합 폴리히스티딘, 녹색 형광 단백질, 루시퍼라제, 및 베타-갈락토시다제를 제한 없이 포함한다.

[0190]

다른 실시 형태에서, 사용되는 벡터는 pcDNA™3.1+(ThermoFisher, 미국 매사추세츠주 소재)이다.

[0191]

일부 실시 형태에서, 바이러스 벡터는 종양용해성 바이러스 벡터를 포함한다. 적절한 바와 같이, 종양용해성 바이러스 벡터는 DNA 바이러스 또는 RNA 바이러스일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 벡터는 아데노바이러스과(예를 들어, 아데노바이러스), 아레나바이러스과(예를 들어, 림프구성 맥락수막염 바이러스, 칼리 맘마레나바이러스(피친테 맘마레나바이러스로도 알려짐), 폭스바이러스과(예를 들어, 백시니아 바이러스), 헤르페스 바이러스과(예를 들어, 헤르페스바이러스, 예를 들어, HSV-1), 파르보바이러스과(예를 들어, 파르보바이러스 H1), 레오바이러스과(예를 들어, 레오바이러스), 피코르나바이러스과(예를 들어, 콕사키바이러스, 세네카 밸리 바이러스, 폴리오바이러스), 파라믹소바이러스과(예를 들어, 홍역 바이러스, 뉴캐슬병 바이러스(NDV)), 람도바이러스과(예를 들어, 수포성 구내염 바이러스(VSV)), 토가바이러스과(예를 들어, 알파바이러스, 신드비스 바이러스), 엔테로바이러스과(예를 들어, 에코바이러스)로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스 패밀리를 포함하는 것이다. 암 요법에서의 종양용해성 바이러스의 사용은, 예를 들어, 문헌[Fukuhara, et al., Cancer Sci. (2016) 107(10):1373-1379]; 문헌[Kaufman, et al., Nat Rev Drug Discov. (2015) 14(9):642-62]; 문헌[Hamid, et al., Cancer Immunol Immunother. (2017) 66(10):1249-1264]; 문헌[Taguchi, et al., Int J Urol. (2017) 24(5):342-351]; 및 문헌[Buijs, et al., Hum Vaccin Immunother. (2015) 11(7):1573-84]에 기재되어 있다.

[0192]

본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 다양한 숙주 세포 중 임의의 것이 사용될 수 있다. 일 실시 형태에서, 숙주 세포는 원핵 세포, 예를 들어, 대장균이다. 다른 실

시 형태에서, 숙주 세포는 진핵 세포, 예를 들어, 효모 세포, 식물 세포, 곤충 세포, 포유류 세포, 예컨대 중국 햄스터 난소(CHO)-기반 또는 CHO-기원 세포주(예를 들어, CHO-S, CHO DG44, ExpiCHO™, CHOZN® ZFN-변형된 GS-/- CHO 세포주, CHO-K1, CHO-K1a), COS 세포, BHK 세포, NSO 세포, 또는 바우스 흑색종(Bowes melanoma) 세포이다. 인간 숙주 세포의 예는, 특히 HeLa, 911, AT1080, A549, 및 HEK293(예를 들어, HEK293E, HEK293T, Expi293™)이다. 또한, FLT3L-Fc 융합 단백질은 효모 세포, 예컨대 피키아(Pichia)(예를 들어, 문헌[Powers et al., J Immunol Methods. 251:123-35 (2001)]), 한세울라(Hanseula), 또는 사카로마이세스(Saccharomyces)에서 발현될 수 있다.

[0193] 일부 실시 형태에서, 숙주 세포는 주로 융합 단백질의 N-연결된 글리코실화 부위를 시알릴화한다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는, 발현된 FLT3L-Fc 융합 단백질 내의 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 또는 그 이상의 N-연결된 글리코실화 부위를 시알릴화하는 숙주 세포에서 발현된다.

[0194] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 “백터”는 그것이 연결된 다른 핵산을 전파할 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 그 용어는 자가-복제 핵산 구조로서의 백터뿐만 아니라 그것이 도입된 숙주 세포의 게놈 내로 혼입된 백터를 포함한다. 일부 백터는 본 출원의 핵산 분자 또는 폴리뉴클레오티드를 전달하기에 적합하다. 특정 백터는 이들이 작동가능하게 연결된 핵산의 발현을 지향할 수 있다. 그러한 백터는 본 명세서에서 발현 백터로 지칭된다.

[0195] 용어 “작동가능하게 연결된”은 일반적으로 물리적으로 연결되고 서로 기능적 관계에 있는 2개 이상의 핵산 서열 또는 폴리펩티드 요소를 지칭한다. 예를 들어, 프로모터가 코딩 서열의 전사 또는 발현을 개시하거나 조절할 수 있는 경우에 프로모터는 코딩 서열에 작동가능하게 연결되며, 이 경우에 코딩 서열은 “프로모터의 제어 하에” 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0196] 용어 “숙주 세포”, “숙주 세포주”, 및 “숙주 세포 배양물”은 상호교환적으로 사용되며, 그러한 세포의 자손을 포함하여, 외인성 핵산이 도입된 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 “형질전환체” 및 “형질전환된 세포”를 포함하며, 이는 1차 형질전환된 세포 및 계대 수에 무관하게 이로부터 유래된 자손을 포함한다. 자손은 핵산 함량에 있어서 모세포와 완전히 동일하지는 않고, 돌연변이를 함유할 수 있다. 원래 형질전환된 세포에 대해 스크리닝되거나 선택된 바와 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손이 본 명세서에 포함된다.

[0197] 적절한 바와 같이, 숙주 세포는 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드로 안정적으로 또는 일시적으로 형질감염될 수 있다.

[0198] **5.FLT3L-Fc 융합 단백질을 생성하는 방법**

[0199] 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 융합 단백질의 합성을 위해 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해, 예를 들어, 화학적 합성에 의해 또는 재조합 발현 기술에 의해 생성될 수 있다.

[0200] 융합 단백질의 재조합 발현 방법은 알려져 있으며, FLT3L-Fc 융합 단백질의 재조합 생성 및 단리/정제에 적용될 수 있다. 융합 단백질을 포함하는 단백질을 재조합적으로 발현시키는 방법은, 예를 들어, 문헌[Green and Sambrook, “Molecular Cloning: A Laboratory Manual,” 4th Edition, 2012, Cold Spring Harbor Laboratory Press]; 문헌[Current Protocols in Protein Science, Wiley, 1995-2109 (currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/journal/19343663/)]; 및 문헌[Current Protocols in Molecular Biology, Wiley, 1987-2019 (currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/journal/19343647/)]에 기재되어 있다. 또한, 재조합적으로 발현된 융합 단백질을 생성하는 것과 관련된 다른 간행물은, 예를 들어, 문헌[Argelia Lorence (Editor), “Recombinant Gene Expression” (Methods in Molecular Biology) 2012, Humana Press]; 문헌[James L Hartley (Editor), “Protein Expression in Mammalian Cells: Methods and Protocols” (Methods in Molecular Biology) 2012, Humana Press]; 문헌[Roslyn M. Bill (Editor), “Recombinant Protein Production in Yeast: Methods and Protocols” (Methods in Molecular Biology) 2012, Humana Press]; 및 문헌[MacDonald, Kolotilin and Menassa (Editors) “Recombinant Proteins from Plants: Methods and Protocols” (Methods in Molecular Biology), 2nd Edition, 2016, Humana Press]을 포함한다.

[0201] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 박테리아 또는 진핵 세포에서 생성될 수 있다. FLT3L-Fc 융합 단백질은 또한 진핵 세포, 예컨대 형질전환된 세포주(예를 들어, CHO, CHO-S, CHO DG44, ExpiCHO™, CHOZN®, CHO-K1, CHO-K1a, 293E, 293T, COS, NIH3T3)에서 생성될 수 있다. 또한, 본 명세서에 기

재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 효모 세포, 예컨대 피키아(예를 들어, 문헌[Powers et al., J Immunol Methods. 251:123-35 (2001)] 참조), 한세울라, 또는 사카로마이세스에서 발현될 수 있다. 일 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 CHO 세포주, 예를 들어, CHO-S, CHO DG44, ExpiCHOTM, CHOZN®, CHO-K1, CHO-K1a 세포주, 또는 HEK293(예를 들어, HEK293E, HEK293T, Expi293™) 세포주에서 생성된다. 관심 FLT3L-Fc 융합 단백질(FLT3-Fc 융합 단백질을 포함하는 이중이량체를 포함함)을 생성하기 위해, FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드가 작제되고, 발현 벡터 내로 도입되고, 이어서 하나 이상의 적합한 숙주 세포에서 발현된다. 일부 실시 형태에서는, FLT3L-Fc 융합체, 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 Fab 중쇄 및 Fab 경쇄를 인코딩하는 3개의 폴리뉴클레오티드가 단일 숙주 세포에서 공동-발현된다. 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 제조할 발현 벡터를 제조하고, 숙주 세포를 형질감염시키고, 형질전환체에 대해 선택하고, 숙주 세포를 배양하고, FLT3L-Fc 융합 단백질을 회수한다.

[0202] 일부 실시 형태에서, 숙주 세포는 주로 융합 단백질의 N-연결된 글리코실화 부위를 시알릴화한다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는, 발현된 FLT3L-Fc 융합 단백질 내의 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 또는 그 이상의 N-연결된 글리코실화 부위를 시알릴화하는 숙주 세포에서 발현된다.

[0203] FLT3L-Fc 융합 단백질을 박테리아 세포(예를 들어, 대장균)에서 발현시키고자 하는 경우, 발현 벡터는 박테리아 세포에서 벡터의 증폭을 허용하는 특징을 가져야 한다. 추가로, 대장균, 예컨대 JM109, DH5 α, HB101, 또는 XL1-Blue가 숙주로서 사용되며, 벡터는 대장균에서 효율적인 발현을 허용할 수 있는 프로모터, 예를 들어, lacZ 프로모터(문헌[Ward et al., 341:544-546 (1989)], araB 프로모터(문헌[Better et al., Science, 240:1041-1043 (1988)]), 또는 T7 프로모터를 가져야 한다. 그러한 벡터의 예는, 예를 들어, M13-시리즈 벡터, pUC-시리즈 벡터, pBR322, pBluescript, pCR-Script, pGEX-5X-1(Pharmacia), "QIAexpress 시스템" (QIAGEN), pEGFP, 및 pET(이 발현 벡터가 사용되는 경우, 숙주는 바람직하게는 T7 RNA 중합효소를 발현하는 BL21임)를 포함한다. 발현 벡터는 FLT3L-Fc 융합 단백질의 분비를 위한 신호 서열을 함유할 수 있다. 대장균의 주변세포질 내로의 생성의 경우, FLT3L-Fc 융합 단백질의 분비를 위한 신호 서열로서 pelB 신호 서열(문헌[Lei et al., J. Bacteriol., 169: 4379 (1987)])이 사용될 수 있다. 박테리아 발현의 경우, 갈슘 클로라이드 방법 또는 전기천공 방법을 사용하여 발현 벡터를 박테리아 세포 내로 도입할 수 있다.

[0204] FLT3L-Fc 융합 단백질을 포유류 세포(예를 들어, CHO-S, CHO DG44, ExpiCHOTM, CHOZN®, CHO-K1, CHO-K1a, 293E, 293T, Expi293™, COS, NIH3T3 세포)에서 발현시키고자 하는 경우, 발현 벡터는 이들 세포에서의 발현을 촉진하기 위한 프로모터, 예를 들어, SV40 프로모터(문헌[Mulligan et al., Nature, 277:108 (1979)]), MMLV-LTR 프로모터, EF1α 프로모터(문헌[Mizushima et al., Nucleic Acids Res., 18:5322 (1990)]), 또는 CMV 프로모터를 포함한다. 번역글로불린 또는 이의 도메인을 인코딩하는 핵산 서열에 더하여, 제조할 발현 벡터는 숙주 세포에서 벡터의 복제를 조절하는 서열(예를 들어, 복제 기원) 및 선택가능한 마커 유전자와 같은 추가의 서열을 담지할 수 있다. 선택가능한 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포의 선택을 용이하게 한다(예를 들어, 미국특허 제4,399,216호, 제4,634,665호, 및 제5,179,017호 참조). 예를 들어, 전형적으로 선택가능한 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포 상에 G418, 하이그로마이신, 또는 메토포렉세이트와 같은 약물에 대한 내성을 부여한다. 선택 가능한 마커를 갖는 벡터의 예는 pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV, 및 pOP13을 포함한다.

[0205] 일 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질은 포유류 세포에서 생성된다. FLT3L-Fc 융합 단백질을 발현하기 위한 예시적인 포유류 숙주 세포는 중국 햄스터 난소(예를 들어, CHO, CHO-S, CHO DG44, ExpiCHOTM, CHOZN®, CHO-K1, CHO-K1a)(예를 들어, 문헌[Kaufman and Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601 621]에 기재된 바와 같은, DHFR 선택가능한 마커와 함께 사용되는, 문헌[Urlaub and Chasin (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216-4220]에 기재된, dhfr-CHO 세포를 포함함), 인간 배아 신장 293 세포(예를 들어, 293, 293E, 293T, Expi293™) COS 세포, NIH3T3 세포, 림프구성 세포주, 예를 들어, NS0 골수종 세포 및 SP2 세포, 및 유전자이식 동물, 예를 들어, 유전자이식 포유류로부터의 세포를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 세포는 유방상피 세포이다.

[0206] FLT3L-Fc 융합 단백질의 발현을 위한 예시적인 시스템에서, FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 제조할 발현 벡터는 갈슘 포스페이트-매개 형질감염에 의해 dhfr-CHO 세포 내로 도입된다. 특이적 실시 형태에서, dhfr-CHO 세포는 DG44i와 같은 DG44 세포주의 세포이다(예를 들어, 문헌[Derouaz et al., Biochem Biophys Res Commun., 340(4):1069-77 (2006)] 참조). 제조할 발현 벡터 내에서, FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티

드, 및 임의로 이중이량체를 형성하기 위한 제2 Fc 융합 단백질을 인코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드는 인헨서/프로모터 조절 요소(예를 들어, SV40, CMV, 아데노바이러스 등으로부터 유래됨, 예컨대 CMV 인헨서/AdMLP 프로모터 조절 요소 또는 SV40 인헨서/AdMLP 프로모터 조절 요소)에 작동가능하게 연결되어 높은 수준의 유전자 전사를 유도한다. 재조합 발현 벡터는 또한 DHFR 유전자를 담지하며, 이는 메토티렉세이트 선택/증폭을 사용하여 벡터로 형질감염된 CHO 세포의 선택을 허용한다. 선택된 형질전환체 숙주 세포가 FLT3L-Fc 융합 단백질의 발현 및 분비를 허용하도록 배양되고, 융합 단백질이 배양 배지로부터 회수된다.

[0207] FLT3L-Fc 융합 단백질은 또한 유전자이식 동물에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,849,992호는 유전자이식 포유류의 유선에서 항체를 발현하는 방법을 기재한다. 유증-특이적 프로모터, 및 관심 FLT3L-Fc 융합 단백질 및 분비를 위한 신호 서열을 인코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 이식유전자가 작제된다. 그러한 유전자이식 포유류의 암컷에 의해 생성된 유증은 그 안에 분비된 관심 FLT3L-Fc 융합 단백질을 포함한다. FLT3L-Fc 융합 단백질은 유증으로부터 정제되거나, 일부 응용의 경우에는 직접 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc-인코딩 핵산 중 하나 이상을 포함하는 동물이 또한 제공된다.

[0208] FLT3L-Fc 융합 단백질은 숙주 세포의 내부 또는 외부(예컨대 배지)로부터 단리되고, 실질적으로 순수하고 균질한 비응집된 FLT3L-Fc 융합 단백질(예를 들어, 단량체성, 동종이량체성, 및/또는 이중이량체성 이중특이적 FLT3L-Fc 융합 단백질을 포함함)로서 정제될 수 있다. 항체 정제를 포함하는 단백질 정제에 일반적으로 사용되는 단리 및 정제를 위한 방법이 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질의 단리 및 정제에 사용될 수 있으며, 임의의 특정 방법으로 제한되지 않는다. 적용 가능한 단백질 정제 기술은, 예를 들어, 문헌[Labrou, Chronopoulou and Ataya (Editors), "Handbook on Protein Purification: Industry Challenges and Technological Developments, 2018, Nova Science Pub Inc]; 문헌[Gottschalk (Editor), "Process Scale Purification of Antibodies," 2nd Edition, 2017, Wiley]; 문헌[Staby, Rathore and Ahuja (Editors), "Preparative Chromatography for Separation of Proteins, 2017, Wiley]; 및 문헌[Labrou (Editor), "Protein Downstream Processing: Design, Development and Application of High and Low-Resolution Methods, 2014, Human Press]에 기재되어 있다. 예를 들어, 컬럼 크로마토그래피, 여과, 한외여과, 염석, 용매 침전, 용매 추출, 증류, 면역침강, SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동, 등전 집중, 투석, 및 재결정화를 적절하게 선택하고 조합함으로써 FLT3L-Fc 융합 단백질을 단리하고 정제할 수 있다. 크로마토그래피는, 예를 들어, 친화성 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 크로마토그래피, 겔 여과, 역상 크로마토그래피, 및 흡착 크로마토그래피를 포함한다(문헌[Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996]). 크로마토그래피는 HPLC 및 FPLC와 같은 액체상 크로마토그래피를 사용하여 실행할 수 있다. 친화성 크로마토그래피에 사용되는 컬럼은 단백질 A 컬럼 및 단백질 G 컬럼을 포함한다. 단백질 A 컬럼을 사용하는 컬럼의 예는 Hyper D, POROS, 및 Sepharose FF(GE Healthcare Biosciences)를 포함한다. 본 개시내용은 또한 이들 정제 방법을 사용하여 고도로 정제된 FLT3L-Fc 융합 단백질을 포함한다.

[0209] **6. 약제학적 조성물**

[0210] 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 약제학적으로 허용가능한 희석제, 담체, 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 특정 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 또는 그러한 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 치료적 유효량을 포함한다.

[0211] 다양한 약제학적으로 허용가능한 희석제, 담체, 및 부형제, 및 약제학적 조성물의 제조 및 사용을 위한 기술은 본 개시내용을 고려하여 당업자에게 알려질 것이다. 예시적인 약제학적 조성물 및 약제학적으로 허용가능한 희석제, 담체, 및 부형제는 또한, 예를 들어, 문헌[Loyd V. Allen Jr (Editor), "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 22nd Edition, 2012, Pharmaceutical Press]; 문헌[Brunton, Knollman and Hilal-Dandan, "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics," 13th Edition, 2017, McGraw-Hill Education / Medical]; 문헌[McNally and Hastedt (Editors), "Protein Formulation and Delivery," 2nd Edition, 2007, CRC Press]; 문헌[Banga, "Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing, and Delivery Systems," 3rd Edition, 2015, CRC Press]; 문헌[Lars Hovgaard, Frokjaer and van de Weert (Editors), "Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins," 2nd Edition, 2012, CRC Press]; 문헌[Carpenter and Manning (Editors), "Rational Design of Stable Protein Formulations: Theory and Practice," 2002, Springer (Pharmaceutical Biotechnology (Book 13))]; 문헌[Meyer (Editor), "Therapeutic Protein Drug Products: Practical Approaches to Formulation

in the Laboratory, Manufacturing, and the Clinic,” 2012, Woodhead Publishing]; 및 문헌[Shire, “Monoclonal Antibodies: Meeting the Challenges in Manufacturing, Formulation, Delivery and Stability of Final Drug Product,” 2015, Woodhead Publishing]에 기재되어 있다.

[0212] 일부 실시 형태에서, 각각의 담체, 희석제, 또는 부형제는 약제학적 조성물의 다른 성분과 상용성이고 대상에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용가능하다". 종종, 약제학적으로 허용가능한 담체는 수성 pH-완충 용액이다. 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 또는 부형제로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는, 물; 완충액, 예를 들어, 포스페이트-완충 식염수; 당, 예컨대 락토스, 트레할로스, 글루코스, 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스, 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화된 트래거겐스; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드; 알긴산; 발열성물질 제거수; 등장성 식염수; 링거 용액; 에틸 알코올; 포스페이트 완충 용액; 아미노산(예를 들어, 아스파르트레이트, 아스파라긴, 글루타메이트, 글루타민, 히스티딘, 라이신을 제한 없이 포함하는 하전된 아미노산); 및 약제학적 제형에 사용되는 다른 비독성 상용성 물질을 포함한다. 습윤제, 유화제, 및 윤활제, 예컨대 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향료 및 방향제, 보존제, 및 산화 방지제가 또한 조성물 내에 존재할 수 있다.

[0213] 약제학적 조성물의 제형 및 전달 방법은 일반적으로 치료될 부위 및 질환에 따라 조정될 것이다. 예시적인 제형은, 마이셀, 리포솜, 또는 약물-방출 캡슐 내에 캡슐화된 제형(저속 방출을 위해 설계된 생체적합성 코팅 내에 혼입된 활성 제제)을 포함하는, 비경구 투여, 예를 들어, 종양내, 정맥내, 동맥내, 근육내, 또는 피하 투여에 적합한 것들; 섭취가능한 제형; 크림, 연고, 및 겔과 같은 국소 용도를 위한 제형; 및 흡입제, 에어로졸, 및 스프레이와 같은 다른 제형을 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 비경구, 예를 들어, 정맥내, 피하, 또는 경구 투여를 위해 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 종양내 투여를 위해 제형화된다.

[0214] 특정 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 멸균된다. 특정 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 4.5 내지 8.5, 4.5 내지 6.5, 6.5 내지 8.5 범위의 pH, 또는 약 5.0, 약 5.5, 약 6.0, 약 6.5, 약 7.0, 약 7.5, 약 8.0 또는 약 8.5의 pH를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 pH가 5.9이다. 일 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 삼투압이 240 내지 260 또는 250 내지 330 mOsmol/L의 범위이다. 특정 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 등장성이거나 등장성 부근이다.

[0215] 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 액체 또는 고체이다. 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은, 예를 들어, 약 1 mg/ml 내지 약 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 11 mg/ml, 12 mg/ml, 13 mg/ml, 14 mg/ml, 15 mg/ml, 16 mg/ml, 17 mg/ml, 18 mg/ml, 19 mg/ml, 또는 20 mg/ml 범위의 농도로 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 약 2 mg/ml의 농도로 FLT3L-Fc 융합 단백질의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 2 mg/ml의 농도로 FLT3L-Fc 융합 단백질의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 동결건조된다. 특정 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 정맥내 투여를 위해 제형화되며, FLT3L-Fc 융합 단백질의 농도가 약 1 내지 100 mg/ml, 1 내지 10 mg/ml, 2 내지 20 mg/ml, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 mg/ml이다. 특정 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 정맥내 투여를 위해 제형화되며, FLT3L-Fc 융합 단백질의 농도가 약 2 mg/ml이다. 특정 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 정맥내 투여를 위해 제형화되며, FLT3L-Fc 융합 단백질의 농도가 2 mg/ml이다. 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 피하 주사를 위해 제형화되며, FLT3L-Fc 융합 단백질의 농도가 1 내지 100 mg/ml, 1 내지 10 mg/ml, 2 내지 20 mg/ml, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 mg/ml이고, 점도가 50 cP 미만, 30 cP 미만, 20 cP 미만, 또는 약 10 cP이다.

[0216] 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 20 mM 히스티딘, 90 g/L 수크로스, 0.2 g/L 폴리소르베이트 80, pH 5.9 중에 2 mg/mL FLT3L-Fc 융합 단백질을 함유하는 수용액이다.

[0217] 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 추가의 치료제, 예를 들어, 제2 치료제, 또는 제2 및 제3 치료제를 추가로 포함한다.

[0218] **7. 치료 방법**

- [0219] 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 암 또는 다른 증식성 장애를 치료하기에 유용하다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그러한 융합 단백질 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 약제학적 조성물을, 암 또는 다른 증식성 장애를 갖는 환자에게 투여하는 단계를 수반한다. 특정 실시 형태에서, 암 또는 다른 증식성 장애를 치료하는 방법은 제공된 화합물 또는 이의 조성물을 포유류에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0220] 다른 태양에는, 면역계를 유도하는 것을 필요로 하는 대상에서 면역계를 유도하는 방법으로서, 본 명세서에 제공된 FLT3L-Fc 융합 단백질 또는 리포플렉스, 예컨대 LNP, 또는 본 명세서에 제공된 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 또는 벡터를 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0221] 다른 태양에는, 본 명세서에 제공된 FLT3L-Fc 융합 단백질, 또는 본 명세서에 제공된 FLT3L-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 또는 벡터를 포함하는, 암을 치료하는 용도를 위한 화합물이 본 명세서에 제공된다.
- [0222] 다른 태양에서, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 바이러스 감염을 치료하거나 예방하기에 유용하다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 감염은 HIV에 의해 야기되는 감염이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 감염은 HBV에 의해 야기되는 감염이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 감염은 코로나바이러스에 의해 야기된다. 일부 실시 형태에서, 코로나바이러스 감염은 SARS 바이러스, MERS 바이러스, 또는 2019-nCoV(COVID-19) 바이러스에 의해 야기된다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그러한 융합 단백질 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 약제학적 조성물을, 바이러스에 의해 야기되는 감염을 갖거나 가질 위험이 있는 환자에게 투여하는 단계를 수반한다. 일부 실시 형태에서, 환자는 HIV, HBV, 또는 코로나바이러스(예를 들어, SARS 바이러스, MERS, 바이러스, 또는 COVID-19 바이러스)에 의해 야기되는 감염을 갖거나 가질 위험이 있다. 특정 실시 형태에서, 바이러스 감염, 예컨대 HIV, HBV, 또는 코로나바이러스(예를 들어, SARS 바이러스, MERS, 바이러스, 또는 COVID-19 바이러스)와 같은 바이러스에 의해 야기되는 감염을 치료하거나 예방하는 방법은, 제공된 화합물 또는 이의 조성물을 포유류에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0223] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "암의 억제" 및 "암 세포 증식의 억제"는, 암 세포의 성장, 분열, 성숙, 또는 생존력의 억제, 및/또는 개별적으로 또는 다른 암 세포와 집합적으로, 세포독성, 영양소 고갈, 또는 세포자멸의 유도에 의해 암 세포의 사멸을 야기하는 것을 지칭한다.
- [0224] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료", "치료하다", 및 "치료하는"은 본 명세서에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애, 또는 이들의 하나 이상의 증상의 역전, 완화, 발병의 지연, 또는 진행의 억제를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발생한 후에 투여될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 치료는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상의 발병 전에 취약한 개체에게 투여될 수 있다(예를 들어, 증상의 이력을 고려하고/하거나 유전적 또는 다른 취약성 인자를 고려하여). 치료는 또한 증상이 해소된 후에, 예를 들어 이들의 재발을 예방하거나 지연시키기 위해 계속될 수 있다.
- [0225] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 질환 또는 장애, 또는 이들의 하나 이상의 증상의 발생의 "지연"은, 질환, 장애, 또는 이들의 증상의 발생을 연기하고/하거나 방해하고/하거나 감소시키고/시키거나 지연시키고/시키거나 안정화시키고/시키거나 보류하는 것을 의미한다. 이러한 지연은 치료되는 질환 및/또는 대상의 이력에 따라 다양한 시간 길이일 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 충분하거나 유의한 지연은, 대상이 질환, 장애, 또는 이들의 증상을 발생시키지 않는다는 점에서 사실상 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, AIDS의 발생을 "지연시키는" 방법은, 방법을 사용하지 않는 것과 비교할 경우, 주어진 시간 프레임에서 질환 발생의 확률을 감소시키고/시키거나 주어진 시간 프레임에서 질환의 정도를 감소시키는 방법이다. 그러한 비교는 통계적으로 유의한 수의 대상을 사용하는 임상 연구에 기초할 수 있다. 예를 들어, 대상의 HIV+ 상태를 확인하는 단계, 및 대상의 T-세포 계수 또는 AIDS 발생의 다른 적응증, 예컨대 극도의 피로, 체중 손실, 지속적 설사, 고열, 경부, 액와부, 또는 서혜부의 림프절 부종, 또는 AIDS와 관련되는 것으로 알려진 기회감염성 병태(예를 들어, 면역계가 기능하는 대상에서는 일반적으로 존재하지 않으나 AIDS 환자에서는 발생하는 병태)의 존재를 평가하는 단계와 같은, 알려진 방법을 사용하여 AIDS의 발생을 검출할 수 있다. 발생은 또한 초기에 검출불가능할 수 있고 발생, 재발, 및 발병을 포함하는 질환 진행을 지칭할 수 있다.
- [0226] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "예방" 또는 "예방하는"은 질환의 임상 증상이 발생하지 않도록 질환 또는 장애의 발병에 대해 보호하는 치료법을 지칭한다. 따라서, "예방"은 대상에서 질환의 징후가 검출가능하기 전

의 대상에 대한 요법의 투여(예를 들어, 치료 물질의 투여)에 관한 것이다(예를 들어, 대상에서 검출가능한 감염원(예를 들어, 바이러스)의 부재 하의 대상에 대한 치료 물질의 투여). 대상은 질환 또는 장애가 발생할 위험이 있는 개체, 예컨대 질환 또는 장애의 발생 또는 발병과 관련되는 것으로 알려진 하나 이상의 위험 인자를 갖는 개체일 수 있다. 예를 들어, 용어 "HIV 감염을 예방하는 것"은 검출가능한 HIV 감염을 갖지 않는 대상에게 항-HIV 치료 물질을 투여하는 것을 지칭한다. 항-HIV 예방 요법에 대한 대상은 HIV 바이러스에 걸릴 위험이 있는 개체일 수 있다는 것이 이해된다. 추가로, 예방은 질환 또는 장애의 발병에 대한 완전한 보호를 유발하지 않을 수 있다는 것이 이해된다. 일부 경우에, 예방은 질환 또는 장애가 발생할 위험을 감소시키는 것을 포함한다. 위험의 감소는 질환 또는 장애가 발생할 위험의 완전한 제거를 유발하지 않을 수 있다.

[0227] 대상과 관련하여, 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된 치료 방법은 암으로 진단되었거나 암을 갖는 것으로 의심되는 대상(예를 들어, 인간, 원숭이, 개, 고양이, 마우스)을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된 치료 방법은 바이러스 감염으로 진단되었거나 바이러스 감염을 갖는 것으로 의심되는 대상(예를 들어, 인간, 원숭이, 개, 고양이, 마우스)을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 대상은, 예를 들어, 인간을 포함하는 포유류를 지칭한다.

[0228] 일부 실시 형태에서, 대상은 암 또는 과증식성 질환(예를 들어, 종양)과 관련된 하나 이상의 증상을 나타내는 인간일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대상은 암과 관련된 하나 이상의 증상을 나타내는 인간일 수 있다. 본 명세서에 제공된 암 치료의 방법 중 임의의 것은 다양한 병기에서 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예로서, 암 병기는 초기, 진행됨, 국소적으로 진행됨, 관해, 난치성, 관해 후의 재발, 및 진행성을 포함하지만 이로 제한되지는 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상은 암의 초기 병기에 있다. 다른 실시 형태에서, 대상은 암의 진행된 병기에 있다. 다양한 실시 형태에서, 대상은 I 기, II 기, III 기, 또는 IV 기 암을 갖는다. 임의로 하나 이상의 추가의 치료제와 함께, FLT3L-Fc 융합 단백질의 하나 이상의 투여는, 종양의 감소 또는 수축을 촉진하고/하거나, 종양 성장 또는 암 세포 증식을 감소시키거나 억제하고/하거나, 종양 세포 살해를 유도하거나, 증가시키거나, 촉진할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대상은 암 관해 중이다. 임의로 하나 이상의 추가의 치료제와 함께, FLT3L-Fc 융합 단백질의 하나 이상의 투여는, 암의 전이 또는 재발을 예방하거나 지연시킬 수 있다.

[0229] 일부 실시 형태에서, 대상은 바이러스 감염(예를 들어, 검출가능한 바이러스 역가)과 관련된 하나 이상의 증상을 나타내는 인간일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대상은 바이러스 감염과 관련된 하나 이상의 증상을 나타내는 인간일 수 있다. 본 명세서에 제공된 항바이러스 치료의 방법 중 임의의 것은 다양한 병기에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대상은 바이러스 감염의 초기 병기에 있다. 다른 실시 형태에서, 대상은 바이러스 감염의 진행된 병기에 있다. 일부 실시 형태에서, 임의로 하나 이상의 추가의 치료제와 함께, FLT3L-Fc 융합 단백질의 하나 이상의 투여는, 대상에서 바이러스 역가의 감소를 촉진할 수 있다.

[0230] 일부 실시 형태에서 대상은, 진단되었거나 진단되지 않은, 암 또는 과증식성 질환이 발생할 위험이 있거나, 유전적으로 또는 달리 질병소인(예를 들어, 위험 인자)이 있는 인간일 수 있다. 일부 실시 형태에서 대상은, 진단되었거나 진단되지 않은, 바이러스 감염에 의해 야기되는 질환, 장애, 또는 이들의 증상에 대한 위험이 있거나, 유전적으로 또는 달리 질병소인(예를 들어, 위험 인자)이 있는 인간일 수 있다.

[0231] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "위험이 있는" 개체는 치료될 병태가 발생할 위험이 있는 개체이다. 일부 실시 형태에서, "위험이 있는" 대상은 암이 발생할 위험이 있는 대상이다. 일반적으로, "위험이 있는" 대상은 검출가능한 질환을 갖거나 갖지 않을 수 있고, 본 명세서에 기재된 치료 방법 전에 검출가능한 질환을 나타냈거나 나타내지 않았을 수 있다. "위험이 있는"은 개체가 하나 이상의 소위 위험 인자를 가짐을 나타내며, 이는 질환 또는 병태의 발생과 상관관계가 있고 당업계에 알려진 측정가능한 파라미터이다. 예를 들어, 위험이 있는 대상은 본 명세서에 기재된 암의 발생과 상관관계가 있는 측정가능한 파라미터인 하나 이상의 위험 인자를 가질 수 있다. 이들 위험 인자 중 하나 이상을 갖는 대상은 이들 위험 인자(들)가 없는 개체보다 암이 발생할 확률이 더 높다. 일반적으로, 위험 인자는, 예를 들어, 연령, 성별, 인종, 식이, 이전 질환의 이력, 전구 질환의 존재, 유전자(예를 들어, 유전성) 고려사항, 및 환경적 노출을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 암에 대한 위험이 있는 대상은, 예를 들어, 질환을 경험한 친족을 갖는 대상, 및 유전적 또는 생화학적 마커의 분석에 의해 그의 위험이 결정된 대상을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 위험이 있는 대상은 바이러스 감염의 증상이 발생할 위험이 있다. 예를 들어, AIDS에 대한 위험이 있는 개체는 HIV로 감염된 개체이다.

[0232] 또한, 대상은 화학요법, 방사선 요법, 면역요법, 수술, 또는 이들의 조합과 같은 하나 이상의 표준 요법을 받고

있는 인간일 수 있다. 따라서, 하나 이상의 키나제 억제제는 화학요법, 방사선 요법, 면역요법, 수술, 또는 이들의 조합의 투여 전에, 투여 중에, 또는 투여 후에 투여될 수 있다.

[0233] 특정 실시 형태에서, 대상은 (i) 하나 이상의 화학요법 치료에 대해 실질적으로 난치성이거나, (ii) 화학요법으로 치료 후 재발 중이거나, (i) 및 (ii) 둘 모두인 인간일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대상은 2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 화학요법 치료(표준 또는 실험적 화학요법을 포함함)에 대해 난치성이다.

[0234] 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질은 백신에 의해 유도된 면역 반응을 촉진하고/하거나 증가시키고/시키거나 보충하고/하거나 부스팅하는 백신 보조제로서 유용하다. 다양한 실시 형태에서, 백신은 항암 백신, 항바이러스 백신, 또는 항박테리아 백신일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항암 백신은 신생항원 백신이며, 여기서 신생항원은 종양-특이적 돌연변이로부터 발생하는 HLA-결합된 펩티드의 클래스를 지칭한다. 예시적인 신생항원 항암 백신은, 예를 들어, 문헌[Ott, et al., Nature. 2017 Jul 13;547(7662):217-221]; 문헌[Li, et al., Ann Oncol. 2017 Dec 1;28(suppl_12):xiii11-xiii17]; 문헌[Aldous, et al., Bioorg Med Chem. 2018 Jun 1;26(10):2842-2849]; 및 문헌[Linette, et al, Trends Mol Med. 2017 Oct;23(10):869-871]에 기재되어 있다. 다양한 실시 형태에서, 백신은 A형 간염 바이러스(HAV), B형 간염 바이러스(HBV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 사이토메갈로바이러스(CMV), 단순 헤르페스 바이러스(HSV), 엡스타인-바 바이러스(EBV), 인간 오르토뉴모바이러스, 또는 인간 호흡기 세포융합 바이러스(RSV), 인간 유두종 바이러스(HPV), 바리셀라-조스터 바이러스, 홍역 바이러스, 이하선염 바이러스, 폴리오바이러스 백신, 인플루엔자 바이러스, 파라믹소바이러스, 로타바이러스, 지카 바이러스, 뎅기 바이러스, 및 에볼라 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스에 대한 항바이러스 백신을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백신은 마이코박테리움 투베르쿨로시스, 백일해, 파상풍, 디프테리아, 수막구균, 폐렴구균, 헤모필루스 인플루엔자, 콜레라, 장티푸스, 및 탄저병으로 이루어진 군으로부터 선택된 박테리아에 대한 항박테리아 백신을 포함한다. 예시적인 항암 백신은 바실러스 칼메트-게린(TheraCys®) - 비-근육 침습성 방광 암종에 대한 마이코박테리움 보비스(Mycobacterium bovis)의 생 약독화된 균주; 시폴류센-T(Provenge®) - 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC)에 대한 수지상 세포(DC) 백신; 탈리모겐 라허파렉(T-VEC 또는 Imlygic®) - 진행형 흑색종에 대한 종양용해성 바이러스-기반 백신; 및 재조합 바이러스 전립선암 백신 PROSTVAC®-VF/TRICOM™을 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항암 백신은 항바이러스 백신이다. 일부 실시 형태에서, 항암 백신은 HPV 백신이다. 일부 실시 형태에서, HPV 백신은 PRGN-2009(Precigen; PGEN Therapeutics)이다. 일부 실시 형태에서, HPV 백신은 Gardasil 또는 Gardasil-9(Merck&Co)이다. 일부 실시 형태에서, HPV 백신은 Cervirax(GlaxoSmithKline Biologicals)이다. 일부 실시 형태에서, HSV 백신은 HSV529(Sanofi Pasteur)이다.

[0235] 따라서, 일 실시 형태에는, fms 관련 티로신 키나제 3(FLT3, CD135)을 발현하는 세포 또는 세포의 집단의 확장 및/또는 증식을 촉진하고/하거나 유도하고/하거나 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 세포 또는 세포의 집단을 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP), 또는 그러한 융합 단백질 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "리포플렉스"는 DNA의 비바이러스(합성) 지질 담체인 양이온성 리포솜을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 리포플렉스는 지질 나노입자(LNP)이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "지질 나노입자"는 평균 직경이 약 10 내지 약 1000 나노미터이고, 친유성 분자를 가용화할 수 있는 고체 지질 코어 매트릭스를 포함하는 하나 이상의 구형 나노입자를 지칭한다. 특정 실시 형태에서, 지질 코어는 계면활성제(예를 들어, 유화제)에 의해 안정화되며, 트라이글리세라이드(예를 들어, 트라이스테아린), 다이글리세라이드(예를 들어, 글리세롤 바헤네이트), 모노글리세라이드(예를 들어, 글리세롤 모노스테아레이트), 지방산(예를 들어, 스테아르산), 스테로이드(예를 들어, 콜레스테롤), 및 왁스(예를 들어, 세틸 팔미테이트)(이들의 조합을 포함함) 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 지질 나노입자는, 예를 들어, 문헌[Petrilli et al., Curr Pharm Biotechnol. 15:847-55, 2014]; 및 미국 특허 제6,217,912호; 제6,881,421호; 제7,402,573호; 제7,404,969호; 제7,550,441호; 제7,727,969호; 제8,003,621호; 제8,691,750호; 제8,871,509호; 제9,017,726호; 제9,173,853호; 제9,220,779호; 제9,227,917호; 및 제9,278,130호에 기재되어 있으며, 이들 각각은 전체적으로 참고로 포함된다.

[0236] 일부 실시 형태에서, FLT3을 발현하는 세포 또는 세포의 집단은 수지상 세포(예를 들어, cDC1 세포 및/또는 cDC2 세포), 단핵구-유래 수지상 세포(moDC), 및/또는 이들의 전구 세포를 포함한다. 일부 실시 형태에서, FLT3을 발현하는 세포 또는 세포의 집단은 조혈 전구 세포를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조혈 전구 세포는 통상의 림프구 전구체(CLP), 림프성 및 골수성 잠재력을 갖는 초기 전구체(EPLM), 과립구-단핵구(GM) 전구체

(GMP), 단핵구-유래 수지상 세포(moDC) 전구체, 및/또는 Lineage-kit+Scal(LSK) 구획 내의 초기 다능성 전구체 (MPP)를 포함한다. 적절한 바와 같이, 세포는 시험관내 또는 생체내에서 접촉될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 통상적인 수지상 세포(예를 들어, cDC1 및/또는 cDC2)는 확장된다. 일부 실시 형태에서, cDC1 수지상 세포(예를 들어, X-C 모티프 케모카인 수용체 1(XCR1), 트롬보모듈린(THBD, CD141), 및 C-타입 렉틴 도메인 함유 9A(CLEC9A)의 표면 발현에 대해 양성임)는 증식하도록 유도되거나 확장된다. 일부 실시 형태에서, cDC2 수지상 세포(예를 들어, CD1c 분자(BDCA1)의 표면 발현에 대해 양성임)는 증식하도록 유도되거나 확장된다. 일부 실시 형태에서, BDCA1(cDC1), BDCA2(CLEC4c), BDCA3(THBD), 및/또는 BDCA4(NRP1)의 표면 발현에 대해 양성인 수지상 세포는 증식하도록 유도되거나 확장된다. 일부 실시 형태에서, FLT3-발현 세포(예를 들어, 수지상 세포)는 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스(예를 들어, LNP), 및/또는 약제학적 조성물의 단일 투여의 3 주 이내에, 예를 들어, 중앙 내에서, 림프절 내에서, 약 10-배, 20-배, 50-배, 100-배, 200-배, 300-배, 400-배, 500-배 이상, 또는 그 이상 만큼 확장된다.

[0237] 추가의 실시 형태에는, 생체외에서 조혈 줄기 세포(HSC)를 확장시키는 방법으로서, 표현형 CD34+를 갖는 HSC가 확장되도록, 중간엽 계통 전구체 또는 줄기 세포(MLPSC), 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP)의 유효량의 존재 하에, HSC를 시험관내에서 배양하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 실시 형태에서, HSC는 골수, 제대, 말초 혈액, 간, 흉선, 림프, 또는 비장으로부터 유래된다. 일부 실시 형태에서, HSC는 하나 이상의 히스톤 데아세틸라제 억제제(HDACi), 예컨대 발프로산(VPA), 트리코스타틴 A(TSA), DLS3, MS275, 또는 SAHA의 존재 하에 추가로 배양된다. 일부 실시 형태에서, HSC는 표현형 CD34+, CD90+ 또는 CD34+, CD45RA-, CD49f+를 갖는다. 일부 실시 형태에서, HSC는 5배 이상, 10배 이상, 20배 이상, 또는 40배 이상으로 확장된다. 일부 실시 형태에서, HSC는 줄기 세포 인자(SCF), 트롬보포이에틴(TPO), 인터류킨 3(IL3), 및 인터류킨 6(IL6)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 인자의 존재 하에 추가로 배양된다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 표현형 CD34+, CD90+ 또는 CD34+, CD45RA-, CD49f+를 갖는 세포를 분리하여 표현형 CD34+, CD90+ 또는 CD34+, CD45RA-, CD49f+를 갖는 세포의 농축된 집단을 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 추가의 실시 형태에는, 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 얻는 표현형 CD34+, CD90+ 또는 CD34+, CD45RA-, CD49f+를 갖는 HSC를 포함하는 조성물이 제공된다. 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP)가 적용될 수 있는 HSC 생체외 확장 방법의 예시적인 예는, 예를 들어, 제한 없이, 제WO 2020/089411호에 기재되어 있다.

[0238] 추가의 실시 형태에는, 암 세포 또는 암 세포의 집단의 재발, 성장, 증식, 이동, 및/또는 전이를 예방하고/하거나 감소시키고/시키거나 억제하는 것을 필요로 하는 대상에서 암 세포 또는 암 세포의 집단의 재발, 성장, 증식, 이동, 및/또는 전이를 예방하고/하거나 감소시키고/시키거나 억제하는 방법이 제공된다. 항암 요법에 대한 반응을 향상시키고/시키거나 개선하고/하거나 증가시키는 것을 필요로 하는 대상에서 항암 요법에 대한 반응을 향상시키고/시키거나 개선하고/하거나 증가시키는 방법이 추가로 제공된다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP), 또는 그러한 융합 단백질 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 수반한다.

[0239] 추가의 실시 형태에는, 바이러스 감염을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP)의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 항바이러스 요법에 대한 반응을 향상시키고/시키거나 개선하고/하거나 증가시키는 것을 필요로 하는 대상에서 항바이러스 요법에 대한 반응을 향상시키고/시키거나 개선하고/하거나 증가시키는 방법으로서, 대상에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP)의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 추가로 제공된다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 감염은 인간 B형 간염 바이러스(HBV) 감염이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 감염은 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 감염은 코로나바이러스 감염이다. 일부 실시 형태에서 코로나바이러스는 중증 급성 호흡기 증후군(SARS) -관련 바이러스이다. 일부 실시 형태에서, 코로나바이러스는 MERS-관련

바이러스이다. 일부 실시 형태에서, 코로나바이러스는 COVID-19-관련 바이러스(예를 들어, SARS-CoV-2)이다.

- [0240] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "HBV" 는 NCBI 분류 번호 NCBI: txid10407에 의해 기재되는 바이러스를 지칭한다.
- [0241] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "HIV" 는 NCBI 분류 번호 NCBI:txid11676에 의해 기재되는 바이러스를 지칭한다.
- [0242] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "SARS" -관련 바이러스는 NCBI 분류 번호 NCBI: txid694009에 의해 기재되는 바이러스를 지칭한다.
- [0243] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "MERS" -관련 바이러스는 NCBI 분류 번호 NCBI:txid1335626에 의해 기재되는 바이러스를 지칭한다.
- [0244] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "COVID-19-관련 바이러스" 또는 "SARS-CoV-2" 는 NCBI 분류 번호 NCBI: txid2697049에 의해 기재되는 바이러스를 지칭한다.
- [0245] 추가의 실시 형태에는, 인간 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP)의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 특정 실시 형태에는, HBV 감염을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP)의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 특정 실시 형태에서 본 방법은, 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 1 또는 2, 또는 1 내지 3개)의 추가의 치료제와 조합하여, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP)를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 대상은 HBV 바이러스에 걸리는 것과 관련된 것으로 알려진 하나 이상의 위험 인자를 갖는 대상과 같이, HBV 바이러스에 걸릴 위험이 있다. 특정 실시 형태에서, 대상은 이전에 항바이러스 치료를 받지 않았을 수 있다(치료 무경험). 특정 실시 형태에서, 대상은 이전에 항바이러스 치료를 받았을 수 있다(치료 경험). 특정 실시 형태에서, 대상은 이전에 항바이러스 치료를 받은 적이 있고 이전에 받은 항바이러스 치료에 대한 내성이 발생했을 수 있다. 일부 실시 형태에는, 대상(예를 들어, 인간)에서 HBV 바이러스의 복제를 억제하거나, HBV 감염을 치료하거나, HBV 감염의 증상의 발병을 지연시키는 방법으로서, 대상에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.
- [0246] 추가의 실시 형태에는, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP)의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 특정 실시 형태에는, HIV 감염을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP)의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 특정 실시 형태에서 본 방법은, 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 1 또는 2, 또는 1 내지 3개)의 추가의 치료제와 조합하여, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP)를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 대상은 HIV 바이러스에 걸리는 것과 관련된 것으로 알려진 하나 이상의 위험 인자를 갖는 대상과 같이, HIV 바이러스에 걸릴 위험이 있다. 특정 실시 형태에서, 대상은 이전에 항바이러스 치료를 받지 않았을 수 있다(치료 무경험). 특정 실시 형태에서, 대상은 이전에 항바이러스 치료를 받았을 수 있다(치료 경험). 특정 실시 형태에서, 대상은 이전에 항바이러스 치료를 받은 적이 있고 이전에 받은 항바이러스 치료에 대한 내성이 발생했을 수 있다. 일부 실시 형태에는, 대상(예를 들어, 인간)에서 HIV 바이러스의 복제를 억제하거나, AIDS를 치료하거나, AIDS의 발병을 지연시키는 방법으로서, 대상에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.

다.

[0247] 추가의 실시 형태에는, 코로나바이러스 감염을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP)의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 특정 실시 형태에는, 코로나바이러스 감염을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP)의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 특정 실시 형태에서 본 방법은, 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 1 또는 2, 또는 1 내지 3개)의 추가의 치료제와 조합하여, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 대상은 코로나바이러스에 걸릴 위험이 있다. 특정 실시 형태에서, 대상은 이전에 항바이러스 치료를 받지 않았을 수 있다(치료 무경험). 특정 실시 형태에서, 대상은 이전에 항바이러스 치료를 받았을 수 있다(치료 경험). 특정 실시 형태에서, 대상은 이전에 항바이러스 치료를 받은 적이 있고 이전에 받은 항바이러스 치료에 대한 내성이 발생했을 수 있다. 일부 실시 형태에는, 대상(예를 들어, 인간)에서 코로나바이러스의 복제를 억제하거나, 코로나바이러스를 치료하거나, 코로나바이러스 감염의 증상의 발병을 지연시키는 방법으로서, 대상에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다. 특정 실시 형태에서, 코로나바이러스 감염은 SARS 바이러스, MERS 바이러스, 또는 2019-nCoV(COVID-19) 바이러스에 의해 야기되는 감염이다. 특정 실시 형태에서, 코로나바이러스 감염은 SARS 바이러스에 의해 야기되는 감염이다. 특정 실시 형태에서, 코로나바이러스 감염은 MERS 바이러스에 의해 야기되는 감염이다. 특정 실시 형태에서, 코로나바이러스 감염은 2019-nCoV(COVID-19) 바이러스에 의해 야기되는 감염이다.

[0248] 투여 경로와 관련하여, 다양한 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 전신적으로 또는 국소적으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 정맥내, 종양내, 피하, 피내, 근육내, 복강내, 방광내, 두개내, 척수강내, 강내, 또는 뇌실내 투여될 수 있다. 조합 요법을 포함하는 실시 형태에서, 적절한 바와 같이, FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물 및 하나 이상의 추가의 치료제는 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 적절한 바와 같이, 특정 실시 형태에서, 투여는 주사 또는 주입을 통한 것이다.

[0249] 투여와 관련하여, FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물의 치료적 유효량이 대상에게 투여된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료적 유효량"은 FLT3+ 세포의 확장 및/또는 증식을 유도하고/하거나 촉진하고/하거나 증가시키며, 이에 의해 적응증을 앓고 있는 대상(예컨대 인간)을 치료하거나, 적응증의 기존 증상(예를 들어, 암, 바이러스 감염, 박테리아 감염)을 완화시키기에 충분한 양을 의미한다. 치료적 유효량의 결정은, 특히 본 명세서에 제공된 상세한 개시내용을 고려하여, 당업자의 능력 내에 있다.

[0250] 일부 실시 형태에서, 임의로, 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가의 치료제와 함께, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물의 치료적 유효량은, (i) 질환 세포의 개수를 감소시키고/시키거나; (ii) 종양 크기를 감소시키고/시키거나; (iii) 주변 기관 내로의 질환 세포 침윤을 억제하고, 지연시키고, 어느 정도 감속시키고, 바람직하게는 정지시키고/시키거나; (iv) 종양 전이를 억제(예를 들어, 어느 정도 감속시키고 바람직하게는 정지시킴)하고/하거나; (v) 종양 성장을 억제하고/하거나; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 예방하거나 지연시키고/시키거나; (vii) 암 또는 골수증식성 질환과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시킨다. 일부 실시 형태에서, 임의로, 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가의 치료제와 함께, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물의 치료적 유효량은, (i) 암 세포의 개수를 감소시키고/시키거나; (ii) 종양 크기를 감소시키고/시키거나; (iii) 주변 기관 내로의 암 세포 침윤을 억제하고, 지연시키고, 어느 정도 감속시키고, 바람직하게는 정지시키고/시키거나; (iv) 종양 전이를 억제(예를 들어, 어느 정도 감속시키고 바람직하게는 정지시킴)하고/하거나; (v) 종양 성장을 억제하고/하거나; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 예방하거나 지연시키고/시키거나; (vii) 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시킨다. 다양한 실시 형태

에서, 그 양은 암의 증상 중 하나 이상을 개선하고/하거나 경감시키고/시키거나 감소시키고/시키거나 지연시키기에 충분하다.

[0251] 일부 실시 형태에서, 임의로, 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가의 치료제와 함께, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물의 치료적 유효량은, 대상에서 바이러스의 증식을 억제하고/하거나 바이러스 감염과 관련된 증상(예를 들어, AIDS, SARS, MERS, HBV에 의해 야기된 간 질환) 중 하나 이상을 어느 정도 지연시킬 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 그 양은 바이러스 감염의 증상 중 하나 이상을 개선하고/하거나 경감시키고/시키거나 감소시키고/시키거나 지연시키기에 충분하다.

[0252] "증가된" 또는 "향상된" 양은(예를 들어, FLT3L+ 세포 확장, 항종양 반응, 암 세포 전이와 관련하여), 본 명세서에 기재된 양 또는 수준의 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 또는 50배 또는 그 이상(예를 들어, 100, 500, 1000배)인 증가를 지칭한다(중간의, 그리고 1 초과의 모든 정수 및 소수점, 예를 들어, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 등을 포함함). 그것은 또한 본 명세서에 기재된 양 또는 수준의 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 100% 이상, 150% 이상, 200% 이상, 500% 이상, 또는 1000% 이상의 증가를 포함할 수 있다.

[0253] "감소된" 또는 "저감된" 또는 "더 적은" 양은(예를 들어, 종양 크기, 암 세포 증식 또는 성장과 관련하여), 본 명세서에 기재된 양 또는 수준의 약 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 또는 50배 또는 그 이상(예를 들어, 100, 500, 1000배)인 감소를 지칭한다(중간의, 그리고 1 초과의 모든 정수 및 소수점, 예를 들어, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8 등을 포함함). 그것은 또한 본 명세서에 기재된 양 또는 수준의 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상, 100% 이상, 150% 이상, 200% 이상, 500% 이상, 또는 1000% 이상의 감소를 포함할 수 있다.

[0254] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 약 0.5 µg/kg 내지 약 5000 µg/kg 범위의 용량, 예를 들어, 용량당 약 0.5 µg/kg 이상 및 용량당 최대 약 1 µg/kg, 2 µg/kg, 3 µg/kg, 4 µg/kg, 5 µg/kg, 6 µg/kg, 7 µg/kg, 8 µg/kg, 9 µg/kg, 10 µg/kg, 15 µg/kg, 20 µg/kg, 30 µg/kg, 50 µg/kg, 100 µg/kg, 150 µg/kg, 300 µg/kg, 400 µg/kg, 500 µg/kg, 600 µg/kg, 700 µg/kg, 800 µg/kg, 900 µg/kg, 1000 µg/kg, 1500 µg/kg, 2000 µg/kg, 2500 µg/kg, 3000 µg/kg, 3500 µg/kg, 4000 µg/kg, 또는 5000 µg/kg으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 용량당 약 1 µg/kg 내지 약 100 µg/kg 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 용량당 1 µg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 용량당 3 µg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 용량당 10 µg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 용량당 30 µg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 용량당 60 µg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 용량당 100 µg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 약 0.5 mg 내지 약 50 mg 범위의 용량, 예를 들어, 용량당 약 0.5 mg 이상 및 용량당 최대 약 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 또는 50 mg으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 용량당 약 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질,

동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 종양에서 FLT3 수용체를 포화시키는 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 대상에서 FLT3 수용체를 포화시키는 용량으로 투여된다.

[0255] 투여 일정과 관련하여, 다양한 실시 형태에서 본 방법은, 임의로 하나 이상의 추가의 치료제와 함께, 사전결정된 간격으로, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물의 다중 투여 또는 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 적절한 바와 같이, 다양한 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 매주 1회(즉, QW), 격주 1회(즉, 격주로 1회, 또는 2 주마다 1회, 또는 Q2W), 삼주 1회(즉, 3 주마다 1회 또는 Q3W), 매월 1회(즉, QM), 또는 격월 1회 투여(즉, 격월로 1회, 또는 2 개월마다 1회, 또는 Q2M), 또는 이보다 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 적절한 바와 같이, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물 및 하나 이상의 추가의 치료제는 동일한 일정(예를 들어, 동일한 시간 간격으로 공동-투여됨) 또는 상이한 일정(예를 들어, 상이한 시간 간격으로 공동-투여됨)에 따라 공동-투여될 수 있다. 다양한 실시 형태에서, FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물이 먼저 투여되고, 이어서, 예를 들어, 1, 2, 또는 3 주 후에, 예를 들어, FLT3-발현 세포, 예를 들어, cDC1 수지상 세포의 검출가능하거나 충분한 확장 후에, 하나 이상의 추가의 치료제를 투여할 수 있다.

[0256] 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 융합 단백질에 의해 그의 증식이 억제되고 본 명세서에 기재된 방법이 그에 대해 유용한 암성 세포를 함유하는 조직의 예는 유방, 전립선, 뇌, 혈액, 골수, 간, 췌장, 피부, 신장, 결장, 난소, 폐, 고환, 음경, 갑상선, 부갑상선, 뇌하수체, 흉선, 망막, 포도막, 결막, 비장, 두부, 경부, 기관, 담낭, 직장, 타액선, 부신, 인후, 식도, 림프절, 한선, 피지선, 근육, 심장, 및 위를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0257] 일부 실시 형태에서, 대상은 고형 종양을 갖는다. 다양한 실시 형태에서, 암 또는 종양은 악성 및/또는 전이성이다. 다양한 실시 형태에서, 대상은 상피 종양(예를 들어, 암종, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 편평 상피 내 신생물), 선 종양(예를 들어, 선암종, 선종, 선근종), 중간엽 또는 연조직 종양(예를 들어, 육종, 횡문근육종, 평활근육종, 지방육종, 섬유육종, 피부섬유육종, 신경섬유육종, 섬유 조직구종, 혈관육종, 혈관점액종, 평활근종, 연골종, 연골육종, 포상 연부 육종, 상피양 혈관내피종, 스피츠 종양, 활막 육종), 및 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 갖는다.

[0258] 다양한 실시 형태에서, 대상은

[0259] • 골(예를 들어, 에나멜상피종, 동맥류성 골 낭종, 혈관육종, 연골아세포종, 연골종, 연골점액양 섬유종, 연골 육종, 척삭종, 탈분화된 연골육종, 내연골종, 상피양 혈관내피종, 골의 섬유성 이형성, 골의 거대 세포 종양, 혈관종 및 관련 병변, 골아세포종, 골연골종, 골육종, 유골 골종, 골종, 골막 연골종, 데스모이드 종양, 유잉 육종);

[0260] • 구순 및 구강(예를 들어, 치원성 범랑아세포종, 구강 백반증, 구강 편평 세포 암종, 원발성 구강 점막 흑색종); 타액선(예를 들어, 다형성 타액선 선종, 타액선 선양 낭포성 암종, 타액선 점막표피양 암종, 타액선 와르틴 종양);

[0261] • 식도(예를 들어, 바레트 식도, 이형성 및 선암종);

[0262] • 위를 포함하는 위장관(예를 들어, 위 선암종, 원발성 위 림프종, 위장관 기질 종양(GIST), 전이 침착물, 위 유암종, 위 육종, 신경내분비 암종, 위 원발성 편평 세포 암종, 위 선극세포종), 장 및 평활근(예를 들어, 정맥 내 평활근종증), 결장(예를 들어, 결장직장 선암종), 직장, 항문;

[0263] • 췌장(예를 들어, 장액성 신생물, 예컨대 미세낭포성 또는 거대낭포성 장액성 낭선종, 고형 장액성 낭선종, 폰 히켈-윈다우(VHL)-관련 장액성 낭포성 신생물, 장액성 낭선암종; 점액성 낭포성 신생물(MCN), 관내 유두상 점액성 신생물(IPMN), 관내 종양세포형 유두상 신생물(IOPN), 관내 관상 신생물, 낭포성 선포 신생물, 예컨대 선포 세포 낭선종, 선포 세포 낭선암종, 췌장 선암종, 침습성 췌관 선암종, 예컨대 관상 선암종, 선편평세포 암종, 콜로이드 암종, 수질성 암종, 간세포양 암종, 반지 세포 암종, 미분화 암종, 파골세포-유사 거대 세포를 갖는

미분화 암종, 선포 세포 암종, 신경내분비 신생물, 신경내분비 미세선종, 신경내분비 종양(NET), 신경내분비 암종(NEC), 예컨대 소세포 또는 대세포 NEC, 인슐린종, 가스트린종, 글루카곤종, 세로토닌-생성 NET, 소마토스타틴종, VIP종, 고행-가유두상 신생물(SPN), 췌장아세포종);

- [0264] • 담낭(예를 들어, 담낭 및 간의 담관의 암종, 간내 담도암종);
- [0265] • 신경-내분비(예를 들어, 부신 피질 암종, 유암종 종양, 크롬친화세포종, 뇌하수체 선종);
- [0266] • 갑상선(예를 들어, 역형성(미분화) 암종, 수질성 암종, 종양세포형 종양, 유두상 암종, 선암종);
- [0267] • 간(예를 들어, 선종, 조합된 간세포 및 담도암종, 섬유층판 암종, 간아세포종, 간세포 암종, 중간엽, 네스트 기질 상피 종양, 미분화 암종; 간세포 암종, 간내 담도암종, 담관 낭선암종, 상피양 혈관내피종, 혈관육종, 배아 육종, 횡문근육종, 고립성 섬유성 종양, 기형종, 난황낭 종양, 암육종, 횡문근양 종양);
- [0268] • 신장(예를 들어, ALK-재배열된 신장 세포 암종, 난염성 신장 세포 암종, 투명 세포 신장 세포 암종, 투명 세포 육종, 후신 선종, 후신 선섬유종, 점액성 관상 및 방추 세포 암종, 신종, 신아세포종(윌름 종양), 유두상 선종, 유두상 신장 세포 암종, 신장 종양세포종, 신장 세포 암종, 석시네이트 데하이드로게나제-결핍 신장 세포 암종, 집합관 암종);
- [0269] • 지방(예를 들어, 침습성 유관 암종, 예컨대 제한 없이, 선방 세포 암종, 선양 낭포성 암종, 아포크린 암종, 사상형 암종, 글리코겐-풍부/투명 세포, 염증성 암종, 지질-풍부 암종, 수질 암종, 화생성 암종, 미세유두상 암종, 점액성 암종, 신경내분비 암종, 종양세포형 암종, 유두상 암종, 피지선 암종, 분비성 지방 암종, 관상 암종; 소엽 암종, 예컨대 제한 없이, 다형성 암종, 반지 세포 암종);
- [0270] • 복막(예를 들어, 중피종; 원발성 복막암);
- [0271] • 여성 성 기관 조직, 예컨대 난소(예를 들어, 용모막암종, 상피 종양, 생식 세포 종양, 성삭-기질 종양), 나팔관(예를 들어, 장액성 선암종, 점액성 선암종, 자궁내막양 선암종, 투명 세포 선암종, 이행 세포 암종, 편평 세포 암종, 미분화 암종, 밀러 종양, 선육종, 평활근육종, 기형종, 생식 세포 종양, 용모막암종, 영양아세포 종양), 자궁(예를 들어, 자궁경부의 암종, 자궁내막 폴립, 자궁내막 과다형성, 상피내 암종(EIC), 자궁내막 암종(예를 들어, 자궁내막암종, 장액성 암종, 투명 세포 암종, 점액성 암종, 편평 세포 암종, 이행 암종, 소세포 암종, 미분화 암종, 중간엽 신생물), 평활근종(예를 들어, 자궁내막 기질 결절, 평활근육종, 자궁내막 기질 육종(ESS), 중간엽 종양), 혼합 상피 및 중간엽 종양(예를 들어, 선섬유종, 암섬유종, 선육종, 암육종(악성 혼합 중배엽 육종-MMMT)), 자궁내막 기질 종양, 자궁내막 악성 밀러 혼합 종양, 임신성 영양모세포 종양(부분 포상기태, 완전 포상기태, 침습성 포상기태, 태반부 종양)), 음문, 질;
- [0272] • 남성 성 기관 조직, 예컨대 전립선, 고환(예를 들어, 생식 세포 종양, 정모세포 고환종), 음경;
- [0273] • 방광(예를 들어, 편평 세포 암종, 요로상피 암종, 방광 요로상피 암종);
- [0274] • 뇌(예를 들어, 신경교종(예를 들어, 성상세포종, 예컨대 비-침윤성, 저등급, 역형성, 신경교아세포종; 핍지교종, 뇌실막세포종), 수막종, 신경절교종, 신경초종(신경집종), 두개인두종, 척삭종, 비호지킨 림프종(NHL), 무통성 비호지킨 림프종(iNHL), 난치성 iNHL, 뇌하수체 종양);
- [0275] • 눈(예를 들어, 망막종, 망막아세포종, 안구 흑색종, 후방 포도막 흑색종, 홍채 과오종);
- [0276] • 두경부(예를 들어, 비인두 암종, 내림프낭 종양(ELST), 표피양 암종, 후두암, 예컨대 편평 세포 암종(SCC) (예를 들어, 성문 암종, 성문상부 암종, 성문하부 암종, 경성문 암종), 상피내 암종, 우체상, 방추 세포, 및 기저양 SCC, 미분화 암종, 후두 선암종, 선양 낭포성 암종, 신경내분비 암종, 후두 육종), 두경부 부신경절종(예를 들어, 경동맥체, 경정맥고실, 미주신경);
- [0277] • 흉선(예를 들어, 흉선종);
- [0278] • 심장(예를 들어, 심장 점액종);

- [0279] **폐**(예를 들어, 소세포 암종(SCLC), 비-소세포 폐 암종(NSCLC), 예컨대 편평 세포 암종(SCC), 선암종, 및 대 세포 암종, 유암종(정형 또는 비정형), 암육종, 폐 아세포종, 거대 세포 암종, 방추 세포 암종, 흉막폐 아세포 종);
- [0280] **림프**(예를 들어, 림프종, 예컨대 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종(NHL), 무통성 비호지킨 림프종(iNHL), 난 치성 iNHL, 엡스타인-바 바이러스(EBV) -관련 림프증식성 질환, 예컨대 B 세포 림프종 및 T 세포 림프종(예를 들어, 버킷 림프종; 대 B 세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL), 외부 세포 림프종, 무통성 B-세포 림프종, 저등급 B 세포 림프종, 피브린-관련 미만성 대세포 림프종; 원발성 삼출액 림프종; 형질아세포성 림프종; 결절외 NK/T 세포 림프종, 비성; 말초 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종, 혈관면역아세포성 T 세포 림프종; 여포성 T 세포 림프종; 전신 T 세포 림프종), 림프관평활근종);
- [0281] **중추신경계(CNS)**(예를 들어, 신경교종, 예컨대 성상세포성 종양(예를 들어, 모양세포성 성상세포종, 모양점액 성 성상세포종, 뇌실막하 거대 세포 성상세포종, 다형성 잔토성상세포종, 미만성 성상세포종, 원섬유성 성상세포종, 팽대세포성 성상세포종, 원형질성 성상세포종, 역형성 성상세포종, 신경교아세포종(예를 들어, 거대 세포 신경교아세포종, 신경교육종, 신경교아세포종 다형성), 및 대뇌 신경교종), 핍지교 종양(예를 들어, 핍지교종, 역형성 핍지교종), 핍지교성상세포 종양(예를 들어, 핍지교성상세포종, 역형성 핍지교성상세포종), 뇌실막 종양(예를 들어, 뇌실막하세포종, 점액유두상 뇌실막세포종, 뇌실막세포종(예를 들어, 세포성, 유두상, 투명 세포, 띠뇌실막세포성), 역형성 뇌실막세포종), 시신경교종, 및 비-신경교종(예를 들어, 맥락막종 종양, 신경원 및 혼합 신경원-신경교 종양, 송과체 부위 종양, 배아 종양, 수아세포종, 수막 종양, 원발성 CNS 림프종, 생식 세포 종양, 뇌하수체 선종, 두개 및 척추주변 신경 종양, 스텔라 영역 종양); 신경섬유종, 수막종, 말초 신경초 종양, 말초 신경아세포 종양(신경아세포종, 신경절신경아세포종, 신경절신경종을 제한 없이 포함함), 19번 삼염색체 뇌실막세포종);
- [0282] **신경내분비 조직**(예를 들어, 부신경절 시스템, 예컨대 부신 수질(크롬친화세포종) 및 추가-부신 부신경절((추가-부신) 부신경절종);
- [0283] **피부**(예를 들어, 투명 세포 한선종, 피부 양성 섬유 조직구종, 원주종, 한선종, 흑색종(피부 흑색종, 점막 흑색종을 포함함), 기저 세포 암종, 모기질종, 스피츠 종양); 및
- [0284] **연조직**(예를 들어, 공격성 혈관점액종, 폐포형문근육종, 포상 연부 육종, 혈관섬유종, 혈관종양 섬유성 조직 구종, 활막 육종, 이상성 활막 육종, 투명 세포 육종, 용기성 피부섬유육종, 테스모이드형 섬유종증, 소원형세포 종양, 테스모플라스틱 소원형세포 종양, 탄력섬유종, 배아 횡문근육종, 유잉 종양/원시 신경외배엽 종양(PNET), 골격외 점액성 연골육종, 골외성 골육종, 척추주변 육종, 염증성 근섬유아세포 종양, 지방아세포종, 지방종, 연골양 지방종, 지방육종 / 악성 지방종성 종양, 지방육종, 점액성 지방육종, 섬유점액성 육종, 림프관평활근종, 악성 근상피종, 연부의 악성 흑색종, 근상피 암종, 근상피종, 점액염증성 섬유아세포성 육종, 미분화 육종, 주위세포종, 횡문근육종, 비-횡문근육종 연조직 육종(NRSTS), 연조직 평활근육종, 미분화 육종, 고분화 지방육종으로 이루어진 군으로부터 선택된 조직 또는 기관 내의, 또는 이들로부터 발생하는 고품 종양을 갖는다.
- [0285] 일부 실시 형태에서, 대상은 혈액암, 예를 들어, 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프아구성 백혈병(ALL), B-세포 ALL, 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 질환(MPD), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(PLL), 미분화 백혈병), 림프종(예를 들어, 소림프구성 림프종(SLL), 외부 세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), T-세포 림프종, B-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 변연부 림프종(MZL), 발테스트롬 거대글로불린혈증(WM)), 및/또는 골수종(예를 들어, 다발성 골수종(MM))을 갖는다.
- [0286] 일부 실시 형태에서, 대상은 통상적인 수지상 세포(cDC)로 침윤되는 종양을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 종양 침윤 수지상 세포는 C-C 모티프 케모카인 수용체 5(CCR5, CD195) 및/또는 X-C 모티프 케모카인 수용체 1(XCR1)을 그들의 세포 표면 상에 발현하고/하거나 CXCL9/10을 생성한다. cDC1에 의한 XCR1 및 CCR5의 발현은 이들 케모카인 수용체에 대한 리간드, XCL1 및 CCL4/5를 생성하는 세포독성 림프구에 의한 국소 동원을 가능하게 한다. CXCL9/10을 생성하는 cDC1 능력은 CXCR3을 발현하는 이펙터 및 기억 CTL의 국소 동원을 촉진한다. 문헌 [Cancel, et al., Front Immunol. (2019) 10:9]. 일부 실시 형태에서, 종양 침윤 수지상 세포는 XCR1, 인터페론 조절 인자 8(IRF8), 세포 부착 분자 1(CADM1), C-타입 렉틴 도메인 함유 9A(CLEC9A, CD370), 및 트롬보모듈린(THBD)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포 표면 단백질을 발현하며, 이는 cDC1 아형을 식별

한다. 일부 실시 형태에서, 종양 침윤 수지상 세포는 XCR1, IRF8, CADM1, CLEC9A, THBD, 코핀 3(CPNE3), 카르복시펩티다제 난황형성 유사(CPVL), N-아실에탄올아민 산 아마미다제(NAAA), 시스타틴 C(CST3), WDFY 패밀리 멤버 4(WDFY4), 및 갈락틴 2(LGALS2)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 발현하며, 이는 cDC1 아형을 식별한다. cDC1 세포는 CD8+ T 세포에 대한 효율적인 항원 교차-제시자(antigen cross-presenter)이다. 일부 실시 형태에서, 종양 침윤 수지상 세포는 CD1A, CD1C, CD1E, 신호 조절 단백질 알파(SIRPA; CD172A), CD207, 및 IgE 수용체 Ia의 Fc 단편(FCER1A)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포 표면 단백질을 발현하며, 이는 cDC2 아형을 식별한다. 일부 실시 형태에서, 종양 침윤 수지상 세포는 CD1A, CD1C, CD1E, SIRPA, FCER1A, CD207, HLA-DQA2, HLA-DQB2, IgG 결합 단백질의 Fc 단편(FCGBP), S100 칼슘 결합 단백질 B(S100B), NDRG 패밀리 멤버 2(NDRG2), 인터류킨 22 수용체 서브유닛 알파 2(IL22RA2), 및 콘드로아드헤린(CHAD)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포 표면 단백질을 발현하며, 이는 cDC2 아형을 식별한다. cDC2 세포는 CD4+ T 세포와 우선적으로 상호작용한다. 일부 실시 형태에서, 종양 침윤 수지상 세포는 염기성 류신 지퍼 ATF-유사 전사 인자 3(BATF3) 및 인터페론 조절 인자 8(IRF8)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 발현하며, “활성화된” DC 표현형 또는 hDC3 아형을 식별한다. 일부 실시 형태에서, 종양 침윤 수지상 세포는 BATF3, IRF8, C-C 모티프 케모카인 리간드 22(CCL22), 림프구 항원 75(LY75), C-C 모티프 케모카인 수용체 7(CCR7), 단백질 O-글루코실트랜스퍼라제 1(POGLUT1), 라이신 데메틸라제 2B(KDM2B), INSM 전사 억제제 1(INSM1), 및 UV 방사선 저항성 관련(UVRAG)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 발현하며, “활성화된” DC 표현형 또는 hDC3 아형을 식별한다. 다양한 수지상 세포 아형의 발현 시그니처는 문헌[Zilionis et al., Immunity (2019) 50, 1317-1334]에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, 종양 침윤 수지상 세포는 XCR1, BATF3, IRF8, CLEC9A, 및 THBD로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포 표면 단백질을 발현한다.

[0287]

본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 단백질의 투여는 종양 내로의 골수 세포(예를 들어, T-세포, NK 세포, 및 수지상 세포)의 확장 및/또는 침윤을 촉진하거나 증가시킬 수 있다. 추가로, 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 단백질의 투여는 면역 체크포인트 억제제의 항종양 효과 또는 효능을 개선하고/하거나 증가시키고/시키거나 향상시키고/시키거나 촉진할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대상은 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 수용체를 검출 가능하게 발현하거나 과발현하는 암을 갖는다. 특정 실시 형태에서, 종양 내의 세포(예를 들어, 종양 내의 종양 세포, T 세포, 및/또는 NK 세포)의 약 50% 초과는 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 단백질을 검출 가능하게 발현한다(예를 들어, 대상은 소위 “핫” 암 또는 종양을 가짐). 일부 실시 형태에서, 종양 내의 세포(예를 들어, 종양 내의 종양 세포, T 세포, 및/또는 NK 세포)의 약 1% 초과 및 약 50% 미만은 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 단백질을 검출 가능하게 발현한다(예를 들어, 대상은 소위 “웜” 암 또는 종양을 가짐). 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 세포 표면 면역 체크포인트 수용체는 CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48(SLAMF2), 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2, CD28H), CD84(LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1(CD20), CD244(SLAMF4); CD276 (B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 수퍼패밀리 멤버 11(IGSF11, VSIG3); 자연 살해 세포 세포독성 수용체 3 리간드 1(NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-관련 2(HHLA2, B7H7); 유도성 T 세포 공동자극제(ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공동자극제 리간드(ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40); TNF 수퍼패밀리 멤버 4(TNFSF4, OX40L); TNFRSF8(CD30), TNFSF8(CD30L); TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9(CD137), TNFSF9(CD137L); TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10(TRAIL); TNFRSF14(HVEM, CD270), TNFSF14(HVEML); CD272(B 및 T 림프구 관련(BTLA)); TNFRSF17(BCMA, CD269), TNFSF13B(BAFF); TNFRSF18(GITR), TNFSF18(GITRL); MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 A(MICA); MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 B(MICB); CD274(CD274, PDL1, PD-L1); 세포 예정사 1 리간드 2(PDCD1LG2, PD-L2, CD273); 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152); CD80(B7-1), CD28; 넥틴 세포 부착 분자 2(NECTIN2, CD112); CD226(DNAM-1); 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 부착 분자(PVR, CD155); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT); T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 4(TIMD4; TIM4); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈락틴 9(LGALS9); 신호전달 림프구성 활성화 분자 패밀리 멤버 1(SLAMF1, SLAM, CD150); 림프구 항원 9(LY9, CD229, SLAMF3); SLAM 패밀리 멤버 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7, CD319); UL16 결합 단백질 1(ULBP1); UL16 결합 단백질 2(ULBP2); UL16 결합 단백질 3(ULBP3); 레티노산 초기 전사체 1E(RAET1E; ULBP4); 레티노산 초기 전사체 1G(RAET1G; ULBP5); 레티노산 초기 전사체 1L(RAET1L; ULBP6); 림프구 활성화 3(CD223); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A); 살해 세포 렉틴 유사 수

용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314); 살해 세포 력틴 유사 수용체 C2(KLRC2, CD159c, NKG2C); 살해 세포 력틴 유사 수용체 C3(KLRC3, NKG2E); 살해 세포 력틴 유사 수용체 C4(KLRC4, NKG2F); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해 세포 력틴 유사 수용체 D1(KLRD1); 살해 세포 력틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); 시알산 결합 Ig 유사 력틴 7(SIGLEC7); 및 시알산 결합 Ig 유사 력틴 9(SIGLEC9)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0288] 본 명세서에 기재된 FLT3L-Fc 변이체는 림프구감소증 또는 호중구감소증의 영향을 역전시키거나 그로부터의 회복을 촉진하거나 가속시키기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 림프구고갈 화학요법 치료법, 예를 들어, 알킬화제, 예컨대 클로람부실 또는 사이클로포스파미드, 또는 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 피리미딘 뉴클레오시드, 예컨대 사이타라빈 및 퓨린 뉴클레오시드, 예컨대 클라트리빈, 펜토스타틴, 및 플루다라빈을 받거나 겪은 결과로서, 대상은 호중구감소증 또는 림프구감소증을 갖는다, 예를 들어, 문헌 [Lowe, et al., Gene Therapy (2018) 25:176-191]을 참조한다. 특정 실시 형태에서, 본 방법은 (a) 환자에게 림프구고갈 화학요법 치료법을 적용하는 단계; (b) 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계; 및 (c) 본 명세서에 기재된 바와 같은 세포 요법을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예시적인 림프구고갈 화학요법 치료법은, 상관관계가 있는 유익한 바이오마커와 함께, 모든 목적을 위해 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된 제WO 2016/191756호 및 제WO 2019/079564호에 기재되어 있다. 특정 실시 형태에서, 림프구고갈 화학요법 치료법은 환자에게 사이클로포스파미드의 용량(200 mg/m²/일 내지 2000 mg/m²/일) 및 플루다라빈의 용량(20 mg/m²/일 내지 900 mg/m²/일)을 투여하는 단계를 포함한다. 그러한 용량 치료법 중 하나는, 예를 들어, 세포 요법(예를 들어, 키메라 항원 수용체를 갖는 이펙터 세포)의 치료적 유효량을 환자에게 투여하기 전에, 환자에게 약 500 mg/m²/일의 사이클로포스파미드 및 약 60 mg/m²/일의 플루다라빈을 3 일 동안 매일 투여하는 단계를 포함하는, 환자를 치료하는 단계를 포함한다. 다른 예에서, 일부 실시 형태에서는, 예를 들어, 세포 요법(예를 들어, 키메라 항원 수용체를 갖는 이펙터 세포)의 치료적 유효량을 환자에게 투여하기 전 제5일, 제4일, 및 제3일에 사이클로포스파미드 500 mg/m² IV 및 플루다라빈 30 mg/m² IV의 림프구고갈 화학요법 치료법을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 대상은 화학요법에 대해 무경험이거나 화학요법을 받은 적이 없다. 일부 실시 형태에서, 대상은 골수 세포를 갖는다(예를 들어, 골수 세포가 고갈되지 않음).

[0289] 일부 실시 형태에서, 대상은 암을 야기하거나 유발하거나 암과 관련된 FLT3 수용체를 인코딩하는 유전자 내의 돌연변이, 예를 들어, FLT3 수용체의 구성성 신호전달과 관련된 FLT3 돌연변이, 예를 들어, 급성 골수성 백혈병 (AML)과 관련된 FLT3 돌연변이를 갖지 않는다. 예를 들어, 특정 실시 형태에서 대상은, 엑손 14 및 15에서 발생하며 성인 급성 골수성 백혈병(AML)에서 가장 우세한 체세포 돌연변이 중 하나인 FMS-관련 티로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 내부 순차 중복(ITD: internal tandem duplication)을 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서 대상은, 티로신 키나제 도메인(TKD) 돌연변이를 인코딩하는, 코돈 835에 영향을 미치는 엑손 20 내의 FLT3 유전자 내의 돌연변이를 갖지 않으며, 이는 성체 AML에서 상대적으로 빈번하게 발생한다. 일부 실시 형태에서, 대상은 아미노산 위치 D835에 영향을 미치는 점 돌연변이(예를 들어, D835Y, D835V, 및 D835H 아미노산 치환을 유발함) 및/또는 TKD 내의 I836을 갖지 않는다. 예를 들어, 문헌[Azari-Yam, et al., Clin Lab. (2016) 62(10):2011-2017]; 문헌[Han, et al., Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. (2009) 17(5):1135-9]; 문헌[Shoji, et al., Rinsho Byori. (2017) 65(1):44-5]; 및 문헌[Liang, et al., Leukemia. (2003) 17(5):883-6]을 참조한다.

[0290] **8. 조합 요법**

[0291] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 추가의 치료제, 예를 들어, 억제성 면역 체크포인트 차단제 또는 억제제, 자극성 면역 체크포인트 자극제, 작용제 또는 활성화제, 화학치료제, 항암제, 항바이러스제, 방사성치료제, 항신생물제, 항증식제, 항-혈관형성제, 항염증제, 면역치료제, 치료 항원-결합 분자(임의의 형식의 모노- 및 다중-특이적 항체 및 이의 단편(예를 들어, DARTs®, Duobodies®, BiTEs®, BiKEs, TriKEs, XmAbs®, TandAbs®, scFvs, Fabs, Fab 유도체를 제한 없이 포함함), 이중특이적 항체, 비-면역글로불린 항체 모방체(예를 들어, 아드빅틴, 아피바디 분자, 아필린, 아피머, 아피틴, 알파바디, 안티칼린, 펩티드 앵타머, 아르마딜로 반복 단백질(ARM), 아트리머, 아비머, 설계된 안키린 반복 단백질(DARPin®), 피노머, 노틴, 쿠니츠 도메인 펩티드, 모노바디, 및 나노CLAMP를 제한 없이 포함함), 항체-약

물 접합체(ADC), 종양용해성 바이러스, 유전자 변형체 또는 편집체, 예를 들어, T-세포 면역치료제, NK-세포 면역치료제, 또는 대식세포 면역치료제, 조작된 T-세포 수용체(TCR-T)를 포함하는 세포를 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 세포, 또는 이들의 임의의 조합과 조합된다.

[0292] **예시적인 표적**

[0293] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는, 아벨슨(Abelson) 뮤린 백혈병 바이러스 종양유전자 호몰로그 1 유전자(ABL, 예컨대 ABL1), 아세틸-CoA 카르복실라제(예컨대 ACC1/2), 활성화된 CDC 키나제(ACK, 예컨대 ACK1), 아데노신 데아미나제, 아데노신 수용체(예컨대 A2B, A2a, A3), 아데닐레이트 사이클라제, ADP 리보실 사이클라제-1, 부신피질자극 호르몬 수용체(ACTH), 에어로라이신, AKT1 유전자, A1k-5 단백질 키나제, 알칼라인 포스파타제, 알파 1 아드레날린 수용체, 알파 2 아드레날린 수용체, 알파-케토글루타레이트 데하이드로게나제(KGDH), 아미노펩티다제 N, AMP 활성화 단백질 키나제, 역형성 림프종 키나제(ALK, 예컨대 ALK1), 안드로겐 수용체, 안지오프이텐(예컨대 리간드-1, 리간드-2), 안지오텐시노젠(AGT) 유전자, 뮤린 흉선종 바이러스 종양유전자 호몰로그 1(AKT) 단백질 키나제(예컨대 AKT1, AKT2, AKT3), 아포지질단백질 A-I(APOA1) 유전자, 세포자멸 유도 인자, 세포자멸 단백질(예컨대 1, 2), 세포자멸 신호-조절 키나제(ASK, 예컨대 ASK1), 아르기나제(I), 아르기닌 데아미나제, 아로마타제, 아스테로이드 호몰로그 1(ASTE1) 유전자, 모세혈관확장성 운동실조증 및 Rad 3 관련(ATR) 세린/트레오닌 단백질 키나제, 오로라 단백질 키나제(예컨대 1, 2), Ax1 티로신 키나제 수용체, 4-1BB 리간드(CD137L), 바콜로바이러스 IAP 반복 함유 5(BIRC5) 유전자, 바시긴, B-세포 림프종 2(BCL2) 유전자, Bc12 결합 성분 3, Bc12 단백질, BCL2L1 유전자, BCR(브레이크포인트 클러스터 영역) 단백질 및 유전자, 베타 아드레날린 수용체, 베타-카테닌, B-림프구 항원 CD19, B-림프구 항원 CD20, B-림프구 세포 부착 분자, B-림프구 자극제 리간드, 골 형성 단백질-10 리간드, 골 형성 단백질-9 리간드 조절제, 브라키우리 단백질, 브라디키닌 수용체, B-Raf 원-종양유전자(BRAF), Brc-Ab1 티로신 키나제, 브로모도메인 및 외부 도메인(BET) 브로모도메인 함유 단백질(예컨대 BRD2, BRD3, BRD4), 브루톤 티로신 키나제(BTK), 칼모듈린, 칼모듈린-의존적 단백질 키나제(CaMK, 예컨대 CAMKII), 암 고환 항원 2, 암 고환 항원 NY-ESO-1, 암/고환 항원 1B(CTAG1) 유전자, 칸나비노이드 수용체(예컨대 CB1, CB2), 탄산무수화효소, 카제인 키나제(CK, 예컨대 CKI, CKII), 카스파제(예컨대 카스파제-3, 카스파제-7, 카스파제-9), 카스파제 8 세포자멸-관련 시스테인 펩티다제 CASP8-FADD-유사 조절제, 카스파제 동원 도메인 단백질-15, 카텝신 G, CCR5 유전자, CDK-활성화 키나제(CAK), 체크포인트 키나제(예컨대 CHK1, CHK2), 케모카인(C-C 모티프) 수용체(예컨대 CCR2, CCR4, CCR5, CCR8), 케모카인(C-X-C 모티프) 수용체(예컨대 CXCR1, CXCR2, CXCR3, 및 CXCR4), 케모카인 CC21 리간드, 콜레스티스토키닌 CCK2 수용체, 융모성 고나도트로핀, c-Kit(티로신-단백질 키나제 Kit 또는 CD117), CISH(사이토카인-유도성 SH2-함유 단백질), 클라우딘(예컨대 6, 18), 분화 클러스터(CD), 예컨대 CD4, CD27, CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, CD40 리간드 수용체, CD40 리간드, CD40LG 유전자, CD44, CD45, CD47, CD49b, CD51, CD52, CD55, CD58, CD66e(CEACAM6), CD70 유전자, CD74, CD79, CD79b, CD79B 유전자, CD80, CD95, CD99, CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, CD276 항원; 클러스테린(CLU) 유전자, 클러스테린, c-Met(간세포 성장 인자 수용체(HGFR)), 보체 C3, 결합 조직 성장 인자, COP9 시그날로솜 서브유닛 5, CSF-1(콜로니-자극 인자 1 수용체), CSF2 유전자, CTLA-4(세포독성 T-림프구 단백질 4) 수용체, C-타입 렉틴 도메인 단백질 9A(CLEC9A), 사이클린 D1, 사이클린 G1, 사이클린-의존성 키나제(CDK, 예컨대 CDK1, CDK1B, CDK2-9), 사이클로옥시게나제(예컨대 COX1, COX2), CYP2B1 유전자, 시스테인 팔미토일트랜스퍼라제 호저, 사이토크롬 P450 11B2, 사이토크롬 P450 17, 사이토크롬 P450 17A1, 사이토크롬 P450 2D6, 사이토크롬 P450 3A4, 사이토크롬 P450 리덕타제, 사이토카인 신호전달-1, 사이토카인 신호전달-3, 세포질 아이소시트레이트 데하이드로게나제, 사이토신 데아미나제, 사이토신 DNA 메틸트랜스퍼라제, 세포독성 T-림프구 단백질-4, DDR2 유전자, 사멸 수용체 5(DR5, TRAILR2), 사멸 수용체 4(DR4, TRAILR1), 델타-유사 단백질 리간드(예컨대 3, 4), 데옥시리보뉴클레아제, Dickkopf-1 리간드, 다이하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR), 다이하이드로피리미딘 데하이드로게나제, 다이펩티딜 펩티다제 IV, 디스코이딘 도메인 수용체(DDR, 예컨대 DDR1), DNA 결합 단백질(예컨대 HU-베타), DNA 의존성 단백질 키나제, DNA 자이라제, DNA 메틸트랜스퍼라제, DNA 중합효소(예컨대 알파), DNA 프라이마제, dUTP 피로포스파타제, L-도파크롬 상호변이효소, 극피동물 미세소관 유사 단백질 4, EGFR 티로신 키나제 수용체, 엘라스타제, 연장 인자 1 알파 2, 연장 인자 2, 엔도글린, 엔도뉴클레아제, 엔도플라스민, 엔도시알린, 엔도스타틴, 엔도텔린(예컨대 ET-A, ET-B), 제스테 호몰로그 2의 인헨서(EZH2), 예프린(EPH) 티로신 키나제(예컨대 EphA3, EphB4), 예프린 B2 리간드, 표피 성장 인자, 표피 성장 인자 수용체(EGFR), 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 유전자, 에피겐, 상피 세포 부착 분자(EpCAM), Erb-b2(v-erb-b2 조류 적혈구성 백혈병 바이러스 종양유전자 호몰로그 2) 티로신 키나제 수용체, Erb-b3 티로신 키나제 수용체, Erb-b4 티로신 키나제 수용체, E-셀렉틴, 에스트라디올 17 베타 데하이드로게나제, 에스트로젠 수용체(예컨대 알파, 베타), 에스트로젠 관련 수용체, 진핵 번역 개시 인자 5A(EIF5A) 유

전자, 엑스포르틴 1, 세포의 신호 관련 키나제(예컨대 1, 2), 세포의 신호-조절 키나제(ERK), 인자(예컨대 Xa, VIIa), 파르네소이드 x 수용체(FXR), Fas 리간드, 지방산 신타제(FASN), 페리틴, FGF-2 리간드, FGF-5 리간드, 섬유아세포 성장 인자(FGF, 예컨대 FGF1, FGF2, FGF4), 피브로블린, 국소 부착 키나제(FAK, 예컨대 FAK2), 플레이트 하이드롤라제 전립선-특이적 막 항원 1(FOLH1), 플레이트 수용체(예컨대 알파), 플레이트, 플레이트 수용체 1, FYN 티로신 키나제, 쌍을 이룬 염기성 아미노산 절단 효소(FURIN), 베타-글루쿠로니다제, 갈락토실트랜스퍼라제, 갈락틴-3, 강글리오사이드 GD2, 글루코코르티코이드, 글루코코르티코이드-유도 TNFR-관련 단백질 GTR 수용체, 글루타메이트 카르복시펩티다제 II, 글루타미나제, 글루타티온 S-트랜스퍼라제 P, 글리코겐 신타제 키나제(GSK, 예컨대 3-베타), 글리피칸 3 (GPC3), 고나도트로핀-방출 호르몬(GNRH), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF) 수용체, 과립구-콜로니 자극 인자(GCSF) 리간드, 성장 인자 수용체-결합 단백질 2(GRB2), Grp78(78 kDa 글루코스-조절 단백질) 칼슘 결합 단백질, 분자 샤프론 groEL2 유전자, 험 옥시게나제 1(HO1), 험 옥시게나제 2(HO2), 열 충격 단백질(예컨대 27, 70, 90 알파, 베타), 열 충격 단백질 유전자, 열 안정성 장독소 수용체, 헤지호그 단백질, 헤파라나제, 간세포 성장 인자, HERV-H LTR 관련 단백질 2, 핵소스 키나제, 히스타민 H2 수용체, 히스톤 메틸트랜스퍼라제(DOTIL), 히스톤 데아세틸라제(HDAC, 예컨대 1, 2, 3, 6, 10, 11), 히스톤 H1, 히스톤 H3, HLA 클래스 I 항원(A-2 알파), HLA 클래스 II 항원, HLA 클래스 I 항원 알파 G(HLA-G), 비-고전적 HLA, 호메오박스 단백질 NANOG, HSPB1 유전자, 인간 백혈구 항원(HLA), 인간 유두종 바이러스(예컨대 E6, E7) 단백질, 히알루론산, 히알루로니다제, 저산소증 유도성 인자-1 알파(HIF1 α), 모계 각인 발현 전사체 (Imprinted Maternally Expressed Transcript)(H19) 유전자, 미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 키나제 1(MAP4K1), 티로신-단백질 키나제 HCK, I-카파-B 키나제(IKK, 예컨대 IKKbe), IL-1 알파, IL-1 베타, IL-12, IL-12 유전자, IL-15, IL-17, IL-2 유전자, IL-2 수용체 알파 서브유닛, IL-2, IL-3 수용체, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, 면역글로불린(예컨대 G, G1, G2, K, M), 면역글로불린 Fc 수용체, 면역글로불린 감마 Fc 수용체(예컨대 I, III, IIIA), 인돌아민 2,3-다이옥시게나제(IDO, 예컨대 IDO1 및 IDO2), 인돌아민 피롤 2,3-다이옥시게나제 1 억제제, 인슐린 수용체, 인슐린-유사 성장 인자(예컨대 1, 2), 인테그린 알파-4/베타-1, 인테그린 알파-4/베타-7, 인테그린 알파-5/베타-1, 인테그린 알파-V/베타-3, 인테그린 알파-V/베타-5, 인테그린 알파-V/베타-6, 세포간 부착 분자 1(ICAM-1), 인터페론(예컨대 알파, 알파 2, 베타, 감마), 흑색종에 부재하는 인터페론 유도성 단백질 2(AIM2), 인터페론 타입 I 수용체, 인터류킨 1 리간드, 인터류킨 13 수용체 알파 2, 인터류킨 2 리간드, 인터류킨-1 수용체-관련 키나제 4(IRAK4), 인터류킨-2, 인터류킨-29 리간드, 아이소시트레이트 데하이드로게나제(예컨대 IDH1, IDH2), 야누스 키나제(JAK, 예컨대 JAK1, JAK2), Jun N 말단 키나제, 칼리크레인-관련 펩티다제 3(KLK3) 유전자, 살해 세포 Ig 유사 수용체, 키나제 삽입 도메인 수용체(KDR), 키네신-유사 단백질 KIF11, 키르스텐 래트 육종 바이러스 종양유전자 호몰로그(KRAS) 유전자, 키스펩틴(KiSS-1) 수용체, KIT 유전자, v-kit 하디-주커만(Hardy-Zuckerman) 4 고양이 육종 바이러스 종양유전자 호몰로그(KIT) 티로신 키나제, 락토페린, 라노스테롤-14 데메틸라제, LDL 수용체 관련 단백질-1, 백혈구 면역글로불린-유사 수용체 서브패밀리 B 멤버 1(ILT2), 백혈구 면역글로불린-유사 수용체 서브패밀리 B 멤버 2(ILT4), 류코트리엔 A4 하이드롤라제, 리스테리오리신, L-셀렉틴, 황체형성 호르몬 수용체, 리아제, 림프구 활성화 유전자 3 단백질(LAG-3), 림프구 항원 75, 림프구 기능 항원-3 수용체, 림프구-특이적 단백질 티로신 키나제(LCK), 림포탁틴, Lyn(Lck/Yes novel) 티로신 키나제, 라이신 데메틸라제(예컨대 KDM1, KDM2, KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), 리소포스파티데이트-1 수용체, 리소좀-관련 막 단백질 패밀리(LAMP) 유전자, 라이실 옥시다제 호몰로그 2, 라이실 옥시다제 단백질(LOX), 라이실 옥시다제-유사 단백질(LOXL, 예컨대 LOXL2), 5-리폭시게나제(5-LOX), 조혈 전구체 키나제 1(HPK1), 간세포 성장 인자 수용체(MET) 유전자, 대식세포 콜로니-자극 인자(MCSF) 리간드, 대식세포 이동 억제 인자, MAGEC1 유전자, MAGEC2 유전자, 주요 볼트 단백질(Major vault protein), MAPK-활성화 단백질 키나제(예컨대 MK2), Mas-관련 G-단백질 결합 수용체, 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP, 예컨대 MMP2, MMP9), Mcl-1 분화 단백질, Mdm2 p53-결합 단백질, Mdm4 단백질, Melan-A(MART-1) 흑색종 항원, 멜라닌세포 단백질 Pmel 17, 멜라닌세포 자극 호르몬 리간드, 흑색종 항원 패밀리 A3(MAGEA3) 유전자, 흑색종 관련 항원(예컨대 1, 2, 3, 6), 막 구리 아민 옥시다제, 메소텔린, MET 티로신 키나제, 대사자극성 글루타메이트 수용체 1, 메탈로리덕타제 STEAP1(전립선의 6 막관통 상피 항원 1), 메타스틴, 메티오닌 아미노펩티다제-2, 메틸트랜스퍼라제, 미토콘드리아 3 케토아실 CoA 티올라제, 미토겐-활성화 단백질 키나제(MAPK), 미토겐-활성화 단백질 키나제(MEK, 예컨대 MEK1, MEK2), mTOR(라파마이신(세린/트레오닌 키나제)의 기전적 표적, mTOR 복합체(예컨대 1,2), 뮤신(예컨대 1, 5A, 16), mut T 호몰로그(MTH, 예컨대 MTH1), Myc 원-종양유전자 단백질, 골수 세포 백혈병 1(MCL1) 유전자, 미리스토일화 알라닌-풍부 단백질 키나제 C 기질(MARCKS) 단백질, NAD ADP 리보실트랜스퍼라제, 나트륨이노 펩티드 수용체 C, 신경 세포 부착 분자 1, 뉴로키닌 1(NK1) 수용체, 뉴로키닌 수용체, 뉴로필린 2, NF 카파 B 활성화 단백질, NIMA-관련 키나제 9(NEK9), 산화질소 신타제, NK 세포 수용체, NK3 수용체, NKG2 A B 활성화 NK 수용체, NLRP3(NACHT LRR PYD 도메인 단백질 3) 조절제, 노르아드레날린 수용

체, 노치(예컨대 노치-2 수용체, 노치-3 수용체, 노치-4 수용체), 핵 적혈구 2-관련 인자 2, 핵 인자(NF) 카파 B, 뉴클레올린, 뉴클레오포스민, 뉴클레오포스민-역형성 림프종 키나제(NPM-ALK), 2 옥소글루타레이트 데하이드로게나제, 2,5-올리고아데닐레이트 신테타제, O-메틸구아닌 DNA 메틸트랜스퍼라제, 오피오이드 수용체(예컨대 델타), 오르니틴 데카르복실라제, 오로테이트 포스포리보실트랜스퍼라제, 고아 핵 호르몬 수용체 NR4A1, 오스테오칼신, 과골세포 분화 인자, 오스테오폰틴, OX-40(종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4 TNFRSF4, 또는 CD134) 수용체, P3 단백질, p38 키나제, p38 MAP 키나제, p53 종양 저해 단백질, 부갑상선 호르몬 리간드, 피육시즘 증식제-활성화 수용체(PPAR, 예컨대 알파, 델타, 감마), P-당단백질(예컨대 1), 포스파타제 및 텐신 호몰로그(PTEN), 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K), 포스포이노시티드-3 키나제(PI3K 예컨대 알파, 델타, 감마), 포스포릴라제 키나제(PK), PKN3 유전자, 태반 성장 인자, 혈소판-유래 성장 인자(PDGF, 예컨대 알파, 베타), 혈소판-유래 성장 인자(PDGF, 예컨대 알파, 베타), 다면발현성 약물 내성 수송체, 플렉신 B1, PLK1 유전자, 폴로-유사 키나제(PLK), 폴로-유사 키나제 1, 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP, 예컨대 PARP1, PARP2 및 PARP3, PARP7, 및 모노-PARP), 흑색종에서 우선적으로 발현되는 항원(PRAME) 유전자, 프레닐-결합 단백질(PrPB), 개연성 있는 전사 인자(Probable transcription factor) PML, 프로게스테론 수용체, 세포 예정사 1(PD-1), 세포 예정사 리간드 1 억제제(PD-L1), 프로사포신(PSAP) 유전자, 프로스타노이드 수용체(EP4), 프로스타글란딘 E2 신타제, 전립선 특이적 항원, 전립선산 포스파타제, 프로테아좀, 단백질 E7, 단백질 파르네실트랜스퍼라제, 단백질 키나제(PK, 예컨대 A, B, C), 단백질 티로신 키나제, 단백질 티로신 포스파타제 베타, 원-종양유전자 세린/트레오닌-단백질 키나제(PIM, 예컨대 PIM-1, PIM-2, PIM-3), P-셀렉틴, 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라제, 퓨린성 수용체 P2X 리간드 개폐 이온 채널 7(P2X7), 피루베이트 데하이드로게나제(PDH), 피루베이트 데하이드로게나제 키나제, 피루베이트 키나제(PYK), 5-알파-리덕타제, Raf 단백질 키나제(예컨대 1, B), RAF1 유전자, Ras 유전자, Ras GTPase, RET 유전자, Ret 티로신 키나제 수용체, 망막아세포종 관련 단백질, 레티노산 수용체(예컨대 감마), 레티노이드 X 수용체, Rheb(뇌에 농축된 Ras 호몰로그) GTPase, Rho(Ras 호몰로그) 관련 단백질 키나제 2, 리보뉴클레아제, 리보뉴클레오티드 리덕타제(예컨대 M2 서브유닛), 리보솜 단백질 S6 키나제, RNA 중합효소(예컨대 I, II), Ron(Recepteur d'Origine Nantais) 티로신 키나제, ROS1(ROS 원-종양유전자 1, 수용체 티로신 키나제) 유전자, Ros1 티로신 키나제, Runt-관련 전사 인자 3, 감마-세크레타제, S100 칼슘 결합 단백질 A9, 근육 내형질 칼슘 ATPase, 카스파제의 제2 미토콘드리아-유래 활성화제(SMAC) 단백질, 분비 프리즐드 관련 단백질-2(Secreted frizzled related protein-2), 분비 포스포리파제 A2, 세마포린-4D, 세린 프로테아제, 세린/트레오닌 키나제(STK), 세린/트레오닌-단백질 키나제(TBK, 예컨대 TBK1), 신호 변환 및 전사(STAT, 예컨대 STAT-1, STAT-3, STAT-5), 신호전달 림프구성 활성화 분자(SLAM) 패밀리 멤버 7, 전립선의 6-막관통 상피 항원(STEAP) 유전자, SL 사이토카인 리간드, 평활화된(SMO) 수용체, 소듐 요오다이드 공동수송체, 소듐 포스페이트 공동수송체 2B, 소마토스타틴 수용체(예컨대 1, 2, 3, 4, 5), 소닉 헤지호그 단백질, 선 오브 세븐리스(SOS: Son of sevenless), 특이적 단백질 1(Sp1) 전사 인자, 스펅고마이엘린 신타제, 스펅고신 키나제(예컨대 1, 2), 스펅고신-1-포스페이트 수용체-1, 비장 티로신 키나제(SYK), SRC 유전자, Src 티로신 키나제, STAT3 유전자, 스테로이드 설파타제, 인터페론 유전자 자극제(STING) 수용체, 인터페론 유전자 자극제 단백질, 기질 세포-유래 인자 1 리간드, SUMO(작은 유비퀴틴-유사 변형체), 슈퍼옥사이드 디스무타제, 사이토카인 신호전달 조절체의 저해제(SOCS), 서바이빈 단백질, 시냅신 3, 신데칸-1, 시뉴클레인 알파, T 세포 표면 당단백질 CD28, tank-결합 키나제(TBK), TATA 박스-결합 단백질-관련 인자 RNA 중합효소 I 서브유닛 B(TAF1B) 유전자, T-세포 CD3 당단백질 체타 사슬, T-세포 분화 항원 CD6, T-세포 번역글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3(TIM-3), T-세포 표면 당단백질 CD8, Tec 단백질 티로신 키나제, Tek 티로신 키나제 수용체, 텔로머라제, 텔로머라제 역전사효소(TERT) 유전자, 테나신, 트롬보포이에틴 수용체, 티미딘 키나제, 티미딘 포스포릴라제, 티미딜레이트 신타제, 티모신(예컨대 알파 1), 갑상선 호르몬 수용체, 갑상선 자극 호르몬 수용체, 조직 인자, TNF 관련 세포자멸 유도 리간드, TNFR1 관련 사멸 도메인 단백질, TNF-관련 세포자멸-유도 리간드(TRAIL) 수용체, TNFSF11 유전자, TNFSF9 유전자, 툴-유사 수용체(TLR 예컨대 1 내지 13), 토포아이소머라제(예컨대 I, II, III), 전사 인자, 트랜스퍼라제, 트랜스페린 (TF); 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1) 및 이의 동형, TGF 베타 2 리간드, 형질전환 성장 인자 TGF-β 수용체 키나제, 트랜스글루타미나제, 전위 관련 단백질, 막관통 당단백질 NMB, Trop-2 칼슘 신호 변환기, 영양막 당단백질(TPBG) 유전자, 영양막 당단백질, 트로포미오신 수용체 키나제(Trk) 수용체(예컨대 TrkA, TrkB, TrkC), 트립토판 5-하이드록실라제, 튜블린, 종양 괴사 인자(TNF, 예컨대 알파, 베타), 종양 괴사 인자 13C 수용체, 종양 진행 유전자2 와(2TPL2), 종양 단백질 53(TP53) 유전자, 종양 저해제 후보 2(TUSC2) 유전자, 종양 특이적 신생항원, 티로시나제, 티로신 하이드록실라제, 티로신 키나제(TK), 티로신 키나제 수용체, 번역글로불린-유사 및 EGF-유사 도메인을 갖는 티로신 키나제(TIE) 수용체, 티로신 단백질 키나제 ABL1 억제제, 유비퀴틴, 유비퀴틴 카르복실 하이드롤라제 아이소자임 L5, 유비퀴틴 티오에스테라제-14, 유비퀴틴-접합 효소 E2I(UBE2I, UBC9), 우레아제, 유로키나제 플라스미노젠 활성화제, 유테로글로빈, 바닐로이드 VR1, 혈관 세포 부착 단백질

1, 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR), T-세포 활성화의 V-도메인 Ig 저해제(VISTA), VEGF-1 수용체, VEGF-2 수용체, VEGF-3 수용체, VEGF-A, VEGF-B, 비덴틴, 비타민 D3 수용체, 원-중양유전자 티로신-단백질 키나제, Mer(Mer 티로신 키나제 수용체 조절제), YAP(Yes-관련 단백질 조절제), Wee-1 단백질 키나제, 윌름 중양 항원 1, 윌름 중양 단백질, WW 도메인 함유 전사 조절제 단백질 1(TAZ), 세포자멸 단백질의 X-연결 억제제, 아연 핑거 단백질 전사 인자, 또는 이들의 임의의 조합을 제한 없이 포함하는 표적(예를 들어, 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드)의 억제제, 작용제, 길항제, 리간드, 조절제, 자극제, 차단제, 활성화제, 또는 저해제를 제한 없이 포함한다.

[0294] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 HBV DNA 중합효소 억제제, 면역조절제, TLR 조절제, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조절 억제제, HBV 치료 백신, HBV 항체, 예컨대 B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중특이적 항체 및 “항체-유사” 치료 단백질(예컨대 DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, Fab 유도체, 또는 TCR-유사 항체), 사이클로필린 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 아르기나제 억제제, PI3K 억제제, IDO 억제제, NOD2의 자극제, HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체, siRNA, miRNA 유전자 요법제, sshRNAs, KDM5 억제제, 또는 핵단백질 조절제(HBV 코어 또는 캡시드 단백질 조절제)를 제한 없이 포함한다.

[0295] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 HBV DNA 중합효소 억제제, 면역조절제, TLR 조절제, HBsAg 억제제, HBV 치료 백신, HBV 항체, 예컨대 B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체, 이중특이적 항체 및 “항체-유사” 치료 단백질(예컨대 DARPins®, 항-pMHC TCR-유사 항체, DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, Fab 유도체, 또는 TCR-유사 항체), 사이클로필린 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 아르기나제 억제제, PI3K 억제제, IDO 억제제, 및 NOD2의 자극제를 제한 없이 포함한다.

[0296] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 HBV DNA 중합효소 억제제, HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체, siRNA, miRNA 유전자 요법제, sshRNA, KDM5 억제제, 및 핵단백질 조절제(HBV 코어 또는 캡시드 단백질 억제제)를 제한 없이 포함한다.

[0297] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 특정 HCV 비구조 단백질의 억제제, 예컨대 NS5A 억제제, NS5B 억제제, NS3 억제제, 또는 이들의 조합을 제한 없이 포함한다.

[0298] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 HIV에 대한 조합 약물, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, HIV 프로테아제 억제제, HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 역전사효소 억제제, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-축매 부위(또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 면역조절제, 면역치료제, 항체-약물 접합체, 유전자 변형제, 유전자 편집제(예컨대 CRISPR/Cas9, 아연 핑거 뉴클레아제, 귀소 뉴클레아제(homing nuclease), 합성 뉴클레아제, TALEN), 세포 요법(예컨대 키메라 항원 수용체 T-세포, CAR-T, 및 조작된 T 세포 수용체, TCR-T, 자가 T 세포 요법), 잠복 역전제, HIV 캡시드를 표적화하는 화합물, 면역-기반 요법, 포스포티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 “항체-유사” 치료 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 아이소머라제 A 조절제, 단백질 다이설파이드 아이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HIV vif 유전자 조절제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조절제, Hck 티로신 키나제 조절제, 혼합 계통 키나제-3(MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조절제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조절제, CD4 조절제, CD4 길항제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로사이클린 조절제, CDK-9 억제제, CCR5 케모카인 길항제, CCR5 유전자 조절제, 수지상 ICAM-3 포착성 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 히알루로니다제 억제제, Nef 길항제, Nef 억제제, 프로테아제-활성화 수용체-1 길항제, TNF 알파 리간드 억제제, PDE4 억제제, 보체 인자 H 조절제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 테옥시시딘 키나제 억제제, 사이클린 의존성 키나제 억제제, 전단백질 전환효소 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 역전사효소 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 약동학 증진제(pharmacokinetic enhancer), HIV 유전자 요법, 및 HIV 백신, 장기 작용 HIV 치료법, 및 피임제, 또는 이들의 임의의 조합을 제한 없이 포함한다. 특정 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 HIV 프로테아제 억제 화합물, HIV 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, HIV 비-뉴클레오티드 역전사효소 억제제, HIV 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, HIV 뉴클레오티드 역전사효소 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제

제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 캡시드 중합 억제제, 약동학 증진제, 및 HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 약동학 증진제를 포함하지 않는다.

[0299] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 HIV 프로테아제 억제제, HIV 역전사효소 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위(또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입(융합) 억제제, HIV 성숙 억제제, HIV 잠복 역전제, HIV 캡시드 억제제, 항-HIV 항체, 또는 이들의 조합을 제한 없이 포함한다.

[0300] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제 및 HIV 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제, 및 HIV 프로테아제 억제 화합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제 및 HIV 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 및 약동학 증진제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 하나 이상의 HIV 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 인테그라제 억제제, 및 약동학 증진제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 2개의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제를 포함한다.

[0301] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 하나 이상의 항바이러스제를 포함한다. 임의의 적합한 항바이러스제가 본 명세서에 기재된 방법에 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 항바이러스제는 5-치환된 2'-데옥시우리딘 유사체, 뉴클레오시드 유사체, 피로포스페이트 유사체, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 프로테아제 억제제, 인테그라제 억제제, 진입 억제제, 비환형 구아노신 유사체, 비환형 뉴클레오시드 포스포네이트 유사체, HCV NS5A/NS5B 억제제, 인플루엔자 바이러스 억제제, 인터페론, 면역자극제, 올리고뉴클레오티드, 항유사분열 억제제, 및 이들의 조합을 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 치료제는 RNA 중합효소 억제제를 포함한다.

[0302] **예시적인 작용 메커니즘**

[0303] 다양한 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 이들의 작용 메커니즘에 의해, 예를 들어, 하기 군으로 분류될 수 있다:

[0304]  항대사물질/항암제, 예컨대 피리미딘 유사체 플록수리딘, 카페시타빈, 사이타라빈, CPX-351(리포좀 사이타라빈, 다우노루비신), 및 TAS-118;

[0305]  퓨린 유사체, 플레이트 길항제(예컨대 프랄라트렉세이트), 클라드리빈, 펜토스타틴, 플루다라빈, 및 관련 억제제;

[0306]  천연 생성물, 예컨대 빈카 알칼로이드(빈블라스틴, 빈크리스틴) 및 미세소관 붕괴인자, 예컨대 탁산(파클리탁셀, 도세탁셀), 빈블라스틴, 노코다졸, 에포틸론, 비노렐빈(NAVELBINE®), 및 에피포도필로톡신(에토포시드, 테니포시드)을 포함하는 항증식제/항유사분열제;

[0307]  DNA 손상제, 예컨대 악티노마이신, 암사크린, 부셀판, 카르보플라틴, 클로람부실, 시스플라틴, 사이클로포스파미드(CYTOXAN®), 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이포스파미드, 멜팔란, 메르클로레타민, 미토마이신 C, 미톡산트론, 니트로소우레아, 프로카르바진, 탁솔, 탁스테레, 테니포시드, 에토포시드, 및 트라이에틸렌티오포스포라미드;

[0308]  DNA-저메틸화제, 예컨대 구아테시타빈(SGI-110), ASTX727;

[0309]  항생제, 예컨대 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 안트라사이클린, 미톡산트론, 블레오마이신, 플리카마이신(미트라마이신);

[0310]  L-아스파라긴을 전신적으로 대사하고 스스로 아스파라긴을 합성하는 역량을 갖지 않는 세포를 제거하는 L-아스파라기나제와 같은 효소;

[0311]  Bcl-2를 표적화하는 DNAi 올리고뉴클레오티드, 예컨대 PNT2258; 잠복성 인간 면역결핍 바이러스(HIV)를 활성화하거나 재활성화하는 제제, 예컨대 파노비노스타트 및 로미렙신;

- [0312] • 아스파라기나제 자극제, 예컨대 크리산타스파제(Erwinase®) 및 GRASPA(ERY-001, ERY-ASP), 칼라스파르가제 페골;
- [0313] • pan-Trk, ROS1, 및 ALK 억제제, 예컨대 엔트렉티닙, TPX-0005; 역형성 림프종 키나제(ALK) 억제제, 예컨대 알렉티닙, 세리티닙;
- [0314] • 항증식성/항유사분열 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드 사이클로포스파미드 및 유사체(예를 들어, 멜팔란, 클로람부실, 헥사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 니트로소우레아(예를 들어, 카르무스틴) 및 유사체, 스트렙토조신, 및 트리아젠(예를 들어, 다카르바진);
- [0315] • 항증식성/항유사분열 항대사물질, 예컨대 폴산 유사체(메토틱세이트);
- [0316] • 백금 배위 착물(예를 들어, 시스플라틴, 옥실로플라티닙, 및 카르보플라틴), 프로카르바진, 하이드록시우레아, 미토탄, 및 아미노글루테티미드;
- [0317] • 호르몬, 호르몬 유사체(예를 들어, 에스트로겐, 타목시펜, 고세렐린, 비칼루타미드, 및 닐루타미드), 및 아로마타제 억제제(예를 들어, 레트로졸 및 아나스트로졸);
- [0318] • 항혈소판제; 항응고제, 예컨대 헤파린, 합성 헤파린 염, 및 트롬빈의 다른 억제제;
- [0319] • 섬유소 용해제, 예컨대 조직 플라스미노겐 활성화제, 스트렙토키나제, 유로키나제, 아스피린, 다이피리다몰, 티클로피딘, 및 클로피도그렐;
- [0320] • 항이동제; 항분비제(예를 들어, 브레벨딘);
- [0321] • 면역억제제, 예컨대 타크롤리무스, 시롤리무스, 아자티오프린, 및 마이코페놀레이트;
- [0322] • 성장 인자 억제제, 및 혈관 내피 성장 인자 억제제;
- [0323] • 섬유아세포 성장 인자 억제제, 예컨대 FPA14;
- [0324] • 항-VEGFR 항체, 예컨대 IMC-3C5, GNR-011, 타니비루맙, LYN-00101;
- [0325] • 항-VEGF/DDL4 항체, 예컨대 ABT-165;
- [0326] • 항-카드헤린 항체, 예컨대 HKT-288;
- [0327] • 항-CD52 항체, 예컨대 알렘투주맙;
- [0328] • 항-CD70 항체, 예컨대 AMG-172;
- [0329] • 항-류신-풍부 반복 함유 15(LRRC15) 항체, 예컨대 ABBV-085, ARGX-110;
- [0330] • 안지오텐신 수용체 차단제, 산화질소 공여체;
- [0331] • 안티센스 올리고뉴클레오티드, 예컨대 AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100(프렉시게베르센), IONIS-STAT3-2.5Rx;
- [0332] • DNA 간섭 올리고뉴클레오티드, 예컨대 PNT2258, AZD-9150;
- [0333] • 항-안지오프이에틴(ANG)-2 항체, 예컨대 MEDI3617 및 LY3127804;
- [0334] • 항-ANG-1/ANG-2 항체, 예컨대 AMG-780;
- [0335] • 항-CSF1R 항체, 예컨대 에막투주맙, LY3022855, AMG-820, FPA-008(카비칼리주맙);

- [0336]  항-CD40 항체, 예컨대 RG7876, SEA-CD40, APX-005M, ABBV-428;
- [0337]  항-엔도글린 항체, 예컨대 TRC105(카로톡시맵);
- [0338]  항-CD45 항체, 예컨대 131I-BC8(로맵-B); 항-HER3 항체, 예컨대 LJM716, GSK2849330;
- [0339]  항-MET/EGFR 항체, 예컨대 LY3164530;
- [0340]  항-EGFR 항체, 예컨대 ABT-414, AMG-595, 네시투무맵, ABBV-221, 데파톡시주맵 마포도틴(ABT-414), 토무조톡시맵, ABT-806, 백티빅스, 모도톡시맵, RM-1929;
- [0341]  항-HER2 항체, 예컨대 HERCEPTIN®(트라스투주맵), 마르케톡시맵, MEDI4276, BAT-8001, 페르투주맵(Perjeta), ZW25(세포외 도메인 2 및 4를 표적화하는 이중특이적 HER2-지향 항체; 문헌[Cancer Discov. 2019 Jan;9(1):8; PMID: 30504239]);
- [0342]  HER2 억제제, 예컨대 네라티닙, 투카티닙(ONT-380);
- [0343]  EGFR/ErbB2/Ephb4 억제제, 예컨대 테세바티닙;
- [0344]  항-ERBB 항체, 예컨대 CDX-3379, HLX-02, 세리반투맵;
- [0345]  EGFR/ErbB-2 억제제, 예컨대 발리티닙;
- [0346]  돌연변이 선택적 EGFR 억제제, 예컨대 PF-06747775, EGF816(나자르티닙), ASP8273, ACEA-0010, BI-1482694;
- [0347]  항-HLA-DR 항체, 예컨대 IMMU-114;
- [0348]  항-IL-3 항체, 예컨대 JNJ-56022473;
- [0349]  항-TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40; NCBI 유전자 번호 7293) 항체, 예컨대 MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562(타볼릭시주맵), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368; 및 국제 특허 출원 공개 제WO 2016/179517호, 제WO 2017/096179호, 제WO 2017/096182호, 제WO 2017/096281호, 및 제WO 2018/089628호에 기재된 것들;
- [0350]  항-TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 18(TNFRSF18, GITR; NCBI 유전자 번호 8784) 항체, 예컨대 MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323; 및, 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 제WO 2017/096179호, 제WO 2017/096276호, 제WO 2017/096189호; 및 제WO 2018/089628호에 기재된 것들;
- [0351]  항-TNFRSF4(OX40)/TNFRSF18(GITR) 이중특이적 항체, 예컨대 국제 특허 출원 공개 제WO 2017/096179호 및 제WO 2018/089628호에 기재된 것들;
- [0352]  항-EphA3 항체, 예컨대 KB-004;
- [0353]  항-CD20 항체, 예컨대 오비누투주맵, IGN-002;
- [0354]  항-CD37 항체, 예컨대 AGS67E, 오틀레르투주맵(TRU-016);
- [0355]  항-ENPP3 항체, 예컨대 AGS-16C3F;
- [0356]  항-FGFR-3 항체, 예컨대 LY3076226, B-701;
- [0357]  항-FGFR-2 항체, 예컨대 GAL-F2;
- [0358]  항-C5 항체, 예컨대 ALXN-1210;
- [0359]  항-CD27 항체, 예컨대 발릴루맵(CDX-1127);

- [0360] • 항-TROP-2 항체, 예컨대 IMMU-132;
- [0361] • 항- NKG2a 항체, 예컨대 모날리주맙;
- [0362] • 항-VISTA 항체, 예컨대 HMBD-002;
- [0363] • 항-PVRIG 항체, 예컨대 COM-701;
- [0364] • 항-EpCAM 항체, 예컨대 VB4-845;
- [0365] • TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 17(TNFRSF17, BCMA)에 대한 항체, 예컨대 GSK-2857916;
- [0366] • 항-CEA 항체, 예컨대 RG-7813;
- [0367] • 항-분화 클러스터 3(CD3) 항체, 예컨대 MGD015; 항-플레이트 수용체 알파 항체, 예컨대 IMG853;
- [0368] • epha2 억제제, 예컨대 MM-310;
- [0369] • 항 LAG-3(림프구-활성화) 항체, 예컨대 렐라틀리맙(ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767, INCAGN2385;
- [0370] • raf 키나제/VEGFR 억제제, 예컨대 RAF-265;
- [0371] • 폴리콤 단백질(EED) 억제제, 예컨대 MAK683;
- [0372] • 항-섬유아세포 활성화 단백질(FAP)/IL-2R 항체, 예컨대 RG7461;
- [0373] • 항-섬유아세포 활성화 단백질(FAP)/TRAIL-R2 항체, 예컨대 RG7386;
- [0374] • 항-푸코실-GM1 항체, 예컨대 BMS-986012;
- [0375] • p38 MAP 키나제 억제제, 예컨대 칼리메티닙;
- [0376] • PRMT1 억제제, 예컨대 MS203;
- [0377] • 스펅고신 키나제2(SK2) 억제제, 예컨대 오파가닙;
- [0378] • 핵 적혈구 2-관련 인자 2 자극제, 예컨대 오마벨록솔론(RTA-408);
- [0379] • 트로포미오신 수용체 키나제(TRK) 억제제, 예컨대 LOXO-195, ONO-7579;
- [0380] • 항-ICOS 항체, 예컨대 JTX-2011, GSK3359609;
- [0381] • ICOS 작용제, 예컨대 ICOS-L.COMP(문헌[Gariepy, J. et al. 106th Annu Meet Am Assoc Immunologists (AAI) (May 9-13, San Diego) 2019, Abst 71.5]);
- [0382] • 항-TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 10b(TNFRSF10B, DR5, TRAILR2) 항체, 예컨대 DS-8273, CTB-006, INBRX-109, GEN-1029;
- [0383] • 항-암배아-항원-관련-세포-부착-분자-6(CEACAM6, CD66C) 항체, 예컨대 BAY-1834942, NEO-201(CEACAM 5/6);
- [0384] • 항-GD2 항체, 예컨대 APN-301;
- [0385] • 항-인터류킨-17(IL-17) 항체, 예컨대 CJM-112;
- [0386] • 항-탄산무수화효소 9(CA9, CAIX) 항체, 예컨대 TX-250;

- [0387] 항-CD38 항체, 예컨대 이사톡시맙, MOR-202;
- [0388] 항-CD38-아테누카인, 예컨대 TAK573;
- [0389] 항-뮤신 1(MUC1) 항체, 예컨대 가티포투주맙, Mab-AR-20.5;
- [0390] 뮤신 1 억제제, 예컨대 GO-203-2C;
- [0391] MARCKS 단백질 억제제, 예컨대 BIO-11006;
- [0392] 플레이트 길항제, 예컨대 아르폴리텍소린;
- [0393] 갈락틴-3 억제제, 예컨대 GR-MD-02;
- [0394] 인산화된 P68 억제제, 예컨대 RX-5902;
- [0395] CD95/TNF 조절제, 예컨대 오프라너진 오바데노백;
- [0396] PI3K/Akt/mTOR 억제제, 예컨대 ABTL-0812;
- [0397] pan-PIM 키나제 억제제, 예컨대 INCB-053914;
- [0398] IL-12 유전자 자극제, 예컨대 EGEN-001, 타보키노진 텔세플라스미드;
- [0399] 열 충격 단백질 HSP90 억제제, 예컨대 TAS-116, PEN-866;
- [0400] VEGF/HGF 길항제, 예컨대 MP-0250;
- [0401] SYK 티로신 키나제/JAK 티로신 키나제 억제제, 예컨대 ASN-002;
- [0402] JAK3/JAK1/TBK1 키나제 억제제, 예컨대 CS-12912;
- [0403] IL-24 길항제, 예컨대 AD-IL24;
- [0404] NLRP3(NACHT LRR PYD 도메인 단백질 3) 조절제, 예컨대 BMS-986299;
- [0405] RG-I 작용제, 예컨대 RGT-100;
- [0406] 에어로라이신 자극제, 예컨대 톱사라이신;
- [0407] P-당단백질 1 억제제, 예컨대 HM-30181A;
- [0408] CSF-1 길항제, 예컨대 ARRY-382, BLZ-945;
- [0409] CCR8 억제제, 예컨대 I-309, SB-649701, HG-1013, RAP-310;
- [0410] 항-CCR8 항체, 예컨대 중화 항-CCR8 항체, 또는 ADCC 활성을 갖는 항-CCR8 항체;
- [0411] 항-메소텔린 항체, 예컨대 SEL-403;
- [0412] 티미딘 키나제 자극제, 예컨대 아글라티마진 베사데노백;
- [0413] 폴로-유사 키나제1 억제제, 예컨대 PCM-075;
- [0414] NEDD8 억제제, 예컨대 페보네디스타트(MLN-4924), TAS-4464;
- [0415] 다면발현성 경로 조절제, 예컨대 아바도미드(CC-122);

- [0416] • FoxM1 억제제, 예컨대 티오스트렙톤;
- [0417] • UBA1 억제제, 예컨대 TAK-243;
- [0418] • Src 티로신 키나제 억제제, 예컨대 VAL-201;
- [0419] • VDAC/HK 억제제, 예컨대 VDA-1102;
- [0420] • BRAF/PI3K 억제제, 예컨대 ASN-003;
- [0421] • Elf4a 억제제, 예컨대 로히니팁, eFT226;
- [0422] • TP53 유전자 자극제, 예컨대 ad-p53;
- [0423] • 레티노산 수용체 알파(RAR α) 억제제, 예컨대 SY-1425;
- [0424] • SIRT3 억제제, 예컨대 YC8-02;
- [0425] • 기질 세포-유래 인자 1 리간드 억제제, 예컨대 올랍테세드 페골(NOX-A12);
- [0426] • IL-4 수용체 조절제, 예컨대 MDNA-55;
- [0427] • 아르기나제-I 자극제, 예컨대 페그질아르기나제;
- [0428] • 토포아이소머라제 I 억제제/저산소증 유도성 인자-1 알파 억제제, 예컨대 PEG-SN38(피르테칸 페골);
- [0429] • 저산소증 유도성 인자-1 알파 억제제, 예컨대 PT-2977, PT-2385;
- [0430] • CD122 작용제, 예컨대 NKTR-214;
- [0431] • TLR7/TLR8 작용제, 예컨대 NKTR-262;
- [0432] • TLR7 작용제, 예컨대 DS-0509, GS-9620(베르사톨리모드), LHC-165, TMX-101(이미퀴모드);
- [0433] • p53 종양 저해 단백질 자극제, 예컨대 케베트린;
- [0434] • Mdm4/Mdm2 p53-결합 단백질 억제제, 예컨대 ALRN-6924;
- [0435] • 키네신 스핀들 단백질(KSP) 억제제, 예컨대 필라네십(ARRY-520);
- [0436] • CD80-fc 융합 단백질 억제제, 예컨대 FPT-155;
- [0437] • 메닌 및 혼합 계통 백혈병(MLL) 억제제, 예컨대 KO-539;
- [0438] • 간 x 수용체 작용제, 예컨대 RGX-104;
- [0439] • IL-10 작용제, 예컨대 AM-0010;
- [0440] • VEGFR/PDGFR 억제제, 예컨대 보롤라닙;
- [0441] • IRAK4 억제제, 예컨대 CA-4948;
- [0442] • 항-TLR-2 항체, 예컨대 OPN-305;
- [0443] • 칼모듈린 조절제, 예컨대 CBP-501;
- [0444] • 글루코코르티코이드 수용체 길항제, 예컨대 렐라코릴란트(CORT-125134);

- [0445] • 카스파제의 제2 미토콘드리아-유래 활성화제(SMAC) 단백질 억제제, 예컨대 BI-891065;
- [0446] • 락토페린 조절제, 예컨대 LTX-315;
- [0447] • KIT 원-종양유전자, 수용체 티로신 키나제(KIT) 억제제, 예컨대 PLX-9486;
- [0448] • 혈소판 유래 성장 인자 수용체 알파(PDGFR α)/KIT 원-종양유전자, 수용체 티로신 키나제(KIT) 돌연변이체-특이적 길항제/억제제, 예컨대 BLU-285, DCC-2618;
- [0449] • 엑스포르틴 1 억제제, 예컨대 엘타넥소르;
- [0450] • 항-CD33 항체, 예컨대 IMGN-779;
- [0451] • 항-KMA 항체, 예컨대 MDX-1097;
- [0452] • 항-TIM-3 항체, 예컨대 TSR-022, LY-3321367, MBG-453;
- [0453] • 항-CD55 항체, 예컨대 PAT-SC1;
- [0454] • 항-PSMA 항체, 예컨대 ATL-101;
- [0455] • 항-CD100 항체, 예컨대 VX-15;
- [0456] • 항-EPHA3 항체, 예컨대 피바투주맙;
- [0457] • 항-APRIL 항체, 예컨대 BION-1301;
- [0458] • 항-TIGIT 항체, 예컨대 BMS-986207, RG-6058, AGEN-1307, AGEN-1327, AGEN-1777, AB154;
- [0459] • 항-TIM-3 항체, 예컨대 INCAGN-2390;
- [0460] • CHST15 유전자 억제제, 예컨대 STNM-01;
- [0461] • RAS 억제제, 예컨대 NEO-100;
- [0462] • 소마토스타틴 수용체 길항제, 예컨대 OPS-201;
- [0463] • CEBPA 유전자 자극제, 예컨대 MTL-501;
- [0464] • DKK3 유전자 조절제, 예컨대 MTG-201;
- [0465] • 케모카인(CXCR1/CXCR2) 억제제, 예컨대 SX-682;
- [0466] • p70s6k 억제제, 예컨대 MSC2363318A;
- [0467] • 메티오닌 아미노펩티다제 2(MetAP2) 억제제, 예컨대 M8891, APL-1202;
- [0468] • 아르기닌 N-메틸트랜스퍼라제 5 억제제, 예컨대 GSK-3326595;
- [0469] • 항-세포 예정사 단백질 1(항-PD-1) 항체, 예컨대 니볼루맙(OPDIVO $\text{\textcircled{R}}$, BMS-936558, MDX-1106), 캄브롤리주맙(KEYTRUDA $\text{\textcircled{R}}$, MK-3477, SCH-900475, 람브롤리주맙, CAS 등록 번호 1374853-91-4), 피달리주맙, PF-06801591, BGB-A317(티스텔리주맙), GLS-010(WBP-3055), AK-103(HX-008), CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, REGN-2810(세미플리맙), AGEN-2034(발스틸리맙), JS-001(토리팔리맙), JNJ-63723283, 케놀림주맙(CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210(캄렐리주맙), Sym-021, ABBV-181, AK-105, PD1-PIK, BAT-1306, 짐베렐리맙, 및 항-예정사-리간드 1(항-PD-L1) 항체, 예컨대 BMS-936559, 아테졸리주맙(MPDL3280A), 두르발루맙(MEDI-4736), 아벨루맙, CK-301(MSB0010718C), MEDI-0680, CX-072, CBT-502, PDR-001(스파르탈리주

맵), TSR-042(도스탈리맵), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001(WBP-3155, KN-035, IBI-308(신틸리맵), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015(IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, 및 MDX1105-01;

- [0470] • PD-L1/VISTA 길항제, 예컨대 CA-170;
- [0471] • PD-1/PD-L1 억제제, 예컨대 INCB086550, GS-4224, GS-4416;
- [0472] • 항-PD-L1/TGF β 항체, 예컨대 M-7824;
- [0473] • PD-L1/EGFR 억제제, 예컨대 GNS-1480(라제르티닙);
- [0474] • PD-1/CTLA-4 억제제, 예컨대 PF-06936308;
- [0475] • 항-CD73/TGF β 억제제, 예컨대 GS-1423 (AGEN1423; 제WO2019/173692에 공개됨);
- [0476] • 항-CTLA-4(세포독성 T-림프구 단백질-4) 항체, 예컨대 트레멜리무맵, 이필리무맵(BMS-734016), AGEN-1884, BMS-986218, AGEN1181, BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BA-3071;
- [0477] • CTLA-4(세포독성 T-림프구 단백질-4) 억제제, 예컨대 BPI-002; TLR-3 작용제/인터페론 유도제, 예컨대 폴리-ICLC(NSC-301463);
- [0478] • 항-트랜스페린 항체, 예컨대 CX-2029;
- [0479] • 항-IL-8(인터류킨-8) 항체, 예컨대 HuMax-Inflam;
- [0480] • ATM(모세혈관확장성 운동실조증) 억제제, 예컨대 AZD0156;
- [0481] • CHK1 억제제, 예컨대 GDC-0575, LY2606368(프렉사세르팁), SRA737, RG7741(CHK1/2);
- [0482] • CXCR4 길항제, 예컨대 BL-8040, LY2510924, 부릭사포르(TG-0054), X4P-002, X4P-001-IO, 플레릭사포르;
- [0483] • EXH2 억제제, 예컨대 GSK2816126;
- [0484] • KDM1 억제제, 예컨대 ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872, GSK-2879552;
- [0485] • CXCR2 길항제, 예컨대 AZD-5069;
- [0486] • GM-CSF 항체, 예컨대 렌질루맵;
- [0487] • DNA 의존성 단백질 키나제 억제제, 예컨대 MSC2490484A(네디세르팁), VX-984, AsiDNA(DT-01); 단백질 키나제 C(PKC) 억제제, 예컨대 LXS-196, 소트라스타우린;
- [0488] • 선택적 에스트로젠 수용체 하향조절제(SERD), 예컨대 폴베스트란트(Faslodex®), RG6046, RG6047, 엘라세스 트란트(RAD-1901), 및 AZD9496;
- [0489] • 선택적 에스트로젠 수용체 공유 길항제(SERCA), 예컨대 H3B-6545;
- [0490] • 선택적 안드로젠 수용체 조절제(SARM), 예컨대 GTX-024, 다롤루타미드;
- [0491] • 형질전환 성장 인자-베타(TGF-베타) 키나제 길항제, 예컨대 갈루니세르팁; 제WO 2019/103203호에 기재된 TGF-베타 억제제;
- [0492] • 항-형질전환 성장 인자-베타(TGF-베타) 항체, 예컨대 LY3022859, NIS793, XOMA 089, SRK-181;
- [0493] • 이중특이적 항체, 예컨대 MM-141(IGF-1/ErbB3), MM-111(Erb2/Erb3), JNJ-64052781(CD19/CD3), PRS-343(CD-137/HER2), AFM26(BCMA/CD16A), JNJ-61186372(EGFR/cMET), AMG-211(CEA/CD3), RG7802(CEA/CD3), ERY-

974(CD3/GPC3) 반시주맙(안지오포이에틴/VEGF), PF-06671008(카드헤린/CD3), AFM-13(CD16/CD30), APV0436(CD123/CD3), 플로테투주맙(CD123/CD3), REGN-1979(CD20/CD3), MCLA-117(CD3/CLEC12A), MCLA-128(HER2/HER3), JNJ-0819, JNJ-7564(CD3/헵), AMG-757(DLL3-CD3), MGD-013(PD-1/LAG-3), FS-118(LAG-3/PD-L1) MGD-019(PD-1/CTLA-4), KN-046(PD-1/CTLA-4), MEDI-5752(CTLA-4/PD-1), RO-7121661(PD-1/TIM-3), XmAb-20717(PD-1/CTLA-4), AK-104(CTLA-4/PD-1), AMG-330(CD33/CD3), AMG-420(BCMA/CD3), BI-836880(VEFG/ANG2), JNJ-63709178(CD123/CD3), MGD-007(CD3/gpA33), MGD-009(CD3/B7H3), AGEN1223, IMCgp100(CD3/gp100), AGEN-1423(GS-1423; CD73/TGF-베타), ATOR-1015(CTLA-4/OX40), LY-3415244(TIM3/PDL1), INHIBRX-105(4-1BB/PDL1), 파리시맙(VEGF-A/ANG-2), FAP-4-IBBL(4-1BB/FAP), XmAb-13676(CD3/CD20), TG-1801(CD19/CD47), XmAb-18087(SSTR2/CD3), 카투막소맙(CD3/EpCAM), SAR-156597(IL4/IL13), EMB-01(EGFR/cMET), REGN-4018(MUC16/CD3), RG-7828(CD20/CD3), CC-93269(CD3/BCMA), REGN-5458(CD3/BCMA), 나비식시주맙(DLL4/VEGF), GRB-1302(CD3/Erbb2), 바누시주맙(VEGF-A/ANG-2), GRB-1342(CD38/CD3), GEM-333(CD3/CD33), IMM-0306(CD47/CD20);

- [0494] ◉ 항-델타-유사 단백질 리간드 3(DDL3) 항체, 예컨대 로발피투주맙 테시린;
- [0495] ◉ 항-클러스테린 항체, 예컨대 AB-16B5;
- [0496] ◉ 항-에프린-A4(EFNA4) 항체, 예컨대 PF-06647263;
- [0497] ◉ 항-RANKL 항체, 예컨대 테노수맙;
- [0498] ◉ 항-메소텔린 항체, 예컨대 BMS-986148, 항-MSLN-MMAE;
- [0499] ◉ 항-소듐 포스페이트 공동수송체 2B(NaP2B) 항체, 예컨대 리파스투주맙;
- [0500] ◉ 항-c-Met 항체, 예컨대 ABBV-399;
- [0501] ◉ 아데노신 A2A 수용체 길항제, 예컨대 CPI-444, AZD-4635, 프렐라데난트, PBF-509;
- [0502] ◉ 이중 아데노신 A2A/A2B 수용체 길항제, 예컨대 AB-928;
- [0503] ◉ 알파-케토글루타레이트 데하이드로게나제(KGDH) 억제제, 예컨대 CPI-613;
- [0504] ◉ XPO1 억제제, 예컨대 셀리넥소르(KPT-330);
- [0505] ◉ 아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(IDH2) 억제제, 예컨대 에나시테닙(AG-221);
- [0506] ◉ IDH1 억제제, 예컨대 AG-120, 및 AG-881(IDH1 및 IDH2), IDH-305, BAY-1436032; 인터류킨-3 수용체(IL-3R) 조절제, 예컨대 SL-401;
- [0507] ◉ 아르기닌 데이미나제 자극제, 예컨대 페그아르기미나제(ADI-PEG-20);
- [0508] ◉ 항체-약물 접합체, 예컨대 MLN0264(항-GCC, 구아닐릴 사이클라제 C), T-DM1(트라스투주맙 엠탄신, 카드사이클라); SYD985(항-HER2, 듀오카르마이신), 밀라투주맙-독소루비신(hCD74-DOX), 브렌톡시맙 베도틴, DCDT2980S, 플라투주맙 베도틴(RG-7596), SGN-CD70A, SGN-CD19A, 이노투주맙 오조가마이신(CMC-544), 로르보투주맙 메르탄신, SAR3419, 이삭투주맙 고비테칸, 엔포르투맙 베도틴(ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201((트라스투주맙 데록스테칸), 225Ac-린투주맙, U3-1402, 177Lu-테트라세탄-테블로마, 티소투맙 베도틴, 아네투맙 라브탄신, CX-2009, SAR-566658, W-0101, 플라투주맙 베도틴, ABBV-085, 겐투주맙 오조가마이신, ABT-414, 글렘바투주맙 베도틴(CDX-011), 라베투주맙 고비테칸(IMMU-130), 사시투주맙 고비테칸(IMMU-132), 리파스투주맙 베도틴, (RG-7599), 밀라투주맙-독소루비신(IMMU-110), 인다톡시맙 라브탄신(BT-062), 피나투주맙 베도틴(RG-7593), SGN-LIV1A, SGN-CD33A, SAR566658, MLN2704, SAR408701, 로발피투주맙 테시린, ABBV-399, AGS-16C3F, ASG-22ME, AGS67E, AMG 172, AMG 595, AGS-15E, BAY1129980, BAY1187982, BAY94-934(아네투맙 라브탄신), GSK2857916, Humax-TF-ADC(티소투맙 베도틴), IMGN289, IMGN529, IMGN853(미르베크시맙 소라브탄신), LOP628, PCA062, MDX-1203, MEDI-547, PF-06263507, PF-06647020, PF-06647263, PF-06664178, RG7450, RG7458, RG7598, SAR566658,

SGN-CD33A, DS-1602 및 DS-7300, DS-6157, DS-6000;

- [0509] • 클라우딘-18 억제제, 예컨대 클라우딘시맙;
- [0510] • β -카테닌 억제제, 예컨대 CWP-291;
- [0511] • 항-CD73 항체, 예컨대 MEDI-9447(올레클루맙), CPX-006, IPH-53, BMS-986179, NZV-930, GS-1423(AGEN-1423);
- [0512] • CD73 억제제, 예컨대 AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708, GS-1423(AGEN-1423);
- [0513] • CD39/CD73 억제제, 예컨대 PBF-1662;
- [0514] • 항-CD39 항체, 예컨대 TTX-030;
- [0515] • 케모카인 수용체 2(CCR) 억제제, 예컨대 PF-04136309, CCX-872, BMS-813160(CCR2/CCR5);
- [0516] • 티미딜레이트 신타제 억제제, 예컨대 ONX-0801;
- [0517] • ALK/ROS1 억제제, 예컨대 로를라티닙;
- [0518] • 탄키라제 억제제, 예컨대 G007-LK;
- [0519] • Mdm2 p53-결합 단백질 억제제, 예컨대 CMG-097, HDM-201;
- [0520] • c-PIM 억제제, 예컨대 PIM447;
- [0521] • BRAF 억제제, 예컨대 다브라페닙, 베무라페닙, 엔코라페닙(LGX818), PLX8394;
- [0522] • 스펅고신 키나제-2(SK2) 억제제, 예컨대 Yeliva®(ABC294640);
- [0523] • 세포 주기 억제제, 예컨대 셀루메티닙(MEK1/2), 및 사파시타빈;
- [0524] • AKT 억제제, 예컨대 MK-2206, 이파타세르팁, 아푸레세르팁, AZD5363, 및 ARQ-092, 카피바세르팁, 트리시리빈;
- [0525] • c-MET 억제제, 예컨대 AMG-337, 사볼리티닙, 티반티닙(ARQ-197), 캅마티닙, 및 테포티닙, ABT-700, AG213, AMG-208, JNJ-38877618(OMO-1), 메레스티닙, HQP-8361;
- [0526] • c-Met/VEGFR 억제제, 예컨대 BMS-817378, TAS-115;
- [0527] • c-Met/RON 억제제, 예컨대 BMS-777607;
- [0528] • BRAF/EGFR 억제제, 예컨대 BGB-283;
- [0529] • bcr/ab1 억제제, 예컨대 레바스티닙, 아스시미닙;
- [0530] • MNK1/MNK2 억제제, 예컨대 eFT-508;
- [0531] • mTOR 억제제/사이토크롬 P450 3A4 자극제, 예컨대 TYME-88;
- [0532] • 라이신-특이적 데메틸라제-1(LSD1) 억제제, 예컨대 CC-90011;
- [0533] • Pan-RAF 억제제, 예컨대 LY3009120, LXH254, TAK-580;
- [0534] • Raf/MEK 억제제, 예컨대 RG7304;

- [0535] CSF1R/KIT 및 FLT3 억제제, 예컨대 펙시다르티닙(PLX3397);
- [0536] 키나제 억제제, 예컨대 반데타닙;
- [0537] E 선택된 길항제, 예컨대 GMI-1271;
- [0538] 분화 유도제, 예컨대 트레티노인;
- [0539] 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제, 예컨대 오시메르티닙(AZD-9291);
- [0540] 토포아이소머라제 억제제, 예컨대 독소루비신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에니포시드, 에피루비신, 에토포시드, 이다루비신, 이리노테칸, 미톡산트론, 픽산트론, 소부죽산, 토포테칸, 이리노테칸, MM-398(리포좀 이리노테칸), 보사록신 및 GPX-150, 알독소루비신, AR-67, 마벨레르티닙, AST-2818, 아비티닙(ACEA-0010), 이로폴벤(MGI-114);
- [0541] 코르티코스테로이드, 예컨대 코르티손, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 프레드니솔론;
- [0542] 성장 인자 신호 변환 키나제 억제제;
- [0543] 뉴클레오시드 유사체, 예컨대 DFP-10917;
- [0544] Ax1 억제제, 예컨대 BGB-324(뱀센티닙), SLC-0211;
- [0545] BRD2(NCBI 유전자 번호 6046), BRD3(NCBI 유전자 번호 8019), BRD4(NCBI 유전자 번호 23476), 및 브로모도메인 교환-특이적 단백질(BRDT; NCBI 유전자 번호 676), 예컨대 INCB-054329, INCB057643, TEN-010, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, GSK525762(몰리브레십), NHWD-870, ODM-207, GSK-2820151, GSK-1210151A, ZBC246, ZBC260, ZEN3694, FT-1101, RG-6146, CC-90010, 미베브레십, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610, GS-5829를 포함하는 브로모도메인 및 말단외(extraterminal) 모티프(BET) 단백질의 억제제;
- [0546] PARP 억제제, 예컨대 올라파립, 루카파립, 벨리파립, 탈라조파립, ABT-767, BGB-290, 플루졸레팔리(SHR-3162), 니라파립(JNJ-64091742), 벤다무스틴 하이드로클로라이드;
- [0547] PARP/탄키라제 억제제, 예컨대 2X-121(e-7499);
- [0548] IMP-4297, SC-10914, IDX-1197, HWH-340, CK-102, 심미파립;
- [0549] 프로테아좀 억제제, 예컨대 익사조립, 카르필조립(Kyprolis®), 마리조립;
- [0550] 글루타미나제 억제제, 예컨대 CB-839(텔라글레나스타트), 비스-2-(5-페닐아세트아미도-1,3,4-티아다리아졸-2-일)에틸 설파이드(BPTES);
- [0551] 미토콘드리아 복합체 I 억제제, 예컨대 메트포르민, 펜포르민;
- [0552] 백신, 예컨대 켈티드 백신 TG-01(RAS), GALE-301, GALE-302, 벨리페피무트-s, SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA-101, 6MHP, OSE-2101, 갈린페피무트-S, SVN53-67/M57-KLH, IMU-131; 박테리아 박터 백신, 예컨대 CRS-207/GVAX, 악살리모진 필로리스박(ADXS11-001); 아데노바이러스 박터 백신, 예컨대 나도파라진 피라테노백; 자가 Gp96 백신; 수지상 세포 백신, 예컨대 CVactm, 타폴덴셀-T, 엘트라폴덴셀-T, SL-701, BSK01TM, 로카폴덴셀-T(AGS-003), DCVAC, CVactm, 스타폴덴셀-T, 엘트라폴덴셀-T, SL-701, BSK01TM, ADXS31-142; 종양용해성 백신, 예컨대 탈리모겐 라허파렙백, 펙사티모겐 데바시렙백, GL-ONC1, MGI-MA3, 파르보바이러스 H-1, ProstAtak, 에나데노투시레브, MG1MA3, ASN-002(TG-1042); 치료 백신, 예컨대 CVAC-301, CMP-001, CreaVax-BC, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, Proscavax™; 종양 세포 백신, 예컨대 Vigil®(IND-14205), Oncoquest-L 백신; 생 약독화된 재조합 혈청형 1 폴리오바이러스 백신, 예컨대 PVS-RIPO; 아다글록사드 시물레닌; MEDI-0457; DPV-001 a 종양-유래 자가포식소체 농축 압 백신; RNA 백신, 예컨대 CV-9209, LV-305;

DNA 백신, 예컨대 MEDI-0457, MVI-816, INO-5401; p53을 발현하는 변형된 백시니아 바이러스 앙카라 백신, 예컨대 MVA-p53; DPX-서비백; BriaVax™; GI-6301; GI-6207; GI-4000; IO-103; 신생항원 펩티드 백신, 예컨대 AGEN-2017, GEN-010, NeoVax, RG-6180, GEN-009, PGV-001(TLR-3 작용제), GRANITE-001, NEO-PV-01; 열 충격 단백질을 표적화하는 펩티드 백신, 예컨대 PhosphoSynVax™; Vitespen(HSPPC-96-C);

- [0553]  항-DLL4(델타 유사 리간드 4) 항체, 예컨대 템시주맙;
- [0554]  STAT-3 억제제, 예컨대 나파부카신(BBI-608);
- [0555]  ATPase p97 억제제, 예컨대 CB-5083;
- [0556]  평활화된(SMO) 수용체 억제제, 예컨대 Odomzo®(소니테킵, 구: LDE-225), LEQ506, 비스모테킵(GDC-0449), BMS-833923, 글라스데킵(PF-04449913), LY2940680, 및 이트라코나졸;
- [0557]  인터페론 알파 리간드 조절제, 예컨대 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2a 바이오시밀러(Biogenomics), 로페그인터페론 알파-2b(AOP-2014, P-1101, PEG IFN 알파-2b), Multiferon(Alfanative, Viragen), 인터페론 알파 1b, 로페론-A(Canferon, Ro-25-3036), 인터페론 알파-2a 팔로우-온 바이오로직(Biosidus)(Inmutag, Inter 2A), 인터페론 알파-2b 팔로우-온 바이오로직(Biosidus - Bioferon, Citopheron, Ganapar, Beijing Kawin Technology - Kaferon), Alfaferone, 페길화 인터페론 알파-1b, 페그인터페론 알파-2b 팔로우-온 바이오로직(Amega), 제조합 인간 인터페론 알파-1b, 제조합 인간 인터페론 알파-2a, 제조합 인간 인터페론 알파-2b, 벨투주맙-IFN 알파 2b 접합체, Dynavax(SD-101), 및 인터페론 알파-n1(Humoferon, SM-10500, Sumiferon);
- [0558]  인터페론 감마 리간드 조절제, 예컨대 인터페론 감마(OH-6000, Ogamma 100);
- [0559]  IL-6 수용체 조절제, 예컨대 토실리주맙, 실룩시맙, AS-101(CB-06-02, IVX-Q-101);
- [0560]  텔로머라제 조절제, 예컨대 테르토모티드(GV-1001, HR-2802, Riavax) 및 이메틸스타트(GRN-163, JNJ-63935937);
- [0561]  DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 테모졸로미드(CCRG-81045), 데시타빈, 구아데시타빈(S-110, SGI-110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001, 및 아자시티딘;
- [0562]  DNA 자이라제 억제제, 예컨대 픽산트론 및 소부죽산;
- [0563]  Bcl-2 패밀리 단백질 억제제, 예컨대 ABT-263, 베네토클락스(ABT-199), ABT-737, 및 AT-101;
- [0564]  노치 억제제, 예컨대 LY3039478(크레니가세스타트), 타렉스투맙(항-노치2/3), BMS-906024;
- [0565]  항-미오스타틴 억제제, 예컨대 란도그로주맙;
- [0566]  하이알루로니다제 자극제, 예컨대 PEGPH-20;
- [0567]  Wnt 경로 억제제, 예컨대 SM-04755, PRI-724, WNT-974;
- [0568]  감마-세크레타제 억제제, 예컨대 PF-03084014, MK-0752, RO-4929097;
- [0569]  Grb-2(성장 인자 수용체 결합 단백질-2) 억제제, 예컨대 BP1001;
- [0570]  TRAIL 경로-유도 화합물, 예컨대 ONC201, ABBV-621;
- [0571]  국소 부착 키나제 억제제, 예컨대 VS-4718, 데팍티닙, GSK2256098;
- [0572]  헤지호그 억제제, 예컨대 사리데킵, 소니테킵(LDE225), 글라스데킵, 및 비스모테킵;
- [0573]  오로라 키나제 억제제, 예컨대 알리세르티프(MLN-8237), 및 AZD-2811, AMG-900, 바라세르티프, ENMD-2076;

- [0574] ● HSPB1 조절제(열 충격 단백질 27, HSP27), 예컨대 브리부딘, 아파토르센;
- [0575] ● ATR 억제제, 예컨대 BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970(베르조세르티프), 및 VX-970;
- [0576] ● mTOR 억제제, 예컨대 사파니세르티프 및 비스투세르티프(AZD2014), ME-344;
- [0577] ● mTOR/PI3K 억제제, 예컨대 게다틀리십, GSK2141795, 오미팔리십, RG6114;
- [0578] ● Hsp90 억제제, 예컨대 AUY922, 오날레스핌(AT13387), SNX-2112, SNX5422;
- [0579] ● 뮤린 더블 미닛(mdm2) 종양유전자 억제제, 예컨대 DS-3032b, RG7775, AMG-232, HDM201, 및 이다사누틀린(RG7388);
- [0580] ● CD137 작용제, 예컨대 우렐루맵, 우토밀루맵(PF-05082566), AGEN2373, ADG-106; STING 작용제, 예컨대 ADU-S100(MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291;
- [0581] ● FGFR 억제제, 예컨대 FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455, Debio-1347;
- [0582] ● 지방산 신타제(FASN) 억제제, 예컨대 TVB-2640;
- [0583] ● 항-살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1; KIR; NCBI 유전자 번호 3811) 모노클로날 항체, 예컨대 리틸루맵(IPH-2102), IPH-4102;
- [0584] ● 항원 CD19 억제제, 예컨대 MOR208, MEDI-551, AFM-11, 이네빌리주맵;
- [0585] ● CD44 결합제, 예컨대 A6;
- [0586] ● 단백질 포스포타제 2A(PP2A) 억제제, 예컨대 LB-100;
- [0587] ● CYP17 억제제, 예컨대 세비테로벨(VT-464), ASN-001, ODM-204, CFG920, 아비라테론 아세테이트;
- [0588] ● RXR 작용제, 예컨대 IRX4204;
- [0589] ● 헤지호그/평활화된(hh/Smo) 길항제, 예컨대 탈라테길, 파티데길;
- [0590] ● 보체 C3 조절제, 예컨대 Imprime PGG;
- [0591] ● IL-15 작용제, 예컨대 ALT-803, NKTR-255, 및 het IL-15;
- [0592] ● EZH2(제스테 호몰로그 2의 인핸서) 억제제, 예컨대 타제메토스타트, CPI-1205, GSK-2816126;
- [0593] ● 종양용해성 바이러스, 예컨대 펠라레오렙, CG-0070, MV-NIS 요법, HSV-1716, DS-1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, 타사데노투레브(DNX-2401), 보시마진 아미레트로렙백, RP-1, CVA21, 셸리비아, LOAd-703, OBP-301;
- [0594] ● DOT1L(히스톤 메틸트랜스퍼라제) 억제제, 예컨대 피노메토스타트(EPZ-5676);
- [0595] ● 독소, 예컨대 콜레라 독소, 리신, 슈도모나스 외독소, 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*) 아데닐레이트 사이클라제 독소, 디프테리아 독소, 및 카스파제 활성화제;
- [0596] ● DNA 플라스미드, 예컨대 BC-819;
- [0597] ● PLK 1, 2, 및 3의 PLK 억제제, 예컨대 볼라세르티프(PLK1);
- [0598] ● WEE1 억제제, 예컨대 AZD-1775(아다보세르티프); Rho 키나제(ROCK) 억제제, 예컨대 AT13148, KD025;
- [0599] ● ERK 억제제, 예컨대 GDC-0994, LY3214996, MK-8353;

- [0600] ● 세포자멸 단백질의 억제(IAP) 억제제, 예컨대 ASTX660, debio-1143, 비리나판트, APG-1387, LCL-161;
- [0601] ● RNA 중합효소 억제제, 예컨대 루르비넥테딘(PM-1183), CX-5461;
- [0602] ● 튜블린 억제제, 예컨대 PM-184, BAL-101553(리사반블린), 및 OXI-4503, 플루오라파신(AC-0001), 플리나블린;
- [0603] ● 툴-유사 수용체 4(TL4) 작용제, 예컨대 G100, GSK1795091, 및 PEPA-10;
- [0604] ● 연장 인자 1 알파 2 억제제, 예컨대 플리티렙신;
- [0605] ● CD95 억제제, 예컨대 APG-101, APO-010, 아수네르셉트;
- [0606] ● WT1 억제제, 예컨대 DSP-7888;
- [0607] ● 스플라이싱 인자 3B 서브유닛1(SF3B1) 억제제, 예컨대 H3B-8800;
- [0608] ● 레티노이드 Z 수용체 감마(ROR γ) 작용제, 예컨대 LYC-55716; 및
- [0609] ● 미생물체 조절제, 예컨대 SER-401, EDP-1503, MRx-0518.
- [0610] 일부 실시 형태에서, 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 접합체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은, 단백질 티로신 포스파타제, 비-수용체 타입 11(PTPN11 또는 SHP2; NCBI 유전자 번호 5781); 골수 세포 백혈병 서열 1(MCL1) 세포자멸 조절제(NCBI 유전자 번호 4170); 미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 키나제 1(MAP4K1)(또한 조혈 전구체 키나제 1(HPK1)로도 불림, NCBI 유전자 번호 11184); 촉매 서브유닛 알파(PIK3CA; NCBI 유전자 번호 5290), 촉매 서브유닛 베타(PIK3CB; NCBI 유전자 번호 5291), 촉매 서브유닛 감마(PIK3CG; NCBI 유전자 번호 5294), 및 촉매 서브유닛 델타(PIK3CD; NCBI 유전자 번호 5293)를 포함하는 포스포티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제, 다이아실글리세롤 키나제 알파(DGKA, DAGK, DAGK1, 또는 DGK-알파; NCBI 유전자 번호 1606); 5'-뉴클레오티다제 엑토(NT5E 또는 CD73; NCBI 유전자 번호 4907); 엑토뉴클레오시드 트라이포스페이트 다이포스포하이드롤라제 1(ENTPDI 또는 CD39; NCBI 유전자 번호 593); 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1 또는 TGF β ; NCBI 유전자 번호 7040); 헵 옥시게나제 1(HMOX1, HO-1 또는 H01; NCBI 유전자 번호 3162); 헵 옥시게나제 2(HMOX2, HO-2 또는 H02; NCBI 유전자 번호 3163); 혈관 내피 성장 인자 A(VEGFA 또는 VEGF; NCBI 유전자 번호 7422); erb-b2 수용체 티로신 키나제 2(ERBB2, HER2, HER2/neu, 또는 CD340; NCBI 유전자 번호 2064), 표피 성장 인자 수용체(EGFR, ERBB, ERBB1, 또는 HER1; NCBI 유전자 번호 1956); ALK 수용체 티로신 키나제(ALK, CD246; NCBI 유전자 번호 238); 폴리(ADP-리보스) 중합효소 1(PARP1; NCBI 유전자 번호 142); 폴리(ADP-리보스) 중합효소 2(PARP2; NCBI 유전자 번호 10038); TCDD 유도성 폴리(ADP-리보스) 중합효소(TIPARP, PARP7; NCBI 유전자 번호 25976); 사이클린 의존성 키나제 4(CDK4; NCBI 유전자 번호 1019); 사이클린 의존성 키나제 6(CDK6; NCBI 유전자 번호 1021); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 14(TNFRSF14, HVEM, CD270; NCBI 유전자 번호 8764); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT; NCBI 유전자 번호 201633); X-연결 세포자멸 억제제(XIAP, BIRC4, IAP-3; NCBI 유전자 번호 331); 바클로바이러스 IAP 반복 함유 2(BIRC2, cIAP1; NCBI 유전자 번호 329); 바클로바이러스 IAP 반복 함유 3(BIRC3, cIAP2; NCBI 유전자 번호 330); 바클로바이러스 IAP 반복 함유 5(BIRC5, 서바이빙; NCBI 유전자 번호 332); C-C 모티프 케모카인 수용체 2(CCR2, CD192; NCBI 유전자 번호 729230); C-C 모티프 케모카인 수용체 5(CCR5, CD195; NCBI 유전자 번호 1234); C-C 모티프 케모카인 수용체 8(CCR8, CDw198; NCBI 유전자 번호 1237); C-X-C 모티프 케모카인 수용체 2(CXCR2, CD182; NCBI 유전자 번호 3579); C-X-C 모티프 케모카인 수용체 3(CXCR3, CD182, CD183; NCBI 유전자 번호 2833); C-X-C 모티프 케모카인 수용체 4(CXCR4, CD184; NCBI 유전자 번호 7852); 사이토카인 유도성 SH2 함유 단백질(CISH; NCBI 유전자 번호 1154); 아르기나제(ARG1(NCBI 유전자 번호 383), ARG2(NCBI 유전자 번호 384)), 탄산무수화효소(CA1(NCBI 유전자 번호 759), CA2(NCBI 유전자 번호 760), CA3(NCBI 유전자 번호 761), CA4(NCBI 유전자 번호 762), CA5A(NCBI 유전자 번호 763), CA5B(NCBI 유전자 번호 11238), CA6(NCBI 유전자 번호 765), CA7(NCBI 유전자 번호 766), CA8(NCBI 유전자 번호 767), CA9(NCBI 유전자 번호 768), CA10(NCBI 유전자 번호 56934), CA11(NCBI 유전자 번호 770), CA12(NCBI 유전자 번호 771), CA13(NCBI 유전자 번호 377677), CA14(NCBI 유전자 번호 236322)), 프로스타글란딘-엔도피옥사이드 신타제 1(PGGS1, COX-1; NCBI 유전자 번호 5742), 프로스타글란딘-엔도피옥사이드 신타제 2(PGGS2, COX-2; NCBI 유전자 번호 5743), 분비 포스포리파제 A2, 프로스타글란딘 E 신타제(PGGS, PGES; 유전자 번호 9536), 아라키도네

이트 5-리폭시게나제(ALOX5, 5-LOX; NCBI 유전자 번호 240) 및/또는 가용성 에폭사이드 하이드롤라제 2(EPHX2, SEH; NCBI 유전자 번호 2053); 분비 포스포리파제 A2(예를 들어, PLA2G1B(NCBI 유전자 번호 5319); PLA2G7(NCBI 유전자 번호 7941), PLA2G3(NCBI 유전자 번호 50487), PLA2G2A(NCBI 유전자 번호 5320); PLA2G4A(NCBI 유전자 번호 5321); PLA2G12A(NCBI 유전자 번호 81579); PLA2G12B(NCBI 유전자 번호 84647); PLA2G10(NCBI 유전자 번호 8399); PLA2G5(NCBI 유전자 번호 5322); PLA2G2D(NCBI 유전자 번호 26279); PLA2G15(NCBI 유전자 번호 23659)); 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 1(IDO1; NCBI 유전자 번호 3620); 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 2(IDO2; NCBI 유전자 번호 169355); 저산소증 유도성 인자 1 서브유닛 알파(HIF1A; NCBI 유전자 번호 3091); 안지오펜이오텐 1(ANGPT1; NCBI 유전자 번호 284); 내피 TEK 티로신 키나제(TIE-2, TEK, CD202B; NCBI 유전자 번호 7010); 야누스 키나제 1(JAK1; NCBI 유전자 번호 3716); 카테닌 베타 1(CTNNB1; NCBI 유전자 번호 1499); 히스톤 데아세틸라제 9(HDAC9; NCBI 유전자 번호 9734), 5'-3' 엑소리보뉴클레아제 1(XRN1; NCBI 유전자 번호 54464); 및/또는 WRN RecQ 유사 헬리카제(WRN; NCBI 유전자 번호 7486)의 억제제 또는 길항제를 포함하는 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 공동-투여된다.

[0611] 면역 체크포인트 조절제

[0612] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 억제제 및/또는 하나 이상의 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 자극제, 활성화제, 또는 작용제와 조합된다. 억제성 면역 체크포인트의 차단 또는 억제는 T-세포 또는 NK 세포 활성화를 양성으로 조절하고 종양 미세환경 내에서 암 세포의 면역 탈출을 방지할 수 있다. 자극성 면역 체크 포인트의 활성화 또는 자극은 암 치료제에서 면역 체크포인트 억제제의 효과를 증대시킬 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 T 세포 반응을 조절한다(예를 들어, 문헌[Xu, et al., J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110]에 검토되어 있음). 다양한 실시 형태에서, 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 NK 세포 반응을 조절한다(예를 들어, 문헌[Davis, et al., Semin Immunol. (2017) 31:64-75] 및 문헌[Chiossone, et al., Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688]에 검토되어 있음).

[0613] 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 예는 CD27(NCBI 유전자 번호 939), CD70(NCBI 유전자 번호 970); CD40(NCBI 유전자 번호 958), CD40LG(NCBI 유전자 번호 959); CD47(NCBI 유전자 번호 961), SIRPA(NCBI 유전자 번호 140885); CD48(SLAMF2; NCBI 유전자 번호 962), 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2, CD28H; NCBI 유전자 번호 126259), CD84(LY9B, SLAMF5; NCBI 유전자 번호 8832), CD96(NCBI 유전자 번호 10225), CD160(NCBI 유전자 번호 11126), MS4A1(CD20; NCBI 유전자 번호 931), CD244(SLAMF4; NCBI 유전자 번호 51744); CD276(B7H3; NCBI 유전자 번호 80381); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA; NCBI 유전자 번호 64115); 면역글로불린 슈퍼패밀리 맴버 11(IGSF11, VSIG3; NCBI 유전자 번호 152404); 자연 살해 세포 세포독성 수용체 3 리간드 1(NCR3LG1, B7H6; NCBI 유전자 번호 374383); HERV-H LTR-관련 2(HHLA2, B7H7; NCBI 유전자 번호 11148); 유도성 T 세포 공동-자극제(ICOS, CD278; NCBI 유전자 번호 29851); 유도성 T 세포 공동-자극제 리간드(ICOSLG, B7H2; NCBI 유전자 번호 23308); TNF 수용체 슈퍼패밀리 맴버 4(TNFRSF4, OX40; NCBI 유전자 번호 7293); TNF 슈퍼패밀리 맴버 4(TNFSF4, OX40L; NCBI 유전자 번호 7292); TNFRSF8(CD30; NCBI 유전자 번호 943), TNFSF8(CD30L; NCBI 유전자 번호 944); TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1; NCBI 유전자 번호 8797), TNFRSF9(CD137; NCBI 유전자 번호 3604), TNFSF9(CD137L; NCBI 유전자 번호 8744); TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2; NCBI 유전자 번호 8795), TNFRSF10(TRAIL; NCBI 유전자 번호 8743); TNFRSF14(HVEM, CD270; NCBI 유전자 번호 8764), TNFSF14(HVEML; NCBI 유전자 번호 8740); CD272(B 및 T 림프구 관련(BTLA); NCBI 유전자 번호 151888); TNFRSF17(BCMA, CD269; NCBI 유전자 번호 608), TNFSF13B(BAFF; NCBI 유전자 번호 10673); TNFRSF18(GITR; NCBI 유전자 번호 8784), TNFSF18(GITRL; NCBI 유전자 번호 8995); MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 A(MICA; NCBI 유전자 번호 100507436); MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 B(MICB; NCBI 유전자 번호 4277); CD274(CD274, PDL1, PD-L1; NCBI 유전자 번호 29126); 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1; NCBI 유전자 번호 5133); 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152; NCBI 유전자 번호 1493); CD80(B7-1; NCBI 유전자 번호 941), CD28(NCBI 유전자 번호 940); 벡틴 세포 부착 분자 2(NECTIN2, CD112; NCBI 유전자 번호 5819); CD226(DNAM-1; NCBI 유전자 번호 10666); 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 부착 분자(PVR, CD155; NCBI 유전자 번호 5817); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R; NCBI 유전자 번호 79037); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT; NCBI 유전자 번호 201633); T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 4(TIMD4; TIM4; NCBI 유전자 번호 91937); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3; NCBI 유전자 번호 84868); 갈렉틴 9(LGALS9; NCBI 유전자 번호 3965); 림프구 활성화 3(LAG3, CD223; NCBI 유전자 번호 3902); 신호전달 림프구

성 활성화 분자 패밀리 멤버 1(SLAMF1, SLAM, CD150; NCBI 유전자 번호 6504); 림프구 항원 9(LY9, CD229, SLAMF3; NCBI 유전자 번호 4063); SLAM 패밀리 멤버 6(SLAMF6, CD352; NCBI 유전자 번호 114836); SLAM 패밀리 멤버 7(SLAMF7, CD319; NCBI 유전자 번호 57823); UL16 결합 단백질 1(ULBP1; NCBI 유전자 번호 80329); UL16 결합 단백질 2(ULBP2; NCBI 유전자 번호 80328); UL16 결합 단백질 3(ULBP3; NCBI 유전자 번호 79465); 레티노산 초기 전사체 1E(RAET1E; ULBP4; NCBI 유전자 번호 135250); 레티노산 초기 전사체 1G(RAET1G; ULBP5; NCBI 유전자 번호 353091); 레티노산 초기 전사체 1L(RAET1L; ULBP6; NCBI 유전자 번호 154064); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1; NCBI 유전자 번호 3811, 예를 들어, 리털루맵(IPH-2102, IPH-4102)); 살해 세포 력틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A; NCBI 유전자 번호 3821); 살해 세포 력틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314; NCBI 유전자 번호 22914); 살해 세포 력틴 유사 수용체 C2(KLRC2, CD159c, NKG2C; NCBI 유전자 번호 3822); 살해 세포 력틴 유사 수용체 C3(KLRC3, NKG2E; NCBI 유전자 번호 3823); 살해 세포 력틴 유사 수용체 C4(KLRC4, NKG2F; NCBI 유전자 번호 8302); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1; NCBI 유전자 번호 3802); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2; NCBI 유전자 번호 3803); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3; NCBI 유전자 번호 3804); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해 세포 력틴 유사 수용체 D1(KLRD1; NCBI 유전자 번호 3824); 살해 세포 력틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1; NCBI 유전자 번호 10219); 시알산 결합 Ig 유사 력틴 7(SIGLEC7; NCBI 유전자 번호 27036); 및 시알산 결합 Ig 유사 력틴 9(SIGLEC9; NCBI 유전자 번호 27180)를 제한 없이 포함한다.

[0614]

다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 T-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 억제제와 조합된다. 예시적인 T-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 CD274(CD274, PDL1, PD-L1); 세포 예정사 1 리간드 2(PDCD1LG2, PD-L2, CD273); 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152); CD276(B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 슈퍼패밀리 멤버 11(IGSF11, VSIG3); TNFRSF14(HVEM, CD270), TNFSF14(HVEML); CD272(B 및 T 림프구 관련(BTLA)); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT); 림프구 활성화 3(LAG3, CD223); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈락틴 9(LGALS9); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 및 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1)을 제한 없이 포함한다. 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 T-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 작용제 또는 활성화제와 조합된다. 예시적인 T-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 CD27, CD70; CD40, CD40LG; 유도성 T 세포 공동자극제(ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공동자극제 리간드(ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFRSF4, OX40); TNF 슈퍼패밀리 멤버 4(TNFSF4, OX40L); TNFRSF9(CD137), TNFSF9(CD137L); TNFRSF18(GITR), TNFSF18(GITRL); CD80(B7-1), CD28; 력틴 세포 부착 분자 2(NECTIN2, CD112); CD226(DNAM-1); CD244(2B4, SLAMF4), 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 부착 분자(PVR, CD155)를 제한 없이 포함한다. 예를 들어, 문헌[Xu, et al., J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110]을 참조한다.

[0615]

다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 NK-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 억제제와 조합된다. 예시적인 NK-세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해 세포 력틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A); 살해 세포 력틴 유사 수용체 D1(KLRD1, CD94), 살해 세포 력틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); 시알산 결합 Ig 유사 력틴 7(SIGLEC7); 및 시알산 결합 Ig 유사 력틴 9(SIGLEC9)를 제한 없이 포함한다. 다양한 실시 형태에서,

본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 NK-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 작용제 또는 활성화제와 조합된다. 예시적인 NK-세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 CD16, CD226(DNAM-1); CD244(2B4, SLAMF4); 살해 세포 렉틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314); SLAM 패밀리의 멤버 7(SLAMF7)을 제한 없이 포함한다. 예를 들어, 문헌[Davis, et al., Semin Immunol. (2017) 31:64-75]; 문헌[Fang, et al., Semin Immunol. (2017) 31:37-54]; 및 문헌[Chiossone, et al., Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688]을 참조한다.

[0616] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 PD-L1(CD274), PD-1(PDCD1), 또는 CTLA4의 단백질 성(예를 들어, 항체 또는 이의 단편, 또는 항체 모방체) 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1), 또는 CTLA4의 작은 유기 분자 억제제를 포함한다.

[0617] 공동-투여될 수 있는 CTLA4의 억제제의 예는, 이필리무맙, 트레멜리무맙, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884(잘리프렐리맙), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002뿐만 아니라, 다중-특이적 억제제 FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308(PD-1/ CTLA4), MGD-019(PD-1/CTLA4), KN-046(PD-1/CTLA4), MEDI-5752(CTLA4/PD-1), XmAb-20717(PD-1/CTLA4), 및 AK-104(CTLA4/PD-1)를 제한 없이 포함한다.

[0618] 공동-투여될 수 있는 PD-L1(CD274) 또는 PD-1(PDCD1)의 억제제의 예는 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 피딜리주맙, AMP-224, MEDI0680(AMP-514), 스파르탈리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317(티스렐리주맙), GLS-010(WBP-3055), AK-103(HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001(토리팔리맙), JNJ-63723283, 케놀립주맙(CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210(캄렐리주맙), Sym-021, ABBV-181, PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042(도스탈리맙), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001(WBP-3155, KN-035, IBI-308(신틸리맙), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015(IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, AGEN2034(발스틸리맙), 짐베렐리맙뿐만 아니라, 다중-특이적 억제제 FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308(PD-1/ CTLA4), MGD-013(PD-1/LAG-3), FS-118(LAG-3/PD-L1) MGD-019(PD-1/CTLA4), KN-046(PD-1/CTLA4), MEDI-5752(CTLA4/PD-1), RO-7121661(PD-1/TIM-3), XmAb-20717(PD-1/CTLA4), AK-104(CTLA4/PD-1), M7824(PD-L1/TGFβ-EC 도메인), CA-170(PD-L1/VISTA), CDX-527(CD27/PD-L1), LY-3415244(TIM3/PDL1), 및 INBRX-105(4-1BB/PDL1)를 제한 없이 포함한다.

[0619] TNF 수용체 수퍼패밀리(TNFRSF) 멤버 작용제 또는 활성화제

[0620] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 TNF 수용체 수퍼패밀리(TNFRSF) 멤버의 작용제, 예를 들어, TNFRSF1A(NCBI 유전자 번호 7132), TNFRSF1B(NCBI 유전자 번호 7133), TNFRSF4(OX40, CD134; NCBI 유전자 번호 7293), TNFRSF5(CD40; NCBI 유전자 번호 958), TNFRSF6(FAS, NCBI 유전자 번호 355), TNFRSF7(CD27, NCBI 유전자 번호 939), TNFRSF8(CD30, NCBI 유전자 번호 943), TNFRSF9(4-1BB, CD137, NCBI 유전자 번호 3604), TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1, NCBI 유전자 번호 8797), TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2, NCBI 유전자 번호 8795), TNFRSF10C(CD263, TRAILR3, NCBI 유전자 번호 8794), TNFRSF10D(CD264, TRAILR4, NCBI 유전자 번호 8793), TNFRSF11A(CD265, RANK, NCBI 유전자 번호 8792), TNFRSF11B(NCBI 유전자 번호 4982), TNFRSF12A(CD266, NCBI 유전자 번호 51330), TNFRSF13B(CD267, NCBI 유전자 번호 23495), TNFRSF13C(CD268, NCBI 유전자 번호 115650), TNFRSF16(NGFR, CD271, NCBI 유전자 번호 4804), TNFRSF17(BCMA, CD269, NCBI 유전자 번호 608), TNFRSF18(GITR, CD357, NCBI 유전자 번호 8784), TNFRSF19(NCBI 유전자 번호 55504), TNFRSF21(CD358, DR6, NCBI 유전자 번호 27242), 및 TNFRSF25(DR3, NCBI 유전자 번호 8718) 중 하나 이상의 작용제와 조합된다.

[0621] 공동-투여될 수 있는 예시적인 항-TNFRSF4(OX40) 항체는, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562(타볼릭시주맙), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, 및 제 WO2016179517호, 제 WO2017096179호, 제 WO2017096182호, 제 WO2017096281호, 및 제 WO2018089628호에 기재된 것들을 제한 없이 포함한다.

[0622] 공동-투여될 수 있는 예시적인 항-TNFRSF5(CD40) 항체는 RG7876, SEA-CD40, APX-005M, 및 ABBV-428을 제한 없이 포함한다.

- [0623] 일부 실시 형태에서는, 항-TNFRSF7(CD27) 항체 발릴루맵(CDX-1127)이 공동-투여된다.
- [0624] 공동-투여될 수 있는 예시적인 항-TNFRSF9(4-1BB, CD137) 항체는 우렐루맵, 우토밀루맵(PF-05082566), AGEN2373, 및 ADG-106을 제한 없이 포함한다.
- [0625] 일부 실시 형태에서는, 항-TNFRSF17(BCMA) 항체 GSK-2857916이 공동-투여된다.
- [0626] 공동-투여될 수 있는 예시적인 항-TNFRSF18(GITR) 항체는, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, 및 제WO2017096179호, 제WO2017096276호, 제WO2017096189호, 및 제WO2018089628호에 기재된 것들을 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서는, TNFRSF4(OX40) 및 TNFRSF18(GITR)을 공동-표적화하는 항체 또는 이의 단편이 공동-투여된다. 그러한 항체는, 예를 들어, 제WO2017096179호 및 제WO2018089628호에 기재되어 있다.
- [0627] 공동-투여될 수 있는 TNFRSF 패밀리의 멤버를 표적화하는 이중-특이적 항체는 PRS-343(CD-137/HER2), AFM26(BCMA/CD16A), AFM-13(CD16/CD30), REGN-1979(CD20/CD3), AMG-420(BCMA/CD3), INHIBRX-105(4-1BB/PDL1), FAP-4-IBBL(4-1BB/FAP), XmAb-13676(CD3/CD20), RG-7828(CD20/CD3), CC-93269(CD3/BCMA), REGN-5458(CD3/BCMA), 및 IMM-0306(CD47/CD20)을 제한 없이 포함한다.
- [0628] 이중-특이적 T-세포 관여자
- [0629] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 이중-특이적 T-세포 관여자(예를 들어, Fc를 갖지 않음) 또는 항-CD3 이중-특이적 항체(예를 들어, Fc를 가짐)와 조합된다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 항-CD3 이중-특이적 항체 또는 BiTE는 JNJ-64052781(CD19/CD3), AMG-211(CEA/CD3), RG7802(CEA/CD3), ERY-974(CD3/GPC3), PF-06671008(카드헤린/CD3), APV0436(CD123/CD3), 플로테투주맵(CD123/CD3), REGN-1979(CD20/CD3), MCLA-117(CD3/CLEC12A), JNJ-0819, JNJ-7564(CD3/헵), AMG-757(DLL3-CD3), AMG-330(CD33/CD3), AMG-420(BCMA/CD3), JNJ-63709178(CD123/CD3), MGD-007(CD3/gpA33), MGD-009(CD3/B7H3), IMCgp100(CD3/gp100), XmAb-14045(CD123/CD3), XmAb-13676(CD3/CD20), XmAb-18087(SSTR2/CD3), 카트막소맵(CD3/EpCAM), REGN-4018(MUC16/CD3), RG-7828(CD20/CD3), CC-93269(CD3/BCMA), REGN-5458(CD3/BCMA), GRB-1302(CD3/Erbb2), GRB-1342(CD38/CD3), GEM-333(CD3/CD33)을 포함한다. 적절한 바와 같이, 항-CD3 결합 이중-특이적 분자는 Fc를 갖거나 갖지 않을 수 있다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 이중-특이적 T-세포 관여자는 CD3 및, 예를 들어, CD19(예를 들어, 블리나투모맵); CD33(예를 들어, AMG330); CEA(예를 들어, MEDI-565); 수용체 티로신 키나제-유사 고아 수용체 1(ROR1)(문헌[Gohil, et al., Oncoimmunology. (2017) May 17;6(7):e1326437]); PD-L1(문헌[Horn, et al., Oncotarget. 2017 Aug 3;8(35):57964-57980]); 및 EGFRvIII(문헌[Yang, et al., Cancer Lett. 2017 Sep 10;403:224-230])을 포함하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 중앙-관련 항원을 표적화한다.
- [0630] 이중- 및 삼중-특이적 자연 살해(NK)-세포 관여자
- [0631] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은, 이중-특이적 NK-세포 관여자(BiKE) 또는 삼중-특이적 NK-세포 관여자(TriKE)(예를 들어, Fc를 갖지 않음) 또는 NK 세포 활성화 수용체, 예를 들어, CD16A, C-타입 렉틴 수용체(CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H, 및 NKG2F), 자연 세포독성 수용체(NKp30, Nkp44, 및 NKp46), 살해 세포 C-타입 렉틴-유사 수용체(NKp65, NKp80), Fc 수용체 FcγR(이는 항체-의존적 세포 세포독성을 매개함), SLAM 패밀리의 수용체(예를 들어, 2B4, SLAMF6, 및 SLAMF7), 살해 세포 면역글로불린-유사 수용체(KIR)(KIR-2DS 및 KIR-3DS), DNAM-1, 및 CD137(41BB)에 대한 이중-특이적 항체(예를 들어, Fc를 가짐)와 조합된다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 항-CD16 이중-특이적 항체, BiKE, 또는 TriKE는 AFM26(BCMA/CD16A) 및 AFM-13(CD16/CD30)을 포함한다. 적절한 바와 같이, 항-CD16 결합 이중-특이적 분자는 Fc를 갖거나 갖지 않을 수 있다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 이중-특이적 NK-세포 관여자는 CD16 및, 예를 들어, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD123, EGFR, EpCAM, 강글리오사이드 GD2, HER2/neu, HLA 클래스 II, 및 FOLR1을 포함하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 중앙-관련 항원을 표적화한다. BiKE 및 TriKE는, 예를 들어, 문헌[Felices, et al., Methods Mol Biol. (2016) 1441:333-346]; 문헌[Fang, et al., Semin Immunol. (2017) 31:37-54]에 기재되어 있다.
- [0632] MCL1 세포자멸 조절제, BCL2 패밀리의 멤버(MCL1) 억제제

- [0633] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 MCL1 세포자멸 조절제, BCL2 패밀리를 구성하는 MCL1, TM; EAT; MCL1L; MCL1S; Mcl-1; BCL2L3; MCL1-ES; bcl2-L-3; mcl1/EAT; NCBI 유전자 번호 4170)의 억제제와 조합된다. MCL1 억제제의 예는 AMG-176, AMG-397, S-64315, 및 AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037, 및 제WO2018183418호, 제WO2016033486호, 및 제WO2017147410호에 기재된 것들을 포함한다.
- [0634] SHP2 억제제
- [0635] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 단백질 티로신 포스파타제 비-수용체 타입 11(PTPN11; BPTP3, CFC, JMML, METCDS, NS1, PTP-1D, PTP2C, SH-PTP2, SH-PTP3, SHP2; NCBI 유전자 번호 5781)의 억제제와 조합된다. SHP2 억제제의 예는, TN0155(SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630, 및 제WO2018172984호 및 제WO2017211303호에 기재된 것들을 포함한다.
- [0636] 조혈 전구체 키나제 1(HPK1) 억제제
- [0637] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 1(MAP4K1, HPK1; NCBI 유전자 번호 11184)의 억제제와 조합된다. 조혈 전구체 키나제 1(HPK1) 억제제의 예는 제WO-2018183956호, 제WO-2018183964호, 제WO-2018167147호, 제WO-2018183964호, 제WO-2016205942호, 제WO-2018049214호, 제WO-2018049200호, 제WO-2018049191호, 제WO-2018102366호, 제WO-2018049152호, 및 제WO-2016090300호에 기재된 것들을 제한 없이 포함한다.
- [0638] 세포자멸 신호-조절 키나제(ASK) 억제제
- [0639] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 ASK 억제제, 예를 들어, 미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 5(MAP3K5; ASK1, MAPKKK5, MEKK5; NCBI 유전자 번호 4217)의 억제제와 조합된다. ASK1 억제제의 예는 제WO 2011/008709호(Gilead Sciences) 및 제WO 2013/112741호(Gilead Sciences)에 기재된 것들을 제한 없이 포함한다.
- [0640] 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제
- [0641] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 브루톤 티로신 키나제(BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; NCBI 유전자 번호 695)의 억제제와 조합된다. BTK 억제제의 예는 (S)-6-아미노-9-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-7-(4-페녹시페닐)-7H-푸린-8(9H)-온, 아칼라브루티닙(ACP-196), BGB-3111, CB988, HM71224, 이브루티닙, M-2951(에보브루티닙), M7583, 티라브루티닙(ONO-4059), PRN-1008, 스페브루티닙(CC-292), TAK-020, 베카브루티닙, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWHXS-12, TAS-5315를 제한 없이 포함한다.
- [0642] 분화 클러스터 47(CD47) 억제제
- [0643] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 CD47(IAP, MER6, OA3; NCBI 유전자 번호 961)의 억제제와 조합된다. CD47 억제제의 예는 항-CD47 mAb(Vx-1004), 항-인간 CD47 mAb(CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, 인간화 항-CD47 항체(Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938, 및 TTI-621을 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, CD47 억제제는 마그롤리맵이다.
- [0644] SIRP α 표적화제
- [0645] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 SIRP α 표적화제(NCBI 유전자 번호 140885; UniProt P78324)와 조합된다. SIRP α 표적화제의 예는 SIRP α 억제제, 예컨대 AL-008, RRx-001, 및 CTX-5861, 및 항-SIRP α 항체, 예컨대 FSI-189(GS-0189), ES-004, BI765063, ADU1805, 및 CC-95251을 제한 없이 포함한다. 추가의 유용한 SIRP α-표적화제는, 예를 들어, 제WO200140307호, 제WO2002092784호, 제WO2007133811호, 제WO2009046541호, 제WO2010083253호, 제WO2011076781호, 제WO2013056352호, 제WO2015138600호, 제WO2016179399호, 제WO2016205042호, 제WO2017178653호, 제WO2018026600호, 제WO2018057669호, 제

WO2018107058호, 제WO2018190719호, 제WO2018210793호, 제WO2019023347호, 제WO2019042470호, 제WO2019175218호, 제WO2019183266호, 제WO2020013170호, 및 제WO2020068752호에 기재되어 있다.

[0646] 사이클린-의존성 키나제(CDK) 억제제

[0647] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 사이클린 의존성 키나제 1(CDK1, CDC2; CDC28A; P34CDC2; NCBI 유전자 번호 983); 사이클린 의존성 키나제 2(CDK2, CDKN2; p33(CDK2); NCBI 유전자 번호 1017); 사이클린 의존성 키나제 3(CDK3; NCBI 유전자 번호 1018); 사이클린 의존성 키나제 4(CDK4, CMM3; PSK-J3; NCBI 유전자 번호 1019); 사이클린 의존성 키나제 6(CDK6, MCPH12; PLSTIRE; NCBI 유전자 번호 1021); 사이클린 의존성 키나제 7(CDK7, CAK; CAK1; HCAK; MO15; STK1; CDKN7; p39MO15; NCBI 유전자 번호 1022); 사이클린 의존성 키나제 9(CDK9, TAK; C-2k; CTK1; CDC2L4; PITALRE; NCBI 유전자 번호 1025)의 억제제와 조합된다. CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7, 및/또는 9의 억제제는 아베마시클립, 알보시딕(HMR-1275, 플라보피리돌), AT-7519, 디나시클립, 이브란세, FLX-925, LEE001, 팔보시클립, 리보시클립, 리고세르딕, 셀리빅소르, UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, GIT38, 밀시클립, 트릴라시클립, 및 TG-02를 제한 없이 포함한다.

[0648] 디스코이딘 도메인 수용체(DDR) 억제제

[0649] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 디스코이딘 도메인 수용체 티로신 키나제 1(DDR1, CAK, CD167, DDR, EDDR1, HGK2, MCK10, NEP, NTRK4, PTK3, PTK3A, RTK6, TRKE; NCBI 유전자 번호 780); 및/또는 디스코이딘 도메인 수용체 티로신 키나제 2(DDR2, MIG20a, NTRKR3, TKT, TYRO10, WRCN; NCBI 유전자 번호 4921)의 억제제와 조합된다. DDR 억제제의 예는 다사티닙, 및 제WO 2014/047624호(Gilead Sciences), 제US 2009-0142345호(Takeda Pharmaceutical), 제US 2011-0287011호(Oncomed Pharmaceuticals), 제WO2013/027802호(Chugai Pharmaceutical), 및 제WO 2013/034933호(Imperial Innovations)에 개시된 것들을 제한 없이 포함한다.

[0650] 표적화 E3 리가제 리간드 접합체

[0651] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 표적화 E3 리가제 리간드 접합체와 조합된다. 그러한 접합체는 표적 단백질 결합 모이어티 및 E3 리가제 결합 모이어티(예를 들어, 세포자멸 단백질의 억제제(IAP)(예를 들어, XIAP, c-IAP1, c-IAP2, N1L-IAP, Bruce, 및 서바이빙) E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티, 폰 히켈-린다우 E3 유비퀴틴 리가제(VHL) 결합 모이어티, 세레블론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티, 마우스 더블 미닛 2 호몰로그(MDM2) E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티)를 가지며, 예를 들어, 유비퀴틴 경로를 통해, 표적화 단백질의 분해를 촉진하거나 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 일 실시 형태에서, 표적화 E3 리가제 리간드 접합체는 표 B에서 식별되는 단백질, 및 E3 리가제 리간드 또는 결합 모이어티를 표적화하거나 이에 결합하는 표적화 또는 결합 모이어티를 포함한다. 일 실시 형태에서, 표적화 E3 리가제 리간드 접합체는 Cb1 원-종양유전자 B(CBLB; Cb1-b, Nbla00127, RNF56; NCBI 유전자 번호 868) 및 저산소증 유도성 인자 1 서브유닛 알파(HIF1A; NCBI 유전자 번호 3091)로부터 선택된 단백질을 표적화하거나 이에 결합하는 표적화 또는 결합 모이어티를 포함한다. 일 실시 형태에서, 표적화 E3 리가제 리간드 접합체는, 예를 들어, BTK 및 E3 리가제 리간드 또는 결합 모이어티의 키나제 억제제(예를 들어, 소분자 키나제 억제제)를 포함한다. 예를 들어, 제WO2018098280호를 참조한다. 다른 실시 형태에서, 표적화 E3 리가제 리간드 접합체는 인터류킨-1(IL-1) 수용체-관련 키나제-4(IRAK-4); 급속 가속 섬유육종(RAF, 예컨대 c-RAF, A-RAF, 및/또는 B-RAF), c-Met/p38, 또는 BRD 단백질; 및 E3 리가제 리간드 또는 결합 모이어티를 표적화하거나 이에 결합하는 결합 모이어티를 포함한다. 예를 들어, 제WO2019099926호, 제WO2018226542호, 제WO2018119448호, 제WO2018223909호, 제WO2019079701호를 참조한다. 공동-투여될 수 있는 추가의 표적화 E3 리가제 리간드 접합체는, 예를 들어, 제WO2018237026호, 제WO2019084026호, 제WO2019084030호, 제WO2019067733호, 제WO2019043217호, 제WO2019043208호, 및 제WO2018144649호에 기재되어 있다.

[0652] 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제

[0653] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 히스톤 데아세틸라제, 예를 들어, 히스톤 데아세틸라제 9(HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; 유전자 번호

9734)의 억제제와 조합된다. HDAC 억제제의 예는 아백시노스타트, ACY-241, AR-42, BEBT-908, 벨리노스타트, CKD-581, CS-055(HBI-8000), CUDC-907(피메피노스타트), 엔티노스타트, 기비노스타트, 모세티노스타트, 파노비노스타트, 프라시노스타트, 퀴시노스타트(JNJ-26481585), 레스미노스타트, 리콜리노스타트, SHP-141, 발프로산(VAL-001), 보리노스타트, 티노스타무스틴, 레메티노스타트, 엔티노스타트를 제한 없이 포함한다.

[0654] 인돌아민-피롤-2,3-다이옥시게나제(IDO1) 억제제

[0655] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 1(IDO1; NCBI 유전자 번호 3620)의 억제제와 조합된다. IDO1 억제제의 예는 BLV-0801, 에파카도스타트, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, 인독시모드, NKTR-218, NLG-919-기반 백신, PF-06840003, 피라노나프토크논 유도체(SN-35837), 레스미노스타트, SBLK-200802, BMS-986205, 및 shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916을 제한 없이 포함한다.

[0656] 야누스 키나제(JAK) 억제제

[0657] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 야누스 키나제 1(JAK1, JAK1A, JAK1B, JTK3; NCBI 유전자 번호 3716); 야누스 키나제 2(JAK2, JTK10, THCYT3; NCBI 유전자 번호 3717); 및/또는 야누스 키나제 3(JAK3, JAK-3, JAK3_HUMAN, JAKL, L-JAK, LJAK; NCBI 유전자 번호 3718)의 억제제와 조합된다. JAK 억제제의 예는 AT9283, AZD1480, 바리시티닙, BMS-911543, 페드라티닙, 필고티닙(GLPG0634), 간도티닙(LY2784544), INCB039110(이타시티닙), 레스타우르티닙, 모벨로티닙(CYT0387), NS-018, 파크리티닙(SB1518), 페퍼시티닙(ASP015K), 록솔리티닙, 토파시티닙(구: 타소시티닙), INCB052793, 및 XL019를 제한 없이 포함한다.

[0658] 라이실 옥시다제-유사 단백질(LOXL) 억제제

[0659] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 LOXL 단백질, 예를 들어, LOXL1(NCBI 유전자 번호 4016), LOXL2(NCBI 유전자 번호 4017), LOXL3(NCBI 유전자 번호 84695), LOXL4(NCBI 유전자 번호 84171), 및/또는 LOX(NCBI 유전자 번호 4015)의 억제제와 조합된다. LOXL 억제제의 예는 제WO 2009/017833호(Arresto Biosciences)에 기재된 항체를 제한 없이 포함한다. LOXL2 억제제의 예는 제WO 2009/017833호(Arresto Biosciences), 제WO 2009/035791호(Arresto Biosciences), 및 제WO 2011/097513호(Gilead Biologics)에 기재된 항체를 제한 없이 포함한다.

[0660] 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 억제제

[0661] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)의 억제제, 예를 들어, MMP1(NCBI 유전자 번호 4312), MMP2(NCBI 유전자 번호 4313), MMP3(NCBI 유전자 번호 4314), MMP7(NCBI 유전자 번호 4316), MMP8(NCBI 유전자 번호 4317), MMP9(NCBI 유전자 번호 4318); MMP10(NCBI 유전자 번호 4319); MMP11(NCBI 유전자 번호 4320); MMP12(NCBI 유전자 번호 4321), MMP13(NCBI 유전자 번호 4322), MMP14(NCBI 유전자 번호 4323), MMP15(NCBI 유전자 번호 4324), MMP16(NCBI 유전자 번호 4325), MMP17(NCBI 유전자 번호 4326), MMP19(NCBI 유전자 번호 4327), MMP20(NCBI 유전자 번호 9313), MMP21(NCBI 유전자 번호 118856), MMP24(NCBI 유전자 번호 10893), MMP25(NCBI 유전자 번호 64386), MMP26(NCBI 유전자 번호 56547), MMP27(NCBI 유전자 번호 64066), 및/또는 MMP28(NCBI 유전자 번호 79148)의 억제제와 조합된다. MMP9 억제제의 예는 마리마스타트(BB-2516), 시페마스타트(Ro 32-3555), GS-5745(아데칼릭시맵), 및 제WO 2012/027721호(Gilead Biologics)에 기재된 것들을 제한 없이 포함한다.

[0662] RAS 및 RAS 경로 억제제

[0663] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 KRAS 원-종양유전자, GTPase(KRAS; NS로도 알려짐; NS3; CFC2; RALD; K-Ras; KRAS1; KRAS2; RASK2; KI-RAS; C-K-RAS; K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2; NCBI 유전자 번호 3845); NRAS 원-종양유전자, GTPase(NRAS; NS6으로도 알려짐; CMNS; NCMS; ALPS4; N-ras; NRAS1; NCBI 유전자 번호 4893); HRas 원-종양유전자, GTPase(HRAS; CTLO로도 알려짐; KRAS; HAMS; HRAS1; KRAS2; RASH1; RASK2; Ki-Ras; p21ras; C-H-RAS; c-K-ras; H-RASIDX; c-Ki-ras; C-BAS/HAS; C-HA-RAS1; NCBI 유전자 번호 3265)의 억제제와 조합된다. Ras 억제제는 폴리뉴클레오티드(예를

들어, 전사 억제제) 또는 폴리펩티드(예를 들어, GTPase 효소 억제제) 수준에서 Ras를 억제할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 억제제는 Ras 경로 내의 하나 이상의 단백질을 표적화하며, 예를 들어, EGFR, Ras, Raf(A-Raf, B-Raf, C-Raf), MEK(MEK1, MEK2), ERK, PI3K, AKT, 및 mTOR 중 하나 이상을 억제한다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 K-Ras 억제제는 ARS-1620(G12C), SML-8-73-1(G12C), 화합물 3144(G12D), Kobe0065/2602(Ras GTP), RT11, MRTX-849(G12C), 및 K-Ras(G12D)-선택적 억제 펩티드, 예를 들어 KRpep-2(Ac-RRRPLYISYDPVCRNR-NH2)(서열 번호 108) 및 KRpep-2d(Ac-RRRRPLYISYDPVCRNR-NH2)(서열 번호 109)를 포함한다. 예시적인 KRAS mRNA 억제제는 항-KRAS U1 어댑터, AZD-4785, siG12D-LODER™, 및 siG12D 엑소좀을 포함한다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 MEK 억제제는 비니메티닙, 코비메티닙, PD-0325901, 피마세르티닙, RG-7304, 셀루메티닙, 트라메티닙, 및 본 명세서에 하기 기재된 것들을 포함한다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 Raf 이량체 억제제는 BGB-283, HM-95573, LXH-254, LY-3009120, RG7304, 및 TAK-580이다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 ERK 억제제는 LTT-462, LY-3214996, MK-8353, 라복세르티닙, 및 울릭세르티닙을 포함한다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 Ras GTPase 억제제는 리고세르티닙을 포함한다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 PI3K 억제제는 이델랄리십(Zydelig®), 알펠리십, 부팔리십, 피크틸리십, 및 본 명세서에 하기 기재된 것들을 포함한다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 PI3K/mTOR 억제제는 닥톨리십, 오미팔리십, 및 복스탈리십을 포함한다. 특정 실시 형태에서, CDKN2A 돌연변이를 갖는 Ras-유도 암(예를 들어, NSCLC)은 MEK 억제제 셀루메티닙 및 CDK4/6 억제제 팔보시클립의 공동-투여에 의해 억제될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Zhou, et al., Cancer Lett. 2017 Nov 1;408:130-137]을 참조한다. 또한, K-RAS 및 돌연변이체 N-RAS는 비가역적 ERBB1/2/4 억제제 네라티닙에 의해 감소될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Booth, et al., Cancer Biol Ther. 2018 Feb 1;19(2):132-137]을 참조한다.

[0664] 미토겐-활성화 단백질 키나제(MEK) 억제제

[0665] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제 7(MAP2K7, JNKK2, MAPKK7, MEK, MEK 7, MKK7, PRKMK7, SAPKK-4, SAPKK4; NCBI 유전자 번호 5609)의 억제제와 조합된다. MEK 억제제의 예는 안트로퀴논올, 비니메티닙, 코비메티닙(GDC-0973, XL-518), MT-144, 셀루메티닙(AZD6244), 소라페닙, 트라메티닙(GSK1120212), 우프로세르티닙 + 트라메티닙, PD-0325901, 피마세르티닙, LTT462, AS703988, CC-90003, 레파메티닙을 포함한다.

[0666] 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 억제제

[0667] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제 촉매 서브유닛, 예를 들어, 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제 촉매 서브유닛 알파(PIK3CA, CLAPO, CLOVE, CWS5, MCAP, MCM, MCMT, PI3K, PI3K-알파, p110-알파; NCBI 유전자 번호 5290); 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제 촉매 서브유닛 베타(PIK3CB, P110베타, PI3K, PI3K베타, PIK3C1; NCBI 유전자 번호 5291); 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제 촉매 서브유닛 감마(PIK3CG, PI3CG, PI3K, PI3K감마, PIK3, p110감마, p120-PI3K; 유전자 번호 5494); 및/또는 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제 촉매 서브유닛 델타(PIK3CD, APDS, IMD14, P110DELTA, PI3K, p110D, NCBI 유전자 번호 5293)의 억제제와 조합된다. 일부 실시 형태에서, PI3K 억제제는 pan-PI3K 억제제이다. PI3K 억제제의 예는, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, 부팔리십(BKM120), BYL719(알펠리십), CH5132799, 코판리십(BAY 80- 6946), 두벨리십, GDC-0032, GDC-0077, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, 이델랄리십(Zydelig®), INCB50465, IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY1111A, PA799, PX-866, RG7604, 리고세르티닙, RP5090, RP6530, SRX3177, 타셀리십, TG100115, TGR-1202(움브랄리십), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147(SAR245408), XL499, XL756, 워트만닌, ZSTK474, 및 제WO 2005/113556호(ICOS), 제WO 2013/052699호(Gilead Calistoga), 제WO 2013/116562호(Gilead Calistoga), 제WO 2014/100765호(Gilead Calistoga), 제WO 2014/100767호(Gilead Calistoga), 및 제WO 2014/201409호(Gilead Sciences)에 기재된 화합물들을 제한 없이 포함한다.

[0668] 비장 티로신 키나제(SYK) 억제제

[0669] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 비장 관련 티로신 키나제(SYK, p72-Syk, 유전자 번호 6850)의 억제제와 조합된다. SYK 억제제의 예는 6-(1H-인다졸-6-일)-N-(4-모르폴리노페닐)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민, BAY-61-3606, 세르둘라티닙(PRT-062607), 엔토스플레티닙, 포스타마티닙(R788),

HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, 타마티닙(R406), 및 제US 8450321호(Gilead Connecticut)에 기재된 것들 및 제U.S. 2015/0175616호에 기재된 것들을 제한 없이 포함한다.

[0670] 톨-유사 수용체(TLR) 작용제

[0671] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 톨-유사 수용체(TLR)의 작용제, 예를 들어, TLR1(NCBI 유전자 번호 7096), TLR2(NCBI 유전자 번호 7097), TLR3(NCBI 유전자 번호 7098), TLR4(NCBI 유전자 번호 7099), TLR5(NCBI 유전자 번호 7100), TLR6(NCBI 유전자 번호 10333), TLR7(NCBI 유전자 번호 51284), TLR8(NCBI 유전자 번호 51311), TLR9(NCBI 유전자 번호 54106), 및/또는 TLR10(NCBI 유전자 번호 81793)의 작용제와 조합된다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 TLR7 작용제는 DS-0509, GS-9620(베사톨리모드), 베사톨리모드 유사체, LHC-165, TMX-101(이미퀴모드), GSK-2245035, 레시퀴모드, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, 림툽, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, 및 제US20100143301호(Gilead Sciences), 제US20110098248호(Gilead Sciences), 및 제US20090047249호(Gilead Sciences), 제US20140045849호(Janssen), 제US20140073642호(Janssen), 제WO2014/056953호(Janssen), 제WO2014/076221호(Janssen), 제WO2014/128189호(Janssen), 제US20140350031호(Janssen), 제WO2014/023813호(Janssen), 제US20080234251호(Array Biopharma), 제US20080306050호(Array Biopharma), 제US20100029585호(Ventirx Pharma), 제US20110092485호(Ventirx Pharma), 제US20110118235호(Ventirx Pharma), 제US20120082658호(Ventirx Pharma), 제US20120219615호(Ventirx Pharma), 제US20140066432호(Ventirx Pharma), 제US20140088085호(Ventirx Pharma), 제US20140275167호(Novira Therapeutics), 및 제US20130251673호(Novira Therapeutics)에 개시된 화합물들을 제한 없이 포함한다. 공동-투여될 수 있는 TLR7/TLR8 작용제는 NKTR-262이다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 TLR8 작용제는 E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, 모톨리모드, 레시퀴모드, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, 및 제US20140045849호(Janssen), 제US20140073642호(Janssen), 제WO2014/056953호(Janssen), 제WO2014/076221호(Janssen), 제WO2014/128189호(Janssen), 제US20140350031호(Janssen), 제WO2014/023813호(Janssen), 제US20080234251호(Array Biopharma), 제US20080306050호(Array Biopharma), 제US20100029585호(Ventirx Pharma), 제US20110092485호(Ventirx Pharma), 제US20110118235호(Ventirx Pharma), 제US20120082658호(Ventirx Pharma), 제US20120219615호(Ventirx Pharma), 제US20140066432호(Ventirx Pharma), 제US20140088085호(Ventirx Pharma), 제US20140275167호(Novira Therapeutics), 및 제US20130251673호(Novira Therapeutics)에 개시된 화합물들을 제한 없이 포함한다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 TLR9 작용제는 AST-008, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, 리테니모드, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, 아가톨리모드, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, 레프톨리모드(MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10, 및 PUL-042를 제한 없이 포함한다. TLR3 작용제의 예는 린타톨리모드, 폴리-ICLC, RIBOXXON®, Apoxsim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475, 및 ND-1.1을 포함한다.

[0672] 티로신-키나제 억제제(TKI)

[0673] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 티로신 키나제 억제제(TKI)와 조합된다. TKI는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 및 섬유아세포 성장 인자(FGF), 혈소관-유래 성장 인자(PDGF), 및 혈관 내피 성장 인자(VEGF)에 대한 수용체를 표적화할 수 있다. TKI의 예는 아파티닙, ARQ-087(테라잔티닙), asp5878, AZD3759, AZD4547, 보수티닙, 브리가티닙, 카보잔티닙, 세디라닙, 크레놀라닙, 다코미티닙, 다사티닙, 도비티닙, E-6201, 에르다피티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 길테리티닙(ASP-2215), FP-1039, HM61713, 이코티닙, 이마티닙, KX2-391(Src), 라파티닙, 레스타우르티닙, 렌바티닙, 미도스타우린, 닌테다닙, ODM-203, 오시메르티닙(AZD-9291), 포나티닙, 포지오티닙, 퀴자르티닙, 라도티닙, 로실레티닙, 설파티닙(HMPL-012), 수니티닙, 파미티닙 L-말레이트, (MAC-4), 티보아닙, TH-4000, 및 MEDI-575(항-PDGFR 항체)를 제한 없이 포함한다.

[0674] 화학치료제

[0675] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 화학치료제 또는 항신생물제와 조합된다.

[0676] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "화학치료제" 또는 "화학치료" (또는 화학치료제를 이용한 치료의 경우에 "화학요법")는 암의 치료에 유용한 임의의 비-단백질성(예를 들어, 비-펩티드성) 화학적 화합물을 포함하고자

한다. 화학치료제의 예는, 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 사이클로포스포미드(CYTOXAN®); 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로설판, 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조테파, 카르보쿠온, 메투레테파, 및 우레테파; 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포포아미드, 트라이에틸렌티오포스포포아미드, 및 트라이메틸올로멜라민을 포함한 에틸렌이민 및 메틸멜라민; 아세토제닌, 예를 들어, 블라타신 및 블라타시논; 합성 아날로그 토포테칸을 포함한, 캄포테신; 브라이오스타틴, 칼리스트아틴; CC-1065(이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 바이젤레신 합성 유사체를 포함함); 크립토포신, 특히 크립토포신 1 및 크립토포신 8;돌라스타틴; 합성 유사체 KW-2189 및 CBI-TMI를 포함한 듀오카르마이신; 엘레우테로빈; 5-아자시티딘; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰기스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 사이클로포스포미드, 글루포스포미드, 에보포스포미드, 벤다무스틴, 에스트라무스틴, 이포스포미드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벡비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스포미드, 및 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포레무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니무스틴; 항생제, 예컨대 에네디인 항생제(예를 들어, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신 감마II 및 칼리키아마이신 파이I1), 다이네마이신 A를 포함한 다이네마이신, 비스포스포네이트, 예컨대 클로드르네이트, 에스페라마이신, 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 크로모프로테인 에네디인 항생제 발색단, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카르니노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신(모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 및 데옥시독소루비신을 포함함), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 튜버시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 및 조루비신; 항대사물질, 예컨대 메토티렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 폴산 유사체, 예컨대 데모프테린, 메토티렉세이트, 프레토포테린, 및 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 클라드리빈, 펜토스타틴, 플루다라빈, 6-메르캅토피린, 티아미프린, 및 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 및 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄 및 테스토라톤; 항-부신 작용제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 및 트릴로스타; 폴산 보충제, 예컨대 프롤린산; 방사성치료제, 예컨대 라듐-223; 트리코테센, 특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A, 및 안구이딘; 탁소이드, 예컨대 파클리탁셀(TAXOL®), 아브락산, 도세탁셀(TAXOTERE®), 카바지탁셀, BIND-014, 테세탁셀; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴, NC-6004 나노플라틴; 아세글라톤; 알도포스포미드 글리코시드; 아미노레블린산; 에닐우라실; 암사크린; 헤스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메폴신; 디아지쿠온; 엘포르틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 켈티난; 류코보린; 로니다민; 마이탄시노이드, 예컨대 마이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다물; 니트라크린; 켈토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 플루오로피리미딘; 폴린산; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; 다당류-K(PSK); 라죽산; 리죽산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트라벡테딘, 트리아지쿠온; 2,2',2''-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가사이토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스포미드; 티오테파; 클로람부실; 겐시타빈(GEMZAR®); 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 메토티렉세이트; 빈블라스틴; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스포미드; 미톡산트론; 반크리스틴; 비노렐빈(NAVELBINE®); 노반트론; 테니포사이드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 크세올로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포아이스머라제 저해제 RFS 2000; 다이플루오로메틸오르니틴(DFMO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 카페시타빈; NUC-1031; FOLFOX(폴린산, 5-플루오로우라실, 옥살리플라틴); FOLFIRI(폴린산, 5-플루오로우라실, 이리노테칸); FOLFIRI(폴린산, 5-플루오로우라실, 옥살리플라틴), 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산, 또는 유도체를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 그러한 제제는 항체 또는 본 명세서에 기재된 임의의 표적화제 상에 접합되어 항체-약물 접합체(ADC) 또는 표적화 약물 접합체를 생성할 수 있다.

[0677] 항-호르몬제

[0678] 또한 "화학치료제"의 정의에는 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하도록 작용하는 항-호르몬제, 예컨대 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 효소 아로마타제의 억제제, 항-안드로겐, 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산, 또는 유도체가 포함된다.

[0679] 항-에스트로겐 및 SERM의 예는, 예를 들어, 타목시펜(NOLVADEXTM을 포함함), 랄록시펜, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트라이옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스트론, 및 토레미펜(FARESTON®)을 포함한다.

- [0680] 효소 아로마타제의 저해제는 부신에서 에스트로겐 생성을 조절한다. 예는 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메게스트롤 아세테이트(MEGACE®), 엑세메스탄, 포르메스탄, 파드로졸, 보로졸(RIVISOR®), 레트로졸(FEMARA®), 및 아나스트로졸(ARIMIDEX®)을 포함한다.
- [0681] 항안드로겐의 예에는 아팔루타미드, 아비라테론, 엔잘루타미드, 플루타미드, 갈레테론, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 고세렐린, ODM-201, APC-100, ODM-204가 포함된다.
- [0682] 예시적인 프로게스테론 수용체 길항제는 오나프리스톤을 포함한다.
- [0683] 항-혈관형성제
- [0684] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 항-혈관형성제와 조합된다. 공동-투여될 수 있는 항-혈관형성제는 레티노이드 산 및 이의 유도체, 2-메톡시에스트라디올, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, 레고라페닙, 네쿠파라닙, 수라민, 스쿠알라민, 메탈로프로테이나제-1의 조직 억제제, 메탈로프로테이나제-2의 조직 억제제, 플라스미노겐 활성화제 억제제-1, 플라스미노겐 활성화제 억제제-2, 연골-유래 억제제, 파클리탁셀(nab-파클리탁셀), 혈소판 인자 4, 프로타민 설페이트(클루페인), 설페이트화 키틴 유도체(퀸 크랩(queen crab) 껍질로부터 제조됨), 설페이트화 다당류 펩티도글리칸 복합체(sp-pg), 스타우로스포린, 프롤린 유사체를 포함하는 매트릭스 대사 조절제, 예컨대 1-아세티딘-2-카르복실산(LACA), 시스하이드록시프롤린, d,I-3,4-데하이드로프롤린, 티아프롤린, α, α'-다이피리딜, 베타-아미노프로피오니트릴 푸마레이트, 4-프로필-5-(4-피리디닐)-2(3h)-옥사졸론, 메토크세이트, 미톡산트론, 해파린, 인터페론, 2 거대글로불린-혈청, 메탈로프로테이나제-3의 치킨 억제제(chicken inhibitor)(ChIMP-3), 키모스타틴, 베타-사이클로텍스트린 테트라데카설페이트, 에포네마이신, 푸마길린, 골드 소듐 티오말레이트, d-페니실라민, 베타-1-항콜라게나제-혈청, 알파-2-항플라스민, 비산트렌, 로벤자리트 다이소듐, n-2-카르복시페닐-4-클로로안트로닐산 다이소듐 또는 "CCA", 탈리도미드, 혈관신생억제성 스테로이드, 카르복시 아미노이미다졸, 메탈로프로테이나제 억제제, 예컨대 BB-94, S100A9의 억제제, 예컨대 타스퀴노드를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 다른 항-혈관형성제는 항체, 바람직하게는 이러한 혈관형성 성장 인자, 즉, 베타-FGF, 알파-FGF, FGF-5, VEGF 아이소폼, VEGF-C, HGF/SF, 및 Ang-1/Ang-2에 대한 모노클로날 항체를 포함한다.
- [0685] 항섬유화제
- [0686] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 항섬유화제와 조합된다. 공동-투여될 수 있는 항섬유화제는 베타-아미노프로피오니트릴(BAPN)과 같은 화합물뿐만 아니라, 라이실 옥시다제의 억제제 및 콜라겐의 비정상적인 침착과 관련된 질환 및 병태의 치료에서의 이들의 용도에 관한 제US 4965288호 및 다양한 병리학적 섬유증 상태의 치료를 위한 LOX를 저해하는 화합물에 관한 제US 4997854호에 개시된 화합물들을 포함하지만 이로 제한되지 않으며, 이들 문헌은 본 명세서에 참고로 포함된다. 추가의 예시적인 저해제는 2-아이소부틸-3-플루오로-, 클로로-, 또는 브로모-알릴아민에 관한 US 4943593, US 5021456, US 5059714, US 5120764, US 5182297, 2-(1-나프틸옥시메틸)-3-플루오로알릴아민에 관한 US 5252608, 및 US 2004-0248871에 기재되어 있으며, 이들 문헌은 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0687] 예시적인 항섬유화제는 또한 라이실 옥시다제의 활성 부위의 카르보닐기와 반응하는 1차 아민, 더욱 특히 카르보닐과의 결합 후에 공명에 의해 안정화된 생성물을 생성하는 것, 예컨대 다음과 같은 1차 아민을 포함한다: 에틸렌디아민, 하이드라진, 페닐하이드라진, 및 이들의 유도체; 세미카르바지드 및 우레아 유도체; 아미노니트릴, 예컨대 BAPN 또는 2-니트로에틸아민; 불포화 또는 포화 할로아민, 예컨대 2-브로모-에틸아민, 2-클로로에틸아민, 2-트라이플루오로에틸아민, 3-브로모프로필아민, 및 p-할로벤질아민; 및 셀레노호모시스테인 락톤.
- [0688] 다른 항섬유화제는 세포에 침투하거나 침투하지 않는 구리 킬레이팅제이다. 예시적인 화합물은 라이실 옥시다제에 의한 라이실 및 하이드록시라이실 잔기의 산화적 탈아민화로부터 유래하는 알데하이드 유도체를 차단하는 간접 저해제를 포함한다. 예에는 티오아민, 특히 D-페니실라민, 및 이의 유사체, 예컨대 2-아미노-5-메르캅토-5-메틸핵산, D-2-아미노-3-메틸-3-((2-아세트아미도에틸)다이티오)부탄산, p-2-아미노-3-메틸-3-((2-아미노에틸)다이티오)부탄산, 소듐-4-((p-1-다이메틸-2-아미노-2-카르복시에틸)다이티오)부탄 설페이트, 2-아세트아미도에틸-2-아세트아미도에탄티올 설페이트, 및 소듐-4-메르캅토부탄설페이트 트라이하이드레이트가 포함된다.

- [0689] 항염증제
- [0690] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 억제학적 조성물은 항염증제와 조합된다. 예시적인 항염증제는 아르기나제(ARG1(NCBI 유전자 번호 383), ARG2(NCBI 유전자 번호 384)), 탄산무수화효소(CA1(NCBI 유전자 번호 759), CA2(NCBI 유전자 번호 760), CA3(NCBI 유전자 번호 761), CA4(NCBI 유전자 번호 762), CA5A(NCBI 유전자 번호 763), CA5B(NCBI 유전자 번호 11238), CA6(NCBI 유전자 번호 765), CA7(NCBI 유전자 번호 766), CA8(NCBI 유전자 번호 767), CA9(NCBI 유전자 번호 768), CA10(NCBI 유전자 번호 56934), CA11(NCBI 유전자 번호 770), CA12(NCBI 유전자 번호 771), CA13(NCBI 유전자 번호 377677), CA14(NCBI 유전자 번호 23632)), 프로스타글란딘-엔도피옥사이드 신타제 1(PGGS1, COX-1; NCBI 유전자 번호 5742), 프로스타글란딘-엔도피옥사이드 신타제 2(PGGS2, COX-2; NCBI 유전자 번호 5743), 분비 포스포리파제 A2, 프로스타글란딘 E 신타제(PGGS, PGES; 유전자 번호 9536), 아라키도네이트 5-리폭시게나제(ALOX5, 5-LOX; NCBI 유전자 번호 240), 가용성 에폭사이드 하이드롤라제 2(EPHX2, SEH; NCBI 유전자 번호 2053), 및/또는 미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 8(MAP3K8, TPL2; NCBI 유전자 번호 1326) 중 하나 이상의 억제제를 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, 억제제는 이중 억제제, 예를 들어, COX-2/COX-1, COX-2/SEH, COX-2/CA, COX-2/5-LOX의 이중 억제제이다.
- [0691] 공동-투여될 수 있는 프로스타글란딘-엔도피옥사이드 신타제 1(PGGS1, COX-1; NCBI 유전자 번호 5742)의 억제제의 예는 모페졸락, GLY-230, 및 TRK-700을 제한 없이 포함한다.
- [0692] 공동-투여될 수 있는 프로스타글란딘-엔도피옥사이드 신타제 2(PGGS2, COX-2; NCBI 유전자 번호 5743)의 억제제의 예는 디클로페낙, 멜록시캄, 파레콕싯, 에토리콕싯, AP-101, 셀레콕싯, AXS-06, 디클로페낙 포타슘, DRGT-46, AAT-076, 메이수오솔리, 루미라콕싯, 멜록시캄, 발데콕싯, 잘토프로펜, 니메술리드, 아니트라자펜, 아프리콕싯, 시미콕싯, 테라콕싯, 플루미졸, 피로콕싯, 마바콕싯, NS-398, 과미코그렐, 파레콕싯, 로베나콕싯, 로페콕싯, 루테카르핀, 티마콕싯, 및 잘토프로펜을 제한 없이 포함한다. 공동-투여될 수 있는 이중 COX1/COX2 억제제의 예는 HP-5000, 로르녹시캄, 케토폴락 트로메타민, 브롬페낙 소듐, ATB-346, HP-5000을 제한 없이 포함한다. 공동-투여될 수 있는 이중 COX-2/탄산무수화효소(CA) 억제제의 예는 폴마콕싯 및 임레콕싯을 제한 없이 포함한다.
- [0693] 공동-투여될 수 있는 분비 포스포리파제 A2, 프로스타글란딘 E 신타제(PGGS, PGES; 유전자 번호 9536)의 억제제의 예는 LY3023703, GRC 27864, 및 제W02015158204호, 제W02013024898호, 제W02006063466호, 제W02007059610호, 제W02007124589호, 제W02010100249호, 제W02010034796호, 제W02010034797호, 제W02012022793호, 제W02012076673호, 제W02012076672호, 제W02010034798호, 제W02010034799호, 제W02012022792호, 제W02009103778호, 제W02011048004호, 제W02012087771호, 제W02012161965호, 제W02013118071호, 제W02013072825호, 제W02014167444호, 제W02009138376호, 제W02011023812호, 제W02012110860호, 제W02013153535호, 제W02009130242호, 제W02009146696호, 제W02013186692호, 제W02015059618호, 제W02016069376호, 제W02016069374호, 제W02009117985호, 제W02009064250호, 제W02009064251호, 제W02009082347호, 제W02009117987호, 및 제W02008071173호에 기재된 화합물들을 제한 없이 포함한다. 메트포르민은 COX2/PGE2/STAT3 축을 억제하는 것으로 추가로 확인되었으며, 공동-투여될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Tong, et al., Cancer Lett. (2017) 389:23-32]; 및 문헌[Liu, et al., Oncotarget. (2016) 7(19):28235-46]을 참조한다.
- [0694] 공동-투여될 수 있는 탄산무수화효소(예를 들어, CA1(NCBI 유전자 번호 759), CA2(NCBI 유전자 번호 760), CA3(NCBI 유전자 번호 761), CA4(NCBI 유전자 번호 762), CA5A(NCBI 유전자 번호 763), CA5B(NCBI 유전자 번호 11238), CA6(NCBI 유전자 번호 765), CA7(NCBI 유전자 번호 766), CA8(NCBI 유전자 번호 767), CA9(NCBI 유전자 번호 768), CA10(NCBI 유전자 번호 56934), CA11(NCBI 유전자 번호 770), CA12(NCBI 유전자 번호 771), CA13(NCBI 유전자 번호 377677), CA14(NCBI 유전자 번호 23632) 중 하나 이상)의 억제제의 예는 아세타졸라미드, 메타졸라미드, 도르졸라미드, 조니사미드, 브린졸라미드, 및 디클로르펜아미드를 제한 없이 포함한다. 공동-투여될 수 있는 이중 COX-2/CA1/CA2 억제제는 CG100649를 포함한다.
- [0695] 공동-투여될 수 있는 아라키도네이트 5-리폭시게나제(ALOX5, 5-LOX; NCBI 유전자 번호 240)의 억제제의 예는 메클로페나메이트 소듐, 질류톤을 제한 없이 포함한다.
- [0696] 공동-투여될 수 있는 가용성 에폭사이드 하이드롤라제 2(EPHX2, SEH; NCBI 유전자 번호 2053)의 억제제의 예는 제W02015148954호에 기재된 화합물을 제한 없이 포함한다. 공동-투여될 수 있는 COX-2/SEH의 이중 억제제는 제W02012082647에 기재된 화합물을 포함한다. 공동-투여될 수 있는 SEH 및 지방산 아미드 하이드롤라제(FAAH;

NCBI 유전자 번호 2166)의 이중 억제제는 제WO2017160861호에 기재된 화합물들을 포함한다.

[0697] 공동-투여될 수 있는 미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 8(MAP3K8, 중앙 진행 유전자좌-2, TPL2; NCBI 유전자 번호 1326)의 억제제의 예는 GS-4875, GS-5290, BHM-078 및, 예를 들어, 제WO2006124944호, 제WO2006124692호, 제WO2014064215호, 제WO2018005435호, 문헌[Teli, et al., J Enzyme Inhib Med Chem. (2012) 27(4):558-70]; 문헌[Gangwall, et al., Curr Top Med Chem. (2013) 13(9):1015-35]; 문헌[Wu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2009) 19(13):3485-8]; 문헌[Kaila, et al., Bioorg Med Chem. (2007) 15(19):6425-42]; 및 문헌[Hu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2011) 21(16):4758-61]에 기재된 것들을 제한 없이 포함한다.

[0698] 종양 산소화제(Tumor Oxygenation Agent)

[0699] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 종양 산소화 또는 재산화를 촉진하거나 증가시키거나, 종양 저산소증을 예방하거나 감소시키는 제제와 조합된다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 제제는, 예를 들어, 저산소증 유도성 인자-1 알파(HIF-1 α) 억제제, 예컨대 PT-2977, PT-2385; VEGF 억제제, 예컨대 베바시주맙, IMC-3C5, GNR-011, 타니비루맙, LYN-00101, ABT-165; 및/또는 제WO 2007/137767호, 제WO 2007/139791호, 제WO 2014/107171호, 및 제WO 2016/149562호에 기재된 산소 담체 단백질(예를 들어, 헴 산화질소 및/또는 산소 결합 단백질(HNOX)), 예컨대 OMX-302 및 HNOX 단백질을 포함한다.

[0700] 면역치료제

[0701] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 면역치료제와 조합된다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 면역치료제는 아바고보맙, ABP-980, 아데카투무맙, 아푸투주맙, 알렘투주맙, 알투모맙, 아마톡시맙, 아나투모맙, 아시투모맙, 바비톡시맙, 백투모맙, 베바시주맙, 비바투주맙, 블리나투모맙, 브렌톡시맙, 칸투주맙, 카투막소맙, CC49, 세톡시맙, 시타투주맙, 식수투무맙, 클리바투주맙, 코나투무맙, 다세투주맙, 달로투주맙, 다라투무맙, 데투모맙, 디누톡시맙, 드로지투맙, 돌리고투맙, 두시기투맙, 에크로멕시맙, 엘로투주맙, 에미베투주맙, 엔시톡시맙, 에르투막소맙, 에타라시주맙, 팔레투주맙, 피클라투주맙, 피기투무맙, 플란보투맙, 푸톡시맙, 가니투맙, 겐투주맙, 기렌톡시맙, 글렘바투무맙, 이브리투모맙, 이고보맙, 임가투주맙, 인다톡시맙, 이노투주맙, 인테투무맙, 이필리무맙(YERVOY®, MDX-010, BMS-734016, 및 MDX-101), 이라투무맙, 라베투주맙, 렉사투무맙, 린투주맙, 로르보투주맙, 루카투무맙, 마파투무맙, 마투주맙, 밀라투주맙, 민레투모맙, 미투모맙, 모가물리주맙, 목세투모맙, 나프투모맙, 나르나투맙, 네시투무맙, 니모투주맙, 노페투모맙, OBI-833, 오비누투주맙, 오카라투주맙, 오파투무맙, 올라라투맙, 오나르투주맙, 오포르투주맙, 오레고보맙, 파니투무맙, 파르사투주맙, 파수도톡스, 파트리투맙, 팸투모맙, 페르투주맙, 핀투모맙, 프리투무맙, 라코투모맙, 라드레투맙, 라무시루맙(Cyramza®), 릴로투무맙, 리톡시맙, 로바투무맙, 사말리주맙, 사투모맙, 시브로투주맙, 실톡시맙, 솔리토맙, 심투주맙, 타카투주맙, 타폴리투모맙, 테나투모맙, 테프로투무맙, 티가투주맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 투코투주맙, 우빌리톡시맙, 벨투주맙, 보르세투주맙, 보투무맙, 잘루투무맙, 및 3F8을 제한 없이 포함한다. 리톡시맙은 변연부 림프종, WM, CLL 및 소형 림프구성 림프종을 포함한 무통성 B-세포 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 리톡시맙과 화학요법제의 조합이 특히 효과적이다.

[0702] 예시된 치료 항체는 추가로 방사성 동위원소 입자, 예컨대 인듐-111, 이트륨-90(90Y-클리바투주맙), 또는 요오드-131로 표지되거나 이와 조합될 수 있다.

[0703] 일부 실시 형태에서, 면역치료제는 항체-약물 접합체(ADC)이다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 ADC는 상기 및 본 명세서에 열거된(예를 들어, 표 B에) 단백질 또는 항원을 표적화하는 약물-접합 항체, 이의 단편, 또는 항체 모방체를 제한 없이 포함한다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 ADC는 겐투주맙, 브렌톡시맙, 트라스투주맙, 이노투주맙, 글렘바투무맙, 아네투맙, 미르베크시맙, 데파톡시주맙, 로발피투주맙, 바다스톡시맙, 라베투주맙, 사시투주맙, 리파스투주맙, 인두사투맙, 폴라트주맙, 피나투주맙, 콜톡시맙, 인다톡시맙, 밀라투주맙, 로발피투주맙, ABBV-399, AGS-16C3F, ASG-22ME, AGS67E, AMG172, AMG575, BAY1129980, BAY1187982, BAY94-9343, GSK2857916, Humax-TF-ADC, IMGN289, IMGN529, IMGN853, LOP628, PCA062, MDX-1203(BMS936561), MEDI-547, PF-06263507, PF-06647020, PF-06647263, PF-06664178, RG7450, RG7458, RG7598, SAR566658, SGN-CD19A, SGN-CD33A, SGN-CD70A, SGN-LIV1A, 및 SYD985를 제한 없이 포함한다. 공동-투여될 수 있는 ADC는, 예를 들어 문헌[Lambert, et al., Adv Ther (2017) 34:1015-1035] 및 문헌[de Goeij, Current Opinion in Immunology (2016) 40:14-23]에 기재되어 있다.

[0704] 약물-접합 항체, 이의 단편, 또는 항체 모방체에 접합될 수 있는 예시적인 치료제(예를 들어, 항암제 또는 항신 생물제)는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE), 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF), 칼리키아마이신, 안사미토신, 메이 탄신 또는 이의 유사체(예를 들어, 메르탄신/엠탄신(DM1), 라브탄신/소라브탄신(DM4)), 안트라실린(예를 들어, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신), 피롤로벤조다이아제핀(PBD) DNA 가교결합제 SC-DR002(D6.5), 듀오카르마이신, 미세소관 억제제(MTI)(예를 들어, 탁산, 빈카 알칼로이드, 에포틸론), 피롤로벤 조다이아제핀(PBD) 또는 이의 이량체, 듀오카르마이신(A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065), 및 본 명세서에 기재된 다른 항암제 또는 항신생물제를 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, 약물-접합 항체, 이의 단편, 또는 항체 모방체에 접합될 수 있는 치료제(예를 들어, 항암제 또는 항신생물제)는 면역 체크포인트 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 접합된 면역 체크포인트 억제제는 CD274(PDL1, PD-L1), 세포 예정사 1(PDCD1, PD1, PD-1), 또는 CTLA4의 접합된 소분자 억제제이다. 일부 실시 형태에서, CD274 또는 PDCD1의 접합된 소분자 억제제는 GS-4224, GS-4416, INCB086550, 및 MAX10181로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, CTLA4의 접합된 소분자 억제제는 BPI-002를 포함한다.

[0705] 암 유전자 요법 및 세포 요법

[0706] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴 클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 암 유전자 요법 및 세포 요법과 조합된다. 암 유전자 요법 및 세포 요법은 돌연변이화되거나 변경된 유전자를 대체하기 위한 정상 유전자의 암 세포 내로의 삽입; 돌연변이화된 유전자를 사일런싱하기 위한 유전자 변형; 암 세포를 직접 사멸시키기 위한 유전적 접근법; (환자의 자체 면역계의 대부분을 대체하여 암 세포에 대한 면역 반응을 향상시키거나, 환자의 자체 면역계(T 세포 또는 자연 살해 세포)를 활성화하여 암 세포를 살해하거나, 암 세포를 발견하고 살해하도록 설계된 면역 세포의 주입을 포함함); 세포 활성을 변형시켜 암에 대한 내인성 면역 반응을 추가로 변경시키는 유전적 접근법을 포함한다.

[0707] 세포 요법

[0708] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴 클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 하나 이상의 세포 요법과 조합된다. 예시적인 세포 요법은 자연 살해(NK) 세포, NK-T 세포, T 세포, 사이토카인-유도 살해(CIK) 세포, 대식세포(MAC) 세포, 중앙 침윤 림프구(TIL), 및/또는 수지상 세포(DC)의 집단 중 하나 이상의 공동-투여를 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, 세포 요법은 T 세포 요법, 예를 들어, 알파/베타 TCR T 세포, 감마/델타 TCR T 세포, 조절 T(Treg) 세포, 및/또는 TRuC™ T 세포의 집단을 공동-투여하는 단계를 수반한다. 일부 실시 형태에서, 세포 요법은 NK 세포 요법, 예를 들어, NK-92 세포를 공동-투여하는 단계를 수반한다. 적절한 바와 같이, 세포 요법은 대상에 대해 자가, 동계, 또는 동종이계인 세포의 공동-투여를 수반할 수 있다.

[0709] 일부 실시 형태에서, 세포 요법은 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 세포를 공동-투여하는 단계를 수반한다. 그러한 요법에서, 면역 이펙터 세포의 집단은 CAR을 발현하도록 조작되며, 여기서 CAR은 중앙 항원-결합 도메인을 포함한다. T 세포 요법에서, T 세포 수용체(TCR)는 중앙 세포의 표면 상에 제시된 중앙 유래 펩티드를 표적 화하도록 조작된다.

[0710] CAR의 구조와 관련하여, 일부 실시 형태에서, CAR은 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 세포내 도메인은 1차 신호전달 도메인, 공동자극 도메인, 또는 1차 신호전달 도메인과 공동자극 도메인 둘 모두를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 1차 신호전달 도메인은 CD3 제타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, 공통 FcR 감마(FCERIG), FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD79a, CD79b, Fc감마 RIIa, DAP10, 및 DAP12로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다.

[0711] 일부 실시 형태에서, 공동자극 도메인은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, Nkp80(KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1A(NCBI 유전자 번호 909), CD1B(NCBI 유전자 번호 910), CD1C(NCBI 유전자 번호 911), CD1D(NCBI 유전자 번호 912), CD1E(NCBI 유전자 번호 913), ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2(CD18, LFA-1), ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162),

LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, 및 NKG2D로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질의 기능성 도메인을 포함한다.

[0712] 일부 실시 형태에서, 막관통 도메인은 T-세포 수용체의 알파, 베타, 또는 제타 사슬, CD28, CD3 앵클론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), CD160, CD19, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1A, CD1B, CD1C, CD1D, CD1E, ITGAE, CD103, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2(LFA-1, CD18), ITGB7, TNFR2, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(TACTILE), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D, 및 NKG2C로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질의 막관통 도메인을 포함한다.

[0713] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR 또는 CAR 항원 결합 도메인 또는 면역치료제(예를 들어, 단일특이적 또는 다중-특이적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체 모방체)는 종양-관련 항원(TAA)에 결합한다. 일부 실시 형태에서, 종양-관련 항원은 CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1(CD2 서브세트 1, CRACC, SLAMF7, CD319, 및 19A24로도 지칭됨); C-타입 렉틴-유사 분자-1(CLL-1 또는 CLECL1); CD33; 표피 성장 인자 수용체 변이체 III(EGFRv111); 강글리오사이드 G2(GD2); 강글리오사이드 GD3 (α Neu5Ac(2-8) α Neu5Ac(2-3) β DGalp(1-4) β DGlc(1-1)Cer); 강글리오사이드 GM3 (α Neu5Ac(2-3) β DGalp(1-4) β DGlc(1-1)Cer); TNF 수용체 수퍼패밀리 멤버 17(TNFRSF17, BCMA); Tn 항원((Tn Ag) 또는 (GaINAcu-Ser/Thr)); 전립선-특이적 막 항원(PSMA); 수용체 티로신 키나제-유사 고아 수용체 1(RORI); 종양-관련 당단백질 72(TAG72); CD38; CD44v6; 암배아항원(CEA); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); B7H3(CD276); KIT(CD117); 인터류킨-13 수용체 서브유닛 알파-2(IL-13Ra2 또는 CD213A2); 메소텔린; 인터류킨 11 수용체 알파(IL-11Ra); 전립선 줄기 세포 항원(PSCA); 프로테아제 세린 21(테스티신 또는 PRSS21); 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2); 루이스(Y)항원; CD24; 혈소판-유래 성장 인자 수용체 베타(PDGFR-베타); 단계-특이적 배아 항원-4(SSEA-4); CD20; 델타 유사 3(DLL3); 플레이트 수용체 알파; 수용체 티로신-단백질 키나제, ERBB2(Her2/neu); 뮤신 1, 세포 표면 관련(MUC1); 표피 성장 인자 수용체(EGFR); 신경 세포 부착 분자(NCAM); 프로스타제; 전립선산 포스포타제(PAP);연장 인자 2 돌연변이형(ELF2M); 에프린 B2; 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP);인슐린-유사 성장 인자 1 수용체(IGF-I 수용체), 탄산무수화효소 IX(CAIX);프로테아좀(프로좀, 마크로파인) 서브유닛, 베타 타입, 9(LMP2); 당단백질 100(gp100);브레이크포인트 클러스터 영역(BCR) 및 아벨슨 무린 백혈병 바이러스 종양유전자 호몰로그 1(Ab1)(bcr-abl)로 이루어진 종양유전자 융합 단백질; 티로시나제; 에프린 타입-A 수용체 2(EphA2); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 트랜스글루타미나제5(TGS5); 고분자량-흑색종 관련 항원(HMWMAA); o-아세틸-GD2 강글리오사이드(OAcGD2); 플레이트 수용체 베타;종양 내피 마커 1(TEM1/CD248); 종양 내피 마커 7-관련(TEM7R); 전립선의 6개 막관통 상피 항원 I(STEAP1); 클라우딘 6(CLDN6); 갑상선 자극 호르몬 수용체(TSHR); G 단백질-결합 수용체 클래스 C 그룹 5, 멤버 D(GPRCSD); 염색체 X 오픈 리딩 프레임 61(CXORF61); CD97; CD179a; 역형성 림프종 키나제(ALK); 폴리시알산; 태반-특이적 1(PLAC1); 글로보H 글리코세라미드의 헥사사카라이드 부분(GloboH); 유선 분화 항원(NY-BR-1); 우로플라킨 2(UPK2); A형 간염 바이러스 세포 수용체 1(HAVCR1); 아드레날린 수용체 베타 3(ADRB3); 파닉신 3(PANX3); G 단백질-결합 수용체 20(GPR20); 림프구 항원 6 복합체, 유전자좌 K 9(LY6K); 후각 수용체 51E2(ORS 1E2); TCR 감마 교대 리딩 프레임 단백질(TARP); 윌름 종양 단백질(WT1); 암/고환 항원 1(NY-ESO-1); 암/고환 항원 2(LAGE-1a); 흑색종 관련 항원 1(MAGE-A1); 염색체 12p 상에 위치한, ETS 전위-변이체 유전자 6(ETV6-AML); 정자 단백질 17(SPA17); X 항원 패밀리, 멤버 1A(XAGE1); 안지오포이에틴-결합 세포 표면 수용체 2(Tie 2); 흑색종 암 고환 항원-1(MADCT-1); 흑색종 암 고환 항원-2(MAD-CT-2); Fos-관련 항원 1; 종양 단백질 p53, (p53); p53 돌연변이체; 프로스테인; 서비빈; 텔로머라제; 전립선 암종 종양 항원-1(PCTA-1 또는 갈렉틴 8), T 세포에 의해 인식되는 흑색종 항원 1(MelanA 또는 MARTI); 래트 육종(Ras) 돌연변이체; 인간 텔로머라제 역전사효소(hTERT); 육종 전위 브레이크포인트(sarcoma translocation breakpoint); 아포토시스의 흑색종 저해제(ML-IAP); ERG(막관통 프로테아제, 세린 2(TMPRS2) ETS 융합 유전자); N-아세틸 글루코사미닐-트랜스퍼라제 V(NA17); 쌍을 이룬 박스 단백질 Pax-3(PAX3); 안드로젠 수용체; 사이클린 B1; v-myc 조류 골수세포 종 바이러스 종양유전자 신경아세포종 유래 호몰로그(MYCN); Ras 호몰로그 패밀리 멤버 C(RhoC); 티로시나제-관련 단백질 2(TRP-2); 사이토크롬 P450 1B1(CYP 1B1); CCCTC-결합 인자(징크 핑거 단백질)-유사(BORIS(Brother of the Regulator of Imprinted Sites)), T 세포에 의해 인식되는 편평 세포 암종 항원 3(SART3); 쌍을 이룬 박스 단백질 Pax-5(PAX5); 프로아크로신 결합 단백질 sp32(OY-TES I); 림프구-특이적 단백질 티로신 키나제(LCK); 키나제 고정 단백질 4(AKAP-4); 활막 육종, X 브레이크포인트 2(SSX2); 고급 당화 최종산물에 대한 수용

체(RAG-I); 신장 유비쿼터스 1(RUI); 신장 유비쿼터스 2(RU2); 레구마인; 인간 유두종 바이러스 E6(HPV E6); 인간 유두종 바이러스 E7(HPV E7); 장 카르복실 에스테라제; 열 충격 단백질 70-2 돌연변이형(mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; 백혈구-관련 면역글로불린-유사 수용체 1(LAIR1); IgA 수용체의 Fc 단편(FCAR 또는 CD89); 백혈구 면역글로불린-유사 수용체 서브패밀리 A 멤버 2(LILRA2); CD300 분자-유사 패밀리 멤버 f(CD300LF); C-타입 렉틴 도메인 패밀리 12 멤버 A(CLEC12A); 글수 기질 세포 항원 2(BST2); 뮤신-유사 호르몬 수용체-유사를 함유하는 EGF-유사 모듈 2(EMR2); 림프구 항원 75(LY75); 글리피칸-3(GPC3); Fc 수용체-유사 5(FCRL5); 및 면역글로불린 람다-유사 폴리펩타이드 1(IGLL1)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 표적은 MHC에 제시된 종양 관련 항원의 에피토프이다.

[0714]

일부 실시 형태에서, 종양 항원은 CD150, 5T4, ActRIIA, B7, TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 17(TNFRSF17, BCMA), CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, ED-B 피브로넥틴, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHA2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, 조합형 HER1-HER2, 조합형 HER2-HER3, HERV-K, HIV-1 외피 당단백질 gp120, HIV-1 외피 당단백질 gp41, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11R알파, IL-13R-알파2, IL-2, IL-22R-알파, IL-6, IL-6R, Ia, Ii, L1-CAM, L1-세포 부착 분자, 루이스 Y, L1-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, NKG2C 리간드, NKG2D 리간드, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1(DR4), TRAIL-R2(DR5), VEGF, VEGFR2, WT-I, G-단백질 결합 수용체, 알파태아단백질(AFP), 혈관형성 인자, 외인성 동족 결합 분자(ExoCBM), 종양유전자 생성물, 항-플레이트트 수용체, c-Met, 암배아 항원(CEA), 사이클린(D 1), 에프린 B2, 상피 종양 항원, 에스트로젠 수용체, 태아 아세틸콜린 e 수용체, 플레이트트 결합 단백질, gp100, B형 간염 표면 항원, 카파 사슬, 카파 경쇄, kdr, 람다 사슬, 리빈, 흑색종-관련 항원, 메소텔린, 마우스 더블 미닛 2 호모로그(MDM2), 뮤신 16(MUC16), 돌연변이화 p53, 돌연변이화 ras, 괴사 항원, 종양태아 항원, ROR2, 프로게스테론 수용체, 전립선 특이적 항원, tEGFR, 테나신, P2-마이크로지오볼린, Fc 수용체-유사 5(FCRL5)로부터 선택된다.

[0715]

일부 실시 형태에서, 항원 결합 도메인은 구조적합성 복합체(MHC) 분자에 제시된 표적 또는 종양 관련 항원 (TAA)의 에피토프에 결합한다. 일부 실시 형태에서, TAA는 암 고환 항원이다. 일부 실시 형태에서, 암 고환 항원은 아크로신 결합 단백질(ACRBP; CT23, OY-TES-1, SP32; NCBI 유전자 번호 84519), 알파 태아단백질(AFP; AFPD, FETA, HPAFP; NCBI 유전자 번호 174); A-키나제 고정 단백질 4(AKAP4; AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p82; NCBI 유전자 번호 8852), ATPase 패밀리 AAA 도메인 함유 2(ATAD2; ANCCA, CT137, PRO2000; NCBI 유전자 번호 29028), 키네토코어 스캐폴드 1(KNL1; AF15Q14, CASC5, CT29, D40, MCPH4, PPP1R55, Spc7, hKNL-1, hSpc105; NCBI 유전자 번호 57082), 중심체 단백질 55(CEP55; C10orf3, CT111, MARCH, URCC6; NCBI 유전자 번호 55165), 암/고환 항원 1A(CTAG1A; ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1; NCBI 유전자 번호 246100), 암/고환 항원 1B(CTAG1B; CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1; NCBI 유전자 번호 1485), 암/고환 항원 2(CTAG2; CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B; NCBI 유전자 번호 30848), CCCTC-결합 인자 유사(CTCF; BORIS, CT27, CTCF-T, HMGB1L1, dJ579F20.2; NCBI 유전자 번호 140690), 카테닌 알파 2(CTNNA2; CAP-R, CAPR, CDCBM9, CT114, CTNR; NCBI 유전자 번호 1496), 암/고환 항원 83(CT83; CXorf61, KK-LC-1, KKLC1; NCBI 유전자 번호 203413), 사이클린 A1(CCN1; CT146; NCBI 유전자 번호 8900), DEAD-박스 헬리카제 43(DDX43; CT13, HAGE; NCBI 유전자 번호 55510), 발생 만능성 관련 2(DPPA2; CT100, ECAT15-2, PESCRG1; NCBI 유전자 번호 151871), 태아 및 성체 고환 발현 1(FATE1; CT43, FATE; NCBI 유전자 번호 89885), FMR1 이웃(FMR1NB; CT37, NY-SAR-35, NYSAR35; NCBI 유전자 번호 158521), HORMA 도메인 함유 1(HORMAD1; CT46, NOHMA; NCBI 유전자 번호 84072), 인슐린 유사 성장 인자 2 mRNA 결합 단백질 3(IGF2BP3; CT98, IMP-3, IMP3, KOC, KOC1, VICKZ3; NCBI 유전자 번호 10643), 류신 지퍼 단백질 4(LUZP4; CT-28, CT-8, CT28, HOM-TES-85; NCBI 유전자 번호 51213), 림프구 항원 6 패밀리 멤버 K(LY6K; CT97, HJ001348, URLC10, ly-6K; NCBI 유전자 번호 54742), 마엘스트롬 정자발생 트랜스포존 사일런서(MAEL; CT128, SPATA35; NCBI 유전자 번호 84944), MAGE 패밀리 멤버 A1(MAGEA1; CT1.1, MAGE1; NCBI 유전자 번호 4100); MAGE 패밀리 멤버 A3(MAGEA3; CT1.3, HIP8, HYPD, MAGE3, MAGEA6; NCBI 유전자 번호 4102); MAGE 패밀리 멤버 A4(MAGEA4; CT1.4, MAGE-41, MAGE-X2, MAGE4, MAGE4A, MAGE4B; NCBI 유전자 번호 4103); MAGE 패밀리 멤버 A11(MAGEA11; CT1.11, MAGE-11, MAGE11, MAGEA-11; NCBI 유전자 번호 4110); MAGE 패밀리 멤버 C1(MAGEC1; CT7, CT7.1; NCBI 유전자 번호 9947); MAGE 패밀리 멤버 C2(MAGEC2; CT10, HCA587, MAGEE1; NCBI 유전자 번호 51438); MAGE 패밀리 멤버 D1(MAGED1; DLXIN-1, NRAGE; NCBI 유전자 번호 9500); MAGE 패밀리 멤버 D2(MAGED2; 11B6, BARTS5, BCG-1, BCG1, HCA10, MAGE-D2; NCBI 유전자 번호 10916), 키네신 패밀리 멤버 20B(KIF20B; CT90,

KRMP1, MPHOSPH1, MPP-1, MPP1; NCBI 유전자 번호 9585), NDC80 키네토코어 복합체의 NUF2 성분(NUF2; CDCA1, CT106, NUF2R; NCBI 유전자 번호 83540), 핵 RNA 방출 인자 2(NXF2; CT39, TAPL-2, TCP11X2; NCBI 유전자 번호 56001), PAS 도메인 함유 억제자 1(PASD1; CT63, CT64, OXTES1; NCBI 유전자 번호 139135), PDZ 결합 키나제(PBK; CT84, HEL164, Nori-3, SPK, TOPK; NCBI 유전자 번호 55872), piwi 유사 RNA-매개 유전자 사일런싱 2(PIWIL2; CT80, HILI, PIWIL1L, mili; NCBI 유전자 번호 55124), 흑색종에서 우선적으로 발현되는 항원(PRAME; CT130, MAPE, OIP-4, OIP4; NCBI 유전자 번호 23532), 정자 관련 항원 9(SPAG9; CT89, HLC-6, HLC4, HLC6, JIP-4, JIP4, JLP, PHET, PIG6; NCBI 유전자 번호 9043), 핵과 관련된 정자 단백질, X-연결, 패밀리 멤버 A1(SPANXA1; CT11.1, CT11.3, NAP-X, SPAN-X, SPAN-Xa, SPAN-Xb, SPANX, SPANX-A; NCBI 유전자 번호 30014), SPANX 패밀리 멤버 A2(SPANXA2; CT11.1, CT11.3, SPANX, SPANX-A, SPANX-C, SPANXA, SPANXC; NCBI 유전자 번호 728712), SPANX 패밀리 멤버 C(SPANXC; CT11.3, CTp11, SPANX-C, SPANX-E, SPANXE; NCBI 유전자 번호 64663), SPANX 패밀리 멤버 D(SPANXD; CT11.3, CT11.4, SPANX-C, SPANX-D, SPANX-E, SPANXC, SPANXE, dJ171K16.1; NCBI 유전자 번호 64648), SSX 패밀리 멤버 1(SSX1; CT5.1, SSRC; NCBI 유전자 번호 6756), SSX 패밀리 멤버 2(SSX2; CT5.2, CT5.2A, HD21, HOM-MEL-40, SSX; NCBI 유전자 번호 6757), 합사기 복합체 단백질 3(SYCP3; COR1, RPRGL4, SCP3, SPGF4; NCBI 유전자 번호 50511), 고환 발현 14, 세포간 가교 형성 인자(TEX14; CT113, SPGF23; NCBI 유전자 번호 56155), 전사 인자 Dp 패밀리 멤버 3(TFDP3; CT30, DP4, HCA661; NCBI 유전자 번호 51270), 세린 프로테아제 50(PRSS50; CT20, TSP50; NCBI 유전자 번호 29122), TTK 단백질 키나제(TTK; CT96, ESK, MPH1, MPS1, MPS1L1, PYT; NCBI 유전자 번호 7272) 및 아연 핑거 단백질 165(ZNF165; CT53, LD65, ZSCAN7; NCBI 유전자 번호 7718)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 구조적 적합성 복합체(MHC) 분자에 제시된 암 고환 항원의 에피토프에 결합하는 T 세포 수용체(TCR) 및 TCR-유사 항체는 당업계에서 알려져 있으며, 본 명세서에 기재된 이종이량체에 사용될 수 있다. 신생물과 관련된 암 고환 항원은, 예를 들어, 문헌[Gibbs, et al., Trends Cancer 2018 Oct;4(10):701-712] 및 cta.lncc.br/index.php의 CT 데이터베이스 웹사이트에 요약되어 있다. MHC에 제시된 NY-ESO-1의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR 및 TCR-유사 항체는, 예를 들어, 문헌[Stewart-Jones, et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2009 Apr 7;106(14):5784-8]; 제W02005113595호, 제W02006031221호, 제W02010106431호, 제W02016177339호, 제W02016210365호, 제W02017044661호, 제W02017076308호, 제W02017109496호, 제W02018132739호, 제W02019084538호, 제W02019162043호, 제W02020086158호, 및 제W02020086647호에 기재되어 있다. MHC에 제시된 PRAME의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR 및 TCR-유사 항체는, 예를 들어, 제W02011062634호, 제W02016142783호, 제W02016191246호, 제W02018172533호, 제W02018234319호, 및 제W02019109821호에 기재되어 있다. MHC에 제시된 MAGE 변이체의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR 및 TCR-유사 항체는, 예를 들어, 제W02007032255호, 제W02012054825호, 제W02013039889호, 제W02013041865호, 제W02014118236호, 제W02016055785호, 제W02017174822호, 제W02017174823호, 제W02017174824호, 제W02017175006호, 제W02018097951호, 제W02018170338호, 제W02018225732호, 및 제W02019204683호에 기재되어 있다. MHC에 제시된 알파 태아단백질(AFP)의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR 및 TCR-유사 항체는, 예를 들어, 제W02015011450호에 기재되어 있다. MHC에 제시된 SSX2의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR 및 TCR-유사 항체는, 예를 들어 제W02020063488호에 기재되어 있다. MHC에 제시된 KK-LC-1(CT83)의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR 및 TCR-유사 항체는 제W02017189254호에 기재되어 있다.

[0716] 세포 요법의 예는 알겐판투셀-L, 시플류셀-T, (BPX-501) 리보겐렉류셀 제US9089520호, 제W02016100236호, AU-105, ACTR-087, 활성화 동종이계 자연 살해 세포 CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, LFU-835 조혈 줄기 세포, 이밀렉류셀-T, 발탈류셀-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, FT-1050-처리 골수 줄기 세포 요법, CD4CARNK-92 세포, CryoStim, AlloStim, 렌티바이러스 형질도입된 huCART-메소 세포, CART-22 세포, EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T 세포, 자가 4H11-28z/fIL-12/EFGRt T 세포, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ES0c259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602, CSG-005를 제한 없이 포함한다.

[0717] 종양을 표적화하기 위한 추가의 제제는,

[0718] • 알파-태아단백질, 예컨대 ET-1402 및 AFP-TCR;

[0719] • 안트라크스 독소 수용체 1, 예컨대 항-TEM8 CAR T-세포 요법제;

[0720] • TNF 수용체 슈퍼패밀리 멤버 17(TNFRSF17, BCMA), 예컨대 bb-2121, UCART-BCMA, ET-140, KITE-585, MCM-

998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA-BCMA, BB212, UCART-BCMA, ET-140, P-BCMA-101, AUTO-2(APRIL-CAR);

- [0721]  항-CLL-1 항체, 예컨대 KITE-796;
- [0722]  항-PD-L1-CAR 탱크 세포 요법, 예컨대 KD-045;
- [0723]  B7 호몰로그 6, 예컨대 CAR-NKp30 및 CAR-B7H6;
- [0724]  B-림프구 항원 CD19, 예컨대 TBI-1501, CTL-119 huCART-19 T 세포, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (제WO2016196388호, 제WO2016033570호, 제WO2015157386호), 악시캡타진 실로류셀(KTE-C19, Yescarta®), KTE-X19, 제US7741465호, 제US6319494호, UCART-19, EBV-CTL, T 티사겐렉류셀-T(CTL019), 제WO2012079000호, 제WO2017049166호, CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt-발현 T 세포, CD19/4-1BBL로 보강된 CAR T 세포 요법, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, CD19CAR-28-제타 T 세포, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, IM19 CAR-T, TC-110;
- [0725]  B-림프구 항원 CD20, 예컨대 ACTR707 ATTCK-20;
- [0726]  B-림프구 항원 CD19/B-림프구 항원 22, 예컨대 TC-310;
- [0727]  B-림프구 항원 22 세포 부착, 예컨대 UCART-22, JCAR-018 제WO2016090190호;
- [0728]  NY-ESO-1, 예컨대 GSK-3377794, TBI-1301;
- [0729]  탄산무수화효소, 예컨대 DC-Ad-GMCAIX;
- [0730]  카스파제 9 자멸 유전자, 예컨대 CaspaCIDE DLI, BPX-501;
- [0731]  CCR5, 예컨대 SB-728;
- [0732]  CDw123, 예컨대 MB-102, UCART-123;
- [0733]  CD4, 예컨대 ICG-122;
- [0734]  CD33, 예컨대 CIK-CAR.CD33;
- [0735]  CD38, 예컨대 T-007, UCART-38;
- [0736]  CD40 리간드, 예컨대 BPX-201;
- [0737]  CEACAM 단백질 5 조절제, 예컨대 MG7-CART;
- [0738]  클라우딘 6, 예컨대 CSG-002;
- [0739]  EBV 표적화, 예컨대 CMD-003;
- [0740]  MUC16EGFR, 예컨대 자가 4H11-28z/fIL-12/EGFRt T 세포;
- [0741]  엔도뉴클레아제, 예컨대 PGN-514, PGN-201;
- [0742]  앵스타인-바 바이러스 특이적 T-림프구, 예컨대 TT-10;
- [0743]  Erbb2, 예컨대 CST-102, CIDeCAR;
- [0744]  강글리오사이드(GD2), 예컨대 4SCAR-GD2;
- [0745]  폴레이트 하이드롤라제 1(FOLH1, 글루타메이트 카르복시펩티다제 II, PSMA; NCBI 유전자 번호 2346), 예컨대 CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGF β RDN, P-PSMA-101;

- [0746] • 글리피칸-3(GPC3), 예컨대 TT-16, GLYCAR;
- [0747] • 헤모글로빈, 예컨대 PGN-236;
- [0748] • 간세포 성장 인자 수용체, 예컨대 항-cMet RNA CAR T;
- [0749] • 인간 유두종 바이러스 E7 단백질, 예컨대 KITE-439;
- [0750] • 면역글로불린 감마 Fc 수용체 III, 예컨대 ACTR087;
- [0751] • IL-12, 예컨대 DC-RTS-IL-12;
- [0752] • IL-12 작용제/뮤신 16, 예컨대 JCAR-020;
- [0753] • IL-13 알파 2, 예컨대 MB-101;
- [0754] • IL-2, 예컨대 CST-101;
- [0755] • K-Ras GTPase, 예컨대 항-KRAS G12V mTCR 세포 요법;
- [0756] • 신경 세포 부착 분자 L1 L1CAM(CD171), 예컨대 JCAR-023;
- [0757] • 잠복 막 단백질 1/잠복 막 단백질 2, 예컨대 Ad5f35-LMPd1-2-형질도입 자가 수지상 세포;
- [0758] • 흑색종 관련 항원 10, 예컨대 MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR;
- [0759] • 흑색종 관련 항원 3/ 흑색종 관련 항원 6(MAGE A3/A6), 예컨대 KITE-718;
- [0760] • 메소텔린, 예컨대 CSG-MESO, TC-210;
- [0761] • NKG2D, 예컨대 NKR-2;
- [0762] • Ntrkr1 티로신 키나제 수용체, 예컨대 JCAR-024;
- [0763] • PRAMET 세포 수용체, 예컨대 BPX-701;
- [0764] • T-림프구, 예컨대 TT-12;
- [0765] • 종양 침윤 림프구, 예컨대 LN-144, LN-145; 및/또는
- [0766] • 율름 종양 단백질, 예컨대 JTCR-016, WT1-CTL을 제한 없이 포함한다.

[0767] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 바이러스(예를 들어, HIV)로 감염된 세포를 표적화할 수 있는 유전자 또는 세포 요법 치료법과 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 유전자 또는 세포 요법은 유전자를 사일런싱하기 위한 유전자 변형; 감염된 세포를 직접 사멸시키기 위한 유전적 접근법; 감염된 세포에 대한 면역 반응을 향상시키기 위해 환자의 자체 면역계의 대부분을 대체하거나, 감염된 세포를 살해하기 위해 환자의 자체 면역계를 활성화하거나, 감염된 세포를 발견하고 살해하도록 설계된 면역 세포의 주입; 세포 활성을 변형시켜 감염에 대한 내인성 면역 반응을 추가로 변경하기 위한 유전적 접근법을 제한 없이 포함한다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 세포 요법의 예시적인 예는 LB-1903, ENOB-HV-01, GOVX-B01, 및 SupT1 세포-기반 요법을 포함한다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 수지상 세포 요법의 예시적인 예는 AGS-004를 포함한다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합하여 사용될 수 있는 CCR5 유전자 편집제의 예시적인 예는 SB-728T이다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합하여 사용될 수 있는 CCR5 유전자 억제제의 예시적인 예는 Cal-1이다. 일부 실시 형태에서, C34-CCR5/C34-CXCR4 발현 CD4-양성 T-세포는 본 명세서에 개시된 제제와 함께 공동-투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 AGT-103-형질도입 자가

T-세포 요법 또는 AAV-eCD4-Ig 유전자 요법과 함께 공동-투여된다.

[0768] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포의 집단과 함께 공동-투여될 수 있으며, 여기서 CAR은 HIV 항원 결합 도메인을 포함한다. HIV 항원은 HIV 외피 단백질 또는 이의 일부, gp120 또는 이의 일부, gp120 상의 CD4 결합 부위, gp120 상의 CD4-유도 결합 부위, gp120 상의 N 글리칸, gp120의 V2, gp41 상의 막 근위 영역을 포함한다. 면역 이펙터 세포는 T-세포 또는 NK 세포이다. 일부 실시 형태에서, T-세포는 CD4+ T-세포, CD8+ T-세포, 또는 이들의 조합이다. 세포는 자가 또는 동종이계일 수 있다. HIV CAR-T의 예는 전환성 CAR-T, VC-CAR-T, CMV-N6-CART, 항-CD4 CART-세포 요법, CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5 ZFN T-세포, CD4 CAR 및 C46 펩티드를 발현하도록 유전자 조작된 자가 조절 줄기 세포를 포함한다.

[0769] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 TCR-T-세포의 집단과 조합된다. TCR-T 세포는 바이러스-감염 세포의 표면 상에 존재하는 HIV 유래 펩티드, 예를 들어 ImmTAV를 표적화하도록 조작된다.

[0770] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 광범위 중화 항체, 예컨대 3BNC117을 발현하도록 유전적으로 변형된 B 세포의 집단과 조합된다(문헌[Hartweger et al., J. Exp. Med. 2019, 1301]; 문헌[Moffett et al., Sci. Immunol. 4, eaax0644 (2019) 17 May 2019]).

[0771] 유전자 편집제

[0772] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 유전자 편집제와 조합된다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 유전자 편집 시스템은 CRISPR/Cas9 시스템, 아연 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템, 귀소 엔도뉴클레아제 시스템(예를 들어, ARCUS), 및 귀소 메가뉴클레아제 시스템을 제한 없이 포함한다.

[0773] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 HIV 표적화 유전자 편집제와 조합된다. 예시적인 HIV 표적화 유전자 편집제는 CRISPR/Cas9 시스템 EBT-101을 제한 없이 포함한다.

[0774] HIV 치료제

[0775] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 HIV 치료제와 조합된다.

[0776] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HIV 치료제는 HIV 프로테아제 억제제를 포함한다. 공동-투여될 수 있는 예시적인 HIV 프로테아제 억제제는 암프레나비어, 아타자나비어, 브레카나비어, 다루나비어, 포삼프레나비어, 포삼프레나비어 칼슘, 인디나비어, 인디나비어 설페이트, 로피나비어, 넬피나비어, 넬피나비어 메실레이트, 리토나비어, 사퀴나비어, 사퀴나비어 메실레이트, 티프라나비어, AEBL-2, DG-17, GS-1156, TMB-657(PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, GRL-02031, 및 TMC-310911을 제한 없이 포함한다.

[0777] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HIV 치료제는 HIV 리보뉴클레아제 H 억제제를 포함한다. 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 HIV 리보뉴클레아제 H 억제제의 예는 NSC-727447을 포함한다.

[0778] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HIV 치료제는 HIV Nef 억제제를 포함한다. 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 HIV Nef 억제제의 예는 FP-1을 포함한다.

[0779] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HIV 치료제는 역전사효소 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 역전사효소 억제제는 비-뉴클레오시드/비-뉴클레오티드 억제제이다. 공동-투여될 수 있는 비-뉴클레오시드/비-뉴클레오티드 억제제의 예시적인 예는 다피비린, 텔라비르딘, 텔라비르딘 메실레이트, 도라비린, 에파비렌즈, 에트라비린, 렌티난, 네비라핀, 릴피비린, ACC-007, ACC-008, AIC-292, F-18, KM-023, PC-1005, VM-1500A-LAI, PF-3450074, 엘살파비린(지속 방출 경구, HIV 감염), 엘살파비린(장기 작용 주사용 나노현탁액, HIV 감염), 및 엘살파비린(VM-1500)을 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, 비-뉴클레오시드/비-뉴클레오티드 억제제는 네비라핀, 텔라비르딘, 에파비렌즈, 에트라비린, 및 릴피비린으로부터 선택된다. 일부

실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 역전사효소 억제제는 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제이다. 공동-투여될 수 있는 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제의 예시적인 예는 아데포비어, 아데포비어 디피복실, 아즈부딘, 엠트리시타빈, 테노포비어, 테노포비어 알라켄아미드, 테노포비어 알라켄아미드 푸마레이트, 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트, 테노포비어 디소프록실, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트, 테노포비어 옥타데실옥시에틸 에스테르(AGX-1009), 테노포비어 디소프록실 헤미푸마레이트, VIDEX® 및 VIDEX EC®(디다노신, dd1), 아바카비어, 아바카비어 설페이트, 알로부딘, 아프리시타빈, 센사부딘, 디다노신, 엘부시타빈, 페스티나비어, 포살부딘 티독실, CMX-157, 다피비린, 도라비린, 에트라비린, OCR-5753, 테노포비어 디소프록실 오로테이트, 포지부딘 티독실, 라미부딘, 포스파지드, 스타부딘, 잘시타빈, 지도부딘, 로바포비어 에탈라켄아미드(GS-9131), GS-9148, MK-8504, MK-8591, MK-8583, VM-2500, 및 KP-1461을 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, 역전사효소 억제제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제는 지도부딘, 디다노신, 잘시타빈, 스타부딘, 라미부딘, 아바카비어, 및 엠트리시타빈으로부터 선택된다.

[0780] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HIV 치료제는 HIV 인테그라제 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 HIV 인테그라제 억제제는 엘비테그라비어, 엘비테그라비어(연장 방출 마이크로캡슐), 키큐민, 키큐민의 유도체, 치코르산, 치코르산의 유도체, 3,5-다이카페오일린산, 3,5-다이카페오일린산의 유도체, 아우린트라이카르복실산, 아우린트라이카르복실산의 유도체, 카페산 페네틸 에스테르, 카페산 페네틸 에스테르의 유도체, 티르포스틴, 티르포스틴의 유도체, 퀘르세틴, 퀘르세틴의 유도체, 랄테그라비어, 폐길화 랄테그라비어, 돌루테그라비어, JTK-351, 빅테그라비어, AVX-15567, 카보테그라비어(장기 작용 주사용), 다이케토 퀴놀린-4-1 유도체, 인테그라제-LEDGF 억제제, 레진(ledgin), M-522, M-532, MK-0536, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, 스틸벤다이선폰산, T-169, STP-0404, VM-3500, 및 카보테그라비어로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 HIV 인테그라제 억제제는 HIV 비-촉매 부위, 또는 알로스테릭, 인테그라제 억제제(NCINI)이다. 그러한 HIV 비-촉매 부위, 또는 알로스테릭, 인테그라제 억제제(NCINI)의 예시적인 예는 CX-05045, CX-05168, 및 CX-14442를 포함한다.

[0781] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HIV 치료제는 HIV 진입 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 진입 억제제는 HBV 진입 억제제(예를 들어, Myrcludex B)이다. 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 진입 억제제의 예시적인 예는 AAR-501, LBT-5001, 세니크리비록, CCR5 억제제, gp41 억제제, CD4 부착 억제제, gp120 억제제, gp160 억제제 a, 및 CXCR4 억제제를 제한 없이 포함한다.

[0782] 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 진입 억제제는 아플라비록, 비크리비록, 마라비록, 마라비록(장기 작용 주사용 나노에멀전), 세니크리비록, 레론리맵(PRO-140), 아답타비어(RAP-101), 니페비록(TD-0232), 항-GP120/CD4 또는 CCR5 이중특이적 항체, B-07, MB-66, 폴리펩티드 C25P, TD-0680, 티오라비록, 및 vMIP(Haimipu)로 이루어진 군으로부터 선택된 CCR5 억제제이다.

[0783] 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 진입 억제제는 알부비르티드, 엔푸비르티드, 그리피트신(gp41/gp120/gp160 억제제), BMS-986197, 엔푸비르티드 바이오메터, 엔푸비르티드 바이오시밀러, HIV-1 융합 억제제(P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, CPT-31, C13hmAb, PIE-12 삼량체, 및 시푸비르티드로 이루어진 군으로부터 선택된 gp41 억제제이다.

[0784] 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 진입 억제제는 이발리주맵 및 CADA 유사체로부터 선택된 CD4 부착 억제제이다.

[0785] 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 진입 억제제는 항-HIV 살미생물제, Radha-108(receptol) 3B3-PE38, BanLec, 벤토나이트-기반 나노의약품, 포스탐사비어 트로메타민, IQP-0831, VVX-004, 및 BMS-663068로부터 선택된 gp120 억제제이다.

[0786] 일부 실시 형태에서, 공동-투여될 수 있는 진입 억제제는 팡치놀린과 같은 gp160 억제제이다.

[0787] 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 진입 억제제는 플레릭사포르, ALT-1188, N15 펩티드, 및 vMIP(Haimipu)로부터 선택된 CXCR4 억제제이다.

[0788] 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 진입 억제제는 도코산올, 엔푸비르티드, 마라비록, 팔리비주맵, 호흡기 세포융합 바이러스 면역 글로불린, 정맥내[RSV-IGIV], 바리셀라-조스터 면역글로불린 [Var iZIG], 및 바리셀라-조스터 면역 글로불린[VZIG])으로부터 선택된다.

[0789] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HIV 치료제는 HIV 성숙 억제제를 포함한다.

일부 실시 형태에서, 공동-투여될 수 있는 HIV 성숙 억제제는 BMS-955176, GSK-3640254, 및 GSK-2838232로부터 선택된다.

[0790] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HIV 치료제는 잠복 역전제를 포함한다. 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 잠복 역전제의 예시적인 예는 톨-유사 수용체(TLR) 작용제(TLR7 작용제, 예를 들어, GS-9620(베사톨리모드), 베사톨리모드 유사체를 포함함), 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제, 프로테아좀 억제제, 예컨대 velcade, 단백질 키나제 C(PKC) 활성화제, Smyd2 억제제, BET-브로모도메인 4(BRD4) 억제제, 이오노마이신, IAP 길항제(세포자멸 단백질의 억제제, 예컨대 APG-1387, LBW-242), SMAC 모방체(TL32711, LCL161, GDC-0917, HGS1029, AT-406, Debio-1143을 포함함), PMA, SAHA(수베라닐로하이드록삼산, 또는 수베로일, 아닐리드, 및 하이드록삼산), NIZ-985, IL-15 조절 항체(IL-15, IL-15 융합 단백질, 및 IL-15 수용체 작용제를 포함함), JQ1, 다이설피람, 암포테리신 B, 및 유비퀴틴 억제제, 예컨대 라르가졸 유사체, APH-0812, 및 GSK-343을 제한 없이 포함한다. 공동-투여될 수 있는 PKC 활성화제의 예는 인돌락탐, 프로스트라틴, 인제놀 B, 및 DAG-락톤을 제한 없이 포함한다.

[0791] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HIV 치료제는 캡시드 억제제를 포함한다. 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 캡시드 억제제의 예시적인 예는 캡시드 중합 억제제, 캡시드 파괴 화합물, HIV 뉴클레오캡시드 p7(NCp7) 억제제(예를 들어, 아조다이카본아미드), HIV p24 캡시드 단백질 억제제(예를 들어, GS-6207, GS-CA1, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301, AVI-CAN1-15 시리즈, 및 PF-3450074), 및 국제 특허 출원 공개 제WO2019/087016호에 기재된 화합물들을 제한 없이 포함한다.

[0792] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HIV 치료제는 HIV 표적화 항체를 포함한다. 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 HIV 표적화 항체는 이중특이적 항체, 삼중특이적 항체, 및 "항체-유사" 치료 단백질을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 함께 공동-투여될 수 있는 HIV 표적화 항체는 DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, Fab 유도체, bNAb(광범위 중화 HIV-1 항체), TMB-360, HIV gp120 또는 gp41을 표적화하는 항체, HIV를 표적화하는 항체-동원 분자, 항-CD63 모노클로날 항체, 항-GB 바이러스 C 항체, 항-GP120/CD4, gp120 이중특이적 모노클로날 항체, CCR5 이중특이적 항체, 항-Nef 단일 도메인 항체, 항-Rev 항체, 카멜리드-유래 항-CD18 항체, 카멜리드-유래 항-ICAM-1 항체, DCVax-001, gp140 표적화 항체, gp41-기반 HIV 치료 항체, 인간 재조합 mAb(PGT-121), PGT121.414.LS, 이발리주맵, Immuglo, MB-66, 및 VRC-HIVMAB091-00-AB로부터 선택된다.

[0793] 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 HIV 표적화 항체는 미국 특허 제8673307호, 제 9,493,549호, 및 제9,783,594호, 및 국제 특허 출원 공개 제WO2014/063059호, 제WO2012/158948호, 제WO2015/117008호, 제WO/2016/014484호, 및 제WO2017/09622호에 기재된 것들을 제한 없이 포함하는 bNAb이다. 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 bNAb는 12A12, 12A21, NIH45-46, bANC131, 8ANC134, IB2530, INC9, 8ANC195, 8ANC196, 10-259, 10-303, 10-410, 10-847, 10-996, 10-1074, 10-1121, 10-1130, 10-1146, 10-1341, 10-1369, 및 10-1074GM으로부터 선택된다. 본 개시내용의 제제와 함께 공동-투여될 수 있는 bNAb의 추가의 예는 문헌[Klein et al., Nature, 492(7427): 118-22 (2012)], 문헌[Horwitz et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 110(41): 16538-43 (2013)], 문헌[Scheid, et al., Science, 333 : 1633-1637 (2011)], 문헌[Scheid, et al., Nature, 458:636-640 (2009)], 문헌[Eroshkin et al, Nucleic Acids Res., 42 (Database issue):D1 133-9 (2014)], 문헌[Mascola et al., Immunol Rev., 254(1):225-44 (2013)]에 기재된 것들, 예컨대 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E81(이들 모두는 gp41의 MPER에 결합함); PG9, PG16, CH01-04(이들 모두는 V1V2-글리칸에 결합함), 2G12(이는 외측 도메인 글리칸에 결합함); b12, HJ16, CH103-106, VRC01-03, VRC-PG04, 04b, VRC-CH30-34, 3BNC62, 3BNC89, 3BNC91, 3BNC95, 3BNC104, 3BNC176, 및 8ANC131(이들 모두는 CD4 결합 부위에 결합함)을 포함한다. 본 개시내용의 제제와 함께 공동-투여될 수 있는 bNAb의 추가의 예시적인 예는, 예를 들어, 미국 특허 제8,673,307호; 제9,493,549호; 제9,783,594호; 그리고 국제 특허 출원 공개 제WO 2012/154312호; 제WO2012/158948호; 제WO 2013/086533호; 제WO 2013/142324호; 제WO2014/063059호; 제WO 2014/089152호, 제WO 2015/048462호; 제WO 2015/103549호; 제WO 2015/117008호; 제WO2016/014484호; 제WO 2016/154003호; 제WO 2016/196975호; 제WO 2016/149710호; 제WO2017/096221호; 제WO 2017/133639호; 및 제WO 2017/133640호에 기재되어 있다. 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 bNAb의 추가의 예는, 예를 들어, 문헌[Sajadi, et al., Cell. (2018) 173(7):1783-1795]; 문헌[Sajadi, et al., J Infect Dis. (2016) 213(1):156-64]; 문헌[Klein et al., Nature, 492(7427): 118-22 (2012)], 문헌[Horwitz et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 110(41): 16538-43 (2013)], 문헌[Scheid, et al., Science, 333 : 1633-1637 (2011)], 문헌[Scheid, et al., Nature, 458:636-640 (2009)], 문헌[Eroshkin et al, Nucleic Acids

Res., 42 (Database issue):D1 133-9 (2014)], 문헌[Mascola et al., Immunol Rev., 254(1):225-44 (2013)]에 기재되어 있다(예컨대 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, DH511.11P, 7b2, 및 LN01(이들 모두는 gp41의 MPER에 결합함)).

- [0794] 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 HIV 표적화 항체는 UB-421, BF520.1, CH01, CH59, C2F5, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, DH270.1, DH270.6, D1D2, 10-1074-LS, C13hmAb, GS-9722(엘리포비맵), DH411-2, BG18, GS-9721, PGT145, PGT121, PGT-121.60, PGT-121.66, PGT122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-151, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-128, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, MDX010(이필리무맵), DH511, DH511-2, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P7.1, N49P9, N49P11, N60P1.1, N60P25.1, N60P2.1, N60P31.1, N60P22, NIH 45-46, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGDM1400, PGDM12, PGDM21, PCDN-33A, 2Dm2m, 4Dm2m, 6Dm2m, PGDM1400, MDX010(이필리무맵), VRC01, VRC-01-LS, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC24, VRC41.01, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, IMC-HIV, iMabm36, eCD4-Ig, IOMA, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, P2G12, VRC07, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, VRC29.03, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E 및 VRC38.01, PGT-151, CAP248-2B, 35022, ACS202, VRC34 및 VRC34.01, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2, 및 LN01로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0795] 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 함께 공동-투여될 수 있는 HIV 표적화 항체는 MGD014, B12BiTe, BiIA-SG, TMB-이중특이적, SAR-441236, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, 10E8.4/iMab, 또는 10E8v4/PGT121-VRC01과 같은 이중특이적 또는 삼중특이적 항체이다.
- [0796] 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제는 생체내 전달되는 bNAb, 예컨대 AAV8-VRC07; 항-HIV 항체 VRC01을 인코딩하는 mRNA; 또는 3BNC117을 인코딩하는 조작된 B-세포(문헌[Hartweger et al., J. Exp. Med. 2019, 1301])와 조합될 수 있다.
- [0797] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HIV 치료제는 HIV 백신을 포함한다. 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 HIV 백신의 예시적인 예는 켈티드 백신, 재조합 서브유닛 단백질 백신, 생 백신, DNA 백신, HIV MAG DNA 백신, CD4-유래 켈티드 백신, 백신 조합, 아데노바이러스 백신(아데노바이러스 백신, 예컨대 Ad5, Ad26, 또는 Ad35), 유인원 아데노바이러스(침팬지, 고릴라, 레수스, 즉, rhAd), 아데노-관련 바이러스 벡터 백신, 침팬지 아데노바이러스 백신(예를 들어, ChAdOX1, ChAd68, ChAd3, ChAd63, ChAd83, ChAd155, ChAd157, Pan5, Pan6, Pan7, Pan9), 콕사키바이러스 기반의 백신, 장관계 바이러스 기반의 백신, 고릴라 아데노바이러스 백신, 렌티바이러스 벡터 기반의 백신, 아레나바이러스 백신(예컨대 LCMV, 피친데), 바이세그먼트화 또는 트라이-세그먼트화 아레나바이러스 기반의 백신, 삼량체-기반 HIV-1 백신, 홍역 바이러스 기반의 백신, 플라비바이러스 벡터 기반의 백신, 담배 모자이크 바이러스 벡터 기반의 백신, 바리셀라-조스터 바이러스 기반의 백신, 인간 파라인플루엔자 바이러스 3(PIV3) 기반의 백신, 폭스바이러스 기반의 백신(변형된 백신 니아 바이러스 양카라(MVA), 오르토폭스바이러스-유래 NYVAC, 및 아비포크스바이러스-유래 ALVAC(카나리포크스 바이러스) 균주); 계두 바이러스 기반의 백신, 램도바이러스-기반 백신, 예컨대 VSV 및 마라바바이러스; 재조합 인간 CMV(rhCMV) 기반의 백신, 알파바이러스-기반 백신, 예컨대 쉰리키 포레스트 바이러스, 베네주엘라 말 너염 바이러스 및 신드비스 바이러스; (문헌[Lauer, Clinical and Vaccine Immunology, 2017, DOI: 10.1128/CVI.00298-16] 참조); 리포플렉스, 예컨대 LNP, 제형화된 mRNA 기반의 치료 백신; 및 LNP-제형화된 자가-복제 RNA/자가-증폭 RNA 백신을 제한 없이 포함한다.
- [0798] 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 HIV 백신의 추가의 예시적인 예는 항-CD40.Env-gp140 백신, Ad4-EnvC150, BG505 SOSIP.664 gp140 면역증강 백신, BG505 SOSIP.GT1.1 gp140 면역증강 백신, Chimigen HIV 백신, ConM SOSIP.v7 gp140, rgp120(AIDSVAX), ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120)(RV144), 단량체성 gp120 HIV-1 아형 C 백신, MPER-656 리포솜 서브유닛 백신, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001(CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, 멀티클레이드 DNA 재조합 아데노바이러스-5(rAd5), rAd5 gag-pol env A/B/C 백신, Pennvax-G, Pennvax-GP, Pennvax-G/MVA-CMDR, HIV-TriMix-mRNA 백신, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, 폴리-ICLC 면역증강 백신, TatImmune, GTU-multiHIV(FIT-06), ChAdV63.HIVcons, gp140[delta]V2.TV1+MF-59, rVSVIN HIV-1 gag 백신, SeV-EnvF, SeV-Gag 백신, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, 에피토프-기반 HIV 백신을 유도하는 N123-VRC-34.01, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, GOVX-C55, TVI-HIV-1, Ad-4(Ad4-env 클레이드 C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, ENOB-HV-11, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-

V201, MVA-CMDR, MagaVax, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev(HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, ScaVII를 발현하는 DNA 및 Sev 백터 백신, rcAD26.MOS1.HIV-Env, Ad26.Mod.HIV 백신, Ad26.Mod.HIV + MVA 모자이크 백신 + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, VIR-1111, IHV-001, 및 바이러스-유사 입자 백신, 예컨대 가성비리온 백신, CombiVICHvac, LFn-p24 B/C 융합 백신, GTU-기반 DNA 백신, HIV gag/pol/nef/env DNA 백신, 항-TAT HIV 백신, 접합 폴리펩티드 백신, 수지상-세포 백신(예컨대 DermaVir), gag-기반 DNA 백신, GI-2010, gp41 HIV-1 백신, HIV 백신(PIKA 보조제), i-key/MHC 클래스 II 에피토프 하이브리드 펩티드 백신, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, 멀티클레이드 Env 백신, MVA 백신, Pennvax-GP, pp71-결핍 HCMV 백터 HIV gag 백신, rgp160 HIV 백신, RNActive HIV 백신, SCB-703, Tat Oyi 백신, TBC-M4, UBI HIV gp120, Vacc-4x + 로미넵신, 변이체 gp120 폴리펩티드 백신, rAd5 gag-pol env A/B/C 백신, DNA.HTI 및 MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; eOD-GT8 60량체 기반의 백신, PD-201401, env(A, B, C, A/E)/gag(C) DNA 백신, gp120(A,B,C,A/E) 단백질 백신, PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, EnvSeq-1 Envs HIV-1 백신(GLA-SE 면역증강), HIV p24gag 프라임-부스트 플라스미드 DNA 백신, HIV-1 ig1b12 중화 VRC-01 항체-자극 항-CD4 백신, 아레나바이러스 백터-기반 백신(Vaxwave, TheraT), MVA-BN HIV-1 백신 치료법, UBI HIV gp120, mRNA 기반의 예방 백신, VPI-211, 또는 TBL-1203HI를 제한 없이 포함한다.

[0799] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HIV 치료제는 산아 제한 또는 피임법을 포함한다. 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 산아 제한 또는 피임법의 예시적인 예는 사이프로테논 아세테이트, 테소게스트렐, 디에노게스트, 드로스피레논, 에스트라디올 발레레이트, 에티닐 에스트라디올, 에티노디올, 에토노게스트렐, 레보메플레이트, 레보노르게스트렐, 리네스트레놀, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메스트라놀, 미페프리스톤, 미소프로스톨, 노메게스트롤 아세테이트, 노르엘게스트로민, 노르에티드론, 노르에티노드렐, 노르게스티메이트, 오르멜록시펜, 세게스테르손 아세테이트, 울리프리스탈 아세테이트, 및 이들의 임의의 조합을 제한 없이 포함한다.

[0800] HBV 치료제

[0801] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 백터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 HBV 치료제와 조합된다.

[0802] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 알파-하이드록시트로폴론, 암독 소비어, 안트로퀴노놀, 베타-하이드록시사이토신 뉴클레오시드, ARB-199, CCC-0975, ccc-R08, 엘부시타빈, 에제티미브, 사이클로스포린 A, 겐티오피크린(겐티오피크로시드), HH-003, 헤팔라티드, JNJ-56136379, 니타족사나이드, 비리나판트, NJK14047, NOV-205(몰릭산, BAM-205), 울리코티드, 미보틸레이트, 페론, GST-HG-131, 레마미술, Ka Shu Ning, 알로페론, WS-007, Y-101(Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, 올레아놀산, HepB-nRNA, cTP-5(rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, Daskloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai(Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, 피크로시드, Daskloster-0039, hepulantai, IMB-2613, NCO-48 푸마레이트, TCM-800B, 환원된 글루타티온, RO-6864018, RG-7834, QL-007소포스부비어, 레디파스비어, UB-551, PA-1010, HPN-BV1, STSG-0002, 및 ZH-2N, 및 제 US20150210682호(Roche), 제US 2016/0122344호(Roche), 제W02015173164호(Roche), 제W02016023877호(Roche), 제US2015252057A호(Roche), 제W016128335A1호(Roche), 제W016120186A1호(Roche), 제US2016237090A호(Roche), 제W016107833A1호(Roche), 제W016107832A1호(Roche), 제US2016176899A호(Roche), 제W016102438A1호(Roche), 제W016012470A1호(Roche), 제US2016220586A호(Roche), 및 제US2015031687A호(Roche)에 개시된 화합물들로부터 선택된다.

[0803] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 HBV 백신으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HBV 백신은 HBsAG-HBIG 복합체, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB(정맥내), ABX-203, Tetrabay, GX-110E, GS-4774, 펩티드 백신(엡실론PA-44), Hepatrol-07, NASVAC(NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2(HepTcell), NU-500, HBVax, im/TriGrid/항원 백신, Mega-CD40L-면역증강 백신, HepB-v, RG7944(INO-1800), 재조합 VLP-기반 치료 백신(HBV 감염, VLP Biotech), B형 간염 치료 DNA 백신, AdTG-17909, AdTG-17910, AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050, VVX-001, GSK-3528869A(ChAd155-hli-HBV + MVA-HBV +Hbc-HBs/AS01B-4), VBI-2601, VTP-300(ChAd0x1-SIi-HBV-CPmut-TPA-Ssh 프라임 및 MVA-SIi-HBV-CPmut-TPA-Ssh 부스트), MVA-BN, AVA-2100, HBV-ADV311, YS-HBV-002, 및 Lm HBV로부터 선택된다. HBV 아레나바이러스 백신은, 예를 들어, 제W02017076988호

및 제W02017198726호에 기재되어 있다.

- [0804] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 HBV 중합효소 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, HBV 중합효소 억제제는 아데포비어(HEPSERA®), 엠트리시타빈(EMTRIVA®), 테노포비어 디소프록실 푸마레이트(VIREAD®), 테노포비어 알라켄아미드, 테노포비어, 테노포비어 디소프록실, 테노포비어 알라켄아미드 푸마레이트, 테노포비어 알라켄아미드 헤미푸마레이트, 테노포비어 디피복실, 테노포비어 디피복실 푸마레이트, 테노포비어 옥타데실옥시에틸 에스테르, CMX-157, 테노포비어 엑살리텍스, 베시포비어, 엔테카비어(BARACLUD®), 엔테카비어 말레에이트, 텔비부딘(TYZEKA®), 필로실로비어, 프라데포비어, 클레부딘, 리바비린, 라미부딘(EPIVIR-HBV®), 포스파지드, 팜시클로비어, 푸솔린, 메타카비어, ATI-2173, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, 테노포비어 디소프록실 아스파르테이트, 테노포비어 디소프록실 오로테이트, 및 HS-10234로부터 선택된다.
- [0805] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 면역조절제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 면역조절제는 린타톨리모드, 이미돌 하이드로클로라이드, ingaron, dermaVir, plaquenil(하이드록시클로로퀸), proleukin, 하이드록시우레아, 마이코페놀레이트 모페틸(MPA) 및 그의 에스테르 유도체 마이코페놀레이트 모페틸(MMF), JNJ-440, WF-10, AB-452, 리바비린, IL-12, INO-9112, 중합체 폴리에틸렌이민(PEI), 게폰, VGV-1, MOR-22, CRV-431, JNJ-0535, TG-1050, ABI-H2158, BMS-936559, GS-9688, RO-7011785, RG-7854, RO-6871765, AIC-649, 및 IR-103으로부터 선택된다.
- [0806] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 인터페론 알파 수용체 리간드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 인터페론 알파 수용체 리간드는 인터페론 알파-2b(INTRON A®), 폐길화 인터페론 알파-2a(PEGASYS®), 폐길화 인터페론 알파-1b, 인터페론 알파 1b(HAPGEN®), Veldona, Infracure, Roferon-A, YPEG-인터페론 알파-2a(YPEG-rhIFN알파-2a), P-1101, Algeron, Alfaferon, Ingaron(인터페론 감마), rSIFN-co(재조합 초복합 인터페론), Y페그인터페론 알파-2b(YPEG-rhIFN알파-2b), MOR-22, 페그인터페론 알파-2b(PEG-INTRON®), Bioferon, Novaferon, Inmutag(Inferon), MULTIFERON®, 인터페론 알파-n1(HUMOFERON®), 인터페론 베타-1a(AVONEX®), Shaferon, 인터페론 알파-2b(Axxo), Alfaferone, 인터페론 알파-2b(BioGeneric Pharma), 인터페론-알파 2(CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B PDferon-B, 인터페론 알파-2b(IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, 인터페론 알파 2b(Zydus-Cadila), 인터페론 알파 2a, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, 인터페론 알파-2b(Amega), 인터페론 알파-2b(Virchow), 로페그인터페론 알파-2b, rHSA-IFN 알파-2a(재조합 인간 혈청 알부민 인터페론 알파 2a 용합 단백질), PEG-IFN-알파, rHSA-IFN 알파 2b, 재조합 인간 인터페론 알파-(1b, 2a, 2b), 페그인터페론 알파-2b(Amega), 페그인터페론 알파-2a, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, 인터페론 알파-2b(Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN 알파-2b, SFR-9216, 및 Interapo(Interapa)로부터 선택된다.
- [0807] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 히알루로니다제 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 히알루로니다제 억제제는 아스토드리머이다.
- [0808] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, HBsAg 억제제는 AK-074, HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031, REP-006, 및 REP-9AC' 으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, HBsAg 억제제는 HBsAg 분비 억제제, 예컨대 BM601, GST-HG-131, AB-452이다.
- [0809] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 사이클로필린 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 사이클로필린 억제제는 CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175, 및 제US8513184호(Gilead Sciences), 제US20140030221호(Gilead Sciences), 제US20130344030호(Gilead Sciences), 및 제US20130344029호(Gilead Sciences)에 개시된 화합물들로부터 선택된다.
- [0810] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 바이러스 mRNA를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-HBV-LRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, 및 RG-6004로부터 선택된다.

- [0811] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 짧은 간섭 RNA(siRNA) 또는 DNA-지향 RNA 간섭(ddRNAi)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, siRNA는 TKM-HBV(TKM-HepB), ALN-HBV(예를 들어, ALN-HBV02), SR-008, HepB-nRNA, ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467, AB-729, DCR-HBVS, RG-6084(PD-L1), RG-6217, ALN-HBV-02, JNJ-3989(ARO-HBV), STSG-0002, ALG-010133, ALG-ASO, LUNAR-HBV, 및 DCR-HBVS(DCR-S219)로부터 선택된다. ddRNAi의 예시적인 예는 BB-HB-331이다.
- [0812] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 엔도뉴클레아제 조절제(예를 들어, PGN-514)를 포함한다.
- [0813] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제(예를 들어, 트리미독스)를 포함한다.
- [0814] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NNRTI)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, NNRTI는 제W02018118826호(Merck), 제W02018080903호(Merck), 제W02018119013호(Merck), 제W02017100108호(Idenix), 제W02017027434호(Merck), 제W02017007701호(Merck), 및 제W02008005555호(Gilead)에 개시된 화합물들로부터 선택된다.
- [0815] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 HBV 복제 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, HBV 복제 억제제는 GP-31502, 아이소티아플루딘, IQP-HBV, RM-5038, 및 Xingantie로부터 선택된다.
- [0816] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 비표준 RNA 중합효소 PAPD5 및 PAPD7 억제제를 포함한다. 비표준 RNA 중합효소 PAPD5 및 PAPD7 억제제의 예시적인 예는 PAPD5 및 PAPD7 표적화 잠금 핵산 안티센스 올리고뉴클레오티드를 포함한다.
- [0817] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 공유적으로 폐쇄된 원형 DNA 억제제(cccDNA), 예컨대 BSBI-25, ccc-R08, 및 CHR-101을 포함한다.
- [0818] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 카스파제 9 자극제, 예컨대 ENOB-HB-01을 포함한다.
- [0819] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 CD3 조절제, 예컨대 IMC-I109V를 포함한다.
- [0820] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 Ffar2 및 Ffar3 작용제, 예컨대 SFA-001을 포함한다.
- [0821] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 추가의 HBV 항체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 추가의 HBV 항체는 B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화한다. 추가의 HBV 항체는 모노클로날 및 폴리클로날 항체를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 추가의 HBV 항체는 렌베르비맵(GC-1102), XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN, VIR-3434, 및 완전 인간 모노클로날 항체 요법(B형 간염 바이러스 감염, Humabs BioMed)으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 추가의 HBV 항체는 Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big(B형 간염 과면역), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, B형 간염 면역글로불린(정맥내, pH4, HBV 감염, Shanghai RAAS Blood Products), 및 Fovepta(BT-088)로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 추가의 HBV 항체는 완전 인간 모노클로날 항체, 예컨대 HBC-34이다. 일부 실시 형태에서, 추가의 HBV 항체는, 예를 들어, 문헌[Sastry, et al., J Virol. 2011 Mar;85(5):1935-42] 또는 제W02011062562호에 기재된 바와 같은, HBV 바이러스 펩티드/구조적합성 복합체(MHC) 클래스 I(pMHC) 복합체에 대한 항체이다.
- [0822] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 CCR2 케모카인 길항제, 예컨대 프로파게르마늄을 포함한다.
- [0823] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 파르네소이드 x 수용체(FXR) 작용제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, FXR 작용제는 EYP-001, GS-9674, EDP-305, MET-409, 트로피펙소르, AKN-083, RDX-023, BWD-100, LMB-763, INV-3, NTX-023-1, EP-024297, 및 GS-8670으로부터 선택된다.
- [0824] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 티모신 길항제, 예컨대 티말파신, 제조합 티모신 알파 1(GeneScience), NL-004, 또는 폐길화 티모신 알파-1을 포함한다.

- [0825] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 핵단백질 조절제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 핵단백질 조절제는 GS-4882, AB-423, AB-836, AT-130, ALG-001075, ALG-001024, ALG-000184, EDP-514, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, AL-3778, BAY 41-4109, 모포티아딘 메실레이트, ARB-168786, ARB-880, ARB-1820, GST-HG-141, JNJ-379, JNJ-632, RG-7907, GST-HG-141, HEC-72702, KL-060332, AB-506, ABI-H0731, ABI-H3733, JNJ-440, ABI-H2158, CB-HBV-001, AK-0605, SOC-10, SOC-11, 및 DVR-23으로부터 선택된다.
- [0826] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 캡시드 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 캡시드 억제제는 제US20140275167호(Novira Therapeutics), 제US20130251673호(Novira Therapeutics), 제US20140343032호(Roche), 제WO2014037480호(Roche), 제US20130267517호(Roche), 제WO2014131847호(Janssen), 제WO2014033176호(Janssen), 제WO2014033170호(Janssen), 제WO2014033167호(Janssen), 제WO2015/059212호(Janssen), 제WO2015118057호(Janssen), 제WO2015011281호(Janssen), 제WO2014184365호(Janssen), 제WO2014184350호(Janssen), 제WO2014161888호(Janssen), 제WO2013096744호(Novira), 제US20150225355호(Novira), 제US20140178337호(Novira), 제US20150315159호(Novira), 제US20150197533호(Novira), 제US20150274652호(Novira), 제US20150259324호(Novira), 제US20150132258호(Novira), 제US9181288호(Novira), 제WO2014184350호(Janssen), 제WO2013144129호(Roche), 제WO2017198744호(Roche), 제US 20170334882호(Novira), 제US 20170334898호(Roche), 제WO2017202798호(Roche), 제WO2017214395호(Enanta), 제WO2018001944호(Roche), 제WO2018001952호(Roche), 제WO2018005881호(Novira), 제WO2018005883호(Novira), 제WO2018011100호(Roche), 제WO2018011160호(Roche), 제WO2018011162호(Roche), 제WO2018011163호(Roche), 제WO2018036941호(Roche), 제WO2018043747호(Kyoto Univ), 제US20180065929호(Janssen), 제WO2016168619호(Indiana University), 제WO2016195982호(The Penn State Foundation), 제WO2017001655호(Janssen), 제WO2017048950호(Assembly Biosciences), 제WO2017048954호(Assembly Biosciences), 제WO2017048962호(Assembly Biosciences), 제US20170121328호(Novira), 및 제US20170121329호(Novira)에 개시된 화합물들로부터 선택된다.
- [0827] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 전사체 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 전사체 억제제는 제WO2017013046호(Roche), 제WO2017016960호(Roche), 제WO2017017042호(Roche), 제WO2017017043호(Roche), 제WO2017061466호(Toyoma Chemicals), 제WO2016177655호(Roche), 제WO2016161268호(Enanta), 제WO2017001853호(Redex Pharma), 제WO2017211791호(Roche), 제WO2017216685호(Novartis), 제WO2017216686호(Novartis), 제WO2018019297호(Ginkgo Pharma), 제WO2018022282호(Newave Pharma), 제US20180030053호(Novartis), 및 제WO2018045911호(Zhejiang Pharma)에 개시된 화합물들로부터 선택된다.
- [0828] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 레티노산-유도성 유전자 자극제 1을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 레티노산-유도성 유전자 자극제 1은 이나리키비어 소프록실(SB-9200), SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198, ORI-7170, 및 RGT-100으로부터 선택된다.
- [0829] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 아르기나제 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 아르기나제 억제제는 CB-1158, C-201, 및 레스미노스타트로부터 선택된다.
- [0830] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 CAR-T 세포 요법을 포함한다. CAR-T 세포 요법은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포의 집단을 포함하며, 여기서 CAR은 HBV 항원-결합 도메인을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 항원-결합 도메인은 본 명세서에 개시된 도메인이다. 특정 실시 형태에서, 항원-결합 도메인은 본 명세서에 개시된 도메인 이외의 것이다. 특정 실시 형태에서, 항원은 HBsAg(HBsAg- CART)이다. 면역 이펙터 세포는 T-세포 또는 NK 세포이다. 소정 실시 형태에서, T-세포는 CD4+ T-세포, CD8+ T-세포, NK 세포, 또는 이들의 조합이다. 세포는 자가 또는 동종이계일 수 있다. HBV에 지향된 CART의 예는 문헌[Cytotherapy. 2018 May;20(5):697-705. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.02]에 기재되어 있다.
- [0831] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 TCR-T 세포 요법을 포함한다. TCR T 세포 요법은 HBV-특이적 T 세포 수용체를 발현하는 T 세포를 포함한다. TCR-T 세포는 바이러스-감염 세포의 표면 상에 제시된 HBV 유래 펩타이드를 표적화하도록 조작된다. HBV에 지향된 TCR의 예는 문헌[Wisskirchen, K. et al. T cell receptor grafting allows virological control of hepatitis B virus infection. J Clin Invest. 2019;129(7):2932-2945]에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, TCR-T 세포 요

법은 HBV 표면 항원 (HBsAg)-특이적 TCR을 발현하는 T-세포를 포함한다. 일부 실시 형태에서, TCR-T 세포 요법은 HBV의 치료에 지향된 TCR-T 요법, 예컨대 LTCR-H2-1을 포함한다.

[0832] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 HBV 치료제는 특정 HCV 비구조 단백질의 억제제, 예컨대 NS5A 억제제, NS5B 억제제, NS3 억제제, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 일 실시 형태에서, NS5A 억제제는 레디파스비어 또는 벨파타스비어이다. 일 실시 형태에서, NS5B 억제제는 소포스부비어 또는 메리시타빈이다. 일 실시 형태에서, NS5A 억제제는 레디파스비어이고, NS5B 억제제는 소포스부비어이다. 일 실시 형태에서, NS3 억제제는 복실라프레비어이다.

[0833] HCV 치료제

[0834] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 HCV 치료제, 예컨대 HCV NS5A/NS5B 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS5A 단백질 억제제, 뉴클레오시드/뉴클레오티드 타입의 HCV NS5B 중합효소 억제제, 또는 비뉴클레오시드 타입의 HCV NS5B 중합효소 억제제와 조합된다. 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 다클라타스비어, 레디파스비어, 옴비타스비어, 엘바스비어, 소포스부비어, 다사부비어, 리바비린, 아수나프레비어, 시메프레비어, 파리타프레비어, 리토나비어, 엘바스비어, 및 그라조프레비어로 이루어진 군으로부터 선택된 추가의 치료제와 조합된다. 일부 실시 형태에서, 추가의 치료제는 다클라타스비어, 레디파스비어, 옴비타스비어, 엘바스비어, 소포스부비어, 및 다사부비어로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0835] 인플루엔자 바이러스 억제제

[0836] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 인플루엔자 바이러스 억제제와 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 인플루엔자 바이러스 억제제는 매트릭스 2 억제제(예를 들어, 아만타딘, 리만타딘), 뉴라미니다아제 억제제(예를 들어, 자나미비어, 오셀타미비어, 페라미비어, 라니나미비어 옥타노에이트), 또는 중합효소 억제제(예를 들어, 리바비린, 파비피라비어), 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 인플루엔자 바이러스 억제제는 아만타딘, 리만타딘, arbidol(우미페노비어), 발록사비어 마르복실, 오셀타미비어, 페라미비어, ingavirin, 라니나미비어 옥타노에이트, 자나미비어, 파비피라비어, 리바비린, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 인플루엔자 바이러스 억제제는 아만타딘, 리만타딘, 자나미비어, 오셀타미비어, 페라미비어, 라니나미비어 옥타노에이트, 리바비린, 파비피라비어, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0837] RSV 치료제

[0838] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 RSV 치료제, 예컨대 리바비린, ALS-8112, 프레사토비어, 또는 이들의 조합과 조합된다.

[0839] 피코르나바이러스 치료제

[0840] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 피코르나바이러스 치료제, 예컨대 하이단토인, 구아니딘 하이드로클로라이드, 1-부티오닌 설폭시딘, Py-11, 루핀트리비어, 또는 이들의 조합과 조합된다.

[0841] 에볼라 바이러스 치료제

[0842] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 에볼라 바이러스 치료제와 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 에볼라 바이러스 치료제는 리바비린, 팔리비주맵, 모타비주맵, RSV-IGIV(RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, 아미오다론, 드로네다론, 베라파밀, 에볼라 회복기 혈장(ECP), TKM-100201, BCX4430((2S,3S,4R,5R)-2-(4-아미노-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-3,4-다이올), 파비피라비어(T-705 또는 Avigan으로도 알려짐), T-705 모노포스페이트, T-705 다이포스페이트, T-705 트라이포스페이트, FGI-106(1-N,7-N-비스[3-(다이메틸아미노)프로필]-

3,9-다이메틸퀴놀리노[8,7-h]퀴놀론-1,7-다이아민), JK-05, TKM-에볼라, ZMapp, rNAPc2, VRC-EBOADC076-00-VP, OS-2966, MVA-BN filo, 브린시도포비어, Vaxart 아테노바이러스 벡터 5-기반 에볼라 백신, Ad26-ZEBOV, FiloVax 백신, GOVX-E301, GOVX-E302, 에볼라 바이러스 진입 억제제(NPC1 억제제), rVSV-EBOV, 및 이들의 조합 으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 에볼라 바이러스 치료제는 ZMapp, mAB114, REGEN-EB3, 및 이들의 조합 으로부터 선택된다.

[0843] 코로나바이러스 치료제

[0844] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 코로나바이러스 치료제와 조합된다. 일부 실시 형태에서, 코로나바이러스 치료제는 SARS 치료제이다. 일부 실시 형태에서, 코로나바이러스 치료제는 MERS 치료제이다. 일부 실시 형태에서, 코로나바이러스 치료제는 COVID-19 치료제이다.

[0845] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 COVID-19 치료제와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 COVID-19 치료제의 예시적인 예는 보조제, 항혈관형성제, 항생제, 진통제, 항섬유화제, 산화방지제, 구충제, 항증식제, 항혈전제, 항바이러스제, 회복기 혈장, 후생적 변형제, 면역조절제, 면역자극제, 면역억제제, 대사 변형제, 점액용해제, 신경조절제, 중화 항체, 산소 전달, 세포자멸촉진제, 계면활성제, 감상선모방제(thyromimetic), 백신, 혈관수축제, 또는 혈관확장제를 제한 없이 포함한다.

[0846] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 보조제와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 보조제의 예시적인 예는, TLR9 작용제(예를 들어, CpG 1018(Dynavax)), Matrix-M(Novavax), CoVaccine HT(Boston Scientific), 7HP349(7 Hills Pharma), FirmaVacc(PCI Biotech)를 제한 없이 포함한다.

[0847] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 항혈관형성제, 예컨대 인테그린 알파 4 조절제(예를 들어, LY3127804(Eli Lilly)와 조합된다.

[0848] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 항생제와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 항생제의 예시적인 예는 아지트로마이신, 올루미안트 바리시티닙, 클로람페니콜, 닥티노마이신, 리네졸리드, 티게사이클린, 카리마이신, 인사이클리니드를 제한 없이 포함한다.

[0849] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 진통제, 예컨대 뉴로키닌 1 수용체(NK1R) 조절제(예를 들어, 트라디피탄트(Vanda Pharmaceuticals))와 조합된다.

[0850] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 항섬유화제와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 항섬유화제의 예시적인 예는 혈소판 유래 성장 인자 수용체(PDGFR) 조절제(예를 들어, 닌테다닙), 밀착 연결 단백질 1 조절제(예를 들어, aCT1), FK506 결합 단백질 4(FKBP4) 조절제(예를 들어, RT1840), 암피레굴린(AREG) 조절제(예를 들어, 암피시란(siRNAgen Therapeutics), 및 안지오텐신 II 수용체 타입 2(AGTR2) 조절제(예를 들어, VP01(Vicore Pharma))를 제한 없이 포함한다.

[0851] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 항진균제, 예컨대 흡입 펜타미딘 또는 경구 암포테리신 B(예를 들어, ICO-019, iCo Therapeutics)와 조합된다.

[0852] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 항미생물제, 예컨대 NORS(산화질소 방출 용액) 또는 브릴라시딘(PMX-30063)과 조합된다.

[0853] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 산화방지제, 예컨대 시르투인 1(SIRT1) 작용제(예를 들어, 레스베라트롤, JOTROL(높은 경구 생체이용률 레스베라트롤)), 트랜스글루타미나제 2 조절제

(예를 들어, TTI-0102(시스테인 전구약물, Thiogenesis)), 또는 버실라민(Revive)과 조합된다.

[0854] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 구충제와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 구충제의 예시적인 예는 클로라퀸 포스페이트, 하이드록시클로로퀸, 플라스모딴 사이토크롬 bc1 조절제(예를 들어, 아토바쿠온), 글루타메이트 데카르복실라제 2(GAD2; GAD65) 조절제(예를 들어, LAI 이베르멕틴), 피루베이트 페레독신 옥시도리덕타제 조절제(예를 들어, 니타족사이드, NT-300(니타족사이드 연장 방출 정제, Romark Pharmaceuticals)), 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR) 조절제(예를 들어, 레바미솔), FW-1022(경구 니클로사미드; First Wave), 에메틴(Acer Therapeutics), 또는 UNI911(니클로사미드)(Union Therapeutics)을 제한 없이 포함한다.

[0855] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 항증식제와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 항증식제의 예시적인 예는 에스트로젠 수용체 1(ER1) 조절제(예를 들어, 토레미펜), BRAF 억제제(예를 들어, 트라핀라 다브라페닙), 브루톤 티로신 키나제(Btk) 억제제(예를 들어, 브루킨사자누브루티닙(Beigene), 아갈라브루티닙), 진행 번역 연장 인자 1 알파 2(EEF1A2) 조절제(예를 들어, 아플리딘 플리티렙신(PharmaMar)) NEDD8 활성화 효소(NAE) 조절제(예를 들어, 페보네디스타트), RAS 억제제(예를 들어, 리고세르팁), 비멘틴 조절제(예를 들어, 프리투무맙), 라파마이신의 포유류 표적(mTOR; FRAP; RAFT1) 억제제(예를 들어, 사파나세르팁(TAK-228); 닥톨리십(RTB101)), MAP 키나제 상호작용 세린-트레오닌 키나제 1(MKNK1; MNK1) 또는 MKNK2 억제제(예를 들어, 토미보세르팁), 유로키나제-타입 플라스미노겐 활성화제(PLAU; uPA) 억제제(예를 들어, 우파모스타트(RHB-107, WX-671)), 튜블린 억제제(예를 들어, VERU-111), 진행 번역 개시 인자 4A1(EIF4A1; EIF4A) 억제제(예를 들어, 조타티핀), MAP 키나제 억제제(예를 들어, KTH-222(Kalos Oncology)), MAP 키나제 상호작용 세린-트레오닌 키나제 1(MKNK1; MNK1) 억제제, p53(TP53); 미토젠-활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 키나제 1(HPK1; MAP4K1) 억제제, c-jun N-말단 키나제(JNK) 억제제(예를 들어, Satcon), 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 억제제(예를 들어, 아바스틴 베바시주맙), 또는 엑스포르틴 1(XPO1; CRM1) 억제제(예를 들어, 실리넥소르)를 제한 없이 포함한다.

[0856] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 항혈전제와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 항혈전제의 예시적인 예는 플라스민 억제제(예를 들어, 트라넥삼산), 퓨린성 수용체 P2Y G 단백질-결합 12(P2RY12; P2Y12) 억제제(예를 들어, 클로피도그렐), 인자 Xa(예를 들어, 리바록사반), 피브리린 억제제(예를 들어, 알테플라제), 카텝신 G 억제제(예를 들어, 데피프로티드), 또는 세린 프로테아제 억제제(예를 들어, 나파모스타트)를 제한 없이 포함한다.

[0857] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 항바이러스제와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 항바이러스제의 예시적인 예는 HIV 프로테아제 억제제(예를 들어, 로피나비어/리토나비어, 아타자나비어, 리토나비어), HIV 역전사효소 억제제(예를 들어, 엠트리시타빈/테노포비어 디소프록실), 뉴라미나다제 억제제(예를 들어, 오셀타미비어), HIV 프로테아제/사이토크롬 P450(예를 들어, 다루나비어/코비시스타트), 아만타딘, 바이러스 RNA 중합효소 PA 서브유닛 억제제(예를 들어, 발록사비어 마르복실), RNA-의존적 RNA 중합효소 억제제(예를 들어, 리바비린, 갈리데시비어, 램데시비어), 오메가 3 바이리크시드(omega 3 viruxide), 세린 프로테아제 억제제(예를 들어, 카모스타트), 바이러스 RNA 중합효소 억제제(예를 들어, 아비간 파비피라비어), 아르비달 우미페노비어, HCV 프로테아제 + HIV 프로테아제 억제제(예를 들어, 가노보 다노프레비어 + 리토나비어), SARS-CoV-2 3C-유사 프로테아제(SARS-CoV-2 3CLpro; SARS-CoV-2 NSP5; SARS-CoV-2 Mpro; SARS-CoV-2 주 프로테아제) 억제제, AT-H201(Atossa Therapeutics), 자일로메타졸린 하이드로클로라이드 및 아이오타-카라기난, 시알산, 베르다지메르 소듐, 다이하이드로오로테이트 데하이드로게나제(DHODH) 억제제(예를 들어, IMU-838), 이노신 모노포스페이트 데하이드로게나제(IMPDH) 억제제(예를 들어, 메리메포딤), 바이러스 역전사효소 억제제(예를 들어, 아즈부딘), 체크포인트 키나제 1(Chk1; CHEK1) 억제제(예를 들어, 프렉사세르팁), 열 충격 70 kDa 단백질 5(글루코스-조절 단백질, 78 kDa; GRP78; HspA5) 억제제(예를 들어, BOLD-100), 엑스포르틴 1(XPO1; CRM1) 억제제(예를 들어, 베르디넥소르), CD147 억제제(예를 들어, 메플주맙), 박테리아 30S 리보솜 서브유닛 단백질 S5(RpsE) 억제제(예를 들어, 에라바사이클린), 또는 칼페인 1(CAPN1), CAPN2, 또는 CAPN9 억제제(예를 들어, BLD-2660, Blade Therapeutics)를 제한 없이 포함한다.

[0858] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴

클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 정맥내 면역글로불린(Grifols) 또는 과면역 혈장을 제한 없이 포함하는 회복기 혈장과 조합된다.

[0859] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 후생적 변형체, 예컨대 BET 브로모도메인 단백질 억제제(예를 들어, 아파베탈론, CPI-0610, ABBV-744)와 조합된다.

[0860] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 면역조절제와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 면역조절제의 예시적인 예는 BCR-ABL 티로신 키나제(BCR-ABL) 억제제, 줄기 세포 인자(SCF) 수용체 티로신 키나제(c-Kit; KIT; CD117) 억제제(예를 들어, 이마티닙, 마시티닙), 비장 티로신 키나제(SYK) 억제제(예를 들어, 포스타마티닙), 툴-유사 수용체 3(TLR3) 작용제(예를 들어, 린타톨리모드, polyIC), 신호 변환기 및 전사 활성화제 3(STAT3) 또는 STAT6 억제제 9(예를 들어, 모세디피모드), 뉴로핀린 2(NRP2) 억제제(예를 들어, ATYR1923(aTyr Pharma)), 자연 살해(NK) 세포(예를 들어, 생체의 확장된 동종이계 MRx-4DP0004, 4D Pharma), 또는 타입 I 인터페론(IFN) 수용체 작용제(예를 들어, 인터페론 베타-1a, novaferon, 페길화 인터페론 알파-2b, 인터페론-β 1a, 인터페론(IFN) 람다 수용체(IL28RA; IFNLR1) 작용제(예를 들어, 페그인터페론 람다-1a, 인터페론-α), 세포 예정사 1(PD-1; PDCD1; CD279) 억제제(예를 들어, 펌브롤리주맵, 캄델리주맵), 과립구 대식세포 콜로니-자극 인자(GM-CSF) 수용체 (CSF2RA) (GMR) (CD116) (GMCSFR) 작용제(예를 들어, 사르그라마스티), LAG-3Ig 융합 단백질(예를 들어, 에프틸라기모드 알파), 인터류킨-15(IL-15) 수용체 알파 사슬(IL-15RA) 작용제(예를 들어, IL-15 수용체 α/IgG1 Fc 융합 단백질(N-803, ImmunityBio)에 결합된 IL-15 돌연변이체(IL-15N72D)), 툴-유사 수용체(TLR) 2(TLR2), TLR6, 또는 TLR9 작용제, 인간화 바이러스 저해 인자 변이체 13(예를 들어, hzVSF-v13(ImmuneMed)), 세포간 부착 분자-3(ICAM-3; CD50) 조절제(예를 들어, AVM0703(AVM Biotechnology)), 글루코코르티코이드 수용체 조절제(예를 들어, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손, 플루아스테론), 히스타민 H1 수용체(HRH1), 인터류킨-6(IL-6) 수용체(CD126) 길항제(예를 들어, 토실리주맵, 사릴루맵), 튜블린 억제제(예를 들어, 콜히친), 인터류킨-1(IL-1) 베타 길항제(예를 들어, 카나키누맵), 야누스 키나제-1(JAK-1), JAK-2, 또는 JAK-3 억제제(예를 들어, 록솔리타닙, 토포시티닙, 파크리타닙), 사이클로옥시게나제(COX) 억제제(예를 들어, 나프록센, 아스피린, 이부프로펜), FK506 결합 단백질 1A 12kDa(FKBP12; FKBP1A) 조절제(예를 들어, 타크롤리무스, 라파마이신), 스프링고신 1-포스페이트 수용체 1(S1PR1; S1P1; EDG1), S1PR3, S1PR4, 또는 S1PR5 조절제(예를 들어, 핀골리모드), 보체 5 길항제(에칼리주맵, 라블리주맵-cwvz, 아브도랄리맵), 호중구 엘라스타제 억제제(예를 들어, 알파-1 항트립신), 포스포다이에스테라제-4(PDE-4) 억제제(예를 들어, 아프레밀라스트, 이부딜라스트), IL-6 길항제(예를 들어, 실투시맵, 울로키주맵), 인터류킨-1(IL-1) 수용체 1(IL1R1) 길항제(예를 들어, 아나킨라), 인터페론 감마 길항제(예를 들어, 에마팔루맵), 혈관활성 장 펩티드 수용체 1(VPAC1) 또는 VPAC2 작용제(예를 들어, 아빅타딜(NeuroRx)), 텔로머라제 역전사효소(TERT) 억제제(예를 들어, 테르토토미드), 줄기 세포 요법(예를 들어, 중간엽 줄기 세포(MSC), 인간 양수, PLX 세포(Pluristem)), 과립구 대식세포 콜로니-자극 인자(GM-CSF; CSF2) 길항제(예를 들어, 오티리맵, 렌질루맵, 나밀루맵, 김실루맵), CC 케모카인 수용체 5(CCR5) 길항제(예를 들어, 레론리맵(PRO 140)), CD24-Fc 융합 단백질, 아데노신 A3 수용체(ADORA3) 길항제(예를 들어, 피클리데노손), 형질전환 성장 인자(TGF) 베타 2(TGFB2) 길항제(예를 들어, OT-101(siRNA)), CD14 길항제(OT-101), 매트릭스 메탈로프로테이나제 12(MMP12) 억제제, VE-카드헤린(CD144; 카드헤린-5) 조절제(FX06), 다이펩티딜 펩티다제-1(DPP-1; CTSC)(예를 들어, 브렌소카팁), 케모카인 CXC 모티프 리간드 10(CXCL10; IP-10) 억제제(예를 들어, NI-0101), 갈렉틴-3(LGALS3) 조절제, 마이크로솜 프로스타글란딘 E 신타제-1(PTGES; mPGES-1) 억제제(예를 들어, 손리크로마놀), 호중구 엘라스타제(ELANE; NE; HLE) 억제제(예를 들어, 로노텔레스타트), 보체 수용체 5A(C5AR1; C5AR; CD88) 길항제(아브도랄리맵), 사이클린 의존성 키나제 2(CDK2) 또는 CDK9 억제제(예를 들어, 파드라시클립, 셀리시클립), 일시적 수용체 전위 바닐로이드 1(TRPV1; VR1) 조절제(Ser-014(예를 들어, 세렌트릭스)), 피르페니돈, 도시파르스타트, 또는 스프링고신 키나제 2(SPHK2) 억제제(예를 들어, 오파가닙)를 제한 없이 포함한다.

[0861] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 대사제와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 대사제의 예시적인 예는 다이펩티딜 펩티다제-4(DPP-4; CD26) 억제제(리나글립틴), 소듐-글루코즈 공동수송체 2(SGLT2) 억제제(다파글리플로진), H+/K ATPase 펌프 억제제(예를 들어, 오메프라졸), 알도스 리덕타제 억제제(AT-100), α-글루코시다제 억제제(예를 들어, IHVR-19029), 또는 단백질 티로신 포스파타제 1B(PTP-1B; PTPN1) 억제제(예를 들어, 트로두스쿠에민)를 제한 없이 포함한다.

[0862] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 백신과 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 대사제의 예시적인 예는 BCG 백신, MMR 백신, SARS-CoV-2 스파이크 단백질(SARS-CoV-2 S) 백신(예를 들어, Ad5-nCoV(CanSino Biologics), ChAdOx1 nCoV-19(예를 들어, ChAdOx1 Consortium), INO-4800(Inovio Pharmaceuticals), bacTRL-Spike(Symvivo Corporation), mRNA-1273(Moderna Therapeutics), NVX-CoV2373(Novavax; Emergent BioSolutions)), SARS-CoV-2 3C-유사 프로테아제(SARS-CoV-2 3CLpro; SARS-CoV-2 NSP5; SARS-CoV-2 Mpro; SARS-CoV-2 주 프로테아제)(예를 들어, BNT162(BioNTech; Pfizer; Fosun Pharma)); 또는 새로운 코로나바이러스 비활성화 백신(Vero cells; Sinopharm)을 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백신은 Ad-nCoV(CanSino Biologics)이다. 일부 실시 형태에서, 백신은 mRNA-1273(Moderna Therapeutics)이다. 일부 실시 형태에서, 백신은 BNT-162(CanSino Biologics, Biontech)이다. 일부 실시 형태에서, 백신은 AZD-1222(ChAdOx1 nCoV-19, AstraZeneca)이다. 일부 실시 형태에서, 백신은 INO-4800(Inovio Pharmaceuticals)이다. 일부 실시 형태에서, 백신은 NVX-CoV2373(Novavax)이다.

[0863] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 혈관수축제 또는 혈관확장제와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 혈관수축제 또는 혈관확장제의 예시적인 예는 안지오텐신 II 타입 1(AT1) 수용체(AGTR1) 작용제(예를 들어, 안지오텐신 II); 안지오텐신 II 타입 1(AT1) 수용체(AGTR1) 길항제(예를 들어, 발사르탄, 로사르탄); cGMP 특이적 포스포다이에스테라제 타입 5(PDE5) 억제제(예를 들어, 실데나필), 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제(예를 들어, 캅토프릴, 리소노프릴), 엔도텔린 수용체 길항제(예를 들어, 일로프로스트), 칼시토닌 유전자-관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제(예를 들어, 바제게판트), 또는 MAS 수용체 작용제(예를 들어, 안지오텐신-(1-7))를 제한 없이 포함한다.

[0864] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 2019-nCoV 바이러스 항체와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 2019-nCoV 바이러스 항체의 예시적인 예는 LY-CoV555, S309, SAB-185, CB6, STI-1499, JS016, VNAR, VIR-7832, VIR-7831, REGN-COV2, BAT2020, BAT2019, 47D11, 또는 COVISHIELD를 제한 없이 포함한다.

[0865] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 COVID-19 치료제와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 COVID-19 치료제의 예시적인 예는 COVID-19 백신(예를 들어, BN162, Ad5-nCoV, INO-4800, mRNA1273), 항-IL6 항체, 항-IL6 수용체 항체(예를 들어, 토실리주맙, 사릴루맙, TZLS-501), 항-IL6 항체(예를 들어, 실투시맙), RNA 의존성 RNA 중합효소(RdRp) 억제제(예를 들어, 파비프라비어, 렘데시비어), 항-CCR5 항체(예를 들어, 레론리맙(PRO 140)), 광범위 중화 항체(예를 들어, 항-ACE2 수용체 항체, SAB-185, COVID-HIG, COVID-EIG), 예컨대 모노클로날 또는 폴리클로날 중화 항체, ACE2(안지오텐신-전환 효소 2)-Fc 융합 단백질(COVIDTRAP) 또는 재조합 인간 ACE2 단백질(APN1), SARS-CoV-2 및 SARS-CoV를 포함하는 코로나바이러스의 스파이크 단백질에 결합하도록 설계된 ACE-MABTM 이중-특이적 융합 단백질(STI-4920, CMAB020), 야누스 키나제(JAK1/JAK2) 억제제(예를 들어, 톡솔리타닙, 마리시티닙), siRNA(예를 들어, 표적화 안지오텐신 전환 효소-2(ACE2) 또는 막관통 프로테아제, 세린 2(TMPPSS2)), HIV-1 프로테아제 억제제(예를 들어, 로피나비어/리토나비어), 보체 억제제(예를 들어, 에쿨리주맙), 재조합 인간 안지오텐신-전환 효소 2(rhACE2; 예를 들어, APN01), HCV 프로테아제 억제제(예를 들어, 다노프레비어), 줄기 세포 요법(예를 들어, MultiStem®, Remestemcel-L, CYNK-001) 또는 NK 세포 요법(NKG2D-ACE2 CAR-NK 세포) 인간 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF)에 대한 중화 항체(예를 들어, IZN-101, 김실루맙), 혈관수축제(예를 들어, 안지오텐신 II), 또는 핵방출의 선택적 억제제(SINE), 예컨대 XPO1 억제제(예를 들어, 셀리넥소르), COX 억제제(예를 들어, 이부프로펜, 아스피린(아세틸살리실레이트), 디클로페낙, 및 나프록센) 및 선택적 COX2 억제제(예를 들어, 셀레콕싯, 로페콕싯, 에토리콕싯, 루미라콕싯, 및 발레콕싯)를 포함하는 NSAID, 또는 다른 항바이러스제(예를 들어, ENU200, 로피나비어/리토나비어 조합)를 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, COVID-19 백신은 지질-나노입자(LNP) 캡슐화된 백신(예를 들어, mRNA1273)을 포함하는 mRNA 백신(예를 들어, BN162)이다. 일부 실시 형태에서, COVID-19 백신은 DNA 백신이다(예를 들어, INO-4800). 일부 실시 형태에서, COVID-19 백신은 스파이크(S) 단백질의 전융합 안정화 형태를 인코딩한다(예를 들어, mRNA1273). 일부 실시 형태에서, COVID-19 백신은 코로나바이러스의 스파이크 단백질의 수용체 결합 도메인(RBD)으로 이루어진 재조합 단백질-기반 백신이다. 일부 실시 형태에서, COVID-19 백신은 보호성 세포 매개 T 세포 반응을 자극하고 바이러스 부하를 감소시키기 위해 코

로나바이러스 단백질의 보존된 영역을 포함하는 리간드 항원 에피토프 제시 시스템(LEAPS) 펩티드를 사용한다. 일부 실시 형태에서, COVID-19 백신은 마이크로니들 어레이(MNA) - 전달 재조합 단백질 서브유닛 전달 백신이다. 일부 실시 형태에서, 백신은 SARS-CoV-2의 표면 항원을 발현하는 플루 벡터를 기반으로 한다. 일부 실시 형태에서, COVID-19 백신은 비강내 백신이다(예를 들어, AdCOVID). 일부 실시 형태에서, COVID-19 백신은 NVX-CoV2373, INO4800, 또는 BNT-162이다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 COVID-19 치료제의 추가의 예시적인 예는 PIKfyve 키나제 억제제(예를 들어, 아필리모드), 면역조절제(예를 들어, 런타톨리모드), T-세포 면역요법, 재조합 시알리다제(예를 들어, DAS181), CRAC 채널 억제제(예를 들어, CM-4620-IE), 동종이계 심장구-유래 세포를 사용하는 심장 세포 요법(예를 들어, CAP-1002), 심장보호 약물(예를 들어, 아스피린, 플라빅스, 리피토르, 오프레마졸), SIP 수용체 길항제(예를 들어, 핀글리모드), 사이클로옥시게나제-2(COX-2) 억제제(예를 들어, 셀레코싹), 포스포다이에스테라제-5(PDE5) 억제제(예를 들어, 실테나필 시트레이트), 세린 프로테아제 TMPRSS2 억제제(카모스타트 메실레이트), 항-인간 보체 5a 항체(예를 들어, IFX-1), 대식세포 이동 억제 인자(MIF) 억제제 및 포스포다이에스테라제(PDE)-4 및 -10 억제제(예를 들어, 이부딜라스트), eEF1A2 억제제(예를 들어, 플리타립신), 스펅고신 키나제 2(SK2) 억제제(예를 들어, ABC294640, RHB-107), 갈락틴 억제제(예를 들어, BXT-10), HIV-1 프로테아제 억제제(예를 들어, 코비시스타트와 조합하여, 또는 단독으로 다루나비어), 막 융합 억제제(예를 들어, 우미페노비어), 항-PD1 항체, 티모신, 또는 다른 항바이러스 치료제(예를 들어, HTCC(N-(2-하이드록시프로필)-3-트라이메틸암모늄 47 키토산 클로라이드, OYA1)를 제한 없이 포함한다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 COVID-19 치료제의 추가의 예시적인 예는 클로로퀸 또는 하이드록시클로로퀸을 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, COVID-19 치료제는 이펜프로딜(Algernon Therapeutics), 재조합 시알리다제(DAS-181, Ansun Biopharma), 록솔리타닙, 안지오텐신 II, 및 렌질루마프로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, COVID-19 치료제는 토실리주맙(Actemra)이다.

[0866] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 항-SARS-CoV-2 과면역 글로불린 요법(예를 들어, 과면역 글로불린으로 처리된 회복기 COVID-19 환자로부터의 혈장)(예를 들어, TAK-888)과 조합된다.

[0867] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 RNA 중합효소 억제제(예를 들어, 렘데시비어, 갈리데시비어)와 조합된다. 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 렘데시비어(GS-5734)와 조합된다.

[0868] 항말라리아제

[0869] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 항말라리아제와 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 항말라리아제는 하이드록시클로로퀸, 클로로퀸, 아르테메테르, 루메판트린, 아토바쿠온, 프로구아닐, 타페노퀸, 피로나리딘, 아르테수네이트, 아르테니몰, 피페라퀸, 아르테수네이트, 아모디아퀸, 피로나리딘, 아르테수네이트, 할로판트린, 퀴닌 설페이트, 메플로퀸, 솔리트로마이신, 피리메타민, MMV-390048, 페로퀸, 아르테페노멜 메실레이트, 가나플라시드, DSM-265, 시파르가민, 아르테미손, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0870] CDK 억제제

[0871] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 CDK 억제제, 예컨대 VS2-370과 조합된다.

[0872] STING 작용제, RIG-I, 및 NOD2 조절제

[0873] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 인터페론 유전자 자극제(STING) 작용제 또는 활성화제, RIG-I 조절제(예를 들어, RGT-100), 또는 NOD2 조절제(예를 들어, SB-9200, IR-103)와 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 함께 공동-투여될 수 있는 STING 수용체 작용제 또는 활성화제는 ADU-S100(MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 5,6-

다이메틸잔테논-4-아세트산(DMXAA), 사이클릭-GAMP(cGAMP), 및 사이클릭-다이-AMP로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, STING 작용제는 제WO 2018065360호("Biolog Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH, Germany), 제WO 2018009466호(Aduro Biotech), 제WO 2017186711호(InvivoGen), 제WO 2017161349호(Immune Sensor), 제WO 2017106740호(Aduro Biotech), 제US 20170158724호(Glaxo Smithkiline), 제WO 2017075477호(Aduro Biotech), 제US 20170044206호(Merck), 제WO 2014179760호(University of California), 제WO2018098203호(Janssn), 제WO2018118665호(Merck), 제WO2018118664호(Merck), 제WO2018100558호(Takeda), 제WO2018067423호(Merck), 및 제WO2018060323호(Boehringer)에 개시된 화합물들로부터 선택된다.

[0874] LAG-3 및 TIM-3 억제제

[0875] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 LAG-3 억제제 또는 TIM-3 억제제와 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 함께 공동-투여될 수 있는 LAG-3 억제제는 텔라틀리맵(ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767, 및 INCAGN2385로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 함께 공동-투여될 수 있는 TIM-3 억제제는 항-TIM-3 항체, 예컨대 TSR-022, LY-3321367, MBG-453, 또는 INCAGN-2390이다.

[0876] 인터류킨 작용제

[0877] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 인터류킨 작용제, 예컨대 IL-2, IL-7, IL-15, IL-10, 또는 IL-12 작용제와 조합된다. 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 IL-2 작용제의 예시적인 예는 프로류킨(알데스류킨, IL-2); 폐길화 IL-2(예를 들어, NKTR-214); IL-2의 변형된 변이체(예를 들어, THOR-707), 뱀페갈데스류킨, AIC-284, ALKS-4230, CUI-101, 및 Neo-2/15를 제한 없이 포함한다. 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 IL-15 작용제의 예시적인 예는 ALT-803, NKTR-255, het IL-15, 인터류킨-15/Fc 융합 단백질, AM-0015, NIZ-985, SO-C101, IL-15 신토린(폐길화 I1-15), P-22339, 및 IL-15 -PD-1 융합 단백질 N-809를 제한 없이 포함한다. 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 IL-7 작용제의 예시적인 예는 CYT-107이다.

[0878] 약동학 증진제

[0879] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 약동학 증진제, 예컨대 코비시스타트 및 리토나비어와 조합된다.

[0880] 5-치환된 2'-데옥시우리딘 유사체

[0881] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 5-치환된 2'-데옥시우리딘 유사체와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 5-치환된 2'-데옥시우리딘 유사체의 예시적인 예는 이독수리딘, 트리플루리딘, 브리부딘[BVDU], 및 이들의 조합을 제한 없이 포함한다.

[0882] 뉴클레오시드 유사체

[0883] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 뉴클레오시드 유사체와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 뉴클레오시드 유사체의 예시적인 예는 비다라빈, 엔테카비어(ETV), 텔비부딘, 라미부딘, 아데포비어 디피복실, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트(TDF), 및 이들의 조합을 제한 없이 포함한다.

[0884] 피로포스페이트 유사체

[0885] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 피로포스페이트 유사체와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 피로포스페이트 유사체의 예시적인 예는 포스카르넷 또는 포스포노아세트산을 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, 피로포스페이트 유사체는 포스카르넷을 포함한다.

[0886] 비환형 구아노신 유사체

- [0887] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 비환형 구아노신 유사체와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 비환형 구아노신 유사체의 예시적인 예는 아시클로비어, 간시클로비어, 발라시클로비어(발라사이클로비어로도 알려짐), 발간시클로비어, 펜시클로비어, 및 팜시클로비어를 제한 없이 포함한다.
- [0888] 비환형 뉴클레오시드 포스포네이트 유사체
- [0889] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 비환형 뉴클레오시드 포스포네이트 유사체와 조합된다. 본 명세서에 개시된 제제와 조합될 수 있는 비환형 뉴클레오시드 포스포네이트 유사체의 예시적인 예는 시도포비어, 아데포비어, 아데포비어 디피복실, 테노포비어, TDF, 엠트리시타빈, 에파비렌즈, 릴피비린, 및 엘비테그라비어를 제한 없이 포함한다. 일부 실시 형태에서, 비환형 뉴클레오시드 포스포네이트 유사체는 시도포비어, 아데포비어, 아데포비어 비피복실, 테노포비어, TDF, 엠트리시타빈, 에파비렌즈, 릴피비린 및 엘비테그라비어로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 비환형 뉴클레오시드 포스포네이트 유사체는 시도포비어, 아데포비어, 아데포비어 비피복실, 테노포비어, TDF로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 비환형 뉴클레오시드 포스포네이트 유사체는 시도포비어, 아데포비어 비피복실, TDF로부터 선택된다.
- [0890] 인터페론
- [0891] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 인터페론과 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 인터페론은 인터페론 알파콘 1, 인터페론 알파 1b, 인터페론 알파 2a, 인터페론 알파 2b, 페길화 인터페론 알파콘 1, 페길화 인터페론 알파 1b, 페길화 인터페론 알파 2a(PegIFN α-2a), 및 PegIFN α-2b, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 인터페론은, 인터페론 알파콘 1, 페길화 인터페론 알파 2a(PegIFN α-2a), 및 PegIFN α-2b, 리바비린, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 인터페론은 페길화 인터페론 알파-2a, 페길화 인터페론 알파-2b, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0892] 면역자극제
- [0893] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 면역자극제, 예컨대 올리고뉴클레오티드 또는 항유사분열 억제제와 조합된다. 일부 실시 형태에서, 본 개시내용의 제제와 조합될 수 있는 면역자극제는 포미비르센, 포도필록스, 이미퀴모드, 시네카테킨, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0894] 추가 치료제
- [0895] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 제WO 2004/096286호(Gilead Sciences), 제WO 2006/015261호(Gilead Sciences), 제WO 2006/110157호(Gilead Sciences), 제WO 2012/003497호(Gilead Sciences), 제WO 2012/003498호(Gilead Sciences), 제WO 2012/145728호(Gilead Sciences), 제WO 2013/006738호(Gilead Sciences), 제WO 2013/159064호(Gilead Sciences), 제WO 2014/100323호(Gilead Sciences), 제US 2013/0165489호(University of Pennsylvania), 제US 2014/0221378호(Japan Tobacco), 제US 2014/0221380호(Japan Tobacco), 제WO 2009/062285호(Boehringer Ingelheim), 제WO 2010/130034호(Boehringer Ingelheim), 제WO 2013/006792호(Pharma Resources), 제US 20140221356호(Gilead Sciences), 제US 20100143301호(Gilead Sciences), 및 제WO 2013/091096호(Boehringer Ingelheim)에 개시된 화합물들로부터 선택된 추가의 치료제와 조합된다.
- [0896] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 베시포비어, 니타족사니드, REGN2222, 도라비린, 소포스부비어, 벨파타스비어, 다클라타스비어, 아수나프레비어, 베클라부비어, FV100, 및 레테르모비어, 및 이들의 조합으로부터 선택된 추가의 치료제와 조합된다.
- [0897] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 IFX-1, FM-201, CYNK-001, DPP4-Fc,

란피르나제, 나파모스타트, LB-2, AM-1, 항-비로포린, 및 이들의 조합으로부터 선택된 추가의 치료제와 조합된다.

[0898] **예시된 조합 요법**

[0899] 림프종 또는 백혈병 조합 요법

[0900] 일부 화학요법제는 림프종 또는 백혈병을 치료하기에 적합하다. 이들 제제는 알데스류킨, 알보시딕, 아미포스틴 트라이하이드레이트, 아미노캄프토테신, 안티네오플라스톤 A10, 안티네오플라스톤 AS2-1, 항-흉선세포 글로불린, 삼산화비소, Bcl-2 패밀리 단백질 억제제 ABT-263, 베타 알레틴, BMS-345541, 보르테조미드(VELCADE®), 보르테조미드(VELCADE®, PS-341), 브리오스타틴 1, 부설판, 캄파트-1H, 카르보플라틴, 카르필조밐(Kyprolis®), 카르무스틴, 카스포편진 아세테이트, CC-5103, 클로람부실, CHOP(사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손), 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 커큐민, CVP(사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니손), 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 사이타라빈, 테니류킨 디피톡스, 텍사메타손, 도세탁셀, 돌라스타틴 10, 독소루비신, 독소루비신 하이드로클로라이드, DT-PACE(텍사메타손, 탈리도미드, 시스플라틴, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 및 에토포시드), 엔자스타우린, 에포에틴 알파, 에토포시드, 에베롤리무스(RAD001), FCM(플루다라빈, 사이클로포스파미드, 및 미톡산트론), FCR(플루다라빈, 사이클로포스파미드, 및 리톡시맵), 펜레티나이드, 필그라스티뎀, 플라보피리돌, 플루다라빈, FR(플루다라빈 및 리톡시맵), 겔다나마이신(17 AAG), 하이퍼CVAD(과분할 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 텍사메타손, 메토티렉세이트, 및 사이타라빈), ICE(이포스파미드, 카르보플라틴, 및 에토포시드), 이포스파미드, 이리노테칸 하이드로클로라이드, 인터페론 알파-2b, 익사베필론, 레날리도미드(REVLIMID®, CC-5013), 림포카인-활성화 살해 세포, MCP(미톡산트론, 클로람부실, 및 프레드니솔론), 멜팔란, 메스나, 메토티렉세이트, 미톡산트론 하이드로클로라이드, 모텍사핀 가돌리늄, 마이코페놀레이트 모페틸, 넬라라빈, 오바토클라스(GX15-070), 오블리메르센, 옥트레오티드 아세테이트, 오메가-3 지방산, Omr-IgG-am(WNIG, Omrix), 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 팔보시클립(PD0332991), 페그필그라스티뎀, 페길화 리포솜 독소루비신 하이드로클로라이드, 페리포신, 프레드니솔론, 프레드니손, 재조합 flt3 리간드, 재조합 인간 트롬보포이에틴, 재조합 인터페론 알파, 재조합 인터류킨-11, 재조합 인터류킨-12, 리톡시맵, R-CHOP(리톡시맵 및 CHOP), R-CVP(리톡시맵 및 CVP), R-FCM(리톡시맵 및 FCM), R-ICE(리톡시맵 및 ICE), 및 R MCP(리톡시맵 및 MCP), R-로스코비틴(셀리시클립, CYC202), 사르그라모스틴, 실테나필 시트레이트, 심바스타틴, 시롤리무스, 스티릴 설폰, 타크롤리무스, 타네스피마이신, 템시롤리무스(CCI-779), 탈리도미드, 치료 동종이계 림프구, 티오테파, 티피파르닙, 빈크리스틴, 빈크리스틴 설페이트, 비노렐빈 다이타르트레이트, SAHA(수베라닐로하이드록삼산, 또는 수베로일, 아닐리드, 및 하이드록삼산), 베무라페닙(Zelboraf®), 베네토클라스(ABT-199)를 포함한다.

[0901] 하나의 변형된 접근법은, 모노클로날 항체가 방사성 동위원소 입자, 예컨대 인듐-111, 이트륨-90, 및 요오드-131과 조합되는 방사면역요법이다. 조합 요법의 예는 요오드-131 토시투모맵(BEXXAR®), 이트륨-90 이브리투모맵 티옥세탄(ZEVALIN®), 및 BEXXAR®과 CHOP를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0902] 전술한 요법은 줄기 세포 이식 또는 치료로 보충되거나 이와 조합될 수 있다. 치료 절차는 말초 혈액 줄기 세포 이식, 자가 조혈 줄기 세포 이식, 자가 골수 이식, 항체 요법, 생물학적 요법, 효소 억제제 요법, 전신 조사, 줄기 세포의 주입, 줄기 세포 지원을 동반한 골수 절제, 시험관내-처리 말초 혈액 줄기 세포 이식, 제대혈 이식, 면역효소 기술, 저-LET 코발트-60 감마선 요법, 블레오마이신, 통상의 수술, 방사선 요법, 및 비골수 제거형 동종이계 조혈 줄기 세포 이식을 포함한다.

[0903] 비-호지킨 림프종 조합 요법

[0904] 특히 B 세포 기원의 비호지킨 림프종(NHL)의 치료는 모노클로날 항체, 표준 화학요법 접근법(예를 들어, CHOP(사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손), CVP(사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니손), FCM(플루다라빈, 사이클로포스파미드, 및 미톡산트론), MCP(미톡산트론, 클로람부실, 프레드니솔론), 모두 임의로 리톡시맵(R) 등을 포함함), 방사면역요법, 및 이들의 조합, 특히 화학요법과 항체 요법의 통합을 사용하는 것을 포함한다.

[0905] NHL/B-세포 암의 치료를 위한 비접합된 모노클로날 항체의 예에는 리톡시맵, 알렘투주맵, 인간 또는 인간화 항-CD20 항체, 루밀릭시맵, 항-TNF-관련 아포토시스-유도 리간드(항-TRAIL), 베바시주맵, 갈릭시맵, 에프라투주맵, SGN-40, 및 항-CD74가 포함된다.

[0906] NHL/B-세포 암의 치료에 사용되는 실험적 항체 체계의 예에는 오파투무맵, ha20, PR0131921, 알렘투주맵, 갈릭

시맙, SGN-40, CHIR-12.12, 에프라투주맙, 루밀릭시맙, 아폴리주맙, 밀라투주맙, 및 베바시주맙이 포함된다.

- [0907] NHL/B-세포 암에 대한 화학요법의 표준 요법의 예는 CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP(리툽시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손), R-FCM, R-CVP, 및 R MCP를 포함한다.
- [0908] NHL/B-세포 암에 대한 방사면역요법의 예는 이트림-90 이브리투모맙 티옥세탄(ZEVALIN®) 및 요오드-131 토시투모맙(BEXXAR®)을 포함한다.
- [0909] 외투 세포 림프종 조합 요법
- [0910] 외투 세포 림프종(MCL)에 대한 치료적 치료는 CHOP, 하이퍼CVAD, 및 FCM과 같은 조합 화학요법을 포함한다. 이러한 요법은 또한 조합 요법인 R-CHOP, 하이퍼CVAD-R, 및 R-FCM을 형성하기 위해 모노클로날 항체인 리툽시맙으로 보완될 수 있다. 임의의 전술한 요법은 MCL을 치료하기 위하여 줄기 세포 이식 또는 ICE와 조합될 수 있다.
- [0911] MCL을 치료하는 대안적인 접근법은 면역요법이다. 일 면역요법은 리툽시맙과 같은 모노클로날 항체를 사용한다. 다른 것은 개별 환자의 종양의 유전적 구성에 기초하는 GTOP-99와 같은 암 백신을 사용한다.
- [0912] MCL을 치료하기 위한 변형된 접근법은 방사면역요법이며, 여기서 모노클로날 항체는 요오드-131 토시투모맙(BEXXAR®) 및 이트림-90 이브리투모맙 티옥세탄(ZEVALIN®)과 같은 방사성 동위원소 입자와 조합된다. 다른 예에서, BEXXAR®는 CHOP와 함께 순차적 치료에 사용된다.
- [0913] MCL을 치료하기 위한 다른 접근법은 고용량 화학요법과 결합된 자가 줄기 세포 이식, 보르테조밋(VELCADE® 또는 PS-341)과 같은 프로테아좀 억제제를 투여하는 것, 또는 특히 리툽시맙과 조합하여 탈리도미드와 같은 항혈관형성제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0914] 다른 치료 접근법은, 다른 화학치료제와 조합하여, Bcl-2 단백질의 분해를 유발하고 화학요법에 대한 암 세포 감도를 증가시키는 약물, 예컨대 오블리메르센을 투여하는 것이다.
- [0915] 추가의 치료 접근법은 세포 성장의 저해 및 심지어 세포 사멸을 유발할 수 있는 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 비제한적인 예는 RITUXAN®, VELCADE®, 또는 다른 화학치료제와 조합된 시롤리무스, 템시롤리무스(TORISEL®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309(비미랄리십), 복스탈리십, GSK-2126458, 및 템시롤리무스이다.
- [0916] MCL에 대한 다른 최근의 요법이 개시되었다. 그러한 예는 플라보피리돌, 팔보시클립(PD0332991), R-로스코비틴(셀리시실립, CYC202), 스티릴 설폰, 오바토클락스(GX15-070), TRAIL, 항-TRAIL 사멸 수용체 DR4 및 DR5 항체, 템시롤리무스(TORISEL®, CCI-779), 에베롤리무스(RAD001), BMS-345541, 커큐민, SAHA, 탈리도미드, 레날리도미드(REVLIMID®, CC-5013), 및 켈다나마이신(17 AAG)을 포함한다.
- [0917] 발덴스트롬 거대글로불린혈증 조합 요법
- [0918] 발덴스트롬 거대글로불린혈증(WM)을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 알데스류킨, 알렘투주맙, 알보시딕, 아미포스틴 트라이하이드레이트, 아미노캄프로테신, 안티네오플라스톤 A10, 안티네오플라스톤 AS2-1, 항-홍선세포글로불린, 삼산화비스, 자가 인간 종양-유래 HSPCC-96, Bcl-2 패밀리 단백질 억제제 ABT-263, 베타 알레틴, 보르테조밋(VELCADE®), 브리오스타틴 1, 부설판, 캄파트-1H, 카르보플라틴, 카르무스틴, 카스포편진 아세테이트, CC-5103, 시스플라틴, 클로파라빈, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 사이타라빈, 데니류킨 디피톡스, 텍사메타손, 도세탁셀, 둘라스타틴 10, 독소루비신 하이드로클로라이드, DT-PACE, 엔자스타우린, 에포에틴 알파, 에프라투주맙(hLL2- 항-CD22 인간화 항체), 에토포시드, 에베롤리무스, 펜레티니드, 필그라스티뮴, 플루다라빈, 이브루티닙, 이포스파미드, 인툼-111 모노클로날 항체 MN-14, 요오드-131 토시투모맙, 이리노테칸 하이드로클로라이드, 익사베필론, 림포카인-활성화 살해 세포, 멜팔란, 메스나, 메토티렉세이트, 미톡산트론 하이드로클로라이드, 모노클로날 항체 CD19(예컨대 티사겐렉툽셀-T, CART-19, CTL-019), 모노클로날 항체 CD20, 모텍사핀 가돌리늄, 마이코페놀레이트 모페틸, 넬라라빈, 오블리메르센, 옥트레오티드 아세테이트, 오메가-3 지방산, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페그필그라스티뮴, 페길화 리포좀 독소루비신 하이드로클로라이드, 펜토스타틴, 페리포신, 프레드니손, 재조합 flt3 리간드, 재조합 인간 트롬보포이에틴, 재조합 인터페론 알파, 재조합 인터류킨-11, 재조합 인터류킨-12, 리툽시맙, 사르그라마스틴, 실데나필 시트레이트(VIAGRA®), 심바스타틴, 시롤리무스, 타크롤리무스, 타네스피마이신, 탈리도미드, 치료 동종이계 림프구, 티오테파, 티피파르닙, 토시투모맙, 울로쿠플루맙, 벨투주맙, 빈크리스틴 설페이트, 비노렐빈 다이타르테이트, 보리노스타트, WT1 126-134 펩티드 백신, WT-1 유사체 펩티드 백신, 이트림-90 이브리투모맙 티옥세탄, 이트림-90 인간화 에프라투주맙, 및 이들의

임의의 조합을 포함한다.

- [0919] WM을 치료하기 위해 사용되는 치료 절차의 예는 말초 혈액 줄기 세포 이식, 자가 조혈 줄기 세포 이식, 자가 골수 이식, 항체 요법, 생물학적 요법, 효소 억제제 요법, 전신 조사, 줄기 세포의 주입, 줄기 세포 지원을 동반한 골수 절제, 시험관내-처리 말초 혈액 줄기 세포 이식, 제대혈 이식, 면역효소 기술, 저-LET 코발트-60 감마선 요법, 블레오마이신, 통상의 수술, 방사선 요법, 및 비골수제거형 동종이계 조혈 줄기 세포 이식을 포함한다.
- [0920] 미만성 거대 B-세포 림프종 조합 요법
- [0921] 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 항-CD20 모노클로날 항체, 에토포시드, 블레오마이신, WM에 대해 열거된 다수의 제제, 및 이들의 임의의 조합, 예컨대 ICE와 R ICE를 포함한다.
- [0922] 만성 림프구성 백혈병 조합 요법
- [0923] 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 치료하기 위해 사용되는 치료제의 예는 클로람부실, 사이클로포스파미드, 플루다라빈, 펜토스타틴, 클라드리빈, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 프레드니솔론, 알렘투주맙, WM에 대해 열거된 다수의 제제, 및 하기 통상의 조합 치료법을 포함하는 조합 화학요법 및 화학면역요법을 포함한다: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR, 및 FR.
- [0924] 골수섬유증 조합 요법
- [0925] 골수섬유증 억제제는 헤지호그 억제제, 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제 및 티로신 키나제 억제제를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 헤지호그 저해제의 비제한적인 예에는 사리데깁 및 비스모데깁이 있다. HDAC 저해제의 예에는 프라시노스타트 및 파노비노스타트가 포함되지만, 이로 한정되지 않는다. 티로신 키나제 저해제의 비제한적인 예에는 레스타우르티닙, 보수티닙, 이마티닙, 길테리티닙, 라도티닙, 및 카보잔티닙이 있다.
- [0926] 과증식성 장애 조합 요법
- [0927] 겐시타빈, nab-파클리탁셀, 및 겐시타빈/nab-파클리탁셀은 과증식성 장애를 치료하기 위해 JAK 억제제 및/또는 PI3K δ 억제제와 함께 사용될 수 있다.
- [0928] 방광암 조합 요법
- [0929] 방광암을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 아테졸리주맙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 독소루비신, 플루오로우라실(5-FU), 겐시타빈, 이도스파미드, 인터페론 알파-2b, 메토티렉세이트, 미토마이신, nab-파클리탁셀, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 티오테과, 빈블라스틴, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0930] 유방암 조합 요법
- [0931] 유방암을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 알부민-결합 파클리탁셀, 아나스트로졸, 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 플루오로우라실, 폴베스트란트, 겐시타빈, 익사베필론, 라파티닙, 레트로졸, 메토티렉세이트, 미톡산트론, 파클리탁셀, 페길화 리포솜 독소루비신, 페르투주맙, 타목시펜, 토레미펜, 트라스투주맙, 비노렐빈, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0932] 삼중 음성 유방암 조합 요법
- [0933] 삼중 음성 유방암을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 플루오로우라실, 파클리탁셀, 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0934] 결장직장암 조합 요법
- [0935] 결장직장암을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 베바시주맙, 카페시타빈, 세톡시맙, 플루오로우라실, 이리노테칸, 류코보린, 옥살리플라틴, 파니투무맙, ziv-아플리베르셉트, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0936] 거세-저항성 전립선암 조합 요법
- [0937] 거세-저항성 전립선암을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 아비라테론, 카바지탁셀, 도세탁셀, 엔잘루타미드, 프레드니손, 시플루셀-T, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

- [0938] 식도 및 식도위 접합부암 조합 요법
- [0939] 식도 및 식도위 접합부암을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 에피루비신, 플루오로피리미딘, 플루오로우라실, 이리노테칸, 류코보린, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 라무시루맙, 트라스투주맙, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0940] 위암 조합 요법
- [0941] 위암을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 에피루비신, 플루오로피리미딘, 플루오로우라실, 이리노테칸, 류코보린, 미토마이신, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 라무시루맙, 트라스투주맙, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0942] 두경부암 조합 요법
- [0943] 두경부암을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 아파티닙, 블레오마이신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 세특시맙, 시스플라틴, 도세탁셀, 플루오로우라실, 겐시타빈, 하이드록시우레아, 메토티렉세이트, 니볼루맙, 파클리탁셀, 펠브롤리주맙, 비노렐빈, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0944] 간담도암 조합 요법
- [0945] 간담도암을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 카페시타빈, 시스플라틴, 플루오로피리미딘, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 옥살리플라틴, 소라페닙, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0946] 간세포 암종 조합 요법
- [0947] 간세포 암종을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 카페시타빈, 독소루비신, 겐시타빈, 소라페닙, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0948] 비소세포 폐암 조합 요법
- [0949] 비소세포 폐암(NSCLC)을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 아파티닙, 알부민-결합 파클리탁셀, 알렉티닙, 베바시주맙, 베바시주맙, 카보잔티닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 크리조티닙, 다브라페닙, 도세탁셀, 에를로티닙, 에토포시드, 겐시타빈, 니볼루맙, 파클리탁셀, 펠브롤리주맙, 페메트렉세드, 라무시루맙, 트라메티닙, 트라스투주맙, 반데타닙, 베무라페닙, 빈블라스틴, 비노렐빈, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0950] 소세포 폐암 조합 요법
- [0951] 소세포 폐암(SCLC)을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 벤다무스틴, 카르보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포시드, 겐시타빈, 이필리무맙, 이리노테칸, 니볼루맙, 파클리탁셀, 테모졸로미드, 토포테칸, 빈크리스틴, 비노렐빈, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0952] 흑색종 조합 요법
- [0953] 흑색종 암을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 알부민 결합 파클리탁셀, 카르보플라틴, 시스플라틴, 코비엠티닙, 다브라페닙, 다크라바진, IL-2, 이마티닙, 인터페론 알파-2b, 이필리무맙, 니트로소우레아, 니볼루맙, 파클리탁셀, 펠브롤리주맙, 필리무맙, 테모졸로미드, 트라메티닙, 베무라페닙, 빈블라스틴, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0954] 난소암 조합 요법
- [0955] 난소암을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 5-플루오로우라실, 알부민 결합 파클리탁셀, 알트레타민, 아나스트로졸, 베바시주맙, 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포시드, 엑세메스탄, 겐시타빈, 이포스파미드, 이리노테칸, 레트로졸, 류프롤리드 아세테이트, 리포솜 독소루비신, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 올라파립, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파조파닙, 페메트렉세드, 타목시펜, 토포테칸, 비노렐빈, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0956] 췌장암 조합 요법
- [0957] 췌장암을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 5-플루오로우라실, 알부민-결합 파클리탁셀, 카페시타빈, 시스플라틴, 도세탁셀, 에를로티닙, 플루오로피리미딘, 겐시타빈, 이리노테칸, 류코보린, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

- [0958] 신장 세포 암종 조합 요법
- [0959] 신장 세포 암종을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 악시티닙, 베바시주맙, 카보잔티닙, 에블로티닙, 에베롤리무스, 레반티닙, 니볼루맙, 파조파닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0960] HBV 조합 요법
- [0961] HBV에 의해 야기되는 감염을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 미국 출원 공개 제2010/0143301호(Gilead Sciences), 미국 출원 공개 제2011/0098248호(Gilead Sciences), 미국 출원 공개 제2009/0047249호(Gilead Sciences), 미국 특허 제8722054호(Gilead Sciences), 미국 출원 공개 제2014/0045849호(Janssen), 미국 출원 공개 제2014/0073642호(Janssen), 제W02014/056953호(Janssen), 제W02014/076221호(Janssen), 제W02014/128189호(Janssen), 미국 출원 공개 제2014/0350031호(Janssen), 제W02014/023813호(Janssen), 미국 출원 공개 제2008/0234251호(Array Biopharma), 미국 출원 공개 제2008/0306050호(Array Biopharma), 미국 출원 공개 제2010/0029585호(Ventirx Pharma), 미국 출원 공개 제2011/0092485호(Ventirx Pharma), 제US2011/0118235호(Ventirx Pharma), 미국 출원 공개 제2012/0082658호(Ventirx Pharma), 미국 출원 공개 제2012/0219615호(Ventirx Pharma), 미국 출원 공개 제2014/0066432호(Ventirx Pharma), 미국 출원 공개 제2014/0088085호(Ventirx Pharma), 미국 출원 공개 제2014/0275167호(Novira Therapeutics), 미국 출원 공개 제2013/0251673호(Novira Therapeutics), 미국 특허 제8513184호(Gilead Sciences), 미국 출원 공개 제2014/0030221호(Gilead Sciences), 미국 출원 공개 제2013/0344030호(Gilead Sciences), 미국 출원 공개 제2013/0344029호(Gilead Sciences), 제US20140275167호(Novira Therapeutics), 제US20130251673호(Novira Therapeutics), 미국 출원 공개 제2014/0343032호(Roche), 제W02014037480호(Roche), 미국 출원 공개 제2013/0267517호(Roche), 제W02014131847호(Janssen), 제W02014033176호(Janssen), 제W02014033170호(Janssen), 제W02014033167호(Janssen), 제W02015/059212호(Janssen), 제W02015118057호(Janssen), 제W02015011281호(Janssen), 제W02014184365호(Janssen), 제W02014184350호(Janssen), 제W02014161888호(Janssen), 제W02013096744호(Novira), 제US20150225355호(Novira), 제US20140178337호(Novira), 제US20150315159호(Novira), 제US20150197533호(Novira), 제US20150274652호(Novira), 제US20150259324호(Novira), 제US20150132258호(Novira), 제US9181288호(Novira), 제W02014184350호(Janssen), 제W02013144129호(Roche), 제US20100015178호(Incyte), 제US2016137652호(Flexus Biosciences, Inc.), 제W02014073738호(Flexus Biosciences, Inc.), 제W02015188085호(Flexus Biosciences, Inc.), 미국 출원 공개 제2014/0330015호(Ono Pharmaceutical), 미국 출원 공개 제2013/0079327호(Ono Pharmaceutical), 미국 출원 공개 제2013/0217880호(Ono pharmaceutical), 제W02016057924호(Genentech/Constellation Pharmaceuticals), 제US20140275092호(Genentech/Constellation Pharmaceuticals), 제US20140371195호(Epitherapeutics) 및 제US20140371214호(Epitherapeutics), 제US20160102096호(Epitherapeutics), 제US20140194469호(Quantice1), 제US20140171432호, 제US20140213591호(Quantice1), 제US20160039808호(Quantice1), 제US20140275084호(Quantice1), 제W02014164708호(Quantice1), 제US9186337B2호(Oryzon Genomics)에 개시된 것들과 같은 화합물, 및 HBV를 표적화하기 위한 다른 약물, 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0962] 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제는 5 mg 내지 30 mg의 테노포비어 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비어 알라펜아미드와 조합된다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 5 mg 내지 10 mg; 5 mg 내지 15 mg; 5 mg 내지 20 mg; 5 mg 내지 25 mg; 25 mg 내지 30 mg; 20 mg 내지 30 mg; 15 mg 내지 30 mg; 또는 10 mg 내지 30 mg의 테노포비어 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비어 알라펜아미드와 조합된다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 10 mg의 테노포비어 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비어 알라펜아미드와 조합된다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 25 mg의 테노포비어 알라펜아미드 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비어 알라펜아미드와 조합된다. 본 명세서에 개시된 바와 같은 제제는, 투여량의 각각의 조합이 구체적으로 그리고 개별적으로 열거된 것과 동일하게 화합물의 임의의 투여량(예를 들어, 50 mg 내지 500 mg의 화합물)으로 본 명세서에 제공된 제제와 조합될 수 있다.
- [0963] 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제는 소포스부비어 및 복실라프레비어와 함께 레디파스비어 또는 벨파타스비어의 조합과 조합된다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제는 소포스부비어 및 테노포비어와 함께 레디파스비어 또는 벨파타스비어의 조합과 조합된다.

[0964] HIV 조합 요법

[0965] HIV에 의해 야기된 감염을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 ATRIPLA®(에파비렌즈, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트, 및 엠트리시타빈); COMPLERA®(EVIPLERA®; 릴피비린, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트, 및 엠트리시타빈); STRIBILD®(엘비테그라비어, 코비시스타트, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트, 및 엠트리시타빈); TRUVADA®(테노포비어 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈; TDF+FTC); DESCOVY®(테노포비어 알라펜아미드 및 엠트리시타빈); ODEFSEY®(테노포비어 알라펜아미드, 엠트리시타빈, 및 릴피비린); GENVOYA®(테노포비어 알라펜아미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트, 및 엘비테그라비어); BIKTARVY(빅테그라비어 + 엠트리시타빈 + 테노포비어 알라펜아미드), 아테포비어; 아테포비어 디피복실; 코비시스타트; 엠트리시타빈; 테노포비어; 테노포비어 알라펜아미드 및 엘비테그라비어; 테노포비어 디소프록실; 테노포비어 디소프록실 푸마레이트; 테노포비어 알라펜아미드; 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트; TRIUMEQ®(돌루테그라비어, 아바카비어, 및 라미부딘); 돌루테그라비어, 아바카비어 설페이트, 및 라미부딘; 탈테그라비어; 페길화 탈테그라비어; 탈테그라비어 및 라미부딘; 마라비록; 테노포비어 + 엠트리시타빈 + 마라비록, 엔푸비르티드; ALUVIA®(KALETRA®; 로피나비어 및 리토나비어); COMBIVIR®(지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); EPZICOM®(LIVEXA®; 아바카비어 설페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); TRIZIVIR®(아바카비어 설페이트, 지도부딘, 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 릴피비린; 릴피비린 하이드로클로라이드; 아타자나비어 설페이트 및 코비시스타트; 아타자나비어 및 코비시스타트; 다루나비어 및 코비시스타트; 아타자나비어; 아타자나비어 설페이트; 돌루테그라비어; 엘비테그라비어; 리토나비어; 아타자나비어 설페이트 및 리토나비어; 다루나비어; 라미부딘; 프롤라스틴; 포삼프레나비어; 포삼프레나비어 칼슘 에파비렌즈; 에트라비린; 넬피나비어; 넬피나비어 메실레이트; 인터페론; 디다노신; 스타부딘; 인디나비어; 인디나비어 설페이트; 테노포비어 및 라미부딘; 지도부딘; 네비라핀; 사퀴나비어; 사퀴나비어 메실레이트; 알데스류킨; 잘시타빈; 티프라나비어; 암프레나비어; 델라비르딘; 델라비르딘 메실레이트; Radha-108(receptol); 라미부딘 및 테노포비어 디소프록실 푸마레이트; 에파비렌즈, 라미부딘, 및 테노포비어 디소프록실 푸마레이트; 포스파지드; 라미부딘, 네비라핀, 및 지도부딘; 아바카비어; 및 아바카비어 설페이트를 포함한다.

[0966] HIV에 의해 야기된 감염을 치료하는 치료제의 추가의 예는 아스페르니그린 C, 아세만난, 알리스포리비어, BanLec, 데페리프론, Gamimune, 메트엔케팔린, 날트렉손, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, Hlviral, SB-728-T, 1,5-다이카페오일린산, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, AAV-eCD4-Ig 유전자 요법, MazF 유전자 요법, BlockAide, 베비리마트 유도체, ABX-464, AG-1105, APH-0812, 브리오스타틴 유사체, BIT-225, CYT-107, CS-TATI-1, 플루오로-베타-D-아라비노스 핵산(FANA)-변형된 안티센스 올리고뉴클레오티드, FX-101, 그리피트신, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, 하이드록시클로로퀸, IMB-10035, IMO-3100, IND-02, JL-18008, LADAVRU, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8558, MK-8591(이슬라트라비어), NOV-205, OB-002H, ODE-Bn-TFV, M1-TFV, PA-1050040(PA-040), PC-707, PGN-007, QF-036, S-648414, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, DIACC-1010, 파스날, Immuglo, 2-CLIPS 펩티드, HRF-4467, 트롬보스폰딘 유사체, TBL-1004HI, VG-1177, x1-081, rfhSP-D, [18F]-MC-225, URM-099-C, RES-529, VIR-576, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0967] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제 및 HIV 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제와 조합된다. 다른 특이적 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제 또는 이의 약제학적 조성물은 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제 및 HIV 프로테아제 억제 화합물과 조합된다. 추가의 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제 또는 이의 약제학적 조성물은 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제, HIV 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 및 약동학 증진제와 조합된다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제 또는 이의 약제학적 조성물은 하나 이상의 HIV 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 인테그라제 억제제, 및 약동학 증진제와 조합된다. 다른 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 제제 또는 이의 약제학적 조성물은 2개의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제와 조합된다.

[0968] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 아바카비어 설페이트, 테노포비어, 테노포비어 디소프록실, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트, 테노포비어 디소프로실 헤미푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드, 또는 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트와 조합된다.

[0969] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 테노포비어, 테노포비어 디소프록실, 테

노포비어 디소프록실 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드, 또는 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트와 조합된다.

[0970] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 아바카비어 설페이트, 테노포비어, 테노포비어 디소프록실, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드, 및 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 추가의 치료제 및 엠트리시타빈 및 라미부딘으로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 추가의 치료제와 조합된다.

[0971] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 테노포비어, 테노포비어 디소프록실, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트, 테노포비어 알라펜아미드, 및 테노포비어 알라펜아미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 추가의 치료제 및 제2 추가의 치료제와 조합되며, 여기서 제2 추가의 치료제는 엠트리시타빈이다.

[0972] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 사이프로테론 아세테이트, 테소게스트렐, 디에노게스트, 드로스피레논, 에스트라디올 발레레이트, 에티닐 에스트라디올, 에티노디올, 에토노게스트렐, 레보메플레이트, 레보노르게스트렐, 리네스트레놀, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메스트라놀, 미페프리스톤, 미소프로스톨, 노메게스트롤 아세테이트, 노르엘게스트로민, 노르에틴드론, 노르에티노드렐, 노르게스티메이트, 오르멜록시펜, 세게스테르손 아세테이트, 울리프리스탈 아세테이트, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 추가의 치료제(피임제)와 조합된다.

[0973] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 미국 특허 공개 제2010/0143301호(Gilead Sciences), 미국 특허 공개 제2011/0098248호(Gilead Sciences), 미국 특허 공개 제2009/0047249호(Gilead Sciences), 미국 특허 제8722054호(Gilead Sciences), 미국 특허 공개 제2014/0045849호(Janssen), 미국 특허 공개 제2014/0073642호(Janssen), 제W02014/056953호(Janssen), 제W02014/076221호(Janssen), 제W02014/128189호(Janssen), 미국 특허 공개 제2014/0350031호(Janssen), 제W02014/023813호(Janssen), 미국 특허 공개 제2008/0234251호(Array Biopharma), 미국 특허 공개 제2008/0306050호(Array Biopharma), 미국 특허 공개 제2010/0029585호(Ventirx Pharma), 미국 특허 공개 제2011/0092485호(Ventirx Pharma), 제US2011/0118235호(Ventirx Pharma), 미국 특허 공개 제2012/0082658호(Ventirx Pharma), 미국 특허 공개 제2012/0219615호(Ventirx Pharma), 미국 특허 공개 제2014/0066432호(Ventirx Pharma), 미국 특허 공개 제2014/0088085호(Ventirx Pharma), 미국 특허 공개 제2014/0275167호(Novira Therapeutics), 미국 특허 공개 제2013/0251673호(Novira Therapeutics), 미국 특허 제8513184호(Gilead Sciences), 미국 특허 공개 제2014/0030221호(Gilead Sciences), 미국 특허 공개 제2013/0344030호(Gilead Sciences), 미국 특허 공개 제2013/0344029호(Gilead Sciences), 제US20140275167호(Novira Therapeutics), 제US20130251673호(Novira Therapeutics), 미국 특허 공개 제2014/0343032호(Roche), 제W02014037480호(Roche), 미국 특허 공개 제2013/0267517호(Roche), 제W02014131847호(Janssen), 제W02014033176호(Janssen), 제W02014033170호(Janssen), 제W02014033167호(Janssen), 제W02015059212호(Janssen), 제W02015118057호(Janssen), 제W02015011281호(Janssen), 제W02014184365호(Janssen), 제W02014184350호(Janssen), 제W02014161888호(Janssen), 제W02013096744호(Novira), 제US20150225355호(Novira), 제US20140178337호(Novira), 제US20150315159호(Novira), 제US20150197533호(Novira), 제US20150274652호(Novira), 제US20150259324호(Novira), 제US20150132258호(Novira), 제US9181288호(Novira), 제W02014184350호(Janssen), 제W02013144129호(Roche), 제US20100015178호(Incyte), 제US2016137652호(Flexus Biosciences, Inc.), 제W02014073738호(Flexus Biosciences, Inc.), 제W02015188085호(Flexus Biosciences, Inc.), 미국 특허 공개 제2014/0330015호(Ono Pharmaceutical), 미국 특허 공개 제2013/0079327호(Ono Pharmaceutical), 미국 특허 공개 제2013/0217880호(Ono Pharmaceutical), 제W02016057924호(Genentech/Constellation Pharmaceuticals), 제US20140275092호(Genentech/Constellation Pharmaceuticals), 제US20140371195호(Epitherapeutics) 및 제US20140371214호(Epitherapeutics), 제US20160102096호(Epitherapeutics), 제US20140194469호(Quantice), 제US20140171432호(Quantice), 제US20140213591호(Quantice), 제US20160039808호(Quantice), 제US20140275084호(Quantice), 제W02014164708호(Quantice), 제US9186337B2호(Oryzon Genomics)에 개시된 것들과 같은 화합물들로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제, 및 HBV를 치료하기 위한 다른 약물, 및 이들의 조

합과 조합된다.

[0974]

코로나바이러스 조합 요법

[0975]

일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 동종이량체, 이종이량체, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 리포플렉스, 예컨대 LNP, 및/또는 약제학적 조성물은 렘데시비어와 조합된다.

[0976]

9. 키트

[0977]

본 명세서에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP), 또는 그러한 융합 단백질 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 약제학적 조성물의 하나 이상의 단위 용량을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하는 키트가 추가로 제공된다. 일부 실시 형태에서, 키트는 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP), 또는 그러한 융합 단백질 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 약제학적 조성물의 2개 이상의 단위 용량을 2개 이상의 용기 내에 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키트는 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP), 또는 그러한 융합 단백질 또는 폴리뉴클레오티드 및 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 1 또는 2, 또는 1 내지 3개)의 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물의 하나 이상의 단위 용량을 별도의 용기 내에 포함한다. 하나 이상의 추가의 치료제(예를 들어, 백신접종 및/또는 암 또는 바이러스 감염을 치료하기 위한)는 상기 및 본 명세서에 기재된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 키트는 2개 이상의 단위 용량을 포함하며, 여기서 단위 용량은 동일하다. 일부 실시 형태에서, 키트는 2개 이상의 단위 용량을 포함하며, 여기서 단위 용량은 상이하다.

[0978]

일 실시 형태에서, 키트는 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 성분 중 하나 이상, 예컨대 본 명세서에 제공된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP), 또는 그러한 융합 단백질 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 약제학적 조성물을 함유하는 하나 이상의 용기(예를 들어, 바이알, 앰플, 사전-로딩된 주사기)를 포함하는 하나 이상의 약제학적 팩을 포함한다. 일부 경우에, 키트는 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 함유한다. 일부 실시 형태에서, 키트는 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP), 또는 그러한 융합 단백질 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 약제학적 조성물을 수용액 중에 포함하는 하나 이상의 용기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 수용액은 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 또는 그러한 융합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물을 약 1 mg/ml 내지 약 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10mg/ml, 11 mg/ml, 12 mg/ml, 13 mg/ml, 14 mg/ml, 15 mg/ml, 16 mg/ml, 17 mg/ml, 18 mg/ml, 19 mg/ml, 또는 20 mg/ml 범위의 농도로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키트는 FLT3L-Fc 융합 단백질, 그러한 융합 단백질을 포함하는 동종이량체 또는 이종이량체, 그러한 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 그러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 리포플렉스, 예컨대 지질 나노입자(LNP), 또는 그러한 융합 단백질 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 약제학적 조성물을 동결건조된 형태로 포함하는 하나 이상의 용기를 포함한다.

[0979]

의약품 또는 생물학적 제품의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 통지서가 그러한 용기(들)에 임의로 부착될 수 있으며, 이 통지서는 인간 투여를 위한 제조, 사용, 또는 판매의 기관에 의한 승인을 반영한다.

[0980]

실시예

[0981]

하기 실시예는 청구된 발명을 제한하기 위한 것이 아니라 예시하기 위해 제공된다.

[0982]

실시예 1.

[0983]

상이한 FLT3 작용제 양식의 시험관내 효능

[0984]

본 실시예에서, 본 발명자들은 재조합 리간드, FLT3 리간드-Fc 융합 단백질, 및 항-마우스 FLT3 작용제 항체(비교자 1)를 포함하는 상이한 양식의 FLT3 작용제의 시험관내 효능을 비교하였다. 본 발명자들은 M1 IL-6 분비

검정을 사용하여 시험관내 효능을 시험하였다.

[0985] **방법**

[0986] M1 IL-6 분비 검정: 무린 골수성 백혈병 M1 세포(미국 세포주 은행(ATCC), TIB-192)를 배양물로부터 수집하고, 계수하고, 무혈청 RPMI1640을 이용하여 0.5x10⁶개의 세포/ml로 재현탁시켰다. 96-웰 U-바닥 조직 배양 플레이트에서, 100 μl의 재현탁된 세포(50,000개의 세포)를 각각의 웰에 첨가한 후, 50 μl의 4x 시험 항목을 각각의 웰에 첨가하고, 50 μl의 무혈청 RPMI를 웰당 200 μl의 최종 부피로 웰 내로 첨가하였다. 세포를 37°C에서 하룻밤 인큐베이션하였다. 다음 날에, 세포를 500 g에서 5 분 동안 주위 온도에서 스핀 다운하였다. 이어서, 마우스 IL-6 정량화(Meso Scale Discovery(MSD), 카탈로그 번호 K152AKB-1)를 위해 상청액을 수집하였으며, 이는 제조사의 프로토콜에 따라 수행하였다. FLT3 작용제 화합물의 농도를 IL-6 상청액 농도(pg/mL)에 대해 플로팅하고 4 파라미터 로지스틱(4PL) 회귀 곡선에 적합시킴으로써 각각의 샘플의 EC50 및 Emax 값을 결정하였다.

[0987] **결과**

[0988] 데이터는 용량 의존적 방식으로 M1 세포를 활성화하여 IL-6을 생성함에 있어서 재조합 FLT3-리간드 및 재조합 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질이 FLT3 작용제 항체(비교자 1)보다 우월함을 나타냈다. 이들 데이터는 또한 인간 FLT3-리간드 단백질이 무린 FLT3을 강력하게 활성화할 수 있음을 나타냈다. 이들 결과는 표 1에 요약되고 도 1에 도시된다.

[0989] [표 1]

M1 IL-6 방출 검정에서의 재조합 huFlt3L, 재조합 huFLT3L-Fc, 및 비교자 1에 대한 EC50 및 Emax 값

	항-마우스 FLT3 작용제 항체 (비교자 1)	재조합 huFlt3L-Fc	재조합 huFLT3L
EC50(nM)	4.188	0.117	0.024
Emax(pg/ml)	244.1	516.6	392.3

[0990] 결과는 본 발명자들을 FLT3 작용제로서의 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질을 추가로 추적하도록 유도하였다.

[0992] **실시예 2**

[0993] **상이한 IgG 골격을 갖는 FLT3L-Fc 융합 단백질의 시험관내 효능**

[0994] 본 실시예에서 본 발명자들은, 하나는 무인지 인간 IgG1 골격(서열 번호 1)을 갖고 두번째는 인간 IgG1 골격(서열 번호 21)을 갖는, 상이한 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질 변이체의 시험관내 효능을 비교하였다. 이러한 비교를 위해, 본 발명자들은 AML5 증식 검정을 사용하여 시험관내 효능을 시험하였다.

[0995] **방법**

[0996] AML5 증식 검정: 무혈청 MEM-α를 이용하여 AML5 세포(독일 생물자원센터(DSMZ: Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen), ACC247)를 0/N(18 내지 24 시간) 기아상태에 두었다. 다음 날에, 96-웰 백색 불투명 절반 면적 편평 바닥 TC 플레이트(Costar, 3688)를 사용하여, 웰당 25,000개의 세포를 다양한 화합물로 72 시간 동안 자극하였다. 인큐베이션 중에 플레이트를 통기성 플레이트 밀봉기(Sigma, Z380059-1PAK)로 밀봉하였다. 인큐베이션 후에, 제조사의 권장을 사용하여 CellTiter Glo 검정(Promega, G7571)을 통해 증식을 평가하였다. SpectraMax 플레이트 판독기를 사용하여 발광 신호를 측정하였다. 화합물의 농도를 발광 신호에 대해 플로팅하고 4PL 곡선에 적합시킴으로써 각각의 샘플의 EC50 값을 결정하였다.

[0997] **결과**

[0998] 데이터는 AML5 세포에서 FLT3-의존적 증식을 유도함에 있어서 무인지 IgG1과의 FLT3-리간드 Fc 융합(서열 번호 1) 및 IgG1과의 FLT3-리간드 Fc 융합(서열 번호 21)의 효능이 재조합 인간 FLT3 리간드의 효능과 유사함을 나타냈으며, EC50 값은 0.035 내지 0.04 nM의 범위였다. 결과는 표 2에 요약되고 도 2에 도시된다.

[0999] [표 2]

상이한 IgG 골격을 갖는 FLT3L-Fc 변이체에 의한 AML5 세포의 증식 유도에 대한 EC50 값

EC50(nM)		
제조항 huFLT3L	무한지 IgG1 서열 번호 1	IgG1 서열 번호 21
0.039	0.040	0.035

[1000]

[1001] 실시예 3

[1002] FLT3L EC 도메인 내에 돌연변이를 갖는 FLT3L-Fc 변이체의 시험관내 효능

[1003] 본 실시예에서, 본 발명자들은 상이한 FLT3-리간드 융합 획득(gain-of-fusion) 돌연변이를 함유하는 인간 FLT3-리간드 무한지 인간 IgG1 융합 단백질의 시험관내 효능을 비교하였다. 본 발명자들은 AML5 증식 검정을 사용함으로써 FLT3L 세포의(EC) 도메인 내에 돌연변이(H8Y 및/또는 K84E)를 갖는 FLT3L-Fc 융합 단백질 변이체의 시험관내 효능을 시험하였다. 방법은 실시예 2에 상기 기재된 바와 같다.

[1004] 결과

[1005] 데이터는 AML5 세포에서 FLT3-의존적 증식을 유도함에 있어서 FLT3L 세포의 도메인 내에 기능 획득(gain-of-function) 돌연변이(H8Y 및/또는 K84E; 서열 번호 22, 23, 및 24)를 갖는 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질 변이체의 효능이 인간 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질(서열 번호 1)의 효능보다 대략 2.5x 배 더 높음을 나타냈다. 결과는 표 3에 요약되고 도 3에 도시된다.

[1006] [표 3]

FLT3L EC 도메인 내에 돌연변이를 갖는 FLT3L-Fc 변이체에 의한 AML5 세포의 증식 유도에 대한 EC50 값

EC50(nM)			
hFLT3L ECD 서열 번호 1	hFLT3L ECD(H8Y) 서열 번호 22	hFLT3L ECD(K84E) 서열 번호 23	hFLT3L ECD(H8Y/K84E) 서열 번호 24
0.034	0.014	0.013	0.013

[1007]

[1008] 실시예 4

[1009] 무린 대체물 FLT3-리간드 Fc 융합 변이체의 시험관내 효능

[1010] 본 실시예에서, 본 발명자들은 2개의 무린 대체물 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질을 갖는 인간 FLT3-리간드 무한지 인간 IgG1 융합 단백질의 시험관내 효능을 비교하였다. 이들 무린 대체물 단백질은 무린 IgG2a Fc 영역의 L234A/L235A/P329G 변이체(IgG2a-LALA-PG)에 융합된 야생형 무린 FLT3-리간드 세포의 영역, 또는, 쌍을 이루지 않는 시스테인 불안정성을 제거하기 위해 C136S 돌연변이가 혼입된, 동일한 Fc에 융합된 무린 FLT3-리간드 세포의 영역의 C136S 변이체를 함유하였다. 본 발명자들은 AML5 증식 검정을 사용하여 시험관내 효능을 시험하였다. 방법은 실시예 2에 상기 기재된 바와 같다.

[1011] 결과

[1012] 데이터는 AML5 세포에서 인간 FLT3-의존적 증식을 유도함에 있어서 무린 대체물 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질(서열 번호 19 및 20)의 효능이 인간 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질(서열 번호 1)의 효능과 유사함을 나타냈으며, EC50 값은 0.171 내지 0.078 nM의 범위였다. 결과는 표 4에 요약되고 도 4에 도시된다.

[1013] [표 4]

무린 대체물 FLT3-리간드 Fc 융합 변이체에 의한 AML5 세포의 증식 유도에 대한 EC50 값

EC50(nM)		
서열 번호 1	서열 번호 19	서열 번호 20
0.078	0.171	0.115

[1014]

[1015] 이들 검정 결과 및 다이설파이드-매개 응집의 감소된 위험에 기초하여, 본 발명자들은 마우스 전임상 모델에서 서열 번호 20의 무린 대체물 FLT3-리간드 Fc 융합 변이체의 사용을 계속하였다.

[1016] **실시예 5**

[1017] **상이한 FLT3L-Fc 단백질의 시험관내 효능**

[1018] 본 실시예에서, 본 발명자들은 8개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질의 시험관내 효능을 비교하였다. 본 발명자들은 AML5 증식 검정을 사용하여 시험관내 효능을 시험하였다. 방법은 실시예 2에 상기 기재된 바와 같다.

[1019] **결과**

[1020] 본 발명자들은 AML5 세포에서 FLT3-의존적 증식을 유도함에 있어서, 상이한 Fc 영역을 갖거나 FLT3-리간드 유래의 서열 내에 변형을 함유하는 8개의 인간 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질 변이체(서열 번호 1 내지 8)의 효능을 시험하였다. 시험된 8개의 FLT3L-Fc 변이체는 하기와 같다: 인간 FLT3-리간드 인간 무хин지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 무хин지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 2), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/L235E) 융합 단백질(서열 번호 3), 인간 FLT3-리간드 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 4), 인간 FLT3-리간드(S128A/S151A) 인간 무хин지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 5), 인간 FLT3-리간드($\Delta 5$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6), 인간 FLT3-리간드($\Delta 10$ 아미노산) 인간 무хин지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 7), 또는 인간 FLT3-리간드($\Delta 10$ 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 8). 얻어진 EC50 값은 0.071 내지 0.088 nM의 범위였다. 결과는 표 5에 요약되고 도 5에 도시된다.

[1021] [표 5]

AML5 증식 검정에서의 서열 번호 1 내지 8에 대한 EC50 값

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	EC50(nM)
1	0.080
2	0.083
3	0.088
4	0.073
5	0.078
6	0.078
7	0.071
8	0.075

[1022]

[1023] **실시예 6**

[1024] **상이한 FLT3L-Fc 융합 단백질의 시험관내 FLT3 결합**

[1025] 본 실시예에서, 본 발명자들은 8개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질 변이체의 인간 재조합 FLT3에 대한 시험관내 결합을 비교하였다. 본 발명자들은 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA)을 사용하여 시험관내 FLT3 결합을 시험하였다.

[1026] **방법**

[1027] Flt3L-Fc 융합 단백질 작제물을 연속 희석하고 his-태깅된 재조합 인간 Flt3 수용체(Sino Biologicals)로 코팅된 96-웰 니켈 플레이트(Pierce)에 첨가하였다. 결합된 Flt3L-Fc는 호스래디쉬 퍼옥시다제(Jackson ImmunoResearch)에 접합된 염소 항-인간(H+L) 폴리클로날 항체를 사용하여 검출하였다. TMB 기질을 사용하여 신호를 현상하고, 이어서 켄칭(quenching)한 후에 SpectraMax 플레이트 판독기 상에서 450 nm에서의 흡광도를 판독하였다. Flt3L-Fc 농도를 신호에 대해 플로팅하고 4PL 곡선에 적합시켜 각각의 작제물의 EC50 값을 결정하였다.

[1028] **결과**

[1029] 이들 데이터는 동일한 Fc 동종형(IgG1, 서열 번호 1, 2, 5, 7; 또는 IgG4, 서열 번호 3, 4, 6, 8)의 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질의 경우에 인간 FLT3 수용체에 대한 결합이 유사함을 나타냈다. EC50 값은 IgG1 작제물의 경우에 0.11 내지 0.13 nM, IgG4 작제물의 경우에 0.18 내지 0.22 nM의 범위였다. 이들 데이터는 또한, FLT3-리

간드 부분의 C-말단에서의 짧은 절단(서열 번호 2, 6, 7, 8) 또는 FLT3-리간드에서 N-연결 글리칸을 제거하는 돌연변이(서열 번호 5)가 또한 FLT3에 대한 결합에 미약한 효과를 가졌음을 나타냈다. 결과는 표 6에 요약되고 도 6에 도시된다.

[1030] [표 6]

FLT3L-Fc 서열 번호 1 내지 8에 대한 EC50 값

인간 재조합 FLT3에 대한 결합

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	EC50(nM)
1	0.12
2	0.13
3	0.18
4	0.18
5	0.11
6	0.22
7	0.12
8	0.20

[1031]

[1032] **실시예 7**

[1033] **상이한 FLT3L-Fc 융합 단백질의 시험관내 FcRn 결합**

[1034] 본 실시예에서, 본 발명자들은 8개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질의 인간 재조합 FcRn에 대한 시험관내 결합을 비교하였다. 본 발명자들은 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA)을 사용하여 시험관내 FLT3 결합을 시험하였다.

[1035] **방법**

[1036] Flt3L-Fc 작제물을 연속 희석하고 재조합 인간 FcRn으로 코팅된 96-웰 플레이트에 첨가하였다. 결합된 Flt3L-Fc는 호스래디쉬 퍼옥시다제(Jackson Immunoresearch)에 접합된 당나귀 항-인간(H+L) 항체를 사용하여 검출하였다. TMB 기질을 사용하여 신호를 현상하고, 이어서 켄칭한 후에 SpectraMax 플레이트 판독기 상에서 450 내지 650 nm에서의 흡광도를 판독하였다. Flt3L-Fc 농도를 신호에 대해 플로팅하고 4PL 곡선에 적합시켰다. Fc 동종형 대조군으로서 전장 IgG1 및 IgG4 동종형이 초기 실험에 포함되었다.

[1037] **결과**

[1038] 이들 데이터는, 인간 IgG1 및 IgG4 동종형 항체 대조군에 비교하여, 상이한 Fc 변이체를 갖는 8개의 인간 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질(서열 번호 1 내지 8)의 경우에, 본 검정에서의 인간 FcRn에 대한 결합이 더 약하지만, 서로에 대해서는 상대적으로 유사함을 나타냈다. 서열 번호 1 내지 8의 FLT3L-Fc 변이체 중 어느 것도 최고 시험 농도에서 포화 신호를 나타내지 않았으므로, 표 7에 요약된 FLT3L-Fc 단백질 변이체 샘플에 대한 EC50 값은 단지 추정치이다. 결과는 또한 도 7에 도시된다.

[1039] [표 7]

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호 1 내지 8에 대한 추정 EC50 값

인간 재조합 FcRn에 대한 결합

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	EC50(nM)
1	150.70
2	300.40
3	183.30
4	68.76
5	132.70
6	136.50
7	157.90
8	139.90
hIgG1 동종형	4.46
hIgG4 동종형	25.86

[1040]

[1041] 실시예 8

[1042] 인간 Fc γ RI에 대한 결합에 대해 경쟁하는 FLT3L-Fc 변이체의 능력

[1043] 본 실시예에서, 본 발명자들은 인간 재조합 Fc γ RI에 대한 결합에 대해 인간 IgG 분자와 경쟁하는 8개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질의 시험관내 능력을 비교하였다. Fc γ RI에 대한 결합에 대해 경쟁하는 능력을 평가하기 위해, 본 발명자들은 증폭 발광 근접 등질 검정(amplified luminescent proximity homogeneous assay)(Perkin Elmer에 의한 AlphaScreen®)을 사용하였다.

[1044] 방법

[1045] 바이오티닐화 Fc γ RI 단백질(Sino Biological)을 함유하는 96-웰 플레이트에 Fc γ RI-Fc 작제물의 연속 희석액을 첨가하였다. 인간 IgG 수용자 비드(Perkin Elmer)를 플레이트에 첨가한 후, 스트렙타비딘 공여자 비드(Perkin Elmer)를 첨가하였다. 수용자 비드는 티옥센 유도체를 함유한다. 공여자 비드는 광감작제, 프탈로시아닌을 함유하며, 이는 680 nm에서의 조광시에 주위 산소를 여기된 반응성 형태의 O₂, 일중항 산소(단일 여기 전자를 갖는 분자 산소)로 전환한다. 수용자 비드가 공여자 비드의 200 nm 이내에 존재한다면, 일중항 산소로부터 수용자 비드 내의 티옥센 유도체로 에너지가 전달되고, 후속적으로 결국 520 내지 620 nm에서의 광 생성으로 이어진다. 신호는 EnVision™ 플레이트 판독기(Perkin Elmer) 상에서 측정하였다. Fc γ RI-Fc 농도를 신호에 대해 플로팅하고 4PL 곡선에 적합시켰다. Fc 동종형 대조군으로서 전장 IgG1 및 IgG4 분자가 각각의 플레이트 상에 포함되었다.

[1046] 결과

[1047] 이들 데이터는 상이한 Fc 변이체를 갖는 8개의 인간 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질(서열 번호 1 내지 8) 중 어느 것도 최고 시험 농도에서 Fc γ RI에 대한 결합에 대해 인간 IgG와 완전히 경쟁할 수 없음을 나타냈다. 인간 IgG1 및 IgG4 동종형 항체 대조군 둘 모두는 완전한 용량-반응 곡선을 나타냈으며, IgG4 동종형은 IgG1에 비교하여 감소된 경쟁을 나타냈다. 결과는 표 8에 요약되고 도 8에 도시된다.

[1048] [표 8]

Fc γ RI에 대한 결합에 대해 경쟁하는 FLT3L-Fc 변이체의 능력에 대한 EC50 값

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	EC50(nM)
1	NA
2	NA
3	NA
4	NA
5	NA
6	NA
7	NA
8	NA
hIgG1 동종형	4.44
hIgG4 동종형	13.62

[1049]

[1050] 실시예 9

[1051] 인간 Fc γ RIIIa에 대한 결합에 대해 경쟁하는 FLT3L-Fc 변이체의 능력

[1052] 본 실시예에서, 본 발명자들은 인간 재조합 Fc γ RIIIa(V-변이체)의 결합에 대해 인간 IgG 분자와 경쟁하는 8개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질의 시험관내 능력을 비교하였다. Fc γ RIIIa에 대한 결합에 대해 경쟁하는 능력을 평가하기 위해, 본 발명자들은 Perkin Elmer에 의한 AlphaScreen®을 사용하였다. 방법은 실시예 8에 기재된 것들과 유사하다.

[1053] 방법

[1054] 바이오티닐화 Fc γ RIIIa(Val176 변이체) 단백질(Sino Biological)을 함유하는 96-웰 플레이트에 Flt3L-Fc 작제물의 연속 희석액을 첨가하였다. 인간 IgG 수용자 비드(Perkin Elmer)를 플레이트에 첨가한 후, 스트렙타비딘 공여자 비드(Perkin Elmer)를 첨가하고, EnVision™ 플레이트 판독기 상에서 신호를 측정하였다. Flt3L-Fc 농도를 신호에 대해 플로팅하고 4PL 곡선에 적합시켰다. Fc 동종형 대조군으로서 전장 IgG1 및 IgG4 분자가 각각의 플레이트 상에 포함되었다.

[1055] 결과

[1056] 이들 데이터는 상이한 Fc 변이체를 갖는 8개의 인간 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질(서열 번호 1 내지 8) 중 어느 것도 최고 시험 농도에서 Fc γ RIIIa(Val176 변이체)에 대한 결합에 대해 인간 IgG와 완전히 경쟁할 수 없음을 나타냈다. 단지 인간 IgG1 동종형 대조군만이 완전한 용량-반응 곡선을 나타냈다. 결과는 표 9에 요약되고 도 9에 도시된다.

[1057] [표 9]

Fc γ RIIIa에 대한 결합에 대해 경쟁하는 FLT3L-Fc 변이체의 능력에 대한 EC50 값

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	EC50(nM)
1	NA
2	NA
3	NA
4	NA
5	NA
6	NA
7	NA
8	NA
hIgG1 동종형	32.09
hIgG4 동종형	325.90

[1058]

[1059] 실시예 10

[1060] **인간 C1q에 대한 FLT3L-Fc 변이체의 시험관내 결합**

[1061] 본 실시예에서, 본 발명자들은 8개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질의 인간 재조합 보체 단백질, C1q에 대한 시험관내 결합을 비교하였다. C1q에 대한 결합을 평가하기 위해, 본 발명자들은 ELISA를 사용하였다.

[1062] **방법**

[1063] Flt3L-Fc 작제물의 연속 희석액을 96-웰 플레이트 상에 고정화한 후, 재조합 인간 C1q 단백질(Fitzgerald)과 함께 인큐베이션하였다. 호스래디쉬 퍼옥시다제(BioRad)에 접합된 양 항-C1q 항체를 사용하여 결합을 검출하였다. TMB 기질을 사용하여 신호를 현상하고, 이어서 켄칭한 후에 SpectraMax 플레이트 판독기 상에서 450 내지 650 nm에서의 흡광도를 판독하였다. Flt3L-Fc 농도를 신호에 대해 플로팅하고 4PL 곡선에 적합시켰다. Fc 동종형 대조군으로서 전장 IgG1 및 IgG4 분자가 각각의 플레이트 상에 포함되었다.

[1064] **결과**

[1065] 이들 데이터는 상이한 Fc 변이체를 갖는 8개의 인간 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질(서열 번호 1 내지 8)에 C1q 결합 능력이 없음을 나타냈다. 인간 IgG1 및 IgG4 동종형 대조군 둘 모두는 C1q에 대한 결합을 나타냈으며, IgG4 동종형은 IgG1에 비교하여 감소된 결합을 나타냈다. 결과는 표 10에 요약되고 도 10에 도시된다.

[1066] [표 10]

인간 C1q에 대한 FLT3L-Fc 변이체 결합에 대한 EC50 값

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	EC50(nM)
1	NA
2	NA
3	NA
4	NA
5	NA
6	NA
7	NA
8	NA
hIgG1 동종형	8.40
hIgG4 동종형	16.69

[1067]

[1068] **실시예 11**

[1069] **마우스에서의 FLT3L-Fc 변이체의 시험관내 약동학**

[1070] 본 실시예에서, 본 발명자들은 C57B1/6 마우스에서 8개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질의 단일 용량 약동학을 비교하였다.

[1071] **방법**

[1072] FLT3L-Fc 변이체(서열 번호 1 내지 8)를 수컷 C57B1/6 마우스 n=4/군(Covance, Wi)에 5 mg/kg으로 단일 복강내 (IP) 주사를 통해 투여하여 이들의 기본 약동학(PK) 프로파일을 특성화하였다. 마우스로부터 수집된 일련의 혈청 샘플을 제조사의 설명서에 따라 U-PLEX FLT3L 검정(Mesos Scale Discovery, MSD)을 사용하여 분석하였다. 1/Y2 가중을 갖는 4-파라미터 로지스틱 모델에 적합된 스파이킹된 마우스 매트릭스에서 보정 곡선은 각각의 개별 FLT3-리간드 융합 단백질을 참조 표준으로서 사용하였다. 보정 곡선에 역-적합된(back-fitted) 전기화학발광 신호로부터 분석물 농도를 결정하였다. 혈청 농도-시간 프로파일을 사용하여 비-구획 PK 분석에 의한 평균 ± SD 혈청 PK 파라미터를 계산하였다. 면역원성의 발생으로 인해 제7일까지 곡선하 면적(AUC0-7d)을 결정하였다. 불완전 말단 외삽(terminal extrapolation)으로 인해 표 11에 보고된 클리어런스(C1/F) 및 반감기 값은 추정치로 간주된다.

[1073] **결과**

[1074] 약동학 분석은 8개의 Fc-융합 모두가 천연 인간 Flt3L에 비교하여 AUC 노출을 대략 5 내지 12-배 만큼 유의하게 향상시켜, 감소된 FLT3-리간드 클리어런스를 유발하고 반감기를 연장함을 나타냈다(표 11). 비글리코실화 FLT3L-Fc 변이체(서열 번호 5)가 최고 AUC 노출을 가졌으므로, 본 발명자들은 약동학에 대한 N-연결 글리코실화의 잠재적 역할을 추가로 관찰하였다. 추가로, 본 발명자들은 Expi293 또는 ExpiCHO 세포에서 생성된 서열 변

호 1에 상응하는 샘플에 대한 데이터를 비교함으로써 명백한 PK의 세포주 의존적 차이를 관찰했다. 결과는 표 11에 요약되고 도 11a 및 도 11b에 도시된다.

[1075] [표 11]

C57BL/6 마우스에서의 서열 번호 1 내지 8에 대한 단일-용량 약동학 값.

서열 번호	AUC _{0-7d} ($\mu\text{g}^*\text{d}/\text{mL}$)	Cl/F*($\text{mL}/\text{d}/\text{kg}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	반감기*(d)
1 - Expi293	209 ± 28.2	13.3 ± 2.26	46.8 ± 9.72	6.54 ± 0.653
1 - ExpiCHO	159 ± 29.6	20.9 ± 7.07	34.8 ± 7.45	5.15 ± 1.40
2	171 ± 45.7	18.9 ± 6.11	38.9 ± 8.13	5.34 ± 0.795
3	131 ± 9.60	28.9 ± 2.83	29.7 ± 4.00	3.64 ± 0.313
4	128 ± 37.4	33.3 ± 9.38	33.3 ± 8.80	3.34 ± 0.162
5	287 ± 71.4	8.72 ± 2.38	54.1 ± 13.4	8.02 ± 3.24
6	205 ± 8.77	15.9 ± 3.10	42.3 ± 1.57	5.10 ± 1.54
7	143 ± 26.1	25.1 ± 6.38	33.0 ± 7.63	4.63 ± 1.00
8	158 ± 52.3	24.4 ± 8.02	31.9 ± 11.4	4.16 ± 0.238
제조합 huFLT3L	23.5 ± 3.84	215 ± 35.4	17.1 ± 4.51	0.785 ± 0.0441

[1076] *불완전 달단 외삽으로 인해 Cl/F 및 반감기는 Fc-융합에 대한 추정치임.

[1077] 실시예 12

[1078] cDC1의 증식 및 확장을 촉진하는 FLT3L-Fc 변이체의 능력

[1079] 본 실시예에서, 본 발명자들은 C57BL/6에서 통상적인 수지상 세포 아형 1(cDC1)을 확장시키고 그의 증식을 유도하는 8개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질(서열 번호 1 내지 8)의 능력을 비교하였다.

[1080] 방법

[1081] 주사 후 제11일에 도 11로부터의 C57BL/6 마우스로부터 비장을 4°C에서 HypoThermosol 용액(BioLife Solutions) 중에 수확하였다. 이어서, 제조사의 프로토콜에 따라 가열기가 있는 gentleMACS 분해기(Miltenyi Biotec)를 사용함으로써 비장을 분해하였다. 효소 분해 후에, 세포 현탁액을 70 μm 세포 여과기를 통해 여과하였다. 잔류하는 튜브 및 여과기를 15 내지 20 ml의 RPMI로 1x 행구고 나머지 샘플과 함께 수집하였다. 세포를 실온에서 500 g로 5 분 동안 원심분리하였다. 상청액을 폐기하고 세포를 PBS로 1x 세척하였다. 실온에서 1 내지 2 분 동안 각각의 샘플에 2 ml의 ACK 용해를 첨가함으로써 잔류 적혈구를 용해시켰다. FACS 염색 완충액(BD Bioscience)을 샘플에 첨가하여 ACK 용해 활성을 정지시켰다. 세포를 스핀 다운하고 PBS로 추가로 세척하였다. 이어서, 샘플을 Live/Dead Fixable Aqua Dead Cell Stain Kit(ThermoFisher)로 1:750 희석에서 15 분 동안 4°C에서 염색하였다. 세포를 FACS 염색 완충액으로 2x 세척한 후, 30 분 동안 4°C에서 Fc 차단하였다. 차단된 샘플에 FACS 항체(Biolegend)를 직접 첨가하고 Fc 차단의 세척 또는 스피닝 다운 없이 4°C에서 30 분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 2x 세척하고, 염색 완충액에 재현탁시키고, LSR Fortessa FACS 분석기에 의해 분석하였다. 원 데이터는 FlowJo X(BD Bioscience)에 의해 분석하였다.

[1082] 결과

[1083] 데이터는 마우스에서 제11일에 생체내에서 비장의 통상적인 수지상 세포 아형 1(cDC1)을 확장시키는 상이한 Fc 변이체를 갖는 8개의 인간 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질(서열 번호 1 내지 8)의 능력이 제0일에 단일 용량 투여 후의 제조합 FLT3-리간드의 능력보다 더 큼을 나타냈다. 결과는 표 12에 요약되고 도 12에 도시된다.

[1084] [표 12]

제 0 일에 FLT3L-Fc 변이체 서열 번호 1 내지 8 을 주사한 C57Bl/6 마우스에서 제 11 일의 비장 cDC1 의 평균 빈도

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	총 MNC 중의 % cDC1
1 - Expi293	19.8
1 - ExpiCHO	17.9
2	17.85
3	14.8
4	11.62
5	20.2
6	15.05
7	14.62
8	12.87
제조함 huFLT3L	2.8
기준선	1.36

[1085]

[1086] **실시예 13**

[1087] **세포 증식 검정에서의 FLT3L-Fc 변이체의 시험관내 효능**

[1088] 본 실시예에서, 본 발명자들은 4개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질, 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1 융합 단백질(서열 번호 1), 인간 FLT3-리간드(Δ5 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A) 융합 단백질(서열 번호 6), 인간 FLT3-리간드 인간 무힌지 IgG1(M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 9), 또는 인간 FLT3-리간드(Δ5 아미노산) 인간 IgG4(S228P/F234A/L235A/M252Y/S254T/T256E) 융합 단백질(서열 번호 14)의 시험관내 효능을 비교하였다. 시험관내 효능을 평가하기 위해, 본 발명자들은 AML5 세포 증식 검정을 사용하였다. 방법은 실시예 5에 상기 기재된 바와 같다.

[1089] **결과**

[1090] 이들 데이터는 AML5 세포에서 FLT3-의존적 증식을 유도함에 있어서 상이한 Fc 변이체를 갖는 4개의 인간 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질(서열 번호 1, 6, 9, 및 14)의 효능이 유사함을 나타냈으며, EC50 값은 0.037 내지 0.050 nM의 범위였다. 결과는 표 13에 요약되고 도 13에 도시된다.

[1091] [표 13]

AML5 증식 검정에서의 FLT3L-Fc 변이체 서열 번호 1, 6, 9, 및 14 에 대한 EC50 값

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	EC50(nM)
1	0.050
6	0.048
9	0.037
14	0.046

[1092]

[1093] **실시예 14**

[1094] **cDC1 분화 검정에서의 FLT3L-Fc 변이체의 시험관내 효능**

[1095] 본 실시예에서, 본 발명자들은 인간 골수 CD34+ 줄기 세포를 통상적인 수지상 세포 아형 1(cDC1)로 분화시키는 4개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질의 시험관내 효능을 비교하였다.

[1096] **방법**

[1097] 96-웰 편평-바닥 조직 배양 플레이트(Falcon, 353072)를 하기와 같이 제조함 DLL1(R&D Systems, 1818-DL-050)로 코팅하였다. DLL1은 PBS 중에 재구성되어 500 μg/ml의 스톱 용액을 생성하였다. 스톱 용액을 DPBS(Corning, 21-030-CV)에 5 μg/ml의 최종 작업 농도로 희석하고, 이중의 100 μl를 각각의 웰 내로 플레이팅 하였다. 플레이트를 밀봉하고 4℃에서 하룻밤 편평한 표면 상에 두었다.

[1098] 13 명의 건강한 공여자로부터의 골수 CD34+ 줄기 세포를 37℃ 수조 내에서 해동시키고 완전 배지(Alpha-Mem(Gibco, 12561056), 10% 열-비활성화 FCS, 1x Pen/Strep) 내로 이전하였다. 세포를 회수하기 위해, 웰당

20,000개의 세포를 96-웰 등근 바닥 조직 배양 플레이트 내로 플레이팅하였다.

[1099] 다음 날에, DLL1 코팅된 플레이트를 DBPS로 3x 세척한 후, 웰당 10,000개의 회수된 세포를 20 ng/ml 인간 GM-CSF, 20 ng/ml 인간 SCF, 2.5 ng/ml 인간 IL-4, 및 다양한 시험 항목과 함께 배양하였다. 제6일에, 배지의 절반을 제거하고 신선한 사이토카인 및 화합물을 세포에 첨가하였다. 제14일에, 세포를 수집하였다. 이어서, 염색 항체를 세포에 첨가하고 30 분 동안 4°C에서 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 FACS 염색 완충액으로 2회 세척하고 LSR Fortessa FACS 분석기(BD Bioscience)로 분석하였다. 원 데이터는 FlowJo X(BD Bioscience)에 의해 분석하였다.

[1100] **결과**

[1101] 이들 데이터는 1차 인간 CD34+ 골수 줄기 세포로부터 시험관내에서 cDC1 분화를 유도함에 있어서 상이한 Fc 변이체를 갖는 4개의 인간 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질(서열 번호 1, 6, 9, 및 14)의 효능이 유사함을 나타냈으며, EC50 값은 0.788 내지 1.252 nM의 범위였다. 결과는 표 14에 요약되고 도 14에 도시된다.

[1102] [표 14]

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호 1, 6, 9, 및 14에 상응하는 단백질에 의한 인간 CD34+ 줄기 세포의 cDC1로의 분화에 대한 EC50 값

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	EC50(nM)
1	1.252
6	1.031
9	0.915
14	0.788

[1103]

[1104] **실시예 15**

[1105] **cDC1 생존을 촉진함에 있어서 FLT3L-Fc 변이체의 시험관내 효능**

[1106] 본 실시예에서, 본 발명자들은 인간 PBMC-유래 통상적인 수지상 세포 아형 1(cDC1)의 생존을 향상시키는 4개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질의 시험관내 효능을 비교하였다.

[1107] **방법**

[1108] 16개의 신선한 인간 건강한 공여자 PBMC를 PPA Research Group Inc.로부터 얻었다. EasySep Human Pan-DC Pre-Enrichment Kit(Stemcell Technologies, Inc, 19251)에 대한 제조사의 프로토콜에 따라, PBMC로부터 Pan-DC를 분리하였다. 이어서, Pan-DC를 eBioscience Cell Proliferation Dye efluor 450(Invitrogen, 65-0842-85)으로 8 분 동안 37°C 수조 내에서 염색하였다. 세포 증식 염료로 염색한 후, 세포를 2x 세척하고 완전 RPMI 로 재현탁시켰다. 웰당 100,000개의 세포를 96-웰 등근 바닥 조직 배양 플레이트 내로 플레이팅하고 화합물의 적정을 웰당 200 ul의 최종 부피로 세포에 첨가하였다. 플레이트를 통기성 플레이트 밀봉기(Breathe Easy Sealing Membrane, Millipore Sigma, Z380059-1Pak)로 밀봉한 후에 4 일 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 세포를 FACS 염색 완충액으로 세척하고 10 분 이상 동안 4°C에서 Fc 차단하였다(Human TruStain FcX Biolegend, 422302). 이어서, 염색 항체를 세포에 직접 첨가하고 30 분 동안 4°C에서 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 FACS 염색 완충액으로 2회 세척하고 LSR Fortessa FACS 분석기(BD Bioscience)로 분석하였다. 원 데이터는 FlowJo X(BD Bioscience)에 의해 분석하였다.

[1109] **결과**

[1110] 데이터는 시험관내에서 1차 인간 cDC1 생존을 향상시킴에 있어서 상이한 Fc 변이체를 갖는 4개의 인간 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질(서열 번호 1, 6, 9, 및 14)의 효능이 유사함을 나타냈으며, EC50 값은 0.067 내지 0.102 nM의 범위였다. 결과는 표 15에 요약되고 도 15에 도시된다.

[1111] [표 15]

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호 1, 6, 9, 및 14에 상응하는 단백질에 의한 cDC1 생존 촉진에 대한 EC50 값

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	EC50(nM)
1	0.067
6	0.102
9	0.102
14	0.087

[1112]

[1113] 실시예 16

[1114] FLT3에 대한 FLT3L-Fc 변이체의 시험관내 결합

[1115] 본 실시예에서, 본 발명자들은 4개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질의 인간 재조합 FLT3에 대한 시험관내 결합을 ELISA에 의해 비교하였다. 방법은 실시예 6에 상기 기재된 바와 같다.

[1116] 결과

[1117] 이들 데이터는 인간 FLT3 수용체에 대한 결합이 상이한 Fc 변이체를 갖는 4개의 인간 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질(서열 번호 1, 6, 9, 및 14) 사이에서 유사함을 나타냈으며, EC50 값은 0.70 내지 0.92 nM의 범위였다. 결과는 표 16에 요약되고 도 16에 도시된다.

[1118] [표 16]

인간 재조합 FLT3에 대한 FLT3L-Fc 변이체 서열 번호 1, 6, 9, 및 14 결합에 대한 EC50 값

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	EC50(nM)
1	0.81
6	0.70
9	0.88
14	0.92

[1119]

[1120] 실시예 17

[1121] FcRn에 대한 FLT3L-Fc 변이체의 시험관내 결합

[1122] 본 실시예에서, 본 발명자들은 4개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질의 인간 재조합 FcRn에 대한 시험관내 결합을 ELISA에 의해 비교하였다. 방법은 실시예 7에 상기 기재된 바와 같다.

[1123] 결과

[1124] 데이터는 인간 IgG Fc 영역 내의 M252Y/S254T/T256E 돌연변이가, 이들 돌연변이가 없는 그들의 대응물(서열 번호 1 및 6)에 비교하여, 서열 번호 9 및 14에 대한 개선된 FcRn 결합을 유발함을 나타냈다. IgG4 형식(서열 번호 6 및 14)에서의 2-배 증가에 비교하여, 무한지 IgG1 형식(서열 번호 1 및 9)에서 FcRn에 대해 FcRn 결합의 38-배 증가가 관찰되었다. 결과는 표 17에 요약되고 도 17에 도시된다.

[1125] [표 17]

인간 재조합 FcRn에 대한 FLT3L-Fc 변이체 서열 번호 1, 6, 9, 및 14 결합에 대한 EC50 값

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	EC50(nM)
1	2332
6	365.00
9	61
14	178

[1126]

[1127] 실시예 18

[1128] 인간 Fc γ RI에 대한 결합에 대해 경쟁하는 FLT3L-Fc 변이체의 능력

[1129] 본 실시예에서, 본 발명자들은 인간 재조합 Fc γ RI의 결합에 대해 인간 IgG 분자와 경쟁하는 4개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질의 시험관내 능력을 비교하였다. Fc γ RI에 대한 결합에 대해 경쟁하는 능력을 평가하기 위해, 본 발명자들은 증폭 발광 근접 등질 검정(Perkin Elmer에 의한 AlphaScreen®)을 사용하였다. 방법은 실시예 8에 상기 기재된 바와 같다.

[1130] **결과**

[1131] 이들 데이터는 상이한 Fc 변이체를 갖는 4개의 인간 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질(서열 번호 1, 6, 9, 및 14) 중 어느 것도 최고 시험 농도에서 Fc γ RI에 대한 결합에 대해 인간 IgG와 완전히 경쟁할 수 없음을 나타냈다. 인간 IgG1 및 IgG4 동종형 항체 대조군 둘 모두는 완전한 용량-반응 곡선을 나타냈으며, IgG4 동종형은 IgG1에 비교하여 감소된 경쟁을 나타냈다. 결과는 표 18에 요약되고 도 18에 도시된다.

[1132] [표 18]

인간 재조합 Fc γ RI에 대한 결합에 대해 인간 IgG 분자와 경쟁하는 FLT3L-Fc 변이체 서열 번호 1, 6, 9, 및 14의 능력에 대한 EC50 값

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	EC50(nM)
1	NA
6	NA
9	NA
14	NA
hIgG1 동종형	5.25
hIgG4 동종형	14.54

[1133]

[1134] **실시예 19**

[1135] **인간 Fc γ RIIIa에 대한 결합에 대해 경쟁하는 FLT3L-Fc 변이체의 능력**

[1136] 본 실시예에서, 본 발명자들은 인간 재조합 Fc γ RIIIa(Val176 변이체)의 결합에 대해 인간 IgG 분자와 경쟁하는 4개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질의 시험관내 능력을 비교하였다. Fc γ RIIIa에 대한 결합에 대해 경쟁하는 능력을 평가하기 위해, 본 발명자들은 증폭 발광 근접 등질 검정(Perkin Elmer에 의한 AlphaScreen®)을 사용하였다. 방법은 실시예 9에 상기 기재된 바와 같다.

[1137] **결과**

[1138] 결과는 상이한 Fc 변이체를 갖는 4개의 인간 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질(서열 번호 1, 6, 9, 및 14) 중 어느 것도 Fc γ RIIIa(Val176 변이체)에 대한 결합에 대해 인간 IgG와 완전히 경쟁할 수 없음을 나타냈다. 단지 인간 IgG1 동종형 항체 대조군만이 완전한 용량-반응 곡선을 나타냈다. 결과는 표 19에 요약되고 도 19에 도시된다.

[1139] [표 19]

인간 재조합 Fc γ RIIIa(V-변이체)에 대한 결합에 대해 인간 IgG와 경쟁하는 FLT3L-Fc 변이체 서열 번호 1, 6, 9, 및 14의 능력에 대한 EC50 값

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	EC50(nM)
1	NA
6	NA
9	NA
14	NA
hIgG1 동종형	38.80
hIgG4 동종형	368.30

[1140]

[1141] **실시예 20**

[1142] **인간 C1q에 대한 FLT3L-Fc 변이체의 시험관내 결합**

[1143] 본 실시예에서, 본 발명자들은 4개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질의 인간 재조합 C1q에 대한 시험관내 결합을 비교하였다. C1q에 대한 시험관내 결합을 평가하기 위해, 본 발명자들은 ELISA를 사용하였다. 방법은 실시예 10에 상기 기재된 바와 같다.

[1144] 결과

[1145] 이들 테이더는 상이한 Fc 변이체를 갖는 4개의 인간 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질(서열 번호 1, 6, 9, 및 14)에 C1q 결합 능력이 없음을 나타냈다. 인간 IgG1 및 IgG4 동종형 대조군 둘 모두는 C1q에 대한 결합을 나타냈으며, IgG4 동종형은 IgG1에 비교하여 감소된 결합을 나타냈다. 결과는 표 20에 요약되고 도 20에 도시된다.

[1146] [표 20]

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호 1, 6, 9, 및 14에 대한 EC50 값

인간 재조합 C1q에 대한 결합

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	EC50(nM)
1	NA
6	NA
9	NA
14	NA
hIgG1 동종형	8.44
hIgG4 동종형	13.71

[1147]

[1148] 실시예 21

[1149] 사이노몰구스 마카크에서의 FLT3L-Fc 변이체의 단일 용량 약동학

[1150] 본 실시예에서, 본 발명자들은 사이노몰구스 마카크에서 4개의 상이한 인간 FLT3-리간드 인간 Fc 융합 단백질의 단일 용량 약동학을 비교하였다.

[1151] 방법

[1152] 4개의 FLT3L-Fc 변이체(서열 번호 1, 6, 9, 및 14)를 사이노몰로구스 마카크 n=3/군(Covance, TX)에 0.5 mg/kg 으로 단일 정맥내(IV) 및 피하(SC) 주사를 통해 투여하여 이들의 기본 PK 프로파일을 특성화하였다. 마카크로부터 수집된 일련의 혈청 샘플을 제조사의 설명서에 따라 U-PLEX FLT3L 검정(Meso Scale Discovery, MSD)을 사용하여 분석하였다. 1/Y2 가중을 갖는 4-파라미터 로지스틱 모델에 적합된 스파이킹된 마카크 매트릭스에서 보정 곡선은 각각의 개별 FLT3-리간드 융합 단백질을 참조 표준으로서 사용하였다. 보정 곡선에 역-적합된 전기화학발광 신호로부터 분석물 농도를 결정하였다. 혈청 농도-시간 프로파일을 사용하여 비-구획 PK 분석에 의한 평균 ± SD 혈청 PK 파라미터를 계산하였다.

[1153] 결과

[1154] 약동학(PK) 분석은 4개의 Fc-융합 모두가 IgG-유사 약동학을 가졌음을 나타냈으며, 사이노몰로구스 마카크에서의 IV 투여 후에 C1 값은 4.71 내지 7.74 mL/d/kg의 범위였다(표 21). 피하 투여 후에 유사한 약동학이 관찰되었으며, 생체이용률은 66.8 내지 91.4%의 범위였다. M252Y/S254T/T256E 변형을 함유하는 서열 번호 9 및 14는 변형되지 않은 서열에 비해 클리어런스가 감소되었으며, 이는 개선된 FcRn 결합과 일치한다. 결과는 표 21에 요약되고 도 21a 및 도 21b에 도시된다.

[1155] [표 21]

사이노몰구스 마카크에서의 FLT3L-Fc 변이체 서열 번호 1, 6, 9, 및 14에 대한 단일 용량 PK 값

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	정맥내		피하	
	AUC _{0-∞} (μg*d/mL)	Cl(mL/d/kg)	AUC _{0-∞} (μg*d/mL)	Cl/F(mL/d/kg)
1	59.3 ± 5.29	7.74 ± 1.35	54.2 ± 5.04	9.29 ± 0.91
6	82.4 ± 15.6	6.23 ± 1.31	66.2 ± 20.1	7.98 ± 2.10
9	73.8 ± 12.2	6.89 ± 1.08	49.3 ± 3.36	9.16 ± 1.01
14	107 ± 11.6	4.71 ± 0.502	79.4 ± 30.4	7.04 ± 3.27

[1156]

[1157] 실시예 22

[1158] **사이노물구스 마카크에서 cDC1 증식을 촉진하는 FLT3L-Fc 변이체의 능력**

[1159] 본 실시예에서, 본 발명자들은 사이노물구스 마카크에서 통상적인 수지상 세포 아형 1(cDC1)의 증식 및 확장을 유도하는 4개의 상이한 FLT3L-Fc 변이체(서열 번호 1, 6, 9, 및 14)의 능력을 비교하였다.

[1160] **방법**

[1161] 제0일에 서열 번호 1, 6, 9, 또는 14 중 하나를 투여한 사이노물구스 마카크로부터의 전혈 샘플을 표시된 시점에 소듐 헤파린 채혈 튜브 내로 인출하였다. FACS 항체 및 Fc 차단제를 함유하는 FACS 튜브에 각각의 샘플 100 마이크로리터를 이전하였다. 세포를 실온에서 20 분 동안 인큐베이션한 후, 1X DPBS-CMF로 2회 세척하였다. 이어서, 잔류 적혈구를 암소에서 8 내지 12 분 동안 실온에서 1 mL의 1X FACS Lyse(BD Biosciences)로 용해시켰다. 인큐베이션 후에, 샘플을 원심분리하고 1X DPBS-CMF(1 mL)를 첨가함으로써 1회 세척하였다. 이어서, Canto FACS 분석기(BD Biosciences) 상의 획득을 위해 샘플을 125 µL의 1X DPBS-CMF 및 100 µL의 CountBright Beads에 재현탁시켰다. 원 데이터는 FlowJo X(BD Bioscience)에 의해 분석하였다.

[1162] **결과**

[1163] 이들 데이터는 단일-용량 정맥내 또는 피하 투여 후 제0일 내지 제14일에 사이노물구스 마카크의 말초 혈액에서 통상적인 수지상 세포 아형 1(cDC1)을 확장시키는 상이한 Fc 변이체를 갖는 4개의 인간 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질(서열 번호 1, 6, 9, 및 14)의 유사한 능력을 나타냈다. 시험 항목 투여 후 제14일 내지 제38일에 각각의 군의 cDC1 개수는, 도 21에 나타낸 바와 같은 FLT3-리간드 Fc 융합 단백질의 혈청 수준의 상응하는 감소와 유사한 속도로, 기준선 수준까지 점진적으로 감소하였다. 이들 결과는 도 22a 및 도 22b에 도시된다.

[1164] **실시예 23**

[1165] **뮤린 대체물 FLT3L-Fc 융합 단백질의 항종양 활성**

[1166] 본 실시예에서, 본 발명자들은 마우스 종양 모델에서 뮤린 대체물 FLT3L-Fc 융합 단백질(서열 번호 20)의 항종양 활성을 나타냈다.

[1167] **방법**

[1168] 주령 8 주의 C57Bl/6 마우스(Jackson Laboratory)에 2.5x10⁵개의 MC38 세포를 피하 접종하였다. 이어서, 제0일에 종양 부피가 45 내지 55 mm³에 도달했을 때 마우스를 무작위배정하고, 동일한 날 이내에 표시된 농도로 서열 번호 20 또는 Fc-사일런트(N297A) 마우스 IgG2a 동종형 대조군을 복강내 투여하였다. 캘리퍼를 사용하여 주 3회 종양을 측정하였다. 종양 부피는 하기 방정식을 사용하여 계산하였다: (최장 직경* 최단 직경²)/2.

[1169] **결과**

[1170] 데이터는 제0일에 마우스 FLT3-리간드 Fc-융합 단백질(서열 번호 20)에 의한 단일-용량 복강내 투여 후의 C57Bl/6 마우스에서의 MC38 종양의 용량-의존적 종양 성장 억제를 나타냈다. 150 µg/kg, 750 µg/kg, 및 3750 µg/kg의 서열 번호 20을 투여한 군은 동종형 대조군에 비교하여 유의하게 더 느린 종양 성장 속도를 나타낸다. 결과는 표 22에 요약되고 도 23에 도시된다.

[1171] [표 22]

MC38 마우스 종양 모델에서 동종형 대조군에 비해 서열 번호 20에 대한 용량-후 제 14일의 종양 성장 억제(TGI)

용량	TGI(%)	p-값
3750 µg/kg	52.67	< 0.0001
750 µg/kg	38.68	< 0.0001
150 µg/kg	14.51	< 0.0035
30 µg/kg	-2.35;	유의하지 않음

[1172]

[1173] **실시예 24**

[1174] **종양 보유 마우스에서의 cDC1의 종양내 및 말초 확장**

[1175] 본 실시예에서, 본 발명자들은 뮤린 대체물(서열 번호 20)을 사용하여 FLT3L-Fc 융합 단백질에 의해 종양 보유 마우스 내의 통상적인 수지상 세포 아형 1(cDC1)의 종양내 및 말초 확장을 나타냈다.

[1176] **방법**

[1177] 투여 후 제7일에 종양 및 비장을 수확하고 CRO로부터의 HypoThermosol 용액(BioLife Solutions) 중에 4°C에서 O/N 수송하였다. 이어서, 제조사의 프로토콜에 따라 가열기가 있는 gentleMACS 분해기(Miltenyi Biotec)를 사용하여 종양 및 비장을 분해하였다. 효소 분해 후에, 세포 현탁액을 70 μm 세포 여과기를 통해 여과하였다. 잔류하는 튜브 및 여과기를 15 내지 20 ml의 RPMI로 1x 헹구고 나머지 샘플과 함께 수집하였다. 세포를 실온에서 500×g로 5 분 동안 원심분리하였다. 상청액을 폐기하고 세포를 PBS로 1x 세척하였다. 실온에서 1 내지 2 분 동안 각각의 샘플에 2 ml의 ACK 용해 완충액을 첨가함으로써 비장으로부터의 잔류 적혈구를 용해시켰다. FACS 염색 완충액(BD Bioscience)을 샘플에 첨가하여 ACK 용해 활성을 정지시켰다. 세포를 스핀 다운하고 PBS로 추가로 세척하였다. 이어서, 샘플을 Live/Dead Fixable Aqua Dead Cell Stain Kit(ThermoFisher)로 1:750 희석에서 15 분 동안 4°C에서 염색하였다. 제조사의 프로토콜에 따라 123count eBeads(eBiosciences)에 의한 계수를 위해 각각의 샘플로부터 10 마이크로리터의 세포를 취하였다. 세포를 FACS 염색 완충액으로 2x 세척한 후, 30 분 동안 4°C에서 Fc 차단하였다. 차단된 샘플에 FACS 항체(Biolegend)를 직접 첨가하고 Fc 차단의 세척 또는 스피닝 다운 없이 4°C에서 30 분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 2x 세척하고, 염색 완충액에 재현탁시키고, LSR Fortessa FACS 분석기에 의해 분석하였다. 원 데이터는 FlowJo X(BD Bioscience)에 의해 분석하였다.

[1178] **결과**

[1179] 결과는 제0일에 마우스 대체물 FLT3-리간드 Fc-융합 단백질(서열 번호 20)에 의한 단일-용량 복용내 투여 후의 MC38 종양 모델에서의 종양(도 24a) 또는 비장(도 24b) 내의 통상적인 수치상 세포 아형 1(cDC1) 개수의 용량-의존적 증가를 나타냈다. 750 μg/kg 및 3750 μg/kg의 서열 번호 20을 투여한 군은 동종형 군에 비교하여 종양 내의 cDC1 개수의 유의한 증가를 나타낸 한편, 750 μg/kg 및 3750 μg/kg의 서열 번호 20을 투여한 군은 동종형 군에 비교하여 비장 내의 cDC1 개수의 유의한 증가를 나타낸다. 750 μg/kg 및 3750 μg/kg의 서열 번호 20을 투여한 군에서 종양 및 비장 내의 cDC1 개수의 유사한 증가가 관찰되었다. 결과는 표 23에 요약되고 도 24에 도시된다.

[1180] [표 23]

MC38 마우스 종양 모델에서 동종형 대조군에 비해 서열 번호 20에 대한 용량-후 제 7일의 종양 및 비장 내의 cDC1 배수-변화

용량	종양 내의 cDC1 배수 변화	비장 내의 cDC1 배수 변화
3750 μg/kg	65.57	50.7
750 μg/kg	44.21	81.76
150 μg/kg	4.72	6.84
30 μg/kg	-0.17	4.18

[1181]

[1182] **실시예 25**

[1183] **8개의 FLT3L-Fc 변이체의 시알산 함량 평가**

[1184] 본 실시예에서, 본 발명자들은 8개의 Flt3L-Fc 작제물의 총 시알산 함량을 결정하였다. 시알산 함량을 평가하기 위해, 본 발명자들은 시알산의 화학적 방출에 이어서 형광 표지화 및 형광 검출을 갖는 역상 분리를 수행하였다.

[1185] **방법**

[1186] Flt3L-Fc 작제물 서열 번호 1 내지 8로부터의 단백질을 물 중의 10 또는 50 μg/mL로 희석하였다. 시알산은 아세트산을 이용한 약산 가수분해에 의해 방출되고, 여과에 의해 단백질로부터 분리되고, 환원성 아민화 반응에 의해 1,2-다이아미노-4,5-메틸렌다이옥시벤젠 다이하이드로클로라이드(DMB)로 형광 표지되었다. 이어서, 표지된 시알산 산물은 373 nm(여기) 및 448 nm(방출)에서의 형광 검출과 함께 C18 컬럼을 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 분리되었다. 존재하는 N-아세틸뉴라민산(NANA) 및 N-글리코실뉴라민산(NGNA)의 농도를 동일하게 표지된 6-점 표준 곡선으로부터 결정하고 시알산 대 단백질 함량의 몰 대 몰 비로서 표현하였다.

[1187] **결과**

[1188] 결과는 표 24에 요약된다.

[1189] [표 24]

서열 번호 1 내지 8의 시알산 함량

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	mol/mol NANA	mol/mol NGNA
1	16.5	ND*
2	13.7	ND
3	15.2	ND
4	17.4	ND
5	14.3	ND
6	15.4	ND
7	8.1	ND
8	13.0	ND

[1190] *ND = 불검출

[1191] 서열 번호 1 내지 8에 대해 얻어진 데이터는, 15 mol/mol의 평균으로, 각각의 샘플 내의 유사한 양의 N-아세틸 뉴라민산(NANA)을 나타냈다. 서열 번호 7이 단지 8 mol/mol의 시알산을 함유한 일 예외가 인지되었다. 융합 단백질의 Flt3L 부분의 C-말단 절단을 함유하는 작제물에서 시알산 함량이 감소한 미약한 경향(서열 번호 1에 비해 작제물 서열 번호 2 및 7; 서열 번호 4에 비해 작제물 서열 번호 6 및 8)이 또한 관찰되었으며, 이는 이 영역이 대부분의 시알산을 함유했음을 나타낸다. 서열 번호 5 및 서열 번호 1의 비교에 의해 나타나는, 리간드 도메인으로부터의 N-글리칸 제거가 시알산 함량의 주요 손실을 유발하지 않았다는 관찰은, 이러한 견해를 발전시켰다.

[1192] 총 시알산 함량은 mAb 및 Fc-융합 단백질에서의 PK에 대한 양성 상관관계를 갖는 것으로 나타났으며, 이는, 예를 들어, 문헌[Li, et al., J Pharm Sci (2015) 104:1866-1884]; 및 문헌[Liu, et al., Protein Cell. (2018) 9(1):15-32]의 보고와 일치한다.

[1193] 실시예 26

[1194] 4개의 FLT3L-Fc 변이체의 시알산 함량 평가

[1195] 본 실시예에서, 본 발명자들은 서열 번호 1, 6, 9, 및 14의 위치 100 및 123(각각 “Asn100” 및 “Asn123”)에 있는 2개의 FLT3L N-글리칸 상의 시알산 함량을 결정하였다.

[1196] 방법

[1197] 단백질 분해에 이어서 질량 분석법에 의한 검출을 갖는 역상 분리를 수행하였다.

[1198] 변성, 환원, 및 시스테인 카르복시메틸화 후에, 서열 번호 1, 6, 9, 및 14로부터의 단백질을 6 시간 동안 37°C에서 1:10의 효소:기질(w:w) 비의 Lys-C 및 Glu-C 혼합물을 사용하여 분해하였다. 이어서, 트라이플루오로아세트산을 0.1%의 최종 농도로 첨가함으로써 분해를 켈칭하였다. 생성되는 Lys-C/Glu-C 펩티드를 역상 구배 UPLC에 의해 C18 컬럼 상에서 분리하였다. 양성, 데이터-의존적 획득 모드로 작동하는 Thermo Scientific QE HF Orbitrap 질량 분석기의 입구 내로 용리되기 전에 214 nm에서 펩티드의 분리를 모니터링하였다. N-글리칸 펩티드 배정은 LC/MS 분석에서의 온전한 펩티드의 관찰된 질량을 서열 번호 1, 6, 9, 및 14의 이론적 Lys-C 및 Glu-C 분해에 기초하여 예측된 질량에 일치시키는 단계에 기초하였다.

[1199] 결과

[1200] 결과는 표 25에 제시된다.

[1201] [표 25]

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호 1, 6, 9, 및 14의 시알릴화 분석

	서열 번호 1		서열 번호 6		서열 번호 9		서열 번호 14	
	시알릴화 펩티드 1(%)	점유율 2(%)						
Asn 100	43	66	43	64	33	61	46	63
Asn 123	63	70	57	68	39	63	57	67
점유율(%)에 의해 보정된 시알릴화 FLT3L N-글리칸의 상대 존재비								
Asn 100	65		68		54		72	
Asn 123	90		84		62		94	
2개의 부위에 걸친 평균(%)								
	77		76		58		83	

¹ 하나 이상의 시알산 단위를 갖는 FLT3L-N-글리칸. 백분율은 비시알릴화 펩티드를 포함하여 결정됨

² 2개의 부위에서의 N-글리칸 점유율은 펩티드 맵핑에 의해 결정됨

[1202]

[1203] N-글리코실화 펩티드의 분자 질량은 FTL3L-Fc 작제물의 아미노산 서열에 기초하여 예측된 질량과 일치하였다. FTL3L-Fc 서열 번호 1, 6, 및 14는 하나 이상의 시알산 단위를 갖는 일관된 수준의 종을 함유하였다(43 내지 63%, 표 25). FTL3L-Fc 서열 번호 9는 대략 Asn 100에서 10% 및 Asn 123에서 24%의 감소를 나타냈다(표 25). 서열 번호 1, 6, 9, 및 14에 대한 리간드 N-글리칸 부위 점유율은 4개의 시험 분자 모두에 걸쳐 일치하였으며, 2개의 부위에 걸쳐 61% 내지 70%의 범위였다(표 25).

[1204] 작제물들에 걸쳐 직접 비교를 허용하기 위해, 하나 이상의 시알산 단위를 함유하는 리간드 N-글리칸 종의 %는 각각의 부위에서의 % 점유율에 의해 보정되었고 2개의 부위에 걸쳐 평균되었다(표 25). 보정 및 평균화 후에, FTL3L-Fc 서열 번호 1, 6, 및 14는 76 내지 83% 범위의 전체 리간드 시알릴화 N-글리칸의 수준을 나타낸 반면에; FTL3L-Fc 서열 번호 9는 더 낮은 58%의 전체 수준을 나타냈다.

[1205] **실시예 27**

[1206] **FLT3L-Fc 변이체의 구조적 안정성(conformational stability)**

[1207] 본 실시예에서, 본 발명자들은 FLT3L-Fc 변이체 서열 번호 1 내지 9 및 서열 번호 14의 구조적 안정성을 평가하였다.

[1208] 각각의 FLT3L-Fc 작제물은 20 mM 소듐 포스페이트, 9% 수크로스, 0.02% PS80 pH 6.5의 매트릭스에서 제조되었으며, 모세관 내로 로딩되었다. 고유 형광은 나노 시차 주사 형광측정법(Nano differential scanning fluorimetry)(NanoTemper) 기기에 의해 샘플이 25 내지 95°C로 가열됨에 따라 측정되었다. 350/330 nm에서의 형광 신호의 비를 온도에 대해 플로팅하여 각각의 샘플의 용융 프로파일을 비교하였다. 각각의 작제물에 대해 이중 측정을 수행하였다.

[1209] FLT3L-Fc 변이체 서열 번호 1 내지 8에 대해 얻어진 데이터는 유사한 구조적 안정성을 나타내며, 각각의 FLT3L-Fc 변이체에 대해 개시 온도(Ton)는 55°C 초과이다. FLT3L-Fc 서열 번호 3은 3개의 다른 IgG4 FLT3L-Fc 작제물에 비교하여 더 낮은 Tm1을 가지며, 이는 L235E 돌연변이가 경미하게 불안정화 돌연변이여서 더 낮은 구조적 안정성을 유발함을 나타낸다. IgG1 FLT3L-Fc 작제물의 결과는 또한 3개의 다른 IgG1 작제물과 비교하여 FLT3L-Fc 서열 번호 5가 감소된 Ton 및 Tm1을 가짐을 나타낸다(표 26).

[1210] 반감기를 향상시키는 YTE 돌연변이는 FLT3L-Fc 변이체 서열 번호 9 및 14의 Tm1 값을 낮춘다. 개시 온도는 이러한 이동에도 불구하고 생리학적 온도를 충분히 초과하여 유지된다(표 26).

[1211] [표 26]

나노 시차 주사 형광측정법에 의한 구조적 안정성

FLT3L-Fc 변이체 서열 번호	T _{on} (°C)	T _{m1} (°C)
1	60.3	67.4
2	60.6	67.6
3	59.5	65.3
4	63.5	68.8
5	55.0	66.3
6	64.2	68.4
7	59.5	71.3
8	64.3	68.9
9	51.0	55.2
14	49.4	52.3

[1212]

[1213] **실시예 28**

[1214] **FLT3L-Fc 및 항-PD1 조합 연구**

[1215] 본 실시예에서, 본 발명자들은 동계 마우스 중앙 모델에서 항-PD1 항체(클론 RMP1-14) 및 서열 번호 20(뮤린 대체물)을 사용하는 FLT3L-Fc 융합 단백질의 조합된 효과를 나타낸다.

[1216] **방법:**

[1217] 주령 8 주의 C57BL/6 마우스(Jackson Laboratory)에 2.5x10⁵개의 MC38 세포를 피하 접종하였다. 이어서, 제0

일에 종양 부피가 45 내지 55 mm³에 도달했을 때 마우스를 무작위배정하고, 표시된 농도 및 투여 빈도로 FTL3L-Fc 서열 번호 20, 항-마우스 PD-1(클론 RMP1-14), 또는 동종형 대조군을 복강내 투여하였다. 캘리퍼를 사용하여 주 2회 이상 종양을 측정하였다. 종양 부피는 하기 방정식을 사용하여 계산하였다: (최장 직경 * 최단 직경²)/2.

[1218] **결과**

[1219] 결과는 마우스 FLT3-리간드 Fc-융합 단백질(서열 번호 20) 또는 항-마우스 PD-1 중 어느 하나를 이용한 단일 제제 치료 후에 C57BL/6 마우스에서의 MC38 종양의 보통의 성장 억제를 나타낸 반면에, 항-PD1 항체(클론 RMP1-14) 및 FLT3L-Fc 융합 단백질을 이용한 조합 치료는 강력한 종양 성장 억제를 산출하였다. 결과는 도 25에 도시된다.

[1220] **실시예 29**

[1221] **FLT3L-Fc 및 항-CTLA4 조합 연구**

[1222] 본 실시예에서, 본 발명자들은 동계 마우스 종양 모델에서 항-CTLA4 항체(클론 9D9) 및 서열 번호 20(뮤린 대체물)을 사용하는 FLT3L-Fc 융합 단백질의 조합된 효과를 나타낸다.

[1223] **방법:**

[1224] 주령 9 주의 BALB/6 마우스(Taconic)에 8x10⁵개의 CT26 세포를 피하 접종하였다. 이어서, 제0일에 종양 부피가 60 내지 70 mm³에 도달했을 때 마우스를 무작위배정하고, 표시된 농도 및 투여 빈도로 FTL3L-Fc 서열 번호 20, 항-마우스 CTLA4(클론 9D9), 또는 동종형 대조군을 복강내 투여하였다. 캘리퍼를 사용하여 주 2회 이상 종양을 측정하였다. 종양 부피는 하기 방정식을 사용하여 계산하였다: (최장 직경 * 최단 직경²)/2.

[1225] **결과:**

[1226] 결과는 마우스 FLT3-리간드 Fc-융합 단백질(서열 번호 20) 또는 항-마우스 CTLA4 중 어느 하나를 이용한 단일 제제 치료 후에 BALB/c 마우스에서의 CT26 종양의 보통의 성장 억제를 나타낸 반면에, 항-CTLA4 항체(클론 9D9) 및 FLT3L-Fc 융합 단백질을 이용한 조합 치료는 강력한 종양 성장 억제를 산출하였다. 결과는 도 26에 도시된다.

[1227] **실시예 30**

[1228] **만성 HBV의 마우스 모델에서 HBV 백신의 면역원성에 대한 FLT3L의 효과**

[1229] 본 발명자들은 아데노-관련 바이러스(AAV)-HBV 마우스 모델을 사용하여 만성 HBV와 관련하여 HBV 백신의 면역원성에 대한 FLT3L의 잠재적 효과를 평가하였다(문헌[Dion, et al., J Virol. (2013) 87(10):5554-63]; 및 문헌[Yang, et al., Cell Mol Immunol. (2014) 11(1):71-8]). PD-1, CTLA-4, 및 CD137를 표적화하는 항체를 포함하는 다른 면역조절제를 또한 시험하였다.

[1230] **방법**

[1231] 본 모델에서는, C57BL/6 마우스를 1.2x 길이의 HBV 게놈을 인코딩하는 AAV 벡터로 형질도입하여(AAV-HBV 마우스), 혈청 중의 항원혈증 및 바이러스혈증을 수반하는, 간세포에서의 지속적 HBV 단백질 및 비리온 생성을 유발하였다. AAV-HBV 마우스에 3회 용량의 HBV 백신을 투여하였으며, 이는 HBsAg, 코어, 및 중합효소를 포함하는 HBV 항원을 발현하는 아레나바이러스 벡터이다. 마우스를 식염수, 마우스 FLT3L, 항-마우스 억제성 PD-1, 항-마우스 억제성 CTLA-4, 또는 항-마우스 자극성 CD137 항체로 치료하였다. 만성 HBV와 관련하여 HBV 백신의 면역원성이 어떻게 영향을 받는지를 결정하기 위해, 마우스의 대조군은 HBV 백신 단독을 받았지만 AAV-HBV는 받지 않았다. 연구의 종료시(1차 백신접종 후 제105일)에 모든 동물의 비장을 사용하여 HBV-특이적 IFN- γ ELISPOT를 수행하였다. 이러한 AAV-HBV 면역원성 연구의 다이어그램은 도 27에 나타내고 치료군은 표 27에 나타낸다. 데이터는 펩티드가 없는 대조군 웰에서의 배경 신호의 감산 후에 표현되었다. 통계적 분석은 만-휘트니 비모수 검정(Mann-Whitney non-parametric test)을 사용하여 수행하였다.

[1232] **결과**

[1233] HBsAg, HBV 코어, 및 HBV 중합효소에 특이적인 IFN- γ ELISPOT 반응은 도 28a 내지 도 28c에 요약된다. 지속적 HBV가 없는 마우스에서 3개의 HBV 항원 모두에 대해 강건한 ELISPOT 반응이 관찰되었다. 반면에, HBV 백신

단독을 받은 AAV-HBV 마우스로부터 얻어진 ELISPOT 반응은 유의하게 감소되었으며, 이는 AAV-HBV 마우스에서의 HBV 단백질에 대한 T 세포 용인성을 나타낸다. 이들 마우스에서, FLT3L 및 HBV 백신의 조합 투여는 3개의 HBV 항원 모두에 대한 HBV-특이적 IFN- γ ELISPOT 반응을 유의하게 증가시켰다. 다른 면역조절제 항 PD-1, 항 CTLA-4, 및 항 CD137 항체에 의해, 더 낮은 크기를 갖지만 유사한 효과(HBV pol-특이적 반응은 제외함)가 관찰되었다.

[1234] [표 27]

AAV-HBV 면역원성 연구에서의 연구군

군	N	AAV-HBV	HBV 백신	면역조절제	분자 및 용량
1	11	예	예	비히클	식염수
2	12	예	예	α -PD-1	클론 RMP1-14 8 mg/kg/용량
3	12	예	예	α -CTLA-4	클론 9D9 10 mg/kg/용량
4	12	예	예	α -CD137	클론 mAb8 2.5 mg/kg/용량
5	12	예	예	FLT3L	FLT3L-Fc의 마우스 대체물 (서열 번호 20) 1 mg/kg/용량
6	5	아니요	예	비히클	식염수

[1235]

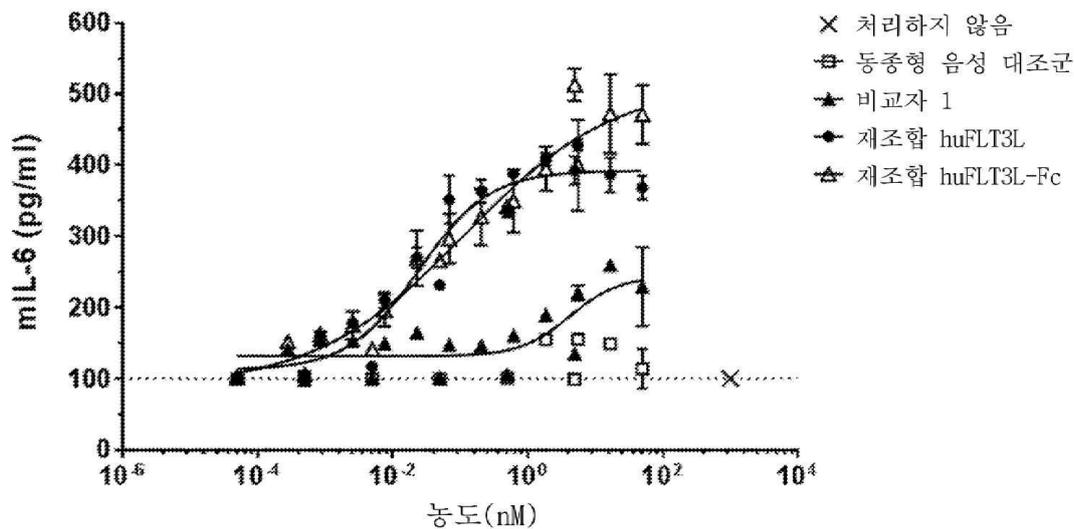
[1236]

본 명세서에 기재된 실시예 및 실시 형태는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 이를 고려하여 다양한 변형 또는 변화가 당업자에게 제안될 것이고, 본 출원의 사상 및 범위 및 첨부된 청구범위의 범위에 포함되어야 한다는 것이 이해된다. 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

도면

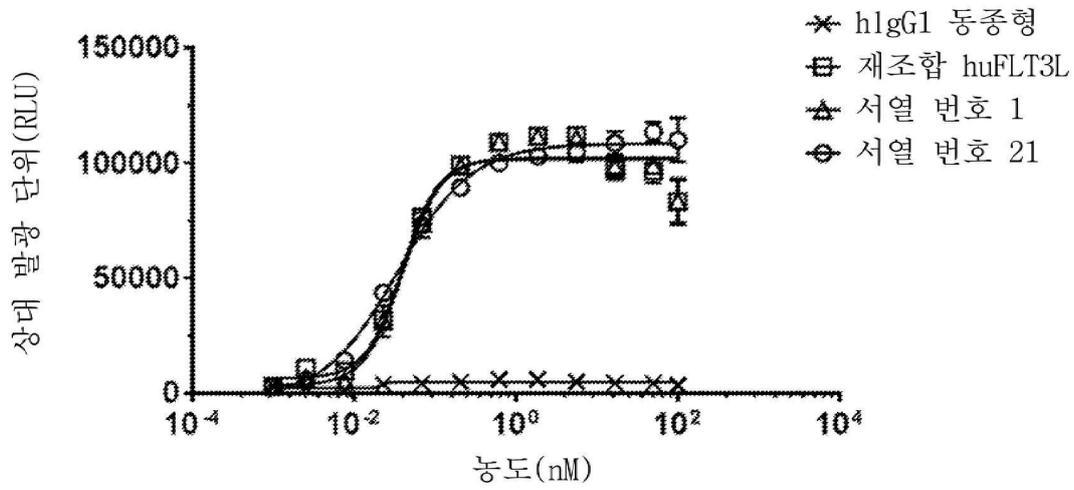
도면1

비교자 1에 비교한 재조합 인간 FLT3-리간드 형식의 비교



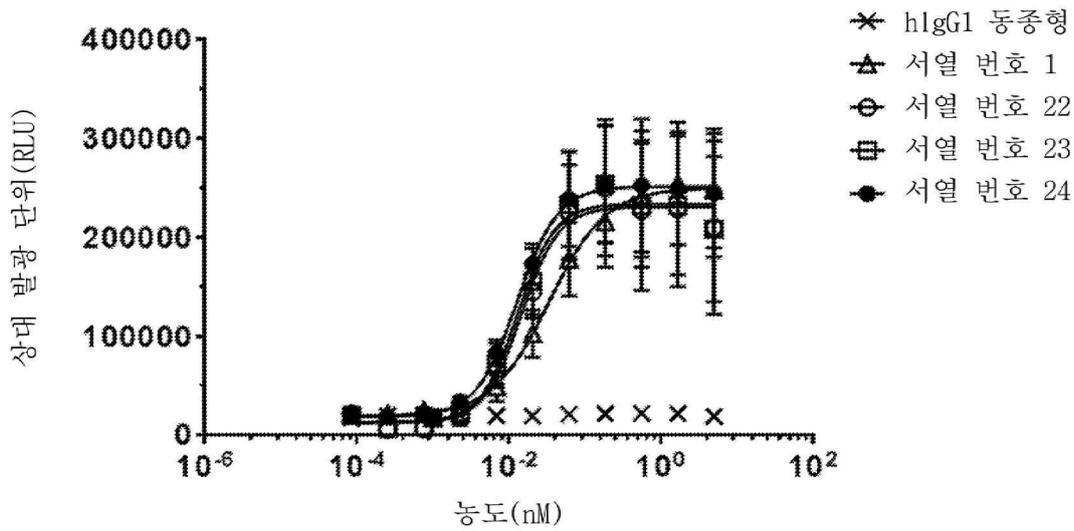
도면2

서열 번호 1 및 21의 비교



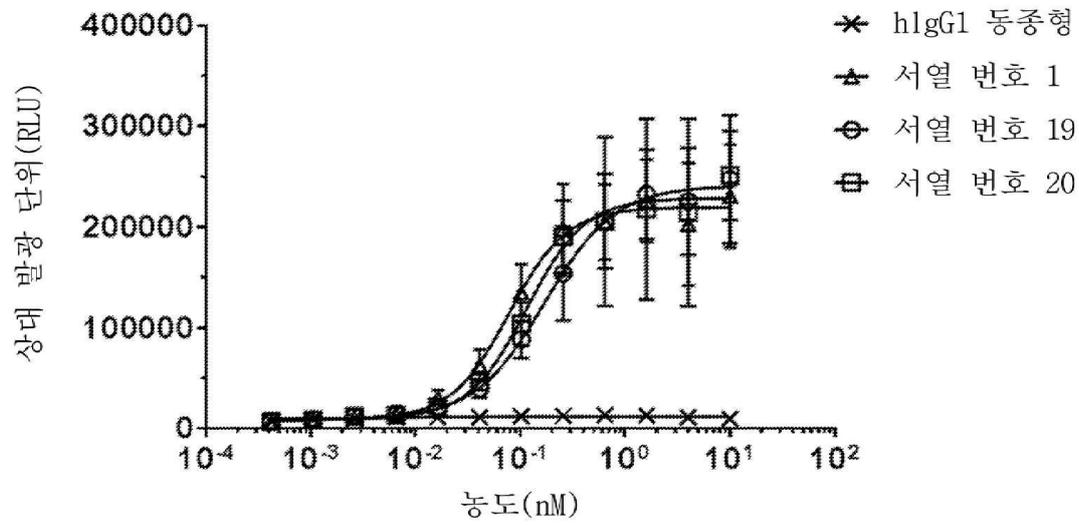
도면3

서열 번호 1, 22, 23, 24의 비교



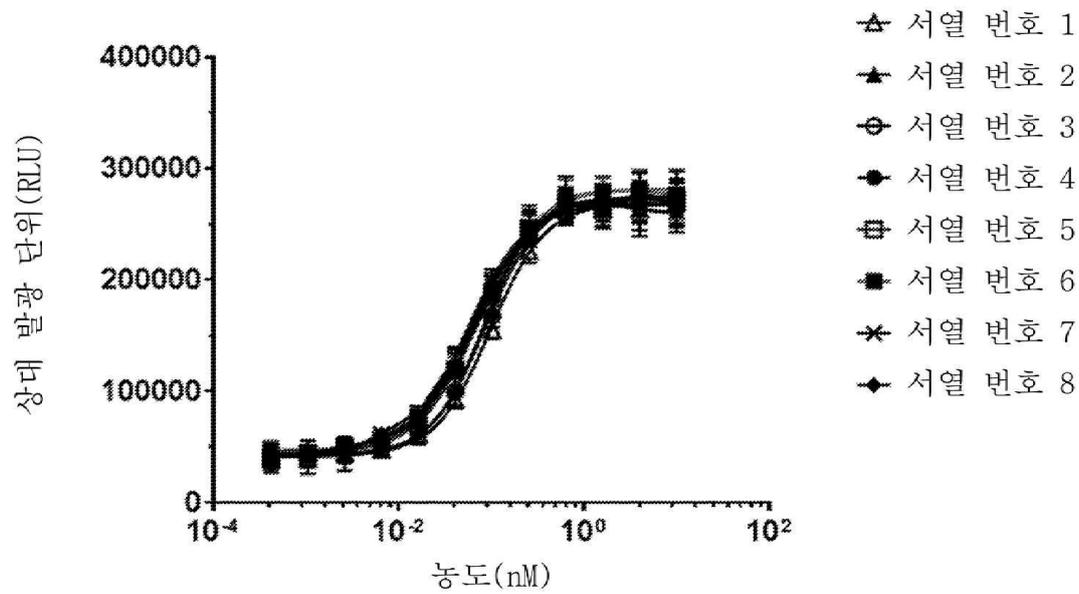
도면4

서열 번호 1, 19, 20의 비교

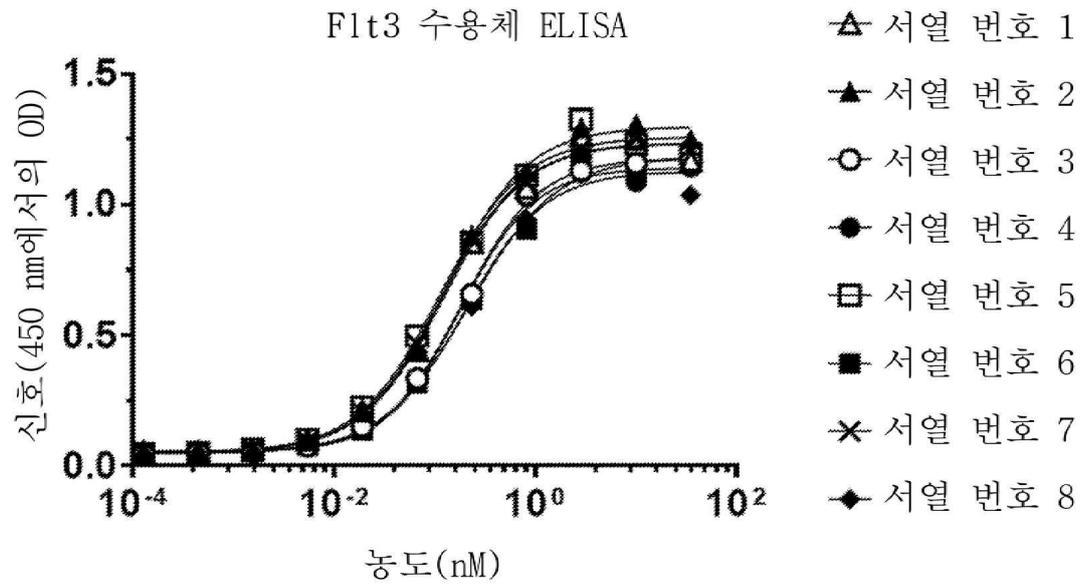


도면5

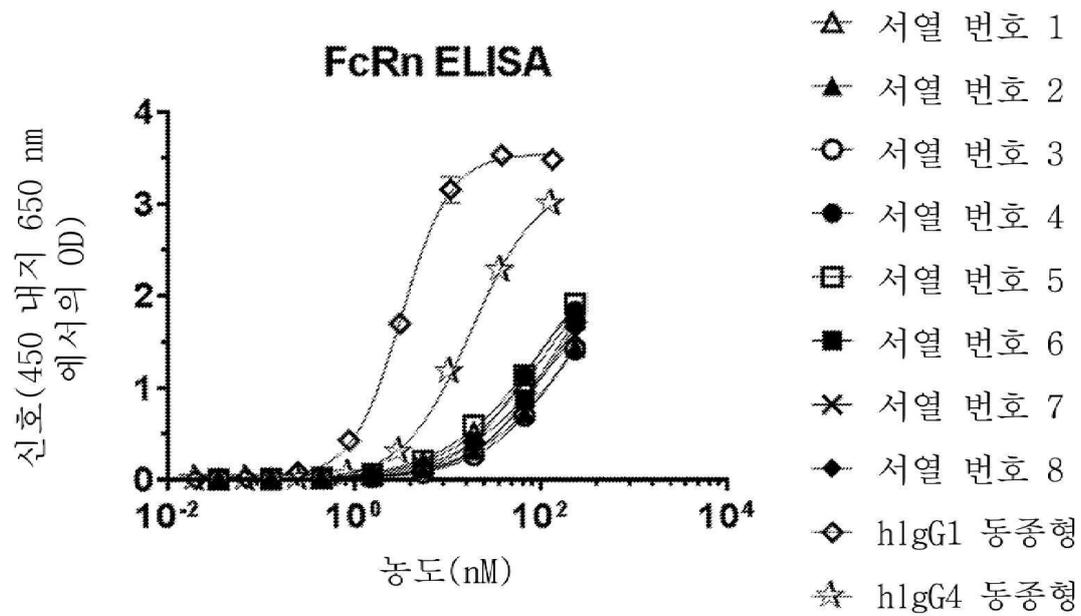
AML 증식



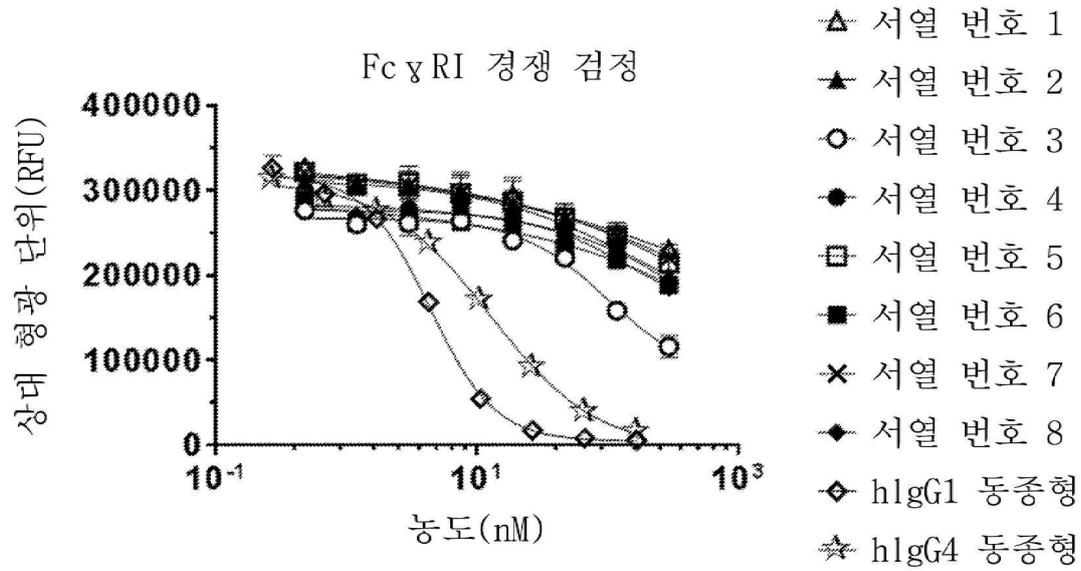
도면6



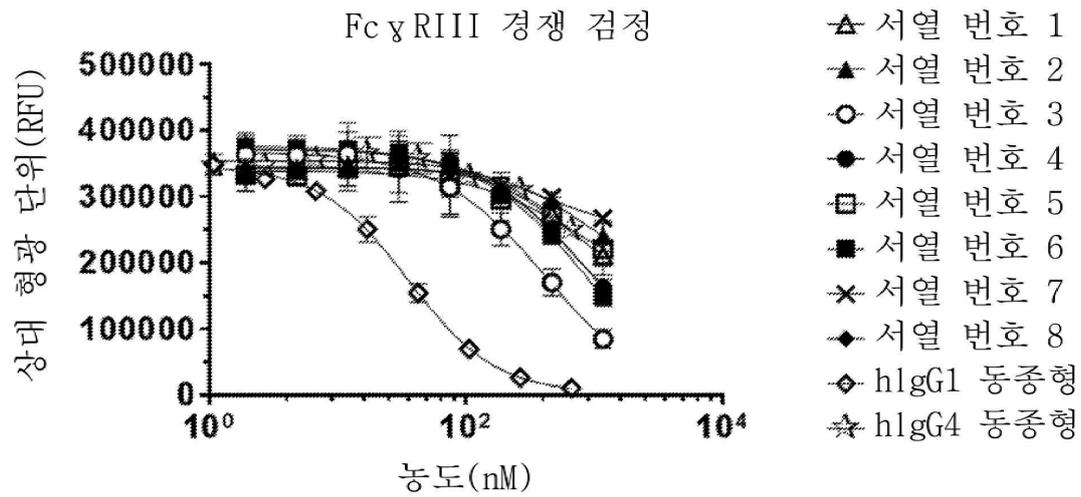
도면7



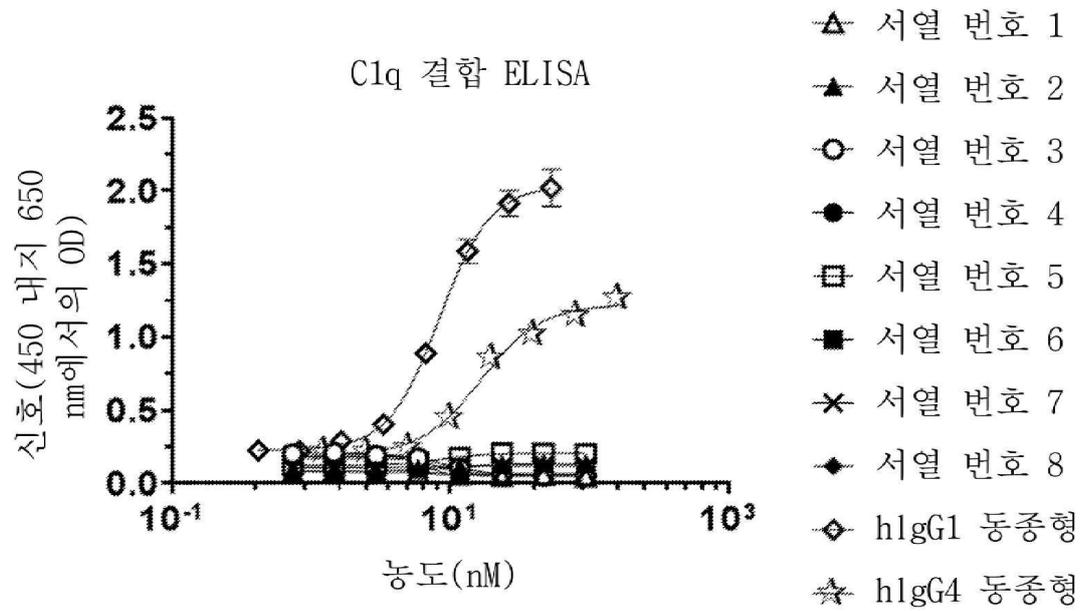
도면8



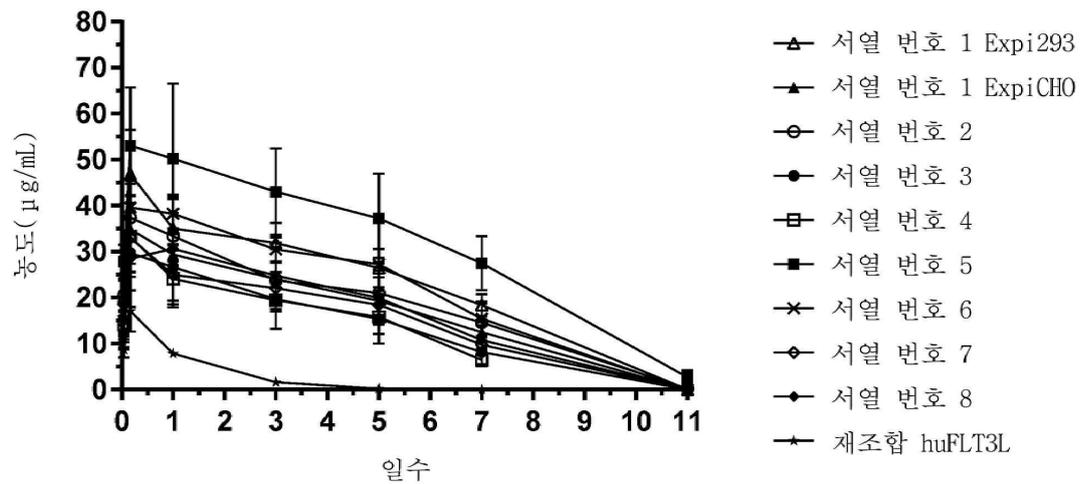
도면9



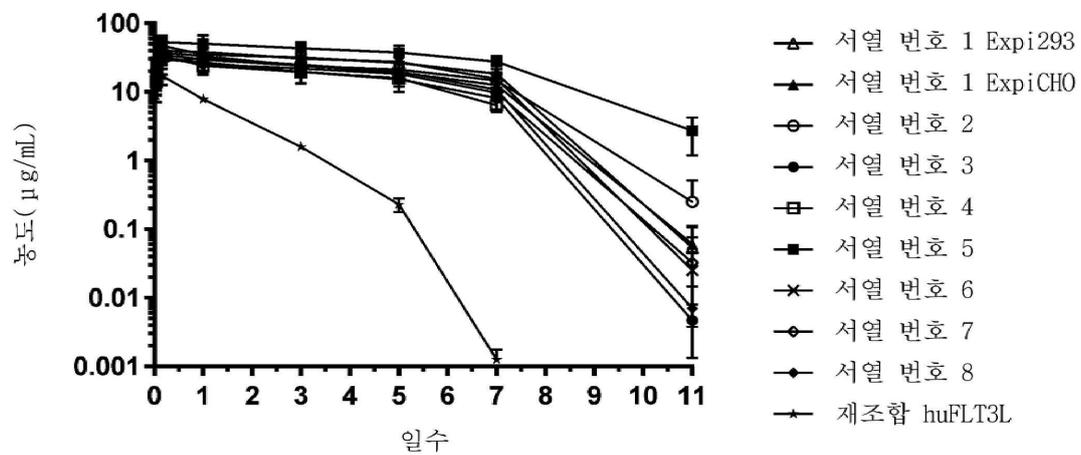
도면10



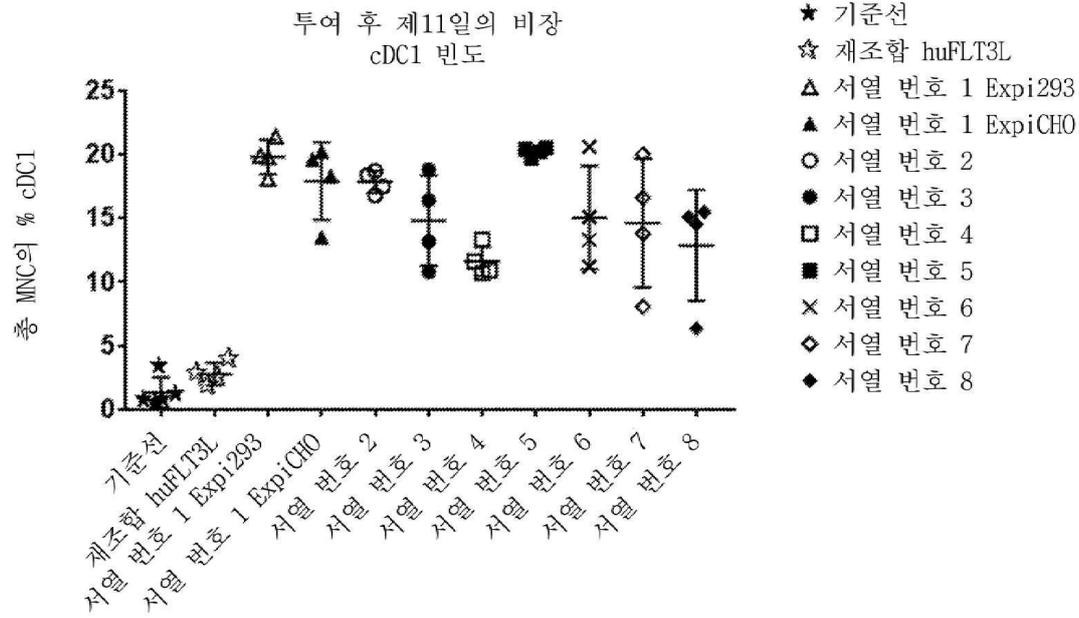
도면11a



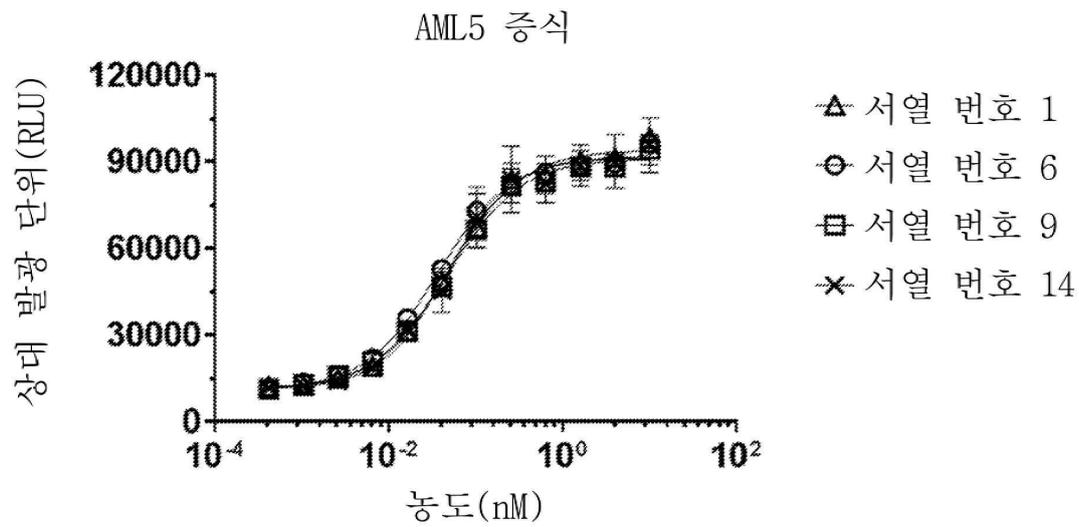
도면11b



도면12

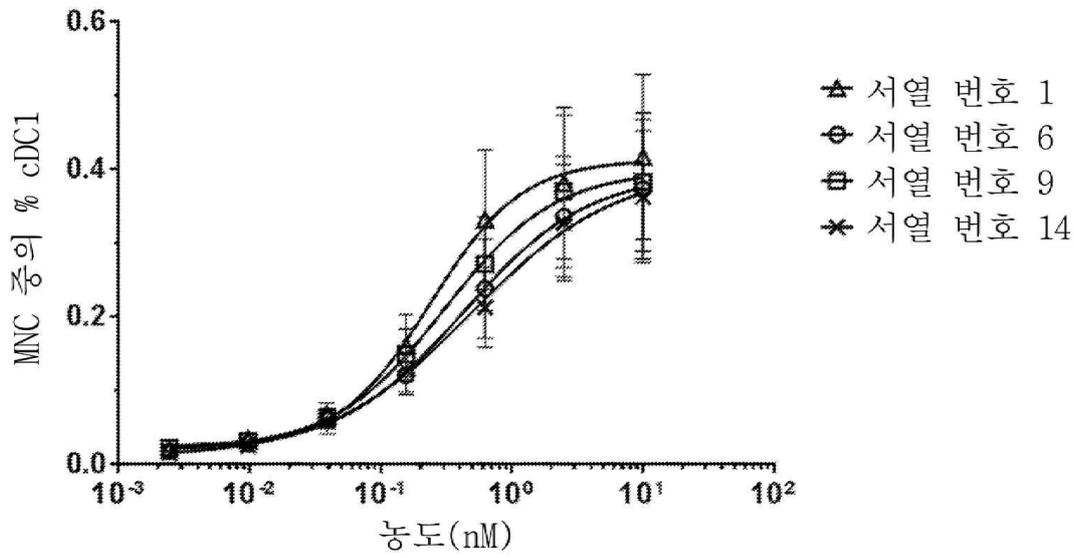


도면13



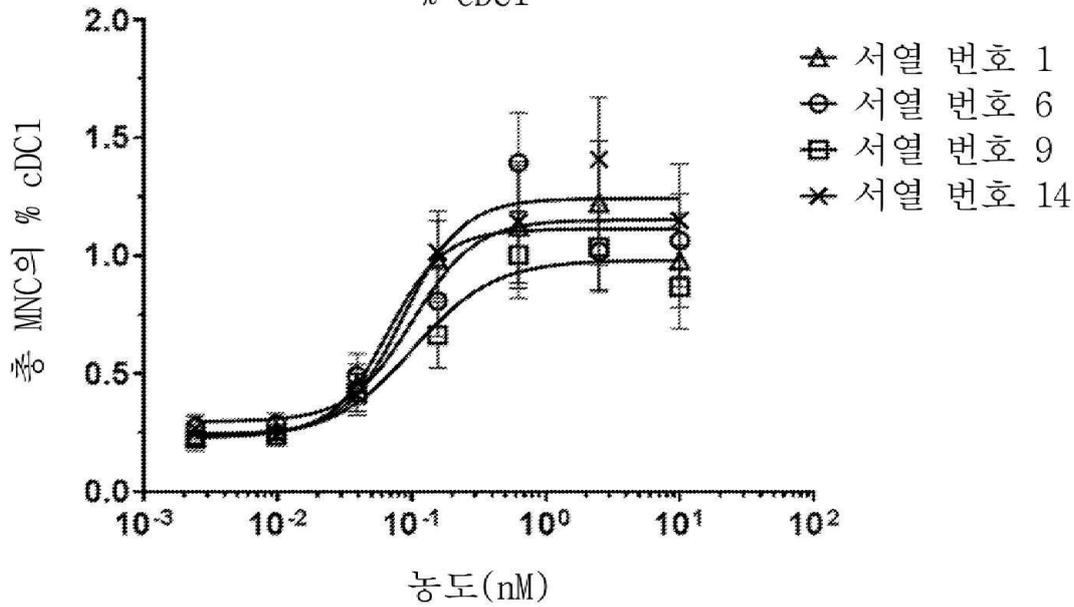
도면14

공여자 요약(n=13) cDC1 분화

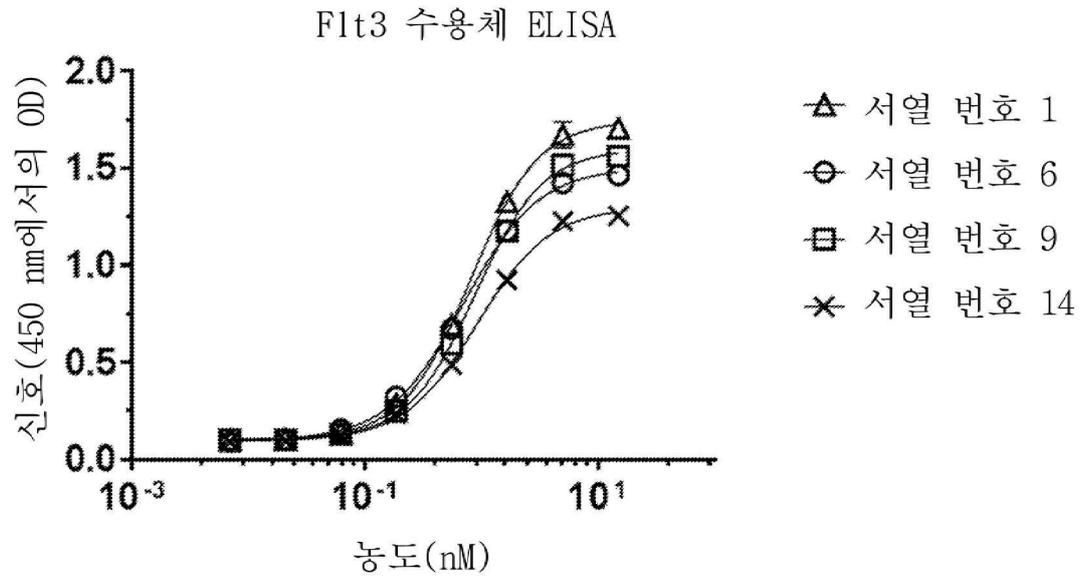


도면15

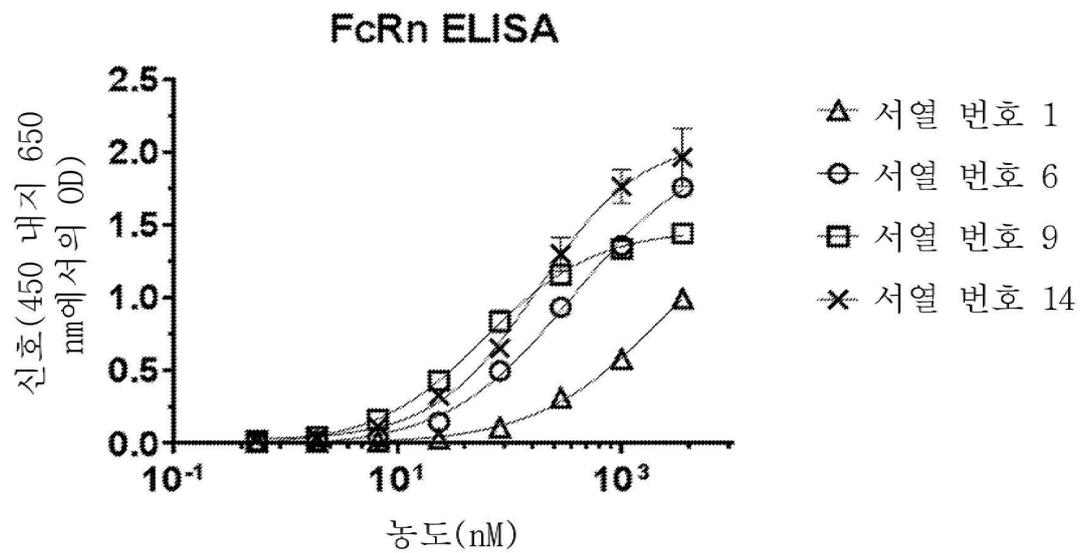
공여자 요약(n=16) 총 MNC의 % cDC1



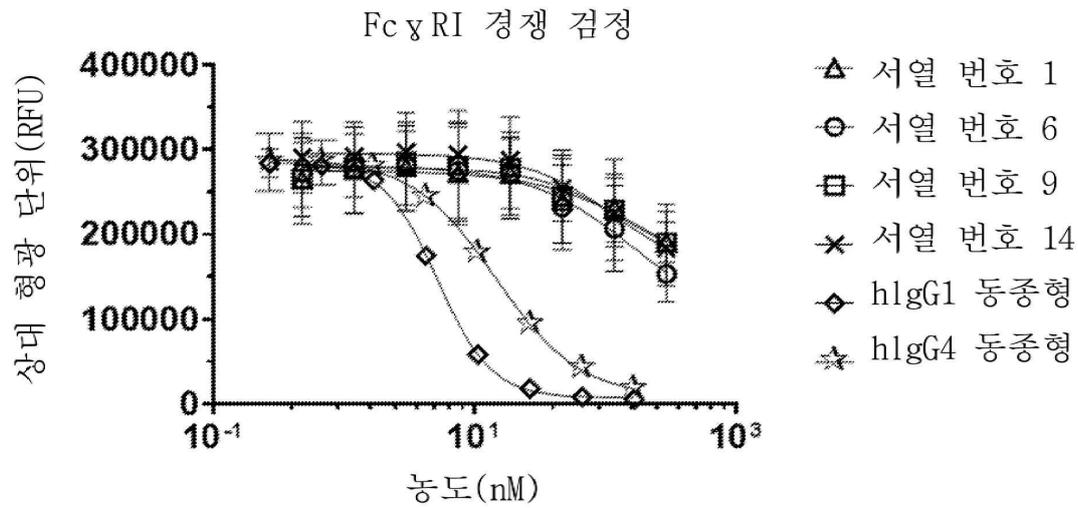
도면16



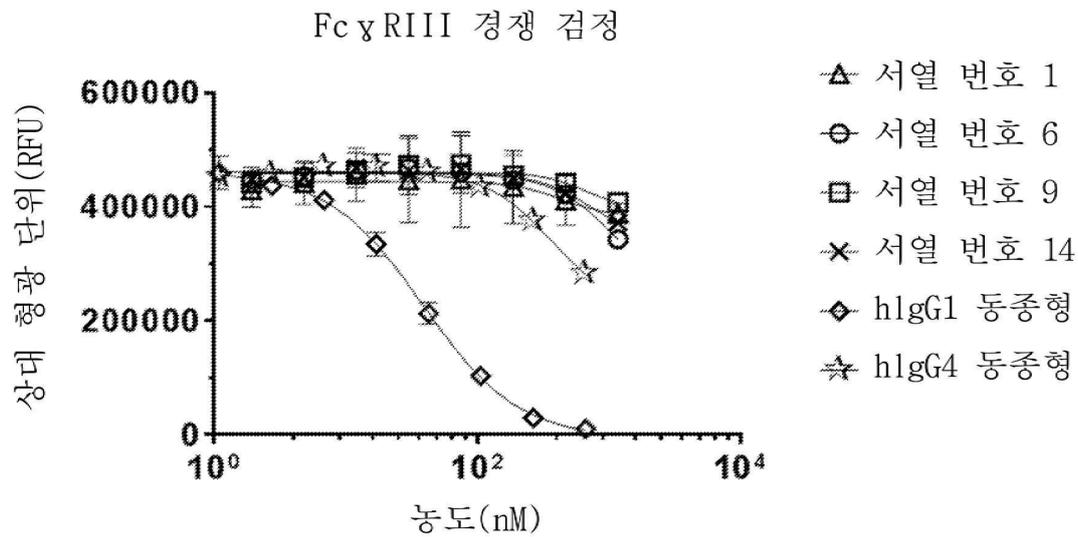
도면17



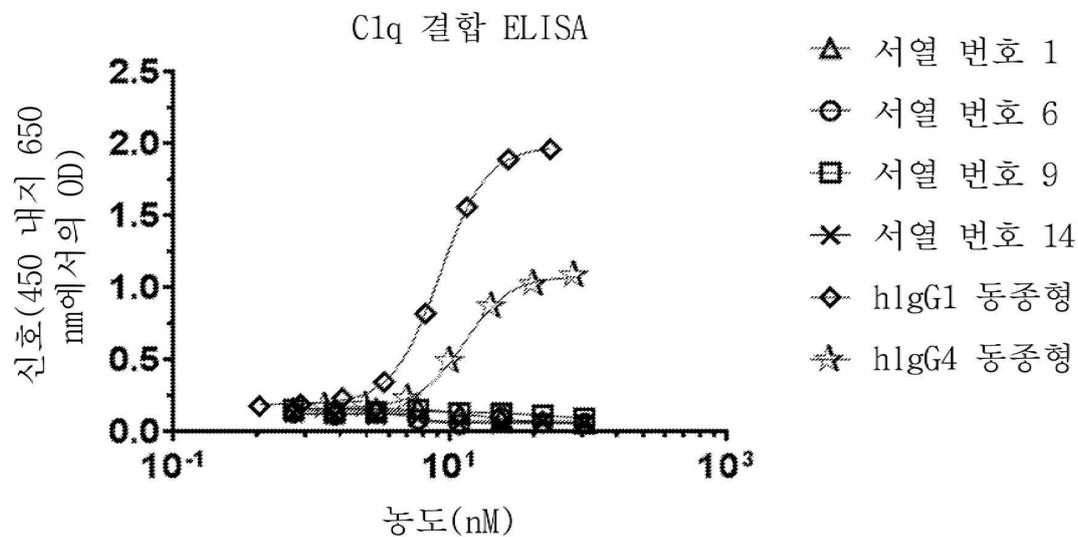
도면18



도면19

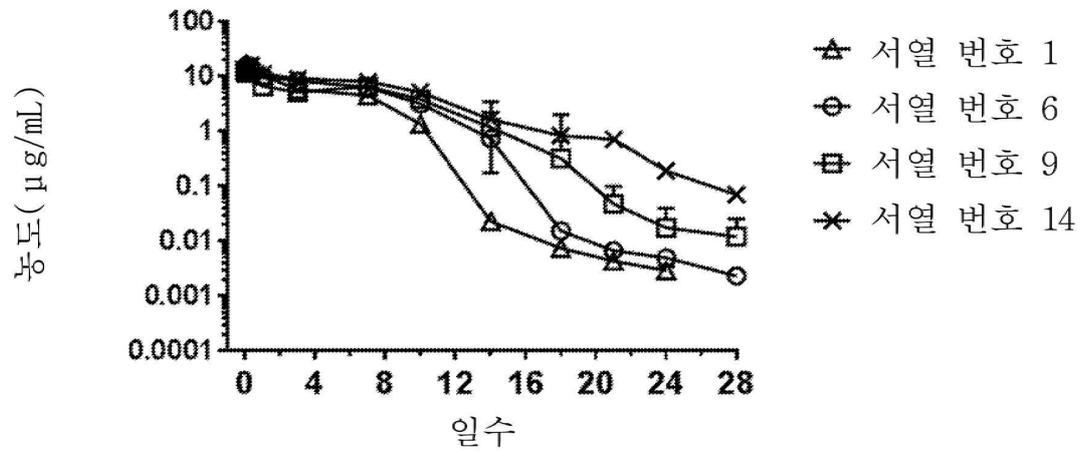


도면20



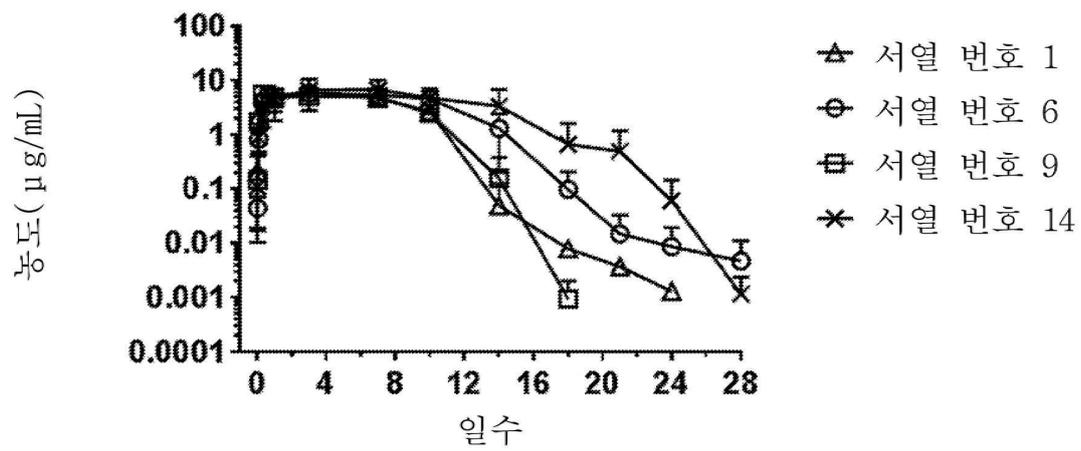
도면21a

평균 정맥내

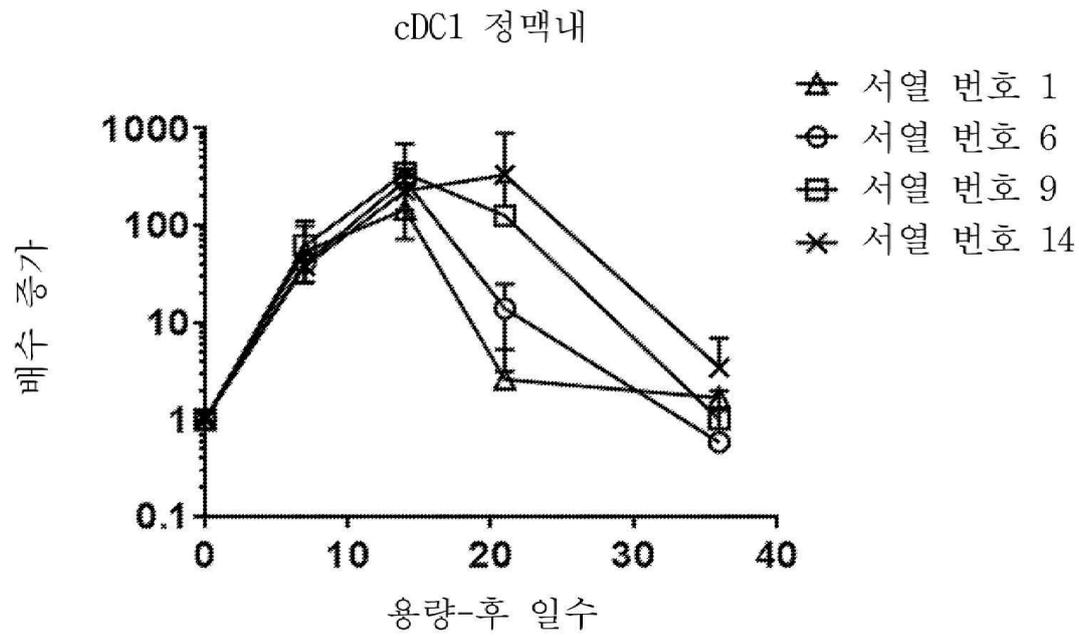


도면21b

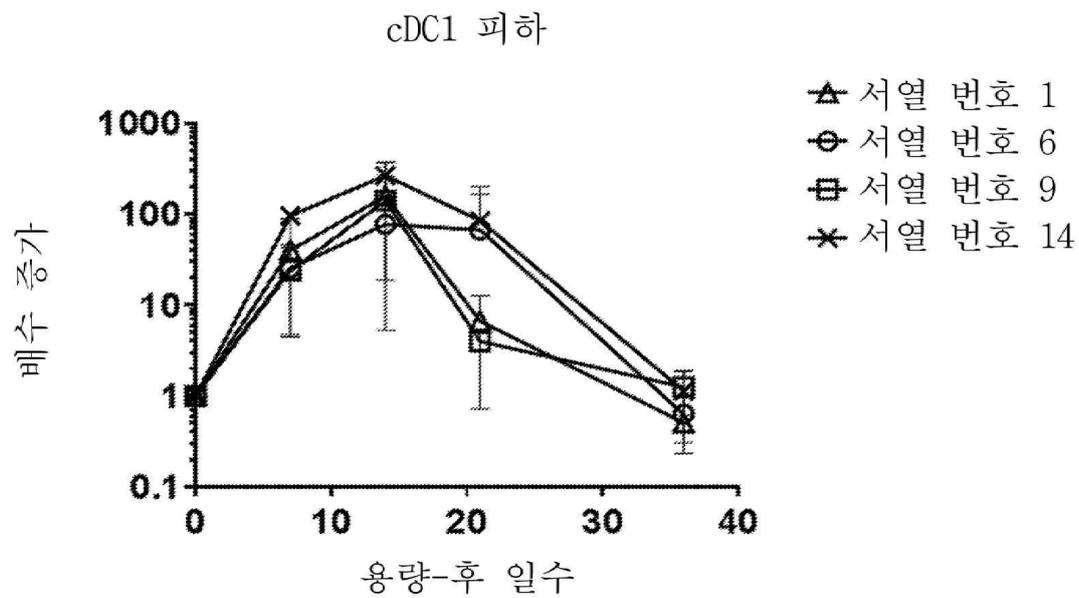
평균 피하



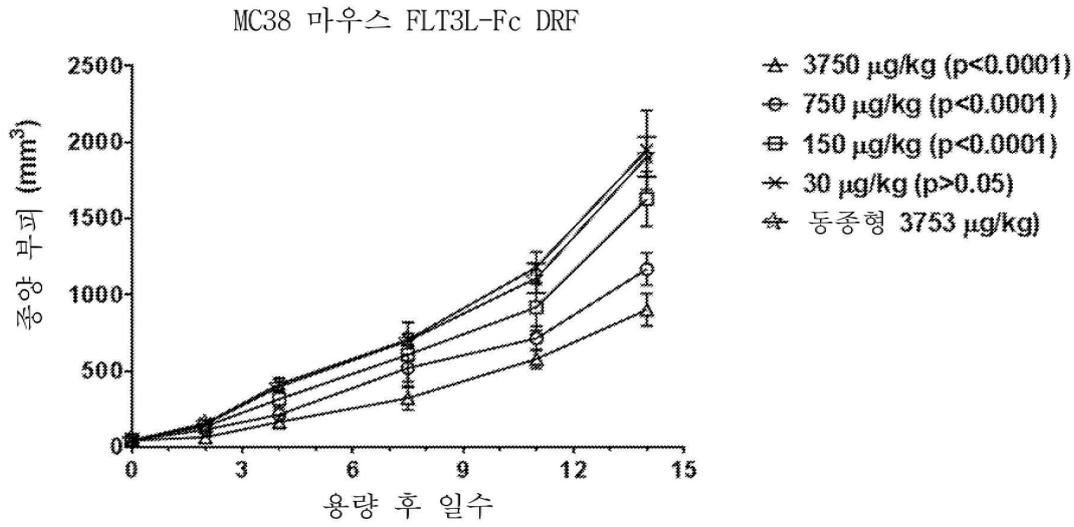
도면22a



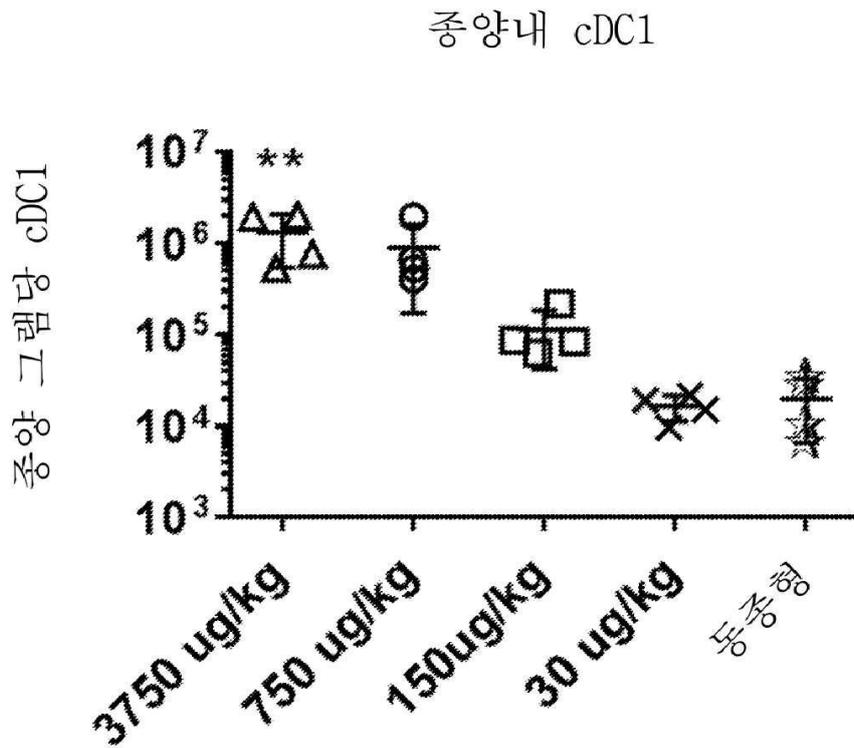
도면22b



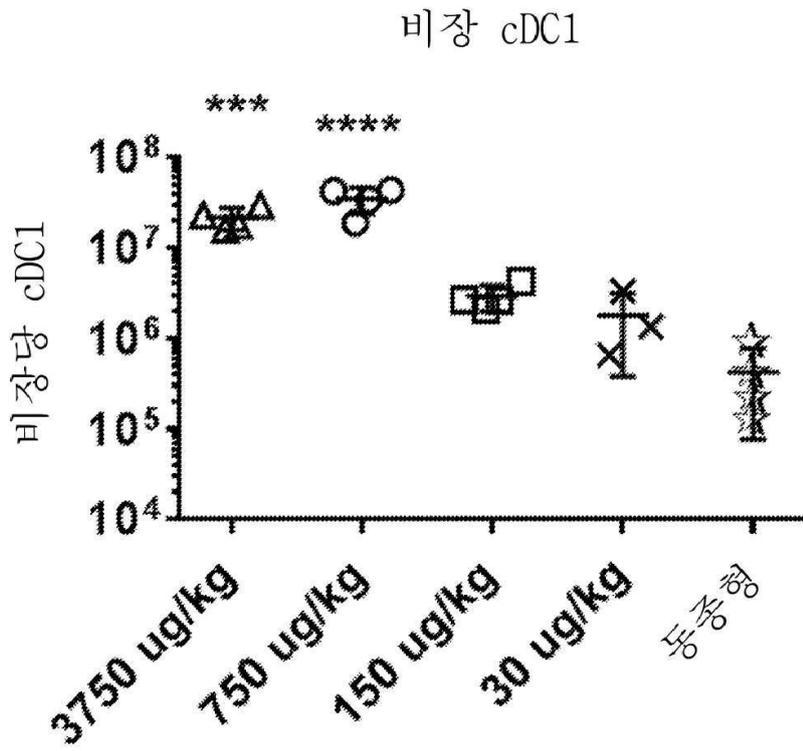
도면23



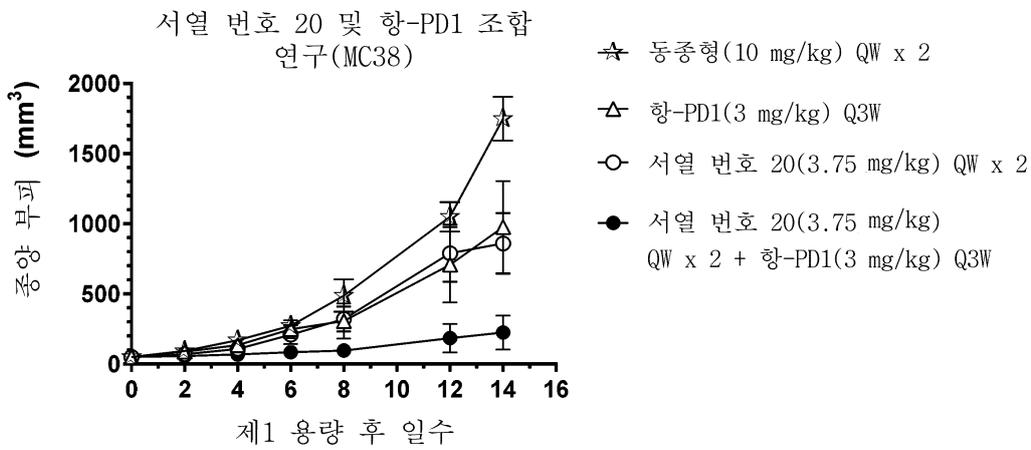
도면24a



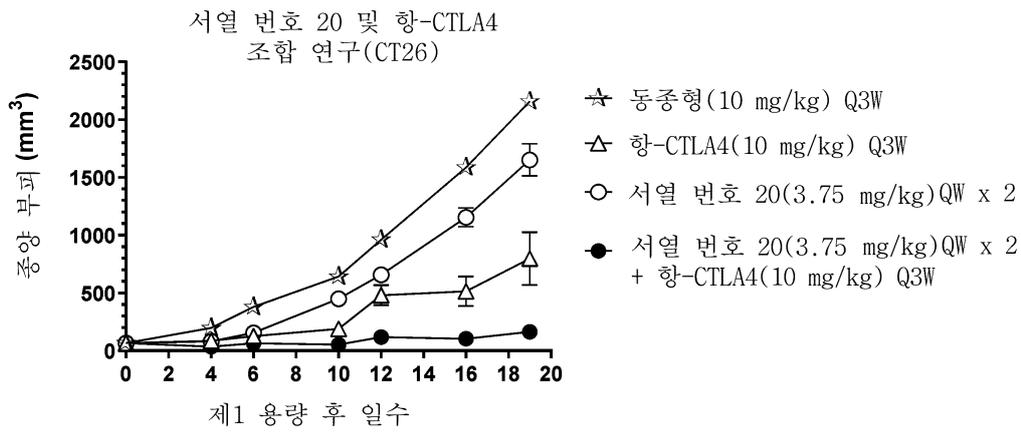
도면24b



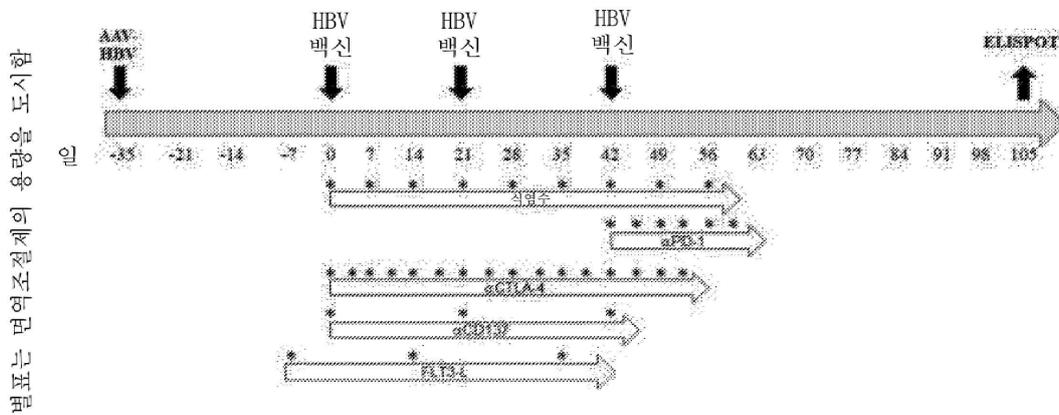
도면25



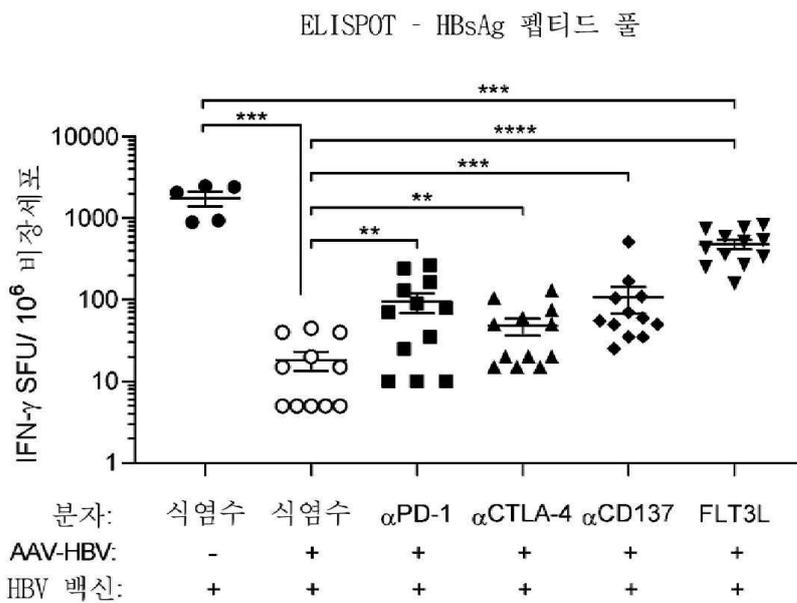
도면26



도면27

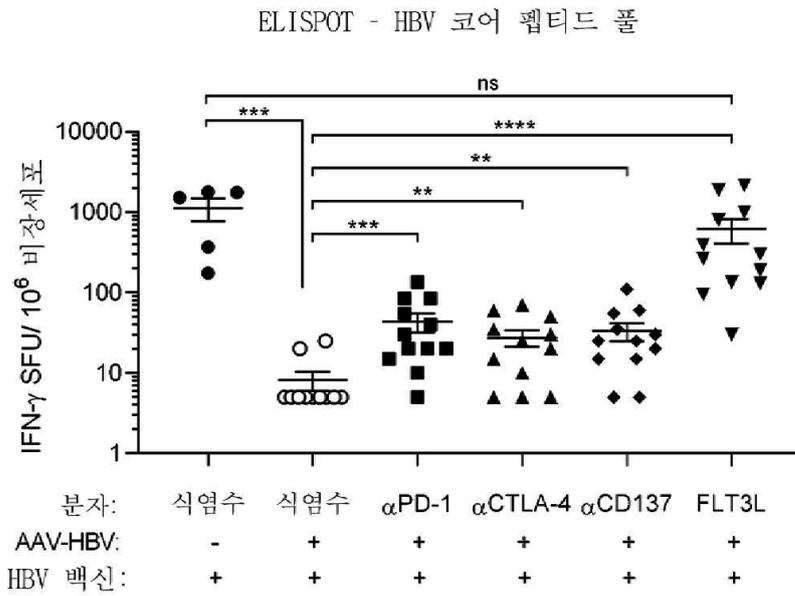


도면28a



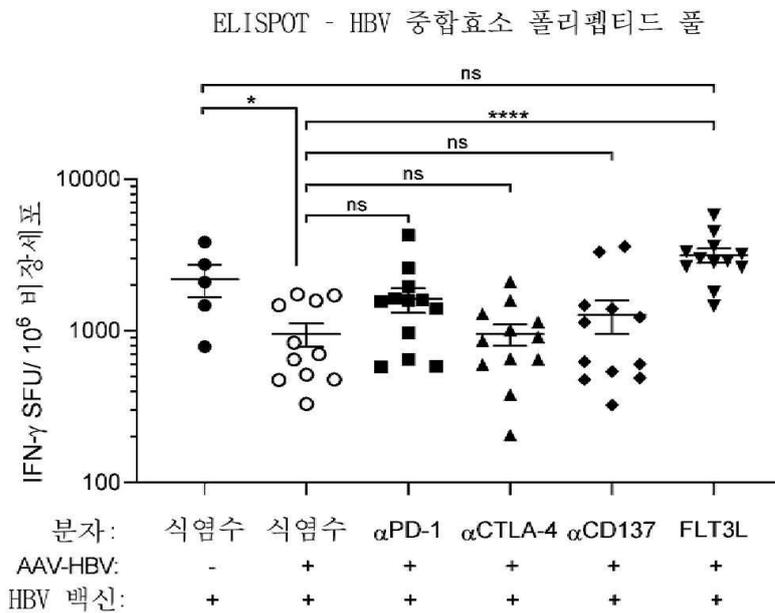
SFU: 스폿-형성 단위; ns, 유의하지 않음; *, p < 0.033; **, p < 0.021; ***, p < 0.0002; ****, p < 0.0001

도면28b



SFU: 스팟-형성 단위; ns, 유의하지 않음; *, p < 0.033; **, p < 0.021; ***, p < 0.0002; ****, p < 0.0001

도면28c



SFU: 스팟-형성 단위; ns, 유의하지 않음; *, p < 0.033; **, p < 0.021; ***, p < 0.0002; ****, p < 0.0001

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> GILEAD SCIENCES, INC.

<120> FLT3L-FC FUSION PROTEINS AND METHODS OF USE

<130> 1290.PF
 <140><141><150> 62/866,584
 <151> 2019-06-25
 <160> 110
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 369
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 1
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

 Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30
 Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45
 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60
 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

 Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Gly Gly Pro

145 150 155 160
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 165 170 175
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 180 185 190
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 195 200 205

 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 210 215 220
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 225 230 235 240
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 245 250 255
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 260 265 270

 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 275 280 285
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 290 295 300
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 305 310 315 320
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 325 330 335

 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 340 345 350
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 355 360 365
 Lys

<210> 2

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala

1 5 10 15
Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val

 20 25 30
Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp

 35 40 45
Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala

 50 55 60
Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His

65 70 75 80
Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe

 85 90 95
Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu

 100 105 110
Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu

 115 120 125
Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser

 130 135 140
Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

145 150 155 160
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

 165 170 175
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

 180 185 190
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

195 200 205

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 210 215 220
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 225 230 235 240
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 245 250 255
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

260 265 270
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 275 280 285
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 290 295 300
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 305 310 315 320
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

325 330 335
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 340 345 350
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 355 360

<210> 3
 <211> 386
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 3
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala

1 5 10 15
 Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45
 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60
 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140
 Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Glu Ser Lys
 145 150 155 160
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
 165 170 175
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 180 185 190
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 195 200 205
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 210 215 220
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 225 230 235 240
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 245 250 255
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 260 265 270
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

65 70 75 80
Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 245 250 255
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 260 265 270
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 275 280 285
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 290 295 300

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
305 310 315 320

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 325 330 335
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 340 345 350
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 355 360 365

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 370 375 380

Gly Lys
 385

<210> 5

<211> 369

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 5

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ala Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ala Arg Cys Leu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140
 Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Gly Gly Pro
 145 150 155 160
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 165 170 175
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 180 185 190
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 195 200 205
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 210 215 220
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 225 230 235 240
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 245 250 255
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 260 265 270
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 275 280 285
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 290 295 300
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 305 310 315 320
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 325 330 335
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 340 345 350
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 7

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala

1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val

20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp

35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala

50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His

65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe

85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu

100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu

115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser

130 135 140

Pro Arg Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

145 150 155 160

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

165 170 175

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

180 185 190

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

195 200 205

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

210 215 220

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 225 230 235 240

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 245 250 255

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 260 265 270

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 275 280 285

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 290 295 300

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 305 310 315 320

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 325 330 335

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 340 345 350

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 355

<210> 8

<211> 376

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 8

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala

1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60
 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140
 Pro Arg Pro Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 145 150 155 160
 Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 165 170 175
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 180 185 190
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 195 200 205
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 210 215 220
 Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 225 230 235 240
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 245 250 255
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 260 265 270
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 275 280 285
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

290 295 300
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 305 310 315 320
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

 325 330 335
 Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 340 345 350
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 355 360 365
 Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 370 375
 <210> 9
 <211> 369
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 polypeptide"
 <400> 9
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15
 Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30
 Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45
 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu

100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140
 Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Gly Gly Pro
 145 150 155 160
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr
 165 170 175
 Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 180 185 190

 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 195 200 205
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 210 215 220
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 225 230 235 240
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 245 250 255

 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 260 265 270
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 275 280 285
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 290 295 300
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 305 310 315 320

 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 325 330 335
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 340 345 350

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 355 360 365

Lys

<210> 10

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 10

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 145 150 155 160

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
 165 170 175

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 180 185 190

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 195 200 205

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 210 215 220

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 225 230 235 240

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 245 250 255

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 260 265 270

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 275 280 285

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 290 295 300

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 305 310 315 320

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 325 330 335

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 340 345 350

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 355 360

<210> 11

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 11

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15
 Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30
 Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45
 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140
 Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Glu Ser Lys
 145 150 155 160
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
 165 170 175
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile
 180 185 190

 Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 195 200 205
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 210 215 220
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

225 230 235 240
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 245 250 255

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 260 265 270

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 275 280 285

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 290 295 300

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 305 310 315 320

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 325 330 335

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 340 345 350

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 355 360 365

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 370 375 380

Gly Lys

385

<210> 12

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 12

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 275 280 285

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 290 295 300

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 305 310 315 320

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 325 330 335

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 340 345 350

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 355 360 365

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 370 375 380

Gly Lys
 385

<210> 13

<211> 369

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 13

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

305 310 315 320
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 325 330 335

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 340 345 350
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 355 360 365

Lys

<210> 14

<211> 381

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 14

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala

1 5 10 15
 Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30
 Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45
 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60
 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His

65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu

115 120 125
 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser

 130 135 140
 Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 145 150 155 160
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

 165 170 175
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu

 180 185 190
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln

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

 245 250 255
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

 260 265 270
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

 275 280 285
 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 290 295 300
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 305 310 315 320
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

 325 330 335
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

 340 345 350
 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

 355 360 365

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 370 375 380

<210> 15
 <211> 359
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221
 > source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 15

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15
 Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30
 Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45
 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60
 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140
 Pro Arg Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 145 150 155 160
 Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 165 170 175

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

180 185 190

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

195 200 205

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

210 215 220

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

225 230 235 240

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

245 250 255

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

260 265 270

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

275 280 285

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

290 295 300

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

305 310 315 320

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

325 330 335

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

340 345 350

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

355

<210> 16

<211> 376

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 16

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15
 Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30
 Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45
 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140
 Pro Arg Pro Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 145 150 155 160
 Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 165 170 175
 Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 180 185 190

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

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60
 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ala Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ala Arg Cys Leu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140
 Pro Arg Pro Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 145 150 155 160
 Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 165 170 175
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 180 185 190
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 195 200 205
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 210 215 220
 Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 225 230 235 240
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 245 250 255
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 260 265 270
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 275 280 285
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

290 295 300
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

 305 310 315 320
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

 325 330 335
 Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

 340 345 350
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

 355 360 365
 Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

 370 375

<210> 18
 <211> 376
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 18
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15
 Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30
 Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60
 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ala Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu

	100	105	110
Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ala Arg Cys Leu			
	115	120	125
Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser			
	130	135	140
Pro Arg Pro Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala			
145	150	155	160
Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro			
	165	170	175
Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val			
	180	185	190
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val			
	195	200	205
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
210	215	220	
Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln			
225	230	235	240
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly			
	245	250	255
Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro			
	260	265	270
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr			
	275	280	285
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser			
	290	295	300
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr			
305	310	315	320
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr			
	325	330	335
Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe			
	340	345	350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 370 375

<210> 19

<211> 389

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 19

Thr Pro Asp Cys Tyr Phe Ser His Ser Pro Ile Ser Ser Asn Phe Lys
 1 5 10 15

Val Lys Phe Arg Glu Leu Thr Asp His Leu Leu Lys Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Asp Glu Lys His Cys Lys Ala Leu Trp
 35 40 45

Ser Leu Phe Leu Ala Gln Arg Trp Ile Glu Gln Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Thr Leu Leu Glu Asp Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Ser Cys Thr Phe Gln Pro Leu Pro Glu Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser His Leu Leu Lys Asp Thr Cys Thr Gln Leu
 100 105 110

Leu Ala Leu Lys Pro Cys Ile Gly Lys Ala Cys Gln Asn Phe Ser Arg
 115 120 125

Cys Leu Glu Val Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Leu Pro Pro
 130 135 140

Arg Ser Pro Ile Ala Leu Glu Ala Thr Glu Leu Pro Glu Pro Arg Gly
 145 150 155 160

Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala
 165 170 175
 Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
 180 185 190
 Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 195 200 205
 Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
 210 215 220
 Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
 225 230 235 240
 Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
 245 250 255
 Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala
 260 265 270
 Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro
 275 280 285
 Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
 290 295 300
 Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
 305 310 315 320
 Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
 325 330 335
 Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
 340 345 350
 Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
 355 360 365
 Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
 370 375 380
 Arg Thr Pro Gly Lys
 385
 <210> 20

<211> 389

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 20

Thr Pro Asp Cys Tyr Phe Ser His Ser Pro Ile Ser Ser Asn Phe Lys
1 5 10 15

Val Lys Phe Arg Glu Leu Thr Asp His Leu Leu Lys Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Asp Glu Lys His Cys Lys Ala Leu Trp
 35 40 45

Ser Leu Phe Leu Ala Gln Arg Trp Ile Glu Gln Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Thr Leu Leu Glu Asp Val Asn Thr Glu Ile His
65 70 75 80

Phe Val Thr Ser Cys Thr Phe Gln Pro Leu Pro Glu Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser His Leu Leu Lys Asp Thr Ser Thr Gln Leu
 100 105 110

Leu Ala Leu Lys Pro Cys Ile Gly Lys Ala Cys Gln Asn Phe Ser Arg
 115 120 125

Cys Leu Glu Val Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Leu Pro Pro
 130 135 140

Arg Ser Pro Ile Ala Leu Glu Ala Thr Glu Leu Pro Glu Pro Arg Gly
145 150 155 160

Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala
 165 170 175

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
 180 185 190

Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

```

195          200          205

Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
    210          215          220

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
225          230          235          240

Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
          245          250          255

Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala
          260          265          270

Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro
    275          280          285

Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
    290          295          300

Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
305          310          315          320

Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
          325          330          335

Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
          340          345          350

Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
          355          360          365

Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
    370          375          380

Arg Thr Pro Gly Lys
385

<210> 21
<211> 369
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><
221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

polypeptide"

<400> 21

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Gly Gly Pro
 145 150 155 160

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 165 170 175

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 180 185 190

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 195 200 205

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 210 215 220

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 225 230 235 240

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

245 250 255

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

260 265 270

Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser

275 280 285

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

290 295 300

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Val Pro Val Leu

305 310 315 320

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Thr Val Asp Lys

325 330 335

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

340 345 350

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

355 360 365

Lys

<210> 22

<211> 369

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 22

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln Tyr Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala

1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val

20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 290 295 300

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 305 310 315 320

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 325 330 335

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 340 345 350

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 355 360 365

Lys

<210> 23

<211> 369

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 23

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Glu Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140
 Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Gly Gly Pro
 145 150 155 160
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 165 170 175
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 180 185 190
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 195 200 205
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 210 215 220
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 225 230 235 240
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 245 250 255
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 260 265 270
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 275 280 285
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 290 295 300
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 305 310 315 320
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 325 330 335
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

340 345 350
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

355 360 365
 Lys

<210> 24

<211> 369

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 24

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln Tyr Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Glu Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Gly Gly Pro

145 150 155 160

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

 165 170 175

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

 180 185 190

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

 195 200 205

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

 210 215 220

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

225 230 235 240

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

 245 250 255

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

 260 265 270

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

 275 280 285

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

 290 295 300

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

305 310 315 320

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

 325 330 335

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

 340 345 350

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

 355 360 365

Lys

<210> 25

<211> 381

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 25

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala

1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val

20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp

35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala

50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His

65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe

85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ala Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu

100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ala Arg Cys Leu

115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser

130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys

145 150 155 160

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

165 170 175

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu

180 185 190

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln

195 200 205

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

210 215 220

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

225 230 235 240

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

245 250 255

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

260 265 270

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

275 280 285

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

290 295 300

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

305 310 315 320

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

325 330 335

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

340 345 350

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

355 360 365

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

370 375 380

<210> 26

<211> 381

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 26

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala

1 5 10 15
 Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30
 Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45
 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60
 Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His

 65 70 75 80
 Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95
 Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110
 Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ala Ala Ala Leu Pro Pro Pro Trp Ser

 130 135 140
 Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 145 150 155 160
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 165 170 175
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu
 180 185 190
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln

 195 200 205
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 210 215 220
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 245 250 255

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 260 265 270
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 275 280 285
 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 290 295 300
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 305 310 315 320
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 325 330 335
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 340 345 350
 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 355 360 365
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 370 375 380
 <210> 27
 <211> 381
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221
 > source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 27
 Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15
 Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30
 Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45
 Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala

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

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

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

 245 250 255
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 260 265 270
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 275 280 285
 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 290 295 300

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

305 310 315 320

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

325 330 335

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

340 345 350

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

355 360 365

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

370 375 380

<210> 28

<211> 1107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 28

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60

gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120

gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180

aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240

ttcgtgacca agtgcgcctt ccagctcctt ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300

atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360

agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420

ccgccttggg gtcttagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca aggccgaccg 480

tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacacctca tgatctccc gaccctgag 540

gtcacatgcg tgggtgggga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 600

gtggacggcg tggaggtgca taatccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 660

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 720

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 780

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 840
 accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 900
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 960
 gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1020
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1080

aagagcctct cctgtctcc gggtaaa 1107

<210> 29

<211> 1107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 29

accaggact gctccttcca gcactcccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggcct gtggcgactg gtgttgctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacctggc ccggctctaa gatgcagggc ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240

ttcgtgacca agtgcgcctt tcagectect ccactctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgctgcaaga gacatccgag cagctggtgg ctctgaagcc ctggatcacc 360
 cggcagaact tctctcggtg tctggaactg cagtgtcagc ccgactcttc taccctgctt 420
 ccaccttggg gccccagacc tttggaagct accgctccaa cagctcctca aggcgccctt 480
 tccgtgtttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatctctcg gaccctgaa 540
 gtgacctgcg tgggtggtgga tgtgtctcac gaggatcccg aagtgaagtt caattggtac 600
 gtggacggcg tggaaagtga caacccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 660

acctacagag tgggtgccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 720
 tacaagtga aggtgtccaa caagccctg cctgctccta tcgaaaagac catctccaag 780
 gccaaagggc agcctagga accccagggt tacaccctgc cacctagccg ggaagagatg 840
 accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtcaagggt tctaccctc tgatatcgcc 900
 gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tctgtgctg 960
 gactccgacg gctcattctt cctgtactcc aagctgacag tggacaagtc cagatggcag 1020

cagggaacg tgttctctg ctccgtgatg cagcaggctc tgcacaacca ctacaccag 1080

aagtcctgt ctctgtcccc tggcaaa 1107

<210> 30

<211> 1092

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 30

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60

gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120

gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180

aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240

tctgtacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300

atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360

agacagaact teagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420

ccgccttggg gtcttagacc tctggaagcc acagctgggg gaccgtcagt cttcctcttc 480

ccccaaaac ccaaggacac cctcatgac tcccggacc ctgaggtcac atgcgtggtg 540

gtggactgta gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 600

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 660

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtaca gtgcaaggtc 720

tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagcaa agggcagccc 780

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 840

agcctgacct gectggtcaa aggtttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 900

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 960

ttttctctc acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1020

tcatgctccg tgatgatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctcctg 1080

tctccgggta aa 1092

<210> 31

<211> 1092

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 31

```

accaggact gtccttcca gcactcccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga      60
gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat      120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg      180
aaaaccgtgg ccggctcaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac      240

ttcgtgacca agtgcgcctt tcagectcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac      300
atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc      360
cggcagaact tctctcggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct      420
ccaccttgga gcctagacc tttggaagct acagctggcg gcccaagcgt gttcctgttt      480
cctccaaagc ctaaggacac cctgatgata tctcggaccc ctgaagtgac ctgcgtggtg      540
gtggatgtgt ctacagagga tcccgaagtg aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa      600
gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag gaacagtaca actccaccta cagagtgggt      660

tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg ctgaacggca aagagtaca gtgcaaggtg      720
tccaacaagg cctgcctgc tcctatcgaa aagaccatct ccaaggccaa gggccagcct      780
agggaacctc aggtttacac cctgccacct agccgggaag agatgaccaa aaaccaggtg      840
tcctgacct gcctggtcaa gggcttctac ccatccgata tcgccgtgga atgggagtct      900
aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc acacctctg tgctggactc cgacggctca      960
ttcttctgt actccaagct gacagtggac aagtctcggg ggcagcaggg caacgtgttc     1020
tcctgttctg tgatgcacga ggccctgcac aacctaca cccagaagtc cctgtctctg     1080

tcccctggca aa                                                                1092

```

<210> 32

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 32

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240

ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctect ccatectgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
ccgccttggg gtcttagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca agaataag 480
tacggcctc cctgccctcc ttgccagcc cctgaatttg agggcggacc ctccgtgttc 540
ctgttcccc caaagcccaa ggacacctg atgatcagcc ggacccccga agtgacctgc 600
gtggtggtgg atgtgtccca ggaagatccc gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc 660

gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagccc agagaggaac agttcaacag cacctaccgg 720
gtggtgtccg tgetgacagt gctgcaccag gactggetga acggcaaaga gtacaagtgc 780
aaggtgtcca acaagggcct gccagctcc atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 840
cagccccgag aaccccaggt gtacacactg cctccaagcc aggaagagat gaccaagaac 900
caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaagc ttctaccct ccgatatcgc cgtggaatgg 960
gagagcaacg gccagcccc gaacaactac aagaccacc cccctgtgct ggacagcgac 1020
ggctcattct tctgtacag cagactgacc gtggacaaga gccggtggca ggaaggcaac 1080

gtgttcagct gcagcgtgat gcacaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtcctg 1140
tctctgtccc tgggcaaa 1158

<210> 33

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 33

accaggact gctccttcca gcaactccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120

gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180

 aaaaccgtgg ccggctccaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagectect ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 cggcagaact tctctcggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgctt 420
 ccaccttggg gccctagacc tttggagget acagctccta ccgctcctca agagtctaag 480
 tacggcctc ctigtctcc atgtcctgct ccagaattg aaggcggccc aagcgtgttc 540
 ctgtttctc caaagcctaa ggacacctg atgatctctc ggaccctga agtgacctgc 600

 gtggtggagg atgtgtctca agaggacccc gaggtgcagt tcaattggtg cgtggacggc 660
 gtggaagtgc acaacgcca gaccaagcct agagaggaac agttcaactc cacctacaga 720
 gtggtgtccg tgctgacctg gctgcaccag gattggetga acggcaaaga gtacaagtgc 780
 aaggtgtcca acaagggcct gcctagctcc atcgaaaaga ccatctcaa ggccaagggc 840
 cagccaagag aacctcaggt gtacacactg cctccaagcc aagaggaaat gaccaagaac 900
 caggtgtccc tgacctgctt ggtcaagggc ttctacccat ccgatatcgc cgtggaatgg 960
 gagtctaacg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctctgtgtct ggactccgac 1020

 ggctccttct tctgtactc tcgctgacc gtggacaagt ctagatggca agagggcaac 1080
 gtgttctcct gctctgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtccttg 1140
 tctctgtccc tgggcaaa 1158

 <210> 34
 <211> 1158
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 34
 acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120

 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt ccagctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300

atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtcttagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca agagtctaag 480
 tacggcctc ctigtctcc atgtcctgct ccagaagctg ctggcggccc ttccgtgttt 540

ctgttcctc caaagcctaa ggacacctg atgatctctc ggacctga agtgacctgc 600
 gtggtggtgg atgtgtcca agaggatecc gaggtgcagt tcaattggtg cgtggacggc 660
 gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagcct agagaggaac agttcaactc cacctacaga 720
 gtggtgtccg tgctgacctg gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 780
 aaggtgtcca acaagggct gccttccagc atcgaaaaga ccatctcaa ggccaagggc 840
 cagcctaggg aaccccaggt ttacacctg cctccaagcc aagaggaaat gaccaagaac 900
 caggtgtccc tgacctgct ggtcaaggc ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg 960

gagagcaatg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctctgtgct ggactccgac 1020
 ggctccttct ttctgtactc ccgctgacc gtggacaagt ccagatggca agagggcaac 1080
 gtgttctct gtcctgat gcacgaggcc ctgcacaate actacacca gaagtcctg 1140
 tctctgtccc tgggcaaa 1158

<210> 35

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 35

accaggact gtccttcca gcactccct atctcttcg acttcgccg gaagatcaga 60

gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaacctgg ccggtccaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttctgacca agtgcgctt tcagctcct ccctctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 cggcagaact tctctgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattctc taccctgct 420
 ccaccttggg gccttagacc ttggaggct acagctccta ccgctcctca agagtctaag 480

tacggcctc ctgtctcc atgtctgct ccagaagctg ctggcggacc aagcgttttc 540
 ctgtttcctc caaagcctaa ggacacctg atgatctctc ggacctga agtgacctgc 600
 gtggtggtgg atgtgtctca agaggacccc gaggtgcagt tcaattggtg cgtggacggc 660
 gtggaagtgc acaacgcaaa gaccaagcct agagaggaac agttcaactc cacctacaga 720
 gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 780
 aaggtgtcca acaagggcct gcctagctcc atcgaaaaga ccatctccaa ggccaagggc 840
 cagccaagag aacctcaggt gtacacactg cctccaagcc aagaggaaat gaccaagaac 900

caggtgtccc tgacctgctt ggtcaagggc ttctacccat ccgatatcgc cgtggaatgg 960
 gagtctaacg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctctgtgct ggactccgac 1020
 ggctccttct ttctgtactc tcgcctgacc gtggacaagt ctgatggca agagggaac 1080
 gtgttctcct gctctgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtcctg 1140
 tctctgtccc tgggcaaa 1158

<210> 36

<211> 1185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 36

atgacagttt tggctccagc ttggtcccct acaacctacc tgctgctgct gttgctgctc 60
 tcctctggcc tgtctggcac ccaggactgt tccttccagc actcccctat ctccagcgac 120
 ttcgccgtga agatcagaga gctgtccgac tatctgctgc aggactacc tgtgaccgtg 180
 gccagcaatc tgcaggacga agaactgtgt ggtggcctgt ggcgactggt gttggtcag 240
 agatggatgg aacggctgaa aaccgtggcc ggctctaaga tgcaggcct gctggaaga 300
 gtgaacaccg agatccactt cgtgaccaag tgcgcctttc agcctcctcc atcctgctg 360
 agattcgtgc agaccaatat cccccgctg ctgcaagaga catccgagca gctggtggt 420

ctgaagccct ggatcaccag acagaacttc gcccggtgct tggaaactgca gtgtcagcct 480
 gacagctcta cctgcctcc accttggagc cctagacctc tggaaactac cgtccaacc 540
 gctcctcaag ggggaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 600
 atctcccga ccctgaggt cacatgctg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 660
 gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 720

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 780
 tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 840

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 900
 ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 960
 tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1020
 accacgcctc cegtgtgga ctccgacggc tctttcttcc tctacagcaa getcaccgtg 1080
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1140
 cacaaccact acacgcagaa gacccctctc ctgtctccgg gtaaa 1185

<210> 37
 <211> 1107
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 37

accaggact gtccttcca gcactccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgt gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccgctccaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccactctgcc tgagattcgt gcagaccaat 300
 atcggccggc tgetgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360

agacagaact tcgcccgtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttga gccctagacc tttggaggct acagctccta ctgctctca aggcggccca 480
 agcgttttcc tgtttctcc aaagcctaag gacacctga tgatctctcg gaccctgaa 540
 gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtctcac gaggatcccg aagtgaagtt caattggtac 600
 gtggacggcg tgaagtga caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 660
 acctacagag tgggtgctcgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 720
 tacaagtga aggtgtccaa caaggccctg cctgctccta tcgaaaagac catctccaag 780

gccaaaggcc agcctagga acctcaggtt tacacctgc cacctagccg ggaagagatg 840
 accaaaaacc aggtgtcctt gacctgcctg gtcaagggtt tctaccatc cgatatcgcc 900

gtggaatggg agtctaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tctgtgctg 960
 gactccgacg gtcattctt cctgtactcc aagctgacag tggacaagtc tcggtggcag 1020
 cagggcaacg tgttctcctg ttctgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag 1080
 aagtcctctgt ctctgtcccc tggcaaaa 1107

<210> 38

<211> 1143

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 38

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttctgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360

agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtcttagacc tctggaagcc acagctgagt ctaagtacgg cctccttgt 480
 cctccatgtc ctgctccaga agctgctggc ggcccttccg tgtttctgtt cctccaaag 540
 cctaaggaca cctgatgat ctctcggacc cctgaagtga cctgctggtg ggtggatgtg 600
 tccaagagg atcccagggt gcagttcaat tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac 660
 gccaagacca agcctagaga ggaacagttc aactccact acagagtggg gtccgtgctg 720
 accgtgctgc accaggattg gctgaacggc aaagagtaca agtgcagggt gtccaacaag 780

ggcctgcctt ccagcatcga aaagaccatc tccaaggcca agggccagcc tagggaaccc 840
 caggtttaca cctgcctcc aagccaagag gaaatgacca agaaccaggt gtccctgacc 900
 tgccctgtca agggcttcta cccttccgat atcgccgtgg aatgggagag caatggccag 960
 cctgagaaca actacaagac cacacctcct gtgctggact ccgacggctc cttctttctg 1020
 tactcccgc tgaccgtgga caagtccaga tggcaagagg gcaacgtgtt ctctgctcc 1080
 gtgatgcacg aggccttcca caatcactac acccagaagt ccctgtctct gtccctgggc 1140

aaa 1143

<210> 39

<211> 1143

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 39

```

accaggact gtccttcca gcactcccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga      60
gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat      120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg      180
aaaaccgtgg ccggctcaa gatgcaggga ctgctgaaa gagtgaacac agagatccac      240
ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac      300

atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctgggtg ccctgaagcc ttggatcacc      360
cggcagaact tctctcggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgctt      420
ccaccttggg gccttagacc tctggaagct accgccgagt ctaagtacgg acctccttgt      480
cctccatgtc ctgctccaga agctgctggc ggaccaagcg ttttctgtt tctccaaag      540
cctaaggaca cctgatgat ctctcggacc cctgaagtga cctgcctggt ggtggatgtg      600
tctcaagagg accccgaggt gcagttcaat tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac      660
gccaagacca agcctagaga ggaacagttc aactccacct acagagtggg gtccgtgctg      720

accgtgctgc accaggattg gctgaacggc aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag      780
ggcctgccta gctccatcga aaagaccatc tccaaggcca agggccagcc aagagaacct      840
caggtgtaca cactgcctcc aagccaagag gaaatgacca agaaccaggt gtccctgacc      900
tgcttggtea agggcttcta cccatccgat atcgccgtgg aatgggagtc taacggccag      960
cctgagaaca actacaagac cacacctcct gtgctggact cgcacggctc cttctttctg     1020
tactctgccg tgaccgtgga caagtctaga tggcaagagg gcaacgtgtt ctctgtctct     1080
gtgatgcacg aggccttcca caaccactac acccagaagt cctgtctct gtccctgggc     1140

```

aaa 1143

<210> 40

<211> 1077

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 40

```

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga      60
gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac      120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg      180
aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcagggg ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac      240

ttcgtgacca agtgcgcctt ccagctcctc ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac      300
atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc      360
agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct      420
ccgcttggga gtcttagacc tgggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag      480
gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tggagggtga cgtgagccac      540
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag      600
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctgc      660

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc      720
ccagccccca tcagaaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg      780
tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg      840
gtcaaaggct tctatccag cgacatgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag      900
aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc      960
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg     1020
catgaggctc tgcacaacca ctacacgag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa      1077

```

<210> 41

<211> 1077

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 41

accaggact gtccttcca gcactcccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccggctcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300

atctcccggc tgetgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 cggcagaact tcctcgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttggg gtcttagacc tggcggacca agcgtgttcc tgtttctcc aaagcctaag 480
 gacaccctga tgatctctcg gaccctgaa gtgacctgcg tgggtgggga tgtgtctcac 540
 gaggatcccg aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaaagtca caacgccaag 600
 accaagccta gagaggaaca gtacaactcc acctacagag tgggtgccgt gctgaccgtg 660
 ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag tacaagtga aggtgtccaa caaggcctg 720

ctgctccta tcgaaaagac catctccaag gccaagggcc agcctagga acctcaggtt 780
 tacacctgc cacctagccg ggaagagatg accaaaaacc aggtgtccct gacctgctg 840
 gtcaagggt tctaccatc cgatatgcc gtggaatggg agtctaacgg ccagcctgag 900
 aacaactaca agaccacacc tctgtgctg gactccgacg gctcattctt cctgtactcc 960
 aagctgacag tggacaagtc tcggtggcag cagggaacg tgttctctg ttctgtgatg 1020
 cacgaggccc tgcacaacca ctaccccag aagtcctgt ctctgtcccc tggcaaa 1077

<210> 42

<211> 1128

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 42

acacaggatt gcagttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300

atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360

agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420

ccgccttggg gtccctagacc tgagtctaag tacggccttc cttgtcctcc atgtcctget 480

ccagaagctg ctggcggccc ttccgtgttt ctgttccctc caaagcctaa ggacaccctg 540

atgatctctc ggaccctga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtcca agaggatccc 600

gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagcct 660

agagaggaac agttcaactc cacctacaga gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 720

gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgtcca acaagggcct gccttcagc 780

atcgaaaaga ccatctcaa ggccaagggc cagcctaggg aaccccaggt ttacaccctg 840

cctccaagcc aagaggaat gaccaagaac caggtgtccc tgacctgcct ggtcaagggc 900

ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg gagagcaatg gccagcctga gaacaactac 960

aagaccacac ctctgtgct ggactccgac ggctccttct ttctgtactc ccgcctgacc 1020

gtggacaagt ccagatggca agagggcaac gtgttctcct gctccgtgat gcacgaggcc 1080

ctgcacaate actacacca gaagtccttg tctctgtccc tgggcaaa 1128

<210> 43

<211> 1128

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 43

accaggact gtccttcca gcactcccct atctctccg acttcgccgt gaagatcaga 60

gagctgtccg actacctget gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120

gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180

aaaaccgtgg ccggctcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240

ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatactgcc tgagattcgt gcagaccaac 300

atctcccggc tgctgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360

cggcagaact tctctcggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420

ccaccttggg gccctcggcc tgaatctaag tatggccttc cttgtcctcc atgtcctget 480

ccagaagctg ctggcggacc aagcgttttc ctgtttcctc caaagcctaa ggacaccctg 540

atgatctctc ggaccctga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtctca agaggacccc 600
 gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagcct 660
 agagaggaac agttcaactc cacctacaga gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 720
 gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgtcca acaagggcct gcctagctcc 780

atcgaaaaga ccatctccaa ggccaagggc cagccaagag aacctcaggt gtacacactg 840
 cctccaagcc aagaggaat gaccaagaac caggtgtccc tgacctgcct ggtcaagggc 900
 ttctacccat ccgatatgc cgtggaatgg gagtctaacg gccagcctga gaacaactac 960
 aagaccacac ctctgtgtgt ggactccgac ggctccttct ttctgtactc tcgctgacc 1020
 gtggacaagt ctagatggca agagggaac gtgttctcct gctctgtgat gcacgaggcc 1080
 ctgcacaacc actacacca gaagtccctg tctctgtccc tgggcaaa 1128

<210> 44

<211> 1107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 44

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgctt ccagcctcct ccatactgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360

agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgcttggga gtcttagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca aggccgaccg 480
 tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacacctct acatcaccg ggaacctgag 540
 gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 600
 gtggacggcg tggaggtgca taatccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 660
 acgtaccgtg tggctagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 720
 tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 780

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc ccccatcccg ggaggagatg 840
 accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 900
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 960
 gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1020
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1080
 aagagcctct cctgtctcc gggtaaa 1107

<210> 45

<211> 1107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 45

accaggact gctccttcca gcactcccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccggctcaa gatgcaggga ctgctggaaa gaggtaaac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccctcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgetgcaaga gacatctgag cagctggtgg cctgaagcc ttggatcacc 360

cggcagaact tctctcggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttggg gccctagacc tttggaggct acagctccta ctgctcctca aggccgcca 480
 agcgttttcc tgtttcctcc aaagcctaag gacaccctgt acatcacccg cgagcctgaa 540
 gtgacatgcg tgggtgggga tgtgtcccac gaggaccccg aagtgaagtt caattggtac 600
 gtggacggcg tggaaagtga caacccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 660
 acctacagag tgggtgccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 720
 tacaagtga aggtgtccaa caagccctg cctgctccta tcgaaaagac catctccaag 780

gccaaagggc agcctagggg acctcagggt tacacctgc cacctagccg ggaagagatg 840
 accaaaaacc aggtgtccct gacctgcctg gtcaagggt tctacccatc cgatatcgcc 900
 gtggaatggg agtctaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tctgtgctg 960
 gactccgacg gctcattctt cctgtactcc aagctgacag tggacaagtc tcggtggcag 1020
 cagggcaacg tgttctctg ttctgtgatg cagaggccc tgcacaacca ctacaccag 1080

aagtcctgt ctctgtcccc tggcaaa 1107

<210> 46

<211> 1092

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 46

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60

gagctgagcg actacctgt gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120

gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180

aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctgaaa gagtgaacac cgagatccac 240

ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatectgcc tgagattcgt gcagaccaac 300

atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360

agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420

ccgccttggg gtcttagacc tctggaagcc acagctgggg gaccgtcagt ctctctcttc 480

ccccaaaac ccaaggacac cctctacatc acccgggaac ctgaggtcac atgcgtggtg 540

gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagtccaact ggtacgtgga cggcgtggag 600

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 660

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtaca gtgcaaggtc 720

tccaacaaag cctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 780

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 840

agcctgacct gcctggtcaa aggtttctat ccagcagaca tcgccgtgga gtgggagagc 900

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctec 960

ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1020

tcatgctccg tgatgatga ggctctgcac aacctacta cgcagaagag cctctccctg 1080

tctccgggta aa 1092

<210> 47

<211> 1092

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 47

```

accaggact gtccttcca gcactccct atctctccg acttcgccg gaagatcaga      60
gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat    120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg    180
aaaaccgtgg ccggctcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac    240
ttcgtgacca agtgcgctt tcagcctcct ccctcctgcc tgagattcgt gcagaccaac    300
atctcccggc tgetgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc    360

cggcagaact tcctcgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct    420
ccaccttggg gccctagacc tttggaagct acagctggcg gcccaagcgt gttcctgttt    480
cctccaaage ctaaggacac cctgtacatc acccgcgagc ctgaagtgac atgcgtggtg    540
gtggatgtgt cccacgagga ccccgaagtg aagtccaatt ggtacgtgga cggcgtggaa    600
gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag gaacagtaca actccaccta cagagtggtg    660
tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg    720
tccaacaagg ccctgcctgc tcctatcgaa aagaccatct ccaaggccaa gggccagcct    780

agggaacctc aggtttacac cctgccacct agccgggaag agatgaccaa aaaccaggtg    840
tcctgacct gcctgggtcaa gggcttctac ccatccgata tcgccgtgga atgggagtct    900
aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc acacctctg tgctggactc cgacggetca    960
ttcttctgt actccaagct gacagtggac aagtctcggg ggcagcaggg caacgtgttc   1020
tcctgttctg tgatgcacga ggcctgcac aacctaca cccagaagtc cctgtctctg   1080
tcccctggca aa                                           1092

```

<210> 48

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 48

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga	60
gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac	120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg	180
aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac	240
ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac	300
atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc	360
agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct	420
ccgccttggg gtcttagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca agaataag	480
tacggcctc cctgccctcc ttgccagcc cctgaatttg agggcggacc ctccgtgttc	540
ctgttcccc caaagcccaa ggacacctg tacatcacc gggaaaccga agtgacctgc	600
gtggtggtgg atgtgtccca ggaagatccc gaggtgcagt tcaattggtg cgtggacggc	660
gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagccc agagaggaac agttcaacag cacctaccgg	720
gtggtgtccg tgctgacagt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc	780
aaggtgtcca acaagggcct gccagctcc atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc	840
cagccccgcg aaccccaggt gtacacactg cctccaagcc aggaagagat gaccaagaac	900
caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaagcc ttctaccct ccgatatcgc cgtggaatgg	960
gagagcaacg gccagccca gaacaactac aagaccacc cccctgtgct ggacagcgac	1020
ggctcattct tctgtacag cagactgacc gtggacaaga gccggtggca ggaaggcaac	1080
gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtcctg	1140
tctctgtccc tgggcaaa	1158

<210> 49

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 49

accaggact gctccttcca gcaactccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga	60
gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat	120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaagactg	180

aaaaccgtgg ccggctccaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300

 atctccccgc tgetgcaaga gacatctgag cagctggtgg cctgaagcc ttggatcacc 360
 cggcagaact tcctcgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttgga gccctagacc tttggaggct acagctccta ccgctcctca agagtctaag 480
 tacggccctc cttgtectcc atgtectgct ccagaatttg aaggcggccc aagcgtgttc 540
 ctgtttctc caaagcctaa ggacaccctg tacatcacc gcgagcctga agtgacatgc 600
 gtggtggtgg atgtgtccca agaggacccc gaggtgcagt tcaattggtg cgtggacggc 660
 gtggaagtgc acaacgcca gaccaagcct agagaggaac agttcaactc cacctacaga 720

 gtggtgtccg tgetgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 780
 aaggtgtcca acaagggcct gcctagctcc atcgaaaaga ccatctccaa ggccaagggc 840
 cagccaagag aacctcaggt gtacacactg cctccaagcc aagaggaaat gaccaagaac 900
 caggtgtccc tgacctgcct ggtcaagggc ttctacccat ccgatatcgc cgtggaatgg 960
 gagtctaacg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctectgtgct ggactccgac 1020
 ggctccttct ttctgtactc tcgctgacc gtggacaagt ctagatggca agagggcaac 1080
 gtgttctcct gctctgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtcctg 1140

 tctctgtccc tgggcaaa 1158
 <210> 50
 <211> 1158
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 50
 acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240

 ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgetgcaaga gacaagcgag cagctggtgg cctgaagcc ttggatcacc 360

agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttga gtcttagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca agagtctaag 480
 tacggcctc cttgtectcc atgtectgct ccagaagctg ctggcggccc ttcctgttt 540
 ctgttcctc caaagcctaa ggacacctg tacatcacc gggaaccga agtgacctgc 600
 gtggtggtg atgtgtcca ggaagatccc gaggtgcagt tcaattgta cgtggacggc 660

gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagccc agagaggaac agttcaacag cacctaccgg 720
 gtggtgtccg tgctgacagt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc 780
 aaggtgtcca acaagggcct gccagctcc atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 840
 cagccccgag aacccaggt gtacacactg cctccaagcc aggaagagat gaccaagaac 900
 caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaaggc ttctaccct ccgatatcgc cgtggaatgg 960
 gagagcaac gccagccga gaacaactac aagaccacc ccctgtgct ggacagcgac 1020
 ggctcattct tctgtacag cagactgacc gtggacaaga gccggtggca ggaaggcaac 1080

gtgttcagct gcagcgtgat gcacaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtcctg 1140
 tctctgtccc tgggcaaa 1158

<210> 51

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 51

accaggact gtccttcca gcactcccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180

aaaaccgtgg ccggctcaa gatgcagga ctgctgaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttctgacca agtgcgctt tcagctect ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctccggc tgetgcaaga gacatctgag cagctggtgg cctgaagcc ttggatcacc 360
 cggcagaact tctctcgtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttga gccctagacc tttggagct acagctccta ccgctcctca agagtctaag 480
 tacggcctc cttgtectcc atgtectgct ccagaagctg ctggcggacc aagcgttttc 540

ctgtttcctc caaagcctaa ggacaccctg tacatcacc gcgagcctga agtgacatgc 600

gtggtggtgg atgtgtccca agaggacccc gaggtgcagt tcaattgta cgtggacggc 660

gtggaagtgc acaacgcca gaccaagcct agagaggaac agttcaactc cacctacaga 720

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 780

aaggtgtcca acaagggcct gcctagctcc atcgaaaaga ccatctccaa ggccaagggc 840

cagccaagag aacctcaggt gtacacactg cctccaagcc aagaggaaat gaccaagaac 900

caggtgtccc tgacctgctt ggtcaagggc ttctacccat ccgatatcgc cgtggaatgg 960

gagtctaacg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctctgtgtct ggactccgac 1020

ggctccttct ttctgtactc tcgctgacc gtggacaagt ctagatggca agagggcaac 1080

gtgttctcct gctctgtgat gcacaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtcctg 1140

tctctgtccc tgggcaaa 1158

<210> 52

<211> 1185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 52

atgacagttt tggtccagc ttggccccct acaacctacc tgctgctgct gttgctgctc 60

tcctctggcc tgctggcac ccaggactgt tccttcagc actccctat ctccagcgac 120

ttcgccgtga agatcagaga gctgtccgac tatctgctgc aggactacc tgtgaccgtg 180

gccagcaatc tgcaggacga agaactgtgt ggtggcctgt ggcgactggt gttggctcag 240

agatggatgg aacggctgaa aaccgtggcc ggctctaaga tgcaggccct gctggaaga 300

gtgaacaccg agatccactt cgtgaccaag tgcgccttc agcctcctcc atcctgctg 360

agattcgtgc agaccaatat cgccccgtg ctgcaagaga catccgagca gctggaggct 420

ctgaagccct ggatcaccag acagaacttc gcccggtgtc tggaaactgca gtgtcagcct 480

gacagctcta cctgcctcc accttggagc cctagacctc tggaaactac cgctccaacc 540

gctcctcaag ggggaccgtc agtcttctc ttcccccaa aaccaagga caccctctac 600

atcacccggg aacctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agacctgag 660

gtcaagtcca actggtactg ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagcccgcg 720

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 780
 tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagcctccc agccccatc 840
 gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 900
 ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc 960

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1020
 accacgcctc cegtgtgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagca getcaccgtg 1080
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1140
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1185

<210> 53

<211> 1107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 53

accaggact gtccttcca gcactccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60

gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccgctccaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaat 300
 atcggccggc tgetgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcgcccggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttga gcccagacc tttggaggct acagctccta ctgctcctca aggcgccca 480

agcgttttcc tgtttectcc aaagcctaag gacaccctgt acatcaccg cgagcctgaa 540
 gtgacatgcg tgggtgggga tgtgtccac gaggaccccg aagtgaagtt caattggtac 600
 gtggacggcg tggaaagtga caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 660
 acctacagag tgggtgtcct gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 720
 tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg cctgctccta tcgaaaagac catctccaag 780
 gccaaaggcc agcctagggg acctcaggtt tacaccctgc cacctagccg ggaagagatg 840
 accaaaaacc aggtgtcctt gacctgcctg gtcaagggtt tctaccatc cgatatgcc 900

gtggaatggg agtctaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacacc tctgtgctg 960
gactccgacg gctcattctt cctgtactcc aagctgacag tggacaagtc tcggtggcag 1020
cagggcaacg tgttctcctg ttctgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag 1080
aagtcctctgt ctctgtcccc tggcaaa 1107

<210> 54
<211> 1143
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 54

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60

gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
ccgccttggg gtcttagacc tctggaagcc acagctgagt ctaagtacgg cctccttgt 480

cctccatgtc ctgctccaga agctgctggc ggcccttccg tgtttctgtt cctccaaag 540
cccaaggaca cctgtacat caccgggaa cccgaagtga cctgctggtt ggtggatgtg 600
tcccaggaag atcccagggt gcagttcaat tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac 660
gccaagacca agcccagaga ggaacagttc aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg 720
acagtgctgc accaggactg gctgaacggc aaagagtaca agtgcagggt gtccaacaag 780
ggcctgcccc gctccatcga gaaaaccatc agcaaggcca agggccagcc ccgcgaacct 840
caggtgtaca cactgcctcc aagccaggaa gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 900

tgtctcgtga aaggcttcta cccctccgat atcgccgtgg aatgggagag caacggccag 960
cccgagaaca actacaagac cccccctt gtgctggaca gcgacggctc attcttctg 1020
tacagcagac tgaccgtgga caagagccgg tggcaggaag gcaacgtgtt cagctgcagc 1080
gtgatgcagc aggccttcca caaccactac acccagaagt ccctgtctct gtccctgggc 1140
aaa 1143

<210> 55
 <211> 1143
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 55
 acccaggact gtccttcca gcactcccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccgctccaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccacctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccggc tgcctcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 cggcagaact tcctcgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420

 ccaccttggg gccctagacc tctggaagct accgccgagt ctaagtacgg acctccttgt 480
 cctccatgct ctgctccaga agctgctggc ggaccaagcg ttttcctgtt tctccaaag 540
 cctaaggaca ccctgtacat caccgcgag cctgaagtga catgcgtggt ggtggatgtg 600
 tccaagagg accccgaggt gcagttcaat tggtagctgg acggcgtgga agtgcaaac 660
 gccaaagcca agcctagaga ggaacagttc aactccacct acagagtggg gtccgtgctg 720
 accgtgctgc accaggattg gctgaacggc aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 780
 ggctgccta gctccatcga aaagaccatc tccaaggcca agggccagcc aagagaacct 840

 caggtgtaca cactgcctcc aagccaagag gaaatgacca agaaccaggt gtccctgacc 900
 tgcttggtca agggcttcta cccatccgat atcgccgtgg aatgggagtc taacggccag 960
 cctgagaaca actacaagac cacacctcct gtgctggact ccgacggctc cttctttctg 1020
 tactctgcc tgaccgtgga caagtctaga tggcaagagg gcaacgtggt ctctgctct 1080
 gtgatgcagc aggcctgca caaccactac acccagaagt ccctgtctct gtccctgggc 1140
 aaa 1143

<210> 56
 <211> 1077
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 56

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccacctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360

agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtcttagacc tgggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag 480
 gacacctct acatcacccg ggaactgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 540
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 600
 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctc 660
 ctgcaccagg acttgctgaa tggcaaggag tacaagtca aggtctcaa caaagcctc 720
 ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 780

tacacctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg 840
 gtcaaaggct tctatcccag cgacatgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 900
 aacaactaca agaccagcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 960
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1020
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1077

<210> 57

<211> 1077

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 57

accaggact gtccttcca gcactcccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60
gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaaagactg 180
aaaaccgtgg ccggctcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccacctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
atctcccggc tgcgcaaga gacatctgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
cggcagaact tctctcgggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420

ccaccttggg gtcttagacc tggcggacca agcgtgttcc tgtttctcc aaagcctaag 480
gacaccctgt acatcacccg cgagcctgaa gtgacatgcg tgggtgggga tgtgtccac 540
gaggaccccg aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaaagtga caacgccaag 600
accaagccta gagaggaaca gtacaactcc acctacagag tgggtgccgt gctgaccgtg 660
ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag tacaagtga aggtgtccaa caaggcctg 720
cctgctccta tcgaaaagac catctccaag gccaagggcc agcctagga acctcaggtt 780
tacaccctgc cacctagccg ggaagagatg accaaaaacc aggtgtccct gacctgctg 840

gtcaagggt tctaccatc cgatatgcc gtggaatggg agtctaacgg ccagcctgag 900
aacaactaca agaccacacc tctgtgctg gactccgacg gctcattctt cctgtactcc 960
aagctgacag tggacaagtc tcggtggcag cagggaacg tgttctctg ttctgtgat 1020
cacgaggccc tgcacaacca ctaccccag aagtcctgt ctctgtcccc tggcaaa 1077

<210> 58

<211> 1128

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 58

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccacctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
atcagcagac tgcgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360

agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttga gtcttagacc tgagtctaag tacggcctc cttgtcctcc atgtcctgct 480

ccagaagctg ctggcggccc ttccgtgttt ctgttccctc caaagcctaa ggacaccctg 540
 tacatcacc ggaacccga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtcca ggaagatccc 600
 gaggtgcagt tcaattgta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagccc 660
 agagaggaac agttcaacag cacctaccgg gtggtgtccg tgctgacagt getgcaccag 720
 gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgtcca acaaggcct gccagctcc 780
 atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaaggc cagccccgcg aacccaggt gtacacactg 840
 cctccaagcc aggaagagat gaccaagaac caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaaggc 900

ttctaccct ccgatatgc cgtggaatgg gagagcaac gccagcccga gaacaactac 960
 aagaccacc cccctgtgct ggacagcgac ggctcattct tctgtacag cagactgacc 1020
 gtggacaaga gccggtggca ggaaggcaac gtgttcagct gcagcgtgat gcacaggcc 1080
 ctgcacaacc actacacca gaagtcctg tctctgtccc tgggcaaa 1128

<210> 59
 <211> 1128
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 59

accaggact gtccttcca gcactccct atctcttccg acttcgccgt gaagatcaga 60

gagctgtccg actacctgct gcaggactat cctgtgaccg tggccagcaa cctgcaggat 120
 gaagaactgt gtggtgact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat gaaagactg 180
 aaaaccgtgg ccggctcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac agagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgctt tcagctcct ccctctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccgcg tctgcaaga gacatctgag cagctggtgg cctgaagcc ttggatcacc 360
 cggcagaact tcctcggtg cctggaactg cagtgtcagc ctgattcttc taccctgcct 420
 ccaccttga gccctcggc tgaatctaag tatggcctc cttgtcctcc atgtcctgct 480

ccagaagctg ctggcggacc aagcgttttc ctgttccctc caaagcctaa ggacaccctg 540
 tacatcacc gcgagcctga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtcca agaggacccc 600

gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagcct 660
 agagaggaac agttcaactc cacctacaga gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 720
 gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgtcca acaagggcct gcctagctcc 780
 atcgaaaaga ccatctcaa ggccaagggc cagccaagag aacctcaggt gtacacactg 840
 cctccaagcc aagaggaat gaccaagaac caggtgtccc tgacctgcct ggtcaagggc 900

ttctacccat cegatatcgc cgtggaatgg gagtctaacg gccagcctga gaacaactac 960
 aagaccacac ctctgtgtct ggactccgac ggctccttct ttctgtactc tcgcctgacc 1020
 gtggacaagt ctagatggca agagggcaac gtgttctcct gctctgtgat gcacgaggcc 1080
 ctgcacaacc actacacca gaagtcctctg tctctgtccc tgggcaaa 1128

<210> 60

<211> 1128

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 60

accaggact gttccttcca gcactcccct atctccagcg acttcgccgt gaagatcaga 60

gagctgtccg actatctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggcct gtggcgactg gtgttggtc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaaccgtgg ccggctctaa gatgcaggc ctgctgaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttctgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaat 300
 atgccccggc tgctgcaaga gacatccgag cagctggtgg ctctgaagcc ctggatcacc 360
 agacagaact tcgccccgtg tctggaactg cagtgtcagc ctgacagctc taccctgcct 420
 ccaccttggg gccttagacc tgagtctaag tacggcctc cttgtcctcc atgtcctgct 480

ccagaagctg ctggcggccc ttccgtgttt ctgttcctc caaagcctaa ggacaccctg 540
 atgatctctc ggaccctga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtccca agaggatccc 600
 gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagcct 660
 agagaggaac agttcaactc cacctacaga gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 720
 gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgtcca acaagggcct gccttcagc 780
 atcgaaaaga ccatctcaa ggccaagggc cagcctaggg aaccccaggt ttacaccctg 840

cctccaagcc aagaggaat gaccaagaac caggtgtccc tgacctgcct ggtcaagggc 900

tcttaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg gagagcaatg gccagcctga gaacaactac 960

aagaccacac ctctgtgct ggactccgac ggtccttct tctgtactc cgcctgacc 1020

gtggacaagt ccagatggca agagggaac gtgttctct gctccgtgat gcacgaggcc 1080

ctgcacaate actacacca gaagtcctg tctctgtccc tgggcaaa 1128

<210> 61

<211> 1128

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 61

accaggact gttccttcca gcactccct atctccagcg acttcgccgt gaagatcaga 60

gagctgtccg actatctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120

gaagaactgt gtggtggcct gtggcgactg gtgttggtc agagatggat ggaacggctg 180

aaaaccgtgg cggctctaa gatgcaggc ctgctgaaa gagtgaacac cgagatccac 240

tctgtacca agtgcgctt tcagctcct ccactctgcc tgagattcgt gcagaccaat 300

atgccccgc tgctgcaaga gacatccgag cagctggtgg ctctgaagcc ctggatcacc 360

agacagaact tcgcccgtg tctggaactg cagtgtcagc ctgacagtc taccctgcct 420

ccacctgga gccctagacc tgagtctaag tacggcctc cttgtcctcc atgtcctgct 480

ccagaagctg ctggcgccc ttccgtgtt ctgttccctc caaagccaa ggacaccctg 540

tacatcacc ggaaccga agtgacctgc gtggtggtg atgtgtcca ggaagatccc 600

gaggtgcagt tcaattgta cgtggcggc gtggaagtgc acaagccaa gaccaagccc 660

agagaggaac agttcaacag cacctaccgg gtggtgtccg tgctgacagt getgcaccag 720

gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgtcca acaaggcct gccagctcc 780

atcgaaaaa ccatcagca ggccaaggc cagccccgcg aaccaggt gtacacactg 840

cctccaagcc aggaagat gaccaagaac caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaaggc 900

tcttaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg gagagcaac gccagcccga gaacaactac 960

aagaccacce cctctgtgct ggacagcgac ggtcattct tctgtacag cagactgacc 1020

gtggacaaga gccggtggca ggaaggcaac gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc 1080

ctgcacaacc actacaccca gaagtccttg tctctgtccc tgggcaaa 1128
 <210> 62
 <211> 1167
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 62
 acccctgact gctacttcag ccactctcct atctccagca acttcaaagt gaagttccgc 60

 gagctgaccg accatctgct gaaggactat cctgtgaccg tggccgtgaa cctgcaggac 120
 gaaaagcact gcaaggcctt gtggtccttg tttctggccc agagatggat cgagcagctg 180
 aaaaccgtgg ctggctcaa gatgcagacc ctgctggaag atgtgaacac cgagatccac 240
 ttctgacca gctgcacctt ccagcctctg cctgagtgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atctcccacc tgttgaagga cacatgcacc cagctgctgg ccctgaagcc ttgtatcggc 360
 aaggcctgcc agaacttctc ccggtgtctg gaagtgcagt gccagcctga ctctccaca 420
 ctgctgccac ctagaagccc tategctctg gaagctaccg agctgcctga gcctagaggc 480

 cctaccatca agccttgacc tccatgcaag tgccccgctc ctaatgctgc tgggtggcct 540
 tccgtgttca tcttcccacc taagatcaag gacgtgctga tgatctccct gtctctatc 600
 gtgacctgcg tgggtggtgga cgtgtccgag gatgatcctg acgtgcagat cagttggttc 660
 gtgaacaacg tgggaagtga caccgctcag acccagacac acagagagga ctacaacagc 720
 accctgagag tgggtgtctgc cctgcctatc cagcaccagg attggatgtc cggcaaagaa 780
 ttcaagtgca aagtgaacaa caaggacctg ggcgctccca tcgagcggac catctctaag 840
 cctaagggat ccgtcagagc ccctcaggtg tacgttctgc ctccacctga ggaagagatg 900

 accaagaaac aagtgacct gacctgcatg gtcaccgact tcatgcccga ggacatctac 960
 gtggaatgga ccaacaacgg caagaccgag ctgaactaca agaacaccga gcctgtgctg 1020
 gactccgacg gctcctactt catgtactcc aagctgcgcg tcgagaagaa gaactgggtc 1080
 gagagaaact cctactctg ctccgtggtg cacgagggcc tgcacaatca ccacaccacc 1140
 aagtccttct ctcggacccc tggcaaa 1167
 <210> 63
 <211> 1167
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 63

```

accctgact gctacttcag ccactctect atctccagca acttcaaagt gaagttccgc      60
gagctgaccg accatctgct gaaggactat cctgtgaccg tggccgtgaa cctgcaggac      120
gaaaagcact gcaaggccct gtggctcctg tttctggccc agagatggat cgagcagctg      180
aaaaccgtgg ctggctccaa gatgcagacc ctgctggaag atgtgaacac cgagatccac      240
ttcgtgacca gctgcacctt ccagcctctg cctgagtgcc tgagattcgt gcagaccaac      300
atctcccacc tgttgaagga cacatccacc cagctgctgg cctgaagcc ttgtatcggc      360
aaggcctgcc agaacttctc ccggtgtctg gaagtgcagt gccagcctga ctctccaca      420

ctgctgccac ctagaagccc tategctctg gaagctaccg agctgcctga gcctagagge      480
cttaccatca agccttgtcc tccatgcaag tcccccgctc ctaatgctgc tgggtggcct      540
tccgtgttca tcttcccacc taagatcaag gacgtgctga tgatctcct gtctcctatc      600
gtgacctgcg tgggtggtgga cgtgtccgag gatgatcctg acgtgcagat cagttggttc      660
gtgaacaacg tggaagtgca caccgctcag acccagacac acagagagga ctacaacagc      720
accctgagag tgggtgtctgc cctgcctatc cagcaccagg attggatgtc cggcaaagaa      780
ttcaagtgca aagtgaacaa caaggacctg ggcgctccca tcgagcggac catctctaag      840

cctaagggat ccgtcagagc ccctcaggig tacgttctgc ctccacctga ggaagagatg      900
accaagaaac aagtgacctt gacctgcatg gtcaccgact tcatgccga ggacatctac      960
gtggaatgga ccaacaacgg caagaccgag ctgaactaca agaacaccga gectgtgctg     1020
gactccgacg gctcctactt catgtactcc aagctgcgcg tcgagaagaa gaactgggtc     1080
gagagaaact cctactctg ctccgtggtg caccgaggcc tgcacaatca ccacaccacc     1140
aagtctttct ctcgacccc tggcaaa                                         1167

```

<210> 64

<211> 1107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 64

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccacctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgcctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360

agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtccctagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca aggcggaccg 480
 tcagtctttc tgttccctcc aaagcctaag gacaccctga tgatcagcag aaccctgaa 540
 gtgacctgcg tgggtgggga tgtgtccac gaggatcccg aagtgaagtt caattggtac 600
 gtggacggcg tggaaagtca caacccaag accaagccta gagaggaaca gtacaacagc 660
 acctacagag tgggtgctcg gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 720
 tacaagtga aggtgtccaa caaggccctg cctgctccta tcgagaaaac catcagcaag 780

gccaagggcc agcctagggg accccagggtg tacacaaagc ctccaagccg ggaagagatg 840
 accaagaacc aggtgtccct gagctgcctg gtcaagggt tttaccccag cgacattgcc 900
 gtggaatggg agagcaatgg ccagcctgag aacaactaca agaccaccgt gcctgtgctg 960
 gacagcgagc gctcttttag actggccagc tacctgaccg tggacaagag cagatggcag 1020
 cagggcaacg tgttcagctg cagcgtgatg cagaggccc tgcacaacca ctacaccag 1080
 aagtcctgt ctctgagccc cggcaaa 1107

<210> 65

<211> 1107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 65

acacaggatt gcagcttcca gtacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180

aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360

agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420
 ccgccttggg gtcttagacc tctggaagcc acagctccca ccgctcctca aggcggaccg 480
 tcagtcttcc ttttcccc aaacccaag gacacctca tgatctccc gaccctgag 540
 gtcacatgcg tgggtgtgga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac 600
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 660
 acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 720
 tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 780

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc ccccatcccg ggaggagatg 840
 accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 900
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 960
 gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1020
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgacg 1080
 aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1107

<210> 66

<211> 1107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 66

acacaggatt gcagcttcca gcacagcccc atcagcagcg atttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtgact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgaccg agtgcgcctt ccagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360
 agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgcct 420

ccgccttga gtctagacc tctggaagcc acagctecca ccgctcctca aggcggaccg 480
 tcagtcttc tcttcccc aaacccaag gacacctca tgatctccg gaccctgag 540
 gtcacatgcg tgggtgga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac 600
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 660
 acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 720
 tacaagtga aggtctcaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 780

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc cccatcccg ggaggagatg 840
 accaagaacc aggtcagcct gacctgctg gtcaaaggt tctatcccag cgacatgcc 900
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag acaactaca agaccagcc tcccgtgctg 960
 gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1020
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgacg 1080
 aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1107

<210> 67

<211> 1107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 67

acacaggatt gcagcttcca gtacagcccc atcagcagcg atttcgccg gaagatcaga 60
 gagctgagcg actacctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtgact gtggcgactg gtgctggctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaacagtgg ccggcagcaa gatgcaggga ctgctgaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgaccg agtgcgcctt ccagcctcct ccatectgcc tgagattcgt gcagaccaac 300
 atcagcagac tgctgcaaga gacaagcgag cagctggtgg ccctgaagcc ttggatcacc 360

agacagaact tcagccggtg cctggaactg cagtgtcagc ccgatagcag cacactgct 420
 ccgccttga gtctagacc tctggaagcc acagctecca ccgctcctca aggcggaccg 480
 tcagtcttc tcttcccc aaacccaag gacacctca tgatctccg gaccctgag 540
 gtcacatgcg tgggtgga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac 600
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 660
 acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 720

tacaagtga aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 780
 gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatccg ggaggagatg 840
 accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 900
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 960
 gactccgacg gtcctctctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1020
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1080
 aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1107

<210> 68

<211> 1143

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 68

accaggact gttccttcca gcactccctt atctccagcg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actatctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggcct gtggcgactg gtgttgctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaaccgtgg ccggctctaa gatgcagggc ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatactgcc tgagattcgt gcagaccaat 300
 atcgcccggc tgctgcaaga gacatccgag cagctggtgg ctctgaagcc ctggatcacc 360

 agacagaact tcgcccgggtg tctggaactg cagtgtcagc ctgacagctc taccctgcct 420
 ccaccttggg gccttagacc tctggaagct accgctgagt ctaagtacgg cctccttgt 480
 cctccatgct ctgctccaga agctgctggc ggccttccg tgtttctgtt cctccaaag 540
 cccaaggaca cctgtacat caccgggaa cccgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg 600
 tcccaggaag atcccagggt gcagttcaat tggtagtgg acggcgtgga agtgcacaac 660
 gccaaagca agcccagaga ggaacagttc aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg 720
 acagtctgc accaggactg gctgaacggc aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 780

 ggctgcca gctccatcga gaaaaccatc agcaaggcca agggccagcc ccgcaacce 840
 caggtgtaca cactgcctcc aagccaggaa gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 900
 tgtctcgtga aaggcttcta cccctccgat atcgccgtgg aatgggagag caacggccag 960

cccgagaaca actacaagac cacccccct gtgctggaca gcgacggctc attcttctg 1020
 tacagcagac tgaccgtgga caagagccgg tggcaggaag gcaacgtgtt cagctgcagc 1080
 gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtctct gtccttgggc 1140
 aaa 1143

<210> 69

<211> 1143

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 69

accaggact gttccttcca gcactccct atctccagcg acttcgccgt gaagatcaga 60
 gagctgtccg actatctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120
 gaagaactgt gtggtggcct gtggcgactg gtgttgctc agagatggat ggaacggctg 180
 aaaaccgtgg ccggctctaa gatgcagggc ctgctgaaa gagtgaacac cgagatccac 240
 ttcgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatcctgcc tgagattcgt gcagaccaac 300

 atctccggc tgctgcaaga gacatccgag cagctggtgg ctctgaagcc ctggatcacc 360
 cggcagaact tctctcggtg tctggaactg cagtgtcagc ctgatgctgc cgctttgcct 420
 ccaccttggg gccttagacc tctggaagct accgccgagt ctaagtacgg acctccttgt 480
 cctccatgtc ctgctccaga agctgctggc ggcccttccg tgtttctgtt cctccaaag 540
 cccaaggaca cctgtacat caccgggaa cccgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg 600
 tcccaggaag atcccagggt gcagttcaat tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac 660
 gccaagacca agcccagaga ggaacagttc aacagcacct accgggtggt gtcctgctg 720

 acagtgctgc accaggactg gctgaacggc aaagagtaca agtgcagggt gtccaacaag 780
 ggcttccca gctccatcga gaaaaccatc agcaaggcca agggccagcc ccgcaaccc 840
 caggtgtaca cactgcctcc aagccaggaa gagatgacca agaaccaggt gtcctgacc 900
 tgtctcgtga aaggcttcta cccctccgat atcgccgtgg aatgggagag caacggccag 960
 cccgagaaca actacaagac cacccccct gtgctggaca gcgacggctc attcttctg 1020
 tacagcagac tgaccgtgga caagagccgg tggcaggaag gcaacgtgtt cagctgcagc 1080
 gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtctct gtccttgggc 1140

aaa 1143

<210> 70

<211> 1143

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 70

accaggact gttccttcca gcactcccct atctccagcg acttcgccgt gaagatcaga 60

gagctgtccg actatctgct gcaggactac cctgtgaccg tggccagcaa tctgcaggac 120

gaagaactgt gtggtggcct gtggcgactg gtgttggctc agagatggat ggaacggctg 180

aaaaccgtgg ccggctctaa gatgcagggc ctgctggaaa gagtgaacac cgagatccac 240

tctgtgacca agtgcgcctt tcagcctcct ccatectgcc tgagattcgt gcagaccaac 300

atctcccggc tgctgcaaga gacatccgag cagctggtgg ctctgaagcc ctggatcacc 360

cggcagaact tctctcggtg tctggaactg cagtgtcagc ctgatgctgc cgctttgctt 420

cctccttggg ctctcagacc tctggaagct acagccgagg ctaagtatgg cctccttgt 480

cctccatgtc ctgctccaga agctgctggc ggcccttccg tgtttctggt cctcceaag 540

cccaaggaca cctgtacat caccgggaa cccgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg 600

tcccaggaag atcccagggt gcagttcaat tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac 660

gccaagacca agcccagaga ggaacagttc aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg 720

acagtgctgc accaggactg gctgaacggc aaagagtaca agtgcagggt gtccaacaag 780

ggcctgcccc gctccatcga gaaaaccatc agcaaggcca agggccagcc ccgcgaacct 840

caggtgtaca cactgcctcc aagccaggaa gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 900

tgtctcgtga aaggcttcta cccctccgat atcgccgtgg aatgggagag caacggccag 960

cccgagaaca actacaagac caccctccct gtgctggaca gcgacggctc attcttctg 1020

tacagcagac tgaccgtgga caagagccgg tggcaggaag gcaacgtgtt cagctgcagc 1080

gtgatgcagc aggccttcca caaccactac acccagaagt cctgtctctt gtccctgggc 1140

aaa 1143

<210> 71

<211> 147

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala

1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val

 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp

 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala

 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His

65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe

 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu

 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu

 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser

 130 135 140

Pro Arg Pro

145

<210> 72

<211> 148

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala

1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val

 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu
 145

<210> 74
 <211> 150
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 74

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala

145 150

<210> 75

<211> 151

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala

1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val

20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp

35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala

50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His

65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe

85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu

100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu

115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser

130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr

145 150

<210> 76

<211> 152

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala

1 5 10 15
 Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala
 145 150

<210> 77

<211> 153

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala
 1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala

<210> 80

<211> 156

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala

1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val

 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp

 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala

 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His

65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe

 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu

 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu

 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser

 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro

145 150 155

<210> 81

<211>

> 157

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala

1 5 10 15

Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val
 20 25 30

Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp
 35 40 45

Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala
 50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His
 65 70 75 80

Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe
 85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu
 100 105 110

Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu
 115 120 125

Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser
 130 135 140

Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln
 145 150 155

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Serum albumin signal peptide"

<400> 82

Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala Tyr

1 5 10 15

Ser

<210> 83

<211> 26

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

FLT3L signal peptide"

<400> 83

Met Thr Val Leu Ala Pro Ala Trp Ser Pro Thr Thr Tyr Leu Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Ser Ser Gly Leu Ser Gly

 20 25

<210> 84

<211> 27

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

FLT3L signal peptide"

<400> 84

Met Thr Val Leu Ala Pro Ala Trp Ser Pro Asn Ser Ser Leu Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Ser Pro Cys Leu Arg Gly

 20 25

<210> 85

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Pro Thr Ala Pro Gln

1 5

<210> 86

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Ala Pro Thr Ala Pro Gln

1 5

<210> 87

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln

1 5

<210> 88

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln

1 5

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln

1 5

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln

1 5 10

<210> 91

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Pro Thr Ala Pro Gln Pro Pro

1 5

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

Ala Pro Thr Ala Pro Gln Pro Pro

1 5

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Pro Pro

1 5

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Pro Pro

1 5 10

<210> 95

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Pro Pro

1 5 10

<210> 96

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Pro Pro

1 5 10

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Glu Ser Lys Tyr Gly

1 5

<210> 98

<211> 159

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 98

Thr Pro Asp Cys Tyr Phe Ser His Ser Pro Ile Ser Ser Asn Phe Lys

1 5 10 15

Val Lys Phe Arg Glu Leu Thr Asp His Leu Leu Lys Asp Tyr Pro Val

20 25 30

Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Asp Glu Lys His Cys Lys Ala Leu Trp

35 40 45

Ser Leu Phe Leu Ala Gln Arg Trp Ile Glu Gln Leu Lys Thr Val Ala

50 55 60

Gly Ser Lys Met Gln Thr Leu Leu Glu Asp Val Asn Thr Glu Ile His

65 70 75 80

Phe Val Thr Ser Cys Thr Phe Gln Pro Leu Pro Glu Cys Leu Arg Phe

85 90 95

Val Gln Thr Asn Ile Ser His Leu Leu Lys Asp Thr Cys Thr Gln Leu

100 105 110

Leu Ala Leu Lys Pro Cys Ile Gly Lys Ala Cys Gln Asn Phe Ser Arg

115 120 125

Cys Leu Glu Val Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Leu Pro Pro

130 135 140

Arg Ser Pro Ile Ala Leu Glu Ala Thr Glu Leu Pro Glu Pro Arg

145 150 155

<210> 99

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> SITE

<222> (1)..(20)

<223> /note="This sequence may encompass 3-4 'Gly Gly Gly Gly Ser' repeating units"

<400> 99

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 100

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 100

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 101

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 101

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15

<210> 102

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 102

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 103

<211> 212

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 103

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

35 40 45
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

50 55 60
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

195 200 205

Ser Pro Gly Lys

210

<210> 104

<211> 212

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 104

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

1 5 10 15

Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 1 5 10 15
 Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 20 25 30
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 35 40 45
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 50 55 60
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

 65 70 75 80
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 85 90 95
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 100 105 110
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 115 120 125
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

 130 135 140
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145 150 155 160
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 165 170 175
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 180 185 190
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

 195 200 205
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Gly Lys
 225
 <210> 106

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 106

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

 20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

 35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

 50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

 85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

 100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

 115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

 130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

 165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

 180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 108

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 108

Arg Arg Cys Pro Leu Tyr Ile Ser Tyr Asp Pro Val Cys Arg Arg

1 5 10 15

<210> 109

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 109

Arg Arg Arg Arg Cys Pro Leu Tyr Ile Ser Tyr Asp Pro Val Cys Arg

1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 110

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 110

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu

20