(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0048584
(43) 공개일자 2025년04월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/555 (2024.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 14/715* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/555 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7008495
(22) 출원일자(국제) 2023년08월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년03월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/072516
(87) 국제공개번호 WO 2024/040249
국제공개일자 2024년02월22일
(30) 우선권주장
63/399,048 2022년08월18일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777
(72) 발명자
바이크, 에바-마리아
미국 10591 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내
블로크, 니콜랭
미국 10591 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

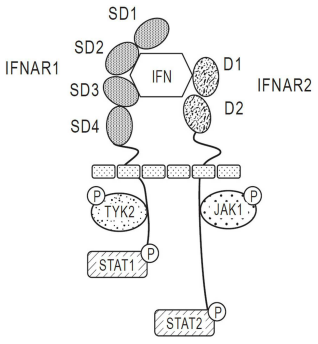
전체 청구항 수 : 총 73 항

(54) 발명의 명칭 **인터페론 수용체 작용제 및 그 용도**

(57) 요 약

본 개시는 안전성 프로파일과 치료 지표가 개선된 인터페론 수용체 작용제를 제공한다. 인터페론 수용체 작용제는 야생형 인터페론에 비해 마스킹 및/또는 감소된 수용체 결합을 통해 감쇄된다. IFN 수용체 작용제는 예를 들어, 종양 또는 면역 세포 관련 항원을 인식하고 인터페론 수용체 작용제를 종양 부위 및/또는 종양 반응 면역 세포로 유도하는 표적 모이어티를 선택적으로 더 포함할 수 있다. 본 개시는 또한 인터페론 수용체 작용제를 포함하는 약학 조성물, 인터페론 수용체 작용제의 치료에서의 사용 방법, 인터페론 수용체 작용제를 인코딩하는 핵산, 인터페론 수용체 작용제를 발현하는 재조합 세포 및 인터페론 수용체 작용제의 제조 방법을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/7156 (2013.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
C07K 16/2827 (2013.01)
C07K 2317/52 (2013.01)
C07K 2317/522 (2013.01)
C07K 2317/526 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2319/30 (2013.01)

(72) 발명자
가르그, 비두르
미국 10591 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내
울만, 에리카
미국 10591 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내
장, 퉁
미국 10591 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내
린, 챠-양
미국 10591 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내
우, 쟈시
미국 10591 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내
스미스, 에릭
미국 10591 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내

(30) 우선권주장
63/383,797 2022년11월15일 미국(US)
63/481,312 2023년01월24일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

I형 인터페론(IFN) 수용체 작용제에 있어서,

(a) 제1 Fc 도메인과 인터페론 알파 수용체 1(IFNAR1) 모이어티 및 인터페론 알파 수용체 2(IFNAR2) 모이어티에 의해 마스킹되어 감쇄된 I형 인터페론(IFN) 모이어티를 포함하는 제1 폴리펩타이드 사슬; 및

(b) 상기 제1 Fc 도메인과 연결된 상기 제2 Fc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 IFN 모이어티는 상기 제1 Fc 도메인에 대한 N-말단인, IFN 수용체 작용제.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 IFN 모이어티는 상기 제1 Fc 도메인의 C-말단인, IFN 수용체 작용제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬은 상기 IFNAR1 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 IFNAR1 모이어티는 상기 IFN 모이어티에 대한 N-말단인, IFN 수용체 작용제.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 IFNAR1 모이어티는 상기 IFN 모이어티에 대한 C-말단, IFN 수용체 작용제.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 사슬은 상기 IFNAR2 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 IFNAR2 모이어티는 상기 IFN 모이어티에 대한 N-말단인, IFN 수용체 작용제.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 IFNAR2 모이어티는 상기 IFN 모이어티에 대한 C-말단, IFN 수용체 작용제.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 Fc 도메인, 상기 IFN 모이어티, 상기 IFNAR1 모이어티 및 상기 IFNAR2 모이어티 중 둘 이상을 연결하는 하나 이상의 링커를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드는, N- 내지 C- 말단 방향에서, 상기 제1 Fc 도메인, 상기 IFNAR1 모이어티, 상기 IFN 모이어티, 및 상기 IFNAR2 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 제1 Fc 도메인과 상기 제1 IFNAR1 모이어티에를 연결하는 제1 링커, 상기 IFNAR1 모이어

티와 상기 IFN 모이어티를 연결하는 제2 링커 및 상기 IFN 모이어티와 상기 IFNAR2 모이어티를 연결하는 제3 링커를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드는, N- 내지 C- 말단 방향에서, 상기 제1 Fc 도메인, 제1 링커, 상기 IFNAR2 모이어티, 제2 링커, 상기 IFN 모이어티, 제3 링커 및 상기 IFNAR1 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 제1 Fc 도메인과 상기 제1 IFNAR2 모이어티에를 연결하는 제1 링커, 상기 IFNAR2 모이어티와 상기 IFN 모이어티를 연결하는 제2 링커 및 상기 IFN 모이어티와 상기 IFNAR1 모이어티를 연결하는 제3 링커를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 15

제1항에 있어서, (i) 상기 제1 폴리펩타이드는, N- 내지 C- 말단 방향에서, 상기 제1 Fc 도메인, 상기 IFNAR2 모이어티 및 상기 IFN 모이어티를 포함하며, (ii) 상기 제2 폴리펩타이드는, N- 내지 C- 말단 방향에서, 상기 제2 Fc 도메인 및 상기 IFNAR1 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 제1 Fc 도메인과 상기 IFNAR2 모이어티를 연결하는 제1 링커, 상기 IFNAR2 모이어티와 상기 IFN 모이어티를 연결하는 제2 링커 및 상기 제2 Fc 도메인과 상기 IFNAR1 모이어티를 연결하는 제3 링커를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 17

제1항에 있어서, (i) 상기 제1 폴리펩타이드는, N- 내지 C- 말단 방향에서, 상기 제1 Fc 도메인, 상기 IFNAR1 모이어티 및 상기 IFN 모이어티를 포함하고, (ii) 상기 제2 폴리펩타이드는, N- 내지 C- 말단 방향에서, 상기 제2 Fc 도메인 및 상기 IFNAR2 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 제1 Fc 도메인과 상기 IFNAR1 모이어티를 연결하는 제1 링커, 상기 IFNAR1 모이어티와 상기 IFN 모이어티를 연결하는 제2 링커 및 상기 제2 Fc 도메인과 상기 IFNAR2 모이어티를 연결하는 제3 링커를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 19

제12항, 제14항, 제16항 또는 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 링커, 상기 제2 링커 및 상기 제3 링커 중 하나 이상이 프로테아제 절단성 링커(PCL)인, IFN 수용체 작용제.

청구항 20

제19항에서, 상기 제2 링커는 PCL인, IFN 수용체 작용제.

청구항 21

제19항 또는 제20항에서, 상기 PCL은 표 101에 명시된 임의의 프로테아제에 의해 절단성한 기질 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PCL은 표 102에 명시된 상기 기질 서열 중에서 선택된 하나 이상의 기질 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PCL은 표 103에 명시된 상기 스페이서 서열 중에서 선택된 하나 이상의 스페이서 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 24

제19항 내지 제23 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PCL은 표 104에 명시된 상기 PCL 서열 중 임의의 아미노산 서열 또는 최대 5개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 25

제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단성 링커(PCL)의 절단으로 상기 IFN 모이어티가 마스킹되지 않도록 구성되는, IFN 수용체 작용제.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 폴리펩타이드 사슬은 추가 IFNAR1 모이어티에 의해 마스킹된 추가 IFN 모이어티 및 추가 IFNAR2 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IFN 모이어티는 (a) 전장 성숙 인간 IFNα1, IFNα2b, IFNβ, IFNω, IFNε 또는 IFNκ 또는 (b) N-말단 및/또는 C-말단에서 최대 15개 아미노산 절단이 있는 성숙 인간 IFNα1, IFNα2b, IFNβ, IFNω, IFNε 또는 IFNκ 와 적어도 약 90 %, 적어도 약 95 % 또는 적어도 약 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IFN 모이어티는 성숙 인간 IFNα1 또는 IFNα2b와 비교하여 하나 이상의 감쇄 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IFN 모이어티는 L26A, F27A, R33A, R33K, L30A, D35E, H57Y, E58N, Q61S, H57S, E58S, H57A, E58A, Q61A, Q90A, E96A, R120A, L135A, R144A, R144S, R144T, R144Y, R144I, R144L, A145D, A145H, A145K, A145M, A145V, A145Y, R149A, R149K, S152A, R162A 및 E165D 중에서 선택된 하나 이상의 변이를 갖는, IFN 수용체 작용제.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IFNAR1 모이어티는 (i) 인간 IFNAR1의 SD2 및 SD3 도메인, (ii) 인간 IFNAR1의 SD1, SD2 및 SD3 도메인 또는 (iii) 인간 IFNAR1의 SD1, SD2, SD3 및 SD4 도메인과 적어도 90 %, 적어도 95 % 또는 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IFNAR2 모이어티는 (i) 인간 IFNAR2의 D1 도메인 또는 (ii) 인간 IFNAR2의 D1 및 D2 도메인과 적어도 90 %, 적어도 95 % 또는 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 Fc 도메인 및/또는 상기 제2 Fc 도메인은 힌지 도메인을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로, 도 2n에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 34

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로, 도 21에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 35

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로, 도 2m에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 36

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로, 도 2o에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 37

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로, 도 2p에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 38

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로, 도 2q에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 39

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로, 도 2u에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 40

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로, 도 2v에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적 분자에 결합하는 제1 표적 모이어티와 선택적으로 제2 표적 분자에 결합하는 제2 표적 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 제1 표적 모이어티 및 선택적 제2 표적 모이어티는 항체 또는 이들의 항원 결합 단편인, IFN 수용체 작용제.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 상기 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 세포외 기질(ECM) 항원, 종양 반응성 림프구 항원, 종양 또는 바이러스 림프구의 세포 표면 분자, T세포 항원(TCA), 체크포인트 억제제, 종양 관련 항원(TAA), 수지상 세포(DC) 또는 기타 항원 제시 세포(APC) 항원 또는 자연 살해(NK) 세포 항원과 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 (a) 표 106에 명시된 항체의 (i) CDR 또는 (ii) VH 및 VL 서열을 포함하거나 (b) 상기 표적 분자에 결합하기 위해 표 106에 명시된 항체와 경쟁하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 신

데칸, 헤파라나제, 인테그린, 오스테오폰틴, 링크, 카데린, 라미닌, 라미닌 타입 EGF, 렉틴, 피브로넥틴, 노치, 넥틴(예, 넥틴-4), 테나신, 콜라겐(예, 콜라겐 타입 X) 및 매트릭신 중에서 선택적으로 선택되는 ECM 항원에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

청구항 46

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에서, 상기 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 종양 또는 바이러스 림프구의 세포 표면 분자에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 세포 표면 분자는 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, ICOS, 림프구 기능 관련 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C 및 B7-H3 중에서 선택적으로 선택되는 T세포 공동 자극 단백질인, IFN 수용체 작용제.

청구항 48

제41항 내지 제44항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티가 체크포인트 억제제에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 체크포인트 억제제는 PDL1인, IFN 수용체 작용제.

청구항 50

제48항에 있어서, 상기 체크포인트 억제제는 PD1인, IFN 수용체 작용제.

청구항 51

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 선택적으로, AFP, ALK, BAGE 단백질, BIRC5(서바이빈), BIRC7, β-카테닌, brc-abl, BRCA1, BORIS, CA9, 탄산탈수효소 IX, 카스파제-8, CALR 중에서 선택적으로 선택됨, CEACAM5(암 배아 항원 또는 CEA라고도 함), CCR5, CD19, CD20(MS4A1), CD22, CD30, CD40, CDK4, CEA, CTLA4, 사이클린-B1, CYP1B1, EGFR, EGFRvIII, ErbB2/Her2, ErbB3, ErbB4, ETV6-AML, EpCAM, EphA2, Fra-1, FOLR1, GAGE 단백질 (e.g., GAGE-1 또는 -2), GD2, GD3, 글로보H, 글리피칸-3, GM3, gp100, Her2, HLA/B-raf, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, LMP2, MAGE 단백질(예:, MAGE-1, -2, -3, -4, -6, -12), MART-1, 메소텔린, ML-IAP, Muc1, Muc2, Muc3, Muc4, Muc5, Muc16(CA-125), MUM1, NA17, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR85, NY-ESO1, OX40, p15, p53, PAP, PAX3, PAX5, PCTA-1, PLAC1, PRLR, PRAME, PSMA(FOLH1), RAGE 단백질, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, STEAP1, STEAP2, TAG-72, TGF-β, TMPRSS2, 톰슨 누벨 항원(Tn), TRP-1, TRP-2, 티로시나제, 유로플라킨-3에서 선택된 종양 관련 항원(TAA)에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

청구항 52

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 수지상세포(DC) 또는 기타 항원 제시 세포(APC) 항원에 결합할 수 있으며, 상기 기타 항원 제시 세포(APC) 항원은 XCR1, Clec9a, CD1c, CD11c, CD14, 대식세포 만노스 수용체(CD206) 및 DEC-205 중에서 선택적으로 선택되는, IFN 수용체 작용제.

청구항 53

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 자연 살해(NK) 세포 항원에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

청구항 54

제41항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로, 도 3n에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 55

제41항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로, 도 31에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 56

제41항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로, 도 3m에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 57

제41항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로, 도 3o에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 58

제41항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로, 도 3p에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 59

제41항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로, 도 3q에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 60

제41항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로, 도 3u에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 61

제41항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로, 도 3v에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 따른 IFN 수용체 작용제를 인코딩하는, 핵산 또는 복수의 핵산.

청구항 63

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 따른 IFN 수용체 작용제 또는 제62항의 핵산을 발현하도록 조작된, 숙주 세포.

청구항 64

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 따른 IFN 수용체 작용제를 제조하는 방법으로서, 제63항의 숙주 세포를 배양하고 이에 의해 발현된 IFN 수용체 작용제를 회수하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 65

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 따른 IFN 수용체 작용제 및 부형제를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 66

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 따른 IFN 수용체 작용제 또는 제65항의 약학 조성물을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암 치료 방법.

청구항 67

IFN 단백질의 국소적 전달 방법으로서, 각각 IFN 단백질이 국소적으로 전달될 조직에 의해 발현되는 하나 이상

의 프로테아제에 대한 하나 이상의 기질을 포함하는 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 갖는, 제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 따른 IFN 수용체 작용제 (또는 IFN 수용체 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물)를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 68

암 조직에서 선택적으로 활성화되는 IFN 단백질을 이용한 암 치료 방법으로서. 암 조직에서 발현되는 하나 이상의 프로테아제에 대한 하나 이상의 기질을 포함하는 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 포함하는 제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 따른 IFN 수용체 작용제 (또는 IFN 수용체 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물)를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 69

전신 노출 및/또는 전신 독성을 감소시킨 IFN 요법을 피험자에게 투여하는 방법으로서, 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 포함하는, IFN 요법이 바람직하거나 의도된 조직에 의해 발현되는 하나 이상의 프로테아제에 대한 하나 이상의 기질을 포함하는, 제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 따른 IFN 수용체 작용제 (또는 IFN 수용체 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물) 형태의 IFN 요법을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 70

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 따른 IFN 수용체 작용제(또는 IFN 수용체 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물)를 대상체에 투여하는 것을 포함하는 활성화된 IFN 단백질을 암 조직에 표적 전달하는 방법에서, 상기 IFN 수용체 작용체는:

(a) 암 조직 또는 관련 면역 세포에 의해 발현된 표적 분자를 인식하는 하나 이상의 표적 모이어티를 포함하고,

(b) 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 가지고 있으며, 각각은 IFN 요법이 바람직하거나 의도된 조직에서 발현되는 하나 이상의 프로테아제를 위한 하나 이상의 기질을 갖는, 방법.

청구항 71

표적 조직에서 국소적으로 면역 반응을 유도하는 방법으로서, 상기 표적 조직에서 발현되는 표적 분자와 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커에 결합할 수 있는 하나 이상의 표적 모이어티를 제1항 내지 재61항 중 어느 한 항에 따른 IFN 수용체 작용제(또는 IFN수용체 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물)를 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 각각은 상기 표적 조직에서 발현되는 하나 이상의 프로테아제를 위한 하나 이상의 기질을 포함하는, 방법.

청구항 72

항원에 대한 면역 반응을 강화하는 방법으로서, 상기 항원에 대한 면역 반응을 유도하는 면역원성 제제를, 제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 따른 IFN 수용체 작용제(또는 IFN 수용체 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물) 또는 그러한 IFN 수용체 작용제를 인코딩하는 핵산과 함께 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 73

제66항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 비국소적인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **1. 관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 8월 18일에 제출된 미국 가출원 번호 63/399,048, 2022년 11월 15일에 제출된 미국 가출원 번호 63/383,797 및 2023년 1월 24일에 제출된 미국 가출원 번호 63/481,312에 대한 우선권을 주장하며, 해당 가출원의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] **2. 서열 목록**

[0004] 본 출원은 전자적으로 제출된 서열 목록을 함유하며 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 2023년 8월 15일에 생성된 해당 사본의 이름은 RGN-024WO_SL.xml이며 크기는 386,251바이트이다.

배 경 기 술

[0005] **3. 배경기술**

[0006] I형 인터페론(IFN)은 종양 세포 증식을 직접적으로 억제하는 것으로 알려져 있다. I형 IFN은 혈액 종양(만성 골수성 백혈병, 모발 세포 백혈병, 다발성 골수종, 비호지킨 림프종) 및 고형 종양(흑색종, 신장 암종, 카포시 육종) 등 여러 유형의 암 치료에 유용하다. *예를 들어,* Zitvogel *외*, 2015, Nat Rev Immunol 15:405-414 및 Antonelli *외*, 2015, Cytokine Growth Factor Rev 26:121-131을 참조한다.

[0007] I형 IFN 치료의 특별한 이점은 선천성 및 적응성 세포독성 림프구 집단의 자극, 억제 세포 유형의 음성 조절, 증식 억제, 세포 사멸, 분화, 이동 및 세포 표면 항원 발현을 조절하여 종양 세포에 미치는 영향을 포함하여 항종양 면역 반응 생성의 여러 지점에서 개입할 수 있다는 것이다(Parker *외*, 2016, Nature Reviews Cancer 16:131-144).

[0008] 클리닉에서 I형 IFN을 사용하는 데 있어 가장 큰 장애물 중 하나는 이러한 치료와 관련된 심각한 부작용이다. 가장 자주 발생하는 부작용은 독감과 유사한 증상, 혈액학적 독성, 트랜스아미나제 증가, 메스꺼움, 피로 및 정신과적 후유증이다. 이러한 부작용은 치료 효과를 극대화하는 데 필요한 용량에 도달하고 유지하는 데 방해가 되며, 이러한 부작용은 I형 IFN 치료의 임상적 이점을 완전히 상쇄할 수 있다(Lotrich, 2009, Dialogues Clin Neurosci 11:417-425). I형 IFN은 신체의 대부분의 세포와 조직에서 발현되는 IFNAR1/IFNAR2 복합체를 통해 신호를 보낸다. 따라서 종양 반응성 면역 세포(*예:* Diamond *외*., 2011, J Exp Med. 208(10):1989-2003; Cauwels *외*., 2018, Cancer Res. 78(2): 78 (2): 463-474) 또는 종양 미세환경에 활성 I형 IFN을 우선적으로 또는 특이적으로 전달하는 능력은 I형 IFN의 지속적인 임상 사용을 위해 필수적이다. 종양 반응성 면역 세포 및/또는 종양에서 우선적으로 활성을 발휘하는 새로운 형태의 약물을 얻고 정상 IFNAR 발현 세포에 대한 부작용을 줄이기 위해 I형 IFN을 변형하는 전략이 필요하다.

[0009] 따라서 치료 효능과 안전성 프로파일이 개선된 새로운 I형 IFN 치료법이 업계에서 요구되고 있다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0010] **4. 발명의 내용**

[0011] 본 개시는 (i) 마스킹, 예를 들어 인터페론 수용체(IFNR) 모이어티로 마스킹하는 것; (ii) IFN 서열의 하나 이상의 돌연변이, 예를 들어 하나 이상의 아미노산 치환 및/또는 절단; (iii) 수용체 친화도가 낮은 기본 IFN 서열(예: IFNα2b 및/또는 IFNβ보다 수용체 친화도가 낮은 기본 IFN 서열)의 사용; 또는 (iv) (i), (ii) 및 (iii) 중 두 가지 또는 세 가지 전부의 임의의 조합에 의한 감쇄로 인해 야생형 I형 인터페론 분자에 비해 향상된 안전성 프로필을 갖는 IFN 서열(IFN 모이어티)을 갖는 Fc-결합 IFN 수용체 작용제에 관한 것이다.

[0012] IFN 수용체 작용제는, 예를 들어, 하나 또는 양쪽 Fc 도메인에 대한 N-말단, 표적 모이어티(또는 그 구성 요소, *예를 들어*, Fab의 한 사슬)를 더 포함할 수 있다. 표적 모이어티는 예를 들어 종양 표면에 존재하는 표적 분자(*예*: 종양 관련 항원) 또는 종양 미세환경의 다른 성분(*예*: 세포외 기질(ECM) 또는 종양 림프구)에 결합할 수 있는 항원 결합 도메인(ABD)을 포함한다.

[0013] IFN 수용체 작용제, 특히 IFNR 마스킹 모이어티를 갖는 작용제는 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 포함함으로써 활성화될 수 있으며, 이 링커의 절단(*예:* 종양 환경의 프로테아제에 의한)으로 마스킹 모이어티에서 IFN 모이어티를 방출할 수 있다.

[0014] 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 사용될 수 있는 예시적인 IFN 모이어티는 섹션 6.3에 설명되어 있다.

[0015] 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 사용될 수 있는 예시적인 마스킹 모이어티는 섹션 6.4에 설명되어 있다.

[0016] 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 사용될 수 있는 프로테아제 절단성 링커는 섹션 6.5에 설명되어 있다.

[0017] 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 사용될 수 있는 비절단성 링커는 섹션 6.6에 설명되어 있다.

[0018] 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 사용될 수 있는 표적 모이어티는 섹션 6.7에 설명되어 있고, 표적 모이어티 형식은 섹션 6.8에 설명되어 있다.

[0019] 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 통합될 수 있는 Fc 도메인은 섹션 6.9에 설명되어 있다.

[0020] 본 개시의 예시적인 IFN 수용체 작용제는 섹션 6.2 및 번호가 부여된 구현예 1-227 및 284-344에 설명되어 있다.

[0021] 본 개시는 또한 본 개시의 IFN 수용체 작용제를 코딩하는 핵산을 제공한다. IFN 수용체 작용제를 인코딩하는 핵산은 단일 핵산(예: IFN 수용체 작용제의 모든 폴리펩타이드 사슬을 인코딩하는 벡터) 또는 복수의 핵산(예: IFN 수용체 작용제의 서로 다른 폴리펩타이드 사슬을 인코딩하는 2개 이상의 벡터)일 수 있다. 본 개시는 또한 본 개시의 핵산 및 IFN 수용체 작용제를 발현하도록 조작된 숙주 세포 및 세포주를 제공한다. 본 개시는 또한 본 개시의 IFN 수용체 작용제를 제조하는 방법을 제공한다. 예시적인 핵산, 숙주 세포 및 세포주, 그리고 IFN 수용체 작용제의 제조 방법은 섹션 6.10 및 번호가 부여된 구현예 228-230 및 345-347에 설명되어 있다.

[0022] 본 개시는 또한 본 개시의 IFN 수용체 작용제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 예시적인 약학 조성물은 섹션 6.11 및 번호가 부여된 구현예 231 및 348에 설명되어 있다.

[0023] 본원에는 암 치료와 같은 본 개시의 약학 조성물 및 IFN 수용체 작용제를 사용하는 방법이 추가로 제공된다. 예시적인 방법은 섹션 6.12와 번호가 부여된 구현예 232-283 및 349-356에 설명되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0024] **5. 도면의 간단한 설명**

도 1은 I형 IFN-IFN 수용체 복합체를 나타내는 만화이다.

도 2a 내지 도 2x는 IFN 수용체 작용제(도 2b 내지 도 2x) 및 그 구성 요소(도 2a)를 나타내는 만화이다. 도 2a 내지 도 2x에 사용된 것과 같이, "IFN"은 일반적으로 모든 IFN 모이어티를, "IFNAR1"은 일반적으로 모든 IFNAR1 모이어티를, "IFNAR2"는 일반적으로 IFNAR2 모이어티를 지칭한다. 표적 모이어티 없이 IFN 수용체 작용제가 표시되어 있지만, 예를 들어 도 3a 내지 도 3x와 같이 표적 모이어티를 이러한 IFN 수용체 작용제에 통합할 수 있다.

도 3a 내지 도 3x는 IFN 수용체 작용제(도 3b 내지 도 3x) 및 그 구성 요소(도 3a)를 나타내는 만화이다. 도 3a 내지 도 3x에 사용된 것과 같이, "IFN"은 일반적으로 모든 IFN 모이어티를, "IFNAR1"은 일반적으로 모든 IFNAR1 모이어티를, "IFNAR2"는 일반적으로 IFNAR2 모이어티를 지칭한다. 팹의 형태로 표적 모이어티를 가지고 있는 것으로 표시되지만, 팹은 다른 유형의 표적 모이어티로 대체할 수 있다*(예:* scFv).

도 4a 내지 도 4b는 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 통합될 수 있는 예시적인 IFN 분자를 나열한다.

도 5a 내지 도 5d는 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 통합될 수 있는 예시적인 IFN 분자의 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UPLC) 프로파일이다.

도 6a 내지 도 6c는 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 통합될 수 있는 예시적인 IFN 분자의 *시험관 내* 활성을 보여준다. **도 6a**의 만화 이미지는 IFN의 N-말단 및 C-말단 Fc 융합을 나타낸다. **도 6b는** 연결되지 않은 IFNα2b와 비교한 예시적인 IFN 분자, Fc-IFNα2b, IFNα2b-Fc 및 Fc-IFNα2b x Fc의 *시험관 내* 활성을 보여주는 그래프이다. **도 6c는** 다른 비연결 IFN과 비교하여 Fc-IFN 분자의 활성을 보여주는 그래프이다.

도 7a 내지 도 7d는 본 개시의 IFN 수용체 작용제 구조체에 통합될 수 있는 예시적인 돌연변이 IFN 분자의 SE-UPLC 프로파일이다. **도 7a**는 돌연변이 IFN 분자인 Fc-IFNα2bR33A의 SE-UPLC 프로파일을 보여준다. **도 7b**는 돌연변이 IFN 분자인 Fc-IFNα2bR149A의 SE-UPLC 프로파일을 보여준다. **도 7c**는 돌연변이 IFN 분자인 Fc-IFNα2bR120A의 SE-UPLC 프로파일을 보여준다. **도 7d는** 돌연변이 IFN 분자인 Fc-IFNα2bS152A의 SE-UPLC 프로파일을 보여준다.

도 8a 내지 도 8b는 본 개시의 IFN 수용체 작용제 구조체에 통합될 수 있는 예시적인 돌연변이 IFN 분자의 *시험관 내* 활성을 보여준다. **도 8a**의 만화 이미지는 야생형(WT) 또는 돌연변이(Mut) Fc-IFN 분자의 전체 구조를 나타낸다. **도 8b는** IFNAR1 또는 IFNAR2 계면에 영향을 미치는 돌연변이가 있는 Fc-IFNα2b 분자의 시험관 내 활성을 보여주는 그래프이다.

도 9a 내지 도 9f는 도 4a 및 도 4b에 표시된 예시적인 IFN 수용체 작용제 중 일부의 SE-UPLC 프로파일이다.

도 10은 도 4a 및 4b에 표시된 일부 예시적인 IFN 분자의 리포터 KG-1a 세포에서의 *시험관 내* 활성을 보여주는 그래프이다.

도 11a 내지 도 11b는 리포터 KG-1a 세포에서 예시적인 IFN 분자와 수용체 작용제의 *시험관 내* 활성을 보여주는 그래프이다. **도 11a**는 동종이량체 형식을 사용하여 IFN 활성에 대한 수용체 마스킹의 효과를 보여주고, **도 11b**는 다양한 예시적인 이종이량체 놉-인-홀(KiH) Fc-IFN 분자 간의 리포터 활성의 차이를 보여준다.

도 12a 내지 도 12b는 쥐 hIFNAR $CD8^+$ T 세포에서 예시적인 IFN 분자 및 수용체 작용제에 대한 pSTAT 유세포 분석으로 측정한 *시험관 내* 활성을 보여주는 그래프이다. **도 12a**는 동종이량체 형식을 사용하여 IFN 활성에 대한 수용체 마스킹의 효과를 보여주고, **도 12b**는 도 11b에서와 같이 서로 다른 예시적인 이종이량체 KiH Fc-IFN 분자 간의 활성의 차이를 보여준다.

도 13a 내지 도 13b는 쥐 hIFNAR $CD11b^+$ 세포에서 예시적인 IFN 분자 및 수용체 작용제에 대한 pSTAT 유세포 분석으로 측정한 *시험관 내* 활성을 보여주는 그래프이다. **도 13a**는 동종이량체 형식을 사용하여 IFN 활성에 대한 수용체 마스킹의 효과를 보여주고, **도 13b**는 도 11b에서 동일한 이종이량체 KiH Fc-IFN 분자 세트 간의 활성 차이를 보여준다.

도 14a 내지 도 14b는 쥐 hIFNAR $CD4^+$ T 세포에서 예시적인 IFN 분자 및 수용체 작용제에 대한 pSTAT 유세포 분석으로 측정한 *시험관 내* 활성을 보여주는 그래프이다. **도 14a**는 동종이량체 형식을 사용하여 IFN 활성에 대한 수용체 마스킹의 효과를 보여주고, **도 14b**는 도 11b에 표시된 이종이량체 KiH Fc-IFN 분자 간의 활성 차이를 보여준다.

도 15a 내지 도 15b는 쥐 hIFNAR NK 세포에서 예시적인 IFN 분자 및 수용체 작용제에 대한 pSTAT 유세포 분석으로 측정한 *시험관 내* 활성을 보여주는 그래프이다. **도 15a**는 동종이량체 형식을 사용하여 IFN 활성에 대한 수용체 마스킹의 효과를 보여주고, **도 15b**는 도 11b에 표시된 이종이량체 KiH Fc-IFN 분자 간의 활성 차이를 보여준다.

도 16a 내지 도 16b는 pSTAT 유세포 분석으로 측정한 두 가지 유형의 PBMC 세포에서 예시적인 IFN 분자 및 수용체 작용제의 *시험관 내* 활성을 보여주는 그래프이다. **도 16a**는 PBMC $CD8^+$ 세포에서 IFN 분자의 활성을 보여주고, **도 16b**는 PBMC NK 세포를 사용하여 도 16a에서와 동일한 IFN 분자의 활성을 보여준다.

도 17은 리포터 KG-1a 세포에서 예시적인 단일 마스크 및 이중 마스크 1가 IFN 분자와 수용체 작용제의 *시험관 내* 활성을 보여주는 그래프이다.

도 18은 리포터 KG-1a 세포에서 예시적인 단일 마스크 및 이중 마스크 2가 IFN 분자와 수용체 작용제의 *시험관 내* 활성을 보여주는 그래프이다.

도 19a 내지 도 19d는 리포터 KG-1a 세포에서 예시적인 IFN 분자 및 수용체 작용제의 *시험관 내* 활성에 대한 PDL1 표적화의 효과를 보여주는 그래프이다. **도 19a**는 PDL1 OE KG-1a 세포에서 1가 IFNAR2-마스킹 IFN 분자와 대조군의 활성을 보여준다. **도 19b**는 PDL1 KO KG-1a 세포에서 1가 IFNAR2-마스킹 IFN 분자와 대조군의 활성을 보여준다. **도 19c**는 PDL1 OE KG-1a 세포에서 2가 IFNAR2-마스킹 IFN 분자와 대조군의 활성을 보여준다. **도 19d**는 PDL1 KO KG-1a 세포에서 2가 IFNAR2-마스크 IFN 분자와 대조군의 활성을 보여준다.

도 20a 내지 도 20f는 리포터 KG-1a 세포에서 링커 길이가 예시적인 이중 마스킹 1가 IFN 분자와 수용체 작용제의 *시험관 내* 활성에 미치는 영향을 보여준다. **도 20a 내지 도 20d**는 IFNα2b와 마스킹 모이어티 사이의 링커 길이가 다양한 이중 마스킹 1가 IFN 수용체 작용제를 나타내는 만화이다. **도 20e**는 링커 길이가 PDL1 OE KG-1a 세포에서 1가 이중 마스킹 IFN 분자와 대조군의 활성에 미치는 영향을 보여준다. **도 20f**는 링커 길이가 PDL1 KO KG-1a 세포에서 1가 이중 마스킹 IFN 분자와 대조군의 활성에 미치는 영향을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] **6.1. 정의**

[0026] 본 명세서에 사용된 다음 용어는 다음과 같은 의미를 갖는다:

[0027] **ABD 사슬, 표적 모이어티 사슬:** 표적 모이어티와 그 안의 항원 결합 부위(ABD)는 하나의 폴리펩타이드 사슬(*예*:

scFv 또는 scFab의 경우)로 존재하거나 둘 이상의 폴리펩타이드 사슬(*예*: Fab 또는 Fv의 경우)의 결합을 통해 형성될 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 "ABD 사슬" 및 "표적 모이어티 사슬"은 단일 폴리펩타이드 사슬에 존재하는 ABD 또는 표적 모이어티의 전부 또는 일부를 의미한다. "ABD 사슬" 또는 "표적 모이어티 사슬"이라는 용어의 사용은 편의 및 설명 목적에 한한 것이며 특정 구성이나 생산 방법을 함축하지 않는다. 또한, IFN 수용체 작용제를 설명할 때 ABD 또는 표적 모이어티에 대한 언급은 문맥상 달리 명시되지 않는 한 ABD 사슬 또는 표적 모이어티 사슬을 포괄한다. 따라서, Fc 도메인이 표적 모이어티에 작동 가능하게 연결된 IFN 수용체 작용제를 설명할 때, Fc 도메인은 펩타이드 결합을 통해 직접 또는 간접적으로(예를 들어, 링커를 통해) 다음에 공유 결합될 수 있다. (1) Fab 또는 Fv의 제1 ABD 또는 표적 모이어티 사슬(연결된 제2 ABD 또는 표적 모이어티 사슬에 Fab 또는 Fv의 다른 구성 요소와 함께) 또는 (2) scFv 또는 scFab을 포함하는 ABD 또는 표적 모이어티 사슬.

[0028] **약, 대략:** 용어 "약", "대략" 등은 명세서 전반에 걸쳐 숫자 앞에 사용되어 숫자가 반드시 정확하지 않음을 나타낸다(예를 들어, 비율, 측정 정확도 및/또는 정밀도의 변화, 타이밍 등을 설명하기 위함). "약 X" 또는 "대략 X"(여기서, X는 숫자임)의 개시내용이 또한 "X"의 개시 내용인 것으로 이해되어야 한다. 이와 같이, 예를 들어, 하나의 서열이 또 다른 서열에 대한 "약 X%의 서열 동일성"을 갖는 구현예의 개시 내용은 또한 다른 서열에 대한 "X%의 서열 동일성"을 갖는 구현예의 개 시내용이다.

[0029] **활성화한다, 활성화:** 본 개시의 IFN 수용체 작용제와 관련하여 "활성화한다", "활성화" 등의 용어는 마스킹 모이어티, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 수용체 기반 마스킹 모이어티로부터 IFN 모이어티의 방출을 초래하는 프로테아제-절단성 링커의 프로테아제 매개 효소적 절단을 지칭하는 것이다.

[0030] **및, 또는:** 달리 표시되지 않는 한, "또는" 접속사는 대안에서의 특징 선택(A 또는 B, 여기서 A의 선택은 B와 상호 배타적임) 및 결합에서의 특징 선택(A 또는 B, 여기서 A 및 B가 둘 다 선택됨)을 모두 포함하는, 불 방식(Boolean)의 논리 연산자로서 올바른 의미로 사용되는 것으로 의도된다. 본문의 일부 위치에서, "및/또는"의 용어는 동일한 목적에 사용되고, 이는 "또는"이 상호 배타적인 대안을 참조하여 사용된다는 것을 암시하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0031] **항체:** 본 명세서에서 사용된 용어 "항체"는 항원에 비공유적으로, 가역적으로 및 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린 패밀리의 폴리펩타이드(또는 폴리펩타이드의 세트)를 지칭한다. 예를 들어, IgG 유형의 자연적으로 발생하는 "항체"는 이황화 결합에 의해 상호 연결된 적어도 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)를 포함하는 사량체이다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서에서는 VH로 약칭함) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, 즉 CH1, CH2, 및 CH3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서는 VL로 약칭함) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인(본 명세서에서는 CL로 약칭함)으로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)이라고 하는 더 보존된 영역이 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)이라고 하는 초가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카복시-말단으로, 다음의 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호 작용하는 결합 도메인을 포함한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포(예를 들어, 이펙터 세포) 및 고전적 보체 시스템의 제1 구성요소(C1q)를 포함하여, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 용어 "항체"는 단일 클론 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 낙타화 항체, 키메라 항체, 이중특이적 또는 다중특이적 항체 및 항-이디오타입(항-id) 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 항체는 임의의 아이소타입/부류(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY) 또는 하위부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2)를 가질 수 있다. 경쇄 및 중쇄는 둘 다 구조적 및 기능적 상동성 영역으로 나뉜다. 용어 "불변" 및 "가변"은 기능적으로 사용된다. 이와 관련하여, 경쇄(VL) 및 중쇄(VH) 부분 둘 다의 가변 도메인이 항원 인식 및 특이성을 결정한다는 것이 이해될 것이다. 반대로, 경쇄(CL) 및 중쇄(CH1, CH2 또는 CH3)의 불변 도메인은 분비, 태반 이동성, Fc 수용체 결합, 보체 결합 등과 같은 중요한 생물학적 특성을 부여한다. 관례에 따라 불변 영역 도메인의 넘버링은 항체의 항원 결합 도메인 또는 아미노 말단에서 멀어질수록 증가한다. N-말단은 가변 영역이고 C-말단은 불변 영역이며; CH3 및 CL 도메인은 각각 천연 항체의 중쇄 및 경쇄의 카복시-말단을 나타낸다. 문맥상 달리 지시하지 않는 한, 편의를 위해 항체에 대한 언급은 또한 자연 비발생 항원 결합 도메인 및/또는 자연 비발생 구성을 갖는 항원 결합 도메인을 포함하는 조작된 항체뿐만 아니라 항체 단편도 지칭한다.

[0032] **항원 결합 도메인:** 본 명세서에 사용된 "항원 결합 도메인" 또는 "ABD"라는 용어는 항원에 비공유적으로 가역적으로 그리고 특이적으로 결합하는 능력을 가진 항체 또는 항체 단편(예: 표적 모이어티)의 일부를 지칭한다. ABD를 포함할 수 있는 항체 단편의 예로는 단일 사슬 Fv(scFv), Fab 단편(VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 구성된 1가 단편), F(ab)2 단편(힌지 영역에서 이황화 다리로 연결된 두 개의 Fab 단편으로 구성된 2가 단편), VH 및

CH1 도메인으로 구성된 Fd 단편, 항체의 단일 팔의 VL 및 VH 도메인으로 구성된 Fv 단편, VH 도메인으로 구성된 dAb 단편(Ward 외, 1989, Nature 341:544-546), 및 분리된 상보성 결정 영역(CDR)이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 따라서, 용어 "항체 단편"은 항체의 단백질 분해 단편(예를 들어, Fab 및 $F(ab)_2$ 단편) 및 항체의 하나 이상의 부분을 포함하는 조작된 단백질(예를 들어, scFv)을 모두 포함한다. 항체 단편은 또한 단일 도메인 항체, 맥시바디(maxibody), 미니바디(minibody), 인트라바디(intrabody), 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 테트라바디(tetrabody), v-NAR 및 비스-scFv 내로 혼입될 수 있다(예: Hollinger 및 Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23: 1126-1136 참조).

[0033] **연관된:** IFN 수용체 작용제의 맥락에서 "연관된"이라는 용어는 둘 이상의 폴리펩타이드 사슬 사이의 기능적 관계를 의미한다. 특히, "연관된"이라는 용어는 둘 이상의 폴리펩타이드가 분자 상호작용을 통해 비공유적으로 또는 하나 이상의 이황화 다리 또는 화학적 가교를 통해 공유적으로 서로 연관되어 기능성 IFN 수용체 작용제를 생성한다는 의미이다. 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 존재할 수 있는 연관성의 예로는, Fc 영역을 형성하기 위한 Fc 도메인 간의 연관성(섹션 6.9에 설명된 바와 같이 동종이량체 또는 이종이량체), Fab 또는 Fv에서 VH와 VL 영역 간의 연관성, Fab에서 CH1과 CL 간의 연관성을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0034] **암:** 용어 "암"은 비정상적인 세포의 제어되지 않는(그리고 종종 빠른) 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암세포는 국소적으로 또는 혈류와 림프계를 통해 신체의 다른 부위로 퍼질 수 있다. 본원에는 다양한 암의 예시가 기술되어 있으며 유방암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 피부암, 췌장암, 결장직장암, 신장암, 간암, 뇌암, 부신암, 신경절암, 담도암, 골암, 자궁내막암, 안암, 나팔관암, 생식기암, 대장암, 수막암, 식도암, 복막암, 뇌하수체암, 음경암, 태반암, 흉막암, 침샘암, 소장암, 위암, 고환암, 흉선암, 갑상선암, 상부 호흡소화암, 요로암, 질암, 외음부암 , 림프종, 백혈병, 폐암 등(예: 임의의 전술한 유형의 임의의 TAA-양성 암)을 포함하나 이에 국한되지 않는다.

[0035] **상보성 결정 영역:** 본 명세서에 사용된 용어 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화성을 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산의 서열을 지칭한다. 예를 들어, 일반적으로 각각의 중쇄 가변 영역에는 3개의 CDR(예를 들어, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3)이 있고, 각각의 경쇄 가변 영역에는 3개의 CDR(CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)이 있다. 해당 CDR의 정확한 아미노산 서열 경계는 다음에 기술된 것을 포함하여 잘 알려진 여러 체계 중 하나를 사용하여 결정할 수 있다. Kabat *외*, 1991, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 제5판. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD ("Kabat" 번호 지정 체계), Al-Lazikani *외*, 1997, JMB 273:927-948 ("Chothia" 번호 지정 체계), ImMunoGenTics (IMGT) 번호 지정(Lefranc, 1999, The Immunologist 7:132-136; Lefranc 외, 2003, Dev. Comp. Immunol. 27:55-77("IMGT" 번호 지정 체계). 예를 들어, 고전적 형식의 경우, Kabat에 따르면, 중쇄 가변 도메인(VH)의 CDR 아미노산 잔기는 31-35(CDR-H1), 50-65(CDR- H2), 95-102(CDR-H3), 경쇄 가변 도메인(VL)의 CDR 아미노산 잔기는 24-34(CDR-L1), 50-56(CDR-L2), 89-97(CDR-L3) 번호가 부여된다. Chothia에 따르면, VH의 CDR 아미노산은 26-32(CDR-H1), 52-56(CDR-H2), 95-102(CDR-H3)로 번호가 매겨지고, VL의 아미노산 잔기는 26-32(CDR-L1), 50-52(CDR-L2), 91-96(CDR-L3)으로 번호가 부여된다. Kabat 및 Chothia의 CDR 정의를 결합하면, CDR은 인간 VH의 아미노산 잔기 26-35(CDR-H1), 50-65(CDR-H2), 95-102(CDR-H3)와 인간 VL의 아미노산 잔기 24-34(CDR-L1), 50-56(CDR-L2), 89-97(CDR-L3)로 구성된다. IMGT에 따르면, VH의 CDR 아미노산 잔기는 약 26-35(CDR-H1), 51-57(CDR-H2), 93-102(CDR-H3)로 번호가 부여되고, VL의 CDR 아미노산 잔기는 약 27-32(CDR-L1), 50-52(CDR-L2), 89-97(CDR-L3)("Kabat" 기준 번호)로 번호가 부여된다. IMGT에 따르면, 항체의 CDR 영역은 IMGT/DomainGap Align 프로그램을 사용하여 결정할 수 있다.

[0036] **불변 도메인:** "불변 도메인"이란 용어는 면역글로불린의 CH1, CH2, CH3 또는 CL 도메인을 의미한다.

[0037] "CH1 도메인"이라는 용어는 중쇄 불변 도메인에서 가변 도메인과 힌지를 연결하는 중쇄 불변 영역을 의미한다. 일부 구현예에서, "CH1 도메인"이라는 용어는 아미노산 118 내지 215(EU 번호)에 걸쳐 있는 면역 글로불린 분자의 영역을 지칭한다. "CH1 도메인"이라는 용어는 야생형 CH1 도메인과 그 변이체*(예: 자연적으로 발생하지 않는* CH1 도메인 또는 변형된 CH1 도메인)를 포함한다. 예를 들어, "CH1 도메인"이란 용어는 야생형 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 CH1 도메인과 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-5, 3-5 및/또는 최대 5, 4, 3, 2 또는 1개의 돌연변이(예: 치환, 결실 및/또는 추가)를 갖는 그 변이체를 포함한다. 예시적인 CH1 도메인에는 항체의 생물학적 활성을 변경하는 돌연변이(예: ADCC, CDC 또는 반감기)가 있는 CH1 도메인이 포함된다.

[0038] "CH2 도메인"이라는 용어는 중쇄 불변 도메인에서 힌지와 CH3 도메인을 연결하는 중쇄 불변 영역을 의미한다. 일부 구현예에서, "CH2 도메인"이라는 용어는 아미노산 238 내지 340(EU 번호)에 걸쳐 있는 면역 글로불린 분자

의 영역을 지칭한다. “CH2 도메인”이라는 용어는 야생형 CH2 도메인과 그 변이체(예: 자연적으로 발생하지 않는 CH2 도메인 또는 변형된 CH2 도메인)를 포함한다. 예를 들어, "CH2 도메인"이란 용어는 야생형 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 CH2 도메인과 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-5, 3-5 및/또는 최대 5, 4, 3, 2 또는 1개의 돌연변이(예: 치환, 결실 및/또는 추가)를 갖는 그 변이체를 포함한다. 예시적인 CH2 도메인에는 ADCC, CDC, 정제, 이량체화 및 반감기와 같이 항체의 생물학적 활성을 변경하는 돌연변이가 있는 CH2 도메인이 포함된다.

[0039] "CH3 도메인"이라는 용어는 중쇄 불변 도메인에서 CH2 도메인의 C-말단에 있는 중쇄 불변 영역을 의미한다. 일부 구현예에서, "CH3 도메인"이라는 용어는 아미노산 341 내지 447(EU 번호)에 걸쳐 있는 면역 글로불린 분자의 영역을 지칭한다. “CH3 도메인”이라는 용어는 야생형 CH3 도메인과 그 변이체(예: 자연적으로 발생하지 않는 CH3 도메인 또는 변형된 CH3 도메인)를 포함한다. 예를 들어, "CH3 도메인"이란 용어는 야생형 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 CH3 도메인과 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-5, 3-5 및/또는 최대 5, 4, 3, 2 또는 1개의 돌연변이(예: 치환, 결실 및/또는 추가)를 갖는 그 변이체를 포함한다. 예시적인 CH3 도메인에는 ADCC, CDC, 정제, 이량체화 및 반감기와 같이 항체의 생물학적 활성을 변경하는 돌연변이가 있는 CH3 도메인이 포함된다.

[0040] “CL 도메인”이라는 용어는 면역글로불린 경쇄의 불변 영역을 의미한다. “CL 도메인”이라는 용어는 야생형 CL 도메인(예: 카파 또는 람다 경쇄 불변 영역)과 그 변이체(예: 자연적으로 발생하지 않는 CL 도메인 또는 변형된 CL 도메인)를 모두 포괄한다. 예를 들어, "CL 도메인"이라는 용어는 야생형 카파 및 람다 불변 도메인과 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-5, 3-5 및/또는 최대 5, 4, 3, 2 또는 1개의 돌연변이(예: 치환, 결실 및/또는 추가)를 갖는 그 변이체를 포함한다.

[0041] **이펙터 기능:** "이펙터 기능"이란 용어는 항원 결합 도메인 이외의 항체 도메인을 통한 결합에 의해 매개되는 항체 분자의 활성을 말하며, 일반적으로 이펙터 분자의 결합에 의해 매개된다. 이펙터 기능에는 보체 매개 이펙터 기능이 포함되며, 예를 들어 보체의 C1 성분과 항체의 결합에 의해 매개된다. 보체의 활성화는 세포 병원균의 옵소닌화 및 용해에 중요하다. 보체의 활성화는 또한 염증 반응을 자극하고 자가 면역 과민증에도 관여할 수 있다. 이펙터 기능은 또한 Fc 수용체(FcR)-매개 이펙터 기능을 포함하며, 이는 Fc 수용체(FcR)에 항체의 불변 도메인의 결합 시 촉발될 수 있다. 항체가 세포 표면의 Fc 수용체에 결합하면 항체-코팅 입자의 포식(engulfment) 및 파괴, 면역 복합체의 소거, 킬러 세포에 의한 항체-코팅 표적 세포의 용해(항체-의존성 세포-매개 세포독성 또는 ADCC라고 함), 염증 매개체의 방출, 태반 통과(placental transfer) 및 면역글로불린 생성의 제어를 포함하여 다수의 중요하고 다양한 생물학적 반응이 촉발된다. 항체의 이펙터 기능은 이펙터 분자, 예컨대, Fc 수용체 또는 보체 구성요소에 대한 항체의 친화성을 변경, 예를 들어, 향상 또는 감소시킴으로써 변경될 수 있다. 결합 친화도는 일반적으로 이펙터 분자 결합 부위를 변화시켜 다양하다. 이 경우 관심 대상 부위를 찾고 적절한 방식으로 적어도 부위의 일부를 변화시키는 것이 적절하다. 또한 이펙터 분자에 대한 항체의 결합 부위의 변화는 전체 결합 친화도를 크게 변경하지 않으나 비생산적인 결합에서와 같이 이펙터 기전을 비효과적으로 만드는 상호작용의 기하학적 구조를 변경할 수 있는 것으로 예상된다. 추가로 이펙터 기능은 또한 이펙터 분자 결합에 직접적으로 관여하지 않지만, 다르게 이펙터 기능의 성능에 관여하는 부위를 변형시킴으로써 변경될 수 있다고 생각된다.

[0042] **에피토프:** 에피토프 또는 항원 결정인자는 본 명세서에 기재된 바와 같이 항체 또는 다른 항원-결합 모이어티에 의해 인식되는 항원의 일부이다. 에피토프는 선형 또는 입체형태일 수 있다.

[0043] **Fab:** 용어 "Fab"는 한 쌍의 폴리펩타이드 사슬을 지칭하며, 제1 폴리펩타이드 사슬은 제1 불변 도메인(본 명세서에서 C1로 지칭함)에(전형적으로 이의 N-말단에) 작동 가능하게 연결된 항체의 가변 중쇄(VH) 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 제1 불변 도메인과 쌍을 형성할 수 있는 제2 불변 도메인(본 명세서에서 C2로 지칭함)에(전형적으로 이의 N-말단에) N-말단에 작동 가능하게 연결된 항체의 가변 경쇄(VL) 도메인을 포함한다. 네이티브 항체에서, VH는 중쇄의 제1 불변 도메인(CH1)의 N-말단에 있고 VL은 경쇄(CL)의 불변 도메인의 N-말단에 있다. 본 개시내용의 Fab는 천연 배향에 따라 배열되거나 올바른 VH 또는 VL 쌍 형성을 용이하게 하는 도메인 치환 또는 교환을 포함할 수 있다. 예를 들어, Fab의 CH1 및 CL 도메인 쌍을 CH3-도메인 쌍으로 대체하여 이종이량체 분자에서 올바른 변형된 Fab-사슬 쌍 형성을 용이하게 하는 것이 가능하다. 또한 CH1이 VL에 부착되고 CL이 VH에 부착되도록(일반적으로 크로스맙(Crossmab)으로 알려진 구성) CH1 및 CL을 역전시키는 것도 가능하다. "Fab"이라는 용어는 단일 사슬 Fab을 포함한다.

[0044] **Fc 도메인 및 Fc 영역:** 용어 "Fc 도메인"은 다른 중쇄의 상응하는 부분과 쌍을 형성하는 중쇄의 부분을 지칭한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인은 CH2 도메인에 대한 힌지 영역 N-말단을 포함하거나 포함하지 않는 CH2 도메인에 이어서 CH3 도메인을 포함한다. "Fc 영역"이라는 용어는 두 개의 중쇄 Fc 도메인의 연관에 의해 형성된 영

역을 의미한다. Fc 영역 내 2개의 Fc 도메인은 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 네이티브 항체에서 Fc 도메인은 전형적으로 동일하지만, 하나 또는 두 Fc 도메인은 *예를 들어*, 놉-인-홀(knob-in-hole) 상호작용을 통한 이종이량체화를 허용하도록 유리하게 변형될 수 있다.

[0045] **Fv**: 용어 "Fv"는 완전한 표적 인식 및 결합 부위를 포함하는 면역글로불린에서 유래할 수 있는 최소 항체 단편을 지칭한다. 이 영역은 긴밀한 비공유 회합으로 하나의 중쇄 가변 도메인과 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 이루어진다(VH-VL 이량체). 이러한 구성에서 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR이 상호 작용하여 VH-VL 이량체의 표면에서 표적 결합 부위를 한정한다. 종종, 6개의 CDR은 항체에 표적 결합 특이성을 부여한다. 그러나, 일부 경우 심지어 단일 가변 도메인(또한 표적에 특이적인 3개의 CDR만 포함하는 Fv의 절반)도 표적을 인식하고 이에 결합하는 능력을 가질 수 있다. 본원에서 VH-VL 이량체에 대한 언급은 임의의 특정 구성을 전달하려는 의도가 아니다. 단일 폴리펩타이드 사슬(예를 들어, scFv)에 존재하는 경우, VH는 VL에 대해 N-말단 또는 C-말단이다.

[0046] **반쪽 항체**: 반쪽 항체: 용어 "반쪽 항체"는 적어도 하나의 Fc 도메인을 포함하고, 예를 들어 이황화 다리 또는 분자 상호작용을 통해 Fc를 포함하는 또 다른 분자와 결합할 수 있는 분자를 의미한다. 반쪽 항체는 하나의 폴리펩타이드 사슬 또는 하나 초과의 폴리펩타이드 사슬(*예*: Fab의 2개의 폴리펩타이드 사슬)로 구성될 수 있다. 반쪽 항체의 예는 항체(*예*: IgG 항체)의 중쇄 및 경쇄를 포함하는 분자이다. 반쪽 항체의 또 다른 예시는 VL 도메인 및 CL 도메인을 포함하는 제1 폴리펩타이드 및 VH 도메인, CH1 도메인, 힌지 도메인, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는 분자이고, 여기서 상기 VL 및 VH 도메인은 ABD를 형성한다. 반쪽 항체의 또 다른 예시는 scFv 도메인, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는 폴리펩타이드이다.

[0047] 본 개시의 IFN 수용체 작용제는 전형적으로 두 개의 반쪽 항체로 구성되며, 각각은 하나 또는 두 개의 수용체 모이어티에 의해 마스킹된 IFN 모이어티(*예:* IFNR 마스킹 모이어티)를 포함한다. 하나 또는 두 개의 마스킹 모이어티는 도 2b 내지 도 2x에 도시된 구현예에 예시된 바와 같이, IFN 모이어티와 같은 반쪽 항체 또는 다른 반쪽 항체에 있을 수 있으며, 표 2에 제시되어 있다. 일부 구현예에서, IFN 모이어티 및/또는 마스킹 모이어티는 인접한 프로테아제 절단성 링커를 가지며, 그 절단은 IFN 모이어티로부터 마스킹 모이어티를 방출하여 IFN 모이어티를 활성화한다. 반쪽 항체에서 프로테아제 절단성 링커의 예시적인 위치는 표 1에 나와 있다. IFN 수용체 작용제의 반쪽 항체 중 하나 또는 양쪽 모두는 scFv 또는 Fab과 같은 표적 모이어티를 추가로 포함할 수 있다. 표적 모이어티를 포함하는 예시적인 IFN 수용체 작용제는 도 3b 내지 도 3x 및 표 3에 도시되어 있다.

[0048] 용어 "반쪽 항체"는 설명 목적으로만 사용되며 특정 구성이나 생성 방법을 의미하지 않는다. 반쪽 항체를 "제1" 반쪽 항체, "제2" 반쪽 항체, "왼쪽" 반쪽 항체, "오른쪽" 반쪽 항체 등으로 기재하는 것은 단지 편의와 설명 목적을 위한 것이다.

[0049] **숙주 세포 또는 재조합 숙주 세포**: 용어 "숙주 세포" 또는 "재조합 숙주 세포"는, 예를 들어, 이종 핵산의 도입을 통해 유전자 조작된 세포를 지칭한다. 그러한 용어는 특정 대상 세포뿐만 아니라 그러한 세포의 자손도 지칭하는 것으로 의도됨이 이해되어야 한다. 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 후속 세대에서 특정 변형이 발생할 수 있기 때문에, 그러한 자손은 실제로 모세포와 동일하지 않을 수 있지만, 본 명세서에 사용된 용어 "숙주 세포"의 범주 내에 여전히 포함된다. 숙주 세포는, 예를 들어, 염색체외 이종 발현 벡터에서 일시적으로, 또는 예를 들어, 숙주 세포 게놈으로의 이종 핵산의 통합을 통해 안정적으로 이종 핵산을 운반할 수 있다. 본 공개의 IFN 수용체 작용제를 발현하기 위한 목적을 위해, 숙주 세포는 바람직하게는 포유류 기원 또는 포유류와 유사한 특성을 갖는 세포주, 예를 들어 원숭이 신장 세포(COS, 예: COS-1, COS-7), HEK293), 어린 햄스터 신장(BHK, 예: BHK21), 중국 햄스터 난소(CHO), NSO, PerC6, BSC-1, 인간 간세포암 세포(예: Hep G2), SP2/0, HeLa, Madin-Darby 소 신장(MDBK), 골수종 및 림프종 세포, 또는 이의 유도체 및/또는 조작된 변이체이다. 조작된 변이체는, *예를 들어*, 원래 세포주보다 더 높은 밀도로 성장하는 유도체 및/또는 글리칸 프로파일 변형 유도체 및/또는 부위-특이적 통합 부위 유도체를 포함한다.

[0050] **인터페론**: 본 명세서에 사용된 "인터페론"이라는 용어는 전체 길이의 인터페론 또는 변형된 인터페론(예: 절단 및/또는 돌연변이 인터페론)을 지칭한다. 일부 구현예에서, 변형된 인터페론은 대응하는 야생형 인터페론에 비해 감쇄된다(*예를 들어,* 섹션 8.2.3에 기술된 바와 같이 시험관 *내* 루시퍼라제 리포터 검정에서 50 % 미만, 40 % 미만, 30 % 미만, 20 % 미만 또는 10 % 미만, 1 % 미만, 0.1 % 미만 또는 0.05 % 미만의 활성을 유지함). 일부 구현예에서, 변형된 인터페론은 전술한 값 중 임의의 두 값(*예:* 0.05 %-50 %, 0.1 %-20 %, 0.1 %-10 %, 0.05 %-5 %, 1 %-20 % 등)에 의해 경계되는 범위로 감쇄된다. 다른 구현예에서, 변형된 인터페론은 해당 야생형 인터페론의 생물학적 활성을 실질적으로 유지한다(*예:* 섹션 8.2.3에 설명된 대로 시험관 *내* 루시퍼라제 리포터

검정에서 최소 50 %의 활성을 유지). 인터페론에는 I형 인터페론(*예:* 인터페론-α 및 인터페론-β)과 II형 인터페론(*예:* 인터페론-γ)이 있다.

[0051] **링커:** 본 명세서에 사용된 용어 "링커"는 프로테아제-절단성 링커 또는 비절단성 링커를 지칭한다.

[0052] **비절단성 링커:** 본 명세서에 사용된 비절단성 링커는 아미노산 서열에 특정 서열 모티프, 예를 들어, 섹션6.5.2에 기재된 바와 같은 기질을 인식하고 절단하는 프로테아제, 예를 들어, 섹션 6.5.1에 기재된 바와 같은 프로테아제에 대한 기질 서열이 결여된 펩타이드를 지칭한다.

[0053] **작동 가능하게 연결된:** 용어 "작동 가능하게 연결된"은 2개 이상의 펩타이드 또는 폴리펩타이드 도메인 또는 핵산(예를 들어, DNA) 절편 간의 기능적 관계를 지칭한다. 융합 단백질 또는 다른 폴리펩타이드의 맥락에서, 용어 "작동가능하게 연결된"은 2개 이상의 아미노산 절편이 연결되어 기능성 폴리펩타이드를 생성함을 의미한다. 예를 들어, 본 개시의 IFN 수용체 작용제의 맥락에서, 개별 구성요소(예: Fc 도메인 및 IFN 모이어티)는 직접 또는 펩타이드 링커 서열을 통해 작동 가능하게 연결될 수 있다. 본 개시의 IFN 수용체 작용제의 반쪽 항체와 같은 융합 단백질을 인코딩하는 핵산의 맥락에서, "작동 가능하게 연결된"은 두 개의 핵산이 결합되어 두 개의 핵산에 의해 인코딩된 아미노산 서열이 프레임 내에 남아 있도록 하는 것을 의미한다. 전사 조절의 맥락에서, 해당 용어는 전사 조절 서열과 전사된 서열의 기능적 관계를 지칭한다. 예를 들어, 프로모터 또는 인핸서 서열은, 적절한 숙주 세포 또는 다른 발현 시스템에서 코딩 서열의 전사를 자극하거나 조절한다면 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된다.

[0054] **폴리펩타이드, 펩타이드 및 단백질:** 용어 "폴리펩타이드", "펩타이드" 및 "단백질"은 본 명세서에서 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하는 것으로 호환 가능하게 사용된다.

[0055] **전구단백질:** "전구단백질"은 비활성이며 프로테아제에 의한 단백질 분해에 의해 활성화될 수 있는 단백질 전구체이다. 따라서 전구단백질은 "프로테아제 활성화 가능"하다.

[0056] **프로테아제:** 본 명세서에 사용된 "프로테아제"라는 용어는 펩타이드 결합의 가수분해를 촉매하는 효소를 의미한다. 일반적으로, 본 개시에 유용한 프로테아제, *예를 들어*, 섹션 6.5.1에 기재된 프로테아제는 특정 서열 모티프, *예를 들어*, 섹션 6.5.2에 기재된 바와 같은 기질을 인식하고 절단한다. 바람직하게는, 프로테아제는 정상 조직에 비해 암 조직에서 더 높은 수준으로 발현된다.

[0057] **프로테아제 절단성 링커:** 본 명세서에 사용된 용어 "프로테아제-절단성 링커" 또는 "PCL"은 아미노산 서열이 하나 이상의 프로테아제에 대한 하나 이상(예: 2개, 3개 이상)의 기질 서열을 포함하는 펩타이드를 의미한다. 예시적인 프로테아제-절단성 링커는 섹션 6.5에서 설명되어 있으며 예시적인 프로테아제-절단성 링커 서열은 섹션 6.5.4에 개시되어 있다.

[0058] **인식하다:** 본 명세서에 사용된 "인식하다"라는 용어는 항체 또는 항체 단편(예: 표적 모이어티)이 해당 에피토프를 찾아 상호작용(*예*: 결합)하는 것을 의미한다.

[0059] **단일 사슬 Fab 또는 scFab:** 본 명세서에 사용된 용어 "단일 사슬 Fab" 또는 "scFab"는 VH 도메인, CH1 도메인, VL 도메인, CL 도메인 및 링커를 포함하는 ABD를 지칭한다. 일부 구현예에서, 전술한 도메인과 링커는 N-말단에서 C-말단 방향으로 다음 순서 중 하나로 배열된다. (a) VH-CH1-링커-VL-CL, (b) VL-CL-링커-VH-CH1, (c) VH-CL-링커-VL-CH1 또는 (d) VL-CH1-링커-VH-CL. 링커는 적합하게는 적어도 30개의 아미노산, 바람직하게는 32개 내지 50개의 아미노산의 비절단성 링커이다. 단일 사슬 Fab 단편은 전형적으로 CL 도메인과 CH1 도메인 사이의 천연 이황화 결합을 통해 안정화된다. 추가적으로, 이러한 단일 사슬 Fab 분자는 (예를 들어, Kabat 넘버링에 따른 VH 도메인의 위치 44 및 VL 도메인의 위치 100에) 시스테인 잔기의 삽입을 통해 사슬 간 이황화 결합을 생성함으로써 추가로 안정화될 수 있다.

[0060] **단일 사슬 Fv 또는 scFv:** 본 명세서에 사용된 용어 "단일 사슬 Fv" 또는 "scFv"는 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하는 ABD를 지칭하며, 여기서 이들 도메인은 단일 폴리펩타이드 사슬에 존재한다. 바람직하게는, Fv 폴리펩타이드는 scFv가 항원 결합을 위해 원하는 구조를 형성할 수 있게 하는 VH 도메인과 VL 도메인 사이에 폴리펩타이드 링커를 추가로 포함한다. scFv에 대한 검토는 문헌 Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, 제113권, Rosenburg 및 Moore 편집 (1994), Springer-Verlag, New York, pp. 269-315를 참조한다. VH 및 VL은 N-말단에서 C-말단 순서로 VH-VL 또는 VL-VH로 배열되며, 전형적으로 링커, 예를 들어, 표 105에서 제시되는 링커에 의해 분리된다.

[0061] **스페이서:** 본 명세서에 사용된 "스페이서"라는 용어는 프로테아제에 대한 기질이 아닌, 기질을 포함하는 링커에

통합되는 아미노산 서열을 갖는 펩타이드를 지칭한다. 스페이서는 기질을 분자에 있는 다른 도메인, 예를 들어, ABD로부터 분리하기 위해 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 스페이서에 있는 잔기는 아미노펩티다제 및/또는 엑소펩티다제 작용을 최소화하여 N-말단 아미노산의 절단을 방지한다.

[0062] **특이적으로(또는 선택적으로) 결합한다:** 항원 또는 에피토프에 "특이적으로(또는 선택적으로) 결합한다"는 용어는 단백질 및 다른 분자의 이종 집단에서 동족 항원 또는 에피토프의 존재를 결정하는 결합 반응을 지칭한다. 결합 반응은 항체 또는 항체 단편에 의해 매개될 수 있지만 그럴 필요는 없다. 용어 "특이적 결합"은 종간 반응성을 배제하지 않는다. 예를 들어, 한 종의 항원에 "특이적으로 결합"하는 항원 결합 도메인(*예를 들어*, 항체의 항원 결합 단편)은 하나 이상의 다른 종의 항원에도 "특이적으로 결합"할 수 있다. 따라서, 이러한 종간 반응성은 그 자체로 "특이적" 결합제로서 항원 결합 도메인의 분류를 변경하지 않는다. 특정 구현예에서, 인간 항원에 특이적으로 결합하는 본 개시내용의 항원 결합 도메인은 하나 이상의 비인간 포유류 종, *예를 들어*, 영장류 종(*마카카 파시큘리스*, *마카카 물라타* 및 *마카카 네메스트리나* 중 하나 이상을 포함하나 이에 국한되지 않음) 또는 설치류 종, *예를 들어*, *무스쿠스*와 종간 반응성을 갖는다.

[0063] **대상체:** 용어 "대상체"는 인간 및 비인간 동물을 포함한다. 비인간 동물은 모든 척추동물, 예를 들어, 포유동물 및 비포유동물, 예컨대, 비인간 영장류, 양, 개, 소, 닭, 양서류, 및 파충류를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0064] **기질:** 용어 "기질"은 프로테아제가 작용하고 프로테아제가 펩타이드 결합을 절단할 펩타이드 서열을 지칭한다.

[0065] **표적 분자:** 본 명세서에서 사용되는 "표적 분자"라는 용어는 세포 표면 또는 세포 외 기질에서 발현되는 임의의 생물학적 분자(*예*: 단백질, 탄수화물, 지질 또는 이들의 조합)를 지칭하며, 이는 본 개시의 IFN 수용체 작용제에서 표적 모이어티에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0066] **표적 모이어티:** 본 명세서에 사용된 "표적 모이어티"라는 용어는 종양 세포 또는 종양 미세환경의 림프구와 같이 본 개시의 IFN 수용체 작용제가 국한될 부위에서 세포 표면 또는 세포 외 기질 분자에 결합할 수 있는 임의의 분자 또는 결합 부분(*예*: 면역 글로불린 또는 항원 결합 단편)을 지칭하는 용어이다. 일부 구현예에서, 표적 모이어티는 TAA에 결합한다. 다른 구현예에서, 표적 모이어티는 TCA에 결합한다. 표적 모이어티는 IFN 수용체 작용제를 특정 부위에 국한시키는 것 외에도 기능적 활성을 가질 수 있다. 예를 들어, PD1과 같은 체크포인트 억제제에 결합하는 표적 모이어티는 항종양 활성을 나타내거나, 예를 들어 PD1 신호를 억제하여 IFN에 의한 항종양 활성을 향상할 수 있다.

[0067] **T-세포 항원, TCA:** "T세포 항원" 또는 "TCA"라는 용어는 T 림프구 표면에서 발현되는 분자(일반적으로 단백질, 탄수화물, 지질 또는 이들의 일부 조합)를 의미하며 약리학 약제를 특정 부위에 우선적으로 표적화하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 부위는 암 조직이고/이거나 T 세포 항원은 종양 반응성 림프구 항원, 종양 또는 바이러스 림프구의 세포 표면 분자 또는 T-림프구상에서 발현되는 면역관문 억제제이다.

[0068] **종양:** 용어 "종양"은 본 명세서에서 용어 "암"과 호환 가능하게 사용되며, 예를 들어, 두 용어 모두 고형 및 액상, 예를 들어, 미만성 또는 순환성 종양을 포함한다. 본 명세서에 사용된 용어 "암" 또는 "종양"은 전악성 및 악성 암 및 종양을 포함한다.

[0069] **종양 관련 항원, TAA:** "종양 관련 항원" 또는 "TAA"라는 용어는 암세포 표면에서 전체 또는 단편(예: MHC/펩타이드)으로 발현되는 분자(일반적으로 단백질, 탄수화물, 지질 또는 이들의 일부 조합)를 의미하며 약리학 약제를 암세포에 우선적으로 표적화하는 데 유용한 분자를 지칭한다. 일부 구현예에서, TAA는 정상 세포와 암 세포 둘 다에 의해 발현되는 마커, 예를 들어, 계통 마커이다. 일부 구현예에서, TAA는 정상 세포와 비교하여 암 세포에서 과발현되는, 예를 들어, 정상 세포와 비교하여 1배 과발현, 2배 과발현, 3배 과발현 또는 그 이상인 세포 표면 분자이다. 일부 구현예에서, TAA는 암 세포에서 부적절하게 합성되는 세포 표면 분자, 예를 들어, 정상 세포에서 발현되는 분자와 비교하여 결실, 추가 또는 돌연변이를 포함하는 분자이다. 일부 구현예에서, TAA는 암 세포의 세포 표면에서만 완전히 또는 단편(예를 들어, MHC/펩타이드)으로 전적으로 발현되고, 정상 세포의 표면에서는 합성되거나 발현되지 않을 것이다. 따라서, 용어 "TAA"는, 때때로 당업계에서 종양 특이적 항원("TSA")으로 공지된, 암 세포에 특이적인 항원을 포함한다.

[0070] **치료하다, 치료, 치료하는:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 본 개시내용의 하나 이상의 IFN 수용체 작용제의 투여로 인한 증식성 장애의 진행, 중증도 및/또는 지속 기간의 감소 또는 개선, 또는 증식성 장애의 하나 이상의 증상(바람직하게는 하나 이상의 식별 가능한 증상)의 개선을 지칭한다. 일부 구현예에서, 장애는 증식성 장애이며 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"이라는 용어는 종양의 성

장과 같은 증식성 장애의 적어도 하나의 측정 가능한 물리적 파라미터의 개선을 의미하며, 이는 환자가 반드시 식별할 수 있는 것은 아니다. 다른 구현예에서, "치료하다", "치료" 및 "치료하는"이라는 용어는 물리적으로, 예를 들어 식별 가능한 증상의 안정화, 생리적으로, 예를 들어 물리적 파라미터의 안정화 또는 둘 다에 의해 증식성 장애의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 다른 구현예에서 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 종양 크기 또는 암세포 수의 감소 또는 안정화를 지칭한다.

[0071] **범용 경쇄, UCL**: 본 명세서에서 사용된 용어 "범용 경쇄" 또는 "ULC"는 하나 초과의 중쇄 가변 영역(VL)과 쌍을 형성할 수 있는 경쇄 가변 영역(VL)을 지칭한다. 표적 모이어티의 맥락에서, 용어 "보편적 경쇄" 또는 "ULC"는 표적 모이어티의 중쇄 영역과 쌍을 이룰 수 있고 또한 다른 중쇄 영역과 쌍을 이룰 수 있는 경쇄 폴리펩타이드를 지칭한다. ULC는 또한 불변 도메인, *예를 들어*, 항체의 CL 도메인을 포함할 수 있다. 범용 경쇄는 또한 "공통 경쇄"로도 알려져 있다.

[0072] **VH**: 용어 "VH"는 Fv, scFv, dsFv 또는 Fab의 중쇄를 포함하여 항체의 면역글로불린 중쇄의 가변 영역을 지칭한다.

[0073] **VL**: 용어 "VL"은 Fv, scFv, dsFv 또는 Fab의 경쇄를 포함하여 면역글로불린 경쇄의 가변 영역을 지칭한다.

[0074] **6.2. IFN 수용체 작용제**

[0075] 본 개시는 야생형 인터페론에 비해 감쇄된 IFN 모이어티를 포함하는 IFN 수용체 작용제에 관한 것이다. IFN 모이어티는 (i) I형 인터페론 수용체(IFNR) 모이어티에 의한 마스킹(예: 섹션 6.4에 설명된 대로), (ii) 야생형 인터페론과 비교했을 때 IFN 모이어티에 하나 이상의 돌연변이(예: 하나 이상의 아미노산 치환 및/또는 절단(예: 섹션 6.3에 설명된 대로)), (iii) 수용체 친화도가 낮은 기본 IFN 서열 사용, 또는 (iv) (i), (ii), (iii) 중 두 가지 또는 세 가지 전부의 조합을 통해 감쇄될 수 있다.

[0076] 일반적으로 IFN 수용체 작용제는 두 개의 반쪽 항체로 구성되며, 한 쌍의 Fc 도메인이 결합하여 Fc 영역(일반적으로 힌지 서열로 구성됨)을 형성한다.

[0077] 본 발명의 IFN 수용체 작용제에서, 두 개의 반쪽 항체는 함께 적어도 하나의 인터페론(IFN 모이어티)을 포함하지만, 둘 이상의 IFN 모이어티를 포함할 수 있다.

[0078] IFN 수용체 작용제의 IFN 모이어티는 각각 하나 또는 두 개의 인터페론 수용체(IFNR) 모이어티(*예:* 인터페론 알파 수용체 1(IFNAR1) 및/또는 인터페론 알파 수용체 2(IFNAR2) 모이어티)에 의해 마스킹될 수 있다.

[0079] 일부 구현예에서, IFN 수용체 작용제는 선택된 조직, *예를 들어*, 암 조직으로 IFN 수용체 작용제를 표적하는 표적 모이어티, *예를 들어* 항체의 항원 결합 도메인을 더 포함한다.

[0080] 예시적인 IFN 수용체 작용제는 도 2b 내지 도 2x 및 도 3b 내지 도 3x에 설명되어 있다.

[0081] 아래 표 1은 본 발명의 IFN 수용체 작용제에 통합될 수 있는 예시적인 반쪽 항체를 설명한다. 표 1에서 알 수 있듯이, 각 반쪽 항체는 하나 이상의 폴리펩타이드 사슬을 포함할 수 있다. 본 개시의 IFN 수용체 작용제에서 반쪽 항체의 조합을 설명할 때 편의를 위해, 표 1에 기술된 각 반쪽 항체를 본 명세서에서는 "예시적 단량체"로 지칭한다.

표 1

[0082]

표 1

예시적인 단량체	명명법	폴리펩타이드 사슬
1	Fc	사슬 1: Fc 도메인
1T	TM-Fc	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예:* VL 또는 VL-CL)
2	Fc-IFN	사슬 1: Fc 도메인 - 선택적 링커 1*- IFN 모이어티
2T	TM-Fc-IFN	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 - 선택적 링커 2* - IFN 모이어티사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예:* VL 또는 VL-CL)
3	IFN-Fc	사슬 1: IFN 모이어티 - 선택적 링커 1* - Fc 도메인
4	Fc-IFNR	사슬 1: Fc 도메인 - 선택적 링커 1* - IFNR 모이어티
4A	Fc-IFNAR1 또는 Fc-R1	사슬 1: Fc 도메인 - 선택적 링커 1* - IFNAR1 모이어티

4B	Fc-IFNAR2 또는 Fc-R2	사슬 1: Fc 도메인 - 선택적 링커 1* - IFNAR2 모이어티
4T	TM-Fc-IFNR	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 - 선택적 링커 2* - IFNR 모이어티사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예:* VL 또는 VL-CL)
4AT	TM-Fc-IFNAR1 또는 TM-Fc-R1	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 - 선택적 링커 2* - IFNAR1 모이어티사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예:* VL 또는 VL-CL)
4BT	TM-Fc-IFNAR2 또는 TM-Fc-R2	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 - 선택적 링커 2* - IFNAR2 모이어티사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예:* VL 또는 VL-CL)
5	Fc-IFNR-IFN	사슬 1: Fc 도메인 - 선택적 링커 1 - IFNR 모이어티 - 선택적 링커 2* - IFN 모이어티
5A	Fc-IFNAR1-IFN 또는 Fc-R1-IFN	사슬 1: Fc 도메인 - 선택적 링커 1 - IFNAR1 모이어티 - 선택적 링커 2* - IFN 모이어티
5B	Fc-IFNAR2-IFN 또는 Fc-R2-IFN	사슬 1: Fc 도메인 - 선택적 링커 1 - IFNAR2 모이어티 - 선택적 링커 2* - IFN 모이어티
5T	TM-Fc-IFNR-IFN	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 - 선택적 링커 2 - IFNR 모이어티 - 선택적 링커 3* - IFN 모이어티사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예:* VL 또는 VL-CL)
5AT	TM-Fc-IFNAR1-IFN 또는 TM-Fc-R1-IFN	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 - 선택적 링커 2 - IFNAR1 모이어티 - 선택적 링커 3* - IFN 모이어티사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예*: VL)
5BT	TM-Fc-IFNAR2-IFN 또는 TM-Fc-R2-IFN	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 - 선택적 링커 2 - IFNAR2 모이어티 - 선택적 링커 3* - IFN 모이어티사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예*: VL)
6	Fc-IFN-IFNR	사슬 1: Fc 도메인 - 선택적 링커 1** - IFN 모이어티 - 선택적 링커 2** - IFNR 모이어티
6A	Fc-IFN-IFNAR1 또는 Fc-IFN-R1	사슬 1: Fc 도메인 - 선택적 링커 1** - IFN 모이어티 - 선택적 링커 2** - IFNAR1 모이어티
6B	Fc-IFN-IFNAR2 또는 Fc-IFN-R2	사슬 1: Fc 도메인 - 선택적 링커 1** - IFN 모이어티 - 선택적 링커 2** - IFNAR2 모이어티
6T	TM- Fc-IFN-IFNR	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 - 선택적 링커 2** - IFN 모이어티- 선택적 링커 3** - IFNR 모이어티사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예:* VL 또는 VL-CL)
6AT	TM-Fc-IFN-IFNAR1 또는 TM-Fc-IFN-R1	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 - 선택적 링커 2** - IFN 모이어티- 선택적 링커 3** - IFNAR1 모이어티사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예:* VL 또는 VL-CL)
6BT	TM-Fc-IFN-IFNAR2 또는 TM-Fc-IFN-R2	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 - 선택적 링커 2** - IFN 모이어티- 선택적 링커 3** - IFNAR2 모이어티사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예:* VL 또는 VL-CL)
7	Fc-IFNR	사슬 1: Fc 도메인 - 선택적 링커 1* - IFNR 모이어티
7A	Fc-IFNAR1 또는 Fc-R1	사슬 1: Fc 도메인 - 선택적 링커 1* - IFNAR1 모이어티
7B	Fc-IFNAR2 또는 Fc-R2	사슬 1: Fc 도메인 - 선택적 링커 1* - IFNAR2 모이어티
7T	TM-Fc-IFNR	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 - 선택적 링커 2* - IFNR 모이어티사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예:* VL 또는 VL-CL)
7AT	TM-Fc-IFNAR1 또는 TM-Fc-R1	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 - 선택적 링커 2* - IFNAR1 모이어티사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예:* VL 또는 VL-CL)
7BT	TM-Fc-IFNAR2 또는 TM-Fc-R2	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 - 선택적 링커 2* - IFNAR2 모이어티사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예:* VL 또는 VL-CL)

8	Fc-IFNR-IFN-IFNR	사슬 1: Fc 도메인 - 선택적 링커 1 - IFNR 모이어티 - 선택적 링커 2** - IFN 모이어티 - 선택적 링커 3** - IFNR 모이어티
8A	Fc-IFNAR1-IFN-IFNAR2 또는 Fc-R1-IFN-R2	사슬 1: Fc 도메인 - 선택적 링커 1 - IFNAR1 모이어티 - 선택적 링커 2** - IFN 모이어티 - 선택적 링커 3** - IFNAR2 모이어티
8B	Fc-IFNAR2-IFN-IFNAR1 또는 Fc-R2-IFN-R1	사슬 1: Fc 도메인 - 선택적 링커 1 - IFNAR2 모이어티 - 선택적 링커 2** - IFN 모이어티 - 선택적 링커 3** - IFNAR1 모이어티
8T	TM-Fc-IFNR-IFN-IFNR	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 - 선택적 링커 2 - IFNR 모이어티 - 선택적 링커 3** - IFN 모이어티 - 선택적 링커 4** - IFNR 모이어티사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예*: VL)
8AT	TM-Fc-IFNAR1-IFN-IFNAR2 또는 TM-Fc-R1-IFN-R2	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 - 선택적 링커 2 - IFNAR1 모이어티- 선택적 링커 3** - IFN 모이어티- 선택적 링커 4** - IFNAR2 모이어티사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예*: VL)
8BT	TM-Fc-IFNAR2-IFN-IFNAR1 또는 TM-Fc-R2-IFN-R1	사슬 1: 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 구성 요소) - 선택적 링커 1 - Fc 도메인 - 선택적 링커 2 - IFNAR2 모이어티- 선택적 링커 3** - IFN 모이어티- 선택적 링커 4** - IFNAR1 모이어티사슬 2(선택 사항): 표적 모이어티 구성 요소(*예*: VL 또는 VL-CL)
9	IFNR-IFN-Fc	사슬 1: IFNR 모이어티 - 선택적 링커 1** - IFN 모이어티 - 선택적 링커 2** - Fc 도메인
9A	IFNAR1-IFN-Fc 또는 IFNR1-IFN-Fc	사슬 1: IFNAR1 모이어티 - 선택적 링커 1** - IFN 모이어티 - 선택적 링커 2** - Fc 도메인
9B	IFNAR2-IFN-Fc 또는 IFNR2-IFN-Fc	사슬 1: IFNAR2 모이어티 - 선택적 링커 1** - IFN 모이어티 - 선택적 링커 2** - Fc 도메인
10	IFNR-IFN-IFNR-Fc	사슬 1: IFNR 모이어티 - 선택적 링커 1** - IFN 모이어티 - 선택적 링커 2** - IFNR 모이어티 - 선택적 링커 3 - Fc 도메인
10A	IFNAR1-IFN-IFNAR2-Fc 또는 R1-IFN-R2-Fc	사슬 1: IFNAR1 모이어티 - 선택적 링커 1** - IFN 모이어티 - 선택적 링커 2** - IFNAR2 모이어티 - 선택적 링커 3 - Fc 도메인
10B	IFNAR2-IFN-IFNAR1-Fc 또는 R2-IFN-R1-Fc	사슬 1: IFNAR2 모이어티 - 선택적 링커 1** - IFN 모이어티 - 선택적 링커 2** - IFNAR1 모이어티 - 선택적 링커 3 - Fc 도메인

[0083] IFN 수용체 작용제는 각 반쪽 항체에 하나 또는 두 개의 프로테아제 절단성 링커(PCL)를 더 포함할 수 있으며, 다른 링커는 절단할 수 없다. 일부 구현예에서, 모든 링커는 절단할 수 없다. 예시적인 프로테아제 절단성 링커는 섹션 6.5에, 비절단성 링커는 섹션 6.6에 설명되어 있다. 표 1의 예시적 단량체에서 별표로 표시된 링커는 선택적으로 프로테아제 절단성 링커이며, 별표 2개로 표시된 링커는 특정 반쪽 항체에서 프로테아제 절단성 링커가 될 수 있는 두 개의 링커를 나타낸다. 예시적인 단량체 내의 2개의 링커가 선택적으로 프로테아제 절단 가능한 것으로 확인되는 경우, 일부 구현예에서는 N-말단 링커가 프로테아제 절단성하고, 다른 구현예에서는 C-말단 링커가 프로테아제 절단 가능하며, 또 다른 구현예에서는 두 링커가 모두 프로테아제 절단 가능하다. 표 1에 설명된 폴리펩타이드 사슬의 Fc 도메인은 섹션 6.9.3에 명시된 힌지 도메인을 포함하는 것이 바람직하다.

[0084] 아래 표 2는 본 개시의 IFN 수용체 작용제 및 그 구성 성분에 활용될 수 있는 예시적인 단량체 쌍을 보여준다. 예를 들어, 표적 모이어티와 같이 특별히 언급되지 않은 추가 구성 요소가 IFN 수용체 작용제에 포함될 수 있다.

표 2

[0085]

표 2

	왼쪽 반쪽 항체	**오른쪽 반쪽 항체**	**예시 그림**
1.	예시적인 단량체 2	예시적인 단량체 2	2B
2.	예시적인 단량체 5A	예시적인 단량체 5A	2C
3.	예시적인 단량체 6A	예시적인 단량체 6A	2D
4.	예시적인 단량체 5B	예시적인 단량체 5B	2E

5.	예시적인 단량체 6B	예시적인 단량체 6B	2F
6.	예시적인 단량체 2	예시적인 단량체 1	2G
7.	예시적인 단량체 2	예시적인 단량체 7A	2H
8.	예시적인 단량체 2	예시적인 단량체 7B	2I
9.	예시적인 단량체 5A	예시적인 단량체 1	2J
10.	예시적인 단량체 5B	예시적인 단량체 1	2W
11.	예시적인 단량체 6A	예시적인 단량체 1	2X
12.	예시적인 단량체 6B	예시적인 단량체 1	2K
13.	예시적인 단량체 8A	예시적인 단량체 8A	2L
14.	예시적인 단량체 8B	예시적인 단량체 8B	2M
15.	예시적인 단량체 8A	예시적인 단량체 1	2N
16.	예시적인 단량체 8B	예시적인 단량체 1	2O
17.	예시적인 단량체 5A	예시적인 단량체 4B	2P
18.	예시적인 단량체 5B	예시적인 단량체 4A	2Q
19.	예시적인 단량체 1	예시적인 단량체 3	2R
20.	예시적인 단량체 1	예시적인 단량체 9A	2S
21.	예시적인 단량체 1	예시적인 단량체 9B	2T
22.	예시적인 단량체 1	예시적인 단량체 10A	2U
23.	예시적인 단량체 1	예시적인 단량체 10B	2 V

[0086] 일부 구현예에서, 이러한 구성은 종양 환경에서 발현되는 TAA 또는 ECM 표적 모이어티에 결합하는 표적 모이어티를 포함하는 IFN 수용체 작용제에 대해 유리하게 활용된다. 본 발명자들은 이론에 얽매이지 않고, 하나 이상의 링커가 프로테아제 절단성 링커인 이 구성에서, 표적 모이어티는 종양 환경에 대한 IFN 수용체 작용제를 표적으로 하고, 프로테아제는 프로테아제 절단성 링커를 절단하여 IFN 모이어티와 링커 서열을 포함하는 IFN 단백질이 방출된다고 믿는다. 이렇게 국소적으로 활성화된 IFN 단백질은 암세포에 대한 면역 반응을 유도한다. 아래 표 3은 본 발명의 IFN 수용체 작용제에 활용될 수 있는 추가적인 예시적 단량체 쌍을 보여준다. 표 3에서 확인된 IFN 수용체 작용제는 하나 또는 두 개의 표적 모이어티로 구성되어 있다.

표 3

[0087]

표 3			
	왼쪽 반쪽 항체	**오른쪽 반쪽 항체**	**예시 그림**
1.	예시적인 단량체 2T	예시적인 단량체 2T	3B
2.	예시적인 단량체 5AT	예시적인 단량체 5AT	3C
3.	예시적인 단량체 6AT	예시적인 단량체 6AT	3D
4.	예시적인 단량체 5BT	예시적인 단량체 5BT	3E
5.	예시적인 단량체 6BT	예시적인 단량체 6BT	3F
6.	예시적인 단량체 2T	예시적인 단량체 1T	3G
7.	예시적인 단량체 2T	예시적인 단량체 7AT	3H
8.	예시적인 단량체 2T	예시적인 단량체 7BT	3I
9.	예시적인 단량체 5AT	예시적인 단량체 1T	3J
10.	예시적인 단량체 5BT	예시적인 단량체 1T	3W
11.	예시적인 단량체 6AT	예시적인 단량체 1T	3X
12.	예시적인 단량체 6BT	예시적인 단량체 1T	3K
13.	예시적인 단량체 8AT	예시적인 단량체 8AT	3L
14.	예시적인 단량체 8BT	예시적인 단량체 8BT	3M
15.	예시적인 단량체 8AT	예시적인 단량체 1T	3N
16.	예시적인 단량체 8BT	예시적인 단량체 1T	3O
17.	예시적인 단량체 5AT	예시적인 단량체 4BT	3P
18.	예시적인 단량체 5BT	예시적인 단량체 4AT	3Q
19.	예시적인 단량체 1T	예시적인 단량체 3	3R
20.	예시적인 단량체 1T	예시적인 단량체 9A	3S
21.	예시적인 단량체 1T	예시적인 단량체 9B	3T
22.	예시적인 단량체 1T	예시적인 단량체 10A	3U
23.	예시적인 단량체 1T	예시적인 단량체 10B	3 V

[0088] 힌지와 링커 서열의 순서와 길이는 다양할 수 있으며, IFN 모이어티의 서열도 다양할 수 있다(전체 길이 또는 N- 및/또는 C-말단 단축된 IFN 서열과 아미노산 치환을 포함). 예시적인 IFN 모이어티는 섹션 6.3에 설명되어 있으며, 아래 섹션 6.3.1 및 6.3.2에 설명된 IFNα 및 IFNβ 기반 모이어티와 섹션 6.3.3에 설명된 기타 유형 I IFN 기반 모이어티를 포함한다. 예시적인 IFN 수용체 모이어티는 섹션 6.4에 공개되어 있다. 예시적인 프로테아제 절단성 링커 서열은 섹션 6.5에 공개되어 있다. 예시적인 비절단성 링커 및 힌지 서열은 각각 섹션 6.6 및 6.9.3에 공개되어 있다. 예시적인 표적 모이어티는 섹션 6.7에 공개되어 있다. IFN 수용체 작용제의 두 반쪽 항체가 동일하지 않은 경우 이종이량체화에 적합한 Fc 도메인을 포함한 예시적인 Fc 도메인은 섹션 6.9에 설명되어 있다.

[0089] **6.3. IFN 모이어티**

[0090] IFN에는 크게 두 가지 클래스가 있다: I형(IFN-α 아형, IFN-β 등) 및 II형(IFN-γ). 추가 IFN(IFN 유사 사이토카인, IFN-λ 아형)도 확인되었다.

[0091] 본 개시의 IFN 모이어티는 임의의 야생형 또는 변형(예: 절단 및/또는 돌연변이) IFN 또는 IFN 유사 사이토카인 서열을 포함할 수 있지만, 바람직하게는 I형 IFN 모이어티이다. I형 IFN은 모든 핵 형성 세포에서 유비쿼터스하게 발현되는 IFNAR1과 IFNAR2로 구성된 이종이량체 세포막 수용체 IFNAR과 결합한다. 리간드 결합은 고친화성 수용체 서브유닛 IFNAR2에 의해 시작된다(Piehler 외, 2012, Immunological Reviews, doi.org/10.1111/imr.12001). 따라서 I형 IFN은 신체의 거의 모든 세포에 작용할 수 있다. 16개의 I형 인터페론 아형이 확인되었으며, IFNAR2에 대한 친화성 및 활성에 있어 고유한 변동성이 다양하다.

[0092] 일부 구현예에서, I형 IFN 모이어티는 인터페론-α(IFN α) 모이어티이다. 다른 구현예에서, I형 IFN 모이어티는 인터페론-β(IFNβ) 모이어티이다.

[0093] 다른 구현예에서, I형 IFN 모이어티는 인터페론-ω(IFNω), 인터페론-ε(IFNε) 또는 인터페론-κ(IFNκ) 모이어티이다.

[0094] I형 IFN 모이어티는 치환, 결실 또는 삽입과 같은 하나 이상의 돌연변이에 의해 야생형 IFN 서열과 다른 서열을 포함할 수 있다. 수용체 결합을 감소시켜 IFN 활성을 감쇄시키는 치환체를 적절히 사용할 수 있다. N- 또는 C-말단 결실(또는 절단)이 있는 아미노산도 사용할 수 있다(예: 성숙한 I형 IFN의 N- 또는 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15 아미노산이 절단된 아미노산). 본 발명자들은 이론에 얽매이지 않고, 말단 절단이 IFN 모이어티에 추가적인 입체적 제약을 가하고 IFN 수용체 작용제에서 프로테아제 절단성 링커가 절단될 때까지 IFN 활성을 감소시킨다고 믿는다.

[0095] 예시적인 I형 IFN 모이어티에 대한 자세한 내용은 아래에서 확인할 수 있다.

[0096] **6.3.1. 인터페론-α 모이어티**

[0097] IFNα 유전자는 9번 염색체에 있는 알파 인터페론 유전자 클러스터의 일원이다. 인코딩된 사이토카인은 강력한 항바이러스, 항증식 및 면역 조절 특성을 가진 선천성 면역 반응의 핵심 부분으로 바이러스 감염에 반응하여 생성되는 I형 인터페론 계열의 일원이다. IFNα는 단백질 계열을 말하며, 인간 IFNα의 아형은 최소 15가지로 알려져 있다. 확인된 주요 아형은 IFNα1, IFNα2, IFNα8, IFNα10, IFNα14 및 IFNα21이다.

[0098] IFNα1 유전자에는 두 가지 대립 유전자 변이체가 있다. IFNα 1a 및 IFNα1b. 인간 IFNα1a의 아미노산 서열은 아래에 밑줄이 그어진 신호 펩타이드와 함께 아래에 재현된 UniProtKB 가입 번호 P01562가 지정되어 있다.

[0099] MASPFALLMV LVVLSCKSSC SLGCDLPETH SLDNRRTLML LAQMSRISPS

[0100] SCLMDRHDFG FPQEEFDGNQ FQKAPAISVL HELIQQIFNL FTTKDSSAAW

[0101] DEDLLDKFCT ELYQQLNDLE ACVMQEERVG ETPLMNADSI LAVKKYFRRI

[0102] TLYLTEKKYS PCAWEVVRAE IMRSLSLSTN LQERLRRKE (SEQ ID NO: 1)

[0103] 인간 IFNα1b 유전자는 코딩 영역에서 하나의 염기 변화로 인해 아미노산 서열에 단일 변화(성숙 단백질에서 Ala114 대신 Val114, 전장 폴리펩타이드에서 Ala137 대신 Val137에 해당)가 발생하여 IFNα1a 대립유전자 변이체와 차이가 있다.

[0104] IFNα2 대립유전자에는 IFNα2a, IFNα2b 및 IFNα2c의 세 가지 대립 유전자 변이체가 있다. 대립유전자 IFNα2b가 우세한 대립유전자이고, 대립유전자 IFNα2a는 덜 우세하며 IFNα2c는 부차적인 대립 유전자 변이체일 뿐

이다. 인간 IFNα2의 아미노산 서열에는 UniProtKB 가입 번호 P01563이 지정되어 있다. IFNα2b 대립유전자의 서열은 아래에 밑줄이 그어진 신호 펩타이드와 함께 재현되어 있다.

[0105] MALTFALLVA LLVLSCKSSC SVGCDLPQTH SLGSRRTLML LAQMRRISLF

[0106] SCLKDRHDFG FPQEEFGNQF QKAETIPVLH EMIQQIFNLF STKDSSAAWD ETLLDKFYTE LYQQLNDLEA CVIQGVGVTE TPLMKEDSIL AVRKYFQRIT LYLKEKKYSP CAWEVVRAEI MRSFSLSTNL QESLRSKE (SEQ ID NO: 2)

[0107] IFNα2b는 성숙 단백질의 23번 위치에 아르기닌(R)이 있는 반면, IFNα2a는 라이신(K)이 있다. 따라서, 일부 구현예에서, IFNα2 모이어티는 성숙 단백질의 위치 23에 대응하는 위치에 아르기닌을 갖는다. 다른 구현예에서, IFNα2 모이어티는 성숙 단백질의 위치 23에 해당하는 위치에 라이신을 갖는다.

[0108] 다양한 양태에서, IFNα 모이어티는 성숙 IFNα1a, IFNα1b 및/또는 IFNα2b, IFNα2a 또는 IFNα2c의 아미노산 서열 또는 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15개의 아미노산이 절단된 이의 단편과 적어도 약 90 %, 적어도 약 91 %, 적어도 약 92 %, 적어도 약 93 %, 적어도 약 94 %, 적어도 약 95 %, 적어도 약 96 %, 적어도 약 97 %, 적어도 약 98 %, 적어도 약 99 % 또는 100 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다(*예*: 성숙 IFNα1a, IFNα1b 및/또는 IFNα2b, IFNα2a 또는 IFNα2c의 N 및/또는 C 말단에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15 아미노산이 절단된 경우).

[0109] 일부 구현예에서, IFNα 모이어티는 하나 이상의 아미노산 치환(예: IFNAR 결합 및/또는 작용 작용을 변경하는 치환체)을 갖는다. 예시적인 치환체는 WO 2013/107791, 미국 특허 번호 8,258,263, WO2007/000769A2, WO2008/124086, WO2010/030671, WO2018/144999A1 및 WO2015/007520, WO2013/059885, WO2020156467A1, WO2021/126929A1에 나와 있다. 일부 구현예에서, IFNα 모이어티는 다음과 같이 구성된다.

[0110] a) L15A, A19W, R22A, R23A, L26A, F27A, L30A, L30V, K31A, D32A, R33K 또는 R33A 또는 R33Q, H34A, D35A, Q40A, H57Y, E58N, Q61S, F64A, N65A, T69A, L80A, D82E, Y85A, T86I, Y89A, D114R 또는 D114A, L117A, R120A 또는 R120E 또는 R120K, K121E, R125A, K133A, K134A, R144A, A145G 또는 A145M, M148A, R149A, R149K, S152A, L153A, N156A 중에서 선택한 하나 이상의 치환체; 및/또는

[0111] b) WO2007000769A2에 기술된 아미노산 57-89 및 159-165에서 하나 이상의 치환체; 및/또는

[0112] c) 9, 17, 47, 65, 66, 117, 123, 128, 147 및 157에서 하나 이상의 아미노산이 WO2021126929A1에 기술된 알라닌, 글리신 또는 트레오닌으로 치환되는 경우.

[0113] 앞서 설명한 치환체의 아미노산 위치는 성숙 IFNα2b를 기준으로 제공된다.

[0114] 다른 구현예에서, IFNα 모이어티는 표 4에 명시된 하나 이상의 아미노산 치환체를 포함한다. 표 4는 IFNα2의 염기서열 내 아미노산 위치를 기준으로 확인된 IFNα 치환체를 나타낸다.

표 4

[0115]

표 4
예시적인 IFNα 돌연변이(성숙 IFNα2의 서열 참조)

IFNα 서열 돌연변이	치환체의 소스/영향
L15A	WO2018014068A9
R22A	WO2018014068A9
R23A	WO2018014068A9
S25A	WO2018014068A9
L26A	Thomas 외, 2011, Cell, 146(4):621-632
F27A	Thomas 외, 2011, Cell, 146(4):621-632
L30A	Thomas 외, 2011, Cell, 146(4):621-632
L30V	WO2018014068A9
K31A	WO2018014068A9
D32A	WO2018014068A9
R33K	WO2018014068A9
R33Q	WO2018014068A9
R33A	WO2013059885A2
H34A	WO2018014068A9
D35E	WO2016201337A1
Q40A	WO2018014068A9

H57A	Thomas 외, 2011, Cell, 146(4):621-632
H57S	WO2013134138A1
E58A	Thomas 외, 2011, Cell, 146(4):621-632
Q61A	WO2016201337A1
Q90A	Piehler 외, 2012, Immunological Reviews, doi.org/10.1111/imr.12001
E96A	Piehler 외, 2012, Immunological Reviews, doi.org/10.1111/imr.12001
D114R	WO2018014068A9
L117A	WO2018014068A9
R120A	WO2018014068A9
R120E	WO2018014068A9
Q124R	WO2022015711A1
R125A	WO2018014068A9
R125E	WO2018014068A9
K131A	WO2018014068A9
E132A	WO2018014068A9
K133A	WO2018014068A9
K134A	WO2018014068A9
L135A	WO2013134138A1
R144A	WO2022015711A1
R144D	WO2018014068A9
R144E	WO2018014068A9
R144G	WO2018014068A9
R144H	WO2018014068A9
R144I	WO2018014068A9
R144K	WO2018014068A9
R144L	WO2013059885A2
R144N	WO2018014068A9
R144Q	WO2018014068A9
R144S	WO2013059885A2
R144T	WO2013059885A2
R144V	WO2018014068A9
R144Y	WO2013059885A2
A145D	WO2013059885A2
A145E	WO2018014068A9
A145G	WO2018014068A9, WO2022015711A1
A145H	WO2013059885A2
A145I	WO2018014068A9
A145K	WO2013059885A2
A145L	WO2018014068A9
A145M	WO2018014068A9
A145N	WO2018014068A9
A145Q	WO2018014068A9
A145S	WO2018014068A9
A145T	WO2018014068A9
A145V	WO2018014068A9
A145Y	WO2013059885A2
M148A	WO2018014068A9
R149A	WO2022015711A1, Piehler 외, 2012, Immunological Reviews, doi.org/10.1111/imr.12001
R149K	Piehler 외, 2012, Immunological Reviews, doi.org/10.1111/imr.12001
S152A	Piehler 외, 2012, Immunological Reviews, doi.org/10.1111/imr.12001, WO2022015711A1
L153A	WO2018014068A9
N156A	WO2018014068A9
R162A	WO2016201337A1
E165D	WO2016201337A1

L30A, H57Y, E58N, Q61S	WO2018014068A9
R33A, H57Y, E58N, Q61S	WO2013059885A2
H57S, E58S, Q61S	부위 1에서 IFNα-IFNAR1 결합 친화력 변경
H57Y, E58N, Q61S	WO2007000769A2
N65A, L80A, Y85A, Y89A	WO2018014068A9
N65A, L80A, Y85A, Y89A, D114A	WO2018014068A9
N65A, L80A, Y85A, Y89A, L174A	WO2018014068A9
N65A, L80A, Y85A, Y89A, R120A	WO2018014068A9
Y85A, Y89A, D114A	WO2018014068A9
Q90A, R120A	Piehler 외, 2012, Immunological Reviews, doi.org/10.1111/imr.12001
D114A, R120A	WO2018014068A9
L117A, R120A	WO2018014068A9
L117A, R120A, K121A	WO2018014068A9
R120A, K121A	WO2018014068A9
R120E, K121E	WO2018014068A9
R144A, H57Y, E58N, Q61S	WO2013059885A2
M148A, H57Y, E58N, Q61S	WO2018014068A9
R149A, R162A	WO2013134138A1
L153A, H57Y, E58N, Q61S	WO2018014068A9
잔기 L161-E165 삭제	WO2018014068A9

[0116] 일부 구현예에서, IFNα 모이어티는 아미노산 치환체 R33A 또는 R33K, Q90A, E96A, R120A, A145M, R149A 또는 R149K, S152A 또는 상기 둘 이상의 임의의 조합(예: Q90A + R120A 또는 A145M + R149K)을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0117] 본 개시내용의 IFN 수용체 작용제에 활용될 수 있는 예시적인 IFNα 모이어티의 서열은 아래 표 5에 제시되어 있다:

표 5

[0118]

표 5
예시적인 IFNα 모이어티

구조체	서열	SEQ ID NO:
IFNα1a	CDLPETHSLDNRRTLMLLAQMSRISPSSCLMDRHDFGFPQEEFDGNQFQKAPAISVLHELIQQIFNLFTTKDSSAAWDEDLLDKFCTELYQQLNDLEACVMQEERVGETPLMNADSILAVKKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSLSLSTNLQERLRRKE	3
IFNα1b	CDLPETHSLDNRRTLMLLAQMSRISPSSCLMDRHDFGFPQEEFDGNQFQKAPAISVLHELIQQIFNLFTTKDSSAAWDEDLLDKFCTELYQQLNDLEACVMQEERVGETPLMNVDSILAVKKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSLSLSTNLQERLRRKE	4
IFNα2a	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRKISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE	5
IFNα2b	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE	6
IFNα2b (R33A)	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDAHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE	7
IFNα2b (R33K)	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDKHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE	8
IFNα2b (Q90A)	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYAQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE	9
IFNα2b (E96A)	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLAACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE	10
IFNα2b (R120A)	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVAKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE	11

IFNα2b (A145M)	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAA WDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRMEIMRS FSLSTNLQESLRSKE	12
IFNα2b (R149A)	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAA WDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMAS FSLSTNLQESLRSKE	13
IFNα2b (R149K)	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAA WDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMKS FSLSTNLQESLRSKE	14
IFNα2b (S152A)	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAA WDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRS FALSTNLQESLRSKE	15
ΔN-IFN-ΔC	THSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETL LDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLST NLQ	16
IFN-ΔC	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAA WDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRS FSLSTNLQ	17

[0119] 6.3.2. 인터페론-β 모이어티

[0120] 인터페론-β(IFNβ)는 생물학적 및 화학적 자극에 반응하여 면역계에서 자연적으로 생성되는 사이토카인이다. IFNβ는 섬유아세포에서 대량으로 생성되는 분자량 약 22kDa의 글리코실레이트 분비 단량체이며 섬유아세포 인터페론으로도 알려져 있다. IFNβ는 IFNAR1 및 IFNAR2 이량체로 구성된 IFNAR 수용체에 결합하여 JAK/STAT 경로 및 기타 경로를 통해 신호를 유도한다. IFNβ는 또한 IFNAR1에 단독으로 결합하여 기능할 수 있으며 Jak-STAT 경로와 독립적으로 신호를 보낼 수 있다(Ivashkiv와 Donlin, 2014, Nat Rev Immunol. 14(1):36-49).

[0121] IFNβ에는 A (YNLLGFLQRSSNFQCQKLL(SEQ ID NO: 18)), B (KEDAALTIYEMLQNIFAIF(SEQ ID NO: 19)), C (ETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKL(SEQ ID NO: 20)), D (SSLHLKRYYGRILHYLKA(SEQ ID NO: 21)), 및 E (HCAWTIVRVEILRNFYFINRLT(SEQ ID NO: 22))로 지정된 5개의 α-나선이 포함되어 있다. 5개의 α-나선은 AB, BC, CD 및 DE 루프로 지정된 2-28개의 잔기로 이루어진 고리로 상호 연결된다. AB 루프의 A 나선과 DE 루프의 E 나선은 IFNβ와 IFNAR 수용체의 결합에 관여하는 것으로 보고되었다.

[0122] 두 가지 유형의 IFNβ가 설명되었다. 인터페론-β1(IFNβ1) 및 인터페론-β3(IFNβ3)(Schirmer 및 Neumann, 2019). Cytokines In: Nijkamp 및 Parnham의 면역 약리학의 원리. Springer, Cham.).

[0123] 인간 IFNβ 전구체의 아미노산 서열은 GenBank에 등재되어 있으며, 가입 번호는 AAA36040.1이고 아래에 재현되어 있다(신호 펩타이드에 밑줄이 그어져 있음).

[0124] MTNKCLLQIA LLLCFSTTAL SMSYNLLGFL QRSSNFQCQK LLWQLNGRLE YCLKDRMNFD IPEEIKQLQQ FQKEDAALTI YEMLQNIFAI FRQDSSSTGW NETIVENLLA NVYHQINHLK TVLEEKLEKE DFTRGKLMSS LHLKRYYGRI LHYLKAKEYS HCAWTIVRVE ILRNFYFINR LTGYLRN (SEQ ID NO: 23)↵

[0125] 다양한 양태에서, IFNβ 모이어티는 성숙 IFNβ1 또는 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15개 아미노산이 절단된 이의 단편의 아미노산 서열과 적어도 약 90 %, 적어도 약 91 %, 적어도 약 92 %, 적어도 약 93 %, 적어도 약 94 %, 적어도 약 95 %, 적어도 약 96 %, 적어도 약 97 %, 적어도 약 98 %, 적어도 약 99 % 또는 100 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다(예: IFNβ1의 N- 및/또는 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개 아미노산의 절단)..

[0126] 다양한 구현예에서, IFNβ 모이어티는 IFNβ1과 비교하여 하나 이상의 아미노산 치환 및/또는 결실을 포함한다. 일부 구현예에서, 치환체는 C17S(성숙 IFNβ1에 대한 참조)이고, 결손은 US 2009/0025106 A1에 기술된 C-말단 절단 중 하나, 즉 IFN-ΔI, IFNA2, IFNA3, IFNA4, IFNA5, IFNA6, IFN-Δ7, IFN-Δδ, IFNA9 및 IFN-ΔIO이다.

[0127] 6.3.3. 기타 I형 인터페론

[0128] 특정 양태에서 I형 IFN 모이어티어는 IFNα 또는 IFNβ 모이어티가 아닌 인터페론-ω(IFNω), 인터페론-ε(IFN

ε) 또는 인터페론-κ(IFNκ) 모이어티와 같은 다른 모이어티이다.

[0129] 인간 IFNω는 UniProt 가입 번호, P05000으로 식별되며 IFNω1 대립유전자는 아래 설명된 아미노산 서열을 가지며 신호 서열은 밑줄이 그어져 있다:

[0130] MALLFPLLAALVMTSYSPVGSLGCDLPQNHGLLSRNTLVLLHQMRRISPFLCLKDRRDFRFPQEMVKGSQLQKAHVMSVLHEMLQQIFSLFHTERSSAAWNM TLLDQLHTGLHQQLQHLETCLLQVVGEGESAGAISSPALTLRRYFQGIRVYLKEKKYSDCAWEVVRMEIMKSLFLSTNMQERLRSKDRDLGSS (SEQ ID NO: 24)

[0131] 다양한 양태에서, IFNω 모이어티는 성숙 IFNω1 또는 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15개 아미노산이 절단된 이의 단편의 아미노산 서열과 적어도 약 90 %, 적어도 약 91 %, 적어도 약 92 %, 적어도 약 93 %, 적어도 약 94 %, 적어도 약 95 %, 적어도 약 96 %, 적어도 약 97 %, 적어도 약 98 %, 적어도 약 99 % 또는 100 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다(예: IFNω1의 N- 및/또는 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개 아미노산의 절단).

[0132] 인간 IFNε는 UniProt 가입 번호, Q86WN2로 식별되며 아래에 설명된 아미노산 서열을 가지고 있으며 신호 서열은 밑줄이 그어져 있다:

[0133] MIIKHFFGTVLVLLASTTIFSLDLKLIIFQQRQVNQESLKLLNKLQTLSIQQCLPHRKNFLLPQKSLSPQQYQKGHTLAILHEMLQQIFSLFRANISLDGWE ENHTEKFLIQLHQQLEYLEALMGLEAEKLSGTLGSDNLRLQVKMYFRRIHDYLENQDYSTCAWAIVQVEISRCLFFVFSLTEKLSKQGRPLNDMKQELTTEF RSPR (SEQ ID NO: 25)

[0134] 다양한 양태에서, IFNε 모이어티는 성숙한 IFNε의 아미노산 서열 또는 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15개 아미노산의 절단을 갖는 그 단편과 적어도 약 90 %, 적어도 약 91 %, 적어도 약 92 %, 적어도 약 93 %, 적어도 약 94 %, 적어도 약 95 %, 적어도 약 96 %, 적어도 약 97 %, 적어도 약 98 %, 적어도 약 99 % 또는 100 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다(예: IFNε의 N- 및/또는 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개 아미노산의 절단).

[0135] 인간 IFNκ는 UniProt 가입 번호, Q9POW0이며 아래에 설명된 아미노산 서열을 가지고 있으며 신호 서열은 밑줄이 그어져 있다:

[0136] MSTKPDMIQKCLWLEILMGIFIAGTLSLDCNLLNVHLRRVTWQNLRHLSSMSNSFPVECLRENIAFELPQEFLQYTQPMKRDIKKAFYEMSLQAFNIFSQHT FKYWKERHLKQIQIGLDQQAEYLNQCLEEDKNENEDMKEMKENEMKPSEARVPQLSSLELRRYFHRIDNFLKEKKYSDCAWEIVRVEIRRCLYYFYKFTALF RRK (SEQ ID NO: 26)

[0137] 다양한 양태에서, IFNκ 모이어티는 성숙 IFNκ의 아미노산 서열 또는 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15개 아미노산의 절단을 갖는 그 단편과 적어도 약 90 %, 적어도 약 91 %, 적어도 약 92 %, 적어도 약 93 %, 적어도 약 94 %, 적어도 약 95 %, 적어도 약 96 %, 적어도 약 97 %, 적어도 약 98 %, 적어도 약 99 % 또는 100 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다(예: IFNκ의 N- 및/또는 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개 아미노산의 절단).

[0138] ### 6.4. IFN 마스킹 모이어티

[0139] 본 개시는 하나 이상의 수용체 모이어티에 의해 마스킹된 IFN 모이어티를 갖는 IFN 수용체 작용제를 제공함으로써 IFN 활성을 감쇄시킨다. 모든 인간 I형 인터페론은 세포 표면 수용체(IFN 알파 수용체, IFNAR)에 결합하는데, 이는 두 개의 막 통과 단백질인 IFNAR1 및 IFNAR2로 구성된 이종이량체이며(예: Novick 외, 1994, Cell 77:391 참조), 둘 다 본 개시의 IFN 수용체 작용제에서 IFN 모이어티를 마스킹하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 마스킹 모이어티는 IFNAR1 모이어티이다. 다른 구현예에서, 마스킹 모이어티는 IFNAR2 모이어티이다. 예시적인 IFNAR1 모이어티는 섹션 6.4.1에 공개되어 있으며, 예시적인 IFNAR2 모이어티는 섹션 6.4.2에 공개되어 있다.

[0140] #### 6.4.1. IFNAR1 모이어티

[0141] IFNAR1은 친화력이 낮은 IFN 수용체이며 나선형 II형 사이토카인 수용체에 속한다. 피브로넥틴은 '서브 도메인(SD)'이라고 하는 4개의 III형 피브로넥틴 도메인과 막 통과 도메인, 100개의 아미노산으로 구성된 세포 외 도메인을 포함한다. IFNAR1의 4개의 하위 도메인은 도메인 1(SD1+SD2)과 도메인 2(SD3+SD4)로 나뉜다.

[0142] 인간 IFNAR1의 서열은 UniProt 식별자 P17181을 가지고 있다. 인간 IFNAR1의 서열은 아래에 재현되어 있다:

[0143] MMVVLLGATTLVLVAVAPWVLSAAAGGKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVYEEIKL RIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKA ALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVEN*ELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLR VQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQ*afllppvfnirslsdsfhiyigapkqsgntpviqdypliyeiifwentsnaerkiiekktdvtvpnlkpltvycvkara htmdeklnkssvfsdavcektkpgNTSKIWLIVGICIALFALPFVIYAAKVFLRCINYVFFPSLKPSSSIDEYFSEQPLKNLLLSTSEEQIEKCFIIENIST IATVEETNQTDEDHKKYSSQTSQDSGNYSNEDESESKTSEELQQDFV (SEQ ID NO: 27)

[0144] 신호 서열(밑줄 하나)은 아미노산 1-27, SD1 도메인(굵은체)은 아미노산 28-127, SD2 도메인(이중 밑줄)은 아미노산 128-227, SD3 도메인(이탤릭체)은 231-329, SD4 도메인(소문자)은 330-432, 세포 외 도메인은 위에서 재현한 전체 길이 인간 IFNAR1 단백질의 아미노산 28-436에 해당한다.

[0145] IFNAR1 모이어티는 포유류, 예를 들어 인간의 IFNAR1의 IFN 결합 부분과 적어도 70 %의 서열 동일성, 예를 들어 적어도 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 포함하거나, 100 %의 서열 동일성을 포함하는 아미노산 서열이다. 일부 구현예에서, IFN 결합 부분은 SD2 및 SD3 도메인을 포함한다. 다양한 양태에서, IFN 결합 부분은 (i) SD2 및 SD3 도메인만, (ii) SD1, SD2 및 SD3 도메인, (iii) SD2, SD3 및 SD4 도메인, (iv) SD1, SD2, SD3 및 SD4 도메인 또는 (v) IFNAR1의 전체 세포 외 도메인으로 구성될 수 있다.

[0146] 6.4.2. IFNAR2 모이어티

[0147] IFNAR2는 두 개의 도메인 D1/D2 수용체 구조를 채택한 고친화성 IFN 수용체이다.

[0148] 인간 IFNAR2의 서열은 UniProt 식별자 P48551을 가지고 있다. 인간 IFNAR2의 서열은 아래에 재현되어 있다:

[0149] MLLSQNAFIFRSLNLVLMVYISLVFGISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPNT NYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAKIGGIITVFLIALVLTSTIVTLKWIGYICLRNSLPKVLNFHNFLAWPFPNLPPLEAMDMVEVIY INRKKKVWDYNYDDESDSDTEAAPRTSGGGYTMHGLTVRPLGQASATSTESQLIDPESEEEPDLPEVDVELPTMPKDSPQQLELLSGPCERRKSPLQDPFPE EDYSSTEGSGGRITFNVDLNSVFLRVLDDEDSDDLEAPLMLSSHLEEMVDPEDPDNVQSNHLLASGEGTQPTFPSPSSEGLWSEDAPSDQSDTSESDVDLGD GYIMR (SEQ ID NO: 28)

[0150] 신호 서열(밑줄 하나)은 아미노산 1-26, D1 도메인(굵은체)은 아미노산 27-136, D2 도메인(이중 밑줄)은 아미노산 137-232, 세포 외 도메인은 위에서 재현한 전체 길이의 인간 IFNAR2 단백질의 아미노산 27-243에 해당한다.

[0151] IFNAR2 모이어티는 포유류, 예를 들어 인간의 IFNAR2의 IFN 결합 부분과 적어도 70 %의 서열 동일성, 예를 들어 적어도 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 %의 서열 동일성을 포함하거나, 100 %의 서열 동일성을 포함하는 아미노산 서열이다. 일부 구현예에서, IFN 결합 부분은 D1 도메인을 포함한다. 다양한 양태에서 IFN 결합 부분은 (i) D1 도메인만, (ii) D1 및 D2 도메인, 또는 (iii) IFNAR2의 전체 세포 외 도메인으로 구성된다.

[0152] 6.5. 프로테아제-절단성 링커

[0153] IFN 수용체 작용제는 적어도 하나의 반쪽 항체(또는 양쪽 반쪽 항체)에 하나 또는 두 개의 프로테아제 절단성 링커(PCL)를 선택적으로 포함하며, 다른 링커는 절단할 수 없다. 일부 구현예에서, IFN 모이어티에 인접한 링커는 프로테아제 절단성 링커이다. 예를 들어 반쪽 항체의 C-말단에 IFN 모이어티가 유지된 상태에서 PCL이 절단될 때 IFN 모이어티로부터 수용체 마스크가 방출될 수 있다(예: 표 1에서 Fc-IFN-IFNR로 지정된 구성에서). 또는 다른 구성(예: 표 1에서 Fc-IFNR-IFN으로 지정된 구성)의 경우, IFN 모이어티에 인접한 PCL을 통합하면 절단 시 IFN이 방출되고 IFNR 모이어티는 반쪽 항체 내에 유지된다. 또 다른 구현예에서, Fc 도메인과 IFNR 모이어티어 사이의 링커는 반쪽 항체에서 IFN 모이어티어를 유지하면서 절단 시 IFNR 모이어티어를 방출하도록 구성된 PCL이다(예: Fc-IFN x Fc-R1과 같은 구성, 여기서 절단 시 다른 반쪽 항체에서 IFN 모이어티어를 유지하면서 IFNR 모이어티어를 방출하는 경우).

[0154] 프로테아제 절단성 링커는 8개 아미노산에서 100개 이상의 아미노산까지 다양하다. 다양한 구현예에서, 프로테아제 절단성 링커는 8 아미노산에서 15 아미노산, 10 아미노산에서 20 아미노산, 20 아미노산에서 80 아미노산의 범위이며, 특정 양태에서 비절단성 펩타이드 링커는 20 아미노산에서 60 아미노산, 20 아미노산에서 40 아미

노산, 30 아미노산에서 50 아미노산, 20 아미노산에서 80 아미노산 또는 30 아미노산에서 70 아미노산의 길이를 갖는다.

[0155] 프로테아제-절단성 링커는 하나 이상의 프로테아제, 예를 들어 섹션 6.5.1에서 제시되는 하나 이상의 프로테아제에 대한 하나 이상의 기질 서열을 포함한다. 하나 이상의 기질 서열, 예를 들어, 섹션 6.5.2에 제시된 기질 서열 중 하나 이상에는 전형적으로 하나 이상의 스페이서 서열, 예를 들어, 섹션 6.5.3에 기재된 바와 같은 스페이서 서열이 측접되어 있다. 각각의 프로테아제-절단성 링커는 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 기질 서열을 포함할 수 있다. 스페이서 서열은 인접, 중첩하거나, 또는 스페이서 서열에 의해 분리될 수 있다. 바람직하게는, 프로테아제-절단성 링커의 C- 및 N-말단은 스페이서 서열을 포함한다.

[0156] 4개의 프로테아제 절단성 링커를 포함하는 IFN 수용체 작용제의 다양한 양태에서, 제1 및 제3 프로테아제 절단성 링커는 동일한 프로테아제에 의해 절단 가능하거나 및/또는 제2 및 제4 프로테아제 절단성 링커는 동일한 프로테아제에 의해 절단 가능하다. 일부 구현예에서, 프로테아제는 표 101에 제시된 프로테아제이다.

[0157] 4개의 프로테아제 절단성 링커를 포함하는 IFN 수용체 작용제의 추가 양태에서, 제1 및 제3 프로테아제 절단성 링커는 동일한 기질 서열을 구성하고 및/또는 제2 및 제4 프로테아제 절단성 링커는 동일한 기질 서열을 구성한다. 일부 구현예에서, 기질 서열은 표 102에 기재되어 있으며, 다른 구현예에서, 제1 및 제3 프로테아제 절단성 링커는 또한 동일한 스페이서 서열을 포함 및/또는 제2 및 제4 프로테아제 절단성 링커는 또한 동일한 스페이서 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서 서열은 표 103에 제시되어 있다.

[0158] 추가적인 양태에서, 4개의 프로테아제 절단성 링커를 포함하는 IFN 수용체 작용제에서, 제1 및 제3 링커는 동일한 링커 서열 및/또는 제2 및 제4 링커는 동일한 링커 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 서열은 표 104에 제시되어 있다.

[0159] 4개의 프로테아제 절단성 링커를 포함하는 IFN 수용체 작용제의 일부 구현예에서, 제1 및 제3 프로테아제 절단성 링커는 제2 및 제4 프로테아제 절단성 링커와 동일하다.

[0160] 다른 구현예에서, 제1 및 제3 프로테아제 절단성 링커는 제2 및 제4 프로테아제 절단성 링커와 상이하다.

[0161] 전술한 양태 및 구현예에서, 상이한 링커는 동일한 프로테아제, 상이한 프로테아제에 의해 절단될 수 있거나, 링커가 다수의 기질 서열을 포함하는 경우, 상이한 링커는 다수의 프로테아제에 의해 절단될 수 있으며, 그 중 하나 이상은 공통적이고 하나 이상은 상이한 프로테아제에 의해 절단될 수 있다.

[0162] 예시적인 프로테아제-절단성 링커 서열은 섹션 6.5.4에 제시되어 있다.

[0163] **6.5.1. 프로테아제**

[0164] 프로테아제-절단성 링커에 혼입될 수 있는 예시적인 프로테아제 기질 서열은 하기 표 101에 제시되어 있다.

표 101

[0165]

표 101 **기질 절단용 예시적인 프로테아제**		
ADAMS, ADAMTS, *예:*	카스파제, *예:*	MMP24
ADAM8	카스파제1	MMP26
ADAM9	카스파제2	MMP27
ADAM10	카스파제3	
ADAM12	카스파제4	
ADAM15	카스파제5	
ADAM17/TACE	카스파제6	
ADAMDEC1	카스파제7	
ADAMTS1	카스파제8	시스테인 프로테아제, 예:
ADAMTS4	카스파제9	크루지페인
ADAMTS5	카스파제10	레구메인
	카스파제14	오투베인-2
아스파테이트 프로테아제, 예:		
BACE	시스테인 카텝신, 예:	KLK, 예:
레닌	카텝신 B	KLK4
	카텝신 C	KLK5
아스파르트 캡신, 예:	카텝신 K	KLK6

카텝신 D	카텝신 L	KLK7
카텝신 E	카텝신 S	KLK8
	카텝신 V/L2	KLK10
NS3/4A	카텝신 X/Z/P	KLK11
PACE4		KLK13
플라스민	MMP, 예:	KLK14
PSA	MMP1	
tPA	MMP2	메탈로 프로테아제, 예:
트롬빈	MMP3	메프린
트립타제		네프릴리신
uPA	MMP7	PSMA
	MMP8	BMP-1
II형 막관통	MMP9	
세린 프로테아제(TTSP), 예:	MMP10	
DESC1	MMP11	세린 프로테아제, 예:
DPP-4	MMP12	활성화 단백질 C
FAP	MMP13	카텝신 A
헵신	MMP14	카텝신 G
매트립타제-2	MMP15	키마제
MT/SP1/매트립타제	MMP16	응고 인자 프로테아제
	MMP17	(예:, FVIIa, FIXa, FXa, FXIa, FXIIa)
TMPRSS2	MMP19	인간 호중구 엘라스타제
TMPRSS3	MMP20	락토페린
TMPRSS4	MMP23	

[0166] 특정 구현예에서, 프로테아제는 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)-2, MMP-9, 레구메인 아스파라기닐 엔도펩티다제, 트롬빈, 섬유아세포 활성화 프로테아제(FAP), MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-12, MMP-13, MMP-14, 막 유형 1 매트릭스 메탈로프로테아제(MT1-MMP), 플라스민, 막관통 프로테아제, 세린(TMPRSS-3/4), 카텝신 A, 카텝신 B, 카텝신 D, 카텝신 E, 카텝신 F, 카텝신 H, 카텝신 K, 카텝신 L, 카텝신 L2, 카텝신 O, 카텝신 S, 카스파제1, 카스파제2, 카스파제3, 카스파제4, 카스파제5, 카스파제6, 카스파제7, 카스파제8, 카스파제9, 카스파제10, 카스파제11, 카스파제12, 카스파제13, 카스파제14, 인간 호중구 엘라스타제, 우로키나제/우로키나제-유형 플라스미노겐 활성화제(uPA), 디스인테그린 및 메탈로프로테아제(ADAM)10, ADAM12, ADAM17, 트롬보스폰딘 모이어티가 있는 ADAM(ADAMTS), ADAMTS5, 베타 세크레타제(BACE), 그란자임 A, 그란자임 B, 구아니디노벤조아타제, 헵신, 매트립타제, 매트립타제2, 메프린, 네프릴리신, 전립선-특이적 막 항원(PSMA), 종양 괴사 인자-전환 효소(TACE), 칼리크레인-관련 펩티다제(KLK)3, KLK5, KLK7, KLK11, C형 간염 바이러스의 NS3/4 프로테아제(HCV-NS3/4), 조직 플라스미노겐 활성화제(tPA), 칼페인, 칼페인 2, 글루타메이트 카복시펩티다제 II, 혈장 칼크레인, AMSH-유사 프로테아제, AMSH, γ-세크레타제 구성요소, 항플라스민 절단 효소(APCE), 데사이신 1, 아폽토시스-관련 시스테인 펩티다제 또는 N-아세틸화 알파-연결 산성 다이펩티다제-유사 1이다.

[0167] 6.5.2. 기질

[0168] 종양 프로테아제에 의해 절단 가능하고 프로테아제 절단성 링커에 통합될 수 있는 예시적인 기질 서열은 하기 표 102에 제시되어 있다.

표 102

[0169]

표 102
프로테아제-절단성 링커를 위한 기질 서열

기질 서열	설계	프로테아제 절단	SEQ ID NO:
$(DE)_8RPLALWRS(DR)_8$	SU1	MMP7	29
AARGPAIH	SU2		30
AAYHLVSQ	SU3	콜라게나제	31
AGLGISST	SU4	콜라게나제	32
AGLGVVER	SU5	콜라게나제	33
ALAL	SU6	리소좀 효소	34

ALFFSSPP	SU7		35
ALFKSSFP	SU8		36
ALLLALL	SU9	TOP	37
AQFVLTEG	SU10	콜라게나제	38
AQNLLGMV	SU11		39
AVGLLAPP	SU12	세린 프로테아제	40
DAFK	SU13	우로키나제 플라스미노겐 활성제(uPA)	41
DEVD	SU14	카스파제-3	42
DEVDP	SU15	카스파제-3	43
DPRSFL	SU16	트롬빈	44
DVAQFVLT	SU17	콜라게나제	45
DVLK	SU18	플라스민	46
DWLYWPGI	SU19		47
EDDDDKA	SU20	엔테로키나제	48
EP(Cit)G(Hof)YL	SU21	MMP2, MMP9, MMP14	49
EPQALAMS	SU22	콜라게나제	50
ESLPVVAV	SU23	콜라게나제	51
ESPAYYTA	SU24	MMP	52
F(Pip)RS	SU25	트롬빈	
FK	SU26	리소좀 효소	
FPRPLGITGL	SU27		53
FRLLDWQW	SU28		54
GFLG	SU29	리소좀 효소	55
GGAANLVRGG	SU30	MMP11	56
GGGRR	SU31	우로키나제 플라스미노겐 활성제(uPA)	57
GGPRGLPG	SU32	카텝신 K	58
GGQPSGMWGW	SU33		59
GGSIDGR	SU34	인자 Xa	60
GGWHTGRN	SU35		61
GIAGQ	SU36	콜라게나제	62
GKAFRR	SU37	칼리크레인 2	63
GPAGLYAQ	SU38		64
GPAGMKGL	SU39		65
GPEGLRVG	SU40	콜라게나제	66
GPLGIAGI	SU41	콜라게나제	67
GPLGVRG	SU42		68
GPQGIAGQ	SU43	콜라게나제	69
GPQGLLGA	SU44	콜라게나제	70
GPRSFG	SU45		71
GPRSFGL	SU46		72
GPSHLVLT	SU47		73
GVSQNYPIVG	SU48	HIV 프로테아제	74
GVVQASCRLA	SU49	CMV 프로테아제	75
GWEHDG	SU50	인터루킨 1β 전환 효소	76
HSSKLQ	SU51	전립선 특이 항원	77
HSSKLQEDA	SU52	전립선 특이 항원	78
HSSKLQL	SU53	전립선 특이 항원	79
HTGRSGAL	SU54		80
IDGR	SU55	인자 Xa	81
IEGR	SU56	인자 Xa	82
ILPRSPAF	SU57		83
IPVSLRSG	SU58	MMP	84
ISSGL	SU59	MMP	85
ISSGLL	SU60	MMP	86
ISSGLLS	SU61	MMP	87
ISSGLLSS	SU62	MMP	88
ISSGLSS	SU63	MMP	89

KGSGDVEG	SU64	카스파제-3	90
KQEQNPGST	SU65	FAP	91
KRALGLPG	SU66	MMP7	92
LAAPLGLL	SU67		93
LAPLGLQRR	SU68		94
LAQKLKSS	SU69		95
LAQRLRSS	SU70		96
LEATA	SU71	MMP9	97
LKAAPRWA	SU72		98
LLAPSHRA	SU73		99
LPGGLSPW	SU74		100
LSGRSANI	SU75	세린 프로테아제	101
LSGRSANP	SU76	세린 프로테아제	102
LSGRSDDH	SU77	세린 프로테아제	103
LSGRSDIH	SU78	세린 프로테아제	104
LSGRSDNH	SU79	세린 프로테아제	105
LSGRSDNI	SU80	세린 프로테아제	106
LSGRSDNP	SU81	세린 프로테아제	107
LSGRSDQG	SU82	세린 프로테아제	108
LSGRSDQH	SU83	세린 프로테아제	109
LSGRSDTH	SU84	세린 프로테아제	110
LSGRSDYH	SU85	세린 프로테아제	111
LSGRSGNH	SU86	세린 프로테아제	112
LVLASSSFGY	SU87	단순 포진 바이러스 프로테아제	113
MDAFLESS	SU88	콜라게나제	114
MGLFSEAG	SU89		115
MIAPVAYR	SU90		116
MVLGRSLL	SU91		117
NLL	SU92	카텝신 B	
NTLSGRSENHSG	SU93		118
NTLSGRSGNHGS	SU94		119
PAGLWLDP	SU95		120
PGGPAGIG	SU96		121
PIC(Et)FF	SU97	카텝신 D	122
PLGC(me)AG	SU98	MMP	123
PLGL	SU99		124
PLGLAG	SU100	MMP	125
PLGLAX	SU101	MMP	126
PLGLWA	SU102	MMP	127
PLGLWSQ	SU103	MMP	128
PLTGRSGG	SU104		129
PMAKK	SU105		130
PPRSFL	SU106	트롬빈	131
PR(S/T)(L/I)(S/T)	SU107	MMP9	
PRFRIIGG	SU108	플라스민	132
PVGYTSSL	SU109		133
PVQPIGPQ	SU110	콜라게나제	134
QALAMSAI	SU111	콜라게나제	135
QGRAITFI	SU112		136
QNQALRMA	SU113		137
RGPA	SU114		138
RGPAFNPM	SU115		139
RGPATPIM	SU116		140
RKSSIIIRMRDVVL	SU117	플라스민	141
RLQLKAC	SU118	MMP	142
RLQLKL	SU119	MMP	143
RMHLRSLG	SU120		144

RPSPMWAY	SU121		145
RQARVVNG	SU122	매트립타제	146
SAGFSLPA	SU123		147
SAPAVESE	SU124	콜라게나제	148
SARGPSRW	SU125		149
SGEPAYYTA	SU126		150
SGGPLGVR	SU127		151
SGRIGFLRTA	SU128	MMP14	152
SGRSA	SU129	우로키나제 플라스미노겐 활성제(uPA)	153
SGRSANPRG	SU130		154
SMLRSMPL	SU131		155
SPLPLRVP	SU132		156
SPLTGRSG	SU133		157
SPRSIMLA	SU134		158
SSRGPAYL	SU135		159
SSRHRRALD	SU136	플라스민	160
SSSFDKGKYKKGDDA	SU137	플라스민	161
SSSFDKGKYKRGDDA	SU138	플라스민	162
STFPFGMF	SU139		163
TARGPSFK	SU140		164
TGRGPSWV	SU141		165
TSGRSANP	SU142		166
TSTSGRSANPRG	SU143		167
VAGRSMRP	SU144		168
VAQFVLTE	SU145	콜라게나제	169
VHMPLGFLGP	SU146		170
VPLSLYSG	SU147	MMP9	171
VVPEGRRS	SU148		172
WATPRPMR	SU149		173
YGAGLGVV	SU150	콜라게나제	174
HPVGLLAR	SU151		175

[0170] 6.5.3. 스페이서

[0171] 프로테아제-절단성 링커에 혼입될 수 있는 예시적인 스페이서 서열은 하기 표 103에 제시되어 있다. 표 103에 제시된 스페이서 서열에 추가적으로, 섹션 6.6에 기재된 비절단성 링커 서열, *예를 들어*, 표 105에 제시된 비절단성 링커 서열 중 임의의 것, 또는 이들의 일부가 스페이서 서열로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 스페이서 서열은 프로테아제 절단성 링커에서 완전히 결여되어 있다.

표 103

[0172]

표 103
프로테아제-절단성 링커의 스페이서 서열

스페이서 서열	**설계**	**SEQ ID NO:**
$(GGGGS)_n$	SP1	176
$(GGGS)_n$	SP2	177
$(GGS)_n$	SP3	178
$(GS)_n$	SP4	179
$(GSGGS)_n$	SP5	180
GGGGSGGGGS	SP6	181
GGGGSGGGGSGGGGS	SP7	182
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	SP8	183
GGGKSGGGKSGGGKS	SP9	184
GGGKSGGKGSGKGGS	SP10	185

GGGS	SP11	186
GGGSG	SP12	187
GGKGSGGKGSGGKGS	SP13	188
GGSGGGGSGGGGS	SP14	189
GGSGGS	SP15	190
GGSGGSGGSGS	SP16	191
GSGGG	SP17	192
GSGSG	SP18	193
GSS	SP19	
GSSG	SP20	194
GSSGGSGGSG	SP21	195
GSSGGSGGSGG	SP22	196
GSSGGSGGSGGS	SP23	197
GSSGGSGGSGGSG	SP24	198
GSSGGSGGSGGSGGGS	SP25	199
GSSGGSGGSGS	SP26	200
GSSGT	SP27	201
GSSSG	SP28	202
QGQSGQ	SP29	203
QGQSGQG	SP30	204
QGQSGS	SP31	205
QSGQ	SP32	206
QSGQG	SP33	207
QSGS	SP34	208
SGQ	SP35	
SGQG	SP36	209
SGS	SP37	
$(G)_n$	SP38	210

[0173] 일부 구현예에서, 위의 표 103에 사용된 바와 같이, n은 1 내지 10의 정수, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0174] **6.5.4. 예시적인 프로테아제-절단성 링커**

[0175] 하나 이상의 기질 서열뿐만 아니라 스페이서 서열을 포함하는 예시적인 프로테아제-절단성 링커는 하기 표 104에 제시되어 있다.

표 104

[0176]

표 104
프로테아제-절단성 링커 서열

링커 서열	설계	프로테아제 절단	SEQ ID NO:
GGGISSGLLSGRSDNHGGGISSGLLSGRSDNHGGS	PCL1		211
GGGISSGLLSGRSDNHGGGISSGLLSGRSDNHGGS GGGISSGLLSGRSDNHGGGISSGLLSGRSDNHGGS	PCL2		212
GGSGGSIPVSLRSGGGISSGLLSGRSDNHGGSGGS	PCL3		213
GGSGGSVPLSLYSGGGISSGLLSGRSDNHGGSGGS	PCL4		214
GGSHPVGLLARGGGHPVGLLARGGGHPVGLLARGS	PCL5		215
GGSHPVGLLARGGGHPVGLLARGGSGRSAGGSGRSA	PCL6		216
AVGLLAPPGGLSGRSANI	PCL7	ADAM17_2, FAPa_1, CTSL1_1	217
AVGLLAPPGGLSGRSANP	PCL8	FAPa_1, ADAM17_2, CTSL1_1	218
AVGLLAPPGGLSGRSDDH	PCL9	MMP14_1, MMP14_1, MMP14_1	219
AVGLLAPPGGLSGRSDIH	PCL10	MMP14_1, MMP14_1, MMP14_1	220
AVGLLAPPGGLSGRSDNH	PCL11	MMP14_1, MMP14_1	221
AVGLLAPPGGLSGRSDNI	PCL12	MMP14_1, CTSL1_1, ADAM17_2	222
AVGLLAPPGGLSGRSDNP	PCL13	CTSL1_1, ADAM17_2, FAPa_1	223
AVGLLAPPGGLSGRSDQH	PCL14		224
AVGLLAPPGGLSGRSDTH	PCL15	FAPa_1, CTSL1_1, ADAM17_2	225

AVGLLAPPGGLSGRSDYH	PCL16		226
AVGLLAPPGGTSTSGRSANPRG	PCL17		227
AVGLLAPPSGRSANPRG	PCL18		228
AVGLLAPPTSGRSANPRG	PCL19		229
GGALFKSSFPGPAGLYAQPLAQKLKSSGGK	PCL20	CTSL1_1, MMP14_1, ADAM17_2	230
GGGGSGGGGSGGGGSFVGGTGGGGSGGGGSGGS	PCL21		231
GGGGSGGGGSGGGGSISSGLLSGRSDNHGGSGGS	PCL22		232
GGGGSGGGGSGGGGSVPLSLYSGGGSGGSGGSGS	PCL23		233
GGGGSGGGGSGPLGLWSQGGGGSGGGGSGGGGSGG	PCL24		234
GGGGSGGGGSKKAAPGGGGSGGGGSGGGGSGGS	PCL25		235
GGGGSGGGGSKKAAPVNGGGGGSGGGGSGGGGS	PCL26		236
GGGGSGGGGSPMAKKGGGGSGGGGSGGGGSGGS	PCL27		237
GGGGSGGGGSPMAKKVNGGGGGSGGGGSGGGGS	PCL28		238
GGGGSGGGGSQARAKGGGGSGGGGSGGGGSGGS	PCL29		239
GGGGSGGGGSQARAKVNGGGGGSGGGGSGGGGS	PCL30		240
GGGGSGGGGSRQARVVNGGGGGSGGGGSGGGGS	PCL31		241
GGGGSGGGGSRQARVVNGGGGGSVPLSLYSGGGGGSGGGGS	PCL32		242
GGGGSGGGGSRQARVVNSVPLSLYSGGGGGSGGGGS	PCL33		243
GGGGSGGGGSVHMPLGFLGPGGGGSGGGGSGGS	PCL34		244
GGGGSVHMPLGFLGPGRSRGSFPGGGGS	PCL35		245
GGGGSVHMPLGFLGPPMAKKGGGGSGGGGSGGS	PCL36		246
GGGGSVHMPLGFLGPRQARVVNGGGGSGGGGS	PCL37		247
GGGGSVHMPLGFLGPRQARVVNGGGGSGGGGSGG	PCL38		248
GGPLAQKLKSSALFKSSFPGPAGLYAQGGR	PCL39	ADAM17_2, CTSL1_1, MMP14_1	249
GLSGRSDNHGGAVGLLAPP	PCL40		250
GLSGRSDNHGGVHMPLGFLGP	PCL41		251
ISSGLLSGRSANI	PCL42	MMP, 세린 프로테아제	252
ISSGLLSGRSANP	PCL43	MMP, 세린 프로테아제	253
ISSGLLSGRSANPRG	PCL44	MMP, 세린 프로테아제	254
ISSGLLSGRSDDH	PCL45	MMP, 세린 프로테아제	255
ISSGLLSGRSDIH	PCL46	MMP, 세린 프로테아제	256
ISSGLLSGRSDNH	PCL47	MMP, 세린 프로테아제	257
ISSGLLSGRSDNI	PCL48	CTSL1_1, MMP14_1	258
ISSGLLSGRSDNP	PCL49	MMP, 세린 프로테아제	259
ISSGLLSGRSDQH	PCL50	MMP, 세린 프로테아제	260
ISSGLLSGRSDTH	PCL51	MMP, 세린 프로테아제	261
ISSGLLSGRSDYH	PCL52	MMP, 세린 프로테아제	262
ISSGLLSGRSGNH	PCL53	MMP, 세린 프로테아제	263
ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH	PCL54		264
ISSGLLSSGGSGGSLSGRSGNH	PCL55		265
KGGPGGPAGIGPLAQRLRSSALFKSSFPGR	PCL56	FAPa_1, ADAM17_1, CTSL1_1	266
KSGPGGPAGIGALFFSSPPLAQKLKSSGGR	PCL57	FAPa_1, CTSL1_2, ADAM17_2	267
LSGRSDNHGGAVGLLAPP	PCL58		268
LSGRSDNHGGSGGSISSGLLSS	PCL59		269
LSGRSDNHGGSGGSQNQALRMA	PCL60		270
LSGRSDNHGGVHMPLGFLGP	PCL61		271
LSGRSGNHGGSGGSISSGLLSS	PCL62		272
LSGRSGNHGGSGGSQNQALRMA	PCL63		273
QNQALRMAGGSGGSLSGRSDNH	PCL64		274
QNQALRMAGGSGGSLSGRSGNH	PCL65		275
RGGALFKSSFPLAQKLKSSGPAGLYAQGGK	PCL66	CTSL1_1, ADAM17_2, MMP14_1	276
RGGGPAGLYAQPLAQKLKSSALFKSSFPGG	PCL67	MMP14_1, ADAM17_2, CTSL1_1	277
SGGFPRSGGSFNPRTFGSKRKRRGSRGGGG	PCL68	트롬빈, 인자 Xa, 헵신	278
SGPLAQKLKSSGPAGLYAQALFKSSFPGSK	PCL69	ADAM17_2, MMP14_1, CTSL1_1	279
TSTSGRSANPRGGGAVGLLAPP	PCL70		280
TSTSGRSANPRGGGVHMPLGFLGP	PCL71		281
VHMPLGFLGPGGLSGRSDNH	PCL72		282
VHMPLGFLGPGGTSTSGRSANPRG	PCL73		283

SGRSAGGGSGRSAGGGSGRSA	PCL74	uPA	284
HPVGLLARGGGHPVGLLARGGGSGRSAGGGSGRSA	PCL75	MPA(MMP-2 및 uPA)	285
GPLGVRGK	PCL76	MMP-2	286
HPVGLLAR	PCL77	MMP-2	175
GPQGIAGQ	PCL78	MMP-2, MMP-9, 및 일부 MT1-MMP	69
VPMSMRGG	PCL79	MMP-9 및 MMP-2	287
IPVSLRSG	PCL80	MMP-2 및 일부 MMP-9 또는 MMP-7	84
RPFSMIMG	PCL81	MMP-9 및 MMP-7, 일부 MMP-3	288
VPLSLTMG	PCL82	MMP-7, 일부 MMP-9, MMP-2, MPT-1-MMP	289
VPLSLYSG	PCL83	MMP-2, MMP-9, MMP-7	171
IPESLRAG	PCL84	MMP-2, MMP-7, MMP-9, 일부 MPT-1-MMP	290
VPLSLYSGGGISSGLLSGRSDNH	PCL85		291
GGGISSGLLSGRSDNHGGGS	PCL86		292
GGGHPVGLLARGGGS	PCL87		293
GGGSGGGSGGGGISSGLLSGRSDNHGGGSGGGSGGS	PCL88		294
GGGGISSGLLSGRSDNHGGGISSGLLSGRSDNHGGS	PCL89		295
GGGSGGSIPVSLRSGGGISSGLLSGRSDNHGGSGGS	PCL90		296
GGGSGGSVPLSLYSGGGISSGLLSGRSDNHGGSGGS	PCL91		297
GGGSHPVGLLARGGGHPVGLLARGGGHPVGLLARGS	PCL92		298
GGGSHPVGLLARGGGHPVGLLARGGSGRSAGGSGRS	PCL93		299
GISSGLLSGRSDNHG	PCL94		300
GGGSISSGLLSGRSDNHGGGS	PCL95		301

[0177] 특정 양태에서, 프로테아제-절단성 링커는 표 104에 제시되는 서열과 비교하여 최대 5개, 최대 4개, 최대 3개, 최대 2개 또는 최대 1개의 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 프로테아제-절단성 링커는 표 104에서 제시되는 서열과 비교하여 1개 내지 5개의 아미노산 치환을 갖는 표 104의 임의의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0178] **6.6. 비절단성 링커**

[0179] 특정 양태에서, 본 개시는 IFN 수용체 작용제의 둘 이상의 성분이 펩타이드 링커에 의해 서로 연결되는 IFN 수용체 작용제를 제공한다. 예를 들어, 링커는 Fc 도메인과 표적 모이어티, 표적 모이어티 내의 다른 도메인(예: scFv의 VH 및 VL 도메인), Fc 도메인과 IFN 또는 IFNR 모이어티 또는 IFN 모이어티와 IFNR 모이어티를 연결하는 데 사용할 수 있으며 이에 제한되지 않는다.

[0180] 바람직하게는, 지정된 프로테아제 절단성 링커(존재하는 경우)를 제외한 IFN 수용체 작용제의 모든 링커는 비절단성 링커(NCL)이다.

[0181] 비절단성 링커는 2개의 아미노산 내지 60개 이상의 아미노산 범위일 수 있고, 특정 양태에서 비절단성 펩타이드 링커는 3개의 아미노산 내지 50개의 아미노산, 4 내지 30개의 아미노산, 5 내지 25개의 아미노산, 10 내지 25개의 아미노산, 10개의 아미노산 내지 60개의 아미노산, 12개의 아미노산 내지 20개의 아미노산, 20개의 아미노산 내지 50개의 아미노산 또는 25개의 아미노산 내지 35개의 아미노산 길이 범위이다.

[0182] 특정 양태에서, 비절단성 링커는 길이가 적어도 5개 아미노산, 적어도 6개 아미노산 또는 적어도 7개 아미노산이고, 선택적으로 길이가 최대 30개 아미노산, 최대 40개 아미노산, 최대 50개 아미노산 또는 최대 60개 아미노산이다.

[0183] 전술한 일부 구현예에서, 비절단성 링커는 길이가 5 아미노산 내지 50 아미노산 범위, 예를 들어, 길이가 5 내지 50, 5 내지 45, 5 내지 40, 5 내지 35, 5 내지 30, 5 내지 25 또는 5 내지 20 아미노산 범위이다. 전술한 바와 같은 다른 구현예에서, 비절단성 링커는 길이가 6 아미노산 내지 50 아미노산 범위, 예를 들어, 길이가 6 내지 50, 6 내지 45, 6 내지 40, 6 내지 35, 6 내지 30, 6 내지 25 또는 6 내지 20 아미노산 범위이다. 전술한 바와 같은 다른 구현예에서, 비절단성 링커는 길이가 7 아미노산 내지 50 아미노산 범위, 예를 들어, 길이가 7 내지 50, 7 내지 45, 7 내지 40, 7 내지 35, 7 내지 30, 7 내지 25 또는 7 내지 20 아미노산 범위이다.

[0184] 특히 하전된(예: 하전된 친수성 링커) 및/또는 유연한 비절단성 링커가 선호된다.

[0185] 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 사용될 수 있는 유연한 비절단성 링커의 예로는 Chen 외 2013, Adv Drug Deliv Rev. 65(10): 1357-1369 및 Klein *외*, 2014, 단백질 조작, 설계 및 선택 27(10): 325-330에 개시된 것들이 있다. 특히 유용한 유연한 비절단성 링커는 글리신과 세린의 반복이거나 이를 포함하며, 예를 들어 G_nS(SEQ ID NO:302) 또는 SG_n(SEQ ID NO:303)의 단량체 또는 멀티머(multimer)이며, 여기서 n은 1~10의 정수, 예를 들어 1 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 일 구현예에서, 비절단성 링커는 G_4S 반복의 단량체 또는 멀티머(SEQ ID NO:304), 예를 들어 $(GGGGS)_n$(SEQ ID NO:304)이거나 이를 포함한다.

[0186] 폴리글리신 비절단성 링커는 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 적합하게 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 펩타이드 비절단성 링커는 2개의 연속 글리신(2Gly), 3개의 연속 글리신(3Gly), 4개의 연속 글리신(4Gly(SEQ ID NO:305)), 5개의 연속 글리신(5Gly(SEQ ID NO:306)), 6개의 연속 글리신(6Gly(SEQ ID NO:307)), 7개의 연속 글리신(7Gly(SEQ ID NO:308)), 8개의 연속 글리신(8Gly(SEQ ID NO:309)) 또는 9개의 연속 글리신(9Gly(SEQ ID NO:310))을 포함한다.

[0187] 예시적인 비절단성 링커 서열은 아래 표 105에서 제시되어 있다.

표 105

[0188]

표 105
비절단성 링커 서열

링커 서열	설계	SEQ ID NO:
GGGGSLALGPGGGGGSLALGPGGGGGSLALGPGGS	NCL1	311
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	NCL2	312
$(GGGGS)_n$, 선택적으로 n=1-10, 예: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10	NCL3	176
$(GGGS)_n$, 선택적으로 n=1-10, 예: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10	NCL4	177
$(GGS)_n$, 선택적으로 n=1-10, 예: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10	NCL5	178
$(GS)_n$, 선택적으로 n=1-10, 예: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10	NCL6	179
$(GSGGS)_n$, 선택적으로 n=1-10, 예: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10	NCL7	180
ADAAP	NCL8	318
ADAAPTVSIFP	NCL9	319
ADAAPTVSIFPP	NCL10	320
AKTTAP	NCL11	321
AKTTAPSVYPLAP	NCL12	322
AKTTPKLEEGEFSEARV	NCL13	323
AKTTPKLGG	NCL14	324
AKTTPP	NCL15	325
AKTTPPSVTPLAP	NCL16	326
ASTKGP	NCL17	327
ASTKGPSVFPLAPASTKGPSVFPLAP	NCL18	328
EGKSSGSGSESKST	NCL19	329
GEGESGEGESGEGES	NCL20	330
GEGESGEGESGEGESGEGES	NCL21	331
GEGGSGEGGSGEGGS	NCL22	332
GENKVEYAPALMALS	NCL23	333
GGEGSGGEGSGGEGS	NCL24	334
GGGESGGEGSGEGGS	NCL25	335
GGGESGGGESGGGES	NCL26	336
GGGGSGGGGS	NCL27	181
GGGGSGGGGSGGGGS	NCL28	182
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	NCL29	183
GGGKSGGGKSGGGKS	NCL30	184
GGGKSGGKGSGKGGS	NCL31	185
GGGS	NCL32	186
GGGSG	NCL33	187
GGKGSGGKGSGGKGS	NCL34	188
GGSG	NCL35	337

GGSGG	NCL36	338
GGSGGGGSG	NCL37	339
GGSGGGGSGGGGS	NCL38	189
GHEAAAVMQVQYPAS	NCL39	340
GKGGSGKGGSGKGGS	NCL40	341
GKGKSGKGKSGKGKS	NCL41	342
GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS	NCL42	343
GKPGSGKPGSGKPGS	NCL43	344
GKPGSGKPGSGKPGSGKPSGS	NCL44	345
GPAKELTPLKEAKVS	NCL45	346
GSAGSAAGSGEF	NCL46	347
GSGGG	NCL47	192
GSGSG	NCL48	193
GSS	NCL49	
GSSG	NCL50	194
GSSGGSGGSG	NCL51	195
GSSGGSGGSGG	NCL52	196
GSSGGSGGSGGS	NCL53	197
GSSGGSGGSGGSG	NCL54	198
GSSGGSGGSGGSGGGS	NCL55	199
GSSGGSGGSGS	NCL56	200
GSSGT	NCL57	201
GSSSG	NCL58	202
GSTSGSGKPGSGEGSTKG	NCL59	348
GTAAAGAGAAGGAAAGAAG	NCL60	349
GTSGSSGSGSGGSGSGGGG	NCL61	350
IRPRAIGGSKPRVA	NCL62	351
KESGSVSSEQLAQFRSLD	NCL63	352
KTTPKLEEGEFSEAR	NCL64	353
PRGASKSGSASQTGSAPGS	NCL65	354
QPKAAP	NCL66	355
QPKAAPSVTLFPP	NCL67	356
$RADAAAA(G4S)_4$	NCL68	357
RADAAAAGGPGS	NCL69	358
RADAAP	NCL70	359
RADAAPTVS	NCL71	360
SAKTTP	NCL72	361
SAKTTPKLEEGEFSEARV	NCL73	362
SAKTTPKLGG	NCL74	363
STAGDTHLGGEDFD	NCL75	364
TVAAP	NCL76	365
TVAAPSVFIFPP	NCL77	366
TVAAPSVFIFPPTVAAPSVFIFPP	NCL78	367
AGSGNSSGSGGSGGSGNSSGSGGSPVPSTPPTPSPSTPPTPSPSAS	NCL79	368
GGGGSAS	NCL80	369
GGGGSGGGGSAS	NCL81	370
GGGGSGGGGSGGGGSAS	NCL82	371
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAS	NCL83	372
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAS	NCL84	373
AGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAS	NCL85	374
AGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAS	NCL86	375
AGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAS	NCL87	376

[0189] 특정 양태에서, 본 개시의 IFN 수용체 작용제는 N- 내지 C- 말단 방향에서, 표적 모이어티(또는 표적 모이어티 사슬), 힌지 도메인 및 Fc 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 사슬을 포함할 수 있다. 따라서 힌지 도메인은 일종의 링커라고 할 수 있다. 예시적인 힌지 도메인은 섹션 6.9.3에 제시되어 있다.

[0190] **6.7. 표적 모이어티**

[0191] 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 표적 모이어티를 통합함으로써 전신 노출을 감소시키면서 종양 미세환경에 고농도의 IFN을 전달할 수 있어 비표적 IFN 분자에서 얻은 것보다 부작용이 더 적다.

[0192] 특정 위치 또는 조직에 존재하거나 IFN 수용체 작용제를 구동할 수 있는 모든 유형의 표적 분자는 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 의해 표적화될 수 있을 것으로 예상된다. 일부 구현예에서, IFN 수용체 작용제는 예를 들어 종양 조직에 대한 국소 면역 반응을 유도하여 암을 치료하기 위한 것이다. 따라서, 표적 분자는 임의의 국소 종양 및 연관된 표적 분자일 수 있다. 본 개시의 IFN 수용체 작용제의 표적 모이어티에 의해 인식되는 표적 모이어티는 일반적으로 예를 들어 활성화된 T 세포의 표면, 종양 세포의 표면, 수지상 세포 또는 기타 항원 제시 세포의 표면, 자연 살해(NK) 세포의 표면, 바이러스에 감염된 세포의 표면, 기타 질병에 걸린 세포의 표면, 혈청, 세포외 기질(ECM) 또는 표적 부위에 존재하는 면역 세포(예: 종양 반응성 림프구, 수지상 세포 또는 기타 항원 제시 세포, 또는 자연 살해 세포)에서 발견된다.

[0193] 다양한 구현예에서, 표적 분자는 세포 외 기질(ECM) 항원, 종양 반응성 림프구 항원, 종양 또는 바이러스 림프구의 세포 표면 분자, T 세포 항원(TCA), 체크포인트 억제제, 종양 관련 항원(TAA), 수지상 세포(DC) 또는 기타 항원 제시 세포(APC) 항원 또는 자연 살해(NK) 세포 항원이다. 통상의 기술자는 표적 분자의 전술한 범주가 상호 배타적이지 않으며 따라서 주어진 표적 분자가 표적 분자의 전술한 범주 중 하나 이상에 속할 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 일부 분자는 TAA와 ECM 단백질로 간주될 수 있고 다른 분자는 TCA와 면역관문 억제제로 간주될 수 있다.

[0194] 표적화될 수 있는 예시적인 암 유형은 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 담관암, B세포 백혈병, B세포 림프종, 담관암, 골암, 뇌암, 유방암, 삼중 음성 유방암, 자궁경부암, 버킷 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 결장직장암, 자궁내막암, 식도암, 담낭암, 위암, 위장관암, 신경교종, 모세포 백혈병, 두경부암, 호지킨 림프종, 간암, 폐암, 수질성 갑상선암, 흑색종, 다발성 골수종, 난소암, 비호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 폐관암, 신장암, 육종, 피부암, 고환암, 요로상피암 및 다른 요로 방광암을 포함한다. 그러나, 통상의 기술자라면 종양 미세환경과 연관된 TAA와 다른 표적 분자가 사실상 모든 유형의 암에 알려져 있다는 것을 인식할 것이다.

[0195] ECM 항원의 비제한적인 예로는 신데칸, 헤파라나제, 인테그린, 오스테오폰틴, 링크, 카데린, 라미닌, 라미닌 타입 EGF, 렉틴, 피브로넥틴, 노치, 넥틴(예: 넥틴-4), 테나신, 콜라겐(예: 콜라겐 타입 X) 및 매트릭신 등이 있다.

[0196] 다른 표적 분자는 종양이나 바이러스 림프구의 세포 표면 분자, 예를 들어 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, ICOS, 림프구 기능 연관 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C 및 B7-H3와 같은 T 세포 공동 자극 단백질이 있다.

[0197] 특정 구현예에서, 표적 분자는 체크포인트 억제제(예: CTLA-4, PD1, PDL1, PDL2, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK1, CHK2 등)이다. 특정 구현예에서, 표적 분자는 PD1이다. 다른 구현예에서, 표적 분자는 LAG3이다. 다른 구현예에서, 표적 분자는 PDL1이다.

[0198] 특정 구현예에서, 표적 분자는 수지상 세포 또는 다른 항원 제시 세포(예: XCR1, Clec9a, CD1c, CD11c, CD14, PDL1, 대식세포 만노스 수용체(CD206) 및 DEC-205)의 표면에 있다.

[0199] 다른 구현예에서, 표적 분자는 CD335, CD38, CD2, NKG2D, NKp44, NKp30, CD16, LFA-1, CD27, KIR, NKH1A 및 NKp46과 같은 자연 살해(NK) 세포의 표면에 있다.

[0200] 항체 및 항원 결합 부분은 일반적으로 특정 항원 결정 인자에 결합하여 IFN 수용체 작용제를 표적 부위, 예를 들어 항원 결정 인자를 보유한 특정 유형의 종양 세포 또는 종양 기질로 유도할 수 있다. 특정 구현예에서, 표적 모이어티는 종양 관련 항원(TAA)을 인식한다. 바람직하게는, TAA는 인간 TAA이다. 항원은 정상 세포상에 존재할 수도 있고 존재하지 않을 수도 있다. 특정 구현예에서, TAA는 정상 세포와 비교하여 종양 세포에서 우선적으로 발현되거나 상향조절된다. 다른 구현예에서, TAA는 계통 마커이다. 대표적인 TAA로는 섬유아세포 활성화 단백질(FAP), 테나신-C의 A1 도메인(TNC A1), 테나신-C의 A2 도메인(TNC A2), 피브로넥틴의 추가 도메인 B(EDB), 흑색종 관련 콘드로이틴 황산 프로테오글리칸(MCSP), MART-1/Melan-A, gp100, 디펩티딜 펩티다제 IV(DPPIV), 아데노신 데아미나제 결합 단백질(ADAbp), 사이클로필린 b, 대장 관련 항원(CRC)-C017-1A/GA733, 암 태아 항원(CEA) 및 면역원성 에피토프 CAP-1 및 CAP-2, etv6, aml1, 전립선 특이 항원(PSA) 및 면역원성 에

피토프 PSA-1, PSA-2 및 PSA-3, 전립선 특이 막 항원(PSMA), T-세포 수용체/CD3-제타 사슬, 종양 항원의 MAGE 계열(예: MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A5, MAGE-A6, MAGE-A7, MAGE-A8, MAGE-A9, MAGE-A10, MAGE-A11, MAGE-A12, MAGE-Xp2(MAGE-B2), MAGE-Xp3(MAGE-B3), MAGE-Xp4(MAGE-B4), MAGE-C1, MAGE-C2, MAGE-C3, MAGE-C4, MAGE-C5), GAGE-종양 항원 계열(예: GAGE-1, GAGE-2, GAGE-3, GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE-7, GAGE-8, GAGE-9), BAGE, RAGE, LAGE-1, NAG, GnT-V, MUM-1, CDK4, 티로시나아제, p53, MUC 계열, HER2/neu, p21ras, RCAS1, α-태아단백, E-카드헤린, α-카테닌, β-카테닌 및 γ-카테닌, p120ctn, gp100 Pmel117, PRAME, NY-ESO-1, cdc27, 선종성 폴립증 콜리 단백질(APC), 포드린, 코넥신 37, Ig-idiotype, p15, gp75, GM2 및 GD2 gangliosides, 인간 유두종 바이러스 단백질과 같은 바이러스 생성물, 종양 항원의 Smad 계열, Imp-1, P1A, EBV-인코딩 핵 항원(EBNA)-1, 뇌 글리코겐 인산화효소, SSX-1, SSX-2(HOM-MEL-40), SSX-1, SSX-4, SSX-5, SCP-1 및 CT-7, c-erbB-2, Her2, EGFR, IGF-1R, CD2(T-세포 표면 항원), CD3(TCR과 관련된 이종멀티머), CD22(B-세포 수용체), CD23(저친화도 IgE 수용체), CD30(사이토카인 수용체), CD33(골수세포 표면 항원), CD40(종양괴사인자 수용체), IL-6R-(IL6 수용체), CD20, MCSP, PDGFβR(β-혈소판 유래 성장 인자 수용체), ErbB2 상피 세포 접착 분자(EpCAM), EGFR 변이체 III(EGFRvIII), CD19, 디시알로강글리오사이드 GD2, 소관 상피 점액, gp36, TAG-72, 신경교종 관련 항원, β-인간 융모막 성선자극호르몬, 알파태아단백(AFP), 렉틴 반응성 AFP, 티로글로불린, MN-CA IX, 인간 텔로머라제 역전사효소, RU1, RU2(AS), 장 카르복실 에스테라제, 돌연변이 hsp70-2, M-CSF, 프로스타제, 프로스타제 특이 항원(PSA), PAP, LAGA-1a, p53, 프로스타인, PSMA, 생존 및 텔로머라제, 전립선 암 종양 항원-1 (PCTA-1), ELF2M, 호중구 엘라스타아제, 에프린 B2, 인슐린 성장 인자(IGF1)-I, IGF-II, IGFI 수용체, 5T4, ROR1, Nkp30, NKG2D, 종양 기질 항원, 피브로넥틴의 추가 도메인 A(EDA) 및 추가 도메인 B(EDB) 및 테나신-C(TnC A1)의 A1 도메인이 있다.

[0201] 적합한 표적 모이어티 형식은 섹션 6.8에서 설명되어 있다. 표적 모이어티는 바람직하게는 항원 결합 모이어티, 예를 들어 항체 또는 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 섹션 6.8.2에 설명된 바와 같은 scFv 또는 섹션 6.8.1에 설명된 Fab인 것이 바람직하다.

[0202] 일부 구현예에서, 표적 모이어티는 표적 모이어티의 기초가 될 수 있는 예시적인 항체 또는 항체 서열에 대한 언급과 함께 아래 표 106에서 제시되는 예시적인 표적 분자를 표적화한다.

표 106

[0203]

표 106
예시적 표적 분자

표적	**항체명 및/또는 결합 서열**
1-92-LFA-3	Amevive™ (알레파셉트)
5T4	GEN1044
액티빈 수용체 II형	비마그루맙 VH: 미국 특허 번호 8,388,968 B2의 SEQ ID NO:107, 109 VL: 미국 특허 번호 8,388,968 B2의 SEQ ID NO:93, 95
B7-H3	오브린다타맙(MGD009)
B7-H3 (CD276)	에노블리투주맙(MGA271)
B7-H3 (CD276)	MGC018
B7-H3 (CD276)	MGA012
B7-H3 (CD276)	8H9
B7-H3 (CD276)	VH: 미국 2021/0171641 A1의 SEQ ID NO:21, 26 또는 31의 중쇄의 VH 서열.VL: 미국 2021/0171641 A1의 SEQ ID NO:20, 22 또는 30의 경쇄의 VL 서열.
B7-H3 (CD276)	VH: 미국 2019/0002563 A1의 SEQ ID NO:21, 29 또는 37의 중쇄의 VH 서열.VL: 미국 2019/0002563 A1의 SEQ ID NO:17, 25 또는 33의 경쇄의 VL 서열.
B7-H3 (CD276)	VH: 미국 특허 번호 10,640,563의 SEQ ID NO:146, 147 또는 148의 중쇄의 VH 서열.VL: 미국 특허 번호 10,640,563의 SEQ ID NO:143, 144 또는 145의 경쇄의 VL 서열.
BAFF/B 림프구 자극제	Benlysta™(벨리무맙)
BAFF/B 림프구 자극제	VH: 미국 특허 번호 7,138,501의 SEQ ID NO:327의 아미노산 1-123VL: 미국 특허 번호 7,138,501의 SEQ ID NO:327의 아미노산 139-249.
BAFF/B 림프구 자극제	VH: 미국 특허 번호 7,605,236의 SEQ ID NO:1321의 아미노산 1-126; VL: 미국 특허 번호 7,605,236의 SEQ ID NO:1049의 아미노산 143-251.
BAFF/B 림프구 자극제	벨리무맙

BCMA	VH: SEQ ID NO:126의 중쇄 VL 서열, US 2021/0206865 A1 VL: SEQ ID NO:129 또는 SEQ ID NO:132의 경쇄 VL 서열, 미국 2021/0206865 A1
CA125	이고부맙(Igobumab)
CA125	OvaRex™(오레고부맙)
카드헤린	항체는 미국 공개 번호 미국 2006/0039915.
N-카드헤린	미국 공개 번호 US 2010/0278821의 SEQ ID NO:10, 17 또는 18의 아미노산 서열에 결합하는 항체
CD11a	Raptiva™(에팔리주맙) Werther 외, 1996, The Journal of Immunology 157(11)의 서열: 4986-4995.
CD19	Blincyto™(블리나투모맙)
CD19	SGN-CD19A
CD20	Bexxar™(토시투모맙) VH: SEQ ID No:124의 중쇄의 VH 서열, US 2017/0002060 A1 VL: SEQ ID No:125의 경쇄의 VL 서열, US 2017/0002060 A1
CD20	Zevalin™(이브리투모맙 튜세탄) VH: SEQ ID NO:9, 미국 특허 번호 5,736,137 VL: SEQ ID NO:6, 미국 특허 번호 5,736,137
CD20	Rituxan™(리툭시맙)VH: SEQ ID NO:9, 미국 특허 번호 5,736,137 VL: SEQ ID NO:6, 미국 특허 번호 5,736,137
CD20	Ocrevus™(오크렐리주맙)
CD20	오카라투주맙
CD20	Arzerra™(오파투무맙) VH: SEQ ID NO:2, 미국 특허 번호 8,529,902 VL: SEQ ID NO:4, 미국 특허 번호 8,529,902
CD20	Gazyva™(오비누투주맙)
CD20	VH: SEQ ID NO:4, US 2021/0206870 A1SEQ ID NO:6의 VL, US 2021/0206870 A1
CD20	엡코리타맙
CD22	벨리무맙
CD22	에프라투주맙
CD22	Besponsa™(이노투주맙 오조가마이신)
CD22	Lumoxiti™(목세투무맙 파수독스)
CD22	피나투주맙 베도틴
CD25	Zenapax™(다클리주맙) VH: SEQ ID NO:9, 미국 특허 번호 7,060,269 VL: SEQ ID NO:10, 미국 특허 번호 7,060,269
CD30	Adcetris™(브렌툭시맙 베도틴) VH: SEQ ID NO:2, 미국 특허 번호 7,090,843 VL: SEQ ID NO:10, 미국 특허 번호 7,090,843
CD33	Myelotarg™(젬투주맙) Man Sung 외, 1993, Molecular immunology 30:1361-1367의 서열
CD33	린투주맙
CD38	Darzalex™(다라투무맙)
CD38	IB4, HB7 CS/2, 클론 90 및 NIM-R5는 PCT 공개 WO2015/009726A2 및 여기에 인용된 참조 문헌에 개시되어 있다.
CD40	루카투무맙
CD40	다세투주맙
CD40L	Hu5c8(루플리주맙)
CD44v6	비바투주맙 메르탄신(vibatuzumab mertansine)
CD52	Campath™(알렘투주맙) VH: SEQ ID NO:1, 미국 특허 공개 US 2017/0002060 A1 VL: SEQ ID NO:2, 미국 특허 공개 US 2017/0002060 A1
CD70	Blenrep™(보르세투주맙 마포도틴)
CD123	플로테투주맙
CD206	SEQ ID NO:2의 VH a 및 SEQ ID NO:4의 VL을 갖는 항-CD206 항체, WO2003/040169A2
CD221	Tepezza™(테프로투무맙)

CEA	Hybri-Ceaker®(알투모맙 펜테테이트)
CEA	Scintimun™(베실레소맙)
CEA	CEA-CIDE™(라베주투맙)
CEA	CEA-Scan™(아르시투모맙)
CEA	hMN-15SEQ ID NO:4-6의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열, 미국 특허 번호 8,771,690 B2 SEQ ID NO:1-3의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 서열, 미국 특허 번호 8,771,690 B2
CEA	임상 시험 NCT02324257의 RO6958688/RG7802의 CEA 결합 부분
CEA	시비사타맙
CEA	임상 시험 NCT01284231 및 NCT02291614의 MEDI-565/MT110/AMG211의 CEA 결합 부분VH: SEQ ID NO:49 또는 51, PCT 공개 번호 WO 2013/012414 A1 VL: SEQ ID NO:48, PCT 공개 번호 WO 2013/012414 A1
CEA	라베투주맙
CEA	아테졸리주맙
CEA	시비사타맙
CEA	MEDI-565(AMG211, MT111)
CEA	RO6958688
CEA	VH: WO2022/048883A1에 기재된 SEQ ID NO:9 VL: WO2022/048883A1에 기재된 SEQ ID NO:10
CLDN18.2	AMG910
Clec9a	SEQ ID NO:43 및 48의 VH 및 VL 아미노산을 갖는 항-Clec9a 항체, PCT 공개 번호 WO2009/026660A1
Clec9a	SEQ ID NO:38의 VH a 및 SEQ ID NO:37 또는 SEQ ID NO:43의 VL을 갖는 항-Clec9a 항체, PCT 공개 번호 WO2022/073062A1 SEQ ID NO:8의 VH a 및 SEQ ID NO:7의 VL 아미노산을 갖는 항-Clec9a 항체, PCT 공개 번호 WO2022/073062A1
콜라겐 알파-4 사슬	TRC093 (MT293)
콜라겐	Liang *외*, 2016, Sci. Rep. 5, 18205; doi: 10.1038/srep18205 (2016)에 기술된 콜라겐 결합 항체 단편
콜라겐 유형 I	세툭시맙(에르비툭스)
콜라겐 유형 X	SEQ ID NO: 1 또는 2의 아미노산 서열, PCT 공개 번호 WO 2019/020797
콜라겐 유형 X	SEQ ID NO:1의 아미노산 서열, PCT 공개 번호 WO 2014/180992
콜라겐 유형 X	문헌[I. Girkontaite 외, "Immunolocalization of type X collagen in normal fetal and adult osteoarthritic cartilage with monoclonal antibodies," Matrix Biol 15, 231-238 (1996)]에서 설명된 항체 X34.
콜라겐 유형 X	ThermoFisher Scientific의 카탈로그 번호 PA5-115039 또는 PA5-116871 또는 PA5-97603 또는 PA5-49198하에서 판매되는 X53 또는 1H8 또는 ARC0659 또는 JF0961 콜라겐 X 다중클론 항체
콜라겐 유형 X	RDI로부터 카탈로그 번호 제RDI-COLL10abr호로 판매되는 항체.
보체 C5	Soliris™(에쿨리주맙)VH: 미국 특허 번호 6,355,245의 SEQ ID No:1-122의 아미노산 VL: 미국 특허 번호 6,355,245의 SEQ ID NO:3-110의 아미노산
CTLA-4	Yervoy™(이필리무맙) VH: WO 2001/014424 A2의 SEQ ID NO:17 VL: WO 2001/014424 A2의 SEQ ID NO:7
CTLA-4	(트레멜리무맙)
CTLA-4	Orencia™(아바타셉트)
DEC-205	SEQ ID NO:4/10, 16/22, 28/34, 40/46, 52/58, 76/82의 VH/VL 쌍을 갖는 항-DEC-205 항체, PCT 공개 WO2009/061996A2
DLL3	AMG757
EGFR	Erbitux™(세툭시맙)VH: SEQ ID NO:11, 미국 특허 번호 6,217,866 VL: SEQ ID NO: 13, 미국 특허 번호 6,217,866
EGFR	Vectibix™(파니투무맙) VH: SEQ ID NO:37, 미국 특허 번호 6,235,883 VL: SEQ ID NO:38, 미국 특허 번호 6,235,883

EGFR	잘루투무맙VH: SEQ ID NO:64, WO 2018/140831 A2 VL: SEQ ID NO:69, WO 2018/140831 A2
EGFR	마파투무맙
EGFR	마투주맙
EGFR	니모투주맙 VH: SEQ ID NO:51 WO 2018/140831 A2 VL: SEQ ID NO:56, WO 2018/140831 A2
EGFR	ICR62
EGFR	mAb 528
EGFR	CH806
EGFRv3	AMG596
EGFRv3	AMG404
EGFR/CD64	MDX-447
EpCAM	Panorex™(에드레콜로맙) VH: SEQ ID NO:129, WO 2018/140831 A2 VL: SEQ ID NO:134, WO 2018/140831 A2
EpCAM	아데카투무맙VH: SEQ ID NO:142, WO 2018/140831 A2 VL: SEQ ID NO:147, WO 2018/140831 A2
EpCAM	투코투주맙 셀모류킨
EpCAM	시타주투맙 보가톡스
EpCAM	EP1629013 B1 VH: SEQ ID NO: 80, 84, 88, 92 또는 96 VL: SEQ ID NO: 82, 86, 90, 94 또는 98
EpCAM	G8.8HC: SEQ ID NO:4, 미국 특허 공개 번호 US 2020/0317806 A1 HL: SEQ ID NO:3, 미국 특허 공개 번호 US 2020/0317806 A1
EpCAM	VH: SEQ ID NO:17-22, WO 2021/211510 A2 VL: SEQ ID NO:15-16, WO 2021/211510 A2
EpCAM	Removab™(카투막소맙)
EpCAM	Vicineum™(오포르투주맙 모나톡스)
EpCAM	M701
RSV의 F 단백질	Synagic™(팔리비주맙)
GD2	3F8
당단백질 수용체 IIb/IIIa	ReoPro™(압식시맙)
gpA33	MGD007
GPC3	ERY974
GUCY2C	PF-07062119
헤파라나제	HP130, HP 239, HP 108.264, HP 115.140, HP 152.197, HP 110.662, HP 144.141, HP 108.371, HP 135.108, HP 151.316, HP 117.372, HP 37/33, HP3/17, HP 201 또는 HP 102 또는 SEQ ID NO:1-11의 아미노산 서열 중에서 선택된 항체, 미국 특허 공개 US 2004/0170631.
Her2	Herceptin™(트라스투주맙)
Her2	알데스류킨(프로류킨)
Her2	사르그라무스팀(류신)
Her2	M802
Her2	루니모타맙(BTRC4017A, R07227780)
Her2	ISB1302
Her2-neu	Perjeta™(퍼투주맙)VH: SEQ ID NO:16, WO 2013/096812 A1 VL: SEQ ID NO:15, WO 2013/096812 A1
Her2-neu	Rexomun™(에르투막소맙)
IgE	Xolair™(오말리주맙)
IGFIR	(피지투무맙)
IL1β	Ilaris™(카나키누맙) VH: SEQ ID NO:1, 미국 특허 번호 7,446,175 VL: SEQ ID NO:2 미국 특허 번호 7,446,175
IL12/IFN3	Stelara™(우스테키누맙)
IL1Ra	Antril™, Kineret™(안킨라)
IFNR	Simulect™(바실릭시맙)VH: SEQ ID NO:3, 미국 특허 번호 6,383,487 VL: SEQ ID NO:6, 미국 특허 번호 6,383,487
IL6	클라자키주맙

IL6 수용체	Actemra™(토실리주맙)VH: SEQ ID NO:31, 미국 특허 번호 7,479,543 VL: SEQ ID NO:29, 미국 특허 번호 7,479,543
IL12/IFN3 p40 서브유닛	Stelara™(우스테키누맙)VH: SEQ ID NO:7, 미국 특허 번호 6,902,734 VL: SEQ ID NO:8, 미국 특허 번호 6,902,734
인테그린 α4	Tysabri™(나탈리주맙) VH: SEQ ID NO:11-13, 미국 특허 번호 5,840,299 VL: SEQ ID NO:7-8, 미국 특허 번호 5,840,299
인테그린 α4 β7	Entyvio™(베돌리주맙)HC: SEQ ID NO:2, 미국 공개 US 2012/0282249 LC: SEQ ID NO:4, 미국 특허 공개 US 2012/0282249
인테그린 α5 β1	VH: SEQ ID NO:2, 유럽 특허 번호 1 755 659 VL: SEQ ID NO:4, 유럽 특허 번호 1 755 659
인테그린 β1	VH: SEQ ID NO:2, 6, 8, 10, 12, 14, 29-43 또는 91-100, 미국 특허 공개 US 2022/0089744 VL: SEQ ID NO:4, 16, 18, 20, 22, 44-57 또는 107-116, 미국 특허 공개 US 2022/0089744
KIR	SEQ ID NO:5의 VH 및 SEQ ID NO:3의 VL을 갖는 항-KIR 항체, PCT 공개 WO2014/066532A1
KIR	SEQ ID NO:1의 VH 및 SEQ ID No:2의 Vl을 갖는 항-KIR 항체, PCT 공개 WO2012/160448A2 SEQ ID NO:3의 VH 및 SEQ ID NO:4의 VL을 갖는 항-KIR 항체, PCT 공개 WO2012/160448A2
LAG3	렐라트리맙(BMS-98016)
LAG3	Sym022
LAG3	HLX26
LAG3	TSR-033
LAG3	ABL501
LAG3	INCAGN02385
LAG3	피안리맙(REGN3767)
LAG3	RO7247669
LAG3	EMB-02
LAG3	FS118
LAG3	GSK2831781
LAG3	IBI323
LAG3	IBI110
LAG3	LAG525
LAG3	XmAb®22841
LAG3	LBL-007
LAG3	VH: SEQ ID NO:1, 8, 10 또는 12, 미국 특허 번호 9,902,772 VL: SEQ ID NO:2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 13 또는 14, 미국 특허 번호 9,902,772
LAG3	VH: SEQ ID NO:182, 미국 특허 공보 US 2021/0095026. VL: SEQ ID NO:88, 미국 특허 공보 US 2021/0095026.
LAG3	SEQ ID NO:23/24, ¾ 및 11/12의 VH/VL 아미노산 서열을 갖는 항체, US2022/0056126A1
라미닌	Sigma Aldrich의 Lam-89
메소텔린	아마툭시맙
메소텔린	HPN536
MUC1	클리바투주맙 테트락세탄
MUC1	Pankomab™(가티포투주맙)
MUC1	펨투무맙
MUC1	칸투주맙 라브탄신
MUC16 (CA125)	US 2018/0118848A1에서 다음 SEQ ID NO 쌍 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 서열을 갖는 항-MUC16 항체: 18/26; 82/858; 98/170
MUC17	AMG199
Nectin-4	엔포투맙(ASP7465, ASG-22CE, ASG-22ME) VH: SEQ ID NO:3, 미국 공보 WO 2021/151984 VL: SEQ ID NO:4, 미국 공보 WO 2021/151984
Nectin-4	SBT290
Nectin-4	VH: SEQ ID NO:1, 미국 특허 번호 11,274,160 VL: SEQ ID NO:2, 미국 특허 번호 11,274,160

NGF	(타네주맙)
NKH1A	미국 특허 번호 4,772,552A에 기술된 ATCC에 기탁되고 가입 번호 HB8564가 지정된 단일 클론 항체
NKP46	SEQ ID NO:4, 6, 8의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 서열과 SEQ ID NO:12, 14, 16의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 서열을 갖는 항-NKP46 항체, 미국 공보 WO2018/047154A1
오스테오폰틴	HC: SEQ ID NO:22, 미국 공보 WO 2021/030209LC: SEQ ID NO:24, 미국 공보 WO 2021/030209
PD1	MDX-1106/BMS-936558(니볼루맙)은 WHO 약물 정보, 27권 제1호, 68-69페이지(2013)에 기술된 구조를 가진 인간 IgG4 mAb이며, 중쇄 및 경쇄 서열은 미국 공보 번호 US20190270812A1의 도 7에 개시되어 있다.HC: SEQ ID NO:23, 미국 공보 번호 US20190270812A1 LC: SEQ ID NO:24, 미국 공보 번호 US20190270812A1
PD1	MK-3475(펨브롤리주맙)는 WHO 약물 정보, 27권 2호, 161-162쪽(2013)에 기술된 구조를 가진 인간화 IgG4 mAb이며, 중쇄 및 경쇄 서열은 미국 공개 번호 US20190270812A1의 도 6에 개시되어 있다.HC: SEQ ID NO:21, 미국 공개 번호 US20190270812A1 LC: SEQ ID NO:22, 미국 공개 번호 US20190270812A1
PD1	REGN2810(미국 공개 번호 20150203579에서 H4H7798N로 개시됨)HC: SEQ ID NO:330, 미국 공개 번호 20150203579 LC: SEQ ID NO:331, 미국 공보 번호 20150203579
PD1	미국 특허 번호 11,034,765 B2의 다음 SEQ ID NO에 해당하는 CDR H1-H3 및 CDR L1-L3 서열을 갖는 항-PD1 항체:SEQ ID NO: 18, 19, 20, 21, 22, 및 23, 각각; SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27, 28, 및 29, 각각; SEQ ID NO: 30, 31, 32, 33, 34, 및 35, 각각; SEQ ID NO: 36, 37, 38, 39, 40, 및 41, 각각; SEQ ID NO: 42, 43, 44, 45, 46, 및 47, 각각; SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 및 53, 각각; SEQ ID NO: 54, 55, 56, 57, 58, 및 59, 각각; 그리고 h) SEQ ID NO: 60, 61, 62, 63, 64, 및 65, 각각
PD1	항-PD1 항체는 PCT 공보 WO2015112800A1의 표 1-3에 개시되어 있고, 다음 SEQ ID NO의 VH/VL 쌍을 갖는 항-PD1 항체를 포함하되 이에 국한되지 않는다. SEQ ID NO:2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 1 14/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/202, 218/202, 226/202, 234/202, 242/202, 250/202, 258/202, 266/202, 274/202, 282/202, 290/202, 298/186, 306/186 및 314/186, 미국 공보 WO2015112800A1
PD1	미국 특허 번호 10,294,299 B2에서 중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 대해 다음과 같은 SEQ ID NO 쌍을 갖는 것으로 개시된 항-PD1 항체:SEQ ID NO:164/178 SEQ ID NO:165/179 SEQ ID NO:166/180 SEQ ID NO:167/181 SEQ ID NO:168/182 SEQ ID NO:169/183 SEQ ID NO:170/184 SEQ ID NO:171/185 SEQ ID NO:172/186 SEQ ID NO:173/187 SEQ ID NO:174/188 SEQ ID NO:175/189 SEQ ID NO:176/190 SEQ ID NO:177/190
PD1	MEDI-0680 (AMP-514)
PD1	PDR001(스파르탈리주맙), 중쇄 및 경쇄 서열이 BAP049-Clone-E로 개시되어 있는 인간화 IgG4 mAb, 미국 특허 번호 9683048 B2HC: SEQ ID NO:91, 미국 특허 번호 9,683,048 LC: SEQ ID NO:72, 미국 특허 번호 9,683,048
PD1	BGB-108

PD1	WO2008/156712에 기술된 h409A11HC: SEQ ID NO:31, PCT 공보 WO2008/156712 LC: SEQ ID NO:36, PCT 공보 WO2008/156712
PD1	WO2008/156712에 기술된 h409A16HC: SEQ ID NO:31, PCT 공보 WO2008/156712 LC: SEQ ID NO:37, PCT 공보 WO2008/156712
PD1	WO2008/156712에 기술된 h409A17HC: SEQ ID NO:31, PCT 공보 WO2008/156712 LC: SEQ ID NO:38, PCT 공보 WO2008/156712
PD1	미국 특허 번호 7,488,802에 기술된 항-PD1 항체로, 중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 대해 다음과 같은 SEQ ID NO 쌍을 갖는다.SEQ ID NO:2/4 SEQ ID NO:6/8 SEQ ID NO:10/12 SEQ ID NO:14/16 SEQ ID NO:47/49
PD1	미국 특허 번호 7,521,051에 기술된 항-PD1 항체로 중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 대해 다음과 같은 SEQ ID NO 쌍을 갖는다. SEQ ID NO:2/4 SEQ ID NO:6/8 SEQ ID NO:10/12 SEQ ID NO:14/16 SEQ ID NO:47/49
PD1	미국 특허 번호 8008449에 기술된 항-PD1 항체로중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 대해 다음과 같은 SEQ ID NO 쌍을 갖는다. SEQ ID NO:1/8 SEQ ID NO:2/9 SEQ ID NO:3/10 SEQ ID NO:4/11 SEQ ID NO:5/12 SEQ ID NO:6/13 SEQ ID NO:7/14
PD1	미국 특허 번호 8,354,509에 기술된 항PD1 항체로, 중쇄 및 경쇄 전장 도메인에 대해 다음과 같은 SEQ ID NO 쌍을 갖는다.SEQ ID NO:31/36 SEQ ID NO:31/37 SEQ ID NO:31/38
PD1	미국 특허 번호 8,168,757에 기술된 항-PD1 항체로, 중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 대해 다음과 같은 SEQ ID NO 쌍을 갖는다.SEQ ID NO:4/5 SEQ ID NO:12/13 SEQ ID NO:18/19 SEQ ID NO:40/41 SEQ ID NO:47/48 SEQ ID NO:26/27 SEQ ID NO:34/35 SEQ ID NO:55/56 SEQ ID NO:67/68
PD1	PCT 공개 번호 WO2004/004771에 기술된 항-PD1 항체
PD1	PCT 공개 번호 WO2004/056875에 기술된 항-PD1 항체로, 중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 대해 다음과 같은 SEQ ID NO 쌍을 갖는다.SEQ ID NO:2/4 SEQ ID NO:6/8 SEQ ID NO:10/12 SEQ ID NO:14/16 SEQ ID NO:47/49
PD1	PCT 공개 번호 WO2004/072286에 기술된 항-PD1 항체
PD1	VH: SEQ ID NO:25, 26, 27, 28 또는 29, 미국 공보 번호 US2011/0271358 VL: SEQ ID NO:30, 31, 32 또는 33 미국 특허 번호 US2011/0271358

PD1	SHR-1210(캠렐리주맙)은 PCT 공보 번호 WO 2015/085847에 기술되어 있고, 다음과 같은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 갖는다.HC: SEQ ID NO: 9 LC: SEQ ID NO: 10
PDL1	더발루맙(MEDI4736)HC: SEQ ID NO:26, PC 출원번호 WO2020225552 LC: SEQ ID NO:27, PCT 출원번호 WO2020225552
PDL1	아테졸리주맙(Tecentriq, MPDL3280A, RG7446)HC: SEQ ID NO:20, 미국 특허 번호 8,217,149 LC: SEQ ID NO:21, 미국 특허 번호 8,217,149
PDL1	MDX 1105(BMS-936559)
PDL1	미국 특허 번호 7,943,743에 기술된 항-PDL1 항체로, 중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 대해 다음과 같은 SEQ ID NO 쌍을 갖는다.SEQ ID NO: 1/11 SEQ ID NO: 2/12 SEQ ID NO: 3/13 SEQ ID NO: 4/14 SEQ ID NO: 5/15 SEQ ID NO: 6/16 SEQ ID NO: 7/17 SEQ ID NO: 8/18 SEQ ID NO: 9/19 SEQ ID NO: 10/20
PDL1	아벨루맙, 미국 특허 번호 9,624,298, 다음과 같은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 갖는다.HC: SEQ ID NO: 24 LC: SEQ ID NO: 25
PDL1	ZKAB001(소카졸리맙)
PDL1	TQB2450(APL-502 또는 CBT-502)
PDL1	HLX20 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열: SEQ ID NO: 52, 56, 77, PCT 공보 번호 2018/080812 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 서열: SEQ ID NO: 65, 42, 71, PCT 공보 번호 2018/080812
PDL1	KN035(엔바폴리맙)는 미국 특허 제11,225,522호에서 Hu56V2로 기술된 나노바디로, VHH를 갖는다. SEQ ID NO: 34
PDL1	LY3434172
PDL1	Ly3300054(로다폴리맙), PCT 공보 번호 WO 2017/034916, 다음과 같은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 갖는다.HC: SEQ ID NO: 10 L: SEQ ID NO: 11
PDL1	LDP(레사벨리맙, ADG104), 중국 특허 번호 114225023, 다음과 같은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 갖는다.HC: SEQ ID NO: 10 LC: SEQ ID NO: 9
PDL1	EMB-09
PDL1	ABL501
PDL1	INBRX-105
PDL1	STI-3031(IMC-001), 미국 특허 번호 10,118,963, 다음과 같은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 갖는다.HC: SEQ ID NO: 1 LC: SEQ ID NO: 2
PDL1	BGB-A333(가리불리맙), 미국 특허 번호 11,512,132, 다음과 같은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 갖는다.HC: SEQ ID NO: 22 LC: SEQ ID NO: 23
PDL1	HLX301
PDL1	Y101D
PDL1	ES101
PDL1	IBI322
PDL1	VH: SEQ ID NO:46, 48, 50 또는 52, 미국 특허 번호 11,168,144 VL: VL: SEQ ID NO:58, 137 또는 12, 미국 특허 번호 11, 168,144
PDL1	VH: VH: SEQ ID NO:23, 124, 126, 127, 128, 130, 140 또는 145, 미국 특허 번호 11,208,486 VL: VL: SEQ ID NO:24 또는 125, 미국 특허 번호 11,208,486
포스파티딜세린	(바비툭시맙)
PSCA	GEM3PSCA

PSMA	huJ591
PSMA	WO 2017/023761A1에서 VH 및 VL 서열이 다음 SEQ ID NO 쌍 중 하나의 아미노산 서열을 갖는 항-PSMA 항체 2/1642; 10/1642; 18/1642; 26/1642; 34/1642; 42/1642; 50/1642; 58/1642; 66/1642; 74/1642; 82/1642; 90/1642; 98/1642; 106/1642; 1 14/1642; 122/130; 및 138/146
PSMA	다음과 같은 항체: WO2003034903A2에 기술된 PSMA 3.7, PSMA 3.8, PSMA 3.9, PSMA 3.11, PSMA 5.4, PSMA 7.1, PSMA 7.3, PSMA 10.3, PSMA 1.8.3, PSMA A3.1.3, PSMA A3.3.1, Abgenix 4.248.2, Abgenix 4.360.3, Abgenix 4.7.1, Abgenix 4.4.1, Abgenix 4.177.3, Abgenix 4.16.1, Abgenix 4.22.3, Abgenix 4.28.3, Abgenix 4.40.2, Abgenix 4.48.3, Abgenix 4.49.1, Abgenix 4.209.3, Abgemx 4.219.3, Abgenix 4.288.1, Abgenix 4.333.1, Abgemx 4.54.1, Abgenix 4.153.1, Abgenix 4.232.3, Abgenix 4.292.3, Abgenix 4.304.1, Abgenix 4.78.1 및 Abgenix 4.152.1 다음과 같은 하이브리드종 세포주: WO 2003/034903A2에 기술된 PSMA 3.8, PSMA 3.9 (PTA- 3258), PSMA 3.11 (PTA-3269), PSMA 5.4 (PTA-3268), PSMA 7.1 (PTA-3292), PSMA 7.3 (PTA-3293), PSMA 10.3 (PTA-3247) , PSMA 1.8.3 (PTA-3906), PSMA A3.1.3 (PTA- 3904), PSMA A3.3.1 (PTA-3905), Abgenix 4.248.2 (PTA-4427), Abgenix 4.360.3 (PTA- 4428), Abgenix 4.7.1 (PTA-4429), Abgenix 4.4.1 (PTA-4556), Abgenix 4.177.3 (PTA-4557), Abgenix 4.16.1 (PTA-4357), Abgenix 4.22.3 (PTA-4358), Abgenix 4.28.3 (PTA-4359), Abgenix 4.40.2 (PTA-4360), Abgenix 4.48.3 (PTA-4361), Abgenix 4.49.1 (PTA-4362), Abgenix 4.209.3 (PTA-4365), Abgenix 4.219.3 (PTA-4366), Abgenix 4.288.1 (PTA-4367), Abgenix 4.333.1 (PTA-4368), Abgenix 4.54.1 (PTA-4363), Abgenix 4.153.1 (PTA-4388), Abgenix 4.232.3 (PTA-4389), Abgenix 4.292.3 (PTA-4390), Abgenix 4.304.1 (PTA-4391), Abgenix 4.78.1 (PTA-4652), 및 Abgemx 4.152.1(PTA-4653) VH SEQ ID NO:2-7, WO 2003/034903A2 VL SEQ ID NO: 8-13, WO 2003/034903A2
PMSA	VH: SEQ ID NO: 225, 239, 253, 267, 281, 295, 309, 323, 337, 351, 365, 379, 393, 407, 421, 435, 449, 463, 477, 491, 505, 519, 533, 547, 561, 575, 589, 603 또는 617, WO 2011/121110A1VL SEQ ID NO: 230, 244, 258, 272, 286, 300, 314, 328, 342, 356, 370, 384, 398, 412, 426, 440, 454, 468, 482, 496, 510, 524, 538, 552, 566, 580, 594, 608 또는 622, WO 2011/121110A1 VH 및 VL SEQ ID NO: 235, 249, 263, 277, 291, 305, 319, 333, 347, 361, 375, 389, 403, 417, 431, 445, 459, 473, 487, 501, 515, 529, 543, 557, 571, 585, 599, 613 또는 627, WO 2011/121110A1
PMSA	SEQ ID NO:229-312 중 하나에 해당하는 VL 아미노산 서열 및 VH SEQ ID NO: 217을 갖는 항-PMSA 항체,미국 2022/0119525 A1
PMSA	ES414
PMSA	BAY2010112(파소툭시주맙)
PMSA	CCW702
PMSA	JNJ-63898081
PMSA	CC-1
PMSA	아카파타맙
PSMA	HPN424
RAAG12	RAV12
RANKL	Prolia™(데노수맙)VH: SEQ ID NO:51, 미국 특허 공개 2017/0002060 VL: SEQ ID NO:52, 미국 특허 공개 2017/0002060
SLAMF7	Empliciti™(엘로투주맙)
SSTR2	XmAb®18087

STEAP1	VHCDR1 SEQ ID NO: 14, 33, 182, 184 또는 185, US20210179731A1 VHCDR2 SEQ ID NO: 15, 21, 34, 182, 184 또는 185, US20210179731A1 VHCDR3 SEQ ID NO: 16 및 35, US20210179731A1 VH SEQ ID NO: 182 또는 184, US20210179731A1 VLCDR1 SEQ ID NO: 11 또는 30, US20210179731A1 VLCDR2 SEQ ID NO: 12 또는 31, US20210179731A1 VLCDR3 SEQ ID NO: 13 또는 32, US20210179731A1 VL SEQ ID NO: 183 또는 186, US20210179731A1
STEAP1	AMG509
STEAP2	다음 SEQ ID NO에서 선택된 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 서열을 갖는 항-STEAP 2 항체: (1) 4-6-8-12-14-16; (2) 20-22-24-28-30-32; (3) 36-38-40-44-46-48; (4) 52-54-56-60-62-64; (5) 68-70-72-60-62-64; (6) 76-78-80-60-62-64; (7) 84-86-88-60-62-64; (8) 92-94-96-60-62-64; (9) 100-102-104-60-62-64; (10) 108-110-112-116-118-120; (11) 124-126-128-132-134-136; (12) 140-142-144-148-150-152; (13) 156-158-160-164-166-168; (14) 172-174-176-180-182-184; (15) 188-190-192-196-198-200; (16) 204-206-208-212-214-216; (17) 220-222-224-228-230-232; (18) 236-238-240-244-246-248; (19) 252-254-256-260-262-264; (20) 268-270-272-276-278-280; (21) 284-286-288-292-294-296; (22) 300-302-304-308-310-312; (23) 316-318-320-324-326-328; (24) 332-334-336-340-342-344; (25) 348-350-352-356-358-360; (26) 364-366-368-372-374-376; 및 (27) 380-382-384-388-390-392, 미국 특허 번호. 10,772,972 B2 다음을 포함하는 항-STEAP 2 항체: (A) 다음 SEQ ID NO 중 하나에 해당하는 아미노산을 갖는 VH, SEQ ID NO:2, 18, 34, 50, 66, 74, 82, 90, 98, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362 및 378, 미국 특허 번호 10,772,972 B2; 그리고 (b) 다음 SEQ ID NO 중 하나에 해당하는 아미노산 서열을 갖는 VL, SEQ ID NO: 10; 26; 42; 58; 114; 130; 146; 162; 178; 194; 210; 226, 242; 258; 274; 290; 306; 322; 338; 354; 370; 및 386, 미국 특허 번호 10,772,972 B2 미국 특허 번호 10,772,972 B2의 다음 SEQ ID NO 쌍 중 하나에 해당하는 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 쌍을 갖는 항-스텝 2 항체: 2/10; 18/26; 34/42; 50/58; 66/58; 74/58; 82/58; 90/58; 98/58; 106/114; 122/130; 138/146; 154/162; 170/178; 186/194; 202/210; 218/226; 234/242; 250/258; 266/274; 282/290; 298/306; 314/322; 330/338; 346/354; 362/370; 및 378/386
신데칸-1(CD 138)	B-B4 항체, Wijdenes 외 (1996) Br. J. Haematol., 94: 318-323
신데칸-4	SEQ ID NO:1의 아미노산 93 및 121의 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO:2의 아미노산 92 및 122의 아미노산 서열, 유럽 특허 공보 EP 2 603 236
TGFβ	GC1008
TNFR	Enbrel™(에타너셉트)
TNFα	Remicade™(인플릭시맙) VH: SEQ ID NO:2, 국제 특허 출원 WO201/3087911 A1 VH: SEQ ID NO:3, 국제 특허 출원 WO2013/A1087911
TNFα	Humira™(아달리무맙)VH: SEQ ID NO:4, 미국 특허 번호 6,258,562 VL: SEQ ID NO:3, 미국 특허 번호 6,258,562
TNFα	Cimzia™(세르톨리주맙 페골)VH: SEQ ID NO:14, 미국 특허 번호 7,012,135 VL: SEQ ID NO:9, 미국 특허 번호 7,012,135
TNFα	Simponi™(골리무맙)VH: SEQ ID NO:7, 미국 특허 번호. 7,250,165 VL: SEQ ID NO:8, 미국 특허 번호 7,250,165
VEGF	Avastin™(베바시주맙)VH: SEQ ID NO:9, 미국 특허 번호 7,060,269 VL: SEQ ID NO:10, 미국 특허 번호 7,060,269
VEGF	Lucentis™(라니비주맙) VH: SEQ ID NO:4, 미국 특허 번호 9,914,770 VL: SEQ ID NO:2, 미국 특허 번호 9,914,770

XCR1	미국 특허 번호 9,371, 389 B2에 공개된 항-XCR1 항체로, 다음을 포함한다.2H6, 5G7, 11H2, HK1L2 및 HK5L5 지정 항체 SEQ ID NO:53-55의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열을 갖는 항체 및 SEQ ID 번호:56-58의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 서열을 갖는 항체 SEQ ID NO:41-43의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열을 갖는 항체 및 SEQ ID 번호:44-46의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 서열을 갖는 항체

[0204] 일부 양태에서, 표적 모이어티는 표적 분자에 결합하기 위해 표 106에서 제시되는 항체와 경쟁한다. 다른 양태에서, 표적 모이어티는 표 106에 명시된 항체의 CDR 서열을 갖는 CDR을 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 모이어티는 표 106에 기재된 항체의 6개의 CDR 서열 모두를 포함한다. 다른 구현예에서, 표적 모이어티는 표 106에 명시된 항체의 적어도 중쇄 CDR 서열(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) 및 범용 경쇄의 경쇄 CDR 서열을 더 포함한다. 추가 양태에서, 표적 모이어티는 표 106에서 명시된 항체의 VH의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 모이어티는 표 106에서 명시된 항체의 VL의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 추가로 포함한다. 다른 구현예에서, 표적 모이어티는 범용 경쇄 VL 서열을 더 포함한다.

[0205] 일부 구현예에서, 표적 분자는 PDL1이다. 아래의 표 107은 예를 들어, 본 개시의 인터페론 수용체 작용제에 사용하기 위해 표적 모이어티에 통합될 수 있는 표적 모이어티의 기반이 될 수 있는 예시적인 항-PDL1 항체 및/또는 항체 서열을 제공한다.

표 107

[0206]

표 107
예시적인 PDL1 항체 및/또는 결합 서열

표적	**항체명 및/또는 결합 서열**
PDL1	더발루맙(MEDI4736) HC: SEQ ID NO: 26, PCT 출원 번호 WO2020225552 LC: SEQ ID NO: 27, PCT 출원 번호 WO2020225552
PDL1	아테졸리주맙(Tecentriq, MPDL3280A, RG7446)HC: SEQ ID NO: 20, 미국 특허 번호 8,217,149 LC: SEQ ID NO: 21, 미국 특허 번호 8,217,149
PDL1	MDX 1105(BMS-936559)
PDL1	미국 특허 번호 7,943,743에 기술된 항-PDL1 항체로, 중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 대해 다음과 같은 SEQ ID NO 쌍을 갖는다.SEQ ID NO: 1/11 SEQ ID NO: 2/12 SEQ ID NO: 3/13 SEQ ID NO: 4/14 SEQ ID NO: 5/15 SEQ ID NO: 6/16 SEQ ID NO: 7/17 SEQ ID NO: 8/18 SEQ ID NO: 9/19 SEQ ID NO: 10/20
PDL1	아벨루맙, 미국 특허 번호 9,624,298, 다음과 같은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 갖는다.HC: SEQ ID NO: 24 LC: SEQ ID NO: 25
PDL1	ZKAB001(소카졸리맙)
PDL1	TQB2450(APL-502 또는 CBT-502)
PDL1	HLX20 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열, SEQ ID NO: 52, 56, 77, PCT 공보 번호 2018/080812 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 서열, SEQ ID NO: 65, 42, 71, PCT 공보 번호 2018/080812
PDL1	KN035(엔바폴리맙)는 미국 특허 제11,225,522호에서 Hu56V2로 기술된 나노바디로, VHH를 갖는다. SEQ ID NO: 34
PDL1	LY3434172
PDL1	Ly3300054(로다폴리맙), PCT 공보 번호 WO 2017/034916, 다음과 같은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 갖는다.HC: SEQ ID NO: 10 L: SEQ ID NO: 11
PDL1	LDP(레사벨리맙, ADG104), 중국 특허 번호 114225023, 다음과 같은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 갖는다.HC: SEQ ID NO: 10 LC: SEQ ID NO: 9

PDL1	EMB-09
PDL1	ABL501
PDL1	INBRX-105
PDL1	STI-3031(IMC-001), 미국 특허 번호 10,118,963, 다음과 같은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 갖는다.HC: SEQ ID NO: 1 LC: SEQ ID NO: 2
PDL1	BGB-A333(가리불리맙), 미국 특허 번호 11,512,132, 다음과 같은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 갖는다.HC: SEQ ID NO: 22 LC: SEQ ID NO: 23
PDL1	HLX301
PDL1	Y101D
PDL1	ES101
PDL1	IBI322
PDL1	VH: SEQ ID NO:46, 48, 50 또는 52, 미국 특허 번호 11,168,144 VL: VL: SEQ ID NO:58, 137 또는 12, 미국 특허 번호 11, 168,144
PDL1	VH: VH: SEQ ID NO:23, 124, 126, 127, 128, 130, 140 또는 145, 미국 특허 번호 11,208,486 VL: VL: SEQ ID NO:24 또는 125, 미국 특허 번호 11,208,486

[0207] 일부 양태에서, 표적 모이어티는 표 107에 명시된 항-PDL1 항체와 PDL1에 결합하기 위해 경쟁한다. 다른 양태에서, 표적 모이어티는 표 107에 명시된 항-PDL1 항체의 CDR 서열을 갖는 CDR을 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 모이어티는 표 107에 명시된 항-PDL1 항체의 6개의 CDR 서열 모두를 포함한다. 다른 구현예에서, 표적 모이어티는 적어도 표 107에 명시된 항-PDL1 항체의 중쇄 CDR 서열(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) 및 보편적 경쇄의 경쇄 CDR 서열을 포함한다. 다른 양태에서, 표적 모이어티는 표 107에 기재된 항-PDL1 항체의 VH의 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 모이어티는 표 107에 명시된 항-PDL1 항체의 VL의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 더 포함한다. 다른 구현예에서, 표적 모이어티는 범용 경쇄 VL 서열을 더 포함한다.

[0208] 일부 구현예에서, 표적 분자는 PD1이다. 아래의 표 108은 예를 들어, 본 개시의 인터페론 수용체 작용제에 사용하기 위해 표적 모이어티에 통합될 수 있는 표적 모이어티의 기반이 될 수 있는 예시적인 항-PD1 항체 및/또는 항체 서열을 제공한다.

표 108

[0209]

표 108 **예시적인 PD1 항체 및/또는 결합 서열**	
표적	**항체명 및/또는 결합 서열**
PD1	MDX-1106/BMS-936558(니볼루맙)은 WHO 약물 정보, 27권 제1호, 68-69페이지(2013)에 기술된 구조를 가진 인간 IgG4 mAb이며, 중쇄 및 경쇄 서열은 미국 공보 번호 20190270812A1의 도 7에 개시되어 있다. HC: SEQ ID NO: 23, 미국 공보 번호 US20190270812A1 LC: SEQ ID NO: 24, 미국 공보 번호 US20190270812A1
PD1	MK-3475(펨브롤리주맙)는 WHO 약물 정보, 27권 2호, 161-162쪽(2013)에 기술된 구조를 가진 인간화 IgG4 mAb이며, 중쇄 및 경쇄 서열은 미국 공개 번호 US20190270812A1의 도 6에 개시되어 있다.HC: SEQ ID NO: 21, 미국 공보 번호 US20190270812A1 LC: SEQ ID NO: 22, 미국 공보 번호 US20190270812A1
PD1	REGN2810(미국 공개 번호 20150203579에서 H4H7798N로 개시됨)HC: SEQ ID NO: 330, 미국 공보 번호. 20150203579 LC: SEQ ID NO: 20150203579의 SEQ ID NO:331
PD1	미국 특허 번호 11,034,765 B2의 다음 SEQ ID NO에 해당하는 CDR H1-H3 및 CDR L1-L3 서열을 갖는 항-PD1 항체: a) SEQ ID NO: 18, 19, 20, 21, 22, 및 23, 각각; b) SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27, 28, 및 29, 각각; c) SEQ ID NO: 30, 31, 32, 33, 34, 및 35, 각각; d) SEQ ID NO: 36, 37, 38, 39, 40, 및 41, 각각; e) SEQ ID NO: 42, 43, 44, 45, 46, 및 47, 각각; f) SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 및 53, 각각; g) SEQ ID NO: 54, 55, 56, 57, 58, 및 59, 각각; 그리고 h) SEQ ID NO: 60, 61, 62, 63, 64, 및 65, 각각

PD1	항-PD1 항체는 PCT 공보 WO2015112800A1의 표 1-3에 개시되어 있고, 다음 SEQ ID NO의 VH/VL 쌍을 갖는 항-PD1 항체를 포함하되 이에 국한되지 않는다. SEQ ID NO:2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 1 14/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/202, 218/202, 226/202, 234/202, 242/202, 250/202, 258/202, 266/202, 274/202, 282/202, 290/202, 298/186, 306/186 및 314/186, 미국 공보 WO2015112800A1
PD1	미국 특허 번호 10,294,299 B2에서 중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 대해 다음과 같은 SEQ ID NO 쌍을 갖는 것으로 개시된 항-PD1 항체:SEQ ID NO:164/178 SEQ ID NO:165/179 SEQ ID NO:166/180 SEQ ID NO:167/181 SEQ ID NO:168/182 SEQ ID NO:169/183 SEQ ID NO:170/184 SEQ ID NO:171/185 SEQ ID NO:172/186 SEQ ID NO:173/187 SEQ ID NO:174/188 SEQ ID NO:175/189 SEQ ID NO:176/190 SEQ ID NO:177/190
PD1	MEDI-0680 (AMP-514)
PD1	PDR001(스파르탈리주맙), 중쇄 및 경쇄 서열이 BAP049-Clone-E로 개시되어 있는 인간화 IgG4 mAb, 미국 특허 번호 9683048 B2 HC: SEQ ID NO: 91, 미국 특허 번호 9,683,048 LC: SEQ ID NO: 72, 미국 특허 번호 9,683,048
PD1	BGB-108
PD1	WO2008/156712에 기술된 h409A11 HC: SEQ ID NO: 31, PCT 공보 WO2008/156712 LC: SEQ ID NO: 36, PCT 공보 WO2008/156712
PD1	WO2008/156712에 기술된 h409A16 HC: SEQ ID NO: 31, PCT 공보 WO2008/156712 LC: SEQ ID NO: 37, PCT 공보 WO2008/156712
PD1	WO2008/156712에 기술된 h409A17 HC: SEQ ID NO: 31, PCT 공보 WO2008/156712 LC: SEQ ID NO: 38, PCT 공보 WO2008/156712
PD1	미국 특허 번호 7,488,802에 기술된 항-PD1 항체로, 중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 대해 다음과 같은 SEQ ID NO 쌍을 갖는다.SEQ ID NO:2/4 SEQ ID NO:6/8 SEQ ID NO:10/12 SEQ ID NO:14/16 SEQ ID NO:47/49
PD1	미국 특허 번호 7,521,051에 기술된 항-PD1 항체로 중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 대해 다음과 같은 SEQ ID NO 쌍을 갖는다. SEQ ID NO:2/4 SEQ ID NO:6/8 SEQ ID NO:10/12 SEQ ID NO:14/16 SEQ ID NO:47/49
PD1	미국 특허 번호 8,008,449에 기술된 항-PD1 항체로중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 대해 다음과 같은 SEQ ID NO 쌍을 갖는다. SEQ ID NO:1/8 SEQ ID NO:2/9 SEQ ID NO:3/10 SEQ ID NO:4/11 SEQ ID NO:5/12 SEQ ID NO:6/13 SEQ ID NO:7/14
PD1	미국 특허 번호 8,354,509에 기술된 항PD1 항체로, 중쇄 및 경쇄 전장 도메인에 대해 다음과 같은 SEQ ID NO 쌍을 갖는다.SEQ ID NO:31/36 SEQ ID NO:31/37 SEQ ID NO:31/38

PD1	미국 특허 번호 8,168,757에 기술된 항-PD1 항체로, 중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 대해 다음과 같은 SEQ ID NO 쌍을 갖는다.SEQ ID NO:4/5 SEQ ID NO:12/13 SEQ ID NO:18/19 SEQ ID NO:40/41 SEQ ID NO:47/48 SEQ ID NO:26/27 SEQ ID NO:34/35 SEQ ID NO:55/56 SEQ ID NO:67/68
PD1	PCT 공보 번호 WO2004/004771에 기술된 항-PD1 항체
PD1	PCT 공보 번호 WO2004/056875에 기술된 항-PD1 항체로, 중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 대해 다음과 같은 SEQ ID NO 쌍을 갖는다.SEQ ID NO:2/4 SEQ ID NO:6/8 SEQ ID NO:10/12 SEQ ID NO:14/16 SEQ ID NO:47/49
PD1	PCT 공보 번호 WO2004/072286에 기술된 항-PD1 항체
PD1	VH: SEQ ID NO: 25, 26, 27, 28, 또는 29, 미국 공보 US2011/0271358 VL: SEQ ID NO: 30, 31, 32, 또는 33, 미국 공보 US2011/0271358
PD1	SHR-1210(캠렐리주맙)은 PCT 공보 번호 WO 2015/085847에 기술되어 있고, 다음과 같은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 갖는다.HC: SEQ ID NO: 9 LC: SEQ ID NO: 10

[0210] 일부 양태에서, 표적 모이어티는 표 108에 명시된 항-PD1 항체와 PD1에 결합하기 위해 경쟁한다. 다른 양태에서, 표적 모이어티는 표 108에 명시된 항-PD1 항체의 CDR 서열을 갖는 CDR을 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 모이어티는 표 108에 명시된 항-PD1 항체의 6개의 CDR 서열 모두를 포함한다. 다른 구현예에서, 표적 모이어티는 적어도 표 108에 명시된 항-PD1 항체의 중쇄 CDR 서열(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) 및 보편적 경쇄의 경쇄 CDR 서열을 포함한다. 다른 양태에서, 표적 모이어티는 표 108에 기재된 항-PD1 항체의 VH의 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 모이어티는 표 108에 명시된 항-PD1 항체의 VL의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 더 포함한다. 다른 구현예에서, 표적 모이어티는 범용 경쇄 VL 서열을 더 포함한다.

[0211] 표적 분자가 체크포인트 억제제인 경우, 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제 표적 모이어티는 리간드-수용체 결합을 차단하지 않거나 잘 차단하지 못한다. 비차단 또는 저차단 항-PD1 항체의 예로는 VH/VL 아미노산 서열 SEQ ID NO:2/10를 갖는 항체가 있다. PCT 공보 번호 WO2015/112800A1; SEQ ID NO: 16/17, 미국 특허 번호 11,034,765 B2; SEQ ID NO: 164/178, 165/179, 166/180, 167/181, 168/182, 169/183, 170/184, 171/185, 172/186, 173/187, 174/188, 175/189, 176/190, 177/190, 미국 특허 번호 10,294,299 B2 비차단 또는 저차단 항-LAG3 항체의 예로는 미국 공보 US2022/0056126A1의 SEQ ID NO: 23/24, 3/4 및 11/12에 해당하는 VH/VL 아미노산 서열을 갖는 항체가 있다.

[0212] IFN 수용체 작용제에 의해 표적화될 수 있는 추가 표적 분자는 아래 표 1에 공개되어 있으며, 특히 표 1, Hafeez 외, 2020, Molecules 25:4764, doi:10.3390/molecules25204764에서 확인할 수 있다. Hafeez 외의 표 1은 여기에 전체 내용을 참조하여 통합되어 있다.

[0213] ### 6.8. 표적 모이어티 형식

[0214] 특정 양태에서, 본 개시의 IFN 수용체 작용제의 표적 모이어티는 항원 결정 인자에 대한 특이적 결합을 유지하는 임의의 유형의 항체 또는 그 단편일 수 있다. 일 구현예에서, 표적 모이어티는 면역글로불린 분자 또는 이의 단편, 특히 IgG 클래스 면역글로불린 분자, 보다 구체적으로는 IgG_1 또는 IgG_4 면역글로불린 분자이다. 항체 단편에는 V_H 단편, V_L 단편, Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, scFv 단편, Fv 단편, 미니바디, 디아바디, 트리바디, 테트라바디가 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

[0215] #### 6.8.1. Fab

[0216] Fab 도메인은 전통적으로 파파인과 같은 효소를 사용하여 면역글로불린 분자의 단백질 분해 절단에 의해 생성되었다. Fab 도메인은 임의의 적합한 종 유래의 불변 도메인 및 가변 영역 서열을 포함할 수 있으며, 따라서

뮤린, 키메라, 인간 또는 인간화된 것일 수 있다.

[0217] Fab 도메인은 전형적으로 VL 도메인에 부착된 CL 도메인과 쌍을 형성하는 VH 도메인에 부착된 CH1 도메인을 포함한다. 야생형 면역글로불린에서, VH 도메인은 VL 도메인과 쌍을 형성하여 Fv 영역을 구성하고, CH1 도메인은 CL 도메인과 쌍을 형성하여 결합 부위를 추가로 안정화시킨다. 2개의 불변 도메인 사이의 이황화 결합은 Fab 도메인을 추가로 안정화시킬 수 있다.

[0218] 본 개시의 IFN 수용체 작용제의 경우, 특히 표적 모이어티의 경쇄가 일반적이거나 보편적인 경쇄가 아닌 경우, 동일한 표적 모이어티에 속한 Fab 도메인의 올바른 결합을 허용하고 다른 표적 모이어티에 속한 Fab 도메인의 비정상적인 쌍을 최소화하기 위해 Fab 이종이량체화 전략을 사용하는 것이 유리하다. 예를 들어, 아래 표 109에서 나타낸 Fab 이종이량체화 전략을 사용할 수 있다:

표 109

[0219]

표 109
Fab 이종이량체화 전략

전략	VH	CH1	VL	CL	참조
CrossMabCH1-CL	WT	CL 도메인	WT	CH1 도메인	Schaefer 외, 2011, Cancer Cell 2011; 20:472-86; PMID:22014573.
직교 Fab VHVRD1CH1CRD2 - VLVRD1CλCRD2	39K, 62E	H172A, F174G	1R, 38D, (36F)	L135Y, S176W	Lewis 외, 2014, Nat Biotechnol 32:191-8
직교 Fab VHVRD2CH1wt - VLVRD2CλwT	39Y	WT	38R	WT	Lewis 외, 2014, Nat Biotechnol 32:191-8
TCR CαCβ	39K	TCR Cα	38D	TCR Cβ	Wu 외, 2015, MAbs 7:364-76
CR3	WT	T192E	WT	N137K, S114A	Golay 외, 2016, J Immunol 196:3199-211
MUT4	WT	L143Q, S188V	WT	V133T, S176V	Golay 외, 2016, J Immunol 196:3199-211
DuetMab	WT	F126C	WT	S121C	Mazor 외, 2015, MAbs 7:377-89; Mazor 외, 2015, MAbs 7:461-669.
교환된 도메인	WT	CH3 + 놉 또는 홀 돌연변이	WT	CH3 + 홀 또는 놉 돌연변이	Wozniak-Knopp 외, 2018, PLoSONE13(4):e0195442

[0220] 따라서, 특정 구현예에서, Fab의 두 폴리펩타이드 사이의 올바른 결합은 예를 들어, WO 2009/080251에 기술된 바와 같이, Fab의 VL 및 VH 도메인을 서로 교환하거나 CH1 및 CL 도메인을 서로 교환함으로써 촉진된다.

[0221] 올바른 Fab 쌍 형성은 또한 Fab의 CH1 도메인에 하나 이상의 아미노산 변형 및 CL 도메인에 하나 이상의 아미노산 변형을 도입하고/하거나 VH 도메인에 하나 이상의 아미노산 변형 및 VL 도메인에 하나 이상의 아미노산 변형을 도입함으로써 촉진될 수 있다. 변형되는 아미노산은 전형적으로 Fab 구성요소가 다른 Fab의 구성요소보다 서로 우선적으로 쌍을 형성하도록, VH:VL 및 CH1:CL 계면의 일부이다.

[0222] 일 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 잔기의 Kabat 번호 지정에 의해 표시된 바와 같이 가변(VH, VL) 및 불변(CH1, CL) 도메인의 보존된 프레임워크 잔기로 제한된다. 문헌[Almagro, 2008, Frontiers In Bioscience 13:1619-1633]은 Kabat, Chothia 및 IMGT 넘버링 체계에 기초하여 프레임워크 잔기의 정의를 제공한다.

[0223] 일 구현예에서, VH 및 CH1 및/또는 VL 및 CL 도메인에 도입된 변형은 서로 상보적이다. 중쇄 및 경쇄 계면에서의 상보성은 입체 및 소수성 접촉, 정전기/전하 상호 작용 또는 다양한 상호 작용의 조합에 기초하여 달성될 수 있다. 단백질 표면 사이의 상보성은 문헌에서 자물쇠와 열쇠 맞춤, 놉과 홀, 돌기와 공동, 기증자와 수용체 등의 용어로 광범위하게 설명되며, 이는 모두 상호 작용하는 두 표면 사이의 구조적, 화학적 일치의 특성을 의미한다.

[0224] 일 구현예에서, 하나 이상의 도입된 변형은 Fab 구성 요소의 계면에 새로운 수소 결합을 도입한다. 일 구현예에

서, 하나 이상의 도입된 변형은 Fab 구성 요소의 계면에 새로운 염 다리를 도입한다. 예시적인 치환은 WO 2014/150973 및 WO 2014/082179에 기재되어 있으며, 이들의 내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0225] 일부 구현예에서, Fab 도메인은 CH1 도메인에서 192E 치환과 CL 도메인에서 114A 및 137K 치환으로 구성되며, 이는 CH1 및 CL 도메인 사이에 염-다리를 도입한다(예: Golay 외, 2016, J Immunol 196:3199-211 참조).

[0226] 일부 구현예에서, Fab 도메인은 CH1 도메인에서 143Q 및 188V 치환과 CL 도메인에서 113T 및 176V 치환으로 구성되며, 이는 CH1 및 CL 도메인 사이의 소수성 및 극성 접촉 영역을 교환하는 역할을 한다(예: Golay 외, 2016, J Immunol 196:3199-211 참조).

[0227] 일부 구현예에서, Fab 도메인은 Fab 도메인의 올바른 조립을 촉진하는 직교 Fab 계면을 도입하기 위해 VH, CH1, VL, CL 도메인의 일부 또는 전체에 변형을 포함할 수 있다(Lewis 외, 2014 Nature Biotechnology 32:191-198). 일 구현예에서, 39K, 62E 변형은 VH 도메인에 도입되고, H172A, F174G 변형은 CH1 도메인에 도입되며, 1 R, 38D, (36F) 변형은 VL 도메인에 도입되고, L135Y, S176W 변형은 CL 도메인에 도입된다. 다른 구현예에서, 39Y 변형은 VH 도메인에 도입되고 38R 변형은 VL 도메인에 도입된다.

[0228] Fab 도메인은 또한 천연 CH1:CL 이황화 결합을 조작된 이황화 결합으로 대체하도록 변형되어, 이를 통해 Fab 구성요소 쌍 형성의 효율을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 이황화 결합은 CH1 도메인에 126C를 도입하고 CL 도메인에 121C를 도입하여 도입할 수 있다(예: Mazor 외, 2015, MAbs 7:377-89 참조).

[0229] Fab 도메인은 또한 CH1 도메인 및 CL 도메인을 올바른 조립을 촉진하는 대안적인 도메인으로 대체함으로써 변형될 수 있다. 예를 들어, Wu 외, 2015, MAbs 7:364-76에서는 CH1 도메인을 T 세포 수용체의 불변 도메인으로 치환하고 CL 도메인을 T 세포 수용체의 b 도메인으로 치환하며, 이러한 도메인 치환을 VL 도메인에 38D 변형을, VH 도메인에 39K 변형을 도입하여 VL과 VH 도메인 간의 추가적인 전하-전하 상호작용과 결합하는 방법을 설명한다.

[0230] 올바른 VH-VL 쌍 형성을 촉진하기 위해 Fab 이종이량체화 전략을 사용하는 대신 또는 이에 추가하여, 본 개시의 IFN 수용체 작용제에서 각각의 고유한 ABD에 대해 공통 경쇄(범용 경쇄라고도 함)의 VL을 사용할 수 있다. 다양한 구현예에서, 본 명세서에 기술된 바와 같이 공통 경쇄를 사용하면 원래의 동족 VL을 사용하는 것에 비해 IFN 수용체 작용제에서 부적절한 종의 수를 줄일 수 있다. 다양한 구현예에서, ABD의 VL 도메인은 공통 경쇄를 포함하는 단일특이적 항체로부터 확인된다. 다양한 구현예에서, IFN 수용체 작용제에 있는 ABD의 VH 영역은 제한된 인간 경쇄 레퍼토리 또는 단일 인간 경쇄를 발현하도록 이전에 조작된 마우스 B 세포 내에서 생체 내에서 재배열된 인간 중쇄 가변 유전자 절편을 포함하고, 관심 항원에 대한 노출에 반응하여 하나 또는 2개의 가능한 인간 VL 중 하나에 상응하는 복수의 인간 VH를 포함하는 항체 레퍼토리, 여기서 관심 항원에 특정한 항체 레퍼토리를 생성하는 인간 중쇄를 포함하고 있다. 공통 경쇄는 재 배열된 인간 Vκ1-39Jκ5 서열 또는 재 배열된 인간 Vκ3-20Jκ1 서열에서 파생된 것으로, 신체적 돌연변이(예: 친화성 성숙) 버전이 포함된다. 예를 들어, 미국 특허 번호 10,412,940을 참조한다.

[0231] 6.8.2. scFv

[0232] 단일 사슬 Fv 또는 "scFv" 항체 단편은 단일 폴리펩타이드 사슬에 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하고, 단일 사슬 폴리펩타이드로 발현될 수 있으며, 유래된 온전한 항체의 특이성을 유지한다. 일반적으로, scFv 폴리펩타이드는 scFv가 표적 결합을 위한 원하는 구조를 형성하게 하는 VH 도메인과 VL 도메인 사이의 폴리펩타이드 링커를 추가로 포함한다. scFv의 VH 및 VL 사슬을 연결하는 데 적합한 링커의 예는 섹션 6.6에서 식별된 비절단성 링커이다.

[0233] 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 scFv는, *예를 들어*, 폴리펩타이드의 N-말단 및 C-말단에 대해 어느 순서로든 VL 및 VH 가변 영역을 가질 수 있으며, scFv는 VL-링커-VH를 포함할 수 있거나 VH-링커-VL을 포함할 수 있다.

[0234] scFv는 임의의 적합한 종, 예컨대, 뮤린, 인간 또는 인간화 VH 및 VL 서열 유래의 VH 및 VL 서열을 포함할 수 있다.

[0235] scFv-인코딩 핵산을 생성하기 위해, VH 및 VL-인코딩 DNA 단편은 링커를 인코딩하는 다른 단편, 예를 들어 섹션 6.6에 기술된 링커 중 하나를 인코딩하는 다른 단편에 작동적으로 연결된다(일반적으로 아미노산 글리신 및 세린을 함유하는 서열의 반복, 예를 들어 아미노산 서열 (Gly4~Ser)3(SEQ ID NO: 182)). 따라서 VH 및 VL 서열은 VL 및 VH 영역이 유연한 링커에 의해 연결된 연속된 단일 사슬 단백질로 발현될 수 있다(예를 들어, Bird 외,

1988, Science 242:423-426; Huston 외, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty 외, 1990, Nature 348:552-554).

[0236] **6.9. Fc 영역**

[0237] 본 개시의 IFN 수용체 작용제는 전형적으로 Fc 영역을 형성하기 위해 결합하는 한 쌍의 Fc 도메인을 포함한다. 천연 항체에서, Fc 영역은 N-말단에 힌지 영역을 포함하여 불변 도메인을 형성한다. 본 개시내용 전반에 걸쳐, Fc 도메인에 대한 언급은 달리 명시되지 않는 한 N-말단에 힌지 도메인이 있는 Fc 도메인을 포괄한다.

[0238] Fc 도메인은 ABD 또는 이의 성분에 작동 가능하게 연결된 임의의 적합한 종으로부터 유래될 수 있다. 일 구현예에서, Fc 도메인은 인간 Fc 도메인에서 유래된다. 바람직한 구현예에서, 표적 모이어티 또는 이의 성분은 IgG Fc 분자에 융합된다. 표적 모이어티 또는 성분은 IgG Fc 도메인의 N-말단이나 C-말단 또는 둘 모두에 융합될 수 있다.

[0239] Fc 도메인은 IgA(하위클래스 lgA1 및 lgA2 포함), IgD, IgE, IgG(하위클래스 lgG1, lgG2, lgG3 및 lgG4 포함) 및 IgM을 포함하는 임의의 적합한 항체 클래스로부터 유래될 수 있다. 일 구현예에서, Fc 도메인은 lgG1, lgG2, lgG3 또는 lgG4에서 유래된다. 일 구현예에서, Fc 도메인은 lgG1에서 유래된다. 일 구현예에서, Fc 도메인은 lgG4에서 유래된다. IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4 유래의 Fc 도메인의 예시적인 서열은 하기 표 110에 제공되어 있다.

표 110

[0240] 표 110

Fc 서열

Fc	서열	SEQ ID NO
hIgG1 Fc (UniprotKB P01857-1의 아미노산 99-330)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	410
hIgG2 Fc (UniprotKB P01859-1의 아미노산 99-326)	ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	411
hIgG3 Fc(UniprotKB P01860-1의 아미노산 99-377)	ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK	412
hIgG4 Fc(UniprotKB P01861-1의 아미노산 99-327)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	413

[0241] 일부 양태에서, Fc 도메인은 적어도 약 90 %, 적어도 약 91 %, 적어도 약 92 %, 적어도 약 93 %, 적어도 약 94 %, 적어도 약 95 %, 적어도 약 96 %, 적어도 약 97 %, 적어도 약 98 %, 적어도 약 99 % 또는 100 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 SEQ ID NO:410에 포함하여 구성된다. Fc 도메인이 SEQ ID NO:410에 대한 서열 동일성이 90 % 이상이고 서열 동일성이 100 % 미만인 경우 (예: SEQ ID NO:410과 90 %~99 %의 서열 동일성), Fc 도메인은 또한 본 명세서에 기술된 하나 이상의 아미노산 치환, 예를 들어 이펙터 기능을 감소시키는 하나 이상의 치환(예를 들어, 섹션 6.9.1에 기술된 바와 같이) 및/또는 Fc 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 치환(예를 들어, 섹션 6.9.2에 기술된 바와 같이)을 포함할 수도 있다.

[0242] 일부 양태에서, Fc 도메인은 적어도 약 90 %, 적어도 약 91 %, 적어도 약 92 %, 적어도 약 93 %, 적어도 약 94 %, 적어도 약 95 %, 적어도 약 96 %, 적어도 약 97 %, 적어도 약 98 %, 적어도 약 99 % 또는 100 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 SEQ ID No:411에 포함하여 구성된다. Fc 도메인이 SEQ ID NO:411에 대한 서열 동일성이 90 % 이상이고 서열 동일성이 100 % 미만인 경우 (예: SEQ ID NO:411과 90 %~99 %의 서열 동일성), Fc 도메인은 또한 본 명세서에 기술된 하나 이상의 아미노산 치환, 예를 들어 이펙터 기능을 감소시키는 하나 이상의 치환(예를 들어, 섹션 6.9.1에 기술된 바와 같이) 및/또는 Fc 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 치환(예를

들어, 섹션 6.9.2에 기술된 바와 같이)을 포함할 수도 있다.

[0243] 일부 양태에서, Fc 도메인은 적어도 약 90 %, 적어도 약 91 %, 적어도 약 92 %, 적어도 약 93 %, 적어도 약 94 %, 적어도 약 95 %, 적어도 약 96 %, 적어도 약 97 %, 적어도 약 98 %, 적어도 약 99 % 또는 100 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 SEQ ID No:412에 포함하여 구성된다. Fc 도메인이 SEQ ID NO:412에 대한 서열 동일성이 90 % 이상이고 서열 동일성이 100 % 미만인 경우 (예: SEQ ID NO:412과 90 %~99 %의 서열 동일성), Fc 도메인은 또한 본 명세서에 기술된 하나 이상의 아미노산 치환, 예를 들어 이펙터 기능을 감소시키는 하나 이상의 치환(예를 들어, 섹션 6.9.1에 기술된 바와 같이) 및/또는 Fc 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 치환(예를 들어, 섹션 6.9.2에 기술된 바와 같이)을 포함할 수도 있다.

[0244] 일부 양태에서, Fc 도메인은 적어도 약 90 %, 적어도 약 91 %, 적어도 약 92 %, 적어도 약 93 %, 적어도 약 94 %, 적어도 약 95 %, 적어도 약 96 %, 적어도 약 97 %, 적어도 약 98 %, 적어도 약 99 % 또는 100 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 SEQ ID No:413에 포함하여 구성된다. Fc 도메인이 SEQ ID NO:413에 대한 서열 동일성이 90 % 이상이고 서열 동일성이 100 % 미만인 경우 (예: SEQ ID NO:413과 90 %~99 %의 서열 동일성), Fc 도메인은 또한 본 명세서에 기술된 하나 이상의 아미노산 치환, 예를 들어 이펙터 기능을 감소시키는 하나 이상의 치환(예를 들어, 섹션 6.9.1에 기술된 바와 같이) 및/또는 Fc 이종이량체화를 촉진하는 하나 이상의 치환(예를 들어, 섹션 6.9.2에 기술된 바와 같이)을 포함할 수도 있다.

[0245] Fc 영역 내 2개의 Fc 도메인은 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 네이티브 항체에서 Fc 도메인은 일반적으로 동일하지만, 다중 특이적 결합 분자, 예를 들어 본 개시의 IFN 수용체 작용제 및 이들의 활성화에 의해 생성되는 MBM을 생산하기 위한 목적으로, Fc 도메인은 아래 섹션 6.9.2에 설명된 바와 같이 이종이량체화를 허용하기 위해 유리하게 다를 수 있다.

[0246] 천연 항체에서, IgA, IgD 및 IgG의 중쇄 Fc 도메인은 2개의 중쇄 불변 도메인(CH2 및 CH3)으로 구성되고 IgE 및 IgM의 중쇄 Fc 도메인은 3개의 중쇄 불변 도메인(CH2, CH3 및 CH4)으로 구성된다. 이들은 이량체화되어 Fc 영역을 생성한다.

[0247] 본 개시의 IFN 수용체 작용제에서, Fc 영역 및/또는 그 내의 Fc 도메인은 하나 이상의 상이한 항체 클래스, 예를 들어 하나, 둘 또는 셋의 상이한 클래스의 중쇄 불변 도메인을 포함할 수 있다.

[0248] 일 구현예에서, Fc 영역은 IgG1에서 유래된 CH2 및 CH3 도메인을 포함한다.

[0249] 하나의 구현예에서 Fc 영역은 lgG2로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인을 포함한다.

[0250] 하나의 구현예에서 Fc 영역은 lgG3으로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인을 포함한다.

[0251] 하나의 구현예에서 Fc 영역은 lgG4로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인을 포함한다.

[0252] 하나의 구현예에서 Fc 영역은 IgM으로부터의 CH4 도메인을 포함한다. IgM CH4 도메인은 전형적으로 CH3 도메인의 C-말단에 위치한다.

[0253] 일 구현예에서, Fc 영역은 IgG로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인 및 IgM으로부터 유래된 CH4 도메인을 포함한다.

[0254] 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 대한 Fc 영역을 생성하는데 사용하기 위한 중쇄 불변 도메인은 전술한 자연적으로 발생하는 불변 도메인의 변이체를 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 그러한 변이체는 야생형 불변 도메인과 비교하여 하나 이상의 아미노산 변이를 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 본 개시의 Fc 영역은 야생형 불변 도메인과 서열이 다른 적어도 하나의 불변 도메인을 포함한다. 변이체 불변 도메인이 야생형 불변 도메인보다 더 길거나 더 짧을 수 있다고 이해될 것이다. 바람직하게는 변이체 불변 도메인은 야생형 불변 도메인과 적어도 60 % 동일하거나 유사하다. 또 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 70 % 동일하거나 유사하다. 또 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 80 % 동일하거나 유사하다. 또 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 90 % 동일하거나 유사하다. 또 다른 예에서 변이체 불변 도메인은 적어도 95 % 동일하거나 유사하다.

[0255] IgM 및 IgA는 공통 H2L2 항체 단위의 공유 멀티머로서 인간에서 발생한다. IgM은 J-사슬에 통합되었을 때 오량체로, 또는 J-사슬이 결여되었을 때 육량체로 발생한다. IgA는 단량체 및 이량체 형태로 발생한다. IgM 및 IgA의 중쇄는 테일피스(tailpiece)로 알려진 C-말단 불변 도메인으로 18개의 아미노산 연장부를 갖는다. 테일피스는 중합체의 중쇄 사이에 이황화 결합을 형성하는 시스테인 잔기를 포함하며, 중합에서 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 테일피스는 또한 글리코실화 부위를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 개시의 IFN 수용체 작용제는 테일 피스를 포함하지 않는다.

[0256] 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 통합되는 Fc 도메인은 단백질의 기능적 특성을 변경하는 하나 이상의 변형, 예를 들어 FcRn 또는 백혈구 수용체와 같은 Fc 수용체에 대한 결합, 보체와의 결합, 변형된 이황화 결합 구조 또는 변형된 당화 패턴을 포함할 수 있다. 이펙터 기능을 변경시키는 예시적인 Fc 변형은 섹션 6.9.1에 기재되어 있다.

[0257] 예를 들어, 동일한 Fc 도메인보다 동일하지 않은 Fc 도메인을 우선적으로 쌍을 이루는 이종이량체화를 허용하는 등 비대칭 IFN 수용체 작용제의 제조 가능성을 개선하는 변형을 포함하도록 Fc 도메인을 변경할 수도 있다. 이종이량체는 서로 다른 폴리펩타이드 성분이 서열이 다른 Fc 도메인을 포함하는 Fc 영역에 의해 서로 연결된 IFN 수용체 작용제를 생산할 수 있게 해준다. 이종이량체화 전략의 예는 섹션 6.9.2에 예시되어 있다.

[0258] 상기 언급된 임의의 변형은 원하는 기능적 특성을 달성하기 위해 임의의 적절한 방식으로 결합될 수 있으며 및/또는 IFN 수용체 작용제의 특성을 변경하기 위해 다른 변형과 결합될 수 있음을 이해할 것이다.

[0259] **6.9.1. 변경된 이펙터 기능을 갖는 Fc 도메인**

[0260] 일부 구현예에서, Fc 도메인은 Fc 수용체에 대한 결합 및/또는 이펙터 기능을 감소시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다.

[0261] 특정 구현예에서, Fc 수용체는 Fcɣ 수용체이다. 일 구현예에서, Fc 수용체는 인간 Fc 수용체이다. 일 구현예에서, Fc 수용체는 활성화 Fc 수용체이다. 구체적인 구현예에서, Fc 수용체는 활성화 인간 Fcɣ 수용체, 더 구체적으로 인간 FcɣRIIIa, FcɣRI 또는 FcɣRIIA, 가장 구체적으로 인간 FcɣRIIIa이다. 일 구현예에서, 이펙터 기능은 보체 의존성 세포독성(CDC), 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC), 항체-의존성 세포 식세포작용(ADCP), 및 사이토카인 분비의 군으로부터 선택되는 하나 이상이다. 특정 구현예에서, 이펙터 기능은 ADCC이다.

[0262] 일 구현예에서, Fc 도메인(예를 들어, IFN 수용체 작용제 반쪽 항체의 Fc 도메인) 또는 Fc 영역(예를 들어, 결합하여 Fc 영역을 형성할 수 있는 IFN 수용체 작용제의 하나 또는 양쪽 Fc 도메인)은 E233, L234, L235, N297, P331 및 P329(Kabat EU 색인에 따른 번호) 그룹으로부터 선택된 위치에서 아미노산 치환을 구성한다. 보다 구체적인 구현예에서, Fc 도메인 또는 Fc 영역은 L234, L235 및 P329(Kabat EU 인덱스에 따른 넘버링)의 군으로부터 선택되는 위치에 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인 또는 Fc 영역은 아미노산 치환 L234A 및 L235A(Kabat EU 인덱스에 따른 넘버링)를 포함한다. 그러한 일 구현예에서, Fc 도메인 또는 영역은 Igd Fc 도메인 또는 영역, 특히 인간 Igd Fc 도메인 또는 영역이다. 일 구현예에서, Fc 도메인 또는 Fc 영역은 위치 P329에 아미노산 치환을 포함한다. 보다 구체적인 구현예에서, 아미노산 치환은 P329A 또는 P329G, 특히 P329G(Kabat EU 인덱스에 따른 넘버링)이다. 일 구현예에서, Fc 도메인 또는 Fc 영역은 위치 P329에 아미노산 치환 및 E233, L234, L235, N297 및 P331(Kabat EU 색인에 따른 번호)로부터 선택되는 위치에 추가 아미노산 치환을 포함한다. 보다 구체적인 구현예에서, 추가 아미노산 치환은 E233P, L234A, L235A, L235E, N297A, N297D 또는 P331S이다. 특정 구현예에서, Fc 도메인 또는 Fc 영역은 위치 P329, L234 및 L235(Kabat EU 인덱스에 따른 넘버링)에 아미노산 치환을 포함한다. 보다 특정한 구현예에서, Fc 도메인은 아미노산 돌연변이 L234A, L235A 및 P329G("P329G LALA", "PGLALA" 또는 "LALAPG")를 포함한다.

[0263] 전형적으로, 동일한 하나 이상의 아미노산 치환이 Fc 영역의 2개 Fc 도메인 각각에 존재한다. 따라서, 특정 구현예에서, Fc 영역의 각 Fc 도메인은 아미노산 치환 L234A, L235A 및 P329G(카바트 EU 인덱스 넘버링)를 포함한다. Fc 영역의 각 제1 및 제2 Fc 도메인에서, 위치 234의 류신 잔기는 알라닌 잔기(L234A), 위치 235의 류신 잔기는 알라닌 잔기(L235A) 및 위치 329의 프롤린 잔기는 글리신 잔기(P329G)로 대체된다(Kabat EU 색인에 따른 번호).

[0264] 일 구현예에서, Fc 도메인은 IgG1 Fc 도메인, 특히 인간 IgG1 Fc 도메인이다. 일부 구현예에서, IgG1 Fc 도메인은 D265A, N297A 돌연변이(EU 번호)를 포함하여 이펙터 기능을 감소시킨 변이체 IgG1이다.

[0265] 또 다른 구현예에서, Fc 도메인은 Fc 수용체에 대한 결합이 감소된 IgG4 Fc 도메인이다. Fc 수용체에 대한 결합이 감소된 예시적인 IgG4 Fc 도메인은 아래 표 111에서 선택된 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, Fc 도메인은 하기에 나타낸 서열의 굵은 글씨 부분만 포함한다.

표 111

[0266]

표 111		
Fc 도메인	서열	SEQ ID NO:

SEQ ID NO:1, WO2014/121087	Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys	313
SEQ ID NO:2, WO2014/121087	Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	314
SEQ ID NO:30, WO2014/121087	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val **Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys**	315

SEQ ID NO:31, WO2014/121087	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val **Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys**	316
WO2014/121087의 SEQ ID NO:37	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val **Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys**	317
WO2014/121087의 SEQ ID NO:38	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val **Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys**	409

[0267] 특정 구현예에서, 감소된 이펙터 기능을 갖는 IgG4는 아미노산 서열을 갖는 WO2014/121087의 SEQ ID NO:31의 굵은체 부분(본 명세서에서 때때로 IgG4s 또는 hIgG4s로 지칭)을 포함하며, 아미노산 서열을 갖는다.

[0268] ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 414).

[0269] 이종이량체 Fc 영역에 대해, 상기에 기술된 변이체 IgG4 Fc 서열의 조합, 예를 들어, WO2014/121087호의 SEQ ID NO:30의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인(또는 이의 볼드체 부분) 및 WO2014/121087호의 SEQ ID NO:37의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인(또는 이의 볼드체 부분)을 포함하는 Fc 영역 또는 WO2014/121087호의 SEQ ID NO:31의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인(또는 이의 볼드체 부분) 및 WO2014/121087호의 SEQ ID NO:38의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인(또는 이의 볼드체 부분)을 포함하는 Fc 영역을 혼입하는 것이 가능하다.

[0270] **6.9.2. Fc 이종이량체화 변이체**

[0271] 특정 IFN 수용체 작용제는 네이티브 면역글로불린과 달리 동일하지 않은 N-말단 또는 C-말단 영역에 작동 가능하게 연결된 두 개의 Fc 도메인 사이의 이량체화를 수반한다. Fc 영역을 형성하는 2개의 Fc 도메인의 불충분한 이종이량체화는 원하는 이종이량체 분자의 수율을 증가시키는 데 장애물일 될 수 있고 정제에 대한 난제를 나타낸다. 예를 들어, 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 존재할 수 있는 Fc 도메인의 이량체화를 향상하기 위해 당업자가 이용할 수 있는 다양한 접근법이 사용될 수 있는데, 예를 들어, EP 1870459A1, 미국 특허 제1870459A1호에서 개시된 바와 같이. 5,582,996; 미국 특허 5,731,168; 미국 특허 5,910,573; 미국 특허 5,932,448; 미국 특허 6,833,441; 미국 특허 7,183,076; 미국 특허 출원 공개 번호 2006204493A1; 및 PCT 공개 번호 WO 2009/089004A1에 공개되어 있다.

[0272] 일부 구현예에서, 본 개시는 Fc 이종이량체, 즉 이종, 비동일 Fc 도메인을 포함하는 Fc 영역을 포함하는 IFN 수용체 작용제를 제공한다. 일반적으로, Fc 이종이량체의 각각의 Fc 도메인은 항체의 CH3 도메인을 포함한다. CH3 도메인은 임의의 동종형, 종류 또는 하위종류 및 바람직하게는 이전의 섹션에 기재된 것과 같은 IgG(lgG1, lgG2, lgG3 및 lgG4) 종류의 항체의 불변 영역으로부터 유래된다.

[0273] CH3 도메인에서 두 개의 서로 다른 중쇄를 이종이량체화하면 원하는 IFN 수용체 작용제가 생성되는 반면, 동일한 중쇄를 동종이량체화하면 원하는 IFN 수용체 작용제의 수율이 감소한다. 따라서, 바람직한 구현예에서, 본 개시의 IFN 수용체 작용제를 형성하기 위해 결합하는 폴리펩타이드는 변형되지 않은 Fc 도메인에 비해 이종이량체 결합을 선호하는 변형을 갖는 CH3 도메인을 포함할 것이다.

[0274] 구체적인 구현예에서, Fc 이종이량체의 형성을 촉진하는 상기 변형은 Fc 도메인 중 하나에 "놉" 변형을 포함하고 다른 Fc 도메인에 "홀" 변형을 포함하는, 소위 "놉-인투-홀" 또는 "놉-인-홀" 변형이다. 노브-인-홀 기술은 미국 특허 5,731,168, 미국 특허 번호 7,695,936, Ridgway 외, 1996, Prot Eng 9:617-621 및 Carter, 2001, Immunol Meth 248:7-15에 기술되어 있다. 일반적으로, 방법은 제1 폴리펩타이드의 계면에 있는 돌기("놉") 및 제2 폴리펩타이드의 계면에서 상응하는 공동("홀")을 도입하여, 돌기가 이종이량체 형성을 촉진하고 동종이량체 형성을 방해하기 위해 공동에 위치될 수 있도록 하는 것을 수반한다. 돌기는 제1 폴리펩타이드의 계면에서 작은 아미노산 측쇄를 더 큰 측쇄(예: 티로신 또는 트립토판)로 대체하여 구성된다. 큰 아미노산 측쇄를 작은 아미노산 측쇄(예: 알라닌 또는 트레오닌)로 대체함으로써 돌기와 동일하거나 유사한 크기의 보상 공동이 제2 폴리펩타이드의 계면에 만들어진다.

[0275] 따라서 일부 구현예에서, Fc 도메인의 제1 서브유닛의 CH3 도메인에 있는 아미노산 잔기는 더 큰 측쇄 부피를 갖는 아미노산 잔기로 대체되어, 이를 통해 제2 서브유닛의 CH3 도메인 내 공동에 위치할 수 있는 제1 서브유닛의 CH3 도메인 내 돌기를 생성하고, Fc 도메인의 제2 서브유닛의 CH3 도메인에 있는 아미노산 잔기는 더 작은 측쇄 부피를 갖는 아미노산 잔기로 대체되어, 이를 통해 제1 서브유닛의 CH3 도메인 내 돌기가 위치할 수 있는 제2 서브유닛의 CH3 도메인 내 공동을 생성한다. 바람직하게는 더 큰 측쇄 부피를 갖는 상기 아미노산 잔기는 아르기닌(R), 페닐알라닌(F), 타이로신(Y), 및 트립토판(W)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는 더 작은 측쇄 부피를 갖는 상기 아미노산 잔기는 알라닌(A), 세린(S), 트레오닌(T), 및 발린(V)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 돌기와 공동은 부위 특이적 돌연변이 유발 또는 펩타이드 합성과 같이 폴리펩타이드를 코딩하는 핵산을 변경하여 만들 수 있다. 예시적인 치환은 Y470T이다.

[0276] 그러한 구체적인 구현예에서, 제1 Fc 도메인에서 위치 366의 트레오닌 잔기는 트립토판 잔기로 대체되고

(T366W), Fc 도메인에서 위치 407의 타이로신 잔기는 발린 잔기로 대체되며(Y407V) 선택적으로 위치 366의 트레오닌 잔기는 세린 잔기로 대체되고(T366S) 위치 368의 류신 잔기는 알라닌 잔기로 대체된다(L368A)(Kabat EU 색인에 따른 번호). 추가 구현예에서, 제1 Fc 도메인에서 추가적으로 위치 354의 세린 잔기는 시스테인 잔기로 대체되거나(S354C) 위치 356의 글루탐산 잔기는 시스테인 잔기로 대체되고(E356C)(특히 위치 354의 세린 잔기는 시스테인 잔기로 대체됨), 제2 Fc 도메인에서 추가적으로 위치 349의 타이로신 잔기는 시스테인 잔기로 대체된다(Y349C)(Kabat EU 색인에 따른 번호). 특정 구현예에서, 제1 Fc 도메인은 아미노산 치환 S354C 및 T366W를 포함하고, 제2 Fc 도메인은 아미노산 치환 Y349C, T366S, L368A 및 Y407V를 포함한다(Kabat EU 색인에 따른 번호).

[0277] 일부 구현예에서, 정전기 조향(예를 들어, Gunasekaran 외, 2010, J Biol Chem 285(25)에 기술된 바와 같이)은, 정전기 조향: 285(25): 19637-46)를 사용하여 Fc 영역의 제1 및 제2 Fc 도메인의 결합을 촉진할 수 있다.

[0278] 이종이량체화를 촉진시키도록 변형된 Fc 도메인의 사용에 대한 대안으로, 또는 이에 부가적으로, Fc 도메인은 Fc 이종이량체의 선택을 가능하게 하는 정제 전략을 가능하게 하도록 변형될 수 있다. 그러한 일 구현예에서, 하나의 폴리펩타이드는 단백질 A에 대한 결합을 폐지하는 변형된 Fc 도메인을 포함하여, 따라서 이종이량체 단백질을 생성하는 정제 방법을 가능하게 한다. 예를 들어, 미국 특허 번호 8,586,713을 참조한다. 따라서 IFN 수용체 작용제는 제1 CH3 도메인과 제2 Ig CH3 도메인을 포함하며, 여기서 제1 및 제2 Ig CH3 도메인은 적어도 하나의 아미노산이 서로 다르고, 적어도 하나의 아미노산 차이는 아미노산 차이가 없는 해당 IFN 수용체 작용제와 비교했을 때 IFN 수용체 작용제의 단백질 A 결합을 감소시킨다. 일 구현예에서, 제1 CH3 도메인은 단백질 A와 결합하고, 제2 CH3 도메인은 단백질 A 결합을 감소시키거나 없애는 돌연변이/변형(예: H95R 변형(IMGT 엑손 번호 기준, EU 번호 기준 H435R))을 포함한다. 제2 CH3은 Y96F 변형(IMGT에 의함; EU에 의하면 Y436F)을 더 포함할 수 있다. 이러한 부류의 변형은 본 명세서에서 "별" 돌연변이로 지칭된다.

[0279] 일부 구현예에서, Fc는 이종이량체화를 촉진하기 위한 하나 이상의 돌연변이(예: 놉 및 홀 돌연변이)뿐만 아니라 정제를 촉진하기 위한 별 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0280] 6.9.3. 힌지 도메인

[0281] 본 개시의 IFN 수용체 작용제는 N-말단에 힌지 도메인을 포함하는 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 힌지 영역은 천연 또는 변형된 힌지 영역일 수 있다. 힌지 영역은 전형적으로 Fc 영역의 N-말단에서 발견된다. "힌지 도메인"이라는 용어는 문맥에 달리 명시되지 않는 한, 단일 또는 단량체 폴리펩타이드 사슬의 맥락에서는 단량체 힌지 도메인이고 이종이량체 폴리펩타이드(예: 두 개의 Fc 도메인의 결합으로 형성된 동종이량체 또는 이종이량체 IFN 수용체 작용제)의 맥락에서는 별도의 폴리펩타이드 사슬에 2개의 관련 힌지 서열을 포함할 수 있는 자연적 또는 비자연적으로 발생하는 힌지 서열을 지칭하는 것이다. 때로는 2개의 회합된 힌지 서열을 "힌지 영역"이라고 한다. IFN 수용체 작용제의 특정 구현예에서, 힌지 영역의 추가 반복이 폴리펩타이드 서열에 통합될 수 있다.

[0282] 천연 힌지 영역은 자연적으로 발생하는 항체에서 Fab와 Fc 도메인 사이에서 정상적으로 발견되는 힌지 영역이다. 변형된 힌지 영역은 천연 힌지 영역과 길이 및/또는 조성이 상이한 임의의 힌지이다. 그러한 힌지는 다른 종, 예컨대, 인간, 마우스, 래트, 토끼, 상어, 돼지, 햄스터, 낙타, 라마 또는 염소 힌지 영역 유래의 힌지 영역을 포함할 수 있다. 다른 변형된 힌지 영역은 중쇄 Fc 도메인 또는 Fc 영역과 상이한 부류 또는 하위부류의 항체에서 유래된 완전한 힌지 영역을 포함할 수 있다. 대안적으로, 변형된 힌지 영역은 자연 힌지 또는 반복 단위의 부분을 포함할 수 있으며, 여기서 반복부의 각각의 단위는 자연 힌지 영역에서 유래된다. 추가의 대안에서, 자연 힌지 영역은 하나 이상의 시스테인 또는 다른 잔기를 중성 잔기, 예컨대, 세린 또는 알라닌으로 전환하거나, 적합하게 배치된 잔기를 시스테인 잔기로 전환함으로써 변경될 수 있다. 그러한 수단에 의해, 힌지 영역의 시스테인 잔기의 수는 증가되거나 감소될 수 있다. 다른 변형된 힌지 영역은 전적으로 합성될 수 있으며, 원하는 특성, 예컨대, 길이, 시스테인 조성 및 가용성을 갖도록 설계될 수 있다.

[0283] 다수의 변형된 힌지 영역은 예를 들어 미국 특허 번호 5,677,425, WO 99/15549, WO 2005/003170, WO 2005/003169, WO 2005/003170, WO 98/25971 및 WO 2005/003171에 이미 설명되어 있고 이들은 인용방식에 의해 본원에 원용된다.

[0284] 일 구현예에서, 본 개시의 IFN 수용체 작용제는 하나 또는 양쪽 Fc 도메인이 그 N-말단에 온전한 힌지 도메인을 갖는 Fc 영역을 포함한다.

[0285] 다양한 구현예에서, 힌지 영역 내의 위치 233-236은 G, G, G 및 비어 있거나, G, G, 비어 있고 비어 있거나, G, 비어 있고 비어 있거나, 비어 있고 비어 있거나, 모두 비어 있고 위치가 EU 번호로 번호가 지정되어 있을 수 있다.

[0286] 일부 구현예에서, 본 개시의 IFN 수용체 작용제는 동일한 동형(예를 들어, 인간 IgG1 또는 인간 IgG4)의 야생형 힌지 영역에 비해 Fcɣ 수용체에 대한 결합 친화력을 감소시키는 변형된 힌지 영역을 포함한다.

[0287] 구현예에서, 본 개시의 IFN 수용체 작용제는 각 Fc 도메인이 그 N-말단에 온전한 힌지 도메인을 갖는 Fc 영역을 포함하며, 여기서 각 Fc 도메인 및 힌지 도메인은 IgG4로부터 유래되고 각 힌지 도메인은 변형된 서열 CPPC(SEQ ID NO: 377)를 포함한다. 인간 IgG4의 핵심 힌지 영역은 서열 CPSC(SEQ ID NO:378)를 포함하고 있는 반면, IgG1은 서열 CPPC(SEQ ID NO: 377)를 포함한다. IgG4 서열에 존재하는 세린 잔기는 이 영역에 가요성 증가를 야기하고, 따라서 일부 분자는 IgG 분자의 다른 중쇄를 가교하여 사슬간 이황화물을 형성하는 대신 동일한 단백질 사슬 내에 이황화 결합(사슬 내 이황화물)을 형성한다. (Angel *외*, 1993, Mol Immunol 30(1):105-108). 세린 잔기를 프롤린으로 변경하여 IgG1과 동일한 핵심 서열을 제공하면 IgG4 힌지 영역에서 사슬 간 이황화물이 완전히 형성되어 정제된 제품의 이질성을 줄일 수 있다. 이러한 변경된 아이소타입은 IgG4P라고 한다.

[0288] **6.9.3.1. 키메라 힌지 서열**

[0289] 힌지 도메인은 키메라 힌지 도메인일 수 있다.

[0290] 예를 들어, 키메라 힌지는 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4 힌지 영역에서 유래된 "상부 힌지" 서열을, 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4 힌지 영역에서 유래된 "하부 힌지" 서열과 조합하여 포함할 수 있다.

[0291] 특정 구현예에서, 키메라 힌지 영역은 아미노산 서열 EPKSCDKTHTCPPCPAPPVA(SEQ ID NO:379) (이전에 WO2014/121087의 SEQ ID NO:8로 공개되었으며, 본 명세서 전체에 참조로 통합됨) 또는 ESKYGPPCPPCPAPPVA(SEQ ID NO:380) (이전에 WO2014/121087의 SEQ ID NO:9로 공개됨)를 포함한다. 이러한 키메라 힌지 서열은 (예를 들어, 섹션 6.9.1에 설명된 바와 같이 이펙터 기능을 감소시키기 위해 CH2 및/또는 CH3 도메인에서 추가로 변형될 수 있는 인간 또는 쥐 Fc 도메인과 같은 IgG4 Fc 도메인에 통합함으로써) IgG4 CH2 영역에 적합하게 연결될 수 있다.

[0292] **6.9.3.2. 이펙터 기능이 감소된 힌지 서열**

[0293] 추가 구현예에서, 힌지 영역은, 예를 들어, WO2016161010A2에 기재된 바와 같이 이펙터 기능을 감소시키도록 변형될 수 있으며, 이는 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된다. 다양한 구현예에서, 변형된 힌지 영역의 위치(233-236)는 G, G, G 및 비어 있는 위치; G, G, 비어 있는 위치 및 비어 있는 위치; G, 비어 있는 위치 및 비어 있는 위치; 또는 모두 비어 있는 위치로서, EU 번호로 번호가 지정되어 있다 (WO2016161010A2의 도 1에 도시된 바와 같이). 이들 절편은 GGG-, GG--, G--- 또는 ----로 표시될 수 있으며, 여기서 "-"는 비점유 위치를 표시한다.

[0294] 위치 236은 표준 인간 IgG2에서는 비점유이지만 다른 표준 인간 IgG 아이소타입에서는 점유되어 있다. 233-235번 위치는 네 가지 인간 동위체형 모두에서 G 이외의 잔기가 차지하고 있다 (WO2016161010A2의 도 1에 도시된 바와 같이).

[0295] 위치 233 내지 236 내의 힌지 변형은 P로 점유된 위치 228과 조합될 수 있다. 위치 228은 인간 IgG1 및 IgG2에서 P로 자연적으로 점유되지만 인간 IgG4에서는 S로 점유되고 인간 IgG3에서는 R로 점유된다. IgG4 항체의 S228P 돌연변이는 IgG4 항체를 안정화하고 외인성 및 내인성 항체 간의 중쇄 경쇄 쌍 형성의 교환을 감소시키는 데 유리하다. 바람직하게는 위치 226-229는 각각 C, P, P 및 C에 의해 점유된다.

[0296] 예시적인 힌지 영역은 때때로 중간(또는 코어) 및 하부 힌지로 지칭되는 잔기 226 내지 236을 가지며, 이들은 GGG-(233-236), GG--(233-236), G---(233-236) 및 G 없음(233-236)으로 지정된 변형된 힌지 서열로 점유된다. 선택적으로, 힌지 도메인 아미노산 서열은 CPPCPAPGGG-GPSVF(SEQ ID NO: 381)(이전에 WO2016161010A2의 SEQ ID NO:1로 공개됨), CPPCPAPGG--GPSVF(SEQ ID NO:382)(이전에 WO2016161010A2의 SEQ ID NO:2로 공개됨), CPPCPAPG---GPSVF(SEQ ID NO:383)(이전에 WO2016161010A2의 SEQ ID NO:3으로 공개됨) 또는 CPPCPAP----GPSVF(SEQ ID NO:384)(이전에 WO2016161010A2의 SEQ ID NO:4로 공개됨)를 포함한다.

[0297] 위에서 설명한 변형된 힌지 영역은 일반적으로 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 중쇄 불변 영역에 통합될 수 있으며, 지정된 영역에 측면에 추가 힌지 절편(예: 상부 힌지)를 가질 수 있다. 그러한 추가적인 불변 영역 절편은 전형적으로 동일한 아이소타입, 바람직하게는 인간 아이소타입을 갖지만, 상이한 아이소타입의 하이브리드일 수

있다. 이러한 추가 인간 불변 영역 절편의 동종형은 바람직하게는 인간 IgG4이지만, 또한 도메인이 상이한 아이소타입을 갖는 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG3 또는 이의 하이브리드일 수 있다. 인간 IgG1, IgG2 및 IgG4의 예시적인 서열이 WO2016161010A2의 도 2 내지 도 4에 나와 있다.

[0298] 특정 구현예에서, 변형된 힌지 서열은 (예를 들어, 섹션 6.9.1에 설명된 바와 같이 이펙터 기능을 감소시키기 위해 CH2 및/또는 CH3 도메인에서 추가로 변형될 수 있는 인간 또는 쥐 Fc 도메인과 같은 IgG4 Fc 도메인에 통합함으로써) IgG4 CH2 영역에 연결될 수 있다.

[0299] **6.10. 핵산 및 숙주 세포**

[0300] 다른 양태에서, 본 개시는 본 개시의 IFN 수용체 작용제를 인코딩하는 핵산을 제공한다. 일부 구현예에서, IFN 수용체 작용제는 단일 핵산으로 인코딩된다. 다른 구현예에서, IFN 수용체 작용제는 복수의(예를 들어, 2개, 3개, 4개 이상) 핵산에 의해 인코딩될 수 있다.

[0301] 단일 핵산은 단일 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 IFN 수용체 작용제, 2개 이상의 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 IFN 수용체 작용제 또는 2개 이상의 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 IFN 수용체 작용제의 일부를 인코딩할 수 있다(예를 들어, 단일 핵산은 3개, 4개 또는 그 이상의 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 IFN 수용체 작용제의 2개의 폴리펩타이드 사슬 또는 4개 이상의 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 IFN 수용체 작용제의 3개의 폴리펩타이드 사슬을 인코딩할 수 있다). 발현을 별도로 제어하기 위해, 두 개 이상의 폴리펩타이드 사슬을 인코딩하는 오픈 리딩 프레임은 별도의 전사 조절 요소(예: 프로모터 및/또는 인핸서)의 제어를 받을 수 있다. 두 개 이상의 폴리펩타이드를 코딩하는 개방형 리딩 프레임은 동일한 전사 조절 요소에 의해 제어되고 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 서열에 의해 분리되어 별도의 폴리펩타이드로 번역될 수 있다.

[0302] 일부 구현예에서, 2개 이상의 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 IFN 수용체 작용제는 2개 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. IFN 수용체 작용제를 인코딩하는 핵산의 수는 IFN 수용체 작용제의 폴리펩타이드 사슬 수와 같거나 적을 수 있다(예: 단일 핵산으로 두 개 이상의 폴리펩타이드 사슬이 인코딩되는 경우).

[0303] 본 개시의 핵산은 DNA 또는 RNA(예: mRNA)일 수 있다.

[0304] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 핵산을 포함하는 숙주 세포 및 벡터를 제공한다. 핵산은, 본 명세서의 하기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 동일한 숙주 세포 또는 별도의 숙주 세포에 존재하는 단일 벡터 또는 별도의 벡터에 존재할 수 있다.

[0305] **6.10.1. 벡터**

[0306] 본 개시는 IFN 수용체 작용제 또는 본 명세서에 설명된 그 성분을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 벡터, 예를 들어 IFN 수용체 작용제의 반쪽 항체의 폴리펩타이드 사슬 중 하나 또는 두 개를 제공한다. 벡터는 바이러스, 플라스미드, 코스미드, 람다 파지 또는 효모 인공 염색체(YAC)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0307] 수많은 벡터 시스템이 이용될 수 있다. 예를 들어, 한 부류의 벡터는, 예를 들어, 소유두종 바이러스, 폴리오마바이러스, 아데노바이러스, 벡시니아 바이러스, 바큘로바이러스, 레트로바이러스(라우스 육종 바이러스, MMTV 또는 MOMLV) 또는 SV40 바이러스와 같은 동물 바이러스에서 유래된 DNA 요소를 이용한다. 또 다른 부류의 벡터는 RNA 바이러스, 예컨대, 셈리키 포레스트(Semliki Forest) 바이러스, 동부 말 뇌염 바이러스 및 플라비바이러스에서 유래된 RNA 요소를 이용한다.

[0308] 추가적으로, DNA를 염색체에 안정적으로 통합한 세포는 형질감염된 숙주 세포의 선택을 가능하게 하는 하나 이상의 마커를 도입함으로써 선택될 수 있다. 예를 들어, 마커는 보조 영양 숙주에 대한 프로트로피, 살균제 내성(예: 항생제) 또는 구리 등의 중금속에 대한 내성 등을 제공할 수 있다. 선택 가능한 마커 유전자는 발현할 DNA 서열에 직접 연결하거나 공동 형질 전환을 통해 동일한 세포에 도입할 수 있다. 추가적인 요소는 또한 mRNA의 최적 합성을 위해 필요할 수 있다. 이러한 요소는 스플라이스 신호뿐만 아니라, 전사 프로모터, 인핸서 및 종결 신호를 포함할 수 있다.

[0309] 발현 벡터 또는 DNA 서열을 포함하는 구조체가 발현을 위해 제조되면, 발현 벡터는 적절한 숙주 세포 내로 형질감염 또는 도입될 수 있다. 예를 들어, 원형질체 융합, 인산칼슘 침전, 전기천공, 레트로바이러스 형질도입, 바이러스 형질감염, 유전자 총, 지질-기반 형질감염 또는 다른 통상적인 기법과 같은 다양한 기법이 이를 달성하기 위해 이용될 수 있다. 결과적인 감염 세포를 배양하고 발현된 폴리펩타이드를 회수하는 방법 및 조건은 당업자에게 알려져 있으며, 본 명세서에 기초하여 사용되는 특정 발현 벡터 및 포유류 숙주 세포에 따라 다양화되거

나 최적화될 수 있다.

[0310] 6.10.2. 세포

[0311] 본 개시는 또한 본 개시의 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0312] 일 구현예에서, 숙주 세포는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 핵산을 포함하도록 유전자 조작된다.

[0313] 일 구현예에서, 숙주 세포는 발현 카세트를 사용함으로써 유전자 조작된다. 어구 "발현 카세트"는 그러한 서열과 호환 가능한 숙주에서 유전자의 발현에 영향을 미칠 수 있는 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다. 그러한 카세트는 프로모터, 인트론이 있거나 없는 오픈 리딩 프레임, 및 종결 신호를 포함할 수 있다. 예를 들어, 유도성 프로모터와 같은 발현에 영향을 미치는 데 필요하거나 도움이 되는 추가적인 요인도 또한 사용될 수 있다.

[0314] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0315] 세포는 진핵 세포, 박테리아 세포, 곤충 세포, 또는 인간 세포일 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 진핵 세포로는 Vero 세포, HeLa 세포, COS 세포, CHO 세포, HEK293 세포, BHK 세포 및 MDCKII 세포가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 곤충 세포로는 Sf9 세포가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0316] 6.11. 약학 조성물

[0317] 본 개시의 IFN 수용체 작용제는 IFN 수용체 작용제와 하나 이상의 운반체, 부형제 및/또는 희석제를 포함하는 조성물의 형태일 수 있다. 조성물은 특정 용도, 예컨대, 수의학적 용도 또는 인간에서의 약제학적 용도용으로 제형화될 수 있다. 조성물의 형태(예: 건조 분말, 액체 제제 등) 및 사용되는 부형제, 희석제 및/또는 운반체는 IFN 수용체 작용제의 의도된 용도와 치료 용도의 경우 투여 방식에 따라 달라질 수 있다.

[0318] 치료학적 사용을 위해, 상기 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 멸균의 약학 조성물의 일부로서 공급될 수 있다. 이러한 조성물은 (환자에게 투여하는 원하는 방법에 따라) 임의의 적합한 형태일 수 있다. 약학 조성물은 경구, 경피, 피하, 비강내, 정맥내, 근육내, 종양내, 척추강내, 국소 또는 국재와 같은 다양한 경로에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 특정 경우에 가장 적합한 투여 경로는 특정 IFN 수용체 작용제, 대상자, 질병의 성격과 중증도, 대상자의 신체 상태에 따라 달라진다. 통상적으로, 약학 조성물은 정맥내로 또는 피하로 투여될 것이다.

[0319] 약학 조성물은 투여량 당 본 발명의 소정의 양의 IFN 수용체 작용제를 포함하는 단위 투여량 형태로 편리하게 제공될 수 있다. 단위 용량에 포함된 IFN 수용체 작용제의 양은 당업자에게 잘 알려진 기타 요인뿐만 아니라 치료 중인 질병에 따라 달라진다. 이러한 단위 용량은 1회 투여에 적합한 양의 IFN 수용체 작용제를 포함하는 동결 건조 분말 형태이거나 액체 형태일 수 있다. 건조 분말 단위 투약 형태는 주사기, 적합한 양의 희석제 및/또는 투여에 유용한 다른 구성요소와 함께 키트로 포장될 수 있다. 액상 형태의 단위 용량은 1회 투여에 적합한 양의 IFN 수용체 작용제가 미리 채워진 주사기 형태로 편리하게 공급할 수 있다.

[0320] 약학 조성물은 또한 여러 투여에 적합한 양의 IFN 수용체 작용제를 함유하여 대량으로 공급할 수도 있다.

[0321] 약학 조성물은 원하는 순도의 IFN 수용체 작용제와 일반적으로 해당 분야에서 사용되는 선택적 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정제(이하, 모두 "담체"라 함)를 혼합하여 동결건조 제형 또는 수용액으로 보관하도록 제조할 수 있다. 즉, 완충제, 안정화제, 방부제, 등장화제, 비이온성 세제, 산화방지제 및 기타 첨가제를 포함한다. 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 제16판 (Osol, 편집 1980)] 참조. 그러한 첨가제는 이용되는 투약량 및 농도에서 수용자에게 무독성이어야 한다.

[0322] 완충제는 생리학적 조건에 근접하는 범위의 pH를 유지하는 데 도움이 된다. 다양한 농도로 존재할 수 있지만 일반적으로 약 2mM에서 약 50mM 범위의 농도로 존재한다. 본 개시와 함께 사용하기에 적합한 완충제에는 유기산과 무기산 및 그 염, 예를 들어 시트르산 완충액(예: 시트르산 일나트륨-시트르산 이나트륨 혼합물, 시트르산-시트르산 삼나트륨 혼합물, 시트르산-시트르산 일나트륨 혼합물 등), 석신산염 완충액(예: 석신산-석신산 일나트륨 혼합물, 석신산-수산화나트륨 혼합물, 석신산-석신산 이나트륨 혼합물 등), 타르트레이트 완충액(예: 타르타르산-타르타르산 나트륨 혼합물, 타르타르산-타르타르산 칼륨 혼합물, 타르타르산-수산화나트륨 혼합물 등), 푸마르산염 완충액(예: 푸마르산-푸마르산 일나트륨 혼합물, 푸마르산-푸마르산 이나트륨 혼합물, 푸마르산 일나트륨-푸마르산 이나트륨 혼합물 등), 글루콘산염 완충액(예: 글루콘산-글리코산 나트륨 혼합물, 글루콘산-수산화나트륨 혼합물, 글루콘산-글리코산 칼륨 혼합물 등), 옥살산염 완충액(예: 옥살산-옥살산 나트륨 혼합물, 옥살산-수산화 나트륨 혼합물, 옥살산-옥살산 칼륨 혼합물 등), 락테이트 완충액(예: 락트산-락테이트 나트륨 혼합

물, 락트산-수산화 나트륨 혼합물, 락트산-락테이트 칼륨 혼합물 등) 및 아세트산염 완충액(예: 아세트산-아세트산 나트륨 혼합물, 아세트산-수산화 나트륨 혼합물 등)이 포함된다. 추가적으로, 포스페이트 완충액, 히스티딘 완충액 및 트라이메틸아민 염, 예컨대, 트리스(Tris)가 사용될 수 있다.

[0323] 미생물 성장을 지연시키기 위해 방부제를 첨가할 수 있으며 약 0.2 %-1 %(w/v) 범위의 양을 첨가할 수 있다. 본 개시와 함께 사용하기에 적합한 보존제는 페놀, 벤질 알코올, 메타 크레졸, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 벤잘코늄 할라이드(예: 염화물, 브로마이드 및 요오드화물), 헥사메토늄 염화물 및 메틸 또는 프로필 파라벤, 카테콜, 레소르시놀, 사이클로헥산올 및 3펜탄올과 같은 알킬 파라벤이 포함된다. 때때로 "안정화제"로 알려진 등장화제는 본 개시내용의 액체 조성물의 등장성을 보장하기 위해 첨가될 수 있으며, 다가 당 알코올, 예를 들어, 3가 이상의 당 알코올, 예컨대, 글리세린, 에리트리톨, 아라비톨, 자일리톨, 솔비톨 및 만니톨을 포함한다. 안정화제는 증량제에서 치료제를 용해하거나 변성 또는 용기 벽에의 부착을 방지하는 데 도움이 되는 첨가제에 이르기까지 기능 범위가 다양할 수 있는 광범위한 부형제 카테고리를 지칭한다. 전형적인 안정화제는 다가 당 알코올(상기 열거됨); 아미노산, 예컨대, 아르기닌, 라이신, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 알라닌, 오르니틴, L-류신, 2-페닐알라닌, 글루탐산, 트레오닌 등, 유기 당 또는 당 알코올, 예컨대, 이노시톨과 같은 사이클리톨을 포함하여, 락토스, 트레할로스, 스타키오스, 만니톨, 솔비톨, 자일리톨, 리비톨, 미오이노시톨, 갈락티톨, 글리세롤 등; 폴리에틸렌 글라이콜; 아미노산 중합체; 황 포함 환원제, 예컨대, 요소, 글루타티온, 티옥트산, 소듐 티오글리콜레이트, 티오글리세롤, a-모노티오글리세롤 및 소듐 티오설페이트; 저분자량 폴리펩타이드(예를 들어, 10개 이하 잔기의 펩타이드); 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민, 소혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈 단당류, 예컨대, 자일로스, 만노스, 프럭토스, 글루코스; 이당류, 예컨대, 락토스, 말토스, 수크로스 및 트레할로스; 및 삼당류, 예컨대, 라피노스; 및 다당류, 예컨대, 덱스트란일 수 있다. 안정제는 IFN 수용체 작용제 중량당 0.5 ~ 10 중량% 범위의 양으로 존재할 수 있다.

[0324] 비이온성 계면활성제 또는 세제("습윤제"라고도 함)를 첨가하여 당단백질의 용해를 돕고 교반으로 인한 응집으로부터 당단백질을 보호하여 단백질의 변성 없이 제형이 전단 표면 응력에 노출될 수 있도록 할 수 있다. 적합한 비이온성 계면활성제로는 폴리소르베이트(20, 80 등), 폴리옥사머(184, 188 등) 및 플루론 폴리올이 있다. 비이온성 계면활성제는 약 0.05 mg/mL 내지 약 1.0 mg/mL, 예를 들어, 약 0.07 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL의 범위로 존재할 수 있다.

[0325] 기타 부형제에는 증점제(예: 전분), 킬레이트제(예: EDTA), 항산화제(예: 아스코르브산, 메티오닌, 비타민 E) 및 계면활성제가 포함된다.

[0326] 본 개시의 IFN 수용체 작용제는 예를 들어 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 운반체를 포함하는 IFN 수용체 작용제를 포함하는 약학 조성물로서 제형화될 수 있다. 본 개시의 IFN 수용체 작용제를 포함하는 약학 또는 멸균 조성물을 제조하기 위해, IFN 수용체 작용제 제제는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 결합될 수 있다.

[0327] 예를 들어, IFN 수용체 작용제의 제형은 동결 건조 분말, 슬러리, 수용액, 로션 또는 현탁액의 형태로 IFN 수용체 작용제와 생리적으로 허용 가능한 운반체, 부형제 또는 안정제를 혼합하여 제조할 수 있다.(예: Hardman 외, 2001 , Goodman 및 Gilman의 The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y., Gennaro, 2000, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.; Avis, *외* (편집),1993, 의약품 제형: General Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *외* (편집), 1990, 의약품 제형: 정제, Marcel Dekker, NY; Lieberman, 외 (편집), 1990, 의약품 제형: 분산 시스템, Marcel Dekker, NY; Weiner 및 Kotkoskie, 2000, 부형제 독성 및 안전성, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y. 참조).

[0328] 특정 대상체에 대한 유효량은 치료되는 병태, 대상의 전반적인 건강, 방법 경로 및 투여 용량, 부작용의 중증도와 같은 요인에 따라 달라질 수 있다(*예를 들어*, Maynard 외 (1996) A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla.; Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., London, UK 참조).

[0329] 본 개시내용의 조성물은 당해 기술분야에서 알려진 다양한 방법 중 하나 이상을 사용하여 하나 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 원하는 결과에 따라 달라질 것이다. IFN 수용체 작용제의 투여 경로로는 정맥, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척추 또는 기타 일반적인 투여 경로(예: 주사 또는 주입)가 있다. 일반적인 투여는 보통 주사에 의한 장 및 국소 투여 이외의 투여 방식

을 나타내고, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관내, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 제한 없이 포함한다. 대안적으로, 본 개시내용의 조성물은 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비강내, 경구, 질내, 직장, 설하 또는 국소 투여와 같은 비일반적인 경로를 통해 투여될 수 있다. 일 구현예에서, IFN 수용체 작용제는 주입을 통해 투여된다. 다른 구현예에서, 본 개시의 IFN 수용체 작용제는 피하로 투여된다.

[0330] **6.11.1. 핵산을 인코딩하는 IFN 수용체 작용제 전달용 약학 조성물**

[0331] 본 개시의 IFN 수용체 작용제는 유전자 치료에 유용한 임의의 방법, 예를 들어 mRNA로서 또는 적절한 프로모터의 제어하에 IFN 수용체 작용제를 코딩하는 바이러스 벡터를 통해 전달될 수 있다.

[0332] 대표적인 바이러스 벡터로는 재조합 아데노바이러스와 아데노 관련 바이러스 벡터(rAAV)가 있다. rAAV 벡터는 결함이 있는 비병원성 파보 바이러스 아데노 관련 2형 바이러스를 기반으로 한다. 대부분의 이러한 벡터는 형질전환 유전자 발현 카세트 측면에 AAV 역단말 반복만을 보유한 플라스미드에서 유래된다. 효율적인 유전자 전달과 형질전환 세포의 게놈에 통합되어 안정적인 형질전환 유전자 전달이 이 벡터 시스템의 핵심 기능이다. IL27 형질전환 유전자 AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV8, AAV8.2, AAV9 및 AAV rh10과 같은 유사형 AAV와 AAV2/8, AAV2/5 및 AAV2/6을 전달하는 데 유용한 AAV 혈청형이다.

[0333] AAV는 여러 가지 공정을 통해 임상 규모로 제조될 수 있다. 사용할 수 있는 시스템의 예로는 (1) 포유류 세포의 플라스미드 DNA 감염, (2) 안정 포유류 세포주의 광고 감염, (3) 포유류 세포의 재조합 단순포진 바이러스(rHSV) 감염, (4) 곤충 세포(Sf9 세포)의 재조합 바쿨로바이러스 감염이 있다(Penaud-Budloo 외, 2018, Mol Ther Methods Clin Dev. 8: 166-180 검토).

[0334] 복제가 결여된 재조합 아데노바이러스 벡터(Ad)는 높은 역가로 생산될 수 있으며 다양한 세포 유형을 쉽게 감염시킬 수 있다. 대부분의 아데노바이러스 벡터는 형질전환 유전자가 Ad E1a, E1b 및/또는 E3 유전자를 대체하도록 설계되며, 이후 복제 결함이 있는 벡터가 인간 293 세포에서 전파되어 삭제된 유전자 기능을 형질전환으로 공급한다. Ad 벡터는 간, 신장, 근육에서 발견되는 분열하지 않는 분화 세포를 포함하여 생체 내 여러 유형의 조직을 전달할 수 있다. 기존 Ad 벡터는 수용 용량이 크다.

[0335] 패키징 세포는 숙주 세포를 감염시킬 수 있는 바이러스 입자를 형성하는 데 사용된다. 이러한 세포는 아데노바이러스를 패키징하는 293 세포 및 레트로바이러스를 패키징하는 w2 세포 또는 PA317 세포를 포함한다. 유전자 치료법에서 사용되는 바이러스 벡터는 보통 바이러스 입자 내로 핵산 벡터를 패키징하는 생산체 세포주에 의해 생성된다. 벡터는 전형적으로 패키징 및 숙주 내로의 후속 통합(적용 가능한 경우)을 위해 요구되는 최소 바이러스 서열을 포함하며, 다른 바이러스 서열은 발현될 단백질을 인코딩하는 발현 카세트에 의해 대체된다. 누락된 바이러스 기능은 패키징 세포주에 의해 트랜스로 공급된다. 예를 들어, 유전자 치료법에서 사용되는 AAV 벡터는 전형적으로 패키징 및 숙주 게놈 내로의 통합을 위해 요구되는 AAV 게놈으로부터의 역방위 말단 반복부(ITR) 서열만을 보유한다. 바이러스 DNA는 세포주에서 패키징되며, 이는 다른 AAV 유전자, 즉 rep 및 cap을 인코딩하지만, ITR 서열은 없는 헬퍼 플라스미드를 함유한다. 세포주는 또한 헬퍼로서 아데노바이러스로 감염된다. 헬퍼 바이러스는 헬퍼 플라스미드로부터 AAV 벡터의 복제 및 AAV 유전자의 발현을 촉진시킨다. 헬퍼 플라스미드는 ITR 서열의 부재로 인해 유의한 양으로 패키징되지 않는다. 아데노바이러스로의 오염은, 예를 들어 아데노바이러스가 AAV보다 더 민감한 열 처리에 의해 감소될 수 있다.

[0336] 핵산 분자(예: mRNA) 또는 바이러스는 제약 조성물에서 유일한 약리 활성 성분으로 제형화하거나 치료하는 특정 질환에 대한 다른 활성 제제와 결합할 수 있다. 임의적으로, 다른 의약제, 약제학적 제제, 담체, 보조제, 희석제가 본원에 제공된 조성물에 포함될 수 있다. 예를 들어, 습윤제, 유화제 및 활택제, 예컨대 황산 라우릴 나트륨 및 스테아르산마그네슘뿐만 아니라 착색제, 방출제, 코팅제, 감미료, 향료 및 향수 제제, 보존제, 황산화제, 킬레이트화제 및 불활성 가스 중 임의의 하나 이상은 또한 상기 조성물에 존재할 수 있다. 조성물에 포함될 수 있는 예시적인 다른 제제 및 부형제는 예를 들어, 수용성 산화방지제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 나트륨 비술페이트, 나트륨 메타비술파이트, 나트륨 술파이트; 오일 용해성 산화방지제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, α-토코페롤; 및 금속 킬레이트제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산 및 인산을 포함한다.

[0337] **6.12. 치료 적응증 및 사용방법**

[0338] 본 개시는 본 개시의 IFN 수용체 작용제에 대한 사용 방법 및 응용 방법을 제공한다.

[0339] 본 발명의 IFN 수용체 작용제는 다양한 응용 분야에서 면역 반응을 자극하는 데 사용될 수 있다.

[0340] 특정 양태에서, 본 개시는 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 본 명세서에 기술된 바와 같이 IFN 수용체 작용제 또는 약학 조성물을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, IFN 수용체 작용제가 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 포함하는 경우, IFN 모이어티를 포함하는 활성화된 IFN 단백질은 암 조직에 의해 발현되는 하나 이상의 프로테아제에 의해 IFN 수용체 작용제 내의 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 절단함으로써 생성된다. 따라서, 일부 구현예에서, IFN 수용체 작용제는 암 조직에서 선택적으로 활성화된다.

[0341] 일부 구현예에서, 본 개시는 암 조직에서 선택적으로 활성화되는 IFN 단백질로 암을 치료하는 방법을 제공하는데, 이는 각각 IFN 단백질이 의도하는 암 조직에서 발현되는 하나 이상의 프로테아제에 대해 하나 이상의 기질을 포함하는 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 포함하는 IFN 수용체 작용제 또는 약학 조성물을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 따라서 IFN 모이어티를 포함하는 활성화된 IFN 단백질은 암 조직 내의 하나 이상의 프로테아제에 의해 IFN 수용체 작용제에서 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 절단함으로써 생성된다.

[0342] 본 개시는 또한 IFN 단백질의 국소적 전달 방법을 제공하는데, 본원에 기술된 바와 같이 IFN 수용체 작용제 또는 약학 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 여기서 IFN 수용체 작용제는 하나 이상의 표적 모이어티 및/또는 프로테아제 절단성 링커를 가지며, 각각은 IFN 단백질이 국소적으로 전달될 조직에 의해 발현되는 하나 이상의 프로테아제에 대한 하나 이상의 기질을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 "국소적인 전달"이라는 용어는 국소 투여를 필요로 하는 것이 아니라 IFN 수용체 작용제의 활성 성분이 의도된 부위에서 발현되는 표적 분자를 인식하는 표적 모이어티에 의해 선택적으로 표적화되거나 의도된 부위에서 활성화된 프로테아제에 의해 단백질이 활성화되는 것을 의미한다.

[0343] 본 개시는 또한 대상에게 전신 노출 및/또는 전신 독성을 감소시키면서 IFN 요법을 투여하는 방법을 제공하며, 이는 대상에게 본원에서 기술한 바와 같은 IFN 수용체 작용제 또는 약학 조성물의 형태로 IFN 요법을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 IFN 수용체 작용제는 IFN 요법이 바람직하고/또는 의도되는 조직에 의해 발현되는 표적 분자에 결합하는 하나 이상의 표적 모이어티 및/또는 각각 IFN 요법이 바람직하고/또는 의도되는 조직에 의해 발현되는 하나 이상의 프로테아제에 대한 하나 이상의 기질을 포함하는 프로테아제 절단 가능 링커를 갖는다.

[0344] 따라서, 전술한 방법은 IFN 치료를 위한 국소 부위에 IFN 수용체 작용제를 우선적으로 전달 및/또는 활성화함으로써 표적 외 부작용을 줄인 IFN 치료를 가능하게 한다.

[0345] 따라서, 본 개시는 치료를 위한 로케일, 예를 들어 암 조직에 활성화된 IFN 단백질을 표적 전달하는 방법을 제공하는데, 이는 본원에 기술된 바와 같이 IFN 수용체 작용제 또는 약학 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 여기서 IFN은 치료를 위한 조직(예: 암 조직)에서 발현되는 표적 분자를 인식하고 선택적으로 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 갖는 하나 이상의 표적 모이어티를 포함하며, 각각은 IFN 요법이 바람직하거나 의도된 조직에서 발현되는 하나 이상의 프로테아제에 대한 하나 이상의 기질을 포함한다.

[0346] 본 개시는 또한 표적 조직에서 국소적으로 면역 반응을 유도하는 방법을 제공하는데, 이는 본원에서 기술한 바와 같이 표적 조직에서 발현되는 표적 분자와 결합할 수 있는 하나 이상의 표적 모오티와 선택적으로 각각 표적 조직에서 발현되는 하나 이상의 프로테아제에 대한 하나 이상의 기질을 포함하는 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 갖는 IFN 수용체 작용제 또는 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 프로테아제 활성화 링커가 존재하는 경우, 표적 조직에서 하나 이상의 프로테아제에 의해 IFN 수용체 작용제에서 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커가 절단되어 IFN 모이어티를 포함하는 활성화된 IFN 단백질이 생성될 수 있다. 그 결과로 활성화된 IFN 단백질은 표적 조직에서 적어도 하나의 세포 유형에 대한 면역 반응을 유도할 수 있다. 활성화되지 않은 경우, (예를 들어 마스킹으로 인해) 활성이 감쇄된 IFN 단백질은 표적 조직에서 적어도 하나의 세포 유형에 대한 면역 반응을 유도할 수 있다.

[0347] 일부 구현예에서, 투여는 조직에 국소가 아니다. 예를 들어, 표적 조직이 암 조직인 경우, 투여는 전신 또는 피하 투여일 수 있다.

[0348] 본 개시의 IFN 수용체 작용제는 표적 분자(종양 세포 또는 종양 미세 환경, 예를 들어 세포 외 기질 또는 종양 림프구)를 발현하는 모든 증식성 장애(예: 암)의 치료에 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 암은 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 부신피질 암종, 항문암, 충수암, 성상세포종, 기저 세포 암종, 뇌종양, 담관암, 방광암, 골암, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 원인 불명의 원발성 암종, 심장 종양, 자궁경

부암, 척색종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 신생물, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T 세포 림프종, 관 암종, 배아 종양, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 유착신경모세포종, 섬유성 조직구종, 유잉육종, 안구암, 생식 세포 종양, 담낭암, 위암, 위장관 유암종 종양, 위장관 기질 종양, 임신성 융모성 질환, 신경교종, 두경부암, 모발 세포 백혈병, 간세포암, 조직구증가증, 호지킨 림프종, 하인두암, 안구내 흑색종, 섬세포종양, 카포시육종, 신장암, 랑게르한스세포 조직구증가증, 후두암, 백혈병, 구순암 및 구강암, 간암, 상피내 소엽 암종, 폐암, 림프종, 거대글로불린혈증, 악성 섬유성 조직구종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, NUT 유전자 관련 잠복 원발성 정중선암종을 동반한 전이성 편평경부암, 구강암, 다발성 내분비샘 신생물 증후군 다발성 골수종, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포폐암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화세포종, 뇌하수체 종양, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추신경계 림프종, 전립선암, 직장암, 신세포암, 신우 및 요관암, 망막모세포종, 횡문근 종양, 침샘암, 세자리 증후군, 피부암, 소 세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 척수 종양, 위암, T-세포 림프종, 기형 종양, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 질암, 외음부암 또는 윌름스 종양이다.

[0349] 아래 표 112는 특정 표적 분자를 표적으로 하는 IFN 수용체 작용제를 사용할 수 있는 예시적인 적응증을 보여준다.

표 112

[0350]

표 112
표적 분자 적응증의 예

표적	예시적인 적응증
ADRB3	유잉 육종
ALK	NSCLC, ALCL, IMT, 신경모세포종
B7H3	흑색종, 골육종, 백혈병, 유방암, 전립선암, 난소암, 췌장암, 결장직장암
BCMA	다발성 골수종, 백혈병(예를 들어, 급성 림프모구성 백혈병("ALL"), 급성 골수성 백혈병("AML"), 만성 림프구성 백혈병("CLL"), 만성 골수성 백혈병("CML") 및 모양 세포성 백혈병("HCL")); 림프종(예를 들어, 미만성 거대 B-세포 림프종("DLBCL")을 포함하여, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종)
카드헤린 17	위암, 췌장암, 및 결장직장 선암
CAIX	투명 세포 신세포 암종, 저산소성 고형 종양, 두경부 편평 암종
CD123	백혈병(예를 들어, ALL, CLL, AML, CML, HCL); 림프종(예를 들어, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 예를 들어, DLBCL); 다발성 골수종. 바람직한 구현예에서, 적응증은 AML이다.
CD171	신경모세포종, 부신경절종
CD179a	B 세포 악성 종양
CD19	백혈병(예를 들어, ALL, CLL, AML, CML, HCL); 림프종(예를 들어, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 예를 들어, DLBCL); 다발성 골수종.
CD20	백혈병(예를 들어, ALL, CLL, AML, CML, HCL); 림프종(예를 들어, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 예를 들어, DLBCL); 다발성 골수종.
CD22	백혈병(예를 들어, ALL, CLL, AML, CML, HCL); 림프종(예를 들어, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 예를 들어, DLBCL); 다발성 골수종; 폐암
CD24	난소암, 유방암, 전립선암, 방광암, 신장암, 비소세포 암종
CD30	역형성 거대 세포 림프종, 배아 암종, 호지킨 림프종
CD32b	B 세포 악성 종양, 위암, 췌장암, 식도암, 교모세포종, 유방암, 결장직장암
CD33	백혈병(예를 들어, ALL, CLL, AML, CML, HCL); 림프종(예를 들어, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 예를 들어, DLBCL); 다발성 골수종. 바람직한 구현예에서, 적응증은 AML이다.
CD38	백혈병(예를 들어, ALL, CLL, AML, CML, HCL); 림프종(예를 들어, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 예를 들어, DLBCL); 다발성 골수종
CD44v6	결장암, 두경부 소세포 암종
CD97	B 세포 악성 종양, 위암, 췌장암, 식도암, 교모세포종, 유방암, 결장직장암
CEA (CEACAM5)	결장직장 암종, 위 암종, 췌장 암종, 폐암, 유방암, 갑상선 수질 암종
CLDN6	난소암, 유방암, 폐암
CLL-1	백혈병(예를 들어, ALL, CLL, AML, CML, HCL); 림프종(예를 들어, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 예를 들어, DLBCL); 다발성 골수종. 바람직한 구현예에서, 적응증은 AML이다.
CS1 (SLAMF7)	다발성 골수종
EGFR	폐의 편평 세포 암종, 항문암, 교모세포종, 두경부의 상피 종양, 결장암

EGFRvIII	교모세포종
EPCAM	위장관 암종, 결장직장암
EphA2	카포시 육종, 교모세포종, 고형 종양, 신경교종
Ephrin B2	갑상선암, 유방암, 악성 흑색종
ERBB2 (Her2/neu)	유방암, 난소암, 위암, 폐 선암, 비소세포 폐암, 자궁암, 자궁 장액성 내막 암종, 침샘관 암종
FAP	췌장암, 결장직장암, 전이, 상피암, 연부조직 육종
FCRL5	다발성 골수종
FLT3	백혈병(예: ALL, 만성 림프구성 백혈병, 만성 림프종, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프모구 백혈병, 만성 림프종), 림프종(예: 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, DLBCL 등), 다발성 골수종
엽산 수용체 알파	난소암, 유방암, 신장암, 폐암, 결장직장암, 뇌암
엽산 수용체 베타	난소암
푸코실 GM1	AML, 골수종
GD2	악성 흑색종, 신경모세포종
GD3	흑색종
GloboH	난소암, 위암, 전립선암, 폐암, 유방암, 및 췌장암
gp100	흑색종
GPNMB	유방암, 두경부암
GPR20	GIST
GPR64	유잉 육종, 전립선 육종, 신장 육종 및 폐 육종
GPRC5D	다발성 골수종
HAVCR1	신장암
HER2	위식도 접합부의 HER-2 (+) 선암, HER-2 양성 위 선암, 유방의 HER2 양성 암종
HER3	결장암 및 위암
HMWMAA	흑색종, 교모세포종, 유방암
IGF-I 수용체	유방암, 전립선암, 폐암
IL11Rα	유두상 갑상선암, 골육종, 결장직장 선암, 림프구성 백혈병
IL13Rα2	신세포 암종, 전립선암, 신경교종, 두경부암, 성상세포종
KIT	골수성 백혈병, 카포시 육종, 적혈구 백혈병, 위장관 기질 종양
KLRG2	유방암, 폐암 및 난소암.
LewisY	편평세포 폐 암종, 폐 선암, 난소 암종, 및 결장직장 선암
LMP2	전립선암, 호지킨 림프종, 비인두 암종
LRP6	유방암
LY6K	유방암, 폐암, 난소암, 및 자궁경부암
LYPD8	결장직장암 및 위암
메소텔린	중피종, 췌장암, 난소암, 위암, 폐암, 자궁내막암
MUC1	유방암 및 난소암, 폐암, 위암, 췌장암, 전립선암
NCAM	흑색종, 윌름스 종양, 소세포 폐암, 신경모세포종, 골수종, 부신경절종, 췌장 선방세포암종, 골수성 백혈병
NY-BR-1	유방암
o-아세틸 GD2	신경모세포종, 흑색종
OR51E2	전립선암
PANX3	골육종
PLAC1	간세포 암종
폴리시알산	소세포 폐암
PDGFR-베타	골수단핵구 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병
PRSS21	결장암, 고환암, 난소암
PSCA	전립선암, 위암 및 방광암
PSMA	전립선암
ROR1	전이성 암, 만성 림프구성 백혈병, 폐, 유방, 난소, 결장, 췌장, 육종의 고형 종양
SLC34A2	방광암
SLC39A6	유방암, 식도암
SLITRK6	유방암, 요로상피암, 폐암
SSEA-4	유방암, 암 줄기 세포, 상피 난소암
STEAP1	전립선암
STEAP2	전립선암(거세-저항성 전립선암을 포함함), 방광암, 자궁경부암, 폐암, 결장암, 신장암, 유방암, 췌장암, 위암, 자궁암, 난소암, 바람직하게는 전립선암
TACSTD2	암종(예: 비소세포 폐암)

TAG72	난소암, 유방암, 결장암, 폐암, 췌장암, 위암
TEM1/CD248	결장직장암
TEM7R	결장직장암
Tn	결장직장암, 유방암, 자궁경부암, 폐암, 위암
TSHR	갑상선암, 다발성 골수종
타이로시나제	전립선암, 흑색종
UPK2	방광암
VEGFR2	난소암 및 췌장암, 신세포 암종, 결장직장암, 갑상선 수질 암종

[0351] 추가 표적 분자 및 해당 적응증은 *예를 들어*, 문헌[Hafeez *외*, 2020, Molecules 25:4764, doi:10.3390/molecules25204764], 특히 표 1에서 개시되어 있다. 표 1은 본원에 전문이 인용방식에 의해 원용된다.

[0352] 추가 구현예에서, IFN 수용체 작용제는 다른 약제에 의해 유도된 면역 반응을 향상시키는 데 사용될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시의 IFN 수용체 작용제는 면역원성 제제와 함께 보조 요법으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 면역원성 제제는 보조 백신 또는 비보조 백신이다. 따라서 IFN 수용체 작용제는 백신에 의해 유도된 항원 특이적 면역 반응을 강화할 수 있다. 다양한 구현예에서, 백신은 예방 또는 치료용 암 백신 또는 감염원(예: 바이러스, 박테리아 또는 기생충)에 대한 예방 또는 치료용 백신이다.

[0353] **7. 번호가 지정된 구현예**

[0354] 다양한 구체적 구현예가 예시되고 설명되었지만, 본 개시의 정신과 범위를 벗어나지 않는 범위 내에서 다양한 변경이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 본 개시는 아래에 명시된 번호가 지정된 구현예에 의해 예시된다.

[0355] 이어지는 번호가 매겨진 구현예에서, 표적 모이어티는 바람직하게는 포유류 표적 분자에 결합하고, IFN 모이어티는 바람직하게는 포유류 IFN으로부터 유래되고, Fc 도메인은 바람직하게는 포유류 항체로부터 유래되며, 대상은 바람직하게는 포유류인 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게, 포유동물은 인간이다.

[0356] 1. I형 인터페론(IFN) 수용체 작용제로서,

[0357] (a) 제1 Fc 도메인을 포함하는 제1 폴리펩타이드 사슬;

[0358] (b) 제1 Fc 도메인과 연결된 제2 Fc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하고,

[0359] 제1 폴리펩타이드 사슬 및/또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 (i) I형 인터페론 수용체(IFNR) 모이어티에 의한 마스킹, (ii) 야생형 인터페론과 비교하여 IFN 모이어티에 하나 이상의 돌연변이(예: 하나 이상의 아미노산 치환 및/또는 절단), (iii) IFNα2b 및/또는 IFNβ보다 수용체 친화도가 낮은 기본 IFN 서열의 사용 또는 (iv) (i), (ii) 및 (iii) 중 두 가지 또는 세 가지 전부의 임의의 조합에 의해 감쇄된 I형 인터페론(IFN) 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0360] 2. 구현예 1에 있어서, IFN 모이어티와 동일한 폴리펩타이드 사슬 상의 IFNR 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0361] 3. 구현예 1에 있어서, IFN 모이어티와 다른 폴리펩타이드 사슬 상의 IFNR 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0362] 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 폴리펩타이드 사슬은 제1 IFN 모이어티를 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 제2 IFN 모이어티를 포함하며, 각각 IFNR 모이어티에 의해 마스킹되는, IFN 수용체 작용제.

[0363] 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티에 대해 2가인, IFN 수용체 작용제.

[0364] 6. 구현예 5에 있어서, 각 IFN 모이어티는 단독으로 마스킹되는, IFN 수용체 작용제.

[0365] 7. 구현예 5에 있어서, 각 IFN 모이어티는 이중 마스킹되는, IFN 수용체 작용제

[0366] 8. 구현예 4 내지 7 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 IFN 모이어티는 제1 Fc 도메인에 대한 N-말단이고, 제2 IFN 모이어티는 제2 Fc 도메인에 대한 N-말단인, IFN 수용체 작용제.

[0367] 9. 구현예 4 내지 7 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 IFN 모이어티는 제1 Fc 도메인에 대한 C-말단이고

제2 IFN 모이어티는 제2 Fc 도메인에 대한 C-말단인, IFN 수용체 작용제.

[0368] 10. 구현예 1 내지 3 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 폴리펩타이드 사슬 또는 제2 폴리펩타이드 사슬은 IFNR 모이어티에 의해 마스킹된 IFN 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0369] 11. 구현예 1 내지 3 및 10 중 어느 한 실시에서, IFN 모이어티에 대해 1가인, IFN 수용체 작용제.

[0370] 12. 구현예 11에 있어서, IFN 모이어티는 단독으로 마스킹되는, IFN 수용체 작용제.

[0371] 13. 구현예 11에 있어서, IFN 모이어티는 이중으로 마스킹되는, IFN 수용체 작용제.

[0372] 14. 구현예 10 내지 13 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티는 제1 Fc 도메인에 대한 N-말단 또는 제2 Fc 도메인에 대한 N-말단인, IFN 수용체 작용제.

[0373] 15. 구현예 10 내지 13 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티는 제1 Fc 도메인에 대한 C-말단 또는 제2 Fc 도메인에 대한 C-말단인, IFN 수용체 작용제.

[0374] 16. 선택적으로 구현예 1 내지 15 중 어느 한 구현예에 있어서, 표 2에 명시된 바와 같이 1-23으로 지정된 반쪽 항체 쌍 중 어느 하나를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0375] 17. 구현예 1 내지 16 중 어느 한 구현예에 있어서, 프로테아제 절단성 링커(PCL)를 포함하지 않는, IFN 수용체 작용제.

[0376] 18. 구현예 1 내지 16 중 어느 한 구현예에 있어서, 적어도 하나의 프로테아제 절단성 링커(PCL)를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0377] 19. 구현예 18에서, PCL은 표 101에 명시된 임의의 프로테아제에 의해 절단 가능한 기질 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0378] 20. 구현예 18 또는 19에 있어서, PCL은 표 102에 명시된 기질 서열 중에서 선택된 하나 이상의 기질 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0379] 21. 구현예 18 내지 20 중 어느 한 구현예에 있어서, PCL은 표 103에 명시된 기질 서열 중에서 선택된 하나 이상의 스페이서 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0380] 22. 구현예 18 내지 21 중 어느 한 구현예에 있어서, PCL은 표 104에 명시된 PCL 서열 중 임의의 아미노산 서열 또는 최대 5개의 아미노산 치환을 갖는 변이체(예: 1개의 아미노산 치환, 2개의 아미노산 치환, 3개의 아미노산 치환, 4개의 아미노산 치환 또는 5개 아미노산 치환을 갖는 변이체)를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0381] 23. 구현예 18 내지 22 중 어느 한 구현예에 있어서, 프로테아제 절단성 링커(PCL)의 절단으로 IFN 모이어티가 마스킹되지 않도록 구성되어 있는, IFN 수용체 작용제.

[0382] 24. 구현예 23에 있어서, 마스킹되지 않은 IFN 모이어티는 Fc 도메인을 포함하는 IFN 폴리펩타이드의 형태인, IFN 수용체 작용제.

[0383] 25. 구현예 23에 있어서, 마스킹되지 않은 IFN 모이어티는 Fc 도메인이 결여된 IFN 폴리펩타이드의 형태인, IFN 수용체 작용제.

[0384] 26. 구현예 1 내지 25 중 어는 한 구현예에서, 각 IFN 모이어티는 (a) 전장 성숙 인간 IFNα1, IFNα2b, IFNβ, IFNω, IFNε 또는 IFNκ와 적어도 약 90 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열 또는 (b) N-말단 및/또는 C-말단에서 최대 15- 아미노산 절단이 있는 성숙 인간 IFNα1, IFNβ, IFNω, IFNε 또는 IFNκ를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0385] 27. 구현예 1 내지 25 중 어느 한 구현예에 있어서, 각 IFN 모이어티는 (a) 전장 성숙 인간 IFNα1, IFNα2b, IFNβ, IFNω, IFNε 또는 IFNκ와 약 95 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열 또는 (b) N-말단 및/또는 C-말단에서 최대 15개의 아미노산 절단이 있는 성숙 인간 IFNα1, IFNβ, IFNω, IFNε 또는 IFNκ를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0386] 28. 구현예 1 내지 25 중 어느 한 구현예에 있어서, 각 IFN 모이어티는 (a) 전장 성숙 인간 IFNα1, IFNα2b, IFNβ, IFNω, IFNε 또는 IFNκ와 약 98 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열 또는 (b) N-말단 및/또는 C-말단에서 최대 15개의 아미노산 절단이 있는 성숙 인간 IFNα1, IFNβ, IFNω, IFNε 또는 IFNκ를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0387] 29. 구현예 1 내지 28 중 어느 한 구현예에 있어서, 각 IFN 모이어티는 성숙한 인간 IFNα1 또는 IFNα2b에 비해 하나 이상의 감쇄 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0388] 30. 구현예 1 내지 28 중 어느 한 구현예에서, L26A, F27A, R33A, R33K, L30A, D35E, H57Y, E58N, Q61S, H57S, E58S, H57A, E58A, Q61A, Q90A, E96A, R120A, L135A, R144A, R144S, R144T, R144Y, R144I, R144L, A145D, A145H, A145K, A145M, A145V, A145Y, R149A, R149K, S152A, R162A 및 E165D 중에서 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0389] 31. 구현예 1 내지 29 중 어느 한 구현예에 있어서, 아미노산 치환체 R33A를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0390] 32. 구현예 1 내지 29 중 어느 한 구현예에 있어서, 아미노산 치환체 R33K를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0391] 33. 구현예 1 내지 29 중 어느 한 구현예에 있어서, 아미노산 치환체 Q90A를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0392] 34. 구현예 1 내지 29 중 어느 한 구현예에 있어서, 아미노산 치환체 E96A를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0393] 35. 구현예 1 내지 29 중 어느 한 구현예에 있어서, 아미노산 치환체 R120A를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0394] 36. 구현예 1 내지 29 중 어느 한 구현예에 있어서, 아미노산 치환체 A145M를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0395] 37. 구현예 1 내지 29 중 어느 한 구현예에 있어서, 아미노산 치환체 R149A를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0396] 38. 구현예 1 내지 29 중 어느 한 구현예에 있어서, 아미노산 치환체 R149K를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0397] 39. 구현예 1 내지 29 중 어느 한 구현예에 있어서, 아미노산 치환체 S152A를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0398] 40. 구현예 1 내지 29 중 어느 한 구현예에 있어서, 아미노산 치환체 R33A, H57Y, E58N 및 Q61S를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0399] 41. 구현예 1 내지 29 중 어느 한 구현예에 있어서, 아미노산 치환체 H57Y, E58N, Q61S 및 R144A를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0400] 42. 구현예 1 내지 29 중 어느 한 구현예에 있어서, 아미노산 치환체 A145M 및 R149K를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0401] 43. 구현예 1 내지 29 중 어느 한 구현예에 있어서, 아미노산 치환체 Q90A 및 R120A를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0402] 44. 구현예 1 내지 43 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNR 모이어티는 인터페론 알파 수용체(IFNAR) 모이어티인, IFN 수용체 작용제.

[0403] 45. 구현예 44에 있어서, IFNAR 모이어티는 IFNAR1 모이어티인, IFN 수용체 작용제.

[0404] 46. 구현예 45에 있어서, IFNAR1 모이어티는 (i) 인간 IFNAR1의 SD2 및 SD3 도메인, (ii) 인간 IFNAR1의 SD1, SD2 및 SD3 도메인 또는 (iii) 인간 IFNAR1의 SD1, SD2, SD3 및 SD4 도메인과 90 % 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0405] 47. 구현예 46에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD2 및 SD3 도메인과 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0406] 48. 구현예 46에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD1, SD2 및 SD3 도메인과 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0407] 49. 구현예 46에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD1, SD2, SD3 및 SD4 도메인과 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0408] 50. 구현예 45에 있어서, IFNAR1 모이어티는 (i) 인간 IFNAR1의 SD2 및 SD3 도메인, (ii) 인간 IFNAR1의 SD1, SD2 및 SD3 도메인 또는 (iii) 인간 IFNAR1의 SD1, SD2, SD3 및 SD4 도메인과 95 % 이상의 서열 동일성을

갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0409] 51. 구현예 50에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD2 및 SD3 도메인과 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0410] 52. 구현예 50에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD1, SD2 및 SD3 도메인과 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0411] 53. 구현예 50에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD1, SD2, SD3 및 SD4 도메인과 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0412] 54. 구현예 45에 있어서, IFNAR1 모이어티는 (i) 인간 IFNAR1의 SD2 및 SD3 도메인, (ii) 인간 IFNAR1의 SD1, SD2 및 SD3 도메인 또는 (iii) 인간 IFNAR1의 SD1, SD2, SD3 및 SD4 도메인과 98 % 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0413] 55. 구현예 54에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD2 및 SD3 도메인과 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0414] 56. 구현예 54에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD1, SD2 및 SD3 도메인과 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0415] 57. 구현예 54에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD1, SD2, SD3 및 SD4 도메인과 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0416] 58. 구현예 44에 있어서, IFNAR 모이어티는 IFNAR2 모이어티인, IFN 수용체 작용제.

[0417] 59. 구현예 58에 있어서, IFNAR2 모이어티는 (i) 인간 IFNAR2의 D1 도메인 또는 (ii) 인간 IFNAR2의 D1 및 D2 도메인과 적어도 90 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0418] 60. 구현예 59에 있어서, IFNAR2 모이어티는 인간 IFNAR2의 D1 도메인과 적어도 90 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0419] 61. 구현예 59에 있어서 , IFNAR2 모이어티는 인간 IFNAR2의 D1 및 D2 도메인과 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0420] 62. 구현예 58에 있어서, IFNAR2 모이어티는 (i) 인간 IFNAR2의 D1 도메인 또는 (ii) 인간 IFNAR2의 D1 및 D2 도메인과 적어도 95 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0421] 63. 구현예 62에 있어서, IFNAR2 모이어티는 인간 IFNAR2의 D1 도메인과 적어도 95 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0422] 64. 구현예 62에 있어서, IFNAR2 모이어티는 인간 IFNAR2의 D1 및 D2 도메인과 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0423] 65. 구현예 58에 있어서, IFNAR2 모이어티는 (i) 인간 IFNAR2의 D1 도메인 또는 (ii) 인간 IFNAR2의 D1 및 D2 도메인과 적어도 98 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0424] 66. 구현예 65에 있어서, IFNAR2 모이어티는 인간 IFNAR2의 D1 도메인과 적어도 98 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0425] 67. 구현예 65에 있어서, IFNAR2 모이어티어는 인간 IFNAR2의 D1 및 D2 도메인과 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0426] 68. 구현예 1 내지 67 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티는 IFNAR1 모이어티 및 IFNAR2 모이어티에 의해 마스킹됨으로써 감쇄되는, IFN 수용체 작용제.

[0427] 69. 제68항에 있어서, IFN 모이어티에 대해 1가, IFNAR1 모이어티 및 IFNAR2 모이어티에 대해 1가인, IFN 수용체 작용제.

[0428] 70. 제68항에 있어서, IFN 모이어티, IFNAR1 모이어티 및 IFNAR2 모이어티에 대해 2가인, IFN 수용체 작용제.

[0429] 71. 구현예 68 내지 70 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD2 및 SD3 도메인

과 적어도 90 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0430] 72. 구현예 68 내지 70 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD2 및 SD3 도메인과 적어도 95 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0431] 73. 구현예 68 내지 70 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD2 및 SD3 도메인과 적어도 98 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0432] 74. 구현예 68 내지 70 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD2 및 SD3 도메인의 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0433] 75. 구현예 68 내지 70 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD1, SD2 및 SD3 도메인과 적어도 90 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0434] 76. 구현예 68 내지 70 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD1, SD2 및 SD3 도메인과 적어도 95 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0435] 77. 구현예 68 내지 70 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD1, SD2 및 SD3 도메인과 적어도 98 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0436] 78. 구현예 68 내지 70 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD1, SD2 및 SD3 도메인의 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0437] 79. 구현예 68 내지 70 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD1, SD2, SD3 및 SD4 도메인과 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0438] 80. 구현예 68 내지 70 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD1, SD2, SD3 및 SD4 도메인과 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0439] 81. 구현예 68 내지 70 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD1, SD2, SD3 및 SD4 도메인과 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0440] 82. 구현예 68 내지 70 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR1 모이어티는 인간 IFNAR1의 SD1, SD2, SD3 및 SD4 도메인의 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0441] 83. 구현예 68 내지 82 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR2 모이어티는 인간 IFNAR2의 D1 도메인과 적어도 90 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0442] 84. 구현예 68 내지 82 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR2 모이어티는 인간 IFNAR2의 D1 도메인과 적어도 95 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0443] 85. 구현예 68 내지 82 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR2 모이어티는 인간 IFNAR2의 D1 도메인과 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0444] 86. 구현예 68 내지 82 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR2 모이어티는 인간 IFNAR2의 D1 도메인의 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0445] 87. 구현예 68 내지 82 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR2 모이어티는 인간 IFNAR2의 D1 및 D2 도메인과 적어도 90 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0446] 88. 구현예 68 내지 82 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR2 모이어티는 인간 IFNAR2의 D1 및 D2 도메인과 적어도 95 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0447] 89. 구현예 68 내지 82 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR2 모이어티는 인간 IFNAR2의 D1 및 D2 도메인과 적어도 98 % 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0448] 90. 구현예 68 내지 82 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR2 모이어티는 인간 IFNAR2의 D1 및 D2 도메인의 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0449] 91. 구현예 68 내지 90 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티에는 L26A, F27A, R33A, R33K, L30A, D35E, H57Y, E58N, Q61S, H57S, E58S, H57A, E58A, Q61A, Q90A, E96A, R120A, L135A, R144A, R144S, R144T, R144Y, R144I, R144L, A145D, A145H, A145K, A145M, A145V, A145Y, R149A, R149K, S152A, R162A 및 E165D 중

에서 선택된 하나 이상의 돌연변이를 갖고, 선택적으로

[0450] (a) IFN 모이어티는 아미노산 치환체 R33A로 구성되고,

[0451] (b) IFN 모이어티는 아미노산 치환체 R33K로 구성되고,

[0452] (c) IFN 모이어티는 아미노산 치환체 Q90A로 구성되고,

[0453] (d) IFN 모이어티는 아미노산 치환체 E96A로 구성되고,

[0454] (e) IFN 모이어티는 아미노산 치환체 R120A로 구성되고,

[0455] (f) IFN 모이어티는 아미노산 치환체 A145M로 구성되고,

[0456] (g) IFN 모이어티는 아미노산 치환체 R149A로 구성되고,

[0457] (h) IFN 모이어티는 아미노산 치환체 R149K로 구성되고,

[0458] (i) IFN 모이어티는 아미노산 치환체 S152A로 구성되고,

[0459] (j) IFN 모이어티는 아미노산 치환체 R33A, H57Y, E58N 및 Q61S로 구성되고,

[0460] (k) IFN 모이어티는 아미노산 치환체 H57Y, E58N, Q61S 및 R144A로 구성되고,

[0461] (l) IFN 모이어티는 아미노산 치환체 A145M 및 R149K로 구성되거나 또는

[0462] (m) IFN 모이어티는 아미노산 치환체 Q90A 및 R120A로 구성되는, IFN 수용체 작용제.

[0463] 92. 구현예 68 내지 91 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티 및 IFNAR1 모이어티는 동일한 폴리펩타이드 사슬에 있는, IFN 수용체 작용제.

[0464] 93. 구현예 68 내지 91 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티 및 IFNAR2 모이어티는 동일한 폴리펩타이드 사슬에 있는, IFN 수용체 작용제.

[0465] 94. 구현예 68 내지 91 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티 및 IFNAR1 모이어티는 상이한 폴리펩타이드 사슬에 있는, IFN 수용체 작용제.

[0466] 95. 구현예 68 내지 91 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티 및 IFNAR2 모이어티는 상이한 폴리펩타이드 사슬에 있는, IFN 수용체 작용제.

[0467] 96. 구현예 68 내지 91 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티, IFNAR1 모이어티 및 IFNAR2 모이어티는 동일한 폴리펩타이드 사슬에 있는, IFN 수용체 작용제.

[0468] 97. 구현예 68 내지 96 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 폴리펩타이드 사슬은 IFN 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0469] 98. 구현예 97에 있어서, IFN 모이어티는 제1 Fc 도메인에 대한 N-말단인, IFN 수용체 작용제.

[0470] 99. 구현예 97에 있어서, IFN 모이어티는 제1 Fc 도메인에 대한 C-말단인, IFN 수용체 작용제.

[0471] 100. 구현예 97 내지 99 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 폴리펩타이드 사슬은 IFNAR1 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0472] 101. 구현예 100에 있어서, IFNAR1 모이어티는 IFN 모티이에 대한 N-말단인, IFN 수용체 작용제.

[0473] 102. 구현예 100에 있어서, IFNAR1 모이어티는 IFN 모이어티에 대한 C-말단인, IFN 수용체 작용제.

[0474] 103. 구현예 97 내지 102 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 폴리펩타이드 사슬은 IFNAR2 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0475] 104. 구현예 103에 있어서, IFNAR2 모이어티는 IFN 모티이에 대한 N-말단인, IFN 수용체 작용제.

[0476] 105. 구현예 103에 있어서, IFNAR2 모이어티는 IFN 모이어티에 대한 C-말단인, IFN 수용체 작용제.

[0477] 106. 구현예 97 내지 105 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 Fc 도메인, IFN 모이어티, IFNAR1 모이어티 및 IFNAR2 모이어티 중 둘 이상을 연결하는 하나 이상의 링커를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0478] 107. 구현예 97에 있어서, 제1 폴리펩타이드는, N- 내지 C- 말단 방향에서, 제1 Fc 도메인, IFNAR1

모이어티, IFN 모이어티 및 IFNAR2 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0479] 108. 구현예 107에 있어서, 제1 Fc 도메인과 제1 IFNAR1 모이어티를 연결하는 제1 링커, IFNAR1 모이어티와 IFN 모이어티를 연결하는 제2 링커 및 IFN 모이어티와 IFNAR2 모이어티를 연결하는 제3 링커를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0480] 109. 구현예 97에 있어서, 제1 폴리펩타이드는, N- 내지 C- 말단 방향에서, 제1 Fc 도메인, 제1 링커, IFNAR2 모이어티, 제2 링커, IFN 모이어티, 제3 링커, 및 IFNAR1 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0481] 110. 구현예 109에 있어서, 제1 Fc 도메인과 제1 IFNAR2 모이어티를 연결하는 제1 링커, IFNAR2 모이어티와 IFN 모이어티를 연결하는 제2 링커 및 IFN 모이어티와 IFNAR1 모이어티를 연결하는 제3 링커를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0482] 111. 구현예 97에 있어서, (i) 제1 폴리펩타이드는, N- 내지 C- 말단 방향에서, 제1 Fc 도메인, IFNAR2 모이어티 및 IFN 모이어티를 포함하고, (ii) 제2 폴리펩타이드는, N- 내지 C- 말단 방향에서, 제2 Fc 도메인 및 IFNAR1 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0483] 112. 구현예 111에 있어서, 제1 Fc 도메인과 IFNAR2 모이어티를 연결하는 제1 링커, IFNAR2 모이어티와 IFN 모이어티를 연결하는 제2 링커 및 제2 Fc 도메인과 IFNAR1 모이어티를 연결하는 제3 링커를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0484] 113. 구현예 97에 있어서, (i) 제1 폴리펩타이드는 N- 내지 C- 말단 방향에서, 제1 Fc 도메인, IFNAR1 모이어티, 및 IFN 모이어티를 포함하고, (ii) 제2 폴리펩타이드는 N- 내지 C- 말단 방향에서, 제2 Fc 도메인 및 IFNAR2 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0485] 114. 구현예 113에 있어서, 제1 Fc 도메인과 IFNAR1 모이어티를 연결하는 제1 링커, IFNAR1 모이어티와 IFN 모이어티를 연결하는 제2 링커 및 제2 Fc 도메인과 IFNAR2 모이어티를 연결하는 제3 링커를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0486] 115. 제1 구현예 내지 114 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은 힌지 도메인을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0487] 116. 구현예 1 내지 115 중 어느 한 구현예에 있어서, Fc 영역은 동종이량체인, IFN 수용체 작용제.

[0488] 117. 구현예 1 내지 115 중 어느 한 구현예에 있어서, Fc 영역은 이종이량체인, IFN 수용체 작용제.

[0489] 118. 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 있어서, 표 2에 명시된 임의의 한 쌍의 반쪽 항체로 구성되는, IFN 수용체 작용제.

[0490] 119. 도 2b에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0491] 120. 도 2c에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0492] 121. 도 2d에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0493] 122. 도 2e에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0494] 123. 도 2f에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0495] 124. 도 2g에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0496] 125. 도 2h에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0497] 126. 도 2i에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0498] 127. 도 2j에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0499] 128. 도 2k에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0500] 129. 도 2l에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0501] 130. 도 2m에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0502] 131. 도 2n에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0503] 132. 도 2o에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0504] 133. 도 2p에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0505] 134. 도 2q에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0506] 135. 도 2r에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0507] 136. 도 2s에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0508] 137. 도 2t에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0509] 138. 도 2u에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0510] 139. 도 2v에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0511] 140. 도 2w에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0512] 141. 도 2x에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, 구현예 1 내지 117 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0513] 142. 표 2에 명시된 1-23으로 지정된 반쪽 항체 쌍 중 어느 하나를 포함하는, 구현예 1 내지 141 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제로서, 선택적으로 IFN 수용체 작용제.

[0514] 143. 구현예 1 내지 142 중 어느 한 구현예에 있어서, 하나 이상의 표적 분자에 결합하는 하나 이상의 표적 모이어티를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0515] 144. 구현예 143에 있어서, 제1 표적 분자에 결합하는 제1 표적 모이어티와 선택적으로 제2 표적 분자에 결합하는 제2 표적 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0516] 145. 구현예 144에 있어서, 제1 표적 모이어티 및 선택적 제2 표적 모이어티는 항체 또는 이들의 항원 결합 단편인, IFN 수용체 작용제.

[0517] 146. 구현예 145에 있어서, 제1 표적 모이어티 및 선택적 제2 표적 모이어티는 Fab 또는 scFv인, IFN 수용체 작용제.

[0518] 147. 구현예 144 내지 146 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 세포외기질(ECM) 항원, 종양 반응성 림프구 항원, 종양 또는 바이러스 림프구의 세포 표면 분자, T세포 항

원(TCA), 체크포인트 억제제, 종양 관련 항원(TAA), 수지상세포(DC) 또는 기타 항원 제시 세포(APC) 항원 또는 자연 살해(NK) 세포 항원에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0519] 148. 구현예 144 내지 147 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 섹션 6.7에서 확인된 임의의 표적 분자에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0520] 149. 구현예 144 내지 148 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 (a) 표 106에 명시된 항체의 (i) CDR 또는 (ii) VH 및 VL 서열을 포함하거나 (b) 표적 분자에 결합하기 위해 표 106에 명시된 항체와 결합하는, IFN 수용체 작용제.

[0521] 150. 구현예 144 내지 148 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 신데칸, 헤파라나제, 인테그린, 오스테오폰틴, 링크, 카데린, 라미닌, 라미닌 타입 EGF, 렉틴, 피브로넥틴, 노치, 넥틴(예, 넥틴-4), 테나신, 콜라겐(예, 콜라겐 타입 X) 및 매트릭신 중에서 선택적으로 선택되는 ECM 항원에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0522] 151. 구현예 150에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 넥틴, 예를 들어 넥틴 4에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0523] 152. 구현예 150에 있어서 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 콜라겐, 예를 들어 콜라겐 X에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0524] 153. 구현예 144 내지 148 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 종양 또는 바이러스 림프구의 세포 표면 분자에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0525] 154. 구현예 153에 있어서, 항원은 T세포 공동 자극 단백질인, IFN 수용체 작용제.

[0526] 155. 구현예 154에 있어서, T 세포 공동 자극 단백질은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, ICOS, 림프구 기능 관련 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C 또는 B7-H3인, IFN 수용체 작용제.

[0527] 156. 구현예 155에 있어서, T 세포 공동 자극 단백질은 B7-H3인, IFN 수용체 작용제.

[0528] 157. 구현예 144 내지 148 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 체크포인트 억제제에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0529] 158. 구현예 157에 있어서, 체크포인트 억제제는 CTLA-4, PD1, PDL1, PDL2, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK1 또는 CHK2인, IFN 수용체 작용제.

[0530] 159. 구현예 158에 있어서, 상기 체크포인트 억제제는 PDL1인, IFN 수용체 작용제.

[0531] 160. 구현예 158에 있어서, 상기 체크포인트 억제제는 PD1인, IFN 수용체 작용제.

[0532] 161. 구현예 158에 있어서, 상기 체크포인트 억제제는 LAG3인, IFN 수용체 작용제.

[0533] 162. 구현예 144 내지 148 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 종양 관련 항원(TAA)에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0534] 163. 구현예 162에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 AFP, ALK, BAGE 단백질, BIRC5(서바이빈), BIRC7, β-카테닌, brc-abl, BRCA1, BORIS, CA9, 탄산탈수효소 IX, 카스파제-8, CALR, CEACAM5(암 배아 항원 또는 CEA라고도 함), CCR5, CD19, CD20(MS4A1), CD22, CD30, CD40, CDK4, CEA, CTLA4, 사이클린-B1, CYP1B1, EGFR, EGFRvIII, ErbB2/Her2, ErbB3, ErbB4, ETV6-AML, EpCAM, EphA2, Fra-1, FOLR1, GAGE 단백질 (예.g., GAGE-1 또는 -2), GD2, GD3, 글로보H, 글리피칸-3, GM3, gp100, Her2, HLA/B-raf, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, LMP2, MAGE 단백질(예:, MAGE-1, -2, -3, -4, -6, -12), MART-1, 메소텔린, ML-IAP, Muc1, Muc2, Muc3, Muc4, Muc5, Muc16(CA-125), MUM1, NA17, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR85, NY-ESO1, OX40, p15, p53, PAP, PAX3, PAX5, PCTA-1, PLAC1, PRLR, PRAME, PSMA(FOLH1), RAGE 단백질, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, STEAP1, STEAP2, TAG-72, TGF-β, TMPRSS2, 톰슨 누벨 항원(Tn), TRP-1, TRP-2, 티로시나제 또는 유로플라킨-3에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0535] 164. 구현예 163에 있어서, TAA는 EGFR인, IFN 수용체 작용제.

[0536] 165. 구현예 163에 있어서, TAA는 HER2인, IFN 수용체 작용제.

[0537] 166. 구현예 163에 있어서, TAA는 EPCAM인 IFN 수용체 작용제.

[0538] 167. 구현예 163에 있어서 TAA는 CEACAM5인, IFN 수용체 작용제.

[0539] 168. 구현예 163에 있어서, TAA는 CD20인, IFN 수용체 작용제.

[0540] 169. 구현예 144 내지 148 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적인 제2 표적 모이어티는 XCR1, Clec9a, CD1c, CD11c, CD14, PDL1, 대식세포 만노스 수용체(CD206) 및 DEC-205 중에서 선택되는 수지상 세포(DC) 또는 기타 항원 제시 세포(APC) 항원에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0541] 170. 구현예 169에 있어서, 수지상 세포 항원은 XCR1인, IFN 수용체 작용제.

[0542] 171. 구현예 169에 있어서, 수지상 세포 항원은 Clec9a인, IFN 수용체 작용제.

[0543] 172. 구현예 169에 있어서, 수지상 세포 항원은 DEC-205인, IFN 수용체 작용제.

[0544] 173. 구현예 144 내지 148 중 임의의 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 자연 살해(NK) 세포 항원에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0545] 174. 구현예 1 내지 142 중 임의의 어느 한 구현예에 있어서, 각각 표적 분자에 결합하는 수단을 포함하는 하나 이상의 표적 모이어티를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0546] 175. 구현예 174에 있어서, 제1 표적 분자에 결합하는 수단을 포함하는 제1 표적 모이어티와, 선택적으로 제2 표적 분자에 결합하는 수단을 포함하는 제2 표적 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0547] 176. 구현예 175에 있어

[0548] 서, 제1 표적 모이어티 및 선택적 제2 표적 모이어티는 항체 또는 이들의 항원 결합 단편인, IFN 수용체 작용제.

[0549] 177. 구현예 176에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 선택적 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Fab 또는 scFv인, IFN 수용체 작용제.

[0550] 178. 구현예 175 내지 177 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 세포외 기질(ECM) 항원, 종양 반응성 림프구 항원, 종양 또는 바이러스 림프구의 세포 표면 분자, T 세포 항원(TCA), 체크포인트 억제제, 종양 연관 항원(TAA), 수지상 세포(DC) 또는 기타 항원 제시 세포(APC) 항원 또는 자연 살해(NK) 세포 항원에 결합하는 수단을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0551] 179. 구현예 175 내지 178 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 섹션 6.7에서 확인된 임의의 표적 분자에 결합하기 위한 수단을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0552] 180. 구현예 175 내지 179 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 신데칸, 헤파라나제, 인테그린, 오스테오폰틴, 링크, 카데린, 라미닌, 라미닌 타입 EGF, 렉틴, 피브로넥틴, 노치, 넥틴(예, 넥틴-4), 테나신, 콜라겐(예, 콜라겐 타입 X) 및 매트릭신 중에서 선택적으로 선택되는 ECM 항원에 결합하기 위한 수단을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0553] 181. 구현예 180에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 넥틴, 예를 들어 넥틴 4에 결합하기 위한 수단을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0554] 182. 구현예 180에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 콜라겐, 예를 들어 콜라겐 X에 결합하기 위한 수단을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0555] 183. 구현예 175 내지 177 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 종양 또는 바이러스 림프구의 세포 표면 분자에 결합하기 위한 수단을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0556] 184. 구현예 183에 있어서, 세포 표면 분자는 T 세포 공동 자극 단백질인, IFN 수용체 작용제.

[0557] 185. 구현예 184에 있어서, T 세포 공동 자극 단백질은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, ICOS, 림프구 기능 관련 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C 또는 B7-H3인, IFN 수용체 작용제.

[0558] 186. 구현예 185에 있어서, T 세포 공동 자극 단백질은 B7-H3인, IFN 수용체 작용제.

[0559] 187. 구현예 175 내지 177 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 체크포인트 억제제에 결합하기 위한 수단을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0560] 188. 구현예 187에 있어서, 체크포인트 억제제는 CTLA-4, PD1, PDL1, PDL2, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK1 또는 CHK2인, IFN 수용체 작용제.

[0561] 189. 구현예 188에 있어서, 상기 체크포인트 억제제는 PDL1인, IFN 수용체 작용제.

[0562] 190. 구현예 188에 있어서, 상기 체크포인트 억제제는 PD1인, IFN 수용체 작용제.

[0563] 191. 구현예 188에 있어서, 상기 체크포인트 억제제는 LAG3인, IFN 수용체 작용제.

[0564] 192. 구현예 175 내지 177 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 종양 관련 항원(TAA)에 결합하기 위한 수단을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0565] 193. 구현예 192에 있어서, TAA는 AFP, ALK, BAGE 단백질, BIRC5(survivin), BIRC7, β-catenin, brc-abl, BRCA1, BORIS, CA9, 탄산탈수효소 IX, 카스파제-8, CALR, CEACAM5(암태아 항원 또는 CEA라고도 함), CCR5, CD19, CD20(MS4A1), CD22, CD30, CD40, CDK4, CEA, CTLA4, 사이클린-B1, CYP1B1, EGFR, EGFRvIII, ErbB2/Her2, ErbB3, ErbB4, ETV6-AML, EpCAM, EphA2, Fra-1, FOLR1, GAGE 단백질(예: GAGE-1 또는 -2), GD2, GD3, GloboH, 글리피칸-3, GM3, gp100, Her2, HLA/B-raf, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, LMP2, MAGE 단백질(예: MAGE-1, -2, -3, -4, -6 및 -12), MART-1, 메조텔린, ML-IAP, Muc1, Muc2, Muc3, Muc4, Muc5, Muc16(CA-125), MUM1, NA17, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR85, NY-ESO1, OX40, p15, p53, PAP, PAX3, PAX5, PCTA-1, PLAC1, PRLR, PRAME, PSMA (FOLH1), RAGE 단백질, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, STEAP1, STEAP2, TAG-72, TGF-β, TMPRSS2, Thompson-nouvelle 항원(Tn), TRP-1, TRP-2, 티로시나아제 또는 우로플라킨-3인, IFN 수용체 작용제.

[0566] 194. 구현예 193에 있어서, TAA는 EGFR인 IFN 수용체 작용제.

[0567] 195. 구현예 193에 있어서, TAA는 HER2인, IFN 수용체 작용제.

[0568] 196. 구현예 193에 있어서, TAA는 EPCAM인 IFN 수용체 작용제.

[0569] 197. 구현예 193에 있어서, TAA는 CEACAM5인, IFN 수용체 작용제.

[0570] 198. 구현예 193에 있어서, TAA는 CD20인, IFN 수용체 작용제.

[0571] 199. 구현예 175 내지 177 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 선택적으로 XCR1, Clec9a, CD1c, CD11c, CD14, PDL1, 대식세포 만노스 수용체(CD206), DEC-205 중에서 선택되는 수지상 세포(DC) 또는 다른 항원 제시 세포(APC) 항원에 결합하기 위한 수단을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0572] 200. 구현예 199에 있어서, 수지상 세포 항원은 XCR1인, IFN 수용체 작용제.

[0573] 201. 구현예 199에 있어서, 수지상 세포 항원은 Clec9a인, IFN 수용체 작용제.

[0574] 202. 구현예 199에 있어서, 수지상 세포 항원은 DEC-205인, IFN 수용체 작용제.

[0575] 203. 구현예 175 내지 177 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 자연 살해(NK) 세포 항원에 결합하기 위한 수단을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0576] 204. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 표 2에 명시된 임의의 한 쌍의 반쪽 항체를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0577] 205. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 3b에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0578] 206. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 3c에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0579] 207. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3d에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0580] 208. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3e에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0581] 209. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3f에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는

폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0582] 210. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3g에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0583] 211. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3h에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0584] 212. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3i에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0585] 213. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3j에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0586] 214. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3k에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0587] 215. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3l에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0588] 216. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3m에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0589] 217. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3n에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0590] 218. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3o에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0591] 219. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3p에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0592] 220. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3q에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0593] 221. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3r에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0594] 222. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3s에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0595] 223. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3t에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0596] 224. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3u에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0597] 225. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3v에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0598] 226. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서, 도 3w에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0599] 227. 구현예 143 내지 203 중 어느 한 구현예에 있어서 도 3x에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0600] 228. 구현예 1 내지 227 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제를 인코딩하는, 핵산 또는 복수의 핵산.

[0601] 229. 구현예 1 내지 227 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제 또는 구현예 228에 따른 핵산을 발현하도록 조작된, 숙주 세포.

[0602] 230. 구현예 1 내지 227 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제를 제조하는 방법으로서, 구현예 229에

따른 숙주 세포를 배양하고 이에 의해 발현된 IFN 수용체 작용제를 회수하는 것을 포함하는, 방법.

[0603] 231. 구현예 1 내지 227 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제 및 부형제를 포함하는, 약학 조성물.

[0604] 232. 구현예 1 내지 227 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제 또는 구현예 231에 따른 약학 조성물을 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 암 치료 방법.

[0605] 233. 구현예 232에 있어서, IFN 수용체 작용제는 표적 분자에 결합할 수 있는 적어도 하나의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0606] 234. 구현예 232에 있어서, IFN 수용체 작용제는 표적 분자에 결합하는 수단을 포함하는 적어도 하나의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0607] 235. 구현예 233 또는 234에 있어서, 암은 표적 분자, 예를 들어, 표 112에 명시된 TAA 및 관련 암의 발현과 연관되는, 방법.

[0608] 236. 구현예 232 내지 235 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티를 포함하는 활성화된 IFN 단백질은 암 조직에 의해 발현된 하나 이상의 프로테아제에 의해 IFN 수용체 작용제에서 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 절단함으로써 생성되는, 방법.

[0609] 237. 구현예 236에 있어서, IFN 단백질은 암 조직에서 선택적으로 활성화되는, 방법.

[0610] 238. IFN 단백질의 국소적 전달 방법으로서, 각각은 IFN 단백질이 국소적으로 전달될 조직에 의해 발현되는 하나 이상의 프로테아제에 대한 하나 이상의 기질을 포함하는 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 갖는, 구현예 1 내지 227 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제 (또는 IFN 수용체 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물)를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0611] 239. 구현예 238에 있어서, IFN 수용체 작용제는 조직에 의해 발현되는 표적 분자를 인식하는 하나 이상의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0612] 240. 구현예 239에 있어서, IFN 수용체 작용제는 조직에 의해 발현되는 표적 분자를 각각 인식하는 2개의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0613] 241. 구현예 238에 있어서, IFN 수용체 작용제는 각각 조직에 의해 발현되는 표적 분자에 결합하기 위한 수단을 포함하는 하나 이상의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0614] 242. 구현예 241에 있어서, IFN 수용체 작용제는 각각 조직에 의해 발현되는 표적 분자에 결합하기 위한 수단을 포함하는 2개의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0615] 243. 구현예 238 내지 242 중 어느 한 구현예에 있어서, 조직은 암 조직인, 방법.

[0616] 244. 구현예 243에 있어서, 조직에 의해 표현되는 표적 분자는 세포외 기질(ECM) 항원, 종양 반응성 림프구 항원, 종양 또는 바이러스 림프구의 세포 표면 분자, T 세포 항원(TCA), 체크포인트 억제제, 종양 관련 항원(TAA), 수지상 세포(DC) 또는 기타 항원 제시 세포(APC) 항원, 또는 자연 살해(NK) 세포 항원인, 방법.

[0617] 245. 구현예 238 내지 244 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티를 포함하는 활성화된 IFN 단백질은 조직 내의 하나 이상의 프로테아제에 의해 IFN 수용체 작용제에서 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 절단함으로써 생성되는, 방법.

[0618] 246. 암 조직에서 선택적으로 활성화되는 IFN 단백질을 이용한 암 치료 방법으로서, 각각 암 조직(예를 들어, IFN 수용체 작용제가 표적화되는 암 조직)에 의해 발현되는 하나 이상의 프로테아제에 대한 하나 이상의 기질을 포함하는 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 갖는, 구현예 1 내지 227 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제 (또는 IFN 수용체 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물)를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0619] 247. 구현예 246에 있어서, IFN 수용체 작용제는 암 조직 또는 관련 면역 세포에 의해 발현되는 표적 분자를 인식하는 하나 이상의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0620] 248. 구현예 247의 방법에 있어서, IFN 수용체 작용제는 각각 암 조직 또는 관련 면역 세포에 의해 발현되는 표적 분자를 인식하는 2개의 표적 모티브를 포함하는, 방법.

[0621] 249. 구현예 246에 있어서, IFN 수용체 작용제는 각각 암 조직 또는 관련 면역 세포에 의해 발현되는 표적

분자에 결합하기 위한 수단을 포함하는 하나 이상의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0622] 250. 구현예 249에 있어서, IFN 수용체 작용제는 각각 암 조직 또는 관련 면역 세포에 의해 발현되는 표적 분자에 결합하기 위한 수단을 포함하는 2개의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0623] 251. 구현예 246 내지 250 중 어느 한 구현예에 있어서, 암 조직 또는 관련 면역 세포에 의해 발현되는 표적 분자는 세포 외 기질(ECM) 항원, 종양 반응성 림프구 항원, 종양 또는 바이러스 림프구의 세포 표면 분자, T세포 항원(TCA), 체크포인트 억제제, 종양 관련 항원(TAA), 수지상 세포(DC) 또는 기타 항원 제시 세포(APC) 항원 또는 자연 살해(NK) 세포 항원인, 방법,

[0624] 252. 구현예 246 내지 251 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티를 포함하는 활성화된 IFN 단백질은 암 조직 내의 하나 이상의 프로테아제에 의해 IFN 수용체 작용제에서 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 절단함으로써 생성되는, 방법.

[0625] 253. 대상체에게 전신 노출을 줄이거나 전신 독성을 감소시킨 IFN 요법을 투여하는 방법으로서, 각각 IFN 요법이 바람직하거나 의도된 조직에 의해 발현되는 하나 이상의 프로테아제에 대한 하나 이상의 기질을 포함하는 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 갖는, 구현예 1 내지 227 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제(또는 IFN 수용체 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물)의 형태로 IFN 치료제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0626] 254. 구현예 253에 있어서, IFN 수용체 작용제는 조직에 의해 발현되는 표적 분자를 인식하는 하나 이상의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0627] 255. 구현예 254에 있어서, IFN 수용체 작용제는 조직에 의해 발현되는 표적 분자를 각각 인식하는 2개의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0628] 256. 구현예 253에 있어서, IFN 수용체 작용제는 조직에 의해 발현되는 표적 분자에 결합하는 수단을 포함하는 하나 이상의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0629] 257. 구현예 256에 있어서, IFN 수용체 작용제는 조직에 의해 발현되는 표적 분자에 결합하는 수단을 포함하는 두 개의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0630] 258. 구현예 253 내지 257 중 어느 한 구현예에 있어서, 조직이 암 조직 또는 관련 면역 세포인, 방법.

[0631] 259. 구현예 258에 있어서, 조직에서 발현되는 표적 분자는 세포외기질(ECM) 항원, 종양 반응성 림프구 항원, 종양 또는 바이러스 림프구의 세포 표면 분자, T세포 항원(TCA), 체크포인트 억제제, 종양 관련 항원(TAA), 수지상세포(DC) 또는 기타 항원 제시 세포(APC) 항원 또는 자연 살해(NK) 세포 항원인, 방법.

[0632] 260. 제253항 내지 제259항 중의 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티를 포함하는 활성화된 IFN 단백질은 조직 내 하나 이상의 프로테아제에 의해 IFN 수용체 작용제에서 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 절단함으로써 생성되는, 방법.

[0633] 261. 암 조직에서 선택적으로 활성화되는 IFN 단백질을 이용한 암 치료 방법으로서, 각각은 암 조직에서 발현되는 하나 이상의 프로테아제에 대한 하나 이상의 기질을 포함하는 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 갖는, 구현예 1 내지 227 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제 (또는 IFN 수용체 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물)를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0634] 262. 구현예 261에 있어서, IFN 수용체 작용제는 암 조직 또는 관련 면역 세포에 의해 발현되는 표적 분자를 인식하는 하나 이상의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0635] 263. 구현예 262에 있어서, IFN 수용체 작용제는 각각 암 조직 또는 관련 면역세포에 의해 발현되는 표적 분자를 인식하는 두 개의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0636] 264. 구현예 261에 있어서, IFN 수용체 작용제는 하나 이상의 표적 모이어티를 포함하며, 각각은 암 조직 또는 관련 면역 세포에 의해 발현되는 표적 분자에 결합하기 위한 수단을 포함하는, 방법.

[0637] 265. 구현예 264에 있어서, IFN 수용체 작용제는 2개의 표적 모이어티를 포함하며, 각각은 암 조직 또는 관련 면역 세포에 의해 발현되는 표적 분자에 결합하기 위한 수단을 포함하는, 방법.

[0638] 266. 구현예 261 내지 265 중 어느 한 구현예에 있어서, 암 조직 또는 관련 면역 세포에 의해 발현되는 표적 분자는 세포 외 기질(ECM) 항원, 종양 반응성 림프구 항원, 종양 또는 바이러스 림프구의 세포 표면 분자, T세

포 항원(TCA), 체크포인트 억제제, 종양 관련 항원(TAA), 수지상 세포(DC) 또는 기타 항원 제시 세포(APC) 항원 또는 자연 살해(NK) 세포 항원인, 방법.

[0639] 267. 구현예 261 내지 266 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티를 포함하는 활성화된 IFN 단백질은 암 조직 내의 하나 이상의 프로테아제에 의해 IFN 수용체 작용제에서 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 절단함으로써 생성되는, 방법.

[0640] 268. 활성화된 IFN 단백질을 암 조직에 표적 전달하는 방법으로서, 구현예 1 내지 227 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제(또는 IFN 수용체 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물)를 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, IFN 수용체 작용제는

[0641] (a) (i) 암 조직 또는 관련 면역 세포에 의해 발현되는 표적 분자를 인식하는 하나 이상의 표적 모이어티 또는 (ii) 암 조직 또는 관련 면역 세포에 의해 발현되는 표적 분자에 결합하기 위한 수단을 각각 포함하는 하나 이상의 표적 모이어티를 포함하고,

[0642] (b) 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 가지고 있으며, 각각은 IFN 요법이 바람직하거나 의도된 조직에서 발현되는 하나 이상의 프로테아제를 위한 하나 이상의 기질을 갖는, 방법.

[0643] 269. 구현예 268에 있어서, IFN 수용체 작용제는 (i) 암 조직 또는 관련 면역 세포에 의해 발현되는 표적 분자를 각각 인식하는 두 개의 표적 모이어티 또는 (ii) 암 조직 또는 관련 면역 세포에 의해 발현되는 표적 분자에 결합하기 위한 수단을 각각 포함하는 두 개의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0644] 270. 구현예 268 또는 269에 있어서, 암 조직 또는 관련 면역 세포에 의해 발현되는 표적 분자는 세포외기질(ECM) 항원, 종양 반응성 림프구 항원, 종양 또는 바이러스 림프구의 세포 표면 분자, T세포 항원(TCA), 체크포인트 억제제, 종양 관련 항원(TAA), 수지상 세포(DC) 또는 기타 항원 제시 세포(APC) 항원, 또는 자연 살해(NK) 세포 항원인, 방법.

[0645] 271. 구현예 268 내지 270 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티를 포함하는 활성화된 IFN 단백질은 암 조직 내의 하나 이상의 프로테아제에 의해 IFN 수용체 작용제에서 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 절단함으로써 생성되는, 방법.

[0646] 272. 표적 조직에서 국소적으로 면역 반응을 유도하는 방법으로서, (i) 표적 조직에서 발현되는 표적 분자를 결합할 수 있는 하나 이상의 표적 모이어티 또는 (ii) 표적 조직에서 발현되는 표적 분자에 결합하기 위한 수단을 포함하는 하나 이상의 표적 모이어티 및 각각의 프로테아제 절단성 링커는 표적 조직에서 발현되는 하나 이상의 프로테아제를 위한 하나 이상의 기질을 포함하는 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 갖는, 구현예 1 내지 227 중 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제 (또는 IFN 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물)를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0647] 273. 구현예 272에 있어서, IFN 수용체 작용제는 (i) 각각 표적 조직 또는 관련 면역 세포에서 발현되는 표적 분자를 인식하는 두 개의 표적 모이어티를 포함하거나, (ii) 각각 표적 조직 또는 관련 면역 세포에서 발현되는 표적 분자에 결합하는 수단을 포함하는 두 개의 표적 모이어티를 포함하는, 방법.

[0648] 274. 구현예 272 또는 273에 있어서, 표적 조직은 암 조직인, 방법.

[0649] 275. 구현예 272 내지 274 중 어느 한 구현예에 있어서, 표적 조직 또는 관련 면역 세포에서 발현되는 표적 분자는 세포 외 기질(ECM) 항원, 종양 반응성 림프구 항원, 종양 또는 바이러스 림프구의 세포 표면 분자, T세포 항원(TCA), 체크포인트 억제제, 종양 관련 항원(TAA), 수지상 세포(DC) 또는 기타 항원 제시 세포(APC) 항원 또는 자연 살해(NK) 세포 항원인, 방법.

[0650] 276. 구현예 272 내지 275 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티를 포함하는 활성화된 IFN 단백질은 표적 조직에서 하나 이상의 프로테아제에 의해 IFN 수용체 작용제에서 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 절단함으로써 생성되는, 방법.

[0651] 277. 구현예 276에 있어서, IFN 단백질은 표적 조직에서 적어도 하나의 세포 유형에 대한 면역 반응을 유도하는, 방법.

[0652] 278. 항원에 대한 면역 반응을 향상하는 방법으로서, 항원에 대한 면역 반응을 유발하는 면역원성 제제를 청구항 제1항 내지 제227항 중 어느 한 항에 따른 IFN 수용체 작용제 (또는 IFN 수용체 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물) 또는 이러한 IFN 수용체 작용제를 인코딩하는 핵산과 함께 대상체에게 투여하는 것(예: 섹션

6.11.1에 기술된 바와 같음)을 포함하는, 방법.

[0653] 279. 구현예 278에 있어서, 면역원성 제제와 IFN 수용체 작용제의 투여는 동시, 분리되어 있지만, 동시에 또는 순차적으로 이루어지는, 방법.

[0654] 280. 구현예 278 또는 279에 있어서, 면역원성 제제는 백신이며, 선택적으로, 백신은 암 백신 또는 감염원에 대한 백신인, 방법.

[0655] 281. 구현예 232 내지 280 중 어느 한 구현예에 있어서, 투여가 비국소적인, 방법.

[0656] 282. 구현예 281에 있어서, 투여가 전신인, 방법.

[0657] 283. 구현예 281에 있어서, 투여가 피하인, 방법.

[0658] 284. I형 인터페론(IFN) 수용체 작용제로서,

[0659] (a) 인터페론 알파 수용체 1(IFNAR) 모이어티 및 인터페론 알파 수용체 2(IFNAR2) 모이어티에 의해 마스킹되어 감쇄된 제1 Fc 도메인 및 I형 인터페론(IFN) 모이어티를 포함하는 제1 폴리펩타이드 사슬; 및

[0660] (b) 상기 제1 Fc 도메인과 연결된 상기 제2 Fc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0661] 285. 구현예 284에 있어서, IFN 모이어티는 제1 Fc 도메인에 대한 N-말단인, IFN 수용체 작용제.

[0662] 286. 구현예 284에 있어서, IFN 모이어티는 제1 Fc 도메인에 대한 C-말단인, IFN 수용체 작용제.

[0663] 287. 구현예 284 내지 286 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 폴리펩타이드 사슬은 IFNAR1 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0664] 288. 구현예 287에 있어서, IFNAR1 모이어티는 IFN 모티이에 대한 N-말단인, IFN 수용체 작용제.

[0665] 289. 구현예 287에 있어서, IFNAR1 모이어티는 IFN 모이어티에 대한 C-말단인, IFN 수용체 작용제.

[0666] 290. 구현예 284 내지 289 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 폴리펩타이드 사슬은 IFNAR2 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0667] 291. 구현예 290에 있어서, IFNAR2 모이어티는 IFN 모티이에 대한 N-말단인, IFN 수용체 작용제.

[0668] 292. 구현예 290에 있어서, IFNAR2 모이어티는 IFN 모이어티에 대한 C-말단인, IFN 수용체 작용제.

[0669] 293. 구현예 284 내지 292 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 Fc 도메인, IFN 모이어티, IFNAR1 모이어티 및 IFNAR2 모이어티 중 둘 이상을 연결하는 하나 이상의 링커를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0670] 294. 구현예 284에 있어서, 제1 폴리펩타이드는, N- 내지 C- 말단 방향에서, 제1 Fc 도메인, IFNAR1 모이어티, IFN 모이어티 및 IFNAR2 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0671] 95. 구현예 294에 있어서, 제1 Fc 도메인과 제1 IFNAR1 모이어티를 연결하는 제1 링커, IFNAR1 모이어티와 IFN 모이어티를 연결하는 제2 링커 및 IFN 모이어티와 IFNAR2 모이어티를 연결하는 제3 링커를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0672] 296. 구현예 284에 있어서, 제1 폴리펩타이드는, N- 내지 C- 말단 방향에서, 제1 Fc 도메인, 제1 링커, IFNAR2 모이어티, 제2 링커, IFN 모이어티, 제3 링커, 및 IFNAR1 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0673] 297. 구현예 296에 있어서, 제1 Fc 도메인과 제1 IFNAR2 모이어티를 연결하는 제1 링커, IFNAR2 모이어티와 IFN 모이어티를 연결하는 제2 링커 및 IFN 모이어티와 IFNAR1 모이어티를 연결하는 제3 링커를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0674] 298. 구현예 284에 있어서, (i) 제1 폴리펩타이드는, N- 내지 C- 말단 방향에서, 제1 Fc 도메인, IFNAR2 모이어티, 및 IFN 모이어티를 포함하고, (ii) 제2 폴리펩타이드는, N- 내지 C- 말단 방향에서, 제2 Fc 도메인 및 IFNAR1 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0675] 299. 구현예 298에 있어서, 제1 Fc 도메인과 IFNAR2 모이어티를 연결하는 제1 링커, IFNAR2 모이어티와 IFN 모이어티를 연결하는 제2 링커 및 제2 Fc 도메인과 IFNAR1 모이어티를 연결하는 제3 링커를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0676] 300. 구현예 284에 있어서, (i) 제1 폴리펩타이드는 N- 내지 C- 말단 방향에서, 제1 Fc 도메인, IFNAR1 모이어티, 및 IFN 모이어티를 포함하고, (ii) 제2 폴리펩타이드는 N- 내지 C- 말단 방향에서, 제2 Fc 도메인 및 IFNAR2 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0677] 301. 구현예 300에 있어서, 제1 Fc 도메인과 IFNAR1 모이어티를 연결하는 제1 링커, IFNAR1 모이어티와 IFN 모이어티를 연결하는 제2 링커 및 제2 Fc 도메인과 IFNAR2 모이어티를 연결하는 제3 링커를 더 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0678] 302. 구현예 295, 297, 299 또는 301 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 링커, 제2 링커 및 제3 링커 중 하나 이상이 프로테아제 절단성 링커(PCL)인, IFN 수용체 작용제.

[0679] 303. 구현예 302에 있어서, 제2 링커는 PCL인, IFN 수용체 작용제.

[0680] 304. 구현예 302 또는 303에 있어서, PCL은 표 101에 명시된 임의의 프로테아제에 의해 절단성한 기질 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0681] 305. 구현예 302 내지 304 중 어느 한 구현예에 있어서, PCL은 표 102에 명시된 기질 서열에서 선택된 하나 이상의 기질 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0682] 306. 구현예 302 내지 305 중 어느 한 구현예에 있어서, PCL은 표 103에 기재된 스페이서 서열로부터 선택된 하나 이상의 스페이서 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0683] 307. 구현예 302 내지 306 중 어느 한 구현예에 있어서, PCL은 표 104에 기재된 PCL 서열 중 임의의 아미노산 서열 또는 최대 5개 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0684] 308. 구현예 302 내지 307 중 어느 한 구현예에 있어서, 프로테아제 절단성 링커(PCL)의 절단으로 IFN 모이어티가 마스킹되지 않도록 구성되는, IFN 수용체 작용제.

[0685] 309. 구현예 284 내지 308 중 어느 한 구현예에 있어서, 제2 폴리펩타이드 사슬은 추가 IFNAR1 모이어티에 의해 마스킹된 추가 IFN 모이어티 및 추가 IFNAR2 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0686] 310. 구현예 284 내지 309 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티는 (a) 전장 성숙 인간 IFNα1, IFNα2b, IFNβ, IFNω, IFNε 또는 IFNκ 또는 (b) N-말단 및/또는 C-말단에서 최대 15개 아미노산 절단이 있는 성숙 인간 IFNα1, IFNα2b, IFNβ, IFNω, IFNε 또는 IFNκ와 적어도 약 90 %, 적어도 약 95 % 또는 적어도 약 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0687] 311. 구현예 284 내지 310 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티는 성숙 인간 IFNα1 또는 IFNα2b와 비교하여 하나 이상의 감쇄 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0688] 312. 구현예 284 내지 311 중 어느 한 구현예에 있어서, IFN 모이어티는IFN 부분은 L26A, F27A, R33A, R33K, L30A, D35E, H57Y, E58N, Q61S, H57S, E58S, H57A, E58A, Q61A, Q90A, E96A, R120A, L135A, R144A, R144S, R144T, R144Y, R144I, R144L, A145D, A145H, A145K, A145M, A145V, A145Y, R149A, R149K, S152A, R162A 및 E165D 중에서 선택된 하나 이상의 돌연변이를 갖는, IFN 수용체 작용제.

[0689] 313. 구현예 284 내지 312 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR1 모이어티는 (i) 인간 IFNAR1의 SD2 및 SD3 도메인, (ii) 인간 IFNAR1의 SD1, SD2 및 SD3 도메인 또는 (iii) 인간 IFNAR1의 SD1, SD2, SD3 및 SD4 도메인과 적어도 90 %, 적어도 95 % 또는 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0690] 314. 구현예 284 내지 313 중 어느 한 구현예에 있어서, IFNAR2 모이어티는 (i) 인간 IFNAR2의 D1 도메인 또는 (ii) 인간 IFNAR2의 D1 및 D2 도메인과 적어도 90 %, 적어도 95 %, 또는 적어도 98 %의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0691] 315. 제284 구현예 내지 314 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은 힌지 도메인을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0692] 316. 구현예 284 내지 315 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 2n에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0693] 317. 구현예 284 내지 315 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 21에 도시된 두 개의 반쪽 항체의

구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0694] 318. 구현예 284 내지 315 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 2m에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0695] 319. 구현예 284 내지 315 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 2o에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0696] 320. 구현예 284 내지 315 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 2p에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0697] 321. 구현예 284 내지 315 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 2q에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0698] 322. 구현예 284 내지 315 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 2u에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0699] 323. 구현예 284 내지 315 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 2v에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0700] 324. 구현예 284 내지 323 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 분자에 결합하는 제1 표적 모이어티와 선택적으로 제2 표적 분자에 결합하는 제2 표적 모이어티를 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0701] 325. 구현예 324에 있어서, 제1 표적 모이어티 및 선택적 제2 표적 모이어티는 항체 또는 이들의 항원 결합 단편인, IFN 수용체 작용제.

[0702] 326. 구현예 324 또는 325에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 세포외기질(ECM) 항원, 종양 반응성 림프구 항원에 결합할 수 있다, 종양 또는 바이러스 림프구의 세포 표면 분자, T 세포 항원(TCA), 체크포인트 억제제, 종양 연관 항원(TAA), 수지상 세포(DC) 또는 기타 항원 제시 세포(APC) 항원 또는 자연 살해(NK) 세포 항원에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0703] 327. 구현예 324 내지 326 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티(a)는 (i) 표 106에 명시된 항체의 CDR 또는 (ii) VH 및 VL 서열을 포함하거나, (b) 표 106에 명시된 항체와 표적 분자에 대한 결합을 위해 경쟁하는, IFN 수용체 작용제.

[0704] 328. 구현예 324 내지 326 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 선택적으로 선택된 신데칸, 헤파라나제, 인테그린, 오스테오폰틴, 링크, 카데린, 라미닌, 라미닌 타입 EGF, 렉틴, 피브로넥틴, 노치, 넥틴(예: 넥틴-4), 테나신, 콜라겐(예: 콜라겐 타입 X) 및 매트릭신 중에서 선택된 ECM 항원에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0705] 329. 구현예 324 내지 326 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 종양 또는 바이러스성 림프구의 세포 표면 분자에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0706] 330. 구현예 329에 있어서, 세포 표면 분자는 T세포 공동 자극 단백질이며, 선택적으로 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, ICOS, 림프구 기능 관련 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 중에서 선택되는, IFN 수용체 작용제.

[0707] 331. 구현예 324 내지 326 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 체크포인트 억제제에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0708] 332. 구현예 331에 있어서, 체크포인트 억제제는 PDL1인, IFN 수용체 작용제.

[0709] 333. 구현예 331에 있어서, 체크포인트 억제제는 PDL1인, IFN 수용체 작용제.

[0710] 334. 구현예 324 내지 326 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 선택적으로 AFP, ALK, BAGE 단백질, BIRC5(survivin), BIRC7, β-catenin, brc-abl, BRCA1, BORIS, CA9, 탄산탈수효소 IX, 카스파제-8, CALR, CEACAM5(암태아 항원 또는 CEA라고도 함), CCR5, CD19, CD20(MS4A1), CD22, CD30, CD40, CDK4, CEA, CTLA4, 사이클린-B1, CYP1B1, EGFR, EGFRvIII, ErbB2/Her2, ErbB3, ErbB4, ETV6-AML, EpCAM, EphA2, Fra-1, FOLR1, GAGE 단백질(예: GAGE-1 또는 -2), GD2, GD3, GloboH, 글리피칸-3, GM3에서 선택됨 gp100, Her2, HLA/B-raf, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, LMP2, MAGE 단백질(예: MAGE-1, -2, -3, -4, -6 및 -12), MART-1, 메조텔린, ML-IAP, Muc1, Muc2, Muc3, Muc4, Muc5, Muc16(CA-125), MUM1,

NA17, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR85, NY-ESO1, OX40, p15, p53, PAP, PAX3, PAX5, PCTA-1, PLAC1, PRLR, PRAME, PSMA(FOLH1), RAGE 단백질, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, STEAP1, STEAP2, TAG-72, TGF-β, TMPRSS2, 톰슨-누벨 항원(Tn), TRP-1, TRP-2, 티로시나아제, 유로플라킨-3에서 선택된 종양 관련 항원(TAA)에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0711] 335. 구현예 324 내지 326 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 XCR1, Clec9a, CD1c, CD11c, CD14, 대식세포 만노스 수용체(CD206) 및 DEC-205 중에서 선택되는 수지상 세포(DC) 또는 기타 항원 제시 세포(APC) 항원에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0712] 336. 구현예 324 내지 326 중 임의의 어느 한 구현예에 있어서, 제1 표적 모이어티 및/또는 선택적 제2 표적 모이어티는 자연 살해(NK) 세포 항원에 결합할 수 있는, IFN 수용체 작용제.

[0713] 337. 구현예 324 내지 336 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 3n에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0714] 338. 구현예 324 내지 336 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 3l에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0715] 339. 구현예 324 내지 336 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 3m에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0716] 340. 구현예 324 내지 336 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 3o에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0717] 341. 구현예 324 내지 336 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 3p에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0718] 342. 구현예 324 내지 336 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 3q에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0719] 343. 구현예 324 내지 336 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 3u에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0720] 344. 구현예 324 내지 336 중 어느 한 구현예에 있어서, 선택적으로, 도 3v에 도시된 두 개의 반쪽 항체의 구성을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 포함하는, IFN 수용체 작용제.

[0721] 345. 구현예 284 내지 344 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제를 인코딩하는, 핵산 또는 복수의 핵산.

[0722] 346. 구현예 284 내지 344 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제 또는 구현예 345에 따른 핵산을 발현하도록 조작된, 숙주 세포.

[0723] 347. 구현예 284 내지 344 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제를 제조하는 방법으로서, 구현예 346에 따른 숙주 세포를 배양하고, 이에 의해 발현된 IFN 수용체 작용제를 회수하는 것을 포함하는, 방법.

[0724] 348. 구현예 284 내지 344 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제 및 부형제를 포함하는, 약학 조성물.

[0725] 349. 구현예 284 내지 344 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제 또는 구현예 348의 약학 조성물을 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 암 치료 방법.

[0726] 350. IFN 단백질의 국소적 전달 방법으로서, 각각 IFN 단백질이 국소적으로 전달될 조직에 의해 발현되는 하나 이상의 프로테아제에 대한 하나 이상의 기질을 포함하는 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 갖는, 구현예 284 내지 344 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제 (또는 IFN 수용체 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물)를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0727] 351. 암 조직에서 선택적으로 활성화되는 IFN 단백질을 이용한 암 치료 방법으로서, 암 조직에 의해 발현되는 하나 이상의 프로테아제에 대한 하나 이상의 기질을 각각 포함하는 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 갖는, 구현예 284 내지 344 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제(또는 IFN 수용체 작용제 및 부형제를 포함하는 약학 조성물)를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0728] 352. 대상체에게 전신 노출을 줄이거나 전신 독성을 감소시킨 IFN 요법을 투여하는 방법으로서, 각각 IFN 요법이 바람직하거나 의도된 조직에 의해 발현되는 하나 이상의 프로테아제에 대한 하나 이상의 기질을 포함하는 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 갖는, 구현예 284 내지 344 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제 (또는 IFN 수용체 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물)의 형태로 IFN 치료제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0729] 353. 활성화된 IFN 단백질을 암 조직에 표적 전달하는 방법으로서, 구현예 284 내지 344 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제 (또는 IFN 수용체 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물)를 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, IFN 수용체 작용제는

[0730] (a) 암 조직 또는 관련 면역 세포에 의해 발현된 표적 분자를 인식하는 하나 이상의 표적 모이어티를 포함하고,

[0731] (b) 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커를 가지고 있으며, 각각은 IFN 요법이 바람직하거나 의도된 조직에서 발현되는 하나 이상의 프로테아제를 위한 하나 이상의 기질을 갖는, 방법.

[0732] 354. 표적 조직에서 국소적으로 면역 반응을 유도하는 방법으로서, 표적 조직에서 발현되는 표적 분자 및 표적 조직에서 발현되는 하나 이상의 프로테아제에 대한 하나 이상의 기질을 각각 포함하는 하나 이상의 프로테아제 절단성 링커에 결합할 수 있는 하나 이상의 표적 모이어티를 갖는, 구현예 284 내지 344 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제(또는 IFN 수용체 작용제 및 부형제를 포함하는 약학 조성물)를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0733] 355. 항원에 대한 면역 반응을 강화하는 방법으로서, 항원에 대한 면역 반응을 유도하는 면역원성 제제를, 구현예 284 내지 344 중 어느 한 구현예에 따른 IFN 수용체 작용제(또는 IFN 수용체 작용제와 부형제를 포함하는 약학 조성물) 또는 그러한 IFN 수용체 작용제를 인코딩하는 핵산과 함께 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0734] 356. 구현예 349 내지 355 중 어느 한 구현예에 있어서, 투여가 비국소적인, 방법.

[0735] **8. 예**

[0736] **8.1. IFN 수용체 작용제 구조체 서열**

[0737] 아래 표 6은 본원에 설명된 연구에 사용된 IFN 수용체 작용제 및 대조군 구조체의 서열을 제공한다. 표적 모이어티는 위에 명시된 대로 이 모든 항목에 포함될 수 있다.

표 6

[0738]

표 6

구조체	서열
Fc-IFN(동종이량체, 두 사슬 모두 동일) 사슬 1: FC-링커-IFN 사슬 2: Fc-링커 IFN	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE (SEQ ID NO: 385) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE (SEQ ID NO: 385)

IFN-Fc(동종이량체, 두 사슬 모두 동일) 사슬 1: IFN-linker-Fc 사슬 2: IFN-linker-Fc	사슬 1: CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTK DSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAW EVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGSGGGGSGGGGSGESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 386) 사슬 2: CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTK DSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAW EVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGSGGGGSGGGGSGESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 386)
Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN(동종이량체, 두 사슬 모두 동일) 사슬 1: Fc-링커-IFNAR1(SD1-3)-링커-IFN 사슬 2: Fc-링커-IFNAR1(SD1-3)-링커-IFN	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFD YQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRKAQIGPPEVH LEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKA ALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQGGGGSCDLPQTHSLG SRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETL LDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRS FSLSTNLQESLRSKE (SEQ ID NO: 387) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFD YQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRKAQIGPPEVH LEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKA ALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQGGGGSCDLPQTHSLG SRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETL LDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRS FSLSTNLQESLRSKE (SEQ ID NO: 387)

Fc-IFNAR1(SD2-3)-IFN(동종이량체, 두 사슬 모두 동일) 사슬 1: Fc-링커-IFNAR1(SD2-3)-링커-IFN 사슬 2: Fc-링커-IFNAR1(SD2-3)-링커-IFN	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE (SEQ ID NO: 388) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE (SEQ ID NO: 388)
Fc-IFN-IFNAR2(D1-2)(동종이량체, 두 사슬 모두 동일)사슬 1: Fc-링커-IFN-링커-IFNAR2(D1-2) 사슬 2: Fc-링커-IFN-링커-IFNAR2(D1-2)	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP (SEQ ID NO: 389) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP (SEQ ID NO: 389)

Fc-IFN-IFNAR2(D1)(동종이량체, 두 사슬 모두 동일)사슬 1: Fc-링커-IFN-링커-IFNAR2(D1) 사슬 2: Fc-링커-IFN-링커-IFNAR2(D1)	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFG FPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTE TPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSIS YDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDE WRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEP (SEQ ID NO: 390) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFG FPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTE TPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSIS YDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDE WRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEP (SEQ ID NO: 390)
Fc-IFNAR2(D1)-IFN(동종이량체, 두 사슬 모두 동일)사슬 1: Fc-링커-IFNAR2(D1)-링커-IFN 사슬 2: Fc-링커-IFNAR2(D1)-링커-IFN	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVP THYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMS FEPGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQ IFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKE KKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE (SEQ ID NO: 391) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVP THYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMS FEPGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQ IFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKE KKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE (SEQ ID NO: 391)
Fc-IFN x Fc(이종이량체)사슬 1: Fc_{knob}-링커-IFN 사슬 2: Fc_{hole}	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFG FPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTE TPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE (SEQ ID NO: 392) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO: 393)

Fc-IFN x Fc-R1(SD1-3)(이종이량체)사슬 1: Fc_{knob}-링커-IFN 사슬 2: Fc_{hole}-링커-IFNAR1(SD1-3)	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFG FPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTE TPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE(SEQ ID NO: 392) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFD YQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRKAQIGPPEVH LEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKA ALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQ (SEQ ID NO: 394)
Fc-IFN x Fc-R2(D1-2)(이종이량체)사슬 1: Fc_{knob}-링커-IFN 사슬 2: Fc_{hole}-링커-IFNAR2(D1-2)	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFG FPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTE TPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE (SEQ ID NO: 392) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVP THYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMS FEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPN TNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP (SEQ ID NO: 395)
Fc-R1-IFN x Fc(이종이량체)사슬 1: Fc_{knob}-링커-IFNAR1-링커-IFN 사슬 2: Fc_{hole}	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFD YQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRKAQIGPPEVH LEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKA ALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQGGGGSCDLPQTHSLG SRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETL LDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRS FSLSTNLQESLRSKE (SEQ ID NO: 396) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 397)

Fc-IFN-R2(D1-2) x Fc(이종이량체)사슬 1: Fc_{knob}-링커-IFN-IFNAR2(D1-2) 사슬 2: Fc_{hole}	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFG FPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTE TPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSIS YDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDE WRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSL VIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP (SEQ ID NO: 398) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 397)
Fc-IFN x Fc-R2(D1)(이종이량체) 사슬 1: Fc_{knob}-링커-IFN 사슬 2: Fc_{hole}-링커-IFNAR2(D1)	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFG FPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTE TPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE (SEQ ID NO: 392) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVP THYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMS FEP (SEQ ID NO: 399)
Fc-R2(D1)-IFN x Fc(이종이량체) 사슬 1: Fc_{knob}-링커-IFNAR2(D1)-링커-IFN 사슬 2: Fc_{hole}	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVP THYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMS FEPGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQ IFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKE KKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE (SEQ ID NO: 400) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 397)

Fc-R1(SD1-3)-IFN x Fc-R2(D1-2)(이종이량체) 사슬 1: Fc_{knob}-링커-IFNAR1(SD1-3)-링커-IFN 사슬 2: Fc_{hole}-링커-IFNAR2(D1-2)	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFD YQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRKAQIGPPEVH LEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKA ALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQGGGGSCDLPQTHSLG SRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETL LDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRS FSLSTNLQESLRSKE (SEQ ID NO: 396) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVP THYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMS FEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPN TNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP (SEQ ID NO: 395)
Fc-R2(D1)-IFN x Fc-R1(SD1-3)(이종이량체) 사슬 1: Fc_{knob}-링커-IFNAR2(D1)-링커-IFN 사슬 2: Fc_{hole}-링커-IFNAR1(SD1-3)	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVP THYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMS FEPGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQ IFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKE KKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE (SEQ ID NO: 400) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFD YQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRKAQIGPPEVH LEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKA ALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQ (SEQ ID NO: 394)

Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN-IFNAR2(D1)(동종이량체, 두 사슬 모두 동일) 사슬 1: Fc-링커-IFNAR1(SD1-3)-링커-IFN-링커-IFNAR2(D1) 사슬 2: Fc-링커-IFNAR1(SD1-3)-링커-IFN-링커-IFNAR2(D1)	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFD YQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRKAQIGPPEVH LEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKA ALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQGGGGSCDLPQTHSLG SRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETL LDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRS FSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLLYT IMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEP (SEQ ID NO: 401) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFD YQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRKAQIGPPEVH LEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKA ALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQGGGGSCDLPQTHSLG SRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETL LDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRS FSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLLYT IMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEP (SEQ ID NO: 401)
Fc-R1(SD1-3)-IFN x Fc-R2(D1)(이종이량체)사슬 1: Fc_{knob}-링커-IFNAR1(SD1-3)-링커-IFN 사슬 2: Fc_{hole}-링커-IFNAR2(D1)	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFD YQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRKAQIGPPEVH LEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKA ALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQGGGGSCDLPQTHSLG SRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETL LDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRS FSLSTNLQESLRSKE (SEQ ID NO: 396) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVP THYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMS FEP (SEQ ID NO: 399)

Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN-IFNAR2(D1) x Fc(이종이량체)사슬 1: Fc_{knob}-링커-IFNAR1(SD1-3)-링커-IFN-링커-IFNAR2(D1) 사슬 2: Fc_{hole}	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFD YQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRKAQIGPPEVH LEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKA ALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQGGGGSCDLPQTHSLG SRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETL LDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRS FSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLLYT IMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEP (SEQ ID NO: 402) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 397)
Fc-IFN-R2(D1) x Fc(이종이량체)사슬 1: Fc_{knob}-링커-IFN-링커-IFNAR2(D1) 사슬 2: Fc_{hole}	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFG FPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTE TPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSIS YDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDE WRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEP (SEQ ID NO: 403) 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 397)
Fc x IFN-Fc(이종이량체)사슬 1: Fc_{knob} 사슬 2: IFN-링커-Fc_{hole}	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 404) 사슬 2: CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTK DSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAW EVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 405)

Fc x R1(SD1-3)-IFN-Fc(이종이량체)사슬 1: Fc_{knob} 사슬 2: IFNAR1(SD1-3)-링커-IFN-링커-Fc_{hole}	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 404) 사슬 2: KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVY EEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSL VIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEV SVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRV QASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKE DSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSGGGGSESK YGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 406)
Fc x R2(D1)-IFN-Fc(이종이량체)사슬 1: Fc_{knob} 사슬 2: IFNAR2D1-링커-IFN-링커-Fc_{hole}	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 404) 사슬 2: ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLT DEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRIS LFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDL EACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE GGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 407)
Fc x R1(SD1-3)-IFN-R2(D1)-Fc(이종이량체)사슬 1: Fc_{knob} 사슬 2: IFNAR1(SD1-3)-링커-IFN-링커-IFNAR2(D1)-링커-Fc_{hole}	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 404) 사슬 2: KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVY EEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSL VIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEV SVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRV QASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQGGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEF GNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKE DSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSISYDSPDY TDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHE AYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPGGGGSGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 408)

Fc-R1(SD1-3)-3xG4S-IFN-3xG4S-R2(D1) x Fc(이종이량체) 사슬 1: Fc_{knob}-링커-IFNAR1(SD1-3)-3xG4S-IFN-3xG4S-IFNAR2(D1) 사슬 2: Fc_{hole}	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFD YQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRKAQIGPPEVH LEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKA ALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQGGGGSGGGGSGGGGS CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTK DSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAW EVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSGGGGSISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWEL KNHSIVPTHYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNF WLAIDMSFEP 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGK
Fc-R1(SD1-3)-4xG4S-IFN-4xG4S-R2(D1) x Fc(이종이량체) 사슬 1: Fc_{knob}-링커-IFNAR1(SD1-3)-4xG4S-IFN-4xG4S-IFNAR2(D1) 사슬 2: Fc_{hole}	사슬 1: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFD YQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRKAQIGPPEVH LEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKA ALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFN LFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKY SPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKEGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSISYDSPDYTDESCTFKISLR NFRSILSWELKNHSIVPTHYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEP 사슬 2: ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGK

[0739] **8.2. 자료 및 방법**

[0740] **8.2.1. IFN 수용체 작용제 구조체의 생산**

[0741] IFN 수용체 작용제를 인코딩하는 구조체는 고수익 단백질 생산에 적합하고 프로모터 서열, polyA 서열, 조절 요소 및 내성 유전자와 같은 표준 요소를 포함하는 표준 포유류 단백질 발현 DNA 벡터(pcDNA3.4 또는 유사)에서 생성되었다. 해당하는 경우, 서열은 코돈 최적화되었다. 쥐 비활성 티로신-단백질 키나아제 트랜스막 수용체 ROR1(mROR1)의 29개 아미노산 신호 서열을 구조체의 N-말단에 추가하여 분비 신호 역할을 하도록 했다. 모든 IFN 수용체 작용제는 세포 내 처리에 의해 절단되어 성숙한 단백질을 생성하는 신호 서열을 포함하는 전단백질로 발현되었다. 이 구조체는 일시적 감염을 통해 Expi293FTM 세포에서 발현되었다(Thermo Fisher Scientific). Expi293F 상등액의 단백질을 HiTrapTM 단백질 G HP 또는 MabSelect SuRe pcc 컬럼(Cytiva)과 함께 ProteinMaker 시스템(Protein BioSolutions, 메릴랜드주 게이더스버그 소재)을 사용하여 정제하였다. 단일 단계 용출 후, 단백질을 중화시키고 5 % 글리세롤이 포함된 인산 완충 식염수(PBS)의 최종 완충액으로 투석한 후 -80 °C에서 적층하여 보관했다. 샘플을 SE-UPLC로 추가 분석하여 관심 있는 종에 비해 고분자량 또는 저분자량 종의 존재 여부를 확인했다.

[0742] **8.2.2. 리포터 KG-1a 세포의 조작**

[0743] 전골수아세포 대식세포주 KG-1a를 인터페론 자극 반응 요소(ISRE) 기반 루시퍼라제 리포터 구조체로 전이시키고 2mM L-글루타민/페니실린/스트렙토마이신 + 20 % FBS + 1mg/mL 푸로마이신을 보충한 Iscove의 변형된 둘베코 배

지에서 유지했다. IFNα2b에 대한 높은 반응성을 가진 단일 세포 클론이 분리되었다. CRISPR-Cas9 기술을 사용하여 이 클론에서 PDL1 발현을 제거하였고, 그 결과 생성된 세포주인 KG-1a/ISRE-Luc/PDL1 KO(PDL1 KO KG-1a 세포라고도 함)는 유세포분석을 통해 검증되었다. KG-1a/ISRE-Luc 세포를 PDL1(접근 #NP_054862.1의 아미노산 M1-T290)을 과발현하도록 조작한 후, PDL1 발현이 높은 세포를 유체 분류하여 세포주 KG-1a/ISRE-Luc/hPDL1(PDL1 OE KG-1a 세포라고도 함)을 얻었다.

[0744] **8.2.3. 루시퍼라제 검정 설정**

[0745] 세포 현탁액과 융합 단백질 희석액을 준비하기 위해 2mM L-글루타민/페니실린/스트렙토마이신 + 10 % FBS가 보충된 RPMI1640 배지를 검정 배지로 사용했다.

[0746] 검정 당일, 세포를 원심분리하여 5 x 10^5/mL의 밀도로 분석 배지에 현탁시켰다. 재조합 IFNα2b(때로는 "재조합 IFN" 또는 간단히 "IFN"이라고도 함), IFNα1, IFNβ 또는 IFN 융합 단백질은 11점 희석 범위(100nM-10.2fM 범위 또는 500nM-51.2fM 범위)에 따라 1:5로 희석되었으며, 12번째 지점은 재조합 단백질을 포함하지 않는다. 2.5 x 10^4개의 리포터 세포를 96-웰 흰색 평평한 바닥 플레이트에 추가하고, 순차적으로 희석된 재조합 IFN 또는 IFN 융합 단백질과 함께 배양했다. 플레이트를 37° C, 5 % CO_2에서 5시간 동안 배양한 후, 100μL의 ONE-Glo™(Promega) 시약을 추가하여 세포를 용해시키고 루시퍼라제 활성을 검출했다. 방출된 빛은 다중 라벨 판독기 Envision(PerkinElmer)의 상대 광량 단위(RLU)로 측정되었다. 모든 직렬 희석은 중복으로 테스트했다.

[0747] **8.2.4. 비장세포 배양**

[0748] 인간 IFNAR1 및 IFNAR2 수용체를 발현하는 마우스를 자체적으로 생성했다. 비장을 절제하고 균질화했다. 세포 현탁액을 RBC 용해 완충액으로 5분간 용해한 다음 10 % FBS를 첨가한 RPMI1640으로 세척했다. 세포는 96-웰 U형 바닥 플레이트에 2.5 x 10^5개 세포/웰의 밀도로 배양되었다.

[0749] **8.2.5. PBMC 배양**

[0750] 인간 PBMC를 해동한 후 10 % FBS가 보충된 RPMI1640에서 하룻밤 동안 회복하도록 했다. 자극 당일, 세포를 채취하여 96-웰 U형 바닥 플레이트에 웰당 7.5 x 10^4개 세포의 밀도로 배양했다.

[0751] **8.2.6. pSTAT1의 검출**

[0752] 자극 당일, 분자를 11점 희석 범위(100nM ~ 10.2fM)로 희석하여 도금된 비장세포와 PBMC에 첨가했다. 배양 플레이트를 37 ° C, 5 % CO_2에서 20분간 배양했다. 자극 후 세포를 세척하고 BD Cytofix 버퍼(cat 554655)로 고정하고 37 ° C, 5 % CO_2에서 12분간 배양했다. 세포를 원심분리하고 BD Perm Buffer III(cat 558050)로 10분간 얼음 위에서 투과시켰다. 세포를 두 번 세척하고 실온에서 60분 동안 2 % 마우스 혈청과 함께 BD Horizon Brilliant Buffer(cat 566349)에서 만든 세포 표면 및 세포 내 항체(BD:CD4, B220, CD11b, CD44, CD3, CD8a, NK1.1, pSTAT1)로 염색했다. 세포를 두 번 세척하고 BD Fortessa 유세포 분석기에서 수집했다.

[0753] **8.3. 예 1: SE-UPLC Fc-결합 인터페론 분자의 프로파일**

[0754] SE-UPLC는 본 개시내용의 IFN 작용제에 통합될 수 있는 IFN 분자를 평가하기 위해 수행되었다. SE-UPLC로 분석된 네 가지 예시적인 구조체인 Fc-IFNα1(그림 5A), Fc-IFNα2b(도 5b), IFNα2b-Fc(도 5c), Fc-IFN x Fc(도 5d)는 다양한 수준의 고분자량 종으로 분리된 주요 피크를 나타냈다. Fc-IFNα1의 주요 피크 퍼센트 영역은 37.43으로 계산된 반면, Fc-IFNα2b와 IFNα2b-Fc의 경우 각각 57.66과 56.4로 계산되어 이보다 더 큰 퍼센트 값을 보였다. 가장 큰 메인 피크 영역 백분율 값은 85로, Fc-IFN x Fc에서 관찰되었다.

[0755] **8.4. 예 2: 인터페론 분자의 활성**

[0756] 섹션 8.2.2에 설명된 대로 전골수아세포 대식세포주 KG-1a에 인터페론 자극 반응 요소(ISRE) 기반 루시퍼라제 리포터를 통합하고, 섹션 8.2.3에 설명된 대로 사용하여 KG-1a 세포에서 ISRE 의존적 전사 반응을 유도하는 IFN 분자의 능력을 평가했다.

[0757] 도 6에 도시된 결과는, 재조합 단백질 및 IFN 변이체의 Fc 융합이 인터페론 자극 반응 요소(ISRE)의 시험관 내 루시퍼라제 검정에서 다양한 정도의 감쇄를 보인다는 것을 나타냈다. 도 6a에 표시된 세 가지 IFN 분자 구조는 모두 IFNα2b에 비해 인터페론 신호가 약하게 나타났다(도 6b). 그러나 감쇄 수준은 Fc-IFNα2b와 IFNα2b-Fc의 감쇄 수준이 더 비슷했으며, 둘 다 Fc-IFNα2b x Fc보다 다소 높은 감쇄와 관련이 있었다. 다음으로, 두 가지

Fc-IFN 구조체인 Fc-IFNα2b와 Fc-IFNα1의 시험관 내 활성을 세 가지 IFN 변이체인 IFNα2b, IFNα1, IFNβ의 활성과 비교했다(도 6c). IFN 변이체 중 IFNβ와 IFNα2b에서 가장 높은 수준의 활성이 관찰된 반면, IFNα1의 활성은 상대적으로 더 낮게 관찰되었다. Fc 융합이 있는 재조합 단백질은 IFN 변이체에 비해 감쇄된 수준의 활성을 보였다. 결론적으로, Fc 융합은 유리 인터페론에 비해 인터페론 신호의 감쇄로 이어진다.

[0758] **8.5. 예 3: 돌연변이 IFN 구조체의 SE-UPLC 프로파일**

[0759] SE-UPLC는 C-말단의 Fc 도메인에 연결된 돌연변이 IFN 분자를 평가하기 위해 수행되었다. SE-UPLC로 분석된 네 가지 예시적인 구조체인 Fc-IFNα2bR33A(도 7a), Fc-IFNα2bR149A(도 7b), Fc-IFNα2bR120A(도 7c) 및 Fc-IFNα2bS152A(도 7d)는 다양한 수준의 고분자량 종으로 분리된 주요 피크를 나타냈다.

[0760] **8.6. 예 4: 돌연변이 IFN 구조체의 활성**

[0761] 섹션 8.2.2에 설명된 대로 전골수아세포 대식세포주 KG-1a에 ISRE 기반 루시퍼라제 리포터를 도입하고, 섹션 8.2.3에 설명된 대로 돌연변이 IFN 구조체가 KG-1a 세포에서 ISRE 의존적 전사 반응을 유도하는 능력을 평가하는 데 사용되었다.

[0762] IFN 변이체의 활성은 IFNAR에 대한 친화도와 상관관계가 있다. 따라서 IFN-IFNAR 결합에 영향을 미치는 돌연변이는 Fc-IFN 구조체의 활성에 영향을 미칠 수 있다. IFNα2b에 IFNAR1 또는 IFNAR2 계면에 일련의 돌연변이가 도입되었다(도 8a 및 8b). 야생형 Fc-IFNα2b와 비교하여, Fc-IFNα2b의 IFNAR1 또는 IFNAR2 결합을 방해하는 대부분의 돌연변이는 ISRE-루시퍼라제 활성을 감쇄시켰다. 또한 이러한 감쇄의 정도는 다양했는데, 어떤 돌연변이는 활성의 경미한 감쇄만을 초래한 반면, 다른 돌연변이는 매우 높은 수준의 감쇄를 유발하였다(도 8b).

[0763] **8.7. 예 5: 예시적인 인터페론 수용체 작용제 구조체의 SEC 프로파일**

[0764] 섹션 8.2.1에 설명된 대로 예시적인 IFN 수용체 작용제 구조체의 샘플에서 고분자량 또는 저분자량 종의 존재를 평가하기 위해 SE-UPLC를 수행했다. 도 9는 도 4에 설명된 6가지 예시적인 IFN 수용체 작용제 구조체의 프로파일을 보여준다. Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFNα2b(도. 9A), Fc-R1(SD1-3)-IFNα2b x Fc(도. 9B), Fc-IFNα2b-IFNAR2(D1)(도. 9C), Fc-IFNAR2(D1)-IFNα2b(도. 9D), Fc-IFNα2b x Fc-R2(D1-2)(도. 9E), Fc-IFNα2b-R2(D1-2) x Fc(도. 9f). 일반적으로 6개의 수용체 작용제 구조체는 모두 고분자량 종에 해당하는 다양한 수준의 작은 피크가 있는 개별적인 주 피크를 보였다.

[0765] **8.8. 예 6: 예시적인 IFN 수용체 작용제 구조체의 활성**

[0766] 섹션 8.2.2에 설명된 대로 전골수아세포 대식세포주 KG-1a에 ISRE 기반 루시퍼라제 리포터를 통합하고 섹션 8.2.3에 설명된 대로 사용하여 KG-1a 세포에서 ISRE 의존적 전사 반응을 유도하는 IFN 수용체 작용제 구조체의 능력을 평가했다.

[0767] 도 10에 도시된 결과는, IFN 수용체 작용제는 재조합 유리 인터페론(IFNα2b; 도 10의 "재조합 IFN")에 비해 다양한 정도의 ISRE-루시퍼라제 활성 감쇄를 나타냈다. 수용체 마스킹은 사용된 수용체 마스크에 따라 야생형 인터페론의 활성을 다양한 정도로 감쇄시켰다.

[0768] **8.9. 예 7: 마스킹이 인터페론 수용체 작용제 활성에 미치는 영향**

[0769] 섹션 8.2.2에 설명된 대로 인터페론 자극 반응 요소(ISRE) 기반 루시퍼라제 리포터를 전골수아세포 대식세포주 KG-1a에 통합하고, 섹션 8.2.3에 설명된 대로 마스킹이 KG-1a 세포에서 ISRE 의존적 전사 반응을 유도하는 IFN 융합 단백질의 능력에 미치는 영향을 평가하기 위해 사용했다.

[0770] 도 11a에 도시된 결과는 마스크된 Fc-IFN 구조체가 리포터 활성을 감쇄시켰지만, 그 정도는 상이한 것을 나타낸다. 융합되지 않은 IFN(IFNα2b, 도 11a및 도 11b의 "재조합 IFN")으로 얻은 리포터 반응과 비교했을 때, IFN의 N-말단 및 C-말단 Fc 융합은 모두 리포터 활성을 감쇄시켰다. Fc 융합의 N-말단 또는 C-말단 위치에 관계없이 유사한 감쇄 정도가 나타났다. 도 10에서 관찰된 결과와 유사하게 Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN 및 Fc-IFNAR1(SD2-3)-IFN 마스킹 구조체는 Fc-IFN 및 IFN-Fc보다 상대적으로 높은 리포터 반응 감쇄를 나타냈다. Fc-IFNAR2(D1)-IFN은 Fc-IFNAR1(SD2-3)-IFN보다 리포터 반응을 더 많이 감쇄시켰지만, 리포터 반응을 감쇄시키는 데 가장 효과적인 구조체는 Fc-IFNAR2(D1)-IFN으로 Fc-IFNAR2(D1) 보다 약 4.7배 덜 강력한 것으로 나타났다.

[0771] 다음으로, 이종이량체 IFN 융합 단백질 구조체가 KG-1a 세포에서 ISRE 의존적 전사 반응을 유도하는 능력을 평가했다. 도 11b에 도시된 결과는, KiH 단량체 IFN 융합 구조체가 리포터 반응을 감쇄시키는 데 있어 이량체 Fc-IFN과 다르다는 것을 보여준다. 도 11a에서 볼 수 있듯이, IFN-Fc와 Fc-IFN은 거의 동일한 효능으로 리포터 반

응을 감쇄시켰다. Fc-IFN x Fc는 Fc-IFN보다 약 2배 높은 효능으로 리포터 반응을 유도하였으며, 이에 따라 전자가 후자보다 감쇄 효능이 적은 것으로 나타났다. Fc-IFN-R2(D1-2) x Fc와 Fc-IFN x Fc-R2(D1-2)는 유사한 효능을 보였으며, 이는 IFNAR2 마스크를 동일한 Fc 사슬에 배치했는지 또는 서로 다른 Fc 사슬에 배치했는지가 검출 가능한 영향을 미치지 않음을 나타낸다. 이와 대조적으로, Fc-R1(SD1-3)-IFN x Fc는 Fc-IFN x Fc-R1(SD1-3)보다 리포터 반응을 감쇄시키는 데 훨씬 더 효과적이었으며, 이는 동일한 Fc 사슬에 IFNAR1(SD1-3) 마스크를 배치하는 것이 감쇄 효과를 향상시키는 것과 관련이 있음을 시사한다.

[0772] **8.10. 예 8: hIFNAR 발현 마우스 세포에서 IFN 수용체 작용제의 활성**

[0773] 예시적인 IFN 수용체 작용제의 활성을 평가하기 위해 섹션 8.2.4에 설명된 대로 마우스 비장 세포를 분리했다. 섹션 8.2.6.에 설명된 대로 고유한 세포 유형에 대해 pSTAT1 존재 여부를 평가했으며, pSTAT1에 양성인 세포의 백분율로 보고했다.

[0774] hIFNAR $CD8^+$ T 세포에서, Fc-IFN과 IFN-Fc는 모두 융합되지 않은 IFN(IFNα2b)의 농도를 증가시켰을 때 얻어진 pSTAT1 반응의 %에 비해 pSTAT1 반응의 %가 감쇄되는 것과 관련이 있었다. 이러한 감쇄는 Fc 융합이 N 말단 또는 C 말단에 위치하는지 여부에 관계없이 비슷한 효능을 나타냈다(도 12a). Fc-IFNAR2(D1)-IFN 및 Fc-IFN-IFNAR2(D1)은 Fc-IFN 및 IFN-Fc보다 반응을 더 감쇄시켰지만, Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN이 반응을 감쇄시키는 데 가장 효과적인 구조체였다(도 12a). KiH 융합 구조체의 평가 결과, Fc-IFN-R2(D1-2) x Fc와 Fc-IFN x Fc-R2(D1-2)는 유사한 효능을 보였으며, 이는 IFNAR2 마스크를 동일한 Fc 사슬에 배치했는지 또는 서로 다른 Fc 사슬에 배치했는지가 검출 가능한 영향을 미치지 않음을 나타낸다(도 12b). 대조적으로, Fc-R1(SD1-3)-IFN x Fc는 Fc-IFN x Fc-R1(SD1-3)보다 pSTAT1 반응을 감쇄시키는 데 훨씬 더 효과적이었으며, 이는 동일한 Fc 사슬에 IFNAR1(SD1-3) 마스크를 배치하는 것이 감쇄 효과를 증가시키는 것과 관련이 있음을 나타낸다(도 12b).

[0775] hIFNAR $CD11b^+$ 세포에서, Fc-IFN 및 IFN-Fc 모두 융합되지 않은 IFN(IFNα2b)의 농도를 증가시켰을 때 얻어진 pSTAT1 반응의 %에 비해 pSTAT1 반응 %의 감쇄와 관련이 있었으며 IFN-Fc와 연관된 감쇄 효과가 더 두드러졌다(도 13a). Fc-IFNAR2(D1)-IFN, Fc-IFN-IFNAR2(D1) 및 Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN은 반응을 더욱 감쇄시켰다(도 13a). 이종이량체 KiH 융합 구조체의 평가 결과, Fc-IFN-R2(D1-2) x Fc는 Fc-IFN x Fc-R2(D1-2)보다 약간 덜 뚜렷한 감쇄와 연관된 것으로 나타났는데, 이는 다른 Fc 사슬에 IFNAR2 마스크를 배치하는 것이 더 나은 감쇄와 연관될 수 있음을 나타낸다(도 13b). 대조적으로, Fc-R1(SD1-3)-IFN x Fc는 Fc-IFN x Fc-R1(SD1-3)보다 pSTAT1 반응을 감쇄시키는 데 훨씬 더 효과적이었으며, 이는 동일한 Fc 사슬에 IFNAR1(SD1-3) 마스크를 배치하는 것이 감쇄 효과를 증가시키는 것과 관련이 있음을 나타낸다(도 13b).

[0776] hIFNAR $CD4^+$ T 세포에서, Fc-IFN과 IFN-Fc는 모두 융합되지 않은 IFN(IFNα2b)의 농도를 증가시켰을 때 얻어진 pSTAT1 반응의 %에 비해 pSTAT1 반응 %의 감쇄와 관련이 있었다. 이러한 감쇄는 Fc 융합이 N 말단 또는 C 말단에 위치하는지 여부에 관계없이 비슷한 효능을 나타냈다(도 14a). Fc-IFNAR2(D1)-IFN 및 Fc-IFN-IFNAR2(D1)은 Fc-IFN 및 IFN-Fc보다 반응을 더 감쇄시켰지만, Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN이 반응을 감쇄시키는 데 가장 효과적인 구조체였다(도 14a). 이종이량체 KiH 융합 구조체의 평가 결과, Fc-IFN-R2(D1-2) x Fc는 Fc-IFN x Fc-R2(D1-2)보다 약간 덜 뚜렷한 감쇄와 연관된 것으로 나타났는데, 이는 다른 Fc 사슬에 IFNAR2 마스크를 배치하는 것이 더 나은 감쇄와 연관될 수 있음을 나타낸다(도 14b). 대조적으로, Fc-R1(SD1-3)-IFN x Fc는 Fc-IFN x Fc-R1(SD1-3)보다 pSTAT1 반응을 감쇄시키는 데 훨씬 더 효과적이었으며, 이는 동일한 Fc 사슬에 IFNAR1(SD1-3) 마스크를 배치하는 것이 감쇄 효과를 증가시키는 것과 관련이 있음을 나타낸다(도 14b).

[0777] 마지막으로, hIFNAR NK 세포에서 Fc-IFN과 IFN-Fc는 모두 융합되지 않은 IFN(IFNα2b)의 농도를 증가시켰을 때 얻어진 pSTAT1 반응의 %에 비해 pSTAT1 반응 %의 감쇄와 관련이 있다. 이러한 감쇄는 Fc 융합이 N 말단 또는 C 말단에 위치하는지 여부에 관계없이 비슷한 효능을 나타냈다(도 15a). Fc-IFNAR2(D1)-IFN 및 Fc-IFN-IFNAR2(D1)은 Fc-IFN 및 IFN-Fc보다 반응을 더 감쇄시켰지만, Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN이 반응을 감쇄시키는 데 가장 효과적인 구조체였다(도 15a). 이종이량체 KiH 융합 구조체의 평가 결과, Fc-IFN-R2(D1-2) x Fc는 Fc-IFN x Fc-R2(D1-2)보다 덜 뚜렷한 감쇄와 연관된 것으로 나타났는데, 이는 다른 Fc 사슬에 IFNAR2 마스크를 배치하는 것이 감쇄 개선과 관련이 있음을 나타낸다(도 14b). 대조적으로, Fc-R1(SD1-3)-IFN x Fc는 Fc-IFN x Fc-R1(SD1-3)보다 pSTAT1 반응을 감쇄시키는 데 훨씬 더 효과적이었으며, 이는 동일한 Fc 사슬에 IFNAR1(SD1-3) 마스크를 배치하는 것이 감쇄 효과를 증가시키는 것과 관련이 있음을 나타낸다(도 15b).

[0778] **8.11. 예 9: 인간 말초혈액 단핵구에서 IFN 수용체 작용제의 활성**

[0779] 예시적인 IFN 수용체 작용제의 활성을 평가하기 위해, 섹션 8.2.5에 설명된 대로 인간 PBMC를 분리했다. 섹션 8.2.6에 설명된 대로 고유한 세포 유형에 대해 pSTAT1의 존재 여부를 평가하여 pSTAT1에 양성인 세포의 비율로 보고했다.

[0780] Fc-IFN과 Fc-IFN x Fc는 모두 PBMC $CD8^+$ T 세포(도 16a)와 PBMC NK 세포(도 16b)에서 융합되지 않은 IFN의 농도를 증가시켰을 때 얻어진 pSTAT1 반응의 %에 비해 pSTAT1 반응의 %가 유사한 수준으로 감쇄되는 것과 관련이 있었다(도 16b). Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN 및 Fc-R1(SD1-3)-IFN x Fc와 관련된 반응은 두 세포 유형 모두에서 훨씬 더 심하게 감쇄되었다(도). 16a 및 16b).

[0781] **8.12. 예 10: 예시적인 1가 및 2가 마스킹 IFN 수용체 작용제의 활성**

[0782] 섹션 8.2.2에 설명된 대로 전골수아세포 대식세포주 KG-1a에 ISRE 기반 루시퍼라제 리포터를 통합하고, 섹션 8.2.3에 설명된 대로 사용하여 IFN 수용체 작용제가 KG-1a 세포에서 ISRE 의존적 전사 반응을 유도하는 능력을 평가했다. 이 평가에 사용된 단일 또는 이중 마스킹된 1가 및 2가 IFN 수용체 작용제는 아래 표 7에 나와 있다.

표 7

[0783]

표 7

구조체	마스크 유형	구조체 형식	시각적 표현
Fc-IFNα2b x Fc	마스크 해제	1가	도 2G
Fc-IFNα2b x Fc-R1(SD1-3)	단일 마스크	1가	도 2H
Fc-R1(SD1-3)-IFNα2b x Fc	단일 마스크	1가	도 2J
Fc-IFNα2b x Fc-R2(D1-2)	단일 마스크	1가	도 2I
Fc-IFNα2b-R2(D1-2) x Fc	단일 마스크	1가	도 2K
Fc-IFNα2b x Fc-R2(D1)	단일 마스크(짧은 R2 마스크)	1가	도 2I
Fc-R2(D1)-IFNα2b x Fc	단일 마스크(짧은 R2 마스크)	1가	도 2W
Fc-IFNα2b-R2(D1) x Fc	단일 마스크(짧은 R2 마스크)	1가	도 2K
Fc-R2(D1)-IFNα2b x Fc-R1(SD1-3)	이중 마스크(짧은 R2 마스크)	1가	도 2Q
Fc-R1(SD1-3)-IFNα2b x Fc-R2(D1)	이중 마스크(짧은 R2 마스크)	1가	도 2P
Fc-R1(SD1-3)-IFNα2b-R2(D1) x Fc	이중 마스크(짧은 R2 마스크)	1가	도 2N
Fc-R1(SD1-3)-IFNα2b x Fc-R2(D1-2)	이중 마스크	1가	도 2P
Fc-R1(SD1-3)-IFNα2b	단일 마스크	2가:	도 2C
Fc-R2(D1)-IFNα2b	단일 마스크(짧은 R2 마스크)	2가:	도 2E
Fc-IFNα2b-R2(D1)	단일 마스크(짧은 R2 마스크)	2가:	도 2F
Fc-R1(SD1-3)-IFNα2b-R2(D1)	이중 마스크(짧은 R2 마스크)	2가:	도 2L

[0784] 도 17에 표시된 결과에 따르면, 1가 IFN 수용체 작용제는 수용체 마스크의 유형과 방향에 따라 IFNα2b에 비해 ISRE 활성화의 감쇄 정도가 다르게 나타났다. 이중 마스크 구조체 Fc-R1(SD1-3)-IFNα2b-R2(D1-2) x Fc가 가장 강력한 감쇄 감쇄를 보였다.

[0785] 마찬가지로, 2가 IFN 수용체 작용제도 다양한 정도의 ISRE 활성화 감쇄를 보였다(도 18). 이 평가에서는 이중 마스킹 2가 및 단일 마스크 2가 IFN 수용체 작용제 3개를 사용하여 ISRE 활성화의 감쇄를 평가했는데(표 7), 이중 마스크 구조체는 단일 마스크 구조에 비해 감쇄가 증가한 것으로 나타났다(도 18).

[0786] **8.13. 예 11: IFN 수용체 작용제 효능에 대한 PDL1 표적화의 영향**

[0787] ISRE 기반 루시퍼라제 리포터 검정은 섹션 8.2.2에 설명된 대로 전골수아세포 대식세포주 KG-1a에 통합되었으며, 섹션 8.2.3에 설명된 대로 사용하여 PDL1 표적 IFN 수용체 작용제가 KG-1a 세포에서 ISRE 의존적 전사 반응을 유도하는 능력을 평가했다. 이 평가에 사용된 동형("Iso") 또는 PDL1 표적, 1가 및 2가 IFN 수용체

작용제는 아래 표 8에 나와 있다.

표 8

[0788]

표 8			
구조체	**마스크 유형**	**구조체 형식**	**시각적 표현**
Iso-IFNα2b x Iso	마스크 해제	1가	도 3G
aPDL1-IFNα2b x aPDL1	마스크 해제	1가	도 3G
Iso-IFNα2b-R2(D1-2) x Iso	단일 마스크	1가	도 3K
aPDL1-IFNα2b-R2(D1-2) x aPDL1	단일 마스크	1가	도 3K
Iso-IFNα2b x Iso-R2(D1-2)	단일 마스크	1가	도 3I
aPDL1-IFNα2b x aPDL1-R2(D1-2)	단일 마스크	1가	도 3I
Iso-R2(D1)-IFNα2b	단일 마스크(짧은 R2 마스크)	2가:	도 3E
aPDL1-R2(D1)-IFNα2b	단일 마스크(짧은 R2 마스크)	2가:	도 3E

[0789] PDL1 OE KG-1a 세포에서 PDL1 표적 1가 IFN 수용체 작용제 구조체는 비표적(동형) 대응 물질에 비해 향상된 효능을 보였다(도 19a). PDL1 표적 구조체와 비표적 구조체 간의 이러한 효능 차이는 PDL1 KO KG-1a 세포에서는 나타나지 않았다(도 19b). 동형 대응 물질과 비교하여 PDL1 표적 2가 IFN 수용체 작용제 구조체에서도 유사한 결과가 관찰되었다(도 19c 및 19d).

[0790] **8.14. 예 12: 링커 길이가 IFN 수용체 작용제의 효능에 미치는 영향**

[0791] ISRE 기반 루시퍼라제 리포터 검정은 섹션 8.2.2에 설명된 대로 전골수아세포 대식세포주 KG-1a에 통합되었고 섹션 8.2.3에 설명된 대로 링커 길이가 PDL1 표적 IFN 수용체 작용제가 KG-1a 세포에서 ISRE 의존적 전사 반응을 유도하는 능력에 미치는 영향을 평가하는 데 사용되었다.

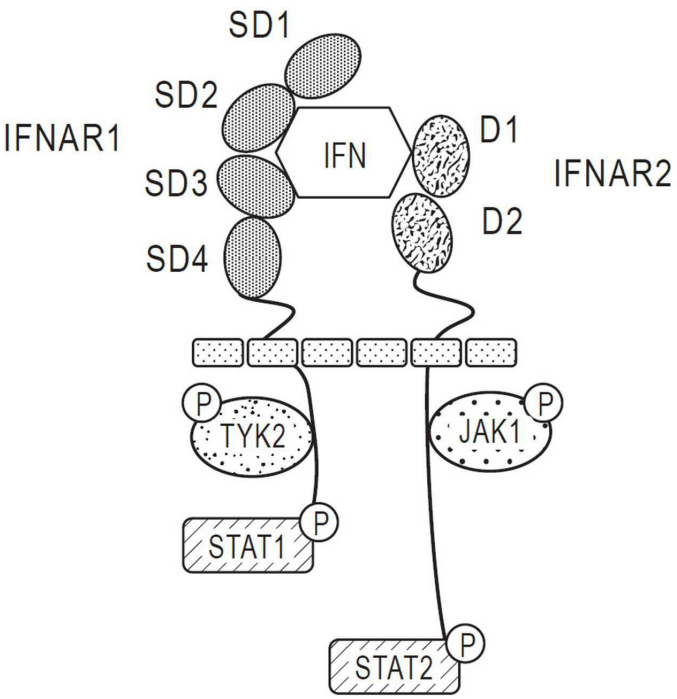
[0792] 도 20A-20D는 이 평가에서 평가된 IFN 수용체 작용제 구조체의 구조를 보여주며, 이중 마스킹된 1가 PDL1 표적 또는 동형 구조에서 IFNα2b와 마스킹 모이어티 사이의 링커는 5개에서 20개 아미노산 사이로 다양하다. 다양한 링커 길이를 가진 PDL1 표적 구조체는 PDL1 OE KG-1a 세포에서 유사한 수준의 ISRE-루시퍼라제 활성을 나타냈다(도 20e). 이는 IFN 수용체 마스크 구조체의 효능이 링커 길이의 증가에 영향을 받지 않음을 시사한다.

[0793] **9. 참고문헌 인용**

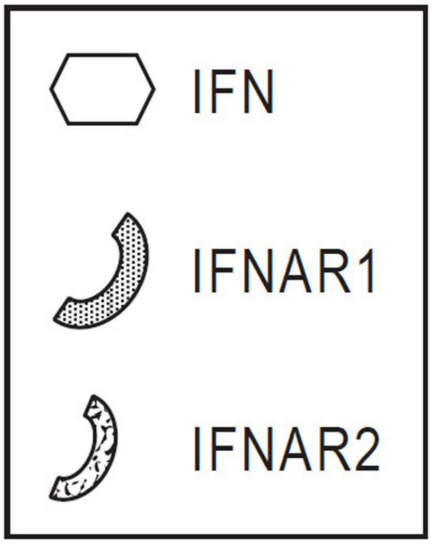
[0794] 본 출원에 인용된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 기타 문서는 각각의 개별 간행물, 특허, 특허 출원 또는 기타 문서가 모든 목적을 위해 참조에 의해 원용되는 것으로 나타낸 것과 동일한 정도로 본 명세서에 모든 목적을 위해 전문이 참조에 의해 원용된다. 본 명세서에 원용된 하나 이상의 참조문헌의 교시내용과 본 개시내용 간에 불일치가 있는 경우, 본 명세서의 교시내용이 의도된다.

도면

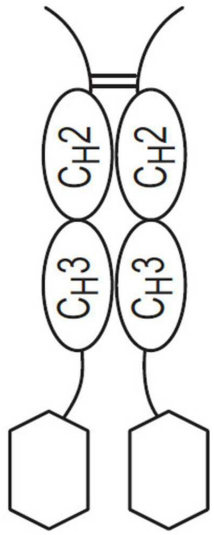
도면1


SD1
SD2
IFNAR1
IFN
D1
IFNAR2
SD3
D2
SD4
P
TYK2
JAK1
P
STAT1
P
STAT2
P

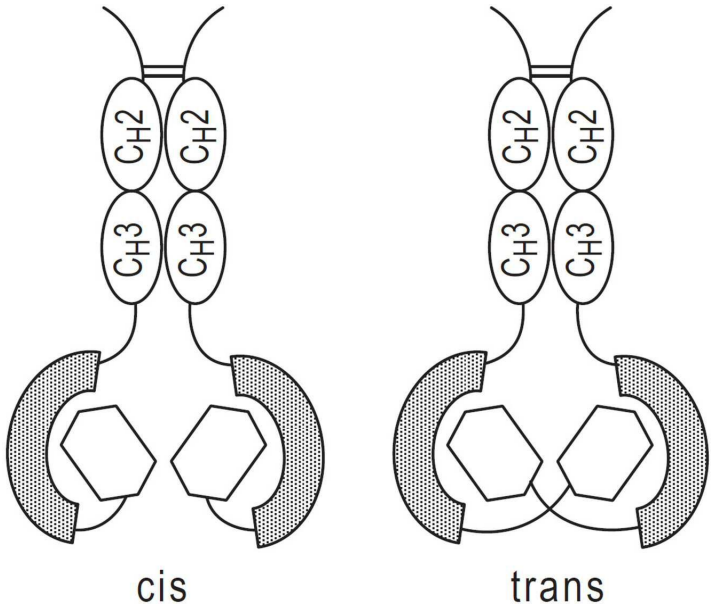
도면2a


IFN
IFNAR1
IFNAR2

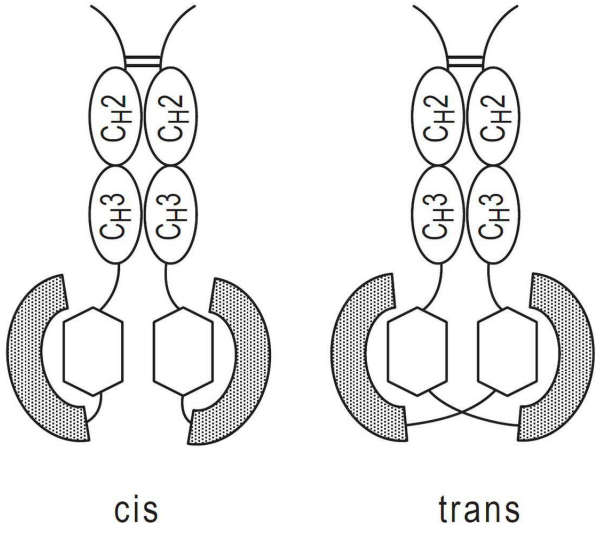
도면2b



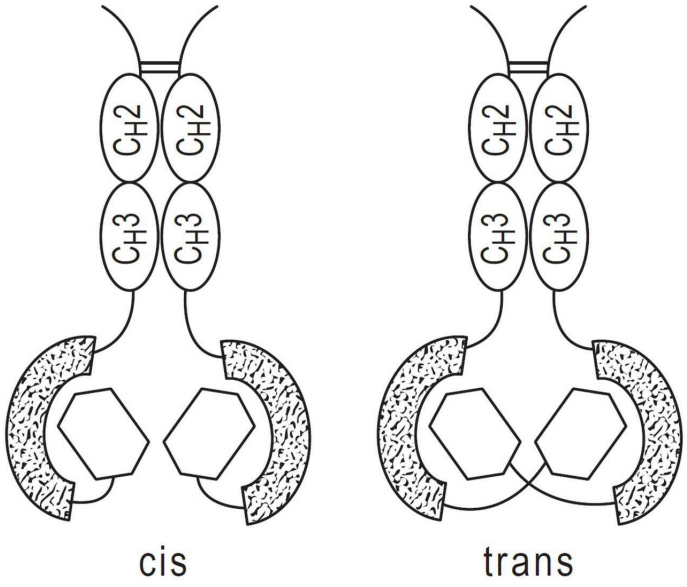
도면2c



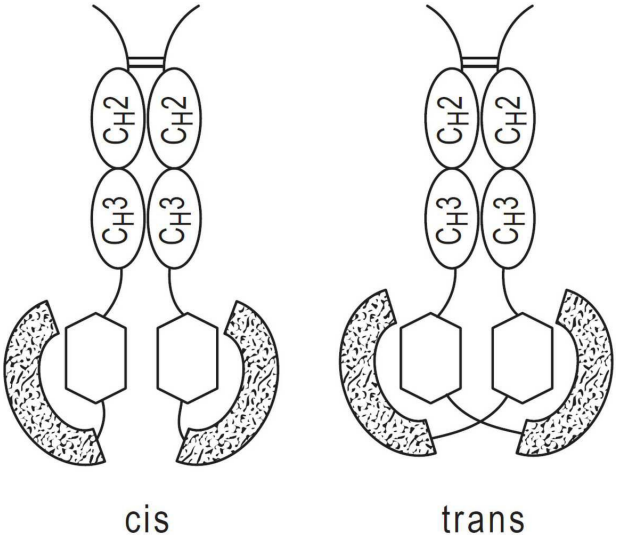
도면2d


CH2
CH2
CH3
CH3
cis
CH2
CH2
CH3
CH3
trans

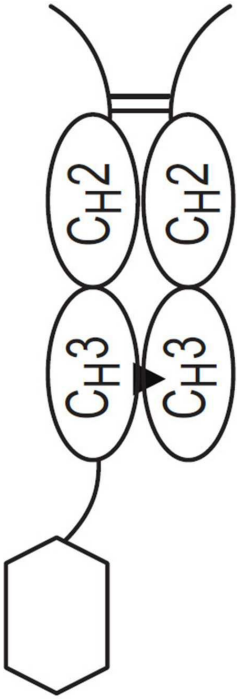
도면2e


CH2
CH2
CH3
CH3
cis
CH2
CH2
CH3
CH3
trans

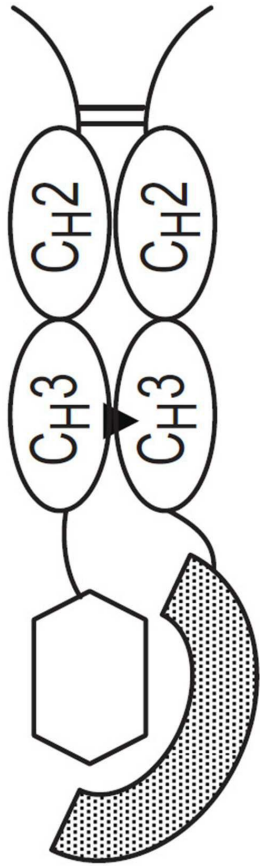
도면2f



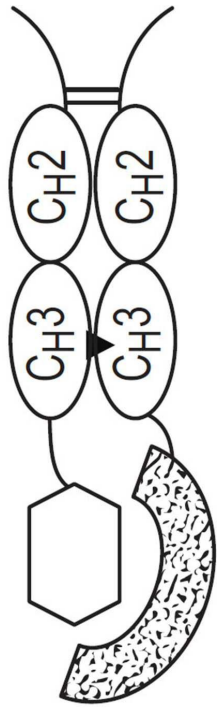
도면2g



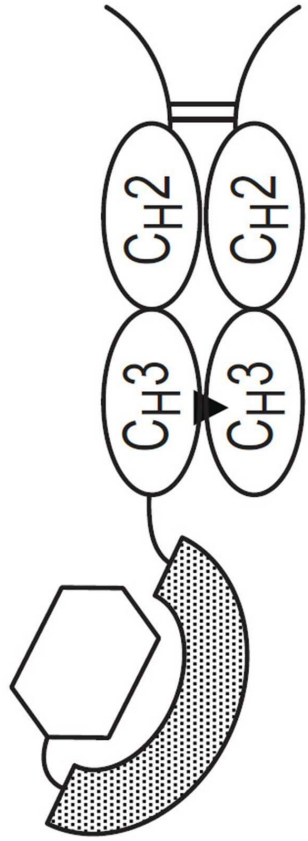
도면2h



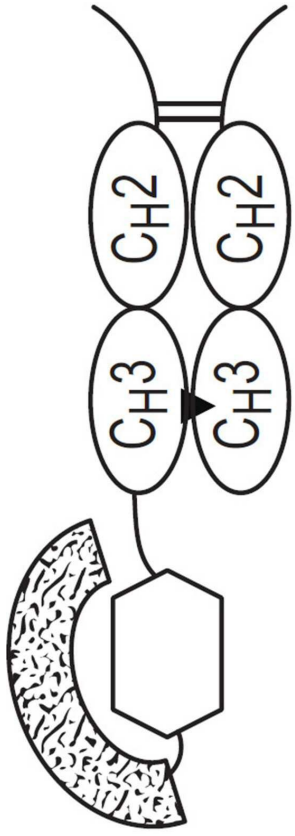
도면2i



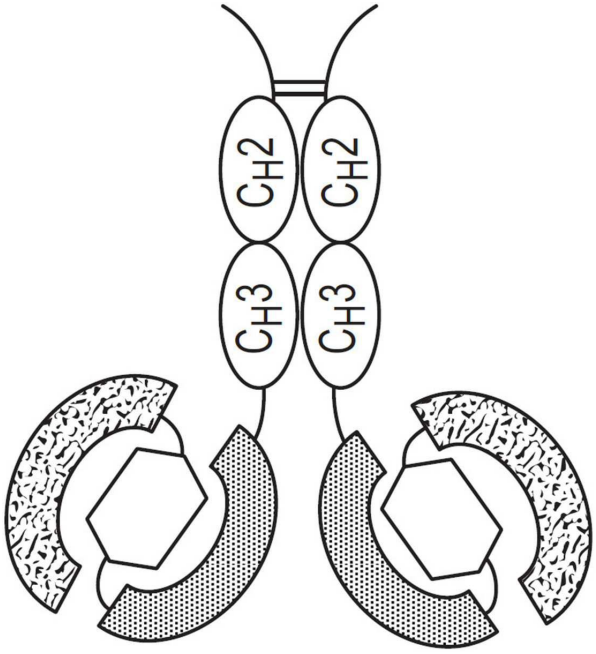
도면2j



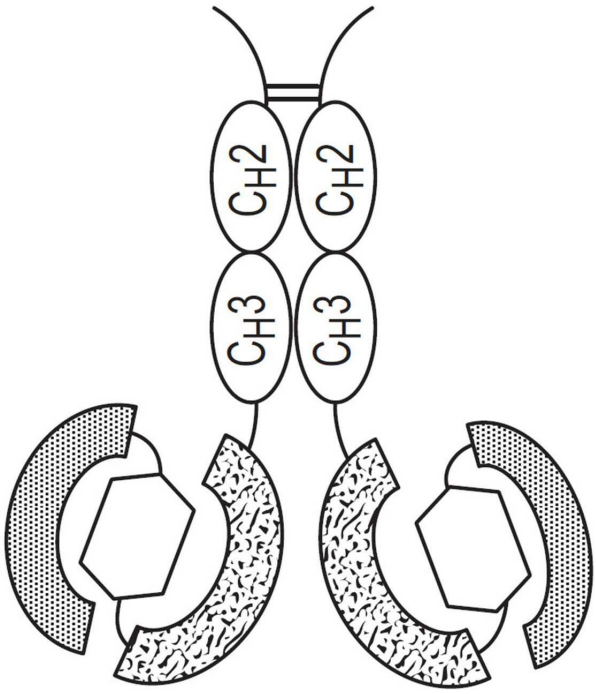
도면2k



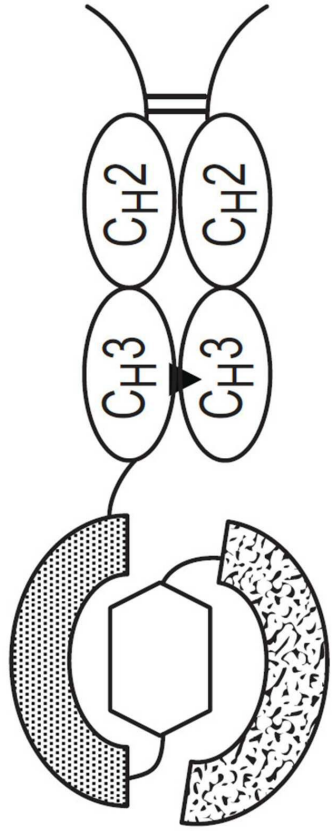
도면21



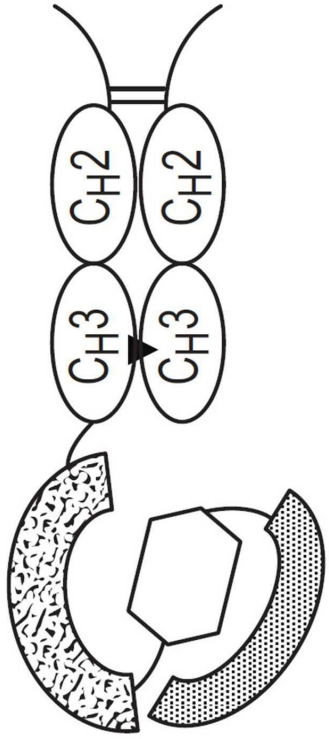
도면2m



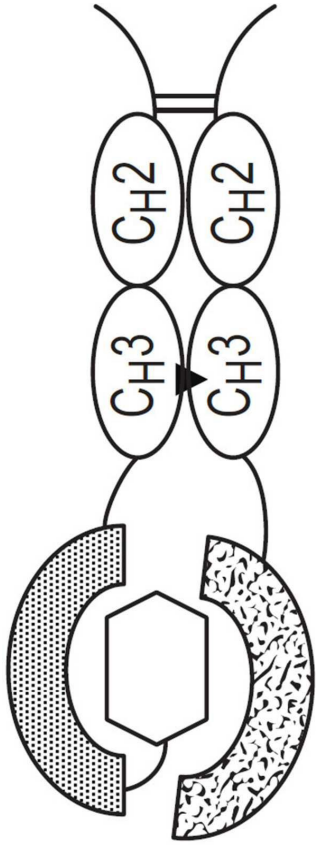
도면2n



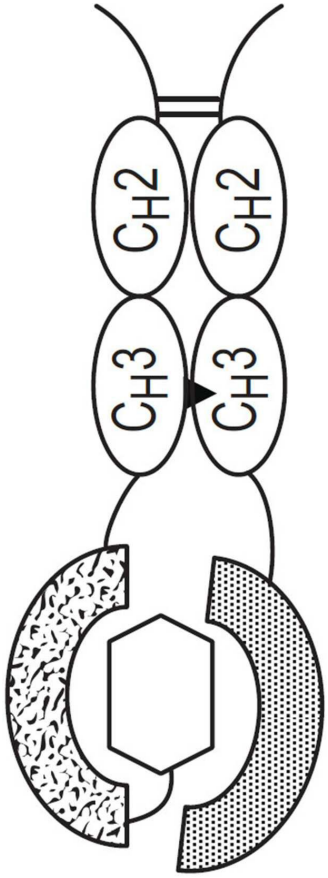
도면2o



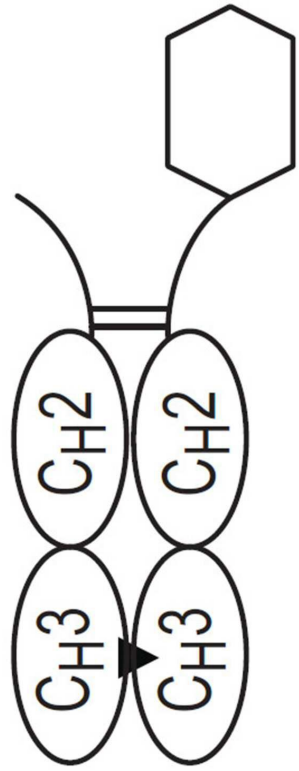
도면2p



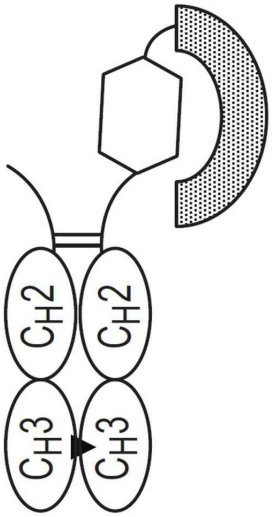
도면2q



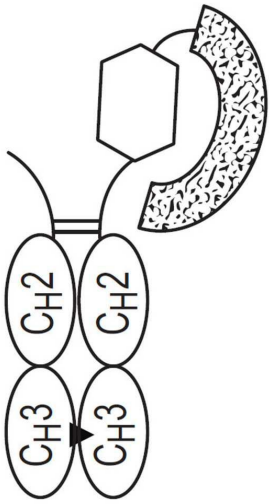
도면2r



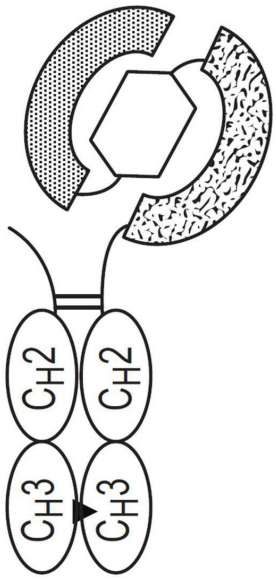
도면2s



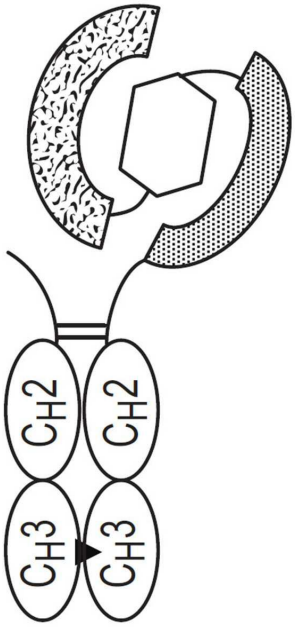
도면2t



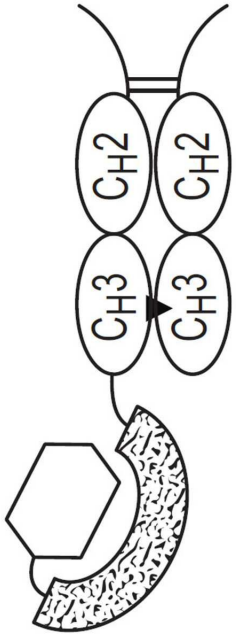
도면2u



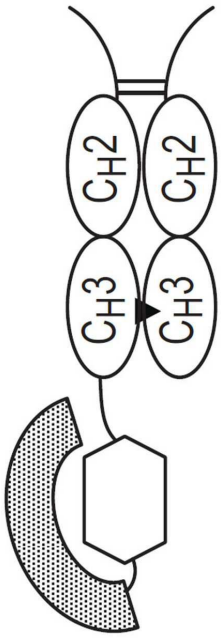
도면2v



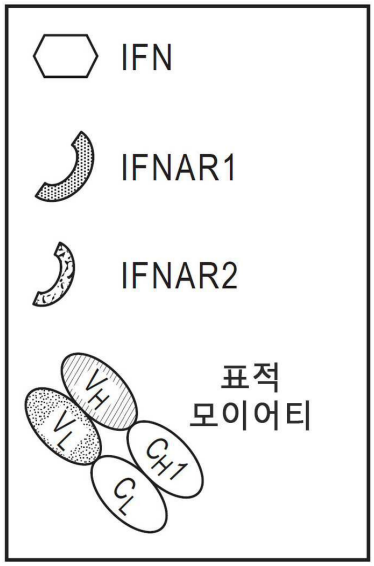
도면2w



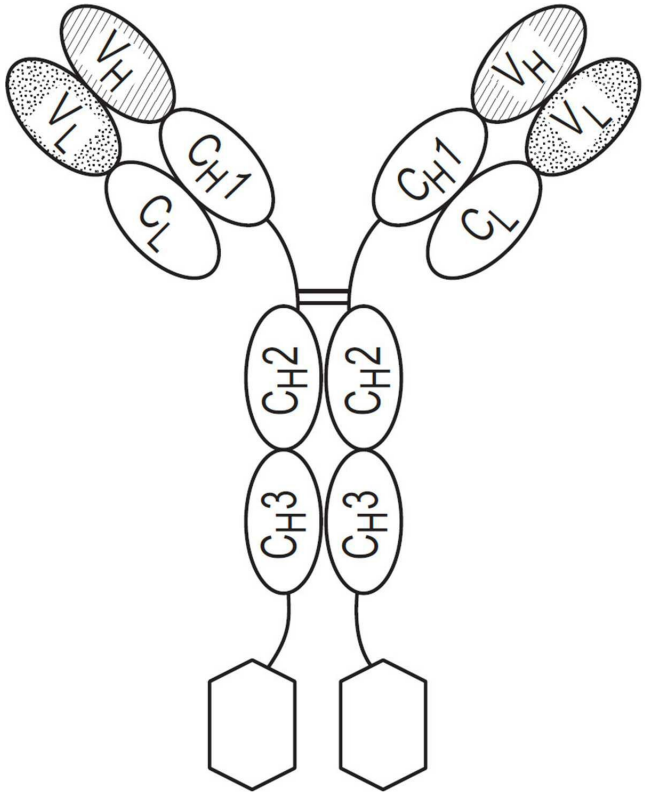
도면2x



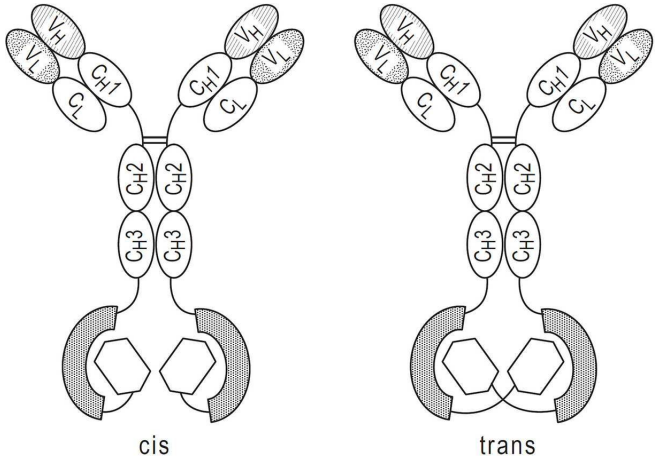
도면3a



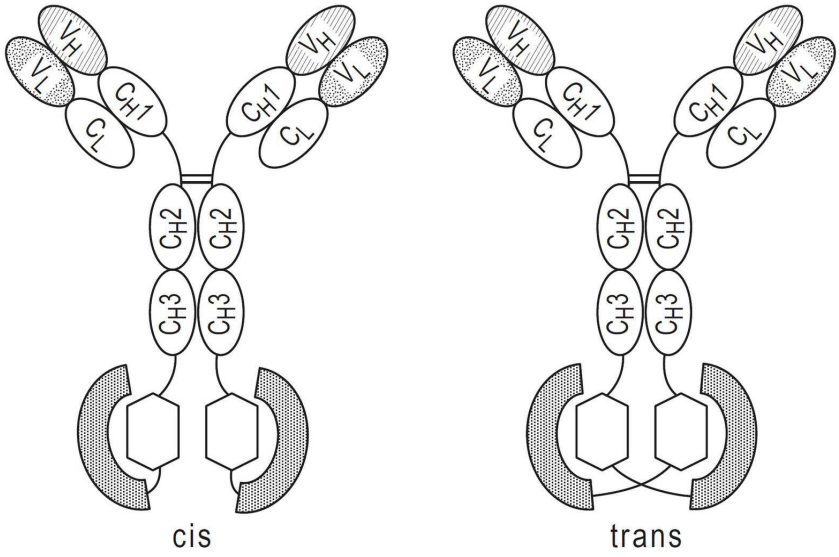
도면3b


VH
VL
CH1
CL
VH
VL
CH1
CL
CH2
CH2
CH3
CH3

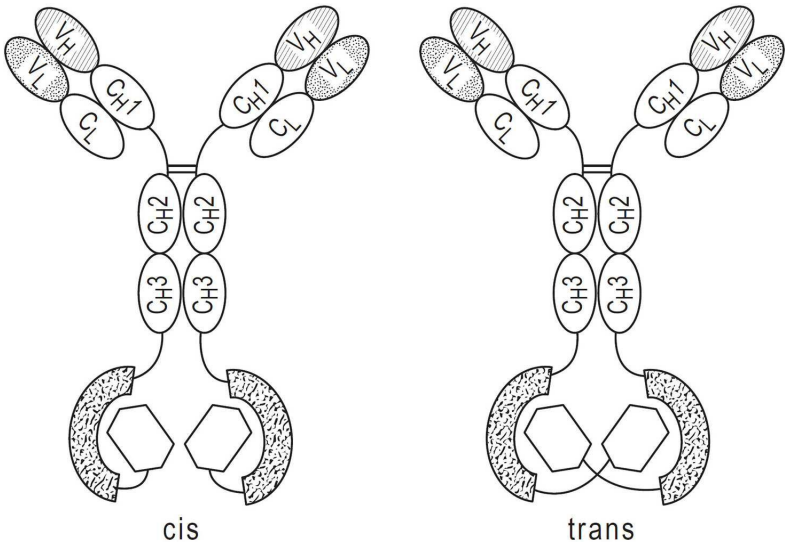
도면3c


VH
VL
CH1
CL
CH2
CH3
cis
trans

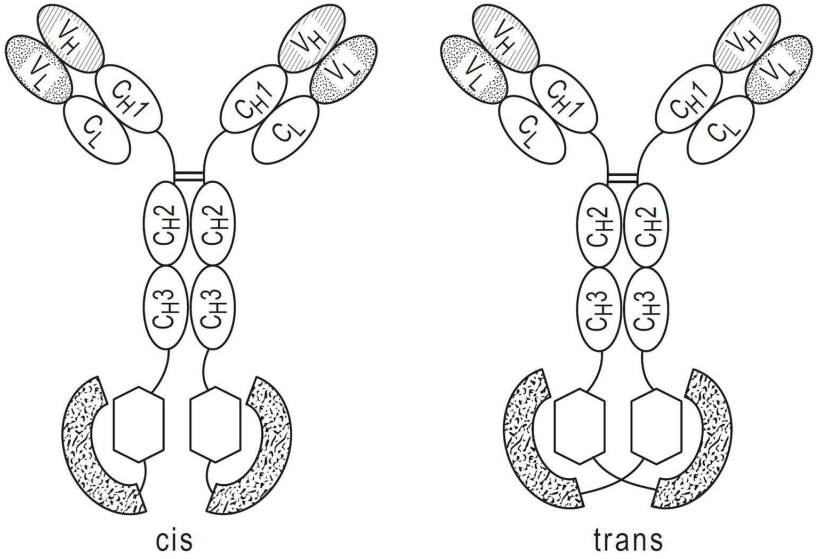
도면3d



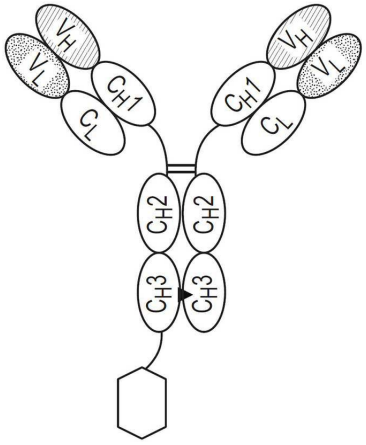
도면3e



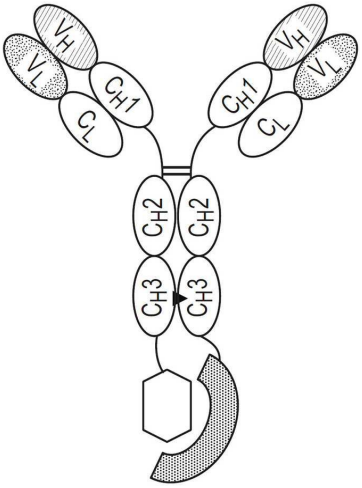
도면3f



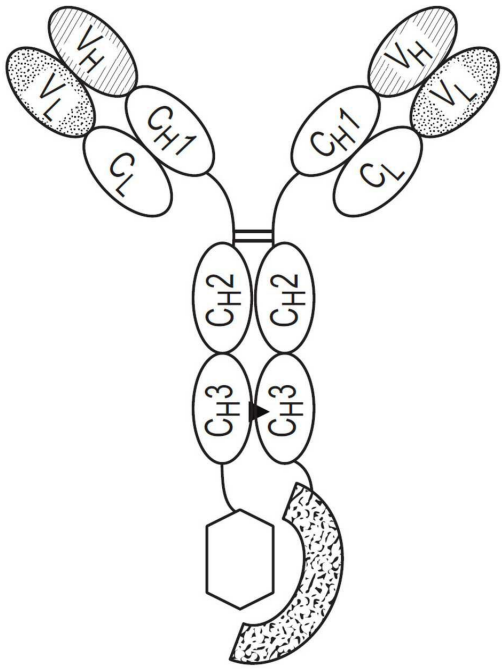
도면3g



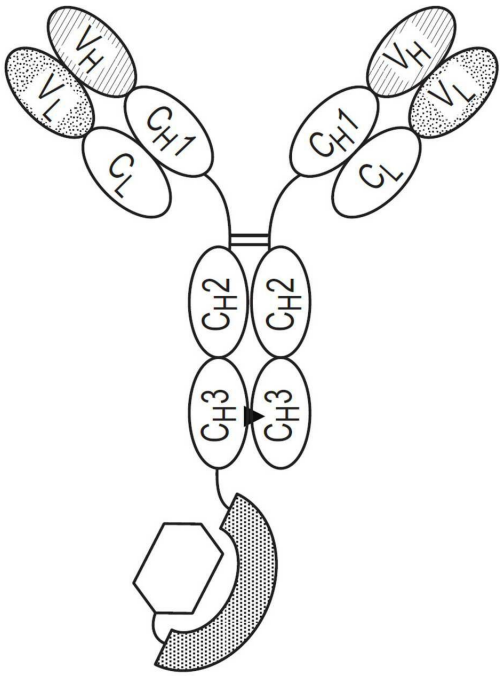
도면3h



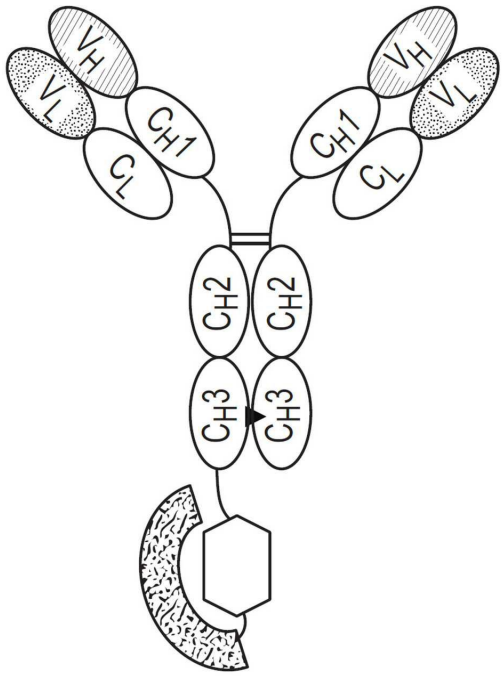
도면3i


VH
VL
CH1
CL
VH
VL
CH1
CL
CH2
CH2
CH3
CH3

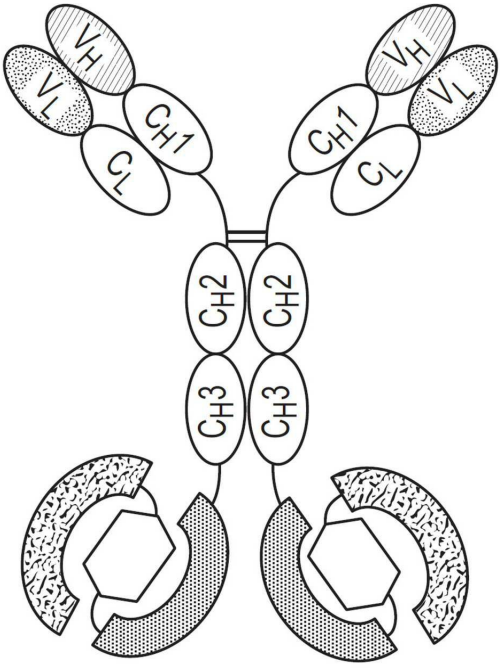
도면3j


VH
VL
CH1
CL
VH
VL
CH1
CL
CH2
CH2
CH3
CH3

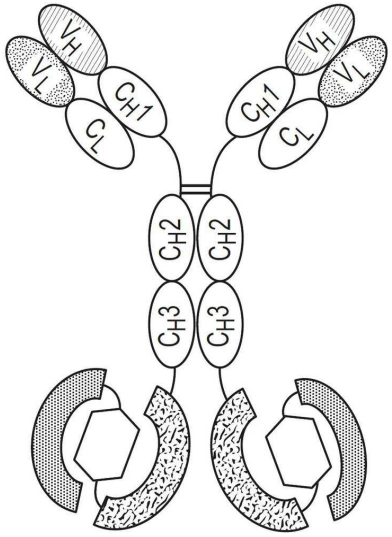
도면3k


VH
VL
CH1
CL
VH
VL
CH1
CL
CH2
CH2
CH3
CH3

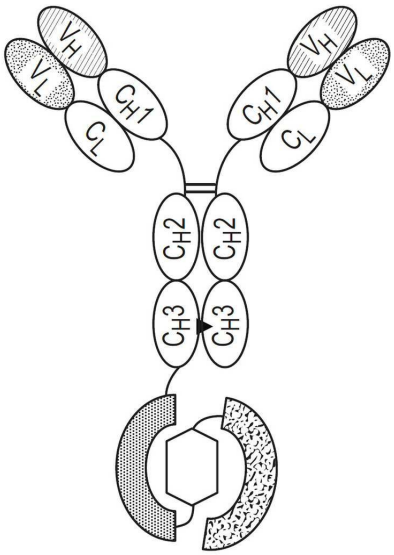
도면31


VH
VL
CH1
CL
VH
VL
CH1
CL
CH2
CH2
CH3
CH3

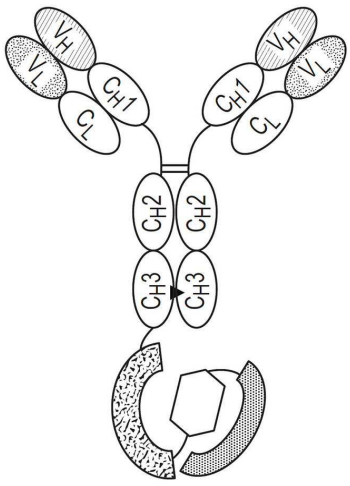
도면3m



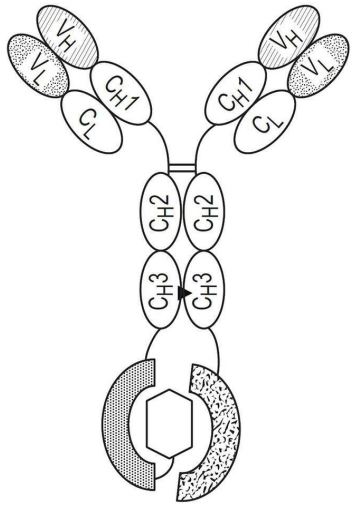
도면3n



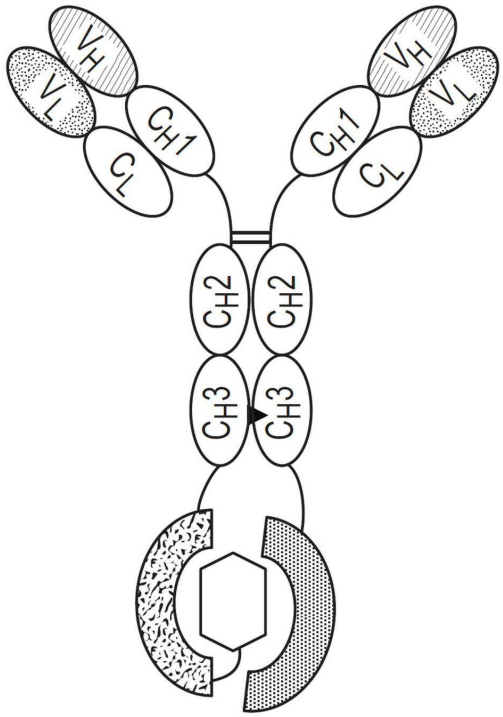
도면3o



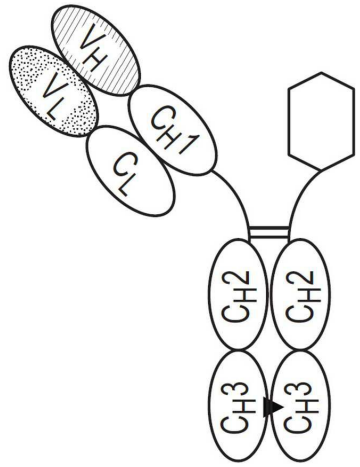
도면3p


VH
VL
CH1
CL
VH
VL
CH1
CL
CH2
CH2
CH3
CH3

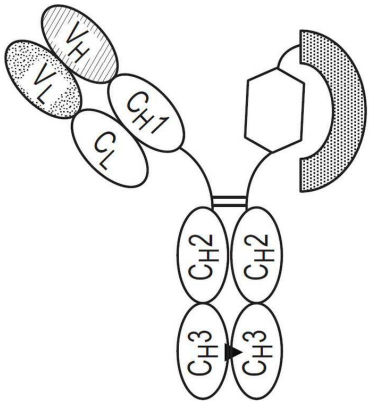
도면3q


VH
VL
CH1
CL
VH
VL
CH1
CL
CH2
CH2
CH3
CH3

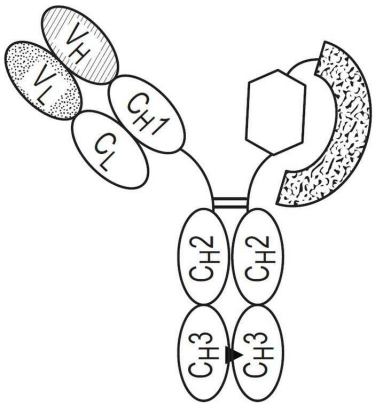
도면3r



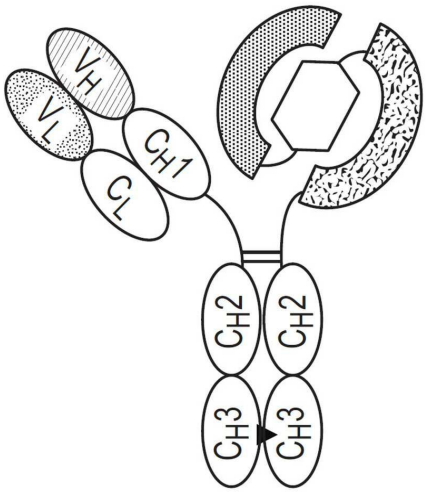
도면3s



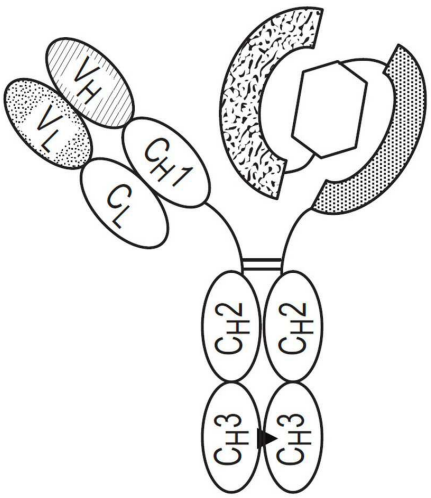
도면3t



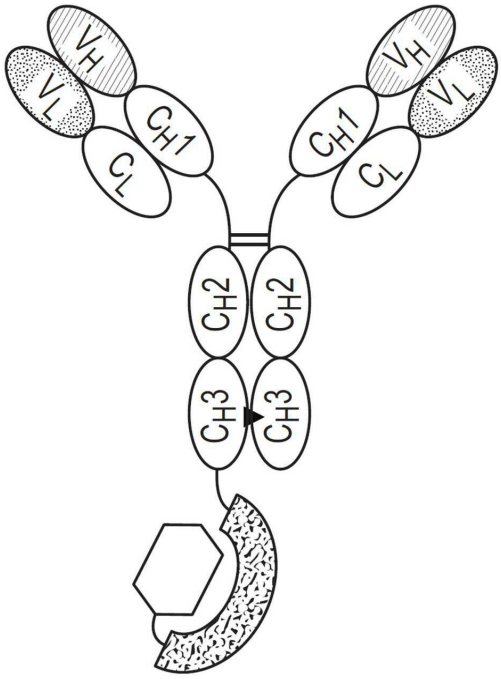
도면3u



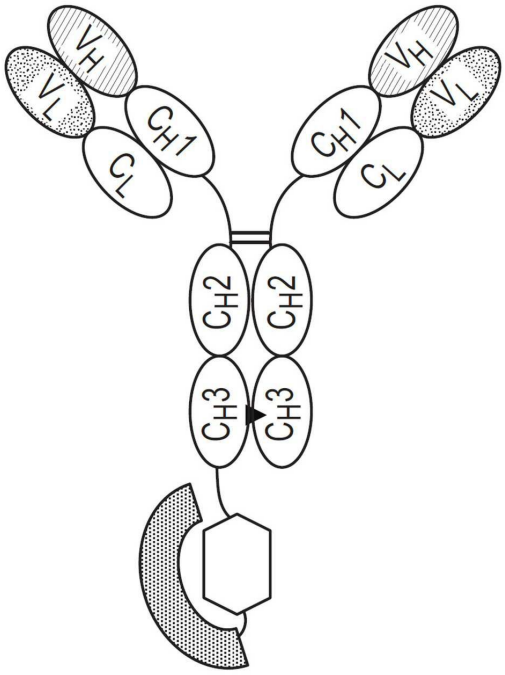
도면3v



도면3w


VH
VL
CH1
CL
VH
VL
CH1
CL
CH2
CH2
CH3
CH3

도면3x


VH
VL
CH1
CL
VH
VL
CH1
CL
CH2
CH2
CH3
CH3

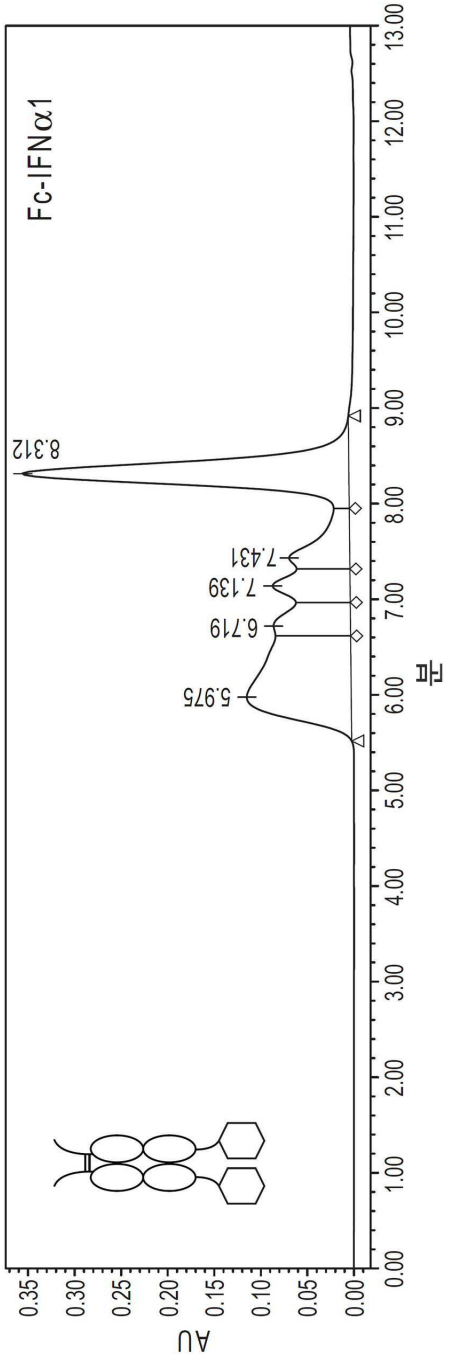
도면4a

분자	사슬 1	사슬 2
Fc-IFN	Fc-IFN	Fc-IFN
Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN	Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN	Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN
Fc-IFNAR1(SD2-3)-IFN	Fc-IFNAR1(SD2-3)-IFN	Fc-IFNAR1(SD2-3)-IFN
Fc-IFN-IFNAR2(D1-2)	Fc-IFN-IFNAR2(D1-2)	Fc-IFN-IFNAR2(D1-2)
Fc-IFN-IFNAR2(D1)	Fc-IFN-IFNAR2(D1)	Fc-IFN-IFNAR2(D1)
Fc-IFNAR2(D1)-IFN	Fc-IFNAR2(D1)-IFN	Fc-IFNAR2(D1)-IFN
Fc-IFN x Fc	Fc(knob)-IFN	Fc(Hole*)
Fc-IFN x Fc-R1(SD1-3)	Fc(knob)-IFN	Fc(Hole*)-R1(SD1-3)
Fc-IFN x Fc-R2(D1-2)	Fc(knob)-IFN	Fc(Hole*)-R2(D1-2)
Fc-R1-IFN x Fc	Fc(knob)-R1-IFN	Fc(Hole*)
Fc-IFN-R2(D1-2) x Fc	Fc(knob)-IFN-R2(D1-2)	Fc(Hole*)
Fc-IFN x Fc-R2(D1)	Fc(knob)-IFN	Fc(Hole*)-IFNAR2(D1)
Fc-R2(D1)-IFN x Fc	Fc(knob)-IFNAR2(D1)-IFN	Fc(Hole*)

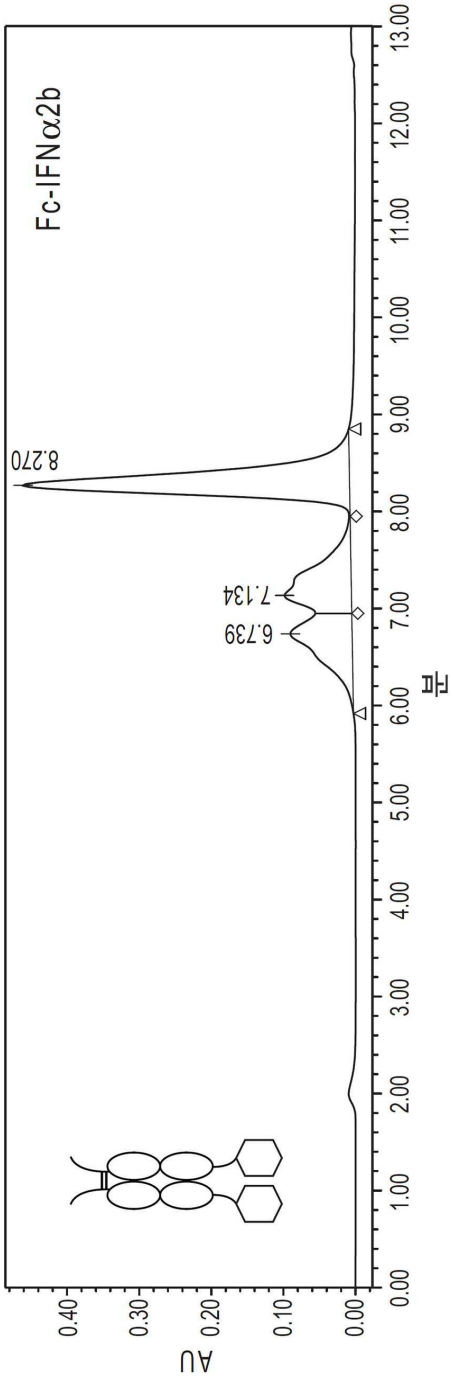
도면4b

분자	사슬 1	사슬 2
Fc-R1(SD1-3)-IFN x Fc-R2(D1-2)	Fc(knob)-IFNAR1(SD1-3)-IFN	Fc(hole*)-IFNAR2(D1-2)
Fc-R2(D1)-IFN x Fc-R1(SD1-3)	Fc(knob)-IFNAR2(D1)-IFN	Fc(hole*)-IFNAR1(SD1-3)
Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN-IFNAR2(D1)	Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN-IFNAR2(D1)	Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN-IFNAR2(D1)
Fc-R1(SD1-3)-IFN x Fc-R2(D1)	Fc(knob)-IFNAR1(SD1-3)-IFN	Fc(hole*)-IFNAR2(D1)
Fc-R1(SD1-3)-IFN-R2(D1) x Fc	Fc(knob)-IFNAR1(SD1-3)-IFN-IFNAR2(D1)	Fc(hole*)
Fc-IFN-R2(D1) x Fc	Fc(knob)-IFN-IFNAR2(D1)	Fc(hole*)
Fc x IFN-Fc	Fc(knob)	IFN-Fc(hole*)
Fc x R1(SD1-3)-IFN-Fc	Fc(knob)	IFNAR1(SD1-3)-IFN-Fc(hole*)
Fc x R2(D1)-IFN-Fc	Fc(knob)	IFNAR2(D1)-IFN-Fc(hole*)
Fc x R1(SD1-3)-IFN-R2(D1)-Fc	Fc(knob)	IFNAR1(SD1-3)-IFN-IFNAR2(D1)-Fc(hole*)

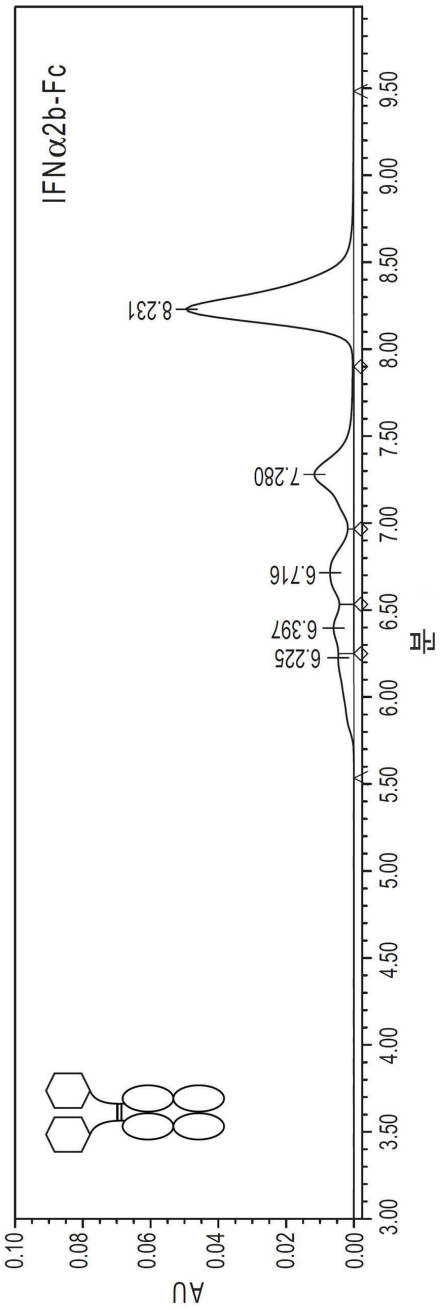
도면5a


Fc-IFNα1
8.312
7.431
7.139
6.719
5.975
분
AU
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
11.00
12.00
13.00

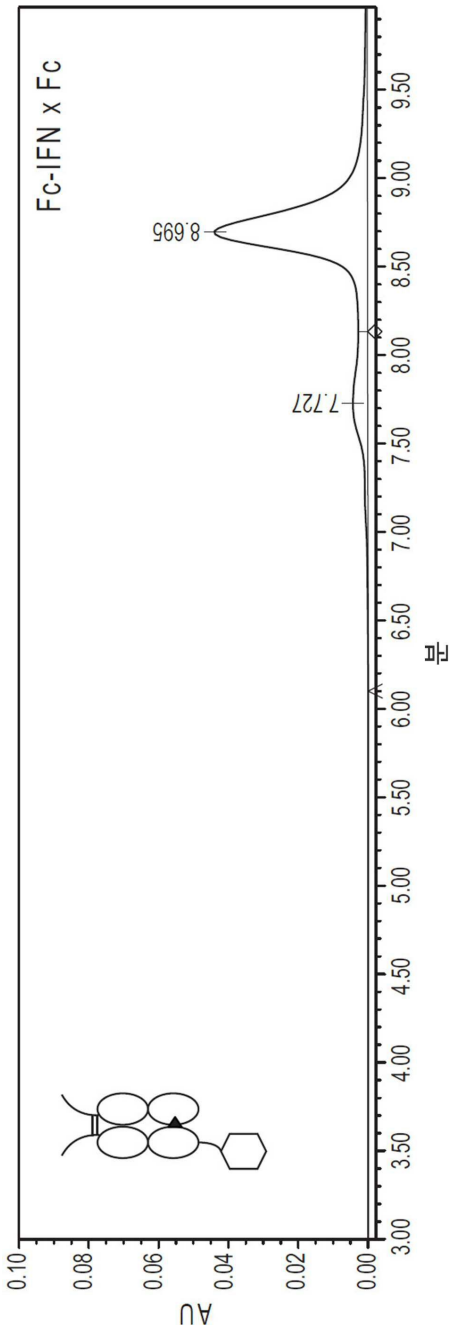
도면5b


Fc-IFNα2b
8.270
7.134
6.739
AU
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
분
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
11.00
12.00
13.00

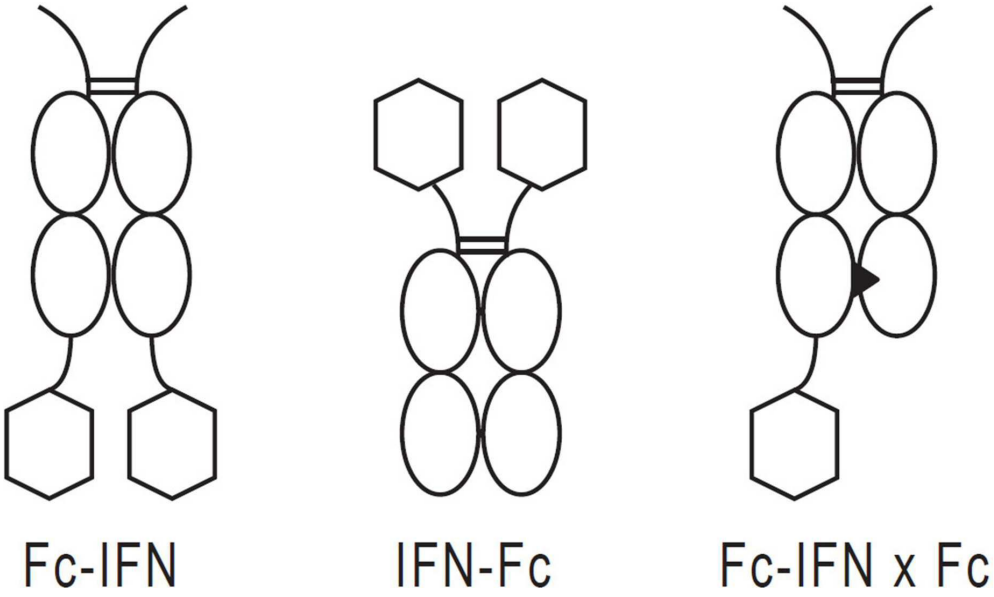
도면5c


IFNα2b-Fc
8.231
7.280
6.716
6.397
6.225
AU
분
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
3.00
3.50
4.00
4.50
5.00
5.50
6.00
6.50
7.00
7.50
8.00
8.50
9.00
9.50

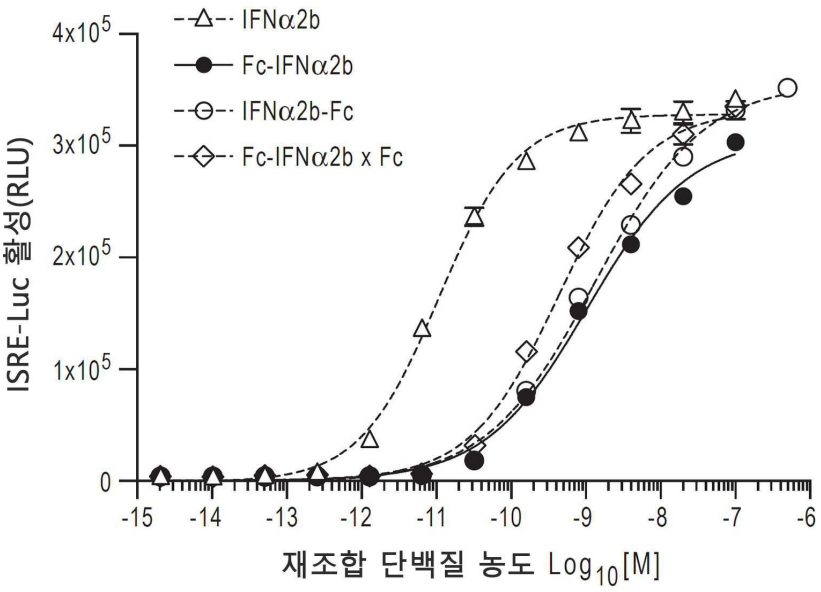
도면5d


Fc-IFN x Fc
8.695
7.727
AU
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
3.00
3.50
4.00
4.50
5.00
5.50
6.00
6.50
7.00
7.50
8.00
8.50
9.00
9.50
분

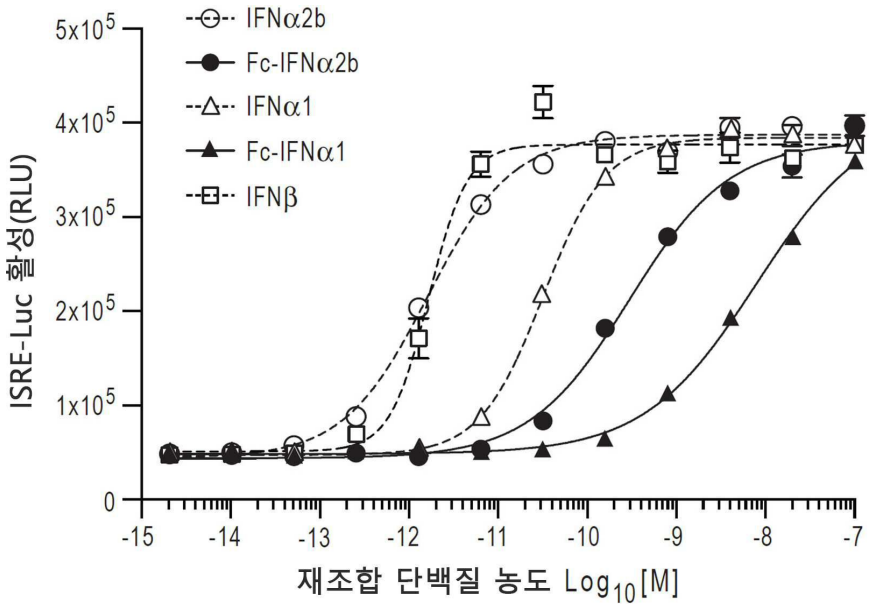
도면6a


Fc-IFN
IFN-Fc
Fc-IFN x Fc

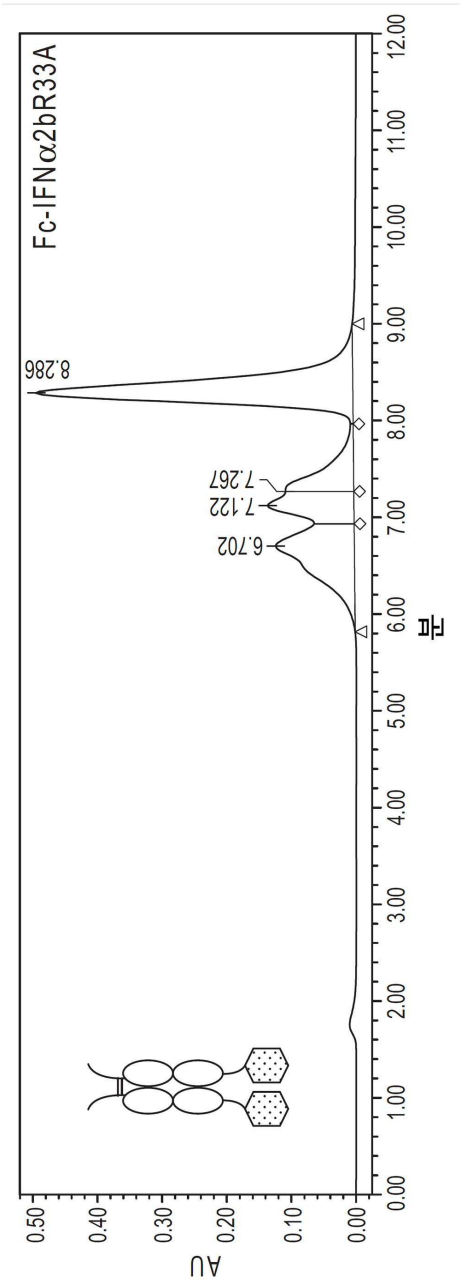
도면6b


IFNα2b
Fc-IFNα2b
IFNα2b-Fc
Fc-IFNα2b x Fc
ISRE-Luc 활성(RLU)
4x10^5
3x10^5
2x10^5
1x10^5
0
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
재조합 단백질 농도 Log10[M]

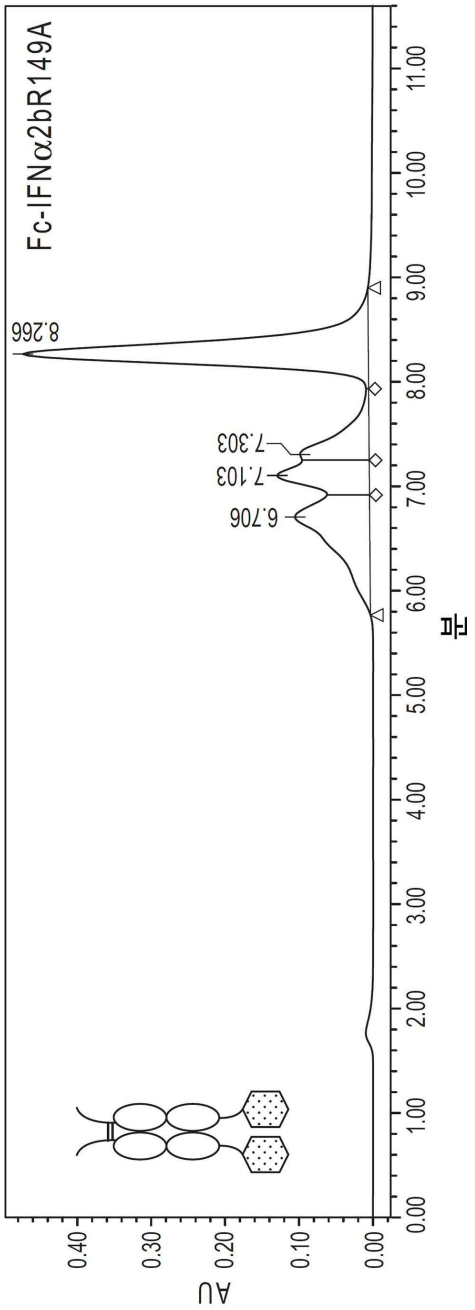
도면6c


IFNα2b
Fc-IFNα2b
IFNα1
Fc-IFNα1
IFNβ
ISRE-Luc 활성(RLU)
5x10^5
4x10^5
3x10^5
2x10^5
1x10^5
0
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
재조합 단백질 농도 Log10[M]

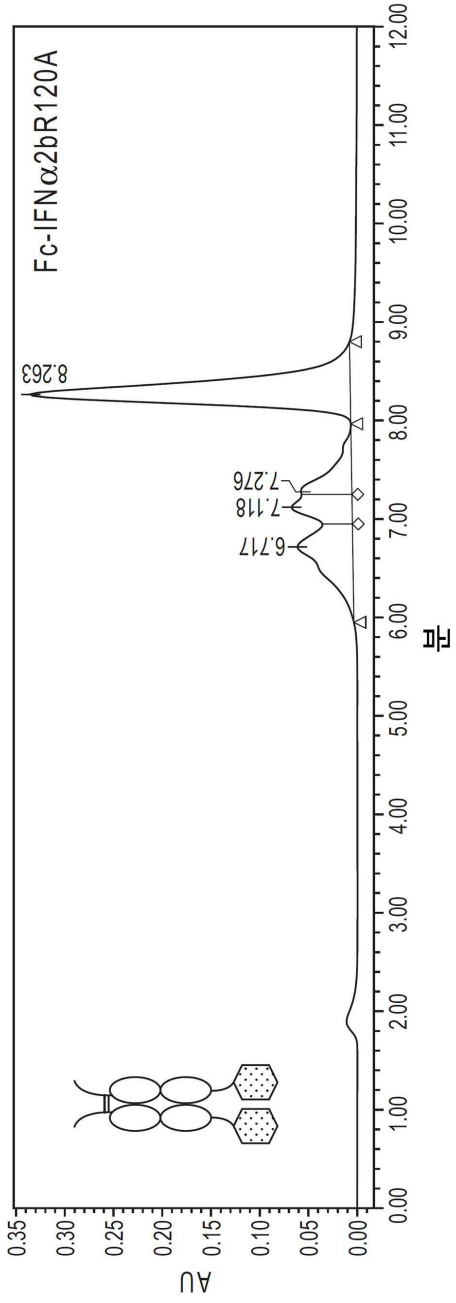
도면7a


Fc-IFNα2bR33A
8.286
7.267
7.122
6.702
AU
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
분
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
11.00
12.00

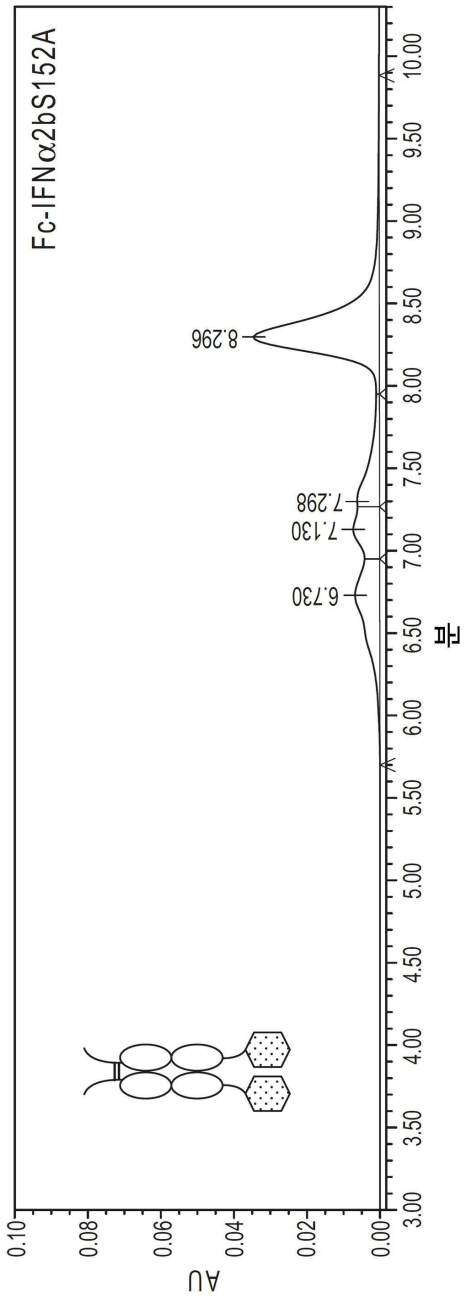
도면7b


Fc-IFNα2bR149A
8.266
7.303
7.103
6.706
AU
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
11.00
분

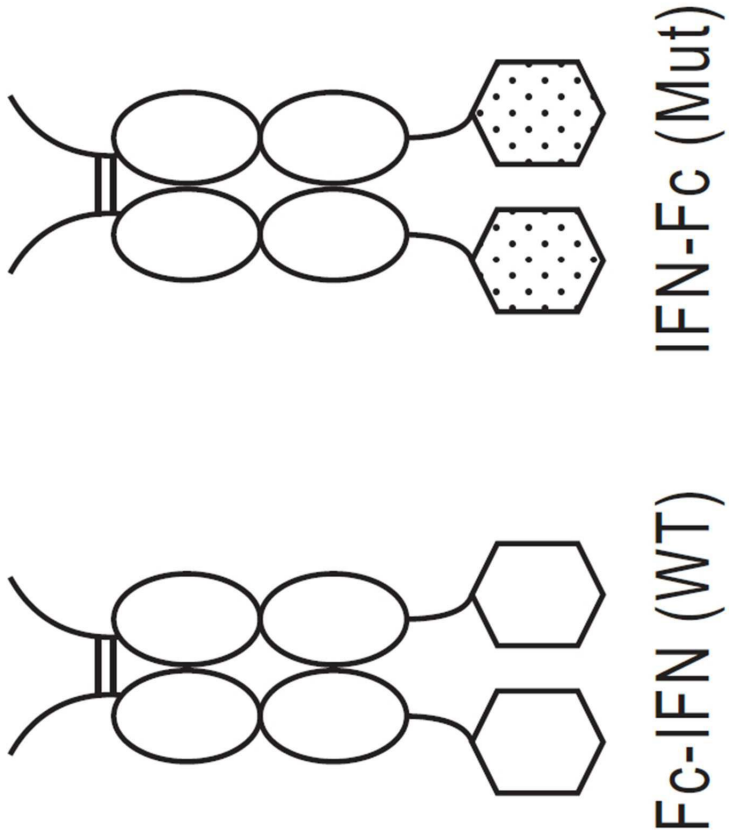
도면7c


Fc-IFNα2bR120A
8.263
7.276
7.118
6.717
AU
분
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
0.35
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
11.00
12.00

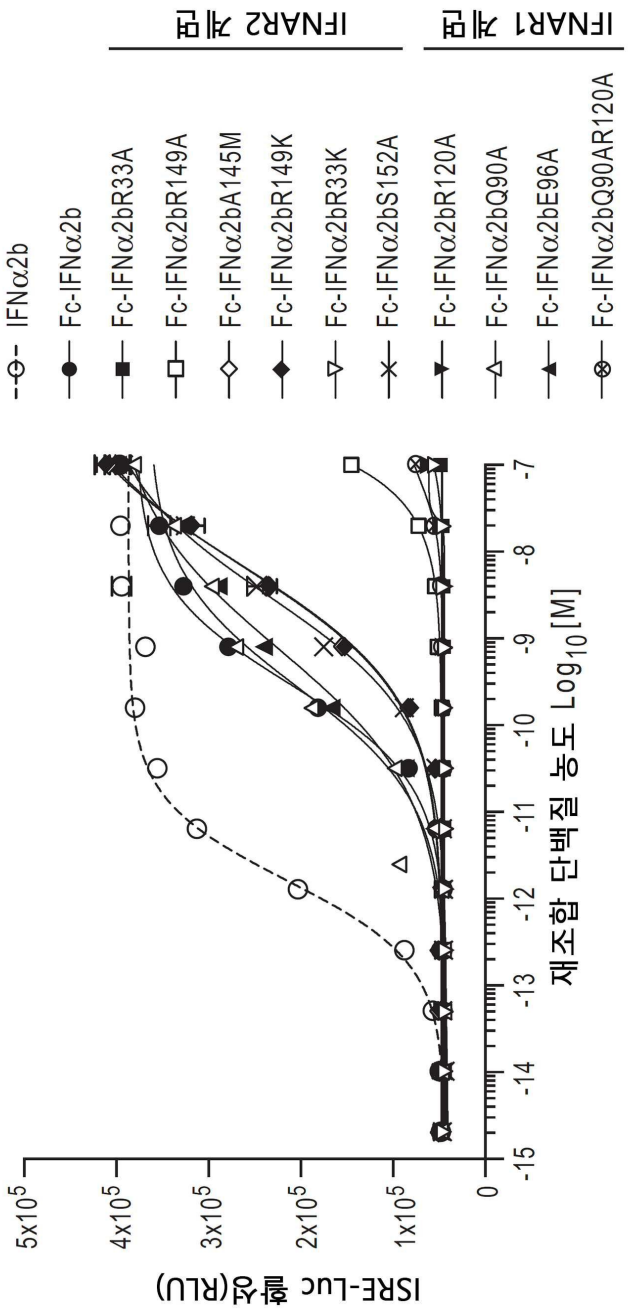
도면7d


Fc-IFNα2bS152A
8.296
7.298
7.130
6.730
AU
분
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
3.00
3.50
4.00
4.50
5.00
5.50
6.00
6.50
7.00
7.50
8.00
8.50
9.00
9.50
10.00

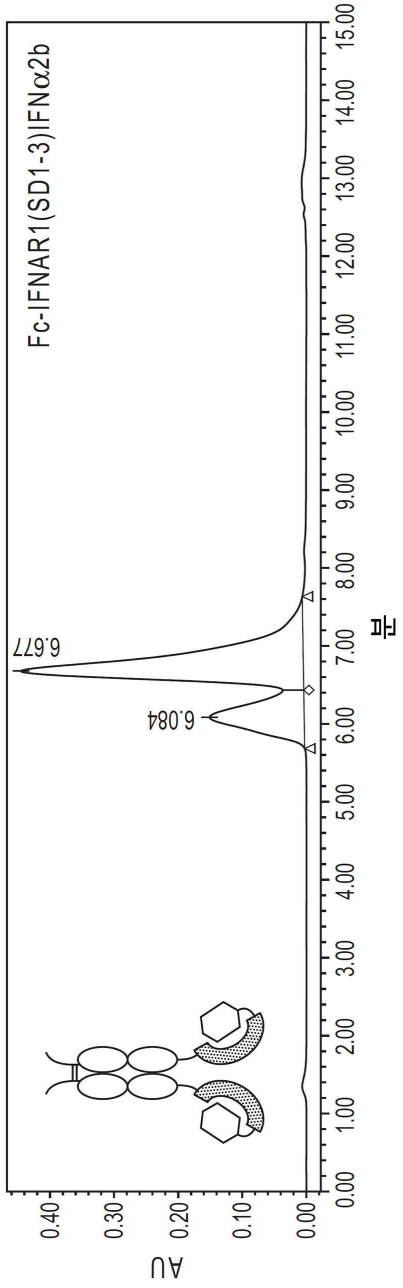
도면8a



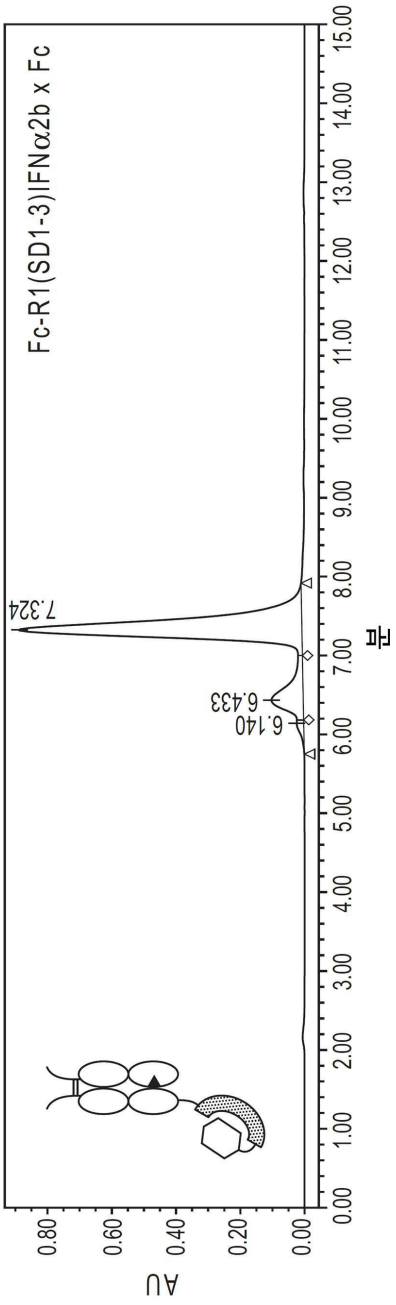
도면8b


IFNα2b
Fc-IFNα2b
Fc-IFNα2bR33A
Fc-IFNα2bR149A
Fc-IFNα2bA145M
Fc-IFNα2bR149K
Fc-IFNα2bR33K
Fc-IFNα2bS152A
Fc-IFNα2bR120A
Fc-IFNα2bQ90A
Fc-IFNα2bE96A
Fc-IFNα2bQ90AR120A
IFNAR2 계면
IFNAR1 계면
ISRE-Luc 활성(RLU)
5x10^5
4x10^5
3x10^5
2x10^5
1x10^5
0
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
재조합 단백질 농도 Log10 [M]

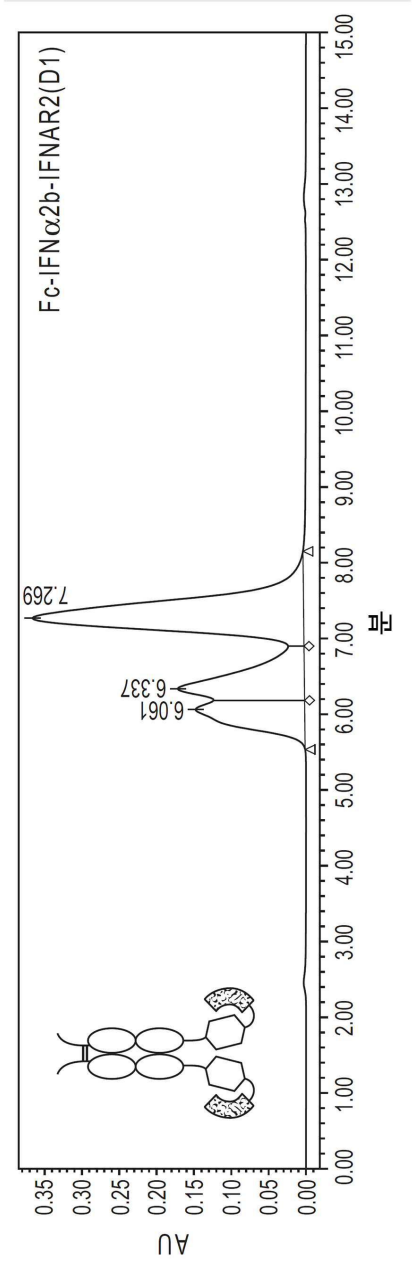
도면9a


Fc-IFNAR1(SD1-3)IFNα2b
6.677
6.084
AU
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
분
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
11.00
12.00
13.00
14.00
15.00

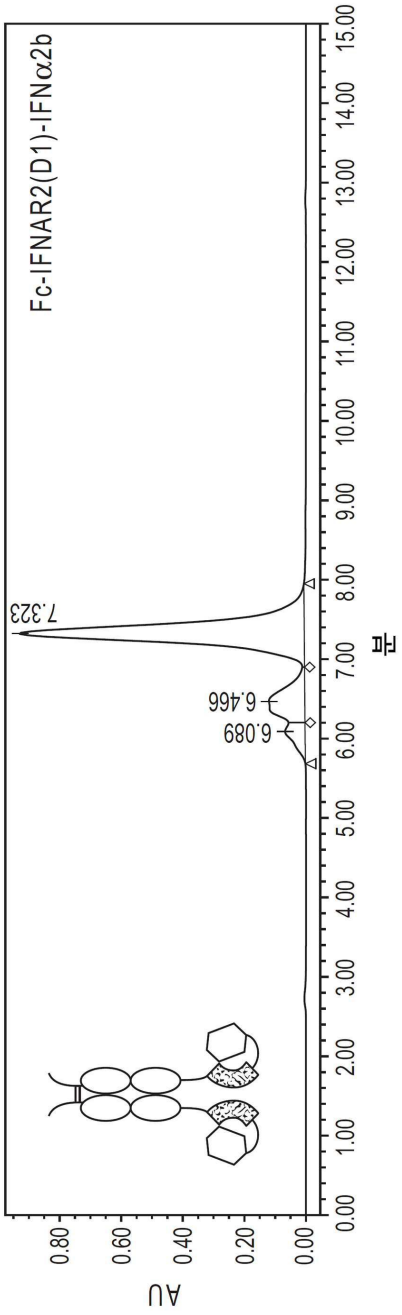
도면9b


Fc-R1(SD1-3)IFNα2b x Fc
7.324
6.433
6.140
AU
0.00
0.20
0.40
0.60
0.80
분
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
11.00
12.00
13.00
14.00
15.00

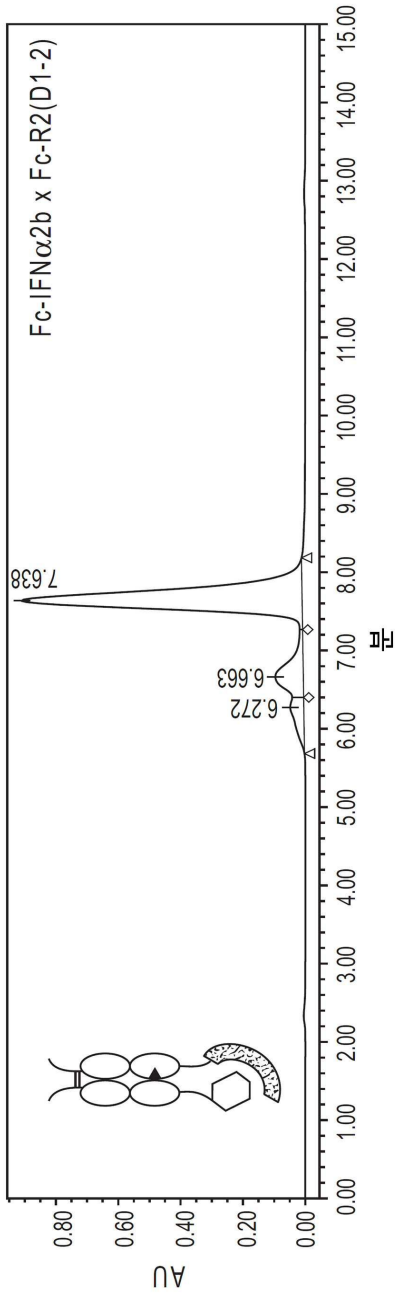
도면9c


Fc-IFNα2b-IFNAR2(D1)
7.269
6.337
6.061
AU
분
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
0.35
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
11.00
12.00
13.00
14.00
15.00

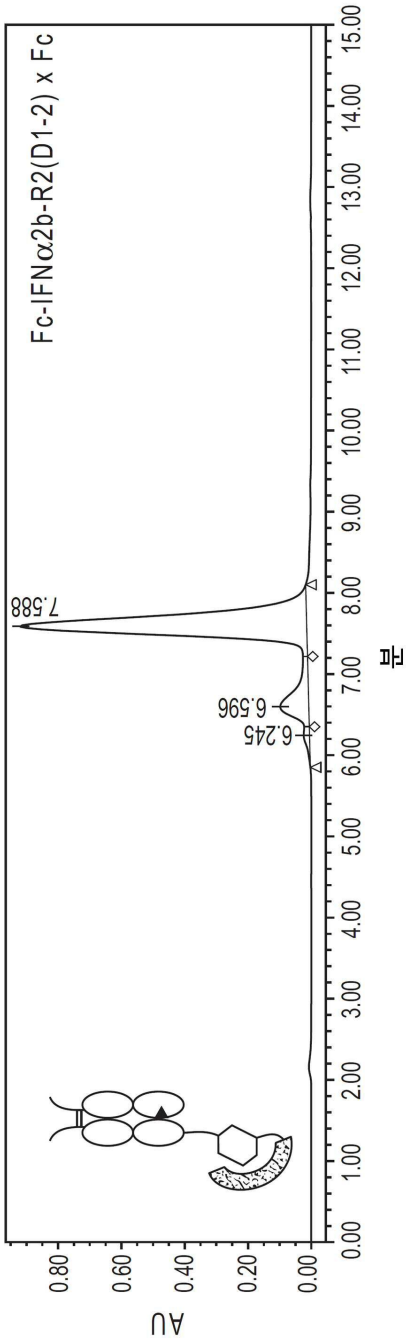
도면9d


Fc-IFNAR2(D1)-IFNα2b
7.323
6.466
6.089
AU
0.00
0.20
0.40
0.60
0.80
분
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
11.00
12.00
13.00
14.00
15.00

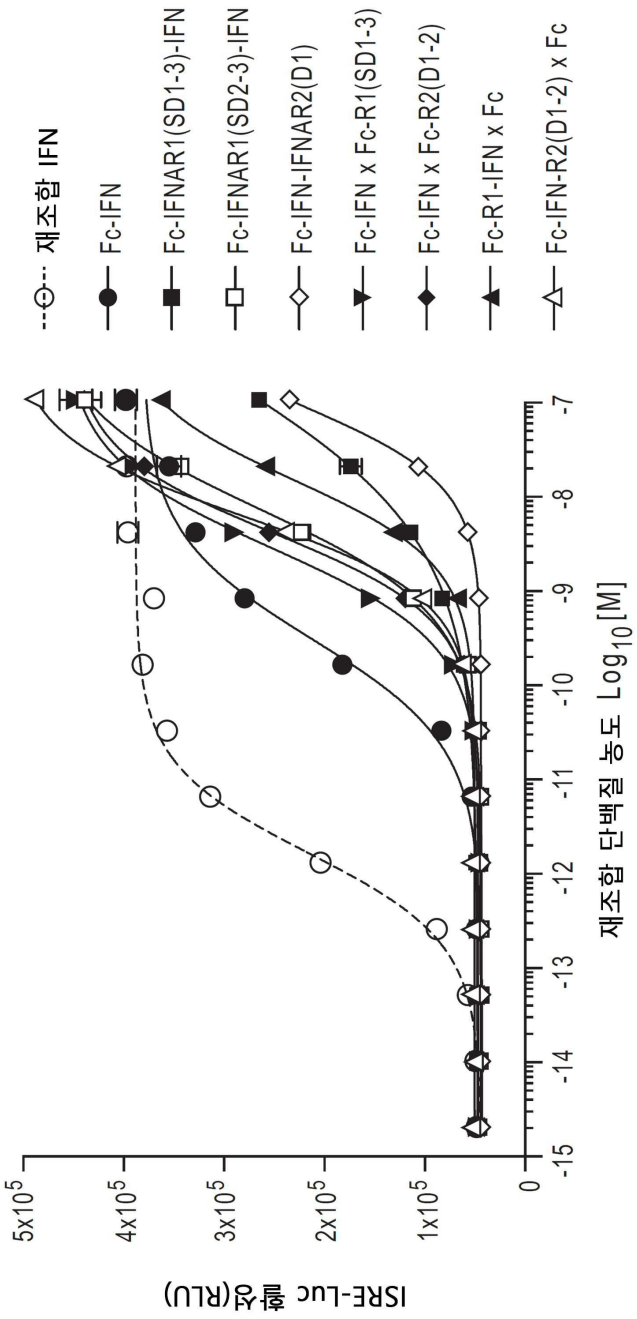
도면9e


Fc-IFNα2b x Fc-R2(D1-2)
7.638
6.663
6.272
AU
0.00
0.20
0.40
0.60
0.80
분
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
11.00
12.00
13.00
14.00
15.00

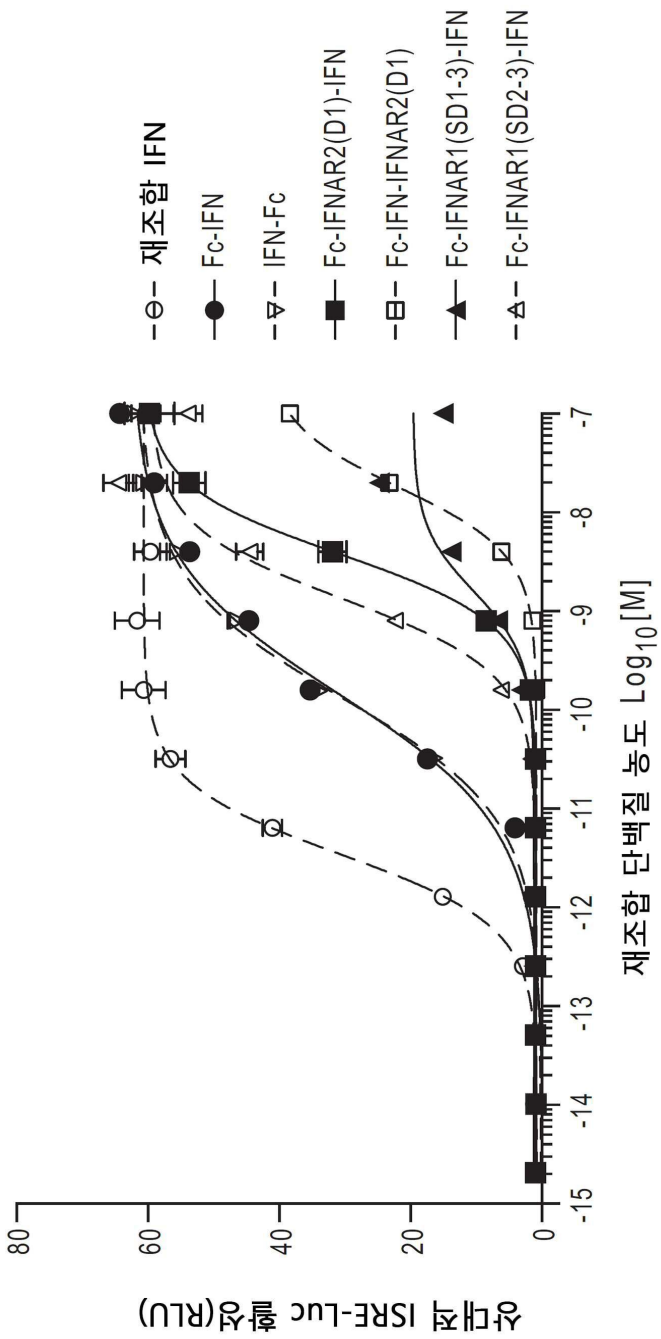
도면9f


Fc-IFNα2b-R2(D1-2) x Fc
7.588
6.596
6.245
AU
0.00
0.20
0.40
0.60
0.80
분
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
11.00
12.00
13.00
14.00
15.00

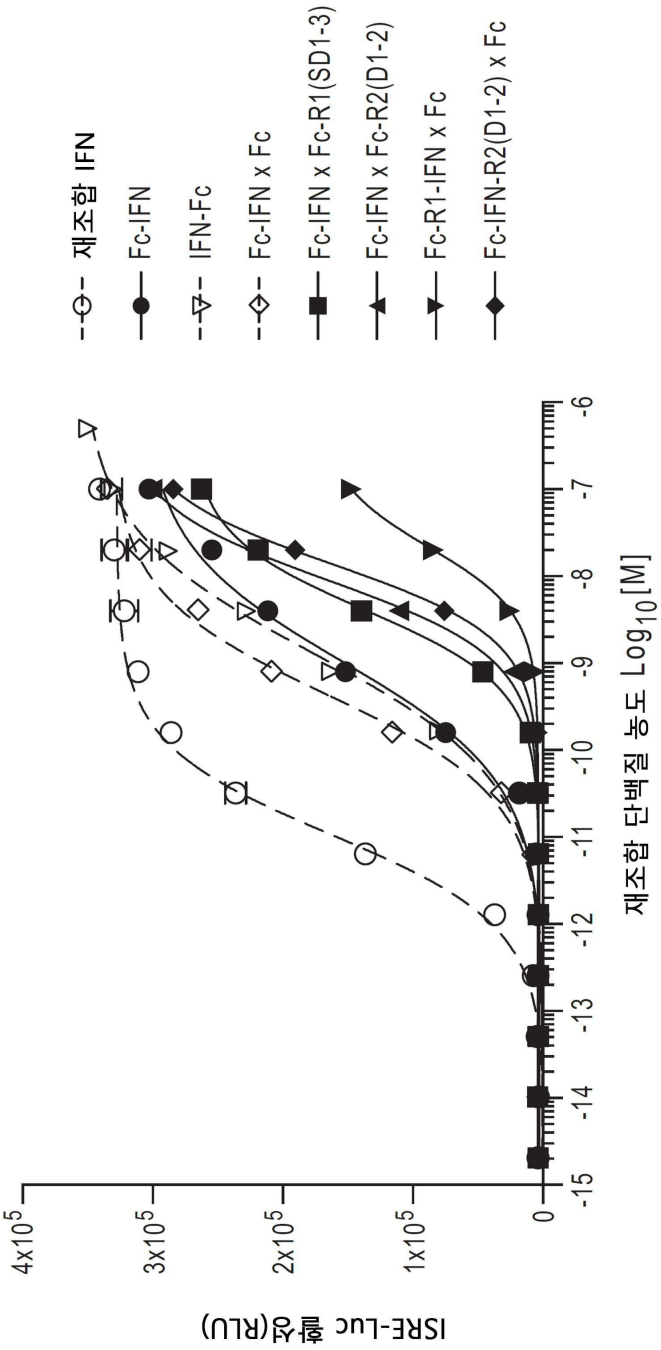
도면10


재조합 IFN
Fc-IFN
Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN
Fc-IFNAR1(SD2-3)-IFN
Fc-IFN-IFNAR2(D1)
Fc-IFN x Fc-R1(SD1-3)
Fc-IFN x Fc-R2(D1-2)
Fc-R1-IFN x Fc
Fc-IFN-R2(D1-2) x Fc
ISRE-Luc 활성(RLU)
5x10^5
4x10^5
3x10^5
2x10^5
1x10^5
0
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
재조합 단백질 농도 Log10[M]

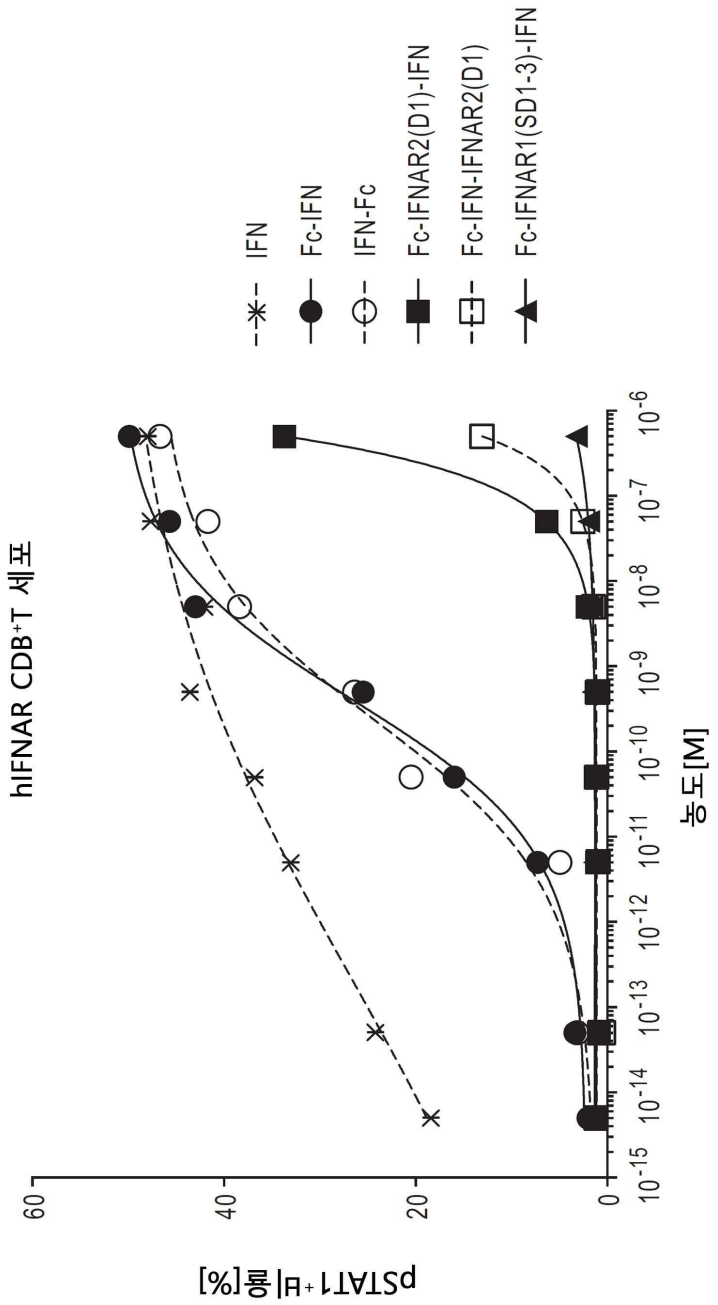
도면11a


재조합 IFN
Fc-IFN
IFN-Fc
Fc-IFNAR2(D1)-IFN
Fc-IFN-IFNAR2(D1)
Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN
Fc-IFNAR1(SD2-3)-IFN
상대적 ISRE-Luc 활성(RLU)
0
20
40
60
80
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
재조합 단백질 농도 Log10[M]

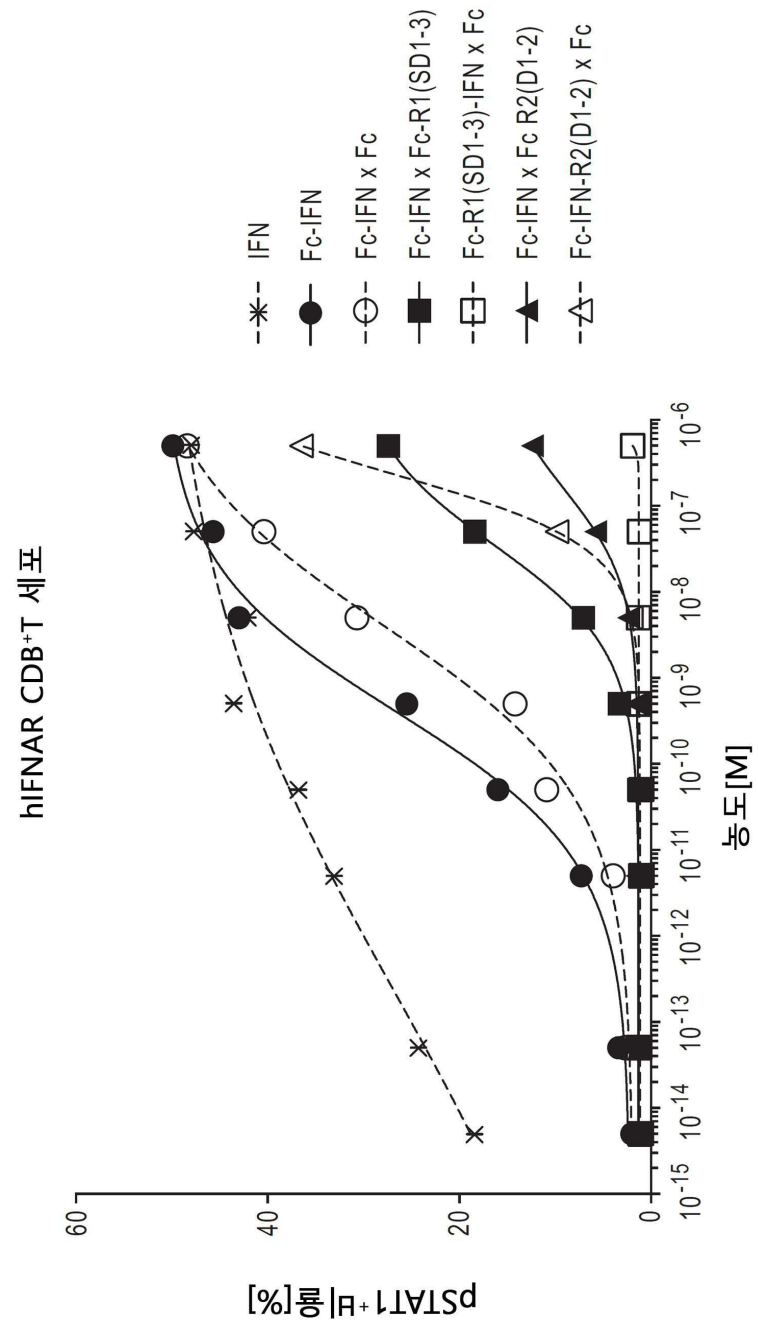
도면11b


재조합 IFN
Fc-IFN
IFN-Fc
Fc-IFN x Fc
Fc-IFN x Fc-R1(SD1-3)
Fc-IFN x Fc-R2(D1-2)
Fc-R1-IFN x Fc
Fc-IFN-R2(D1-2) x Fc
ISRE-Luc 활성(RLU)
4x10^5
3x10^5
2x10^5
1x10^5
0
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
재조합 단백질 농도 Log10[M]

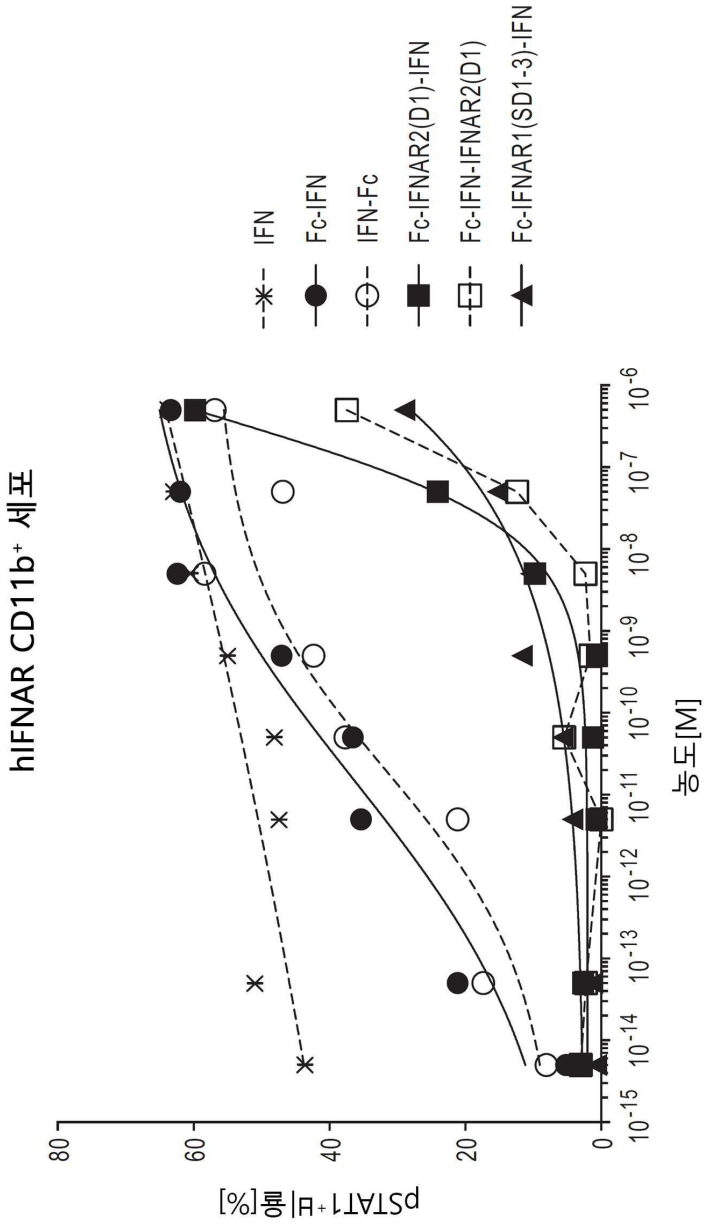
도면12a


IFN
Fc-IFN
IFN-Fc
Fc-IFNAR2(D1)-IFN
Fc-IFN-IFNAR2(D1)
Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN
hIFNAR CDB+T 세포
pSTAT1+B| 용[%]
60
40
20
0
10-15
10-14
10-13
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
농도[M]

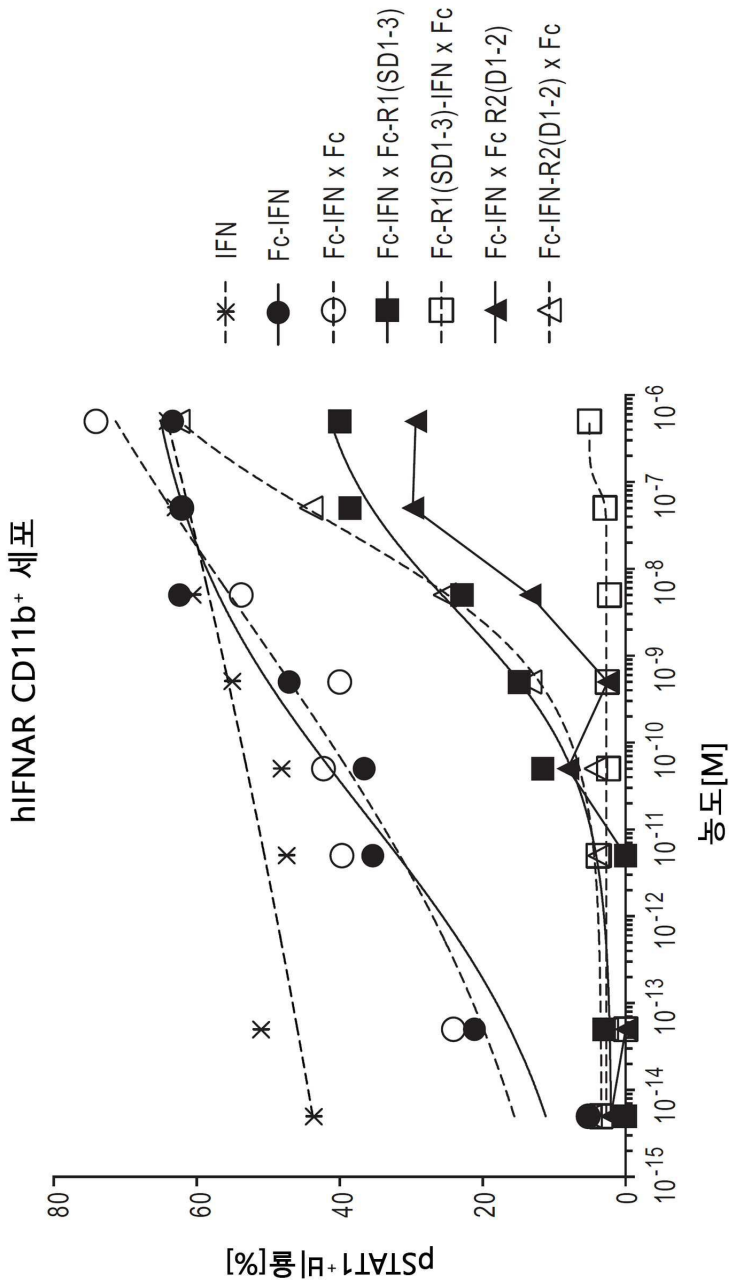
도면12b


hIFNAR CDB+T 세포
pSTAT1+비율[%]
농도[M]
IFN
Fc-IFN
Fc-IFN x Fc
Fc-IFN x Fc-R1(SD1-3)
Fc-R1(SD1-3)-IFN x Fc
Fc-IFN x Fc R2(D1-2)
Fc-IFN-R2(D1-2) x Fc

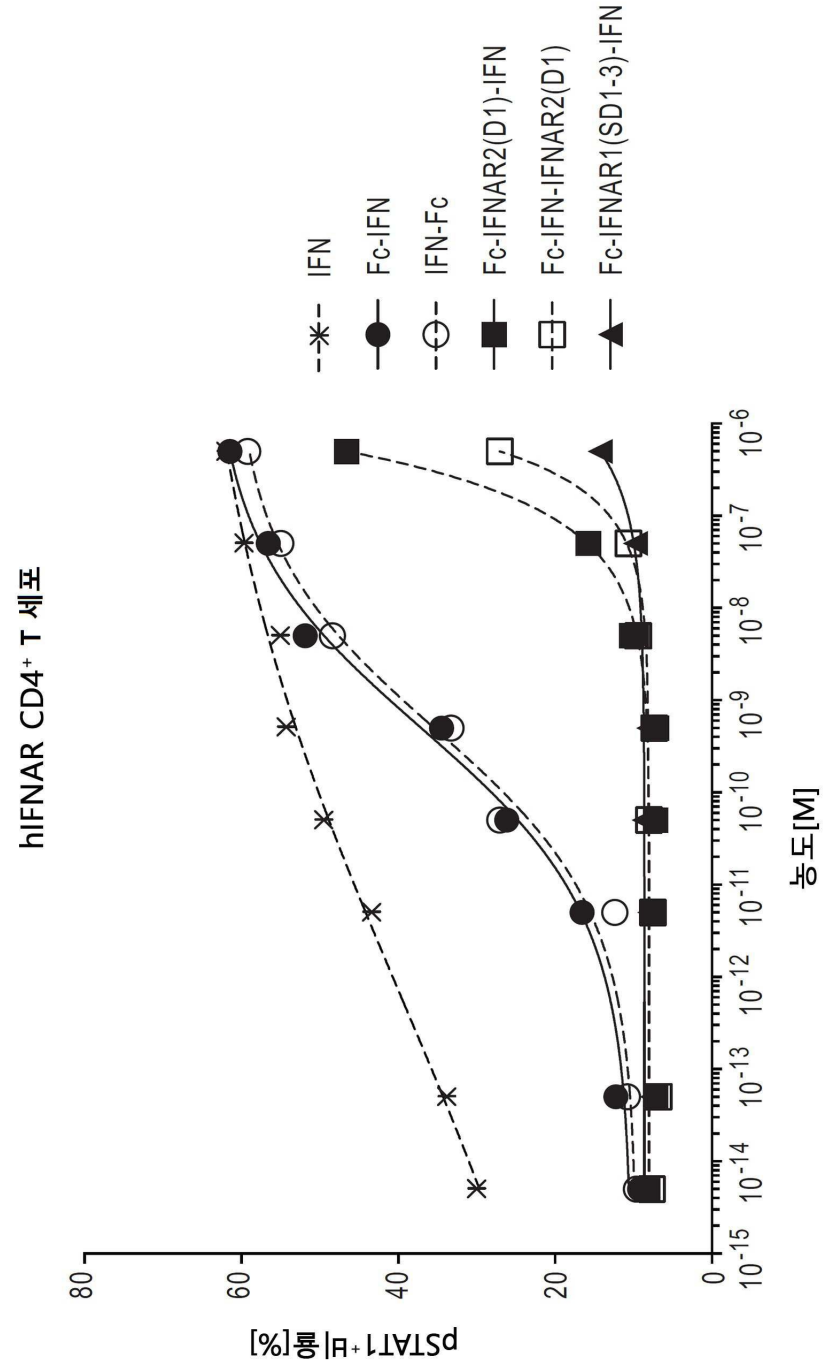
도면13a


hIFNAR CD11b+ 세포
pSTAT1+비율[%]
농도[M]
IFN
Fc-IFN
IFN-Fc
Fc-IFNAR2(D1)-IFN
Fc-IFN-IFNAR2(D1)
Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN

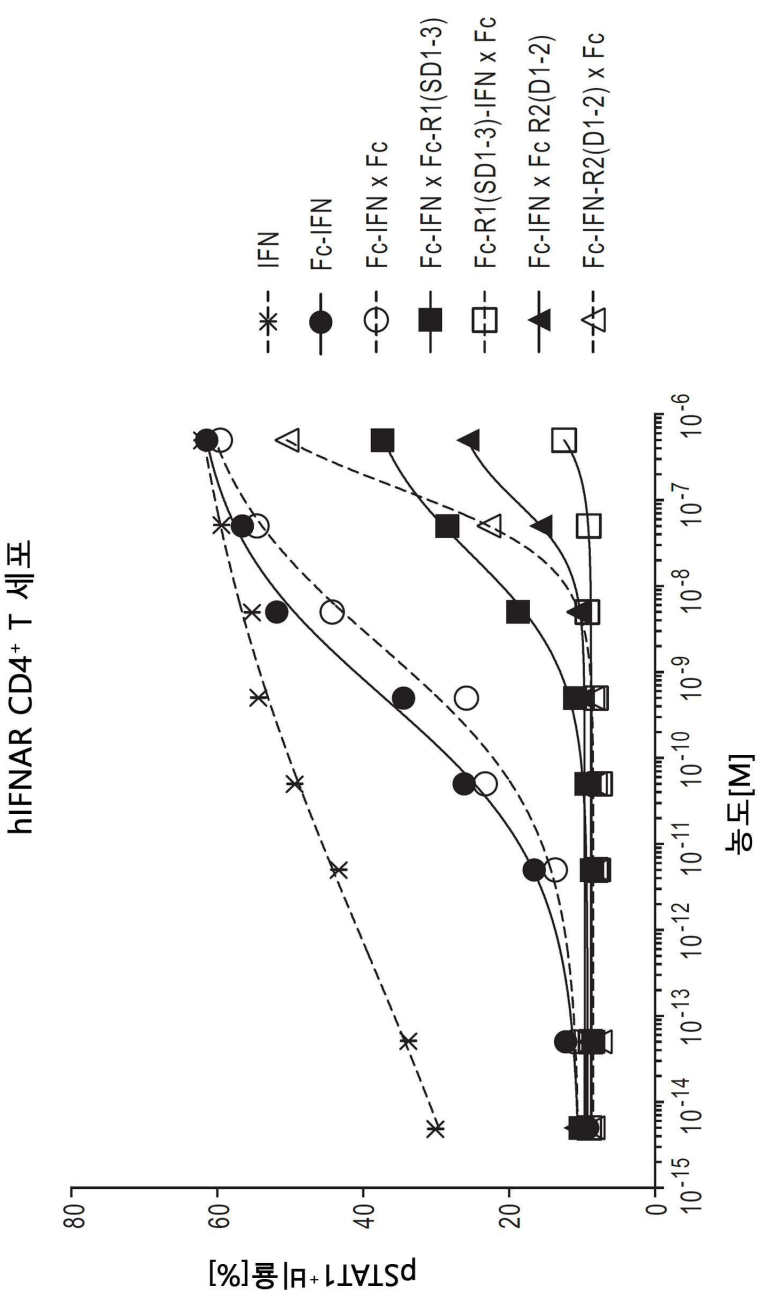
도면13b


IFN
Fc-IFN
Fc-IFN x Fc
Fc-IFN x Fc-R1(SD1-3)
Fc-R1(SD1-3)-IFN x Fc
Fc-IFN x Fc R2(D1-2)
Fc-IFN-R2(D1-2) x Fc
hIFNAR CD11b+ 세포
pSTAT1+비율[%]
0
20
40
60
80
10-15
10-14
10-13
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
농도[M]

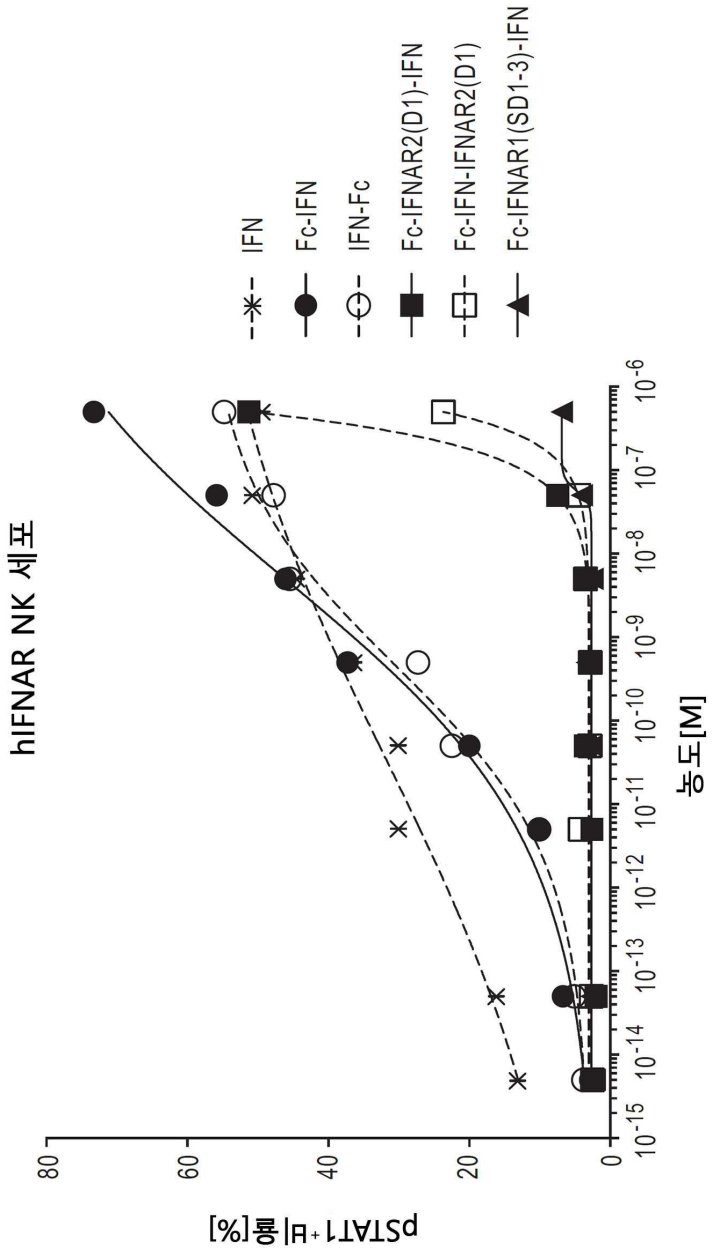
도면14a


hIFNAR CD4+ T 세포
pSTAT1+비율[%]
0
20
40
60
80
10-15
10-14
10-13
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
농도[M]
IFN
Fc-IFN
IFN-Fc
Fc-IFNAR2(D1)-IFN
Fc-IFN-IFNAR2(D1)
Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN

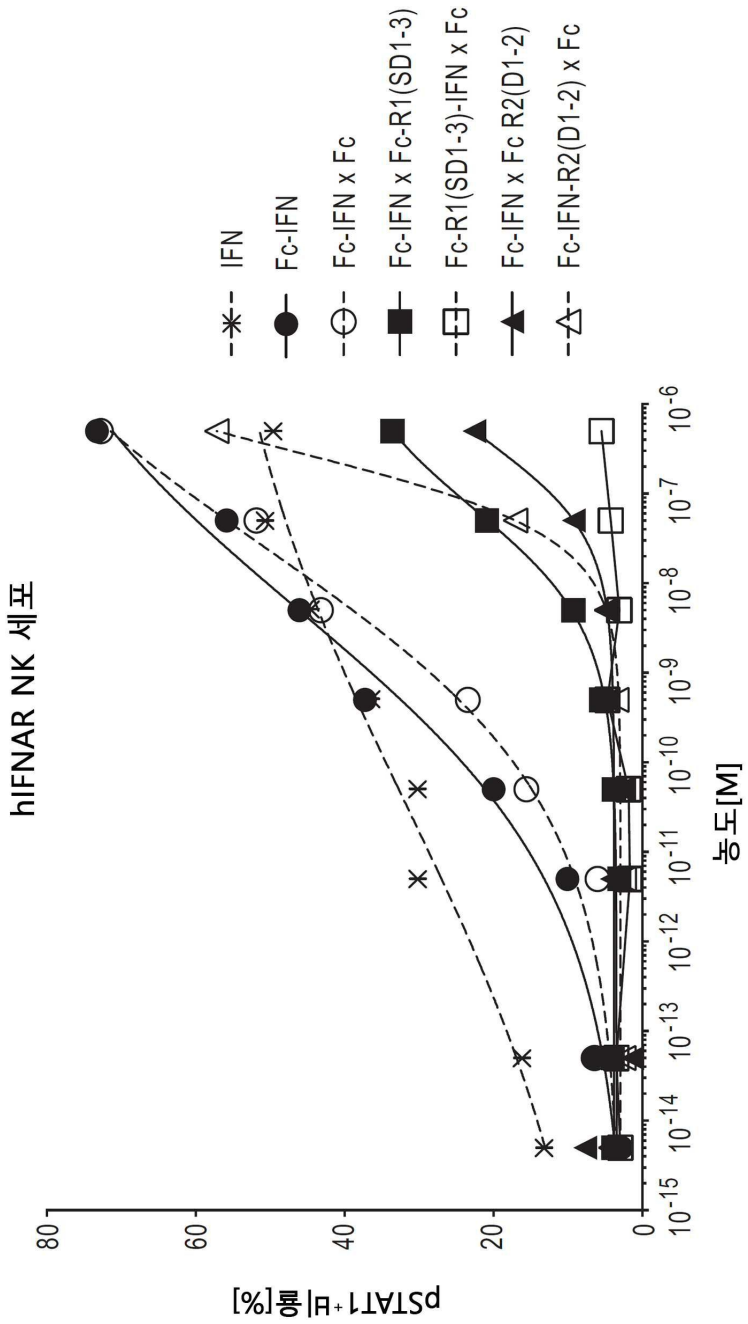
도면14b


hIFNAR CD4+ T 세포
pSTAT1+비율[%]
0
20
40
60
80
농도[M]
10-15
10-14
10-13
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
IFN
Fc-IFN
Fc-IFN x Fc
Fc-IFN x Fc-R1(SD1-3)
Fc-R1(SD1-3)-IFN x Fc
Fc-IFN x Fc R2(D1-2)
Fc-IFN-R2(D1-2) x Fc

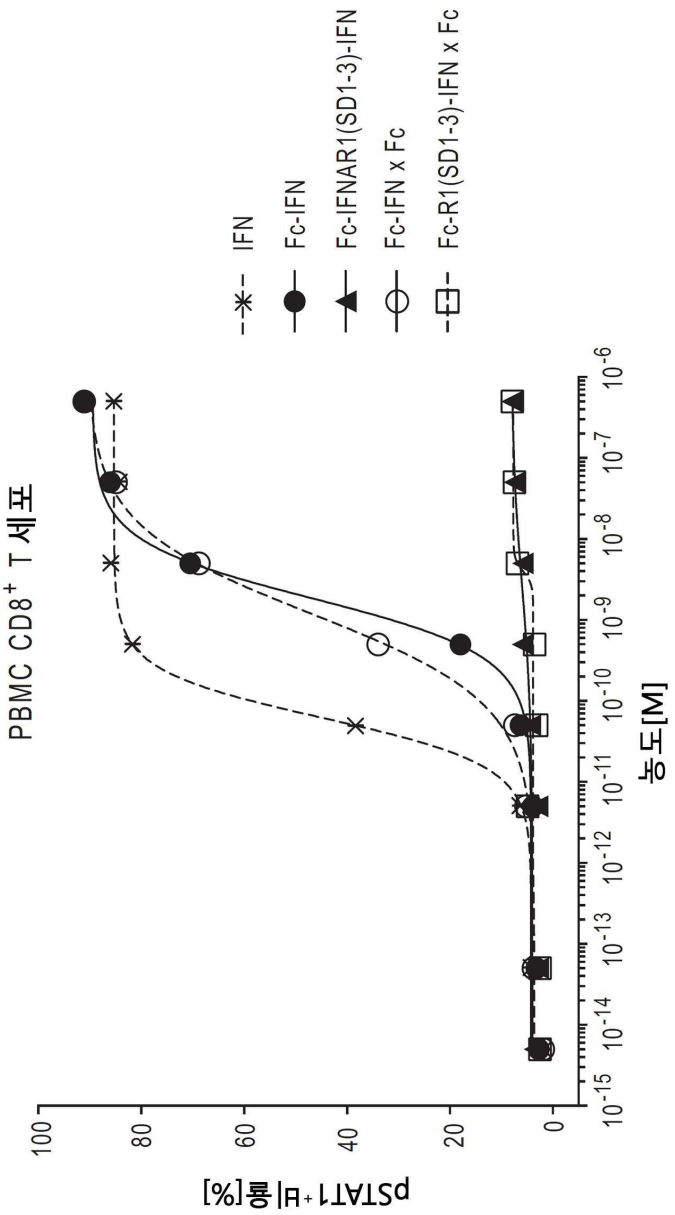
도면15a


hIFNAR NK 세포
pSTAT1+비율[%]
농도[M]
IFN
Fc-IFN
IFN-Fc
Fc-IFNAR2(D1)-IFN
Fc-IFN-IFNAR2(D1)
Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN

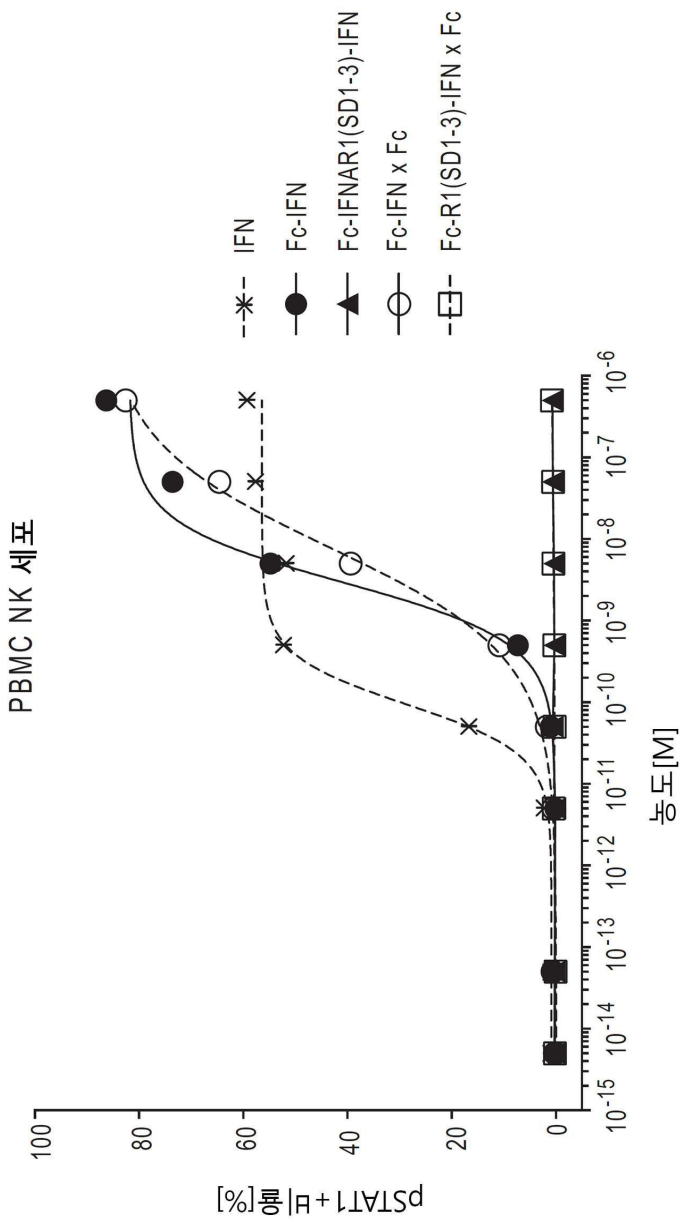
도면15b


hIFNAR NK 세포
pSTAT1+비율[%]
농도[M]
IFN
Fc-IFN
Fc-IFN x Fc
Fc-IFN x Fc-R1(SD1-3)
Fc-R1(SD1-3)-IFN x Fc
Fc-IFN x Fc R2(D1-2)
Fc-IFN-R2(D1-2) x Fc

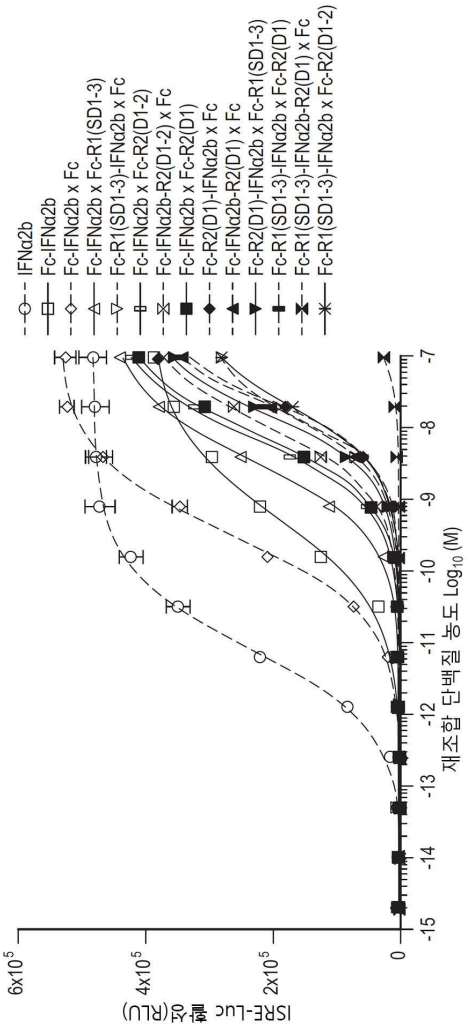
도면16a


IFN
Fc-IFN
Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN
Fc-IFN x Fc
Fc-R1(SD1-3)-IFN x Fc
PBMC CD8+ T 세포
pSTAT1+비율[%]
농도[M]
100
80
60
40
20
0
10-6
10-7
10-8
10-9
10-10
10-11
10-12
10-13
10-14
10-15

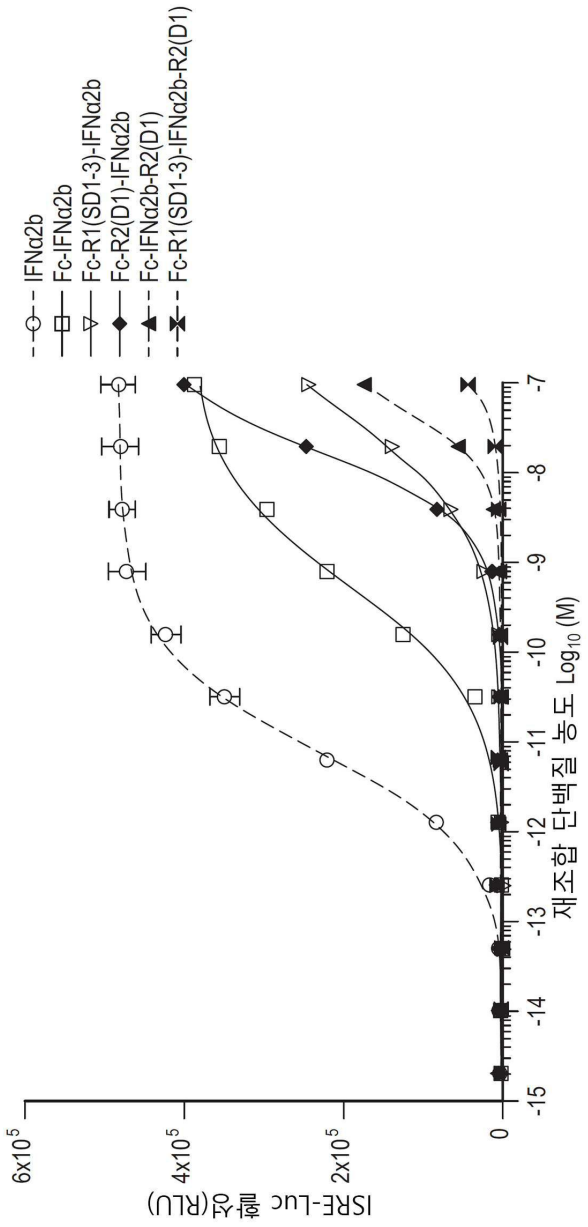
도면16b


PBMC NK 세포
pSTAT1+비율[%]
100
80
60
40
20
0
농도[M]
10-6
10-7
10-8
10-9
10-10
10-11
10-12
10-13
10-14
10-15
IFN
Fc-IFN
Fc-IFNAR1(SD1-3)-IFN
Fc-IFN x Fc
Fc-R1(SD1-3)-IFN x Fc

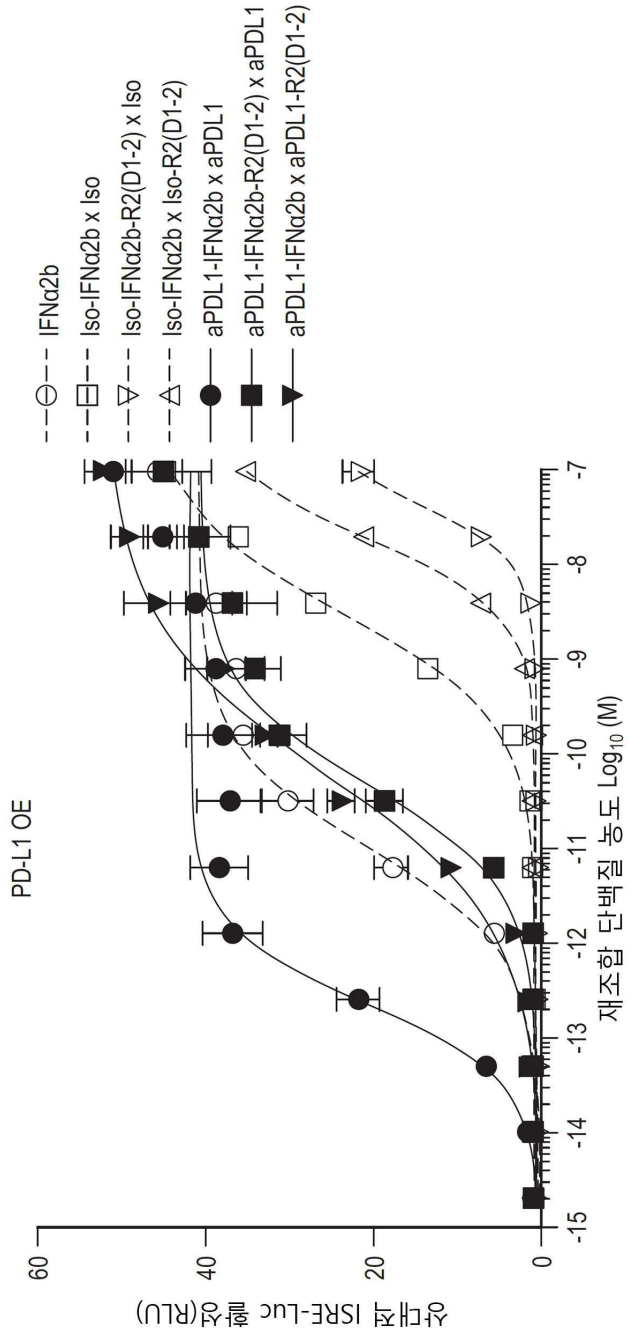
도면17


IFNα2b
Fc-IFNα2b
Fc-IFNα2b x Fc
Fc-IFNα2b x Fc-R1(SD1-3)
Fc-R1(SD1-3)-IFNα2b x Fc
Fc-IFNα2b x Fc-R2(D1-2)
Fc-IFNα2b-R2(D1-2) x Fc
Fc-IFNα2b x Fc-R2(D1)
Fc-R2(D1)-IFNα2b x Fc
Fc-IFNα2b-R2(D1) x Fc
Fc-R2(D1)-IFNα2b x Fc-R1(SD1-3)
Fc-R1(SD1-3)-IFNα2b x Fc-R2(D1)
Fc-R1(SD1-3)-IFNα2b-R2(D1) x Fc
Fc-R1(SD1-3)-IFNα2b x Fc-R2(D1-2)
ISRE-Luc 활성(RLU)
6x10^5
4x10^5
2x10^5
0
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
재조합 단백질 농도 Log10 (M)

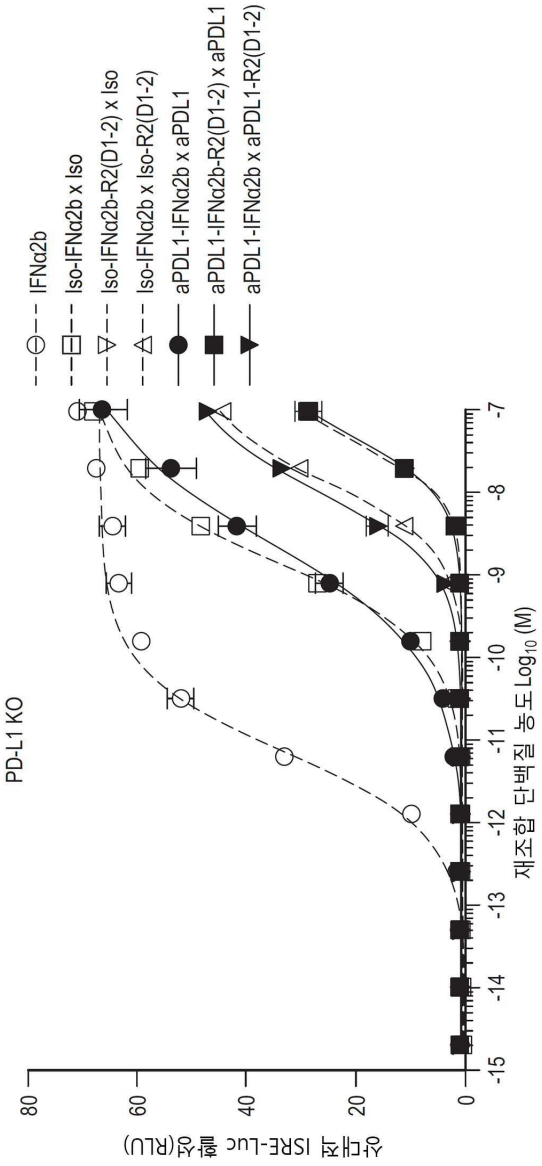
도면18


IFNα2b
Fc-IFNα2b
Fc-R1(SD1-3)-IFNα2b
Fc-R2(D1)-IFNα2b
Fc-IFNα2b-R2(D1)
Fc-R1(SD1-3)-IFNα2b-R2(D1)
ISRE-Luc 활성(RLU)
6x10^5
4x10^5
2x10^5
0
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
재조합 단백질 농도 Log10 (M)

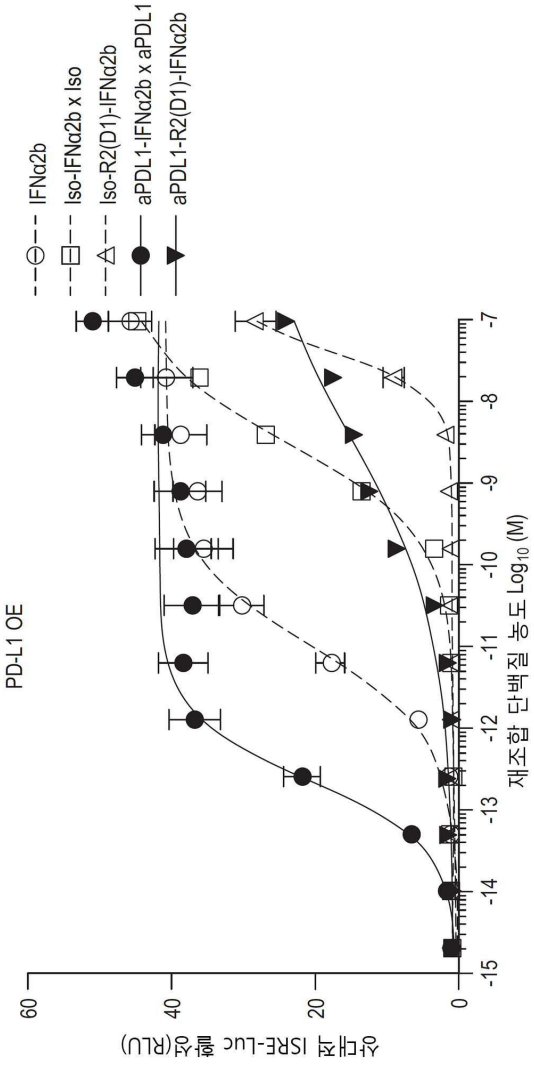
도면19a


IFNα2b
Iso-IFNα2b x Iso
Iso-IFNα2b-R2(D1-2) x Iso
Iso-IFNα2b x Iso-R2(D1-2)
aPDL1-IFNα2b x aPDL1
aPDL1-IFNα2b-R2(D1-2) x aPDL1
aPDL1-IFNα2b x aPDL1-R2(D1-2)
PD-L1 OE
상대적 ISRE-Luc 활성(RLU)
60
40
20
0
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
재조합 단백질 농도 Log10 (M)

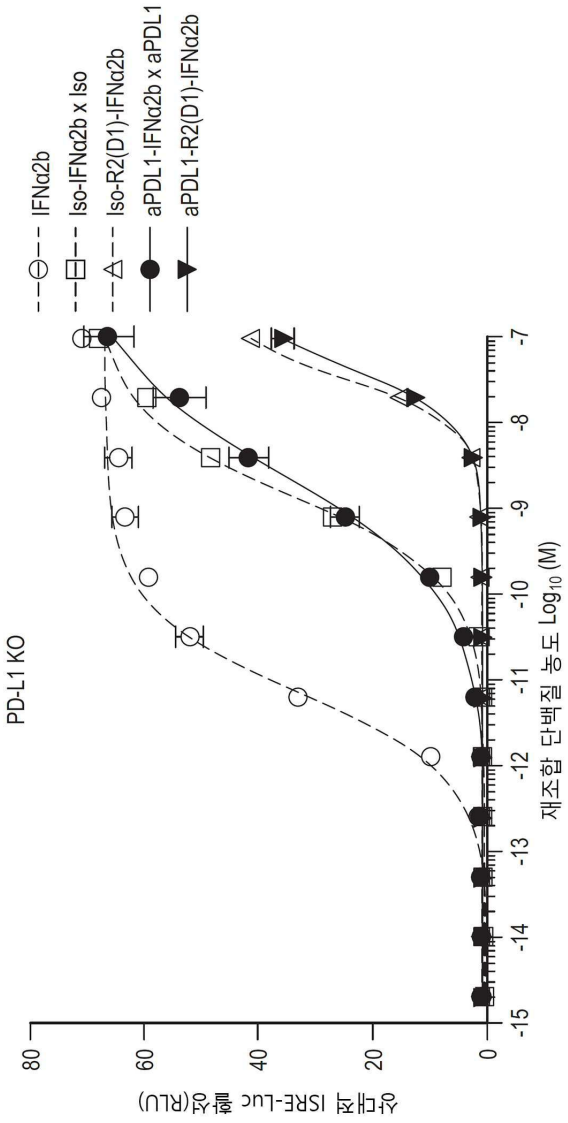
도면19b


IFNα2b
Iso-IFNα2b x Iso
Iso-IFNα2b-R2(D1-2) x Iso
Iso-IFNα2b x Iso-R2(D1-2)
aPDL1-IFNα2b x aPDL1
aPDL1-IFNα2b-R2(D1-2) x aPDL1
aPDL1-IFNα2b x aPDL1-R2(D1-2)
PD-L1 KO
상대적 ISRE-Luc 활성(RLU)
0
20
40
60
80
재조합 단백질 농도 Log10 (M)
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7

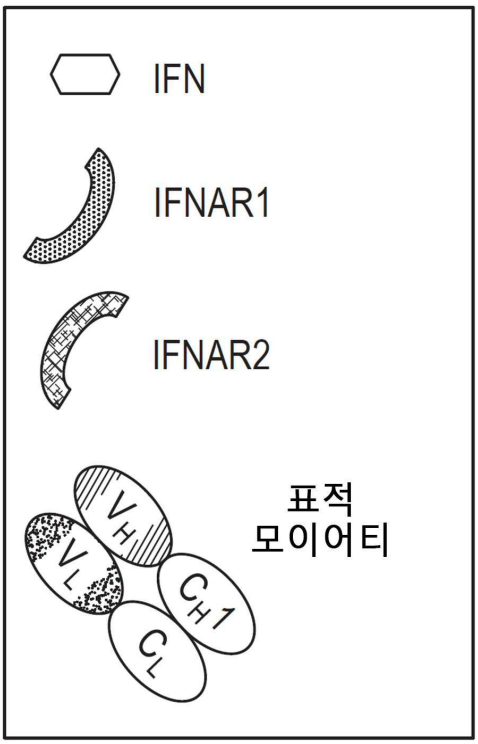
도면19c


IFNα2b
Iso-IFNα2b x Iso
Iso-R2(D1)-IFNα2b
aPDL1-IFNα2b x aPDL1
aPDL1-R2(D1)-IFNα2b
PD-L1 OE
상대적 ISRE-Luc 활성(RLU)
0
20
40
60
재조합 단백질 농도 Log10 (M)
-7
-8
-9
-10
-11
-12
-13
-14
-15

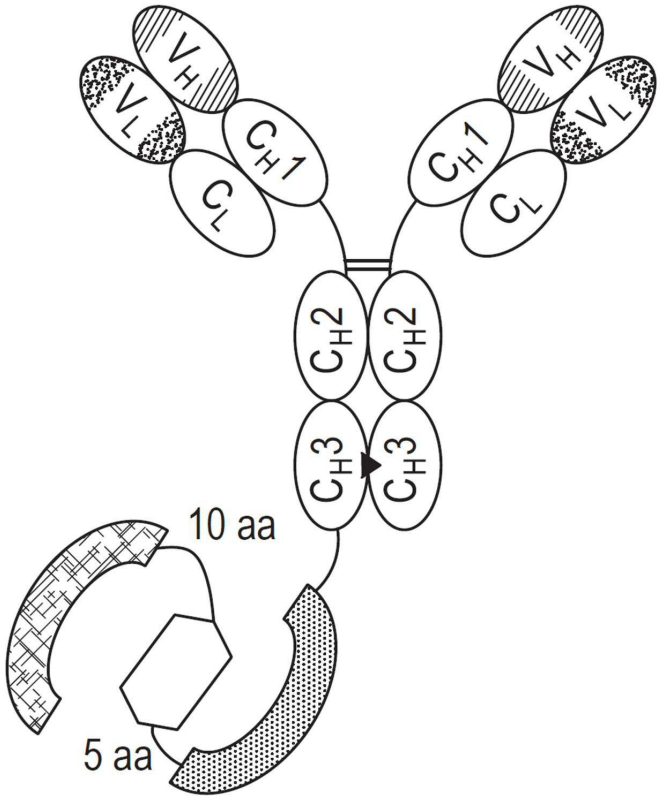
도면19d


PD-L1 KO
IFNα2b
Iso-IFNα2b x Iso
Iso-R2(D1)-IFNα2b
aPDL1-IFNα2b x aPDL1
aPDL1-R2(D1)-IFNα2b
상대적 ISRE-Luc 활성(RLU)
0
20
40
60
80
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
재조합 단백질 농도 Log10 (M)

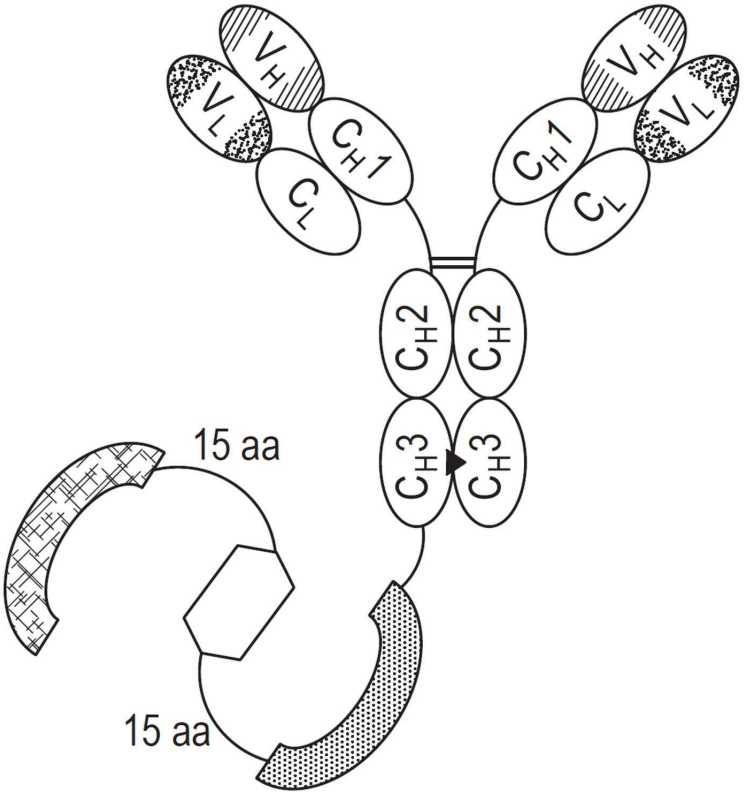
도면20a


IFN
IFNAR1
IFNAR2
표적
모이어티
VH
VL
CH1
CL

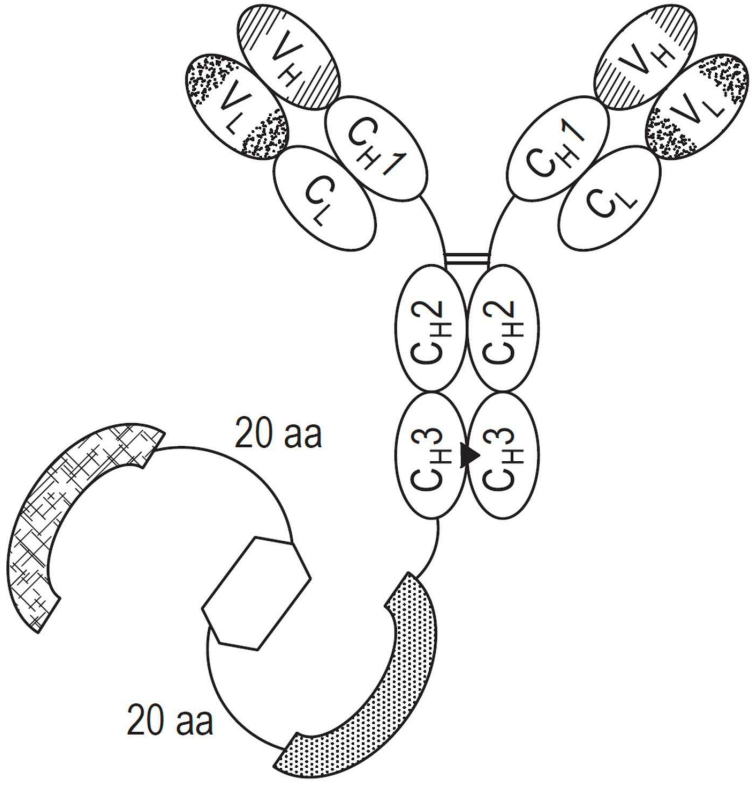
도면20b


VH
VL
CH1
CL
CH2
CH3
10 aa
5 aa

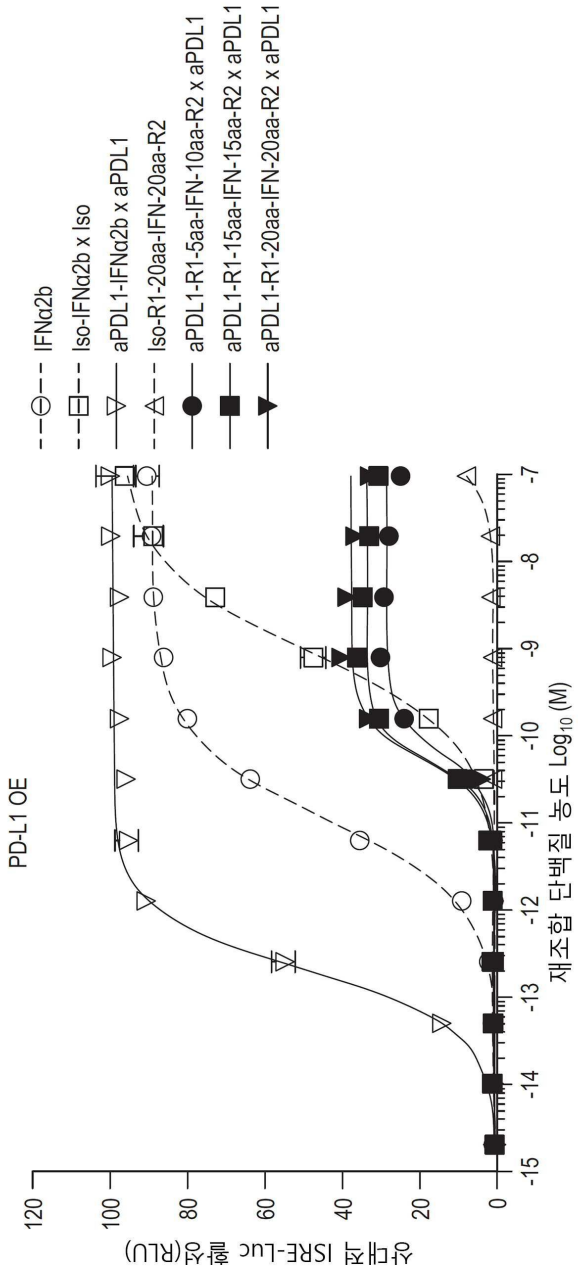
도면20c


VH
VL
CH1
CL
VH
VL
CH1
CL
CH2
CH2
CH3
CH3
15 aa
15 aa

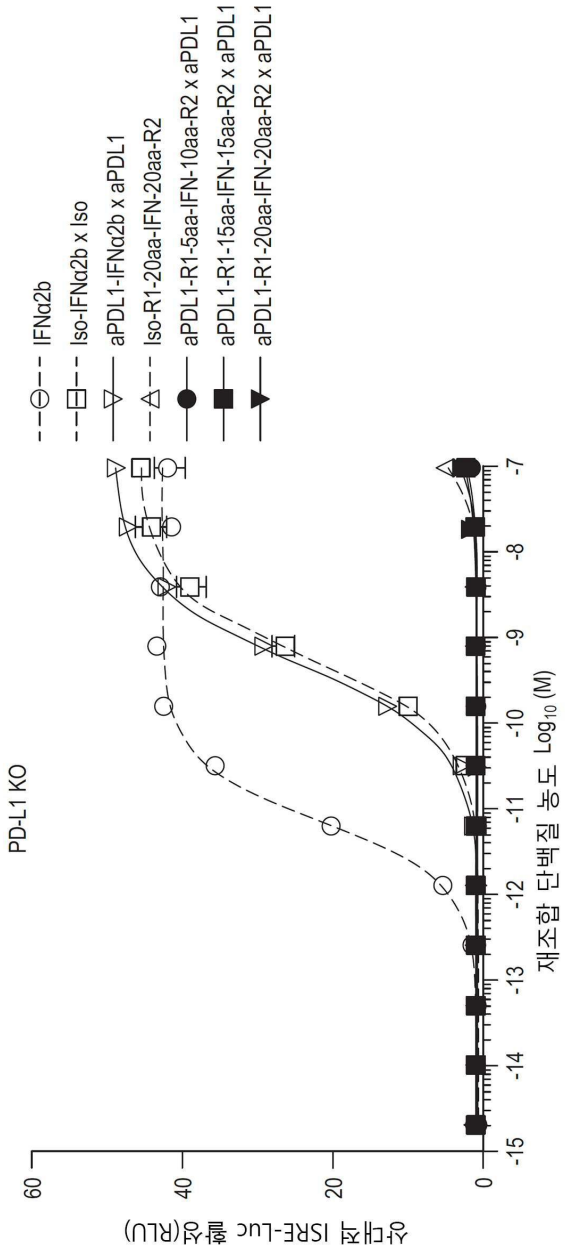
도면20d


VH
VL
CH1
CL
VH
VL
CH1
CL
CH2
CH2
CH3
CH3
20 aa
20 aa

도면20e


PD-L1 OE
IFNα2b
Iso-IFNα2b x Iso
aPDL1-IFNα2b x aPDL1
Iso-R1-20aa-IFN-20aa-R2
aPDL1-R1-5aa-IFN-10aa-R2 x aPDL1
aPDL1-R1-15aa-IFN-15aa-R2 x aPDL1
aPDL1-R1-20aa-IFN-20aa-R2 x aPDL1
상대적 ISRE-Luc 활성(RLU)
120
100
80
60
40
20
0
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
재조합 단백질 농도 Log10 (M)

도면20f


PD-L1 KO
IFNα2b
Iso-IFNα2b x Iso
aPDL1-IFNα2b x aPDL1
Iso-R1-20aa-IFN-20aa-R2
aPDL1-R1-5aa-IFN-10aa-R2 x aPDL1
aPDL1-R1-15aa-IFN-15aa-R2 x aPDL1
aPDL1-R1-20aa-IFN-20aa-R2 x aPDL1
상대적 ISRE-Luc 활성(RLU)
60
40
20
0
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
재조합 단백질 농도 Log10 (M)

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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