



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0115611
(43) 공개일자 2022년08월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 14/54 (2006.01) A61K 47/65 (2017.01)
A61K 47/68 (2017.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07K 14/55 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 14/5443 (2013.01)
A61K 47/65 (2017.08)

(21) 출원번호 10-2022-7024242

(22) 출원일자(국제) 2020년12월11일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년07월13일

(86) 국제출원번호 PCT/US2020/064651

(87) 국제공개번호 WO 2021/119516

국제공개일자 2021년06월17일

(30) 우선권주장

62/947,749 2019년12월13일 미국(US)

(71) 출원인

큐진 인크.

미국 매사추세츠 02452 스위트 142 왈탐 웨이벌리
오크스 로드 411

(72) 발명자

리, 유-형

미국, 캘리포니아주 91360 싸우전드 오크스 새도
우 힐 서클 3025

루이, 링원

미국, 매사추세츠 02493 웨스톤 애로우헤드 로드
11

쉬, 정

미국, 매사추세츠 02452 월섬 비숍스 포레스트 드
라이브 67

(74) 대리인

허용록

전체 청구항 수 : 총 48 항

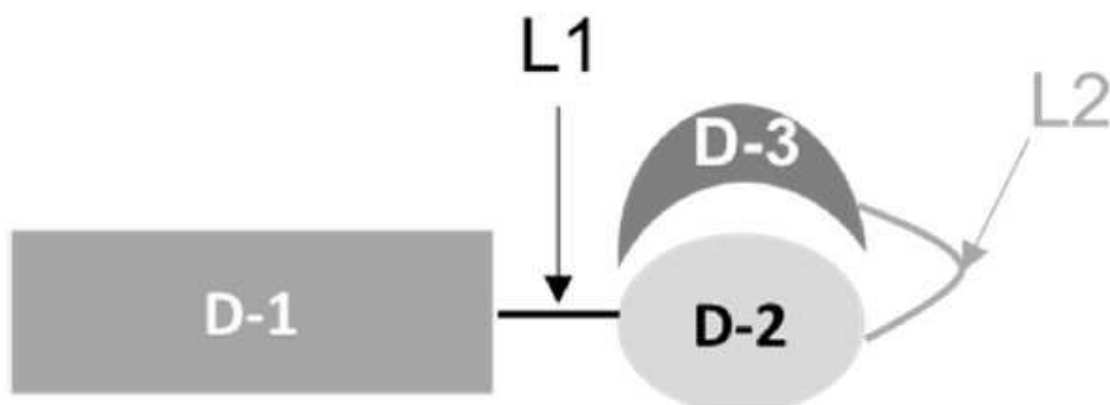
(54) 발명의 명칭 사이토카인-기반 생체활성 약물 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 개시는 전신 기전-기반 독성을 감소시키고 암, 자가면역 질환, 염증성 질환, 바이러스성 감염, 이식 및 다양한 다른 장애의 치료를 위한 단백질 및 사이토카인 예컨대 IL-15 및 IL-2에 대한 더 넓은 치료적 유용성을 초래하는 것을 목적으로 하는 사이토카인-기반 생체활성화 약물 작제물("VitoKine") 플랫폼을 제공한다. 본 발명의

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1a



신규한 VitoKine 작제물은 다음을 포함한다: 1) 조직 또는 질환 부위 표적화 모이어티 D1 도메인("D1"), 2) 생체 활성화 모이어티 D2 도메인("D2"), 및 은폐 모이어티 D3 도메인("D3"). 중요하게는, VitoKine 작제물이 질환 조직에서 상향조절되는 프로테아제에 의해 국소적으로 활성화될 때까지 불활성으로 남아 있을 수 있기 때문에, 이것은 비-질환 세포 및 조직의 주변 또는 세포-표면 상에서 수용체 또는 표적에 대한 활성 모이어티의 결합을 제한하여 경로의 과활성화를 방지하고 바람직하지 않은 "표적내" "오프 조직" 독성을 저감시킬 것이다. 추가로, 프로테아제 활성화 이전의 VitoKine 활성 모이어티의 불활성은 잠재적인 항원 또는 표적 싱크를 유의미하게 감소시킬 것이고, 따라서, 생체내 반감기를 연장시키고 개선된 생체분포, 생체이용률 및 치료적 효능을 야기한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/6813 (2017.08)

A61K 47/6849 (2017.08)

A61K 47/6851 (2017.08)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/04 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

C07K 14/55 (2013.01)

C07K 16/2818 (2013.01)

C07K 16/40 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물로서, N-말단 방향에서 C-말단 방향으로(D1-D2-D3): 1) 조직 또는 질환 부위 표적화 모이어티 D1 도메인("D1"), 2) 생체활성화 모이어티 D2 도메인("D2"), 및 3) 은폐 모이어티 D3 도메인("D3")을 포함하며, D1은 상기 생체활성화 모이어티를 의도된 치료 부위로 표적화하도록 기능하고; D3은 상기 의도된 치료 부위에서 활성화될 때까지 상기 D2의 기능적 활성을 은폐시킬 수 있고; D2는 서열번호: 182-192 및 199-215에 제시되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드의 군으로부터 선택되는 IL-15 변이체 폴리펩타이드인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 2

생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물로서, N-말단 방향에서 C-말단 방향으로(D1-D2-D3): 1) 이중 기능적 모이어티 D1 도메인("D1"), 2) 생체활성화 모이어티 D2 도메인("D2"), 및 3) 은폐 모이어티 D3 도메인("D3")을 포함하며; D1은 상기 생체활성화 모이어티를 의도된 치료 부위에 표적화하고 유지시키도록 기능하고; D3은 상기 의도된 치료 부위에서 활성화될 때까지 상기 D2의 기능적 활성을 은폐시킬 수 있고; D2는 서열번호: 182-192 및 199-215에 제시되는 상기 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드의 군으로부터 선택되는 IL-15 변이체 폴리펩타이드인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 3

생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물로서, N-말단 방향에서 C-말단 방향으로(D3-D2-D1): 1) 은폐 모이어티 D3 도메인("D3"), 2) 생체활성화 모이어티 D2 도메인("D2"), 및 3) 조직 또는 질환 부위 표적화 모이어티 D1 도메인("D1")을 포함하며, D1은 상기 생체활성화 모이어티를 의도된 치료 부위로 표적화하도록 기능하고; D3은 상기 의도된 치료 부위에서 활성화될 때까지 상기 D2의 기능적 활성을 은폐시킬 수 있고; D2는 서열번호: 182-192 및 199-215에 제시되는 상기 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드의 군으로부터 선택되는 IL-15 변이체 폴리펩타이드인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 4

생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물로서, N-말단 방향에서 C-말단 방향으로(D3-D2-D1): 1) 은폐 모이어티 D3 도메인("D3"), 2) 생체활성화 모이어티 D2 도메인("D2"), 및 3) 이중 기능적 모이어티 D1 도메인("D1")을 포함하며, D1은 상기 생체활성화 모이어티를 의도된 치료 부위에 표적화하고 유지시키도록 기능하고; D3은 상기 의도된 치료 부위에서 활성화될 때까지 상기 D2의 기능적 활성을 은폐시킬 수 있고, D2는 서열번호: 182-192 및 199-215에 제시되는 상기 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드의 군으로부터 선택되는 IL-15 변이체 폴리펩타이드인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 5

생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물로서, N-말단 방향에서 C-말단 방향으로(D1-D2-D3): 1) 조직 또는 질환 부위 표적화 모이어티 D1 도메인("D1"), 2) 생체활성화 모이어티 D2 도메인("D2"), 및 3) 은폐 모이어티 D3 도메인("D3")을 포함하며; D1은 상기 생체활성화 모이어티를 의도된 치료 부위에 표적화하도록 기능하고; D3은 상기 의도된 치료 부위에서 활성화될 때까지 상기 D2의 기능적 활성을 은폐시킬 수 있고, D2 도메인은 서열번호: 232-247에 제시되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드의 군으로부터 선택되는 IL-2 변이체 폴리펩타이드인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 6

생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물로서, N-말단 방향에서 C-말단 방향으로(D1-D2-D3): 1) 이중 기능적 모이어티 D1 도메인("D1"), 2) 생체활성화 모이어티 D2 도메인("D2"), 및 3) 은폐 모이어티 D3 도메인("D3")을 포함하며; D1은 상기 생체활성화 모이어티를 의도된 치료 부위에 표적화하고 유지시키도록 기능하고; D3은 상기 의

도된 치료 부위에서 활성화될 때까지 상기 D2의 기능적 활성을 억제시킬 수 있고, D2 도메인은 서열번호: 232-247에 제시되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드의 군으로부터 선택되는 IL-2 변이체 폴리펩타이드인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 7

생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물로서, N-말단 방향에서 C-말단 방향으로(D3-D2-D1): 1) 은폐 모이어티 D3 도메인("D3"), 2) 생체활성화 모이어티 D2 도메인("D2"), 및 3) 조직 또는 질환 부위 표적화 모이어티 D1 도메인("D1")을 포함하며; D1은 상기 생체활성화 모이어티를 의도된 부위에 표적화하도록 기능하고; D3은 상기 의도된 치료 부위에서 활성화될 때까지 상기 D2의 기능적 활성을 억제시킬 수 있고, D2 도메인은 서열번호: 232-247에 제시되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드의 군으로부터 선택되는 IL-2 변이체 폴리펩타이드인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 8

생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물로서, N-말단 방향에서 C-말단 방향으로(D3-D2-D1): 1) 은폐 모이어티 D3 도메인("D3"), 2) 생체활성화 모이어티 D2 도메인("D2"), 및 3) 이중 기능적 모이어티 D1 도메인("D1")을 포함하며; D1은 상기 생체활성화 모이어티를 의도된 부위에 표적화하고 유지시키도록 기능하고; D3은 상기 의도된 치료 부위에서 활성화될 때까지 상기 D2의 기능적 활성을 억제시킬 수 있고, D2 도메인은 서열번호: 232-247에 제시되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드의 군으로부터 선택되는 IL-2 변이체 폴리펩타이드인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 작제물의 상기 D1, D2 및 D3 도메인은 각각 단량체의 형태, 각각 이량체의 형태, 또는 집합적으로 이량체 및 단량체의 조합의 형태인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 D1 도메인은: 종양 연관 항원(tumor associated antigen; TAA) 또는 조직-특이적 항원 또는 표적에 결합할 수 있는 항체, 또는 항체 단편, 또는 리간드 또는 그것의 변이체, 또는 수용체 또는 그것의 변이체; 세포 표면 분자 또는 세포외 기질 단백질; 프로테아제(들) 및 임의의 번역 후 변형 잔기(들)로 구성되는 군으로부터 선택되는, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 D1 도메인은 종양 연관 항원(TAA) 또는 면역 관문 조절제에 결합할 수 있는 항체, 또는 항체 단편인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 항체, 또는 항체 단편은: PD-1 길항적 항체; PD-L1 길항적 항체; CTLA-4 길항적 항체; CD20 길항적 항체; Her-2/neu 길항적 항체; EGFR 길항적 항체; FAP 길항적 항체; 인테그린 $\alpha_4\beta_7$ 에 대한 항-염증성 항체; TNF α 길항적 항체; 및 작용적 CD40 항체로 구성되는 군으로부터 선택되는, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 항체는 길항적 섬유아세포 활성화 단백질(Fibroblast Activation Protein; FAP) 항체 또는 항체 단편인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 항체는 서열번호: 193 및 194에 제시되는 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간화된 항-FAP 항체인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 15

제12항에 있어서,

상기 항체는 길항적 프로그래밍된 데스-1(Programmed Death-1; PD-1) 항체 또는 항체 단편인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 항체는 서열번호: 195 및 196에 제시되는 상기 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열; 서열번호: 197 및 198에 제시되는 상기 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열; 서열번호: 275 및 276에 제시되는 상기 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열; 또는 서열번호: 277 및 278에 제시되는 상기 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 상기 항체로부터 선택되는 길항적 인간화된 PD-1 항체인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 17

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 D1 도메인은 인간 IgG1 Fc 도메인, 인간 IgG2 Fc 도메인, 인간 IgG3 Fc 도메인, 인간 IgG4 Fc 도메인, IgA Fc 도메인, IgD Fc 도메인, IgE Fc 도메인, IgG Fc 도메인, 및 IgM Fc 도메인으로 구성되는 군으로부터 선택되는 Fc 도메인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 Fc 도메인은 침묵화된 효과기 기능을 갖고/갖거나 반감기 연장 기능을 갖는 Fc 도메인인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 19

제17항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 Fc 도메인은 서열번호: 14, 서열번호: 15, 서열번호: 16, 서열번호: 156, 및 서열번호: 166-168에 제시되는 아미노산 서열로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 Fc 도메인인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 D2는 프로테아제 절단가능 펩타이드 링커 및 비-절단가능 펩타이드 링커로 구성되는 군으로부터 선택되는 펩타이드 링커("L1")에 의해 D1에 부착되는, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 21

제19항에 있어서,

상기 프로테아제 절단가능 펩타이드 링커는 서열번호: 71-96, 157-161 및 298에 제시되는 서열의 군으로부터 선택되는, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 22

제20항에 있어서,

상기 비-절단가능 펩타이드 링커는 서열번호: 107-127에 제시되는 서열의 군으로부터 선택되는, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 D3 도메인은 동족 수용체/결합 파트너(또는 그것의 변이체) 및 D2에 대해 식별되고 상기 D2의 활성을 억제시킬 수 있는 임의의 결합제 파트너로 구성되는 군으로부터 선택되는, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 D3 도메인은 D2의 활성을 억제시킬 수 있는 단백질, 펩타이드, DNA 단편, RNA 단편, 중합체, 항체, 및 항체 단편으로 구성되는 군으로부터 선택되는, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 25

제23항에 있어서,

상기 D3 도메인은 IL-15에 대한 동족 수용체/결합 파트너(또는 그것의 변이체)이고 서열번호: 4에 제시되는 상기 아미노산 서열 또는 그것의 임의의 기능적 단편을 포함하는, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 26

제25항에 있어서,

상기 D3 도메인은 IL-15에 대한 동족 수용체/결합 파트너(또는 그것의 변이체)이고 서열번호: 5에 제시되는 상기 아미노산 서열을 포함하는, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 27

제26항에 있어서,

상기 D3 도메인은 IL-2에 대한 동족 수용체/결합 파트너(또는 그것의 변이체)이고 서열번호: 10 및 267-270에 제시되는 상기 아미노산 서열을 포함하는, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 D2는 프로테아제 절단가능 펩타이드 링커 및 비-절단가능 펩타이드 링커로 구성되는 군으로부터 선택되는 펩타이드 링커("L2")에 의해 D3에 부착되는, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 29

제28항에 있어서,

상기 프로테아제 절단가능 펩타이드 링커는 서열번호: 71-96, 157-161 및 298에 제시되는 서열의 군으로부터 선택되는, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 30

제28항에 있어서,

상기 비-절단가능 펩타이드 링커는 서열번호: 107-127에 제시되는 서열의 군으로부터 선택되는, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

L1 및 L2는 둘 다 프로테아제 절단가능 펩타이드 링커인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

L1 및 L2는 둘 다 비-절단가능 펩타이드 링커인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 33

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

L1은 프로테아제 절단가능 펩타이드 링커이고 L2는 비-절단가능 펩타이드 링커인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 34

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

L1은 비-절단가능 펩타이드 링커이고 L2는 프로테아제 절단가능 펩타이드 링커인, 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물.

청구항 35

약제학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 작제물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 36

대상체에서 암 또는 암 전이를 치료하는 방법으로서,

상기 대상체에게 제35항에 따른 약제학적 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서,

상기 방법은 대상체에서 암 또는 암 전이를 치료할 수 있는 제2 치료제 또는 요법을 더 포함하는, 방법.

청구항 38

대상체에서 자가면역 질환을 치료하는 방법으로서,

상기 대상체에 제35항에 따른 상기 약제학적 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서,

상기 방법은 대상체에서 자가면역 질환을 치료할 수 있는 제2 치료제 또는 요법을 더 포함하는, 방법.

청구항 40

대상체에서 염증성 질환을 치료하는 방법으로서,

상기 대상체에 제35항에 따른 상기 약제학적 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서,

상기 방법은 대상체에서 염증성 질환을 치료할 수 있는 제2 치료제 또는 요법을 더 포함하는, 방법.

청구항 42

대상체에서 바이러스 감염을 치료하기 위한 방법으로서,
제35항에 따른 상기 억제학적 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서,
상기 방법은 대상체에서 바이러스 감염을 치료할 수 있는 제2 치료제 또는 요법을 더 포함하는, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 작제물을 인코딩하는 핵산 분자.

청구항 45

제44항의 상기 핵산 분자를 포함하는, 발현 벡터.

청구항 46

제45항의 상기 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 47

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물을 생산하는 방법으로서,
상기 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물의 발현을 촉진시키는 조건 하에서 제46항의 상기 숙주 세포를 배양하는 단계 및 상기 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물 단백질을 회수하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 48

제47항의 상기 방법에 의해 생산되는 분리된 생체활성화 폴리펩타이드 약물 작제물 단백질.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 사이토카인-기반 생체활성 약물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 많은 사이토카인은 질환을 치료하기 위한 잠재적인 치료제로서 평가되어 왔다. 그러나, 신체 면역계의 그들의 전신 과자극 또는 과역제는 그들의 발달 및 임상 유용성을 심각하게 방해하였다.

[0003] 인터루킨-2(IL-2) 및 인터루킨-15(IL-15)는 공통 수용체 성분(γ_c 및 IL-2R β) 및 신호전달 경로를 공유하고 수 개의 유사한 기능을 갖는다. 두 사이토카인은 T 세포의 증식을 자극하고; 세포독성 T 림프구(CTL)의 생성을 유도하고; B 세포에 의한 면역글로블린의 증식 및 합성을 용이하게 하고; NK(natural killer) 세포의 생성 및 지속을 유도한다. 수많은 전-임상 연구 뿐만 아니라 다수의 임상 평가에 기초하여, 두 사이토카인은 암, 자가면역 장애, 염증성 장애, 이식 및 다양한 다른 장애에서 잠재적으로 귀중한 치료법으로서 고려된다. 재조합 IL-2는 전이성 신장-세포 암종 및 악성 흑색종을 갖는 환자에서의 사용을 위해 승인되었다. IL-15의 경우, 수 개의 진행 중인 종양학 임상 시험이 있지만 아직 승인된 사용은 없다. 추가적으로, IL-2 및 IL-15 둘 다는 각각 제3의, 고유한, 비-신호전달 수용체 α -서브유닛: IL-2R α (또한 CD25로서 공지됨) 또는 IL-15R α 를 가지며, 이는 그들의 뚜렷한 수용체 특이성 및 생물학적 기능에 기여할 수 있다.

[0004] 재조합 인간 IL-2는 전이성 흑색종 및 신장암에 대해 사용되는 효과적인 면역요법이며, 대략 10%의 환자에서 내구성 반응을 갖는다. 그러나 짧은 반감기 및 심각한 독성은 IL-2의 최적의 투약을 제한한다. 또한, IL-2는 또한 더 큰 친화도로 그것의 이중삼량체 수용체 IL-2R $\alpha\beta\gamma$ 에 결합하며, 이는 우선적으로 IL-2R α 의 높은 구성적 수준을 발현시키는 면역억제 조절 T 세포(Treg)를 확장시킨다. Treg의 확장은 암 면역요법에 대한 IL-2의 바람직

하지 않은 효과를 나타낼수 있다. 그러나, 저용량에서도 Treg 세포를 자극하는 IL-2의 능력은 자가면역 및 만성 염증성 장애의 치료를 위해 활용될 수 있을 것이다. 더욱 최근에, IL-2는 세포독성 효과기(effector) T 세포 또는 Treg 세포를 선택적으로 자극하기 위해 개질될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 다양한 접근법은 개선되고 선택적인 면역 조절 활성을 갖는 IL-2 변이체의 생성을 초래하여 왔다.

[0005] IL-2 및 IL-15 둘 다는 강력한 면역 효과기 세포 작용제이고, 세포독성 면역 세포는 종양 세포만을 특이적으로 파괴하기 위해 질환 부위, 예를 들어, 암 부위; 또는 국소적으로 항-자가면역 및 만성 염증성 장애로서의 역할을 하는 염증성 조직 부위에 있거나 이에 근접하여 있을 때에만 완전히 활성화된다는 것이 중요하다. 표적에 대한 특이성 및 선택성을 개선하고 건강한 세포 및 조직을 온전하고 손상되지 않게 그대로 두는 것이 모든 사이토카인, 케모카인, 및 성장 인자에 대한 큰 관심이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 일 양태에서, 본 발명은 암, 자가면역 장애, 염증성 장애, 및 다양한 다른 장애의 치료를 위해, 전신 기전-기반 독성을 감소시키고 사이토카인, 케모카인, 호르몬 및 성장 인자, 예컨대 IL-15 및 IL-2에 대한 더 넓은 치료적 유용성을 초래하는 것을 목적으로 하는 사이토카인-기반 생체활성화 약물("VitoKine") 플랫폼을 제공한다. VitoKine 플랫폼은 도 1에 도시된 바와 같은 작제물 및 도 2에 도시된 바와 같이 제안된 활성화 방법에 의해 정의된다. 도 1을 참조하면, 본 발명의 신규한 VitoKine 작제물은 하기의 3개의 도메인을 포함한다: 1) 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 D1 도메인("D1"): 조직 표적화 도메인; 반감기 연장 도메인; 또는 이중 기능성 모이어티 도메인, 2) "활성 모이어티 도메인"인 D2 도메인("D2"), 및 3) "은폐 모이어티 도메인"인 D3 도메인("D3"). 중요하게는, VitoKine 작제물의 D2 도메인은 질환 조직에서 상향조절되는 프로테아제에 의해, 또는 질환 부위에서의 가수분해에 의해 국소적으로 활성화될 때까지 거의 불활성 또는 최소 활성으로 남아 있으며, 이는 경로의 과활성화를 방지하고 바람직하지 않은 "표적내(on-target)" "오프 조직(off tissue)" 독성, 및 원하지 않는 타겟 싱크(sink)를 감소시키기 위해 비-질환 세포 또는 정상 조직의 말초에서 또는 세포-표면 상에서 수용체에 대한 활성 모이어티의 결합을 제한할 것이다.

[0007] 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 종양 연관 항원(tumor associated antigen; TAA), 또는 면역 관문 조절제, 또는 조직-특이적 항원, 세포 표면 분자 또는 세포외 기질 단백질 또는 프로테아제(들) 또는 임의의 번역후 변형 잔기(들)에 결합하는 항체 또는 항체 단편과 같은 표적화 모이어티인 D1을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 질환 세포 또는 조직에 대한 결합 친화도를 나타내는 단백질 또는 펩타이드와 같은 표적화 모이어티인 D1을 포함한다. 본 발명의 VitoKine 작제물에서 D1으로서 사용하기 위해 고려되는 예시적 항체는 다양한 PD-1 길항제 항체, PD-L1 차단 항체 테센트릭(Tecentriq), 항-CTLA4 항체 이필리뉴맵, 작용성 CD40 항체 R07009789, 피브로넥틴의 여분-도메인에 대해 지향되는 L19를 포함하는 종양-항원-표적화 항체, CD20에 대해 지향되는 리텍시맵, Her-2에 대해 지향되는 허셉틴, EGFR에 대해 지향되는 세특시맵, 종양-표적화 및 유지를 위한 항-FAP 항체, 및 인테그린 $\alpha 4 \beta 7$ 에 대한 항-염증 항체 베돌리주맵(베돌리주맵) 그리고 TNF α 에 대한 휴미라를 포함한다.

[0008] 다양한 구현예에서, D1은 길항적 섬유아세포 활성화 단백질(FAP) 항체 또는 항체 단편인 항체이다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호: 193 및 194에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 인간화된 항-FAP 항체이다. 다양한 구현예에서, D1은 면역 관문 조절기에 대한 항체 또는 항체 단편이다. 다양한 구현예에서, 항체는 길항적 PD-1 항체 또는 항체 단편이다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호: 195 및 196에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 길항적 인간화된 PD-1 항체이다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호: 197 및 198에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 길항적 인간 PD-1 항체이다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호: 275 및 276에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 길항적 인간화된 PD-1 항체이다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호: 277 및 278에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 길항적 인간 PD-1 항체이다. 다양한 구현예에서, 항체는 길항적 PD-L1 항체 또는 항체 단편이다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호: 279 및 280에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 길항적 인간 PD-L1 항체이다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물은 서열번호: 128-142, 180-181, 281-286, 296-297, 및 303-306에 제시되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0009] 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 질환 세포 또는 조직 상에 발현되는, c-타입 렉틴 수용체와 같은, 특정 수용체에 대한 결합 친화도를 나타내는, 글리칸-개질된 것과 같은, 개질된 단백질 또는 펩타이드인 D1을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 조직 부위에서 사이토카인의 유지(retentio

n)를 위해 기능하는 D1을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 이중기능적인, 예를 들어, 조직 표적화 및 유지인 D1을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 중합체인 D1 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 반감기 연장 모이어티인 D1 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 Fc 도메인 또는 그 기능적 단편인 D1 도메인을 포함한다.

[0010] "Fc 도메인"은 일반적으로 힌지 영역의 전체 또는 일부를 포함하는 2개의 Fc 도메인 단량체의 이량체를 지칭한다. 다양한 구현예에서, Fc 도메인은 인간 IgG1 Fc 도메인, 인간 IgG2 Fc 도메인, 인간 IgG3 Fc 도메인, 인간 IgG4 Fc 도메인, IgA Fc 도메인, IgD Fc 도메인, IgE Fc 도메인, IgG Fc 도메인 및 IgM Fc 도메인; 또는 이들의 임의의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 다양한 구현예에서, Fc 도메인은 변경된 보체 또는 Fc 수용체 결합 특성을 갖는 Fc 도메인을 야기하는 아미노산 변화를 포함한다. 변경된 보체 또는 Fc 수용체 결합 특성을 갖는 Fc 도메인을 생산하는 것으로 알려진 아미노산 변화는 당해 기술에 알려져 있다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물을 만들기 위해 사용되는 Fc 도메인 서열은 서열번호: 13에 제시되는 인간 IgG1-Fc 도메인 서열이다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물을 만들기 위해 사용되는 Fc 도메인 서열은 **FcγR** 및 **C1q** 결합을 제거한 아미노산 치환을 함유하는 서열번호: 14에 제시되는 서열이다. 다양한 구현예에서, Fc 도메인은 생체내 (in vivo) 반감기의 추가 연장을 야기하는 아미노산 변화를 포함한다. 추가 연장된 반감기를 갖는 Fc 도메인을 생산하는 것으로 알려진 아미노산 변화는 당해 기술에 알려져 있다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물을 만들기 위해 사용되는 Fc 도메인 서열은 서열번호: 156 또는 166에 제시되는 서열이며, 이 둘 다는 **FcγR** 및 **C1q** 결합을 제거하고 생체내 반감기를 연장시키는 아미노산 치환을 함유한다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물을 만들기 위해 사용되는 이중이량체 Fc 도메인 서열은 서열번호: 15에 제시되는 knob-Fc 도메인 서열로부터 유도된다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물을 만들기 위해 사용되는 이중이량체 Fc 도메인 서열은 서열번호: 16에 제시되는 hole-Fc 도메인 서열로부터 유도된다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물을 만들기 위해 사용되는 이중이량체 Fc 도메인 서열은 서열번호: 167에 제시되는 연장된 생체내 반감기 서열을 갖는 knob-Fc 도메인으로부터 유도된다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물을 만들기 위해 사용되는 이중이량체 Fc 도메인은 서열번호: 168에 제시되는 연장된 생체내 절반 서열을 갖는 hole-Fc 도메인으로부터 유도된다.

[0011] 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 단백질인 D2 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 형질전환 성장 인자 β (TGFβ) 상과(superfamily), 예를 들어, TGFβ (서열번호: 24)의 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-15, IL-23 및 리간드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 그룹으로부터 선택되는 사이토카인인 D2 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 IL-15인 D2 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 IL-15 폴리펩타이드에 대한 하나 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입을 포함하는 IL-15 변이체(또는 돌연변이체)인 D2 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 IL-2인 D2 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 IL-2 폴리펩타이드에 대한 하나 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입을 포함하는 IL-2 변이체(또는 돌연변이체)인 D2 도메인을 포함한다.

[0012] 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물의 D2 도메인은 서열번호: 2에 제시된 바와 같은 성숙한 인간 IL-15 폴리펩타이드(또한 본원에서 huIL-15 또는 IL-15 야생형(wt)으로 지칭됨)의 서열을 포함하는 IL-15 도메인이다. 다양한 구현예에서, IL-15 도메인은 서열번호: 2에 제시되는 바와 같은 성숙한 인간 IL-15 폴리펩타이드의 서열로부터 유도되는 서열을 포함하는 IL-15 변이체(또는 돌연변이체)일 것이다. 다양한 구현예에서, IL-15 도메인은 서열번호: 2와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 서열 상동성을 갖는 서열을 포함하는 IL-15 변이체(또는 돌연변이체)일 것이다. IL-15의 변이체(또는 돌연변이체)는 천연 아미노산, 성숙한 서열 내의 그것의 위치 및 변이체 아미노산을 사용하여 본원에 지칭된다. 예를 들어, huIL-15 "S58D"는 서열번호: 2의 위치 58에서 S의 D로의 치환을 포함하는 인간 IL-15를 지칭한다. 다양한 구현예에서, IL-15 변이체는 예를 들어, 천연 IL-15 폴리펩타이드와 비교하여 **IL-15Rβ_{yc}** 수용체에 대한 증가된 결합 활성에 의해 입증된 바와 같은 IL-15 작용제로서 기능한다. 다양한 구현예에서, IL-15 변이체는 예를 들어, 천연 IL-15 폴리펩타이드와 비교하여 **IL-15Rβ_{yc}** 수용체에 대한 줄어든 결합 활성, 또는 **IL-15Rβ_{yc}** 수용체에 대한 유사한 또는 증가된 결합 활성이지만 감소된 또는 폐지된 신호전달 활성에 의해 입증된 바와 같은 IL-15 길항제로서 기능한다. 다양한 구현예에서, IL-15 변이체는 천연 IL-15 폴리펩타이드와 비교하여 **IL-15Rβ_{yc}** 수용체에 대해 증가된 결합 친화도

및 감소된 결합 활성을 갖는다. 다양한 구현예에서, IL-15 변이체의 서열은 천연 IL-15 서열과 비교하여 적어도 하나의(즉, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 이상) 아미노산 변화를 갖는다. 아미노산 변화는 IL-15 폴리펩타이드에서, 예컨대 IL-15R β 및/또는 IL-15R β yc와 상호작용하는 IL-15의 도메인에서 아미노산 치환, 결실, 또는 삽입 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 다양한 구현예에서, 아미노산 변화는 서열번호: 2의 위치 30, 31, 32, 58, 62, 63, 67, 68, 또는 108에서의 하나 이상의 아미노산 치환이다. 다양한 구현예에서, 아미노산 변화는 성숙한 인간 IL-15 서열의 위치 30에서 D의 T로의 치환, 위치 31에서 V의 Y로의 치환, 위치 32에서 H의 E로의 치환, 위치 58에서 S의 D 또는 G 또는 H 또는 R 또는 Q 또는 I 또는 P로의 치환, 위치 61에서 T의 D로의 치환, 위치 63에서 V의 F 또는 A 또는 K 또는 R로의 치환, 위치 67에서 I의 V로의 치환, 위치 68에서 I의 F 또는 H 또는 D 또는 K 또는 Q 또는 G로의 치환, 위치 108에서 Q의 A 또는 M 또는 S 또는 E 또는 K로의 치환이거나, 이들 치환의 임의의 조합이다. 다양한 구현예에서, 아미노산 변화는 서열번호: 2의 N-말단에서 1, 또는 2, 또는 3, 또는 4, 5, 또는 6 아미노산 결실이다. 다양한 구현예에서, 아미노산 변화는 서열번호: 2의 C-말단에서 1, 또는 2, 또는 3, 또는 4, 또는 5, 또는 6, 또는 7, 또는 8, 또는 9, 또는 10 아미노산 결실이다. 다양한 구현예에서, 아미노산 변화는 서열번호: 2의 위치 N95 후 'GS', 'GSGS'(서열번호: 116), 또는 'GSGSG'(서열번호: 119) 또는 'GSSGSGSGS'(서열번호: 110) 아미노산 삽입이다. 다양한 구현예에서, IL-15 도메인은 아미노산 치환, 결실 및 삽입의 임의의 조합을 갖는다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물은 최적으로 약독화된 효능을 가지며 따라서 대응하는 VitoKine 작제물의 감소된 내재적 기초 활성을 초래하는 IL-15 변이체를 이용할 것이다. 다양한 구현예에서, IL-15 변이체는 서열번호: 3, 182-192, 및 199-215에 제시되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0013]

다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물의 D2 도메인은 IL-2 폴리펩타이드를 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 하나 이상의 아미노산 치환, 결실, 또는 삽입을 포함하는 IL-2 변이체(또는 돌연변이체)인 D2 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물은 D2 도메인을 포함하며 여기서 IL-2 도메인은 서열번호: 8에 제시되는 바와 같은 성숙한 인간 IL-2 폴리펩타이드(또한 본원에 huIL-2 또는 IL-2 야생형(wt)으로서 지칭됨)의 서열을 포함한다. 다양한 구현예에서, IL-2 도메인은 서열번호: 8에 제시되는 바와 같은 성숙한 인간 IL-2 폴리펩타이드의 서열로부터 유도되는 서열을 포함하는 IL-2 변이체(또는 돌연변이체)일 것이다. 다양한 구현예에서, IL-2 도메인은 서열번호: 8과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 서열 상동성을 갖는 서열을 포함하는 IL-2 변이체(또는 돌연변이체)일 것이다. 다양한 구현예에서, IL-2 변이체는 IL-2 작용제로서 기능한다. 다양한 구현예에서, IL-2 변이체는 IL-2 길항제로서 기능한다. 다양한 구현예에서, 아미노산 변화는 서열번호: 8의 위치 19, 20, 38, 41, 42, 44, 62, 65, 68, 88, 107, 125 또는 126에서의 하나 이상의 아미노산 치환이다. 다양한 구현예에서, 아미노산 변화는 성숙한 인간 IL-2 서열의 위치 19에서 L의 D 또는 H 또는 N 또는 P 또는 Q 또는 R 또는 S 또는 Y로의 치환, 위치 20에서 D의 E 또는 I 또는 N 또는 Q 또는 S 또는 T 또는 Y로의 치환, 위치 38에서 R의 E 또는 A로의 치환, 위치 41에서 T의 A 또는 G로의 치환, 위치 42에서 F의 A로의 치환, 위치 44에서 F의 G 또는 V로의 치환, 위치 88에서 N의 D, E 또는 G 또는 I 또는 M 또는 Q 또는 T 또는 R로의 치환, 위치 107에서 Y의 G 또는 H 또는 L 또는 V로의 치환, 위치 125에서 S의 E, H, K, I, 또는 W로의 치환, 위치 126에서 Q의 D 또는 E 또는 K 또는 L 또는 M 또는 N으로의 치환, 또는 이들 치환의 임의의 조합이다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물은 IL-2R α 에 대한 감소된/폐지된 결합으로 설계되는 IL-2 모이어티를 포함할 것이다. 다양한 구현예에서, IL-2 변이체는 천연 IL-2 폴리펩타이드와 비교하여 IL-2R β yc 수용체에 대해 감소된 결합 활성을 갖는다. 다양한 구현예에서, IL-2 변이체는 천연 IL-2 폴리펩타이드와 비교하여 IL-2R α 에 대한 감소된/폐지된 결합 및 IL-2R β yc 수용체에 대한 변경된 결합 활성 둘 다를 갖는다. 다양한 구현예에서, IL-2R α 에 대한 감소된/폐지된 결합을 갖는 IL-2 변이체는 서열번호: 232-247에 제시되는 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 구현예에서, IL-2-함유 VitoKine 작제물은 서열번호: 59-61, 271-274, 및 286-291에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 것들을 포함하는 Teff 세포의 선택적 확장을 위해 설계되었다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물 내의 IL-2 변이체는 원하는 항종양 효능과 원하지 않는 전신 독성 사이의 최적 균형을 달성하기 위해 IL-2 VitoKine의 내재적 기초 활성을 조정할 수 있다.

[0014]

다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 동족 수용체/결합 파트너이거나, D2 단백질 또는 사이토카인에 대해 식별되는 임의의 결합 파트너인 "은폐 모이어티 도메인"(D3)을 포함한다. 다양한 구현예에서, D3 도메인은 D2 도메인에 대한 동족 수용체/결합 파트너의 변이체이다. 다양한 구현예에서, D3 도메인은 야생형 동족 수용체/결합 파트너와 비교하여 D2 도메인에 대한 결합을 향상시켰다. 다양한 구현예에서, D3 도메인은 야생형 동족 수용체/결합 파트너와 비교하여 D2 도메인에 대한 결합을 감소 또는 폐지시켰다. 다양한 구현예에서, D3 도메인은 D2의 활성을 은폐시킬 수 있는 단백질, 또는 펩타이드, 또는 항체, 또는 항체 단편이다. 다양한 구현예에서, D3 도메인은 DNA, RNA 단편 또는 중합체, 예컨대 PEG이다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작

제물은 IL-15R α 세포외 도메인 또는 그 기능성 단편인 D3 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 IL-15R α Sushi 도메인인 D3 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 IL-2R α 세포외 도메인 또는 그 기능적 단편인 D3 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 IL-2R α Sushi 도메인인 D3 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, IL-2R α Sushi 도메인 변이체(또는 돌연변이)인 D3 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, IL-2R α Sushi 도메인 변이체(또는 돌연변이)는 서열번호: 10에 제시되는 바와 같은 서열로부터 유도되는 서열에 대한 아미노산 변화를 포함한다. 다양한 구현예에서, 아미노산 변화는 서열번호: 10의 위치 36, 38, 42, 또는 43에서 하나 이상의 아미노산 치환이다. 다양한 구현예에서, 아미노산 변화는 위치 36에서 R의 A로의 치환, 위치 38에서 K의 E로의 치환, 위치 42에서 L의 G로의 치환, 위치 43에서 Y의 A로의 치환이다. 다양한 구현예에서, D3 도메인은 의도된 치료 부위에서 활성화될 때까지 D2의 기능적 활성을 은폐시킬 수 있다. 다양한 구현예에서, D3 도메인은 단백질 절단 및 활성화 후 해리 및 확산을 용이하게 하도록 설계된다.

[0015] 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물의 D1, D2 및 D3 도메인은 프로테아제 절단가능 폴리펩타이드 링커 서열에 의해 링크된다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물의 D1, D2 및 D3 도메인은 비-절단가능 폴리펩타이드 링커 서열에 의해 링크된다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물의 L1 및 L2는 둘 다 프로테아제 절단가능 펩타이드 링커이다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물의 L1은 프로테아제 절단가능 펩타이드 링커이고 L2는 비-절단가능 펩타이드 링커이다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물의 L1은 비-절단가능 펩타이드 링커이고 L2는 프로테아제 절단가능 펩타이드 링커이다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물의 L1 및 L2는 둘 다 비-절단가능 링커이다. 다양한 구현예에서, 비-절단가능 링커는 G/S 함량이 풍부하다(예를 들어, 링커 내의 아미노산의 적어도 약 60%, 70%, 80%, 90% 이상은 G 또는 S임). 각각의 펩타이드 링커 서열은 독립적으로 선택될 수 있다. 다양한 구현예에서, 프로테아제 절단가능 링커는 서열번호: 71-96 및 157-161에 제시되는 서열의 군으로부터 선택된다. 다양한 구현예에서, 프로테아제 절단가능 링커는 절단가능 링커의 N-말단 상에 또는 절단가능 링커의 C-말단 상에 또는 절단가능 링커의 두 말단 상에 가변성 길이의 추가적인 펩타이드 스페이서를 가질 수 있다. 다양한 구현예에서, 비-절단가능 링커는 서열번호: 107-127에 제시되는 서열의 군으로부터 선택된다. 다양한 구현예에서, 링커는 연성(flexible) 또는 강성(rigid)이고 다양한 길이를 갖는다.

[0016] 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물의 D2 및 D3 도메인은 도 1a에 도시된 바와 같이 D1 도메인의 N-말단에 배치된다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물의 D2 및 D3 도메인은 도 1b에 도시된 바와 같이 D1 도메인의 C-말단에 배치된다.

[0017] 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물의 D1, D2 및 D3 도메인은 단량체 또는 이량체 또는 이량체 및 단량체의 조합일 수 있으며, 예컨대 D1은 이량체이고 D2 및 D3은 단량체이다.

[0018] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에서 암 또는 암 전이를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 본 발명의 약제학적 조성물의 치료 유효량을 그것을 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간 대상체이다. 다양한 구현예에서, 암은 췌장 암, 위암, 간암, 유방암, 난소암, 결장직장암, 흑색종, 백혈병, 골수이형성 증후군, 폐암, 전립선암, 뇌암, 방광암, 두경부 암, 또는 횡문근육종 또는 임의의 암으로부터 선택된다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에서 암 또는 암 전이를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 본 발명의 약제학적 조성물의 치료 유효량을 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 제2 요법과 결합하여 투여하는 단계를 포함한다: 세포독성 화학요법, 면역요법, 소분자 키나제 억제제 표적 요법, 수술, 방사선 요법, 줄기 세포 이식, CAR-T, CAR-NK, iPS-유도 CAR-T 또는 iPS-유도 CAR-NK 및 백신 예컨대 바실리 칼메트-구에린(Bacille Calmette-Guerine; BCG). 다양한 구현예에서, 병용 요법은, 비제한적으로, 특이적 종양 항원에 대한 고갈(depleting) 항체를 사용하는 치료; 항체-약물 콘주게이트를 사용하는 치료; 공-자극 또는 공-억제 분자(면역 관문) 예컨대 CTLA-4, PD-1, PD-L1, CD40, OX-40, CD137, GITR, LAG3, TIM-3, Siglec 7, Siglec 8, Siglec 9, Siglec 15 및 VISTA에 대한 작용적, 길항적, 또는 차단적 항체를 사용하는 치료; 이중특이적 T 세포 체결 항체(BiTE®) 예컨대 블리나투모맙을 사용하는 치료; 생물학적 반응 조절제 예컨대 IL-12, IL-21, GM-CSF, IFN- α , IFN- β 및 IFN- γ 의 투여를 수반하는 치료; 치료적 백신 예컨대 시푸류셀-T를 사용하는 치료; 수지상 세포 백신, 또는 종양 항원 펩타이드 백신을 사용하는 치료; 키메라 항원 수용체 (CAR)-T 세포를 사용하는 치료; CAR-NK 세포를 사용하는 치료; 종양 침윤 림프구(tumor infiltrating lymphocyte; TIL)를 사용하는 치료; 입양으로 전달된 항종양 T 세포(생체의 확장된 및/또는 TCR 형질전환)를 사용하는 치료; TALL-104 세포를 사용하는 치료; 및 면역자극 제제 예컨대 톨-유사 수용체(Toll-like receptor; TLR) 작용제 CpG 및 이미퀴모드를 사용하는 치료; 그리고

백신 예컨대 BCG를 사용하는 치료를 포함하는, 면역 요법의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며; 여기서 병용 요법은 중앙 세포의 증가된 효과기 세포 사멸을 제공하며, 즉, 동반상승효과는 공-투여될 때 VitoKine 작제물과 면역요법 사이에 존재한다.

[0020] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에서 바이러스성 감염을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 본 발명의 약제학적 조성물의 치료 유효량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간 대상체이다. 다양한 구현예에서, 바이러스는 HIV이다.

[0021] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에서 바이러스 감염을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 아사이클로비르, Epcclusa, Mavyret, 지도부딘, 및 엔푸비르타이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는 제2 요법과 조합으로 본 발명의 약제학적 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 본 발명의 약제학적 조성물의 유효 치료량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간 대상체이다. 다양한 구현예에서, 자가면역 질환은 전신 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus; SLE), 심상성 천포창, 중증 근무력증, 용혈성 빈혈, 혈소판감소증 자반병, 그레이브스병, 쇼그렌(Sjogren)의 질환, 피부근염, 하시모토 질환, 다발성근염, 염증성 장 질환, 다발성 경화증(multiple sclerosis; MS), 진성 당뇨병, 류마티스성 관절염, 및 경피증으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0023] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에서 염증성 질환을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 본 발명의 약제학적 조성물의 유효 치료량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간 대상체이다. 다양한 구현예에서, 염증성 질환은 크론병, 궤양성 대장염, 교원성 결장염, 림프구성 결장염, 허혈성 대장염, 전환 결장염, 베체트 증후군 및 불확정 결장염으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0024] 다양한 구현예에서, 염증성 질환은 다른 자가면역 및 염증성 질환 예컨대: 이완불능증, 성인 스틸 질환, 무감마글로불린혈증, 아밀로이드증, 항-GBM/항-TBM 신염, 항인지질 증후군, 자가면역 맥관부종, 자가면역 자율신경이상증, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 내이 질환, 자가면역 난소염, 자가면역 고환염, 자가면역 췌장염, 자가면역 망막증, 자가면역 두드러기, 축색돌기 및 뉴런 신경병증, 발로(Balo) 질환, 베체트병, 양성 점막 유전포창, 케슬만 질환, 샤가스 질환, 만성 염증성 탈수초 다발성신경병증, 만성 재발성 다초점 골수염, 치그-스트라우스 증후군, 반흔성 유전포창, 코간 증후군, 콕사키 심근염, 크레스트 증후군, 포진성 피부염, 데비병/시신경척수염, 원판성 낭창, 드레슬러의 증후군, 호산구 식도염, 호산구 근막염, 결절 홍반, 필수적인 혼합된 한성글로불린혈증, 섬유성 폐포염, 거대세포 동맥염, 거대세포 심근염, 헨노흐-손라인 자반병, 임신 헤르페스 또는 임신 유전포창, IgA 신병증, IgG4-관련 경화 질환, 면역-관련된 유해 사례, 봉입체 근염, 간질성 방광염, 소아 관절염, juvenie) 근염, 람베르트-이튼 증후군, 백혈구과괴성 혈관염, 편평 태선, 태선 경화증, 목질 결막염, 선형 IgA 질환, 라임병 만성, 메니에르 질환, 현미경적 다발성혈관염, 혼합된 결합 조직 질환, 무렌 궤양, 무카-하베르만 질환, 다초점 운동 신경병증, 시신경염, 회문성 류마티스, PANDAS, 방종양성 소뇌 퇴행, 패리 롬버그 증후군, 평면 부염, 파르소니지-터너 증후군, 정맥주위 뇌척수염, 포엠프 증후군, 결절성 다발동맥염, 다선상 증후군, 류마티스성 다발근육통, 심근경색후증후군, 심막절개술후증후군, 일차 경화증 담관염, 프로게스테론 데마티티스(Dematitis), 건선성 관절염, 순수한 적혈구 무형성증, 괴저성 농피증, 레이노 현상, 반사성 교감신경 이상증, 재발 다연골염, 후복막 섬유증, 공막염, 정자 및 고환 자가면역, 강직 인간 증후군, 아급성 박테리아 심내막염, 서삭(Susac)의 증후군, 교감성 안염, 다카야수 동맥염, 혈소판감소성 자반병, 톨로사-헌트 증후군, 횡행 골수염, 미분화된 결합 조직 질환, 포르트-코요나기-하라다 질환으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0025] 또 다른 양태에서, 본 개시는 암의 치료를 위한 약제의 제제를 위한 VitoKine 작제물의 용도를 제공한다.

[0026] 또 다른 양태에서, 본 개시는 바이러스 감염의 치료를 위한 약제의 제제를 위한 VitoKine 작제물의 용도를 제공한다.

[0027] 또 다른 양태에서, 본 개시는 자가면역 질환의 치료를 위한 약제의 제제를 위한 VitoKine 작제물의 용도를 제공한다.

[0028] 또 다른 양태에서, 본 개시는 염증 치료용 약제의 제제를 위한 VitoKine 작제물의 용도를 제공한다.

[0029] 또 다른 양태에서, 본 개시는 암, 바이러스 감염, 또는 자가면역 질환, 또는 염증을 치료할 수 있는 제2 치료제 또는 세포 요법과 조합으로 본 발명의 VitoKine 작제물의 용도를 제공한다.

[0030] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본 개시의 VitoKine 작제물을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 단리된

핵산 분자를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 개시는 본원에 설명되는 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다. 다양한 구현예에서, 벡터는 발현 벡터이다. 또 다른 양태에서, 본 개시는 본 개시의 핵산을 포함하는 단리된 세포를 제공한다. 다양한 구현예에서, 세포는 본 개시의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포이다. 또 다른 양태에서, VitoKine 작제물을 제조하는 방법은 단백질 또는 폴리펩타이드의 발현을 촉진시킬 수 있는 조건 하에서 숙주 세포를 배양함으로써 제공된다.

[0031] 또 다른 양태에서, 본 개시는 약제학적으로 허용가능한 담체를 갖는 혼합물에서 단리된 VitoKine 작제물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0032] 본 개시는 전신 표적내(on-target) 독성을 감소시키고 암, 바이러스 감염, 자가면역 질환, 또는 염증성 질환의 치료에 사용하기 위해 의도되는 사이토카인의 치료 인텍스를 향상시키기 위해 플랫폼 기술로서 신규한 "VitoKine" 작제물을 제공한다. VitoKine 플랫폼은 도 1에 도시된 바와 같은 작제물 및 도 2에 도시된 바와 같은 제안된 활성화 방법에 의해 정의된다. 도 1을 참조하면, 본 발명의 신규한 VitoKine 작제물은 다음의 3개의 도메인을 포함한다: 1) 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 D1 도메인("D1"): 조직 표적화 도메인; 반감기 연장 도메인; 면역 관문 조절자-표적화 도메인; 또는 이중 기능적 모이어티 도메인, 2) "활성 모이어티 도메인"인 D2 도메인("D2"), 및 3) "은폐 모이어티 도메인"인 D3 도메인("D3"). 중요하게는, D3 도메인은 의도된 치료 부위에서 활성화될 때까지 D2의 기능적 활성을 은폐시키거나 약독화시킬 수 있다.

[0033] 3개의 도메인은 프로테아제 절단가능 서열과 커플링되는 가변 길이 및 강성을 갖는 링커를 사용하여 연결되며, 이는 질환 부위에서 상승된 또는 이상조절된 발현을 갖는 특이적 프로테아제 아형의 펩타이드 기질이며, 따라서 기능성 D2 도메인이 질환의 부위에서 들어나거나 방출되도록 허용한다. 링커 길이 및 조성물은 혈액 순환에서 VitoKine의 안전성을 유지하고 의도된 질환 부위에서 특이적 프로테아제를 직면한 후 효율적인 절단을 허용하면서, 그것의 전신 참여를 감소시키기 위해 D2 도메인의 접근성의 최상의 은폐를 그것의 수용체로 드라이브하도록 최적화되었다. "VitoKine"의 디자인은 또한 사이토카인과 그것의 동족 수용체의 분자 상호작용의 지식에 기초하여 합리적으로 조정되었다. 사이토카인 수용체는 전형적으로 2개 내지 4개의 수용체 서브유닛으로 구성되는 올리고머 복합체로서 기능한다. 상이한 서브유닛은 리간드-결합 또는 신호전달과 같은 특화된 기능을 수행한다. 사이토카인 수용체의 알파 소단위는 리간드 특이성을 수여하고, 신호전달 수용체와의 리간드 상호작용을 향상시키고 신호전달 수용체를 저전도에서 고전도로 변환시키는 결합 수용체이다. 따라서, VitoKine의 D3 도메인은 바람직하게는 D2 도메인의 동족 결합 수용체이다. 절단 후, D3 도메인은 D2 도메인과 해리되거나 재연관되고 D2 도메인의 결합 및 신호전달 활성을 국소적으로 완전히 복원할 수 있다. 따라서, D3 도메인은 D2 도메인의 기능을 조절할 시에 이중 역할을 가질 수 있다. 그것은 VitoKine이 불활성화될 때 D2 도메인을 불활성으로 유지시키고 VitoKine이 절단되고 활성화될 때 D2 기능을 참여시킬 수 있다. 그러나, D3 도메인은 D2의 활성을 은폐시킬 수 있는 임의의 단백질, 펩타이드, 항체, 항체 단편 또는 중합체 또는 뉴클레오타이드일 수 있다.

[0034] 또 다른 양태에서, D3 도메인의 추가는 또한 향상된 발현 수율 및 감소된 응집 성향을 갖는 VitoKine 작제물의 유의미하게 개선된 현상성 프로파일을 야기할 수 있다.

[0035] D1 도메인은 D2 도메인의 기능적 활성을 은폐시키는 추가적인 도메인의 역할을 하는 것에 더하여 VitoKine의 순환 반감기를 연장시키는 반감기 연장 도메인일 수 있다. D1 도메인은 또한 VitoKine을 관심 부위로 특이적으로 안내하고 치료 인텍스를 더 개선하기 위해 VitoKine의 활성화를 국소적으로 제한하는 질환- 또는 조직-표적 모티프(motif)일 수 있다. 결과적으로, "VitoKine" 플랫폼은 의도된 부위에서 사이토카인의 선택적 활성화를 허용하고 질환의 부위에서 치료 효과를 증가시키면서 전신 독성을 감소시키는 이점을 가지며, 따라서 그것의 치료 인텍스를 개선한다.

[0036] VitoKine 작제물의 D2 도메인은 활성 모이어티이지만 질환 조직에서 상향조절되는 프로테아제에 의해 국소적으로 활성화될 때까지 불활성으로 남아 있으며, 이것은 비-질환 세포 또는 조직의 세포-표면 주변 또는 그 상에서 수용체에 대한 활성 모이어티의 결합을 제한하여 경로의 과활성을 방지하고 바람직하지 않은 "표적내" "오프 조직" 독성을 감소시킬 것이다. 추가로, 프로테아제 활성화 전 VitoKine 활성 모이어티의 불활성은 잠재적인 항원 싱크를 유의미하게 감소시키고, 따라서, 생체내 반감기를 연장시키고 의도된 치료 부위에서 개선된 생체분포, 생체이용률 및 효능을 야기할 것이다. 또한, 본 발명에 기초하여, VitoKine 플랫폼은, 예컨대 동족 수용체 알파를 D3 도메인으로 사용될 때, 발현 수준을 개선하고 응집 성향을 감소시키는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 단백질 현상성 프로파일을 향상시킬 수 있다.

- [0037] 절단가능 연결기가 투여 후 의도된 부위에서 전신 활성화를 제한하고 활성 도메인을 방출하기 위해 대부분의 VitoKine에 대해 바람직하지만, 비-절단가능 링커는 낮은 효능을 갖지만 약리학적 활성 VitoKine의 지속적인 전신 노출을 제공하고 치료적 효능을 개선하기 위해 바람직할 수 있다.
- [0038] 예시적인 구현예에서, VitoKine 작제물은 IL-15-기반, IL-15 변이체-기반, IL-2-기반, 또는 IL-2 변이체-기반인 활성 모이어티(D2)를 포함한다. 이들 IL-15 및/또는 IL-2 기반 VitoKine 작제물의 경우, 각각의 사이토카인에 대한 수용체의 독특한 및 비-신호전달 α -서브유닛이 사이토카인 활성을 가역적으로 은폐시키기 위해 프로테아제-절단가능 링커를 통해 은폐 모이어티 도메인(D3) 중 하나로서 사용된다. VitoKine 분자에 의해 치료되도록 의도되는 상이한 질환 징후에 대한 각각의 수용체 및 별개의 요건의 대조적 특성에 따라, 은폐 α -서브유닛은 바람직하게는 (예를 들어, IL-15에 대한) 링커의 프로테아제 절단 후 비-공유 결합을 통해 활성화된 사이토카인과 복합체화되거나, 바람직하게는 (예를 들어, IL-2에 대해) 멀리 해리되는 것이 선호될 수 있다. 그 결과, α -수용체가 그것의 동족 사이토카인에 대한 결합 친화도를 조절하기 위한 아미노산 변형은 요구되고 유익할 수 있다.
- [0039] 예시적 구현예에서, VitoKine 작제물은 IL-15-기반, IL-15 변이체-기반, IL-2-기반, 또는 IL-2 변이체-기반인 활성 모이어티(D2)를 포함한다. 이들 IL-15 및/또는 IL-2 기반 VitoKine 작제물의 경우, 수용체 또는 수용체 β -기반 차단 펩타이드의 공유된 β -서브유닛은 사이토카인 활성을 가역적으로 은폐시키기 위해 프로테아제-절단가능 링커를 통해 은폐 모이어티 도메인(D3)으로서 사용된다.
- [0040] 동족 수용체, 단백질, 항체, 항체 단편, 결합 펩타이드를 의도된 치료 부위에서 활성화될 때까지 그것의 기능적 활성을 은폐시키기 위해 활성화 링커를 통해 사이토카인에 커플링시키는 본 개념은 IL-4, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-22, IL-23 및 TGF β , 케모카인 예컨대 CXCR3, 또는 다양한 성장 인자, 예컨대 TNF 계열, TGF α 및 TGF β 및 호르몬을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다양한 사이토카인에 맞춤화될 수 있다. 동일한 개념은 또한 질환 부위에 대한 향상된 표적화를 달성하고 치료적 유용성을 넓히기 위해 프로단백질을 생성하도록 다른 단백질에 적용될 수 있다.
- [0041] 정의
- [0042] 용어들 "폴리펩타이드", "펩타이드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 다양한 구현예에서, "펩타이드", "폴리펩타이드", 및 "단백질"은 알파 탄소가 펩타이드 결합을 통해 링크되는 아미노산의 사슬이다. 따라서, 사슬의 일 단부에서의 말단 아미노산(아미노 말단)은 자유 아미노기를 갖는 반면, 사슬의 다른 단부에서의 말단 아미노산(카복시 말단)은 자유 카복시기를 갖는다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노 말단"(약칭 N-말단)은 펩타이드의 아미노 말단에서 아미노산 상의 자유 α -아미노기 또는 펩타이드 내의 임의의 다른 위치에서 아미노산의 α -아미노기(펩타이드 결합에 참여할 때의 아미노기)를 지칭한다. 유사하게, 용어 "카복시 말단"(약칭 C-말단)은 펩타이드의 카복시 말단 상의 자유 카복시기 또는 펩타이드 내의 임의의 다른 위치에서 아미노산의 카복시기를 지칭한다. 펩타이드는 또한 아마이드 결합과 대조적으로 에테르에 의해 결합되는 아미노산과 같은 펩타이드 모방체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 본질적으로 임의의 폴리아미노산을 포함한다.
- [0043] 본 개시의 폴리펩타이드는 예를 들어, (1) 단백질분해에 대한 민감성을 감소시키고, (2) 산화에 대한 민감성을 감소시키고, (3) 단백질 복합체를 형성하기 위한 결합 친화도를 변경시키고, (4) 결합 친화도를 변경시키고, (5) 다른 물리화학 또는 기능성 특성을 부여하거나 개질시키기 위해 임의의 방식으로 그리고 임의의 이유로 개질된 폴리펩타이드를 포함한다.
- [0044] 본원에 사용되는 바와 같은 아미노산 "치환"은 상이한 아미노산과 모체 폴리펩타이드 서열의 특정 위치에서 하나의 아미노산의 폴리펩타이드의 대체를 지칭한다. 아미노산 치환은 당해 분야에서 잘 알려진 유전적 또는 화학적 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 단일 또는 다중 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 아미노산 치환)은 자연 발생 서열에서(예를 들어, 분자간 접촉을 형성하는 도메인(들) 외부의 폴리펩타이드의 일부에서) 이루어질 수 있다. "보존적 아미노산 치환"은 기능적으로 유사한 아미노산을 갖는 아미노산의 폴리펩타이드에서의 치환을 지칭한다. 다음의 6개의 그룹 각각은 서로에 대해 보존적 치환인 아미노산을 함유한다:
- [0045] 1) 알라닌(A), 세린(S), 및 트레오닌(T)
- [0046] 2) 아스파르트산(D) 및 글루탐산(E)
- [0047] 3) 아스파라긴(N) 및 글루타민(Q)

- [0048] 4) 아르기닌(R) 및 라이신(K)
- [0049] 5) 이소류신(I), 류신(L), 메티오닌(M), 및 발린(V)
- [0050] 6) 페닐알라닌(F), 티로신(Y), 및 트립토판(W)
- [0051] "비-보존적 아미노산 치환"은 다른 클래스로부터의 멤버에 대해 이들 클래스 중 하나의 멤버의 치환을 지칭한다. 그러한 변화를 일으키는 데 있어서, 다양한 구현예에 따르면, 아미노산의 소수성 인덱스(hydrophobic index)가 고려될 수 있다. 각각의 아미노산은 그것의 소수성 및 전하 특성에 기초하여 소수성 인덱스로 할당되었다. 그들은 다음과 같다: 이소류신(+4.5); 발린(+4.2); 류신(+3.8); 페닐알라닌(+2.8); 시스테인/시스틴(+2.5); 메티오닌(+1.9); 알라닌(+1.8); 글리신(-0.4); 트레오닌(-0.7); 세린(-0.8); 트립토판(-0.9); 티로신(-1.3); 프롤린(-1.6); 히스티딘(-3.2); 글루타메이트(-3.5); 글루타민(-3.5); 아스파르테이트(-3.5); 아스파라긴(-3.5); 라이신(-3.9); 및 아르기닌(-4.5).
- [0052] 상호작용의 생물학적 기능을 단백질 상에 수여할 시에 소수성 아미노산 인덱스의 중요성은 당업계에서 이해된다 (예를 들어, Kyte 등의, 1982, J. Mol. Biol. 157:105-131을 참조). 특정 아미노산은 유사한 소수성 인덱스 또는 점수를 갖는 다른 아미노산으로 치환되고 여전히 유사한 생물학적 활성을 유지할 수 있다는 것이 공지되어 있다. 소수성 인덱스에 기초하여 변경할 시에, 다양한 구현예에서, 소수성 인덱스가 ± 2 내에 있는 아미노산의 치환이 포함된다. 다양한 구현예에서, ± 1 내에 있는 것들이 포함되고, 다양한 구현예에서, ± 0.5 내의 것들이 포함된다.
- [0053] 또한, 본원에 개시되는 바와 같이, 이와 같은 아미노산의 치환은 특히 이것에 의해 창작되는 생물학적 기능적 단백질 또는 펩타이드가 면역학적 구현예에서 사용하기 위해 의도되는 경우, 친수성에 기초하여 효과적으로 이루어질 수 있다는 것이 당업계에서 이해된다. 다양한 구현예에서, 단백질의 최대 국소 평균 친수성은, 그것의 인접한 아미노산의 친수성에 의해 지배됨에 따라, 그것의 면역원성 및 항원성, 즉, 단백질의 생물학적 특성과 상관된다.
- [0054] 다음의 친수성 값은 이들 아미노산 잔기에 할당되었다: 아르기닌(+3.0); 라이신(+3.0); 아스파르테이트(+3.0, ± 1); 글루타메이트(+3.0, ± 1); 세린(+0.3); 아스파라긴(+0.2); 글루타민(+0.2); 글리신(0); 트레오닌(-0.4); 프롤린(-0.5, ± 1); 알라닌(-0.5); 히스티딘(-0.5); 시스테인(-1.0); 메티오닌(-1.3); 발린(-1.5); 류신(-1.8); 이소류신(-1.8); 티로신(-2.3); 페닐알라닌(-2.5) 및 트립토판(-3.4). 유사한 친수성 값에 기초하여 변경할 시에, 다양한 구현예에서, 친수성 값이 ± 2 내에 있는 아미노산의 치환이 포함되고, 다양한 구현예에서, ± 1 내에 있는 것들이 포함되고, 다양한 구현예에서, ± 0.5 내의 것들이 포함된다.
- [0055] 예시적인 아미노산 치환이 표 1에 제시된다.

표 1

최초 잔기	예시적인 치환	바람직한 치환
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln	
Asp	Glu	
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn	Asn
Glu	Asp	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, Norleucine	Leu
Leu	Norleucine, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, 1,4 Diamino-butyric Acid, Gln, Asn	Arg
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser	
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, Norleucine	Leu

[0056]

[0057]

당업자는 잘-알려진 기술을 사용하여 본원에 제시되는 바와 같은 폴리펩타이드의 적합한 변이체를 결정할 수 있을 것이다. 다양한 구현예에서, 당업자는 활성에 대해 중요하다고 여겨지지 않는 영역을 표적화함으로써 활성을 파괴시키는 것 없이 변화될 수 있는 분자의 적합한 영역을 식별할 수 있다. 다른 구현예에서, 당업자는 유사한 폴리펩타이드 사이에서 보존되는 분자의 잔기 및 일부를 식별할 수 있다. 추가 구현예에서, 생물학적 활성 또는 구조에 대해 중요할 수 있는 영역들도 생물학적 활성을 파괴하는 것 없이 또는 폴리펩타이드 구조에 부정적으로 영향을 미치는 것 없이 보존적 아미노산 치환의 대상일 수 있다.

[0058]

추가적으로, 당업자는 활성 또는 구조에 대해 중요한 유사한 폴리펩타이드에서 잔기를 식별하는 구조-기능 연구를 검토할 수 있다. 그러한 비교의 관점에서, 당업자는 유사한 폴리펩타이드의 활성 또는 구조에 대해 중요한 아미노산 잔기에 대응하는 폴리펩타이드의 아미노산 잔기의 중요성을 예측할 수 있다. 당업자는 그러한 예상된 중요한 아미노산 잔기에 대해 화학적으로 유사한 아미노산 치환을 선택할 수 있다.

[0059]

당업자는 또한 유사한 폴리펩타이드에서 그러한 구조와 관련하여 3차원 구조 및 아미노산 서열을 분석할 수 있다. 그러한 정보의 관점에서, 당업자는 그것의 3차원 구조에 대하여 폴리펩타이드의 아미노산 잔기의 정렬을 예측할 수 있다. 다양한 구현예에서, 당업자는 그러한 잔기가 다른 분자와의 중요한 상호작용에 수반될 수 있으므로, 폴리펩타이드의 표면 상에 있을 것으로 예상되는 아미노산 잔기에 대한 라디칼 변화를 일으키지 않도록 선택할 수 있다. 또한, 당업자는 각각의 원하는 아미노산 잔기에서 단일 아미노산 치환을 함유하는 시험 변이체를 생성할 수 있다. 그 다음, 변이체는 당업자에게 공지된 활성 검정을 사용하여 선별될 수 있다. 그러한 변이체는 적합한 변이체에 대한 정보를 수집하기 위해 사용될 수 있을 것이다. 예를 들어, 특정 아미노산 잔기에 대한 변화가 파괴된, 바람직하지 않게 감소된, 또는 부적합한 활성을 야기한다는 것을 발견하면, 그러한 변화를 갖는 변이체는 회피될 수 있다. 환언하면, 그러한 일상적인 실험으로부터 수집되는 정보에 기초하여, 당업자는 추가적인 치환이 단독으로 또는 다른 돌연변이와 결합하여 회피되어야 하는 경우 아미노산을 쉽게 결정할 수 있다.

[0060]

본원에 사용되는 바와 같은 용어 "폴리펩타이드 단편" 및 "절단된 폴리펩타이드"는 대응하는 전장 단백질과 비교하여 아미노-말단 및/또는 카복시-말단 결실을 갖는 폴리펩타이드를 지칭한다. 다양한 구현예에서, 단편은 예를 들어, 길이에서 적어도 5, 적어도 10, 적어도 25, 적어도 50, 적어도 100, 적어도 150, 적어도 200, 적어도 250, 적어도 300, 적어도 350, 적어도 400, 적어도 450, 적어도 500, 적어도 600, 적어도 700, 적어도 800, 적

어도 900 또는 적어도 1000개의 아미노산일 수 있다. 다양한 구현예에서, 단편은 또한 예를 들어, 길이에서 최대 1000, 최대 900, 최대 800, 최대 700, 최대 600, 최대 500, 최대 450, 최대 400, 최대 350, 최대 300, 최대 250, 최대 200, 최대 150, 최대 100, 최대 50, 최대 25, 최대 10, 또는 최대 5개의 아미노산일 수 있다. 단편은 그것의 단부의 둘 중 하나 또는 모두에서, 하나 이상의 추가적인 아미노산, 예를 들어, 상이한 자연 발생 단백질로부터의 아미노산의 서열(예를 들어, Fc 또는 류신 지퍼 도메인) 또는 인공 아미노산 서열(예를 들어, 인공 링커 서열)을 더 포함할 수 있다.

[0061] 본원에 사용되는 바와 같은 용어들 "폴리펩타이드 변이체", "하이브리드 폴리펩타이드" 및 "폴리펩타이드 돌연 변이체"는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 지칭하며 여기서 하나 이상의 아미노산 잔기는 다른 폴리펩타이드 서열에 대해 아미노산 서열로 삽입되고/되거나, 이로부터 삭제되고/되거나 이로 치환된다. 다양한 구현예에서, 삽입되거나, 삭제되거나, 치환될 아미노산 잔기의 수는 예를 들어, 길이에서 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 10, 적어도 25, 적어도 50, 적어도 75, 적어도 100, 적어도 125, 적어도 150, 적어도 175, 적어도 200, 적어도 225, 적어도 250, 적어도 275, 적어도 300, 적어도 350, 적어도 400, 적어도 450 또는 적어도 500개의 아미노산일 수 있다. 본 개시의 하이브리드는 융합 단백질을 포함한다.

[0062] 폴리펩타이드의 "유도체"는 화학적으로 개질된, 예를 들어, 다른 화학적 모이어티(모이어티) 예컨대, 예를 들어, 폴리에틸렌 글라이콜, 알부민(예를 들어, 인간 혈청 알부민), 인산화, 및 당화에 대한共주게이션(conjugation)인 폴리펩타이드이다.

[0063] 용어 "% 서열 동일성"은 서열 정렬 프로그램을 사용하여 정렬될 때, 용어 "% 동일성"과 본원에서 교환가능하게 사용되고 2개 이상의 펩타이드 서열 사이의 아미노산 서열 동일성의 수준 또는 2개 이상의 뉴클레오타이드 서열 사이의 뉴클레오타이드 서열 동일성의 수준을 지칭한다. 예를 들어, 본원에서 사용되는 바와 같이, 80% 동일성은 정의된 알고리즘에 의해 결정되는 80% 서열 동일성과 동일한 것을 의미하고 주어진 서열이 또 다른 서열의 또 다른 길이와 적어도 80% 동일하다는 것을 의미한다. 다양한 구현예에서, % 동일성은 예를 들어, 주어진 서열에 대한 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 이상의 서열 동일성으로부터 선택된다. 다양한 구현예에서, % 동일성은 예를 들어, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 또는 약 95% 내지 약 99%의 범위에 있다.

[0064] 용어 "% 서열 상동성"은 서열 정렬 프로그램을 사용하여 정렬될 때, 용어 "% 상동성"과 본원에서 교환가능하게 사용되고 2 이상의 펩타이드 서열 사이의 아미노산 서열 상동성의 수준 또는 2 이상의 뉴클레오타이드 서열 사이의 뉴클레오타이드 서열 상동성의 수준을 지칭한다. 예를 들어, 본원에 사용되는 바와 같이, 80% 상동성은 정의된 알고리즘에 의해 결정되는 80% 서열 상동성과 동일한 것을 의미하고, 따라서 주어진 서열의 동족체는 주어진 서열의 길이에 대해 80%보다 더 큰 서열 상동성을 갖는다. 다양한 구현예에서, % 상동성은 예를 들어, 주어진 서열에 대한 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 이상의 서열 상동성으로부터 선택된다. 다양한 구현예에서, % 상동성은 예를 들어, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 또는 약 95% 내지 약 99%의 범위에 있다.

[0065] 2개의 서열 사이의 동일성을 결정하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 컴퓨터 프로그램은 BLAST 프로그램의 세트, 예를 들어, NCBI 웹사이트의 인터넷 상에서 공공연하게 이용가능한 BLASTN, BLASTX, 및 TBLASTX, BLASTP 및 TBLASTN을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 또한, Altschul 등의 J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990(공개된 디폴트 설정, 즉, 파라미터 $w=4$, $t=17$ 를 특별히 참조함) 및 Altschul 등의 Nucleic Acids Res., 25:3389-3402, 1997을 참조한다. 서열 검색은 전형적으로 유전자은행 단백질 서열(GenBank Protein Sequence) 및 다른 공공 데이터베이스의 아미노산 서열에 관하여 주어진 아미노산 서열을 평가할 때 BLASTP 프로그램을 사용하여 전형적으로 수행된다. BLASTX 프로그램은 유전자은행 단백질 서열 및 다른 공공 데이터베이스 내의 아미노산 서열에 대해 모든 해독틀(reading frame)에서 번역된 핵산 서열을 검색하기 위해 선호된다. BLASTP 및 BLASTX 둘 다는 11.0의 개방 갭 패널티, 및 1.0의 확장 갭 패널티의 디폴트 파라미터를 사용하여 실행되고, BLOSUM-62 매트릭스를 사용한다.

[0066] 퍼센트 서열 동일성을 계산하는 것에 더하여, BLAST 알고리즘은 또한 2개의 서열 사이의 유사성의 통계적 분석을 수행한다(예를 들어, Karlin & Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:5873-5787, 1993을 참조). BLAST 알고리즘에 의해 제공되는 유사성의 하나의 척도(measure)는 최소 함께 확률($P(N)$)이며, 이는 2개의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 사이의 일치이 우연히 발생할 확률의 표시를 제공한다. 예를 들어, 핵산은 참조 핵산

에 대한 시험 핵산의 비교에서 최소 합계 확률이 예를 들어, 약 0.1 미만, 약 0.01 미만, 또는 약 0.001 미만인 경우 참조 서열과 유사한 것으로 간주된다.

- [0067] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "변형"은 폴리펩타이드의 펩타이드 골격(예를 들어 아미노산 서열) 또는 번역 후 변형(예를 들어 당화)의 임의의 조작을 지칭한다.
- [0068] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "놉-인투-홀 변형(knob-into-hole modification)"은 CH3 도메인에서 2개의 면역글로불린 중쇄 사이의 계면 내의 변형을 지칭한다. 일 구현예에서, "놉-인투-홀 변형"은 항체 중쇄 중 하나에서 아미노산 치환 T366W 및 선택적으로 아미노산 치환 S354C, 및 항체 중쇄 중 다른 하나에서 아미노산 치환 T366S, L368A, Y407V 및 선택적으로 Y349C를 포함한다. 놉-인투-홀 기술은 예를 들어 미국 특허 번호 제 5,731,168호; 미국 특허 번호 제 7,695,936호; Ridgway 등의, Prot Eng 9, 617-621 (1996) 및 Carter, J Immunol Meth 248, 7-15 (2001)에서 설명된다.
- [0069] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "생체활성화 약물" 또는 "VitoKine"은, 대상체에 대한 투여 다음에, 생체활성화 약물이 표적 조직에 활성인 생성물로 전환되도록 일부 화학적 또는 생리학적 과정을 통해 생체내에 약물을 방출하는 약물 전구체인 화합물을 의미한다. 생체활성화 약물은 그것의 약리학적 효과를 나타내기 전에 생체활성화를 겪는 임의의 화합물이다. 따라서, 생체활성화 약물은 모 분자에서 바람직하지 않은 특성을 변경하거나 제거하기 위해 일시적 방식으로 사용되는 특화된 무독성 보호기를 함유하는 약물로서 간주될 수 있다.
- [0070] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "융합 단백질"은 본래 분리된 단백질에 대해 코딩된 2개 이상의 유전자를 포함하는 융합 폴리펩타이드 분자를 지칭하며, 여기서 융합 단백질의 구성요소는, 직접적으로 또는 펩타이드 링커를 통해, 펩타이드-결합에 의해 서로 링크된다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "융합된"은, 직접적으로 또는 하나 이상의 펩타이드 링커를 통해, 펩타이드 결합에 의해 링크되는 구성요소를 지칭한다.
- [0071] "링커"는 2개의 다른 분자를, 공유적으로, 또는 이온성, 반데르발스 또는 수소 결합을 통해 연결하는 분자, 예를 들어, 5' 단부에서 하나의 상보적 서열 및 3' 단부에서 또 다른 상보적 서열에 혼성화되어, 따라서 2개의 비-상보적 서열을 연결하는 핵산 분자를 지칭한다. "절단가능 링커"는 절단가능 링커에 의해 연결되는 2개의 구성요소를 분리하기 위해 분리되거나 달리 절단될 수 있는 링커를 지칭한다. 절단가능 링커는 일반적으로 효소, 전형적으로 펩티다아제, 프로테아제, 뉴클레아제, 리파제 등에 의해 절단된다. 절단가능 링커는 또한 환경 신호, 예컨대, 예를 들어, 온도, pH, 염 농도 등에서의 변화에 의해 절단될 수 있다.
- [0072] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "펩타이드 링커"는 하나 이상의 아미노산, 전형적으로 약 1-30개의 아미노산을 포함하는 펩타이드를 지칭한다. 펩타이드 링커는 당해 기술에 알려져 있거나 본원에서 설명된다. 적합한, 비-면역원성 링커 펩타이드는 예를 들어, $(G_4S)_n$, $(SG_4)_n$ 또는 $G_4(SG_4)_n$ 펩타이드 링커를 포함한다. "n"은 일반적으로 1 내지 10, 전형적으로 2 내지 4 사이의 수이다.
- [0073] "약제학적 조성물"은 포유동물의 약제학적 용도에 적합한 조성물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 약리학적으로 유효한 양의 활성제 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. "약리학적으로 유효한 양"은 의도된 약리학적 결과를 생산하기에 효과적인 제제의 그러한 양을 지칭한다. "약제학적으로 허용가능한 담체"는 표준 약제학적 담체, 비히클, 완충액, 및 부형제, 예컨대 포스페이트 완충 식염수 용액, 텍스트로스의 5% 수용액, 및 에멀전, 예컨대 오일/물 또는 물/오일 에멀전, 및 다양한 유형의 습윤제 및/또는 아주반트(adjuvant) 중 임의의 것을 지칭한다. 적합한 약제학적 담체 및 제형은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 21st Ed. 2005, Mack Publishing Co, Easton에 설명된다. "약제학적으로 허용가능한 염"은 예를 들어, 금속 염(나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 등) 및 암모니아 또는 유기 아민의 염을 포함하는 약제학적 용도를 위한 화합물로 제형화될 수 있는 염이다.
- [0074] 본원에 사용되는 바와 같이, "치료"(및 그것의 문법적 변형 예컨대 "치료한다" 또는 "치료하는")는 치료 중인 개인의 질환의 자연 경로를 변경시키기 위한 시도에서의 임상 개입을 지칭하고 예방을 위해 또는 임상 병리학의 과정 동안 수행될 수 있다. 치료의 바람직한 효과는 질환의 발생 또는 재발 방지, 증상의 완화, 질환의 임의의 직접 또는 간접적 병리적 결과의 약화, 전이 방지, 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 개선 또는 일시적 처방, 및 차도 또는 개선된 예후를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용되는 바와 같이, 질환, 장애 또는 병태를 "경감시키다"는 질환, 장애, 또는 병태의 증상의 중증도 및/또는 발생 빈도를 감소시키는 것을 의미한다. 또한, "치료"에 대한 본원의 언급은 치료적, 완화적 및 예방적 치료에 대한 언급을 포함한다.
- [0075] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 특정 장애, 상태 또는 질환을 치료하기에 충분한 예컨대 그것의 증상 중 하나 이상을 개선하고/하거나, 완화하고/하거나, 줄이고/줄이거나 지연시키기에 충분

한 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. NHL 및 다른 암 또는 다른 원하지 않는 세포 증식에 관하여, 유효량은: (i) 암 세포의 수를 감소시키고/시키거나; (ii) 종양 크기를 감소시키고/시키거나; (iii) 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 어느 정도까지 억제시키고, 지연시키고, 느리게하고 바람직하게는 정지시키고/시키거나; (iv) 종양 전이를 억제(즉, 어느 정도까지 느리게하고 바람직하게는 정지)시키고/시키거나; (v) 종양 성장을 억제시키고/시키거나; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 방지 또는 지연시키고/시키거나; (vii) 암과 연관되는 증상 중 하나 이상을 어느 정도까지 완화시키기에 충분한 양을 포함한다. 유효량은 하나 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0076] 어구 "투여하는" 또는 "투여 원인"은 환자에게 문제가 되고 있는 체제(들)/화합물(들)의 투여를 제어하고/하거나 허용하는 의료 전문가(예를 들어, 의사), 또는 환자의 의료 보호를 제어하는 사람에 의해 취해지는 행동을 지칭한다. 투여 원인은 적절한 치료 요법(regimen)의 진단 및/또는 결정, 및/또는 환자에 대한 특정 체제(들)/화합물을 처방하는 것을 수반할 수 있다. 그러한 처방은 예를 들어, 처방전 양식을 기안하고, 의료 기록을 주석화하는 등을 포함할 수 있다. 투여가 본원에 설명되는 경우, "투여 원인"이 또한 고려된다.

[0077] 용어들 "환자," "개인," 및 "대상체"는 교환가능하게 사용되고 포유동물, 바람직하게는 인간 또는 비-인간 영장류 뿐만 아니라, 사육된 포유동물(예를 들어, 개과 또는 고양이), 실험실 포유동물(예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼, 햄스터, 기니아 피그), 및 농업용 포유동물(예를 들어, 말과, 소과, 돼지, 양)을 지칭할 수 있다. 다양한 구현예에서, 환자는 외래환자, 또는 다른 임상 맥락으로서 병원, 정신과 치료 설비 내의 의사 또는 다른 건강작업자의 보호 하에 있는 인간(예를 들어, 성인 남성, 성인 여성, 청소년 남성, 청소년 여성, 남성 아동, 여성 아동)일 수 있다. 다양한 구현예에서, 환자는 일차 면역 결핍, AIDS를 갖는 환자; 특정 면역억제 약물을 복용하고 있는 암 및 이식 환자; 및 면역계에 영향을 미치는 선천적 질환(예를 들어, 선천성 무감마글로불린혈증, 선천성 IgA 결핍)을 갖는 환자들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 면역저하된 환자 또는 약화된 면역 시스템을 갖는 환자일 수 있다. 다양한 구현예에서, 환자는 높은 비율의 돌연변이를 갖는 것으로 보고되는 방광암, 폐암, 흑색종, 및 다른 암을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 면역원성 암을 갖는다(Lawrence 등의, Nature, 499(7457): 214-218, 2013).

[0078] 용어 "면역요법"은 특이적 종양 항원에 대한 고갈 항체를 사용하는 치료; 항체-약물 콘주게이트를 사용하는 치료; 공-자극 또는 공-억제 분자(면역 관문) 예컨대 CTLA-4, PD-1, PDL-1, CD40, OX-40, CD137, GITR, LAG3, TIM-3, SIRP α , CD47, GITR, ICOS, CD27, Siglec 7, Siglec 8, Siglec 9, Siglec 15 and VISTA, CD276, CD272, TIM-3, B7-H4에 대한 작용적, 길항적, 또는 차단적 항체를 사용하는 치료; 이중특이적 T 세포 결합 항체(BiTE®) 예컨대 블리나투모맵을 사용하는 치료; 생물학적 반응 조절제 예컨대 IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-21, IL-22, GM-CSF, IFN- α , IFN- β 및 IFN- γ , TGF- β 길항제 또는 TGF- β 트랩의 투여를 수반하는 치료; 치료적 백신 예컨대 시푸류셀-T를 사용하는 치료; T-vec와 같은 종양용해 바이러스를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 치료적 바이러스를 사용하는 치료; 수지상 세포 백신, 또는 종양 항원 펩타이드 또는 신항원 백신을 사용하는 치료; NK 세포를 사용하는 치료; 키메라 항원 수용체 (CAR)-T 세포를 사용하는 치료; CAR-NK 세포를 사용하는 치료; DC 또는 T 세포를 사용하는 치료; iPS 유도-NK 세포를 사용하는 치료를 사용하는 치료; iPS 유도-T 세포를 사용하는 치료, 및 BCG(Bacille Calmette-Guerine)와 같은 백신을 사용하는 치료; 종양 침투 림프구(TIL)를 사용하는 치료; 입양적으로 전이된 항-종양 T 세포(생체의 확장된 및/또는 TCR-T 세포)를 사용하는 치료; TALL-104 세포를 사용하는 치료; 및 면역자극 체제 예컨대 톨-유사 수용체(Toll-like receptor; TLR) 작용제 CpG, TLR7, TLR8, TLR9, 및 이미퀴모드를 사용하는 치료를 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 암 치료를 지칭한다.

[0079] "저항성 또는 난치성 암"은 예를 들어, 화학요법, 수술, 방사선 요법, 줄기 세포 이식, 및 면역요법을 포함하는 이전의 항-암 요법에 반응하지 않는 종양 세포 또는 암을 지칭한다. 종양 세포는 치료의 시작에서 저항성 또는 불응성일 수 있거나, 그들은 치료 동안 저항성 또는 불응성이 될 수 있다. 불응성 종양 세포는 치료의 개시에서 반응하지 않거나 짧은 기간 동안 초기에 반응하지만 치료에 반응할 수 없는 종양을 포함한다. 불응성 종양 세포는 또한 항암 요법에 의한 치료에 반응하지만 요법의 후속 라운드에 반응할 수 없는 종양을 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 불응성 종양 세포는 또한 항암 요법에 의한 치료에 의해 억제되는 것으로 보이지만 치료가 중단된 후 5년까지, 때때로 10년 이상까지 재발하는 종양을 포함한다. 항암 요법은 화학치료제 단독, 방사선 단독, 표적 요법 단독, 수술 단독, 또는 이들의 조합을 이용할 수 있다. 용이한 설명을 위해 그리고 비제한적으로, 불응성 종양 세포는 저항성 종양과 교환가능하다는 것이 이해될 것이다.

[0080] 용어 "종양 연관 항원"(tumor associated antigen; TAA)은 예를 들어, 암 세포에 의해 선택적으로 발현되거나 대부분의 정상 세포에 비해 암 세포에서 과-발현되는 세포 표면 항원을 지칭한다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어들 "TAA 변이체" 및 "TAA 돌연변이체"는 하나 이상의 아미노산 잔기가 또 다른 TAA 서열에 대해 삽입되고/

되거나, 이로부터 삭제되고/되거나 이로 치환되는 아미노산 서열을 포함하는 TAA를 지칭한다. 다양한 구현예에서, 삽입, 삭제, 또는 치환될 아미노산 잔기의 수는 예를 들어, 길이에서 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 10, 적어도 25, 적어도 50, 적어도 75, 적어도 100, 적어도 125, 적어도 150, 적어도 175, 적어도 200, 적어도 225, 적어도 250, 적어도 275, 적어도 300, 적어도 350, 적어도 400, 적어도 450 또는 적어도 500개의 아미노산일 수 있다.

[0081] 용어 "신생항원"은 예를 들어, 면역계가 이전에 노출되지 않은 세포 표면 항원, 특히 암 세포에 의해 선택적으로 발현되거나 대부분의 정상 세포에 비해 암 세포에서 과-발현되는, 방사선, 화학요법, 바이러스성 감염, 종양성 형질전환/돌연변이, 약물 대사 등에 의한 숙주 항원의 변경에 의해 발생하는 세포 표면 항원을 지칭한다.

[0082] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "항체"는 가장 넓은 의미에서 사용되고 그들이 원하는 항원-결합 활성을 나타내는 한 단클론성 항체, 다클론성 항체, 다중-특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 또는 이중기능적 항체), 및 항체 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 항체 구조(IgG1, 2, 3, 또는 4, IgM, IgA, IgE)를 망라한다.

[0083] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "항체 단편"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부를 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, 디아바디, 선형 항체, 단일-사슬 항체 분자(예를 들어 scFv), 및 단일-도메인 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0084] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "Fab 단편"은 VL 도메인 및 경쇄의 불변 도메인(CL), 그리고 VH 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인(CH1)을 포함하는 면역 글로불린 단편을 지칭한다.

[0085] 본원에 사용되는 바와 같은 용어들 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 면역글로불린 또는 면역글로불린 또는 항체를 항원에 결합시킬 시에 수반되는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 지칭한다. 면역글로불린 또는 항체의 중쇄 및 경쇄(각각 VH 및 VL)의 가변 도메인은 일반적으로 유사한 구조를 가지며, 각각의 도메인은 4개의 보존된 프레임워크 영역(FRs) 및 3개의 상보성-결정 영역(CDRs)을 포함한다.

[0086] 본원에 사용되는 바와 같은 "인간 면역글로불린"은 인간 또는 인간 세포에 의해 생산되거나 인간 면역글로불린 레퍼토리 또는 다른 인간 면역글로불린-인코딩 서열을 이용하는 비-인간 공급원으로부터 유도되는 면역글로불린의 아미노산 서열과 대응하는 아미노산 서열을 소유하는 것이다. 이러한 인간 면역글로불린의 정의는 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화된 면역글로불린을 특이적으로 배제한다.

[0087] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "Fc 도메인" 또는 "Fc 영역"은 불변 영역의 적어도 일부를 포함하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하기 위해 사용된다. 용어는 고유 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. IgG Fc 영역은 IgG CH2 및 IgG CH3 도메인을 포함한다. 본원의 CH3 영역은 고유 서열 CH3 도메인 또는 변이체 CH3 도메인 일 수 있다(예를 들어 그것의 하나의 사슬에 도입된 "돌출부"("knob") 및 그것의 다른 사슬에 대응하는 도입된 "공동"("hole")을 갖는 CH3 도메인; 본원에 참고로 명백하게 편입되는 미국 특허 번호 제5,821,333호를 참조함). 그러한 변이체 CH3 도메인은 본원에 설명되는 바와 같은 2개의 비-동일한 면역글로불린 중쇄의 이중이량체화를 촉진시키기 위해 사용될 수 있다. 본원에 달리 구체화되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역의 아미노산 잔기의 넘버링은 EU 넘버링 시스템을 따른다.

[0088] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "효과기 기능"은 면역글로불린의 Fc 영역에 기인할 수 있는 그러한 생물학적 활성을 지칭하며, 이는 면역글로불린 동형(isotype)에 따라 다르다. 면역글로불린 효과기 기능의 예는 다음을 포함한다: C1q 결합 및 보체 의존적 세포독성(CDC), Fc 수용체 결합, 항체-의존적 세포-매개된 세포독성(ADCC), 항체-의존적 세포 식균작용(ADCP), 사이토카인 분비, 항원 제시 세포에 의한 면역 복합체-매개된 항원 흡수(uptake), 세포 표면 수용체(예를 들어 B 세포 수용체)의 하향 조절, 및 B 세포 활성화.

[0089] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "조절 T 세포" 또는 "Treg 세포"는 다른 T 세포(효과기 T 세포)의 반응을 억제할 수 있는 CD4⁺ T 세포의 특화된 유형으로 의미된다. Treg 세포는 CD4, IL-2 수용체(CD25)의 α-서브유닛, 및 전사 인자 포크헤드 박스 P3(FOXP3)(Sakaguchi, Annu Rev Immunol 22, 531-62 (2004))의 발현을 특징으로 하고 종양에 의해 발현되는 것들을 포함하는 항원에 대한 말초 자가-내성의 유도 및 유지에 중요한 역할을 한다.

[0090] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "종래 CD4⁺ T 세포"는 조절 T 세포 이외의 CD4⁺ T 세포로 의미된다.

[0091] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "Treg 세포의 선택적 활성화"는 본질적으로 다른 T 세포 서브세트(예컨대 CD4⁺ T 도움 세포, CD8⁺ 세포독성 T 세포, NK T 세포) 또는 NK(natural killer) 세포의 수반되는 활성화가 없는 Treg 세포의 활성화로 의미된다.

- [0092] 본원에 사용되는 바와 같이, "특이적 결합"은 결합이 항원에 대해 선택적이고 원치 않거나 비-특이적 상호작용으로부터 구별될 수 있다는 것으로 의미된다. 특이적 항원에 결합하는 면역글로불린의 능력은 효소-링크 면역흡착 검정(ELISA) 또는 당업자에게 친숙한 다른 기술, 예를 들어 표면 플라즈몬 공명(Surface Plasmon Resonance; SPR) 기술을 통해 측정될 수 있다.
- [0093] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "친화도" 또는 "결합 친화도"는 분자(예를 들어 항체)의 단일 결합 부위와 그것의 결합 파트너(예를 들어 항원) 사이의 비-공유 상호작용의 총계의 강도를 지칭한다. 분자 X의 그것의 파트너 Y에 대한 친화도는 일반적으로 해리 상수(dissociation constant; KD)에 의해 제시될 수 있으며, 이는 해리 및 연관 속도 상수(각각 koff 및 kon)의 비(ratio)이다. 친화도를 측정하기 위한 특정 방법은 표면 플라즈몬 공명(SPR)이다.
- [0094] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "감소된 결합"은 예를 들어 SPR에 의해 측정된 바와 같은, 각각의 상호작용에 대한 친화도의 감소를 지칭한다. 반대로, "증가된 결합"은 각각의 상호작용에 대한 결합 친화도의 증가를 지칭한다.
- [0095] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "중합체"는 일반적으로 단독중합체; 공중합체, 예컨대, 예를 들어, 블록, 그라프트, 랜덤 및 교대 공중합체; 및 삼원중합체; 그리고 그것의 블렌드 및 변형을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 또한, 달리 구체적으로 제한되지 않는 한, 용어 "중합체"는 물질의 모든 가능한 기하학적 구성을 포함할 것이다. 이들 구성은 아이소타틱, 신디오타틱, 및 랜덤 대칭을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0096] "폴리뉴클레오타이드"는 뉴클레오타이드 단위로 구성되는 중합체를 지칭한다. 폴리뉴클레오타이드는 자연 발생 핵산, 예컨대 데옥시리보핵산("DNA") 및 리보핵산("RNA") 뿐만 아니라 핵산 유사체를 포함한다. 핵산 유사체는 비-자연 발생 베이스, 자연 발생 포스포디에스테르 결합 이외의 다른 뉴클레오타이드와의 연결기(linkage)에 관여하는 뉴클레오타이드를 포함하거나 포스포디에스테르 결합 이외의 연결기를 통해 부착되는 베이스를 포함하는 것들을 포함한다. 따라서, 뉴클레오타이드 유사체는 예를 들어 그리고 비제한적으로, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 포스포르아미데이트, 보라노포스페이트, 메틸포스포네이트, 키랄-메틸 포스포네이트, 2-O-메틸 리보뉴클레오타이드, 펩타이드-핵산(PNAs) 등을 포함한다. 그러한 폴리뉴클레오타이드는 예를 들어, 자동화 DNA 합성기를 사용하여 합성될 수 있다. 용어 "핵산"은 전형적으로 큰 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 용어 "올리고뉴클레오타이드"는 전형적으로 짧은 폴리뉴클레오타이드를 지칭하며, 일반적으로 약 50 뉴클레오타이드보다 더 크지 않다. 뉴클레오타이드 서열이 DNA 서열(즉, A, T, G, C)에 의해 표현될 때, 이것은 또한 "U"가 "T"를 대체하는 RNA 서열(즉, A, U, G, C)을 포함한다는 것이 이해될 것이다.
- [0097] 종래의 표기법은 폴리뉴클레오타이드 서열을 설명하기 위해 본원에 사용된다: 단일-가닥 폴리뉴클레오타이드 서열의 좌측 단부는 5'-단부이며; 이중-가닥 폴리뉴클레오타이드 서열의 좌측 방향은 5'-방향으로 지칭된다. 발생기 RNA 전사체에 대한 뉴클레오타이드의 5' 내지 3' 첨가의 방향은 전사 방향으로 지칭된다. mRNA와 동일한 서열을 갖는 DNA 가닥은 "코딩 가닥"으로 지칭되며; 그러한 DNA로부터 전사되는 mRNA와 동일한 서열을 갖고 RNA 전사체의 5' 내지 5'-단부에 위치되는 DNA 가닥에 대한 서열은 "업스트림 서열"로 지칭되며; RNA와 동일한 서열을 갖고 코딩 RNA 전사체의 3' 내지 3' 단부인 DNA 가닥에 대한 서열은 "다운스트림 서열"로 지칭된다.
- [0098] "상보적"은 2개의 폴리뉴클레오타이드의 상호작용 표면과 함께 위상적 상용성 또는 일치성(matching)을 지칭한다. 따라서, 2개의 분자는 상보적으로서 설명될 수 있고, 더욱이, 접촉 표면 특성은 서로에 대해 상보적이다. 제1 폴리뉴클레오타이드는 제1 폴리뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 서열이 제2 폴리뉴클레오타이드의 폴리뉴클레오타이드 결합 파트너의 뉴클레오타이드 서열과 실질적으로 동일하거나, 제1 폴리뉴클레오타이드가 엄격한 혼성화 조건 하에서 제2 폴리뉴클레오타이드에 혼성화될 수 있는 경우 제2 폴리뉴클레오타이드에 상보적이다.
- [0099] "특이적으로 혼성화하는" 또는 "특이적 혼성화" 또는 "선택적으로 혼성화하다"는 그러한 서열이 복합 혼합물(예를 들어, 총 세포) DNA 또는 RNA에 존재할 때 엄격한 조건 하에서 특정 뉴클레오타이드 서열에 우선적으로 핵산 분자의 결합, 이중화, 또는 혼성화를 지칭한다. 용어 "엄격한 조건"은 프로브가 그것의 표적 하위서열에 우선적으로 혼성화하고, 다른 서열에 더 적은 정도로 혼성화하거나, 다른 서열에 전혀 혼성화하지 않을 조건을 지칭한다. "엄격한 혼성화" 및 "엄격한 혼성화 세정 조건"은 핵산 혼성화 실험 예컨대 서던(Southern) 및 노던(northern) 혼성화의 맥락에서 서열-의존적이고 상이한 환경 파라미터 하에서 상이하다. 핵산의 혼성화에 대한 광범위한 지침은 Tijssen, 1993, Laboratory Techniques in Biochemistry 및 Molecular Biology--Hybridization with Nucleic Acid Probes, part I, chapter 2, "Overview of principles of hybridization 및 the strategy of nucleic acid probe assays", Elsevier, N.Y.; Sambrook 등의, 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 3.sup.rd ed., NY; 및 Ausubel 등의, eds., Current

Edition, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates 및 Wiley Interscience, NY에서 발견될 수 있다.

- [0100] 일반적으로, 고도의 엄격한 혼성화 및 세정 조건은 정의된 이온 강도 및 pH에서 특이적 서열에 대한 열 용융점 (T_m)보다 약 5°C 더 낮도록 선택된다. T_m 은 표적 서열의 50%가 완벽하게 매칭된 프로브에 혼성화하는 (정의된 이온 강도 및 pH 하에서의) 온도이다. 매우 엄격한 조건은 특정 프로브에 대해 T_m 과 동일하도록 선택된다. 서던 (Southern) 또는 노던(northern) 블랏의 필터 상에 약 100개 초과 상보적 잔기를 갖는 상보적 핵산의 혼성화에 대한 엄격한 혼성화 조건의 예는 42°C에서 1 mg의 헤파린을 갖는 50% 포르말린이며, 혼성화는 밤새 수행된다. 고도로 엄격한 세정 조건의 예는 약 15분 동안 72°C에서의 0.15 M NaCl이다. 엄격한 세정 조건의 예는 15분 동안 65°C에서 0.2 x SSC 세정이다. SSC 완충액의 설명에 대해 Sambrook 등을 참조한다. 고 엄격성 세정은 배경 프로브 신호를 제거하기 위해 저 엄격성 세정을 앞세울 수 있다. 예를 들어, 약 100 초과 뉴클레오타이드의 이중체에 대한 예시적인 중간 엄격성 세정은 15분 동안 45°C에서 1 x SSC이다. 예를 들어, 약 100 초과 뉴클레오타이드의 이중체에 대한 예시적인 저 엄격성 세정은 15분 동안 40°C에서 4-6 x SSC이다. 일반적으로, 특정 혼성화 검정에서 관련없는 프로브에 대해 관측되는 것보다 2 x(또는 그 이상)의 신호 대 잡음비는 특이적 혼성화의 검출을 나타낸다.
- [0101] "프라이머"는 지정된 폴리뉴클레오타이드 주형에 특이적으로 혼성화하고 상보적 폴리뉴클레오타이드의 합성을 위한 개시점을 제공할 수 있는 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 그러한 합성은 폴리뉴클레오타이드 프라이머가 합성이 유도되는 조건들 하에, 즉, 뉴클레오타이드, 상보적 폴리뉴클레오타이드 주형, 및 중합 용 제제 예컨대 DNA 중합효소의 존재에서 배치될 때 발생한다. 프라이머는 전형적으로 단일-가닥이지만 이중-가닥일 수 있다. 프라이머는 전형적으로 데옥시리보핵산이지만, 다양한 합성 및 자연 발생 프라이머가 많은 적용에 대해 유용하다. 프라이머는 그것이 합성의 개시를 위한 부위의 역할을 하도록 혼성화되지만 주형의 정확한 서열을 반영할 필요가 없도록 설계되는 주형에 대해 상보적이다. 그러한 경우에, 주형에 대한 프라이머의 특이적 혼성화는 혼성화 조건의 엄격성에 의존한다. 프라이머는 예를 들어, 발색, 방사성, 또는 형광 모이어티로 표지되고 검출가능한 모이어티로서 사용될 수 있다.
- [0102] "프로브"는, 폴리뉴클레오타이드와 관련하여 사용될 때, 또 다른 폴리뉴클레오타이드의 지정된 서열에 특이적으로 혼성화할 수 있는 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 프로브는 표적 상보적 폴리뉴클레오타이드에 특이적으로 혼성화하지만 주형의 정확한 상보적 서열을 반영할 필요는 없다. 그러한 경우에, 표적에 대한 프로브의 특이적 혼성화는 혼성화 조건의 엄격성에 의존한다. 프로브는 예를 들어, 발색, 방사성, 또는 형광 모이어티로 표지되고 검출가능한 모이어티로서 사용될 수 있다. 프로브가 상보적 폴리뉴클레오타이드의 합성을 위한 개시점을 제공하는 경우, 프로브는 또한 프라이머일 수 있다.
- [0103] "벡터"는 그것에 링크되는 또 다른 핵산을 세포 안으로 도입하기 위해 사용될 수 있는 폴리뉴클레오타이드이다. 벡터의 하나의 유형은 "플라스미드"이며, 이는 추가적인 핵산 세그먼트가 결합될 수 있는 선형 또는 원형 이중가닥 DNA 분자를 지칭한다. 벡터의 다른 유형은 바이러스 벡터(예를 들어, 복제 결함 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-연관 바이러스)이며, 여기서 추가적인 DNA 세그먼트는 바이러스 게놈 안으로 도입될 수 있다. 특정 벡터는 그들이 도입되는 숙주 세포(예를 들어, 복제의 박테리아 기원을 포함하는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유동물 벡터)에서 자율적 복제를 할 수 있다. 다른 벡터(예를 들어, 비-에피솜 포유동물 벡터)는 숙주 세포로 도입 시에 숙주 세포의 게놈안으로 통합되고, 이것에 의해 호스트 게놈과 함께 복제된다. "발현 벡터"는 선택된 폴리뉴클레오타이드의 발현을 지시할 수 있는 벡터의 유형이다.
- [0104] "조절 서열"은 그것이 작동가능하게 링크되는 핵산의 발현(예를 들어, 발현의 수준, 타이밍, 또는 위치)에 영향을 미치는 핵산이다. 조절 서열은 예를 들어, 조절된 핵산 상에 직접적으로, 또는 하나 이상의 다른 분자(예를 들어, 조절 서열 및/또는 핵산에 결합하는 폴리펩타이드)의 작용을 통해 그것의 효과를 가할 수 있다. 조절 서열의 예는 프로모터, 인핸서 및 다른 발현 조절 요소(예를 들어, 폴리아데닐화 신호)를 포함한다. 조절 서열의 추가 예는 예를 들어, Goeddel, 1990, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif. 및 Baron 등의, 1995, Nucleic Acids Res. 23:3605-06에서 설명된다. 뉴클레오타이드 서열은 조절 서열이 뉴클레오타이드 서열의 발현(예를 들어, 발현의 수준, 타이밍, 또는 위치)에 영향을 미치는 경우 조절 서열에 "작동가능하게 링크된다".
- [0105] "숙주 세포"는 본 개시의 폴리뉴클레오타이드를 발현시키기 위해 사용될 수 있는 세포이다. 숙주 세포는 원핵생물, 예를 들어, 대장균(*E. coli*)일 수 있거나, 그것은 진핵생물, 예를 들어, 단세포 진핵생물(예를 들어, 효모 또는 다른 진균), 식물 세포(예를 들어, 담배 또는 토마토 식물 세포), 동물 세포(예를 들어, 인간 세포, 원숭

이 세포, 햄스터 세포, 랫트 세포, 마우스 세포, 또는 곤충 세포) 또는 하이브리도마(hybridoma)일 수 있다. 전형적으로, 숙주 세포는 폴리펩타이드-인코딩 핵산으로 형질전환되거나 형질감염될 수 있는 배양 세포이며, 이는 그 다음 숙주 세포에서 발현될 수 있다. 어구 "재조합 숙주 세포"는 발현될 핵산으로 형질전환되거나 형질감염된 숙주 세포를 나타내기 위해 사용될 수 있다. 숙주 세포는 또한 핵산을 포함하지만 그것이 핵산과 작동가능하게 링크되도록 조절 서열이 숙주 세포 안으로 도입되지 않는 한 원하는 수준에서 그것을 발현시키지 않는 세포일 수 있다. 용어 숙주 세포는 특정 대상 세포를 지칭할 뿐만 아니라 그러한 세포의 자손 또는 잠재적인 자손을 지칭하는 것으로 이해된다. 특정 변형이 예를 들어, 돌연변이 또는 환경 영향으로 인해 다음 세대에서 발생할 수 있기 때문에, 그러한 자손은 사실상, 모 세포와 동일하지 않을 수 있지만, 여전히 본원에 사용되는 바와 같은 용어의 범위 내에 포함된다.

[0106] 용어 "단리된 분자"(여기서 분자는 예를 들어, 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드임)는 그것의 기원 또는 유도의 공급원에 의해 (1) 그것의 원상태에서 그것을 동반하는 자연적으로 연관된 구성요소와 연관되지 않거나, (2) 동일한 종으로부터의 다른 분자가 실질적으로 없거나 (3) 상이한 종으로부터의 세포에 의해 발현되거나, (4) 자연적으로 발생하지 않는 분자이다. 따라서, 화학적으로 합성되거나, 그것이 자연적으로 기원하는 세포와 상이한 세포 시스템에서 발현되는 분자는 그것의 자연적으로 연관된 구성요소로부터 "단리"될 것이다. 분자는 또한 당해 분야에서 잘 알려진 정제 기술을 사용하는, 단리에 의해 자연적으로 연관된 구성요소가 실질적으로 없도록 렌더링될 수 있다. 분자 순도 또는 균질성은 당해 분야에서 잘 알려진 다수의 수단에 의해 분석될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩타이드 샘플의 순도는 당해 분야에서 잘 알려진 기술을 사용하여 폴리펩타이드를 시각화하기 위해 겔의 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 및 염색을 사용하여 분석될 수 있다. 특정 목적을 위해, 더 높은 해상도는 정제를 위해 당해 분야에 잘 알려진 HPLC 또는 다른 수단을 사용하여 제공될 수 있다.

[0107] 단백질 또는 폴리펩타이드는 샘플의 적어도 약 60% 내지 75%가 폴리펩타이드의 단일 종을 나타낼 때 "실질적으로 순수한", "실질적으로 균질한", 또는 "실질적으로 정제된" 것이다. 폴리펩타이드 또는 단백질은 단량체 또는 다량체일 수 있다. 실질적으로 순수한 폴리펩타이드 또는 단백질은 전형적으로 단백질 샘플의 약 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% W/W, 보다 일반적으로 약 95%를 포함할 것이고, 바람직하게는 99% 초과 순도일 것이다. 단백질 순도 또는 균질성은 당해 분야에서 잘 알려진 얼룩으로 겔을 염색 시에 단일 폴리펩타이드 밴드를 시각화하기 전에, 당해 분야에서 잘 알려진 다수의 수단, 예컨대 단백질 샘플의 폴리아크릴아미드 겔 전기영동에 의해 표시될 수 있다. 특정 목적을 위해, 더 높은 해상도는 정제를 위해 당해 분야에 잘 알려진 HPLC 또는 다른 수단을 사용함으로써 제공될 수 있다.

[0108] 본원에 사용되는 바와 같은 용어들 "표지" 또는 "표지된"은 항체에 또 다른 분자의 편입을 지칭한다. 일 구현예에서, 표지는 검출가능한 마커, 예를 들어, 마킹된 아비딘(예를 들어, 광학 또는 열량측정 방법에 의해 검출될 수 있는 형광 마커 또는 효소적 활성을 함유하는 스트렙타비딘)에 의해 검출될 수 있는 바이오티닐 모이어티의 폴리펩타이드에 대한 방사선표지된 아미노산의 편입 또는 부착이다. 다른 구현예에서, 표지 또는 마커는 치료제, 예를 들어, 약물 콘주게이트(conjugate) 또는 독소일 수 있다. 폴리펩타이드 및 당단백질을 표지하는 다양한 방법은 당해 기술에 공지되어 있고 사용될 수 있다. 폴리펩타이드에 대한 표지의 예는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 방사성 동위원소 또는 방사선택종(예를 들어, ³H, ¹⁴C, ¹⁵N, ³⁵S, ⁹⁰Y, ⁹⁹Tc, ¹¹¹In, ¹²⁵I, ¹³¹I), 형광 표지(예를 들어, FITC, 로다민, 란탄족 형광체), 효소적 표지(예를 들어, 홀스래디쉬 페록시다아제, β-갈락토시다아제, 루시페라제, 알칼리성 포스파타제), 화학발광 마커, 바이오티닐기, 이차 리포터에 의해 인식되는 예정된 폴리펩타이드 에피토프(예를 들어, 류신 지퍼 쌍 서열, 이차 항체용 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그), 자기 제제, 예컨대 가돌리늄 킬레이트, 독소 예컨대 백일해 독소, 탁솔, 사이코칼라신 B, 그라마이시딘 D, 에티뎀 브로마이드, 에메틴, 미토마이신, 에토포시드, 테노포사이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜히친, 독소루비신, 다우노루비신, 디하이드록시 안트라신 디온, 미톡산트론, 미트라마이신, 악티노마이신 D, 1-데하이드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤, 및 퓨로마이신 및 그 유사체 또는 동족체. 일부 구현예에서, 표지는 잠재적인 입체 장애를 감소시키기 위해 다양한 길이의 스페이서 아암에 의해 부착된다.

[0109] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "이종성"은 천연적이지 않거나 자연적으로 발견되지 않는, 예를 들어, 기존 자연 조성물 또는 상태를 다른 공급원으로부터 유도되는 것으로 대체함으로써 달성될 수 있는 조성물 또는 상태를 지칭한다. 유사하게, 단백질이 자연적으로 발현되는 유기체 이외의 유기체에서 단백질의 발현은 이종성 발현 시스템 및 이종성 단백질을 구성한다.

[0110] 본원에 설명되는 본 개시의 양태 및 구현예는 양태 및 구현예로 "구성되는" 및/또는 "본질적으로 구성되는"을

포함한다는 것이 이해된다.

[0111] "약"에 대한 언급은 본원의 값 또는 파라미터가 그러한 값 또는 파라미터 자체에 관한 변동을 포함(설명)한다. 예를 들어, "약 X"에 관한 설명은 "X"의 설명을 포함한다.

[0112] 본원 및 첨부된 청구항들에 설명되는 바와 같이, 단수 형태("a", "or", 및 "the")는 맥락이 달리 명확히 명시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 본원에 설명되는 본 개시의 양태 및 변동은 양태 및 변동으로 "구성되는" 및/또는 "본질적으로 구성되는"을 포함한다는 것이 이해된다.

[0113] VitoKine 플랫폼의 설명

[0114] 본 발명은 전신 기전-기반 독성을 감소시키고 단백질, 예를 들어, 사이토카인에 대한 더 넓은 치료적 유용성을 초래하는 것을 목표로 하는 사이토카인-기반 생체활성화 약물("VitoKine") 플랫폼을 제공한다. 도 1을 참조하면, 신규한 본 발명의 VitoKine 작제물은 표적화 도메인, 면역 관문 조절기-표적화 도메인; 반감기 연장 도메인, 또는 이중 또는 다중-작용성 모이어티 도메인인 D1 도메인, "활성 모이어티 도메인"(D2) 및 "은폐 모이어티 도메인"(D3)을 포함한다. VitoKine D2 도메인의 제안된 활성화 방법이 도 2에 도시된다. 중요하게는, VitoKine 작제물의 D2가 질환 조직에서 상향조절되는 프로테아제에 의해 국소적으로 활성화될 때까지 불활성 또는 약화된 활성으로 남아 있기 때문에, 이것은 경로의 과활성화를 방지하고 바람직하지 않은 "표적내(on-target)" "오프 조직(off tissue)" 독성을 감소시키기 위해 비-질환 세포의 말초에서 또는 세포-표면 상에서 수용체에 대한 활성 모이어티의 결합을 제한할 것이다. 추가로, 프로테아제 활성화 이전에 VitoKine 활성 모이어티의 불활성은 잠재적인 항원 또는 표적 싱크(sink)를 유의미하게 감소시킬 것이고, 따라서, 생체내 반감기를 연장시키고 의도된 치료 부위에서 개선된 생체분포 및 생체이용률을 야기할 것이다.

[0115] **D1 도메인("표적화 도메인, 반감기 연장 도메인 또는 이중 또는 다중-기능적 모이어티 도메인")**

[0116] 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 종양 연관 항원에 대한 항체 또는 항체 단편 또는 단백질 또는 펩타이드의 형태의 표적화 모이어티인 D1 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 면역 관문 조절제에 대한 항체, 항체 단편, 단백질, 또는 펩타이드인 D1 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 자가면역 조절제로서의 항체 또는 항체 단편 또는 단백질 또는 펩타이드인 D1 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 조직 부위, 예컨대 종양 미세환경(TME) 또는 염증성 조직 부위에서 D2 도메인의 유지를 위해 기능하는 D1을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 이중기능적인, 예를 들어, 조직 표적화 및 유지인 D1을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 중합체인 D1 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 반감기 연장 모이어티인 D1 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 Fc 도메인인 D1 도메인을 포함한다.

[0117] Fc 도메인

[0118] IgG 클래스의 면역글로불린은 인간 혈액에서 가장 풍부한 단백질 중 하나이다. 그것의 순환 반감기는 21일 정도 도달할 수 있다. 융합 단백질은 IgG의 Fc 영역과 또 다른 단백질의 도메인, 예컨대 다양한 사이토카인 및 수용체를 결합시키는 것으로 보고되었다(예를 들어, Capon 등의, Nature, 337:525-531, 1989; Chamow 등의, Trends Biotechnol., 14:52-60, 1996); 미국 특허 번호 제5,116,964호 및 제5,541,087호를 참조). 원형 융합 단백질은 IgG Fc의 힌지 영역에서 시스테인 잔기를 통해 링크되는 동종이량체 단백질이며, 중쇄 가변성 및 CH1 도메인 및 경쇄 없는 IgG 분자와 유사한 분자를 야기한다. Fc 도메인을 포함하는 융합 단백질의 이량체 성질(nature)은 다른 분자와의 고차 상호작용(즉 2가 또는 이중특이적 결합)을 제공할 시에 유리할 수 있다. 구조적 상동성으로 인해, Fc 융합 단백질은 유사한 동형을 갖는 인간 IgG의 그것과 비교가능한 생체내 약동학적 프로파일을 나타낸다.

[0119] 용어 "Fc"는 단량체 형태든 다량체 형태든, 전체 항체의 비-항원-결합 단편의 서열을 포함하는 분자 또는 서열을 지칭한다. 천연 Fc의 원래 면역글로불린 공급원은 바람직하게는 인간 기원이고 임의의 면역글로불린일 수 있다. 천연 Fc's는 공유(즉, 디설파이드 결합) 및 비-공유 연관에 의해 이량체 또는 다량체 형태로 링크될 수 있는 단량체 폴리펩타이드로 구성된다. 천연 Fc 분자의 단량체 서브유닛 사이의 분자간 디설파이드 결합의 수는 클래스(예를 들어, IgG, IgA, IgE) 또는 서브클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, IgA2)에 따라 범위가 1 내지 4에 이른다. 천연 Fc의 일 예는 IgG의 파파인 소화에서 기인하는 디설파이드-결합된 이량체이다(Elison 등의 (1982), Nucleic Acids Res. 10: 4071-9 참조). 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "천연 Fc"는 단량체 형태, 이량체 형태, 및 다량체 형태에 일반적이다. Fc 도메인은 단백질 A, 단백질 G, 다양한 Fc 수용체 및 보체

단백질을 위한 결합 부위를 함유한다.

[0120] 다양한 구현예에서, 용어 "Fc 변이체"는 천연 Fc로부터 개질되지만 여전히 회수 수용체인 FcRn에 대한 결합 부위를 포함하는 분자 또는 서열을 지칭한다. 국제 출원 WO 97/34631(1997년 9월 25일에 공개됨) 및 WO 96/32478은 예시적인 Fc 변이체 뿐만 아니라, 회수 수용체와의 상호작용을 설명하고, 이로써 참고로 통합된다. 더욱이, 천연 Fc는 그들이 본 발명의 융합 분자에 대해 요구되지 않는 구조적 특징 또는 생물학적 활성을 제공하기 때문에 제거될 수 있는 부위를 포함한다. 따라서, 다양한 구현예에서, 용어 "Fc 변이체"는 (1) 디설파이드 결합 형성, (2) 선택된 숙주 세포와의 비상용성 (3) 선택된 숙주 세포에서 발현 시 N- 또는 C-말단 이질성, (4) 당화, (5) 보체와의 상호작용, (6) 회수 수용체 이외의 Fc 수용체에 대한 결합, 또는 (7) 항체-의존적 세포 세포독성 (antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC)에 영향을 미치거나 이에 수반되는 하나 이상의 천연 Fc 부위 또는 잔기가 결여된 분자 또는 서열을 포함한다.

[0121] 용어 "Fc 도메인"은 위에 정의된 바와 같은 천연 Fc 및 Fc 변이체 분자 및 서열을 포함한다. Fc 변이체 및 천연 Fc's와 같이, 용어 "Fc 도메인"은 전체 항체로부터 소화된 재조합 유전자 발현에 의해 또는 다른 수단에 의해 생산되든, 단량체 또는 다량체 형태의 분자를 포함한다. 다양한 구현예에서, "Fc 도메인"은 힌지 영역의 전체 또는 일부를 포함하는 2개의 Fc 도메인 단량체(서열번호: 13)의 이량체를 지칭한다. 다양한 구현예에서, Fc 도메인은 효과기 기능이 없도록 돌연변이될 수 있다. 다양한 구현예에서, Fc 도메인 내의 Fc 도메인 단량체 각각은 Fc 도메인과 **Fcy** 수용체 사이의 상호작용 또는 결합을 감소시키기 위해 CH2 항체 불변 도메인 내의 아미노산 치환을 포함한다. 다양한 구현예에서, Fc 도메인의 각각의 서브유닛은 활성화 Fc 수용체에 대한 결합 및/또는 효과기 기능을 감소시키는 2개의 아미노산 치환을 포함하며 여기서 상기 아미노산 치환은 L234A 및 L235A이다. 다양한 구현예에서, Fc 도메인의 각각의 서브유닛은 활성화 Fc 수용체에 대한 결합 및/또는 효과기 기능을 감소시키는 3개의 아미노산 치환을 포함하며 여기서 상기 아미노산 치환은 L234A, L235A 및 G237A(서열번호: 14)이다. 다양한 구현예에서, Fc 도메인의 각각의 서브유닛은 활성화 Fc 수용체 및/또는 효과기 기능에 대한 결합을 감소시키는 3개의 아미노산 치환을 포함하며 여기서 상기 아미노산 치환은 L234A, L235A 및 P329A이다.

[0122] 다양한 구현예에서, Fc 도메인은 생체내 반감기를 더 연장시키기 위해 돌연변이될 수 있다. 다양한 구현예에서, Fc 도메인의 각각의 서브유닛은 인간 FcRn에 대한 결합을 증대시키는 3개의 아미노산 치환을 포함하며 여기서 상기 아미노산 치환은 미국 특허 공개 번호 제7,658,921호에 개시되는 M252Y, S254T, 및 T256E(서열번호: 15)이다. 다양한 구현예에서, Fc 도메인의 각각의 서브유닛은 인간 FcRn에 대한 결합을 향상시키는 하나의 아미노산 치환을 포함하며 여기서 상기 아미노산 치환은 미국 특허 공개 번호 제7,371,826호에 개시되는 N434A(서열번호: 166)이다. 다양한 구현예에서, Fc 도메인의 각각의 서브유닛은 인간 FcRn에 대한 결합을 향상시킨 하나의 아미노산 치환을 포함하며 여기서 상기 아미노산 치환은 미국 특허 공개 번호 제8,546,543호에 개시되는 M428L 및 N434S이다. 다양한 구현예에서, 반감기 연장 돌연변이는 활성화 Fc 수용체 및/또는 효과기 기능에 대한 결합을 감소시키는 아미노산 치환과 결합될 수 있다.

[0123] 다양한 구현예에서, Fc 도메인의 각각의 2개의 Fc 도메인 단량체는 2개의 단량체의 이중이량체화를 촉진시키는 아미노산 치환을 포함한다. 다양한 다른 구현예에서, Fc 도메인 단량체의 이중이량체화는 "뿔-인투-홀(knob-into-hole)" 잔기 쌍과 같은, 2개의 Fc 도메인 단량체에 상이하지만, 양립가능한 치환을 도입함으로써 촉진될 수 있다. "뿔-인투-홀" 기술은 또한 미국 특허 공개 번호 제 8,216,805호에 개시된다. 또 다른 구현예에서, 하나의 Fc 도메인 단량체는 뿔(knob) 돌연변이 T366W를 포함하고 다른 Fc 도메인 단량체는 홀(hole) 돌연변이 T366S, L358A, 및 Y407V를 포함한다. 다양한 구현예에서, 안정화 이황화물 브릿지를 형성하는 2개의 Cys 잔기가 도입되었다("뿔(knob)" 상의 S354C 및 "홀(hole)" 측면 상의 Y349C)(서열번호: 15 및 16). 이중이량체 Fc의 사용은 1가 VitoKine 작제물을 야기할 수 있다.

[0124] 질환 연관 표적 또는 종양 연관 항원 항체 및 단백질/펩타이드 결합제

[0125] 다양한 구현예에서, D1은 질환 세포 또는 질환 조직에 대한 결합 친화도를 나타내는 종양 연관 항원(tumor associated antigen; TAA) 또는 또 다른 단백질 또는 펩타이드에 대한 항체 형태의 표적화 모이어티일 수 있다. TAA는 면역 반응이 요구되는 임의의 분자, 거대분자, 분자의 조합 등일 수 있다. TAA는 1 초과 폴리펩타이드 서브유닛을 포함하는 단백질일 수 있다. 예를 들어, 단백질은 이량체, 삼량체, 또는 고차 다량체일 수 있다. 다양한 구현예에서, 단백질의 2 이상의 서브유닛은 공유결합, 예컨대, 예를 들어, 디설파이드 결합으로 연결될 수 있다. 다양한 구현예에서, 단백질의 서브유닛은 비-공유 상호작용으로 함께 유지될 수 있다. 따라서, TAA는 임의의 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, 핵산, 지질, 탄수화물, 또는 작은 유기 분자, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있으며, 이에 대해 당업자는 면역 반응을 유도하기를 원한다. 다양한 구현예에서, TAA는 약 5, 약 6, 약

7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 65, 약 70, 약 75, 약 80, 약 85, 약 90, 약 95, 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 400, 약 500, 약 600, 약 700, 약 800, 약 900 또는 약 1000개의 아미노산을 포함하는 펩타이드이다. 다양한 구현예에서, 펩타이드, 폴리펩타이드, 또는 단백질은 주사에 의해 대상체에게 통상적으로 투여되는 분자이다. 다양한 구현예에서, 투여 후, 종양-특이적 항체 또는 결합 단백질은 VitoKine을 질환 부위, 예컨대 암 부위로 안내하기 위한 표적화 모이어티의 역할을 하며, 여기서 활성 도메인은 질환 세포 또는 질환 조직 상에 방출되고 그것의 동족 수용체와 상호작용할 수 있다.

[0126]

임의의 전술한 마커는 본 발명의 VitoKine 작제물에 대한 질환 연관 표적 또는 TAA 표적으로서 사용될 수 있다. 다양한 구현예에서, 본 개시의 VitoKine 작제물 및 방법에 사용하기 위해 고려되는 하나 이상의 질환 연관 표적 또는 그것의 변이체, 또는 TAA, TAA 변이체, 또는 TAA 돌연변이체는 표 2에 제공되는 목록으로부터 선택되거나, 이로부터 유도된다.

표 2

[0127]

종양 연관 항원	RefSeq (단백질)
Her2/neu	NP_001005862
Her3	NP_001005915
Her4	NP_001036064
EGF	NP_001171601
EGFR	NP_005219
CD2	NP_001758
CD3	NM_000732
CD5	NP_055022
CD7	NP_006128
CD13	NP_001141
CD19	NP_001171569
CD20	NP_068769
CD21	NP_001006659
CD22	NP_001762
CD23	NP_001193948
CD30	NP_001234
CD33	NP_001234.3
CD34	NP_001020280
CD38	NP_001766
CD40	NP_001241
CD46	NP_002380
CD55	NP_000565
CD59	NP_000602
CD69	NP_001772
CD70	NM_001252
CD71	NP_001121620
CD80	NP_005182
CD97	NP_001020331
CD117	NP_000213
CD127	NP_002176
CD134	NP_003318
CD137	NP_001552
CD138	NP_001006947
CD146	NP_006491
CD147	NP_001719
CD152	NP_001032720
CD154	NP_000065
CD195	NP_000570
CD200	NP_001004196
CD212	NP_001276952
CD223	NP_002277

CD253	NP_001177871
CD272	NP_001078826
CD274 (PD-L1)	NP_001254635
CD276	NP_001019907
CD278	NP_036224
CD279 (PD-1)	NP_005009
CD309(VEGFR2)	NP_002244
DR6	NP_055267
Kv1.3	NP_002223
5E10	NP_006279
MUC1	NP_001018016
uPA	NP_002649
SLAMF7(CD319)	NP_001269517
MAGE 3	NP_005353
MUC 16(CA-125)	NP_078966
KLK3	NP_001025218
K-ras	NP_004976
메소텔린	NP_001170826
p53	NP_000537
서바이빈	NP_001012270
G250(신장 세포 암종 항원)	유전자은행 CAB82444.1
PSMA	NP_001014986
HLA-DR	NP_001020330
1D10	NP_114143
콜라겐 유형 I	NP_000079
콜라겐 유형 II	NP_000080
파이브로넥틴	XP_005246463
테나스신	NP_002151
매트릭스 메탈로프로테이나제-2(MMP-2)	NP_001121363
매트릭스 메탈로프로테이나제-9(MMP-9)	NP_004985
매트릭스 메탈로프로테이나제-14(MMP-14)	NP_004986
섬유모세포 활성화 단백질(FAP)	NM_004460.3
Siglec 8	NP_055257
Siglec 9	NP_001185487
Siglec 15	NP_998767
레구마인	NP_001008530
티로시나제	NP_000363
Melan-A (MART 1)	NP_005502
SSX-2	NP_003138
MAGE-1	NP_004979
NY-ESO-1 (CTAG1)	NP_001318
PRAME	NP_006106
PSA	NP_001639
C35	NP_115715
SSX-4	NP_783856
gp100 (Pmel17)	NP_008859
TTF1	NP_003308
mam글로빈	NP_002402
Brs2	NP_002643
메소텔린, 동형체 1	NP_005814
메소텔린, 동형체 2	NP_037536
PSCA	NP_005663
SYCP-1	NP_003167
PLK1	NP_005321
VEGF-A	NP_001020537.2
알파 태아단백(AFP)	NP_001125

- [0128] 종양-연관 항원의 추가적인 예는 TRP-1, TRP-2, MAG-1, MAGE-3, BAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15(58), CEA, RAGE, NY-BSO(LAGE), SCP-1, Hom/Mel-40, H-Ras, BCR-ABL, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, 인간 유두종바이러스(human papillomavirus; HPV) 항원 E6 및 E7, TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, p185erbB2, p180erbB-3, c-met nm-23H1, PSA, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, Numa, K-ras, β -카테닌, CDK4, Muni-1, p16, TAGE, PSCA, CT7, 텔로머라제, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, β -HCG, BCA225, BTAA, CA 15-3(CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68\KF1, CO-029, FGF-5, G250, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90(Mac-2 결합 단백질\사이클로필린 C-연관 단백질), TAAL6, TAG72, TLP, 및 TPS를 포함한다.
- [0129] 면역 관문 조절제
- [0130] 다수의 면역-관문 단백질 항원은, 예를 들어, CD152(활성화된 CD8+ T 세포, CD4+ T 세포 및 조절 T 세포에 의해 발현됨), CD279(활성화된 T 세포(두 CD4 및 CD8), 조절 T 세포, 활성화된 B 세포, 활성화된 NK 세포, 아네르기성(anergic) T 세포, 단핵구, 수지상 세포에 의해 발현되는, 종양 침윤 림프구 상에 발현됨), CD274(T 세포, B 세포, 수지상 세포, 대식세포, 혈관 내피성 세포, 췌장 소도세포 상에 발현됨), 및 CD223(활성화된 T 세포, 조절 T 세포, 아네르기성 T 세포, NK 세포, NKT 세포, 및 형질세포양 수지상 세포에 의해 발현됨)을 포함하는, 다양한 면역 세포 상에 발현되는 것으로 보고되었다(예를 들어, Pardoll, D., Nature Reviews Cancer, 12:252-264, 2012 참조). 면역-관문 단백질인 것으로 결정되는 항원에 결합하는 항체는 당업자에게 알려져 있다. 예를 들어, 다양한 항-CD276 항체는 당업계에 설명되어 있고(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 제20120294796호(Johnson 등) 및 본원에 인용되는 참조문헌 참고); 다양한 항-CD272 항체는 당업계에 설명되어 있고(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 제20140017255호(Mataraza 등) 및 본원에 인용되는 참조문헌 참고); 다양한 항-CD152/CTLA-4 항체는 당업계에 설명되어 있고(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 제20130136749호(Korman 등) 및 본원에 인용되는 참조문헌 참고); 다양한 항-LAG-3/CD223 항체는 당업계에 설명되어 있고(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 제20110150892호(Thudium 등) 및 본원에 인용되는 참조문헌 참조); 다양한 항-CD279/PD-1 항체는 당업계에 설명되어 있고(예를 들어, 미국 특허 번호 제7,488,802호(Collins 등) 및 본원에 인용되는 참조문헌 참고); 다양한 항-PD-L1 항체는 당업계에 설명되어 있고(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 제20130122014호(Korman 등) 및 본원에 인용되는 참조문헌 참고); 다양한 항-TIM-3 항체는 당업계에 설명되어 있고(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 제20140044728호(Takayanagi 등) 및 본원에 인용되는 참조문헌 참고); 다양한 항-B7-H4 항체는 당업계에 설명되어 있다(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 제20110085970호(Terrett 등) 및 본원에 인용되는 참조문헌 참조). 이들 참조문헌 각각은 이로써 본원에 교시되는 특이적 항체 및 서열에 대해 전체적으로 참고로 편입된다.
- [0131] 다양한 구현예에서, D1은 면역 세포의 표면 상에 존재하는 면역-관문 단백질 항원에 대한 결합을 나타내는 항체, 항체 단편, 또는 단백질 또는 펩타이드를 포함할 수 있다. 다양한 구현예에서, 면역-관문 단백질 항원은 CD276, CD272, CD152, CD223, CD279, CD274, CD40, SIRP α , CD47, OX-40, GITR, ICOS, CD27, 4-1BB, TIM-3, B7-H4, Siglec 7, Siglec 8, Siglec 9, Siglec 15, 및 VISTA로 구성되지만, 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택된다.
- [0132] 다양한 구현예에서, D1은 PD-L1, B7-H3 및 B7-H4로 구성되지만, 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택되는 종양 세포의 표면 상에 존재하는 면역-관문 단백질 항원에 대한 항체를 포함할 수 있다.
- [0133] 다양한 구현예에서, D1은 길항적 섬유아세포 활성화 단백질(FAP) 항체 또는 항체 단편인 항체이다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호: 193 및 194에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 인간화된 항-FAP 항체이다. 다양한 구현예에서, D1은 면역 관문 조절기에 대한 항체 또는 항체 단편이다. 다양한 구현예에서, 항체는 길항적 PD-1 항체 또는 항체 단편이다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호: 195 및 196에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 길항적 인간화된 PD-1 항체이다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호: 197 및 198에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 길항적 인간 PD-1 항체이다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호: 275 및 276에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 길항적 인간화된 PD-1 항체이다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호: 277 및 278에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 길항적 인간 PD-1 항체이다. 다양한 구현예에서, 항체는 길항적 PD-L1 항체 또는 항체 단편이다. 다양한 구현예에서, 항체는 서열번호: 279 및 280에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 길항적 인간 PD-L1 항체이다. 다양한 구현예에서, 항체 VitoKine 작제물은 서열번호: 128-142, 180-181, 281-286, 296-297, 및 303-306에 제시되는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0134] 자가면역 및 염증성 장애를 위한 조절제

[0135] 다양한 염증성 조직 또는 면역 세포 상에 고도로 발현되는 임의의 전술한 단백질은 본 발명의 VitoKine 작제물에 대한 자가면역/염증성 질환 표적으로서 사용될 수 있다. 다양한 구현예에서, 본 개시의 VitoKine 작제물 및 방법에서 사용하기 위해 고려되는 하나 이상의 자가면역/염증성 질환 표적, 그것의 변이체 또는 그것의 돌연변이체/동형체는 표 3에 제공되는 목록으로부터 선택되거나, 이로부터 유도된다. 이들 표적은 또한 암 표적화로서 적용가능할 수 있다.

표 3

[0136] 자가면역 및 염증성 장애 또는 암에 대한 표적

표적	RefSeq(단백질)
IL-1 알파	NP_000566
IL-1 베타	NP_000567
IL-2	NP_000577
IL-4	NP_000580
IL-4 유도된 1	NP_690863
IL-5	NP_000870
IL-6	NP_000591
IL-6R α	NP_000556
IL-7	NP_000871
IL-10	NP_000563
IL-12(알파 및 베타)	NP_000873 및 NP_002178
IL-13	NP_002179
IL-17	NP_002181
IL-21	NP_068575
IL-22	NP_065386
IL-23	NP_057668
IL-33	NP_254274
TNF 계열(TNF-알파)	NP_000585
TNFR(TNFRSF1A)	NP_001056
GMCSF	NP_000749
IFN	NP_008831
IFN 알파-베타 수용체 1	NP_000620
APRIL	NP_003799
인테그린(인테그린 A ₄ β ₇)	NP_000880
BAFF	NP_006564
BAFFR	NP_443177
CTLA4	NP_005205
BCR	NP_004318
BLyS	NP_006564
B7RP1	NP_056074
B7H1	NP_054862
B7H2	NP_056074
CXCR3	NP_001495
MCP1	NP_002973
BCMA	NP_001183
TACI	NP_036584
CD20	NP_068769
CD22	NP_001762
CD80	NP_005182
CD40	NP_001241
CD40L	NP_000065
TSLP	NP_149024
ICOS	NP_036224
TLRs(TLR2 및 TLR4)	NP_003255 및 NP_003257
HMGB-1	NP_002119
HLA-DR	NP_001020330
콜라겐 유형 I	NP_000079

콜라겐 유형 II	NP_000080
파이브로넥틴	XP_005246463
테나스신	NP_002151
1D10	NP_114143

[0137] 다양한 구현예에서, D1 표적화 모이어티는 질환 세포 또는 질환 미세환경, 예컨대 TNF, TNFR, 인테그린 $A_4\beta_7$, IL-6R α , BLYS, TSLP에 대한 결합을 나타내는 염증성 조직-특이적 항체, 항체 단편, 또 다른 단백질 또는 펩타이드일 수 있다. 다양한 구현예에서, 항체 VitoKine 작제물은 서열번호: 143-146에 제시되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0138] 중합체

[0139] 다양한 구현예에서, D1은 중합체, 예를 들어, 폴리에틸렌 글라이콜 (polyethylene glycol; PEG)일 수 있다. 다양한 구현예에서, 중합체, 예를 들어, PEG는 종래의 화학적 방법, 예를 들어, 화학적 콘주게이션을 사용하여, N- 또는 C-말단에서 또는 내부 위치에서 공유적으로 부착될 수 있다. 다양한 구현예에서, 중합체, 예를 들어, PEG는 사이토카인의 부위-특이적인 콘주게이션 또는 다른 아미노산 또는 조작된 특이적 아미노산 치환을 통해 D2 도메인의 N-말단에서 공유적으로 부착될 수 있다.

[0140] 반감기 연장 모이어티

[0141] 다양한 구현예에서, 다른 반감기 연장 모이어티는 VitoKine의 혈청 반감기를 증가시키기 위해 본 발명에서 D1 도메인으로서 사용될 수 있다. 반감기 연장 모이어티는 Fc 도메인, Fc 변이체, 항체, 항체 단편(Fab, ScFv), 및 EXTEN(Schellenberger 등의, Nat. Biotechnol. 27:1 186-1 192, 2009) 그리고 인간 혈청 알부민 단백질을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0142] **D2 도메인("활성 모이어티 도메인")**

[0143] D2는 VitoKine 작제물의 활성 모이어티이며, 그 활성은 작제물에서 가역적으로 은폐되고 질환 부위에서 프로테아제 절단 시에 회복될 수 있다. 이러한 활성 모이어티는 임의의 천연 또는 변이체 인터루킨 또는 사이토카인 폴리펩타이드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 단백질일 수 있다. 중요하게는, VitoKine 작제물의 "활성 모이어티"가 질환 조직에서 상향조절되는 프로테아제에 의해 국소적으로 활성화될 때까지 불활성 또는 약독화된 활성으로 남아 있기 때문에, 이것은 경로의 과활성화를 방지하고 바람직하지 않은 "표적내" "오프 조직" 독성을 감소시키기 위해 비-질환 세포의 말초 또는 세포-표면 상의 수용체에 대한 활성 모이어티의 결합을 제한할 것이다. 추가로, 프로테아제 활성화 이전에 VitoKine 활성 모이어티의 불활성은 잠재적인 항원 또는 표적 싱크(sink)를 유의미하게 감소시킬 것이고, 따라서, 생체내 반감기를 연장시키고 의도된 치료 부위에서 개선된 생체분포 및 노출을 야기할 것이다.

[0144] IL-15

[0145] 인터루킨-15(IL-15)는 중화 항-IL-2 항체의 존재에서 IL-2-의존적 CTLL-2 T-세포주의 증식을 자극하는 그것의 능력에 기초하여 2개의 독립적인 그룹에 의해 식별되는 사이토카인이다(Steel 등의, Trends in Pharmacological Sciences, 33(1):35-41, 2012). IL-15 및 IL-2는 그들의 공유 수용체(R) 신호전달 성분(**IL-2/15R $\beta\gamma$**)과 일치하는, 시험관내에서 유사한 생물학적 특성을 갖는다. 그러나, IL-15 대 IL-2에 대한 특이성은 **IL-15R $\alpha\beta\gamma$**

및 **IL-2R $\alpha\beta\gamma$** 이중삼량체 고-친화도 수용체 복합체를 완성하고 그것에 의해 리간드 및 고-친화도 수용체가 발현되는 것에 따라 차별적인 반응성을 허용하는 독특한 개별(private) α -사슬 수용체에 의해 제공된다. 흥미롭게도, IL-15 및 IL-15R α 전사체 둘 다 IL-2/IL-2R α 보다 훨씬 더 넓은 조직 분포를 갖는다. 또한, 다중 복합체 전사후 조절 기전은 IL-15 발현을 엄격하게 제한한다. 따라서, IL-15 및 IL-15R α 발현의 차별적인 패턴뿐만 아니라, 복합체 조절에 기초하여, 이러한 수용체/리간드 쌍의 중요한 생체내 기능은 IL-2 및 IL-2R α 의 그것들과 다를 가능성이 있다. IL-15의 생물학을 조사하는 현재까지의 연구는 수 개의 주요 비중복 규칙, 예컨대 자연 살해(NK) 세포, NK-T 세포, 및 장 상피내 림프구 발달 및 기능 동안 IL-15의 중요성을 식별하였다. 자가면역 과정 예컨대 류마티스성 관절염 및 악성종양 예컨대 성인 T-세포 백혈병 동안 IL-15에 대한 역할은 IL-15의 조절장애가 숙주에 대해 유해한 영향을 야기할 수 있다는 것을 시사한다(Fehniger 등의, Blood, 97:14-32, 2001).

[0146] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어들 "천연 IL-15" 및 "천연 인터루킨-15"는 단백질 또는 폴리펩타이드의 맥락에

서 미성숙한 또는 전구체 및 성숙한 형태를 포함하는 임의의 자연 발생 포유동물 인터루킨-15 아미노산 서열을 지칭한다. 천연 포유동물 인터루킨-15의 다양한 종의 아미노산 서열에 대한 유전자은행(GenBank) 수탁 번호의 비-제한적 예는 NP_032383(무스 무스쿨러스, 미성숙한 형태), AAB60398(붉은털원숭이, 미성숙한 형태), NP_000576(인간, 미성숙한 형태), CAA62616(인간, 미성숙한 형태), AAI00964(인간, 미성숙한 형태), 및 AAH18149(인간)를 포함한다. 본 발명의 다양한 구현예에서, 천연 IL-15는 자연 발생 포유동물 IL-15의 미성숙한 또는 전구체 형태이다. 다른 구현예에서, 천연 IL-15는 자연 발생 포유동물 IL-15의 성숙한 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-15는 자연 발생 인간 IL-15의 전구체 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-15는 자연 발생 인간 IL-15의 성숙한 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-15 단백질/폴리펩타이드는 단리되거나 정제된다. 다양한 구현예에서, IL-15-기반 도메인 D2는 서열번호: 1에 제시되는 인간 IL-15 전구체 서열의 아미노산 서열로부터 유도된다:

MRISKPHLRISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVILGCFSGAGLPKTEANWVNVISDLKKIED
LIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHTVENLIILANNSLSS
NGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 1)

다양한 구현예에서, IL-15-기반 도메인 D2는 서열번호: 2에 제시되는 인간 IL-15 성숙한 형태 서열의 아미노산 서열을 포함한다:

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHT
TVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
(서열번호: 2)

다양한 구현예에서, IL-15-기반 도메인 D2는 서열번호: 2에 제시되는 바와 같은 성숙한 인간 IL-15 폴리펩타이드의 서열로부터 유도되는 서열을 포함하는 IL-15 변이체(또는 돌연변이체)일 것이다. IL-15의 변이체(또는 돌연변이체)는 천연 아미노산, 성숙한 서열 내의 그것의 위치 및 변이체 아미노산을 사용하여 본원에 지칭된다. 예를 들어, "huIL-15 S58D"은 서열번호: 2의 위치 58에서 S의 D로의 치환을 포함하는 인간 IL-15를 지칭한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 D2 도메인은 IL-15 변이체(또한 IL-15 돌연변이체 도메인으로서 본원에 지칭됨)인 IL-15 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, IL-15 변이체는 천연(또는 야생형) IL-15 단백질과 다른 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 구현예에서, IL-15 변이체는 IL-15R α 폴리펩타이드를 결합시키고 IL-15 작용제 또는 길항제로서 기능한다. 다양한 구현예에서, 작용제 활성을 갖는 IL-15 변이체는 슈퍼 작용제 활성을 갖는다. 다양한 구현예에서, IL-15 변이체는 IL-15R α 와 그것의 연관과 독립적으로 IL-15 작용제 또는 길항제로서 기능할 수 있다. IL-15 작용제는 야생형 IL-15와 비교하여 비교할만한 또는 증가된 생물학적 활성에 의해 예시화된다. IL-15 길항제는 야생형 IL-15와 비교하여 감소된 생물학적 활성에 의해 또는 IL-15-매개된 반응을 억제하는 능력에 의해 예시화된다. 다양한 구현예에서, IL-15 변이체는 증가된 또는 감소된 활성으로 IL-15R β 수용체에 결합한다. 다양한 구현예에서, IL-15 변이체의 서열은 천연 IL-15 서열과 비교하여, 적어도 하나의 아미노산 변화, 예를 들어 치환 또는 결실을 가지며, 그러한 변화는 IL-15 작용제 또는 길항제 활성을 야기한다. 다양한 구현예에서, 아미노산 치환/결실은 IL-15R β 및/또는 γ 와 상호작용하는 IL-15의 도메인에 있다. 다양한 구현예에서, 아미노산 치환/결실은 IL-15R α 폴리펩타이드에 대한 결합 또는 IL-15 변이체를 생산하는 능력에 영향을 미치지 않는다. IL-15 변이체를 생성하는 적합한 아미노산 치환/결실은 공지된 IL-15 구조, 본원에 제공된 바와 같은, 합리적인 또는 랜덤 돌연변이 유발 및 기능성 검정을 통한, 공지된 구조를 갖는 IL-2와 같은 상동성 분자와 IL-15와의 비교, 또는 다른 실증적 방법에 기초하여 식별될 수 있다. 추가로, 적합한 아미노산 치환은 보존적 또는 비-보존적 변화 및 추가적인 아미노산의 삽입일 수 있다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 IL-15 변이체는 서열번호: 2에 제시되는 성숙한 인간 IL-15 서열의 위치 30, 31, 32, 58, 62, 63, 67, 68, 또는 108에서 하나 또는 하나보다 많은 아미노산 결실 또는 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 함유한다. 다양한 구현예에서, D30T("D30"은 천연 성숙 인간 IL-15 서열에서 아미노산 및 잔기 위치를 지칭하고 "T"는 IL-15 변이체의 그러한 위치에서 치환된 아미노산 잔기를 지칭함), V31Y, H32E, S58H, S58I, S58P, S58R, S58Q, D62T, V63A, V63F, V63K, V63R, I67V, I68H, I68F, I68Q, I68G, I68K, I68D, Q108A, Q108S, Q108E, Q108K 또는 Q108M 치환은 길항제 활성을 갖는 IL-15 변이체를 야기하고 S58D 치환은 작용제 활성을 갖는 IL-15 변이체를 야기한다. 다양한 구현예에서, IL-15 변이체는 서열번호: 2의 N-말단에서 1, 또는 2, 또는 3, 또는 4, 5, 또는 6 아미노산 결실을 포함한다. 다양한 구현예에서, IL-15 변이체는 서열번호: 2의 C-말단에서 1, 또는 2, 또는 3, 또는 4, 또는 5, 또는 6, 또는 7, 또는 8, 또는 9, 또는 10 아미노산 결실을 포함한다. 다양한 구현예에서, IL-2 변이체는 서열번호: 2의 위치 N95 이후에 'GS'(서열번호: 12), 또는 'GSGG'(서열번호: 153), 또는 'GSSGSGGS'(서열번호: 154) 아미노산 삽입을 포함한다. 다양한 구현예에서, IL-15 변이체는 서열번호: 3,

182-192, 및 199-215에 제시되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0151] 예시적인 Fc IL-15 VitoKine 작제물이 표 4에 제공된다:

표 4

[0152]

단백질 ID	서열번호:
P-0351	25
P-0170	26 + 15
P-0172	27
P-0202	28
P-0203	29
P-0204	30
P-0205	31
P-0206	32
P-0315	33
P-0316	34
P-0350	35
P-0354	36
P-0355	37
P-0385	38
P-0386	39
P-0387	40
P-0388	41
P-0389	42
P-0397	43
P-0660	162
P-0488	163
P-0489	164
P-0661	165
P-0650	169
P-0651	170
P-0662	171 + 15
P-0663	172 + 167
P-0664	173 + 167
P-0665	174 + 167
P-0682	230
P-0806	231

[0153] 다양한 구현예에서, IL-15 항체 VitoKine 또는 IL-15 Fc 융합 분자는 표 5에 제시된 바와 같은 2개 이상의 이중 이량체 사슬을 함유할 것이다:

표 5

작제물 형식	단백질 ID	서열번호		
		사슬 1	사슬 2	사슬 3
IL-15 Fc 융합	P-0197	44	15	5
	P-0198	45	44	5
	P-0165	2	46	16
	P-0313	47	5	X
	P-0153	44	46	X
	P-0170	26	15	X
	P-0207	148	15	5
	P-0217	149	15	5
	P-0156	175	176	X
	벤치마크	177	178	X
	P-0769	216	5	X
	P-0770	217	5	X
	P-0771	218	5	X
	P-0358	219	5	X
	P-0356	220	5	X
	P-0736	221	5	X
	P-0737	222	5	X
	P-0738	223	5	X
	P-0357	224	5	X
	P-0764	225	15	5
	P-0793	226	15	5
	P-0773	227	5	X
	P-0772	228	5	X
	P-0768	229	5	X
IL-15 항체 VitoKine	P-0406	128	129	X
	P-0407	130	131	X
	P-0652	132	133	X
	P-0653	134	135	X
	P-0485	180	181	X
	P-0805	281	285	196
	P-0827	282	285	196
	P-0826	283	285	196
	P-0875	284	196	X

[0154]

[0155]

다양한 구현예에서, IL-15-기반 D2 도메인은 서열번호: 12에 제시되는 IL-2R β 또는 서열번호: 66-70에 제시되는 아미노산 서열을 갖는 작제물로부터 선택되는 IL-2R β 기반 차단 펩타이드를 함유하는 IL-15 작제물을 포함할 것이다.

[0156]

다양한 구현예에서, IL-15-기반 D2 도메인은 IL-2R β 기반 차단 펩타이드를 함유하고 표 6에 제시되는 바와 같은 2개 이상의 이중이량체 사슬을 갖는 IL-15 작제물을 포함할 것이다:

표 6

단백질 ID	서열번호		
	사슬 1	사슬 2	사슬 3
P-0159	46	66	X
P-0160	46	67	X
P-0161	46	68	X
P-0212	15	66	5
P-0213	69	5	X
P-0215	70	5	X

[0157]

[0158]

IL-2

[0159]

고전적 Th1 사이토카인인 인터루킨-2(IL-2)는 T-세포 항원 수용체 및 공-자극 분자 CD28을 통한 활성화 후 T 세포에 의해 생산된다. IL-2의 조절은 새로운 유전자 전사를 생성하기 위해 IL-2 프로모터 상에 작용하는 신호전

달 경로 및 전사 인자의 활성화를 통해 발생하지만, 또한 IL-2 mRNA의 안정성의 조절을 수반한다. IL-2는 Jak-STAT 경로를 통해 신호전달을 증대하는 고도로 조절된 α 사슬 및 β 및 γ 사슬을 포함하는 다중사슬 수용체에 결합한다. IL-2는 활성화, 성장, 및 분화 신호를 T 세포, B 세포, 및 NK 세포에 전달한다. IL-2는 또한 면역 반응을 종결시키기 위한 필수적인 기전을 제공하는 기능인 T 세포의 활성화-유도된 세포사를 증대할 시에 중요하다. 상업적으로 입수가능한 비당화된 인간 재조합 IL-2 생성물인 알데스류킨(aldesleukin)(샌디에이고 캘리포니아 주 프로메테우스 연구소로부터 데스-알라닐-1, 세린-125 인간 인터루킨-2의 PROLEUKIN® 브랜드로서 이용가능함)은 전이성 신장 세포 암종 및 전이성 흑색종으로 고통을 받는 환자에 대한 투여를 위해 승인되었다. IL-2는 또한 간염 C 바이러스(HCV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 급성 골수성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 소아 류마티스성 관절염, 아토피 피부염, 유방암 및 방광암으로 고통을 받거나 이에 감염된 환자에서의 투여를 위해 제안되었다. 불행하게도, 짧은 반감기 및 심각한 독성은 IL-2의 최적의 투여(dosing)를 제한한다.

[0160] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어들 "천연 IL-2" 및 "천연 인터루킨-2"는 단백질 또는 폴리펩타이드의 맥락에서 미성숙한 또는 전구체 및 성숙한 형태를 포함하는 임의의 자연 발생 포유동물 인터루킨-2 아미노산 서열을 지칭한다. 천연 포유동물 인터루킨-2의 다양한 종의 아미노산 서열에 대한 유전자은행 기탁 번호의 비-제한적인 예는 NP_032392.1(무스 무스쿨러스, 미성숙한 형태), NP_001040595.1(붉은털원숭이, 미성숙한 형태), NP_000577.2(인간, 전구체 형태), CAA01199.1(인간, 미성숙한 형태), AAD48509.1(인간, 미성숙한 형태), 및 AAB20900.1(인간)을 포함한다. 본 발명의 다양한 구현예에서, 천연 IL-2는 자연 발생 포유동물 IL-2의 미성숙한 또는 전구체 형태이다. 다른 구현예에서, 천연 IL-2는 자연 발생 포유동물 IL-2의 성숙한 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-2는 자연 발생 인간 IL-2의 전구체 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-2는 자연 발생 인간 IL-2의 성숙한 형태이다. 다양한 구현예에서, IL-2-계 도메인 D2는 서열번호: 6에 제시되는 인간 IL-2 전구체 서열의 아미노산 서열로부터 유도된다:

MYRMQLLSICIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRML
TFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSET
TFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (서열번호: 6)

[0161] 다양한 구현예에서, IL-2-기반 도메인 D2는 서열번호: 8에 제시되는 인간 IL-2 성숙한 형태의 야생형 서열의 아미노산 서열을 포함하며, 이는 시스템인의 125번 위치에서 세린으로의 치환을 포함하지만, 자연 발생 IL-2와 비교하여 IL-2 수용체 결합을 변경시키지 않는다:

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLE
EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRW
ITFSQSIISTLT (서열번호: 8)

[0163] 다양한 구현예에서, IL-2-기반 도메인 D2는 서열번호: 8에 제시되는 바와 같은 성숙한 인간 IL-2 폴리펩타이드의 서열로부터 유도되는 서열을 포함하는 IL-2 변이체(또는 돌연변이체)일 것이다. 다양한 구현예에서, IL-2 변이체는 천연(또는 야생형) IL-2 단백질과 다른 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 구현예에서, IL-2 변이체는 IL-2R α 폴리펩타이드를 결합시키고 IL-2 작용제 또는 길항제로서 기능한다. 다양한 구현예에서, 작용제 활성을 갖는 IL-2 변이체는 슈퍼 작용제 활성을 갖는다. 다양한 구현예에서, IL-2 변이체는 IL-2R α 와 그것의 연관과 독립적으로 IL-2 작용제 또는 길항제로서 기능할 수 있다. IL-2 작용제는 야생형 IL-2와 비교하여 비교할 만한 또는 증가된 생물학적 활성에 의해 예시화된다. IL-2 길항제는 야생형 IL-2와 비교하여 감소된 생물학적 활성에 의해 또는 IL-2-매개된 반응을 억제하는 능력에 의해 예시화된다. 다양한 구현예에서, IL-2 변이체의 서열은 천연 IL-2 서열과 비교하여, 적어도 하나의 아미노산 변화, 예를 들어 치환 또는 결실을 가지며, 그러한 변화는 IL-2 작용제 또는 길항제 활성을 야기한다. 다양한 구현예에서, IL-2 변이체는 암을 치료하기 위한 효과기 T 세포(Teff)를 선택적으로 활성화 및 증식시키기 위해 IL-2R α 에 대한 저감된/폐지된 결합을 갖는 서열번호: 8로부터 유도되는 아미노산 서열을 가지며; 예시적인 아미노산 치환은 표 7에 열거된다. 다양한 구현예에서, IL-2R α 에 대한 감소된/폐지된 결합을 갖는 IL-2 변이체는 서열번호: 232-247에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 구현예에서, IL-2 변이체는 IL-2R β 및/또는 γ_c 에 대한 저감된 결합 및 자가면역 질환을 치료하기 위한 조절 T 세포(Treg)를 활성화 및 증식시킬 시 향상된 선택성을 갖는 서열번호: 8로부터 유도되는 아미노산 서열을 가지며; 예시적인 아미노산 치환은 표 7에 열거된다. 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 모든 돌연변이는 최적의 친화도 및 활성 조절을 달성하기 위해 임의의 방식으로 선택적이고 독립적으로 조합될 수 있다.

표 7

아미노산 치환	돌연변이의 제안된 기능
E38E/A	Teff 선택성을 향상시키기 위해 IL-2R α 에 대한 결합을 감소/폐지시킴
T41A/G/V	
F42A	
F44G/V	
E62A/F/H/L	
P65A/G/E/H/K/N/Q/R	
E68A/F/H/L/P	
Y107G/H/L/V	Treg 선택성을 향상시키기 위해 IL-2R β 또는 γ_c 에 대한 결합을 감소시킴
L19N/R/Y/H/Q/D/P/S	
D20E/I/N/Q/S/T/Y	
N88E/G/I/M/Q/T	
S125E/K/H/W/I	
Q126D/E/K/L/M/N	

[0165]

[0166] 예시적인 IL-2-계 VitoKine 작제물이 표 8에 제공된다:

표 8

[0167]

작제물 형식	단백질 ID	서열번호:
IL-2 Fc VitoKine (2가 IL-2 모이어티)	P-0320	49
	P-0321	179
	P-0352	50
	P-0382	51
	P-0398	52
	P-0362	53
	P-0380	54
	P-0384	55
	P-0400	56
	P-0404	57
	P-0399	58
	P-0379	59
	P-0381	60
	P-0383	61
	P-0329	62
	P-0401	63
	P-0402	64
	P-0403	65
	P-0420	150
	P-0421	151
	P-0423	152
	P-0424	153
	P-0425	154
	P-0426	155
IL-2 Fc VitoKine (1가 IL-2 모이어티)	P-0745	274 + 168
	P-0754	271 + 168
	P-0755	272 + 168
	P-0756	273 + 168
	P-0701	292 +168
	P-0807	293 +168
	P-0808	294 +168
	P-0809	295 +168

IL-2 항체 VitoKine (2 가 IL-2 모이어티)	P-0654	136 + 137
	P-0655	138 + 139
	P-0656	140 + 141
	P-0657	142 + 129
	P-0658	143 + 144
	P-0659	145 + 146
	P-0881	289 +196
	P-0928	290 +196
	P-0929	291 +196
IL-2 항체 VitoKine (1 가 IL-2 모이어티)	P-0810	286 + 196 + 285
	P-0825	287 + 196 + 285
	P-0872	288 + 196 + 285

[0168] 다양한 구현예에서, 활성 모이어티는 인터루킨-4(IL-4)(서열번호: 17), 인터루킨-7(IL-7)(서열번호: 18), 인터루킨-9(IL-9)(서열번호: 19), 인터루킨-10(IL-10)(서열번호: 20), 인터루킨-12 알파(IL-12 α)(서열번호: 21), 인터루킨-12 베타(IL-12 β)(서열번호: 22), 인터루킨-23 알파(IL-23 α)(서열번호: 23), 및 TGF β (서열번호: 24)의 아미노산 서열로 구성되지만, 이에 제한되지 않는 서열의 그룹으로부터 선택된다. 다양한 구현예에서, 활성 모이어티는 사슬 1로서 서열번호: 21 및 사슬 2로서 서열번호: 22를 포함하는 이중이량체 인간 IL-12 사이토카인이다. 다양한 구현예에서, 활성 모이어티는 사슬 1로서 서열번호: 23 및 사슬 2로서 서열번호: 22를 포함하는 이중이량체 인간 IL-23 사이토카인이다.

[0169] **D3 도메인("은폐 모이어티 도메인")**

[0170] D3 도메인은 "은폐 모이어티 도메인(concealing moiety domain)"이고 특이적 VitoKine 작제물에서 D2 도메인의 활성을 가역적으로 은폐시키기 위해 주로 사용된다. D3 도메인은 의도된 치료 부위에서 활성화될 때까지 D2의 기능적 활성을 은폐시킬 수 있다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 D2 단백질 또는 사이토카인에 대한 동족 수용체/결합 파트너인 "은폐 모이어티 도메인"(D3)을 포함한다. 다양한 구현예에서, D3 도메인은 D2 도메인에 대한 펩타이드 또는 항체 단편과 같은 동족 수용체/결합 파트너 또는 특이적 결합체의 변이체이다. 다양한 구현예에서, D3 도메인은 야생형 동족 수용체/결합 파트너와 비교하여 D2 도메인에 대한 결합을 향상시킨다. 다양한 구현예에서, D3 도메인은 야생형 동족 수용체/결합 파트너와 비교하여 D2 도메인에 대한 결합을 감소 또는 폐지시킨다. 다양한 구현예에서, D3 도메인은 D2의 활성을 은폐시킬 수 있는 단백질, 또는 펩타이드, 또는 항체, 또는 항체 단편이다. 다양한 구현예에서, D3 도메인은 DNA, RNA 단편 또는 중합체, 예컨대 절단가능 링커에 의한 PEG이다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 IL-15R α 세포외 도메인 또는 기능성 단편 또는 그것의 변이체인 D3 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 IL-15R α Sushi 도메인(서열번호: 5의 아미노산 1-65)인 D3 도메인을 포함한다. 다양한 바람직한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 Sushi 도메인(예를 들어, 서열번호: 5)의 C-말단에서 1-30개의 추가적인 IL-15R α 잔기를 함유하는 IL-15R α Sushi+ 도메인인 D3 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 IL-2R α 세포외 도메인 또는 그것의 기능성 단편인 D3 도메인을 포함한다. 다양한 바람직한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 IL-2R α Sushi 도메인인 D3 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 IL-2R α Sushi 도메인의 변이체인 D3 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 IL-2R β 세포외 도메인 또는 IL-2R β -유도 차단 펩타이드인 D3 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, D3 도메인은 의도된 치료 부위에서 활성화될 때까지 D2의 기능적 활성을 은폐시킬 수 있다.

[0171] IL-15 수용체 알파

[0172] IL-15 수용체는 그것이 IL-2 수용체와 공유하는 베타(β) 및 감마(γ) 서브유닛, 및 고친화도로 IL-15와 결합하는 알파(α) 서브유닛으로 구성되는 유형 I 사이토카인 수용체이다. 전장 인간 IL-15R α 는 32 AAs의 신호 펩타이드, 173 AAs의 세포외 도메인, 21 AAs의 막관통 도메인, 37-AA 세포질 테일(tail), 및 다중 N- 또는 O-링크된 당화 부위를 갖는 유형-1 막관통 단백질이다(Anderson 등의, J. Biol Chem, 270:29862- 29869, 1995). IL-15R 알파의 전체 세포외 도메인에 대응하는 IL-15R 알파 사슬의 천연 가용성 형태는 고친화도 IL-15 길항제로서 작용한다는 것이 이전에 입증되었다. 그러나, 그러한 발견과 첨예하게 대조적으로, IL-15에 대한 결합 친화도의 대부분을 갖는, IL-15R 알파의 제조합, 가용성 Sushi 도메인은 IL-15R 베타/감마 이중이량체를 통해 그것의 결합 및 생물학적 효과(아포토시스로부터의 증식 및 보호)를 향상시킴으로써 강력한 IL-15 작용제로서 작용하는 반면, 그것은 IL-15 결합 및 3분체 IL-15R 알파/베타/감마 멤브레인 수용체의 기능에 영향을 미치지 않는다는

것이 입증되었다. 이들 결과는, 자연적으로 생산되는 경우, 그러한 가용성 Sushi 도메인이 IL-15 트랜스프리젠테이션(transpresentation) 이전에 수반될 수도 있다는 것을 시사하였다(Mortier 등의, J. Biol Chem, 281(3):1612-1619, 2006).

[0173] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어들 "천연 IL-15R α" 및 "천연 인터루킨-15 수용체 알파"는 단백질 또는 폴리펩타이드의 맥락에서 미성숙한 또는 전구체 형태와 성숙한 형태 및 자연 발생 동형체를 포함하는 임의의 자연 발생 포유동물 인터루킨-15 수용체 알파("IL-15R α") 아미노산 서열을 지칭한다. 다양한 천연 포유동물 IL-15R α의 아미노산 서열에 대한 유전자은행(GenBank) 수탁 번호의 비-제한적인 예는 NP_002180(인간), ABK41438(붉은 털원숭이), NP_032384(무스 무스쿨러스), Q60819(무스 무스쿨러스), CA141082(인간)를 포함한다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-15R α는 자연 발생 포유동물 IL-15R α 폴리펩타이드의 미성숙한 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-15R α는 자연 발생 포유동물 IL-15R α 폴리펩타이드의 성숙한 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-15R α는 자연 발생 포유동물 IL-15R α 폴리펩타이드의 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-15R α는 자연 발생 포유동물 IL-15R α 폴리펩타이드의 전장 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-15R α는 자연 발생 인간 IL-15R α 폴리펩타이드의 미성숙한 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-15R α는 자연 발생 인간 IL-15R α 폴리펩타이드의 성숙한 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-15R α는 자연 발생 인간 IL-15R α 폴리펩타이드의 전장 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-15R α 단백질 또는 폴리펩타이드는 단리되거나 정제된다. 다양한 구현예에서, IL-15R α 도메인은 서열번호: 4에 제시되는 인간 IL-15R α 서열의 아미노산 서열로부터 유도된다:

```
MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYIC
NSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAAPPSTVTAGVTP
QPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAIVPGSQLMPSPSTGTTEISSHESSHGTPS
QTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLACYLKSRQTPP
LASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLNCSHHL (서열번호: 4)
```

[0174]

[0175] 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 서열번호: 5에 제시되는 바와 같은 성숙한 인간 IL-15R α 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 포함하는 IL-15R α Sushi+ 도메인인 D3 도메인을 포함한다:

```
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTT
PSLKCI RDPALVHQRPAAPP (서열번호: 5)
```

[0176]

[0177] 다양한 구현예에서, IL-15R α Sushi+(서열번호: 5), 전장 IL-15R α(서열번호: 4)의 결합 친화도의 대부분을 개괄하는 IL-15의 절단된 동족 공-수용체는 IL-15 VitoKine을 제조하기 위해 IL-15 및 IL-15R α Shushi+를 연결시키는 절단가능 또는 비-절단가능 링커를 조정함으로써 IL-15 활성을 억제시키기 위해 D3 도메인으로서 사용되었다. 당업자에 의해 인식될 수 있는 바와 같이, D3 도메인의 길이는 그것이 전장 IL-15R α(서열번호: 4)의 결합 활성의 대부분을 개괄할 수 있는 한, 즉 기능성 단편인 한 서열번호: 5에 제시되는 서열과 다를 수 있다. IL-15 VitoKine 디자인의 구별성은 IL-15와 IL-15 α(30 pM) 사이에서 예외적으로 고친화도를 포함하는 IL-15 경로의 독특한 특징을 완전히 사용하는 데 있고, IL-15 α의 그러한 착화는 생체내의 IL-15의 활성을 증대시킨다. 질환 부위에서 상향조절되는 프로테아제에 의해 IL-15 및 IL-15 α Shushi+를 연결하는 링커의 절단 후, IL-15R α ECD로부터 유도되는 IL-15R α Shushi+ 또는 임의의 기능 단편은 IL-15의 비-공유 연관을 유지하고 IL-15 활성을 증강시킬 것으로 예상된다.

[0178]

IL-2 수용체

[0179]

IL-2 수용체(IL-2R)는 IL-2로 지칭되는 사이토카인에 결합 및 반응하는, 림프구와 같은, 특정 면역 세포의 표면에 발현되는 이종삼량체 단백질이다. IL-2R은 3개의 서브유닛을 갖는다: α(CD25), β(CD122), 및 γ(CD132, 5개의 다른 사이토카인 수용체: IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R, 및 IL-21R을 갖는 공유된 사슬). 인간 수용체의 알파 사슬(가명: Tac 항원 또는 p55)은 유전자 IL-2RA에 의해 염색체 10p14-15 상에 인코딩된다.

수용체의 인간 β 사슬(IL-2RB, CD122)에 대한 유전자는 염색체 22q11.2-12 상에 위치되는 반면, 공통 IL-2Rγ 사슬(IL-2RG)에 대한 유전자는 염색체 Xq13 상에 있다. 수용체의 모든 3개의 서브유닛의 어셈블리는 B 및 T 세포의 신호전달에 중요하다. IL-2R은 림프선(lymphoid lineage) T, B, 및 NK 세포를 포함하는 거의 모든 조혈 세포 뿐만 아니라, 대식세포, 단핵구, 및 중성구와 같은 골수성 세포에서 (일시적으로 또는 영구적으로) 세포 표면 상에서 발견되었다. 신호는 야누스 키나제-Jak1 및 Jak3를 통해 세포로 전달되었다. 수용체의 β 사슬의 세포질내 부분의 인산화는 STAT-3 및 STAT-5 인자의 동종이량체 형성을 가능하게 한다. STAT-3 및 STAT-5의 동종이량체는 핵에 대한 증가된 친화도를 나타내며, 여기서 그들은 IL-2-의존적 유전자의 전사를 향상시키는 특이

적 DNA 요소에 결합한다.

[0180] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어들 "천연 IL-2R α " 및 "천연 인터루킨-2 수용체 알파"는 단백질 또는 폴리펩타이드의 맥락에서 미성숙한 또는 전구체 및 성숙한 형태 그리고 자연 발생 동형체를 포함하는 임의의 자연 발생 포유동물 인터루킨-2 수용체 알파("IL-2R α ") 아미노산 서열을 지칭한다. 다양한 고유 포유동물 IL-2R α 의 아미노산 서열에 대한 유전자은행 기탁 번호의 비-제한적인 예는 NP_032393.3(무스 무스쿨러스), CAK26553.1(인간) 및 NP_000408.1(인간)을 포함한다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-2R α 는 자연 발생 포유동물 IL-2R α 폴리펩타이드의 미성숙한 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-2R α 는 자연 발생 포유동물 IL-2R α 폴리펩타이드의 성숙한 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-2R α 는 자연 발생 포유동물 IL-2R α 폴리펩타이드의 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-2R α 는 자연 발생 포유동물 IL-2R α 폴리펩타이드의 전장 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-2R α 는 자연 발생 인간 IL-2R α 폴리펩타이드의 미성숙한 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-2R α 는 자연 발생 인간 IL-2R α 폴리펩타이드의 성숙한 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-2R α 는 자연 발생 인간 IL-2R α 폴리펩타이드의 전장 형태이다. 다양한 구현예에서, 천연 IL-2R α 단백질 또는 폴리펩타이드는 단리되거나 정제된다. 다양한 구현예에서, IL-2R α 도메인은 서열번호: 9에 제시되는 인간 IL-2R α 서열의 아미노산 서열로부터 유도된다:

MDSYLLMWGLLTFIMVPGCQAELEDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRI
KSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPPEEQKERKTTEMQSPMQ
PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKM
THGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGECKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAA
TMETSIFTTEYQVAVAGCVFLLISVLLLSGLTWQRRQRKSRRTI (서열번호: 9)

[0181]

[0182] 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 서열번호: 10에 제시되는 바와 같은 성숙한 인간 IL-2R α 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 포함하는 IL-2R α Sushi 도메인인 D3 도메인을 포함한다:

ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDN
QCQCTSSATRNTTKQVTPQPPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENE
ATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG
(서열번호: 10)

[0183]

[0184] 다양한 구현예에서, IL-2R α Sushi(서열번호: 10)는 IL-2 VitoKine을 제조하기 위해 IL-2 활성을 은폐시키도록 사용되었다. 단일 스시(sushi) 도메인을 포함하는 IL-15R α 와 대조적으로, IL-2R α 는 링커 영역에 의해 분리되는 2개의 스시 도메인을 포함한다. 다양한 구현예에서, IL-2 VitoKine은 IL-2R α 와 IL-2 사이의 특이적 비-공유 상호작용을 차단시키기 위한 아미노산 치환을 함유하는 IL-2R α Sushi 변이체를 포함하며, 따라서, IL-2에 대한 IL-2R α 의 결합 친화도를 감소시킨다. 천연 IL-2R α 는 30 nM의 중간 친화도로 IL-2에 결합하지만, 링커를 절단한 후, IL-2R α 가 해리되지 않을 수 있는 가능성이 여전히 존재한다. IL-2R α 와 IL-2의 연관은 IL-2의 활성을 감소시키고/시키거나 T 세포 부분모집단의 밸런스를 바람직하지 않은 방향으로 경사시킬 수 있다. 친화도 감소 돌연변이(들)가 IL-2R α Sushi, 예를 들어, R36A, K38E, 또는 L42G, 또는 Y43A, 또는 치환의 임의의 조합으로 도입됨에 따라, IL-2R α Sushi 도메인은 링커의 프로테아제 절단 후에 IL-2로부터 멀리 해리될 가능성이 있다.

[0185] 다양한 구현예에서, 본 발명의 VitoKine 작제물은 서열번호: 267-270에 제시되는 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2R α Sushi 도메인 변이체 중 하나인 D3 도메인을 함유한다.

[0186] **L1 및 L2 링커**

[0187] 절단가능 링커

[0188] 절단가능 링커, 또는 질환-연관 효소에 민감한 링커는 비-질환 조직과 비교하여 질환 부위에서 상승된 수준으로 존재하는 프로테아제에 의해 특이적으로 절단될 수 있는 모이어티, 예를 들어, 단백질 기질을 포함할 수 있다. 다양한 유형의 암, 예를 들어, 고형 종양에서 공지된 기질(substrate)을 갖는 효소의 증가된 수준의 문헌에 대한 보고가 있다. 예를 들어, La Rocca 등의, *Brit. J. Cancer* 90:1414-1421 및 Ducry 등의, *Bioconjug. Chem.* 21:5-13, 2010을 참조하며, 이들 각각은 전체적으로 본원에 참고로 편입된다. 다양한 구현예에서, 프로테아제-절단가능 링커를 절단할 수 있는 프로테아제는 메탈로프로테이나제, 예를 들어, 매트릭스 메탈로프로테이나제(matrix metalloproteinase; MMP) 1-28 및, 세린 프로테아제, 예를 들어, 우로키나제-유형 플라스미노겐 활성화제(urokinase-type plasminogen activator; uPA) 및 마트립타제, 시스테인 프로테아제, 예를 들어, 레구마인, 아스파르트산 프로테아제, 및 카텝신 프로테아제로 구성되는 군으로부터 선택된다. 예시적인 프로테아제 기질 펩타이드 서열은 표 9에 제공된다:

표 9

프로테아제 계열	프로테아제	RefSeq (단백질)
매트릭스 메탈로단백질 (MMP)	MMP-1(콜라겐분해효소 1)	NP_002412
	MMP-2(젤라티나제 A)	NP_001121363
	MMP-3(스트로멜라이신 1)	NP_002413
	MMP-7(마트릴라이신 1)	NP_002414
	MMP-8(콜라겐분해효소 2)	NP_002415
	MMP-9(젤라티나제 B)	NP_004985
	MMP-10(스트로멜라이신 2)	NP_002416
	MMP-11(스트로멜라이신 3)	NP_005931.2
	MMP-12(대식세포 엘라스타제)	NP_002417.2
	MMP-13(콜라겐분해효소 3)	NP_002418
	MMP-14(MT1-MMP)	NP_004986
	MMP-15(MT2-MMP)	NP_002419
	MMP-19	NP_002420
	MMP-23(CA-MMP)	NP_008914
	MMP-24(MT5-MMP)	NP_006681
	MMP-26(마트릴라이신 2)	NP_068573.2
	MMP-27(CMMP)	NP_071405.2
시스테인 프로테아제	레구마인	NP_001008530
	카텝신 C	NP_001805.3
	카텝신 K	NP_000387
	카텝신 L1	NP_001903
	카텝신 S	NP_004070
	카텝신 X(카텝신 Z)	NP_001327.2
아스파르타아제 프로테아제	카텝신 D	NP_001900
	카텝신 E	NP_001901
	세크레타제(BACE1)	NP_001193978
세린 프로테아제	우로키나제 플라스미노겐 활성화제(uPA)	NM_002658
	조직-유형 플라스미노겐 활성화제(tPA)	NP_000921
	플라스민	NP_000292
	트롬빈	NP_000497
	전립선-특이적 항원(PSA, KLK3)	NP_001639
	인간 중성구 엘라스타제 (HNE)	NP_001963
	엘라스타제(CELA1)	NP_001962.3
	트립타제	NP_003285.2
다신테그린 및 메탈로프로테이나제 (ADAM)	마트립타제(ST14)	NP_068813
	ADAM-10	NP_001101
	ADAM-17	NP_003174

[0190] 절단가능 링커의 C-말단, 또는 N-말단, 또는 두 말단 상에 다양한 길이의 펩타이드 스페이서를 갖거나 갖지 않는 프로테아제 절단가능 링커로서 사용될 수 있는 예시적인 프로테아제 기질 펩타이드 서열이 표 10에 제공된다:

표 10

프로테아제	기질 펩타이드	서열번호:
MMP-2, 7, 9, 14	SPLGLAGS	71
MMP-2, 7, 9, 14, 마트립타제	EPLRLRAG	72
마트립타제, uPA, 레구마인	LSGRSDNH	73
MMP-2	GPLGIAGQ	74
MMP-2, 14	GTAHLMGG	75
MMP-14	RIGSLRTA	76
MMP-14	SGRSENIRTA	157

MMP-2, 9	GPLGMLSQ	77
MMP-9, uPA	RPSASRSA	78
MMP	PLGLAG	79
uPA	LGGSGRSANAILE_	80
uPA	GGSGRSANAI	81
uPA	SGRSA	82
레구마인	AANL	83
레구마인	GPTNKVR	158
카텝신 C	GGFY	84
카텝신 D	GPICFRLG	85
카텝신 E	RQAGFSL	86
마트립타제	RQARAVGG	159
전립선 특이적 항원	HSSKLQ	87

[0192] 다양한 구현예에서, 프로테아제는 MMP-9 또는 MMP-2이다. 추가적인 특정 구현예에서, 프로테아제는 uPA이다. 추가적인 특정 구현예에서, 프로테아제는 MMP-14이다. 추가적인 특정 구현예에서, 프로테아제 레구마인이다. 다양한 구현예에서, 하나의 VitoKine 분자는 2개의 상이한 프로테아제를 포함한다. 다양한 구현예에서, 프로테아제-절단가능 링커는 프로테아제 인식 서열 'GPLGMLSQ'(서열번호: 77)을 포함한다. 다양한 구현예에서, 프로테아제-절단가능 링커는 프로테아제 인식 서열 'LGGSGRSANAILE'(서열번호: 80)을 포함한다. 다양한 구현예에서, 프로테아제-절단가능 링커는 프로테아제 인식 서열 'SGRSENIRTA'(서열번호: 157)을 포함한다. 다양한 구현예에서, 프로테아제-절단가능 링커는 프로테아제 인식 서열 'GPTNKVR'(서열번호: 158)을 포함한다. 다양한 구현예에서, 링커(예를 들어, 절단가능 링커)는 중앙-연관 프로테아제에 의해 절단될 수 있다. 다양한 구현예에서, 절단가능 링커는 염증성 질환과 같은 암 이외의 질환에서, 다른 질환-특이적 프로테아제에 의해 절단될 수 있다.

[0193] 다양한 구현예에서, 펩타이드 스페이서는 프로테아제 절단가능 서열의 양 측면 상에 또는 프로테아제 절단가능 서열의 양면에 축적하기 위해, 또는 프로테아제 기질 부위가 없는 비-절단가능 링커로서 통합된다. 펩타이드 스페이서는 절단가능 링커를 절단을 담당하는 효소에 보다 접근가능하도록 위치시키는 역할을 한다. 스페이서의 길이는 효소적 절단을 위한 접근성 및 D2 도메인을 그것의 생물학적 활성을 가하는 것으로부터 가역적으로 은폐시키기 위해 요구되는 공간적 제약의 균형을 맞추기 위해 변화되거나 최적화될 수 있다. 스페이서는 1-100개의 아미노산을 포함할 수 있다. 적합한 펩타이드 스페이서는 당해 기술에 알려져 있고 가요성 아미노산 잔기, 예컨대 글리신 및 세린을 포함하는 펩타이드 링커를 함유하지만 이에 제한되지 않는다. 다양한 구현예에서, 스페이서는 G, S, GS, GSGS(서열번호: 116), GGS(서열번호: 117), GSGS(서열번호: 121), GSGSGS(서열번호: 122), GSGSGSGS(서열번호: 123), GSGSGSGSGS(서열번호: 124), 또는 GSGSGSGSGSGS(서열번호: 125)의 모티프를 포함하는 1 내지 12 아미노산을 함유할 수 있다. 다른 구현예에서, 스페이서는 (GGGGS)(서열번호: 118)_n의 모티프를 함유할 수 있으며, 여기서 n은 1 내지 10의 정수이다. 다른 구현예에서, 스페이서는 또한 글리신 및 세린 이외의 아미노산을 함유할 수 있다.

[0194] 프로테아제 기질 펩타이드(언더라인됨)를 축적하는 스페이서 펩타이드를 갖는 예시적인 프로테아제 절단가능 링커가 표 11에 제공된다:

표 11

프로테아제 절단가능 링커	서열번호:
GGGSGGGSGGGSLSGRSDNHGGSGGGGS	88
GSSSGRSENIRTAGT	89
GGGSGGGSGGGSLGGSGRSANAILEGGSGGGGS	90
GGGSGGGSLGGSGRSANAILEGGGS	91
GGGSLGGSGRSANAILEGGS	92
GGGSGPTNKVRGGS	93
GGSGPLGMLSQGGGS	94
GGPLGMLSQS	95
GGGPLGMLSQGGGS	96
GGPTNKVRGS	160
GRQARAVGGS	161
GGGSGRSENIRTAGG	298

[0196] 다양한 구현예에서, 절단가능 링커는 가수분해, 예컨대 상이한 pH 하에서 조절 방출 기전을 통해 발산될 수 있는 방출가능 폐길화(PEGylation) 중합체를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 단백질분해 이외의 기전에 의해 활성화될 수 있다.

[0197] 비-절단가능 링커

[0198] 비-절단가능 링커는 단백질 도메인 사이에 공유 결합 및 추가적인 구조적 및/또는 공간적 가요성을 제공한다. 당해 분야에 공지된 바와 같이, 가요성 아미노산 잔기, 예컨대 글리신 및 세린을 함유하는 펩타이드 링커는 비-절단가능 링커로서 사용될 수 있다. 다양한 구현예에서, 비-절단가능 링커는 1-100개의 아미노산을 포함할 수 있다. 다양한 구현예에서, 스페이서는 GS, GSGS(서열번호: 116), GGS(서열번호: 117), GGGGS(서열번호: 118), GGSG(서열번호: 119), 또는 SGGG(서열번호: 120)의 모티프를 함유할 수 있다. 다른 구현예에서, 링커는 (GGGGS)(서열번호: 118)_n의 모티프를 함유할 수 있으며, 여기서 n은 1 내지 10의 정수이다. 다른 구현예에서, 링커는 또한 글리신 및 세린 이외의 아미노산을 함유할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 비-절단가능 링커는 단순한 화학 결합, 예를 들어, 아마이드 결합(예를 들어, PEG의 화학적 콘주게이션에 의해)일 수 있다. 비-절단가능 링커는 생리학적 상태 하에서 뿐만 아니라 질환 부위, 예컨대 암 부위에서 또는 염증성 질환의 부위에서 안정적인다.

[0199] 예시적인 비-절단가능 링커는 표 12에 제공된다:

표 12

[0200]

링커 서열	서열번호:
EPKSSDKTHTSPPS	107
GGGSGGGSGGGS	108
GGGS	109
GSSGGSGGS	110
GSSGT	111
GGGGSGGGSGGGS	112
AEAAAKEAAAKEAAKA	113
GGGGSGGGSGGGSGGGGS	114
GGGSGGGS	115
GSGS	116
GGS	117
GGGGS	118
GGSGG	119
SGGG	120
GSGS	121
GSGSGS	122
GSGSGSGS	123
GSGSGSGSGS	124
GSGSGSGSGSGS	125
GGGGSGGGGS	126
GGGGSGGGSGGGGS	127

[0201] 절단가능 및 비-절단가능 링커의 조합

[0202] 다양한 구현예에서, L1 및 L2 링커는 D2 도메인의 활성 모이어티의 상이한 형태를 산출하여 상이한 치료적 의도를 이행하거나 위험/이점 비의 균형을 맞추거나 사이토카인의 상이한 특성을 합치시키기 위해 둘 다 절단가능하거나 둘 다 비-절단가능하거나 절단가능 및 비-절단가능 링커의 조합일 수 있다. 링커의 절단에 의해 방출되는 예시적인 활성 형태가 도 2에 도시된다. L1 및 두 L1 및 L2의 절단으로부터 유도되는 활성 형태 1 및 3 각각은 D3 형태에 따라 다양한 정도의 기능적 활성을 갖는 단기-작용성 사이토카인이다. 반감기 연장 또는 질환-조직 표적화 모이어티 D1으로부터의 절단 및 방출은 활성화된 D2 도메인의 국소 농도를 증가시킬 것이다. 국소적으로 작용한 후, 단기 작용 활성 형태는 독성을 감소시키기 위해 체순환계로부터 빠르게 제거될 수 있다. 대조적으로, L2의 절단으로부터 유도되는 활성 상태 2는 더 긴 및 향상된 효능을 위해 지속적으로 질환 부위에

남아 있는 기능적으로 충분히 회복되고, 장기-작용성이고 조직-표적화 보존 사이토키인이다.

[0203] 폴리뉴클레오타이드

[0204] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본 개시의 IL-15, IL-15 변이체, IL-15R α , IL-15R α 변이체, IL-2, IL-2 변이체, IL-2R α , IL-2R α 변이체, Fc, Fc 변이체, TAA 또는 면역 관문 조절제를 표적화하는 항체, 항체 단편, VitoKine 작제물을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 대상(subject) 핵산은 단일-가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 그러한 핵산은 DNA 또는 RNA 분자일 수 있다. DNA는 예를 들어, PCR에 의해 증폭되는 cDNA, 게놈 DNA, 합성 DNA, DNA, 및 이들의 조합을 포함한다. VitoKine 작제물을 인코딩하는 게놈 DNA는 다수의 종에 대해 이용가능한 게놈 라이브러리로부터 수득된다. 합성 DNA는 코딩 영역 및 측접(flanking) 서열의 일부 또는 전부를 재구성하는 단편의 어셈블리 전에 중첩 올리고뉴클레오타이드 단편의 화학적 합성으로부터 이용가능하다. RNA는 T7 프로모터 및 RNA 중합효소를 사용하는 벡터와 같은, mRNA의 고-수준 합성을 지시하는 원핵 발현 벡터로부터 수득될 수 있다. 본 개시의 DNA 분자는 전장 유전자 뿐만 아니라 폴리뉴클레오타이드 및 이의 단편을 포함한다. 전장 유전자는 또한 N-말단 신호 서열을 인코딩하는 서열을 포함할 수 있다. 그러한 핵산은 예를 들어, 신규한 VitoKine 작제물을 제조하기 위한 방법에서 사용될 수 있다.

[0205] 다양한 구현예에서, 단리된 핵산 분자는 본원에 설명되는 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 본원에 설명되는 적어도 하나의 이중성 단백질질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 더 포함한다. 다양한 구현예에서, 핵산 분자는 본원에 설명되는 링커 또는 힌지 링커를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 더 포함한다.

[0206] 다양한 구현예에서, 본 개시의 재조합 핵산은 발현 작제물에서 하나 이상의 조절 뉴클레오타이드 서열에 작동가능하게 링크될 수 있다. 조절 서열은 기술적으로 인식되고 VitoKine 작제물의 발현을 지시하도록 선택된다. 따라서, 용어 조절 서열은 프로모터, 인핸서, 및 다른 발현 조절 요소를 포함한다. 예시적인 조절 서열은 Goeddel; Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)에 설명된다. 전형적으로, 상기 하나 이상의 조절 뉴클레오타이드 서열은 프로모터 서열, 리더 또는 신호 서열, 리보솜 결합 부위, 전사 시작 및 종결 서열, 번역 시작 및 종결 서열, 및 인핸서 또는 활성화제 서열을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 당해 분야에 알려진 바와 같은 구성적 또는 유도가능 프로모터는 본 개시에 의해 고려된다. 프로모터는 자연 발생 프로모터, 또는 하나보다 많은 프로모터의 요소를 결합시키는 하이브리드 프로모터일 수 있다. 발현 작제물은 예피솜, 예컨대 플라스미드 상의 세포에 존재할 수 있거나, 발현 작제물은 염색체에 삽입될 수 있다. 다양한 구현예에서, 발현 벡터는 형질전환된 숙주 세포의 선택을 허용하기 위해 선택가능한 마커 유전자를 함유한다. 선택가능한 마커 유전자는 당해 분야에서 잘 알려져 있고 사용되는 숙주 세포에 따라 달라질 것이다.

[0207] 본 개시의 또 다른 양태에서, 대상 핵산은 VitoKine 작제물을 인코딩하고 적어도 하나의 조절 서열에 작동가능하게 링크되는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터에 제공된다. 용어 "발현 벡터"는 폴리뉴클레오타이드 서열로부터 폴리펩타이드를 발현시키기 위한 플라스미드, 파아지, 바이러스 또는 벡터를 지칭한다. 숙주 세포에서의 발현에 적합한 벡터는 쉽게 이용가능하고 핵산 분자는 표준 재조합 DNA 기술을 사용하여 벡터로 삽입된다. 그러한 벡터는 DNA 서열의 발현을 조절하는 매우 다양한 발현 조절 서열을 포함할 수 있으며 그것에 작동가능하게 링크될 때 VitoKine 작제물을 인코딩하는 DNA 서열을 발현시키기 위해 이들 벡터에 사용될 수 있다. 그러한 유용한 발현 조절 서열은 예를 들어, SV40의 초기 및 후기 프로모터, tet 프로모터, 아데노바이러스 또는 사이토메갈로바이러스 급초기 프로모터, RSV 프로모터, lac 시스템, trp 시스템, TAC 또는 TRC 시스템, 발현 T7 RNA 중합효소에 의해 지시되는 T7 프로모터, 파아지 램다의 주요 오퍼레이터 및 프로모터 영역, fd 코트 단백질 을 위한 조절 영역, 3-포스포글리세레이트 키나제 또는 다른 당분해 효소를 위한 프로모터, 산 포스파타제, 예를 들어, PhoS의 프로모터, 효모 α -메이팅(α -mating) 인자의 프로모터, 배콜로바이러스 시스템의 다면체 프로모터 및 원핵 또는 진핵 세포 또는 그것의 바이러스의 유전자의 발현을 조절하는 것으로 알려진 다른 서열, 및 다양한 이들의 조합을 포함한다. 발현 벡터의 디자인은 형질전환된 숙주 세포의 선택 및/또는 발현되도록 요구되는 단백질의 유형과 같은 그러한 인자에 의존할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 또한, 벡터의 복제수, 그러한 복제수를 조절하는 능력 및 벡터, 예컨대 항생제 마커에 의해 인코딩되는 임의의 다른 단백질의 발현이 또한 고려되어야 한다. VitoKine의 발현에 적합한 예시적인 발현 벡터는 당업계에 알려지거나 아래에 설명되는 임의의 추가적인 적합한 벡터 뿐만 아니라, VitoKine 폴리뉴클레오타이드를 포함하는, pDSRa, 및 그것의 유도체이다.

[0208] 본 개시의 재조합 핵산은 클로닝된 유전자, 또는 이것의 일부를 원핵 세포, 진핵 세포(효모, 조류, 곤충 또는 포유동물), 또는 둘 다에서 발현에 적합한 벡터에 결합시킴으로써 생산될 수 있다. 재조합 VitoKine 작제물의

생산을 위한 발현 비히클(vehicle)은 플라스미드 및 다른 벡터를 포함한다. 예를 들어, 적합한 벡터는 다음 유형의 플라스미드를 포함한다: pBR322-유도 플라스미드, pEMBL-유도 플라스미드, pEX-유도 플라스미드, pBTac-유도 플라스미드 및 원핵 세포, 예컨대 대장균(*E. coli*)에서 발현을 위한 pUC-유도 플라스미드.

[0209] 일부 포유동물 발현 벡터는 박테리아에서 벡터의 번식을 용이하게 하기 위한 원핵 서열, 및 진핵 세포에서 발현되는 하나 이상의 진핵 전사 단위 둘 다를 함유한다. pcDNA1/amp, pcDNA1/neo, pRc/CMV, pSV2gpt, pSV2neo, pSV2-dhfr, pTk2, pRSVneo, pMSG, pSVT7, pko-neo 및 pHyg 유도 벡터는 진핵 세포의 형질감염에 적합한 포유동물 발현 벡터의 예이다. 이들 벡터 중 일부는 원핵 및 진핵 세포 둘 다에서 복제 및 약물 내성 선택을 용이하게 하기 위해, pBR322와 같은, 박테리아 플라스미드로부터의 서열로 개질된다. 대안적으로, 바이러스 예컨대 소과유두종 바이러스(BPV-1), 또는 엡슈타인-바르 바이러스(pHEBo, pREP-유도 및 p205)의 유도체는 진핵 세포에서 단백질의 일시적인 발현을 위해 사용될 수 있다. 다른 바이러스(레트로바이러스 포함) 발현 시스템의 예는 이하 유전자 요법 전달 시스템의 설명에서 발견될 수 있다. 플라스미드의 조제 및 숙주 유기체의 형질 전환에 이용되는 다양한 방법은 당해 기술에 잘 알려져 있다. 원핵 및 진핵 세포 둘 다에 대한 다른 적합한 발현 뿐만 아니라, 일반적인 재조합 절차에 대해, Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2nd Ed., ed. by Sambrook, Fritsch 및 Maniatis(Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) Chapters 16 및 17을 참조한다. 일부 사례에서, 배칼로바이러스 발현 시스템의 사용에 의해 재조합 폴리펩타이드를 발현시키는 것이 바람직할 수 있다. 그러한 배칼로바이러스 발현 시스템의 예는 pVL-유도 벡터(예컨대 pVL1392, pVL1393 및 pVL941), pAcUW-유도 벡터(예컨대 pAcUW1), 및 pBlueBac-유도 벡터(예컨대 pBlueBac III를 함유하는 B-gal)를 포함한다.

[0210] 다양한 구현예에서, 벡터는 Pcmv-Script 벡터(Stratagene, La Jolla, Calif.), pcDNA4 벡터(Invitrogen, Carlsbad, Calif.) 및 pCI-neo 벡터(Promega, Madison, Wis.)와 같은, CHO 세포에서 대상체 VitoKine 작제물의 생산을 위해 설계될 것이다. 명백한 바와 같이, 대상체 유전자 작제물은 예를 들어, 정제를 위한, 융합 단백질 또는 변이체 단백질을 포함하는, 단백질을 생산하기 위해, 배양에서 번식되는 세포에서 대상체 VitoKine 작제물의 발현을 야기하도록 사용될 수 있다.

[0211] 본 개시는 또한 대상체 VitoKine 작제물 중 하나 이상에 대한 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 재조합 유전자로 형질감염되는 숙주 세포에 관한 것이다. 숙주 세포는 임의의 원핵 또는 진핵 세포일 수 있다. 예를 들어, 본 개시의 VitoKine 작제물은 박테리아 세포 예컨대 대장균(*E. coli*), 곤충 세포(예를 들어, 배칼로바이러스 발현 시스템을 사용함), 효모, 또는 포유동물 세포에서 발현될 수 있다. 다른 적합한 숙주 세포, 예컨대 차이나이즈 햄스터 난소(CHO) 세포, 또는 인간 배아 신장 293(HEK293) 세포는 당업자에게 알려져 있다.

[0212] 따라서, 본 개시는 추가로 대상체 VitoKine 작제물을 생산하는 방법에 관한 것이다. 예를 들어, VitoKine 작제물을 인코딩하는 발현 벡터로 형질감염되는 숙주 세포는 VitoKine 작제물의 발현이 발생하도록 허용하는 적절한 조건 하에서 배양될 수 있다. VitoKine 작제물은 세포 및 VitoKine 작제물을 함유하는 배지를 포함하는 혼합물로부터 분리 및 단리될 수 있다. 대안적으로, VitoKine 작제물은 세포질적으로 또는 멤브레인 분획에 유지되고 세포 채취되고, 용해되고 단백질 단리될 수 있다. 세포 배양물은 숙주 세포, 배지 및 다른 부산물을 포함한다. 세포 배양물에 대한 적합한 배지는 당해 기술에 잘 알려져 있다.

[0213] 본 개시의 폴리펩타이드 및 단백질은 당업자에게 잘 알려진 단백질 정제 기술에 따라 정제될 수 있다. 이들 기술은, 한 수준에서, 단백질성 및 비-단백질성 분획의 조분류(crude fractionation)를 수반한다. 펩타이드 폴리펩타이드를 다른 단백질로부터 분리한 경우, 관심 있는 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 부분적인 또는 완전한 정제(또는 균질성에 대한 정제)를 달성하기 위해 크로마토그래피 및 전기영동 기술을 사용하여 더 정제될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "단리된 폴리펩타이드" 또는 "정제된 폴리펩타이드"는 다른 구성요소로부터 단리가 가능한 조성물을 지칭하도록 의도되며, 여기서 폴리펩타이드는 그것의 자연적으로-수득가능한 상태에 대해 어느 정도로 정제된다. 따라서, 정제된 폴리펩타이드는 또한 그것이 자연적으로 발생할 수 있는 환경으로부터 자유로운 폴리펩타이드를 지칭한다. 일반적으로, "정제된"은 다양한 다른 구성요소를 제거하기 위해 분별화를 거친 폴리펩타이드 조성물을 지칭할 것이고, 이 조성물은 실질적으로 그것의 발현된 생물학적 활성을 유지한다. 용어 "실질적으로 정제된"이 사용되는 경우, 이러한 지정은 폴리펩타이드 또는 펩타이드가 조성물 내의 단백질의 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 85%, 또는 약 90% 이상을 구성하는, 조성물의 주요 구성요소를 형성하는 펩타이드 또는 폴리펩타이드 조성물을 지칭할 것이다.

[0214] 정제에 사용하기에 적합한 다양한 기술이 당업자에게 잘 알려져 있을 것이다. 이들은 예를 들어, 원심 분리 전, 암모늄 설페이트, PEG, 항체(면역침강) 등을 사용하여 또는 열 변성에 의한 침전; 크로마토그래피 예컨대

친화성 크로마토그래피(단백질-A 칼럼), 이온 교환, 겔 여과, 역상, 하이드록시아파타이트 (hydroxylapatite), 소수성 상호작용 크로마토그래피; 등전점 포커싱; 겔 전기영동; 이들 기술의 조합을 포함한다. 일반적으로 당업계에서 알려진 바와 같이, 다양한 정제 단계를 수행하는 순서가 변화될 수 있거나, 특정 단계들이 생략될 수 있고, 실질적으로 정제된 폴리펩타이드의 적합한 제조 방법을 여전히 야기하는 것으로 믿어진다.

[0215] 약제학적 조성물

[0216] 또 다른 양태에서, 본 개시는 약제학적으로 허용가능한 담체를 갖는 혼합물에 VitoKine 작제물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 그러한 약제학적으로 허용가능한 담체는 당업자에 의해 잘 알려지고 이해되었으며 광범위하게 설명되었다(예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company, 1990을 참조). 약제학적으로 허용가능한 담체는 예를 들어, 조성물의 pH, 삼투질농도, 점도, 멸균성, 색상, 등장성, 냄새, 멸균, 안정성, 용해 또는 방출 속도, 흡착 또는 침투를 개질, 유지 또는 보존하기 위한 목적을 위해 포함될 수 있다. 그러한 약제학적 조성물은 폴리펩타이드의 물리적 상태, 안정성, 생체내 방출 속도, 및 생체내 청소능의 속도에 영향을 미칠 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체는 아미노산(예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신); 향미생물제; 향산화제(예컨대 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 나트륨 수소-설파이트); 완충액(예컨대 보레이트, 바이카보네이트, 트리스-HCl, 시트레이트, 포스페이트, 다른 유기 산); 증량제(예컨대 만니톨 또는 글리신), 킬레이트제(예컨대 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA)); 착화제(예컨대 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-사이클로덱스트린 또는 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린); 충전제; 단당류; 이당류 및 다른 탄수화물(예컨대 글루코스, 만노스, 또는 텍스트린); 단백질(예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착색제; 풍미제 및 희석제; 유화제; 친수성 중합체(예컨대 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩타이드; 염 형성 반대 이온(예컨대 나트륨); 보존제(예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 페네틸 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화수소); 용매(예컨대 글리세린, 프로필렌 글라이콜 또는 폴리에틸렌 글라이콜); 당 알코올(예컨대 만니톨 또는 소르비톨); 현탁화제; 계면활성제 또는 습윤제(예컨대 플루로닉스, PEG, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트 예컨대 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 킬록사팔); 안정성 증진제(수크로스 또는 소르비톨); 등장성 증진제(예컨대 알칼리 할로겐화금속(바람직하게는 나트륨 또는 칼륨 클로라이드, 만니톨 소르비톨)); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 약제학적 아조반트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0217] 약제학적 조성물의 일차 비히클 또는 담체는 사실상 수성 또는 비-수성일 수 있다. 예를 들어, 적합한 비히클 또는 담체는 가능하게는 비경구 투여를 위한 조성물에 공통인 다른 물질로 보충되는, 주사용 물, 생리학적 식염수 또는 인공 뇌척수액일 수 있다. 혈청 알부민과 혼합되는 중성 완충 식염수 또는 염수는 더 예시적인 비히클이다. 다른 예시적인 약제학적 조성물은 약 pH 7.0 내지 8.5의 트리스(Tris) 완충액, 또는 약 pH 4.0 내지 5.5의 아세테이트 완충액을 포함하며, 이는 소르비톨 또는 그것의 적합한 대체제를 더 포함할 수 있다. 본 개시의 일 구현예에서, 조성물은 동결건조된 케이크 또는 수용액의 형태로 원하는 정도의 순도를 갖는 선택된 조성물과 선택적인 제형 제제(Remington's Pharmaceutical Sciences, supra)를 혼합함으로써 보관용으로 제조될 수 있다. 또한, 치료적 조성물은 적절한 부형제 예컨대 수크로스를 사용하여 리오필리제이트로서 제형화될 수 있다. 최적의 약제학적 조성물은 예를 들어, 의도된 투여 경로, 전달 형식, 및 원하는 투약량에 따라 당업자에 의해 결정될 것이다.

[0218] 비경구 투여가 고려될 때, 치료적 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 비히클에서 원하는 VitoKine 작제물을 포함하는 무발열원, 비경구로 허용가능한 수용액의 형태일 수 있다. 비경구 주사에 대해 특히 적합한 비히클은 폴리펩타이드가 적절하게 보존된, 멸균, 등장성 용액으로서 제형화되는 멸균 증류수이다. 다양한 구현예에서, 주사가능 투여에 적합한 약제학적 제형은 수용액으로, 바람직하게는 생리학적으로 양립가능한 완충액 예컨대 Hanks 용액, 링거액, 또는 생리학적 완충 식염수로 제형화될 수 있다. 수성 주사 현탁액은 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨, 또는 텍스트란과 같은, 현탁액의 점도를 증가시키는 서브스틴스를 함유할 수 있다. 추가적으로, 활성 화합물의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 화합물의 용해도를 증가시키고 고농축 용액의 제조를 허용하기 위해 적합한 안정화제 또는 제제를 함유할 수 있다.

[0219] 다양한 구현예에서, 치료적인 약제학적 조성물은 콜로이드성 분산 시스템을 사용하여 표적화된 전달을 위해 제형화될 수 있다. 콜로이드성 분산 시스템은 거대분자 복합체, 나노캡슐, 마이크로구형체, 비드, 및 수중유 에멀전, 교질입자, 혼합된 교질입자, 및 리포솜을 포함하는 지질-기반 시스템을 포함한다. 리포솜 생산에 유용한 지질의 예는 포스파티딜 화합물, 예컨대 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜콜린, 포스파티딜세린, 포스파티딜에탄올

아민, 스펅고지질, 세레브로시드, 및 강글리오사이드를 포함한다. 예시적인 인지질은 에그(egg) 포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 및 디스테아로일포스파티딜콜린을 포함한다. 리포좀의 표적화는 예를 들어, 기관-특이성, 세포 특이성, 및 소기관-특이성에 기초하여 또한 가능하고 당해 기술에 알려져 있다.

[0220]

다양한 구현예에서, 약제학적 조성물의 경구 투여가 고려된다. 이러한 방식으로 투여되는 약제학적 조성물은 그러한 담체가 정제 및 캡슐과 같은 고형 투약 형태의 배합에서 관례상 사용되거나 그렇지 않은 채 제형화될 수 있다. 경구 투여를 위한 고형 투약 형태(캡슐, 정제, 환제, 당의정, 파우더, 과립, 등)에서, 본 개시의 하나 이상의 치료적 화합물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 인산제이칼슘, 및/또는 다음 중 임의의 것과 혼합될 수 있다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스, 및/또는 아카시아; (3) 습윤제, 예컨대 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리카이트, 및 탄산나트륨; (5) 용액 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 가속제, 예컨대 사차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글라이콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물; 및 (10) 착색제. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 약제학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 고분자량 폴리에틸렌 글라이콜 등 뿐만 아니라, 락토스 또는 유당과 같은 그러한 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 투약 형태는 약제학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽, 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분에 더하여, 액체 투약 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글라이콜, 1,3-부틸렌 글라이콜, 오일(특히, 면종자, 땅콩, 옥수수, 세균, 올리브, 캐스터, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸틸 알코올, 폴리에틸렌 글라이콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 그리고 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제를 제외하고, 경구 조성물은 또한 아췌반트 예컨대 습윤제, 유화 및 현탁화 제제, 감미제, 풍미제, 착색제, 방향제, 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0221]

다양한 구현예에서, 피부 또는 점막 멤브레인에 대한 약제학적 조성물의 국소 투여가 고려된다. 국소 제형은 피부 또는 각질층 침투 증진제로서 효과적인 것으로 알려진 광범위한 제제 중 하나 이상을 더 포함할 수 있다. 이들의 예들은 2-피롤리돈, N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 프로필렌 글라이콜, 메틸 또는 이소프로필 알코올, 디메틸 설펡사이드, 및 아존(azone)이다. 추가적인 제제는 제형을 화장용으로 허용가능하게 만들기 위해 더 포함될 수 있다. 이들의 예들은 지방, 왁스, 오일, 염료, 향료, 보존제, 안정화제, 및 표면-활성제이다. 각질용해성 제제 예컨대 당해 분야에서 알려진 것들이 또한 포함될 수 있다. 예들은 살리실산 및 황이다. 국소 또는 경피 투여를 위한 투약 형태는 파우더, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치, 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 요구될 수 있는 임의의 보존제, 완충액, 또는 추진제와 멸균 조건 하에서 혼합될 수 있다. 연고, 페이스트, 크림 및 젤은, 본 개시의 당해 화합물(예를 들어, VitoKine 작제물)에 더하여, 부형제, 예컨대 동물 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸쓰, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글라이콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0222]

본원에서 사용하기 위해 고려되는 추가적인 약제학적 조성물은 지속- 또는 제어-전달 제형으로 폴리펩타이드를 함유하는 제형을 포함한다. 다양한 구현예에서, 약제학적 조성물은, 서방성(slow release) 하이드로겔로서, 나노입자로 제형화되거나, 종양용해성 바이러스에 통합될 수 있다. 그러한 나노입자 방법은, 예를 들어, 약물 담체로서 소수성 백본 및 친수성 가지를 갖는 중합체로 구성되는 나노입자 내 캡슐화, 미세입자 내 캡슐화, 에멀전 내 리보솜으로의 삽입, 및 다른 분자와의 접합(conjugation)을 포함한다. 나노입자의 예는 키토산 및 카르복실로 코팅되는 점막접착성 나노입자(Takeuchi 등의, Adv. Drug Deliv. Rev. 47(1):39-54, 2001) 및 하전된 조합 폴리에스테르, 폴리(2-술포부틸-비닐 알코올) 및 폴리(D,L-락틱-코-글리콜산)을 함유하는 나노입자(Jung 등의, Eur. J. Pharm. Biopharm. 50(1):147-160, 2000)를 포함한다. 알부민-기반 나노입자 조성물은 탁산과 같은 소수성 약물을 전달하기 위한 약물 전달 시스템으로서 개발되어 왔다. 예를 들어, 미국 특허 번호 제5,916,596호; 제6,506,405호; 제6,749,868호; 제6,537,579호; 제7,820,788호; 및 제7,923,536호를 참조한다. 파크리탁셀의 알부민 안정화 나노입자 제형인 Abraxane®은 2005에 미국에서 승인되었고 이후 전이성 유방암을 치료하기 위해 다양한 다른 국가에서 승인되었다.

[0223]

본원에 사용하기 위해 고려되는 추가적인 약제학적 조성물은 지속- 또는 조절-전달 제형에 폴리펩타이드를 수반

하는 제형을 포함한다. 다양한 다른 지속- 또는 조절-전달 수단, 예컨대 리포솜 담체, 생체분괴성 극미립자 또는 다공성 비드 및 데포 주사를 제형화하기 위한 기술이 또한 당업자에게 알려져 있다.

[0224] 치료적으로 이용될 약제학적 조성물의 유효량은 예를 들어, 치료적 맥락 및 목적에 의존할 것이다. 따라서, 당업자는 치료를 위한 적절한 투여량 수준이 부분적으로, 전달되는 분자, 폴리펩타이드가 사용되고 있는 증상(indication), 투여 경로, 및 환자의 크기(체중, 체표면 또는 장기 크기) 및 조건(나이 및 일반적인 건강)에 의존하여 변할 것이라는 것을 인식할 것이다. 따라서, 임상적의 최적의 치료 효과를 획득하기 위해 투여량을 적정하고 투여 경로를 수정할 수 있다. 전형적인 투여량은 위에 언급된 인자에 따라, 범위가 약 0.0001 mg/kg에서 약 100 mg/kg까지일 수 있다. 폴리펩타이드 조성물은 바람직하게는 정맥내로 주사되거나 투여될 수 있다. 지속 작용성 약제학적 조성물은 특정 제형의 반감기 및 제거율에 따라 매 3일 내지 4일, 매주, 또는 격주로 투여될 수 있다. 투약의 빈도는 사용되는 제형에서 폴리펩타이드의 약동학적 파라미터에 의존할 것이다. 전형적으로, 조성물은 원하는 효과를 달성하는 투여량이 도달될 때까지 투여된다. 따라서, 조성물은 경시적으로 단일 용량으로서, 또는 (동일 또는 상이한 농도/투여량에서) 다중 용량으로서, 또는 연속적 주입으로서 투여될 수 있다. 적절한 투여량의 추가적인 개량은 일상적으로 이루어진다. 적절한 투여량은 적절한 용량-반응 데이터의 사용을 통해 확인될 수 있다.

[0225] 약제학적 조성물의 투여 경로는 정맥내, 복강내, 종양내, 뇌내(실질내), 뇌심실내, 근육내, 안구내, 동맥내, 문내, 병소내 경로, 수질내, 척추강내, 심실내, 방광내, 경피, 피하 또는 복강내 뿐만 아니라; 비강내, 장관, 국소, 설하, 요도, 질, 또는 직장 수단에 의한, 지속 방출 시스템에 의한 또는 이식 디바이스에 의한 주사를 통한, 예를 들어 경구인, 알려진 방법과 일치한다. 원하는 경우, 조성물은 볼러스 주사에 의해 또는 계속해서 주입에 의해, 또는 이식 디바이스에 의해 투여될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 조성물은 멤브레인, 스펀지, 또는 원하는 분자가 흡수되거나 캡슐화된 다른 적절한 물질의 이식을 통해 국소적으로 투여될 수 있다. 이식 디바이스가 사용되는 경우, 디바이스는 임의의 적합한 조직 또는 장기로 이식될 수 있고, 원하는 분자의 전달은 확산, 적기-방출 볼러스, 또는 연속 투여를 통해서 일 수 있다.

[0226] 치료 용도

[0227] 본 개시는 대상체에서 암 세포를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 대상체에게 약제학적으로 허용가능한 담체로 본 개시의 VitoKine 작제물의 치료 유효량을 (단일요법으로서 또는 병용 요법 요법으로서) 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 그러한 투여는 암 세포의 성장 및/또는 증식을 억제한다. 구체적으로, 본 개시의 VitoKine 작제물은 암으로서 특징화되는 장애를 치료하는 데 유용하다. 그러한 장애는 고형 종양, 예컨대 유방, 기도, 뇌, 생식 기관, 소화관, 요로, 눈, 간, 피부, 두경부, 갑상선, 부갑상선의 암 및 그것의 원격 전이, 림프종, 육종, 다발성 골수종 및 백혈병을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 유방암의 예는 침습성 관상 암종, 침습성 소엽 암종, 관상피내 암종, 및 상피내 소엽 암종을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 기도의 암의 예는 소세포 및 비-소세포 폐 암종 뿐만 아니라, 기관지 선종 및 흉막폐 모세포종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 뇌암의 예는 뇌간 및 시상하부 신경아교종, 소뇌 및 뇌 별아교세포종, 신경교세포종, 수모세포종, 뇌실막세포종 뿐만 아니라, 신경외배엽 및 송과체 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 남성 생식 기관의 종양은 전립선 및 고환암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 여성 생식 기관의 종양은 자궁내막, 자궁경부, 난소, 질, 및 외음부 암 뿐만 아니라, 자궁의 육종을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 소화관의 종양은 항문, 결장, 결장직장, 식도, 담낭, 위, 간, 유방, 췌장, 직장, 작은-장, 및 타액샘 암을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 요로의 종양은 방광, 음경, 신장, 신우, 요관, 및 요도 암을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 안암은 안구내 흑색종 및 망막모세포종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 간 암의 예는 간세포 암종(섬유층관 변이체를 갖거나 그렇지 않은 간 세포 암종), 담관암종(간내 담관 암종), 및 혼합된 간세포 담관암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 피부암은 편평 세포 암종, 카포시 육종, 악성 흑색종, 머털 세포 피부암, 및 비-흑색종 피부암을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 헤드-및-목 암은 비인두 암, 및 입술 및 구강 암을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 림프종은 AIDS-관련 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨 질환, 및 중추신경계의 림프종을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 육종은 연조직, 골육종, 악성 섬유질 조직구종, 림프육종, 및 횡문근육종의 육종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 백혈병은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수형성 백혈병, 및 모발 세포 백혈병을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 다양한 구현예에서, 암은 액티빈 A, 마이오스타틴, TGF- β 및 GDF15와 같은 TGF- β 패밀리 일원의 높은 발현을 갖는 암, 예를 들어 췌장 암, 위암, 간암, 유방암, 난소암, 결장직장암, 흑색종 백혈병, 폐암, 전립선암, 뇌암, 방광암, 및 두경부 암일 것이다.

[0228] 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물은 비-소세포 폐, 소세포 폐, 흑색종, 신장 세포 암종, 요상피, 간, 유방,

췌장, 췌장직장, 위, 전립선, 및 육종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 모든 종류의 암의 치료를 위한 단일 제제로서 사용될 수 있다.

[0229] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 약제학적으로 허용가능한 담체로 본 개시의 VitoKine 작제물의 (단일요법으로서 또는 병용 치료 요법으로서) 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. "자가면역 질환"은 개체 자신의 조직으로부터 발생하고 이에 대해 지향되는 비-악성 질환 또는 장애를 지칭한다. 자가면역 질환 또는 장애의 예는 염증 반응 예컨대 건선 및 피부염(예를 들어 아토피 피부염)을 포함하는 염증성 피부 질환; 염증성 장 질환(예컨대 크론병 및 궤양성 대장염)과 연관되는 반응; 피부염; 알러지성 병태 예컨대 습진 및 천식; 류마티스성 관절염; 전신 홍반성 낭창(SLE)(낭창성 신염, 피부 낭창을 포함하지만 이에 제한되지 않음); 진성 당뇨병(예를 들어 1형 진성 당뇨병 또는 인슐린 의존적 진성 당뇨병); 다발성 경화증 및 유년 발병형 당뇨병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0230] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에서 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 대상체에게 약제학적으로 허용가능한 담체로 본 발명의 VitoKine 작제물의 (단일요법으로서 또는 병용 치료 요법으로서) 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. "염증성 질환"은 급성 또는 만성 염증과 연관되는 모든 질환을 포함한다. 급성 염증은 유해한 자극에 대한 신체의 초기 반응이고 혈액으로부터 손상된 조직으로 혈장 및 백혈구(예컨대 예를 들어 과립구)의 증가된 이동에서 기인한다. 다수의 생화학적 이벤트는 국소 혈관계, 면역계, 및 손상된 조직 내의 다양한 세포를 수반하는, 염증 반응을 전파 및 성숙시킨다. 장기적인 염증은 만성 염증으로 지칭되며, 이는 염증의 부위에 존재하는 세포 유형의 진행성 변화를 초래하고 염증 과정으로부터 조직의 동시 파괴 및 치유를 특징으로 한다. 염증성 질환의 예는 당해 기술에 잘 알려져 있다. 다양한 구현예에서, 염증성 질환은 염증성 장 질환, 건선 및 박테리아 패혈증으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 용어 "염증성 장 질환"은, 본원에서 사용되는 바와 같이, 예를 들어, 크론병, 궤양성 대장염, 교원성 결장염, 림프구성 결장염, 허혈성 대장염, 전환 결장염, 베체트 증후군 및 불확정 결장염을 포함하는 결장 및 소장의 염증성 병태의 그룹을 지칭한다.

[0231] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에서 바이러스성 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 대상체에게 약제학적으로 허용가능한 담체로 본 개시의 VitoKine 작제물의 (단일요법으로서 또는 병용 치료 요법으로서) 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 구현예에서, 치료될 바이러스성 감염은 박테리아, 진균, 프로토제(protozoae), 및 바이러스를 포함하지만 이에 제한되지 않는 감염원에 의해 야기될 수 있다. 본원에 설명되는 방법에 따라 예방, 치료 및/또는 관리될 수 있는 바이러스성 질환은 간염 유형 A, 간염 유형 B, 간염 유형 C, 인플루엔자, 수두, 아데노바이러스, 단순 포진 유형 I(HSY-I), 단순 포진 유형 II(HSY-II), 린더페스트, 리노바이러스, 에코바이러스, 로타바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 유두종 바이러스, 파보바 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 에키노바이러스, 아르보바이러스, 한타바이러스, 콕사키 바이러스, 볼거리 바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 폴리오 바이러스, 천연두, 엡슈타인 바르 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 유형 I(HIV-I), 인간 면역결핍 바이러스 유형 II(HIV-II), 및 바이러스성 질환 예컨대 바이러스 수막염, 뇌염, 뎅기열 또는 천연두의 제제에 의해 야기되는 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0232] 본원에 설명되는 방법에 따라 예방, 치료 및/또는 관리될 수 있는 박테리아(예를 들어, 에스케리치아 콜라이, 클렙시엘라 뉴모니아에, 스타필로코쿠스 아우레스, 엔테로코쿠스 파에칼리스, 칸디다 알비칸스, 프로테우스 볼가리스, 스타필로코쿠스 비리디언스, 및 슈도모나스 에어루기노사)에 의해 야기되는 박테리아 질환은 마이코박테리아 리케차, 마이코플라스마, 나이세리아, S. 페럼, 보렐리아 버그도르페리(라임병), 바실러스 안트락티스(탄저병), 테타누스독소증, 스트렙토코쿠스, 스타필로코쿠스, 마이코박테리움, 백일해, 콜레라, 흑사병, 디프테리아, 클라미디아, S. 아우레스 및 레지오넬라를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0233] 본원에 설명되는 방법에 따라 예방, 치료 및/또는 관리될 수 있는 원생동물에 의해 야기되는 원생동물 질환은 라이쉬마니아, 코크지디오아(kokzidioa), 트라이파노소마 또는 말라리아를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0234] 본원에 설명되는 방법에 따라 예방, 치료 및/또는 관리될 수 있는 기생충에 의해 야기되는 기생충 질환은 클라미디아 및 리케차를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0235] "치료 유효량" 또는 "치료적으로 효과적인 용량"은 치료되고 있는 장애의 증상 중 하나 이상을 어느 정도까지 완화시킬 투여되는 치료제의 그러한 양을 지칭한다.

[0236] 치료적으로 효과적인 용량은 IC₅₀을 결정함으로써 세포 배양물 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 그 다음, 용량은 세포 배양물에서 결정되는 바와 같은 IC₅₀을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하기 위해 동물 모델에서 제형화될 수 있다. 그러한 정보는 인간에서의 유용한 용량을 보다 정확하게 결정하기 위해 사용될 수 있다.

혈장의 수준은 예를 들어, HPLC에 의해 측정될 수 있다. 정확한 조성물, 투여 경로 및 투약량은 대상체의 상태를 고려하여 개별 의사에 의해 선택될 수 있다.

[0237] 투약 요법은 최적의 원하는 반응(예를 들어, 치료적 또는 예방적 반응)을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 예를 들어, 단일 볼러스가 투여될 수 있고, 수 개의 분할 용량(다중 또는 반복 또는 유지)이 경시적으로 투여될 수 있고 용량이 치료적 상황의 긴급에 의해 표시되는 바와 같이 비례적으로 감소 또는 증가될 수 있다. 그것은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여량 단위 형태로 비경구 조성물을 조제하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용되는 바와 같은 투여량 단위 형태는 치료될 포유동물 대상체에 대한 일원화된 투여량으로서 적합화되는 물리적으로 별개의 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 요구된 약제학적 담체와 연관하여 원하는 치료 효과를 생산하기 위해 계산되는 활성 화합물의 미리결정된 양을 포함한다. 본 개시의 투여량 단위 형태의 명세는 항체의 고유 특성 및 달성될 특정 치료적 또는 예방적 효과에 의해 주로 구별될 것이다.

[0238] 따라서, 당업자는, 본원에 제공되는 본 개시에 기초하여, 용량 및 투약 요법이 치료적 분야에 잘-알려진 방법에 따라 조정된다는 것을 인식할 것이다. 즉, 최대 내성있는 용량은 쉽게 확립될 수 있고, 검출가능한 치료적 이점을 대상체에게 제공하는 유효량은 또한 결정될 수 있으며, 검출가능한 치료적 이점을 대상체에게 제공하는 각각의 제제를 투여하기 위한 시간적 요건도 마찬가지이다. 따라서, 특정 용량 및 투여 요법이 본원에 예시되지만, 이들 예는 본 개시를 실시할 시에 대상체에게 제공될 수 있는 용량 및 투여 요법을 결코 제한하지 않는다.

[0239] 투여량 값은 완화된 조건의 유형 및 중증도에 따라 다를 수 있고 단일 또는 다중 용량을 포함할 수 있다는 점이 주목되어야 한다. 임의의 특정 대상체의 경우, 특이적 투약 요법은 개인적인 필요 및 조성물의 투여를 관리 또는 감독하는 사람의 전문 판단에 따라 경시적으로 조정되어야 하고, 본원에 제시되는 투약 범위는 단지 예시적인 것이고 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하도록 의도되지 않는다는 것이 더 이해되어야 한다. 또한, 본 개시의 조성물을 갖는 투약 요법은 질환의 유형, 대상체의 연령, 체중, 성별, 의료 병태, 상태의 중증도, 투여 경로, 및 이용되는 특정 항체를 포함하는, 다양한 인자에 기초할 수 있다. 따라서, 투약 요법은 상당히 다를 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 일상적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 용량은 약동학적 또는 약력학적 파라미터에 기초하여 조정될 수 있으며, 이는 임상 효과 예컨대 독성 효과 및/또는 실험실 값을 포함할 수 있다. 따라서, 본 개시는 당업자에 의해 결정된 바와 같은 대상체 내(intra-subject) 용량-단계적 확대(dose-escalation)를 망라한다. 적절한 투여량 및 요법을 결정하는 것은 관련된 기술에 잘-알려져 있고 일단 본원에 개시되는 교시가 주어지는 경우 당업자에 의해 망라되는 것으로 이해될 것이다.

[0240] 본 개시의 VitoKine, 또는 VitoKine 변이체의 치료적 또는 예방적 유효량에 대한 예시적, 비제한적 일일 투약 범위는 0.0001 내지 100 mg/kg, 0.0001 내지 90 mg/kg, 0.0001 내지 80 mg/kg, 0.0001 내지 70 mg/kg, 0.0001 내지 60 mg/kg, 0.0001 내지 50 mg/kg, 0.0001 내지 40 mg/kg, 0.0001 내지 30 mg/kg, 0.0001 내지 20 mg/kg, 0.0001 내지 10 mg/kg, 0.0001 내지 5 mg/kg, 0.0001 내지 4 mg/kg, 0.0001 내지 3 mg/kg, 0.0001 내지 2 mg/kg, 0.0001 내지 1 mg/kg, 0.001 내지 50 mg/kg, 0.001 내지 40 mg/kg, 0.001 내지 30 mg/kg, 0.001 내지 20 mg/kg, 0.001 내지 10 mg/kg, 0.001 내지 5 mg/kg, 0.001 내지 4 mg/kg, 0.001 내지 3 mg/kg, 0.001 내지 2 mg/kg, 0.001 내지 1 mg/kg, 0.010 내지 50 mg/kg, 0.010 내지 40 mg/kg, 0.010 내지 30 mg/kg, 0.010 내지 20 mg/kg, 0.010 내지 10 mg/kg, 0.010 내지 5 mg/kg, 0.010 내지 4 mg/kg, 0.010 내지 3 mg/kg, 0.010 내지 2 mg/kg, 0.010 내지 1 mg/kg, 0.1 내지 50 mg/kg, 0.1 내지 40 mg/kg, 0.1 내지 30 mg/kg, 0.1 내지 20 mg/kg, 0.1 내지 10 mg/kg, 0.1 내지 5 mg/kg, 0.1 내지 4 mg/kg, 0.1 내지 3 mg/kg, 0.1 내지 2 mg/kg, 0.1 내지 1 mg/kg, 1 내지 50 mg/kg, 1 내지 40 mg/kg, 1 내지 30 mg/kg, 1 내지 20 mg/kg, 1 내지 10 mg/kg, 1 내지 5 mg/kg, 1 내지 4 mg/kg, 1 내지 3 mg/kg, 1 내지 2 mg/kg, 또는 1 내지 1 mg/kg 체중일 수 있다. 투여량 값은 완화된 조건의 유형 및 중증도에 따라 다를 수 있다는 점이 주목되어야 한다. 임의의 특정 대상체의 경우, 특이적 투약 요법은 개인적인 필요 및 조성물의 투여를 관리 또는 감독하는 사람의 전문 판단에 따라 경시적으로 조정되어야 하고, 본원에 제시되는 투약 범위는 단지 예시적인 것이고 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하도록 의도되지 않는다는 것이 더 이해되어야 한다.

[0241] 본 개시의 약제학적 조성물의 독성 및 치료 인덱스는 예를 들어, LD₅₀(모집단의 50%에 치명적인 용량) 및 ED₅₀(모집단의 50%에 치료적으로 효과적인 용량)을 결정하기 위한 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효과적인 용량 사이의 용량 비는 치료 인덱스이고 그것은 비 LD₅₀/ED₅₀로서 표현될 수 있다. 큰 치료 인덱스를 나타내는 조성물이 일반적으로 선호된다.

[0242] VitoKine 작제물의 약제학적 조성물의 투여의 투약 빈도는 요법의 특성 및 치료되는 특정 질환에 의존한다. 대상체는 원하는 치료 결과가 달성될 때까지, 규칙적 간격, 예컨대 매주 또는 매월 치료될 수 있다. 예시적인 투

약 빈도는: 중단 없이 1주에 1회; 격주로, 1주에 1회; 2주에 1회; 3주에 1회; 그 다음 매월, 2주 동안 중단 없이 약하게; 그 다음 매월, 3주 동안 중단 없이 약하게; 매월; 격월로 1회; 3개월에 1회; 4개월에 1회; 5개월에 1회; 또는 6개월에 1회, 또는 매년을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0243] 병용 요법

[0244] 본원에 사용되는 바와 같이, 본 개시의 VitoKine 작제물 및 하나 이상의 다른 치료제를 지칭하는 용어들 "공-투여", "공-투여된" 및 "~와 결합하여"는: 그러한 구성요소가 상기 대상체에 실질적으로 동일한 시간에서 상기 구성요소를 방출하는 단일 투약 형태로 함께 제형화될 때, 치료를 필요로 하는 대상체에 대한 본 개시의 VitoKine 작제물 및 치료제(들)의 그러한 조합의 동시 투여; 그러한 구성요소가 상기 대상체에 의해 실질적으로 동일한 시간에서 복용되는 별개의 투약 형태로 서로 떨어져서 제형화되어, 그 결과 상기 구성요소가 상기 대상체에 실질적으로 동일한 시간에서 방출될 때, 치료를 필요로 하는 대상체에 대한 본 개시의 VitoKine 작제물 및 치료제(들)의 그러한 조합의 실질적 동시 투여; 그러한 구성요소가 각각의 투여 사이에서 유의미한 시간 간격으로 상기 대상체에 의해 연속적인 시간에서 복용되는 별개의 투약 형태로 서로 떨어져서 제형화되어, 그 결과 상기 구성요소가 상기 대상체에 실질적으로 상이한 시간에서 방출될 때, 치료를 필요로 하는 대상체에 대한 본 개시의 VitoKine 작제물 및 치료제(들)의 그러한 조합의 순차적인 투여; 및 그러한 구성요소가 제어된 방식으로 상기 구성요소를 방출하는 단일 투약 형태로 함께 제형화되어 그 결과 그들이 상기 대상체에 동일한 및/또는 상이한 시간에서 동시에, 연속적으로, 및/또는 중첩적으로 방출될 때, 치료를 필요로 하는 대상체에 대한 본 개시의 VitoKine 작제물 및 치료제(들)의 그러한 조합의 순차적인 투여를 의미하고, 지칭하고 포함하도록 의도되며, 여기서 각각의 일부는 동일 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0245] 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에서 암 또는 암 전이를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 면역요법, 세포독성 화학요법, 소분자 키나제 억제제 표적 요법, 수술, 방사선 요법, 및 줄기 세포 이식을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 제2 요법과 조합으로 본 발명의 약제학적 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 그러한 방법은 예방적 암 예방, 수술 후 암 재발 및 전이의 예방에서, 그리고 다른 종래의 암 요법의 아류반트로서 사용될 수 있다. 본 개시는 종래의 암 요법(예를 들어, 화학요법, 방사선 요법, 광선요법, 면역요법, 및 수술)의 유효성이 본원에 설명되는 조합 방법의 사용을 통해 향상될 수 있다는 것을 인식한다.

[0246] 다수의 종래의 화합물이 항-신생물성 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이들 화합물은 고형 종양을 수축시키거나, 전이 및 추가 성장을 방지하거나, 백혈병성 또는 골수 악성종양에서 악성 T-세포의 수를 감소시키기 위해 화학요법에서 약제학적 제제로서 사용되어 왔다. 화학요법이 다양한 유형의 악성종양을 치료할 시에 효과적이었지만, 많은 항-신생물성 화합물은 바람직하지 않은 부작용을 유도한다. 2개 이상의 상이한 치료가 조합될 때, 치료는 상승작용으로 작용하고 각각의 치료의 투여량의 감소를 허용할 수 있어서, 이것에 의해 더 높은 투여량에서 각각의 화합물에 의해 가해지는 해로운 부작용을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 다른 사례에서, 치료에 불응성인 악성종양은 2개 이상의 상이한 치료의 병용 요법에 반응할 수 있다.

[0247] 다양한 구현예에서, 제2 항암제, 예컨대 화학치료제가 환자에게 투여될 것이다. 예시적인 화학치료제의 목록은, 비제한적으로, 다우노루비신, 닥티노마이신, 독소루비신, 블레오마이신, 미토마이신, 질소 머스타드, 클로르암부실, 펠팔란, 사이클로포스파마이드, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 벤다무스틴, 사이타라빈(CA), 5-플루오로우라실(5-FU), 플록수리딘(5-FUdR), 메토트렉세이트(MTX), 콜히친, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드, 테니포시드, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 펜토스타틴, 클라드리빈, 사이타라빈, 젬시타빈, 프탈라트렉세이트, 미톡산트론, 디에틸stil베스트롤(DES), 플루라다빈(fluradabine), 이포스파마이드, 하이드록시우레아탁산(예컨대 파클리탁셀 및 독세탁셀) 및/또는 안트라사이클린 항생제 뿐만 아니라, 비제한적으로, DA-EPOCH, CHOP, CVP 또는 FOLFOX와 같은 제제의 조합을 포함한다. 다양한 구현예에서, 그러한 화학치료제의 투약량은, 비제한적으로, 약 10 mg/m^2 , 20 mg/m^2 , 30 mg/m^2 , 40 mg/m^2 , 50 mg/m^2 , 60 mg/m^2 , 75 mg/m^2 , 80 mg/m^2 , 90 mg/m^2 , 100 mg/m^2 , 120 mg/m^2 , 150 mg/m^2 , 175 mg/m^2 , 200 mg/m^2 , 210 mg/m^2 , 220 mg/m^2 , 230 mg/m^2 , 240 mg/m^2 , 250 mg/m^2 , 260 mg/m^2 , 및 300 mg/m^2 중 임의의 것을 포함한다.

[0248] 다양한 구현예에서, 본 개시의 병용 요법 방법은, 비제한적으로, 특이적 종양 항원에 대한 고갈 항체를 이용하는 치료; 항체-약물 콘주게이트를 사용하는 치료; CTLA-4, PD-1, PDL-1, CD40, OX-40, CD137, GITR, LAG3, TIM-3, SIRP α , CD47, GITR, ICOS, CD27, Siglec 7, Siglec 8, Siglec 9, Siglec 15 및 VISTA, CD276, CD272, TIM-3, B7-H4에 대한 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 것과 같은, 공-자극 또는 공-억제 분자(면역관문)에 대한 작용적, 길항적, 또는 차단 항체를 사용하는 치료; 이중특이적 T 세포 결합 항체(BiTE®) 예컨대

블리나투모맵을 사용하는 치료: 생물학적 반응 조절제 예컨대 IL-2, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-21, IL-22, GM-CSF, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , TGF- β 길항제 또는 TGF- β 트랩의 투여를 수반하는 치료; 종양용해 바이러스, 예컨대 T-vec, 또는 치료적 백신, 예컨대 시푸류셀-T를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 치료적 백신을 사용하는 치료; 수지상 세포 백신, 또는 종양 항원 펩타이드 또는 신생항원 백신을 사용하는 치료; 키메라 항원 수용체 (CAR)-T 세포를 사용하는 치료; CAR-NK 세포를 사용하는 치료; NK 세포를 사용하는 치료; iPS 유도-NK 세포를 사용하는 치료; iPS 유도-T 세포를 사용하는 치료; iPS 유도 CAR-T 또는 iPS 유도 CAR-NK 세포를 사용하는 치료; 종양 침윤하는 림프구(tumor infiltrating lymphocyte; TIL)를 사용하는 치료; 입양 전달된 항종양 T 세포(시험관내 확장된 및/또는 TCR-T 세포)를 사용하는 치료; TALL-104 세포를 사용하는 치료; 및 면역자극 제제 예컨대 톨-유사 수용체(Toll-like receptor; TLR) 작용제 CpG, TLR7, TLR8, TLR9, 및 백신 예컨대 바실리 칼 메트-구에린 (BCG), 및 이미퀴모드를 사용하는 치료를 포함하는, 면역요법의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함할 수 있으며; 여기서 병용 요법은 종양 세포의 증가된 효과기 세포 사멸을 제공하며, 즉, 동반상승효과는 공-투여될 때 VitoKine 작제물과 면역요법 사이에 존재한다.

[0249] 다양한 구현예에서, 본 개시의 병용 요법 방법은, 비제한적으로, 특이적 면역 세포에 대한 고갈 항체를 사용하는 치료; IL-1 α , IL-1 β 또는 IL-1R, IL-4 또는 IL-4R, IL-5 또는 IL-5R, IL-6 또는 IL-6R, IL-8 또는 IL-8R, IL-7 또는 IL-7R, IL-10 또는 IL-10R, IL-11 또는 IL-11R, IL-12 또는 IL-12R, IL-17 또는 IL-17R, IL-18 또는 IL-18R, IL-21 또는 IL-18R, IL-22 또는 IL-22R, IL-23 또는 IL-23R, MCSF 또는 MCSF-R, GM-CSF 또는 GM-CSFR, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , TGF- α , TGF- β 또는 TGF- β , TNF 계열 또는 그것의 관련된 수용체, 인테그린 계열(예를 들어 $\alpha 4 \beta 7$), TSLP, 보체 5(C5) 또는 C5a, IgE, APRIL, TACI, BCMA, CD20, CD22, CD40/CD40L, B7H1, B7H2, ICOS, BAFF, BCR, BLys, B7RP1, TLR7, TLR8, TLR9를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 표적(리간드 또는 그것의 수용체)를 향한 면역 반응 표적 개질제로서 조절 항체(작용제, 길항제 또는 차단제)를 사용하는 치료; NFkB, Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2, Syk, BTK, PIK3, 시클옥시게나제(Cyclooxygenase) 2 및 NMDA 수용체를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 표적에 대한 면역 반응 표적 개질제로서 조절 소분자(작용제 또는 길항제)를 사용하는 치료를 포함하는, 자가면역 질환, 염증성 질환 및 다른 면역 장애에 대한 항-염증제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함할 수 있으며; 여기서 병용 요법은 조절 면역 반응의 증가된 효능을 제공하며, 즉, 동반상승효과는 공-투여될 때 VitoKine 작제물과 항-염증 요법 사이에 존재한다.

[0250] 다양한 구현예에서, 병용 요법은 동일한 약제학적 조성물로 또는 별도의 약제학적 조성물로, VitoKine 작제물 및 제2 제제 조성물을 동시에 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물 조성물 및 제2 제제 조성물은 순차적으로 투여되며, 즉, VitoKine 작제물 조성물은 제2 제제 조성물의 투여 전후에 투여된다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물 조성물 및 제2 제제 조성물의 투여는 동반되며, 즉, VitoKine 작제물 조성물 및 제2 제제 조성물의 투여 기간은 서로 중첩한다. 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물 조성물 및 제2 제제 조성물의 투여는 비-동반이다. 예를 들어, 다양한 구현예에서, VitoKine 작제물 조성물의 투여는 제2 제제 조성물이 투여되기 전에 종결된다. 다양한 구현예에서, 제2 제제 조성물의 투여는 VitoKine 작제물 조성물이 투여되기 전에 종결된다.

도면의 간단한 설명

[0251] 도 1은 본 발명의 대표적인 VitoKine 작제물 형식을 도시한다. 도 1a는 D2 및 D3 도메인이 D1 도메인의 C-말단에 배치되는 VitoKine 작제물을 도시한다. 도 1b는 D2 및 D3 도메인이 D1 도메인의 N-말단에 배치되는 VitoKine 작제물을 도시한다. 도 1c 내지 도 1e는 D2 및 D3 도메인이 D1 도메인의 C-말단에 배치되는 VitoKine 작제물을 더 도시하며; 여기서 D1 도메인은 항체이고; (1c) D2 및 D3 도메인이 항체 이중이량체 중쇄의 C-말단에 배치되는 VitoKine 작제물; (1d) D2 및 D3 도메인이 항체 동중이량체 중쇄의 C-말단에 배치되는 VitoKine 작제물; (1e) D2 및 D3 도메인이 항체 경쇄의 C-말단에 배치되는 VitoKine 작제물. 유사하게, D2 및 D3 도메인은 항체 중쇄(이중이량체 및 동중이량체 둘 다) 및 경쇄의 N-말단에 배치될 수 있다.

도 2는 VitoKine 작제물에 대한 제안된 활성화 기전을 도시한다. 예시적인 VitoKine은 2개의 프로테아제 절단가능 링커를 포함하며; L1 링커의 절단에서 기인하는 프로테아제 1 활성화는 활성 형태 1(Active Form 1)을 산출하며; L2 링커의 절단에서 기인하는 프로테아제 2 활성화는 활성 형태 2(Active Form 2)를 산출하며; L1 및 L2 링커의 절단에서 기인하는 두 프로테아제에 의한 활성화는 활성 형태 3(Active Form 3)을 산출한다. 도 2a는 D3 도메인이 단백질분해 후 D2와 비-공유적으로 복합체화된 상태로 남아 있는 예를 도시하며; 도 2b는 D3가 프로테아제 절단 후 D2로부터 멀리 방출 및 확산되는 예를 도시한다.

도 3은 단백질 A 정제 후 예시적인 IL-15 Fc VitoKine P-0315의, A) 환원제의 부재 및 존재에서, SDS-PAGE, 및

B) 크기 배제 크로마토그램의 단백질 프로파일을 도시한다.

도 4는 고효성 IL-15 융합 단백질 P-0198과 비교하여 IL-15 Fc VitoKine P-0172의 결합 및 기능적 활성을 도시한다. (A) ELISA 검정에 의해 측정되는 IL-2R β 에 대한 결합 활성; (B-C) FACS 분석에 의한 신선한 인간 PBMC의 인간 CD8 $^{+}$ T 세포 (B) 및 NK 세포 (C)상의 CD69 발현의 유도.

도 5는 고효성 IL-15 융합 단백질 P-0166와 비교하여 단량체 IL-15 Fc VitoKine P-0170의 기능적 활성을 도시한다. 신선한 인간 PBMC의 인간 CD8 $^{+}$ T 세포 상의 CD69 발현의 유도는 FACS에 의해 측정 및 분석되었다.

도 6은 고효성 IL-15/IL-15R α Fc 융합 단백질인 P-0165와 비교하여 상이한 링커를 갖는 예시적인 IL-15 Fc VitoKine 작제물(P-0204, P-0205, 및 P-0206)에 의한 인간 PBMC의 A) CD8 $^{+}$ T 세포, 및 B) NK (CD56 $^{+}$) 세포 상의 CD69 발현의 유도를 예시한다.

도 7은 완전 활성 IL-15/IL-15R α Fc 융합 단백질 P-0207 및 P-0217과 비교하여 상이한 L1 및 L2 링커를 갖는 예시적 IL-15 Fc VitoKine 작제물(P-0202, P-0203, 및 P-0204)에 의한 인간 PBMC에서의 NK (CD56 $^{+}$) 세포의 증식을 도시한다.

도 8은 IL-15/IL-15R α Fc 융합 단백질 P-0156과 비교하여 FACS에 의해 측정되는 상이한 L2 링커 서열 조성물을 갖는 예시적 IL-15 Fc VitoKine 작제물(P-0351, P-0488, 및 P-0489)에 의한 인간 PBMC에서의 A) CD8 $^{+}$ T 세포, 및 B) NK (CD56 $^{+}$) 세포의 증식을 도시한다.

도 9는 상이한 양의 MMP-2를 사용한 IL-15 Fc VitoKine P-0315 시험관내(in vitro) 단백질분해의 SDS-PAGE 분석을 도시한다.

도 10은 완전 절단을 위한 적절한 반응 조건을 결정하기 위한 상이한 조건 하에서 uPA를 사용한 IL-15 Fc VitoKine P-0203 시험관내 단백질분해의 SDS-PAGE 분석을 도시한다.

도 11은 A) uPA에 의한 시험관내 단백질분해 전후의 IL-15 Fc VitoKine P-0203의 SDS-PAGE 분석. B) Fc-함유 단편을 제거하기 위해 uPA 소화 및 단백질 A 정제 후 활성화된 VitoKine P-0203의 단백질 프로파일을 도시한다.

도 12는 MMP-2에 의한 시험관내 단백질분해 전후의 IL-15 Fc VitoKine P-0315의 A) SDS-PAGE 분석을 도시한다. 겔은 또한 MMP-2 소화된 및 단백질 A 정제된 P-0315의 프로 파일; B) 단백질 A 정제 전에 MMP-2 소화에서 기인된, VitoKine P-0315의 활성 형태 2의 단백질 프로파일; C) 통과액 방식에서 단백질 A 정제 전에, 두 MMP-2 및 uPA에 의한 이중 단백질분해에서 기인된, VitoKine P-0315의 활성 형태 3의 단백질 프로파일을 도시한다.

도 13은 A) CD56 $^{+}$ NK 세포 및 B) CD8 $^{+}$ T 세포 상의 활성화 마커 CD69의 유도를 분석함으로써 프로테아제(uPA) 활성화된 IL-15 Fc VitoKine P-0203의 활성 평가를 도시한다. P-0165, 고효성 IL-15 융합 단백질은 양성 대조군으로서 포함되었다.

도 14는 A) CD56 $^{+}$ NK 세포 및 B) CD8 $^{+}$ T 세포 상의 활성화 마커 CD69의 유도를 분석함으로써 프로테아제 활성화된 IL-15 Fc VitoKine P-0315의 2개의 형태의 활성 평가를 도시한다. P-0315 활성 형태 2는 MMP-2 소화에서 야기되었고 P-0315 활성 형태 3은 MMP-2 및 uPA 둘 다에 의한 이중 단백질분해에서 야기되었다. P-0313, P-0315의 활성 상태 2와 닮은 구조를 갖는 고효성 IL-15 융합 단백질은 양성 대조군으로서 포함되었다.

도 15는 A) CD56 $^{+}$ NK 세포 및 B) CD8 $^{+}$ T 세포 상의 증식 마커 Ki67의 유도를 분석함으로써 MMP-2 활성화된 IL-15 Fc VitoKine P-0315(활성 형태 2)의 활성 평가를 도시한다. 비-절단가능 L1 및 L2 링커 둘 다를 포함하고 P-0315와 동일한 L2 링커 길이를 공유하는 P-0351은 비교를 위해 포함되었다.

도 16은 Balb/C 마우스에서 단일 주사 후 말초 혈액에서 (A) CD8 $^{+}$ T, (B) NK 세포, 및 (C) 백혈구의 확장에 대한 절단가능 IL-15 Fc VitoKine P-0315, 비-절단가능 IL-15 Fc VitoKine P-0351의 용량- 및 시간-의존적 효과를 도시한다. 완전 활성 IL-15 Fc 융합 P-0313은 비교를 위해 포함되었다. 혈액은 FACS 분석에 의한 림프구 표현형을 위해 -1, 3, 5, 및 7일째 되는 날에 수집되었다. 데이터는 평균 $\pm$ SEM으로 표현되었다. 통계적 분석은 Tukey의 사후 검증 전에 이원변량분석(two-way anova)에 의해 수행되었다. 각각의 시점에서 PBS 그룹 대비 **** p<0.0001, *** p<0.001, * p<0.05이다.

도 17은 P-0315, P-0351, P-0313, 또는 PBS 대조군(control)의 4 $\times$ Q5D 투약 후 1일에 마우스 CT26 폐 전이 모델에서 폐 전이성 결절의 억제를 도시한다. 제1 투약은 CT26 세포의 주사 후 1일에 개시되었다. 달리 명시되지

않는 한 PBS 그룹 대비 모든 비교에서; **** $p < 0.0001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$ 이다.

도 18은 CT26 전이 마우스에서 총 혈액 림프구 내의 A) % CD8+ T 세포 및 B) % NK 세포를 도시한다. 세포 수는 P-0315, P-0351, P-0313, 또는 PBS 대조군의 3회 Q5D 복강내 주사 후 4일에 유세포 분석에 의해 결정되었다. PBS 그룹 대비 모든 비교에서; **** $p < 0.0001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$ 이다.

도 19는 확립된 CT26 췌장 결직장암 종양 모델에서 완전 활성 IL-15 Fc 융합 P-0313과 비교하여 IL-15 Fc VitoKine P-0315의 항종양 효능을 도시한다. 2회 Q5D 치료 후 개별 마우스에서 피하 CT26 종양의 성장 곡선은 A) 비히클 PBS 그룹, B) 0.1 mg/kg P-0315 그룹, C) 0.1 mg/kg P-0313 그룹, 및 (D) 각 치료 그룹에 대해 경시적으로 평균 종양 부피 $\pm$ SEM에 대해 예시되었다. 비히클 치료 대비 모든 비교에서; $n = 11/\text{그룹}$; **** $P < 0.0001$ 이다.

도 20은 CT26 췌장 결직장암 종양 모델에서 IL-15 Fc VitoKine P-0315 또는 고활성 IL-15 Fc 융합 P-0313 치료에 따른 말초 마우스 혈액의 면역-약력학적 프로파일링을 도시한다. 종양 이식 11일 후에 개시된 2회의 Q5D 치료 다음에, 19일째 되는 날 A) NK 세포 및 B) CD8+ T 세포에서 증식 마커 Ki67의 백분율 증가는 유세포 분석에 의해 결정되었다. PBS 대비 **** $P < 0.0001$ 이다.

도 21은 CT26 췌장 결직장암 종양 모델에서 P-0315 또는 P-0313 치료에 따른 말초 마우스 혈액의 면역-약력학적 프로파일링을 도시한다. 종양 이식 후 11일에 개시된 2회의 Q5D 치료 다음에, 19일째 되는 날 μ l 전혈 당 순환하는 총 백혈구 (A), NK 세포 (B), 및 CD8+ T 세포 (C)의 수에서의 증가는 유세포 분석에 의해 결정되었다. PBS 대비 **** $P < 0.0001$ 이다.

도 22는 CT26 췌장 결직장암 종양 모델에서 P-0315 또는 P-0313 치료에 따른 비장의 면역-약력학적 프로파일링을 도시한다. 종양 이식 후 11일에 개시된 2회의 Q5D 치료 후, 19일째 되는 날 비장의 총 백혈구 (A), NK 세포 (B), 및 CD8+ T 세포 (C)의 수에서의 증가는 유세포 분석에 의해 결정되었다. PBS 대비, ****, $P < 0.0001$, * $P < 0.05$ 이다.

도 23은 A) CD8+ T 세포, 및 B) CD56+ NK 세포 상의 증식 마커 Ki67의 유도를 분석함으로써 위치 V63, I68, 및 Q108에서 2개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 다양한 IL-15/IL-15R α Fc 융합 단백질의 활성 평가를 도시한다. 매우 강력한 IL-15/IL-15R α Fc 융합 단백질인 P-0313은 비교를 위해 포함되었다.

도 24는 A) CD8+ T 세포, 및 B) CD56+ NK 세포 상의 증식 마커 Ki67의 유도를 분석함으로써 IL-15 Q108S/IL-15R α Fc 융합 단백질인 P-0764 및 P-0682로서 지정된 그것의 대응하는 Fc VitoKine의 활성 평가를 도시한다. 매우 강력한 IL-15/IL-15R α Fc 융합 단백질인 P-0313은 비교를 위해 포함되었다.

도 25는 A) CD56+ NK 세포 및 B) CD8+ T 세포 상의 증식 마커 Ki67의 유도를 분석함으로써 비-절단가능 IL-15 Fc VitoKine P-0351 및 벤치마크의 활성 비교를 도시한다.

도 26은 단백질 A 정제 후 예시적 IL-2 VitoKine P-0320의, A) 환원제의 존재 및 부재에서, SDS-PAGE 및 B) 크기 배제 크로마토그램의 단백질 프로파일을 도시한다.

도 27은 신선한 인간 PBMC에서 A) CD4+ Foxp3+/CD25^{high} Treg 및 B) CD4+ Foxp3-/D25^{low} CD4 종래 T 세포 서브셋에서의 pStat5 수준을 분석함으로써 2개의 IL-2 Fc VitoKine인 P-0320(Fc의 C-말단에 융합되는 IL-2) 및 P-0329(N-말단 Fc에 융합되는 IL-2)의 활성 평가를 도시한다. 높은 활성을 갖는 IL-2 Fc 융합 단백질인 P-0250은 양성 대조군으로서 포함되었다.

도 28은 A) Ni-Excel 정제 전에 MMP-2 소화에 의한 IL-2 VitoKine P-0382 및 그것의 활성화의 SDS-PAGE 분석, 및 B) 결합-및-용리 방식으로 단백질 A에 의해 정제되는 MMP-2 활성화된 P-0382의 단백질 프로파일을 도시한다.

도 29는 신선한 인간 PBMC에서 A) CD4+Foxp3+/CD25^{high} Treg 및 B) CD4+Foxp3-/D25^{low} CD4 종래 T(Tconv) 세포 서브셋의 pStat5 수준을 분석함으로써 프로테아제 활성화된 IL-2 Fc VitoKine P-0382의 활성 평가를 도시한다. 2개의 활성화된 샘플은 프로테아제를 제거하기 위해 Ni-Excel 수지에 의해 정제되거나(P-0382 activ. 1) 단백질 분해로부터 초래되는 프로테아제 및 IL-2RaSush 도메인 둘 다를 제거하기 위해 단백질 A에 의해 정제되었다(P-0382 activ. 2) 높은 활성을 갖는 IL-2 Fc 융합 단백질인 P-0250은 양성 대조군으로서 포함되었다.

도 30은 신선한 인간 PBMC에서 A) CD4+Foxp3+/CD25^{high} Treg 및 B) CD4+Foxp3-/D25^{low} CD4 Tconv 세포 서브셋의 pStat5 수준을 분석함으로써 MMP-2 단백질분해 전후에서 IL-2 Fc VitoKine P-0398의 활성 평가를 도시한다. L2

링커 길이에서만 P-0398과 다른 P-0382 및 높은 활성을 갖는 IL-2 Fc 융합 단백질인 P-0250은 비교를 위해 포함되었다.

도 31은 위치 P65에서 상이한 아미노산 치환을 포함하는 IL-2 변이체 Fc 융합 단백질인 P-0704, P-0707, P-0708, 및 P-0709의 IL-2R α 에 대한 ELISA 결합을 도시한다. 야생형 IL-2 카운터파트인 P-0689는 비교를 위해 포함되었다.

도 32는 신선한 인간 PBMC에서 CD8+ T 세포 상의 증식 마커 Ki67의 유도를 분석함으로써 P-0704 및 P-0689의 활성 평가를 도시한다. P-0704는 IL-2R α 에 대한 결합 활성을 상실한 IL-2 P65R Fc 융합 단백질이고, P-0689는 야생형 IL-2 카운터파트이다.

도 33은 다양한 IL-2R α Sushi 변이체인 P-0751, P-0752, 및 P-0753의 1가 야생형 IL-2 Fc 융합 단백질 P-0689에 대한 ELISA 결합을 도시한다. P-0757은 야생형 IL-2R α Sushi를 함유하고 비교를 위해 포함되었다.

도 34는 D3 도메인으로서 야생형 IL-2R α Sushi를 갖는 IL-2 Fc VitoKine(P-0701) 또는 D3 도메인으로서 IL-2R α Sushi 변이체 중 하나를 갖는 IL-2 Fc VitoKine(P-0754, P-0755, 및 P-0756)의 활성 평가를 도시한다. IL-2R α 에 대한 결합 활성을 상실하였지만 IL-2R β yc 활성을 완전히 유지한 IL-2 P65R Fc 융합 단백질인 P-0704는 대조군으로서 포함되었다. 활성은 유세포 분석에 의해 결정되는 A) CD8+ T 세포 및 B) CD56+ NK 세포 상의 증식 마커 Ki67의 유도를 분석함으로써 평가되었다.

도 35는 IL-2 P65R Fc 융합 단백질인 P-0704 및 D3 도메인으로서 야생형 IL-2R α Sushi를 갖는 그것의 대응하는 Fc VitoKine(P-0745) 또는 D3 도메인으로서 IL-2R α Sushi 변이체 중 하나를 갖는 그것의 대응하는 Fc VitoKine(P-0807, P-0808, 및 P-0809)의 활성 평가를 도시한다. 활성은 유세포 분석에 의해 결정되는 A) CD8+ T 세포 및 B) CD56+ NK 세포 상의 증식 마커 Ki67의 유도를 분석함으로써 평가되었다.

도 36은 시험관내 프로테아제 활성화 전후의 D3 도메인으로서 IL-2R α Sushi L42G 변이체를 갖는 IL-2 Fc VitoKine인 P-0755의 활성 평가를 도시한다. IL-2R β y 활성을 완전히 유지한 IL-2 P65R Fc 융합 단백질인 P-0704는 대조군으로서 포함되었다. 활성은 신선한 인간 PBMC에서 A) CD8+ T 세포 및 B) CD56+ NK 세포 상의 증식 마커 Ki67의 유도를 분석함으로써 평가되었다.

도 37은 유세포 분석에 의해 신선한 인간 PBMC에서 A) CD8+ T 세포 및 B) CD56+ NK 세포 상의 증식 마커 Ki67의 유도를 분석함으로써 IL-15 Fc VitoKine P-0315 대 IL-15 항체 VitoKine P-0485의 활성 평가를 도시한다.

도 38은 다양한 IL-15 VitoKine에 의해 그들 각각의 비-VitoKine 융합 카운터파트와 비교할 때 유도되는 CD8+ T 세포 상의 Ki67 발현의 유세포 분석을 도시한다. A) 인간 PBMC에서 IL-15 Fc VitoKine P-0315 대 카운터파트 Fc 융합; B) 인간 PBMC에서 IL-15 항체 VitoKine P-0875 대 카운터파트 항체 융합 P-0870 및 Fc 융합 P-0773; C) 시노물구스 원숭이 PBMC에서 P-0875 대 P-0773.

도 39는 유세포 분석에 의해 결정되는 A) CD8+ T 세포 및 B) CD56+ NK 세포 상의 증식 마커 Ki67의 유도를 분석함으로써 다양한 IL-2 항체 VitoKine P-0800, P-0830, P-0831, 및 P-0802 대 비-VitoKine IL-2 항체 융합 P-0782의 활성 평가를 도시한다. 4개의 IL-2 항체 VitoKine은 IL-2R α 에 대한 다양한 수준의 결합 강도를 갖는 IL-2 모이어티에서만 다르다.

도 40은 A) 환원된 SDS-PAGE 겔 및 B) 인간 PBMC에서 CD8+ T 세포 상의 Ki67 발현의 용량-의존적 유도의 유세포 분석을 갖는 IL-2 항체 VitoKine P-0872의 프로테아제 절단 및 활성화를 도시한다. P-0872는 1가 IL-2 모이어티 그리고 D2 및 D3 도메인을 연결하는 단일 프로테아제 절단가능 링커를 함유한다.

도 41은 A) 환원된 SDS-PAGE 겔 및 B) 인간 PBMC에서 CD8+ T 세포 상의 Ki67 발현의 용량-의존적 유도의 유세포 분석을 갖는 IL-2 항체 VitoKine P-0929의 프로테아제 절단 및 활성화를 도시한다. P-0929는 2가 IL-2 모이어티 및 이중 프로테아제 절단가능 링커를 함유한다.

도 42는 ELISA 형식에서 IL-15에 대한 IL-2R β -기반 차단 펩타이드(L01, L02, L03, L04 및 L05)의 결합을 도시한다.

도 43은 플레이트 상에 고정화된 IL-2R β 에 대한 IL-15 융합 단백질(P-0153, P-0159, P-0160 및 P-0161)의 결합을 도시한다. P-0159, P-0160 및 P-0161은 다양한 IL-2R β -기반 차단 펩타이드를 포함한다.

도 44는 4개의 IL-2 VitoKine(P-0320, P-0382, P-0362, 및 P-0379)(도 40b 내지 도 40e) 대 그들의 카운터파트

Fc 융합 단백질인 P-0250(도 44a)의 크기 배제 크로마토그램을 도시한다. IL-2에서 단일 아미노산 치환 S125I을 갖는 P-0250과 다른 P-0531은 비교를 위해 포함되었다(도 44f).

도 45는 상이한 D3 도메인을 포함하는 IL-15 Fc VitoKine P-0389 (A) 및 P-0315 (B)의 SDS-PAGE 겔을 도시한다.

도 46은 확립된 MC38 쥐와 결장암 모델에서 그들의 비-절단가능 카운터파트인 P-0877와 비교하여 IL-2 PD-1 길항제 항체 VitoKine P-0922A, P-0928A, 및 P-0929A의 항종양 효능을 도시한다. 단일 치료 후 7일째 각각의 그룹 내의 개별 마우스의 종양 크기가 예시되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0252] 다음 실시예는 본 개시를 보다 완전히 예시하기 위해 제공되지만 그 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않는다.

[0253] 실시예 1

[0254] IL-15 Fc VitoKine 작제물의 구조 및 생산

[0255] 목표는 암 또는 질환 조직에서 상향조절되는 프로테아제에 의해 국소적으로 활성화될 때까지 불활성으로 남아 있을 IL-15 VitoKine 작제물을 설계하는 것이었다. Fc 도메인과 IL-15R α Sushi+(서열번호: 5) 사이에서 가역적으로 은폐되는 활성 모이어티로서 야생형 IL-15(서열번호: 2) 또는 IL-15 뮤테인(예를 들어, 서열번호: 3)을 갖는 VitoKine이 본원에서 설명된다. 이들 작제물은 종양 특이적 프로테아제에 의해 인식되는 1 또는 2 절단가능 링커를 포함한다. 프로테아제-발현 종양 세포의 존재에서, Fc 및 IL-15 뮤테인을 연결시키는 링커 및/또는 IL-15 및 IL-15 α Sushi+를 연결시키는 링커는 절단될 것이고, 그것에 의해, IL-15 활성이 회복된다. 특히, 단백질 분해 후 방출된 IL-15 α Sushi+는 IL-15와 IL-15R α 사이의 예외적 고친화도($K_D = 30 \text{ pM}$)로 인해 IL-15와 비-공유적으로 연관되어 남아 있을 것으로 예상된다. 링커 및 펩타이드 스페이스의 다양한 조합을 갖는 IL-15 Fc VitoKine 작제물은 생산되었고 그들 각각의 서열이 서열번호: 25-43, 162-165, 및 169-174로서 열거된 채 도 1에 개략적으로 도시된다.

[0256] 모든 유전자는 포유동물 세포에서 발현에 최적화된 코돈이었으며, 이는 수형체 포유동물 발현 벡터(GenScript)로 합성 및 서브클로닝되었다. 단백질 발현은 CMV 프로모터에 의해 유도되고 합성 SV40 폴리A(polyA) 신호 서열은 CDS의 3' 단부에 존재한다. 선도 서열은 분비를 위한 적절한 신호전달 및 처리를 보장하기 위해 작제물의 N-말단에서 설계되었다.

[0257] 작제물은 폴리에틸렌이민을 사용하여 포유동물 발현 벡터와 현탁액에서 성장하는 HEK293-F 세포를 공-형질감염 시킴으로써 생산되었다(PEI, 25,000 MW linear, Polysciences). 2개 이상의 발현 벡터가 있는 경우, 벡터는 1:1 비로 형질감염될 것이다. 형질감염을 위해, HEK293 세포는 무혈청 FreeStyle™ 293 발현 배지(ThermoFisher)에서 배양되었다. 1000 ml 진탕 플라스크(작업 용적 330 mL)에서의 생산을 위해, 0.8×10^6 세포/mL의 밀도에서의 HEK293 세포는 형질감염 전에 24시간 씨딩되었다. 330 μg DNA의 총량에 대한 발현 벡터는 16.7 ml 옵티-멤 배지(Opti-mem Medium)(ThermoFisher)와 혼합되었다. 16.7 ml 옵티-멤 배지에 희석된 0.33 mg PEI의 첨가 후, 혼합물은 15초 동안 와동되었고 후속으로 10분 동안 실온에서 인큐베이션되었다. 그 다음, DNA/PEI 용액이 세포에 첨가되었고 8%의 CO₂ 분위기를 갖는 인큐베이터의 37°C에서 인큐베이션되었다. 2 mg/L의 최종 농도의 나트륨 부티레이트(Millipore Sigma)는 단백질 발현을 유지시키는 것을 돕기 위해 4일째에 세포 배양물에 첨가되었다. 6일의 배양 후, 상청액은 2200 rpm에서 20분 동안 원심분리에 의한 정제를 위해 수집되었다. 용액은 멸균 여과되었다(0.22 μm 필터, 코닝). 분비된 단백질은 단백질 A 친화성 크로마토그래피를 사용하여 세포 배양물 상청액으로부터 정제되었다.

[0258] 친화도 크로마토그래피를 위해 상청액은 25 ml 포스페이트 완충 식염수, pH 7.2(ThermoFisher)로 평형화되는 HiTrap MabSelectSure 단백질 A FF 컬럼(CV = 5 mL, GE Healthcare) 상에 장입되었다. 미결합된 단백질은 5 컬럼 부피 PBS, pH 7.2로 세정함으로써 제거되었고 표적 단백질은 25 mM 나트륨 시트레이트, 25 mM 염화나트륨, pH 3.2로 용출되었다. 단백질 용액은 3%의 1 M Tris pH 10.2를 첨가함으로써 중화되었다. 표적 단백질은 Amicon® Ultra-15 농축기 10KDa NMWC(Merck Millipore Ltd.)로 농축되었다.

[0259] 정제된 작제물의 순도 및 분자량은 환원제로 및 환원제의 부재에서 그리고 쿠마씨(Imperial^R Stain)로 염색한 SDS-PAGE에 의해 분석되었다. NuPAGE® Pre-Cast 겔 시스템(4-12% 또는 8-16% Bis-Tris, ThermoFisher)은 제조

자의 지침에 따라 사용되었다. 정제된 단백질 샘플의 단백질 농도는 아미노산 서열에 기초하여 계산되는 몰 소광 계수에 의해 분할되는 280 nm(Nanodrop Spectrophotometer, ThermoFisher)에서 UV 흡광도를 측정함으로써 결정되었다. 작제물의 응집 함량은 Agilent 1200 고-성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 시스템 상에서 분석되었다. 샘플은 25℃에서 이동상으로서 150 mM 인산나트륨, pH 7.0을 사용하여 AdvanceBio 크기-배제 칼럼 (300Å, 4.6 x 150 mm, 2.7 μm, LC 칼럼, Agilent) 상으로 주사되었다.

[0260] P-0315는 L1 및 L2 링커 각각에서 uPA 및 MMP 절단 서열을 함유하는 이량체 C-말단 IL-15 Fc VitoKine이다. IL-15는 S58D 변이체 단백질이다. IL-15 Fc VitoKine의 단백질 프로파일을 입증하기 위한 일 예로서, P-0315(서열번호: 33)의 SDS-PAGE 분석이 도 3a에 도시된다. 도 3b의 크기 배제 크로마토그램.

[0261] 실시예 2

[0262] IL-15 시험관내 활성은 VitoKine 형식에서 효과적으로 은폐되었다

[0263] IL-15 VitoKine P-0172(서열번호: 27)은, 동종이량체 융합 형식에서 uPA-절단가능 링커를 통해 동종이량체 Fc 도메인의 C-말단에 결합하는, 짧은 GS 펩타이드 링커에 의해 연결되는 IL-15/IL-15R α Sushi+ 융합 폴리펩타이드를 함유한다. P-0198은 IL-15R α Sushi가 비-공유적으로 복합체화된 이량체 C-말단 Fc-IL-15 융합 단백질이다. 2개의 분자는 IL-15R α Sushi 편입에서 주요한 차이를 갖는 Fc와 IL-15 융합 사이에서 유사한 구성을 갖는다. 하나는 짧은 GS 링커(P-0172)에 의해 융합되고 다른 것은 비-공유원자가(non-covalency)(P-0198)에 의해 자유롭다. IL-2Rβ에 대한 P-0172의 결합 활성은 높은 활성의 IL-15/IL-15R α-Fc 융합 단백질인 P-0198(서열번호: 45, 44, 및 5를 포함함)과 비교하여 효소-결합 면역흡착 검정 (enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA)에 의해 결정되었다.

[0264] 간단히, IL-2Rβ-ECD(서열번호: 12)는 1 μg/웰에서 Nunc Maxisorp 96-웰 마이크로플레이트의 웰 상으로 코팅되었다. 4℃에서의 밤샘 인큐베이션 및 슈퍼블록(superblock)(ThermoFisher)으로의 차단 후, 100 nM에서 시작하는 IL-15 화합물의 3 배의 연속 희석이 100 μl/웰에서 각각의 웰에 첨가되었다. 실온에서의 1-시간 인큐베이션 다음에, 100 μl/웰의 염소 항-인간 IgG Fc-HRP(희석제에서 1:5000 희석됨)는 각각의 웰에 첨가되었고 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션되었다. 웰은 각각의 단계 다음에 PBS/0.05% Tween-20으로 3회 철저히 흡인 및 세정되었다. 마지막으로, 100 μl TMB 기질(ThermoFisher)이 각각의 웰에 첨가되었고, 플레이트는 10분 동안 암흑의 실온에서 성장되었고, 100 μl/웰의 정지 용액(2N 황산, Ricca Chemical)이 첨가되었다. 흡광도는 450 nm에서 결정되었고 곡선은 프리즘(Prism) 소프트웨어(GraphPad)를 사용하여 피팅되었다. 도 4a에 예시된 바와 같이, VitoKine P-0172는 P-0198과 비교하여 유의미하게 저감된 효능으로 IL-2Rβ에 결합하며(12.2 nM 대 0.21 nM), 이는 IL-15와 IL-15R α Sushi 사이의 짧은 공유결합에서 기인되는 공간적 제약으로 인한 가능성이 있으며, VitoKine 플랫폼의 IL-15R α Sushi가 그것의 수용체에 결합하기 위해 IL-15 도메인을 효과적으로 은폐시켰다는 것을 시사한다.

[0265] P-0198과 비교하여 IL-15 VitoKine P-0172의 기능적 활성은 FACS 분석에 의해 신선한 인간 말초 혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cell; PBMC)로부터의 인간 NK 및 CD8+ T 세포 상의 CD69 발현의 IL-15 매개된 유도를 조사함으로써 더 평가될 수 있었다. CD69는 NK 및 T 세포를 포함하는, 림프성 활성화 동안 초기에 유도되는 세포 표면 당단백질이다.

[0266] 간단히, 인간 PBMC는 오클라호마 혈액 연구소로부터 구입되는 버피 코트(buffy coat)로부터 피콜-하이팩(Ficoll-Hypaque) 원심분리에 의해 분리되었다. 정제된 인간 PBMC는 각각의 IL-15 시험 화합물의 연속 희석으로 처리되었고 37℃에서 48 시간 동안 인큐베이션되었다. 세포는 300 x g에서의 원심분리에 의해 수집되었고 FACS 완충액에서 재현탁되었다. 인간 TruStain FcX(1:50 희석)를 첨가함으로써 Fc 수용체를 차단한 후, 세포는 항-인간 CD56-FITC, 항-인간 CD69-PE 및 항-인간 CD8-APC 항체(1:50 희석)로 염색되었다. 실온에서 항체와 30분 인큐베이션 후, 세포는 수집 및 세정되었고, FACS 완충액에서 재현탁되었고 유세포 분석에 의해 분석되었다. CD69 발현은 CD56+ NK 및 CD8+ T 세포에 대해 게이팅함으로써 결정되었고 데이터는 게이팅된 모집단에서 CD69 양성 세포의 %로서 표현된다.

[0267] 도 4b 및 도 4c에서 입증된 바와 같이, VitoKine P-0172에 의한 CD8+ T 및 NK 세포 상의 CD69 활성화는 급격하게 감소되었고 시험된 최고 농도에서만 측정가능하였으며, P-0198의 효능보다 적어도 2-3 로그(log) 더 낮은 효능을 갖는다. 이것은 VitoKine 형식에서 IL-15 활성의 효율적인 은폐를 나타낸다. 은폐 효과는 IL-2Rβ ELISA 결합 검정에서 보다 PBMC CD69 활성화 검정에서 보다 확연하였으며, IL-15 활성의 심각한 손상이 ELISA 상의 시험관내 재구성 조건보다 생리학적 조건에서 보다 분명하다는 것을 시사한다. 공간적 구속의 존재로 인해,

VitoKine은 림프구 상에 발현되는 IL-2R β 및 ^{7c} 복합체에 대한 IL-15의 체결을 심하게 손상시키고, 결과적으로 비효율적인 경로 활성화 및 심하게 손상된 활성을 야기하였다.

[0268] 단량체 IL-15 Fc VitoKine의 생물학적 활성이 또한 검사되었다. P-0170(서열번호: 26 및 15)은 동일한 링커 및 융합 구성을 갖는 P-0172의 단량체 카운터파트이다. 고활성 IL-15 Fc 융합 단백질 P-0166와 비교하여, P-0172는 CD8+ T 세포 상에서 CD69를 활성화시키는 급격하게 감소된 능력을 보였으며(도 5), 단량체 VitoKine 플랫폼이 또한 D2 도메인에서 IL-15의 생물학적 활성을 효과적으로 은폐시켰다는 것을 시사한다.

[0269] 실시예 3

[0270] IL-15와 IL-15R α Sushi+ 사이 그리고 Fc와 IL15 사이의 다양한 링커 길이와 조성물의 IL-15 Fc VitoKine 은폐 효율의 비교

[0271] IL-15 VitoKine은, 도 1에 도시된 바와 같은 펩타이드 링커 L1 및 L2를 통해, 반감기 연장 Fc 도메인 및 그것의 동족 고-친화도 공-수용체 알파 도메인과 같은, 2개의 별개의 도메인 사이에 인간 IL-15를 융합시킴으로써 구성된다. IL-15의 생물학적 활성에 대한 링커의 길이 및 조성물 뿐만 아니라, IL-15 및 15R α Sushi 도메인을 연결시키는 것 대비 Fc 및 IL-15를 결합키는 2개의 링커의 차별적인 효과는 원하는 활성의 손상에 대해 검사되었다.

[0272] 신선한 인간 PBMC의 면역 세포 부분모집단의 활성화 마커 CD69의 FACS 분석은 IL-15와 IL-15R α Sushi+(L2) 사이의 다양한 비-절단가능 링커 길이의 L-15 VitoKine을 평가하기 위해 수행되었다. 실시예 2와 동일한 프로토콜이 이어졌다.

[0273] P-0204(서열번호: 30), P-0205(서열번호: 31), 및 P-0206(서열번호: 32)은 Fc와 IL-15(L1) 사이에서 동일한 uPA 절단가능 링커 서열을 공유하는 IL-15 Fc VitoKine이지만, 3개의 VitoKine에서 IL-15 및 IL-15R α Sushi+ 도메인(L2)을 연결시키는 링커는 길이가 다양하고 각각 (GGGS)₃(서열번호: 127), (GGGS)₂(서열번호: 126), 및 GGGS(서열번호: 118)이다.

[0274] 도 6에서 입증된 바와 같이, IL-15와 IL-15R α Sushi+ 사이의 5 내지 15개의 아미노산의 다양한 링크 길이의 IL-15 Fc VitoKine은 모두 CD8+ T 세포(도 6a) 또는 NK 세포(도 6b)를 활성화시키는 효능에서 극적인 감소를 야기했다. P-0206, P-0205, 및 P-0204의 효능과 비교하면, IL-15 및 IL-15R α Sushi+ 도메인을 연결시키는 링커 길이가 짧을수록, VitoKine이 더욱 불활성화된다는 것이 분명하였으며; 활성 감소의 정도는 L2 링커 길이에 의해 더 조정될 수 있다는 것을 시사하며; 요약하면, 우리는 공간적 구축의 적절한 수준을 생성하기 위해 IL-15와 IL-15R α (L2) 사이의 링커 길이를 조정함으로써 Fc 도메인과 그것의 동족 고-친화도 공-수용체 알파 사이에 그것을 은폐시킴으로써 IL-15 활성의 거의 완전한 소실을 입증하였다.

[0275] VitoKine의 생물학적 활성에 대한 Fc 및 IL-15(L1)를 결합시키는 링커의 효과가 또한 검사되었고 도 7에 예시된다. P-0204 및 P-0203(서열번호: 29)은 IL-15와 IL-15R α (L2) 사이에서 동일한 15-아미노산 가요성 (G₄S)₃ 링커(서열번호: 112)를 공유하지만 L1 링커의 길이에서 다르며; P-0203은 Fc 및 IL-15를 연결시키는 uPA 기질 펩타이드를 측정하는 7개의 GS-풍부 잔기에 의해 P-0204보다 더 긴 펩타이드 스페이서를 함유한다. Fc 및 IL-15를 결합시키는 L1 링커 길이의 차이에도 불구하고, P-0204 및 P-0203의 생물학적 활성은 유사하였으며(도 7), Fc 및 IL-15를 결합시키는 L1 링커가 13 내지 35개의 아미노산에 잔기에 걸쳐 이어질 때 IL-15 활성의 손상에 최소 영향을 미쳤다는 것을 시사한다. 그러나, 13개의 아미노산 미만 또는 35개의 아미노산 초과 또는 사이토카인의 상이한 맥락에서의 L1 링커 길이는 D2 도메인의 활성을 은폐시키는 것에 영향을 미칠 수 있다. 동일한 연구에서, P-0202가 포함되었으며, 이는 Fc 및 IL-15를 결합시키는 동일한 L1 링커를 공유하지만 P-0203과 비교하여 IL-15 및 IL-15R α Sushi 도메인을 연결시키는 13개의 아미노산이 더 짧은 L2 링커를 공유하지 않는다. P-0202는 P-0203보다 더 낮은 생물학적 활성을 보였으며, 링커 L2는 VitoKine의 활성을 마스킹할 시에 링커 L1보다 더 중요하다는 것을 확인하였다.

[0276] VitoKine 활성에 대한 링커 조성물 또는 링커 펩타이드 서열의 효과는 IL-15 VitoKine 처리 다음에 NK 및 CD8 T 세포의 핵에서 Ki67 발현을 측정함으로써 조사되었다. Ki67은 세포 증식에 대한 마커이고 생체외(ex vivo) 인간 PBMC 검정이 확립되었다. 간단히, 정제된 인간 PBMC는 IL-15 VitoKine 화합물의 연속 회식으로 처리되었고 37°C에서 5일 동안 인큐베이션되었다. 5일째 되는 날, 세포는 FACS 완충액(1% FBS/PBS)으로 한 번 세정되었고 항-인간 CD56-FITC 및 항-인간 CD8-APC(1:50 희석)를 포함하는 표면 마커 항체 및 Fc-차단제로 먼저 염색되었다. 30분 인큐베이션 및 세정 후, 세포 펠렛(cell pellet)은 200 μ l/웰의 1x Foxp3 고정 및 투과 작업 용액에 의해 완전히 재현탁되었고 암흑의 실온에서 30분 동안 인큐베이션되었다. 원심분리 후, 200 μ l의 1x 투과 완충액이 또

다른 세정을 위해 각각의 웰에 첨가되었다. 세포 펠릿은 항-인간 Ki67-PE(1:25 희석)를 사용하여 투과 완충액에서 재현탁되었다. 실온에서 30분 인큐베이션 후, 세포는 수집 및 세정되었고, FACS 완충액에서 재현탁되었고, 유세포 분석에 의해 분석되었다. 데이터는 게이팅된 모집단에서 Ki67 양성 세포의 %로서 표현된다.

[0277] L2 링커가 L1 링커와 비교하여 IL-15 VitoKine 활성화에 더 많은 유의미한 영향을 가하므로, 우리는 IL-15 VitoKine의 생물학적 활성화에 대한 L2 링커의 상이한 서열 조성물의 효과를 검사하였다. P-0351(서열번호: 25), P-0488(서열번호: 163), 및 P-0489(서열번호: 164)는 모두 Fc 및 IL-15(L1)을 결합시키는 동일한 (G₄S)₃ 링커를 공유한다. IL-15 및 IL-15R α를 결합시키는 링커는 모두 10-아미노산 길이지만 상이한 서열을 갖는다. 링커는 P-0351의 (G₄S)₂, P-0488의 MMP-14 기질 펩타이드(서열번호: 157) 또는 P-0489의 레구마인 기질 펩타이드(서열번호: 160)이다.

[0278] 도 8에서 입증된 바와 같이, 모두 3개의 IL-15 VitoKine은 고효율 IL-15/IL-15R α Fc 융합 단백질 P-0156(서열번호: 175 및 176)과 비교하여 CD8+ T 세포(도 8a) 또는 NK 세포(도 8b)를 증식시킬 시에 심하게 손상된 효능을 가졌다. 상이한 펩타이드 링커 서열은 각각의 링커 펩타이드의 구조적 가용성으로 인한 것일 수 있는, 각각의 VitoKine(도 8a 및 도 8b)의 생물학적 활성화에 미묘한 영향을 미쳤다. L2 링커 펩타이드가 강성일수록, 그것은 VitoKine 분자 상에 더 많은 구조적 제약을 가하며, 이는 더 심오한 활성 손상을 야기할 수 있을 것이다. 그러나, VitoKine 활성화에 대한 L2 링커 서열 조성물의 영향은 미미하였고 데이터는 상이한 절단가능 링커가 D2 도메인의 활성을 효율적으로 은폐시키기 위해 L2 링커로서 편입될 수 있어서, 그것에 의해 VitoKine 디자인 및 유용성의 폭을 확장시킬 수 있다는 것을 지지한다.

[0279] 요약하면, 데이터는 IL-15(D2) 및 IL-15R α Sushi+(D3) 도메인을 연결시키는 L2 링커가 불활성 VitoKine을 산출하기 위해 D2 활성을 은폐시키는 데 근본적인 역할을 했다는 것을 집합적으로 입증하였다. 활성 및 불활성의 수준은 L2 링커 길이를 조정하고 링커 서열/가용성을 가변시킴으로써 더 조정될 수 있을 것이다. 절단가능 L2 링커 길이 및 서열의 선택은 의도된 질환 징후의 부위에서 특이적 프로테아제의 존재, 프로테아제에 대한 기질 펩타이드의 접근성, 및 단백질분해의 원하는 속도 사이에서 균형이 유지되어야 한다.

[0280] 실시예 4

[0281] 완전한 시험관내 프로테아제 절단을 위한 적절한 반응 조건의 결정

[0282] 초기 시험관내 프로테아제 절단 실험은 MMP-2 및 uPA 각각에 대한 프로테아제 벽개성(cleavability) 및 최적의 절단 조건을 결정하기 위해 IL-15 Fc VitoKine 작제물 P-0315 및 P-0203을 사용하여 수행되었다. P-0315(서열번호: 33)는 Fc 및 IL-15 도메인(L1)을 연결시키는 uPA 절단가능 링커 그리고 IL-15 및 IL-15R α Sushi+ 도메인(L2)을 연결시키는 MMP-2/9 절단가능 링커를 포함한다. P-0203(서열번호: 29)은 Fc 및 IL-15 도메인(L1)을 연결시키는 단일 프로테아제 절단가능 링커(uPA)를 함유한다. P-0203에서 IL-15와 IL-15R α Sushi+ 도메인 사이의 링커는 가요성 (G₄S)₃ 링커이다. 재조합 인간 uPA 및 MMP-2는 BioLegend로부터 구매되었다. MMP-2는 잠재적 형태로 공급되었고 제조자의 지침에 따라 p-아미노페닐수은 아세테이트(APMA, Millipore Sigma)에 의해 활성화되었다.

[0283] MMP-2에 의한 단백질분해 절단을 위해, 4 μg P-0315는 3시간 동안 37°C에서 제조자의 권고된 검정 완충액(100 mM Tris, 20 mM CaCl₂, 300 mM NaCl, 0.1% (w/v) Brij 35, pH 7.5)에서 30 ng, 100 ng, 또는 300 ng의 APMA-활성화된 MMP-2로 인큐베이션되었다. 반응을 정지시키기 위해, SDS-PAGE 장입 염료가 반응에 첨가되었고 혼합물은 5분 동안 95°C에서 가열되었다. 절단을 평가하기 위해, 소화된 샘플은 4-12% Tris-Bis SDS-PAGE 겔 상에서 분리되었다. 비처리된 및 처리된 샘플의 비교는 IL-15 VitoKine이 모든 시험된 농도에서 MMP-2로 처리된 후 완전히 절단되었다는 것을 보여주었다. 이것은 SDS 페이지 겔에서 ~ 9 kDa의 첨예한(sharp) 밴드의 크기 이동 및 출현에 의해 표시되었으며(도 9), 이는 P-0315로부터 절단된 IL-15R α Sushi+ 도메인이었다.

[0284] uPA의 벽개성은 P-0203을 사용하여 평가되었다. 먼저, 상이한 양의 uPA는 20 μl PBS, pH 7.2 완충액에서 2 μg의 P-0203에 첨가되었고 반응 혼합물은 2시간 동안 37°C에서 인큐베이션되었다. 0, 25 ng, 50 ng, 100 ng, 및 300 ng의 uPA로 수행된 절단이 도 10a에 예시된다. 도 10a의 3개의 화살표는 비-감소(non-reducing; NR) 샘플에 대한 것이고 uPA 단백질분해를 갖는 Fc 사슬의 변화를 나타낸다. "부분적인 절단"에서, IL-15/IL-15R α Sushi+ 융합 폴리펩타이드는 2개의 Fc 사슬 중 하나로부터만 절단된 반면, "전체 절단"에서, IL-15/IL-15R α Sushi+ 융합 폴리펩타이드는 Fc 사슬 둘 다로부터 절단되었다. 도 10a에 원형화된 얼룩진 밴드는 Fc로부터 절단된 IL-15/IL-15R α Sushi+ 융합 폴리펩타이드이고, 얼룩진 외관은 당화로 인한 가능성이 가장 컸었다. 감소된 (R) 샘플에서,

상부 밴드는 IL-15/IL-15R α Sushi+ 융합 폴리펩타이드에 링크되는 Fc 사슬이었고, 하부 첨예한 밴드는 IL-15/IL-15R α Sushi+ 융합 폴리펩타이드가 절단된 Fc 사슬이었다.

[0285] SDS-PAGE 겔은 uPA의 증가하는 양과 함께, 비-감소 샘플에서 완전 절단된 단백질의 양에서 증분적 증가가 있었다는 것을 분명히 보인다. 마찬가지로, 감소된 샘플에서 절단된 Fc 사슬의 증가된 양이 있었으며, 절단의 증가된 수준을 나타낸다. 그러나, 어떠한 조건도 완전 절단을 야기하지 않았다. 완전한 소화를 달성하기 위해, 유사한 uPA 소화 반응이 더 긴 시간 동안 인큐베이션되었다. 도 10b는 24시간 동안 37°C에서 50 ng, 100 ng, 및 300 ng의 uPA를 사용한 2 μ g P-0203의 절단을 도시한다. 데이터는 24 시간 인큐베이션한 100 ng uPA가 거의 완전 절단을 야기했다는 것을 나타낸다.

[0286] 실시예 5

[0287] 활성화된 IL-15 생성물을 유도하기 위한 IL-15 Fc VitoKine P-0203의 프로테아제 절단

[0288] VitoKine P-0203(서열번호: 29)은 스페이서 펩타이드가 Fc 및 IL-15를 연결시키는 양 단부에 측접하는 uPA 기질 펩타이드 링커(서열번호: 90)를 함유하고, 제2 15-아미노산 가요성 링커(GGGGS)₃(서열번호: 127)는 IL-15 및 IL-15R α Sushi+ 도메인을 연결시킨다. 시험관내 프로테아제 절단은 37°C에서 24시간 동안 500 μ l PBS, pH 7.2 완충액에서 5 μ g 재조합 인간 uPA(BioLegend)를 사용하여 100 μ g의 VitoKine P-0203을 인큐베이션함으로써 달성되었다. 반응을 정지시키기 위해, 25 μ l의 Ni-Excel 수지(PBS에서 평형화된 50% 슬러리, GE Healthcare)는 용액으로부터 6-His-태깅된 uPA를 제거하기 위해 첨가되었다. 반면에, 50 μ l의 MabSelectSure 단백질 A 수지(PBS에서 평형화된 50% 슬러리, GE Healthcare)는 또한 절단된 Fc 분획 및 비절단된 또는 불완전하게 소화된 P-0203을 제거하기 위해 반응에 첨가되었다. 5분 동안 두 친화도 수지와 함께 실온 인큐베이션 후, 수지는 원심분리에 의해 제거되었고 프로테아제-활성화된 P-0203, 즉 IL-15/IL-15 α Sushi+ 융합 폴리펩타이드(도 2에서 활성 형태 1로서 개략적으로 예시됨)를 함유하는 통과액(flow-through)은 회수되었다. 도 11a 및 도 11b에서 볼 수 있는 바와 같이, 활성화된 P-0203 단편은 당화로 인한 가능성이 가장 큰, 얼룩진(smear) 밴딩으로 이동한다.

[0289] 실시예 6

[0290] 활성화된 IL-15 생성물을 유도하기 위한 IL-15 Fc VitoKine P-0315의 프로테아제 절단

[0291] VitoKine P-0315(서열번호: 33)는 Fc 및 IL-15를 연결시키는 uPA 기질 펩타이드 링커(서열번호: 92), 및 IL-15와 IL-15R α Sushi+ 도메인 사이의 제2의 10-아미노산 MMP-2/9 절단가능 링커(서열번호: 95)를 함유한다. P-0315의 IL-15 도메인은 수용체 β 서브유닛에 대한 결합을 향상시키기 위해 S58D 치환을 함유한다. P-0315의 2개의 활성화된 형태는 프로테아제 소화에 의해 생성되었다.

[0292] P-0315의 하나의 활성화된 형태(도 2에서 활성 형태 2로서 개략적으로 예시됨)는 MMP-2를 사용한 시험관내 프로테아제 절단에 의해 수득되었다. 간단히, 660 ng의 잠재적 MMP-2(BioLegend)는 제조자의 지침에 따라 APMA(Millipore Sigma)에 의해 활성화되었고, 완충액 교환되었고, 0.4 ml의 제조자의 권고된 검정 완충액(100 mM Tris, 20 mM CaCl₂, 300 mM NaCl, 0.1% (w/v) Brij 35, pH 7.5)에서 P-0315(80 μ g)에 첨가되었다. 3시간 동안 37°C에서 인큐베이션 후, 50 μ g MabSelectSure 단백질 A 수지(PBS에서 평형화된 50% 슬러리, GE Healthcare)가 반응에 첨가되었다. 원하는 활성화된 형태 1은 25 mM 나트륨 시트레이트, 25 mM 염화나트륨, pH 3.2로 용출되었다. 단백질은 3%의 1M Tris pH 10.2를 첨가함으로써 중화되었다. 절단을 평가하기 위해, 샘플은 4-12% Tris-Bis SDS-PAGE 겔 상에서 분리되었다(도 12a). 환원제의 존재에서 MMP-2 소화 전 P-0315는 레인(Lane) 1에 도시되었고, 레인 2 및 3은 MMP-2 단백질분해 후 그러나 단백질 A 정제 전에 비-감소된 및 감소된 P-0315이다. 겔 상의 9 kDa에서 첨예한 밴드로서 IL-15R α -Sushi+ 도메인의 외관은 MMP-2/9 기질 펩타이드 링커에서 효율적인 MMP-2 절단을 확인하였다. 단백질 A 정제 후, 샘플(Lane 4 및 5)은 동일한 이동 패턴을 보인다. 이러한 데이터는 공유결합으로부터 방출되는 IL-15R α Sushi+ 도메인이 도 2에서 활성 상태 2로서 도시된 바와 같은 Fc와 융합되는 IL-15와 비-공유적으로 연관되어 남아 있다는 것을 시사하며; 그러한 연관은 단백질 A 용출 동안 낮은-pH 조건을 견디기에 충분히 강했다. 도 12b는 이러한 활성화된 형태의 2개의 비-공유적으로 연관된 구성요소를 더 예시한다.

[0293] 다른 활성화된 형태의 P-0315(도 2에서 활성 형태 3으로 개략적으로 예시됨)는 두 uPA 및 MMP-2를 사용하여 P-0315의 프로테아제 절단에 의해 수득되었다. 간단히, 100 μ g P-0315는 20 시간 동안 pH 7.2 완충액인 400 μ l PBS에서 5 μ g uPA로 인큐베이션되었다. 그 다음, 200 mM Tris, 40 mM CaCl₂, 450 mM NaCl, 0.2% (w/v) Brij 35, pH 7.5를 함유하는 완충액의 동등 부피는 제조자의 권고된 MMP-2 검정 완충액(100 mM Tris, 20 mM CaCl₂,

300 mM NaCl, 0.1% (w/v) Brij 35, pH 7.5)에 근접하게 완충액을 조정하기 위해 반응에 첨가되었다. 잠재적 MMP-2(660 ng)는 APMA에 의해 활성화되었고, 검정 완충액으로 완충액 교환되었고, 반응에 첨가되었고, 3시간 동안 37°C에서 인큐베이션되었다. Ni-Excel 수지(PBS에서 평형화된 50 μ l의 50% 슬러리, GE Healthcare)는 용액으로부터 His-태깅된 MMP-2 및 uPA를 제거하기 위해 첨가되었다. 반면에, 100 ml MabSelectSure 단백질 A 수지(PBS에서 평형화된 50% 슬러리, GE Healthcare)는 절단된 Fc 분획 및 나머지 비절단된 또는 불완전히 소화된 P-0315를 제거하기 위해 반응에 첨가되었다. 15분 동안 두 친화도 수지와 함께 실온 인큐베이션 후, 수지는 원심 분리에 의해 제거되었고 도 2의 개략적 예시를 갖는 P-0315의 활성 형태 3을 함유하는 통과액은 회수되었다. 도 12c에 예시된 바와 같이, P-0315의 활성 상태 3은 이중 단백질분해 반응으로부터 예상된 바와 같은 IL-15/IL-15 α Sushi+ 비-공유 복합체를 함유하며; IL-15는 얼룩진(smear) 밴딩으로서 이동하는 반면 IL-15R α Sushi+는, 활성 형태 2(도 12b)에서 보이는 바와 같이, ~9 KDa에서 첨예한 밴드이다.

[0294] 실시예 7

[0295] 인간 PBMC 검정에 의한 프로테아제 활성화된 IL-15 Fc VitoKine의 활성 평가

[0296] 신선한 인간 PBMC로부터의 면역 세포 부분모집단의 활성화 마커 CD69의 FACS 분석은, 실시예 2에서 상세화된 바와 같이, 프로테아제 활성화된 IL-15 VitoKine의 활성을 평가하기 위해 수행되었다. P-0203 및 uPA 소화에서 기인하는 그것의 상응하는 활성화된 형태(P-0203 Activ.; 도 2에서 활성 형태 1로서 개략적으로 예시됨)의 비교가 도 13에 예시된다. 프로테아제 활성화 전 VitoKine의 활성은 고효율 IL-15/IL-15R α Fc 융합 단백질 P-0165보다 약 3 로그 더 낮았으며, 이는 실시예 3에 설명되는 VitoKine 활성화와 일치하였다. CD56+ NK(도 13a) 세포 및 CD8+ T 세포(도 13b) 둘 다를 활성화시킬 시의 효능은 uPA 소화로 유의미하게 회복되었지만 가능하게는 IL-15 및 IL-15R α 도메인의 공유결합으로 인해, P-0165의 그것보다 여전히 현저히 더 낮았다. IL-15 및 IL-15R α 를 연결시키는 가용성 링커의 길이를 연장시키는 것은 활성화된 형태의 효능을 향상시킬 것으로 예상된다. 역설적으로, 링커 길이 연장은 또한 D3 도메인의 활성 은폐 효율을 더 낮출 가능성이 있고, 결과적으로 더 높은 기저 활성의 VitoKine 작제물을 야기한다.

[0297] 또 다른 IL-15 Fc VitoKine P-0315 및 그것의 2개의 활성화된 형태의 생물학적 활성은 신선한 인간 PBMC의 면역 세포 부분모집단을 활성화시킬 시에 CD69 활성화를 측정함으로써 평가되었다. 도 14에 보이는 바와 같이, 비-절단된 P-0315의 활성은 시험 농도에서 거의 측정가능하지 않았으며, VitoKine 형식에서 활성 모이어티의 효과적인 은폐를 확인하였다. P-0315의 활성 상태 2는 도 2에 예시된 바와 같이 MMP-2 절단으로부터 방출되는 IL-15R α Sushi+ 도메인과 비-공유적으로 복합체화하는 Fc-융합된 IL-15를 함유하며; 그것은 구조적으로 매우 강력한 IL-15 IL-15R α Fc 융합 단백질인 양성 대조군 P-0313과 비슷하다. P-0315의 활성 상태 3은 uPA에 의해 Fc 도메인에서 절단된 자유 IL-15 도메인, 및 MMP-2 절단으로부터 방출된 15R α Sushi+ 도메인을 함유하며, 이 2개는 도 2에 도시된 바와 같이 비-공유 복합체를 형성한다. P-0315의 두 활성화된 형태는 CD56+ NK 세포(도 14a) 및 CD8+ T 세포(도 14b) 둘 다를 활성화시킬 시에 효능의 완전한 또는 거의-완전한 회복을 나타냈으며, 활성 형태 3은 활성 형태 2보다 중간 정도로 보다 활성적이다. 활성 형태 3에서 Fc 도메인의 부족은 중앙 미세환경에서의 유도된 경로의 일시적 활성화가 바람직할 때 유익할 수 있다.

[0298] MMP-2 단백질분해 전후의 P-0315의 활성은 또한 치료 다음의 NK 세포(도 15a) 및 CD8+ T 세포(도 15b)의 핵에서 Ki67 발현을 측정함으로써 조사되었다. 2개의 비-절단가능 가요성 링커를 포함하는 P-0351는 비교를 위해 포함되었다. 데이터는 VitoKine의 활성 불활성이 시험관내 단백질분해 활성화 후 NK 세포 및 CD8+ T 세포 둘 다에서 대략 3 로그의 효능 회복이었다는 것을 더 입증하였다. P-0351 및 P-0315가 동일한 활성을 가졌다는 관측은 P-0315의 2개의 절단가능 링커가 생산, 발현, 및 보관 동안 온전하게 남아 있었고, 각각의 프로테아제에 대해 특이적이었던 것을 시사한다.

[0299] 요약하면, MMP-2/9 및/또는 uPA에 의한 IL-15 VitoKine P-0315의 절단은 분자의 활성화를 초래하고 사이토카인 활성은 하위-나노몰 범위에서 EC₅₀을 갖는 고효율 IL-15 화합물 P-0313과 유사한 수준으로 회복되었다.

[0300] 실시예 8

[0301] 건강한 마우스에서 IL-15 Fc VitoKine에 의한 최소 전신 사이토카인 효과

[0302] VitoKine 플랫폼 기술의 목표는 전신 표적내(on-target) 독성을 감소시키고 치료적 윈도우(therapeutic window)를 향상시키는 것이다. VitoKine은 활성 사이토카인을 불활성 상태로 은폐시키고 비-질환 세포의 세포 표면 주변에서 또는 그 상에서 수용체에 대한 그것의 결합을 방지한다. 그 결과, VitoKine 플랫폼은 사이토카인 경로의 과활성화를 제한하고 바람직하지 않은 "표적내" "오프 조직" 독성을 감소시킨다. VitoKine은 질환 조직

에서 상향조절되는 프로테아제에 의해 국소적으로 활성화되도록 의도된다. 이러한 가설을 평가하기 위해, 프로테아제 절단가능 및 비-절단가능 VitoKine은 건강한 마우스에 투여되었고 그것의 전신 사이토카인 효과는 고향성 IL-15 Fc 융합 단백질과 비교하여 평가되었다.

[0303] P-0313(서열번호: 47 및 5)은 양성 대조군으로서 완전 활성 IL-15/IL-15R α Fc 융합 분자이다. P-0315(서열번호: 33)는 2개의 프로테아제 절단가능 링커를 함유하는 IL-15 Fc VitoKine이다. P-0351(서열번호: 25)은 2개의 비-절단가능 링커를 포함하는 IL-15 Fc VitoKine이다. 비히클(PBS)은 음성 대조군으로서 포함되었다. 화합물은 0.1 및 0.3 mg/kg 용량에서 건강한 BALB/c 마우스(8-10 주령, n = 6/그룹)에게 하나의 단일 복강내(i.p.) 주사로 주어졌다. 혈액 샘플은 면역표현형을 위해 투약 전(-1 일) 또는 투약 후 3, 5, 및 7일째 되는 날 수집되었다.

[0304] 적혈구가 BD 팜(pharm) 세포용해 완충액에 의해 용해된 후, 총 생존가능한 단핵 혈구는 트립판 블루 데드 세포 배제 방법에 의해 카운트되었다. Fc-수용체를 정제된 항-마우스 CD16/CD32(1:50 희석)로 차단한 후, 세포는 항-마우스 CD3-FITC, 항-마우스 CD49b-APC 및 항-마우스 CD8-Perccy5.5(1:50 희석)로 염색되었다. 30분 인큐베이션 후, 세포는 수집 및 세정되었고, FACS 완충액에서 재현탁되었고 유세포 분석에 의해 분석되었다.

[0305] 도 16에 도시된 바와 같이, 완전 활성 IL-15 Fc 융합 단백질인 P-0313은 용량-의존 방식의 2개의 시험된 용량에서 말초 혈액 세포독성 CD8 $^{+}$ T 세포(도 16a), NK 세포(도 16b) 및 총 백혈구(도 16c)를 극적으로 확장시켰다. 세포 확장은 3일째 되는 날 관측되었고, 5일째 되는 날 정점에 달하였고, 7일째 되는 날 거의 기준선으로 돌아왔다. 대조적으로, 두 절단가능 (P-0315) 및 비-절단가능 (P-0351) VitoKine은 전체 7일 연구에 걸쳐 CD8 T 세포에서의 증가를 보이지 않았다. NK 세포 확장의 최소 및 지연된 증가는 고용량의 절단가능 VitoKine P-0315로 치료된 마우스에서 관측되었다. P-0351 및 저용량의 P-0315는 시험된 임의의 표적화된 세포 모집단에서 증가의 징후를 보이지 않았다. 전반적으로, 활성 분자 P-0313과 비교하여, 2개의 시험된 VitoKine은 표적화된 림프구 모집단의 최소 전신 활성화 및 확장을 보였고 말초에서 IL-15의 활성화의 성공적인 마스킹 및 지연을 입증하였다.

[0306] 실시예 9

[0307] 마우스에서 IL-15 Fc VitoKine에 의한 결장암 세포 폐 전이의 억제

[0308] IL-15 Fc VitoKine 분자의 항-전이성 효능 및 면역학적 반응은 마우스 CT26 폐 전이 모델에서 조사되었다. 간단히, 1×10^5 마우스 결장 암종 세포인 CT26-WT(ATCC CRL-2638)는 암컷 Balb/C 마우스(9-11 주령)에 정맥내로 주사되었다. 4회의 Q5D 치료는 복강내 주사를 통해 다음 날(1일)에 개시되었다. 치료 그룹(총 6, n = 7/그룹)은 0.3 mg/kg P-0315, 0.3 mg/kg P-0351 및 0.1 mg/kg P-0313을 포함한다. P-0315(서열번호: 33)는 2개의 프로테아제 절단가능 링커를 함유하는 IL-15 Fc VitoKine이다. P-0351(서열번호: 25)은 비-절단가능 IL-15 Fc VitoKine이다. P-0313(서열번호: 47 및 5)은 완전 활성 IL-15/IL-15R α Fc 융합 분자이다. 비히클(PBS)은 음성 대조군으로써 포함되었다. 17일째 되는 날, 모든 마우스는 조직 채취를 위해 희생되었다. 폐는 15% 인디아 잉크에 의해 팽창되었고 Fekete의 용액(10% 포르말데하이드, 5% 빙초산 및 60% 에탄올)에서 탈-착색되었다. 폐 종양 결절이 카운트되었고, 항-전이성 효과는 치료 그룹과 비히클 대조군 사이의 상이한 수의 종양 결절에 의해 표현되었다.

[0309] 도 17에 예시된 바와 같이, P-0313은 폐 전이의 형성 및 성장을 억제하는 데 현저한 효과를 가졌다. 0.1 mg/kg 에서, P-0313 치료는 폐 전이의 완전한 억제에 가깝게 야기했다. 절단가능 VitoKine P-0315는 폐 결절의 발달의 70% 억제를 입증하였으며; 항-전이성 효능은 모든 3개의 용량(0.3, 1, 또는 3 mg/kg)에 대해 비교가능하였다. 비-절단가능 VitoKine P-0351은 전이성 발달을 감소시키는 데 상대적으로 더 약하지만 유의미한 효과를 입증하였으며, 고용량에서 일부 내재적 기저 활성을 시사한다. 그럼에도 불구하고, P-0315는 P-0351보다 현저히 더 양호한 항-전이성 효능을 입증하였으며(p<0.05; 도 17), P-0315에서 하나 또는 두 링커의 단백질분해 절단 및 IL-15의 활성 형태의 후속 방출이 P-0351에 비해 P-0315의 생체내 효능 우월성에 기여했을 가능성을 시사한다. 종양 전이 발달은 종양 미세환경의 근처에서 증가된 단백질분해 활성을 초래할 수 있다.

[0310] IL-15 화합물 치료에 따른 면역학적 반응은 15일째(3회 치료 4일 후)되는 날 마우스 말초 혈액의 유세포 분석에 의해 조사되었다. 대조군과 비교하면, CD8 $^{+}$ T 세포의 확장은 활성 IL-15 Fc 융합 P-0313으로 치료된 마우스에서 보였지만 절단가능 VitoKine P-0315나 비-절단가능 VitoKine P-0351으로 치료된 마우스에서 관측되지 않았으며, 항-결장암 전이 효능은 VitoKine에 의한 CD8 $^{+}$ T 세포의 전신 상승의 부재에서 관측되었다는 것을 시사한다(도 17 및 도 18a). 그러나, 말초 혈액 NK 세포는 반복된 투약 후 비-절단가능 VitoKine 그룹에서의 가장 확연한 증가와 함께 모든 3개의 IL-15 화합물 처리된 그룹에서 상승되었다(도 18B). VitoKine 처리된 그룹에서 CD8 $^{+}$ T 세포가 아닌 NK 세포의 전신 확장의 증가는 NK 세포가 IL-15 치료에 대해 CD8 $^{+}$ T 세포보다 더 반응적이고

VitoKine의 내재적 기저 활성이 NK 세포 확장을 초래할 수 있다는 것을 시사한다. 따라서, 잔류 전신 효과를 감소시키기 위해 IL-15 VitoKine의 투약 농도를 조정하는 것이 중요하다. P-0351 그룹에서 NK 세포의 확연한 증가는 또한 저 효능 비-절단가능 VitoKine이 경로를 약하지만 지속적으로 활성화시키고 장기적인 면역 반응을 초래할 수 있다는 것을 시사한다.

[0311] 실시예 10

[0312] IL-15 Fc VitoKine P-0315는 최소 전신 사이토카인 활성화에 의해 마우스에서 확립된 CT26 종양 성장을 억제시켰다.

[0313] IL-15 Fc VitoKine P-0315의 항종양 효능 및 면역학적 반응은 완전 활성 IL-15/IL-15R α -Fc 융합 단백질 P-0313과 비교하여 CT26 쥐와 결직장암 종양 모델에서 조사되었다. 간단히, 암컷 Balb/C 마우스(10-12 주령)는 오른쪽 옆구리에서 피하로 1×10^5 CT26 세포를 주사받았다. 평균 종양 부피가 $\sim 70 \text{ mm}^3$ 인 11일째 되는 날, 마우스는 3개의 그룹($n = 11/\text{그룹}$)으로 무작위화되었고 무작위화와 동일한 날에 0.1 mg/kg에서 비히클(PBS), 또는 P-0315, 또는 P-0313의 복강내 주사를 받았다. 각각의 시험 제제의 하나의 추가적인 복강내 주사는 16일째($2 \times Q5D$) 되는 날에 수행되었다. 종양은 캘리퍼스를 사용하여 매주 3회 측정되었고, 종양 부피는 다음과 같이 계산되었다: 부피 = $0.5 \times (\text{폭})^2 \times (\text{길이})$. 면역학적 반응을 연구하기 위해, 비-말단 말초 혈액은 19일째 되는 날 해파린-처리된 튜브에서 수집되었다. 21일째 되는 날, 모든 마우스는 조직 채취를 위해 희생되었다.

[0314] 도 19a에 도시된 바와 같이, PBS-처리된 마우스는 빠르게 큰 피하 종양을 성장시켰고, P-0315 또는 P-0313을 사용한 마우스의 치료는 종양 성장을 지연시키는 데 대략 동등한 효과가 있었다(도 19b 및 도 19c). 종양 접종 후 21일째 되는 날, 대조-처리된 마우스의 평균 종양 부피는 P-0315 또는 P-0313로 처리된 마우스의 $\sim 450 \text{ mm}^3$ 대비 $\sim 1000 \text{ mm}^3$ 이었다(****, $P < 0.0001$; Tukey의 사후 검사에 의한 일원분산분석)(도 19d). P-0313는 초기에 P-0315보다 종양 부피의 더 큰 감소를 보였지만, 차이는 치료가 진행됨에 따라 점점 줄어들었다는 것이 주목할 만한 것이었다. P-0315의 지연된 항종양 효과는 기질 펩타이드 링커에 접근 및 절단하고 VitoKine을 활성화시키기 위해 프로테아제(들)의 적절한 양을 성장시키는 데 걸리는 시간으로 인한 가능성이 있었다.

[0315] 다음으로, 말초 혈액에서 CD8 $^+$ T 세포 및 NK 세포 증식에 대한 P-0315의 효과는 유세포 분석에 의해 P-0313 및 비히클과 비교하여 조사되었다. 총 WBC 및 림프구 서브세트(CD8 $^+$ T 및 NK 세포)의 말초 및 비장 모집단에 대한 P-0315의 효과는 또한 유사하게 평가되었다.

[0316] 종양을 가진 마우스에 대한 완전 활성 IL-15/IL-15R α Fc 융합 P-0313의 주사는 말초 혈액 및 비장 둘 다에서 엄청난 림프구 증식 및 확장을 유도하였다(도 20 내지 도 22). PBS 그룹과 비교하여, Ki67 증식은 P-0313 치료에 따라 말초 NK 세포에서 4 배수(61% 대 15%; 도 20a) 및 CD8 $^+$ 세포에서 5.3 배수(46% 대 8.6%; 도 20b) 증가하였다. 마찬가지로, P-0313 치료는 말초 혈액(도 21a 내지 도 21c) 및 비장(도 22a 내지 도 22c) 둘 다에서 총 백혈구, NK 세포, 및 CD8 $^+$ T 세포의 현저한 확장을 야기하였다. 예를 들어, 말초 총 WBC 세포 수는 6 배수 확장하였고 CD8 $^+$ T 세포 수는 5 배수 증폭되었고; NK 세포 수의 극적인 85 배수 증가가 관측되었다. 비장에서, 대부분의 확연한 세포 확장은 2.9 배수 확장한 CD8 $^+$ T 세포 전에, NK 세포(10 배수)에 대해 또한 관측되었다. 총 비장 WBC는 보통 1.7 배수 확장하였다. 세포독성 CD8 $^+$ T 세포 및 NK 세포의 강력한 활성화는 IL-15의 전체적인 면역조절 특성과 일치하고, 강력한 면역 반응은 생체내의 P-0313의 항종양 활성화에 대한 주요 기여자일 가능성이 있었다. 그러나, 혈액 내의 극적으로 변경된 림프구 서브세트는 독성을 야기시키고 치료 인덱스를 감소시킬 수 있다.

[0317] P-0313와 현저하게 대조적으로, IL-15 VitoKine P-0315로의 치료는 혈액 내의 림프구 서브세트의 항상성에서 최소 변경을 야기했다. 관측은 말초 NK 및 CD8 $^+$ T 세포의 Ki67 증식에 대해 도 20에서, 말초 혈액에서 총 백혈구, NK 세포, 및 CD8 $^+$ T 세포의 세포 확장에 대해 도 21에서 입증되었다. P-0315 치료에 따른 단지 주목할 만한 면역-약리학 효과는 비장에서 NK 세포 수의 4 배수 증가였다(도 22b). P-0315가 확립된 CT26 종양 성장을 지연시킬 시에 P-0313와 대략 동등했음에 따라(도 19a 내지 도 9d), P-0315의 생체내 항종양 활성화는 종양 미세환경의 말초에서 절단가능 링커(들)의 단백질분해 및 VitoKine의 후속적인 활성화로부터 야기될 가능성이 있었다. 활성화된 VitoKine이 단지 종양에 가깝게 제시됨에 따라, 불활성 VitoKine 분자의 투여에 대한 말초 림프구의 반응은 완전 활성 P-0313보다 훨씬 덜 현저하였다.

[0318] 종합해 보면, P-0315으로 예시되는 IL-15 Fc VitoKine은 혈액 및 비장 내의 림프구 서브세트의 증식 및 확장에 서 현저한 변경 없이 종양 성장을 효율적으로 지연시킬 수 있었다. 결과적으로, 완전 활성 사이토카인과 연관되

는 경로의 과활성화, 바람직하지 않은 "표적내" "오프 조직" 독성, 및 원하지 않는 표적 싱크는 항종양 효과를 손상시키는 것 없이 VitoKine 형식에 의해 예상되거나 저감될 수 있을 것이다.

실시예 11

대응하는 VitoKine의 내재적 기초 활성을 최소화하기 위해 IL-15 모이어티의 효능을 튜닝 다운

완전 활성 2가 IL-15 S58D/IL-15R α Fc 융합인 P-0313과 그것의 대응하는 Fc VitoKine인 P-0315 사이의 3 로그 이상의 활성 약독화에도 불구하고, P-0315는 여전히 (도 15에 예시화되는) 생체의 50-100-nM EC₅₀로 효과기 세포를 자극할 수 있는 내재적 기초 활성을 갖는다. 높은 생체내 투여량에서, VitoKine의 내재적 기초 활성은 잠재적으로 지속적인 생체내 약동학적 효과로 말초 수용체 자극을 야기할 수 있고 전신 독성을 야기할 수도 있을 것이다. 따라서, 본 발명자는 IL-15 모이어티의 효능을 튜닝 다운하는 것이 대응하는 VitoKine의 내재적 기초 활성을 최소화할 수도 있다고 추론하였다.

IL-15R $\beta\gamma$ 교란 아미노산 치환을 갖는 IL-15 뮤테인의 패널은 IL-15/IL-15R α (비-공유) Fc 융합 단백질로서 발현되었고 이전에 설명된 바와 같은 인간 PBMC 분석에서 효능 약독화를 위해 스크리닝되었다. P-0313은 대조군 분자로서 사용되었다. 약독화된 CD8 T 세포 증식 효능을 야기한 잔기 V63, I68, 및 Q108에 대한 예시적 단일 또는 조합의 IL-15 아미노산 변화를 갖는 뮤테인은 표 13에 요약된다. P-0313과 비교하여, 이러한 IL-15 변이체/IL-15R α Fc 융합 단백질은, 5배 내지 ~6700배에 걸치는, 광범위한 효능 약독화를 입증하였다. 도 23a 및 도 23b는, P-0736, P-0772, P-0737, P-0768, P-0793, 및 P-0764를 포함하는, 수 개의 대표적인 IL-15 변이체//IL-15R α Fc 융합으로의 치료 후 CD8 T 세포 및 NK 세포 상의 Ki67 발현의 백분율을 더 예시한다. 도 23에 표시되는 융합 단백질의 IL-15 아미노산 변화는 표 13에 요약된다.

[표 13]

예시적인 단일 또는 조합의 IL-15 아미노산 대체는 **IL15R $\beta\gamma$** 상호작용을 교란하였고 CD8 T 세포 상의 Ki67 발현을 자극할 시에 감소된 효능을 갖는 변이체를 야기하였다.

단백질 ID	치환	CD8 T 세포 증식 EC ₅₀ (pM)	P-0313 대비 배수 변화
P-0313	S58D	32	1
P-0769	V63K	359.8	11.3
P-0770	V63R	184.4	5.8
P-0771	V63A	131.7	4.2
P-0764	Q108S	62051	1956
P-0793	Q108A	68817	2169
P-0773	V63A/I68H	1418	45
P-0772	V63A/I68Q	15379	485
P-0768	V63A/I68G	48015	1513
P-0313	S58D	44	1
P-0358	I68H	419	9.5
P-0356	I68F	1251	29
P-0736	I68Q	4473	102
P-0737	I68G	14466	330
P-0738	I68K	24842	564
P-0357	I68D	~296000	~6727

추가적으로, 서열번호: 182-192에 예시화되는 아미노산 결실 또는 삽입 또는 아미노산 치환 및 결실/삽입의 조합을 포함하는 IL-15 변이체는 IL-15/IL-15R α Sushi Fc 융합으로서 발현될 때 다양한 레벨의 효능 약독화를 입증하였다(미도시된 데이터). 그러한 IL-15 모이어티는 내재적 기초 활성을 최적으로 조정하기 위해 IL-15 VitoKine 형식에서 유사하게 사용될 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 모든 돌연변이(아미노산 치환, 결실, 및 삽입)는 최적의 활성 조절을 달성하기 위해 임의의 방식에서 선택적으로 및 독립적으로 결합될

수 있다.

[0327] IL-15 모이어티의 효능을 튜닝 다운하는 것이 실제로 대응하는 VitoKine의 내재적 기저 활성을 최소화하는지 여부를 시험하기 위해, 유의미하게 약독화된 활성을 나타내는 IL-15 Q108S가 P-0682로서 지칭되는 VitoKine에 D2 도메인으로 통합되었다. 상이한 IL-15 변이체를 함유하는 것에 더하여, P-0682는 또한 비-절단가능 가요성 L1 링커를 갖는 P-0315와 다르다. 그러나, 달리 이들 2개의 VitoKine은 동일하다. 도 24a 및 도 24b에 예시된 바와 같이, P-0682는 심지어 1 μ M의 가장 높은 시험 농도에서 CD8 T 세포 또는 NK 세포 상에 Ki67 발현을 유도할 시에 그것의 활성을 완전히 상실하였다. P-0764는 P-0682의 Fc 융합 카운터파트이며, P-0682로부터 활성화된 것과 유사하다. 본 발명의 수집 데이터는 IL-15 VitoKine 플랫폼이 일반적으로 생체의 분석의 사이토카인 효능에서 1000 내지 2000배의 약독화를 산출하고, 따라서, CD8 T 세포 및 NK 세포를 유도할 시의 IL-15 Q108S 기반 VitoKine P-0682의 EC₅₀ 값이 각각 100 μ M 및 20 μ M인 것으로 추정된다고 제안한다. 따라서, 데이터는 IL-15 효능 약독화가 대응하는 VitoKine의 감소된 내재적 기저 활성을 초래한다는 추론을 실제로 지원한다.

[0328] IL-15 VitoKine의 내재적 기저 활성이 사이토카인 모이어티의 활성에 비례하여 의존함에 따라, 따라서, 그것은 표 13에 열거되는 것과 같은 상이한 레벨의 효능의 IL-15 모이어티를 통합함으로써 조정될 수 있다. 예를 들어, D2 도메인으로 IL-15 V63A/I68H를 포함하는 IL-15 Fc VitoKine인 P-0806(서열번호: 231)은 CD8 T 세포를 유도할 시에 2-3 μ M의 추정된 EC₅₀을 갖는 P-0315와 P-0682 사이의 중간 기저 활성을 가질 것으로 예상된다. 중요하게는, IL-15 VitoKine 내재적 기저 활성의 튜닝성(tunability)은 절단 전 VitoKine 활성 불활성과 활성화 후 효능 사이의 최적의 균형을 달성하는 것을 가능하게 하며, 따라서 원하지 않는 전신 독성을 최소화하면서 원하는 항종양 효능을 달성하는 것을 용이하게 한다.

[0329] 실시예 12

[0330] 사이토카인의 효능-약독화된 버전으로서의 비-절단가능 VitoKine

[0331] 시험관내의 강력한 사이토카인은 생체내에서 가장 강력한 림프구 반응을 유발하지 않을 수 있다는 것이 이 분야에 공지되어 있다. 고 효능의 사이토카인은 종종 더 강한 수용체 자극, 내재화 및 탈감작화, 신호전달의 감소, 증식, 및 기능, 및 증가된 세포사, 또는 클론 소진과 연관된다. 따라서, 효능-약독화된 사이토카인은 과도하게 강한 림프구 활성화를 방지하고 지속적이고 향상된 생체내 약력학적 효과 및 항종양 효능을 달성하기 위해 매우 요구될 수 있다.

[0332] 비-절단가능 IL-15 Fc VitoKine P-0351은 시험관내에서 완전 활성 IL-15 화합물과 비교하여 현저한 효능 감소를 나타냈지만, 그것은 마우스 CT26 폐 전이 모델(실시예 8)에서 항-전이성 효능 및 확연한 NK 세포 반응을 보였다. 따라서, 비-절단가능 VitoKine 작제물은 생체내 약력학을 최적화하기 위해 지속된 활성을 갖는 효능-약독화된 사이토카인으로서 기능하도록 이용될 수 있다.

[0333] P-0351은 벤치마크 분자(서열번호: 177 및 178)로서 NK 세포 및 CD8+ T 세포(도 25a 및 도 25b) 둘 다에서 Ki67 증식을 유도할 시에 동일한 효능을 나타냈으며, 이는 특히 출원 WO2018071919A1의 XENP024306과 등가이다. XENP024306은 IL-15에서 아미노산 치환(D30N/E64Q/N65D) 및 Fc에서 반감기 연장 돌연변이를 함유하는 IL-15/IL-15R α Fc 융합 분자이다. XENP024306의 IL-15 사슬에서의 삼중 돌연변이는 시험관내에서 200 배수 효능 감소를 야기하는 것으로 보고되었지만, XENP024306은 아마도 최적화된 생체내 약력학으로 인해 생체내에서 더 활성적인 것으로 입증되었다.

[0334] 마찬가지로, P-0351의 효능 약독화는 일반적으로 완전 활성 사이토카인과 연관되는 과활성화 및 원하지 않는 표적 싱크를 회피하거나 저감시킴으로써 개선된 약력학(PD)에 대한 더 지속된 노출을 야기하는 것으로 예상된다. 따라서, P-0351의 반감기 연장 카운터파트인 P-0651(서열번호: 170)은 더 긴 반감기를 촉진시키고 생체내에서 약역학적 효과를 더 연장시킬 것이다.

[0335] 실시예 13

[0336] 조절 T 세포(Treg IL-2 VitoKine)의 선택적 확장을 위한 IL-2 Fc VitoKine의 구성 및 생산

[0337] 목표는 염증성 부위에서 상향조절되는 프로테아제에 의해 국소적으로 활성화될 때까지 불활성으로 남아 있을 IL-2 VitoKine 작제물을 설계하는 것이다. 저-용량 야생형 IL-2는 우선적으로 효과기 T 세포에 비해 Treg를 자극하고 IL-2R β 에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는 IL-2 뮤테인은 선택성 윈도우를 넓히는 것으로 보고된다. 이들 분자는 자가면역 질환의 예방을 위한 치료제로서 개발될 수 있다. IL-2R β 및/또는 ^{7c} 결합을 방해하고 IL-

2R α 와의 상호작용에 영향을 미치지 않는 다른 돌연변이는 또한 Teff에 비해 Treg 활성화에 대한 선택적 윈도우를 확대시킬 수 있다.

[0338] 효과기 T 세포에 비해 Treg를 자극하는 증가된 선택성을 갖는 야생형 IL-2 또는 IL-2 뮤테인을 포함하는 IL-2 Fc VitoKine은 활성 모이어티로서 사용되었으며, 이는 Fc 도메인과 IL-2R α Sushi(서열번호: 10) 사이에 가역적으로 은폐된다. IL-2R α (서열번호: 9)는 천연 펩타이드 링커 영역에 의해 분리되는 2개의 스시(sushi) 도메인을 함유한다. IL-2 VitoKine 작제물은 염증성 장애의 부위에서 상향조절되는 것으로 보고되는 프로테아제에 의해 인식되는 1개 또는 2개의 절단가능 링커를 포함한다. Fc 및 IL-2/뮤테인을 연결시키는 링커는 절단가능 및 비-절단가능일 수 있지만, IL-2 및 IL-2aSushi를 연결시키는 링커는 프로테아제에 의해 특이적으로 절단될 수 있는 것이 바람직하다.

[0339] Treg를 선택적으로 자극하는 IL-2 뮤테인 활성화는 프로테아제 절단에 따라 IL-2로부터 IL-2R α 의 방출 및 확산 후에 회복될 것으로 예상된다. IL-2R α 와 IL-2 사이의 nM 결합 친화도로 인해, IL-2R α Sushi는 링커의 절단 후 IL-2와 비공유적으로 연관되어 남아 있을 가능성이 있으며; 결과적으로, IL-2는 Treg 세포 상의 IL-2R α 와 상호작용하는 것으로부터 차단되어 남아 있다. 이러한 잠재적인 사안을 해결하기 위해, IL-2와 계면에서 아미노산 치환을 갖는 IL-2R α 뮤테인은 IL-2에 대한 그것의 결합을 약화시키도록 설계되었다. 따라서, 링커의 프로테아제 절단 후, IL-2R α Sushi 돌연변이체는 도 2a에 예시된 것과 약간 상이한 (도 2b에 개략적으로 예시된) 활성화의 기전인 IL-2로부터 해리되고 그 다음 멀리 확산될 것이다.

[0340] 대표적인 아미노산 치환은 IL-2R α 도메인의 위치 38(즉, K38E), 및 43(즉 Y43A)에서 이루어졌다. IL-2-상호작용 잔기 상에서 치환을 갖는 다른 IL-2R α 변이체는 IL-2 및 IL-2R α 상호작용을 교란시킬 것으로 예상되고 또한 통합될 수 있다. 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 모든 돌연변이는 최적의 친화도 조절을 달성하기 위해 임의의 방식으로 선택적으로 및 독립적으로 조합될 수 있다. 상이한 링커 조합, 야생형 또는 변이체 IL-2, 및 야생형 또는 변이체 IL-2R α Sushi를 함유하는 IL-2 VitoKine 분자는 생산되었고, 그들 각각의 서열은 서열번호: 49-65로서 열거된다.

[0341] 유전자 합성, 발현 벡터 구조, 및 단백질 생산, 정제, 및 특성규명은 실시예 1에서 상세화되는 동일한 절차를 따라서 수행되었다. IL-2 VitoKine의 단백질 프로파일을 입증하는 예로서, P-0320의 SDS-PAGE 분석이 도 26a에 도시된다. 도 26b의 크기 배제 크로마토그램은 <5% 응집이 연마 단계 없이 초기 단백질 A 포획 단계 후에 존재했다는 것을 나타냈다. 낮은 응집 성향은 IL-2 VitoKine의 양호한 현상성 프로파일을 제안했다.

[0342] 실시예 14

[0343] Treg IL-2 Fc VitoKine 시험관내 활성 평가

[0344] T 세포에 대한 IL-2 VitoKine의 생체활성은 신선한 인간 PBMC에서 특이적 T 세포 서브세트의 인산화된 STAT5(pStat5) 수준을 측정함으로써 결정되었다. Stat5는 막관통 IL-12R β yc 복합체에 결합하는 IL-2에 의해 유도되는 다운스트림 세포내 신호전달에 수반되는 것으로 알려져 있다. pStat5의 수준은 pStat5 펩타이드에 대한 항체를 사용하여 고정된 및 투과된 세포에서 유세포 분석에 의해 측정되었다. 간단히, 인간 PBMC는 오클라호마 혈액 연구소로부터 구매되는 건강한 공여체의 버피 코트(buffy coat)로부터 피콜-하이팩(Ficoll-Hypaque) 원심분리에 의해 분리되었다. 2×10^5 의 PBMC는 37°C에서 30분 동안 시험 화합물의 연속 희석으로 처리되었다. 그 다음, 세포는 제조자의 지침에 따라 Foxp3/전사 인자 염색 완충액 세트(EBIO)로 처리되었다. 그 다음, 세포는 Cytofix 완충액으로 고정되었고 펄 완충액 III(BD Biosciences)으로 투과되었고 그 다음 세정되었다. 인간 TruStain FcX(1:50 희석)를 첨가함으로써 Fc 수용체를 차단한 후, 세포는 실온에서 60분 동안 제조자에 의해 권고되는 농도에서 항-CD25-PE, 항-FOXP3-APC, 항-pSTAT5-FITC, 및 항-CD4-PerCP-Cy5.5 항체의 혼합물로 염색되었다. 그 다음, 세포는 수집 및 세정되었고, FACS 완충액에서 재현탁되었고 유세포 분석에 의해 분석되었다. 유세포 분석 데이터는 Treg 및 CD4+ 종래 T 세포 서브세트 각각에 대해 Foxp3+/CD25^{high} 및 Foxp3-/D25^{low} 그룹으로 게터팅되었다. 데이터는 게터팅된 모집단에서 pStat5 양성 세포의 퍼센트로서 표현되었다.

[0345] IL-2 VitoKine P-0320(서열번호: 49) 및 P-0329(서열번호: 62)는 P-0250(서열번호: 48)과 비교하여 pStat5 활성화를 위해 평가되었다. P-0320은 uPA-절단가능 링커를 통해 Fc 도메인에 융합되는 그것의 N-말단, 및 가요성 (GGGGS)₃(서열번호: 127) 링커를 갖는 IL-2R α Sushi 도메인에 링크되는 그것의 C-말단을 갖는 야생형 IL-2 도메인을 함유한다. P-0329는 uPA-절단가능 링커를 통해 Fc 도메인에 융합되는 그것의 C-말단, 및 가요성 (GGGGS)₃

(서열번호: 127) 링커를 갖는 IL-2R α Sushi 도메인에 링크되는 그것의 N-말단을 갖는 야생형 IL-2 도메인을 함유한다. P-0250은 고효성 IL-2 Fc 융합 단백질이다. 시험 화합물에 대한 Treg 및 CD4⁺ 종래 T 세포(Tconv) 서브세트에서 pStat5 양성 세포의 백분율이 도 27에 예시된다. 두 IL-2 VitoKine에 대한 pStat5 활성화는 완전 활성 IL-2 융합 단백질과 비교하여 Treg에서 극적으로 감소되고, pStat5 활성화는 CD4⁺ Tconv 세포에 대해 거의 측정가능하지 않았다는 것을 분명히 알 수 있다. 데이터는 VitoKine 형식에서 IL-2 활성화의 효율적인 은폐를 분명히 입증한다.

[0346] 실시예 15

[0347] IL-2 Fc VitoKine의 프로테아제 활성화 및 시험관내 활성 평가

[0348] IL-2 Fc VitoKine P-0382(서열번호: 51)는 Fc와 IL-2를 연결시키는 가요성 GGGSGGGS 링커(서열번호: 115) 및 IL-2와 IL-2R α Sushi 도메인 사이의 10-아미노산 MMP-2/9 절단가능 링커(서열번호: 77)를 함유한다. P-0382의 IL-2R α Sushi 도메인은 링커의 프로테아제 절단 후 IL-2로부터 해리 및 후속 확산을 보장하기 위해 IL-2에 대한 그것의 결합 친화도를 저감시키도록 설계되는 아미노산 치환(K38E)을 함유한다.

[0349] P-0382는 MMP-2를 사용하여 시험관내 프로테아제 절단에 의해 활성화되었다. 간단히, 3.3 μ g의 잠재적 MMP-2(BioLegend)는 제조자의 지침에 따라 APMA(Millipore Sigma)에 의해 먼저 활성화되었으며, 그 다음, 이는 완충액 교환되었고 0.4 mL의 제조자 권고된 검정 완충액(100 mM Tris, 20 mM CaCl₂, 300 mM NaCl, 0.1% (w/v) Brij 35, pH 7.5)에서 120 μ g P-0382에 첨가되었다. 20분 동안 37°C에서 인큐베이션 후, 반응의 절반은 MabSelectSure 단백질 A 수지로 정제되었고 활성화된 VitoKine은 25 mM 나트륨 시트레이트, 25 mM 염화나트륨, pH 3.2로 용출되었다. 단백질은 3%의 1 M Tris pH 10.2를 첨가함으로써 중화되었다. 샘플의 또 다른 절반은 His-태깅된 MMP-2 단백질을 제거함으로써 반응을 정지시키기 위해 Ni-Excel 수지로 인큐베이션되었고, 활성화된 VitoKine은 원심분리를 통해 Ni 수지를 제거함으로써 수집되었다. 단백질 A 정제는 IL-2R α Sushi 도메인이 도 2b에 개략적으로 예시된 바와 같이 폴리펩타이드 사슬의 절단 후 비-공유적으로 IL-2와 연관되지 않는다는 것을 확인하기 위한 것이었다. 샘플은 도 28에 도시된 4-12% Tris-Bis SDS-PAGE 상에서 평가되었다. 구조적으로 유사한 IL-15 VitoKine(예를 들어 P-0315)과 비교하여 프로테아제의 증가된 양 및 장기적인 반응 시간에도 불구하고, 반응은 단백질 A 정제를 갖거나 갖지 않는 MMP-2 처리된 샘플의 완전 절단 비교를 야기하지 않았고 (도 29a 및 도 29b) IL-2R α Sushi 도메인이 공유결합으로부터 방출되었고 단백질 A에서 Fc-IL-2 융합 폴리펩타이드와 공-정제되지 않았다는 것을 확인하였다.

[0350] 불완전 절단에도 불구하고, Ni-Excel 통과액으로서 하나(활성. 1) 및 단백질 A 용출액으로서 다른 것(활성. 2)인 2개의 MMP-2 활성화된 샘플은 실시예 14에 설명된 pStat5 활성화 검정에서 평가되었고, 데이터는 도 29에 예시되었다. P-0382의 활성화는 Treg에서 매우 낮았고 CD4⁺ Tconv 세포에 대해 거의 측정가능하지 않았으며, IL-2 VitoKine 형식에서 활성화 모이어티의 효과적인 은폐를 다시 확인하였다. 두 활성화된 샘플은 활성화의 거의-완전한 회복을 보였다. P-0250과 비교하여 약간 더 낮은 효능은 불완전한 단백질분해로 인한 가능성이 있었다.

[0351] 활성 1(Activ. 1) 샘플에서 MMP-2 절단된 IL-2R α Sushi 도메인의 존재는 활성 1으로서 활성화된 IL-2 VitoKine의 활성을 변경시키지 않는 것으로 보였고 활성 2(Activ.2)는 두 Treg 및 Tconv 세포(도 28a 및 도 28b)에서 pStat5 인산화를 유도할 시에 비교가능한 효능을 가졌다. 데이터는 MMP-2 절단에서 기인되는 IL-2R α Sushi 도메인이 IL-2와 연관되지 않았고 림프구 상에 발현되는 수용체 복합체와 IL-2의 결합을 방해하지 않아야 한다는 것을 시사했다.

[0352] P-0382의 MMP-2 단백질분해는 완전 절단을 산출하지 않았고, 절단가능 링커의 연신이 기질 펩타이드를 절단을 담당하는 프로테아제에게 보다 접근가능하게 만들 수 있다는 것이 추론되었다. P-0382의 10-아미노산 링커(서열번호: 95)는 추가의 측접하는 잔기를 함유하는 15-아미노산 MMP-2/9-절단가능 링커(서열번호: 94)로 대체되었고 새로운 VitoKine 작제물 P-0398(서열번호: 52)을 야기했다. P-0398은 위에 상세화된 동일한 프로토콜을 따라 MMP-2를 사용하는 시험관내 프로테아제 절단에 의해 활성화되었다. 3배 더 낮은 양의 MMP-2(180 μ g P-0398에 대한 1.5 μ g MMP-2 대 120 μ g P-0382에 대한 3.3 μ g MMP-2)는, SDS-PAGE 겔(미도시 데이터) 상의 "전체 절단" 밴드만의 존재에 의해 입증된, P-0398의 완전한 소화를 야기했다.

[0353] 단백질 A 정제에 의한 IL-2R α Sushi 도메인의 제거를 갖는 활성화된 P-0398의 생체활성은 pStat5 검정에서 결정되었다(도 29a 및 도 29b). 활성화된 P-0398은 서열 및 구조에서 IL-2 Fc 융합 분자 P-0250과 유사하고, 그들은 Treg 및 Tconv 세포 둘 다에서 Stat5의 인산화를 유도할 시에 거의 동일한 효능을 가졌다. 두 VitoKine, P-0382 및 P-0398은 IL-2R α Sushi 도메인에 대한 공유 연결로 인해 유의미하게 손상된 생체활성(4 로그)을 갖는

반면, 더 긴 L2 링커를 포함하는 P-0398은 조금 더 활성적이었다는 경향이 있는 것으로 보였다. IL-15 Fc VitoKine의 관찰과 유사하게, IL-2 VitoKine의 활성 불활성의 수준은 L2 링커 길이를 조정함으로써 더 조정될 수 있을 것이다. 마찬가지로, 절단가능 L2 링커 길이 및 서열의 선택은 의도된 질환 징후의 부위에서 특이적 프로테아제의 존재, 프로테아제에 대한 기질 펩타이드의 접근성, 및 단백질분해의 원하는 속도 사이에서 균형이 유지되어야 한다.

[0354] 요약하면, IL-15 VitoKine과 비교하여, IL-2 VitoKine은 완전한 단백질분해를 달성하기 위한 최적의 효소 접근성을 위해 더 긴 L2 링커를 필요하게 만들었다. MMP-2에 의한 예시적인 IL-2 VitoKine 작제물 P-0382 및 P-0398의 절단은 분자의 완전 활성화를 초래하였다. 활성화된 IL-2 VitoKine은 고효율 IL-2 Fc 융합 화합물 P-0250과 유사한 생체활성을 달성하였다.

[0355] 실시예 16

[0356] 효과기 T 세포(Teff IL-2 VitoKine)의 선택적 확장을 위한 IL-2 Fc VitoKine의 구조 및 생산

[0357] 목적은 중앙 부위에서 단지 존재하거나 상향조절되는 프로테아제에 의해 국부적으로 활성화될 때까지 불활성으로 남아 있을 IL-2 VitoKine 작제물을 설계하는 것이다. IL-2에 의한 Treg의 우선적인 확장은 Treg가 효과기 T 세포 반응을 약화시킬 수 있음에 따라 암 면역요법에 대한 IL-2의 바람직하지 않은 효과를 나타낸다. 신호전달 수용체 $\beta\gamma$ 서브유닛에 더하여 Treg 상의 IL-2R α 의 높고 지속적인 발현은 IL-2에 의한 우선적인 Treg 확장을 설명한다. 이러한 한계를 극복하기 위해, IL-2R α 에 더 이상 결합하지 않도록 설계되는 IL-2 변이체는 우선적으로 활성화된 Treg는 아니지만, CD8+ T 및 NK 세포가 또한 활성화된 때의 농도에서 단지 활성화된 Treg인 것으로 예상된다. 이러한 개념에 따라, IL-2R α 와 상호작용하는 잔기에서 하나 또는 수 개의 아미노산 치환을 포함하는 IL-2 변이체의 패널이 설계되었다. 잔기 R38, T41, F42, F44, E62, P65, E68, 및 Y107은 IL-2R α 와의 계면에 있고 다수의 IL-2R α 잔기와의 수소 결합/염다리 또는 소수성 상호작용을 형성한다(Mathias Rickert 등, (2005) Science 308, 1477-80). 이러한 부위에서의 아미노산 치환은 IL-2R α 와의 상호작용을 교란할 것으로 예상되었고 IL-2R α 에 대한 감소된 또는 폐지된 결합을 갖는 IL-2 변이체를 야기하였다.

[0358] IL-2 뮤테인의 패널은 Fc 이중이량체의 Fc 동종이량체에 C-말단 융합으로서 발현되었고 ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)에서 IL-2R α 에 대한 결합에 대해 스크리닝되었다. 간단히 말해서, IL-2R α -ECD는 0.1 μ g / 웰에서 웰 상으로 코팅되었다. 4°C에서의 밤샘 인큐베이션 및 차단 후에, IL-2 Fc 융합 단백질의 연속 희석이 100 μ l / 웰에서 각각의 웰에 첨가되었다. 실온에서 1-시간 인큐베이션 다음에, 100 μ l / 웰의 염소 항-인간 IgG Fc-HRP (희석액에서 1:5000으로 희석됨)는 각각의 웰에 첨가되었고 1시간 동안 실온에서 인큐베이션되었다. 플레이트는 10분 동안 100 μ l TMB 기질의 첨가 다음에 어두운 실온에서 현상되었고, 100 μ l / 웰의 정지액이 첨가되었다. 흡광도는 450 nm에서 측정되었고 곡선은 프리즘 소프트웨어(GraphPad)를 사용하여 피팅되었다. 2가 및 1가 IL-2 모이어티의 야생형 IL-2 Fc 융합 단백질의 S125I 등가물인 P-0531(서열번호: 248) 및 P-0689(서열번호: 249 및 168)는 각각 대조군으로서 포함되었다.

[0359] 감소된 또는 폐지된 결합을 야기한 예시적 단일 또는 조합 IL-2 아미노산 변화는 표 14에 요약되었다. P-0689과 비교하여, P-0704, P-0707, P-0708, 및 P-0709인, 대표적인 IL-2 변이체 1가 Fc 융합 단백질의 커플의 IL-2R α 에 대한 ELISA 결합 곡선이 도 31에 예시된다.

표 14

[0360] 예시적 단일 또는 조합 IL-2 아미노산 대체는 IL-2R α 상호작용을 교란하였고 IL-2R α 에 대한 감소된/폐지된 결합을 갖는 IL-2 변이체를 야기하였다

단백질 ID	서열번호:	IL-2 아미노산 치환	IL-2 원자가	P-0531/P-0689 대비 결합 EC ₅₀ 배수 변화
P-0602	250	R38A	2가	3.23
P-0613	251	F42A	2가	15.6
P-0624	252	E62A	2가	60.5
P-0625	253	E62F	2가	151
P-0626	254	E62H	2가	2.57
P-0627	255	E62L	2가	2.38
P-0634	256	P65H	2가	23
P-0708	257 + 168	P65N	1가	8.6
P-0709	258 + 168	P65Q	1가	43

P-0635	259	P65R	2가	>500
P-0704	260 + 168	P65R	1가	>500
P-0707	261 + 168	P65K	1가	>500
P-0702	262 + 168	F42A/E62F	1가	>500
P-0766	263 + 168	F42A/E62A	1가	>500
P-0767	264 + 168	F42A/E62H	1가	>500
P-0703	265 + 168	F42A/P65H	1가	>500
P-0705	266 + 168	F42A/P65R	1가	>500

[0361] IL-2R α-교란 아미노산 치환(들)을 포함하는 것에 더하여, 표 14의 모든 IL-2 변이체는 또한 크게 향상된 단백질 발현 및 감소된 응집 성향을 위한 S125I 돌연변이를 함유한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, IL-2R α에 대한 그들의 친화도를 조절하기 위한 임의의 추가적인 조합 돌연변이는 그것이 IL-2 수용체의 특정 구성요소에 대한 그들의 친화도를 변경시킬 수 있는지 여부에 관계없이 본 발명의 사상 및 범위에 속한다.

[0362] 추가적으로, 감소된/폐지된 CD25 결합을 갖는 동안, 이들 IL-2 변이체는 이량체 IL-2Rβγ 수용체에 대한 완전 결합 및 기능적 활성을 유지하였고 유지된 IL-2Rβγ 신호전달을 통해 효과기 세포를 활성화시킬 수 있다. 이것은 인간 PBMC 분석에서 P-0704에 의해 예시화되었다. 폐지된 IL-2R α 결합인 1가 IL-2 P65R Fc 융합 단백질인 P-0704는 그것의 야생형 IL-2 카운터파트인 P-0689와 같이 CD8 T 세포에서 Ki67 발현을 유도할 시에 동일하게 강력하다(도 32). 추가적인 예에서, P-0704 및 P-0689는 완전 IL-2 Teff 효능을 갖는 대조군으로서 교환가능하게 사용될 것이다.

[0363] Teff IL-2 Fc VitoKine 작제물은 활성 모이어티로서 IL-2R α에 대한 감소된/폐지된 결합을 갖는 IL-2 변이체를 포함하며, 이는 Fc 도메인과 IL-2R α Sushi(서열번호: 10) 사이에서 가역적으로 은폐된다. 이러한 작제물은 다양한 타입의 암, 예를 들어, 고형 종양에서 상향조절되는 것으로 보고되는 프로테아제에 의해 인식된다. Fc 및 IL-2 뮤테인을 연결하는 링커는 절단가능 및 비-절단가능 둘 다일 수 있는 반면, IL-2 및 IL-2 α Sushi를 연결하는 링커는 프로테아제에 의해 특이적으로 절단될 수 있는 것이 바람직하다. VitoKine 내의 IL-2 모이어티가 IL-2R α에 더 이상 결합하지 않도록 설계됨에 따라, VitoKine의 은폐 D3 모이어티인 IL-2R α는 생체내 단백질분해 절단 후에 멀리 확산되어(도 28), IL-2 뮤테인 활성의 회복을 야기할 가능성이 있다. 활성 모이어티로서 상이한 IL-2 뮤테인을 통합하는 IL-2 VitoKine 분자는 도 1에 개략적으로 도시된다. Teff 세포의 선택적 확장을 위한 예시적 IL-2 Fc VitoKine 분자는 구성 및 생산되었고, 그들의 각각의 서열은 서열번호: 59-61 및 271-274로서 열거된다.

[0364] 유전자 합성, 발현 벡터 구성, 및 단백질 생산, 정제, 및 특성화는 실시예 1에 상세화되는 동일한 절차를 따라서 수행되었다.

[0365] 실시예 17

[0366] 은폐 D3 모이어티로서 IL-2R α 변이체를 포함하는 IL-2 VitoKine

[0367] IL-2R α 변이체는 D3 모이어티가 생체내 단백질분해 시 쉽게 멀리 확산되도록 IL-2와 상호작용하는 잔기에 돌연변이를 통합함으로써 IL-2에 대한 결합을 감소시키도록 설계되었다. 3개의 예시적 IL-2R α Sushi 변이체(서열번호: 267-269)는 각각 P-0751(Y43A), P-0752(L42G), 및 P-0753(R36A)에 대응하는 1가 Fc 융합 단백질로서 발현되었다. 3개의 IL-2R α Sushi 변이체 Fc 융합은 P-0757로서 지칭되는 그들의 야생형 IL-2R α Sushi 카운터파트 융합과 비교하여 ELISA에서 IL-2에 대한 결합 상의 개별 돌연변이의 영향에 대해 평가되었다.

[0368] 간단히 말해서, IL-2R α Sushi 변이체 1가 Fc 융합 단백질은 1 μg/웰에서 Nunc Maxisorp 96-웰 마이크로플레이트의 웰 상으로 코팅되었다. 4°C에서 밤샘 인큐베이션 및 1% BSA로 차단 후에, IL-2 S125I 1가 Fc 융합 단백질인 P-0689의 연속 희석이 100 μl/웰에서 각각의 웰에 첨가되었다. 실온에서 1-시간 인큐베이션 다음에, 1 μg/ml에서 100 μl/웰의 비오틴 항-IL2 항체 클론 B33-2(BD biosciences)는 각각의 웰에 첨가되었고 1 시간 동안 실온에서 인큐베이션되었다. 그 후에, 1:500 희석에서 100 μl/웰의 Avidin-HRP(BioLegend)는 각각의 웰에 첨가되었고 30분 동안 인큐베이션되었다. 최종적으로, 100 μl TMB 기질이 각각의 웰에 첨가되었으며; 플레이트는 실온에서 현상되었고, 100 μl/웰의 정지액이 첨가되었다. 흡광도 450 nm에서 결정되었고 곡선은 프리즘 소프트웨어(GraphPad)를 사용하여 피팅되었다.

[0369] 표 15에 요약되고 도 33에 예시된 바와 같이, IL-2R α 아미노산 치환 Y43A, L42G, 및 R36A 모두는 IL-2와의 상

호작용을 교란시키는 것을 야기하였다. Y43A는 IL-2에 대한 결합에서 적당한 감소(8.1배)를 야기하였고, R36A 돌연변이는 결합 EC₅₀에서 보다 급격한 346배의 감소를 산출하였고, L42G 돌연변이는 IL-2에 대한 결합 상에 중간의, 또는 35배의 감소를 야기하였다.

표 15

[0370]

IL-2에 대한 결합에 대한 IL-2R α 아미노산 변화의 영향

단백질 ID	IL-2R α 치환	EC ₅₀ (nM)	w/t IL-2R α 대비 EC ₅₀ 배수 변화
P-0757	w/t	0.26	1.0
P-0751	Y43A	2.1	8.1
P-0752	L42G	9.2	35
P-0753	R36A	90	346

[0371]

위의 3개의 IL-2R α 변이체는 그들의 야생형 카운터파트와 함께 4개의 Teff IL-2 Fc VitoKine 분자를 구성하기 위해 사용되었으며, 이 모두는 D2 도메인으로서 단량체 IL-2 S125I(야생형 등가물) 및 15-아미노산 MMP2/9-절단 가능 L2 링커를 포함한다. IL-2R α 변이체의 은폐 효율은, VitoKine의 이들 패널의 Fc 융합 카운터파트인, P-0689와 동등한 효능을 갖는 Fc 융합인, P-0704와 비교하여 인간 PBMC 분석에서 CD8 T 및 NK 세포 상에 Ki67 발현을 유도할 시에 그들의 효능을 평가함으로써 후속적으로 평가되었다. 데이터는 표 16에 요약되고 도 34a 및 도 34b에 예시된다.

표 16

[0372]

다양한 IL-2 VitoKine 작제물의 활성 비교

형식	단백질 ID	D3 도메인	CD8 T 세포	
			EC50 (nM)	P-0704 대비 배수 변화
Fc 융합	P-0704	N/A	3.2	1.0
Fc VitoKine	P-0701	IL-2R α w/t	~3000	~1000
Fc VitoKine	P-0754	L-2R α Y43A	144	45
Fc VitoKine	P-0756	L-2R α R36A	367	115
Fc VitoKine	P-0755	L-2R α L42G	~ 3000	~1000

[0373]

도 34에서 입증된 바와 같이, 은폐 D3 도메인으로서 VitoKine 내의 야생형 IL-2R α Sushi인 P-0701은 완전 활성 Fc 융합 카운터파트인 P-0704와 비교할 때 CD8+ T 및 NK 세포 증식을 유도할 시에 극적인 3-로그 활성 감소를 산출하였다. IL-2R α Sushi에 IL-2-결합 교란 돌연변이의 통합은 D3 도메인 은폐 효과를 약화시키고 따라서 VitoKine 활성 불활성을 감소시킬 것으로 예측되었다. 또한, 은폐 효과의 감소의 정도는 IL-2와 IL-2R α Sushi 변이체 사이의 결합 강도의 축소의 레벨과 상관될 것이라고 예상되었다.

[0374]

도 34a 및 표 16에 도시된 바와 같이, 이들 각각의 Fc VitoKine(P-0754 및 P-0756) 내의 D3 도메인으로서 IL-2R α Sushi 변이체 Y43A 및 R36A는 약화된 은폐 효과를 나타냈고 따라서 CD8 T 세포 증식을 유도할 시에 P-0701과 비교하여 VitoKine 활성 불활성을 감소시켰다. 동일한 활성 경향은 NK 세포에서 관찰되었다(도 34b). 그럼에도 불구하고, IL-2R α Sushi 변이체 Y43A는 IL-2에 대한 결합을 단지 보통으로 감소시킨 반면(8.1배), R36A 치환은 IL-2 결합에서 훨씬 더 심오한 346배 감소를 야기하였지만, 이들 각각의 VitoKine은 유사하게 약화된 은폐 효과를 나타냈으며, 이는 은폐 효과의 감소의 정도가 IL-2와 IL-2R α Sushi 변이체 사이의 결합 강도 축소의 수준과 상관되어야 한다는 예측을 반박하였다. 더욱 놀라운 것은, IL-2에 대한 결합에서의 35배 감소에도 불구하고, IL-2R α Sushi L42G 변이체는 그것의 야생형 카운터파트와 비교하여 그것의 은폐 효과를 손상시키지 않았고 따라서 그것의 대응하는 VitoKine인 P-0755의 활성 불활성을 거의 전부 유지하였다(도 34a 및 도 34b). IL-2R α에 IL-2-교란 돌연변이의 통합은 은폐 효과 상에 다양한 수준의 영향을 나타내고 결합 강도 변화의 정도와 상관되지 않는다는 실험적 관찰은 예상되지 못하였지만 다수의 실험에서 확인되었다. 이것은 IL-2와 IL-2R α 도메인 사이의 공간 수준에서 최적의 상호작용을 수반할 수 있다. IL-2R α Sushi L42G 변이체는 대응하는 VitoKine의 활성 불활성을 유지하기 위한 그것의 유지된 은폐 효과로 인해 IL-2 VitoKine에 대한 바람직한 D3 도메인으로서 선택되는 반면 IL-2에 대한 그것의 약화된 결합으로 인해 완전 활성을 달성하기 위해 생체내 단백질분해

시에 쉽게 멀리 확산할 수 있다. 반면에, IL-2R α 변이체, 예를 들어, R36A는 원하는 항종양 효율과 원하지 않는 전신 독성 사이의 최적의 균형을 달성하기 위해 IL-2 VitoKine 내재적 기저 활성을 조정하는 것이 바람직할 때 D3 도메인으로서 사용될 수 있다.

[0375] 추가적으로, D2 도메인으로서 IL-2 P65R 및 D3 도메인으로서 야생형 IL-2R α Sushi(P-0745), IL-2R α Sushi Y43A(P-0807), IL-2R α Sushi L42G(P-0808), 또는 IL-2R α Sushi R36A(P-0809)를 포함하는 IL-2 Fc VitoKine은 구성되었고 CD8 T 및 NK 세포 증식을 유도할 시의 활성화에 대해 평가되었다. 도 35a 및 도 35b에 도시된 바와 같이, 모든 VitoKine은 VitoKine의 이들 패널의 카운터파트 Fc 용합인 P-0704와 비교할 때 비슷한 10 내지 20배의 활성화 감소를 나타냈다. P65R 돌연변이가 IL-2R α 에 대한 IL-2 결합을 폐지하였음에 따라, 보통의 은폐 효과는 IL-2와 IL-2R α Sushi 사이의 공간적인 보완으로 인해 가능성이 있었고 IL-2R α 내의 임의의 추가적인 IL-2-교란 돌연변이는 은폐 효과에 임의의 추가적인 영향을 야기하지 않았다.

[0376] 또한, D2 도메인으로서 IL-2 및 D3 도메인으로서 IL-2R α Sushi L42G를 포함하는 IL-2 Fc VitoKine P-0755는 실시예 15에 상세화된 방법에 따른 시험관내 MMP-2 절단을 통해 활성화되었고 인간 PBMC 분석에서 평가되었다. D3 도메인의 절단 및 확산 후에, 활성화된 P-0755는 수 개의 여분의 잔기가 프로테아제 기질의 일부로서 사용되고 IL-2 모이어티의 C-말단에 남아 있는 그것의 Fc 용합 카운터파트 P-0689과 유사하다. 도 36a 및 도 36b에서 입증된 바와 같이, P-0755는 VitoKine으로서 3 로그에 가까운 활성화 감소를 달성하였고 CD8 T 및 NK 세포를 포함하는 효과기 세포의 자극 증식에서 완전 효능을 회복시키기 위해 활성화될 수 있었다.

[0377] 요약하면, 은폐 D3 도메인으로서 IL-2R α Sushi 변이체를 포함하는 예시적 Teff IL-2 Fc VitoKine이 구성되고 평가되었다. IL-2R α Sushi L42G 변이체는 VitoKine에서 그것의 유지된 야생형 은폐 효과 및 IL-2에 대한 그것의 약화된 결합으로 인해 단백질분해 시 완전 활성화를 달성하기 위해 확산할 더 높은 준비로 인해 바람직한 D3 도메인으로서 선택되었다. 감소된 은폐 능력을 갖는 다른 IL-2R α Sushi 돌연변이는 더 높은 IL-2 VitoKine 내재적 기저 활성이 원하는 항종양 효능과 원하지 않는 전신 독성 사이의 최적의 균형을 획득하는 것이 바람직할 때 채택될 수 있다.

[0378] 실시예 18

[0379] 항체 VitoKine의 구성, 발현, 및 정제

[0380] 제조항 항체-사이토카인 용합 단백질(면역사이토카인)의 사용은 그들을 질환의 부위에 표적화함으로써 사이토카인의 치료 인덱스를 향상시키는 것을 약속한다. 그러나, 완전 활성 사이토카인을 항체에 융합시키는 것은 말초 활성화 및 종양 표적화의 부족을 야기할 수 있다. 의도된 치료 부위에서의 활성화 전에 VitoKine의 활성 불활성은 항체 VitoKine을 신규하고 획기적인 형태의 면역사이토카인으로 만든다. 종양-표적화 항체에 더하여, 기존 반응을 강력하게 하기 위해 종양 미세환경 또는 면역-자극 항체에서 면역억제 효과를 바이패스하는 면역 관문 차단 항체는 또한 항체 VitoKine을 구성하기 위해 사용될 수 있으며, 이는 종양에 대한 면역계의 활성의 추가적인 향상을 야기할 수 있다. 또한, 염증성 사안 부위를 표적화하는 항체 VitoKine은 항-자가면역 및 만성 염증성 장애를 치료하기 위해 이용될 수 있다.

[0381] 이러한 개념에 따라, D2 도메인으로서 야생형 또는 변이체 IL-15 또는 야생형 또는 변이체 IL-2를 포함하는 항체 VitoKine 단백질이 구성되었다. 예시적 항체는 다양한 인간/인간화된 PD-1 길항제 항체(서열번호: 195-198 및 275-278)를 포함하는 다양한 PD-1 길항제 항체, PD-L1 차단 항체 아테졸리주맵(서열번호: 279-280), 항-CTLA4 항체 이필리무맵, 작용성 CD40 항체 R07009789, 파이프록틴의 추가-도메인에 지향되는 L19를 포함하는 종양-항원-표적화 항체, CD20에 지향되는 리툭시맵, Her-2에 지향되는 헤르셉틴, EGFR에 지향되는 세록시맵, 종양-표적화 및 유지를 위한 항-FAP 항체(서열번호: 193-194), 및 인테그린 $\alpha 4 \beta 7$ 에 대한 항-염증 항체 베돌리주맵 및 TNF α 에 대한 휴미라를 포함한다. 예시적 항체 VitoKine의 서열은 서열번호: 128-146, 180-181, 281-286, 296-297, 및 303-306로서 열거된다.

[0382] 유전자 합성, 발현 벡터 구축, 및 단백질 생산, 정제, 및 특성규명은 실시예 1에서 상세화된 동일한 절차를 따라 수행되었다. 예시적 IL-15 및 IL-2 항체 VitoKine은 그들의 카운터파트 Fc VitoKine과 유사한 발현 프로파일, 예컨대 생산성 및 응집 성향을 나타냈다.

[0383] 실시예 19

[0384] IL-15 항체 VitoKine의 생체의 기능성 생체활성 평가

[0385] 예시적인 항-PDL1 항체 IL-15 VitoKine P-0485(서열번호: 180 및 181)의 생체활성은 IL-15 VitoKine 화합물로

인간 PBMC의 처리 후에 CD8+ T 세포(도 37a) 및 NK 세포(도 37b)에서 Ki67 발현을 측정함으로써 시험되었다. P-0485는 그것의 Fc VitoKine 카운터파트 P-0315과 동일한 L1 및 L2 링커 그리고 D2 및 D3 도메인을 공유한다. P-0485는 약간 더 높은 효능을 갖는 것으로 나타났으며, 이는 PD-L1 차단에 의한 림프구 활성화로부터 기여될 수 있다.

[0386] 실시예 11에서 입증된 바와 같이, IL-15 Fc VitoKine의 내재적 기저 활성화는 다양한 효능의 IL-15 모이어티를 통합함으로써 조정될 수 있다. 마찬가지로, IL-15 PD-1 길항제 항체 VitoKine인 P-0875(서열번호: 196 및 284)는 D2 도메인으로서 IL-15 V63A/I68H 변이체를 사용하여 구성되었다. P-0875는 그것의 IL-15/IL-15R α Sushi 항체 융합 카운터파트 P-0870(서열번호: 196, 297, 및 5) 및 IL-15/IL-15R α Sushi Fc 융합 카운터파트 P-0773와 비교하여 인간 PBMC의 처리 다음에 CD8+ T 세포에서 Ki67 발현을 측정함으로써 시험되었다(도 38b). P-0773 및 P-0870은 18.5 nM의 EC₅₀으로 Ki67 발현을 유도할 시에 동등하게 강력하였으며, IL-15 활성화는 융합 형식에 의해 영향을 받지 않았다는 것을 시사하였다. IL-15 VitoKine 플랫폼은 일반적으로 ~1000배의 활성 약독화를 산출한다고 제안하는 본 발명의 집합 데이터로, 유도 CD8 T 세포에 대한 P-0875의 EC₅₀은 따라서 18 μ M인 것으로 추정된다. 그러한 낮은 효능의 예측은 심지어 1 μ M의 최고 시험 농도에서 P-0875에 대한 활성의 부재와 일치하며(도 38b); 그러나, P-0875의 효능은 데이터로 신뢰가능하게 외삽될 수 없다. 그 다음, P-0875 및 P-0773은 시노물구스 원숭이 PBMC에서 추가로 시험되었으며, 이는 인간 PBMC와 유사하게 준비되었다. 두 화합물은 인간 세포와 비교하여 비례적으로 향상된 생체활성을 나타냈고, 활성 곡선은 EC₅₀ 값을 신뢰가능하게 추론하는 시험 농도 범위 내에서 획득되었다(도 38c). P-0773 및 P-0875는 각각 0.259 nM 및 254 nM의 EC₅₀로 시노물구스 CD8+ T 세포에서 Ki67 발현을 유도하였다. 1000배 효능 감소는 프로토타입 IL-15 VitoKine 화합물, P-0315 대 P-0313에 기초하여 IL-15 Fc VitoKine에 대해 일관되게 입증한 IL-15 VitoKine 플랫폼을 특징으로 하였다(도 38a에 예시되는 인간 CD8+ T 세포에서 Ki67 발현을 유도할 시에 P-0313에 대해 18.6 pM 및 P-0315에 대해 16.9 pM의 EC₅₀).

[0387] 요약하면, IL-15 항체 VitoKine은 플랫폼의 특징적인 사이토카인 효능 약독화를 유지한다. 또한, IL-15 모이어티의 효능을 튜닝 다운하는 것은 대응하는 VitoKine의 내재적 기저 활성을 최소화할 수 있다.

[0388] 실시예 20

[0389] Teff IL-2 항체 VitoKine의 생체의 기능적 생체활성 평가

[0390] 예시적 Teff IL-2 항체 VitoKine은 IL-2 돌연변이 맥락 각각에서 D3 도메인 은폐 효능을 위해 제작 및 평가되었다. 모든 4개의 예시적 IL-2 항체 VitoKine인 P-0800, P-0830, P-0831, 및 P-0802는 D1 도메인으로서 항-마우스 PD1 항체(서열번호: 299 및 302) 및 D3 도메인으로서 IL-2R α Sushi L42G 변이체를 포함한다. P-0800에 IL-2 P65R, P-0830에 IL-2 P65N, P-0831에 IL-2 P65Q, 및 P-0802에 IL-2 야생형 등가물을 포함하는 1가 D2 도메인은 비-절단가능(G₄S)₃ 링커(서열번호: 112)를 통해 이중이량체 HC 사슬(서열번호: 301)의 C-말단에 융합되고, MMP-2/9 절단가능 링커(서열번호: 94)로 D3 도메인의 N-말단에 링크된다. 4개의 IL-2 항체 VitoKine 각각은 또한 서열번호: 300 및 302에 제시된 2개의 추가적인 폴리펩타이드를 함유한다. 4개의 VitoKine 작제물 각각의 IL-2 모이어티는 완전 Teff 효능을 유지하였지만, IL-2R α 에 대한 가변 수준의 결합 강도를 가졌다. 실시예 16의 표 4에 도시된 바와 같이, P65R 돌연변이는 IL-2R α 에 대한 결합을 폐지한 반면, P65N 및 P65Q는 각각 8.6배 및 43배만큼 결합 강도를 감소시켰다.

[0391] 4개의 예시적 IL-2 항체 VitoKine은 신선한 인간 PBMC에서 CD8+ T 세포(도 39a) 및 NK 세포(도 39b) 상에 용량-의존적 Ki67 발현을 유도할 시에 그들의 각각의 효능에 대해 평가되었다. 이중이량체 중쇄의 C-말단에 융합되는 1가 IL-2 P65R과 융합되는 항-마우스 PD1 항체를 포함하는 P-0782는 비교를 위해 포함되었다. P-0782, P-0800, 및 P-0802 각각은 P-0704, P-0808, 및 P-0755의 항체 융합 카운터파트이다. 도 34, 도 35, 및 도 39에 예시되는 참고 자료는 본원에 예시화되는 Fc 이거나 항체인 D1 도메인의 형식이 사이토카인 효능을 은폐할 시에 D3 도메인의 효율에 영향을 미치지 않는 것을 명백하게 입증하였다. D2 도메인이 야생형 IL-2일 때, IL-2R α -기반 D3 도메인은 ~3-로그 활성 약독화를 렌더링하며; D2 도메인이 IL-2R α 에 대한 폐지된 결합을 갖는 IL-2 변이체일 때, D3 도메인은 단지 10 내지 20배의 은폐 효과에 기여한다.

[0392] 흥미롭게도, P65N 및 P65Q에 의해 예시화되는 IL-2R α 에 대한 결합 강도에서 중간 감소를 갖는 IL-2 변이체가 D2 도메인으로서 사용되었을 때, D3 도메인은 그것이 야생형 IL-2를 용이하게 하는 것과 유사한 은폐 효율을 렌더링한다. 데이터는 CD8+ T 세포 상의 Ki67 발현의 용량-의존성 유도에 대해 도 39a 및 NK 세포 상의 Ki67 발현에 대해 도 39b에 예시되었다. NK 세포 상의 Ki67 발현 유도 시의 각각의 화합물의 EC₅₀ 값은 표 17에 추가적으로

로 요약되었다.

표 17

[0393]

다양한 IL-2 항체 VitoKine 작제물의 활성 비교

단백질 ID	D2 도메인	D3 도메인	NK 세포	
			EC50 (nM)	P-0704 대비 배수 변화
P-0782	IL-2 P65R	N/A	0.501	1
P-0800	IL-2 P65R	IL-2R α L42G	5.87	12
P-0830	IL-2 P65N	IL-2R α L42G	59.3	118
P-0831	IL-2 P65Q	IL-2R α L42G	159	317
P-0802	IL-2	IL-2R α L42G	397	792

[0394]

D2 도메인과 D3 도메인 사이의 임계 결합 친화도 및 결합 계면의 최적의 공간 배열이 Teff IL-2 VitoKine에 대한 은폐 효율을 결정할 시에 중요한 역할을 했다는 것이 가정되었다. IL-2 P65Q 변이체가 IL-2R α에 대한 유의미하게 감소된 결합 강도를 가지므로, 여전히 VitoKine으로서 불활성을 유지하기 위해 IL-2R α Sushi L42G에 의해 효율적으로 은폐될 수 있다. 생체내 프로테아제 절단 및 생체활성의 완전 회복 시에, IL-2 P65Q는 야생형 IL-2와 비교하여 Treg 세포를 자극 시에 훨씬 손상된 능력을 나타낼 것으로 예상된다(데이터 미도시). 따라서, IL-2 P65Q는 Teff IL-2 VitoKine을 구성하기 위해 선호되는 D2 도메인으로서 선택된다. 그럼에도 불구하고, 다른 돌연변이의 IL-2 변이체는 원하는 항종양 효과와 원하지 않는 전신 독성 사이의 최적의 균형을 달성하기 위해 채택될 수 있다.

[0395]

D1 도메인으로서 인간 PD-1 길항제 항체, D2 도메인으로서 IL-2 P65Q 변이체, 및 D3 도메인으로서 IL-2R α Sushi L42G 변이체를 갖는 다양한 IL-2 항체 VitoKine은 사이토카인 원자가 및 링커 조합을 가변시킴으로써 구성되었다. 표 18은 예시적 IL-2 PD-1 항체 VitoKine을 열거한다.

표 18

[0396]

D2 도메인으로서 IL-2 P65Q 및 D3 도메인으로서 IL-2R α Sushi L42G를 갖는 예시적 IL-2 PD-1 항체 VitoKine

단백질 ID	IL-2 원자가	링커		사슬 서열번호
		L1	L2	
P-0872	1가	비-절단가능	MMP-2/9 절단가능	288 + 196 + 285
P-0881	2가	비-절단가능	MMP-2/9 절단가능	289 +196
P-0928	2가	MMP-14 절단가능	MMP-2/9 절단가능	290 +196
P-0929	2가	MMP-2/9 절단가능	MMP-14 절단가능	291 +196

[0397]

예시적 IL-2 PD-1 항체 VitoKine인 P-0872 및 P-0929는 벌크 D1 도메인의 맥락에서 프로테아제 절단 효율에 대해 추가로 평가되었다. P-0872는 1가 IL-2 모이어티 그리고 D2 도메인 및 D3 도메인을 연결하는 단일 MMP-2/9 절단가능 링커(서열번호: 94)를 함유한다. P-0872는 실시예 15에 상세화되는 프로토콜에 따라 MMP-2 프로테아제에 의해 소화되었다. 그 다음, 소화된 샘플은 단백질 A와 결합-용리 모드로 정제되었고, 용리된 샘플은 환원된 SDS-PAGE 겔에서 분석되었고 그것의 생물학적 기능은 생체의 기능적 분석에서 분석되었다.

[0398]

도 40a에 도시된 바와 같이, P-0872의 D3 도메인은 효율적이고 완전히 절단되어 도 2b에 예시된 활성 형태 2(P-0972-Activ.)를 산출하였고, 신선한 인간 PBMC에서 CD8+ T 세포 상의 용량-의존적 Ki67 발현을 유도할 시에 비-VitoKine IL-2 PD-1 항체 융합 카운터파트 P-0879(서열번호: 285 및 296)와 비교가능한 효능에 의해 예시된 바와 같은 활성의 완전 회복을 야기하였다(도 40b).

[0399]

다른 대표적인 IL-2 항체 VitoKine인 P-0929는 2가 IL-2 모이어티 및 D1 도메인 및 D3 도메인을 연결하는 MMP-2/9 절단가능 링커 및 D2 도메인 및 D3 도메인을 연결하는 MMP-14 절단가능 링커(서열번호: 298)를 포함하는 이중 프로테아제 절단가능 링커를 함유한다. P-0929는 MMP-2 소화를 위한 유사한 프로토콜에 따라 MMP-14 프로테아제로 절단되었다. 소화된 샘플은 단백질 A를 사용하여 정제되었고 관류된 및 용리된 샘플 둘 다는 환원된 SDS-PAGE 겔에서 분석되었다.

- [0400] 도 41a에 예시되는 SDS-PAGE 겔 픽처는 MMP-14 프로테아제가 MMP-2/9 및 MMP-14 기질 펩타이드 둘 다를 인식하고 효율적으로 절단할 수 있고 활성 형태 2의 부재에서 활성 형태 1 및 활성 형태 3을 산출하였다는 것을 입증하였다. 이러한 관찰은 MMP 기질이 MMP 패밀리의 한 멤버에 대해 낮은 특이성을 갖고 있다는 사실에 동의했다. 샘플 내의 절단된 D3 도메인의 존재는 정제 계획(scheme)으로 인한 것이었고 D3 도메인이 절단 후 멀리 확산하지 않았다는 것을 나타내지 않았다. 그 다음, 활성 형태 1 및 3을 함유하는 단백질 A 관류된 샘플(P-0929-Activ.)은 인간 PBMC에서 분석되었다. 도 41b에 도시된 바와 같이, 활성화된 P-0929는 1가 비-VitoKine IL-2 PD-1 항체 융합 카운터파트 P-0879보다 심지어 보다 강력하게 CD8+ T 세포 상의 용량-의존적 Ki67 발현을 유도한다. 요약하면, IL-2R α 에 대한 손상된 결합을 갖는 Teff IL-2의 생체활성은 IL-2 항체 VitoKine 형식에 효과적으로 은폐되고 단백질분해로 쉽게 회복될 수 있다. 이중 프로테아제 절단가능 링커의 경우, 2개의 절단가능 링커의 서열 및 선택은 상이한 질환 징후 및/또는 단계에 적응하도록 추가로 최적화될 수 있다.
- [0401] 실시예 21
- [0402] 생체내 IL-15 변이체 항체 VitoKine의 평가
- [0403] D2 도메인으로서 약독화된 생물학적 활성을 갖는 IL-15 변이체를 갖는 IL-15 VitoKine의 목적은 전신 표적 상(on-target) 독성 및 원하지 않은 항원 싱크를 추가적으로 최소화하여 생체이용률을 개선하고 치료적 윈도우를 향상시키기 위해 VitoKine의 내재적 기저 활성을 조절하는 것이다. 이러한 가설을 평가하기 위해, IL-15 항체 VitoKine P-0869는 생체내에서 시험되고 있다. P-0869는 D1 도메인으로서 대리 마우스 PD-1 항체(서열번호: 299 및 302), D2 도메인으로서 IL-15 V63A/I68H 변이체(서열번호: 213), 비-절단가능 L1 링커 및 MMP-2/9 절단가능 L2 링커(서열번호: 95), 및 D3 도메인으로서 IL-15R α Sushi(서열번호: 5)를 포함한다. 실시예 11 및 표 13에서 입증된 바와 같이, IL-15 아미노산 치환 V63A/I68H는 생체의 CD8+ T 세포 상의 Ki67 발현을 유도할 시에 약 2 로그의 효능 감소를 산출하였다. 또한, P-0869의 인간 PD-1 항체 카운터파트인 P-0875는 신선한 인간 PMBC에서 1 μ M의 최고 시험 농도에서 검출가능한 생물학적 활성을 나타내지 않았으며(도 38b), VitoKine의 유의미하게 감소된 내재적 기저 활성을 제시하였다.
- [0404] 음성 대조군으로서 비이클(PBS)과 함께 P-0869는 1, 3, 5 및 mg/kg 용량에서 건강한 BALB/c 마우스(8-10 주령, n = 6/그룹)로 하나의 단일 복강내(i.p.) 주사로 주어졌다. IL-15 V63A/I68H 변이체/IL-15R α Sushi Fc 융합 단백질인 P-0773(서열번호: 227 및 5)은 양성 대조군으로서 포함되었고 0.5 mg/kg에서 단일 복강내 주사로 투약되었다. 혈액 샘플은 면역표현형을 위해 투약 전(-1일) 또는 투약 후 3, 5, 및 7일째에 수집되었다. IL-15 VitoKine 플랫폼에 기초하여, P-0869는 유의미하게 감소된 기저 활성으로 인해 심지어 매우 높은 투약 수준에서 표적화된 림프구 집단의 매우 최소한의 전신 활성화 및 확장을 나타낼 것으로 예상된다.
- [0405] P-0869는 마우스 CT26 폐 전이 모델, 확립된 피하 CT26 종양 모델, 및 확립된 피하 MC38 췌장 결장암 모델을 포함하는 다양한 마우스 동계(syngeneic) 모델에서 추가로 시험되고 있다. 실험 절차는 실시예 9 및 10에서 설명되는 것과 유사하다. 약독화된 D2 도메인을 갖는 IL-15 항체 VitoKine이 고용량에서 최소 전신 사이토카인 활성으로 종양 성장 억제를 나타낼 것으로 예측된다. 의도된 치료 부위에서 활성화 전에 VitoKine의 활성 불활성은 항체 VitoKine을 신규하고 혁신적인 형태의 면역사이토카인으로 만든다. D2 도메인의 효능을 튜닝 다운함으로써 VitoKine 기저 활성의 감소는 사이토카인과 표적화 항체 사이의 화학양론적 균형의 확립을 추가로 용이하게 하여 최적의 투약을 달성한다.
- [0406] 실시예 22
- [0407] 생체내 Teff IL2 항체 VitoKine의 평가
- [0408] Teff IL2 항체 VitoKine인 P-0831은 실시예 21에서 설명된 바와 같이 유사하게 생체내에서 평가되었다. P-0831은 D1 도메인으로서 항-마우스 PD1 항체(서열번호: 300, 301 및 302), D2 도메인으로서 IL-2 P65Q/S125I 변이체(서열번호: 240), 및 D3 도메인으로서 IL-2R α Sushi L42G 변이체(서열번호: 268)를 포함한다. P-831은 또한 비-절단가능 L1 링커(서열번호: 112) 및 15-아미노산 MMP2/9 절단가능 링커(서열번호: 94)를 함유한다. 단량체 IL-2 모이어티는 완전 Teff 효능을 유지하지만, IL-2R α 에 대한 유의미하게 감소된 결합 강도(43배)를 가지며, 이는 원하지 않는 Treg 서브세트의 자극을 낮출 것으로 예상된다. 실시예 20에서 설명된 바와 같이, P-0831의 D3 도메인은 IL-2 활성을 효율적으로 은폐시켰고 1000배 가까운 효능 감소를 렌더링하였다(도 39).
- [0409] P-0831은 마우스 CT26 폐 전이 모델, 확립된 피하 CT26 종양 모델, 및 확립된 피하 MC38 췌장 결장암 모델을 포함하는 다양한 마우스 동계 모델에서 추가로 시험되고 있다. 실험 절차는 실시예 9 및 10에서 설명된 것과 유사하다.

- [0410] 수 개의 IL-2 항체 VitoKine P-0922A, P-0928A, P-0929A, 및 그들의 비-절단가능 카운터파트인 P-0877은 확립된 피하 MC38 쥐과 결장암 모델에서 추가로 시험되었다. 모든 4개의 VitoKine은 D2 도메인으로서 IL-2 P65Q/S125I 변이체(서열번호: 240) 및 D3 도메인으로서 IL-2R α Sushi L42G 변이체(서열번호: 268)를 포함한다. P-0922A 및 P-0929A는 D1 도메인으로서 동종이량체 중쇄(서열번호: 299 및 302)를 갖는 대리 마우스 PD1 길항제 항체를 포함하는 반면 P-0928A 및 P-0877은 D1 도메인으로서 이종이량체 중쇄(서열번호: 300, 301 및 302)를 갖는 대리 마우스 PD1 길항제 항체를 함유한다. P-0922A의 L1 및 L2 링커는 각각 비-절단가능 (G₄S)₃(서열번호: 112) 및 절단가능(서열번호: 94)이다. P-0928A의 L1 및 L2 링커는 각각 서열번호: 298 및 서열번호: 94를 갖는 둘 다 절단가능하다. P-0929A의 L1 및 L2 링커는 각각 서열번호: 94 및 서열번호: 298을 갖는 둘 다 절단가능하다. P-0877은 2개의 비-절단가능 (G₄S)₃(서열번호: 112) 링커를 함유한다. 간단히, 5×10^5 MC38 쥐과 결장암 세포는 7-주령 암컷 C57BL/6 마우스에 피하로 이식되었다. 비히클 또는 VitoKine으로의 복강내 투약은 종양이 $50-80\text{mm}^3$ 종양 볼륨에 도달했을 때 개시되었다. 7 마우스/그룹이 있었고 종양 볼륨은 격주로 모니터링되었다. 도 46은 치료 후 7일째 각각의 그룹의 개별 마우스의 종양 볼륨을 도시한다. 비히클과 비교하여, 절단가능 IL-2 항체 VitoKine P-0922A, P-0928A, 및 P-0929A 모두는 현저하고 유사한 종양 성장 억제(75-80%의 TGI)를 입증한 반면 그들의 비-절단가능 카운터파트 P-0877은 아마도 PD-1 길항제 활성으로 인해 47%의 TGI로 종양 성장을 억제할 시에 상대적으로 더 약하지만 여전히 유의미한 효과를 입증하였다. 절단가능 VitoKine이 P-0877보다 현저하게 더 양호한 항-종양 효능을 입증했다는 사실은 절단가능 IL-2 항체 VitoKine에서 하나 또는 두 링커의 단백질 분해 절단 및 종양 또는 종양 미세환경에서 또는 그 주위에서 IL-2의 활성 형태의 후속 방출이 비-절단가능 카운터파트에 비해 절단가능 VitoKine의 생체내 효능 우월성에 아마도 기여했다는 것을 시사하였다.
- [0411] 의도된 치료 부위에서 활성화 전에 VitoKine의 활성 불활성은 항체 VitoKine을 신규하고 혁신적인 형태의 면역 사이토카인으로 만들고 사이토카인과 표적화 항체 사이의 화학양론적 균형의 확립을 추가로 용이하게 하여 최적 투여를 달성한다.
- [0412] P-0831은 마우스 CT26 폐 전이 모델, 확립된 피하 CT26 종양 모델, 및 확립된 피하 MC38 쥐과 결장암 모델을 포함하는 다양한 마우스 동계 모델에서 추가로 시험되고 있다. 실험 절차는 실시예 9 및 10에서 설명되는 바와 유사하다. IL-2 항체 VitoKine은 고용량에서 최소 전신 사이토카인 활성화로 종양 성장 억제를 나타낸 것으로 예측된다. 의도된 치료 부위에서 활성화 전에 VitoKine의 활성 불활성은 항체 VitoKine을 신규하고 혁신적인 형태의 면역사이토카인으로 만들고 사이토카인과 표적화 항체 사이의 화학양론적 균형의 확립을 추가로 용이하게 하여 최적 투여를 달성한다.
- [0413] 실시예 23
- [0414] 생성된 프로테아제-활성가능 불활성 IL-15 또는 IL-2 융합 단백질에 대한 IL-2R β -기반 차단 펩타이드
- [0415] 프로테아제-활성가능 불활성 IL-15 또는 IL-2 융합 단백질을 생성하는 상이한 접근법은 차단 펩타이드(예를 들어, IL-2R β -기반 차단 펩타이드)를 절단가능 링커에 의해 IL-15 또는 IL-2에 유전학적으로 융합시키는 것이다. 탐구된 차단 펩타이드는 IL-15 및 IL-2와 직접 접촉하는 주요 잔기를 함유하는 2개의 IL-2R β 루프(서열번호: 97 및 98)에 기초한다. 표 19에 제시되는 펩타이드는 이들 2개의 루프의 서열에 기초한다.

표 19

펩타이드	펩타이드 서열	서열번호:
L01	LGAPDSQKLTTVDIV	97
L02	EISQASHYFERHL	98
L03	CEISQASHYFERHLC	99
L04	LGAPDSQKLTTVDIVGGGGGGGGGEISQASHYFERHL	100
L05	KPFENLRMAPIS	101
P1	GGGSLGGSGRSANAILEGGGSGGGSGGGSIYNCEISQASHYFERHLCYSI	102
P2	GGGSLGGSGRSANAILEGGGSGGGSGGGSIYNCELHREFYHSAQSIEWCYSI	103
P3	GGGSLGGSGRSANAILEGGGSGGGSGGGSETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLCPGH	104
P1'	QQQSGQCCEISQASHYFERHLCYSIGSSGGSGGGSGGSLSGRSDNHGSSGT	105
P3'	QQQSGQCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLCPGHGSSGGSGGSGGSLSGRSDNHGSSGT	106

[0416]

[0417]

표 19의 5개의 펩타이드인 L01 내지 L05(서열번호: 97-101)는 합성되었고 ELISA 형식에서 IL-15에 대한 그들의 결합에 대해 평가되었다. 간단히, IL-15/IL-15RaSushi+ Fc 융합 단백질인 P-0153(서열번호: 44 및 46)은 1 μ g/웰에서 Nunc Maxisorp 96-웰 마이크로플레이트의 웰 상에 코팅되었고 100 μ M에서 시작하는 바이오티닐화된 펩타이드의 3배 연속 희석이 각각의 웰에 첨가 되었다. 제조자의 권고된 농도에서의 스트렙타비딘-HRP 복합체는 첨가되었고 신호는 TMB 기질에 의해 개발되었다. 도 42에 도시된 바와 같이, 특이적 결합은 L03(서열번호: 99)에 대해 관측되었으며, 이는 고리화된 루프 2(서열번호: 98)이었다.

[0418]

루프 2-기반 서열은 차단 펩타이드로서 채택되었고 IL-15 융합 단백질로 통합되었다. 절단가능 링커 및 펩타이드 스페이서의 방식에 의해 IL-15에 융합되는 IL-2R β -기반 차단 펩타이드를 함유하는 융합 단백질의 예시적 서열(서열번호: 102-106)이 표 19에 도시되며, 여기서 볼드체는 IL-15R β -기반 차단 펩타이드를 나타내고, 파형-언더라인은 절단가능 링커를 나타내고, 직선-언더라인은 스페이서 펩타이드를 나타낸다. IL-15R α Sushi+(서열번호: 5)는 공-발현되었고 차단 펩타이드-함유 IL-15 융합 단백질과 비-공유 착물화를 형성한다.

[0419]

유전자 합성, 발현 벡터 구조, 및 단백질 생산, 정제, 및 특성규명은 실시예 1에서 상세화된 동일한 절차를 따라 수행되었다. 이들 차단 펩타이드-함유 IL-15 융합 단백질은 IL-2R β 에 결합하는 그들의 능력을 평가하기 위해 ELISA 검정에서 먼저 시험되었다. 도 32에 예시된 바와 같이, P-0153와 비교하여 상이한 차단 펩타이드의 연결로 인해 결합 친화도에서 중간 정도의 감소가 있었다. 그러나, 이들 차단 펩타이드-함유 IL-15 융합 단백질에 의한, CD56+ NK 세포 또는 CD8+ T 세포를 포함하는, 면역 세포의 활성화의 발현을 평가하는 PBMC 검정은 주목할 만한 활성 감소를 입증하지 않았으며(데이터 미도시), 시험된 차단 펩타이드의 불충분한 은폐 효율을 시사한다. IL-2R β 의 전체 세포의 도메인을 포함하는 상이한 길이의 차단 펩타이드는 탐구되고 있고 더 높은 활성 은폐의 효율을 보일 것으로 예상된다. 동일한 접근법은 유사한 방식으로 IL-2에 적용될 수 있을 것이다.

[0420]

실시예 24

[0421]

VitoKine 형식은 융합 단백질 현상성을 개선한다

[0422]

자연 발생 IL-2 단백질은 매우 안정적이지 않은 경향이 있고 응집하기 쉽다는 것이 기술분야에 알려져 있다. 이것은 야생형 IL-2 Fc 융합 단백질(P-0250)이 도 44a에 도시된 SEC 크로마토그램에 의해 예시화되는 높은 응집 성향으로 낮은 수준(HEK-293F 세포에서 일시적으로 대략 3 mg/L)에서 발현했다는 우리의 실험에서 입증되었다. 4개의 IL-2 VitoKine 분자인 P-0320, P-0382, P-0362, 및 P-0379는 P-0250와 비교되었다. P-0320(서열번호: 49)은 야생형 IL-2 도메인을 함유하며 그것의 N-말단은 Fc 도메인에 융합되고, 그것의 C-말단은 IL-2R α Sushi 도메인에 링크된다. Fc 및 IL-2를 연결시키는 L1 링커는 uPA 기질 펩타이드를 포함하고 스페이서 펩타이드(서열번호: 92)를 축적하는 절단가능 링커이고, IL-2와 IL-22R α Sushi 사이의 L2 링커는 가요성 (GGGS)₃ 링커(서열

번호: 127)이다. P-0382(서열번호: 51)는 링커 서열에서만 P-0320과 다르며; P-0382의 L1 링커는 가요성 (G₃S)₂ 라이너(서열번호: 115)이고 L2 링커는 MMP-2/9 절단가능 링커(서열번호: 95)이다. P-0362(서열번호:) 및 P-0379(서열번호: 59)는 단일 점 돌연변이를 갖는 P-382와 다르다. P-0362는 IL-2R α Sushi 도메인에서 K38E 돌연변이를 함유하는 반면, P-0379는 IL-2 도메인에서 F42A 치환을 함유한다. P-0250(서열번호: 48)은 가요성 (G₃S)₂ (서열번호: 115) 링커를 사용하여 Fc의 C-말단에 융합되는 IL-2를 갖는 IL-2 Fc 융합 단백질이다.

[0423] 5 분자의 크기 배제 다이어그램이 도 33a 내지 도 33e에 예시된다. 모두 4개의 IL-2 VitoKine 작제물은 IL-2 Fc 융합 단백질에 비해 유의미하게 개선된 순도 프로파일을 갖는다는 것이 크로마토그램으로부터 매우 분명하다. P-0250은 25% 초과와 바람직하지 않은 고-분자-중량 종을 함유한다. 대조적으로, 모두 4개의 VitoKine 분자는 96% 초과와 단량체 함량을 갖는 첨예한 단량체 피크를 나타낸다. IL-2 또는 IL-2R α Sushi에서의 돌연변이인 링커 변동은 품질에 현저하게 영향을 미치지 않았다. 단백질 품질에서의 그러한 유의미한 향상은 명백하게 VitoKine에서 IL-2 α Sushi 도메인의 융합으로부터 기여되었다.

[0424] 단백질 품질에 더하여, IL-2 VitoKine의 발현 수준은 특히 Fc와 IL-2 사이에서 GS 링커 및 IL-2와 IL-2R α Sushi 사이에서 10 아미노산 MMP-2/9 활성화 링커를 갖는 VitoKine 형식에 대해 향상되었다. 단백질 발현 수준은 세포의 성장 조건으로 인한 상이한 배치 사이에서 다를 수 있지만, VitoKine의 발현 수준은 IL-2 Fc 융합 단백질보다 일관되게 다수 배 더 높다는 것은 분명하다. 표 20은 단백질 단량체 백분율과 함께 mg/L의 단백질 발현 역가를 나열한다.

표 20

단백질 ID	발현 역가 (mg/L)	SEC에 의한 단량체
P-0250	3.1	74.3%
P-0320	9.3	96.2%
P-0382	23.3	97.8%
P-0362	18.1	100%
P-0379	16.6	99.1%

[0426] 또한, IL-2에 대한 본 발명자의 공학적 노력은 또한 생물학적 활성의 완전 유지를 갖는 IL-2 Fc 융합 작제물의 현상성에서 범용 개선을 야기한 위치 125에서의 이소류신과 세린의 단일 아미노산 치환을 식별하였다. Fc 융합 형식에서 상이한 돌연변이 맥락을 갖는 야생형 IL-2 및 IL-2 변이체의 위치 125에서의 이소류신 치환은 모두 4 배 내지 11배의 향상된 발현 수준 및 균일하게 낮은 응집 성향을 야기하였다. 예시적인 분자의 응집 백분율에서 SEC 크로마토그래피에 의해 평가되는 단백질 A 정제된 물질의 순도 및 mg/L의 발현 수준이 표 21에 요약된다. 표 21의 동일한 행의 2개의 분자는 동일한 다른 아미노산 치환(들)을 공유하고 세린 또는 이소류신을 갖는 잔기 125에서만 다르다. 예로서, P-250의 IL-2-S125I 카운터파트 분자인 P-0531의 SEC 크로마토그램은 도 33f에서 더 예시된다.

[표 21]

[0428] S125I 치환은 다양한 IL-2 Fc 융합 단백질의 현상성 프로파일을 개선하였다

IL-2의 돌연변이(들)	세린-125		이소류신-125		S125I 치환에 의한 발현 배수 [↑]
	응집 % (SEC)	발현 (mg/L)	응집 % (SEC)	발현 (mg/L)	
Wild type	25.7	3.1	0.7	29.5	9.6
L19H	21.4	7.7	0.6	36.7	4.8
L19D	32.6	2.6	0	13.6	5.2
L19Y	21.7	4.0	1.0	19.3	4.8
D20T	29.4	1.4	0.5	11.7	8.4
D20E	21.1	0.7	1.7	7.9	11.3
L19H/Q126E	23.7	7.3	0.7	26.6	3.6
L19Y/Q126E	33.8	6.7	0.8	23.5	3.5

[0429]

[0430] 결론적으로, VitoKine 플랫폼은 개선된 단백질 현상성 프로파일을 유의미하게 향상시켰으며, 이는 IL-2 Fc VitoKine 작제물의 단백질 발현 증가 및 응집 성향의 실질적인 저감에 의해 입증되었다. 추가로, 유익한 IL-2 S125I 아미노산을 통합하는 IL-2(야생형 또는 변이체) VitoKine 작제물은 더 향상된 현상성 프로파일을 가질 것이다.

- [0431] 실시예 25
- [0432] VitoKine D3 도메인의 선택은 단백질 발현에 극단적으로 영향을 미칠 수 있다
- [0433] VitoKine 플랫폼은 또한 D2 도메인 또는 무관한 단백질 도메인의 동족 수용체의 변이체인 D3 도메인으로 탐구되었다. 결정 구조 분석(Wang 등, Science 310: 1159-1163, 2005)에 기초하여, IL-2R α sushi 도메인 1 및 2는 각각 교환 이벤트에 참여하고 결과는 IL-2R α 의 잔기 1-19가 스시(sushi) 도메인 2의 일부이고 잔기 102-122가 스시(sushi) 도메인 1의 일부라는 것이었다. 그러한 구조적 배열은 N-말단에서 IL-2R α (서열번호: 10) 잔기 102-122 및 C-말단에서 IL-2R α 잔기 20-68을 함유하는 IL-2R α sushi 변이체(서열번호: 147)에 반영되었다. 그러한 IL-2R α sushi 변이체는 IL-2를 갖는 대부분의 상호작용 잔기를 함유하고 추정된 구조 완전성으로 대부분의 활성을 개괄하는 것으로 예상된다. P-0320(서열번호: 49) 내의 IL-2R α sushi 도메인을 IL-2R α sushi 변이체로 대체하는 것은 IL-2 VitoKine P-0321(서열번호: 179)을 야기하였다. 예상외로, D3 도메인으로서 IL-2R α sushi 변이체로 구성되는 P-0321는 전혀 발현하지 않았거나 어떤 물질도 포획되거나 정제될 수 없는 그러한 저수준으로 발현하였다.
- [0434] 유사하게, VitoKine P-0315(서열번호: 33)의 IL-15aSushi+ 도메인은 IL-2R α sushi(서열번호: 10)로 대체되었고 결과 단백질은 P-0389(서열번호: 42)이다. P-0389는 P-0315와 비교하여 유의미하게 더 낮은 수준으로 발현하였다. 더욱 더 현저하게, 정제된 P-0389는 도 45a에 도시된 SDS-PAGE 겔 사진에서 입증된 바와 같이 주로 고분자량 응집이었다. 비교하기 위해, 카운터파트 분자 P-0315의 SDS-PAGE 겔 사진이 도 45b와 같이 도시된다. 추가적으로, 정제된 P-0389는 서열에서 MMP-2/9 기질 펩타이드의 존재에도 불구하고 MMP-2 소화에 저항성이었으며, 분자가 정확하게 폴딩되지 않았거나, 응집이 프로테아제 접근을 제한하였다는 것을 시사한다.
- [0435] 요약하면, D3는 VitoKine 작제물의 중요한 구성요소이다. 으페 모이어티로서 기능하는 것에 더하여, 그것은 긍정적 및 부정적 둘 다에서, 단백질 현상성 프로파일에 극적으로 영향을 미칠 수 있다.
- [0436] 본원에 개시 및 청구되는 모든 물품 및 방법은 본 개시를 고려하여 과도한 실험 없이 이루어지고 실행될 수 있다. 본 개시의 물품 및 방법은 바람직한 구현예의 관점에서 설명되었지만, 변형이 본 개시의 사상 및 범위로 부터 벗어나는 것 없이 물품 및 방법에 적용될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 당업자에게 명백한 모든 그러한 변형 및 등가물은, 현재 존재하는 또는 나중에 개발되는, 첨부된 청구항들에 의해 정의되는 바와 같은 본 개시의 사상 및 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 명세서에 언급되는 모든 특허, 특허 출원, 및 간행물은 본 개시가 관련되는 당업자의 수준을 나타낸다. 모든 특허, 특허 출원, 및 간행물은 모든 목적을 위해 그리고 각각의 개별 공보가 임의의 및 모든 목적을 위해 전체적으로 참고로 편입되도록 지시되는 바와 같은 동일한 정도로 전체적으로 참고로 본원에 편입된다. 본원에 적합하게 실례로 설명되는 본 개시는 본원에 구체적으로 개시되지 않는 임의의 요소(들)의 부재에서 실시될 수 있다. 따라서, 본 개시는 바람직한 구현예 및 선택적인 특징에 의해 구체적으로 개시되었지만, 본원에 개시되는 개념의 변형 및 변동은 당업자에 의해 재분류될 수 있고, 그러한 수정 및 변형은 첨부된 청구항들에 의해 정의되는 바와 같은 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 간주된다 는 것이 이해되어야 한다.
- [0437] 서열목록
- [0438] 첨부된 서열목록에 열거되는 핵산 및 아미노산 서열은, 37 C.F.R. 1.822에 정의되는 바와 같이, 뉴클레오타이드 베이스에 대한 표준 문자 약어 및 아미노산에 대한 3개의 문자 코드를 사용하여 표시된다.
- [0439] 서열번호: 1은 인간 IL-15 전구체 아미노산 서열이다.
- [0440] 서열번호: 2는 인간 IL-15 성숙한 형태의 아미노산 서열이다.
- [0441] 서열번호: 3은 IL-15 변이체 폴리펩타이드의 아미노산 서열이다.
- [0442] 서열번호: 4는 인간 IL-15R α 아미노산 서열이다.
- [0443] 서열번호: 5는 스시 도메인+ 아미노산 서열인 인간 IL-15R α 이다.
- [0444] 서열번호: 6은 인간 IL-2 전구체 아미노산 서열이다.
- [0445] 서열번호: 7은 인간 IL-2 성숙 형태의 자연 발생 아미노산 서열이다.
- [0446] 서열번호: 8은 인간 IL-2 성숙 형태의 야생형 아미노산 서열이다.
- [0447] 서열번호: 9는 인간 IL-2R α (CD25) 전구체 아미노산 서열이다.

- [0448] 서열번호: 10은 스시 도메인 아미노산 서열인 인간 IL-2R α 이다.
- [0449] 서열번호: 11은 인간 IL-2R S125I 아미노산 서열이다.
- [0450] 서열번호: 12는 인간 IL-2R β 세포외 도메인 아미노산 서열이다.
- [0451] 서열번호: 13은 인간 IgG1-Fc 아미노산 서열이다.
- [0452] 서열번호: 14는 감소된/폐지된 효과기 기능 서열을 갖는 인간 IgG1-Fc이다.
- [0453] 서열번호: 15는 낚(Knob)-Fc 아미노산 서열이다.
- [0454] 서열번호: 16은 홀(Hole)-Fc 아미노산 서열이다.
- [0455] 서열번호: 17은 인간 IL-4 성숙한 형태의 아미노산 서열이다.
- [0456] 서열번호: 18은 인간 IL-7 성숙한 형태의 아미노산 서열이다.
- [0457] 서열번호: 19는 인간 IL-9 성숙한 형태의 아미노산 서열이다.
- [0458] 서열번호: 20은 인간 IL-10 성숙한 형태의 아미노산 서열이다.
- [0459] 서열번호: 21은 인간 IL-12 서브유닛 알파의 성숙한 형태의 서열이다.
- [0460] 서열번호: 22는 인간 IL-12 서브유닛 베타의 성숙한 형태의 서열이다.
- [0461] 서열번호: 23은 인간 IL-23 서브유닛 알파의 성숙한 형태의 서열이다.
- [0462] 서열번호: 24는 인간 IL-27 서브유닛 베타의 성숙한 형태의 서열이다.
- [0463] 서열번호: 25-43은 다양한 IL-15 Fc VitoKine 작제물의 아미노산 서열이다.
- [0464] 서열번호: 44는 홀(Hole)-Fc-IL-15 융합 단백질의 아미노산 서열이다.
- [0465] 서열번호: 45는 낚(Knob)-Fc-IL-15 융합 단백질의 아미노산 서열이다.
- [0466] 서열번호: 46은 낚(Knob)-Fc-IL-15R α -Sushi+ 융합 단백질의 아미노산 서열이다.
- [0467] 서열번호: 47은 Fc-IL-15 S58D 융합 단백질의 아미노산 서열이다.
- [0468] 서열번호: 48은 IL-2 융합 단백질의 아미노산 서열이다.
- [0469] 서열번호: 49-65는 다양한 IL-2 Fc VitoKine 작제물의 아미노산 서열이다.
- [0470] 서열번호: 66-70은 차단 펩타이드를 포함하는 다양한 IL-15 작제물의 아미노산 서열이다.
- [0471] 서열번호: 71-87 및 157-159는 다양한 프로테아제 기질 펩타이드의 아미노산 서열이다.
- [0472] 서열번호: 88-96, 160-161, 및 298은 프로테아제 기질 펩타이드를 측정하는 다양한 스페이서 펩타이드를 포함하는 다양한 프로테아제 절단가능 링커의 아미노산 서열이다.
- [0473] 서열번호: 97-106은 다양한 차단 펩타이드 서열의 아미노산 서열이다.
- [0474] 서열번호: 107-127은 다양한 비-절단가능 링커 서열의 아미노산 서열이다.
- [0475] 서열번호: 128-146은 다양한 항체 VitoKine 작제물의 아미노산 서열이다.
- [0476] 서열번호: 147은 인간 IL-2R α 변이체 서열이다.
- [0477] 서열번호: 148-149는 Hole-Fc-IL-15 융합 작제물의 아미노산 서열이다.
- [0478] 서열번호: 150-155는 다양한 IL-2 Fc VitoKine 작제물의 아미노산 서열이다.
- [0479] 서열번호: 156은 감소된/폐지된 효과기 기능 및 연장된 반감기 서열을 갖는 인간 IgG1-Fc이다.
- [0480] 서열번호: 162-165는 다양한 IL-15 Fc VitoKine 작제물의 아미노산 서열이다.
- [0481] 서열번호: 166은 감소된/폐지된 효과기 기능 및 연장된 반감기 서열을 갖는 인간 IgG1-Fc이다.
- [0482] 서열번호: 167은 연장된 반감기 아미노산 서열을 갖는 낚(Knob)-Fc이다.

- [0483] 서열번호: 168은 연장된 반감기 아미노산 서열을 갖는 홀(Hole)-Fc이다.
- [0484] 서열번호: 169-174은 다양한 IL-15 Fc VitoKine 작제물의 아미노산 서열이다.
- [0485] 서열번호: 175-178은 다양한 IL-15 Fc 융합 작제물의 아미노산 서열이다.
- [0486] 서열번호: 179는 IL-2 Fc VitoKine 작제물의 아미노산 서열이다.
- [0487] 서열번호: 180-181은 항체 IL-15 VitoKine 작제물의 아미노산 서열이다.
- [0488] 서열번호: 182-192는 아미노산 결실, 삽입, 및/또는 치환을 포함하는 다양한 IL-15 변이체 폴리펩타이드의 아미노산 서열이다.
- [0489] 서열번호: 193-194는 인간화된 항-FAP 항체의 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열이다.
- [0490] 서열번호: 195-196은 인간화된 PD-1 길항제 항체의 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열이다.
- [0491] 서열번호: 197-198은 인간 PD-1 길항제 항체의 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열이다.
- [0492] 서열번호: 199-215는 다양한 IL-15 변이체 폴리펩타이드의 아미노산 서열이다.
- [0493] 서열번호: 216-229는 다양한 IL-15 변이체 Fc 융합 작제물의 아미노산 서열이다.
- [0494] 서열번호: 230-231은 다양한 IL-15 Fc VitoKine 작제물의 아미노산 서열이다.
- [0495] 서열번호: 232-247은 다양한 IL-2 변이체 폴리펩타이드의 아미노산 서열이다.
- [0496] 서열번호: 248-266은 다양한 IL-2 변이체 Fc 융합 작제물의 아미노산 서열이다.
- [0497] 서열번호: 267-270은 다양한 인간 IL-2R α 스시 도메인 변이체 폴리펩타이드의 아미노산 서열이다.
- [0498] 서열번호: 271-274 및 292-295는 다양한 IL-2 Fc VitoKine 작제물의 아미노산 서열이다.
- [0499] 서열번호: 275-276은 PD-1 길항제 항체의 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열이다.
- [0500] 서열번호: 277-278은 PD-1 길항제 항체의 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열이다.
- [0501] 서열번호: 279-280은 PD-L1 길항제 항체의 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열이다.
- [0502] 서열번호: 281-291은 다양한 IL-15 및 IL-2 항체 VitoKine 작제물의 아미노산 서열이다.
- [0503] 서열번호: 296은 IL-2 변이체와 융합되는 PD-1 길항제 항체 노브(knob) HC 사슬의 아미노산 서열이다.
- [0504] 서열번호: 297은 IL-15 변이체와 융합되는 PD-1 길항제 항체의 아미노산 서열이다.
- [0505] 서열번호: 299-302는 동종이량체 또는 이종이량체 중쇄를 갖는 대리 항-마우스 PD-1 항체의 아미노산 서열이다.
- [0506] 서열번호: 303-306은 다양한 IL-15 항체 VitoKine 작제물의 아미노산 서열이다.

[0507] 서열목록

인간 IL-15 전구체 서열

MRISKPHLRSSISQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCFSGALPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSM
HIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLEELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC
KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 1)

인간 IL-15 성숙한 형태의 서열

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLEELQVISLESGDASIHDTVENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 2)

인간 IL-15 S58D 류테인

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLEELQVISLESGDADIHDTVENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 3)

인간 IL-15 α 전구체 서열

MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFK
RKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGK
EPAASSPSSNNTAATTAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWELTASASH
QPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLLACYLKSRQTPPLASVEMEAMEALPVTWGTS
SRDELENCSSHL (서열번호: 4)

인간 IL-15 α 스지 도메인+

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC
RDPALVHQRPAAPP (서열번호: 5)

인간 IL-2 전구체 서열

MYRMQLLSICIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY
MPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADE
TATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (서열번호: 6)

인간 IL-2 성숙한 형태의 자연 발생 서열

APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELK
PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
(서열번호: 7)

인간 IL-2 성숙한 형태의 야생형 서열

APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELK
PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
(서열번호: 8)

[0508]

인간 IL-2R α (CD25) 전구체 서열

MDSYLLMWGLLT FIMVPGCQAE L CDDDPPEIPHATFKAMAYKEG TMLNCECKRGFRRIKSGSL
YMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPG
HCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLIC
TGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQVAVAGCV
FLISVLLLSGLTWQRRQRKSRRTI (서열번호: 9)

인간 IL-2R α Sushi

ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEG TMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCT
SSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG
QMVYYQCQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 10)

인간 IL-2 S125I 서열

APTSSTSKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT
(서열번호: 11)

인간 IL-2R β 세포외 도메인 서열

AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCCELLPVSQASWAC
NLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNIS
WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQTQYEFQVRVKPLQ
GEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDT (서열번호: 12)

인간 IgG1-Fc

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 13)

감소된/폐지된 효과기 기능을 갖는 인간 IgG1-Fc

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 14)

감소된/폐지된 효과기 기능을 갖는 인간 IgG1 Knob-Fc

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 15)

감소된/폐지된 효과기 기능을 갖는 인간 IgG1 Hole-Fc

[0509]

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLVSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 16)

인간 IL-4 성숙한 형태의 서열

HKCDITLQEIITLNSLTEQKTLCTELTVTDIFAASKNTTEKETFCRAATVLRQFYSHHEKDTRCL
GATAQQFHRHKQLIRFLKRLDRNLWGLAGLNSCPVKEANQSTLENFLERLKTIMREKYSKCSS
(서열번호: 17)

인간 IL-7 성숙한 형태의 서열

DCDIEGKDGKQYESVLMVSIQQLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGMFLFRAARKLR
QFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDL
CFLKRLLEIKTCWNKILMGTKHEH (서열번호: 18)

인간 IL-9 성숙한 형태의 서열

QGCPTLAGILDINFLINKMQEDPASKCHCSANVTSCCLGIPSDNCTRPCFSERLSQMTNTTMQ
TRYPLIFSRVKSVEVLKNNKCPYFSCEQPCNQTTAGNALFLKSLLEIFQKEKMRGMGRGI
(서열번호: 19)

인간 IL-10 성숙한 형태의 서열

SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQDLNLLKESLLEDFKGYLGC
QALSEMIQFYLEEVMPPQENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRCRHRFLPCENKSKAVEQVK
NAFNKLQEKGIIKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN (서열번호: 20)

인간 IL-12 서브유닛 알파 성숙한 형태의 서열

RNLPVATPDGPMFPCLLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACL
PLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPK
RQIFLDQNMMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYL
NAS (서열번호: 21)

인간 IL-12 서브유닛 베타 성숙한 형태의 서열

IWELKKDVYVWELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLQDSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA
GQYTCHKGGEVLSHSLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTIS
TDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVGRDNKEYEYSVECCQEDSACPAAEESLPIEVMV
DAVHKLKYENYTSFFIRDIIPDPKPNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPTWSTPHSYFSLTFCVQ
VQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYSSSWSEWASVPCS
(서열번호: 22)

인간 IL-23 서브유닛 알파 성숙한 형태의 서열

RAVPGGSSPAWTQCQQLSQKLCTLAWSAHPLVGHMDLREEGDEETTNDVPHIQCGDGDGPQ
GLRDNSQFCLQRIHQGLIFYEKLGSDFITGEPSSLPPDSPVGGQLHASLLGLSLLQPEGHHWET
QQIPSLSPSQPWQRLLLRFKILRSLQAFVAVAAARVFAHGAATLSP (서열번호: 23)

[0510]

인간 TGF 베타 정숙한 형태의 서열

ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNPGASAAPCCVPQALEPLIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS (서열번호: 24)

P-0351 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDADIHDTVENLIILANNSLSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTEGSGGGGSGGGGSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLSKCIRDPAHVHQRPAAP (서열번호: 25)

P-0170 (IL-15 Fc VitoKine) 홀(Hole) 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGLGGSGRSANILENWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTEGSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLSKCIRDPAHVHQRPAAP (서열번호: 26)

P-0172 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGLGGSGRSANILENWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTEGSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLSKCIRDPAHVHQRPAAP (서열번호: 27)

P-0202 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSLSGRSDNHGGSGGGGSGNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTEGSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLSKCIRDPAHVHQRPAAP (서열번호: 28)

P-0203 (IL-15 Fc VitoKine)

[0511]

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSLGGSGRSAN
AILEGGSGGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLE
SGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGG
SGGGGGSGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN
VAHWTTPSLKCIRD PALVHQR PAPP (서열번호: 29)

P-0204 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSLGGSGRSANAILEG
GGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHD
VTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGGSGGGGSG
GGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT
PSLKCIRD PALVHQR PAPP (서열번호: 30)

P-0205 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSLGGSGRSANAILEG
GGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHD
VTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGGSGGGGSIT
CPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD
PALVHQR PAPP (서열번호: 31)

P-0206 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSLGGSGRSANAILEG
GGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHD
VTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSITCPPPM
SVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVH
QR PAPP (서열번호: 32)

P-0315 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSNWV

[0512]

NVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDADIHDTVENLIILAN
NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGLGMLSQSITCPPPMSVEH
ADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPA
PP (서열번호: 33)

P-0316 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSNWV
NVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDADIHDTVENLIILAN
NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGLGMLSQGG SITCPPPMS
VEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQR
PAPP (서열번호: 34)

P-0350 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDADIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGLGMLSQSITCPPPMSVEHADIW
VKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQR PAPP
(서열번호: 35)

P-0354 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGPLGMLSQGGGSGNWNVISDL
KKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDADIHDTVENLIILANNSLSS
NGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGRSANAITCPPPMSVEHADIWVK
SYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQR PAPP
(서열번호: 36)

P-0355 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDADIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGRSANAITCPPPMSVEHADIWV
KSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQR PAPP
(서열번호: 37)

[0513]

P-0385 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCFVSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSNWV
NVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVISLES GDADIHDTVENLIILAN
NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGPLGMLSQITCPPPMSVEHADI
WVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLSKCIRD PALVHQRPAPP
(서열번호: 38)

P-0386 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCFVSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSNWV
NVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVISLES GDADIHDTVENLIILAN
NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGPLGMLSQSITCPPPMSVEH
ADIWVKSYSLSYRERYISNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLSKSIRD PALVHQRPAP
P (서열번호: 39)

P-0387 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCFVSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSNWV
NVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVISLES GDADIHDTVENLIILAN
NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGPLGMLSQSITCPPPMSVEH
ADIWVKSYSLSYREEYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLSKCIRD PALVHQRPAP
P (서열번호: 40)

P-0388 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCFVSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSNWV
NVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVISLES GDADIHDTVENLIILAN
NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGPLGMLSQSDCGLPPDPVN
AQPALGRTSFPEDTVITYKCEESFVKIPGEKDSVICLKGSQWSDIEEFCNR (서열번호: 41)

P-0389 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK

[0514]

LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSNWV
NVIDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDADIHDTVENLIILAN
NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIEFLQSFVHIVQMFINTSGGPLGMLSQSELCCCCPPEIP
HATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQ
VTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQ
GYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 42)

P-0397 (IL-15 Fc VitoKine)

ITCPPPMSEVHADIIWKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI
RDPALVHQRPAPPGGPLGMLSQSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMK
CFLELQVISLESGDADIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIEFLQSFVHIVQ
MFINTSGGGGSLGGSGRSANAILEGGSCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(서열번호: 43)

홀(Hole)-Fc-IL-15

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCREEMTKNQVSLTCAVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGEPKSSDKTHTSPSPNWNVVISDLK
KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDADIHDTVENLIILANNSLSS
NGNVTESGCKECEELEEKNIEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 44)

노브(Knob)-Fc-IL-15

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPSSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGEPKSSDKTHTSPSPNWNVVISDL
KKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDADIHDTVENLIILANNSLSS
NGNVTESGCKECEELEEKNIEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 45)

노브(Knob)-Fc-IL-15R α -Sushi+

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPSSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGEPKSSDKTHTSPSPITCPPPMSEV
HADIIWKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQ
PAPP (서열번호: 46)

Fc-IL-15 S58D

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP

[0515]

QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGGSNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDADIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 47)

P-0250 (IL-2 Fc 융합)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
LLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT (서열번호: 48)

P-0320 (IL-2 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGSGRSANAILEGGSAPT
SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEE
VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGG
GGSGGGSGGGSGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTG
NSSHSSWDNQCCQTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPP
WENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG
(서열번호: 49)

P-0352 (IL-2 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGSGRSANAILEGGSAPT
SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEE
VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGG
GGSGGGSGGGSGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTG
NSSHSSWDNQCCQTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPP
WENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG
(서열번호: 50)

P-0382 (IL-2 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
LLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCD

[0516]

DPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATR
NTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVY
YQCQVGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 51)

P-0398 (IL-2 Fc VitoKine)

DKHTCPCPPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSGGG
SELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCT
TSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFV
GQMVYQCQVGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 52)

P-0362 (IL-2 Fc VitoKine)

DKHTCPCPPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCD
DPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATR
NTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVY
YQCQVGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 53)

P-0380 (IL-2 Fc VitoKine)

DKHTCPCPPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCD
DPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATR
NTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVY
YQCQVGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 54)

P-0384 (IL-2 Fc VitoKine)

DKHTCPCPPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCD

[0517]

DPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLNCECKRGFRRIKSGSLAMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATR
NTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVY
YQCQVGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 55)

P-0400 (IL-2 Fc VitoKine)

DKHTTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSTKKTQLQLEH
LLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCDD
DPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLNCECKRGFRRIESGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATR
NTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVY
YQCQVGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 56)

P-0404 (IL-2 Fc VitoKine)

DKHTTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSTKKTQLQLEH
LLLELQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCDD
DPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLNCECKRGFRRIESGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATR
NTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVY
YQCQVGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 57)

P-0399 (IL-2 Fc VitoKine)

DKHTTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSTKKTQLQLEH
LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSIITCPP
PMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAL
VHQRPAAP (서열번호: 58)

P-0379 (IL-2 Fc VitoKine)

DKHTTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSTKKTQLQLEH
LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCDD
DPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATR

[0518]

NTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVY
YQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 59)

P-0381 (IL-2 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSTTKTQLQLEH
LLDLQMILNGINNYKNPKLTEMFTAKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCDD
DPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATR
NTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVY
YQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 60)

P-0383 (IL-2 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSTTKTQLQLEH
LLDLQMILNGINNYKNPKLTEMFTAKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCDD
DPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATR
NTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVY
YQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 61)

P-0329 (IL-2 Fc VitoKine)

ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCT
SSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG
QMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGGGGSGGGGGSGGGGSAPTS
SSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEV
LNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFSQSIISTLTGGG
GSLGGSGRSANAILEGGSCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 62)

P-0401 (IL-2 Fc VitoKine)

ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCT
SSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG
QMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGGGPLGMLSQSAPTSSSTKKT
QLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQS
KNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF
NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK

[0519]

AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 63)

P-0402 (IL-2 Fc VitoKine)

ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCT
SSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG
QMYYYQCQVGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGGGSGPLGMLSQGGGSAPTS
SSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKPLEEV
LNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGG
SGGGGSGGGGSGGGGSCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP
PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 64)

P-0403 (IL-2 Fc VitoKine)

ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCT
SSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG
QMYYYQCQVGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGGGSGPLGMLSQAPTSSSTKKT
QLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQS
KNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTAEAAAKEAA
AKEAAAKACPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 65)

홀(Hole)-Fc-15p1

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCREEMTKNQVSLTCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLVSK
LTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGEPKSSDKTHTSPSPNWNVISDLK
KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN
GNVTESGCKECELEEKNIEFLQSFVHIVQMFINTSGGGSLGGSGRSANAILEGGGSGGGSG
GSIYNCEISQASHYFERHLCYSI (서열번호: 66)

홀(Hole)-Fc-15p2

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCREEMTKNQVSLTCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLVSK
LTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGEPKSSDKTHTSPSPNWNVISDLK
KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN
GNVTESGCKECELEEKNIEFLQSFVHIVQMFINTSGGGSLGGSGRSANAILEGGGSGGGSG
GSIYNCELHREFYHSAQSIIEWCYSI (서열번호: 67)

홀(Hole)-Fc-15p3

[0520]

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGEPKSSDKTHTSPSPNWNVISDLK
KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN
GNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGSLGGSGRSANAILEGGSGGGSG
GGSETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLCPGH (서열번호: 68)

p1'-15-Fc

QQQSGQCEISQASHYFERHLCYSIGSSGGSGGGSGSLSGRSDNHGSSGTNWNVISDLKKI
EDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNG
NVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPG (서열번호: 69)

p3'-15-Fc

QQQSGQCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLCPGHGSSGGSGGGSGSLSGRSDNHGSSGT
NWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGCPPCPAPEAAGAPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCA
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 70)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
SPLGLAGS (서열번호: 71)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
EPLRLRAG (서열번호: 72)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
LSGRSDNH (서열번호: 73)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
GPLGIAGQ (서열번호: 74)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
GTAHLMGG (서열번호: 75)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
RIGSLRTA (서열번호: 76)

[0521]

프로테아제 기질 펩타이드 서열
GPLGMLSQ (서열번호: 77)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
RPSASRSA (서열번호: 78)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
PLGLAG (서열번호: 79)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
LGGSGRSANAILE (서열번호: 80)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
GGSGRSANAI (서열번호: 81)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
SGRSA (서열번호: 82)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
AANL (서열번호: 83)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
GFFY (서열번호: 84)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
GPICFRLG (서열번호: 85)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
RQAGFSL (서열번호: 86)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
HSSKLQ (서열번호: 87)

프로테아제 절단가능 링커 서열
GGGSGGGSGGGGSLSGRSDNHGGSGGGGS (서열번호: 88)

프로테아제 절단가능 링커 서열
GSSSGRSENIRTAGT (서열번호: 89)

프로테아제 절단가능 링커 서열

[0522]

GGGSGGGGSLGGSGRSANAILEGGSGGGGS (서열번호: 90)

프로테아제 절단가능 링커 서열

GGGSGGGGSLGGSGRSANAILEGGGGS (서열번호: 91)

프로테아제 절단가능 링커 서열

GGGSLGGSGRSANAILEGGS (서열번호: 92)

프로테아제 절단가능 링커 서열

GGSGPTNKVRGGS (서열번호: 93)

프로테아제 절단가능 링커 서열

GGSGPLGMLSQGGGS (서열번호: 94)

프로테아제 절단가능 링커 서열

GGPLGMLSQS (서열번호: 95)

프로테아제 절단가능 링커 서열

GGGPLGMLSQGGGS (서열번호: 96)

IL-2R β -기반 차단 펩타이드 서열

LGAPDSQKLTTVDIV (서열번호: 97)

IL-2R β -기반 차단 펩타이드 서열

EISQASHYFERHL (서열번호: 98)

IL-2R β -기반 차단 펩타이드 서열

CEISQASHYFERHLC (서열번호: 99)

IL-2R β -기반 차단 펩타이드 서열

LGAPDSQKLTTVDIVGGGGGGGGEISQASHYFERHL (서열번호: 100)

IL-2R β -기반 차단 펩타이드 서열

KPFENLRMAPIS (서열번호: 101)

IL-2R β -기반 차단 펩타이드 서열

GGGSLGGSGRSANAILEGGSGGGSGGGSIYNCEISQASHYFERHLCYSI (서열번호: 102)

IL-2R β -기반 차단 펩타이드 서열

GGGSLGGSGRSANAILEGGSGGGSGGGSIYNCELHREFYHSAQSIEWCYSI
(서열번호: 103)

[0523]

IL-2R β -기반 차단 펩타이드 서열
GGGSLGGSGRSANAILEGGSGGGSGGGSETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLCPGH
(서열번호: 104)

IL-2R β -기반 차단 펩타이드 서열
QQSGGQCNIWISQASHYFERHLCYSIGSSGGSGGGSGLSGRSDNHGSSGT
(서열번호: 105)

IL-2R β -기반 차단 펩타이드 서열
QQSGGQCNIWISQASHYFERHLEFEARTLCPGHGSSGGSGGGSGLSGRSDNHGSSGT
(서열번호: 106)

비-결단가능 링커 서열
EPKSSDKTHTSPPS (서열번호: 107)

비-결단가능 링커 서열
GGGSGGGSGGGS (서열번호: 108)

비-결단가능 링커 서열
GGGS (서열번호: 109)

비-결단가능 링커 서열
GSSGGSGGS (서열번호: 110)

비-결단가능 링커 서열
GSSGT (서열번호: 111)

비-결단가능 링커 서열
GGGSGGGSGGGSGGGS (서열번호: 112)

비-결단가능 링커 서열
AEAAAKEAAAKEAAKA (서열번호: 113)

비-결단가능 링커 서열
GGGSGGGSGGGSGGGSGGGS (서열번호: 114)

비-결단가능 링커 서열
GGGSGGGS (서열번호: 115)

비-결단가능 링커 서열
GSGS (서열번호: 116)

[0524]

비-결단가능 링커 서열
GGS (서열번호: 117)

비-결단가능 링커 서열
GGGGS (서열번호: 118)

비-결단가능 링커 서열
GGSGG (서열번호: 119)

비-결단가능 링커 서열
SGGG (서열번호: 120)

비-결단가능 링커 서열
GSGS (서열번호: 121)

비-결단가능 링커 서열
GSGSGS (서열번호: 122)

비-결단가능 링커 서열
GSGSGSGS (서열번호: 123)

비-결단가능 링커 서열
GSGSGSGSGS (서열번호: 124)

비-결단가능 링커 서열
GSGSGSGSGSGS (서열번호: 125)

비-결단가능 링커 서열
GGGSGGGGS (서열번호: 126)

비-결단가능 링커 서열
GGGSGGGSGGGGS (서열번호: 127)

인간화된 PD-1 길 항제 항체-IL-15-VitoKine-HC
QQQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFIDYEMHWVRQAPGQGLEWMGVIESETGGTAYN
QKFKGRAKITADKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCTREGITTVATTYYWYFDVWGQGTITVTS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL

[0525]

HNHYITQKSLSLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES
DVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDADIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEK
NIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGPLGMLSQSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKR
KAGTSSLTECVLNKATNAHWTTTPSLKCIRDPAHVHQRAPP (서열번호: 128)

인간화된 PD-1 길항제 항체-Lk

DVVMTQSPFLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPVPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 129)

CTLA-4 길항제 항체-IL-15-VitoKine-HC

QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNKYYA
DSVKGRTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYCCARTGWLGPFDYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNQKEYCKKVSNAKALPAIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS
CKVTAMKCFLELQVISLESGDADIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQ
SFVHIVQMFINTSGGPLGMLSQSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSS
LTECVLNKATNAHWTTTPSLKCIRDPAHVHQRAPP (서열번호: 130)

CTLA-4 길항제 항체-Lk

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLIYGAFSRATGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYKHK
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 131)

CD40 작용제 항체-IL-15-VitoKine-HC

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHWVRQAPGGGLEWMGWINPDSSGNTNY
AQKFQGRVTMTDRDTSISTAYMELNRLRSDDTAVYYCARDQPLGYCTNGVCSYFDYWGQGLTV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNQKEYCKKVSNAKALPAIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL
YTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDADIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE
LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGPLGMLSQSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNS
GFKRKAGTSSLTECVLNKATNAHWTTTPSLKCIRDPAHVHQRAPP (서열번호: 132)

CD40 작용제 항체-Lk

[0526]

DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIYSWLAWYQQKPGKAPNLLIYASTLTQSGVPSRFS
GSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQANIFPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV
YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열번호: 133)

인간화된 항-피브로넥틴 항체-IL-15-VitoKine-HC

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSFSMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSSGTYYAD
SVKGRFTISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPFYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP
LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSNWVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT
AMKCFLEELQVISLESGDADIHDTVENLILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFV
HIVQMFINTSGGPLGMLSQITCPPPMSEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTE
CVLNKATNVAHWTPSLKCIIRDALVHQRAPP (서열번호: 134)

인간화된 항-피브로넥틴 항체-Lκ

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYASSRATGIPDRFS
GSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQTGRIPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKV
YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열번호: 135)

리록시맵-IL-2-VitoKine-HC

QVQLQPGGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYN
QKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNWVGAGTTVTVSAAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKF
YMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYAD
ETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCDPPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECK
RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPM
QPVDAQSLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGK
TRWTQPQLICTG (서열번호: 136)

리록시맵-Lκ

QIVLSQSPAILSASPGKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWYATSNLASGVPVRFSGS
GSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT

[0527]

ASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNREGEC (서열번호: 137)

허접단 -IL-2-VitoKine-HC

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFINIKDTYIHVWRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADS
VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYM
PKKATELKHLCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETA
TIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGF
RRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPV
DQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW
TQPQLICTG (서열번호: 138)

허접단 -L_K

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFS
GSRSGDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNREGEC (서열번호: 139)

제특시 맵 -IL-2-VitoKine-HC

QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWRQSPGKGLEWLGVIWSSGGNTDYNTP
FTSRLSINKDNSKQVFFKMNLSQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTLLTVSAASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPK
KATELKHLCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATI
VEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFR
RIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVD
QASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWT
QPQLICTG (서열번호: 140)

제특시 맵 -L_K

DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRNGSPRLIKYASESISGIPSRFSGSG
SGDFTLSINSVESEDYADYYCQNNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA

[0528]

SVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEHKHYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 141)

인간화 된 PD-1 길 항제 항체-IL-2-VitoKine-HC

QQQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYFTDYEMHWVRQAPGQGLEWMGVIESETGGTAYN
QKFKGRAKITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTREGITTVATTYYWYFDVWGQGTITVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSKVHTFPVAVLQSSGL
YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF
KFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVLLELKGSETTFMCEY
ADETATVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCE
CKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQS
PMQPVDAQSLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTH
GKTRWTQPQLICTG (서열번호: 142)

베톨리 주맵-IL-2-VitoKine-HC

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKSGSYFTSYWMHWVRQAPGQRLEWIGEIDPSESNTNYN
QKFKGRVTLTVDISASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYDGDWYAIYWGQGTITVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSKVHTFPVAVLQSSGLYSL
SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPK
KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFM
PKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVLLELKGSETTFMCEYADETA
TIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRG
RRIESGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMPV
DQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW
TQPQLICTG (서열번호: 143)

베톨리 주맵-L_κ

DVVMTQSPSLPVPVTPGEPASISCRSSQSLAKSYGNTYLSWYLVKPGQSPQLLIYGISNRFSGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQGTHQPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 144)

휴미라-IL-2-VitoKine-HC

EVQLVESGGGLVQPGRSRLRSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWWSAITWNSGHIDYA
DSVEGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRADDTAVYYCAKVSYSLTASSLDYWGQGTITVTVSSAST

[0529]

KGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS
SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLTLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYM
PKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETA
TIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLNCECKRGF
RRIESGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPV
DQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW
TQPQLICTG (서열 번호: 145)

휴미라-L_κ

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSG
SGSGTDFLTITSLQPEDVATYYCQRYNRPAPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKV
YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 146)

IL-2R α 도메인 스왑 Sushi

GHCREPPPWENEATERIYHFVYKEGTMNLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQC
QCTSSATRN (서열 번호: 147)

홀(Hole)-Fc-IL-15 2

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSNWNVISDLKKIED
LIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV
TESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열 번호: 148)

홀(Hole)-Fc-IL-15 3

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSNWNVISDLKKIED
LIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열 번호: 149)

P-0420 (IL-2 Treg-편향 변이체|Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
LLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR

[0530]

PRDLISRINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCD
DPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIESGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATR
NTTKQVTPQPEEQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVY
YQCQVGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 150)

P-0421 (IL-2 Treg-편향 변이체 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNGVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSTSKTKQLQLEH
LLLTQMLINGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCD
DPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIESGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATR
NTTKQVTPQPEEQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVY
YQCQVGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 151)

P-0423 (IL-2 Treg-편향 변이체 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNGVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSTSKTKQLQLEH
LLLDLQMLINGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCD
DPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIESGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATR
NTTKQVTPQPEEQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVY
YQCQVGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 152)

P-0424 (IL-2 Treg-편향 변이체 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNGVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSTSKTKQLQLEH
LLNDLQMLINGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGPLGMLSQSELCD
DPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIESGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATR
NTTKQVTPQPEEQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVY
YQCQVGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 153)

P-0425 (IL-2 Treg-편향 변이체 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNGVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSTSKTKQLQLEH
LLRDLQMLINGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR

[0531]

PRDLISNINIVVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFSESIISTLTGGPLGMLSQSELCD
DPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIESGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATR
NTTKQVTPQPEEQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVY
YQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 154)

P-0426 (IL-2 Treg-편향 변이체 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
LLHDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFIESIISTLTGGSGPLGMLSQGGGS
ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIESGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCT
SSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG
QMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 155)

감소된/폐지된 효과기 기능 및 연장된 반감기를 갖는 인간 IgG1-Fc

DKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 156)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
SGRSENIRTA (서열번호: 157)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
GPTNKVR (서열번호: 158)

프로테아제 기질 펩타이드 서열
RQARAVGG (서열번호: 159)

프로테아제 절단가능 링커 서열
GGPTNKVRGS (서열번호: 160)

프로테아제 절단가능 링커 서열
GRQARAVGGS (서열번호: 161)

P-0660 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSSSGRSENIRTAGTNWVNVISDLK
KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLES GDADIHDTVENLIILANNSLSSN

[0532]

GNVTESGCKECEELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTSGGPLGMLSQSITCPPPMSVEHADIWVK
SYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAP
(서열번호: 162)

P-0488 (IL-15 Fc VitoKine)
DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGGSGGGGSSNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDADIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTSSGRSENIRTAITCPPPMSVEHADIWV
KSYLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAP
(서열번호: 163)

P-0489 (IL-15 Fc VitoKine)
DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGGSGGGGSSNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDADIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTSGGPTNKVRSITCPPPMSVEHADIW
VKSYSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAP
(서열번호: 164)

P-0661 (IL-15 Fc VitoKine)
DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGPTNKVRRGSSNWNVISDLK
KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDADIHDTVENLIILANNSLSSN
GNVTESGCKECEELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTSGGPLGMLSQSITCPPPMSVEHADIWVK
SYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAP
(서열번호: 165)

감소된/폐지된 효과기 기능 및 연장된 생체내 반감기를 갖는 인간 IgG1-Fc
DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHAHYTQKSLSLSPG (서열번호: 166)

연장된 생체내 반감기를 갖는 인간 IgG1 knob(Knob)-Fc
DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP

[0533]

QVCTLPSPREEMTKNQVSLWCLVKGFPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
 LTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHAHYTQKSLSLSPG (서열번호: 167)

연장된 생체내 반감기를 갖는 인간 IgG1 홀(Hole)-Fc
 DKHTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
 QVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSK
 LTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHAHYTQKSLSLSPG (서열번호: 168)

P-0650 (IL-15 Fc VitoKine)
 DKHTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
 QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
 LTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
 LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVISLESGDADIHDTVENLIILANNSLS
 SNGNVTESGCKECEELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTSGGPLGMLSQSITCPPPMSEHADIW
 VKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPAHVHQRPA
 PP (서열번호: 169)

P-0651 (IL-15 Fc VitoKine)
 DKHTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
 QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
 LTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
 LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVISLESGDADIHDTVENLIILANNSLS
 SNGNVTESGCKECEELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
 WVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPAHVHQRPA
 PP (서열번호: 170)

P-0662 (IL-15 Fc VitoKine) 홀(Hole) 사슬
 DKHTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
 QVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSK
 LTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSNWV
 NVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVISLESGDADIHDTVENLIILAN
 NSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTSGGPLGMLSQSITCPPPMSEH
 ADIWWKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPAHVHQRPA
 PP (서열번호: 171)

연장된 반감기를 갖는 P-0663 (IL-15 Fc VitoKine) 홀(Hole) 사슬
 DKHTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
 QVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSK
 LTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSNWV

[0534]

NVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDADIHDTVENLIILAN
NSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIFEFLQSFVHIVQMFINTSGGPLGMLSQSITCPPPMSVEH
ADIWKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPA
PP (서열번호: 172)

연장된 반감기를 갖는 P-0664 (IL-15 Fc VitoKine) 홀(Hole) 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDADIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECELEEKNIFEFLQSFVHIVQMFINTSGGPLGMLSQSITCPPPMSVEHADIW
VKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPA
(서열번호: 173)

연장된 반감기를 갖는 P-0665 (IL-15 Fc VitoKine) 홀(Hole) 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGGSSSGRSENIRTAGTNWNVISDLK
KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDADIHDTVENLIILANNSLSSN
GNVTESGCKECELEEKNIFEFLQSFVHIVQMFINTSGGPLGMLSQSITCPPPMSVEHADIWV
KSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPA
(서열번호: 174)

P-0156 사슬 1

ITCPPPMSVEHADIWKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC
IRDPALVHQRPAAGCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 175)

P-0156 사슬 2

NWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIFEFLQSFVHIVQMFINTSGCPPCPAPEAAGAPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCA
VKGFYPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 176)

벤치마크 사슬 1

NWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVQDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIFEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSEPKSSDKTHTCP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP

[0535]

REEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
EQGDVDFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 177)

벤치마크 사슬 2

ITCPPMSEVHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI
RGGGGSEPKSSDKHTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRREQMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 178)

P-0321 (IL-2 Fc VitoKine)

DKHTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCVSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSAPT
SSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEE
VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGG
GGSGGGGGGGGGSGHCREPPPWENEATERIYHFVYKEGTMNLNCECKRGFRRIKSGSLYMLC
TGNSSHSSWDNQCQCTSSATRN (서열번호: 179)

PD-L1 차단 항체-IL-15-VitoKine-HC

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYA
DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGLTVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPS
CKVTAMKCFLEELQVISLESGDADIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFL
QSFVHIVQMFINTSGGPLGMLSQSITCPPPMSEVHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTS
SLTECVLNKATNVAHWTTPSLKICIRDPALVHQRPAAP (서열번호: 180)

PD-L1 차단 항체-Lk

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYLYHPATFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 181)

인간 IL-15 결실 111-114 변이체 폴리펩타이드

NWNVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVISLESGDASIHDTVENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMF (서열번호: 182)

[0536]

인간 IL-15 결실 109-114 변이체 폴리펩타이드

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ (서열번호: 183)

인간 IL-15 결실 108-114 변이체 폴리펩타이드

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ (서열번호: 184)

N95 변이체 폴리펩타이드 후 인간 IL-15 삽입 'GS'

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNGSIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 185)

N95 변이체 폴리펩타이드 후 인간 IL-15 삽입 'GGSGG'

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNGSGGIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 186)

N-말단에서 1 아미노산 결실을 갖는 인간 IL-15 변이체

VWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
LANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 187)

N-말단에서 2 아미노산 결실을 갖는 인간 IL-15 변이체

VNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
LANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 188)

N-말단에서 3 아미노산 결실을 갖는 인간 IL-15 변이체

NVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
LANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 189)

N-말단에서 4 아미노산 결실을 갖는 인간 IL-15 변이체

VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
LANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 190)

인간 IL-15 V63A 변이체 with 2 아미노산 결실 at the N-말단

VNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTAENLI
LANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 191)

N-말단에서 2 아미노산 결실을 갖는 인간 IL-15 I68H 변이체

VNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
HLANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 192)

인간화된 항-FAP 항체 중쇄

[0537]

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGW FHPGSGSIKYA
QKFGGRVTMTADKSTSTVYME LSSLRSED TAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPG (서열번호: 193)

인간화된 항-FAP 항체 카파 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRSISTAYSIMHWYQQKPGKAPKLLIYASNLSEGVPS
RFGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQHSRELPTYFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK
HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 194)

인간화된 PD-1 길항제 항체 중쇄

EVQLVESGGGLV KPGGSLRLSCAASGFT FSSYDMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGSYTYYP
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPG (서열번호: 195)

인간화된 PD-1 길항제 항체 카파 경쇄

DIVMTQSPSLSPVTPGEPASITCKASQDVETVVAWYLQKPGQSPRLIYWASTRHTGVPDRFS
GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYSRYPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 196)

인간 PD-1 길항제 항체 중쇄

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYRFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYA
QKLQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDADYSSGSGYWGQGLTVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPK
KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG (서열번호: 197)

인간 PD-1 길항제 항체 람다 경쇄

SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKQYAYWYQQKPGQAPVMVIYKDTERPSGIPERFSG
SSSGTKVTLTISGVAEDEADYYCQSDNSITYRVFGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL

[0538]

QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSH
RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (서열번호: 198)

인간 IL-15 V63A 변이체 폴리펩타이드
NWWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTAENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 199)

인간 IL-15 V63K 변이체 폴리펩타이드
NWWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTKENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 200)

인간 IL-15 V63R 변이체 폴리펩타이드
NWWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTRENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 201)

인간 IL-15 I68H 변이체 폴리펩타이드
NWWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
HLANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 202)

인간 IL-15 I68F 변이체 폴리펩타이드
NWWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
FLANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 203)

인간 IL-15 I68Q 변이체 폴리펩타이드
NWWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
QLANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 204)

인간 IL-15 I68G 변이체 폴리펩타이드
NWWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
GLANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 205)

인간 IL-15 I68K 변이체 폴리펩타이드
NWWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
KLANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 206)

인간 IL-15 I68D 변이체 폴리펩타이드
NWWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
DLANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 207)

인간 IL-15 Q108S 변이체 폴리펩타이드
NWWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVSMFINTS (서열번호: 208)

[0539]

인간 IL-15 Q108A 변이체 폴리펩타이드

NWNVNVDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVAMFINTS (서열번호: 209)

인간 IL-15 Q108E 변이체 폴리펩타이드

NWNVNVDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS (서열번호: 210)

인간 IL-15 Q108K 변이체 폴리펩타이드

NWNVNVDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVKMFINTS (서열번호: 211)

인간 IL-15 Q108M 변이체 폴리펩타이드

NWNVNVDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLI
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVMMFINTS (서열번호: 212)

인간 IL-15 V63A/I68H 변이체 폴리펩타이드

NWNVNVDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTAENLI
HLANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 213)

인간 IL-15 V63A/I68Q 변이체 폴리펩타이드

NWNVNVDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTAENLI
QLANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 214)

인간 IL-15 V63A/I68G 변이체 폴리펩타이드

NWNVNVDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTAENLI
GLANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 215)

Fc-IL-15 V63K 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGSSNWNVNVD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTKENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 216)

Fc-IL-15 V63R 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGSSNWNVNVD

[0540]

LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTRENLIILANNLSLS
SNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 217)

Fc-IL-15 V63A 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTAENLIILANNLSLS
SNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 218)

Fc-IL-15 I68H 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIHLANNLSLS
SNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 219)

Fc-IL-15 I68F 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIHLANNLSLS
SNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 220)

Fc-IL-15 I68Q 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIQLANNLSLS
SNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 221)

Fc-IL-15 I68G 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIQLANNLSLS
SNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 222)

[0541]

Fc-IL-15 I68K 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVISLESGDASIHDTVENLIKLANNSLS
SNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 223)

Fc-IL-15 I68D 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVISLESGDASIHDTVENLIDLANNSLS
SNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 224)

Hole Fc-IL-15 Q108S 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGEPKSSDKTHTSPSPNWNVISDLK
KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN
GNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVSMFINTS (서열번호: 225)

Hole Fc-IL-15 Q108A 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGEPKSSDKTHTSPSPNWNVISDLK
KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSN
GNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVAMFINTS (서열번호: 226)

Fc-IL-15 V63A/I68H 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVISLESGDASIHDTAENLIHLANNSLS
SNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 227)

Fc-IL-15 V63A/I68Q 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK

[0542]

LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTAENLIQLANNSLS
SNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 228)

Fc-IL-15 V63A/I68G 사슬

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTAENLIQLANNSLS
SNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTS (서열번호: 229)

P-0682 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLS
SNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVSMFINTSGGPLGMLSQSITCPPPMSEHADIW
VKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPAHVHQRPAAP
(서열번호: 230)

P-0806 (IL-15 Fc VitoKine)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISD
LKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTAENLIHLANNSLS
SNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTSGGPLGMLSQSITCPPPMSEHADIW
VKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPAHVHQRPAAP
(서열번호: 231)

인간 IL-2 R38A/S125I 변이체 폴리펩타이드

APTSSTTKTKLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFFKFMPPKATELKHLQCLEELKP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIIISTLT
(서열번호: 232)

인간 IL-2 F42A/S125I 변이체 폴리펩타이드

APTSSTTKTKLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFMPPKATELKHLQCLEELKP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIIISTLT
(서열번호: 233)

인간 IL-2 E62A/S125I 변이체 폴리펩타이드

[0543]

APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKLP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT
(서열번호: 234)

인간 IL-2 E62F/S125I 변이체 폴리펩타이드

APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKLP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT
(서열번호: 235)

인간 IL-2 E62H/S125I 변이체 폴리펩타이드

APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKLP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT
(서열번호: 236)

인간 IL-2 E62L/S125I 변이체 폴리펩타이드

APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKLP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT
(서열번호: 237)

인간 IL-2 P65H/S125I 변이체 폴리펩타이드

APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKLP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT
(서열번호: 238)

인간 IL-2 P65N/S125I 변이체 폴리펩타이드

APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKLP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT
(서열번호: 239)

인간 IL-2 P65Q/S125I 변이체 폴리펩타이드

APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKQ
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT
(서열번호: 240)

인간 IL-2 P65R/S125I 변이체 폴리펩타이드

APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKR
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT
(서열번호: 241)

인간 IL-2 P65K/S125I 변이체 폴리펩타이드

APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKK
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT
(서열번호: 242)

[0544]

인간 IL-2 F42A/E62F/S125I 변이체 폴리펩타이드

APTSSTSKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEFLLKP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT
(서열번호: 243)

인간 IL-2 F42A/E62A/S125I 변이체 폴리펩타이드

APTSSTSKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEELKLP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT
(서열번호: 244)

인간 IL-2 F42A/E62H/S125I 변이체 폴리펩타이드

APTSSTSKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEELKLP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT
(서열번호: 245)

인간 IL-2 F42A/P65H/S125I 변이체 폴리펩타이드

APTSSTSKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEELKLP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT
(서열번호: 246)

인간 IL-2 F42A/P65R/S125I 변이체 폴리펩타이드

APTSSTSKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEELKLP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT
(서열번호: 247)

P-0531 (IL-2 Fc 융합)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCFVSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGGSAPTSSSTSKKTQLQLEH
LLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 248)

P-0689 (IL-2 Fc 융합 knob 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSRREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVSCFVSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGGSAPTSSSTSKKTQLQLE
HLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHL
RPRDLISINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 249)

P-0602 (IL-2 Fc 융합)

[0545]

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGQNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
LLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFFKYMPPKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIFEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 250)

P-0613 (IL-2 Fc 융합)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGQNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIFEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 251)

P-0624 (IL-2 Fc 융합)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGQNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFFKYMPPKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIFEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 252)

P-0625 (IL-2 Fc 융합)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGQNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFFKYMPPKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIFEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 253)

P-0626 (IL-2 Fc 융합)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGQNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFFKYMPPKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIFEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 254)

P-0627 (IL-2 Fc 융합)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGQNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH

[0546]

LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 255)

P-0634 (IL-2 Fc 융합)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNYHTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 256)

P-0708 (IL-2 Fc 융합 knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNYHTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
HLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKNLEEVLNLAQSKNFHL
RPRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 257)

P-0709 (IL-2 Fc 융합 knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNYHTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
HLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKQLEEVLNLAQSKNFHL
RPRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 258)

P-0635 (IL-2 Fc 융합)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNYHTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 259)

P-0704 (IL-2 Fc 융합 knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNYHTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH
HLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHL
RPRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 260)

[0547]

P-0707 (IL-2 Fc 융합 knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSTKKTQLQLE
HLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKLEEVNLNAQSKNFHL
RPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 261)

P-0702 (IL-2 Fc 융합 knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSTKKTQLQLE
HLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVNLNAQSKNFHL
RPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 262)

P-0766 (IL-2 Fc 융합 knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSTKKTQLQLE
HLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVNLNAQSKNFHL
RPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 263)

P-0767 (IL-2 Fc 융합 knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSTKKTQLQLE
HLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVNLNAQSKNFHL
RPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 264)

P-0703 (IL-2 Fc 융합 knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSTKKTQLQLE
HLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLCLEELKHLEEVNLNAQSKNFHL
RPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 265)

P-0705 (IL-2 Fc 융합 knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS

[0548]

KLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLE
HLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLCLEELKRLEEVNLAQSKNFHL
RPRDLISINIVILELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 266)

인간 IL-2R α Sushi Y43A 변이체

ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLAMLCTGNSSHSSWDNQCQCT
SSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG
QMYYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 267)

인간 IL-2R α Sushi L42G 변이체

ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSGYMLCTGNSSHSSWDNQCQCT
SSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG
QMYYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 268)

인간 IL-2R α Sushi R36A 변이체

ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRAIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCT
SSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG
QMYYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 269)

인간 IL-2R α Sushi K38E 변이체

ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIESGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCT
SSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG
QMYYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 270)

P-0754 (IL-2 Fc VitoKine 노브(knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLE
HLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVNLAQSKNFHL
RPRDLISINIVILELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLTGGSGPLGMLSQGGG
SELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLAMLCTGNSSHSSWDNQCQC
TSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFV
QMYYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 271)

P-0755 (IL-2 Fc VitoKine 노브(knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLE
HLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVNLAQSKNFHL
RPRDLISINIVILELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLTGGSGPLGMLSQGGG
SELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSGYMLCTGNSSHSSWDNQCQC

[0549]

TSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFV
GQMYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 272)

P-0756 (IL-2 Fc VitoKine 노브(knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSTTKTQLQLE
HLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHL
RPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLTGGSGPLGMLSQGGG
SELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRAIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQC
TSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFV
GQMYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 273)

P-0745 (IL-2 Fc VitoKine 노브(knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSTTKTQLQLE
HLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHL
RPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLTGGSGPLGMLSQGGG
SELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQC
TSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFV
GQMYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 274)

인간화된 PD-1 길항제 항체-HC

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNF
NEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVSSAS
TKGPSVFPLAPCSSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
SSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNH
YTQKSLSLSLGK (서열번호: 275)

인간화된 PD-1 길항제 항체-L_C

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQKPGQAPRLIYLASYLESQVPA
RFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEK
HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 276)

인간 PD-1 길항제 항체-HC

QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAWIWYDGSKRYYA
DSVKGRTISRDNKNTLFLQMNLSRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL

[0550]

APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVPS
SLGKTYTCNVNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
EVTCTVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
LGK (서열번호: 277)

인간 PD-1 길항제 항체-Lκ

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSG
SGSGTDFLTITSLLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKV
YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 278)

인간화된 PD-L1 길항제 항체-HC

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYA
DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGLTVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (서열번호: 279)

인간화된 PD-L1 길항제 항체-Lκ

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFS
GSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQLYHPATFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 280)

인간화된 PD-1 길항제 항체 IL-15 VitoKine HC 놀 사슬

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGSYTYYP
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA
MKCFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTEGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHI
VSMFINTSGGPLGMLSQSITCPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECV
LNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAP (서열번호: 281)

인간화된 PD-1 길항제 항체 IL-15 VitoKine HC 놀 사슬

[0551]

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYDMSWVRQAPGKGLEWATISGGGSYTYYP
DSVKGRTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA
MKCFLELQVISLESGLDASIHDTAENLIQLANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFV
HIVQMFINTEGGPLGMLSQSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTE
CVLNKATNVAHWTTPLSKCIRDALVHQRPAAPP (서열번호: 282)

인간화된 PD-1 길항제 항체 IL-15 VitoKine HC knob(knob) 사슬

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYDMSWVRQAPGKGLEWATISGGGSYTYYP
DSVKGRTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA
MKCFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIQLANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFV
HIVQMFINTEGGPLGMLSQSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTE
CVLNKATNVAHWTTPLSKCIRDALVHQRPAAPP (서열번호: 283)

인간화된 PD-1 길항제 항체 IL-15 VitoKine HC

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYDMSWVRQAPGKGLEWATISGGGSYTYYP
DSVKGRTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSGNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAM
KCFLELQVISLESGLDASIHDTAENLIHLANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHI
VQMFINTEGGPLGMLSQSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECV
LNKATNVAHWTTPLSKCIRDALVHQRPAAPP (서열번호: 284)

인간화된 PD-1 길항제 항체-HC-홀(Hole) 사슬

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYDMSWVRQAPGKGLEWATISGGGSYTYYP
DSVKGRTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD

[0552]

WLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (서열번호: 285)

인간화된 PD-1 길항제 항체 IL-2 VitoKine HC knob(knob) 사슬

EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTSSYDMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGSYTYYP
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLCLEELKRLLEEVNLQAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETAT
IVEFLNRWITFIQSIISTLTGGSGPLGMLSQGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCEC
KRGFRRIKSGSGYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSP
MQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHG
KTRWTQPQLICTG (서열번호: 286)

인간화된 PD-1 길항제 항체 IL-2 VitoKine HC knob(knob) 사슬

EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTSSYDMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGSYTYYP
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLCLEELKRLLEEVNLQAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETAT
IVEFLNRWITFIQSIISTLTGGSGPLGMLSQGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCEC
KRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSP
MQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHG
KTRWTQPQLICTG (서열번호: 287)

인간화된 PD-1 길항제 항체 IL-2 VitoKine HC knob(knob) 사슬

EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTSSYDMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGSYTYYP
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLCLEELKRLLEEVNLQAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETAT

[0553]

IVEFLNRWITFIQSIISTLTGGSGPLGMLSQGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCEC
KRGFRRIKSGSGYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSP
MQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHG
KTRWTQPQLICTG (서열번호: 288)

인간화된 PD-1 길항제 항체 IL-2 VitoKine HC

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWATISGGGSYTYYP
DSVKGRTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGSGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPK
KATELKHLCLEELKQLEEVNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATI
VEFLNRWITFIQSIISTLTGGSGPLGMLSQGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCEC
KRGFRRIKSGSGYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSP
MQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHG
KTRWTQPQLICTG (서열번호: 289)

인간화된 PD-1 길항제 항체 IL-2 VitoKine HC

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWATISGGGSYTYYP
DSVKGRTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGSGRSENIRTAGGAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT
FKFYMPKATELKHLCLEELKQLEEVNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCE
YADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLTGGSGPLGMLSQGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEG
TMLNCECKRGFRRIKSGSGYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERK
TTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAES
VCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 290)

인간화된 PD-1 길항제 항체 IL-2 VitoKine HC

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWATISGGGSYTYYP
DSVKGRTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGSGPLGMLSQGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT

[0554]

FKFYMPKKATELKHLQCLEEELKQLEEVNLQAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCE
YADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLTGGSGRSENIRTAGGELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGT
MLNCECKRGFRRIKSGSGYMLCTGNSSHSSWDNQCQCCTSSATRNTTKQVTPQPPEEQKERKT
TEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHRGPAESV
CKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 291)

P-0701 (IL-2 Fc VitoKine 노브(knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLE
HLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL
RPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLTGGSGPLGMLSQGGG
SELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQC
TSSATRNTTKQVTPQPPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFV
GQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 292)

P-0807 (IL-2 Fc VitoKine 노브(knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLE
HLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL
RPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLTGGSGPLGMLSQGGG
SELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLAMLCTGNSSHSSWDNQCQC
TSSATRNTTKQVTPQPPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFV
GQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 293)

P-0708 (IL-2 Fc VitoKine 노브(knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLE
HLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL
RPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLTGGSGPLGMLSQGGG
SELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSGYMLCTGNSSHSSWDNQCQC
TSSATRNTTKQVTPQPPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFV
GQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 294)

P-0809 (IL-2 Fc VitoKine 노브(knob) 사슬)

DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLE

[0555]

HLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKRLEEVNLQAQSKNFHL
RPRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLTGGSGPLGMLSQGGG
SELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRAIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCQ
TSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVV
GQMYYQCVQYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTG (서열번호: 295)

인간화된 PD-1 길항제 항체 IL-2 HC knob(knob) 사슬

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYDMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGSYTYYP
DSVKGRFTISRDNANKSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGGGGGGGGGSGGGGSAPTSSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTR
MLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKQLEEVNLQAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSETTF
MCEYADETATIVEFLNRWITFIQSIISTLT (서열번호: 296)

인간화된 PD-1 길항제 항체 IL-15 HC

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYDMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGSYTYYP
DSVKGRFTISRDNANKSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGGGGGGGSGGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVMTAM
KCFLLQLVISLESGLDASIHDTAENLIHLANNLSNNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHI
VQMFINTS (서열번호: 297)

프로테아제 절단가능 링커 서열

GGSGRSENIRTAGG (서열번호: 298)

대리 마우스 PD-1 길항제 항체 HC 사슬

EVQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYISITSSYRWNWIRKFPGNRLEWMGYINSAGISNYNPS
LKRRIISITRDTSKNQFFLQVNSVTTEDAATYYCARSDNMGTTPFTYWGQGLTVTVSSAKTTPPS
VYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFPEPVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTV
PSSTWPSQTVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPK
VTCVVAISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTKPREEQINSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKC
RVNSAAFAPGAPIEKTISKTKGGRPKAPQVYTIPTPKQMAKDKVSLTCMITNFFPEDITVEWQWN
GQPAENYKNTQPMIDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG
(서열번호: 299)

대리 마우스 PD-1 길항제 항체 이중이량체 HC 사슬 1

[0556]

EVQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYSSYRWNRWIRKFGPNRLEWMGYINSAGISNYNPS
LKRISITRDTSKNQFFLQVNSVTTEAATYYCARSDNMGTTPTFYWGQGTLLTVSSAKTTPPS
VYPLAPGSAQAQNSMVTGLCLVKGYFPEPVTVWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTV
PSSTWPSQTVTCNVAPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPK
VTCVVAISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTTPREEQINSTRFSVSELPIMHQDWLNGKEFKC
RVNSAAFAGAPIEKTIKTKGRPKAPQVYITPPPKQMAKDKVSLTCLMITNFFPEDITVEWQWNG
QPAENYKNTQPIMKTDGSGYFVYSKLVNQSNEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG
(서열번호: 300)

대리 마우스 PD-1 길항제 항체 이중이량체 HC 사슬 2

EVQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYSSYRWNRWIRKFGPNRLEWMGYINSAGISNYNPS
LKRISITRDTSKNQFFLQVNSVTTEAATYYCARSDNMGTTPTFYWGQGTLLTVSSAKTTPPS
VYPLAPGSAQAQNSMVTGLCLVKGYFPEPVTVWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTV
PSSTWPSQTVTCNVAPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPK
VTCVVAISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTTPREEQINSTRFSVSELPIMHQDWLNGKEFKC
RVNSAAFAGAPIEKTIKTKGRPKAPQVYITPPPKQMAKDKVSLTCLMITNFFPEDITVEWQWNG
QPAENYDNTQPIMDTDGSGYFVYSKLVNQSNEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG
(서열번호: 301)

대리 마우스 PD-1 길항제 항체 LC

DIVMTQGTLPNPVPSGESVSITCRSSKSLLYSDGKTYLNWYLQRPQGSPQLLIYWMSTRASGV
SDRFGSGSGTDFTLKISGVEADVGIYCCQGGLEFPTFGGGTKLELKRTDAAPTIVSIFPPSSE
QLTSGGASVVCFLNNFYPRDINVWKIDGSEKQGVNLSWTDQDSKDYSTYSMSSTLTTLTKDEY
ERHNSYTCETHKTSTSPIVKSFRNEC (서열번호: 302)

인간화된 PD-1 길항제 항체 IL-15 VitoKine HC

EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTSSYDMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGSYTYYP
DSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGTLLTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTRYVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSC
KVTAMKCFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQ
SFVHIVQMFINTSGGSGPLGMLSQGGGSITCPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRAGTSS
LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAVHQRPAAP (서열번호: 303)

인간화된 PD-1 길항제 항체 IL-15 VitoKine HC

EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTSSYDMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGSYTYYP
DSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGTLLTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTRYVSVLTVLHQD

WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGGSLGGSGRSANAILEGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSC
KVTAMKCFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQ
SFVHIVQMFINTSGGSGPLGMLSQGGGSITCPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKR
KAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAVHQRPAAP (서열번호: 304)

인간화된 PD-1 길항제 항체 IL-15 VitoKine HC

EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTSSYDMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGSYTYYP
DSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGTLLTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTRYVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGGSGRSENIARTAGGNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMK
CFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTSGGSGPLGMLSQGGGSITCPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRAGTSS
TECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAVHQRPAAP (서열번호: 305)

인간화된 PD-1 길항제 항체 IL-15 VitoKine HC

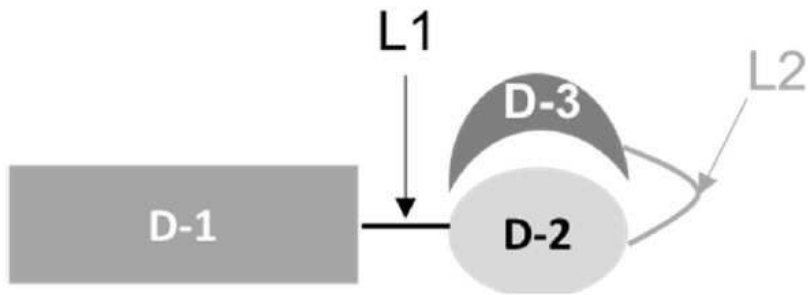
EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTSSYDMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGSYTYYP
DSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCASPDSSGVAYWGQGTLLTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTRYVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMK
CFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ
MFINTSGGSGPLGMLSQGGGSITCPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRAGTSS
LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAVHQRPAAP (서열번호: 306)

[0557]

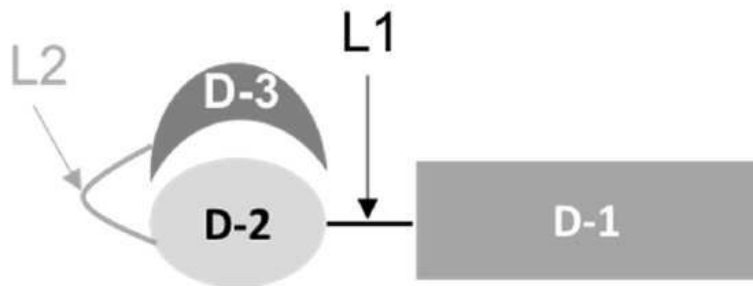
[0558]

도면

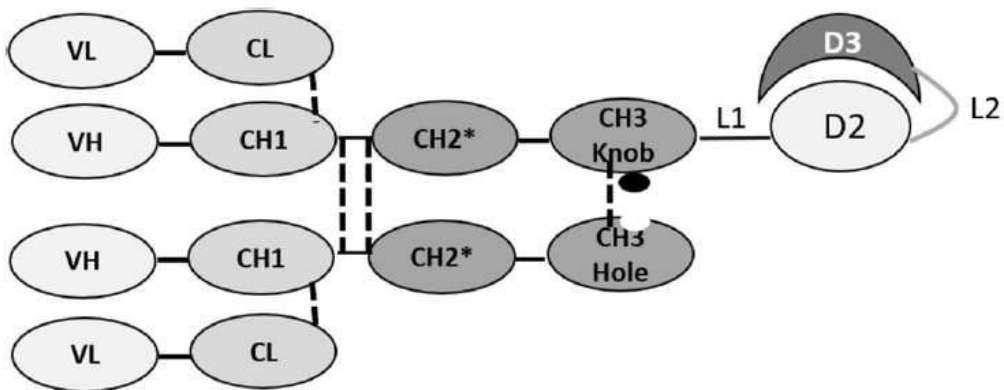
도면1a



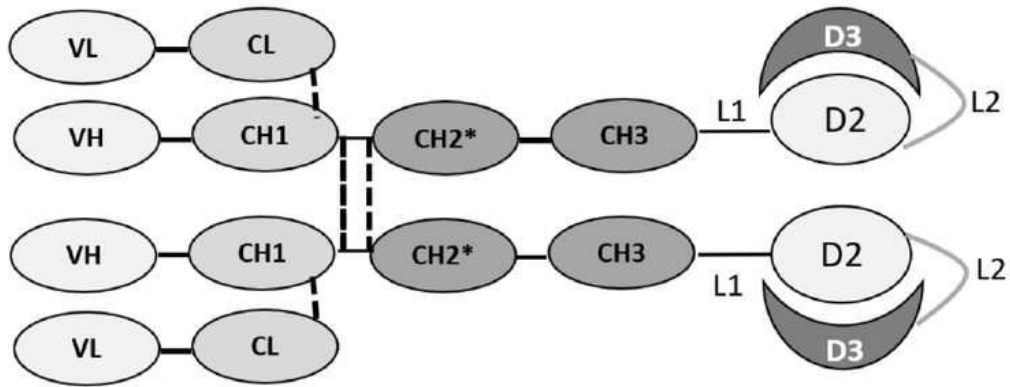
도면1b



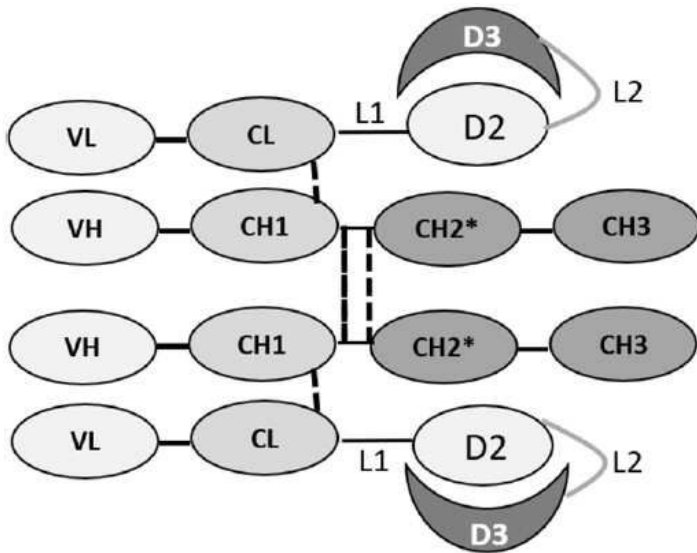
도면1c



도면1d

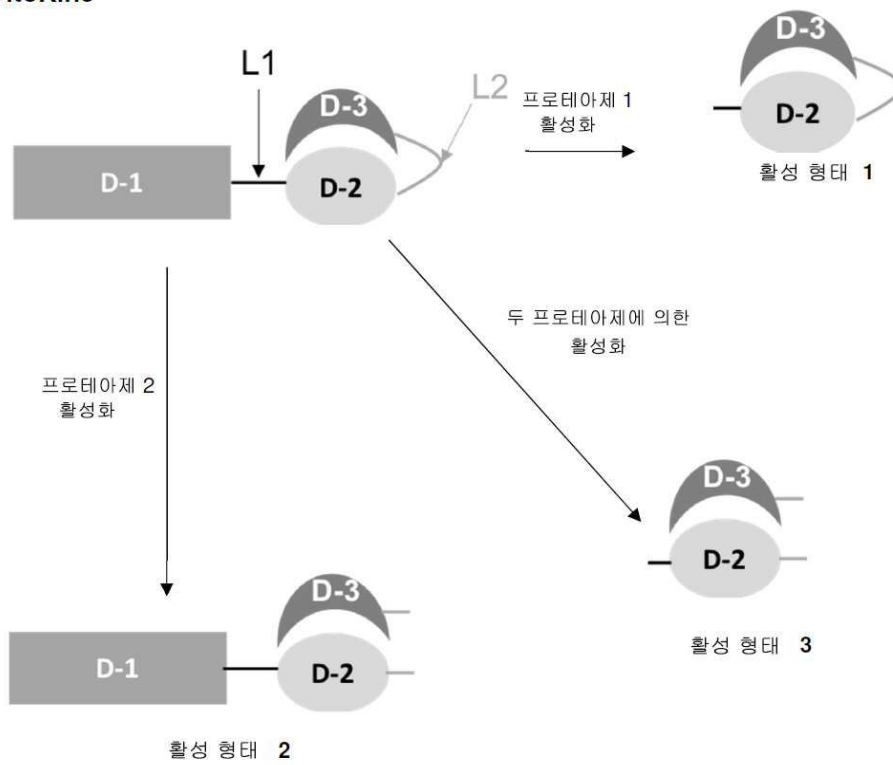


도면1e



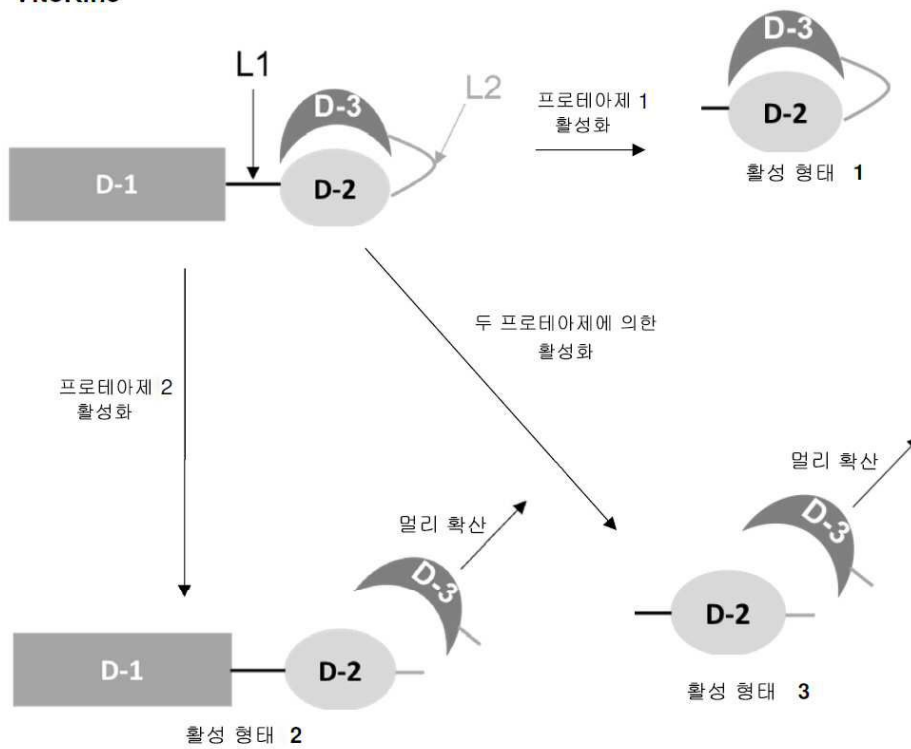
도면2a

VitoKine

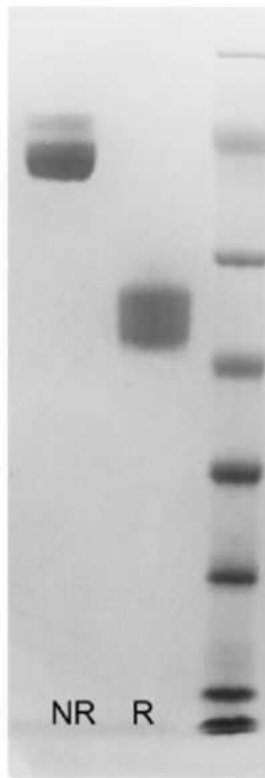


도면2b

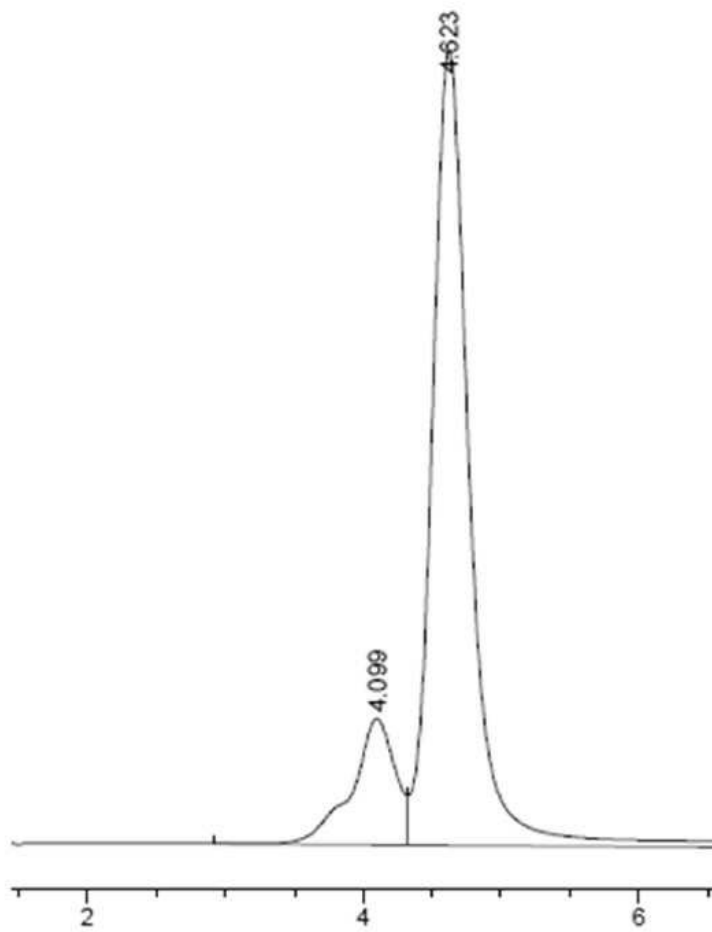
VitoKine



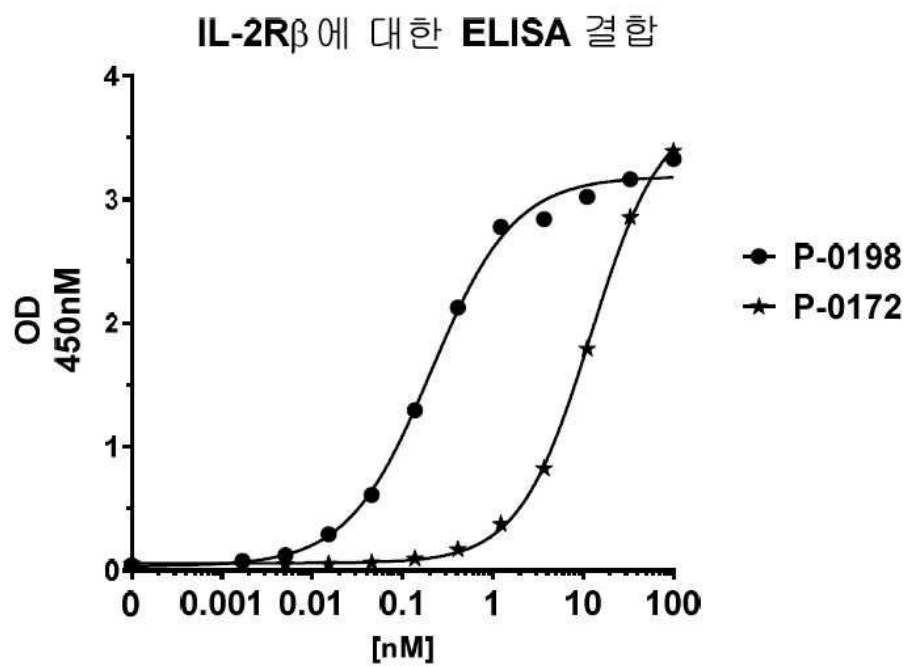
도면3a



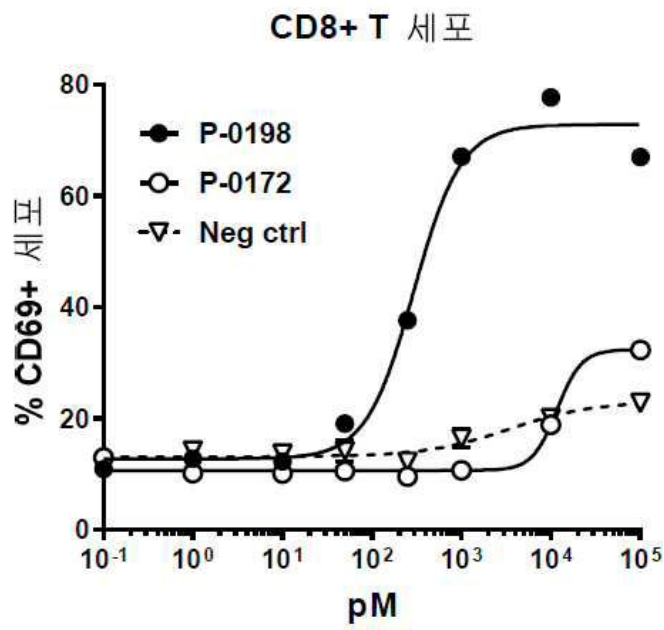
도면3b



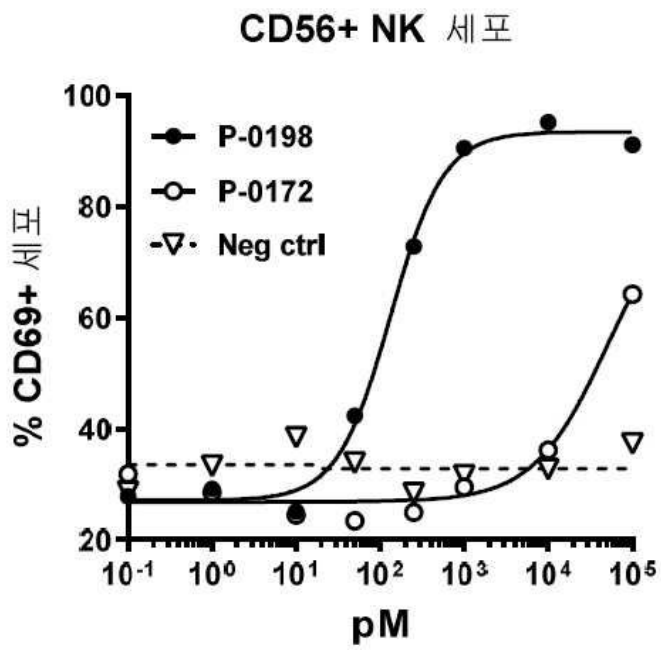
도면4a



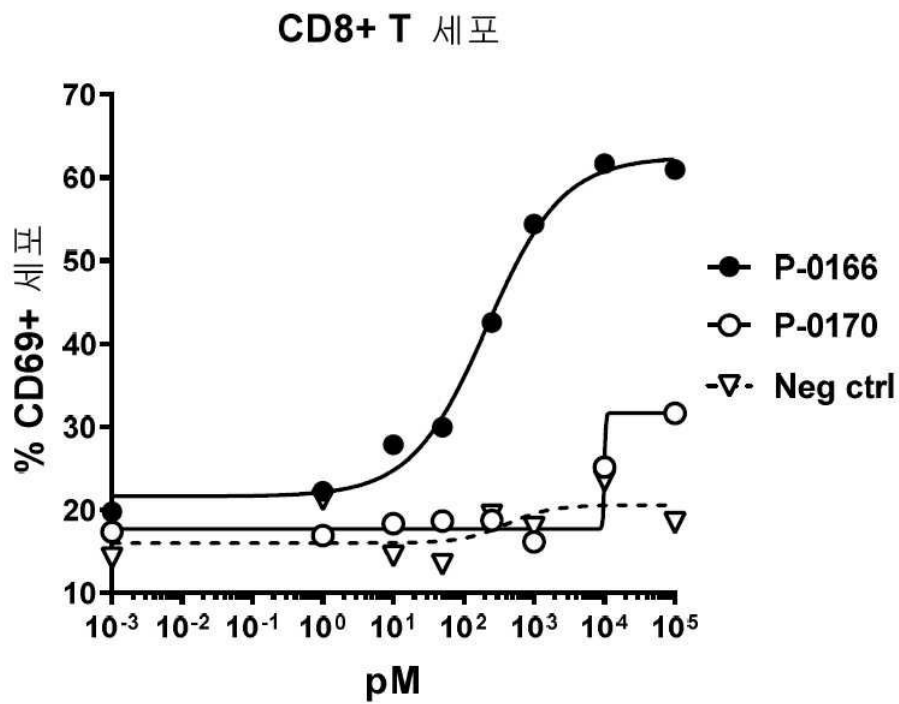
도면4b



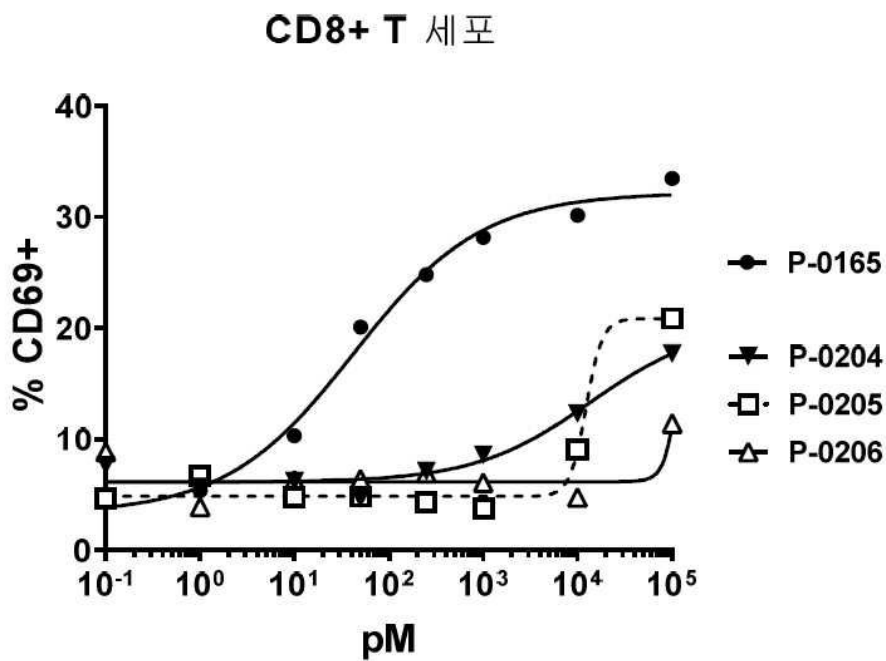
도면4c



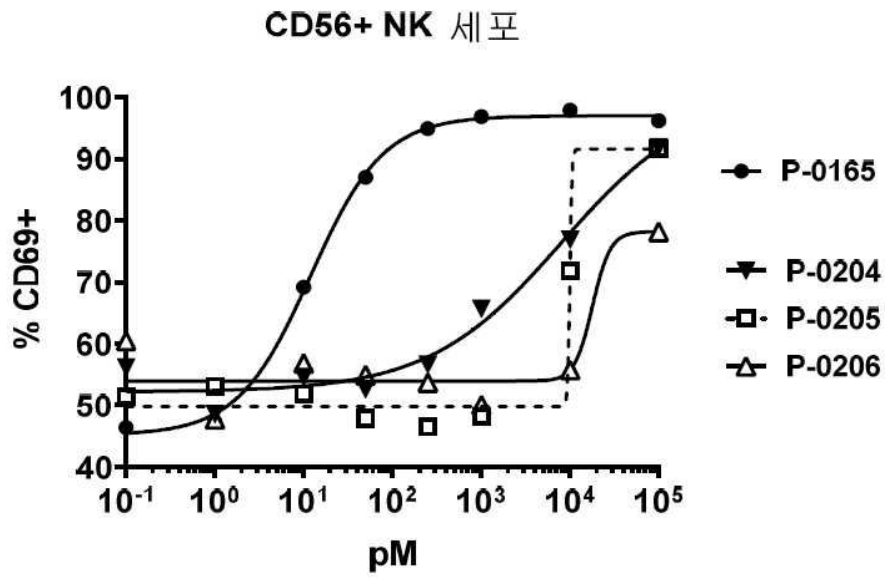
도면5



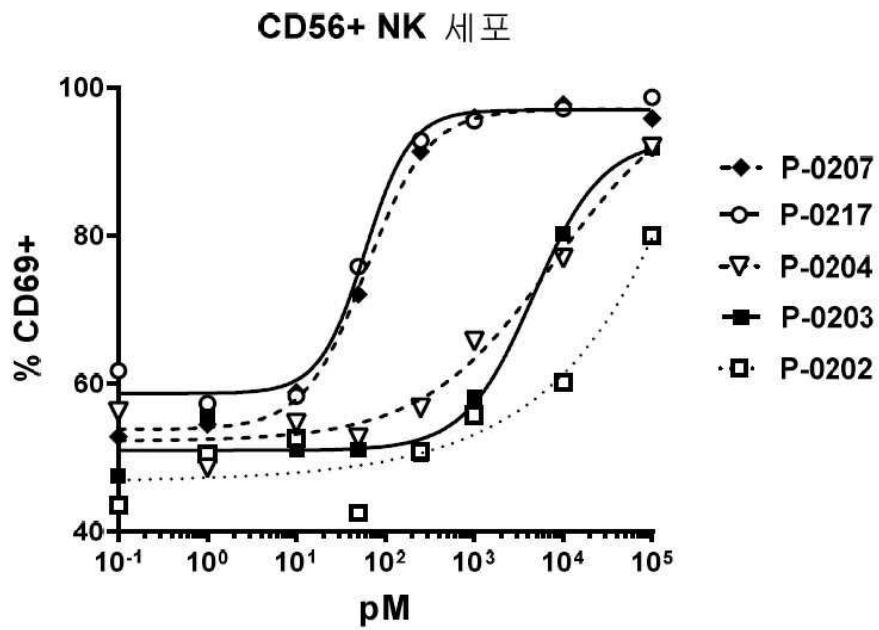
도면6a



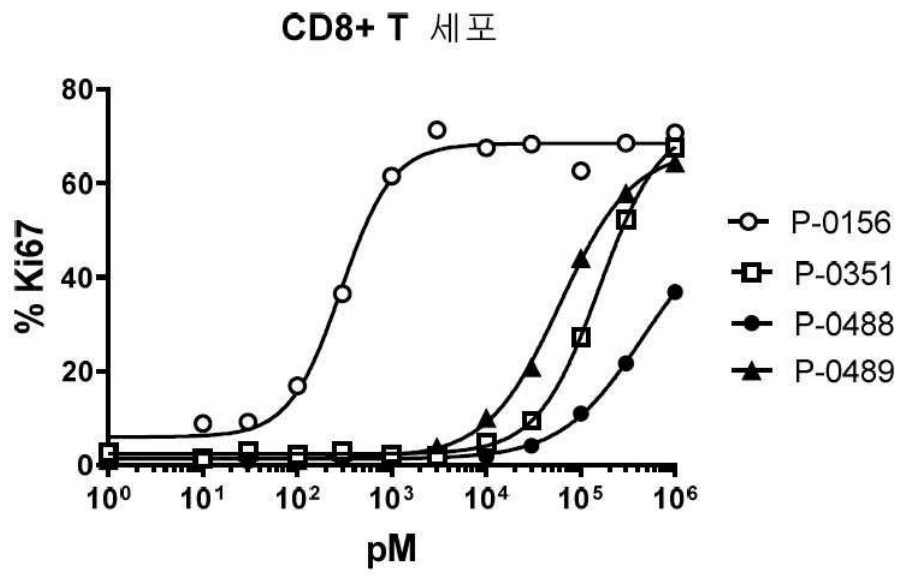
도면6b



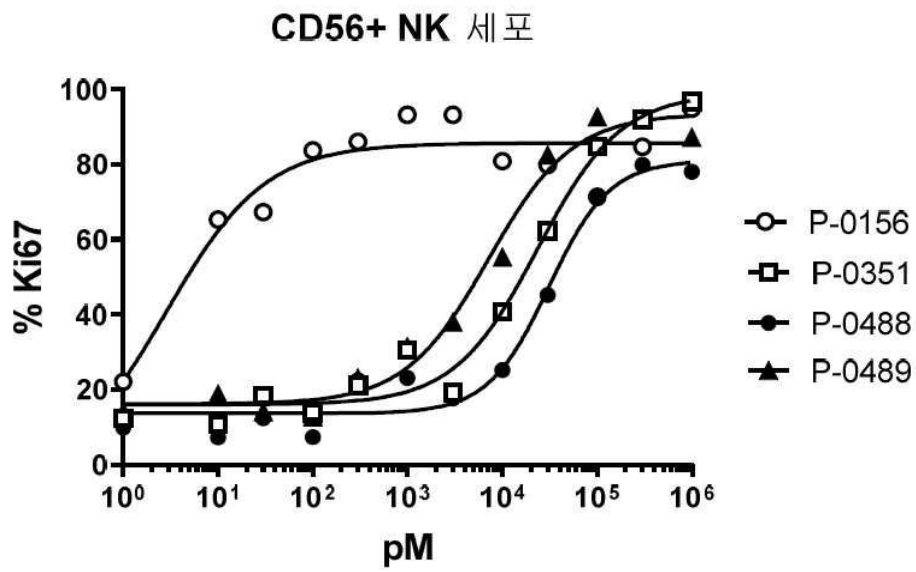
도면7



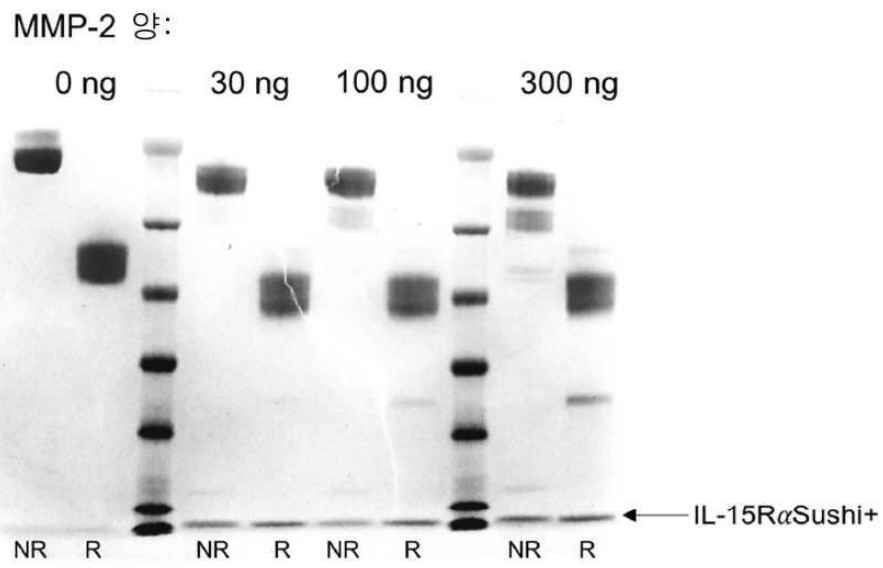
도면8a



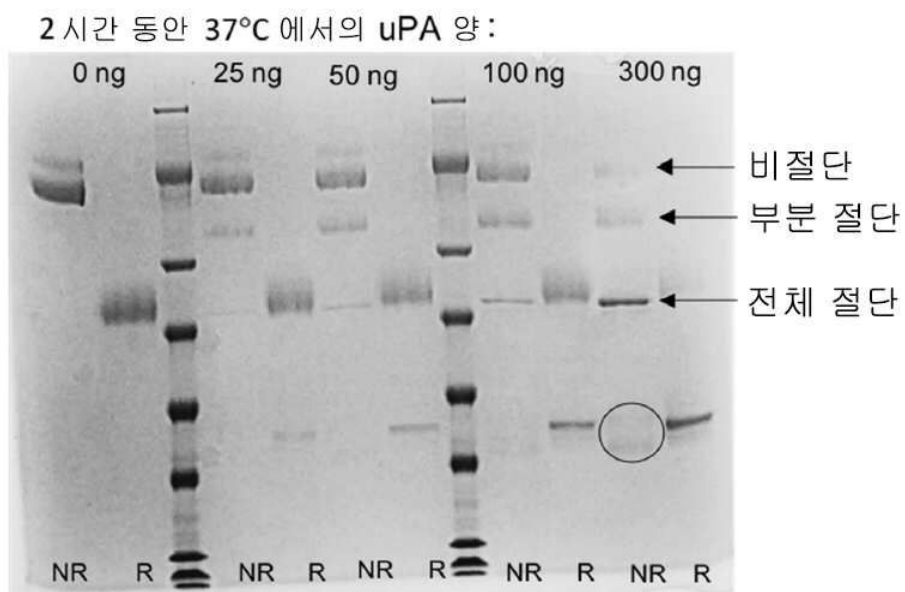
도면8b



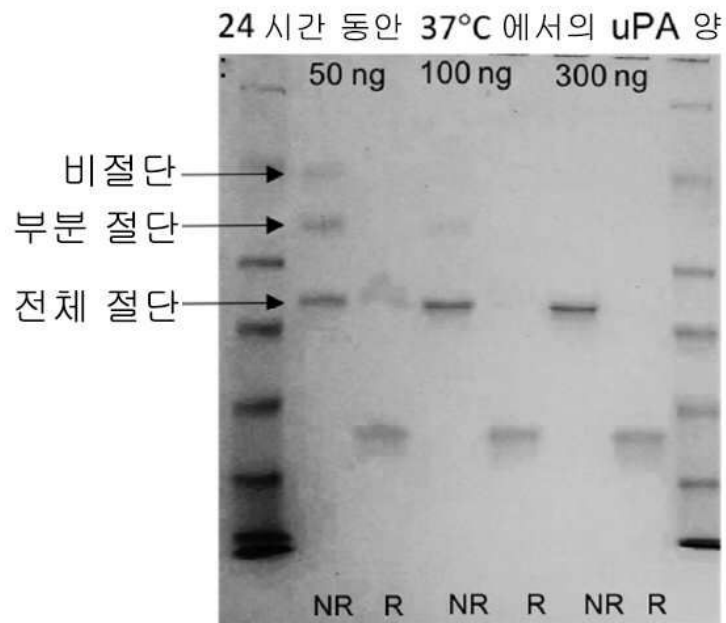
도면9



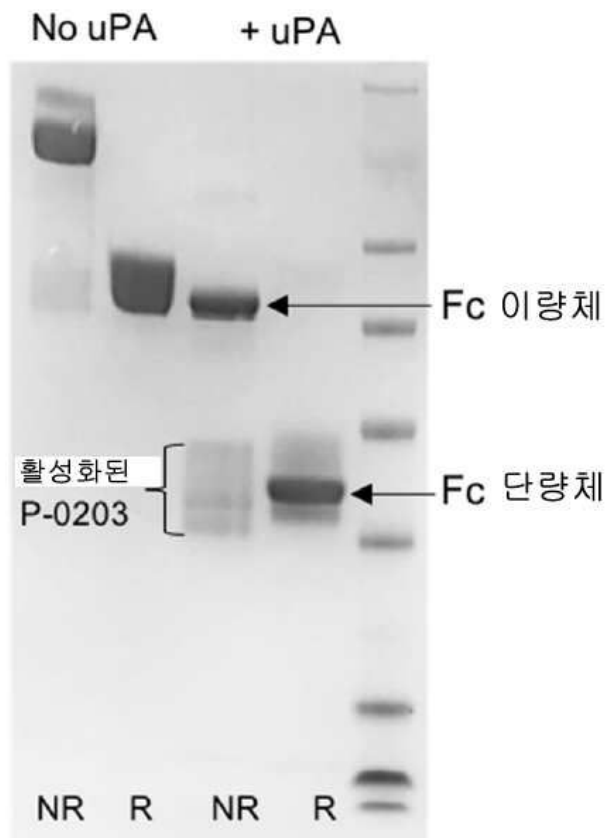
도면10a



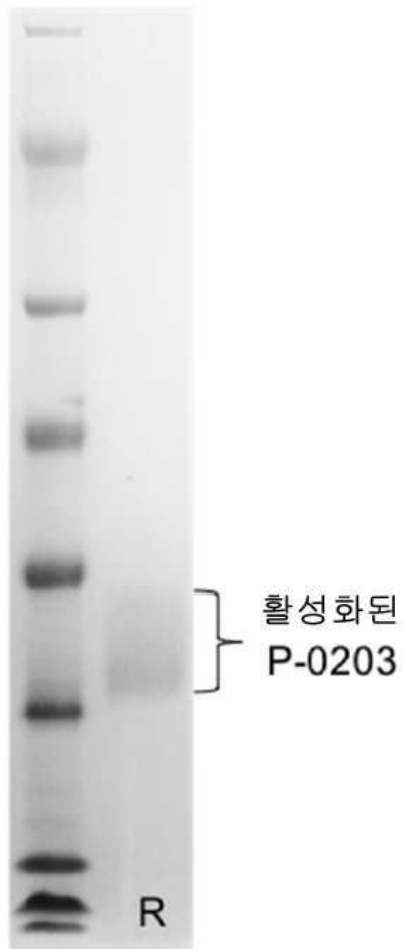
도면10b



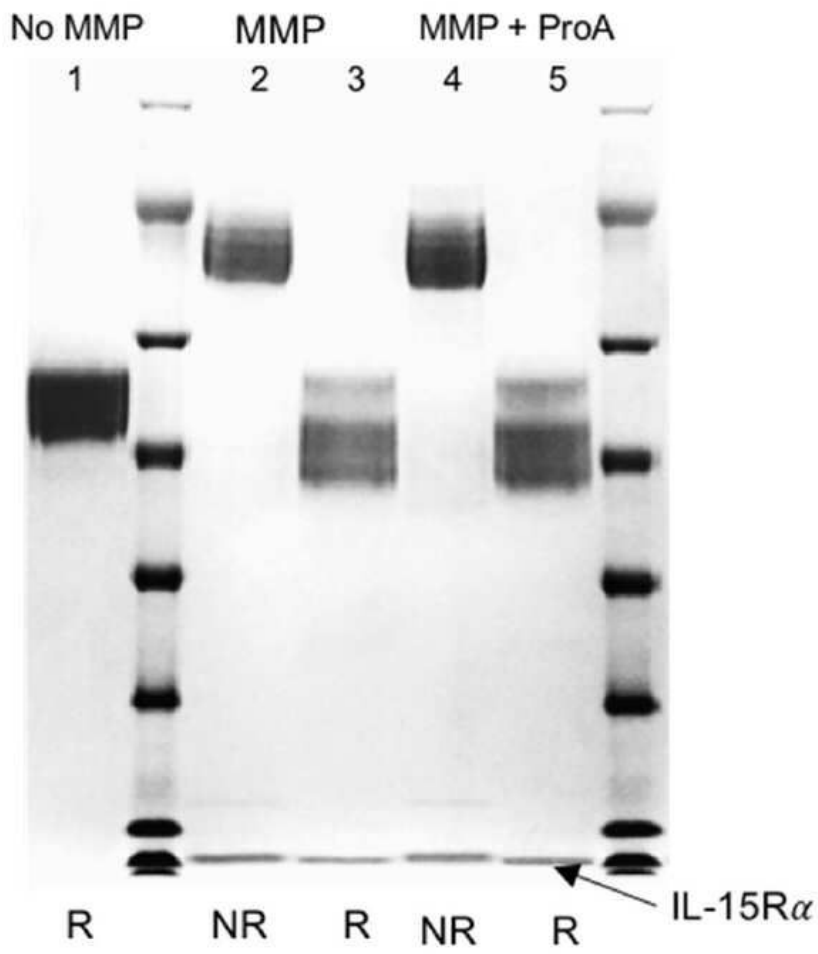
도면11a



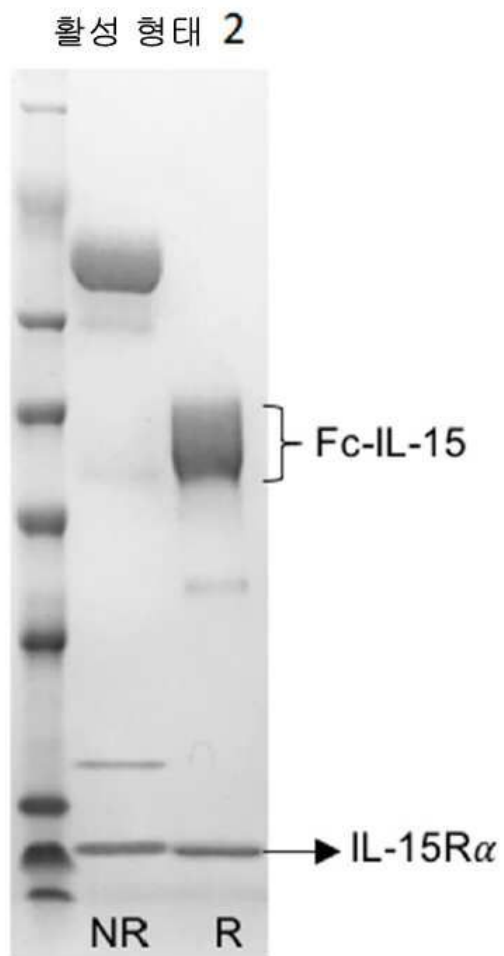
도면11b



도면12a

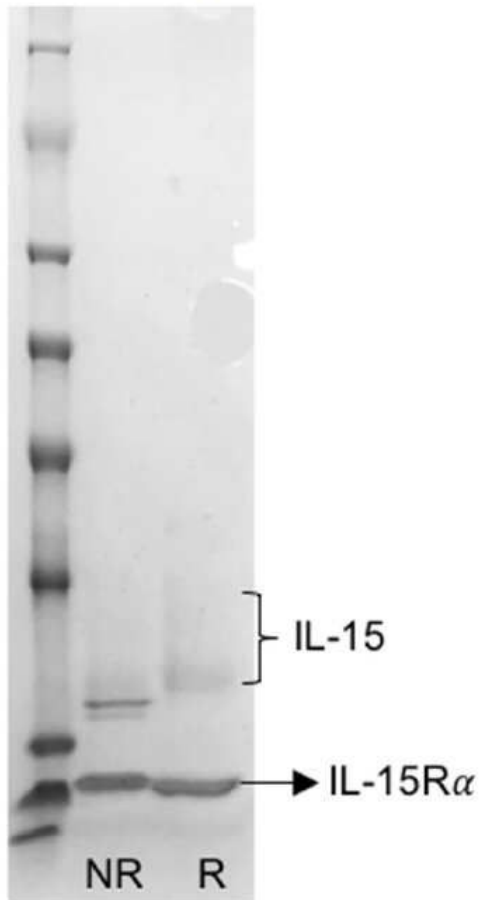


도면12b



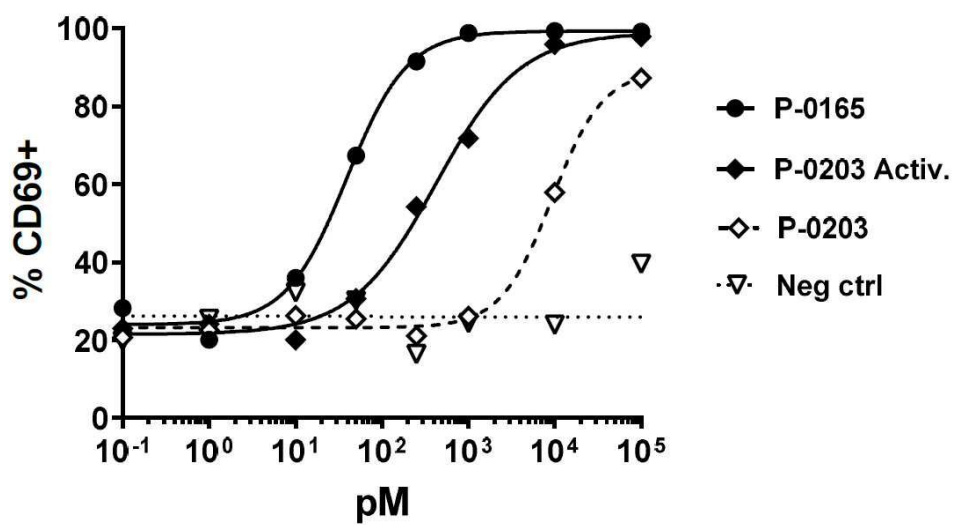
도면12c

활성 형태 3

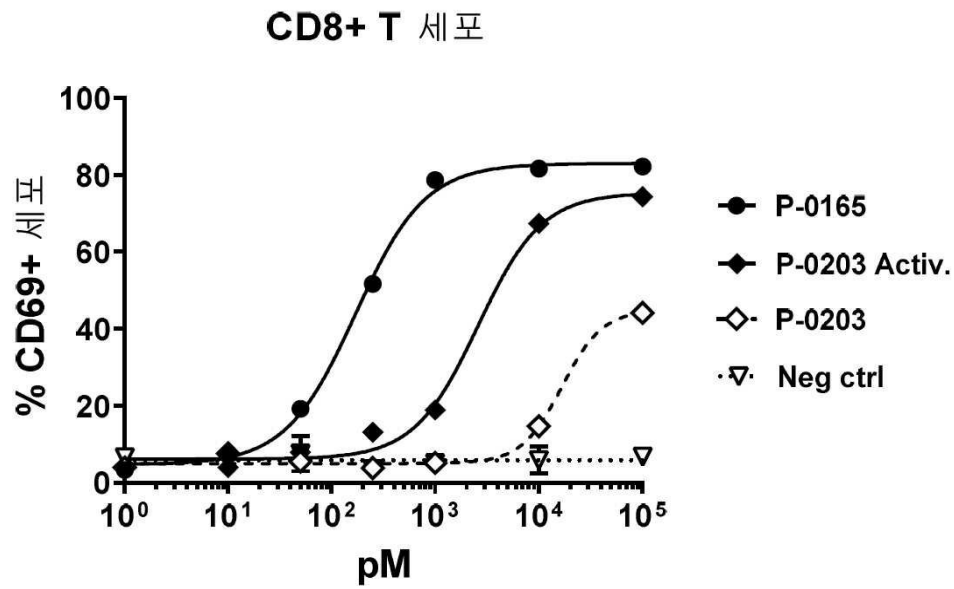


도면13a

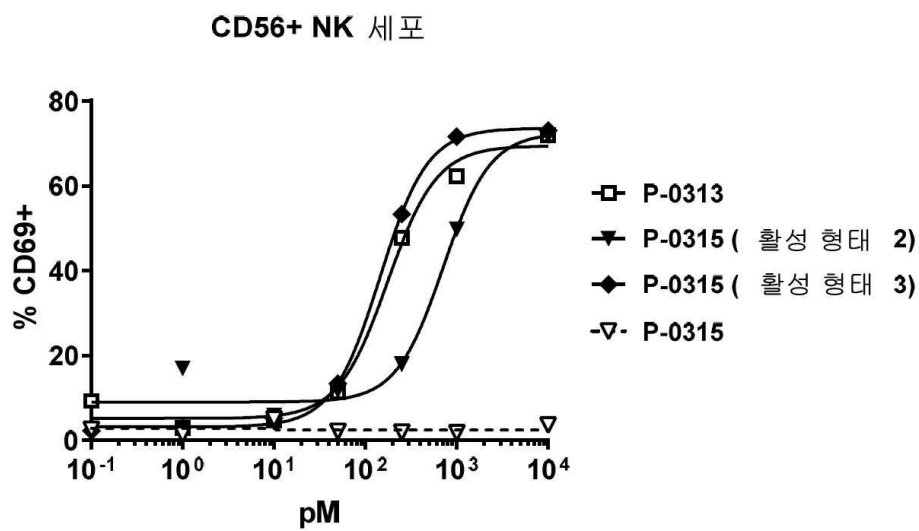
CD56+ NK 세포



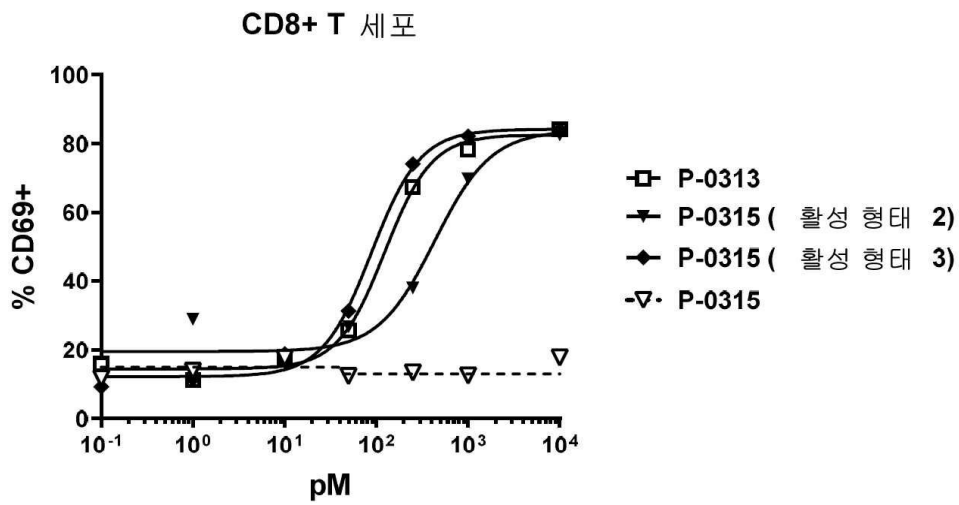
도면13b



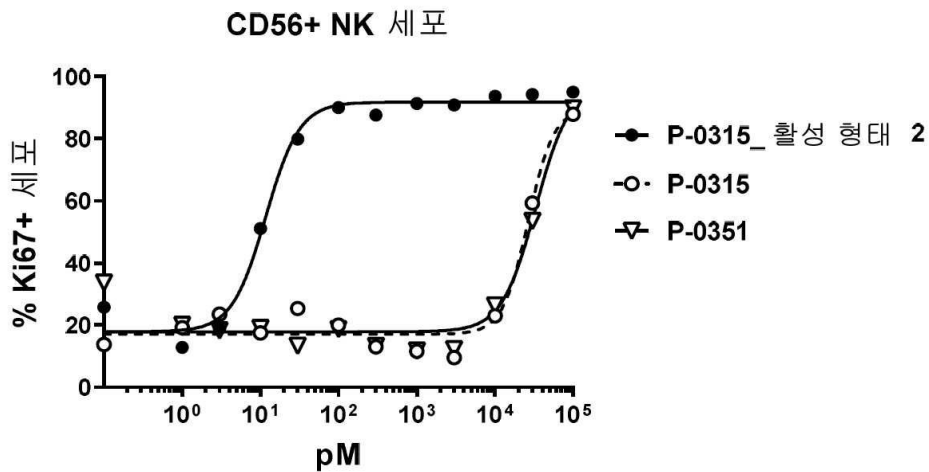
도면14a



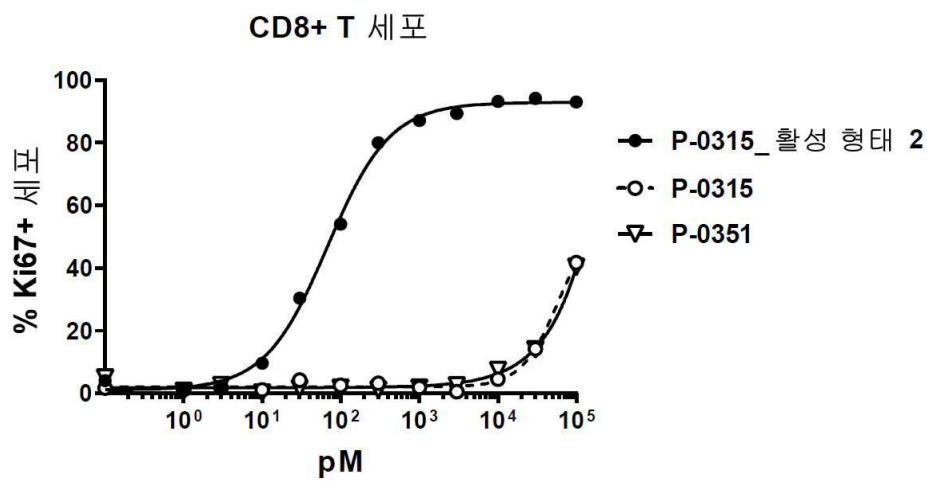
도면14b



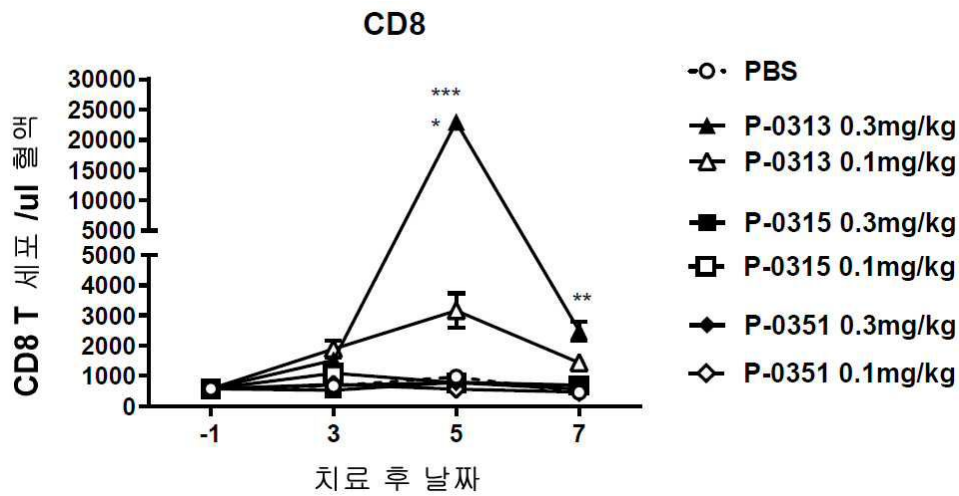
도면15a



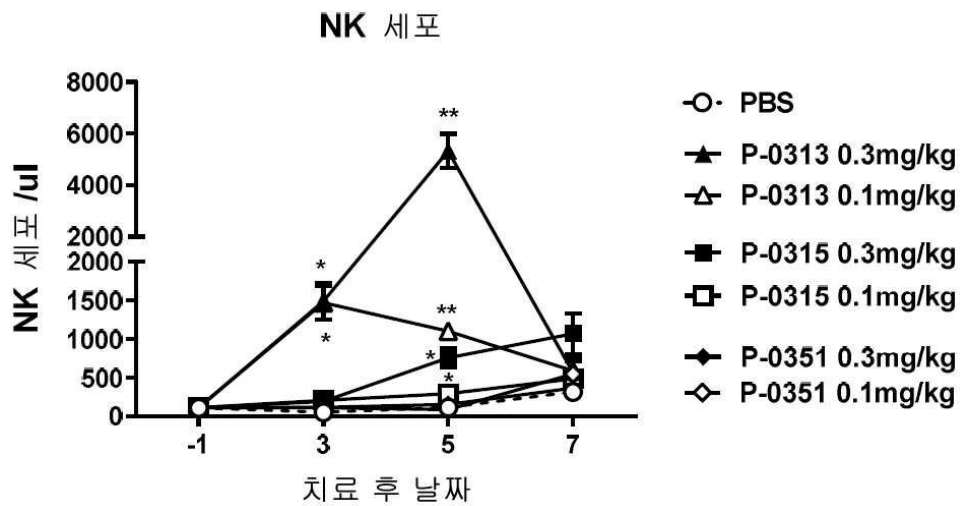
도면15b



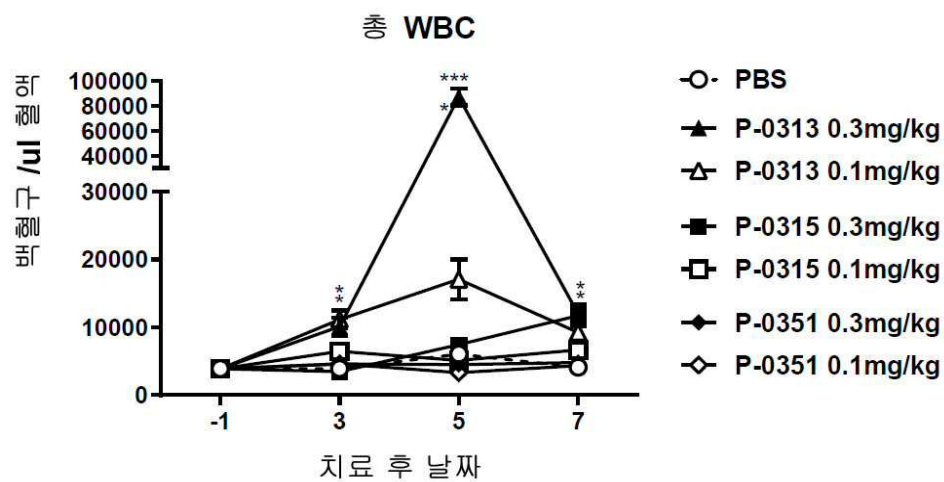
도면16a



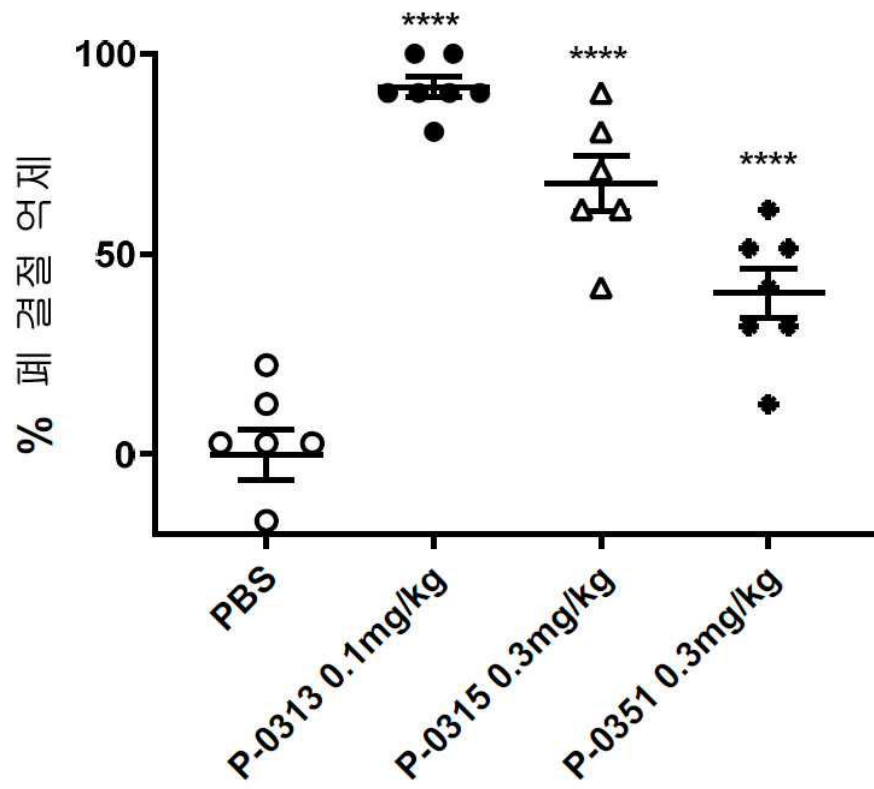
도면16b



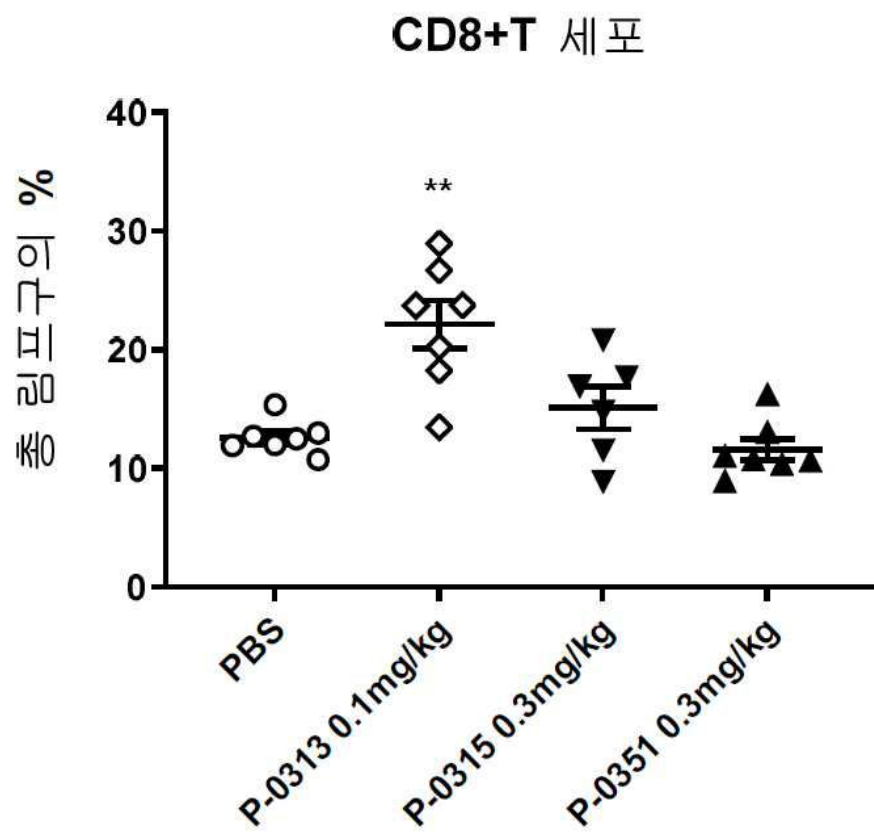
도면16c



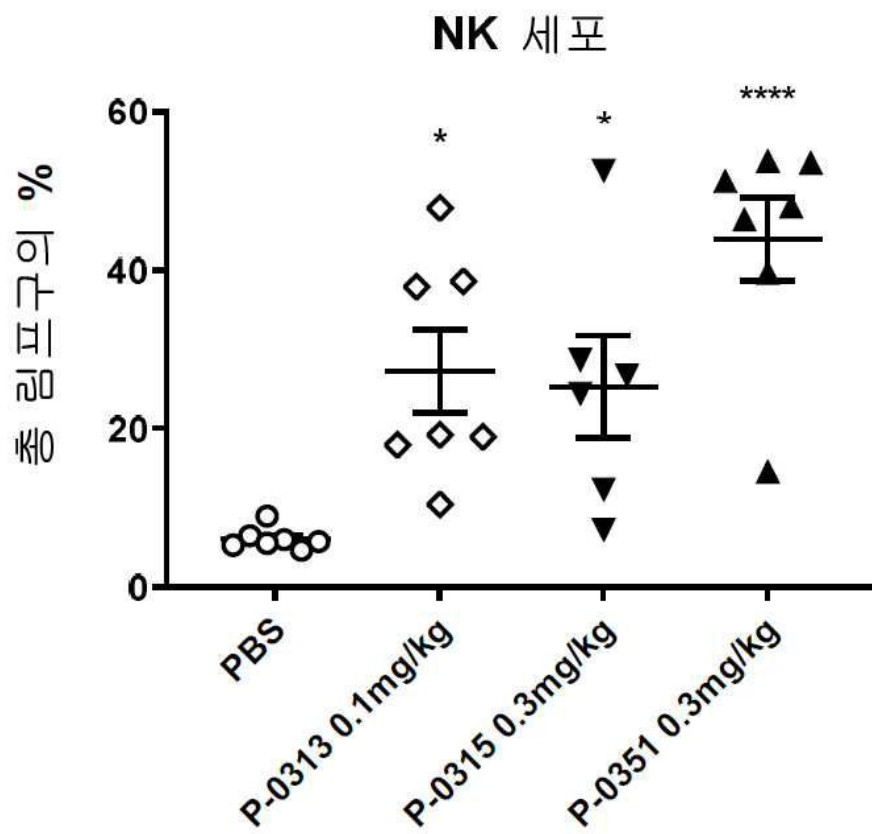
도면17



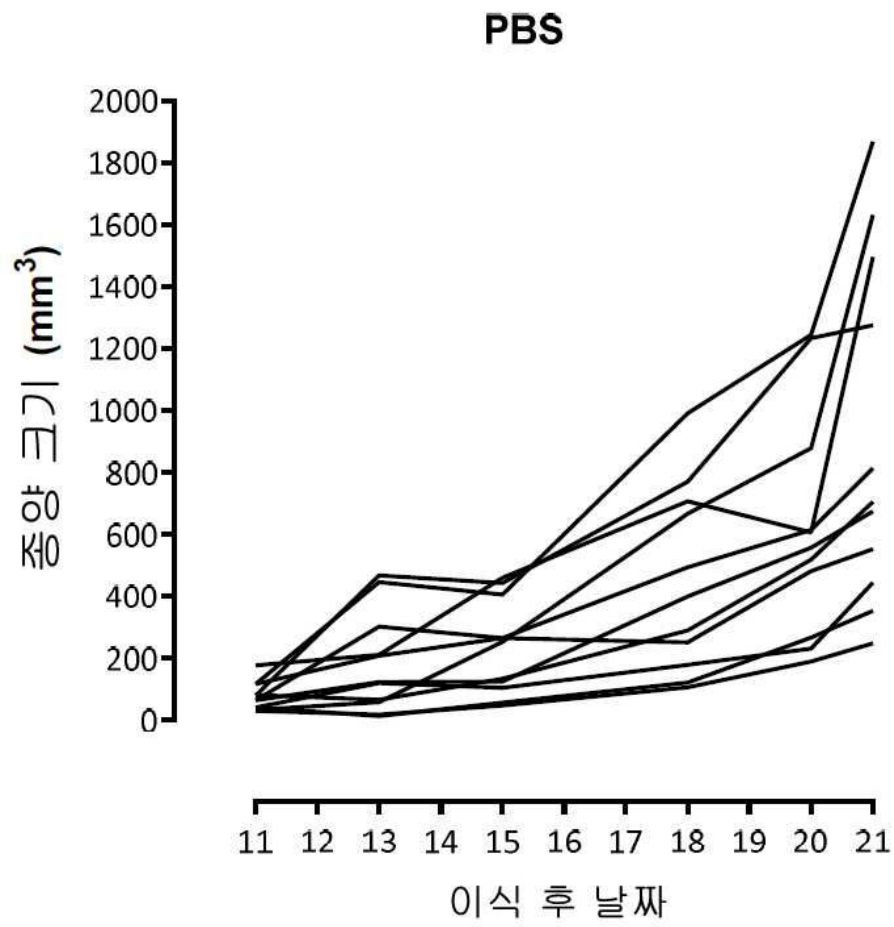
도면18a



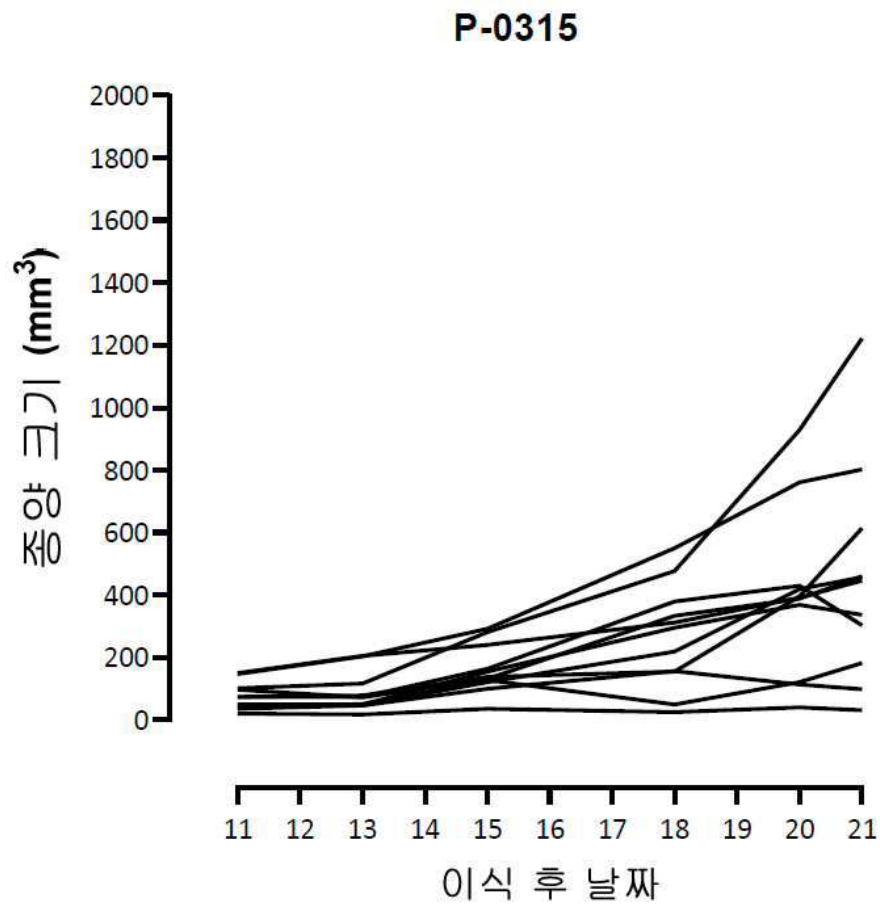
도면18b



도면19a

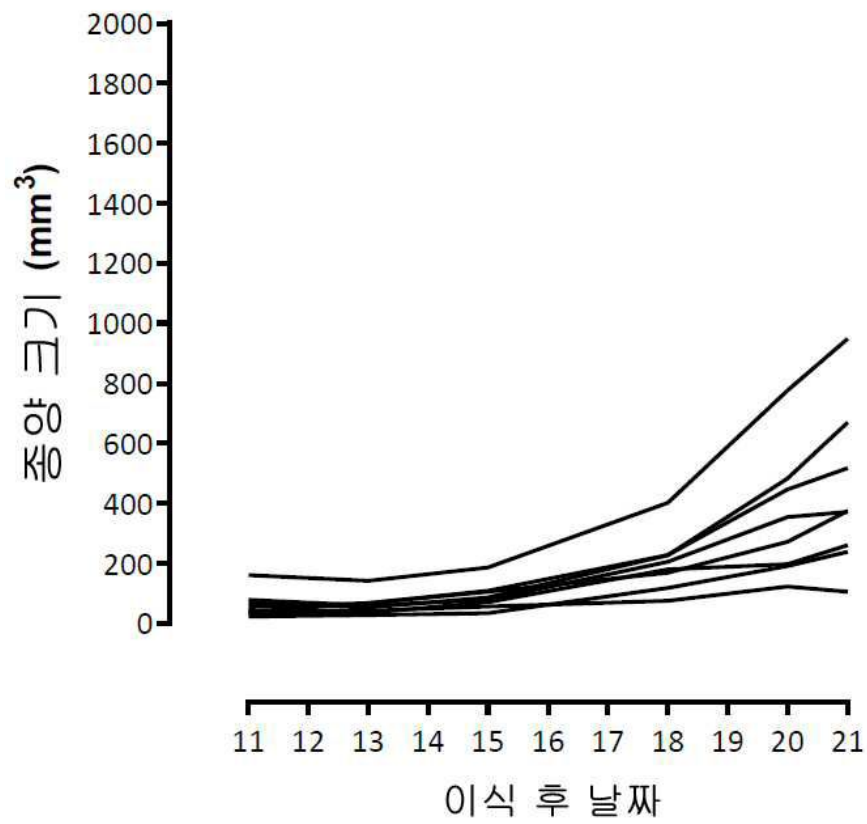


도면19b

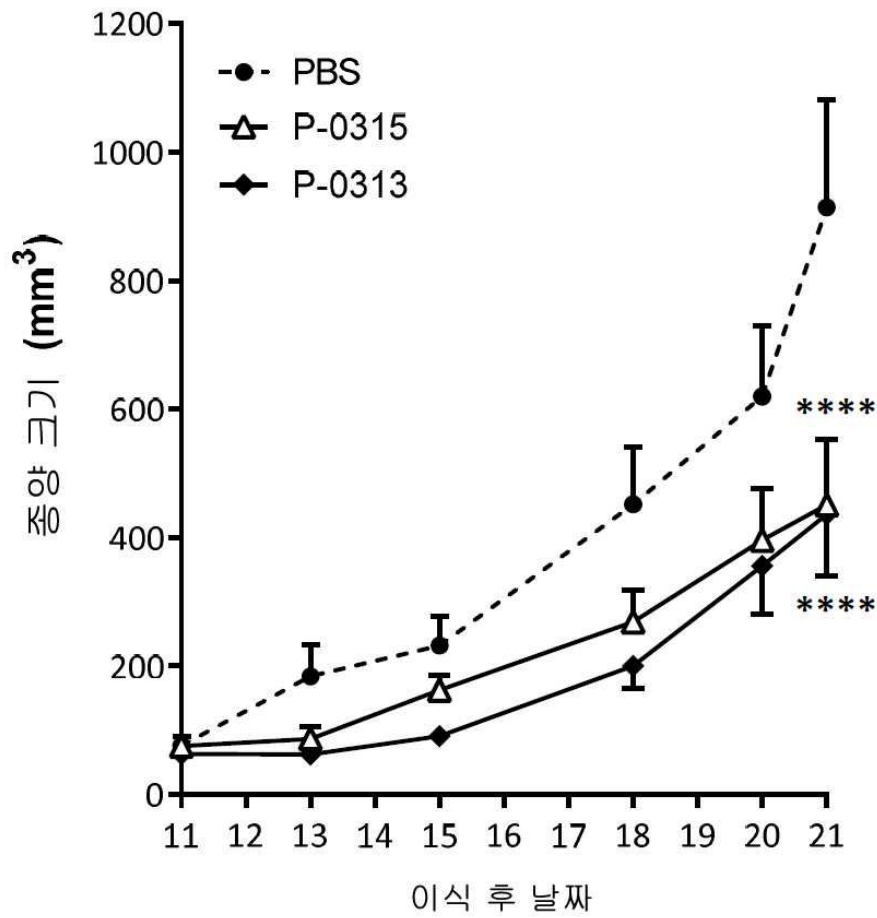


도면19c

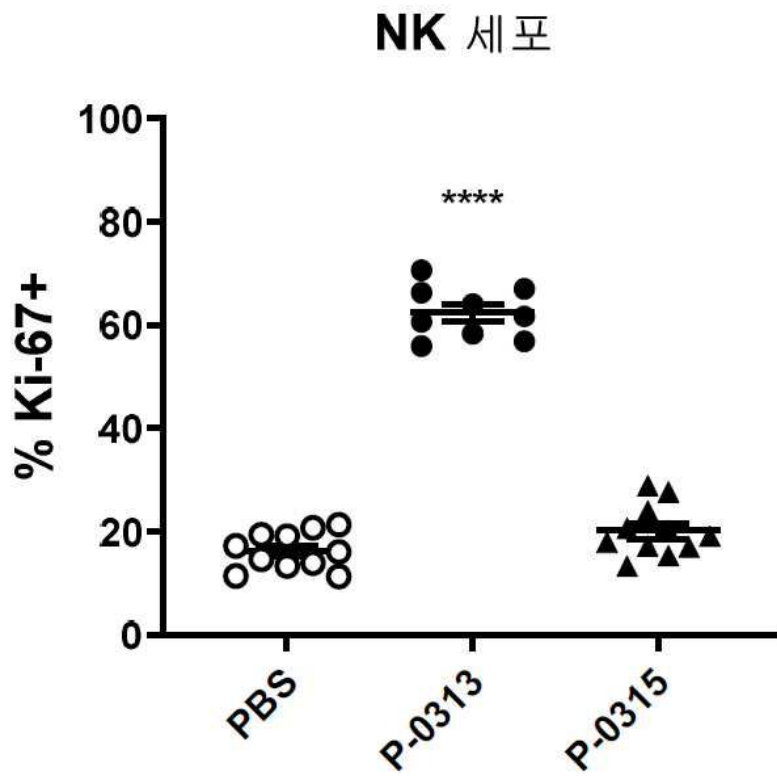
P-0313



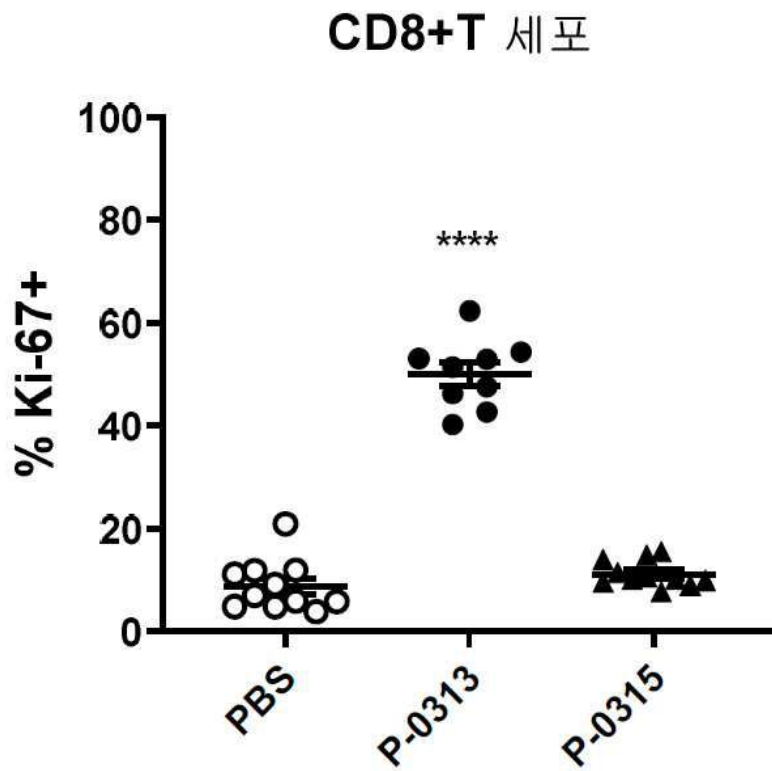
도면19d



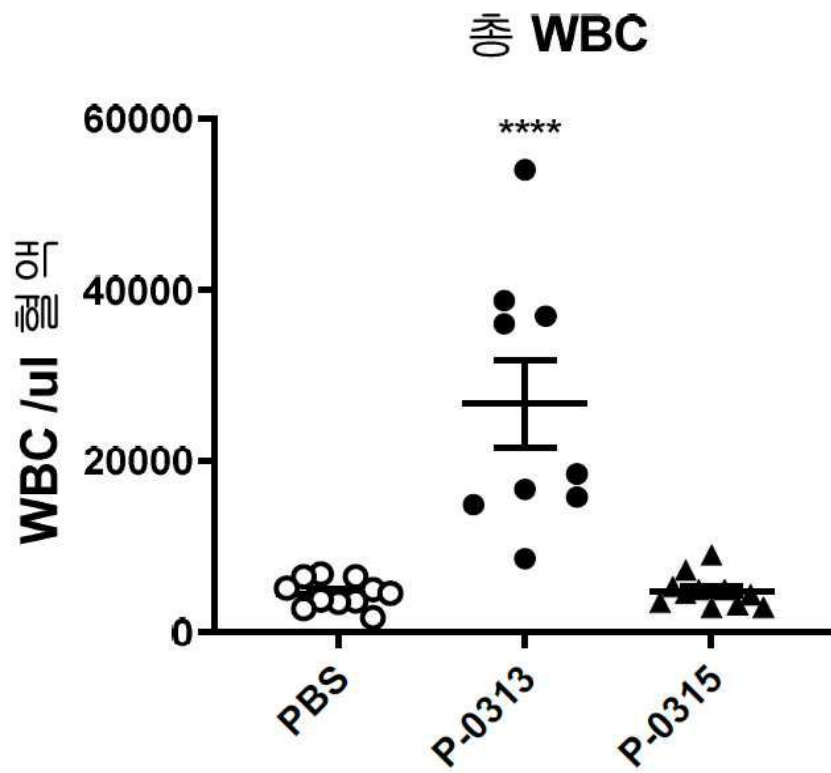
도면20a



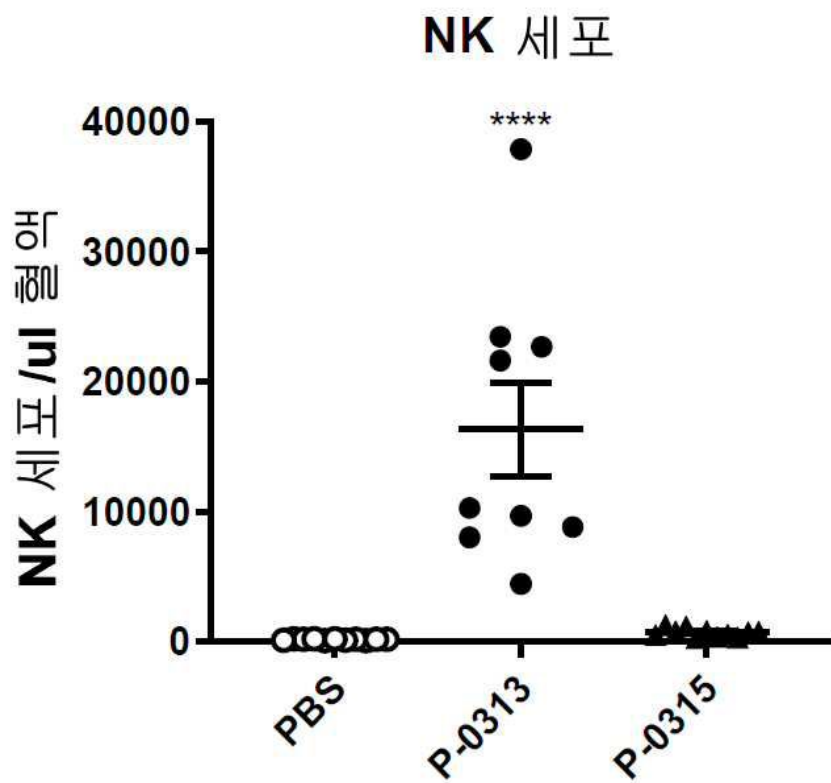
도면20b



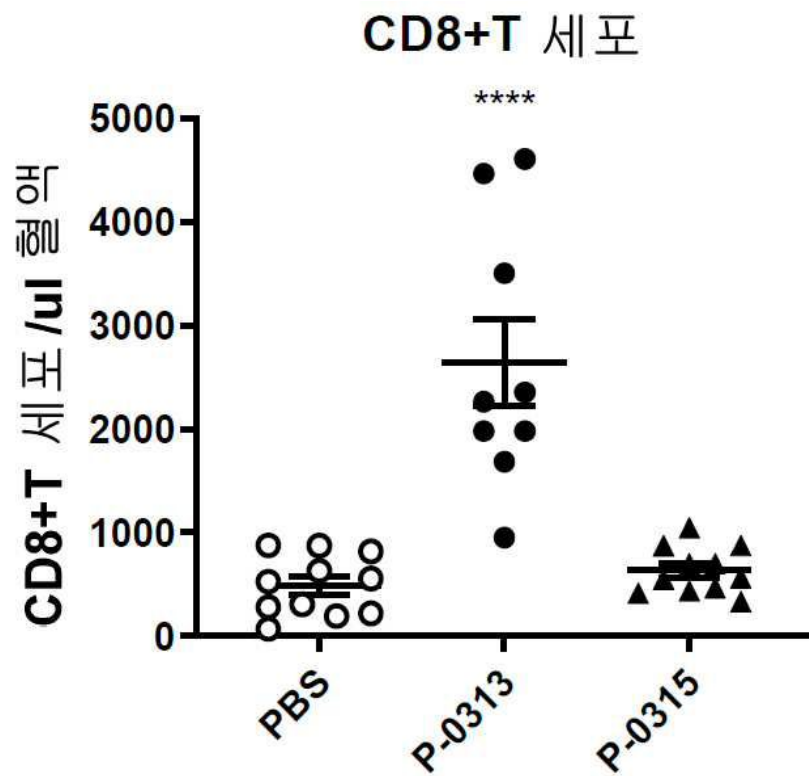
도면21a



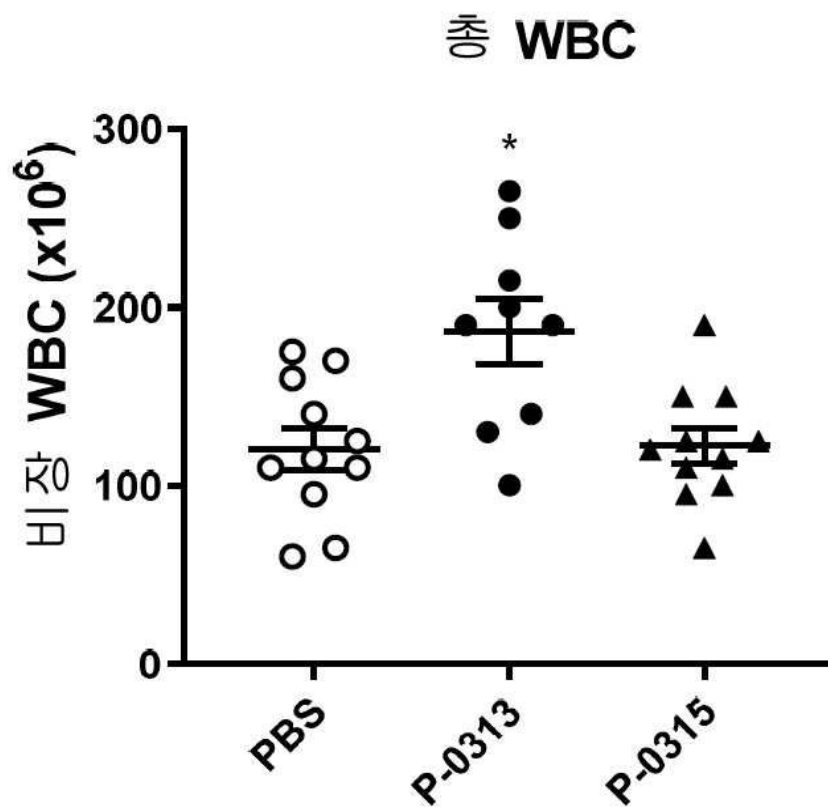
도면21b



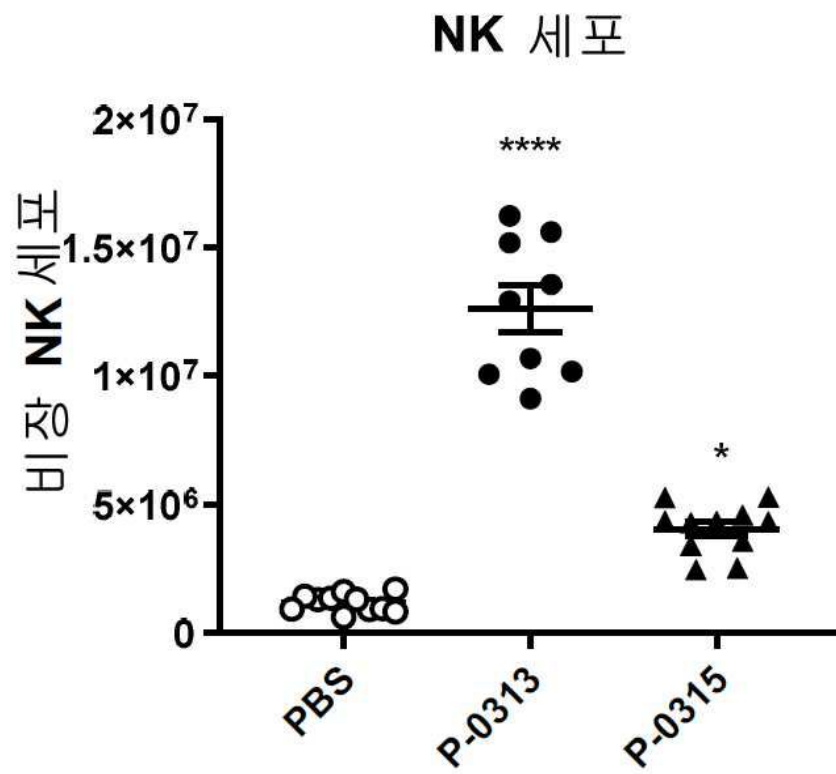
도면21c



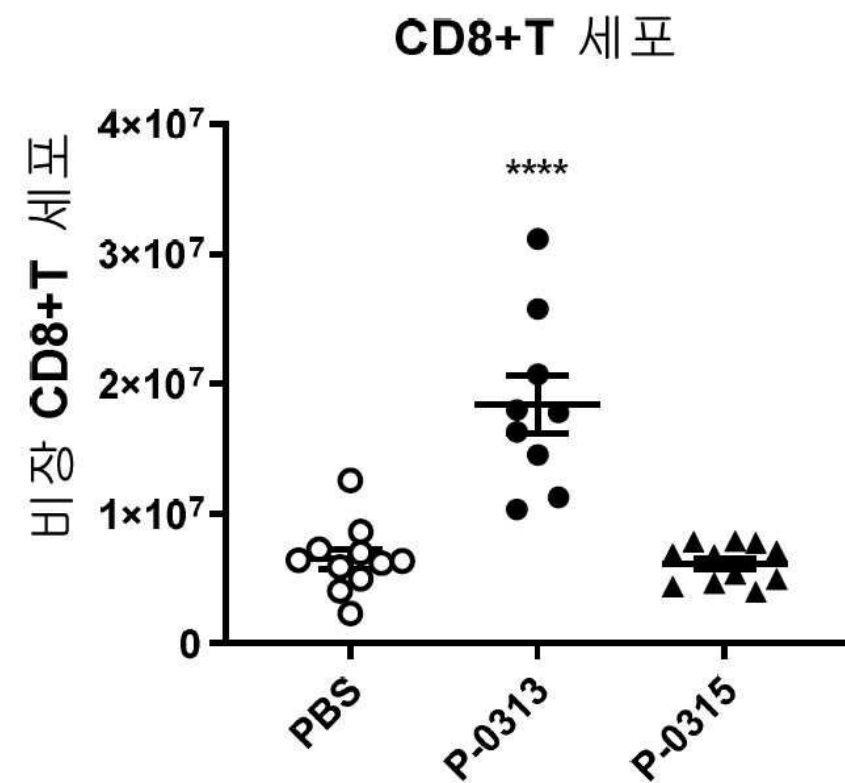
도면22a



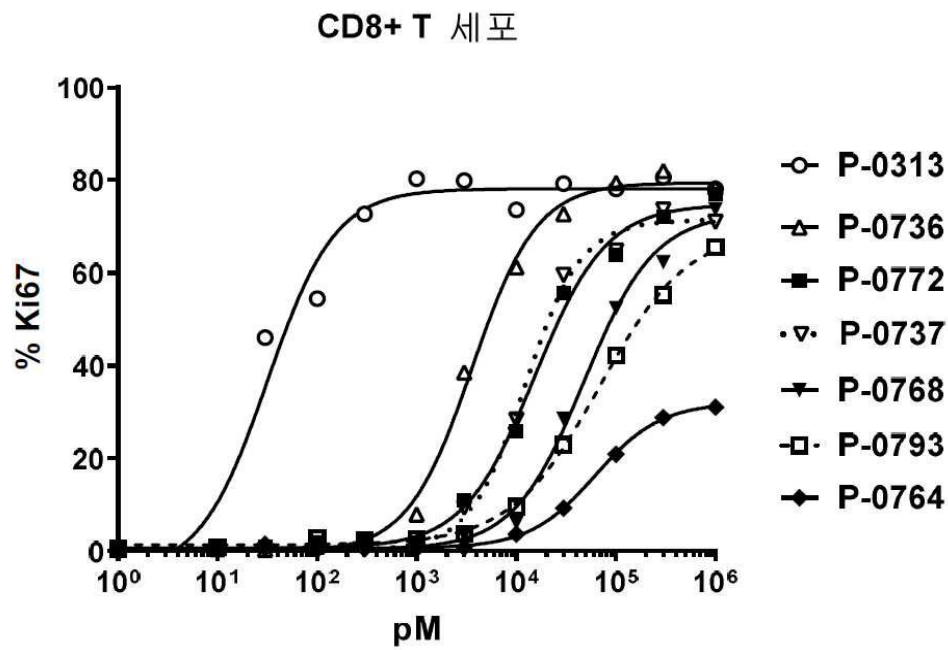
도면22b



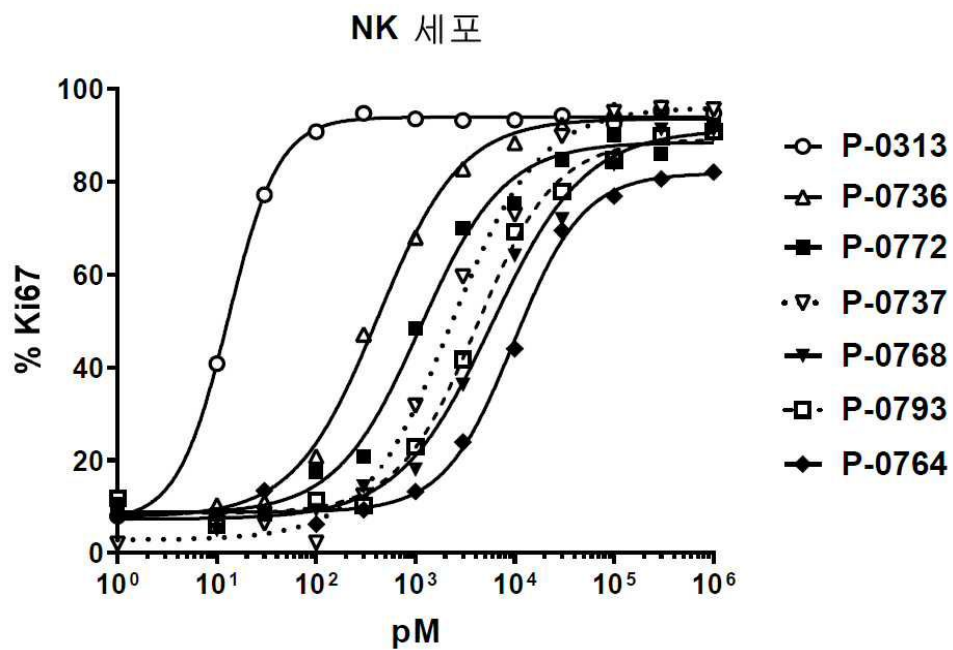
도면22c



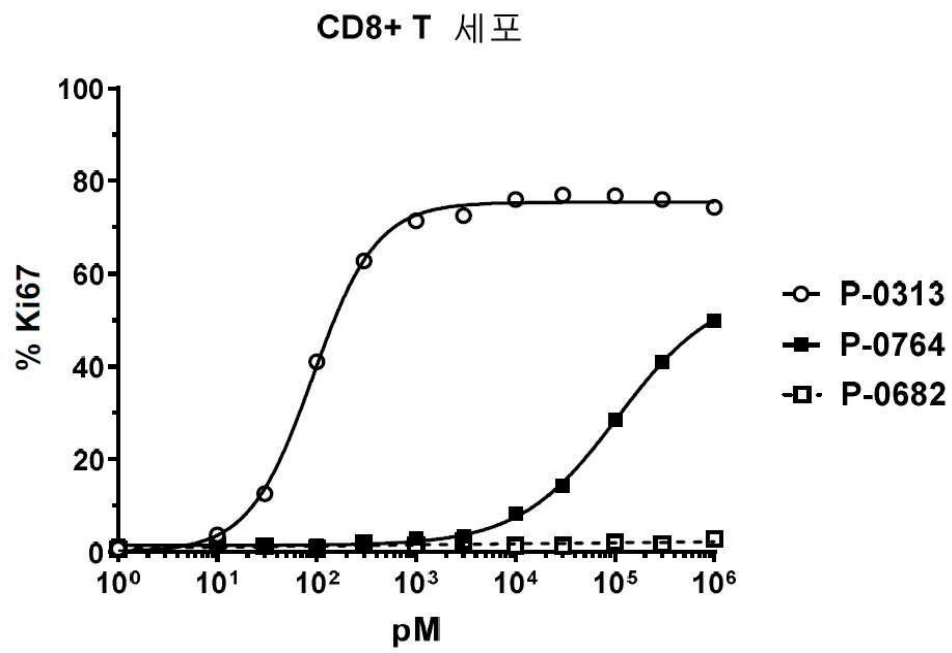
도면23a



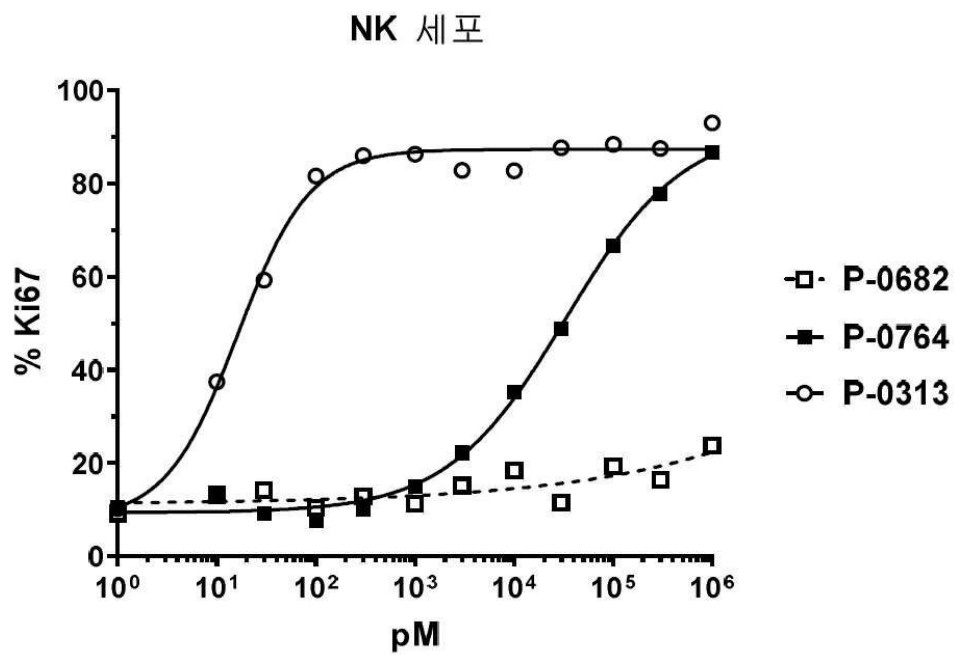
도면23b



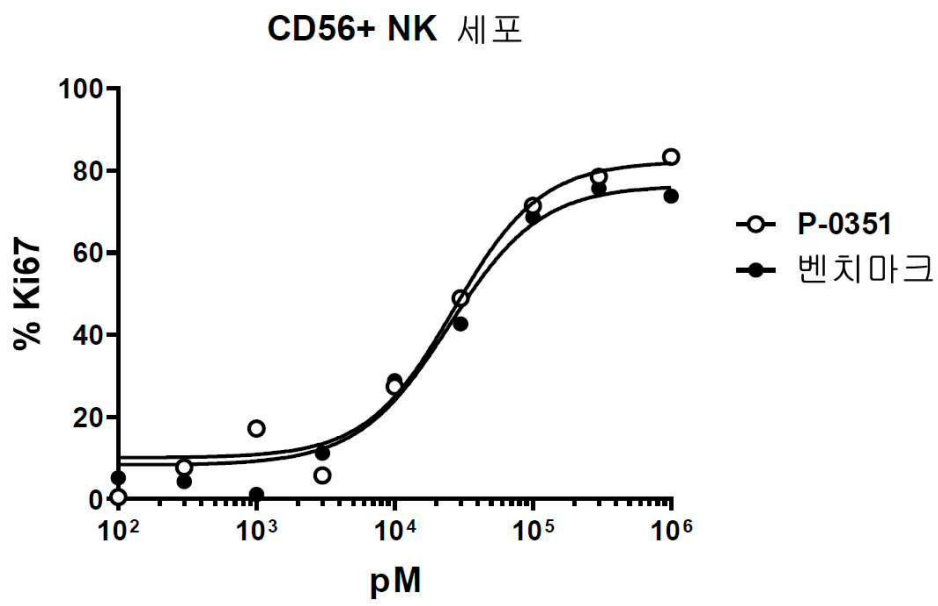
도면24a



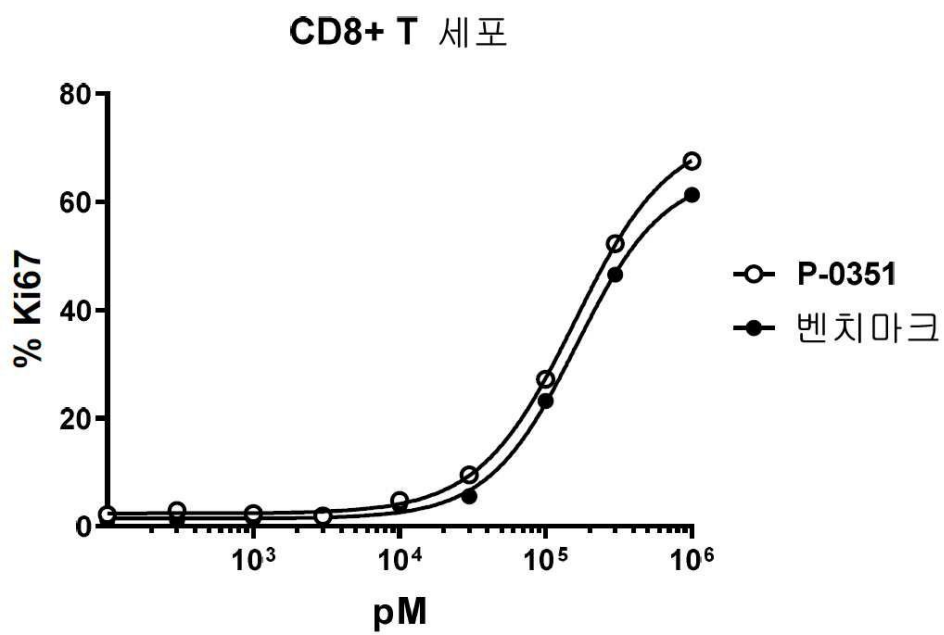
도면24b



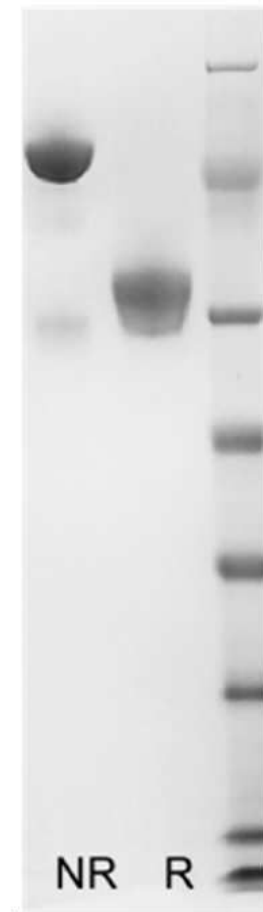
도면25a



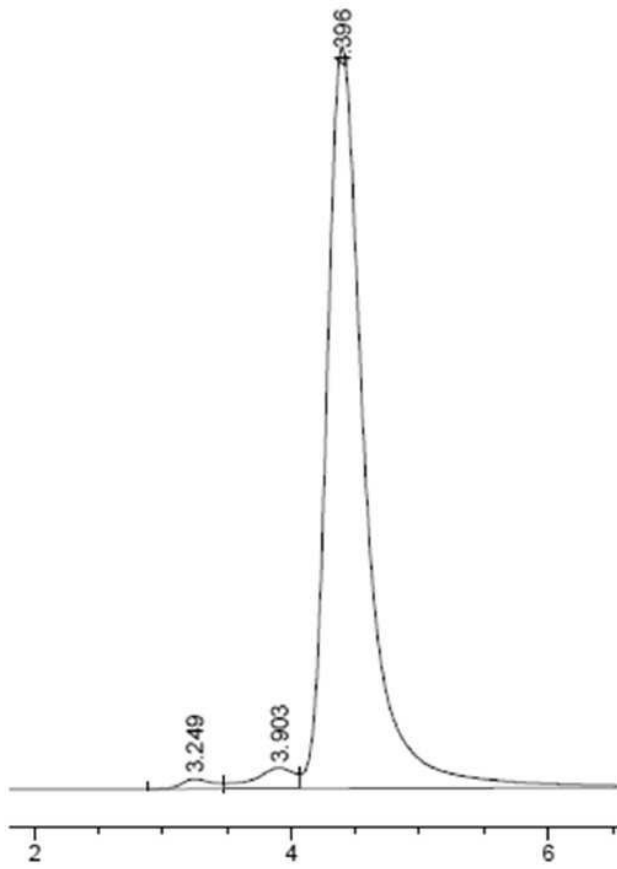
도면25b



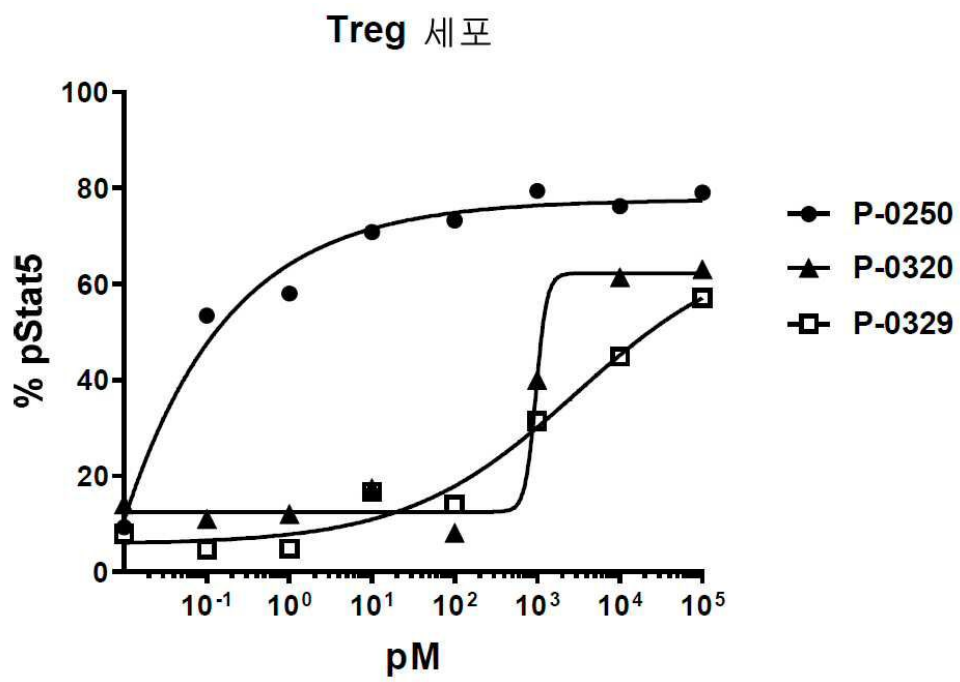
도면26a



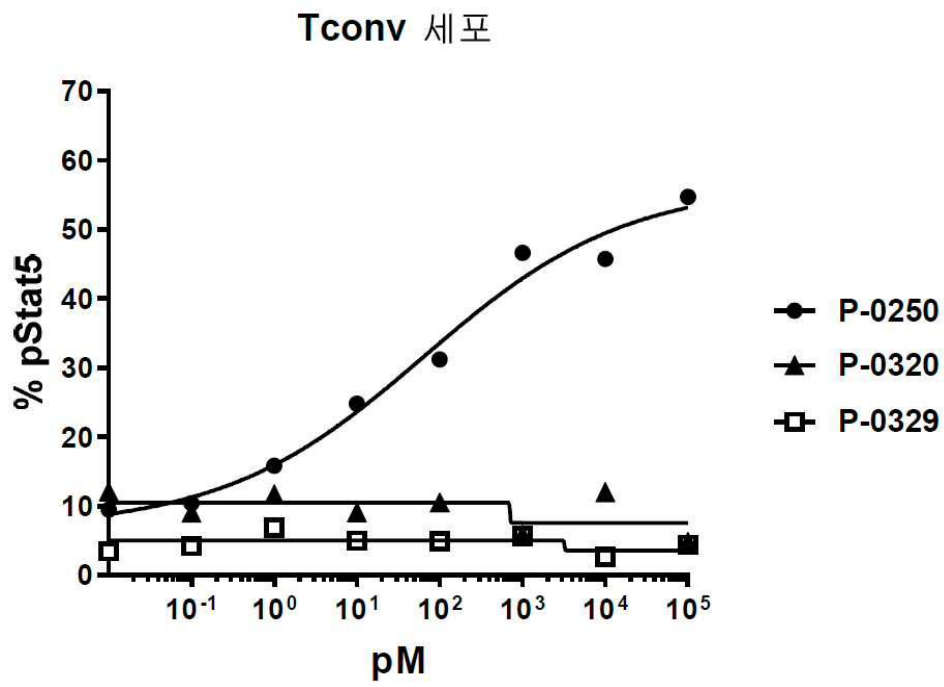
도면26b



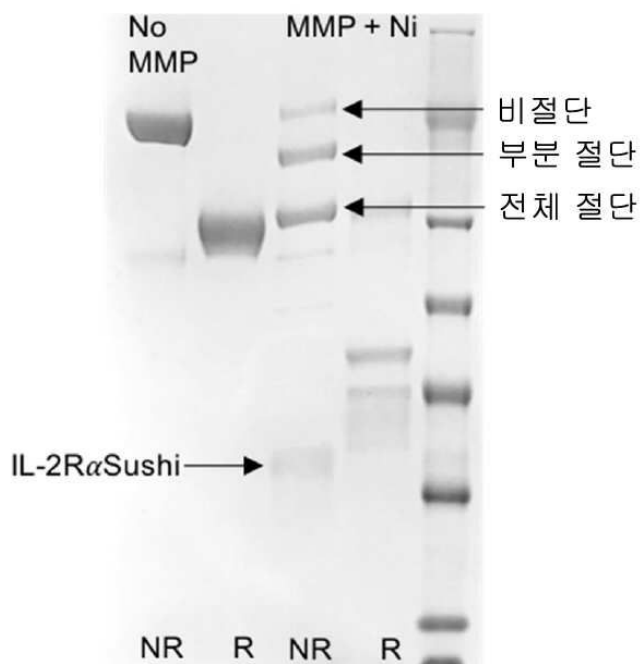
도면27a



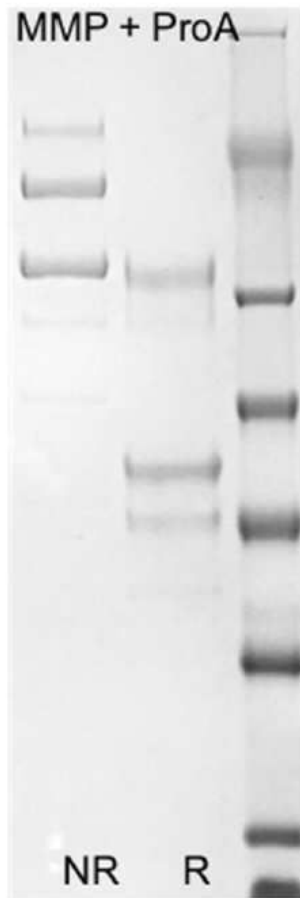
도면27b



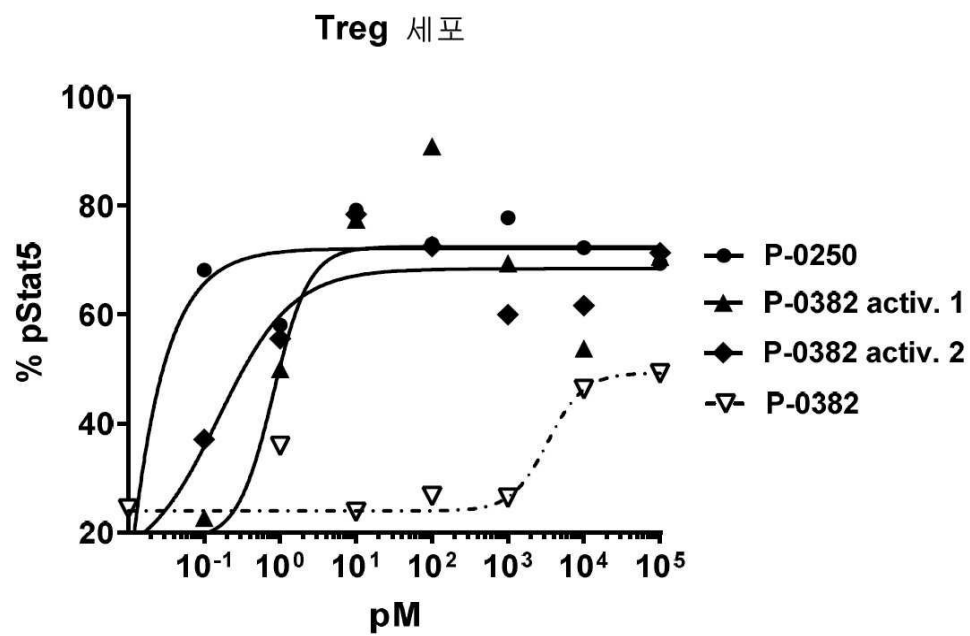
도면28a



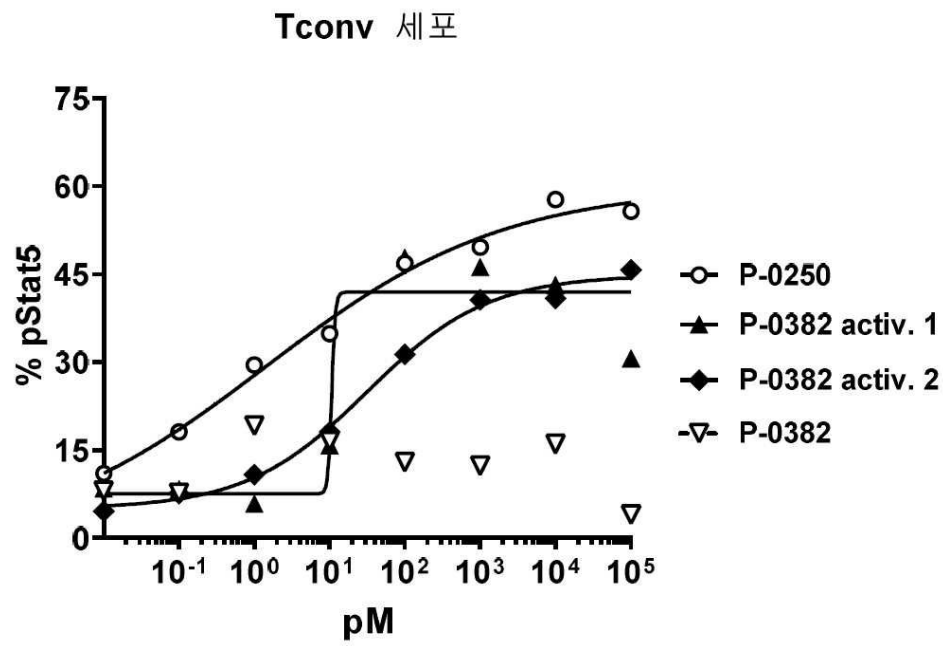
도면28b



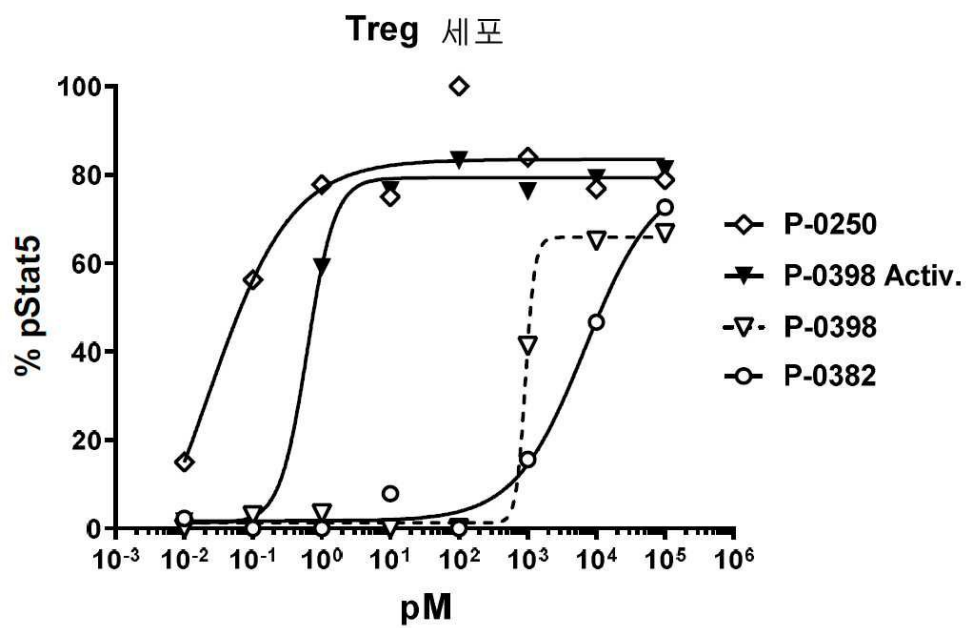
도면29a



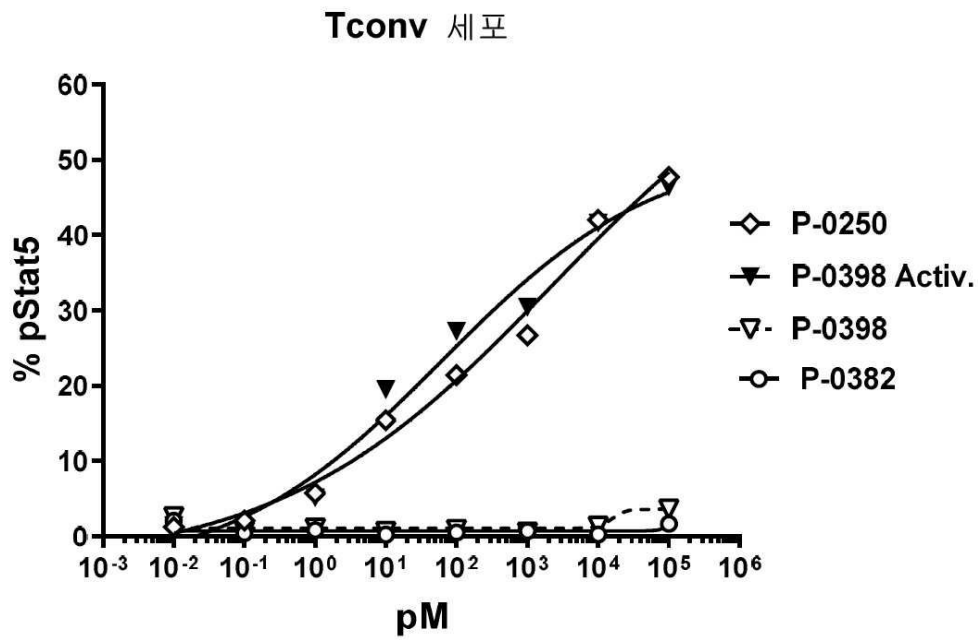
도면29b



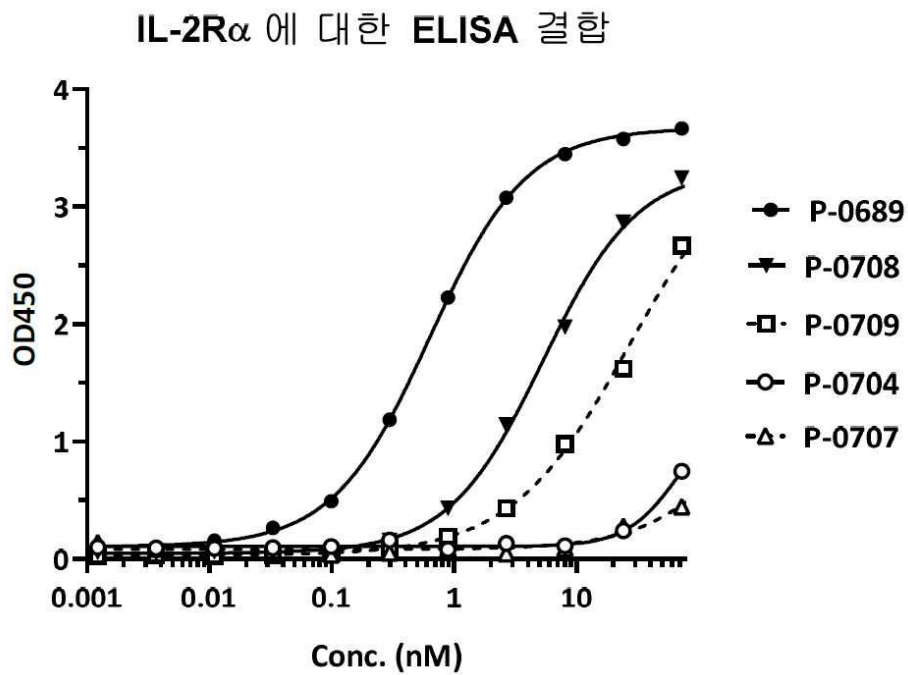
도면30a



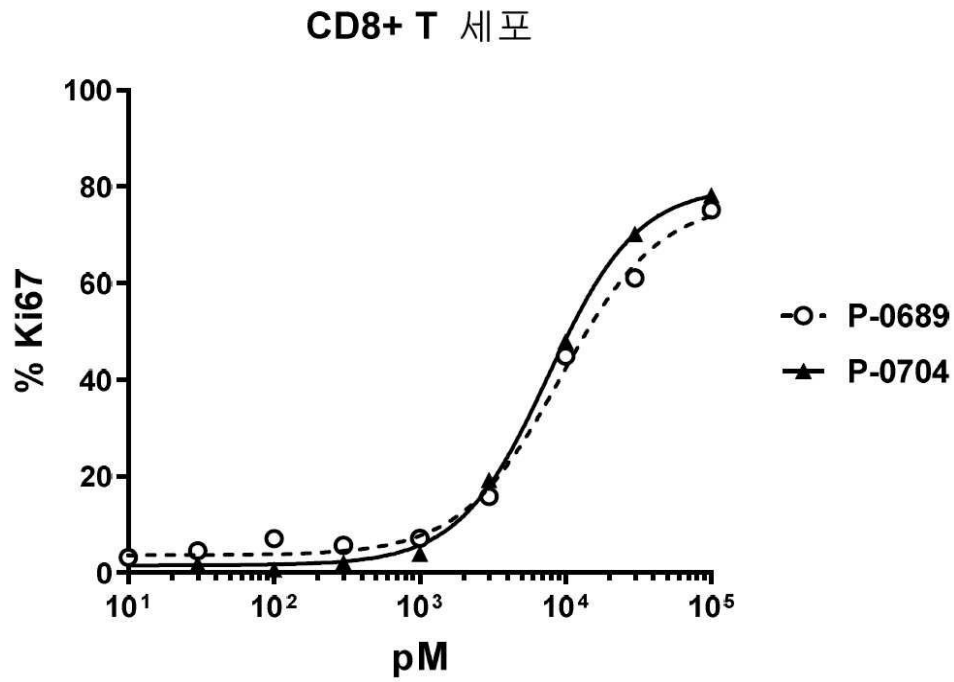
도면30b



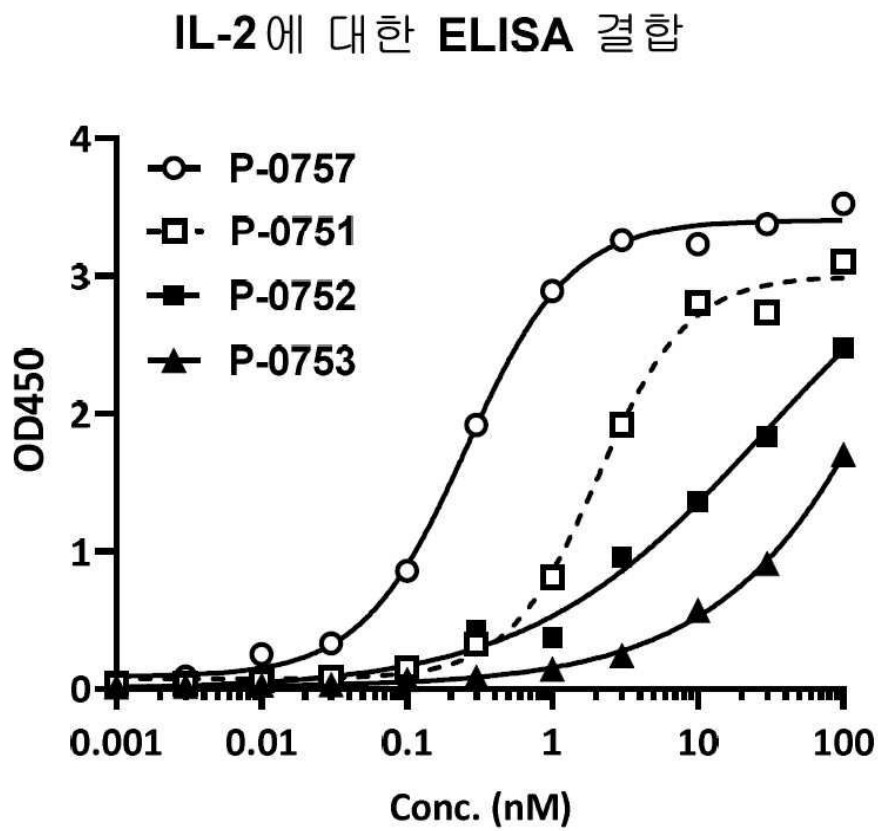
도면31



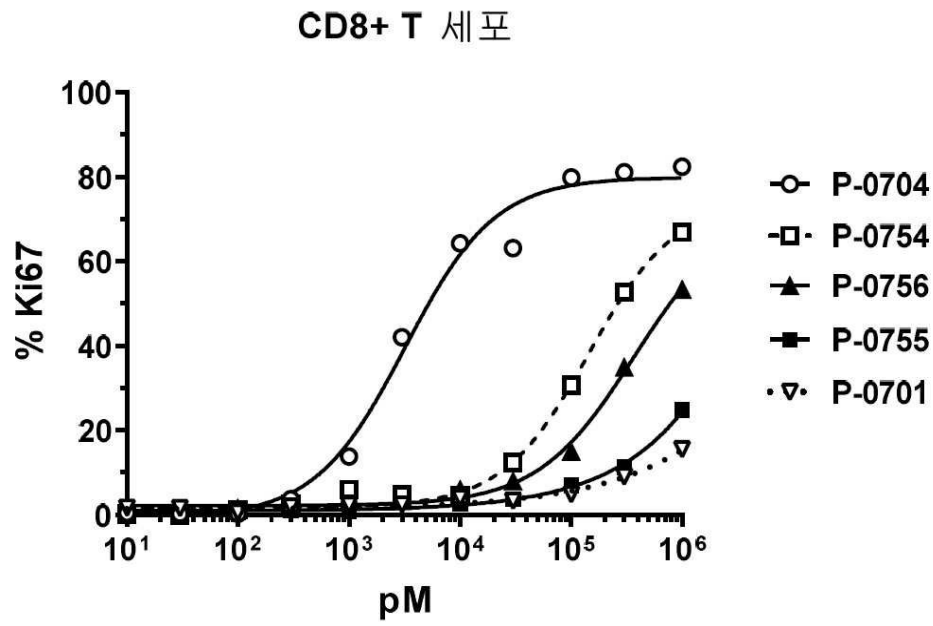
도면32



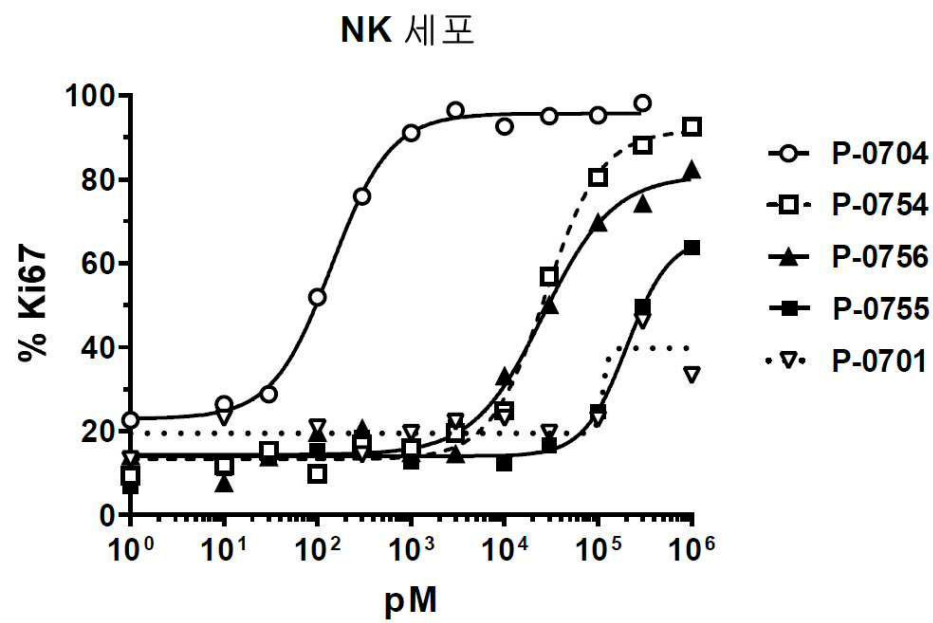
도면33



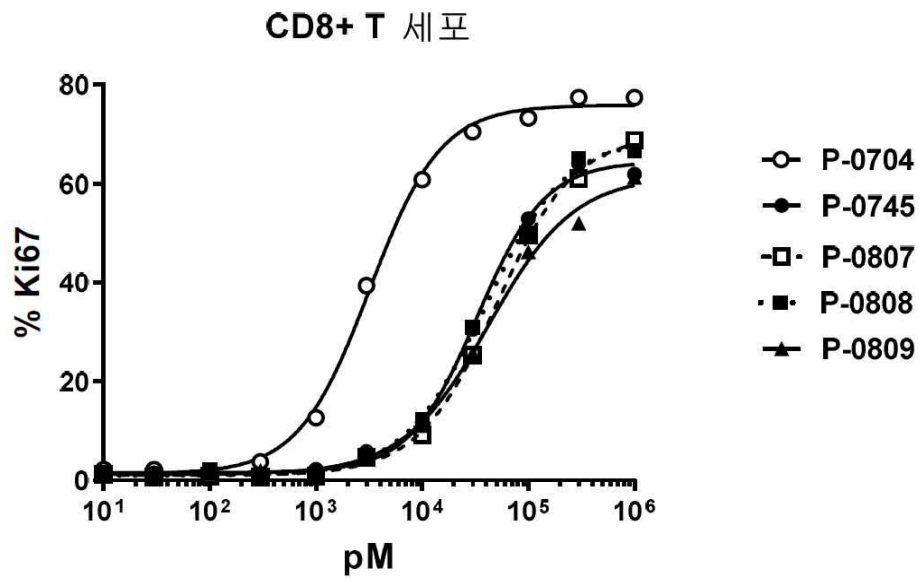
도면34a



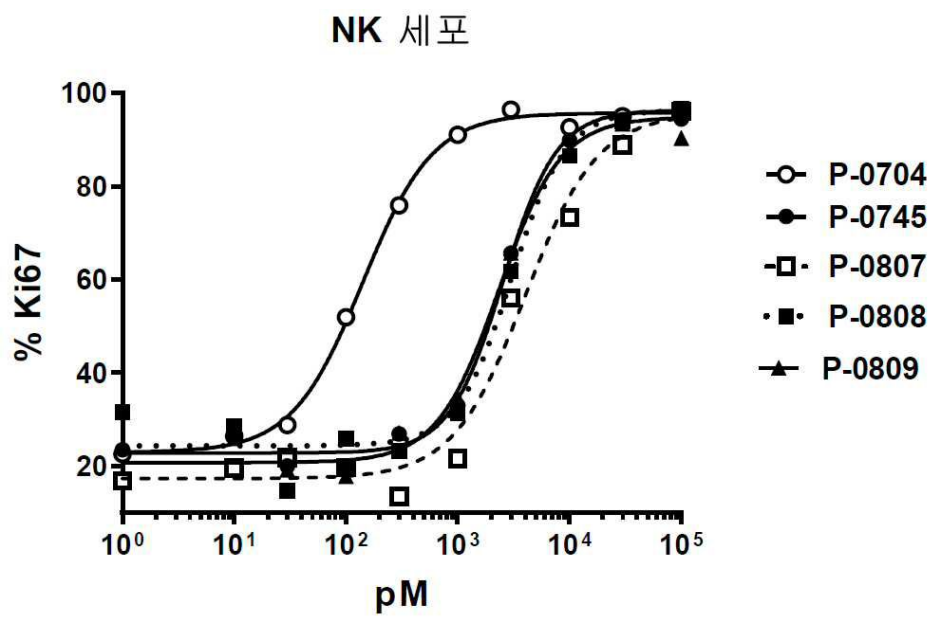
도면34b



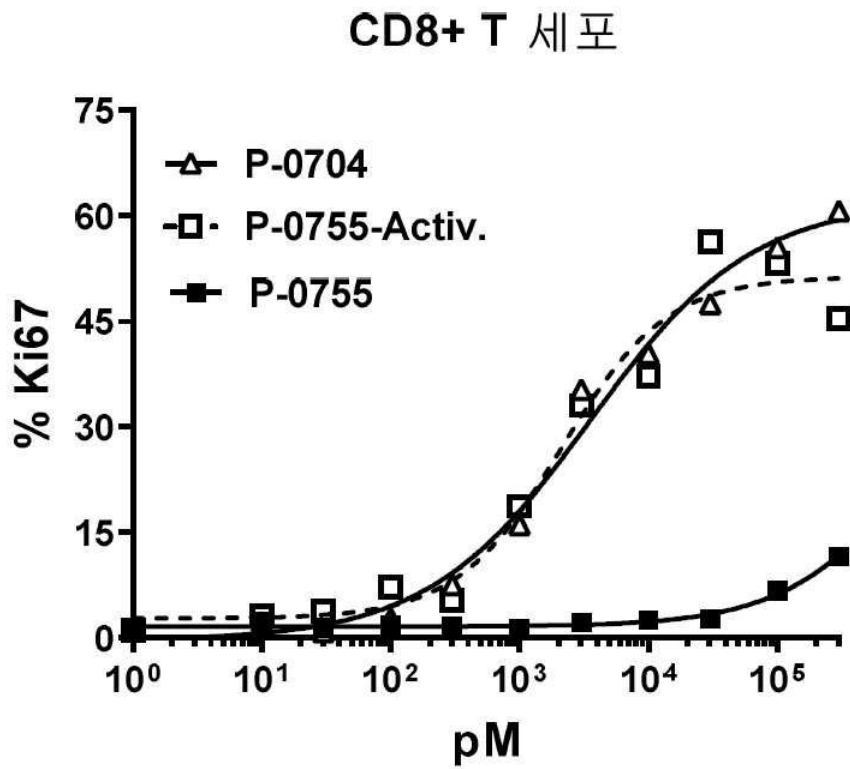
도면35a



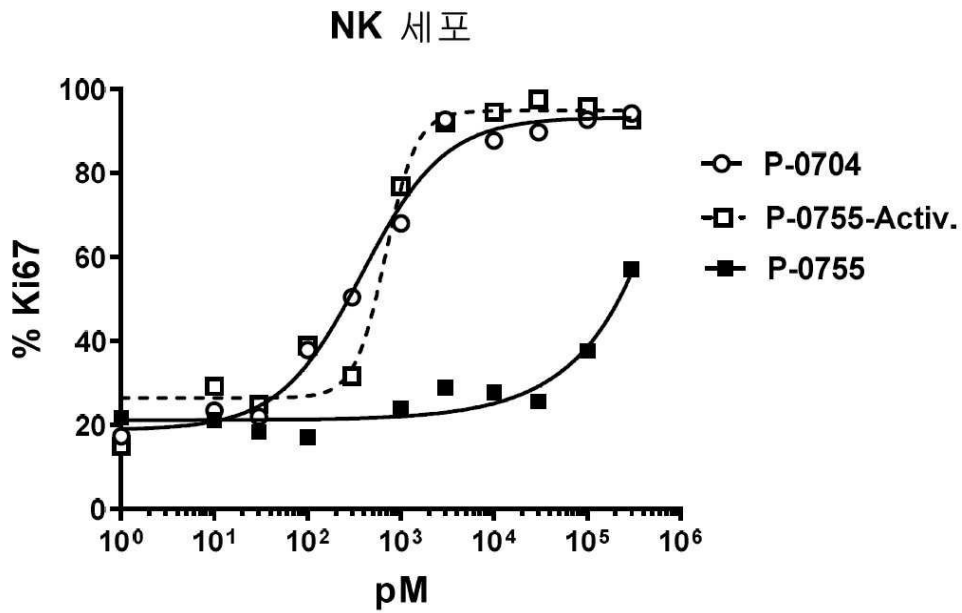
도면35b



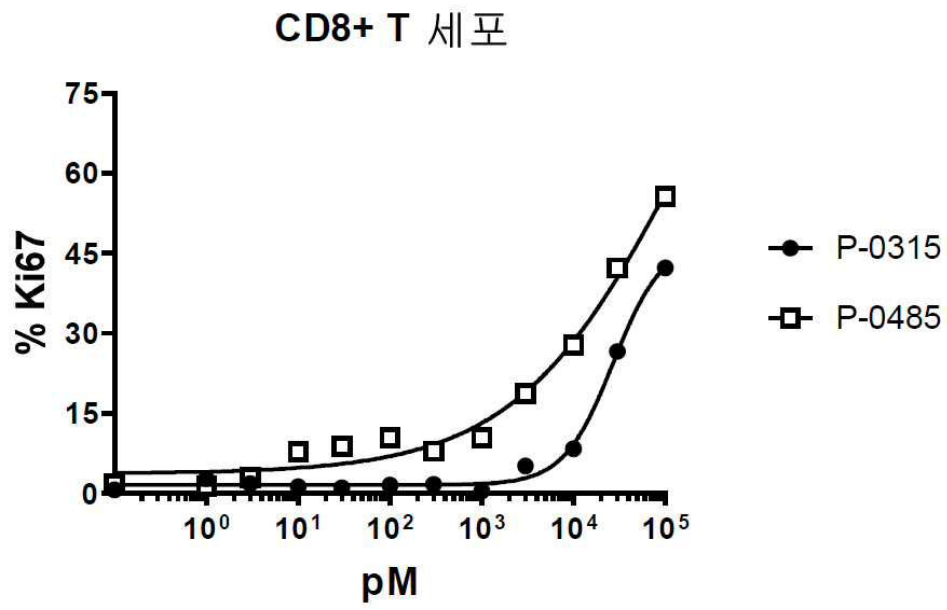
도면36a



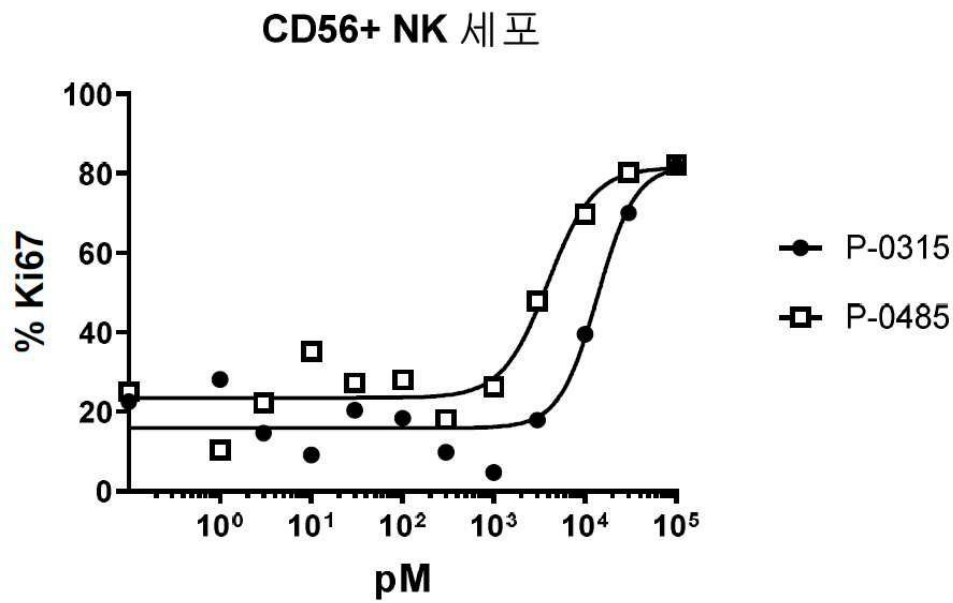
도면36b



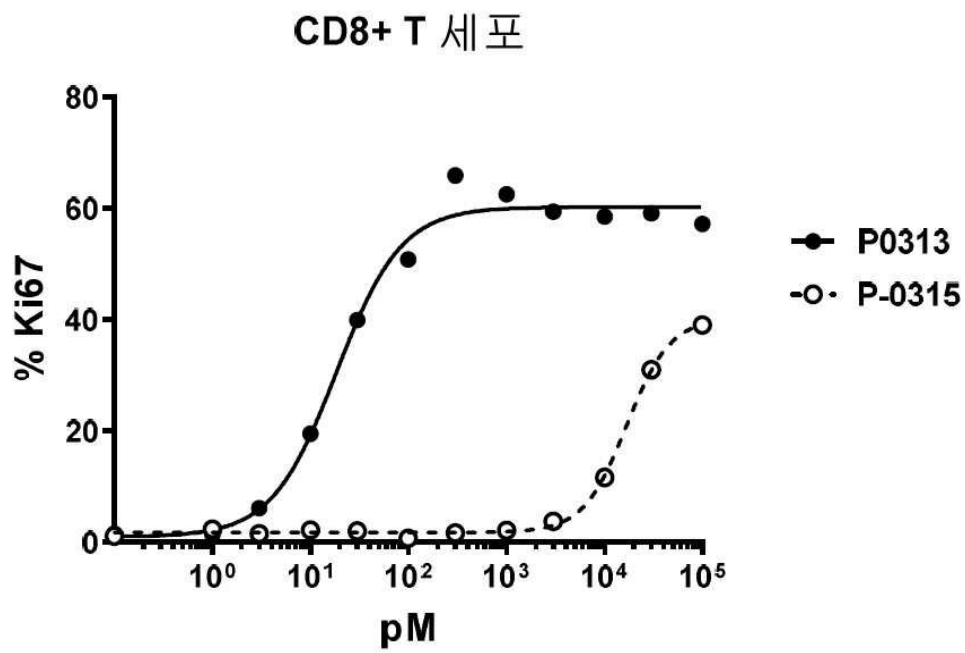
도면37a



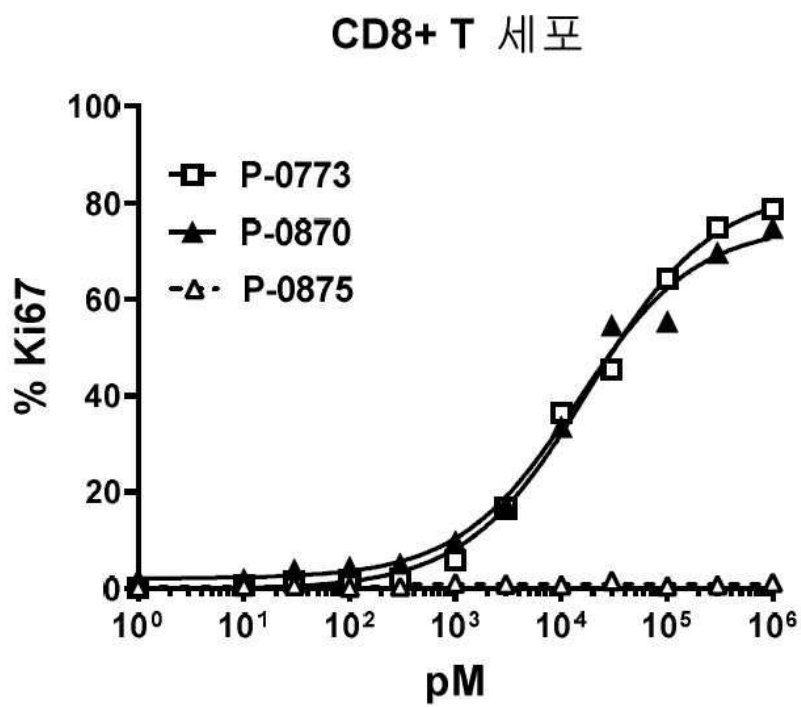
도면37b



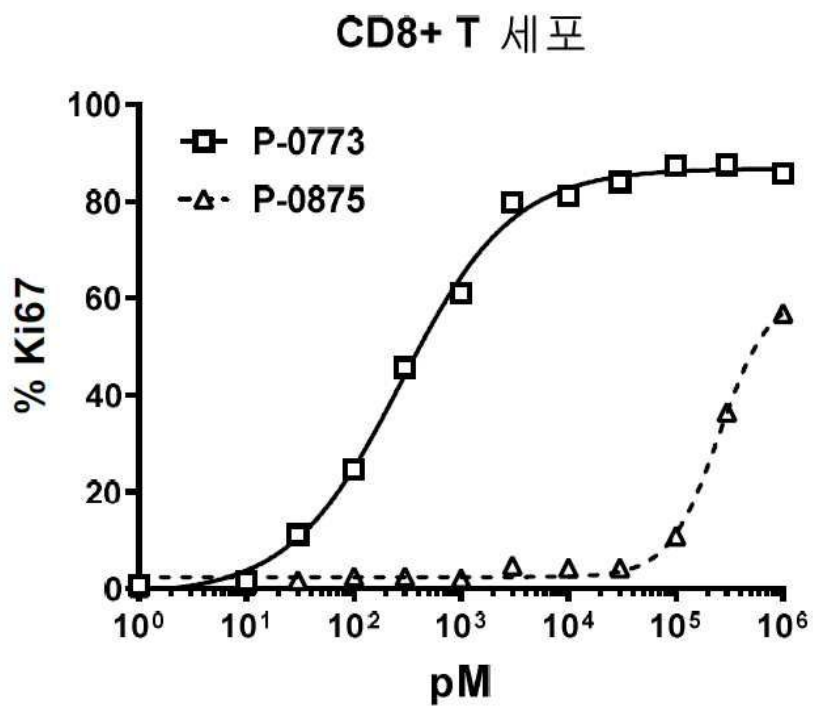
도면38a



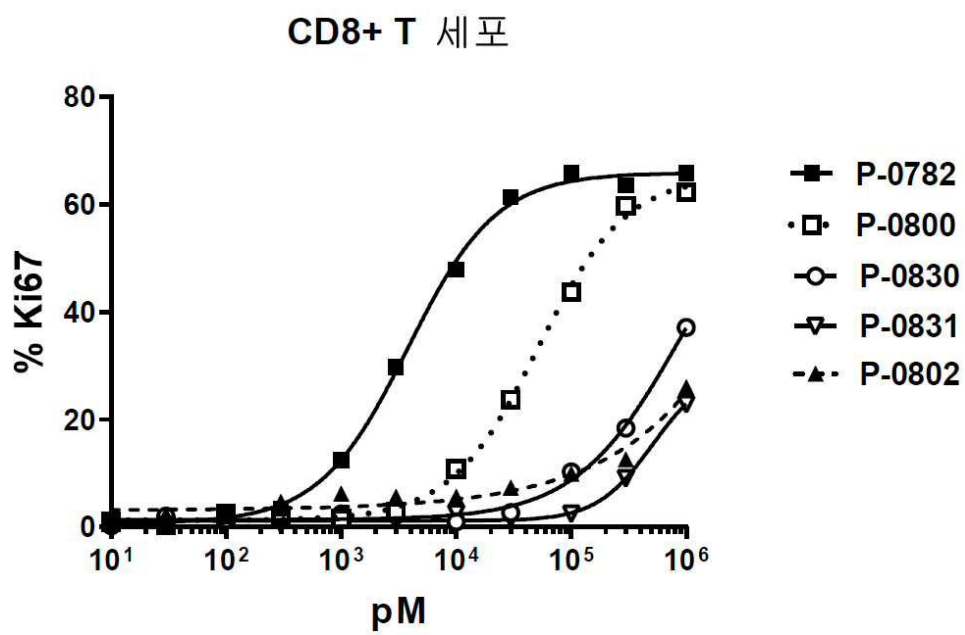
도면38b



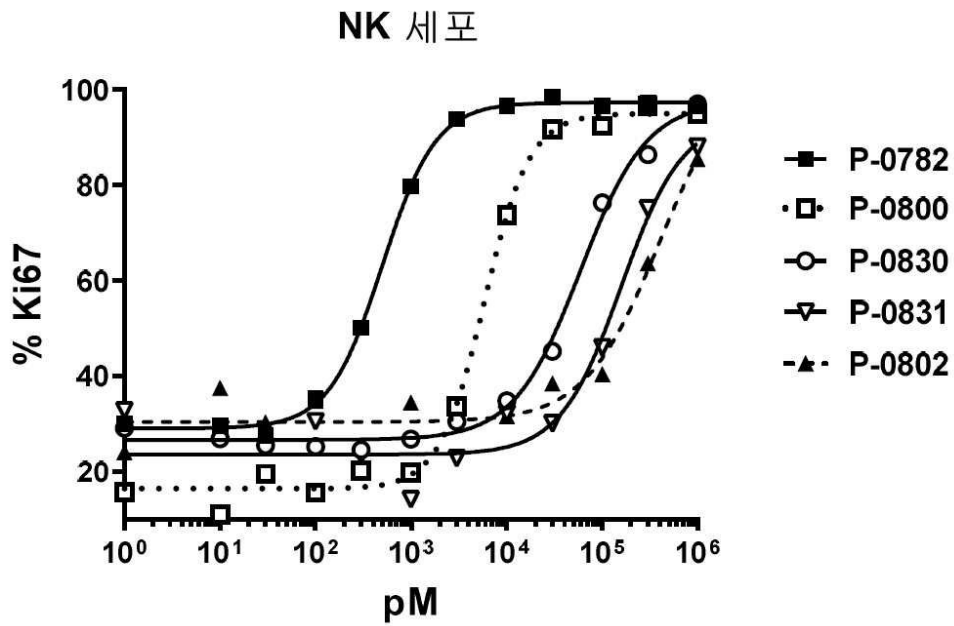
도면38c



도면39a

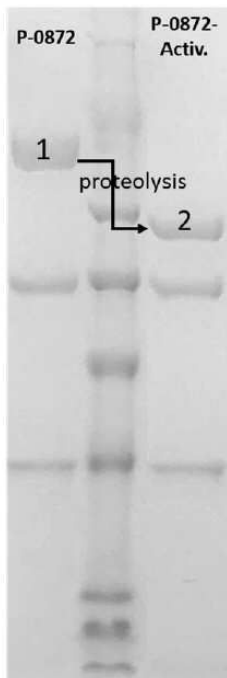


도면39b



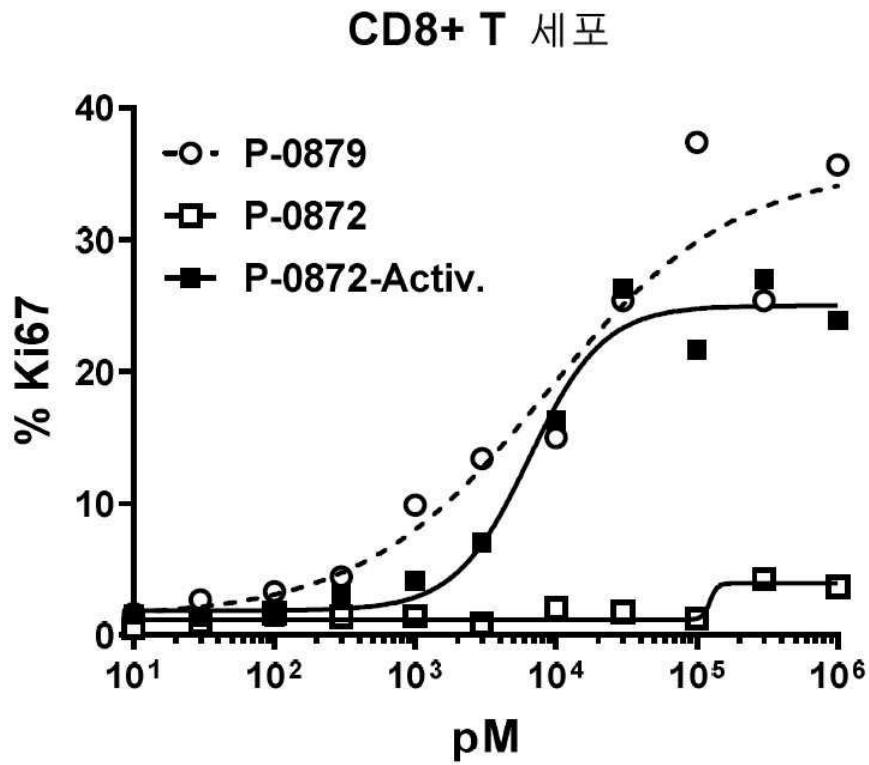
도면40a

환원된 SDS-PAGE



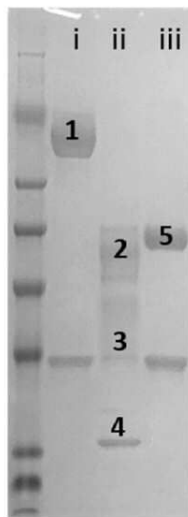
1. 온전한 사슬 (IL-2-IL-2R α 와 융합된 HC)
2. 활성 형태 2 (IL-2R α 가 절단된 후 IL-2 와 융합된 HC)

도면40b



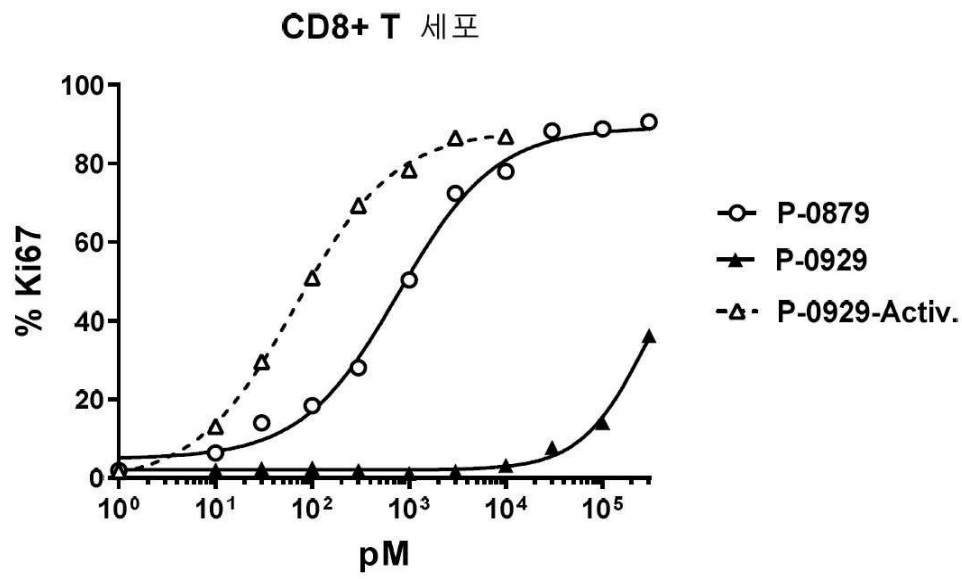
도면41a

환원된 SDS-PAGE

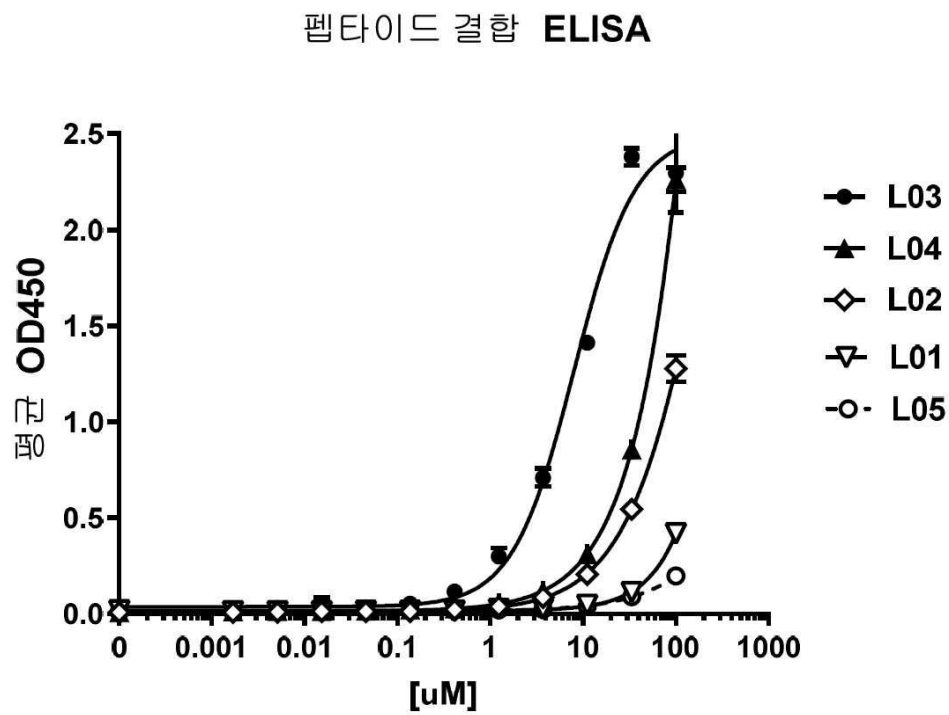


- i. MMP-14 절단 전 P-0929
 - ii. 절단된 P-0929 및 관류된 MabSelect
 - iii. 절단된 P- P-0929 및 용리된 MabSelect
1. 온전한 HC 사슬 (IL-2-IL-2R α 와 융합된 HC)
 2. IL-2-IL-2R α (활성 형태 1)
 3. IL-2R α (D3 도메인)
 4. IL-2 (활성 형태 3)
 5. IL-2-IL-2R α 가 절단된 후 HC 사슬

도면41b

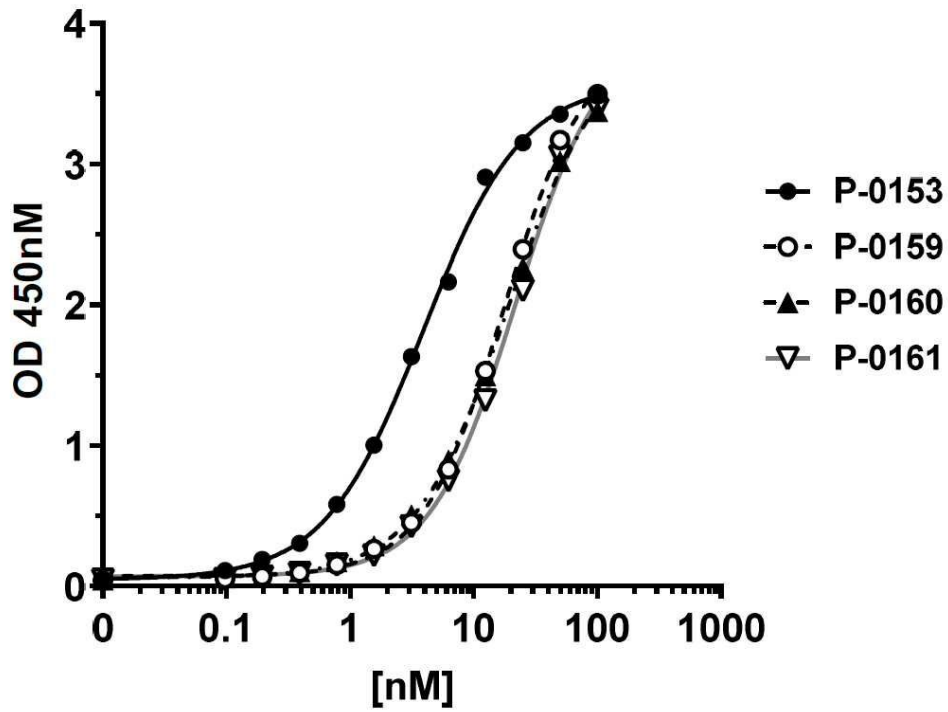


도면42

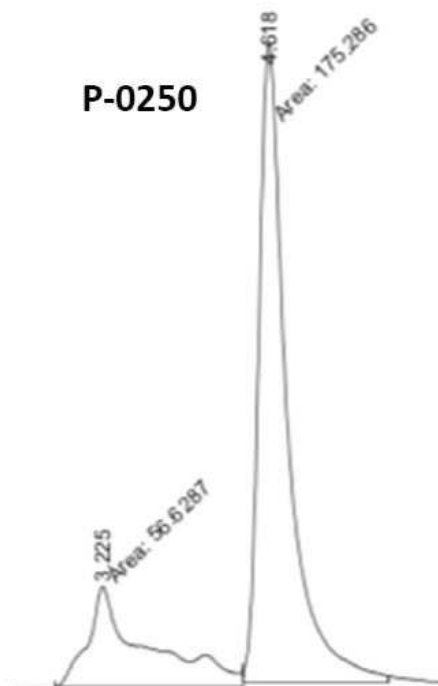


도면43

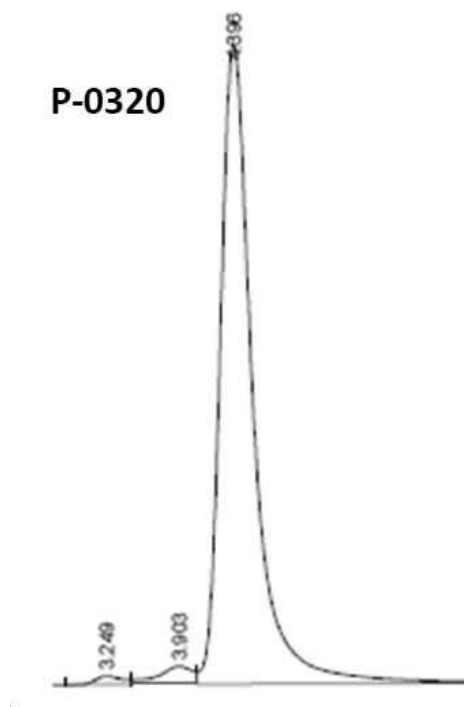
IL-2R β 에 대한 ELISA 결합



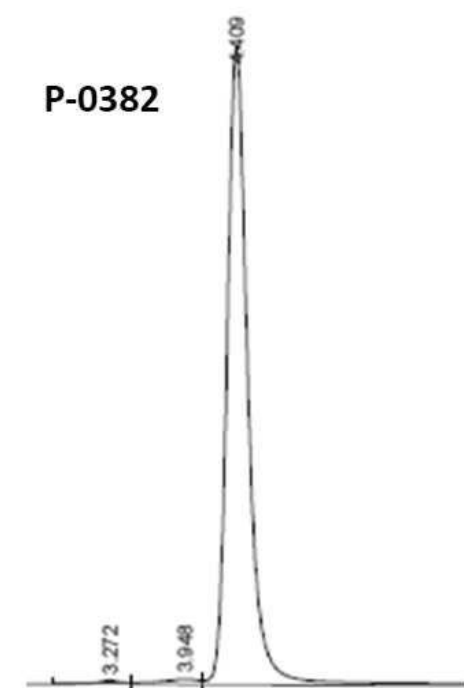
도면44a



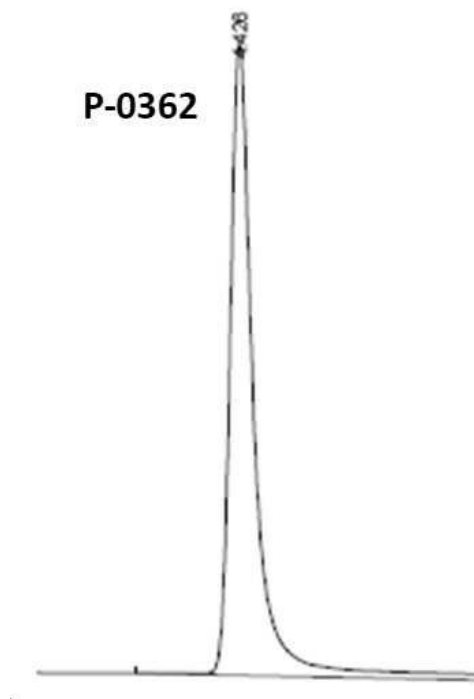
도면44b



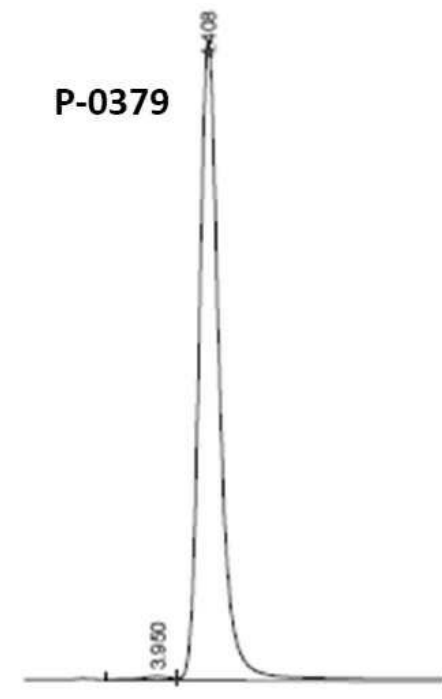
도면44c



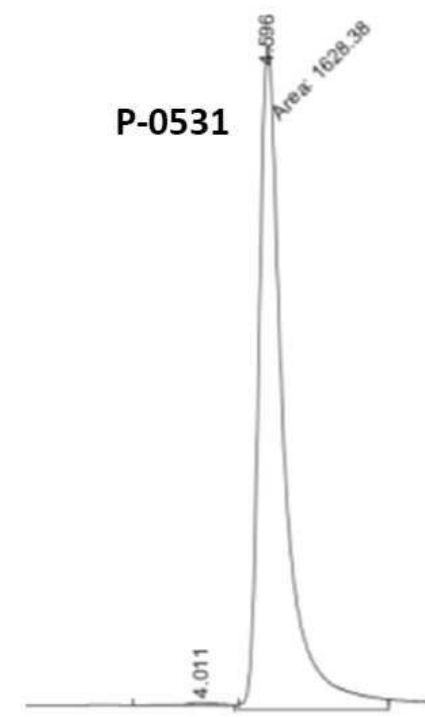
도면44d



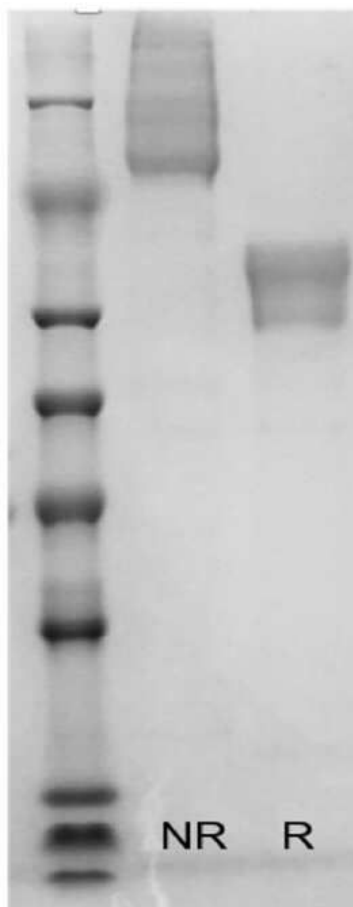
도면44e



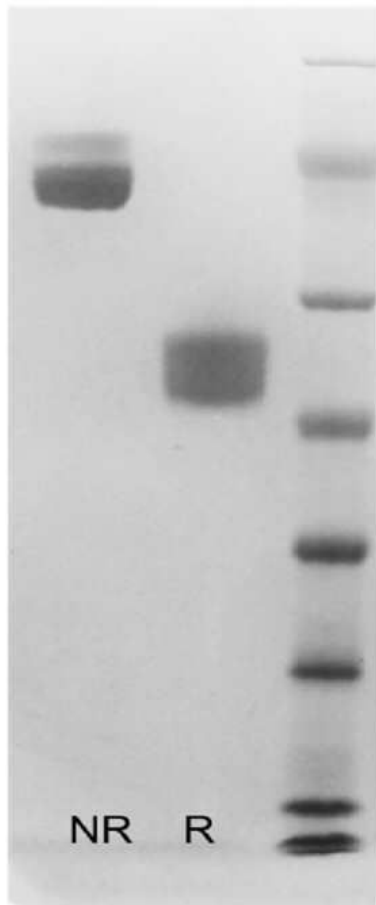
도면44f



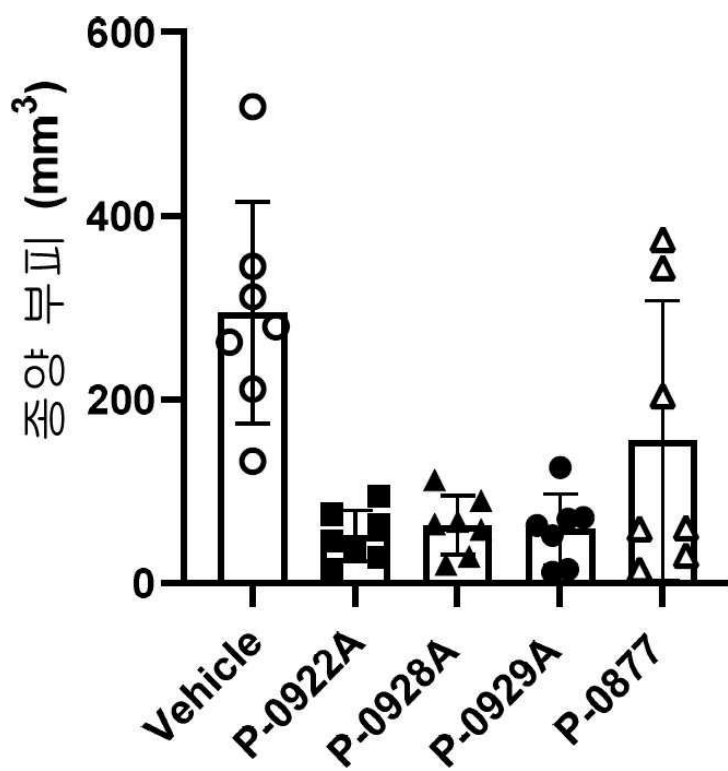
도면45a



도면45b



도면46



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Cugene Inc

<120> CYTOKINE-BASED BIOACTIVATABLE DRUGS AND METHODS OF USES THEREOF

<130> CACCG1.0002W03

<160> 306

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 162

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Arg Ile Ser Lys Pro His Leu Arg Ser Ile Ser Ile Gln Cys Tyr

1 5 10 15

Leu Cys Leu Leu Leu Asn Ser His Phe Leu Thr Glu Ala Gly Ile His

20 25 30

Val Phe Ile Leu Gly Cys Phe Ser Ala Gly Leu Pro Lys Thr Glu Ala

35 40 45

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

50 55 60

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

65 70 75 80

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

85 90 95

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

100 105 110

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

115 120 125

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

130 135 140

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

145 150 155 160

Thr Ser

<210> 2

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 3

<211> 114

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30
 Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
 35 40 45
 Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val Glu
 50 55 60

 Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
 65 70 75 80
 Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
 85 90 95
 Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
 100 105 110
 Thr Ser

<210> 4

<211> 267

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala

1 5 10 15
 Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr
 20 25 30
 Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser
 35 40 45
 Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys
 50 55 60
 Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala

 65 70 75 80
 Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp
 85 90 95
 Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val Thr Thr
 100 105 110

Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly Lys Glu
115 120 125
Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr Thr Ala
130 135 140
Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro Ser Thr
145 150 155 160
Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser
165 170 175
Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln
180 185 190
Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Val Ala Ile
195 200 205
Ser Thr Ser Thr Val Leu Leu Cys Gly Leu Ser Ala Val Ser Leu Leu
210 215 220
Ala Cys Tyr Leu Lys Ser Arg Gln Thr Pro Pro Leu Ala Ser Val Glu
225 230 235 240
Met Glu Ala Met Glu Ala Leu Pro Val Thr Trp Gly Thr Ser Ser Arg
245 250 255
Asp Glu Asp Leu Glu Asn Cys Ser His His Leu
260 265

<210> 5
<211> 77
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 5
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15
Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30
Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro

65 70 75

<210> 6

<211> 153

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu

1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile

35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe

50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu

65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys

85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile

100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala

115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe

130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

145 150

<210> 7

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 8

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 9

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Asp Ser Tyr Leu Leu Met Trp Gly Leu Leu Thr Phe Ile Met Val

1 5 10 15

Pro Gly Cys Gln Ala Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro

20 25 30

His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn

35 40 45

Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr

50 55 60

Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys

65 70 75 80

Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro

85 90 95

Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro

100 105 110

Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
130 135 140

Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
145 150 155 160

Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg
165 170 175

Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln
180 185 190

Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu
195 200 205

Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr
210 215 220

Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
225 230 235 240

Val Ala Val Ala Gly Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu
245 250 255

Ser Gly Leu Thr Trp Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
260 265 270

<210> 10
<211> 165
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 10

Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys
1 5 10 15

Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg
20 25 30

Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly
35 40 45

Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser

50 55 60
Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln
65 70 75 80

Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp
85 90 95
Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn
100 105 110
Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr
115 120 125
Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu
130 135 140

Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln
145 150 155 160
Leu Ile Cys Thr Gly
165

<210> 11

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2 S125I sequence

<400> 11

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85										90										95																			
Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala	Asp	Glu	Thr	Ala																								
100										105										110																			
Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu	Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Phe	Ile	Gln	Ser	Ile																								
115										120										125																			
Ile	Ser	Thr	Leu	Thr																																			
130																																							
<210>										12																													
<211>										214																													
<212>										PRT																													
<213>										Homo sapiens																													
<400>										12																													
Ala	Val	Asn	Gly	Thr	Ser	Gln	Phe	Thr	Cys	Phe	Tyr	Asn	Ser	Arg	Ala																								
1				5				10				15																											
Asn	Ile	Ser	Cys	Val	Trp	Ser	Gln	Asp	Gly	Ala	Leu	Gln	Asp	Thr	Ser																								
20										25										30																			
Cys	Gln	Val	His	Ala	Trp	Pro	Asp	Arg	Arg	Arg	Trp	Asn	Gln	Thr	Cys																								
35										40										45																			
Glu	Leu	Leu	Pro	Val	Ser	Gln	Ala	Ser	Trp	Ala	Cys	Asn	Leu	Ile	Leu																								
50										55										60																			
Gly	Ala	Pro	Asp	Ser	Gln	Lys	Leu	Thr	Thr	Val	Asp	Ile	Val	Thr	Leu																								
65										70										75										80									
Arg	Val	Leu	Cys	Arg	Glu	Gly	Val	Arg	Trp	Arg	Val	Met	Ala	Ile	Gln																								
85										90										95																			
Asp	Phe	Lys	Pro	Phe	Glu	Asn	Leu	Arg	Leu	Met	Ala	Pro	Ile	Ser	Leu																								
100										105										110																			
Gln	Val	Val	His	Val	Glu	Thr	His	Arg	Cys	Asn	Ile	Ser	Trp	Glu	Ile																								
115										120										125																			
Ser	Gln	Ala	Ser	His	Tyr	Phe	Glu	Arg	His	Leu	Glu	Phe	Glu	Ala	Arg																								
130										135										140																			
Thr	Leu	Ser	Pro	Gly	His	Thr	Trp	Glu	Glu	Ala	Pro	Leu	Leu	Thr	Leu																								

145 150 155 160
 Lys Gln Lys Gln Glu Trp Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr
 165 170 175
 Gln Tyr Glu Phe Gln Val Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr
 180 185 190
 Thr Trp Ser Pro Trp Ser Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala
 195 200 205

Ala Leu Gly Lys Asp Thr

210

<210> 13

<211> 226

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

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

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

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220

Pro Gly

225

<210> 14

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IgG1-Fc with reduced/abolished effector function

<400> 14

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60

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

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly

225

<210> 15

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IgG1 Knob-Fc with reduced/abolished effector function

<400> 15

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

[illegible]

Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
145					150					155					160
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
				165					170					175	
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
			180					185					190		
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
		195					200					205			

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly

225

<210> 16

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IgG1 Hole-Fc with reduced/abolished effector function

<400> 16

Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly
1				5					10					15	
Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
			20						25					30	

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly
225

<210> 17

<211> 129

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

His Lys Cys Asp Ile Thr Leu Gln Glu Ile Ile Lys Thr Leu Asn Ser

1 5 10 15
 Leu Thr Glu Gln Lys Thr Leu Cys Thr Glu Leu Thr Val Thr Asp Ile
 20 25 30
 Phe Ala Ala Ser Lys Asn Thr Thr Glu Lys Glu Thr Phe Cys Arg Ala
 35 40 45
 Ala Thr Val Leu Arg Gln Phe Tyr Ser His His Glu Lys Asp Thr Arg

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

 115 120 125
 Ser

<210> 18

<211> 152

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser Val Leu
 1 5 10 15
 Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile Gly Ser
 20 25 30
 Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile Cys Asp
 35 40 45

 Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys Leu Arg
 50 55 60
 Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His Leu Leu
 65 70 75 80

Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly Gln Val
 85 90 95
 Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr Lys Ser
 100 105 110

 Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn Asp Leu
 115 120 125
 Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp Asn Lys
 130 135 140
 Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His
 145 150
 <210> 19
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 19
 Gln Gly Cys Pro Thr Leu Ala Gly Ile Leu Asp Ile Asn Phe Leu Ile
 1 5 10 15

 Asn Lys Met Gln Glu Asp Pro Ala Ser Lys Cys His Cys Ser Ala Asn
 20 25 30
 Val Thr Ser Cys Leu Cys Leu Gly Ile Pro Ser Asp Asn Cys Thr Arg
 35 40 45
 Pro Cys Phe Ser Glu Arg Leu Ser Gln Met Thr Asn Thr Thr Met Gln
 50 55 60
 Thr Arg Tyr Pro Leu Ile Phe Ser Arg Val Lys Lys Ser Val Glu Val
 65 70 75 80

 Leu Lys Asn Asn Lys Cys Pro Tyr Phe Ser Cys Glu Gln Pro Cys Asn
 85 90 95
 Gln Thr Thr Ala Gly Asn Ala Leu Thr Phe Leu Lys Ser Leu Leu Glu
 100 105 110
 Ile Phe Gln Lys Glu Lys Met Arg Gly Met Arg Gly Lys Ile
 115 120 125
 <210> 20

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15
Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30
Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45
Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

50 55 60
Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80
Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95
Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110
Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala Phe

115 120 125
Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe Asp

130 135 140
Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn

145 150 155 160

<210> 21

<211> 197

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15
His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser

195

<210> 22

<211> 306

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30
 Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
 35 40 45
 Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
 50 55 60
 Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
 65 70 75 80

 Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
 85 90 95
 Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
 100 105 110
 Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
 115 120 125
 Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
 130 135 140

 Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
 145 150 155 160
 Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
 165 170 175
 Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
 180 185 190
 Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
 195 200 205

 Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
 210 215 220
 Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
 225 230 235 240
 Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
 245 250 255
 Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
 260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser
305

<210> 23
<211> 170
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 23

Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln Cys Gln Gln
1 5 10 15

Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His Pro Leu Val
20 25 30

Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr Thr Asn Asp
35 40 45

Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln Gly Leu Arg
50 55 60

Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly Leu Ile Phe
65 70 75 80

Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu Pro Ser Leu
85 90 95

Leu Pro Asp Ser Pro Val Gly Gln Leu His Ala Ser Leu Leu Gly Leu
100 105 110

Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr Gln Gln Ile
115 120 125

Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu Leu Arg Phe
130 135 140

Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala Ala Arg Val
145 150 155 160

Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro

165 170

<210> 24

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn Cys Cys

1 5 10 15

Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys Trp

20 25 30

Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly Pro Cys

35 40 45

Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu Ala Leu

50 55 60

Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys Val Pro

65 70 75 80

Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg Lys Pro

85 90 95

Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys Cys Ser

100 105 110

<210> 25

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0351 (IL-15 Fc VitoKine)

<400> 25

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

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

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

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

 Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 245 250 255
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val

290 295 300

Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
305 310 315 320

Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
325 330 335

Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
340 345 350

Asn Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Thr Cys
355 360 365

Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr
370 375 380

Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg
385 390 395 400

Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr
405 410 415

Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro
420 425 430

Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
435 440

<210> 26
<211> 432
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P-0170 (IL-15 Fc VitoKine) Hole chain
<400> 26

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu Glu Asn
 225 230 235 240
 Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln
 245 250 255
 Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro
 260 265 270
 Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val
 275 280 285
 Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn

290 295 300
 Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr
 305 310 315 320
 Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys
 325 330 335
 Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr
 340 345 350
 Ser Gly Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp

 355 360 365
 Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys
 370 375 380
 Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys
 385 390 395 400
 Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu
 405 410 415
 Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro

 420 425 430
 <210> 27
 <211> 432
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> P-0172 (IL-15 Fc VitoKine)
 <400> 27
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65	70	75	80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
	85	90	95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
	100	105	110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
	115	120	125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
	130	135	140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
	145	150	155
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
	165	170	175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
	180	185	190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
	195	200	205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
	210	215	220
Pro Gly Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu Glu Asn			
	225	230	235
			240
Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln			
	245	250	255
Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro			
	260	265	270
Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val			
	275	280	285
Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn			
	290	295	300
Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr			
	305	310	315
			320

Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys
325 330 335

Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr
340 345 350

Ser Gly Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp
355 360 365

Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys
370 375 380

Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys
385 390 395 400

Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu
405 410 415

Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
420 425 430

<210> 28
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P-0202 (IL-15 Fc VitoKine)
<400> 28

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 245 250 255
 Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 260 265 270
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 275 280 285
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 290 295 300
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
 305 310 315 320
 Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 325 330 335
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn

340 345 350
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 355 360 365
 Asn Thr Ser Gly Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His

370 375 380
 Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr
 385 390 395 400
 Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr
 405 410 415
 Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro
 420 425 430
 Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala

435 440 445
 Pro Pro

450

<210> 29

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0203 (IL-15 Fc VitoKine)

<400> 29

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

35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser
 245 250 255
 Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys
 260 265 270
 Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr
 275 280 285
 Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe
 290 295 300
 Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile
 305 310 315 320
 His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser
 325 330 335

Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu
340 345 350
Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val
355 360 365
Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
370 375 380
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu
385 390 395 400
His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg
405 410 415
Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu
420 425 430
Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr
435 440 445
Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro
450 455 460
Ala Pro Pro
465
<210> 30
<211> 460
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P-0204 (IL-15 Fc VitoKine)
<400> 30
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser

225 230 235 240

Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu Glu Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp

245 250 255

Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser

260 265 270

Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser

275 280 285

Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile

290 295 300

Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu

305 310 315 320
 Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu

 325 330 335
 Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu
 340 345 350
 Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
 355 360 365
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile
 370 375 380
 Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys

 385 390 395 400
 Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe
 405 410 415
 Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys
 420 425 430
 Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg
 435 440 445
 Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro

 450 455 460
 <210> 31
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> P-0205 (IL-15 Fc VitoKine)
 <400> 31
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

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

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

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

 Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu Glu Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp
 245 250 255
 Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser
 260 265 270
 Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser
 275 280 285
 Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile

	290							295											300
Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp	Ala	Ser	Ile	His	Asp	Thr	Val	Glu	Asn	Leu				
305						310				315					320				
Ile	Ile	Leu	Ala	Asn	Asn	Ser	Leu	Ser	Ser	Asn	Gly	Asn	Val	Thr	Glu				
				325					330						335				
Ser	Gly	Cys	Lys	Glu	Cys	Glu	Glu	Leu	Glu	Glu	Lys	Asn	Ile	Lys	Glu				
			340					345					350						
Phe	Leu	Gln	Ser	Phe	Val	His	Ile	Val	Gln	Met	Phe	Ile	Asn	Thr	Ser				
	355						360					365							
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ile	Thr	Cys	Pro	Pro	Pro				
	370					375					380								
Met	Ser	Val	Glu	His	Ala	Asp	Ile	Trp	Val	Lys	Ser	Tyr	Ser	Leu	Tyr				
385					390					395					400				
Ser	Arg	Glu	Arg	Tyr	Ile	Cys	Asn	Ser	Gly	Phe	Lys	Arg	Lys	Ala	Gly				
				405					410					415					
Thr	Ser	Ser	Leu	Thr	Glu	Cys	Val	Leu	Asn	Lys	Ala	Thr	Asn	Val	Ala				
			420					425					430						
His	Trp	Thr	Thr	Pro	Ser	Leu	Lys	Cys	Ile	Arg	Asp	Pro	Ala	Leu	Val				
	435					440				445									
His	Gln	Arg	Pro	Ala	Pro	Pro													
	450					455													
<210>	32																		
<211>	450																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial																		
<220><223>	P-0206 (IL-15 Fc VitoKine)																		
<400>	32																		
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly				
1			5					10						15					
Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met				
			20					25						30					

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser
225 230 235 240
Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu Glu Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp
245 250 255
Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser
260 265 270
Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser

275 280 285
 Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile
 290 295 300
 Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu
 305 310 315 320
 Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu
 325 330 335
 Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu
 340 345 350

 Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
 355 360 365
 Gly Gly Gly Gly Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His
 370 375 380
 Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr
 385 390 395 400
 Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr
 405 410 415

 Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro
 420 425 430
 Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala
 435 440 445
 Pro Pro
 450
 <210> 33
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> P-0315 (IL-15 Fc VitoKine)
 <400> 33
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn
225 230 235 240

Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu
245 250 255

Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu

260 265 270

Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys

275 280 285

Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala

290 295 300

Asp Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser

305 310 315 320

Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu

325 330 335

Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His

340 345 350

Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu

355 360 365

Ser Gln Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp

370 375 380

Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys

385 390 395 400

Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys

405 410 415

Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu

420 425 430

Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro

435 440 445

<210> 34

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0316 (IL-15 Fc VitoKine)

<400> 34

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn
225 230 235 240
Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu
245 250 255
Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu

260 265 270
Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys
275 280 285
Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala
290 295 300
Asp Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser
305 310 315 320
Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu

325 330 335
Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His
340 345 350
Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Gly Pro Leu Gly Met
355 360 365
Leu Ser Gln Gly Gly Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu
370 375 380
His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg

385 390 395 400
Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu
405 410 415
Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr
420 425 430
Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro
435 440 445
Ala Pro Pro

450

<210> 35

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0350 (IL-15 Fc VitoKine)

<400> 35

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

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

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

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

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

 245 250 255

Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
260 265 270
His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
275 280 285
Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val
290 295 300
Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
305 310 315 320
Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
325 330 335
Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
340 345 350
Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ile Thr Cys
355 360 365
Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr
370 375 380
Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg
385 390 395 400
Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr
405 410 415
Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro
420 425 430
Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
435 440

<210> 36

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0354 (IL-15 Fc VitoKine)

<400> 36

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Gly Gly Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly
225 230 235 240
Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
245 250 255
Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val

260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val
 290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn

 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350
 Asn Thr Ser Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Ile Thr Cys
 355 360 365
 Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr

 370 375 380
 Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg
 385 390 395 400
 Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr
 405 410 415
 Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro
 420 425 430
 Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
 435 440

<210> 37

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0355 (IL-15 Fc VitoKine)

<400> 37

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

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

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

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

 245 250 255
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 260 265 270

His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
275 280 285
Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val
290 295 300
Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
305 310 315 320
Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
325 330 335
Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
340 345 350
Asn Thr Ser Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Ile Thr Cys
355 360 365
Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr
370 375 380
Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg
385 390 395 400
Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr
405 410 415
Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro
420 425 430
Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
435 440

<210> 38

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0385 (IL-15 Fc VitoKine)

<400> 38

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn
225 230 235 240
Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu
245 250 255
Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu
260 265 270
Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys

275 280 285
Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala
290 295 300
Asp Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser

305 310 315 320
Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu
325 330 335
Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His
340 345 350
Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser
355 360 365
Gln Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp

370 375 380
Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser
385 390 395 400
Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu
405 410 415
Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys
420 425 430
Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro

435 440 445

<210> 39

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0386 (IL-15 Fc VitoKine)

<400> 39

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

35	40	45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
50	55	60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
65	70	75
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
85	90	95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
100	105	110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
115	120	125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
130	135	140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
145	150	155
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
165	170	175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
180	185	190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
195	200	205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
210	215	220
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn		
225	230	235
Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu		
245	250	255
Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu		
260	265	270
Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys		
275	280	285

Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala
290 295 300

Asp Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser
305 310 315 320

Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu
325 330 335

Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His
340 345 350

Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu
355 360 365

Ser Gln Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp
370 375 380

Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Ser
385 390 395 400

Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys
405 410 415

Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu
420 425 430

Lys Ser Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
435 440 445

<210> 40

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0387 (IL-15 Fc VitoKine)

<400> 40

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn

 225 230 235 240
 Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu
 245 250 255
 Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu
 260 265 270
 Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys
 275 280 285

Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala

290 295 300

Asp Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser

305 310 315 320

Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu

325 330 335

Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His

340 345 350

Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu

355 360 365

Ser Gln Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp

370 375 380

Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Glu Tyr Ile Cys

385 390 395 400

Asn Ser Gly Phe Lys Glu Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys

405 410 415

Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu

420 425 430

Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro

435 440 445

<210> 41

<211> 433

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0388 (IL-15 Fc VitoKine)

<400> 41

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35	40	45	
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
50	55	60	
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr			
65	70	75	80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
85	90	95	
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
100	105	110	
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
115	120	125	
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
130	135	140	
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
145	150	155	160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
165	170	175	
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
180	185	190	
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
195	200	205	
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
210	215	220	
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn			
225	230	235	240
Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu			
245	250	255	
Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu			
260	265	270	
Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys			
275	280	285	

Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala
 290 295 300
 Asp Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu
 325 330 335
 Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His
 340 345 350

Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu
 355 360 365
 Ser Gln Ser Asp Cys Gly Leu Pro Pro Asp Val Pro Asn Ala Gln Pro
 370 375 380
 Ala Leu Glu Gly Arg Thr Ser Phe Pro Glu Asp Thr Val Ile Thr Tyr
 385 390 395 400
 Lys Cys Glu Glu Ser Phe Val Lys Ile Pro Gly Glu Lys Asp Ser Val
 405 410 415

Ile Cys Leu Lys Gly Ser Gln Trp Ser Asp Ile Glu Glu Phe Cys Asn
 420 425 430

Arg

<210> 42

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0389 (IL-15 Fc VitoKine)

<400> 42

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

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

 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160

 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220

 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn
 225 230 235 240
 Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu
 245 250 255
 Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu
 260 265 270
 Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys
 275 280 285

 Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala

290 295 300
 Asp Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu
 325 330 335
 Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His
 340 345 350

 Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu
 355 360 365
 Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala
 370 375 380
 Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu
 385 390 395 400
 Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu
 405 410 415

 Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys
 420 425 430
 Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro
 435 440 445
 Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln
 450 455 460
 Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro
 465 470 475 480

 Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln
 485 490 495
 Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly
 500 505 510
 Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr
 515 520 525
 Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly
 530 535
 <210> 43

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0397 (IL-15 Fc VitoKine)

<400> 43

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Gly Gly Pro

65 70 75 80

Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu

85 90 95

Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu

100 105 110

Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys

115 120 125

Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala

130 135 140

Asp Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser

145 150 155 160

Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu

165 170 175

Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His

180 185 190

Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly

195 200 205

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser Cys Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 44

<211> 355

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Hole-Fc-IL-15

<400> 44

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220
 Pro Gly Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser
 225 230 235 240
 Pro Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu

 245 250 255
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
 290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn

 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350
 Asn Thr Ser
 355
 <210> 45
 <211> 355
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Knob-Fc-IL-15
 <400> 45
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

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

50						55						60					
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr		
65						70						75					
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly		
					85						90						
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile		
					100						105						
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val		
					115						120						
Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser		
					130						135						
Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu		
145						150						155					
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro		
					165						170						
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val		
					180						185						
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met		
					195						200						
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser		
					210						215						
Pro	Gly	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Ser		
225						230						235					
Pro	Asn	Trp	Val	Asn	Val	Ile	Ser	Asp	Leu	Lys	Lys	Ile	Glu	Asp	Leu		
					245						250						
Ile	Gln	Ser	Met	His	Ile	Asp	Ala	Thr	Leu	Tyr	Thr	Glu	Ser	Asp	Val		
					260						265						
His	Pro	Ser	Cys	Lys	Val	Thr	Ala	Met	Lys	Cys	Phe	Leu	Leu	Glu	Leu		
					275						280						
Gln	Val	Ile	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp	Ala	Ser	Ile	His	Asp	Thr	Val		
					290						295						
					300												

Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn

325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350

Asn Thr Ser
 355

<210> 46

<211> 318

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Knob-Fc-IL-15Ralpha-Sushi+

<400> 46

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser

225 230 235 240

Pro Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp

245 250 255

Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser

260 265 270

Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu

275 280 285

Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys

290 295 300

Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro

305 310 315

<210> 47

<211> 355

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Fc-IL-15 S58D

<400> 47

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20	25	30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
35	40	45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
50	55	60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
65	70	75
		80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
85	90	95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
100	105	110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
115	120	125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
130	135	140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
145	150	155
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
165	170	175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
180	185	190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
195	200	205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
210	215	220
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
225	230	235
Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu		
245	250	255
Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val		
260	265	270

His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
275 280 285

Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val
290 295 300

Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
305 310 315 320

Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
325 330 335

Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
340 345 350

Asn Thr Ser
355

<210> 48
<211> 367
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P-0250 (IL-2 Fc fusion)
<400> 48

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

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

 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220

 Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
 225 230 235 240
 Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
 245 250 255
 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
 260 265 270
 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
 275 280 285

 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
 305 310 315 320
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 325 330 335
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 340 345 350

 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

355 360 365

<210> 49

<211> 560

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0320 (IL-2 Fc VitoKine)

<400> 49

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn

 225 230 235 240
 Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
 245 250 255
 Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
 260 265 270
 Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
 275 280 285
 Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln

 290 295 300
 Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
 305 310 315 320
 Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
 325 330 335
 Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
 340 345 350
 Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp

 355 360 365
 Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly
 370 375 380
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp
 385 390 395 400
 Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys
 405 410 415
 Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile

 420 425 430
 Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser
 435 440 445

Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr
450 455 460

Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr
465 470 475 480

Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro

485 490 495

Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg
500 505 510

Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln
515 520 525

Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met
530 535 540

Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly

545 550 555 560

<210> 50

<211> 560

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0352 (IL-2 Fc VitoKine)

<400> 50

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn
225 230 235 240

Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
245 250 255

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
260 265 270

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
275 280 285

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
290 295 300

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
305 310 315 320

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
325 330 335

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys

340 345 350
 Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
 355 360 365

 Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly
 370 375 380
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp
 385 390 395 400
 Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys
 405 410 415
 Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile
 420 425 430

 Glu Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser
 435 440 445
 Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr
 450 455 460
 Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr
 465 470 475 480
 Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro
 485 490 495

 Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg
 500 505 510
 Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln
 515 520 525
 Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met
 530 535 540
 Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly
 545 550 555 560

<210> 51

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0382 (IL-2 Fc VitoKine)

<400> 51

```

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

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

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

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

```

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln

245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

260 265 270

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu

290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

305 310 315 320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr

325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly

355 360 365

Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro

370 375 380

Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly

385 390 395 400

Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser

405 410 415

Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp

420 425 430

Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys

435 440 445

Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu

450 455 460

Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His

465 470 475 480

Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr

485 490 495
His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr

500 505 510
Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His

515 520 525
Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly

530 535 540

<210> 52

<211> 547

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0398 (IL-2 Fc VitoKine)

<400> 52

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205

 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
 225 230 235 240
 Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
 245 250 255
 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
 260 265 270

 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
 275 280 285
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
 305 310 315 320
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 325 330 335

 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 340 345 350
 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
 355 360 365
 Gly Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser Glu Leu
 370 375 380
 Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met

385						390						395					400
Ala	Tyr	Lys	Glu	Gly	Thr	Met	Leu	Asn	Cys	Glu	Cys	Lys	Arg	Gly	Phe		
				405					410					415			
Arg	Arg	Ile	Lys	Ser	Gly	Ser	Leu	Tyr	Met	Leu	Cys	Thr	Gly	Asn	Ser		
			420					425					430				
Ser	His	Ser	Ser	Trp	Asp	Asn	Gln	Cys	Gln	Cys	Thr	Ser	Ser	Ala	Thr		
	435						440					445					
Arg	Asn	Thr	Thr	Lys	Gln	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu	Glu	Gln	Lys	Glu		
	450						455				460						
Arg	Lys	Thr	Thr	Glu	Met	Gln	Ser	Pro	Met	Gln	Pro	Val	Asp	Gln	Ala		
465					470					475					480		
Ser	Leu	Pro	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Glu	Asn	Glu	Ala		
				485					490					495			
Thr	Glu	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Val	Gly	Gln	Met	Val	Tyr	Tyr	Gln		
			500						505				510				
Cys	Val	Gln	Gly	Tyr	Arg	Ala	Leu	His	Arg	Gly	Pro	Ala	Glu	Ser	Val		
		515					520					525					
Cys	Lys	Met	Thr	His	Gly	Lys	Thr	Arg	Trp	Thr	Gln	Pro	Gln	Leu	Ile		
	530					535					540						
Cys	Thr	Gly															
545																	
<210>	53																
<211>	542																
<212>	PRT																
<213>	Artificial																
<220><223>	P-0362 (IL-2 Fc VitoKine)																
<400>	53																
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly		
1			5					10						15			
Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met		
			20					25					30				

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
260 265 270

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275 280 285
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
 305 310 315 320
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 325 330 335
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 340 345 350

 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
 355 360 365
 Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro
 370 375 380
 Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly
 385 390 395 400
 Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Glu Ser
 405 410 415

 Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp
 420 425 430
 Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys
 435 440 445
 Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu
 450 455 460
 Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His
 465 470 475 480

 Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr
 485 490 495
 His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
 500 505 510
 Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His
 515 520 525

Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly

530

535

540

<210> 54

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0380 (IL-2 Fc VitoKine)

<400> 54

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1

5

10

15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20

25

30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35

40

45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50

55

60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65

70

75

80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85

90

95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100

105

110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115

120

125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130

135

140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145

150

155

160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165

170

175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
 225 230 235 240
 Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
 245 250 255
 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
 260 265 270
 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
 275 280 285
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
 305 310 315 320
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 325 330 335
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 340 345 350
 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
 355 360 365
 Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro
 370 375 380
 Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly
 385 390 395 400
 Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Glu Ser
 405 410 415
 Gly Ser Leu Ala Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp
 420 425 430

Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys

435 440 445

Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu

450 455 460

Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His

465 470 475 480

Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr

485 490 495

His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr

500 505 510

Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His

515 520 525

Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly

530 535 540

<210> 55

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0384 (IL-2 Fc VitoKine)

<400> 55

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85	90	95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
100	105	110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
115	120	125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
130	135	140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
145	150	155
160		
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
165	170	175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
180	185	190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
195	200	205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
210	215	220
Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser		
225	230	235
240		
Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln		
245	250	255
Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg		
260	265	270
Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys		
275	280	285
His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu		
290	295	300
Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile		
305	310	315
320		
Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr		
325	330	335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
340 345 350
Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
355 360 365
Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro
370 375 380
Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly
385 390 395 400

Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser
405 410 415
Gly Ser Leu Ala Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp
420 425 430
Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys
435 440 445
Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu
450 455 460

Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His
465 470 475 480
Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr
485 490 495
His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
500 505 510
Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His
515 520 525

Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly
530 535 540

<210> 56

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0400 (IL-2 Fc VitoKine)

<400> 56

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
 225 230 235 240
 Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Asn Asp Leu Gln

245 250 255
 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
 260 265 270
 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
 275 280 285
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu

 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
 305 310 315 320
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 325 330 335
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 340 345 350
 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly

 355 360 365
 Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro
 370 375 380
 Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly
 385 390 395 400
 Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Glu Ser
 405 410 415
 Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp

 420 425 430
 Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys
 435 440 445
 Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu
 450 455 460
 Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His
 465 470 475 480
 Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr

 485 490 495

His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
500 505 510

Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His
515 520 525

Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly
530 535 540

<210> 57
<211> 542
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> P-0404 (IL-2 Fc VitoKine)
<400> 57

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Glu Leu Gln
245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
260 265 270

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
305 310 315 320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
355 360 365

Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro
370 375 380

Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly
385 390 395 400

Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Glu Ser

405 410 415
 Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp
 420 425 430
 Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys
 435 440 445

 Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu
 450 455 460
 Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His
 465 470 475 480
 Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr
 485 490 495
 His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
 500 505 510

 Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His
 515 520 525
 Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly
 530 535 540

 <210> 58
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> P-0399 (IL-2 Fc VitoKine)
 <400> 58
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
 225 230 235 240
 Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
 245 250 255
 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
 260 265 270
 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

 275 280 285
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
 305 310 315 320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

340 345 350
Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
355 360 365

Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met
370 375 380

Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser
385 390 395 400

Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr

405 410 415
Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His
420 425 430

Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His
435 440 445

Gln Arg Pro Ala Pro Pro
450

<210> 59

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0379 (IL-2 Fc VitoKine)

<400> 59

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln

245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

260 265 270

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu

290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr

325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly

355 360 365

Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro

370 375 380

Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly

Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser

Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp

420 425 430

Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys

435 440 445

Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu

Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His

Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr

His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr

500 505 510

Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His

Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly

530 535 540

<210> 60

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0381 (IL-2 Fc VitoKine)

<400> 60

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210	215	220	
Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser			
225	230	235	240
Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln			
	245	250	255
Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Glu			
	260	265	270
Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys			
	275	280	285
His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu			
	290	295	300
Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile			
305	310	315	320
Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr			
	325	330	335
Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu			
	340	345	350
Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly			
	355	360	365
Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro			
	370	375	380
Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly			
385	390	395	400
Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser			
	405	410	415
Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp			
	420	425	430
Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys			
	435	440	445
Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu			
	450	455	460

Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His
465 470 475 480

Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr
485 490 495

His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
500 505 510

Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His
515 520 525

Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly
530 535 540

<210> 61

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0383 (IL-2 Fc VitoKine)

<400> 61

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

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

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

 245 250 255
 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Glu
 260 265 270
 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
 275 280 285
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

 305 310 315 320
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 325 330 335
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 340 345 350
 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
 355 360 365

Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro

370

375

380

Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly

385

390

395

400

Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser

405

410

415

Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp

420

425

430

Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys

435

440

445

Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu

450

455

460

Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His

465

470

475

480

Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr

485

490

495

His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr

500

505

510

Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His

515

520

525

Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly

530

535

540

<210> 62

<211> 555

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0329 (IL-2 Fc VitoKine)

<400> 62

Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys

1

5

10

15

Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg

20	25	30
Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly		
35	40	45
Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser		
50	55	60
Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln		
65	70	75
		80
Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp		
85	90	95
Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn		
100	105	110
Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr		
115	120	125
Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu		
130	135	140
Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln		
145	150	155
Leu Ile Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
165	170	175
Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu		
180	185	190
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile		
195	200	205
Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe		
210	215	220
Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu		
225	230	235
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys		
245	250	255
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile		
260	265	270

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
275 280 285

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
290 295 300

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly
305 310 315 320

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser Cys Pro
325 330 335

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe
340 345 350

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
355 360 365

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
370 375 380

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
385 390 395 400

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
405 410 415

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
420 425 430

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
435 440 445

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
450 455 460

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
465 470 475 480

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
485 490 495

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
500 505 510

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

515					520					525									
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His				
530					535					540									
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly									
545					550					555									
<210>		63																	
<211>		549																	
<212>		PRT																	
<213>		Artificial																	
<220><223>		P-0401 (IL-2 Fc VitoKine)																	
<400>		63																	
Glu	Leu	Cys	Asp	Asp	Asp	Pro	Pro	Glu	Ile	Pro	His	Ala	Thr	Phe	Lys				
1					5					10					15				
Ala	Met	Ala	Tyr	Lys	Glu	Gly	Thr	Met	Leu	Asn	Cys	Glu	Cys	Lys	Arg				
20					25					30									
Gly	Phe	Arg	Arg	Ile	Lys	Ser	Gly	Ser	Leu	Tyr	Met	Leu	Cys	Thr	Gly				
35					40					45									
Asn	Ser	Ser	His	Ser	Ser	Trp	Asp	Asn	Gln	Cys	Gln	Cys	Thr	Ser	Ser				
50					55					60									
Ala	Thr	Arg	Asn	Thr	Thr	Lys	Gln	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu	Glu	Gln				
65					70					75					80				
Lys	Glu	Arg	Lys	Thr	Thr	Glu	Met	Gln	Ser	Pro	Met	Gln	Pro	Val	Asp				
85					90					95									
Gln	Ala	Ser	Leu	Pro	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Glu	Asn				
100					105					110									
Glu	Ala	Thr	Glu	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Val	Gly	Gln	Met	Val	Tyr				
115					120					125									
Tyr	Gln	Cys	Val	Gln	Gly	Tyr	Arg	Ala	Leu	His	Arg	Gly	Pro	Ala	Glu				
130					135					140									
Ser	Val	Cys	Lys	Met	Thr	His	Gly	Lys	Thr	Arg	Trp	Thr	Gln	Pro	Gln				
145					150					155					160				

Leu Ile Cys Thr Gly Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ala
 165 170 175
 Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu
 180 185 190
 Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn
 195 200 205
 Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys
 210 215 220
 Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro
 225 230 235 240
 Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg
 245 250 255
 Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys
 260 265 270
 Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr
 275 280 285
 Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile
 290 295 300
 Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 305 310 315 320
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 325 330 335
 Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 340 345 350
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 355 360 365
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 370 375 380
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 385 390 395 400
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

405 410 415
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 420 425 430
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 435 440 445
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 450 455 460
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

465 470 475 480
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 485 490 495
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 500 505 510
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 515 520 525
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

530 535 540
 Ser Leu Ser Pro Gly
 545

<210> 64

<211> 554

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0402 (IL-2 Fc VitoKine)

<400> 64

Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys
 1 5 10 15
 Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg
 20 25 30
 Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly

35 40 45
 Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser

50				55				60							
Ala	Thr	Arg	Asn	Thr	Thr	Lys	Gln	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu	Glu	Gln
65				70				75				80			
Lys	Glu	Arg	Lys	Thr	Thr	Glu	Met	Gln	Ser	Pro	Met	Gln	Pro	Val	Asp
85				90				95							
Gln	Ala	Ser	Leu	Pro	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Glu	Asn
100				105				110							
Glu	Ala	Thr	Glu	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Val	Gly	Gln	Met	Val	Tyr
115				120				125							
Tyr	Gln	Cys	Val	Gln	Gly	Tyr	Arg	Ala	Leu	His	Arg	Gly	Pro	Ala	Glu
130				135				140							
Ser	Val	Cys	Lys	Met	Thr	His	Gly	Lys	Thr	Arg	Trp	Thr	Gln	Pro	Gln
145				150				155				160			
Leu	Ile	Cys	Thr	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Pro	Leu	Gly	Met	Leu	Ser	Gln
165				170				175							
Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu
180				185				190							
Gln	Leu	Glu	His	Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile
195				200				205							
Asn	Asn	Tyr	Lys	Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe
210				215				220							
Tyr	Met	Pro	Lys	Lys	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu
225				230				235				240			
Glu	Glu	Leu	Lys	Pro	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys
245				250				255							
Asn	Phe	His	Leu	Arg	Pro	Arg	Asp	Leu	Ile	Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile
260				265				270							
Val	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala
275				280				285							
Asp	Glu	Thr	Ala	Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu	Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Ph

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 305 310 315 320
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro
 325 330 335
 Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 340 345 350
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 355 360 365
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 370 375 380
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 385 390 395 400
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 405 410 415
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 420 425 430
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 435 440 445
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 450 455 460
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 465 470 475 480
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 485 490 495
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 500 505 510
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 515 520 525
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 530 535 540
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

545

550

<210> 65

<211> 546

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0403 (IL-2 Fc VitoKine)

<400> 65

Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys

1 5 10 15

Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg

20 25 30

Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly

35 40 45

Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser

50 55 60

Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln

65 70 75 80

Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp

85 90 95

Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn

100 105 110

Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr

115 120 125

Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu

130 135 140

Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln

145 150 155 160

Leu Ile Cys Thr Gly Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ala

165 170 175

Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu

180 185 190

Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn
 195 200 205
 Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys
 210 215 220
 Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro
 225 230 235 240
 Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg
 245 250 255
 Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys
 260 265 270
 Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr
 275 280 285
 Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile
 290 295 300
 Ser Thr Leu Thr Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
 305 310 315 320
 Ala Ala Ala Lys Ala Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 325 330 335
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 340 345 350
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 355 360 365
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 370 375 380
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 385 390 395 400
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 405 410 415
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 420 425 430
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

435 440 445
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
450 455 460
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
465 470 475 480
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
485 490 495
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

500 505 510
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
515 520 525
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
530 535 540

Pro Gly

545

<210> 66

<211> 405

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Hole-Fc-15p1

<400> 66

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

 130 135 140
 Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser
 225 230 235 240
 Pro Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 245 250 255
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val

 260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
 290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn

 325 330 335

Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350
 Asn Thr Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn
 355 360 365
 Ala Ile Leu Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 370 375 380
 Ile Tyr Asn Cys Glu Ile Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His

385 390 395 400
 Leu Cys Tyr Ser Ile
 405

<210> 67

<211> 407

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Hole-Fc-15p2

<400> 67

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

35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser
 225 230 235 240
 Pro Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 245 250 255
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
 290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350
 Asn Thr Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn
 355 360 365
 Ala Ile Leu Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

370 375 380
 Ile Tyr Asn Cys Glu Leu His Arg Glu Phe Tyr His Ser Ala Gln Ser
 385 390 395 400
 Ile Glu Trp Cys Tyr Ser Ile

405

<210> 68

<211> 417

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Hole-Fc-15p3

<400> 68

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140
 Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser
 225 230 235 240
 Pro Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 245 250 255
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val

 260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
 290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn

 325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350
 Asn Thr Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn
 355 360 365
 Ala Ile Leu Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 370 375 380
 Glu Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile Ser Gln Ala Ser His

 385 390 395 400
 Tyr Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg Thr Leu Cys Pro Gly
 405 410 415

His

<210> 69

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> p1'-15-Fc

<400> 69

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Glu Ile Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe

1 5 10 15

Glu Arg His Leu Cys Tyr Ser Ile Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser

35 40 45

Gly Thr Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp

50 55 60

Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp

65 70 75 80

Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu

85 90 95

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

100 105 110

Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly

115 120 125

Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys

130 135 140

Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe

145 150 155 160

Ile Asn Thr Ser Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

165 170 175

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

180 185 190

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
195 200 205

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
210 215 220

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
225 230 235 240

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
245 250 255

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
260 265 270

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
275 280 285

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
290 295 300

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
305 310 315 320

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
325 330 335

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
340 345 350

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
355 360 365

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
370 375 380

Pro Gly

385

<210> 70

<211> 397

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> p3'-15-Fc

<400> 70

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile Ser Gln Ala
1 5 10 15

Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg Thr Leu Cys
20 25 30

Pro Gly His Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
35 40 45

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Asn Trp Val
50 55 60

Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met
65 70 75 80

His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys
85 90 95

Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser
100 105 110

Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile
115 120 125

Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser
130 135 140

Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe
145 150 155 160

Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly
165 170 175

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe
180 185 190

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
195 200 205

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
210 215 220

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
225 230 235 240

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

245 250 255
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 260 265 270

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 275 280 285
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 290 295 300
 Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
 305 310 315 320
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 325 330 335

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 340 345 350
 Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 355 360 365
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 370 375 380
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 385 390 395

<210>

71

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease substrate peptide sequence

<400> 71

Ser Pro Leu Gly Leu Ala Gly Ser

1 5

<210> 72

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease substrate peptide sequence

<400> 72

Glu Pro Leu Glu Leu Arg Ala Gly

1 5

<210> 73

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease substrate peptide sequence

<400> 73

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His

1 5

<210> 74

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease substrate peptide sequence

<400> 74

Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Gln

1 5

<210> 75

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease substrate peptide sequence

<400> 75

Gly Thr Ala His Leu Met Gly Gly

1 5

<210> 76

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease substrate peptide sequence

<400> 76

Arg Ile Gly Ser Leu Arg Thr Ala

1 5

<210> 77

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease substrate peptide sequence

<400> 77

Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln

1 5

<210> 78

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease substrate peptide sequence

<400> 78

Arg Pro Ser Ala Ser Arg Ser Ala

1 5

<210> 79

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

><223> Protease substrate peptide sequence

<400> 79

Pro Leu Gly Leu Ala Gly

1 5

<210> 80

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease substrate peptide sequence

<400> 80

Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu Glu

1 5 10

<210> 81
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Protease substrate peptide sequence
 <400> 81
 Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile
 1 5 10

<210> 82
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Protease substrate peptide sequence
 <400> 82
 Ser Gly Arg Ser Ala
 1 5

<210> 83
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Protease substrate peptide sequence
 <400> 83
 Ala Ala Asn Leu
 1

<210> 84
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Protease substrate peptide sequence
 <400> 84
 Gly Phe Phe Tyr
 1

<210> 85
 <211> 8

<212> PRT

<213>

> Artificial

<220><223> Protease substrate peptide sequence

<400> 85

Gly Pro Ile Cys Phe Arg Leu Gly

1 5

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease substrate peptide sequence

<400> 86

Arg Gln Ala Gly Phe Ser Leu

1 5

<210> 87

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease substrate peptide sequence

<400> 87

His Ser Ser Lys Leu Gln

1 5

<210> 88

<211>

> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease cleavable linker sequence

<400> 88

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Ser

1 5 10 15

Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 89

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease cleavable linker sequence

<400> 89

Gly Ser Ser Ser Gly Arg Ser Glu Asn Ile Arg Thr Ala Gly Thr

1 5 10 15

<210> 90

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease cleavable linker sequence

<400> 90

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser

35

<210> 91

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease cleavable linker sequence

<400> 91

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg

1 5 10 15

Ser Ala Asn Ala Ile Leu Glu Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 92

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease cleavable linker sequence

<400> 92

Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile

1 5 10 15

Leu Glu Gly Gly Ser

20

<210> 93

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease cleavable linker sequence

<400> 93

Gly Gly Gly Ser Gly Pro Thr Asn Lys Val Arg Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 94

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease cleavable linker sequence

<400> 94

Gly Gly Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 95

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease cleavable linker sequence

<400> 95

Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser

1 5 10

<210> 96

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease cleavable linker sequence

<400> 96

Gly Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 97

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> IL-2R beta-based blocking peptide sequence

<400> 97

Leu Gly Ala Pro Asp Ser Gln Lys Leu Thr Thr Val Asp Ile Val

1 5 10 15

<210> 98

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> IL-2R beta-based blocking peptide sequence

<400> 98

Glu Ile Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu

1 5 10

<210> 99

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> IL-2R beta-based blocking peptide sequence

<400> 99

Cys Glu Ile Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Cys

1 5 10 15

<210> 100

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> IL-2R beta-based blocking peptide sequence

<400> 100

Leu Gly Ala Pro Asp Ser Gln Lys Leu Thr Thr Val Asp Ile Val Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ile Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe

20 25 30

Glu Arg His Leu

35

<210> 101

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> IL-2R beta-based blocking peptide sequence

<400> 101

Lys Pro Phe Glu Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser

1 5 10

<210> 102

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> IL-2R beta-based blocking peptide sequence

<400> 102

Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu

1 5 10 15

Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Asn

20 25 30

Cys Glu Ile Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Cys Tyr

35 40 45

Ser Ile

50

<210> 103

<211> 52

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> IL-2R beta-based blocking peptide sequence

<400> 103

Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu

1 5 10 15

Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Asn

20 25 30

Cys Glu Leu His Arg Glu Phe Tyr His Ser Ala Gln Ser Ile Glu Trp

35 40 45

Cys Tyr Ser Ile

50

<210> 104

<211> 62

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> IL-2R beta-based blocking peptide sequence

<400> 104

Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu

1 5 10 15

Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Thr His

20 25 30

Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu

35 40 45

Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg Thr Leu Cys Pro Gly His

50 55 60

<210> 105

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> IL-2R beta-based blocking peptide sequence

<400> 105

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Glu Ile Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe

1 5 10 15

Glu Arg His Leu Cys Tyr Ser Ile Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser

35 40 45

Gly Thr

50

<210> 106

<211> 61

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> IL-2R beta-based blocking peptide sequence

<400> 106

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile Ser Gln Ala

1 5 10 15

Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg Thr Leu Cys

20 25 30

Pro Gly His Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

35 40 45

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr

50 55 60

<210> 107

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Non-cleavable linker sequence

<400> 107

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 108

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial
 <220><223> Non-cleavable linker sequence
 <400> 108
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 1 5 10

<210> 109

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Non-cleavable linker sequence

<400> 109

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Non-cleavable linker sequence

<400> 110

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 111

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Non-cleavable linker sequence

<400> 111

Gly Ser Ser Gly Thr

1 5

<210> 112

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Non-cleavable linker sequence

<400> 112

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 113

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Non-cleavable linker sequence

<400> 113

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Ala

<210> 114

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Non-cleavable linker sequence

<400> 114

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> 115

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Non-cleavable linker sequence

<400> 115

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 116

<211> 4

<212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Non-cleavable linker sequence
 <400> 116
 Gly Ser Gly Ser
 1
 <210> 117
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Non-cleavable linker sequence
 <400> 117
 Gly Gly Ser Ser
 1
 <210> 118
 <211> 5
 <212>
 > PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Non-cleavable linker sequence
 <400> 118
 Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5
 <210> 119
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Non-cleavable linker sequence
 <400> 119
 Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5
 <210> 120
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> Non-cleavable linker sequence

<400> 120

Ser Gly Gly Gly

1

<210> 121

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Non-cleavable linker sequence

<400> 121

Gly Ser Gly Ser

1

<210> 122

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Non-cleavable linker sequence

<400> 122

Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 123

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Non-cleavable linker sequence

<400> 123

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 124

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Non-cleavable linker sequence

<400> 124

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 125

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Non-cleavable linker sequence

<400> 125

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 126

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Non-cleavable linker sequence

<400> 126

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 127

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Non-cleavable linker sequence

<400> 127

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 128

<211> 676

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody-IL-15-VitoKine-HC

<400> 128

Gln Gly Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Val Ile Glu Ser Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Ala Lys Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Glu Gly Ile Thr Thr Val Ala Thr Thr Tyr Tyr Trp Tyr Phe
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly
 450 455 460
 Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val

 465 470 475 480
 Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile
 485 490 495

Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val
500 505 510

Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu
515 520 525

Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu
530 535 540

Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys
545 550 555 560

Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln
565 570 575

Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Pro
580 585 590

Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val
595 600 605

Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu
610 615 620

Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser
625 630 635 640

Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr
645 650 655

Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg
660 665 670

Pro Ala Pro Pro
675

<210> 129

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody -LC

<400> 129

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 130
<211> 669
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> CTLA-4 antagonist antibody-IL-15-VitoKine-HC

<400> 130

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly
 435 440 445

 Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu
 450 455 460
 Glu Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile
 465 470 475 480
 Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu
 485 490 495

Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu
500 505 510

Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His
515 520 525

Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser
530 535 540

Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu
545 550 555 560

Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln
565 570 575

Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser
580 585 590

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
595 600 605

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
610 615 620

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
625 630 635 640

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
645 650 655

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
660 665

<210> 131

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CTLA-4 antagonist antibody-LC

<400> 131

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser

20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 132

<211> 677

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CD40 agonist antibody-IL-15-VitoKine-HC

<400> 132

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

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

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

 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 275 280 285
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 305 310 315 320
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 355 360 365

 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 405 410 415
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser
 450 455 460
 Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn
 465 470 475 480
 Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His
 485 490 495

 Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys

500 505 510
Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu
515 520 525
Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile
530 535 540
Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly
545 550 555 560

Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu
565 570 575
Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly
580 585 590
Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser
595 600 605
Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg
610 615 620

Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser
625 630 635 640
Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp
645 650 655
Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln
660 665 670
Arg Pro Ala Pro Pro
675

<210> 133

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> CD40 agonist antibody-LC

<400> 133

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Tyr Ser Trp

20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Thr Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ile Phe Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 134
 <211> 666
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized anti-fibronectin antibody-IL-15-VitoKine-HC
 <400> 134
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

 20 25 30
 Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

 85 90 95
 Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

 145 150 155 160
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly
435 440 445

Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu Glu Gly Gly
450 455 460

Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
465 470 475 480

Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
485 490 495

His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu

500 505 510
Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val
515 520 525
Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn

530 535 540
Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
545 550 555 560
Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
565 570 575
Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ile Thr Cys
580 585 590
Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr

595 600 605
Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg
610 615 620
Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr
625 630 635 640
Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro
645 650 655
Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
660 665

<210> 135

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized anti-fibronectin antibody-LC

<400> 135

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45
 Ile Tyr Tyr Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Gly Arg Ile Pro
 85 90 95
 Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110

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

 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 136
 <211> 766
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Rituximab-IL-2-VitoKine-HC
 <400> 136
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
 100 105 110
 Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140

 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205

 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260										265										270									
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val														
275					280					285																			
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr														
290					295					300																			
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly														
305					310					315					320														
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile														
					325					330					335														
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val														
340					345					350																			
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser														
355					360					365																			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu														
370					375					380																			
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro														
385					390					395					400														
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val														
405					410					415																			
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met														
420					425					430																			
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser														
435					440					445																			
Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser														
450					455					460																			
Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Glu	His	Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln														
465					470					475					480														
Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile	Asn	Asn	Tyr	Lys	Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg														
					485					490					495														
Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe	Tyr	Met	Pro	Lys	Lys	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys														
500					505					510																			

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
515 520 525

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
530 535 540

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
545 550 555 560

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
565 570 575

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
580 585 590

Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro
595 600 605

Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly
610 615 620

Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser
625 630 635 640

Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp
645 650 655

Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys
660 665 670

Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu
675 680 685

Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His
690 695 700

Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr
705 710 715 720

His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
725 730 735

Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His
740 745 750

Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly

755 760 765

<210> 137

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Rituximab-LC

<400> 137

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 138

<211> 766

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Herceptin-IL-2-VitoKine-HC

<400> 138

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165	170	175	
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
180	185	190	
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Pro Lys Ser Cys			
210	215	220	
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly			
225	230	235	240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
245	250	255	
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
260	265	270	
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
275	280	285	
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr			
290	295	300	
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
305	310	315	320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
325	330	335	
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
340	345	350	
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
355	360	365	
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
370	375	380	
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
385	390	395	400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
405	410	415	

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

450 455 460

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln

465 470 475 480

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

485 490 495

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

500 505 510

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu

515 520 525

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

530 535 540

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr

545 550 555 560

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

565 570 575

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly

580 585 590

Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro

595 600 605

Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly

610 615 620

Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser

625 630 635 640

Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp

645 650 655

Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys

660 665 670
Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu

675 680 685
Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His

690 695 700
Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr

705 710 715 720
His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr

725 730 735
Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His

740 745 750
Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly

755 760 765

<210> 139

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Herceptin-LC

<400> 139

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 140

<211> 764

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> Cetuximab-IL-2-VitoKine-HC

<400> 140

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
 65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys
 450 455 460
 Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile
 465 470 475 480
 Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu
 485 490 495
 Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu

 500 505 510
 Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu
 515 520 525
 Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn
 530 535 540
 Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met
 545 550 555 560
 Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg

 565 570 575

Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Pro
580 585 590
Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu
595 600 605
Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met
610 615 620
Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser
625 630 635 640
Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn
645 650 655
Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val
660 665 670
Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln
675 680 685
Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg
690 695 700
Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe
705 710 715 720
Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala
725 730 735
Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys
740 745 750
Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly

755 760

<210> 141

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Cetuximab-LC

<400> 141

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
 20 25 30
 Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 142
 <211> 770
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody-IL-2-VitoKine-HC
 <400> 142

Gln Gly Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Val Ile Glu Ser Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Lys Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Glu Gly Ile Thr Thr Val Ala Thr Thr Tyr Tyr Trp Tyr Phe

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro

450 455 460
Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu

465 470 475 480
Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro

485 490 495

Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala
 500 505 510
 Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu
 515 520 525
 Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro
 530 535 540
 Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly
 545 550 555 560
 Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile
 565 570 575
 Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser
 580 585 590
 Thr Leu Thr Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys
 595 600 605
 Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala
 610 615 620
 Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg
 625 630 635 640
 Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser
 645 650 655
 His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg
 660 665 670
 Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg
 675 680 685
 Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser
 690 695 700
 Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr
 705 710 715 720
 Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys
 725 730 735
 Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys

740 745 750
 Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys
 755 760 765
 Thr Gly
 770
 <210> 143
 <211> 766
 <212>
 > PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Vedolizumab-IL-2-VitoKine-HC
 <400> 143
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ser Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Ile Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Trp Asp Tyr Ala Ile Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

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

 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
 450 455 460
 Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Thr Leu Gln
 465 470 475 480
 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
 485 490 495
 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
 500 505 510
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
 515 520 525
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
 530 535 540
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 545 550 555 560
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 565 570 575
 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
 580 585 590
 Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro
 595 600 605
 Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly
 610 615 620
 Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Glu Ser
 625 630 635 640
 Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp
 645 650 655
 Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys

660 665 670
Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu
675 680 685
Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His

690 695 700
Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr
705 710 715 720
His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
725 730 735
Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His
740 745 750
Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly

755 760 765
<210> 144
<211> 219
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Vedolizumab-LC
<400> 144

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Lys Ser
20 25 30
Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 145
 <211> 766
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humira-IL-2-VitoKine-HC
 <400> 145
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

 450 455 460
 Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Thr Leu Gln
 465 470 475 480
 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
 485 490 495
 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
 500 505 510
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu

 515 520 525
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
 530 535 540
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 545 550 555 560
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 565 570 575

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly

580 585 590

Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro

595 600 605

Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly

610 615 620

Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Glu Ser

625 630 635 640

Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp

645 650 655

Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys

660 665 670

Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu

675 680 685

Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His

690 695 700

Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr

705 710 715 720

His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr

725 730 735

Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His

740 745 750

Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly

755 760 765

<210> 146

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Humira-LC

<400> 146

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 147
 <211> 70
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> IL-2Ralpha domain swapped Sushi

<400> 147

Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg

1 5 10 15

Ile Tyr His Phe Val Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys

20 25 30

Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys

35 40 45

Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr

50 55 60

Ser Ser Ala Thr Arg Asn

65 70

<210> 148

<211> 350

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Hole-Fc-IL-15 2

<400> 148

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn
225 230 235 240
Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His
245 250 255
Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys
260 265 270

Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu
275 280 285
Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile
290 295 300
Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly
305 310 315 320
Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu
325 330 335

Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
340 345 350

<210> 149

<211> 355

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Hole-Fc-IL-15 3

<400> 149

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240

Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu

245 250 255

Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val

260 265 270

His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu

275 280 285

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

290 295 300

Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn

305 310 315 320

Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn

325 330 335

Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile

340 345 350

Asn Thr Ser

355

<210> 150

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0420 (IL-2 Treg-biased variant Fc VitoKine)

<400> 150

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50					55					60									
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr				
65					70					75					80				
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly				
					85					90					95				
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile				
					100					105					110				
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val				
					115					120					125				
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser				
					130					135					140				
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu				
145					150					155					160				
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro				
					165					170					175				
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val				
					180					185					190				
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met				
					195					200					205				
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser				
210					215					220									
Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser				
225					230					235					240				
Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Glu	His	Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln				
					245					250					255				
Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile	Asn	Asn	Tyr	Lys	Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg				
					260					265					270				
Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe	Tyr	Met	Pro	Lys	Lys	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys				
					275					280					285				
His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu	Glu	Glu	Leu	Lys	Pro	Leu	Glu	Glu	Val	Leu				
290					295					300									

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

305 310 315 320

Ser Arg Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr

325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly

355 360 365

Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro

370 375 380

Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly

385 390 395 400

Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Glu Ser

405 410 415

Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp

420 425 430

Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys

435 440 445

Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu

450 455 460

Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His

465 470 475 480

Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr

485 490 495

His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr

500 505 510

Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His

515 520 525

Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly

530 535 540

<210> 151

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0421 (IL-2 Treg-biased variant Fc VitoKine)

<400> 151

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Thr Leu Gln
245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
260 265 270

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
305 310 315 320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
355 360 365

Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro
370 375 380

Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly
385 390 395 400

Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Glu Ser
405 410 415

Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp
420 425 430

Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys
435 440 445

Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu

450 455 460
 Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His
 465 470 475 480
 Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr
 485 490 495
 His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
 500 505 510
 Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His

 515 520 525
 Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly
 530 535 540
 <210> 152
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> P-0423 (IL-2 Treg-biased variant Fc VitoKine)
 <400> 152
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
 225 230 235 240
 Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
 245 250 255
 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
 260 265 270
 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

 275 280 285
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
 305 310 315 320
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 325 330 335
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

 340 345 350
 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Glu Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
 355 360 365

Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro
 370 375 380
 Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly
 385 390 395 400
 Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Glu Ser
 405 410 415
 Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp
 420 425 430
 Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys
 435 440 445
 Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu
 450 455 460
 Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His
 465 470 475 480
 Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr
 485 490 495
 His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
 500 505 510
 Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His
 515 520 525
 Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly

530 535 540
 <210> 153
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> P-0424 (IL-2 Treg-biased variant Fc VitoKine)
 <400> 153

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Asn Asp Leu Gln

245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

260 265 270

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu

290	295	300															
Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys	Asn	Phe	His	Leu	Arg	Pro	Arg	Asp	Leu	Ile		
305					310					315					320		
Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile	Val	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr		
					325				330					335			
Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala	Asp	Glu	Thr	Ala	Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu		
					340				345					350			
Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Phe	Ser	Glu	Ser	Ile	Ile	Ser	Thr	Leu	Thr	Gly		

355				360				365							
Gly	Pro	Leu	Gly	Met	Leu	Ser	Gln	Ser	Glu	Leu	Cys	Asp	Asp	Asp	Pro
370				375				380							
Pro	Glu	Ile	Pro	His	Ala	Thr	Phe	Lys	Ala	Met	Ala	Tyr	Lys	Glu	Gly
385				390				395				400			
Thr	Met	Leu	Asn	Cys	Glu	Cys	Lys	Arg	Gly	Phe	Arg	Arg	Ile	Glu	Ser
				405				410				415			
Gly	Ser	Leu	Tyr	Met	Leu	Cys	Thr	Gly	Asn	Ser	Ser	His	Ser	Ser	Trp

				420				425				430											
Asp	Asn	Gln	Cys	Gln	Cys	Thr	Ser	Ser	Ala	Thr	Arg	Asn	Thr	Thr	Lys								
435								440								445							
Gln	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu	Glu	Gln	Lys	Glu	Arg	Lys	Thr	Thr	Glu								
450								455								460							
Met	Gln	Ser	Pro	Met	Gln	Pro	Val	Asp	Gln	Ala	Ser	Leu	Pro	Gly	His								
465								470								475				480			
Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Glu	Asn	Glu	Ala	Thr	Glu	Arg	Ile	Tyr								

485 490 495
 His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
 500 505 510
 Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His
 515 520 525

Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly

530

535

540

<210> 154

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> P-0425 (IL-2 Treg-biased variant Fc VitoKine)

<400> 154

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1

5

10

15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20

25

30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35

40

45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50

55

60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65

70

75

80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85

90

95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100

105

110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115

120

125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130

135

140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145

150

155

160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165

170

175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
 225 230 235 240
 Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Arg Asp Leu Gln
 245 250 255
 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
 260 265 270
 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
 275 280 285
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
 305 310 315 320
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 325 330 335
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 340 345 350
 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Glu Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
 355 360 365
 Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro
 370 375 380
 Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly
 385 390 395 400
 Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Glu Ser
 405 410 415
 Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp
 420 425 430

Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys

435 440 445

Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu

450 455 460

Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His

465 470 475 480

Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr

485 490 495

His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr

500 505 510

Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His

515 520 525

Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly

530 535 540

<210> 155

<211> 547

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0426 (IL-2 Treg-biased variant Fc VitoKine)

<400> 155

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
 225 230 235 240
 Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu His Asp Leu Gln
 245 250 255
 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

 260 265 270
 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
 275 280 285
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
 305 310 315 320
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr

 325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 340 345 350
 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Glu Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
 355 360 365
 Gly Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser Glu Leu
 370 375 380
 Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met

 385 390 395 400
 Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe
 405 410 415
 Arg Arg Ile Glu Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser
 420 425 430
 Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr
 435 440 445
 Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu

 450 455 460
 Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala
 465 470 475 480
 Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala
 485 490 495
 Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln
 500 505 510
 Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val

 515 520 525
 Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile
 530 535 540
 Cys Thr Gly
 545
 <210> 156
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> Human IgG1-Fc with reduced/abolished effector function and
extended half-life

<400> 156

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr

20 25 30

Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly

225

<210> 157

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease substrate peptide sequence

<400> 157

Ser Gly Arg Ser Glu Asn Ile Arg Thr Ala

1 5 10

<210> 158

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease substrate peptide sequence

<400> 158

Gly Pro Thr Asn Lys Val Arg

1 5

<210> 159

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease substrate peptide sequence

<400> 159

Arg Gln Ala Arg Ala Val Gly Gly

1 5

<210> 160

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease cleavable linker sequence

<400> 160

Gly Gly Pro Thr Asn Lys Val Arg Gly Ser

1 5 10

<210> 161

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease cleavable linker sequence

<400> 161

Gly Arg Gln Ala Arg Ala Val Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 162

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0660 (IL-15 Fc VitoKine)

<400> 162

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Ser Ser Ser Gly Arg Ser Glu Asn Ile Arg Thr Ala Gly
 225 230 235 240
 Thr Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 245 250 255
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val
 290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350
 Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ile Thr Cys
 355 360 365
 Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr
 370 375 380
 Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg

385 390 395 400
 Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr
 405 410 415
 Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro

 420 425 430
 Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
 435 440
 <210> 163
 <211> 442
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> P-0488 (IL-15 Fc VitoKine)
 <400> 163
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30

 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95

 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220

 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 245 250 255
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285

 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val
 290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350

 Asn Thr Ser Ser Gly Arg Ser Glu Asn Ile Arg Thr Ala Ile Thr Cys
 355 360 365
 Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr
 370 375 380
 Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg
 385 390 395 400

Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr
405 410 415

Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro
420 425 430

Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
435 440

<210> 164

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0489 (IL-15 Fc VitoKine)

<400> 164

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 245 250 255
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu

 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val
 290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile

 340 345 350
 Asn Thr Ser Gly Gly Pro Thr Asn Lys Val Arg Gly Ser Ile Thr Cys
 355 360 365
 Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr
 370 375 380
 Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg
 385 390 395 400

Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr

405 410 415

Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro

420 425 430

Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro

435 440

<210> 165

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0661 (IL-15 Fc VitoKine)

<400> 165

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205

 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Pro Thr Asn Lys Val Arg Gly Gly Ser
 225 230 235 240
 Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
 245 250 255
 Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
 260 265 270

 Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
 275 280 285
 Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val Glu
 290 295 300
 Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
 305 310 315 320
 Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
 325 330 335

 Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
 340 345 350
 Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ile Thr Cys Pro
 355 360 365
 Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser
 370 375 380
 Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys
 385 390 395 400

Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn

405 410 415

Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala

420 425 430

Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro

435 440

<210> 166

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IgG1-Fc with reduced/abolished effector function and
extended in vivo half-life

<400

> 166

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly
 225
 <210> 167
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Human IgG1 Knob-Fc with extended in vivo half-life
 <400> 167
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15

 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80

 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly

225

<210> 168

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IgG1 Hole-Fc with extended in vivo half-life

<400> 168

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85

90

95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100

105

110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115

120

125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130

135

140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145

150

155

160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165

170

175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val

180

185

190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195

200

205

His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210

215

220

Pro Gly

225

<210> 169

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0650 (IL-15 Fc VitoKine)

<400> 169

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1

5

10

15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20

25

30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35

40

45

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

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

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

 Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 245 250 255
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val

290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350
 Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ile Thr Cys
 355 360 365

 Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr
 370 375 380
 Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg
 385 390 395 400
 Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr
 405 410 415
 Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro
 420 425 430

 Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
 435 440
 <210> 170
 <211> 442
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> P-0651 (IL-15 Fc VitoKine)
 <400> 170
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 245 250 255
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val

290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350
 Asn Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Thr Cys

 355 360 365
 Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr
 370 375 380
 Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg
 385 390 395 400
 Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr
 405 410 415
 Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro

 420 425 430
 Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
 435 440
 <210> 171
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> P-0662 (IL-15 Fc VitoKine) Hole Chain
 <400> 171
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30

 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50					55					60									
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr				
65					70					75					80				
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly				
85					90					95									
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile				
100					105					110									
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val				
115					120					125									
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser				
130					135					140									
Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu				
145					150					155					160				
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro				
165					170					175									
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val				
180					185					190									
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met				
195					200					205									
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser				
210					215					220									
Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Gly	Gly	Ser	Gly	Arg	Ser	Ala	Asn				
225					230					235					240				
Ala	Ile	Leu	Glu	Gly	Gly	Ser	Asn	Trp	Val	Asn	Val	Ile	Ser	Asp	Leu				
245					250					255									
Lys	Lys	Ile	Glu	Asp	Leu	Ile	Gln	Ser	Met	His	Ile	Asp	Ala	Thr	Leu				
260					265					270									
Tyr	Thr	Glu	Ser	Asp	Val	His	Pro	Ser	Cys	Lys	Val	Thr	Ala	Met	Lys				
275					280					285									
Cys	Phe	Leu	Leu	Glu	Leu	Gln	Val	Ile	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp	Ala				
290					295					300									

Asp Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu
 325 330 335
 Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His
 340 345 350

Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu
 355 360 365
 Ser Gln Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp
 370 375 380
 Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys
 385 390 395 400
 Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys
 405 410 415

Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu
 420 425 430
 Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
 435 440 445

<210> 172

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0663 (IL-15 Fc VitoKine) Hole Chain with extended half-life

<400> 172

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn
225 230 235 240

Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu
245 250 255

Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu
260 265 270

Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys
275 280 285

Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala
290 295 300

Asp Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser

305 310 315 320
 Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu
 325 330 335

Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His
 340 345 350
 Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu
 355 360 365
 Ser Gln Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp
 370 375 380
 Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys
 385 390 395 400

Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys
 405 410 415
 Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu
 420 425 430
 Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
 435 440 445

<210> 173

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0664 (IL-15 Fc VitoKine) Hole chain with extended half-life

<400> 173

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125

 Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 245 250 255

 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val
 290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn

[illegible]

Ser	Leu	Tyr	Ser	Arg	Glu	Arg	Tyr	Ile	Cys	Asn	Ser	Gly	Phe	Lys	Arg
385					390					395					400
Lys	Ala	Gly	Thr	Ser	Ser	Leu	Thr	Glu	Cys	Val	Leu	Asn	Lys	Ala	Thr
				405					410				415		
Asn	Val	Ala	His	Trp	Thr	Thr	Pro	Ser	Leu	Lys	Cys	Ile	Arg	Asp	Pro
			420					425					430		
Ala	Leu	Val	His	Gln	Arg	Pro	Ala	Pro	Pro						
		435					440								

<210> 174

<211> 442

<212

> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0665 (IL-15 Fc VitoKine) Hole chain with extended half-life

<400> 174

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

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

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

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

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

Thr Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
245 250 255
Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
260 265 270
His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
275 280 285
Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His Asp Thr Val
290 295 300

Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn

305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350
 Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ile Thr Cys
 355 360 365

 Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr
 370 375 380
 Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg
 385 390 395 400
 Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr
 405 410 415
 Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro
 420 425 430

 Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
 435 440

 <210> 175
 <211> 299
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> P-0156 chain 1
 <400> 175

 Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
 1 5 10 15
 Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
 20 25 30
 Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

 35 40 45
 Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
 50 55 60
 Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Gly Cys Pro

65					70				75				80			
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	
				85				90				95				
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	
				100				105				110				
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	
				115				120				125				
Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	
				130				135				140				
Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	
145				150				155				160				
Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	
				165				170				175				
Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	
				180				185				190				
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	
				195				200				205				
Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	
				210				215				220				
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	
225				230				235				240				
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	
				245				250				255				
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	
				260				265				270				
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	
				275				280				285				
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly						
290				295												

<210> 176

<211> 336

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0156 chain 2

<400> 176

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

115 120 125

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

130 135 140

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

145 150 155 160

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

165 170 175

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

180 185 190

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

195 200 205

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

210 215 220

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
225 230 235 240
Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
245 250 255
Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
260 265 270
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
275 280 285
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
290 295 300
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
305 310 315 320
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325 330 335
<210> 177
<211> 350
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Benchmark chain 1
<400> 177
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His
20 25 30
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45
Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
50 55 60
Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80
Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85

90

95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100

105

110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His

115

120

125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe

130

135

140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

145

150

155

160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val

165

170

175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

180

185

190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

195

200

205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

210

215

220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

225

230

235

240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

245

250

255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val

260

265

270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly

275

280

285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

290

295

300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

305

310

315

320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His

325

330

335

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 178

<211> 301

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Benchmark chain 2

<400> 178

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu

85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys

115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

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

245 250 255
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser
275 280 285
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 179

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0321 (IL-2 Fc VitoKine)

<400> 179

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85	90	95	
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
100	105	110	
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
115	120	125	
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
130	135	140	
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
145	150	155	160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
165	170	175	
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
180	185	190	
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
195	200	205	
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
210	215	220	
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn			
225	230	235	240
Ala Ile Leu Glu Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys			
245	250	255	
Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu			
260	265	270	
Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr			
275	280	285	
Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln			
290	295	300	
Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala			
305	310	315	320
Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile			
325	330	335	

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
340 345 350

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
355 360 365

Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly
370 375 380

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly His Cys Arg Glu
385 390 395 400

Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val
405 410 415

Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg
420 425 430

Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser
435 440 445

His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg
450 455 460

Asn
465

<210> 180
<211> 669
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> PD-L1 blocking antibody-IL-15-VitoKine-HC
<400> 180

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr				
65					70					75					80				
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
85					90					95									
Ala	Arg	Arg	His	Trp	Pro	Gly	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr				
100					105					110									
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro				
115					120					125									
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly				
130					135					140									
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn				
145					150					155					160				
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln				
165					170					175									
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser				
180					185					190									
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser				
195					200					205									
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr				
210					215					220									
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser				
225					230					235					240				
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg				
245					250					255									
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro				
260					265					270									
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala				
275					280					285									
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val				
290					295					300									
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr				

305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu
 450 455 460
 Glu Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile
 465 470 475 480

 Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu
 485 490 495
 Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu
 500 505 510
 Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Asp Ile His
 515 520 525
 Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser
 530 535 540

 Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu
 545 550 555 560

Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln
565 570 575

Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser
580 585 590

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
595 600 605

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
610 615 620

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
625 630 635 640

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
645 650 655

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
660 665

<210> 181

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> PD-L1 blocking antibody-LC

<400> 181

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 182
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Human IL-15 deletion 111-114 Variant Polypeptide
<400> 182
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45
Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60
Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65						70						75						80	
Thr	Glu	Ser	Gly	Cys	Lys	Glu	Cys	Glu	Glu	Leu	Glu	Glu	Lys	Asn	Ile				
					85					90					95				
Lys	Glu	Phe	Leu	Gln	Ser	Phe	Val	His	Ile	Val	Gln	Met	Phe						
					100					105					110				
<210>	183																		
<211>	108																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial																		
<220><223>	Human IL-15 deletion 109-114 Variant Polypeptide																		
<400>	183																		
Asn	Trp	Val	Asn	Val	Ile	Ser	Asp	Leu	Lys	Lys	Ile	Glu	Asp	Leu	Ile				
1					5						10						15		
Gln	Ser	Met	His	Ile	Asp	Ala	Thr	Leu	Tyr	Thr	Glu	Ser	Asp	Val	His				
					20					25					30				
Pro	Ser	Cys	Lys	Val	Thr	Ala	Met	Lys	Cys	Phe	Leu	Leu	Glu	Leu	Gln				
					35					40					45				
Val	Ile	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp	Ala	Ser	Ile	His	Asp	Thr	Val	Glu				
					50					55					60				
Asn	Leu	Ile	Ile	Leu	Ala	Asn	Asn	Ser	Leu	Ser	Ser	Asn	Gly	Asn	Val				
65					70					75					80				
Thr	Glu	Ser	Gly	Cys	Lys	Glu	Cys	Glu	Glu	Leu	Glu	Glu	Lys	Asn	Ile				
					85					90					95				
Lys	Glu	Phe	Leu	Gln	Ser	Phe	Val	His	Ile	Val	Gln								
					100					105									
<210>	184																		
<211>	107																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial																		
<220><223>	Human IL-15 deletion 108-114 Variant Polypeptide																		
<400>	184																		
Asn	Trp	Val	Asn	Val	Ile	Ser	Asp	Leu	Lys	Lys	Ile	Glu	Asp	Leu	Ile				

1 5 10 15
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45
Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60
Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80
Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95
Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val

100 105

<210> 185

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 Insertion 'GS' after N95 Variant Polypeptide

<400> 185

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Gly
85 90 95

Ser Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe
100 105 110
Ile Asn Thr Ser
115
<210> 186
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Human IL-15 Insertion 'GGSGG' after N95 Variant Polypeptide

<400> 186
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45
Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60
Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80
Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Gly

85 90 95
Gly Ser Gly Gly Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val
100 105 110
Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser

115
<210> 187
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Human IL-15 variant with 1 amino acid deletion at the N-terminus
<400> 187
Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln

1 5 10 15

Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro

20 25 30

Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val

35 40 45

Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn

50 55 60

Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr

65 70 75 80

Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys

85 90 95

Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr

100 105 110

Ser

<210> 188

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 variant with 2 amino acid deletion at the N-terminus

<400> 188

Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser

1 5 10 15

Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser

20 25 30

Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile

35 40 45

Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu

50 55 60

Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu

65 70 75 80

Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu
85 90 95

Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
100 105 110

<210> 189

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 variant with 3 amino acid deletion at the N-terminus

<400> 189

Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met
1 5 10 15

His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys
20 25 30

Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser
35 40 45

Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile
50 55 60

Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser
65 70 75 80

Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe
85 90 95

Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
100 105 110

<210> 190

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 variant with 4 amino acid deletion at the N-terminus

<400> 190

Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His
1 5 10 15

Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys
20 25 30
Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu
35 40 45
Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile
50 55 60
Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly
65 70 75 80

Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu
85 90 95
Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
100 105 110

<210> 191

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 V63A variant with 2 amino acid deletion at the
N-terminus

<400> 191

Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser
1 5 10 15

Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser
20 25 30
Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile
35 40 45
Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Ala Glu Asn Leu
50 55 60
Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu
65 70 75 80

Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu
85 90 95
Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser

100 105 110

<210> 192

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 I68H variant with 2 amino acid deletion at the N-terminus

<400> 192

Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser

1 5 10 15

Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser

20 25 30

Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile

35 40 45

Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu

50 55 60

Ile His Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu

65 70 75 80

Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu

85 90 95

Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser

100 105 110

<210> 193

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized anti-FAP antibody heavy chain

<400> 193

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Asn

20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Phe His Pro Gly Ser Gly Ser Ile Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Gly Thr Gly Arg Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335

 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly

<210> 194

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized anti-FAP antibody kappa light chain

<400> 194

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Ser Ile Ser Thr Ser

20 25 30
 Ala Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60

 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 195
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody heavy chain
 <400> 195
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30
 Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95
 Ala Ser Pro Asp Ser Ser Gly Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 196

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody kappa light chain

<400> 196

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Glu Thr Val
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala

 65 70 75 80
 Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Arg Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 197
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Human PD-1 antagonist antibody heavy chain

<400> 197

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Asp Tyr Ser Ser Gly Ser Gly Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 198

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human PD-1 antagonist antibody lambda light chain

<400> 198

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Gln Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Met Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Thr Lys Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Asn Ser Ile Thr Tyr
85 90 95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 199

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 V63A Variant Polypeptide

<400> 199

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Ala Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 200

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 V63K Variant Polypeptide

<400> 200

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Lys Glu

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

Thr Ser

<210> 201

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 V63R Variant Polypeptide

<400> 201

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
 1 5 10 15
 Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
 20 25 30
 Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
 35 40 45

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

Thr Ser

<210> 202

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 I68H Variant Polypeptide

<400> 202

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile His Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 203

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 I68F Variant Polypeptide

<400> 203

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Phe Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 204

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 I68Q Variant Polypeptide

<400> 204

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Gln Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 205

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 I68G Variant Polypeptide

<400> 205

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Gly Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 206

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 I68K Variant Polypeptide

<400> 206

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

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

Thr Ser

<210> 207

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 I68D Variant Polypeptide

<400> 207

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60
Asn Leu Ile Asp Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80
Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95
Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 208

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 Q108S Variant Polypeptide

<400> 208

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Ser Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 209

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 Q108A Variant Polypeptide

<400> 209

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

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

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

Thr Ser

<210> 210

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 Q108E Variant Polypeptide

<400> 210

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
 20 25 30
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
 35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
 50 55 60
Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80
Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95
Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 211

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 Q108K Variant Polypeptide

<400> 211

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

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

Thr Ser

<210> 212

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 Q108M Variant Polypeptide

<400> 212

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Met Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 213

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 V63A/I68H Variant Polypeptide

<400> 213

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Ala Glu

50 55 60

Asn Leu Ile His Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80
Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

 85 90 95
Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

 100 105 110

Thr Ser

<210> 214

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 V63A/I68Q Variant Polypeptide

<400> 214

Asn	Trp	Val	Asn	Val	Ile	Ser	Asp	Leu	Lys	Lys	Ile	Glu	Asp	Leu	Ile
1			5					10						15	
Gln	Ser	Met	His	Ile	Asp	Ala	Thr	Leu	Tyr	Thr	Glu	Ser	Asp	Val	His
			20					25						30	
Pro	Ser	Cys	Lys	Val	Thr	Ala	Met	Lys	Cys	Phe	Leu	Leu	Glu	Leu	Gln
			35					40						45	

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

Thr Ser

<210> 215

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-15 V63A/I68G Variant Polypeptide

<400> 215

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Ala Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Gly Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 216

<211> 355

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Fc-IL-15 V63K chain

<400> 216

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50	55	60	
His Asn Ala Lys Thr	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr	Asn Ser Thr Tyr	
65	70	75	80
Arg Val Val Ser Val	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp	Leu Asn Gly	
	85	90	95
Lys Glu Tyr Lys Cys	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro	Ala Pro Ile	
	100	105	110
Glu Lys Thr Ile Ser	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu	Pro Gln Val	
	115	120	125
Tyr Thr Leu Pro Pro	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln	Val Ser	
	130	135	140
Leu Thr Cys Leu Val	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile	Ala Val Glu	
	145	150	155
145			160
Trp Glu Ser Asn Gly	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	Pro Pro	
	165	170	175
Val Leu Asp Ser Asp	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr	Val	
	180	185	190
Asp Lys Ser Arg Trp	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser	Val Met	
	195	200	205
His Glu Ala Leu His	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser	Leu Ser	
	210	215	220
Pro Gly Gly Gly Gly	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly	Gly	
	225	230	235
			240
Ser Asn Trp Val Asn	Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp	Leu	
	245	250	255
Ile Gln Ser Met His	Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp	Val	
	260	265	270
His Pro Ser Cys Lys	Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu	Leu	
	275	280	285
Gln Val Ile Ser Leu	Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr	Lys	
	290	295	300

Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
305 310 315 320
Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
325 330 335
Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
340 345 350
Asn Thr Ser
355
<210> 217
<211> 355
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Fc-IL-15 V63R chain

<400> 217
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 245 250 255

 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Arg
 290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320

 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350
 Asn Thr Ser
 355
 <210> 218
 <211> 355
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> Fc-IL-15 V63A chain

<400> 218

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240
 Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 245 250 255
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 260 265 270

 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Ala
 290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 325 330 335

 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350
 Asn Thr Ser
 355
 <210> 219
 <211> 355
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Fc-IL-15 I68H chain
 <400> 219
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30

 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65				70				75				80			
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
				85				90				95			
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
				100				105				110			
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
				115				120				125			
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
				130				135				140			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
				145				150				155			
												160			
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
				165				170				175			
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
				180				185				190			
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
				195				200				205			
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
				210				215				220			
Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
				225				230				235			
												240			
Ser	Asn	Trp	Val	Asn	Val	Ile	Ser	Asp	Leu	Lys	Lys	Ile	Glu	Asp	Leu
				245				250				255			
Ile	Gln	Ser	Met	His	Ile	Asp	Ala	Thr	Leu	Tyr	Thr	Glu	Ser	Asp	Val
				260				265				270			
His	Pro	Ser	Cys	Lys	Val	Thr	Ala	Met	Lys	Cys	Phe	Leu	Leu	Glu	Leu
				275				280				285			
Gln	Val	Ile	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp	Ala	Ser	Ile	His	Asp	Thr	Val
				290				295				300			
Glu	Asn	Leu	Ile	His	Leu	Ala	Asn	Asn	Ser	Leu	Ser	Ser	Asn	Gly	Asn
				305				310				315			
												320			

Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350

Asn Thr Ser
 355

<210> 220

<211> 355

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Fc-IL-15 I68F chain

<400> 220

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

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

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
245 250 255

Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
260 265 270

His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
275 280 285

Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
290 295 300

Glu Asn Leu Ile Phe Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
305 310 315 320

Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
325 330 335

Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
340 345 350

Asn Thr Ser
355

<210> 221

<211> 355

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Fc-IL-15 I68Q chain

<400> 221

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240

Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu

245 250 255
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
 290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Gln Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320

 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350
 Asn Thr Ser
 355
 <210> 222
 <211> 355
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Fc-IL-15 I68G chain
 <400> 222
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15

 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140

 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205

 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 245 250 255
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 260 265 270

 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
 290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Gly Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn

				325						330						335
Ile	Lys	Glu	Phe	Leu	Gln	Ser	Phe	Val	His	Ile	Val	Gln	Met	Phe	Ile	
			340					345					350			
Asn	Thr	Ser														
		355														
<210>	223															
<211>	355															
<212>	PRT															
<213>	Artificial															
<220><223>	Fc-IL-15 I68K chain															
<400>	223															
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	
1			5					10						15		
Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	
			20					25					30			
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	
		35					40					45				
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	
	50					55					60					
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	
65					70					75					80	
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	
				85						90					95	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	
			100					105					110			
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	
		115						120					125			
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	
	130						135					140				
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	
145					150						155				160	

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220

 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 245 250 255
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285

 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
 290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Lys Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350

 Asn Thr Ser
 355
 <210> 224
 <211> 355
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Fc-IL-15 I68D chain
 <400> 224

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

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

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

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

 Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu

245 250 255
 Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
 290 295 300

Glu Asn Leu Ile Asp Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350

Asn Thr Ser

355

<210> 225

<211> 355

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Hole Fc-IL-15 Q108S chain

<400> 225

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85	90	95	
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
100	105	110	
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
115	120	125	
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser			
130	135	140	
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
145	150	155	160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
165	170	175	
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val			
180	185	190	
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
195	200	205	
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
210	215	220	
Pro Gly Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser			
225	230	235	240
Pro Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu			
245	250	255	
Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val			
260	265	270	
His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu			
275	280	285	
Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val			
290	295	300	
Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn			
305	310	315	320
Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn			
325	330	335	

Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Ser Met Phe Ile

340 345 350

Asn Thr Ser

355

<210> 226

<211> 355

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Hole Fc-IL-15 Q108A chain

<400> 226

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser
225 230 235 240
Pro Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
245 250 255
Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
260 265 270

His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
275 280 285
Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
290 295 300
Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
305 310 315 320
Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
325 330 335

Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Ala Met Phe Ile
340 345 350
Asn Thr Ser
355

<210> 227

<211> 355

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Fc-IL-15 V63A/I68H chain

<400> 227

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
245 250 255

Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val

260 265 270
His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
275 280 285

Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Ala
290 295 300
Glu Asn Leu Ile His Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
305 310 315 320
Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
325 330 335
Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
340 345 350

Asn Thr Ser
355

<210> 228

<211> 355

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Fc-IL-15 V63A/I68Q chain

<400> 228

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

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

100	105	110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
115	120	125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
130	135	140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
145	150	155
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
165	170	175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
180	185	190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
195	200	205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
210	215	220
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
225	230	235
Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu		
245	250	255
Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val		
260	265	270
His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu		
275	280	285
Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Ala		
290	295	300
Glu Asn Leu Ile Gln Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn		
305	310	315
Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn		
325	330	335
Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile		
340	345	350

Asn Thr Ser

355

<210> 229

<211> 355

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Fc-IL-15 V63A/I68G chain

<400> 229

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180										185					190				
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met				
195					200					205									
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser				
210			215					220											
Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly				
225					230					235					240				
Ser	Asn	Trp	Val	Asn	Val	Ile	Ser	Asp	Leu	Lys	Lys	Ile	Glu	Asp	Leu				
245					250					255									
Ile	Gln	Ser	Met	His	Ile	Asp	Ala	Thr	Leu	Tyr	Thr	Glu	Ser	Asp	Val				
260					265					270									
His	Pro	Ser	Cys	Lys	Val	Thr	Ala	Met	Lys	Cys	Phe	Leu	Leu	Glu	Leu				
275			280					285											
Gln	Val	Ile	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Asp	Ala	Ser	Ile	His	Asp	Thr	Ala				
290			295					300											
Glu	Asn	Leu	Ile	Gly	Leu	Ala	Asn	Asn	Ser	Leu	Ser	Ser	Asn	Gly	Asn				
305					310					315					320				
Val	Thr	Glu	Ser	Gly	Cys	Lys	Glu	Cys	Glu	Glu	Leu	Glu	Glu	Lys	Asn				
325					330					335									
Ile	Lys	Glu	Phe	Leu	Gln	Ser	Phe	Val	His	Ile	Val	Gln	Met	Phe	Ile				
340					345					350									
Asn	Thr	Ser																	
355																			
<210>	230																		
<211>	442																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial																		
<220><223>	P-0682 (IL-15 Fc VitoKine)																		
<400>	230																		
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly				
1	5				10				15										

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240
Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
245 250 255
Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val

260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
 290 295 300
 Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 325 330 335

 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Ser Met Phe Ile
 340 345 350
 Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ile Thr Cys
 355 360 365
 Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr
 370 375 380
 Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg
 385 390 395 400

 Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr
 405 410 415
 Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro
 420 425 430
 Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
 435 440
 <210> 231
 <211> 442
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> P-0806 (IL-15 Fc VitoKine)
 <400> 231
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240
Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
245 250 255
Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val

260 265 270
 His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 275 280 285
 Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Ala
 290 295 300
 Glu Asn Leu Ile His Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn

 325 330 335
 Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 340 345 350
 Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ile Thr Cys
 355 360 365
 Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr
 370 375 380
 Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg

 385 390 395 400
 Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr
 405 410 415
 Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro
 420 425 430
 Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
 435 440
 <210> 232
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Human IL-2 R38A/S125I Variant Polypeptide

 <400> 232
 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30
 Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
 35 40 45
 Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
 65 70 75 80
 Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
 85 90 95
 Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
 100 105 110
 Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile
 115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
 130

<210> 233

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2 F42A/S125I Variant Polypeptide

<400> 233

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
 20 25 30
 Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
 50 55 60
 Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
 65 70 75 80
 Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 234

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2 E62A/S125I Variant Polypeptide

<400> 234

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Ala Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 235

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2 E62F/S125I Variant Polypeptide

<400> 235

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Phe Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 236

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

Human IL-2 E62H/S125I Variant Polypeptide

<400> 236

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu His Leu Lys

50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile

115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 237

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2 E62L/S125I Variant Polypeptide

<400> 237

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Leu Leu Lys

50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 238

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2 P65H/S125I Variant Polypeptide

<400> 238

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

His Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 239

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2 P65N/S125I Variant Polypeptide

<400> 239

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60
Asn Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 240

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2 P65Q/S125I Variant Polypeptide

<400> 240

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

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

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 241

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2 P65R/S125I Variant Polypeptide

<400> 241

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85

90

95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100

105

110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile

115

120

125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 242

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2 P65K/S125I Variant Polypeptide

<400> 242

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1

5

10

15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20

25

30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35

40

45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50

55

60

Lys Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65

70

75

80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85

90

95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100

105

110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile

115

120

125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 243

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

Human IL-2 F42A/E62F/S125I Variant Polypeptide

<400> 243

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Phe Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 244

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2 F42A/E62A/S125I Variant Polypeptide

<400> 244

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Ala Leu Lys

50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile

115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 245

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2 F42A/E62H/S125I Variant Polypeptide

<400> 245

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu His Leu Lys

50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 246

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2 F42A/P65H/S125I Variant Polypeptide

<400> 246

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
His Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210

> 247

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2 F42A/P65R/S125I Variant Polypeptide

<400> 247

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 248

<211> 367

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0531 (IL-2 Fc fusion)

<400> 248

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

260 265 270
Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
290 295 300
Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
305 310 315 320
Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
325 330 335
Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360 365

<210> 249

<211> 367

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0689 (IL-2 Fc fusion knob chain)

<400> 249

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

35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln

245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

260 265 270

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu

290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

305 310 315 320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr

325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

340 345 350
 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

 355 360 365
 <210> 250
 <211> 367
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> P-0602 (IL-2 Fc fusion)
 <400> 250
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

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

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

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

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
245 250 255
Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Ala
260 265 270
Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
275 280 285
His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
305 310 315 320
Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
325 330 335
Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
340 345 350
Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360 365

<210> 251

<211> 367

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0613 (IL-2 Fc fusion)

<400> 251

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
225 230 235 240
Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
245 250 255
Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

260 265 270
 Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
 275 280 285
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

 305 310 315 320
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 325 330 335
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 340 345 350
 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 355 360 365
 <210> 252
 <211> 367
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220><223> P-0624 (IL-2 Fc fusion)
 <400> 252
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

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

100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

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

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

 245 250 255
 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
 260 265 270
 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
 275 280 285
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

 305 310 315 320
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 325 330 335
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

355 360 365

<210> 253

<211> 367

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0625 (IL-2 Fc fusion)

<400> 253

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

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

 245 250 255
 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
 260 265 270
 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
 275 280 285
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Phe Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

 305 310 315 320
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 325 330 335
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 340 345 350
 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 355 360 365
 <210> 254
 <211> 367
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220><223> P-0626 (IL-2 Fc fusion)
 <400> 254
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

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

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

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

 245 250 255
 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
 260 265 270

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu His Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

305 310 315 320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360 365

<210> 255
<211> 367
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> P-0627 (IL-2 Fc fusion)

<400> 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln

245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

260 265 270

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Leu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu

290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

305 310 315 320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr

325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

355 360 365

<210> 256

<211> 367

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0634 (IL-2 Fc fusion)

<400> 256

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

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

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

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
260 265 270

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys His Leu Glu Glu Val Leu
290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
305 310 315 320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360 365

<210> 257
<211> 367
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> P-0708 (IL-2 Fc fusion knob chain)
<400> 257

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
225 230 235 240
Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
245 250 255
Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
260 265 270
Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275 280 285
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Asn Leu Glu Glu Val Leu
 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

 305 310 315 320
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 325 330 335
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 340 345 350
 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 355 360 365
 <210> 258
 <211> 367
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> P-0709 (IL-2 Fc fusion knob chain)

<400> 258
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

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

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln

245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

260 265 270

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Gln Leu Glu Glu Val Leu

290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

305 310 315 320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr

325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

355 360 365

<210> 259

<211> 367

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0635 (IL-2 Fc fusion)

<400> 259

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

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

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

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
 225 230 235 240
 Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
 245 250 255
 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
 260 265 270
 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
 275 280 285
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu
 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
 305 310 315 320
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 325 330 335
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 340 345 350
 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 355 360 365
 <210> 260
 <211> 367
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> P-0704 (IL-2 Fc fusion knob chain)
 <400> 260
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
225 230 235 240
Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
245 250 255
Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
260 265 270
Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275 280 285
His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu
290 295 300
Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

305 310 315 320
Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
325 330 335
Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
340 345 350
Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360 365

<210> 261
<211> 367
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> P-0707 (IL-2 Fc fusion knob chain)

<400> 261
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

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

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln

245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

260 265 270

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Lys Leu Glu Glu Val Leu

290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

305 310 315 320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr

325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

355 360 365

<210> 262

<211> 367

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0702 (IL-2 Fc fusion knob chain)

<400> 262

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
260 265 270

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Phe Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
305 310 315 320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360 365

<210> 263
<211> 367
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> P-0766 (IL-2 Fc fusion knob chain)
<400> 263

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
225 230 235 240
Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
245 250 255
Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
260 265 270
Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275 280 285
His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Ala Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
290 295 300
Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

305 310 315 320
Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
325 330 335
Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
340 345 350
Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360 365

<210> 264
<211> 367
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> P-0767 (IL-2 Fc fusion knob chain)

<400> 264
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

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

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115

120

125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130

135

140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145

150

155

160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165

170

175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180

185

190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195

200

205

His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210

215

220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

225

230

235

240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln

245

250

255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

260

265

270

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275

280

285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu His Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu

290

295

300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

305

310

315

320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr

325

330

335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

340

345

350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

355 360 365

<210> 265

<211> 367

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0703 (IL-2 Fc fusion knob chain)

<400> 265

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
260 265 270

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys His Leu Glu Glu Val Leu
290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
305 310 315 320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360 365

<210> 266
<211> 367
<212> PRT
<213> Artificial

<220><223> P-0705 (IL-2 Fc fusion knob chain)
<400> 266

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
225 230 235 240
Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
245 250 255
Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
260 265 270
Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275 280 285
His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu
290 295 300
Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

305 310 315 320
Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
325 330 335
Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
340 345 350
Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360 365

<210> 267

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2Ralpha Sushi Y43A Variant

<400> 267

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

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

Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr

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

<210> 268

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2Ralpha Sushi L42G Variant

<400> 268

Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys

1 5 10 15
Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg
20 25 30
Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Gly Tyr Met Leu Cys Thr Gly
35 40 45
Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser
50 55 60
Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln

65 70 75 80
Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp
85 90 95
Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn
100 105 110
Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr
115 120 125
Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu

130 135 140
 Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln
 145 150 155 160
 Leu Ile Cys Thr Gly
 165
 <210> 269
 <211> 165
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Human IL-2Ralpha Sushi R36A Variant
 <400> 269
 Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys
 1 5 10 15
 Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg
 20 25 30
 Gly Phe Arg Ala Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly
 35 40 45
 Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser
 50 55 60
 Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln
 65 70 75 80
 Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp
 85 90 95
 Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn
 100 105 110
 Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr
 115 120 125
 Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu
 130 135 140
 Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln
 145 150 155 160
 Leu Ile Cys Thr Gly

165

<210> 270

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Human IL-2Ralpha Sushi K38E Variant

<400> 270

Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys

1 5 10 15

Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg

20 25 30

Gly Phe Arg Arg Ile Glu Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly

35 40 45

Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser

50 55 60

Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln

65 70 75 80

Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp

85 90 95

Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn

100 105 110

Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr

115 120 125

Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu

130 135 140

Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln

145 150 155 160

Leu Ile Cys Thr Gly

165

<210

> 271

<211> 547

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0754 (IL-2 Fc VitoKine knob chain)

<400> 271

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

225	230								235								240			
Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Glu	His	Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln					
				245				250				255								
Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile	Asn	Asn	Tyr	Lys	Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg					
				260				265				270								
Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe	Tyr	Met	Pro	Lys	Lys	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys					
				275				280				285								
His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu	Glu	Glu	Leu	Lys	Pro	Leu	Glu	Glu	Val	Leu					
290				295				300												
Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys	Asn	Phe	His	Leu	Arg	Pro	Arg	Asp	Leu	Ile					
305				310				315				320								
Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile	Val	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr					
				325				330				335								
Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala	Asp	Glu	Thr	Ala	Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu					
				340				345				350								
Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Phe	Ile	Gln	Ser	Ile	Ile	Ser	Thr	Leu	Thr	Gly					
355				360				365												
Gly	Ser	Gly	Pro	Leu	Gly	Met	Leu	Ser	Gln	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Leu					
370				375				380												
Cys	Asp	Asp	Asp	Pro	Pro	Glu	Ile	Pro	His	Ala	Thr	Phe	Lys	Ala	Met					
385				390				395				400								
Ala	Tyr	Lys	Glu	Gly	Thr	Met	Leu	Asn	Cys	Glu	Cys	Lys	Arg	Gly	Phe					
				405				410				415								
Arg	Arg	Ile	Lys	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala	Met	Leu	Cys	Thr	Gly	Asn	Ser					
420				425				430												
Ser	His	Ser	Ser	Trp	Asp	Asn	Gln	Cys	Gln	Cys	Thr	Ser	Ser	Ala	Thr					
435				440				445												
Arg	Asn	Thr	Thr	Lys	Gln	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu	Glu	Gln	Lys	Glu					
450				455				460												
Arg	Lys	Thr	Thr	Glu	Met	Gln	Ser	Pro	Met	Gln	Pro	Val	Asp	Gln	Ala					
465				470				475				480								

Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala
485 490 495

Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln
500 505 510

Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val
515 520 525

Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile
530 535 540

Cys Thr Gly

545

<210> 272

<211> 547

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0755 (IL-2 Fc VitoKine knob chain)

<400> 272

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125
 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
 225 230 235 240
 Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
 245 250 255

 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
 260 265 270
 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
 275 280 285
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
 305 310 315 320

 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 325 330 335
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 340 345 350
 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
 355 360 365

Gly Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser Glu Leu
 370 375 380

Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met
 385 390 395 400

Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe
 405 410 415

Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Gly Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser
 420 425 430

Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr
 435 440 445

Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu
 450 455 460

Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala
 465 470 475 480

Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala
 485 490 495

Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln
 500 505 510

Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val
 515 520 525

Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile
 530 535 540

Cys Thr Gly
 545

<210> 273

<211> 547

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0756 (IL-2 Fc VitoKine knob chain)

<400> 273

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80

 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125
 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140

 Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205

 His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
 225 230 235 240
 Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
 245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
260 265 270

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
305 310 315 320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
355 360 365

Gly Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser Glu Leu
370 375 380

Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met
385 390 395 400

Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe
405 410 415

Arg Ala Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser
420 425 430

Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr
435 440 445

Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu
450 455 460

Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala
465 470 475 480

Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala
485 490 495

Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln

500 505 510
Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val
515 520 525

Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile
530 535 540

Cys Thr Gly

545

<210> 274

<211> 547

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0745 (IL-2 Fc VitoKine knob chain)

<400> 274

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220

 Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
 225 230 235 240
 Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
 245 250 255
 Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
 260 265 270
 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
 275 280 285

 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu
 290 295 300
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
 305 310 315 320
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 325 330 335
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 340 345 350

 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
 355 360 365
 Gly Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser Glu Leu
 370 375 380
 Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met
 385 390 395 400

Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe

405 410 415

Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser

420 425 430

Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr

435 440 445

Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu

450 455 460

Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala

465 470 475 480

Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala

485 490 495

Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln

500 505 510

Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val

515 520 525

Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile

530 535 540

Cys Thr Gly

545

<210> 275

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody-HC

<400> 275

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
 Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

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

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

 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 276

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody-LC

<400> 276

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45
 Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95

 Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 277
 <211> 440
 <212>
 > PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Human PD-1 antagonist antibody-HC
 <400> 277
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

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

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

 245 250 255
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 275 280 285
 Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 290 295 300
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

 305 310 315 320
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 325 330 335
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 340 345 350
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 355 360 365
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

 370 375 380
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 385 390 395 400
 Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 405 410 415
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 420 425 430
 Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440

 <210> 278
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Human PD-1 antagonist antibody-LC
 <400> 278
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 279
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized PD-L1 antagonist antibody-HC
 <400> 279
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205

 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 280

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-L1 antagonist antibody-LC

<400

> 280

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 281

<211> 662

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibodyIL-15 VitoKine HC knob chain

<400> 281

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Asp Ser Ser Gly Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
 435 440 445
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val
 450 455 460
 Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met
 465 470 475 480
 His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys

485 490 495
 Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser
 500 505 510
 Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile
 515 520 525
 Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser

530 535 540
 Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe
 545 550 555 560
 Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Ser Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly
 565 570 575
 Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met
 580 585 590
 Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser

595 600 605
 Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr
 610 615 620
 Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His
 625 630 635 640
 Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His
 645 650 655
 Gln Arg Pro Ala Pro Pro
 660

<210> 282

<211> 662

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody IL-15 VitoKine HC knob chain

<400> 282

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
 Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val
450 455 460

Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met
465 470 475 480

His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys
485 490 495

Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser
500 505 510

Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Ala Glu Asn Leu Ile

515 520 525
 Gly Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser
 530 535 540
 Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe
 545 550 555 560

Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly
 565 570 575
 Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met
 580 585 590
 Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser
 595 600 605
 Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr
 610 615 620

Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His
 625 630 635 640
 Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His
 645 650 655
 Gln Arg Pro Ala Pro Pro
 660

<210> 283

<211> 662

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibodyIL-15 VitoKine HC knob chain

<400> 283

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

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

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95
 Ala Ser Pro Asp Ser Ser Gly Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val

 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
435 440 445
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val
450 455 460
Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met
465 470 475 480
His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys
485 490 495
Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser
500 505 510
Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile
515 520 525
Gly Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser
530 535 540
Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe

545 550 555 560
 Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly
 565 570 575
 Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met

 580 585 590
 Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser
 595 600 605
 Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr
 610 615 620
 Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His
 625 630 635 640
 Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His

 645 650 655
 Gln Arg Pro Ala Pro Pro
 660

<210> 284

<211> 662

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody IL-15 VitoKine HC

<400> 284

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

 Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85	90	95
Ala Ser Pro Asp Ser Ser Gly Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
100	105	110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		
115	120	125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys		
130	135	140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		
145	150	155
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
165	170	175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser		
180	185	190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn		
195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His		
210	215	220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
260	265	270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
325	330	335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val
450 455 460

Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met
465 470 475 480

His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys
485 490 495

Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser
500 505 510

Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Ala Glu Asn Leu Ile
515 520 525

His Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser
530 535 540

Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe
545 550 555 560

Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly
565 570 575

Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met

580 585 590
Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser
595 600 605

Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr
610 615 620
Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His
625 630 635 640
Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His
645 650 655
Gln Arg Pro Ala Pro Pro
660

<210> 285

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> Humanized PD-1 antagonist antibody-HC-Hole chain

<400> 285

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala

355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445
<210> 286
<211> 767
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody IL-2 VitoKine HC knob chain
<400> 286

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Pro Asp Ser Ser Gly Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu

355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
 435 440 445
 Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
 450 455 460
 Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
 465 470 475 480
 Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe

 485 490 495
 Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
 500 505 510
 Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
 515 520 525
 Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
 530 535 540
 Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

 545 550 555 560
 Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
 565 570 575
 Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Ser Gly Pro
 580 585 590
 Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp
 595 600 605

Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu

610

615

620

Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys

625

630

635

640

Ser Gly Ser Gly Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser

645

650

655

Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr

660

665

670

Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr

675

680

685

Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly

690

695

700

His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile

705

710

715

720

Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly

725

730

735

Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr

740

745

750

His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly

755

760

765

<210> 287

<211> 767

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody IL-2 VitoKine HC knob chain

<400> 287

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95
 Ala Ser Pro Asp Ser Ser Gly Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
435 440 445
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
450 455 460
Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
465 470 475 480
Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
485 490 495
Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
500 505 510
Leu Glu Glu Glu Leu Lys Gln Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
515 520 525
Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

530 535 540
Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
545 550 555 560
Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
565 570 575
Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Ser Gly Pro
580 585 590
Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp

595 600 605
Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu
610 615 620
Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Ala Ile Lys
625 630 635 640
Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser
645 650 655
Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr

660 665 670
Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr
675 680 685
Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly
690 695 700
His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile
705 710 715 720
Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly

725 730 735
Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr
740 745 750
His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly
755 760 765

<210> 288

<211> 767

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody IL-2 VitoKine HC knob chain

<400> 288

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ser Pro Asp Ser Ser Gly Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
 435 440 445
 Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
 450 455 460
 Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

465 470 475 480
 Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
 485 490 495
 Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
 500 505 510
 Leu Glu Glu Glu Leu Lys Gln Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln

 515 520 525
 Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
 530 535 540
 Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
 545 550 555 560
 Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
 565 570 575
 Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Ser Gly Pro

 580 585 590
 Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp
 595 600 605
 Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu
 610 615 620
 Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys
 625 630 635 640
 Ser Gly Ser Gly Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser

 645 650 655
 Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr
 660 665 670
 Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr
 675 680 685
 Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly
 690 695 700
 His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile

 705 710 715 720

Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly
 725 730 735
 Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr
 740 745 750
 His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly
 755 760 765
 <210> 289
 <211> 767
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody IL-2 VitoKine HC
 <400> 289
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

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

 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly

 435 440 445
 Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
 450 455 460
 Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
 465 470 475 480
 Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
 485 490 495
 Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys

 500 505 510
 Leu Glu Glu Glu Leu Lys Gln Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
 515 520 525
 Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
 530 535 540
 Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
 545 550 555 560
 Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

 565 570 575
 Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Ser Gly Pro
 580 585 590
 Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp
 595 600 605
 Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu
 610 615 620
 Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys

 625 630 635 640
 Ser Gly Ser Gly Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser
 645 650 655

Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr
 660 665 670
 Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr
 675 680 685
 Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly
 690 695 700
 His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile
 705 710 715 720
 Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly
 725 730 735
 Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr
 740 745 750
 His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly
 755 760 765
 <210> 290
 <211> 774
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody IL-2 VitoKine HC
 <400> 290
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ser Pro Asp Ser Ser Gly Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly

435 440 445
Gly Ser Gly Arg Ser Glu Asn Ile Arg Thr Ala Gly Gly Ala Pro Thr

450 455 460
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu

465 470 475 480
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

485 490 495
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr

500 505 510
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Gln Leu Glu

515 520 525
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg

530 535 540
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser

545 550 555 560
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

565 570 575
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr

580 585 590

Leu Thr Gly Gly Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly
 595 600 605
 Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe
 610 615 620
 Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys
 625 630 635 640
 Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Gly Tyr Met Leu Cys Thr
 645 650 655
 Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser
 660 665 670
 Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu
 675 680 685
 Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val
 690 695 700
 Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu
 705 710 715 720
 Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val
 725 730 735
 Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala
 740 745 750
 Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro
 755 760 765
 Gln Leu Ile Cys Thr Gly
 770
 <210> 291
 <211> 774
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody IL-2 VitoKine HC
 <400> 291
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ser Pro Asp Ser Ser Gly Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
435 440 445

Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
450 455 460

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
465 470 475 480

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
485 490 495

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr

500 505 510
 Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Gln Leu Glu
 515 520 525

 Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
 530 535 540
 Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
 545 550 555 560
 Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
 565 570 575
 Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr
 580 585 590

 Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Arg Ser Glu Asn Ile Arg Thr Ala Gly
 595 600 605
 Gly Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe
 610 615 620
 Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys
 625 630 635 640
 Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Gly Tyr Met Leu Cys Thr
 645 650 655

 Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser
 660 665 670
 Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu
 675 680 685
 Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val
 690 695 700
 Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu
 705 710 715 720

 Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val
 725 730 735
 Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala
 740 745 750

Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro
755 760 765

Gln Leu Ile Cys Thr Gly
770

<210> 292

<211> 547

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> P-0701 (IL-2 Fc VitoKine knob chain)

<400> 292

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln

245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

260 265 270

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu

290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

305 310 315 320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr

325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly

355 360 365

Gly Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser Glu Leu

370 375 380

Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met

385 390 395 400

Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe

405 410 415

Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser

420 425 430
Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr

435 440 445
Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu

450 455 460
Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala

465 470 475 480
Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala

485 490 495
Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln

500 505 510
Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val

515 520 525
Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile

530 535 540
Cys Thr Gly

545

<210> 293

<211> 547

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0807 (IL-2 Fc VitoKine knob chain)

<400> 293

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln

245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

260 265 270

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu

290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

305 310 315 320
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr

 325 330 335
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 340 345 350
 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
 355 360 365
 Gly Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser Glu Leu
 370 375 380
 Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met

 385 390 395 400
 Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe
 405 410 415
 Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Ala Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser
 420 425 430
 Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr
 435 440 445
 Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu

 450 455 460
 Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala
 465 470 475 480
 Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala
 485 490 495
 Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln
 500 505 510
 Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val

 515 520 525
 Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile
 530 535 540
 Cys Thr Gly
 545

<210> 294

<211> 547

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P-0708 (IL-2 Fc VitoKine knob chain)

<400> 294

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln

245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

260 265 270

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu

290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

305 310 315 320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr

325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

340 345 350

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly

355 360 365

Gly Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser Glu Leu

370 375 380

Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met

385 390 395 400

Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe

405 410 415

Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Gly Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser

420 425 430

Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr

435 440 445

Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu

450 455 460
 Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala

465 470 475 480
 Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala

485 490 495
 Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln

500 505 510
 Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val

515 520 525
 Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile

530 535 540
 Cys Thr Gly

545
 <210> 295
 <211> 547
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> P-0809 (IL-2 Fc VitoKine knob chain)
 <400> 295

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

225 230 235 240

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln

245 250 255

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

260 265 270

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

275 280 285

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu

290 295 300

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

305 310 315 320

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr

325 330 335

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

340 345 350
Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly

355 360 365
Gly Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser Glu Leu

370 375 380
Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met

385 390 395 400
Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe

405 410 415
Arg Ala Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser

420 425 430
Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr

435 440 445
Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu

450 455 460
Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala

465 470 475 480
Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala

485 490 495
Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln

500 505 510
Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val

515 520 525
Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile

530 535 540
Cys Thr Gly

545

<210> 296

<211>

594

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody IL-2 HC knob chain

<400> 296

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Asp Ser Ser Gly Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val

225				230				235				240			
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
				245				250				255			
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
				260				265				270			
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
				275				280				285			
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
290				295				300							
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
305				310				315				320			
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
				325				330				335			
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro
				340				345				350			
Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu
355				360				365							
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
370				375				380							
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
385				390				395				400			
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
				405				410				415			
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
				420				425				430			
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gly	Gly
435				440				445							
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Pro	Thr
450				455				460							
Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Glu	His	Leu	Leu	Leu
465				470				475				480			

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
485 490 495

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
500 505 510

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Gln Leu Glu
515 520 525

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
530 535 540

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
545 550 555 560

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
565 570 575

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ile Gln Ser Ile Ile Ser Thr
580 585 590

Leu Thr

<210> 297

<211> 575

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody IL-15 HC

<400> 297

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65				70				75				80			
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85				90				95							
Ala	Ser	Pro	Asp	Ser	Ser	Gly	Val	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
100				105				110							
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
115				120				125							
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
130				135				140							
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
145				150				155				160			
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
165				170				175							
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
180				185				190							
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
195				200				205							
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
210				215				220							
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	Ser	Val
225				230				235				240			
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
245				250				255							
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
260				265				270							
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
275				280				285							
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
290				295				300							
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
305				310				315				320			

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
 435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val
 450 455 460

Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met
 465 470 475 480

His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys
 485 490 495

Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser
 500 505 510

Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Ala Glu Asn Leu Ile
 515 520 525

His Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser
 530 535 540

Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe
 545 550 555 560

Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser

565 570 575

<210> 298

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Protease cleavable linker sequence

<400> 298

Gly Gly Gly Ser Gly Arg Ser Glu Asn Ile Arg Thr Ala Gly Gly

1 5 10 15

<210> 299

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Surrogate mouse PD-1 antagonist antibody HC chain

<400> 299

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Ser

20 25 30

Tyr Arg Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Arg Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Asn Ser Ala Gly Ile Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Arg Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Gln Val Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Asp Asn Met Gly Thr Thr Pro Phe Thr Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val

115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr

130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

 165 170 175
 Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
 195 200 205
 Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys
 210 215 220
 Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe

 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Ala Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Ile Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro

 290 295 300
 Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val
 305 310 315 320
 Asn Ser Ala Ala Phe Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
 325 330 335
 Lys Gly Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 340 345 350
 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr

 355 360 365
 Asn Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 370 375 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385 390 395 400

Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
405 410 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn

420 425 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly

435 440

<210> 300

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Surrogate mouse PD-1 antagonist antibody heterodimeric HC chain 1

<400> 300

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Ser

20 25 30

Tyr Arg Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Arg Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Asn Ser Ala Gly Ile Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Arg Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Gln Val Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Asp Asn Met Gly Thr Thr Pro Phe Thr Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val

115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr

 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

 165 170 175
 Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser

 180 185 190
 Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala

 195 200 205
 Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys

 210 215 220
 Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe

 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val

 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Ala Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe

 260 265 270
 Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Lys Pro

 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Ile Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro

 290 295 300
 Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val

 305 310 315 320
 Asn Ser Ala Ala Phe Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr

 325 330 335
 Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys

 340 345 350
 Lys Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asn

 355 360 365
 Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro

 370 375 380
 Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Lys Thr Asp Gly Ser

385 390 395 400
 Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala

 405 410 415
 Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
 420 425 430
 His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 435 440
 <210> 301
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Surrogate mouse PD-1 antagonist antibody heterodimeric HC chain 2
 <400> 301
 Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

 Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Arg Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Arg Leu Glu Trp
 35 40 45
 Met Gly Tyr Ile Asn Ser Ala Gly Ile Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Arg Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
 65 70 75 80

 Leu Gln Val Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Asp Asn Met Gly Thr Thr Pro Phe Thr Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val
 115 120 125
 Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
 195 200 205

 Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys
 210 215 220
 Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Ala Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270

 Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Ile Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro
 290 295 300
 Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val
 305 310 315 320
 Asn Ser Ala Ala Phe Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
 325 330 335

 Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys
 340 345 350
 Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asn
 355 360 365
 Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Ala Glu Asn Tyr Asp Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser

385 390 395 400

Tyr Phe Val Tyr Ser Asp Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala

405 410 415

Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His

420 425 430

His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly

435

<210> 302

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Surrogate mouse PD-1 antagonist antibody LC

<400> 302

Asp Ile Val Met Thr Gln Gly Thr Leu Pro Asn Pro Val Pro Ser Gly

1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Thr Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Met Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Ser

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Gly Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly

85 90 95

Leu Glu Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

100 105 110

Thr Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln

115 120 125

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 145 150 155 160
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 180 185 190
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro

195 200 205
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210 215

<210> 303

<211> 668

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody IL-15 VitoKine HC

<400> 303

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ser Pro Asp Ser Ser Gly Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
 435 440 445
 Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu Glu
 450 455 460
 Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu
 465 470 475 480

 Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser
 485 490 495
 Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu
 500 505 510
 Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp
 515 520 525
 Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn
 530 535 540

 Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu
 545 550 555 560
 Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met
 565 570 575
 Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ile
 580 585 590
 Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys
 595 600 605

 Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe
 610 615 620

Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys
625 630 635 640

Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg
645 650 655

Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
660 665

<210> 304

<

211> 673

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody IL-15 VitoKine HC

<400> 304

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Pro Asp Ser Ser Gly Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
 435 440 445
 Gly Gly Ser Leu Gly Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Ile Leu Glu
 450 455 460
 Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu
 465 470 475 480
 Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser
 485 490 495

 Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu
 500 505 510
 Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp
 515 520 525
 Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn
 530 535 540
 Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu
 545 550 555 560

 Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met
 565 570 575
 Phe Ile Asn Thr Ser Gly Gly Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln
 580 585 590
 Gly Gly Gly Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala
 595 600 605
 Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile
 610 615 620

 Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu
 625 630 635 640
 Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser
 645 650 655

Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro
660 665 670

Pro

<210> 305

<211> 667

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody IL-15 VitoKine HC

<400> 305

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Asp Ser Ser Gly Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
 435 440 445

 Gly Ser Gly Arg Ser Glu Asn Ile Arg Thr Ala Gly Gly Asn Trp Val
 450 455 460
 Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met
 465 470 475 480
 His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys
 485 490 495
 Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser
 500 505 510

 Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile
 515 520 525
 Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser
 530 535 540
 Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe
 545 550 555 560
 Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly
 565 570 575

 Gly Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser Ile Thr
 580 585 590
 Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser
 595 600 605
 Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys
 610 615 620
 Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala
 625 630 635 640

 Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp
 645 650 655
 Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
 660 665

<210> 306

<211> 667

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized PD-1 antagonist antibody IL-15 VitoKine HC

<400> 306

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Asp Ser Ser Gly Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly

435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val

450 455 460
 Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met

 465 470 475 480
 His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys

 485 490 495
 Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser

 500 505 510
 Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile

 515 520 525
 Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser

 530 535 540
 Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe
 545 550 555 560
 Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Gly

 565 570 575
 Gly Ser Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Gly Gly Gly Ser Ile Thr

 580 585 590
 Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser

 595 600 605
 Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys
 610 615 620
 Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala
 625 630 635 640
 Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp

 645 650 655
 Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro

 660 665