



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0003814
(43) 공개일자 2021년01월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/54 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7033041
(22) 출원일자(국제) 2019년04월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년11월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/028192
(87) 국제공개번호 WO 2019/204655
국제공개일자 2019년10월24일
- (30) 우선권주장
62/659,626 2018년04월18일 미국(US)
62/783,110 2018년12월20일 미국(US)
- (71) 출원인
젠코어 인코포레이티드
미국 91016 캘리포니아주 몬로비아 웨스트 레몬
애비뉴 111
- (72) 발명자
버넷 매튜
미국 91016 캘리포니아주 몬로비아 웨스트 레몬
애비뉴 111 젠코어 인코포레이티드내
테스자라이스 존
미국 91016 캘리포니아주 몬로비아 웨스트 레몬
애비뉴 111 젠코어 인코포레이티드내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
유미특허법인

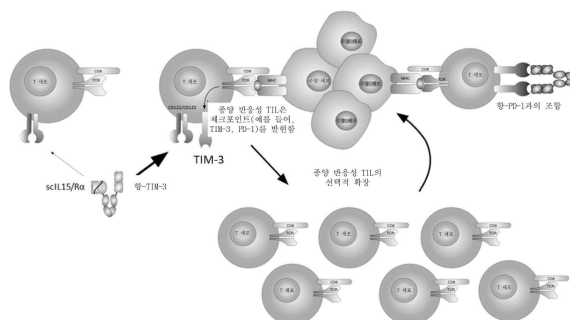
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 IL-15/IL-15R α Fc-융합 단백질 및 TIM-3 항원 결합 도메인을 함유하는 TIM-3 표적화 이중이량체 융합 단백질

(57) 요약

본 발명은 IL-15/IL-15R α Fc-융합 단백질 및 TIM-3 항체 단편-Fc 융합 단백질을 포함하는 신규한 표적화 이중이량체 융합 단백질에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 14/5443 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/507 (2013.01)

C07K 2317/524 (2013.01)

C07K 2317/526 (2013.01)

C07K 2319/30 (2013.01)

(72) 발명자

래쉬드 루마나

미국 91016 캘리포니아주 몬로비아 웨스트 레몬 애
비뉴 111 젠코어 인코포레이티드내

바르마 라자트

미국 91016 캘리포니아주 몬로비아 웨스트 레몬 애
비뉴 111 젠코어 인코포레이티드내

본존 크리스틴

미국 91016 캘리포니아주 몬로비아 웨스트 레몬 애
비뉴 111 젠코어 인코포레이티드내

명세서

청구범위

청구항 1

이종이량체 융합 단백질로서,

a) 제1 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로,

i) IL-15R α (스시) 도메인;

ii) 제1 도메인 링커;

iii) IL-15 변이체;

iv) 힌지; 및

v) CH2-CH3을 포함하는 제1 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제1 단량체;

b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및

c) VL-CL을 포함하는 제3 단량체를 포함하며,

여기서 VH 및 VL은, 각각, 인간 TIM-3 항원 결합 도메인을 형성하는 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고,

제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭(skew) 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고,

제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고,

제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, 이종이량체 융합 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 단량체의 힌지가 아미노산 치환 C220S를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, 이종이량체 융합 단백질.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인이 각각 반감기 연장 변이체 M428:/N434S를 추가로 포함하는, 이종이량체 융합 단백질.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-15 변이체가 N1D, N4D, D8N, D30N, D61N, E64Q, N65D, Q108E, N4D/N65D, D30N/N65D 및 D30N/E64Q/N65D로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노산 치환(들)을 포함하는, 이종이량체 융합 단백질.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 IL-15 변이체가 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, 이종이량체 융합 단백질.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 VH 및 VL이 도 12 및 도 13의 임의의 TIM-3 항원 결합 도메인

의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인인, 이중이량체 융합 단백질.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 TIM-3 항원 결합 도메인이 3H3_H1_L2.1인, 이중이량체 융합 단백질.

청구항 8

제1항에 있어서, XENP27974, XENP27979, XENC1000, XENC1001, XENC1002 및 XENC1003으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 이중이량체 융합 단백질.

청구항 9

핵산 조성물로서,

- a) 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 상기 제1 단량체를 인코딩하는 제1 핵산;
- b) 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 상기 제2 단량체를 인코딩하는 제2 핵산; 및
- c) 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 상기 제3 단량체를 인코딩하는 제3 핵산을 각각 포함하는 핵산 조성물.

청구항 10

발현 벡터 조성물로서,

- a) 제9항의 상기 제1 핵산을 포함하는 제1 발현 벡터;
- b) 제9항의 상기 제2 핵산을 포함하는 제2 발현 벡터; 및
- c) 제9항의 상기 제3 핵산을 포함하는 제3 발현 벡터를 포함하는 발현 벡터 조성물.

청구항 11

제10항에 따른 발현 벡터 조성물을 포함하는 숙주세포.

청구항 12

제11항의 숙주세포를 배양하는 단계 및 세포 배양물로부터 이중이량체 융합 단백질을 회수하는 단계를 포함하는, 이중이량체 융합 단백질을 제조하는 방법.

청구항 13

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 이중이량체 융합 단백질을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자를 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2018년 4월 18일자 출원된 미국 가출원 제62/659,626호 및 2018년 12월 20일자 출원된 미국 가출원 제62/783,110호를 우선권 주장하며, 상기 문헌들은 그 전문이, 특히 그 안의 도면, 범례 및 청구범위가 본원에 명백하게 참조로서 인용된다.

배경 기술

[0003] 암 면역요법에서 매우 유망한 두 가지 접근법에는, 사이토카인 기반 치료와 PD-1과 같은 면역 체크포인트 단백질의 차단이 포함된다.

[0004] IL-2 및 IL-15와 같은 사이토카인은 B세포, T세포 및 NK세포의 증식 및 분화를 돕는 기능을 한다. 두 가지 사이토카인은 모두 2개의 공유된 수용체인 공통 감마 사슬(γ_c ; CD132) 및 IL-2 수용체 베타 사슬(IL-2R β ; CD122)과, 각각의 사이토카인에 고유한 알파 사슬 수용체인 IL-2 수용체 알파(IL-2R α ; CD25) 또는 IL-15 수용체 알파

(IL-15R α ; CD215)로 이루어진 삼량체성 복합체에의 결합을 통해 이의 세포 신호전달 기능을 발휘한다. 두 가지 사이토카인은 모두 종양학에서 잠재적으로 유용한 치료제로서 간주되며, IL-2는 전이성 신장세포암종 및 악성 흑색종을 앓고 있는 환자에 사용하도록 승인되어 있다. 현재, 몇몇 임상 시험이 진행 중이지만, 제조합 IL-15의 사용은 승인되어 있지 않다. 하지만, 잠재적인 약물로서, 두 가지 사이토카인은 모두 반감기가 수분 내로 측정되는 매우 빠른 제거로 인해 불리하다. IL-2 면역요법은 빠른 제거를 극복하기 위해 고용량으로 투여되는 경우 전신 독성과 관련이 있었다. 이러한 전신 독성은 또한 최근 임상 시험에서 IL-15 면역요법을 이용한 경우에도 보고되었다(문헌[Guo et al., J Immunol, 2015, 195(5):2353-64]).

[0005] PD-1과 같은 면역 체크포인트 단백질은 T세포 활성화 후 상향조절되어, PD-L1과 같은 면역 체크포인트 리간드에의 결합 시 활성화된 T세포를 고갈시킴으로써 자가면역을 불가능하게 한다. 하지만, 면역 체크포인트 단백질은 또한 종양 침윤 림프구(TIL: tumor-infiltrating lymphocyte)에서도 상향조절되며, 면역 체크포인트 리간드는 종양세포에서 과발현되어 종양세포에 의한 면역 회피에 기여한다. Opdivo®(니볼루맵(nivolumab)) 및 Keytruda®(팼브롤리주맵(pembrolizumab))과 같은 약물을 이용한 면역 체크포인트 상호작용의 차단에 의한 TIL의 억제해제는, 암의 치료에서 매우 효과적인 것으로 입증되었다. 니볼루맵 및 팼브롤리주맵과 같은 체크포인트 차단요법의 가능성에도 불구하고, 많은 환자들은 여전히 체크포인트 차단 단독에 대해 충분한 반응을 달성하지 못하고 있다.

[0006] 따라서, 고용량을 필요로 하지 않으며 전신 독성을 회피하기 위해 종양을 표적으로 하는 사이토카인을 이용한 치료 전략에 대한 종양 치료에는 충족되지 않은 요구가 남아있다. 나아가, 환자 반응률을 증가시킬 수 있는, 체크포인트 차단과 조합할 추가적인 치료 방식을 규명하는 것이 필요하다.

[0007] 본 발명은 체크포인트 차단 항체와 상조적으로 조합되며, 안전성 프로파일을 개선시키기 위해 반감기가 증가되고 TIL을 보다 선택적으로 표적화하는 TIM-3 표적화 IL-15 이중이량체 융합 단백질을 제공함으로써 이러한 요구와 주의사항을 해결한다(도 1).

발명의 내용

[0008] 하나의 양태에서, 본 발명은 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질로서, (a) 제1 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) IL-15 스시(sushi) 도메인; ii) 제1 도메인 링커; iii) 변이체 IL-15 도메인; iv) 제2 도메인 링커; v) CH2-CH3을 포함하는 제1 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제1 단량체; 및 (b) 제2 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) scFv 도메인; ii) 제3 도메인 링커; iii) CH2-CH3을 포함하는 제2 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제2 단량체를 포함하며, 여기서 scFv 도메인은 제1 가변 중쇄 도메인, scFv 링커 및 제1 가변 경쇄 도메인을 포함하고, 인간 TIM-3에 결합하는, 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질을 제공한다.

[0009] 본 발명의 다른 양태에서, 본원에는 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질로서, (a) 제1 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) IL-15 스시 도메인; ii) 제1 도메인 링커; iii) CH2-CH3을 포함하는 제1 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제1 단량체; (b) 제2 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) scFv 도메인; ii) 제3 도메인 링커; iii) CH2-CH3을 포함하는 제2 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제2 단량체(여기서 scFv 도메인은 제1 가변 중쇄 도메인, scFv 링커 및 제1 가변 경쇄 도메인을 포함함); 및 (c) 변이체 IL-15 도메인을 포함하는 제3 단량체를 포함하며, 여기서 scFv 도메인은 인간 TIM-3에 결합하는, 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질이 제공된다.

[0010] 하나의 양태에서, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질이 제공된다. 상기와 같은 "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질은, a) 제1 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) IL-15R α (스시) 도메인; ii) 제1 도메인 링커; iii) IL-15 변이체; iv) 제2 도메인 링커; v) CH2-CH3을 포함하는 제1 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) VL-CL을 포함하는 제3 단량체를 포함한다. 상기 VH 및 VL은, 각각, 인간 TIM-3 항원 결합 도메인을 형성하는 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 일부 구현예에서, 상기 제2 도메인 링커는 항체 힌지이다.

[0011] "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질의 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 S267K/L368D/K370S : S267K/S364K/E357Q; S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411E/K360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L 및 K370S : S364K/E357Q 중 하나의 비대칭(skew) 변이체 세트를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 비대칭 변이체 세트는 S364K/E357Q : L368D/K370S이다.

- [0012] "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질의 예시적인 구현예에서, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질은, a) 제1 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) IL-15R α (스시) 도메인; ii) 제1 도메인 링커; iii) IL-15 변이체; iv) 힌지; v) CH2-CH3을 포함하는 제1 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) VL-CL을 포함하는 제3 단량체를 포함한다. 상기 VH 및 VL은, 각각, 인간 TIM-3 항원 결합 도메인을 형성하는 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 상기와 같은 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지는 아미노산 치환 C220S를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428:/N434S를 추가로 포함한다.
- [0013] "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질의 일부 구현예에서, 본원에 제공된 이중이량체 단백질의 IL-15 변이체는 N1D, N4D, D8N, D30N, D61N, E64Q, N65D, Q108E, N4D/N65D, D30N/N65D 및 D30N/E64Q/N65D로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노산 치환(들)을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.
- [0014] 예시적인 구현예에서, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질은 XENP27974, XENP27979, XENC1000, XENC1001, XENC1002 또는 XENC1003이다.
- [0015] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질의 VH 및 VL은 도 12 및 도 13의 임의의 TIM-3 항원 결합 도메인의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 항원 결합 도메인은 3H3_H1_L2.1이다.
- [0016] 하나의 양태에서, 본원에는 "scIL-15/R α X scFv" 형식을 갖는 이중이량체 단백질이 제공된다. 하나의 구현예에서, 상기 이중이량체 단백질은, a) 제1 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) IL-15R α (스시) 도메인; ii) 제1 도메인 링커; iii) IL-15 변이체; iv) 제2 도메인 링커; 및 v) CH2-CH3을 포함하는 제1 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제1 단량체; 및 b) 제2 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) scFv 도메인; ii) 제3 도메인 링커; 및 iii) CH2-CH3을 포함하는 제2 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제2 단량체를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 scFv 도메인은 가변 중쇄 도메인(VH), scFv 링커 및 가변 경쇄 도메인(VL)을 포함하고, 인간 TIM-3에 결합한다. "scIL-15/R α X scFv" 형식 이중이량체 단백질의 일부 구현예에서, 상기 제2 도메인 링커와 제3 도메인 링커는 각각 항체 힌지이다.
- [0017] 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 S267K/L368D/K370S : S267K/S364K/E357Q; S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411E/K360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L 및 K370S : S364K/E357Q 중 하나의 비대칭 변이체 세트를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 비대칭 변이체 세트는 S364K/E357Q : L368D/K370S이다.
- [0018] "scIL-15/R α X scFv" 형식의 일부 구현예에서, 상기 이중이량체 단백질은, a) 제1 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) IL-15R α (스시) 도메인; ii) 제1 도메인 링커; iii) IL-15 변이체; iv) 힌지; 및 v) CH2-CH3을 포함하는 제1 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제1 단량체; 및 b) 제2 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) scFv 도메인; ii) 힌지; 및 iii) CH2-CH3을 포함하는 제2 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제2 단량체를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 scFv 도메인은 가변 중쇄 도메인(VH), scFv 링커 및 가변 경쇄 도메인(VL)을 포함하고, 인간 TIM-3에 결합한다. 상기와 같은 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 특정 구현예에서, 상기 제1 힌지와 제2 힌지는 각각 아미노산 치환 C220S를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 하나의 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428:/N434S를 추가로 포함한다.
- [0019] 또 다른 양태에서, 본원에는 "scFv X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이 제공된다. 상기와 같은 이중이량체 단백질은, a) 제1 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) scFv 도메인; ii) 제1 도메인 링커; 및 iii) CH2-CH3을 포함하는 제1 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) 제2 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로,

i) IL-15R α (스시) 도메인; ii) 제2 도메인 링커; 및 iii) CH2-CH3을 포함하는 제2 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제2 단량체; 및 c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체를 포함한다. 상기 scFv 도메인은 가변 중쇄 도메인 (VH), scFv 링커 및 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함하고, 인간 TIM-3에 결합한다. 하나의 구현예에서, 상기 제1 도메인 링커와 제2 도메인 링커는 각각 항체 힌지이다.

[0020] "scFv X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질의 일부 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 S267K/L368D/K370S : S267K/S364K/E357Q; S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411E/K360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L 및 K370S : S364K/E357Q 중 하나의 비대칭 변이체 세트를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 비대칭 변이체 세트는 S364K/E357Q : L368D/K370S이다.

[0021] 예시적인 구현예에서, "scFv X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질은, a) 제1 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) scFv 도메인; ii) 힌지; 및 iii) CH2-CH3을 포함하는 제1 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) 제2 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) IL-15R α (스시) 도메인; ii) 힌지; 및 iii) CH2-CH3을 포함하는 제2 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제2 단량체; 및 c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체를 포함한다. 나아가, 상기 scFv 도메인은 가변 중쇄 도메인 (VH), scFv 링커 및 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함하고, 인간 TIM-3에 결합한다. 상기와 같은 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 특정 구현예에서, 상기 제1 힌지와 제2 힌지는 각각 아미노산 치환 C220S를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 하나의 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428:/N434S를 추가로 포함한다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본원에는 "scFv x dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이 제공된다. "scFv x dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질은, a) 제1 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) 시스테인 잔기 대신 치환된 아미노산을 포함하는 변이체 IL-15R α (스시) 도메인; ii) 제1 도메인 링커; 및 iii) CH2-CH3을 포함하는 제1 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) 제2 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) scFv 도메인; ii) 제2 도메인 링커; iii) CH2-CH3을 포함하는 제2 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제2 단량체; 및 c) 시스테인 잔기 대신 치환된 아미노산을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체를 포함한다. 상기 scFv 도메인은 가변 중쇄 도메인 (VH), scFv 링커 및 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함하고, 여기서 상기 변이체 IL-15R α (스시) 도메인의 시스테인 잔기와 IL-15 변이체의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하며, 상기 scFv 도메인은 인간 TIM-3에 결합한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 도메인 링커와 제2 도메인 링커는 각각 항체 힌지이다.

[0023] "scFv x dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질의 일부 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 S267K/L368D/K370S : S267K/S364K/E357Q; S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411E/K360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L 및 K370S : S364K/E357Q 중 하나의 비대칭 변이체 세트를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 비대칭 변이체 세트는 S364K/E357Q : L368D/K370S이다.

[0024] 예시적인 구현예에서, "scFv x dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질은, a) 제1 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) 시스테인 잔기 대신 치환된 아미노산을 포함하는 변이체 IL-15R α (스시) 도메인; ii) 힌지; 및 iii) CH2-CH3을 포함하는 제1 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) 제2 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) scFv 도메인; ii) 힌지; iii) CH2-CH3을 포함하는 제2 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제2 단량체; 및 c) 시스테인 잔기 대신 치환된 아미노산을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체를 포함한다. 상기 scFv 도메인은 가변 중쇄 도메인 (VH), scFv 링커 및 가변 경쇄 도메인 (VL)을 포함하고, 여기서 상기 변이체 IL-15R α (스시) 도메인의 시스테인 잔기와 IL-15 변이체의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하며, 상기 scFv 도메인은 인간 TIM-3에 결합한다. 상기와 같은 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 특정 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지와 제2 단량체의 힌지는 각각 아미노산 치환 C220S를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은

각각 반감기 연장 변이체 M428:/N434S를 포함한다.

- [0025] 하나의 양태에서, 본원에는 "Fab X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이 제공된다. 상기과 같은 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) 제2 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) IL-15R α (스시) 도메인; ii) 제1 도메인 링커; iii) CH2-CH3을 포함하는 제1 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제2 단량체; c) VL-CL을 포함하는 경쇄를 포함하는 제3 단량체; 및 d) IL-15 변이체를 포함하는 제4 단량체를 포함한다. 상기 VH 및 VL은, 각각, 인간 TIM-3 항원 결합 도메인을 형성하는 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 일부 구현예에서, 상기 제1 도메인 링커는 항체 힌지이다.
- [0026] "Fab X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질의 일부 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 S267K/L368D/K370S : S267K/S364K/E357Q; S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411E/K360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L 및 K370S : S364K/E357Q 중 하나의 비대칭 변이체 세트를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 비대칭 변이체 세트는 S364K/E357Q : L368D/K370S이다.
- [0027] 예시적인 구현예에서, "Fab X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) 제2 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) IL-15R α (스시) 도메인; ii) 힌지; iii) CH2-CH3을 포함하는 제1 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제2 단량체; c) VL-CL을 포함하는 경쇄를 포함하는 제3 단량체; 및 d) IL-15 변이체를 포함하는 제4 단량체를 포함한다. 상기 VH 및 VL은, 각각, 인간 TIM-3 항원 결합 도메인을 형성하는 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 상기과 같은 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK α 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 상기 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, 상기 제2 단량체의 힌지는 아미노산 치환 C220S를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428:/N434S를 추가로 포함한다.
- [0028] 또 다른 양태에서, 본원에는 "Fab X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이 제공된다. 상기과 같은 "Fab X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) 제2 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) 시스테인 잔기 대신 치환된 아미노산을 포함하는 변이체 IL-15R α (스시) 도메인; ii) 제1 도메인 링커; 및 iii) CH2-CH3을 포함하는 제1 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제2 단량체; c) N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체; 및 d) 시스테인 잔기 대신 치환된 아미노산을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제4 단량체를 포함한다. 나아가, 상기 변이체 IL-15R α (스시) 도메인의 시스테인 잔기와 IL-15 변이체의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 상기 VH 및 VL은, 각각, 인간 TIM-3 항원 결합 도메인을 형성하는 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 일부 구현예에서, 상기 제1 도메인 링커는 항체 힌지이다.
- [0029] "Fab X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질의 일부 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 S267K/L368D/K370S : S267K/S364K/E357Q; S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411E/K360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L 및 K370S : S364K/E357Q 중 하나의 비대칭 변이체 세트를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 비대칭 변이체 세트는 S364K/E357Q : L368D/K370S이다.
- [0030] 예시적인 구현예에서, "Fab X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) 제2 단량체로서, N-말단에서 C-말단으로, i) 시스테인 잔기 대신 치환된 아미노산을 포함하는 변이체 IL-15R α (스시) 도메인; ii) 힌지; 및 iii) CH2-CH3을 포함하는 제1 변이체 Fc 도메인을 포함하는 제2 단량체; c) N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체; 및 d) 시스테인 잔기 대신 치환된 아미노산을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제4 단량체를 포함한다. 나아가, 상기 변이체 IL-15R α (스시) 도메인의 시스테인 잔기와 IL-15 변이체의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 상기 VH 및 VL은, 각각, 인간 TIM-3 항원 결합 도메인을 형성하는 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 상기과 같은 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제1 변이

체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 상기 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 특정 구현예에서, 상기 제2 단량체의 힌지는 아미노산 치환 C220S를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428:/N434S를 추가로 포함한다.

[0031] 하나의 양태에서, 본원에는 "mAb-scIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이 제공된다. "mAb-scIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3-도메인 링커-IL-15R α(스시) 도메인-도메인 링커-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함한다. 나아가, 상기 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 인간 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 상기 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 인간 TIM-3 결합 도메인을 형성한다.

[0032] "mAb-scIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질의 일부 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 S267K/L368D/K370S : S267K/S364K/E357Q; S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411E/K360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L 및 K370S : S364K/E357Q 중 하나의 비대칭 변이체 세트를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 비대칭 변이체 세트는 S364K/E357Q : L368D/K370S이다.

[0033] "mAb-scIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질의 일부 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 특정 구현예에서, a) 상기 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 추가로 포함하고, 상기 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 추가로 포함하거나; b) 상기 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 추가로 포함하거나; 또는 c) 상기 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 추가로 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.

[0034] "mAb-scIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질의 일부 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 상기와 같은 구현예에서, a) 상기 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 추가로 포함하고, 상기 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 추가로 포함하거나; b) 상기 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 추가로 포함하거나; 또는 c) 상기 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 추가로 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.

[0035] "mAb-scIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질의 일부 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428:/N434S를 추가로 포함한다.

[0036] 또 다른 양태에서, 본원에는 "mAb-ncIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이 제공된다. 상기과 같은 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3-도메인 링커-IL-15R α(스시) 도메인을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체를 포함한다. 상기 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 인간 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 상기 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 인간 TIM-3 결합 도메인을 형성한다.

[0037] "mAb-ncIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질의 일부 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 S267K/L368D/K370S : S267K/S364K/E357Q; S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411E/K360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L 및 K370S : S364K/E357Q 중 하나의 비대칭 변이체 세트를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 비대칭 변이체 세

트는 S364K/E357Q : L368D/K370S이다.

- [0038] "mAb-ncIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질의 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, a) 상기 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 추가로 포함하고, 상기 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 추가로 포함하거나; b) 상기 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 추가로 포함하거나; 또는 c) 상기 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 추가로 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.
- [0039] "mAb-ncIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질의 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 특정 구현예에서, a) 상기 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 추가로 포함하고, 상기 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 추가로 포함하거나; b) 상기 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 추가로 포함하거나; 또는 c) 상기 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 추가로 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.
- [0040] 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428:/N434S를 추가로 포함한다.
- [0041] 또 다른 양태에서, 본원에는 "mAb-dsIL-15/R α" 이중이량체 단백질이 제공된다. 상기과 같은 "mAb-dsIL-15/R α" 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3-도메인 링커-변이체 IL-15R α(스시) 도메인을 포함하는 제2 단량체(여기서 변이체 IL-15R α(스시) 도메인은 시스테인 잔기 대신 치환된 아미노산이고, CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기 대신 치환된 아미노산을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및
- [0042] d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체를 포함한다. 상기 변이체 IL-15R α(스시) 도메인의 시스테인 잔기와 IL-15 변이체의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 상기 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 인간 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 상기 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 인간 TIM-3 결합 도메인을 형성한다.
- [0043] 일부 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 S267K/L368D/K370S : S267K/S364K/E357Q; S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411E/K360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L 및 K370S : S364K/E357Q 중 하나의 비대칭 변이체 세트를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 비대칭 변이체 세트는 S364K/E357Q : L368D/K370S이다.
- [0044] "mAb-dsIL-15/R α" 이중이량체 단백질의 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, a) 상기 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 추가로 포함하고, 상기 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 추가로 포함하거나; b) 상기 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 추가로 포함하거나; 또는 c) 상기 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 추가로 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.
- [0045] "mAb-dsIL-15/R α" 이중이량체 단백질의 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하며,

여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 특정 구현예에서, a) 상기 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 추가로 포함하고, 상기 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 추가로 포함하거나; b) 상기 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 추가로 포함하거나; 또는 c) 상기 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 추가로 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428:/N434S를 추가로 포함한다.

[0046] 하나의 양태에서, 본원에는 "central-IL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질이 제공된다. 상기과 같은 "central-IL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-도메인 링커-IL-15 변이체-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-도메인 링커-IL-15R α (스시) 도메인-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함한다. 상기 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 인간 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 상기 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 인간 TIM-3 결합 도메인을 형성한다.

[0047] "central-IL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질의 일부 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 S267K/L368D/K370S : S267K/S364K/E357Q; S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411E/K360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L 및 K370S : S364K/E357Q 중 하나의 비대칭 변이체 세트를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 비대칭 변이체 세트는 S364K/E357Q : L368D/K370S이다.

[0048] 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.

[0049] "central-IL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질의 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 상기 제2 단량체의 제2 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. "central-IL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질의 일부 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지와 제2 단량체의 힌지는 각각 아미노산 치환 C220S를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428:/N434S를 추가로 포함한다.

[0050] 또 다른 양태에서, 본원에는 "central-scIL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질이 제공된다. 상기과 같은 "central-scIL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-도메인 링커-IL-15R α (스시) 도메인-도메인 링커-IL-15 변이체-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함한다. 상기 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 인간 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 상기 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 인간 TIM-3 결합 도메인을 형성한다.

[0051] "central-scIL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질의 일부 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 S267K/L368D/K370S : S267K/S364K/E357Q; S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411E/K360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L 및 K370S : S364K/E357Q 중 하나의 비대칭 변이체 세트를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 비대칭 변이체 세트는 S364K/E357Q : L368D/K370S이다.

[0052] 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지는 아미노산 치환 C220S를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 특정 구현예에서, 상기 제1

변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428:/N434S를 추가로 포함한다.

[0053] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 임의의 이중이량체 단백질의 VH 및 VL은 도 12 및 도 13의 임의의 TIM-3 항원 결합 도메인의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 항원 결합 도메인은 3H3_H1_L2.1이다.

[0054] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 이중이량체 단백질의 IL-15 변이체는 N1D, N4D, D8N, D30N, D61N, E64Q, N65D, Q108E, N4D/N65D, D30N/N65D 및 D30N/E64Q/N65D로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노산 치환(들)을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0055] 하나의 양태에서, 본원에는 본원에 개시된 임의의 이중이량체 단백질 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0056] 또 다른 양태에서, 본원에는 본원에 개시된 이중이량체 단백질 또는 약학적 조성물 중 어느 하나를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 항체를 투여하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 항체는 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-TIM-3 항체 또는 항-TIGIT 항체이다.

[0057] 또 다른 양태에서, 본원에는 본원에 개시된 임의의 이중이량체 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 핵산 조성물, 상기 핵산을 포함하는 발현 벡터, 상기 핵산 또는 발현 벡터를 포함하는 숙주세포가 제공된다. 또한, 본원에는 적합한 조건 하에서 숙주세포를 배양하고 이중이량체 단백질을 회수함으로써, 본 발명의 이중이량체 단백질을 제조하는 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0058] 도 1은, PD-1을 발현하는 종양 반응성 종양 침윤 림프구에 대한 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합 단백질의 선택성, 및 상기 융합 단백질과 PD-1 차단 항체의 조합을 도시한 것이다.

도 2a 및 도 2b는, IL-15 및 이의 수용체의 서열을 도시한 것이다.

도 3은, 임상 개발의 용이성을 위해 둘 모두에 결합하는 항원 결합 도메인의 개발을 용이하게 하는, 인간 및 시노물구스 원숭이(예측)에 대한 TIM-3의 서열을 도시한 것이다.

도 4a 내지 도 4e는, 유용한 Fc 이중이량체화 변이체 세트(비대칭 변이체 및 pI 변이체를 포함함)의 쌍을 도시한 것이다. 상응하는 "단량체 2" 변이체가 없는 변이체가 존재하며; 이는 어느 쪽의 단량체에도 단독으로 사용될 수 있는 pI 변이체이다.

도 5는, 등입체성(isosteric) 변이체 항체 불변 영역 및 이의 각각의 치환의 목록을 도시한 것이다. pI(-)는 보다 낮은 pI를 갖는 변이체를 나타내고, pI(+)는 보다 높은 pI를 갖는 변이체를 나타낸다. 이는 본 발명의 다른 이중이량체화 변이체 (및 또한 본원에 개시된 바와 같은 다른 변이체 유형)와 선택적으로 및 독립적으로 조합될 수 있다.

도 6은, Fc γ R 결합을 절제하는 유용한 절제 변이체(때때로 "녹아웃(knock out)" 또는 "KO" 변이체로 지칭됨)를 도시한 것이다. 일반적으로, 절제 변이체는 두 가지 단량체 모두에서 발견되지만, 일부 경우에 하나의 단량체에만 존재할 수도 있다.

도 7a 내지 도 7f는, 본 발명의 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합 단백질의 "비(非)사이토카인"/"비(非)Fv" 구성요소의 특히 유용한 구현예를 보여준다.

도 8은, IL-15/R α -Fc 융합 단백질에 사용되는 다수의 예시적인 가변 길이 링커를 도시한 것이다. 일부 구현예에서, 이러한 링커는 IL-15 및/또는 IL-15R α (스시)의 C-말단을 Fc 영역의 N-말단에 연결하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 이러한 링커는 IL-15를 IL-15R α (스시)에 융합시키는 데 사용된다.

도 9a 내지 도 9c는, 구성요소로서 하나 이상의 scFv를 이용하는 이중이량체 항체의 pI를 증가시키거나 감소시키는 데 사용되는 다수의 하전된 scFv 링커를 도시한 것이다. (+H) 양성 링커가 특히 본원에서 사용된다. 단일 전하를 갖는 하나의 선행 기술 scFv 링커는, 문헌[Whitlow et al., Protein Engineering 6(8):989-995 (1993)]에 "Whitlow"로 언급되어 있다. 이러한 링커가 scFv에서 응집을 감소시키고 단백질 분해 안정성을 증강시키는 데 사용되었다는 점에 주목해야 한다.

도 10은, 사이토카인 서열(예를 들어, IL-15 및/또는 IL-15R α (스시)) 또는 VH를 갖지 않고, 추가로 도 11에 도시된 경쇄 백본을 제외한, 인간 IgG1을 기반으로 하는 몇 가지 유용한 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체 형식 백본의 서열을 보여준다. 백본 1은 인간 IgG1(356E/358M 알로타입(allotype))을 기반으로 하며, S364K/E357Q : L368D/K370S 비대칭 변이체, C220S, L368D/K370S 비대칭 변이체를 갖는 사슬 상의 Q295E/N384D/Q418E/N421D pI 변이체, 및 양쪽 사슬 상의 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 절제 변이체를 포함한다. 백본 2는 인간 IgG1(356E/358M 알로타입)을 기반으로 하며, S364K/E357Q : L368D/K370S 비대칭 변이체, L368D/K370S 비대칭 변이체를 갖는 사슬 상의 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D pI 변이체, S364K/E357Q 변이체를 갖는 사슬 상의 C220S, 및 양쪽 사슬 상의 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 절제 변이체를 포함한다. 백본 3은 인간 IgG1(356E/358M 알로타입)을 기반으로 하며, S364K/E357Q : L368D/K370S 비대칭 변이체, L368D/K370S 비대칭 변이체를 갖는 사슬 상의 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D pI 변이체, S364K/E357Q 변이체를 갖는 사슬 상의 Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K pI 변이체, 및 양쪽 사슬 상의 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 절제 변이체를 포함한다. 상기와 같은 백본 서열은, 예를 들어 본원에 기재된 "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질에 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 힌지-CH2-CH3은 도 10의 임의의 백본 서열의 "사슬 2"의 아미노산 서열(서열번호 XXX-XXX)을 가짐); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH1-힌지-CH2-CH3은 도 10의 임의의 백본 서열의 사슬 1의 아미노산 서열(서열번호 XXX-XXX)을 가짐); 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인이고, VC는 도 11의 "불변 경쇄-카파" 또는 "불변 경쇄-람다"의 서열(서열번호 XXX-XXX)을 가짐)를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은, 각각, 도 12 및 도 13a 내지 도 13c에 제공된 임의의 TIM-3 ABD의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

특정 구현예에서, 이러한 서열은 356D/358L 알로타입일 수 있다. 다른 구현예에서, 이러한 서열은 N297A 또는 N297S 치환 중 어느 하나를 포함할 수 있다. 일부 다른 구현예에서, 이러한 서열은 M428L/N434S Xtend 돌연변이를 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 이러한 서열은 대신 인간 IgG4를 기반으로 하며, 양쪽 사슬 상에 S228P(EU 넘버링, 이는 Kabat에서 S241P임) 변이체(이는 당업계에 공지된 바와 같이 Fab 아암(arm) 교환을 제거함)를 포함한다. 추가의 구현예에서, 이러한 서열은 대신 인간 IgG2를 기반으로 할 수 있다. 나아가, 이러한 서열은 대신 도면에 도시된 다른 비대칭 변이체, pI 변이체 및 절제 변이체를 이용할 수 있다.

당업자가 이해하고 하기에 개괄되는 바와 같이, 이러한 서열은 도 21에 개략적으로 도시된 바와 같이, 비제한적으로 scIL-15/R α , ncIL-15/R α 및 dsIL-15R α 를 포함하는, 본원에 개괄된 임의의 IL-15와 IL-15R α (스시)의 쌍과 함께 사용될 수 있다. 나아가, 당업자가 이해하고 하기에 개괄되는 바와 같이, 임의의 IL-15 및/또는 IL-15R α (스시) 변이체가 이러한 백본에 혼입될 수 있다. 나아가, 당업자가 이해하고 하기에 개괄되는 바와 같이, 이러한 서열은 scFv 또는 Fab을 포함하는, 본원에 개괄된 임의의 VH와 VL의 쌍과 함께 사용될 수 있다.

이러한 각각의 백본 내에는, (본원에 정의된 바와 같이) 인용된 서열과 90%, 95%, 98% 및 99% 동일하고/하거나 (당업자가 이해하는 바와 같이, 도면의 "모(parent)" 서열과 비교하여) 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 추가 아미노산 치환을 함유하는(모 인간 IgG1 (또는 백본에 따라, IgG2 또는 IgG4)과 비교하여 이미 다수의 아미노산 변형을 함유하는) 서열이 포함되어 있다. 즉, 인용된 백본은 이러한 도면의 백본 내에 함유된 비대칭 변이체, pI 변이체 및 절제 변이체에 더하여, 추가의 아미노산 변형(일반적으로 아미노산 치환)을 함유할 수 있다.

도 11은, 본 발명의 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합 단백질에 사용되는 경쇄의 "비Fv" 백본(즉, 불변 경쇄)을 도시한 것이다.

도 12는, 선택된 수의 항-TIM-3 항체 결합 도메인에 대한 가변 영역 서열을 도시한 것이다. CDR에는 밑줄이 그어져 있다. 본원에 표시되고, CDR을 함유하는 본원의 모든 서열에 대하여 적용되는 바와 같이, CDR 위치의 정확한 식별은 표 2에 제시된 바와 같이 사용되는 넘버링에 따라 약간 상이할 수 있기 때문에, 밑줄 그어진 CDR뿐 아니라 다른 넘버링 시스템을 사용하여 V_H 및 V_L 도메인 내에 포함되는 CDR도 본원에 포함된다. 나아가, 도면의 모든 서열에 대하여, 이러한 V_H 및 V_L 서열은 scFv 형식 또는 Fab 형식 중 어느 하나로 사용될 수 있다.

도 13a 내지 도 13c는, 본 발명의 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합 단백질에 사용될 수 있는 추가의 TIM-3 ABD의 가변 영역을 도시한 것이다. CDR에는 밑줄이 그어져 있다. 본원에 표시되고, CDR을 함유하는 본원의 모든 서열에 대하여 적용되는 바와 같이, CDR 위치의 정확한 식별은 표 2에 제시된 바와 같이 사용되는 넘버링에 따라

약간 상이할 수 있기 때문에, 밑줄 그어진 CDR뿐 아니라 다른 넘버링 시스템을 사용하여 V_H 및 V_L 도메인 내에 포함되는 CDR도 본원에 포함된다. 나아가, 도면의 모든 서열에 대하여, 이러한 V_H 및 V_L 서열은 scFv 형식 또는 Fab 형식 중 어느 하나로 사용될 수 있다.

도 14는, 조작된 다이설파이드 결합 쌍의 위치를 보여주는 IL-15/R α 이중이량체의 구조 모델을 도시한 것이다.

도 15는, 시스테인 잔기를 조작하기 위한 스캐폴드로서 작용하도록 C-말단에서 추가의 잔기로 조작된 예시적인 IL-15R α (스시) 변이체의 서열을 도시한 것이다.

도 16은, 시스테인으로 조작된 IL-15R α (스시) 변이체와 공유결합형 다이설파이드 결합을 형성하기 위해 시스테인으로 조작된 예시적인 IL-15 변이체의 서열을 도시한 것이다.

도 17은, 시스테인으로 조작된 IL-15 변이체와 공유결합형 다이설파이드 결합을 형성하기 위해 시스테인으로 조작된 예시적인 IL-15R α (스시) 변이체의 서열을 도시한 것이다.

도 18은, IL-15R α , IL-2R β 및 공통 감마 사슬과 복합체화된 IL-15의 구조를 도시한 것이다. 역가를 감소시키기 위해 설계된 치환의 위치가 제시되어 있다.

도 19a 내지 도 19c는, 역가 감소를 위해 조작된 예시적인 IL-15 변이체의 서열을 도시한 것이다. 각각의 이러한 변이체 IL-15 서열 내에는, (본원에 정의된 바와 같이) 인용된 서열과 90%, 95%, 98% 및 99% 동일하고/하거나 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 추가의 아미노산 치환을 함유하는 서열이 포함되어 있다. 비제한적인 예에서, 인용된 서열은 도 16 및 도 17에 제시된 바와 같이 공유결합형 다이설파이드 결합의 형성에 기여하는 것들과 같은 추가의 아미노산 변형을 함유할 수 있다.

도 20은, 변이체 IL-15/R α -Fc 융합 단백질에 의한 NK세포 및 CD8⁺ T세포 증식의 유도에 대한 EC₅₀, 및 야생형인 XENP20818과 비교한 EC₅₀의 감소 배수를 도시한 것이다. 이러한 융합 단백질은 TIM-3 ABD를 함유하지 않는다.

도 21a 내지 도 21k는, 본 발명의 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합 단백질에 대한 몇 가지 형식을 도시한 것이다. "scIL-15/R α x scFv" 형식(도 21a)은 가변 길이 링커에 의해 IL-15에 융합된 IL-15R α (스시)("scIL-15/R α "로 지칭됨)(이는 이후에 이중이량체 Fc 영역의 N-말단에 융합됨)와, 이중이량체 Fc의 다른 쪽에 융합된 scFv를 포함한다. "scFv x ncIL-15/R α " 형식(도 21b)은 이중이량체 Fc 영역의 N-말단에 융합된 scFv와 이중이량체 Fc의 다른 쪽에 융합된 IL-15R α (스시)를 포함하지만, IL-15는 비공유결합형 IL-15/R α 복합체가 형성되도록 별도로 트랜스펙션된다. "scFv x dsIL-15/R α " 형식(도 21c)은 "scFv x ncIL-15/R α " 형식과 동일하지만, 여기서 IL-15R α (스시)와 IL-15는 조작된 시스테인의 결과로서 공유결합으로 연결된다. "scIL-15/R α x Fab" 형식(도 21d)은 가변 길이 링커에 의해 IL-15에 융합된 IL-15R α (스시)("scIL-15/R α "로 지칭됨)(이는 이후에 이중이량체 Fc 영역의 N-말단에 융합됨)와, 이중이량체 Fc의 다른 쪽에 융합된 가변 중쇄(VH)를 포함하며, 상응하는 경쇄는 VH와 Fab을 형성하도록 별도로 트랜스펙션된다. "ncIL-15/R α x Fab" 형식(도 21e)은 이중이량체 Fc 영역의 N-말단에 융합된 VH와 이중이량체 Fc의 다른 쪽에 융합된 IL-15R α (스시)를 포함하며, 상응하는 경쇄는 VH와 Fab을 형성하도록 별도로 트랜스펙션되고, IL-15는 비공유결합형 IL-15/R α 복합체가 형성되도록 별도로 트랜스펙션된다. "dsIL-15/R α x Fab" 형식(도 21f)은 "ncIL-15/R α x Fab" 형식과 동일하지만, 여기서 IL-15R α (스시)와 IL-15는 조작된 시스테인의 결과로서 공유결합으로 연결된다. "mAb-scIL-15/R α " 형식(도 21g)은 제 1 이중이량체 Fc와 제 2 이중이량체 Fc의 N-말단에 융합된 VH와, IL-15R α (스시)에 융합된 IL-15(이는 이후에 이중이량체 Fc 영역 중 하나의 C-말단에 추가로 융합됨)를 포함하며, 상응하는 경쇄는 VH와 Fab을 형성하도록 별도로 트랜스펙션된다. "mAb-ncIL-15/R α " 형식(도 21h)은 제 1 이중이량체 Fc와 제 2 이중이량체 Fc의 N-말단에 융합된 VH와, 이중이량체 Fc 영역 중 하나의 C-말단에 융합된 IL-15R α (스시)를 포함하며, 상응하는 경쇄는 VH와 Fab을 형성하도록 별도로 트랜스펙션되고, IL-15는 비공유결합형 IL-15/R α 복합체가 형성되도록 별도로 트랜스펙션된다. "mAb-dsIL-15/R α " 형식(도 21i)은 "mAb-ncIL-15/R α " 형식과 동일하지만, 여기서 IL-15R α (스시)와 IL-15는 조작된 시스테인의 결과로서 공유결합으로 연결된다. "central-IL-15/R α " 형식(도 21j)은 IL-15의 N-말단에 재조합적으로 융합된 VH(이는 이후에 이중이량체 Fc의 한쪽에 추가로 융합됨)와, IL-15R α (스시)의 N-말단에 재조합적으로 융합된 VH(이는 이후에 이중이량체 Fc의 다른 한쪽에 추가로 융합됨)를 포함하며, 상응하는 경쇄는 VH와 Fab을 형성하도록 별도로 트랜스펙션된다. "central-scIL-15/R α " 형식(도 21k)은 IL-15에 융합된 IL-15R α (스시)의 N-말단에 융합된 VH(이는 이후에 이중이량체 Fc의 한쪽에 추가로 융합됨)와, 이중이량체 Fc의 다른 한쪽에 융합된 VH를 포함하며, 상응하는 경쇄는 VH와 Fab을 형성하도록 별도로 트랜스펙션된다.

도 22는, "scIL-15/R α x Fab" 형식의 예시적인 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합 단백질인 XENP27974의 서열을

도시한 것이다. CDR은 볼드체로 표시되어 있다. 본원에 표시되고, CDR을 함유하는 본원의 모든 서열에 대하여 적용되는 바와 같이, CDR 위치의 정확한 식별은 표 2에 제시된 바와 같이 사용되는 넘버링에 따라 약간 상이할 수 있기 때문에, 밑줄 그어진 CDR뿐 아니라 다른 넘버링 시스템을 사용하여 V_H 및 V_L 도메인 내에 포함되는 CDR도 본원에 포함된다. IL-15 및 IL-15R α (스시)에는 밑줄이 그어져 있고, 링커에는 이중 밑줄이 그어져 있으며(당업자가 이해하는 바와 같이, 링커는 다른 링커로 대체될 수 있으며, 이 중 일부는 도면에 도시되어 있음), 슬래시(/)는 IL-15, IL-15R α , 링커, 가변 영역 및 불변/Fc 영역 사이의 경계(들)을 나타낸다.

도 23은, 절제 변이체 (E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, "IgG1_PVA_/S267k")를 갖는 2가 항-PD-1 mAb인 XENP16432의 서열을 도시한 것이다. CDR에는 밑줄이 그어져 있다. 본원에 표시되고, CDR을 함유하는 본원의 모든 서열에 대하여 적용되는 바와 같이, CDR 위치의 정확한 식별은 표 2에 제시된 바와 같이 사용되는 넘버링에 따라 약간 상이할 수 있기 때문에, 밑줄 그어진 CDR뿐 아니라 다른 넘버링 시스템을 사용하여 V_H 및 V_L 도메인 내에 포함되는 CDR도 본원에 포함된다.

도 24a 및 도 24b는, 표시된 시험 물품의 첫 번째 투여 후, 6일차(도 24a) 및 10일차(도 24b)에서의 PBMC 이식된 NSG 마우스의 전혈 중 $CD8^+$ T세포 수를 도시한 것이다.

도 25a 및 도 25b는, 표시된 시험 물품의 첫 번째 투여 후, 6일차(도 25a) 및 10일차(도 25b)에서의 PBMC 이식된 NSG 마우스의 전혈 중 $CD4^+$ T세포 수를 도시한 것이다.

도 26a 및 도 26b는, 표시된 시험 물품의 첫 번째 투여 후, 6일차(도 26a) 및 10일차(도 26b)에서의 PBMC 이식된 NSG 마우스의 전혈 중 $CD45^+$ T세포 수를 도시한 것이다.

도 27a 및 도 27b는, 표시된 시험 물품의 첫 번째 투여 후, 6일차(도 27a) 및 10일차(도 27b)에서의 PBMC 이식된 NSG 마우스의 전혈 중 $CD16^+CD56^+$ NK세포 수를 도시한 것이다.

도 28은, 표시된 시험 물품의 투여 후, PBMC 이식된 NSG 마우스의 체중 변화(초기 체중의 백분율로서)를 도시한 것이다.

도 29는, 양쪽 Fc 도메인에 M428L/N434S 변이체를 포함하는 XENP27979의 서열을 도시한 것이다.

도 30은, 세포 증식률(CFSE 회석법에 기반하여 결정됨)로 표시되는, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체 (및 대조군)에 의한 $CD8^+$ T세포(도 30a) 및 $CD4^+$ T세포(도 30b) 증식의 유도를 도시한 것이다. 데이터는, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체가 비표적화 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/R α -Fc 융합체 (및 대조군인 RSV 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체)에 비해 $CD8^+$ T세포 및 $CD4^+$ T세포 둘 모두의 증식을 유도하는 데 있어서 더 강력함을 보여준다.

도 31은, 세포 증식률(CFSE 회석법에 기반하여 결정됨)로 표시되는, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체 (및 대조군)에 의한 $CD8$ 기억T세포(도 31a) 및 $CD8$ 나이브(naive) T세포(도 31b) 증식의 유도를 도시한 것이다. 데이터는, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체가 비표적화 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/R α -Fc 융합체 (및 대조군인 RSV 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체)에 비해 $CD8$ 기억T세포의 증식을 유도하는 데 훨씬 더 강력함을 보여준다. 특히, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체는 또한 $CD8$ 나이브 T세포에 비해 $CD8$ 기억T세포의 증식을 유도하는 데 더 강력하다.

도 32는, 세포 수로 표시되는, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체 (및 대조군)에 의한 $CD8$ 기억T세포(도 32a) 및 $CD8$ 나이브 T세포(도 32b) 증식의 유도를 도시한 것이다.

도 33은, 세포 증식률(CFSE 회석법에 기반하여 결정됨)로 표시되는, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체 (및 대조군)에 의한 $CD4$ 기억T세포(도 33a) 및 $CD4$ 나이브 T세포(도 33b) 증식의 유도를 도시한 것이다. 데이터는, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체가 비표적화 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/R α -Fc 융합체 (및 대조군인 RSV 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체)에 비해 $CD4$ 기억T세포의 증식을 유도하는 데 훨씬 더 강력함을 보여준다. 특히, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체는 또한 $CD4$ 나이브 T세포에 비해 $CD4$ 기억T세포의 증식을 유도하는 데 더 강력하다.

도 34는, 세포 수로 표시되는, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체 (및 대조군)에 의한 $CD4$ 기억T세포(도 34a) 및 $CD4$ 나이브 T세포(도 34b) 증식의 유도를 도시한 것이다.

도 35는, 세포 증식률(CFSE 회석법에 기반하여 결정됨)(도 35a) 및 세포 수(도 35b)로 표시되는, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체 (및 대조군)에 의한 NK세포 증식의 유도를 도시한 것이다. 데이터는, TIM-3 표적화 IL-

IL-15/R α -Fc 융합체가 비표적화 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/R α -Fc 융합체 (및 대조군인 RSV 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체)에 비해 NK세포의 증식을 유도하는 데 훨씬 더 강력함을 보여준다.

도 36은, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체 (및 대조군)와 함께 인큐베이션한 후, CD8 기억T세포의 CD25 발현율(도 36a), CD8 나이브 T세포의 CD25 발현율(도 36b), CD4 기억T세포의 CD25 발현율(도 36c) 및 CD4 나이브 T세포의 CD25 발현율(도 36d)로 표시되는 CD8⁺ T세포의 활성화를 도시한 것이다. 데이터는, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체가 비표적화 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/R α -Fc 융합체 (및 대조군인 RSV 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체)에 비해 CD8 기억T세포 및 CD8 나이브 T세포에서 CD25를 더 강력하게 상향조절함을 보여준다.

도 37은, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체 (및 대조군)와 함께 인큐베이션한 후, CD8 기억T세포에서의 HLA-DR MFI(도 37a), CD8 기억T세포의 HLA-DR 발현율(도 37b), CD8 나이브 T세포에서의 HLA-DR MFI(도 37c) 및 CD8 나이브 T세포의 HLA-DR 발현율(도 37d)로 표시되는 CD8⁺ T세포의 활성화를 도시한 것이다.

도 38은, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체 (및 대조군)와 함께 인큐베이션한 후, CD4 기억T세포에서의 HLA-DR MFI(도 38a), CD4 기억T세포의 HLA-DR 발현율(도 38b), CD4 나이브 T세포에서의 HLA-DR MFI(도 38c) 및 CD4 나이브 T세포의 HLA-DR 발현율(도 38d)로 표시되는 CD4⁺ T세포의 활성화를 도시한 것이다.

도 39는, 야생형 IL-15 및 Xtend Fc(M428L/N434S) 변이체를 포함하는 IL-15/R α -heteroFc 융합체인 XENP22853의 서열을 도시한 것이다. IL-15 및 IL-15R α (스시)에는 밑줄이 그어져 있고, 링커에는 이중 밑줄이 그어져 있으며(당업자가 이해하는 바와 같이, 링커는 다른 링커로 대체될 수 있으며, 이 중 일부는 도면에 도시되어 있음), 슬래시(/)는 IL-15, IL-15R α , 링커 및 불변/Fc 영역 사이의 경계(들)을 나타낸다.

도 40은, IL-15(N4D/N65D) 변이체 및 Xtend Fc(M428L/N434S) 변이체를 포함하는 IL-15/R α -heteroFc 융합체인 XENP24113의 서열을 도시한 것이다. IL-15 및 IL-15R α (스시)에는 밑줄이 그어져 있고, 링커에는 이중 밑줄이 그어져 있으며(당업자가 이해하는 바와 같이, 링커는 다른 링커로 대체될 수 있으며, 이 중 일부는 도면에 도시되어 있음), 슬래시(/)는 IL-15, IL-15R α , 링커 및 불변/Fc 영역 사이의 경계(들)을 나타낸다.

도 41은, IL-15(N4D/N65D) 변이체 및 Xtend Fc(M428L/N434S) 치환을 포함하는 scIL-15/R α -Fc 융합체인 XENP24294의 서열을 도시한 것이다. IL-15 및 IL-15R α (스시)에는 밑줄이 그어져 있고, 링커에는 이중 밑줄이 그어져 있으며(당업자가 이해하는 바와 같이, 링커는 다른 링커로 대체될 수 있으며, 이 중 일부는 도면에 도시되어 있음), 슬래시(/)는 IL-15, IL-15R α , 링커 및 불변/Fc 영역 사이의 경계(들)을 나타낸다.

도 42는, IL-15(D30N/E64Q/N65D) 변이체 및 Xtend Fc (M428L/N434S) 치환을 포함하는 IL-15/R α -heteroFc 융합체인 XENP24306의 서열을 도시한 것이다. IL-15 및 IL-15R α (스시)에는 밑줄이 그어져 있고, 링커에는 이중 밑줄이 그어져 있으며(당업자가 이해하는 바와 같이, 링커는 다른 링커로 대체될 수 있으며, 이 중 일부는 도면에 도시되어 있음), 슬래시(/)는 IL-15, IL-15R α , 링커 및 불변/Fc 영역 사이의 경계(들)을 나타낸다.

도 43은, 표시된 상대 농도로의 첫 번째 투여 후, 시노물구스 원숭이에서 시간 경과에 따른 표시된 시험 물품의 혈청 농도를 도시한 것이다.

도 44a 내지 도 44c는, 추가의 IL-15 역가 변이체를 포함하는 예시적인 scIL-15/R α -Fc 융합체의 서열을 도시한 것이다. IL-15 및 IL-15R α (스시)에는 밑줄이 그어져 있고, 링커에는 이중 밑줄이 그어져 있으며(당업자가 이해하는 바와 같이, 링커는 다른 링커로 대체될 수 있으며, 이 중 일부는 도 9 및 도 10에 도시되어 있음), 슬래시(/)는 IL-15, IL-15R α , 링커, 가변 영역 및 불변/Fc 영역 사이의 경계(들)을 나타낸다.

도 45는, PBMC를 표시된 시험 물품과 함께 3일 동안 인큐베이션한 후, CD4⁺CD45RA⁻(도 45a), CD4⁺CD45RA⁺(도 45b), CD8⁺CD45RA⁻(도 45c), CD8⁺CD45RA⁺(도 45d), CD16⁺ NK세포(도 45e), CD56⁺ NK세포(도 45f) 및 $\gamma\delta$ 세포(도 45g)의 Ki67 발현율을 도시한 것이다.

도 46은, IL-15(D30N/N65D) 변이체를 포함하는 예시적인 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체의 서열을 도시한 것이다. CDR은 볼드체로 표시되어 있다. 본원에 표시되고, CDR을 함유하는 본원의 모든 서열에 대하여 적용되는 바와 같이, CDR 위치의 정확한 식별은 표 2에 제시된 바와 같이 사용되는 넘버링에 따라 약간 상이할 수 있기 때문에, 밑줄 그어진 CDR뿐 아니라 다른 넘버링 시스템을 사용하여 V_H 및 V_L 도메인 내에 포함되는 CDR도 본원에 포함된다. IL-15 및 IL-15R α (스시)에는 밑줄이 그어져 있고, 링커에는 이중 밑줄이 그어져 있으며(당업자가 이해하는 바와 같이, 링커는 다른 링커로 대체될 수 있으며, 이 중 일부는 도 9 및 도 10에 도시되어 있음), 슬래

시(/)는 IL-15, IL-15R α , 링커, 가변 영역 및 불변/Fc 영역 사이의 경계(들)을 나타낸다.

도 47은, IL-15(D30N/E64Q/N65D) 변이체를 포함하는 예시적인 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체의 서열을 도시한 것이다. CDR은 볼드체로 표시되어 있다. 본원에 표시되고, CDR을 함유하는 본원의 모든 서열에 대하여 적용되는 바와 같이, CDR 위치의 정확한 식별은 표 2에 제시된 바와 같이 사용되는 넘버링에 따라 약간 상이할 수 있기 때문에, 밑줄 그어진 CDR뿐 아니라 다른 넘버링 시스템을 사용하여 V_H 및 V_L 도메인 내에 포함되는 CDR도 본원에 포함된다. IL-15 및 IL-15R α (스시)에는 밑줄이 그어져 있고, 링커에는 이중 밑줄이 그어져 있으며(당업자가 이해하는 바와 같이, 링커는 다른 링커로 대체될 수 있으며, 이 중 일부는 도 9 및 도 10에 도시되어 있음), 슬래시(/)는 IL-15, IL-15R α , 링커, 가변 영역 및 불변/Fc 영역 사이의 경계(들)을 나타낸다.

도 48a 및 도 48b는, 혈청 반감기를 증강시키기 위한 Xtend(M428L/N434S) 치환을 포함하는 예시적인 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체의 서열을 도시한 것이다. CDR은 볼드체로 표시되어 있다. 본원에 표시되고, CDR을 함유하는 본원의 모든 서열에 대하여 적용되는 바와 같이, CDR 위치의 정확한 식별은 표 2에 제시된 바와 같이 사용되는 넘버링에 따라 약간 상이할 수 있기 때문에, 밑줄 그어진 CDR뿐 아니라 다른 넘버링 시스템을 사용하여 V_H 및 V_L 도메인 내에 포함되는 CDR도 본원에 포함된다. IL-15 및 IL-15R α (스시)에는 밑줄이 그어져 있고, 링커에는 이중 밑줄이 그어져 있으며(당업자가 이해하는 바와 같이, 링커는 다른 링커로 대체될 수 있으며, 이 중 일부는 도 9 및 도 10에 도시되어 있음), 슬래시(/)는 IL-15, IL-15R α , 링커, 가변 영역 및 불변/Fc 영역 사이의 경계(들)을 나타낸다. 본원에 도시된 임의의 서열이 M428L/N434S 치환을 포함하거나 이를 배제할 수 있다는 점에 주목해야 한다.

도 49a 내지 도 49c는, 대조군인 RSV 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체, XENP26007, XENP29481 및 XENP30432의 서열을 도시한 것이다. CDR에는 밑줄이 그어져 있다. 본원에 표시되고, CDR을 함유하는 본원의 모든 서열에 대하여 적용되는 바와 같이, CDR 위치의 정확한 식별은 표 2에 제시된 바와 같이 사용되는 넘버링에 따라 약간 상이할 수 있기 때문에, 밑줄 그어진 CDR뿐 아니라 다른 넘버링 시스템을 사용하여 V_H 및 V_L 도메인 내에 포함되는 CDR도 본원에 포함된다. IL-15 및 IL-15R α (스시)는 이탤릭체로 표시되어 있고, 링커에는 이중 밑줄이 그어져 있으며(당업자가 이해하는 바와 같이, 링커는 다른 링커로 대체될 수 있으며, 이 중 일부는 도 9 및 도 10에 도시되어 있음), 슬래시(/)는 IL-15, IL-15R α , 링커, 가변 영역 및 불변/Fc 영역 사이의 경계(들)을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0059] I. 정의
- [0060] 본 출원을 보다 완벽하게 이해할 수 있도록 하기 위해, 몇 가지 정의가 하기에 제시된다. 이러한 정의는 문법적 등가물을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0061] 본원에서 "절제"란 활성의 감소 또는 제거를 의미한다. 따라서, 예를 들어, "Fc γ R 결합의 절제"는 Fc 영역 아미노산 변이체가 이러한 특정 변이체를 포함하지 않는 Fc 영역과 비교하여 50% 미만의 출발 결합을 갖는 것을 의미하며, 이때 70-80-90-95-98% 미만의 활성 손실이 바람직하고, 일반적으로 상기 활성은 Biacore 검정에서 검출 가능한 결합 수준 미만이다. 특히, Fc γ R 결합의 절제에 사용되는 것은 도 6에 제시된 것들이다. 하지만, 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 Fc 단량체는 FcRn 수용체에 대한 결합을 유지한다.
- [0062] 본원에 사용된 "ADCC" 또는 "항체 의존적 세포 매개 세포독성"이란, Fc γ R을 발현하는 비(非)특이적 세포독성 세포가 표적세포 상의 결합된 항체를 인식하고, 이어서 표적세포의 용해를 유발하는 세포 매개 반응을 의미한다. ADCC는 Fc γ RIIIa에 대한 결합과 상관관계가 있고, Fc γ RIIIa에 대한 결합 증가는 ADCC 활성을 증가시킨다. 본원에 논의된 바와 같이, 본 발명의 다수의 구현에는 ADCC 활성을 완전히 제거한다.
- [0063] 본원에 사용된 "ADCP" 또는 항체 의존적 세포 매개 포식작용(phagocytosis)이란, Fc γ R을 발현하는 비특이적 세포독성 세포가 표적세포 상의 결합된 항체를 인식하고, 이어서 표적세포의 포식작용을 유발하는 세포 매개 반응을 의미한다.
- [0064] 본원에서 "항원 결합 도메인" 또는 "ABD"란, 폴리펩타이드 서열의 일부로 존재할 때, 본원에 논의된 바와 같이 표적 항원에 특이적으로 결합하는 6개 상보성 결정 영역(Complementary Determining Regions: CDR)의 세트를 의미한다. 따라서, "TIM-3 항원 결합 도메인"은 본원에 개괄된 바와 같이 인간 TIM-3 항원에 결합한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 이러한 CDR은 일반적으로, 각각이 3개의 CDR(중쇄의 경우 v_HCDR1, v_HCDR2, v_HCDR3, 및 경쇄의 경우 v_LCDR1, v_LCDR2 및 v_LCDR3)을 포함하는, 제1 가변 중쇄 CDR 세트(v_HCDR 또는 V_HCDR) 및 제2 가변

경쇄 CDR 세트(vICDR 또는 V_L CDR)로 존재한다. CDR은 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인에 각각 존재하며, 함께 Fv 영역을 형성한다. 따라서, 일부 경우에, 항원 결합 도메인의 6개의 CDR은 가변 중쇄 및 가변 경쇄에 의해 제공된다. "Fab" 형식에서, 6개 CDR의 세트는 2개의 상이한 폴리펩타이드 서열, 가변 중쇄 도메인(VH 또는 v_H 또는 V_H ; $vHCDR1$, $vHCDR2$ 및 $vHCDR3$ 을 함유함) 및 가변 경쇄 도메인(VL 또는 v_L 또는 V_L ; $vLCDR1$, $vLCDR2$ 및 $vLCDR3$ 을 함유함)에 의해 제공되며, 여기서 VH 도메인의 C-말단은 중쇄의 CH1 도메인의 N-말단에 부착되고, VL 도메인의 C-말단은 불변 경쇄 도메인의 N-말단에 부착된다(따라서 경쇄를 형성함). scFv 형식에서, VH 도메인과 VL 도메인은 일반적으로 본원에 개괄된 바와 같은 링커의 사용을 통해 단일 폴리펩타이드 서열에 공유결합으로 부착되고, 이는 (N-말단에서 시작하여) VH-링커-VL 또는 VL-링커-VH일 수 있으며, 일반적으로 전자가 바람직하다(사용된 형식(예를 들어, 미국 특허 제62/353,511호의 도 1 참조)에 따라 각 측면에 선택적 도메인 링커를 포함함).

[0065] 본원에서 "변형"이란, 폴리펩타이드 서열에서의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실, 또는 단백질에 화학적으로 연결된 모이머티로의 변경을 의미한다. 예를 들어, 변형은 단백질에 부착된 변경된 탄수화물 또는 PEG 구조일 수 있다. 본원에서 "아미노산 변형"이란, 폴리펩타이드 서열에서의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 의미한다. 명확성을 위해, 달리 언급되지 않는 한, 아미노산 변형은 항상 DNA에 의해 코딩된 아미노산, 예를 들어 DNA 및 RNA에 코돈을 갖는 20개의 아미노산에 대한 것이다.

[0066] 본원에서 "아미노산 치환" 또는 "치환"이란, 모 폴리펩타이드 서열에서 특정 위치의 아미노산을 상이한 아미노산으로 대체하는 것을 의미한다. 특히, 일부 구현예에서, 치환은 특정 위치에서 자연적으로 발생하지 않는(유기체 내에서 또는 임의의 유기체에서 자연적으로 발생하지 않는) 아미노산에 대한 것이다. 예를 들어, 치환 E272Y는 변이체 폴리펩타이드, 이러한 경우 272번 위치의 글루탐산이 티로신으로 대체된 Fc 변이체를 나타낸다. 명확성을 위해, 핵산 코딩 서열은 변경하지만, 출발 아미노산은 변경하지 않도록 조작된 단백질(예를 들어, 숙주 유기체 발현 수준을 증가시키기 위해 CGG(아르기닌을 인코딩함)를 CGA(여전히 아르기닌을 인코딩함)로 교환함)은 "아미노산 치환"이 아니며; 즉, 동일한 단백질을 인코딩하는 새로운 유전자의 생성에도 불구하고, 단백질이 시작된 특정 위치에서 동일한 아미노산을 갖는 경우, 이는 아미노산 치환이 아니다.

[0067] 본원에 사용된 "아미노산 삽입" 또는 "삽입"이란, 모 폴리펩타이드 서열의 특정 위치에 아미노산 서열을 추가하는 것을 의미한다. 예를 들어, -233E 또는 233E는 233번 위치 이후 및 234번 위치 이전에 글루탐산의 삽입을 나타낸다. 또한, -233ADE 또는 A233ADE는 233번 위치 이후 및 234번 위치 이전에 AlaAspGlu의 삽입을 나타낸다.

[0068] 본원에 사용된 "아미노산 결실" 또는 "결실"이란, 모 폴리펩타이드 서열의 특정 위치에서 아미노산 서열을 제거하는 것을 의미한다. 예를 들어, E233- 또는 E233#, E233() 또는 E233del은 233번 위치에 있는 글루탐산의 결실을 나타낸다. 또한, EDA233- 또는 EDA233#은 233번 위치에서 시작하는 GluAspAla 서열의 결실을 나타낸다.

[0069] 본원에 사용된 "변이체 단백질", "단백질 변이체" 또는 "변이체"란, 적어도 하나의 아미노산 변형에 의해 모 단백질과 다른 단백질을 의미한다. 단백질 변이체는 단백질 자체, 단백질을 포함하는 조성물, 또는 이를 인코딩하는 아미노산 서열을 나타낼 수 있다. 바람직하게는, 단백질 변이체는 모 단백질과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 변형, 예를 들어 모 단백질과 비교하여 약 1 내지 약 70개의 아미노산 변형, 바람직하게는 약 1개 내지 약 5개의 아미노산 변형을 갖는다. 하기에 기재되는 바와 같이, 일부 구현예에서, 모 폴리펩타이드, 예를 들어 Fc 모 폴리펩타이드는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4의 Fc 영역과 같은, 인간 야생형 서열이다. 본원의 단백질 변이체 서열은 바람직하게는 모 단백질 서열과 적어도 약 80%의 동일성, 가장 바람직하게는 적어도 약 90%의 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 약 95-98-99%의 동일성을 보유할 것이다. 변이체 단백질은 변이체 단백질 자체, 단백질 변이체를 포함하는 조성물, 또는 이를 인코딩하는 DNA 서열을 나타낼 수 있다.

[0070] 따라서, 본원에 사용된 "Fc 변이체" 또는 "변이체 Fc"란, Fc 도메인에 아미노산 변형을 포함하는 단백질을 의미한다. 본 발명의 Fc 변이체는 이를 구성하는 아미노산 변형에 따라 정의된다. 따라서, 예를 들어 N434S 또는 434S는 모 Fc 폴리펩타이드와 비교하여 434번 위치에 세린 치환을 갖는 Fc 변이체이며, 여기서 넘버링은 EU 인덱스에 따른다. 마찬가지로, M428L/N434S는 모 Fc 폴리펩타이드와 비교하여 치환 M428L 및 N434S를 갖는 Fc 변이체로 정의된다. WT 아미노산의 정체가 명시되지 않을 수 있으며, 이러한 경우 상기 언급된 변이체는 428L/434S로 지칭된다. 치환이 제공되는 순서는 임의적이며, 즉, 예를 들어 428L/434S는 M428L/N434S 등과 동일한 Fc 변이체이라는 점에 주목해야 한다. 항체와 관련하여 본 발명에서 논의된 모든 위치에 대하여, 달리 언급되지 않는 한, 아미노산 위치 넘버링은 EU 인덱스에 따른다. EU 인덱스, 또는 Kabat 또는 EU 넘버링 체계에서와 같은 EU 인덱스는 EU 항체의 넘버링을 나타낸다(문헌[Edelman et al., 1969, Proc Natl Acad Sci USA 63: 78-85](이는 그 전문이 본원에 참조로서 인용됨)). 이러한 변형은 부가, 결실 또는 치환일 수 있다. 치환은 자연

발생 아미노산, 및 일부 경우에 합성 아미노산을 포함할 수 있다. 이의 예에는, 미국 특허 제6,586,207호; WO 98/48032; WO 03/073238; US2004-0214988A1; WO 05/35727A2; WO 05/74524A2; 문헌[J. W. Chin et al., (2002), Journal of the American Chemical Society 124:9026-9027]; 문헌[J. W. Chin, & P. G. Schultz, (2002), ChemBioChem 11:1135-1137]; 문헌[J. W. Chin, et al., (2002), PNAS United States of America 99:11020-11024]; 및 문헌[L. Wang, & P. G. Schultz, (2002), Chem. 1-10]이 포함되며, 이들은 모두 그 전문이 본원에 참조로서 인용된다.

- [0071] 본원에 사용된 "단백질"이란, 적어도 2개의 공유결합으로 부착된 아미노산을 의미하며, 이에에는 단백질, 폴리펩타이드, 올리고펩타이드 및 펩타이드가 포함된다.
- [0072] 본원에 사용된 "잔기"란, 단백질 및 이의 관련 아미노산 정체의 위치를 의미한다. 예를 들어, 297번 아스파라긴(Asn297 또는 N297로도 지칭됨)은 인간 항체 IgG1에서 297번 위치의 잔기이다.
- [0073] 본원에 사용된 "Fab" 또는 "Fab 영역"이란, VH, CH1, VL 및 CL 면역글로불린 도메인을 포함하는 폴리펩타이드를 의미한다. Fab은 단리된 이러한 영역, 또는 전장 항체, 항체 단편 또는 Fab 융합 단백질의 맥락에서의 이러한 영역을 의미할 수 있다.
- [0074] 본원에 사용된 "Fv" 또는 "Fv 단편" 또는 "FV 영역"이란, 단일 항체의 VL 도메인 및 VH 도메인을 포함하는 폴리펩타이드를 의미한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 이는 일반적으로 2개의 사슬로 이루어져 있거나, (일반적으로 본원에 논의된 바와 같은 링커를 이용하여) 조합되어 scFv를 형성할 수 있다.
- [0075] 본원에서 "단일 사슬 Fv" 또는 "scFv"란, 일반적으로 본원에 논의된 바와 같은 scFv 링커를 사용하여 scFv 또는 scFv 도메인을 형성하는, 가변 경쇄 도메인에 공유결합으로 부착된 가변 중쇄 도메인을 의미한다. ScFv 도메인은 N 말단에서 C 말단으로의 배향(VH-링커-VL 또는 VL-링커-VH)으로 있을 수 있다.
- [0076] 본원에 사용된 "IgG 서브클래스 변형" 또는 "아이소타입(isotype) 변형"이란, 하나의 IgG 아이소타입의 하나의 아미노산을 상이한 정렬된 IgG 아이소타입의 상응하는 아미노산으로 전환시키는 아미노산 변형을 의미한다. 예를 들어, EU 296번 위치에 IgG1은 티로신을 포함하고 IgG2는 페닐알라닌을 포함하기 때문에, IgG2에서의 F296Y 치환은 IgG 서브클래스 변형으로 간주된다.
- [0077] 본원에 사용된 "비(非)자연 발생 변형"이란, 아이소타입이 아닌 아미노산 변형을 의미한다. 예를 들어, IgG 중 어느 것도 434번 위치에 세린을 포함하지 않기 때문에, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 (또는 이들의 혼성체)에서의 434S 치환은 비자연 발생 변형으로 간주된다.
- [0078] 본원에 사용된 "아미노산" 및 "아미노산 정체"란, DNA 및 RNA에 의해 코딩되는 20개의 자연 발생 아미노산 중 하나를 의미한다.
- [0079] 본원에 사용된 "효과기 기능"이란, 항체 Fc 영역과 Fc 수용체 또는 리간드의 상호작용으로부터 유도된 생화학적 사건을 의미한다. 효과기 기능에는, 비제한적으로, ADCC, ADCP 및 CDC가 포함된다.
- [0080] 본원에 사용된 "Fc 감마 수용체", "Fc γ R" 또는 "Fc감마R"이란, IgG 항체 Fc 영역에 결합하고 Fc γ R 유전자에 의해 인코딩되는 단백질 패밀리의 임의의 구성원을 의미한다. 인간에서, 이러한 패밀리에는, 비제한적으로, 동형(isoform) Fc γ RIa, Fc γ RIb 및 Fc γ RIc를 포함하는 Fc γ RI(CD64); 동형 Fc γ RIIa(알로타입 H131 및 R131을 포함함), Fc γ RIIb(Fc γ RIIb-1 및 Fc γ RIIb-2를 포함함) 및 Fc γ RIIc를 포함하는 Fc γ RII(CD32); 및 동형 Fc γ RIIIa(알로타입 V158 및 F158을 포함함) 및 Fc γ RIIIb(알로타입 Fc γ RIIb-NA1 및 Fc γ RIIb-NA2를 포함함)를 포함하는 Fc γ RIII(CD16)(문헌[Jefferis et al., 2002, Immunol Lett 82:57-65](이는 그 전문이 본원에 참조로서 인용됨)), 및 임의의 발견되지 않은 인간 Fc γ R 또는 Fc γ R 동형 또는 알로타입이 포함된다.
- [0081] 본원에 사용된 "FcRn" 또는 "신생아 Fc 수용체"란, IgG 항체 Fc 영역에 결합하고 적어도 부분적으로 FcRn 유전자에 의해 인코딩되는 단백질을 의미한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 기능성 FcRn 단백질은 종종 중쇄 및 경쇄로 지칭되는 2개의 폴리펩타이드를 포함한다. 여기서 경쇄는 베타-2-마이크로글로불린이고, 중쇄는 FcRn 유전자에 의해 인코딩된다. 본원에서 달리 언급되지 않는 한, FcRn 또는 FcRn 단백질은 FcRn 중쇄와 베타-2-마이크로글로불린의 복합체를 나타낸다. 다양한 FcRn 변이체는 FcRn 수용체에 대한 결합을 증가시키고, 일부 경우에서 혈청 반감기를 증가시키는 데 사용될 수 있다. 일반적으로, 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 Fc 단량체는 FcRn 수용체에 대한 결합을 유지한다(하기 언급되는 바와 같이, FcRn 수용체에 대한 결합을 증가시키는 아미노산 변이체를 포함할 수 있음).
- [0082] 본원에 사용된 "모 폴리펩타이드"란, 변이체를 생성하기 위해 후속으로 변형되는 출발 폴리펩타이드를

의미한다. 모 폴리펩타이드는 자연 발생 폴리펩타이드, 또는 자연 발생 폴리펩타이드의 변이체 또는 조작된 버전일 수 있다. 모 폴리펩타이드는 폴리펩타이드 자체, 모 폴리펩타이드를 포함하는 조성물, 또는 이를 인코딩하는 아미노산 서열을 나타낼 수 있다.

[0083] 본원에 사용된 "Fc" 또는 "Fc 영역" 또는 "Fc 도메인"이란, 항체의 불변 영역을 포함하며, 제1 불변 영역 면역글로불린 도메인(예를 들어, CH1)을 제외한, 일부 경우에는 힌지의 일부를 제외한 폴리펩타이드를 의미한다. IgG의 경우, Fc 도메인은 면역글로불린 도메인 CH2 및 CH3(C_γ2 및 C_γ3), 및 CH1(C_γ1)과 CH2(C_γ2) 사이의 하부 힌지 영역을 포함한다. 따라서, 일부 경우에, Fc 도메인은, N-말단에서 C-말단으로, CH2-CH3 및 힌지-CH2-CH3을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 도메인은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4에서 유래된 것이며, 여기서 IgG1 힌지-CH2-CH3 및 IgG4 힌지-CH2-CH3이 특히 다수의 구현예에서 사용된다. 또한, 특정 구현예에서, Fc 도메인은 인간 IgG1 Fc 도메인이고, 힌지는 C220S 아미노산 치환을 포함한다. 나아가, 일부 구현예에서, Fc 도메인은 인간 IgG4 Fc 도메인이고, 힌지는 S228P 아미노산 치환을 포함한다. Fc 영역의 경계는 달라질 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 통상적으로 이의 카르복실 말단에 잔기 C226 또는 P230을 포함하는 것으로 정의되며, 여기서 넘버링은 Kabat에서와 같이 EU 인덱스에 따른다. 따라서, IgG의 맥락에서 "CH" 도메인은 다음과 같다: "CH1"은 Kabat에서와 같이 EU 인덱스에 따라 118번 내지 215번 위치를 나타낸다. "힌지"는 Kabat에서와 같이 EU 인덱스에 따라 216번 내지 230번 위치를 나타낸다. "CH2"는 Kabat에서와 같이 EU 인덱스에 따라 231번 내지 340번 위치를 나타내고, "CH3"은 Kabat에서와 같이 EU 인덱스에 따라 341번 내지 447번 위치를 나타낸다. 따라서, "Fc 도메인"은 -CH2-CH3 도메인 및 선택적으로 힌지 도메인을 포함한다(힌지-CH2-CH3).

[0084] 당업자가 이해하는 바와 같이, 중쇄 불변 영역 도메인의 정확한 넘버링 및 배치는 상이한 넘버링 시스템들 간에 상이할 수 있다. EU 및 Kabat에 따른 중쇄 불변 영역 넘버링의 유용한 비교는 문헌[Edelman et al., 1969, Proc Natl Acad Sci USA 63:78-85], 및 문헌[Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., United States Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda](이들은 그 전문이 본원에 참조로서 인용됨)를 참조한다.

표 1

표 1

	EU 넘버링	Kabat 넘버링
CH1	118-215	114-223
힌지	216-230	226-243
CH2	231-340	244-360
CH3	341-447	361-478

[0085]

[0086] 본원의 구현예에서, scFv 또는 IL-15 복합체가 Fc 도메인에 부착되는 경우, 도메인 링커, 예를 들어 도 8에 도시된 바와 같은 힌지 도메인을 통해 Fc 도메인에 부착되는 것은 scFv, IL-15 또는 IL-15R α 구조체의 C-말단이다. 일부 구현예에서, 하기에 보다 충분히 기재되어 있는 바와 같이, 예를 들어 하나 이상의 Fc γ R 수용체 또는 FcRn 수용체에 대한 결합을 변경시키고, 본원에 개괄된 바와 같이 이중이량체의 형성 및 정제를 가능하게 하기 위해 Fc 영역에 대한 아미노산 변형이 이루어진다.

[0087] 본원에서 "중쇄 불변 영역"이란, 항체의 CH1-힌지-CH2-CH3 부분을 의미한다.

[0088] 본원에서 "Fc 융합 단백질" 또는 "면역부착소(immunoadhesin)"란, 본원에 기재된 바와 같이, 일반적으로 IL-15 및/또는 IL-15R과 같은 상이한 단백질에 (선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커 모이어티를 통해) 연결되는 Fc 영역을 포함하는 단백질을 의미한다. 일부 경우에서, 2개의 Fc 융합 단백질은 동종이량체 Fc 융합 단백질 또는 이중이량체 융합 단백질을 형성할 수 있으며, 여기서 후자가 바람직하다. 일부 경우에, 이중이량체 융합 단백질 중 하나의 단량체는 Fc 도메인 단독(예를 들어, 빈(empty) Fc 도메인)을 포함하고, 다른 하나의 단량체는 변이체 Fc 도메인과, 수용체, 리간드 또는 다른 결합 파트너와 같은 단백질 도메인을 포함하는 Fc 융합체이다.

[0089] 본원에 사용된 "위치"란, 단백질 서열 내 위치를 의미한다. 위치는 순차적으로, 또는 확립된 형식, 예를 들어

항체 넘버링에 대한 EU 인덱스에 따라 넘버링될 수 있다.

- [0090] 본 발명의 이중이량체 항체의 단량체의 맥락에서 "가닥 배열(strandedness)"이란, "매칭"되는 DNA의 2개의 가닥과 유사하게, 이중이량체화 변이체가 이중이량체를 형성하기 위해 "매칭"되는 능력을 보존하도록 각각의 단량체에 혼입됨을 의미한다. 예를 들어, 일부 pI 변이체가 단량체 A로 조작되는 경우(예를 들어, pI를 더 높게 만드는 경우), 또한 이용될 수 있는 "전하 쌍"인 입체 변이체는 pI 변이체를 방해하지 않으며, 예를 들어 pI를 더 높게 만드는 전하 변이체는 두 가지 기능을 모두 보존하기 위해 동일한 "가닥" 또는 "단량체"에 배치된다. 유사하게는, 하기에 보다 충분히 개괄되는 바와 같이 세트의 쌍으로 된 "비대칭" 변이체의 경우, 당업자는, pI 분리가 비대칭체의 pI를 사용하여 최대화되도록, 한 쌍의 세트를 포함하는 어떠한 가닥 또는 단량체가 들어갈 것인지를 결정하는 데 pI를 고려할 것이다.
- [0091] 본원에 사용된 "표적세포"란, 표적 항원을 발현하는 세포, 이 경우 TIM-3을 의미한다.
- [0092] 본원에서 사용된 "가변 영역"이란, 카파, 람다 및 중쇄 면역글로불린 유전자 좌위를 각각 구성하는 V_K , V_L 및/또는 V_H 유전자 중 임의의 것에 의해 실질적으로 인코딩되는 하나 이상의 Ig 도메인을 포함하는 면역글로불린의 영역을 의미한다.
- [0093] 본원에서 "야생형 또는 WT"란, 대립유전자 변이를 포함하는, 자연에서 발견되는 아미노산 서열 또는 뉴클레오타이드 서열을 의미한다. WT 단백질은 의도적으로 변형되지 않은 아미노산 서열 또는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다.
- [0094] 본 발명의 TIM-3 표적화 이중이량체 단백질은 일반적으로 단리되거나 재조합된다. 본원에 개시된 다양한 폴리펩타이드를 기재하는 데 사용될 때 "단리된"은, 발현된 세포 또는 세포 배양물로부터 식별되고, 분리 및/또는 회수된 폴리펩타이드를 의미한다. 통상적으로, 단리된 폴리펩타이드는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다. "단리된 단백질"은 상이한 결합 특이성을 갖는 다른 단백질이 실질적으로 없는 단백질을 나타낸다. "재조합"은 외인성 숙주세포에서 재조합 핵산 기법을 이용하여 단백질이 생성되는 것을 의미한다.
- [0095] 단백질 서열에 대한 "아미노산 서열 동일성 백분율(%)"은 서열을 정렬하고, 필요한 경우 갭을 도입하여 최대 서열 동일성%를 달성하고, 임의의 보존적 치환을 서열 동일성의 일부로서 간주하지 않은 후, 특정(모) 서열의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 내 아미노산 잔기의 백분율(%)로 정의된다. 아미노산 서열 동일성%를 결정하기 위한 정렬은, 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업계의 기술에 속하는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업자는, 비교되는 서열의 전체 길이에 대하여 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 정렬 측정을 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다. 하나의 특정한 프로그램은 미국 특허출원공개 제20160244525호의 단락 [0279] 내지 [0280]에 개괄된 ALIGN-2 프로그램이며, 상기 문헌은 본원에 참조로서 인용된다.
- [0096] 본 발명의 아미노산 서열("발명 서열")과 모 아미노산 서열 사이의 동일성 정도는, 2개 서열의 정렬에서 정확한 매칭의 수를, "발명 서열"의 길이 또는 모 서열의 길이(어느 것이든 가장 짧은 쪽)로 나눈 값으로 계산된다. 결과는 동일성%로 표현된다.
- [0097] 일부 구현예에서, 2개 이상의 아미노산 서열은 적어도 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 동일하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 아미노산 서열은 적어도 95%, 97%, 98%, 99% 또는 심지어 100% 동일하다.
- [0098] 특정 항원 또는 에피토프(이 경우, 인간 TIM-3)에 대해 "특이적으로 결합하는" 또는 "특이적으로 결합한다" 또는 "특이적인"은, 비특이적 상호작용과 측정 가능하게 상이한 결합을 의미한다. 특이적 결합은, 예를 들어 분자의 결합을 일반적으로 결합 활성을 갖지 않는 유사한 구조의 분자인 대조군 분자의 결합과 비교하여 결합함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 특이적 결합은 표적과 유사한 대조군 분자와의 경쟁에 의해 측정될 수 있다.
- [0099] 특정 항원 또는 에피토프에 대한 특이적 결합은, 예를 들어 항체가 항원 또는 에피토프에 대하여, 적어도 약 10^{-4} M, 적어도 약 10^{-5} M, 적어도 약 10^{-6} M, 적어도 약 10^{-7} M, 적어도 약 10^{-8} M, 적어도 약 10^{-9} M, 대안적으로 적어도 약 10^{-10} M, 적어도 약 10^{-11} M, 적어도 약 10^{-12} M 또는 그 이상의 KD를 갖는 것으로 나타날 수 있으며, 여기서 KD는 특정 항체-항원 상호작용의 해리 속도를 나타낸다. 전형적으로, 항원에 특이적으로 결합하는 항체는 항원 또는 에피토프에 비해 대조군 분자에 대하여 20배, 50배, 100배, 500배, 1000배, 5,000배, 10,000배 또는 그 이상의 KD를 가질 것이다.
- [0100] 또한, 특정 항원 또는 에피토프에 대한 특이적 결합은, 예를 들어 항체가 대조군에 비해 에피토프에 대하여 적

어도 20배, 50배, 100배, 500배, 1000배, 5,000배, 10,000배 또는 그 이상의 항원 또는 에피토프에 대한 KA 또는 Ka를 갖는 것으로 나타날 수 있으며, 여기서 KA 또는 Ka는 특정 항체-항원 상호작용의 해리 속도를 나타낸다. 결합 친화성은 일반적으로 Biacore 검정을 사용하여 측정된다.

[0101] II. 도입

[0102] 본 발명은 한쪽에 IL-15 복합체 및 다른 한쪽에 항-인간 TIM-3 항원 결합 도메인을 함유하는 이중이량체 융합 단백질을 제공한다. 따라서, 본 발명의 이중이량체 융합 단백질은 체크포인트 TIM-3 항원에 결합할 수 있고, 공통 감마 사슬(γ c; CD132) 및/또는 IL-2 수용체 β -사슬(IL-2R β ; CD122)과 복합체를 형성할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 이중이량체 융합 단백질은 IL-15/IL-15R α (스시) 구성요소(일반적으로 "IL-15 복합체"로 지칭됨), 융합 단백질을 TIM-3을 발현하는 세포에 제공함으로써 "표적화" 모이어티로서 작용하는 항-TIM-3 ABD 구성요소, 및 Fc 구성요소의 세 가지 기능성 구성요소를 가지며, 이들은 각각 상이한 형태를 취할 수 있고, 임의의 입체구조로 다른 구성요소와 조합될 수 있다.

[0103] 일반적으로, 본원에 보다 충분히 기재된 바와 같이, 본 발명의 융합 단백질은 항체 Fc 도메인의 회합을 기반으로 하는 이중이량체 단백질이다. 즉, 동종이량체보다 이중이량체의 형성이 선호되도록 조작된 두 가지 상이한 변이체 Fc 도메인을 사용하면, 이중이량체 단백질이 형성된다. 이러한 경우, 상기 변이체 Fc 도메인 중 하나는 IL-15/RA 복합체에 융합되고, 다른 하나는 본원에 보다 충분히 개괄된 바와 같은 TIM-3 ABD이다. 선택적 pI 변이체를 포함시키면, 이중이량체는 동종이량체로부터 더 용이하게 정제될 수 있다. 또한, 절제 변이체의 포함은 Fc 도메인의 효과기 기능을 제거한다.

[0104] A. IL-15/IL-15R α (스시) 도메인

[0105] 도면에 제시된 바와 같이, IL-15 복합체는 몇 가지 형태를 취할 수 있다. 상기 언급된 바와 같이, IL-15 단백질 자체는 IL-15R α 단백질과 복합체를 형성할 때 덜 안정하다. 당업계에 공지된 바와 같이, IL-15R α 단백질은 IL-15 결합 활성을 보유하는 수용체의 가장 짧은 영역인 "스시 도메인"을 함유한다. 따라서, 전체 IL-15R α 단백질을 포함하는 이중이량체 융합 단백질이 만들어질 수 있지만, 본원의 바람직한 구현에는 스시 도메인만을 사용하는 복합체를 포함하며, 이의 서열은 도면에 제시되어 있다.

[0106] 따라서, IL-15 복합체는 일반적으로 IL-15 단백질 및 IL-15R α 의 스시 도메인을 포함한다(전장 서열이 사용된다고 달리 언급되지 않는 한, "IL-15R α ", "IL-15R α (스시)", "IL-15RA" 및 "스시"는 명세서 전반에 걸쳐 상호교환적으로 사용됨).

[0107] 중요하게는, IL-15 구성요소는 일반적으로 이의 역가가 감소되도록 조작된다. 다수의 구현예에서, 야생형 IL-15는 너무 강력하여, 바람직하지 않은 독성을 유발할 수 있다. 따라서, IL-15 복합체의 IL-15 구성요소는 활성을 감소시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 가질 수 있다. 다양한 아미노산 치환이 만들어지고(도 19 참조), 시험되었다(도 20 참조). 일부 구현예에서 특히 관심있는 것은, 이중 변이체인 N4D/N65D 또는 D30N/N65D, 또는 삼중 변이체인 D30N/E64Q/N65D이다.

[0108] 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 융합 단백질은 IL-15/IL-15 수용체 알파(IL-15R α)-Fc 융합 단백질을 포함하며; 이는 2017년 10월 16일자 출원된 US2018/0118828, 2016년 10월 14일자 출원된 미국 특허출원 제62/408,655호, 2016년 11월1일자 출원된 미국 특허출원 제62/416,087호, 2017년 1월 6일자 출원된 미국 특허출원 제62/443,465호, 2017년 3월 28일자 출원된 미국 특허출원 제62/477,926호, 및 2018년 4월 18일자 출원된 미국 특허출원 제62/659,571호에 기재되어 있으며, 상기 문헌들은 그 전문이, 특히 그 안에 개괄된 서열이 본원에 참조로서 인용된다. 일부 경우에, IL-15 단백질 도메인과 IL-15 수용체 알파(IL-15R α) 단백질 도메인은 상이한 배향으로 존재한다. IL-15/IL-15R α -Fc 융합 단백질의 예시적인 구현예는, 예를 들어 US2018/0118828에 기재된 바와 같이 XENP21480(사슬 1; 도 64a), XENP22022(사슬 1, 도 64d), XENP22112(사슬 1 및 사슬 3; 도 64e), XENP22641(사슬 2 및 사슬 4; 도 64f), XENP22642(사슬 1 및 사슬 4; 도 64h) 및 XENP22644(사슬 1 및 사슬 4; 도 64i)에 제시되어 있다.

[0109] 1. IL-15 변이체

[0110] 일부 구현예에서, 인간 IL-15 단백질은 도 2에 제시된 바와 같이 NCBI 기준 서열번호 NP_000576.1에 기재된 아미노산 서열을 갖는다. 일부 경우에, 인간 IL-15의 코딩 서열은 NCBI 기준 서열번호 NM_000585에 기재되어 있다. 본원에 개괄된 Fc 융합 이중이량체 단백질의 예시적인 IL-15 단백질은 서열번호 2의 아미노산 서열 또는 서열번호 1의 49번 내지 162번의 아미노산을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, IL-15 단백질은 서열번호 2와 적어도 90%, 예를 들어 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 갖는다. 일

부 구현예에서, IL-15 단백질은 아미노산 치환 N72D를 갖는 것을 제외하고는, 서열번호 2에 기재되어 있는 아미노산 서열을 갖는다. 다른 구현예에서, IL-15 단백질은 C42S, L45C, Q48C, V49C, L52C, E53C, E87C 및 E89C로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 제외하고는, 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는다. 일부 양태에서, IL-15 단백질은 N1D, N4D, D8N, D30N, D61N, E64Q, N65D 및 Q108E로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는다. 다른 구현예에서, 아미노산 치환은 N4D/N65D 또는 D30N/N65D이다. 일부 구현예에서, 아미노산 치환은 Q108E이다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 N65D이다. 다른 구현예에서, 아미노산 치환은 D30N/E64Q/N65D이다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 N65D이다. 일부 경우에, 아미노산 치환은 N1D/N65D이다. 일부 경우에, 아미노산 치환은 D30N/N65D이다. 선택적으로, IL-15 단백질은 또한 N72D 치환을 갖는다. Fc 융합 단백질의 IL-15 단백질은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 또는 9개의 아미노산 치환을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, Fc 융합 단백질의 IL-15 단백질은 D30N 치환을 갖는다. 일부 구현예에서, Fc 융합 단백질의 IL-15 단백질은 N65D 치환을 갖는다. 일부 구현예에서, Fc 융합 단백질의 IL-15 단백질은 IL-15:CD132 인터페이스에 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 Fc 융합 단백질은 NK세포 및 CD8⁺ T세포의 증식을 유도한다.

[0111] 일부 구현예에서, 인간 IL-15 수용체 알파(IL-15R α) 단백질은 NCBI 기준 서열번호 NP_002180.1 또는 서열번호 3에 기재된 아미노산 서열을 갖는다. 일부 경우에, 인간 IL-15R α 의 코딩 서열은 NCBI 기준 서열번호 NM_002189.3에 기재되어 있다. 본원에 개괄된 Fc 융합 이중이량체 단백질의 예시적인 IL-15R α 단백질은 서열번호 3의 스시 도메인(예를 들어, 서열번호 3의 31번 내지 95번의 아미노산), 또는 다르게 말하면 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, IL-15R α 단백질은 서열번호 4의 아미노산 서열, 및 D96, P97, A98, D96/P97, D96/C97, D96/P97/A98, D96/P97/C98 및 D96/C97/A98로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노산 삽입을 가지며, 여기서 아미노산 위치는 전장 인간 IL-15R α 단백질 또는 서열번호 3을 기준으로 한 것이다. 예를 들어, D(예를 들어, Asp), P(예를 들어, Pro), A(예를 들어, Ala), DP(예를 들어, Asp-Pro), DC(예를 들어, Asp-Cys), DPA(예를 들어, Asp-Pro-Ala), DPC(예를 들어, Asp-Pro-Cys) 또는 DCA(예를 들어, Asp-Cys-Ala)와 같은 아미노산(들)이 서열번호 4의 IL-15R α 단백질의 C-말단에 부가될 수 있다. 일부 구현예에서, IL-15R α 단백질은 서열번호 4의 아미노산 서열, 및 K34C, A37C, G38C, S40C 및 L42C로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환을 가지며, 여기서 아미노산 위치는 서열번호 4를 기준으로 한 것이다. IL-15R α 단백질은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 또는 그 이상의 아미노산 돌연변이(예를 들어, 치환, 삽입 및/또는 결실)를 가질 수 있다.

[0112] 2. IL-15/R α 복합체

[0113] 본원에 개괄된 바와 같이, IL-15 변이체 및 스시 도메인은 적어도 3가지 상이한 방식으로 복합체화될 수 있다.

[0114] 일부 구현예에서, 도 21b에 제시된 바와 같이, IL-15 단백질과 IL-15R α (스시)는 공유결합으로 부착되는 것이 아니라, 규칙적인 리간드-리간드 상호작용을 통해 자가 조립된다. 본원에 보다 충분히 기재된 바와 같이, 이는 (일반적으로 선택적 도메인 링커를 사용하여) Fc 도메인에 공유결합으로 연결된 스시 도메인 또는 IL-15 도메인 일 수 있다. 다시 말하면, 이러한 구현예에서 특히 사용되는 것은, 야생형 스시 도메인과 함께 사용되는, 이중 변이체인 N4D/N65D 또는 D30N/N65D, 또는 삼중 변이체인 D30N/E64Q/N65D이다.

[0115] 대안적인 구현예에서, 변이체 IL-15는 도 21d에 제시된 바와 같이 공유결합으로 부착되도록 도메인 링커를 사용하여 스시 도메인에 복합체화될 수 있으며; 상기 도면에는 스시 도메인이 N-말단 도메인으로 도시되어 있지만, 이는 역전될 수 있다. 다시 말하면, 이러한 구현예에서 특히 사용되는 것은, 야생형 스시 도메인과 함께 사용되는, 이중 변이체인 N4D/N65D 또는 D30N/N65D, 또는 삼중 변이체인 D30N/E64Q/N65D이다.

[0116] 대안적으로, IL-15 및 스시 도메인은 각각 일반적으로 도 21c에 제시된 바와 같이 다이설파이드 결합을 형성하여 복합체를 형성하는 시스테인 아미노산을 함유하도록 조작될 수 있으며, 다시 말하면, IL-15 도메인 또는 스시 도메인은 (선택적 도메인 링커를 사용하여) Fc 도메인에 공유결합으로 부착된다. 다시 말하면, 이러한 구현예에서 특히 사용되는 것은, 시스테인을 제공하기 위해 또한 아미노산 치환을 포함하는 스시 도메인과 함께 사용되는, 이중 변이체인 N4D/N65D 또는 D30N/N65D(추가로 시스테인에 대한 아미노산 치환을 포함함), 또는 삼중 변이체인 D30N/E64Q/N65D(추가로 시스테인에 대한 아미노산 치환을 포함함)이다.

[0117] 추가의 특정 구현예가 하기에 개괄된다.

[0118] B. 항-TIM-3 구성요소

- [0119] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 이중이량체 융합 단백질은 일부 항체 구성요소를 포함한다.
- [0120] 전형적인 항체 구조 단위는 전형적으로 사량체를 포함한다. 각각의 사량체는 전형적으로 2개의 동일한 폴리펩타이드 사슬의 쌍으로 구성되어 있으며, 각각의 쌍은 하나의 "경쇄"(전형적으로 분자량이 약 25 kDa임)와 하나의 "중쇄"(전형적으로 분자량이 약 50 내지 70 kDa임)를 갖는다. 인간 경쇄는 카파 경쇄와 람다 경쇄로 분류된다. 본 발명은, 비제한적으로, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하여 몇 가지 서브클래스를 갖는, 일반적으로 IgG 클래스를 기반으로 하는 항체 또는 항체 단편(항체 단량체)에 관한 것이다. 일반적으로, IgG1, IgG2 및 IgG4가 IgG3보다 자주 사용된다. IgG1이 356(D 또는 E) 및 358(L 또는 M)에서 다형성을 갖는 상이한 알로타입을 갖는다는 점에 주목해야 한다. 본원에 도시된 서열은 356D/358M 알로타입을 사용하지만, 다른 알로타입도 본원에 포함된다. 즉, 본원에 포함된 IgG1 Fc 도메인을 포함하는 임의의 서열은 356D/358M 알로타입 대신 356E/358L을 가질 수 있다.
- [0121] 또한, 본원의 다수의 단량체 서열은 다이설파이드 형성을 감소시키기 위해 220번 위치에서 세린으로 대체되는 적어도 하나의 시스테인을 갖는다. 대체된 이러한 시스테인(C220S) 중 하나 또는 둘 모두는 특히 본원의 서열 내에 포함된다.
- [0122] 따라서, 본원에 사용된 "아이소타입"은 이들의 불변 영역의 화학적 및 항원적 특징에 의해 정의된 면역글로불린의 임의의 서브클래스를 의미한다.
- [0123] 각 사슬의 아미노-말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100개 내지 110개 또는 그 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함하며, 이는 일반적으로 당업계 및 본원에서 "Fv 도메인"또는 "Fv 영역"으로 지칭된다. 가변 영역에서, 중쇄 및 경쇄의 V 도메인 각각에 대하여 3개의 루프가 모여서 항원 결합 부위를 형성한다. 각각의 루프는 아미노산 서열의 변화가 가장 유의한, 상보성 결정 영역(이하, "CDR"로 지칭됨)으로 지칭된다. "가변"은, 가변 영역의 특정 분절이 항체들 간 서열에서 광범위하게 상이하다는 사실을 나타낸다. 가변 영역 내 가변성은 균일하게 분포되어 있지 않다. 대신, V 영역은 각각 9개 내지 15개의 아미노산 또는 그 이상의 길이인 "초가변 영역"으로 불리는 극심한 가변성의 더 짧은 영역에 의해 분리된, 15개 내지 30개 아미노산의 프레임워크 영역(FR)으로 불리는 비교적 불변의 스트레치로 이루어진다.
- [0124] 각각의 VH 및 VL은 다음의 순서로 아미노-말단에서 카르복시-말단으로 배열된, 3개의 초가변 영역("상보성 결정 영역", "CDR") 및 4개의 FR로 구성된다: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4.
- [0125] 초가변 영역은 일반적으로 경쇄 가변 영역에서 약 24번 내지 34번(LCDR1; "L"은 경쇄를 나타냄), 50번 내지 56번(LCDR2) 및 89번 내지 97번(LCDR3)의 아미노산 잔기로부터의 아미노산 잔기, 및 중쇄 가변 영역에서 약 31번 내지 35B번(HCDR1; "H"는 중쇄를 나타냄), 50번 내지 65번(HCDR2) 및 95번 내지 102번(HCDR3)의 아미노산 잔기로부터의 아미노산 잔기(문헌[Kabat et al., SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]) 및/또는 초가변 루프를 형성하는 잔기(예를 들어, 경쇄 가변 영역에서 26번 내지 32번(LCDR1), 50번 내지 52번(LCDR2) 및 91번 내지 96번(LCDR3)의 잔기, 및 중쇄 가변 영역에서 26번 내지 32번(HCDR1), 53번 내지 55번(HCDR2) 및 96번 내지 101번(HCDR3))의 잔기(문헌[Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917])를 포함한다. 본 발명의 특정 CDR이 하기에 기재된다.
- [0126] 당업자가 이해하는 바와 같이, CDR의 정확한 넘버링 및 배치는 상이한 넘버링 시스템들 간에 상이할 수 있다. 하지만, 가변 중쇄 서열 및/또는 가변 경쇄 서열의 개시내용이 관련된(고유한) CDR의 개시내용을 포함한다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 각각의 가변 중쇄 영역의 개시내용은 vhCDR(예를 들어, vhCDR1, vhCDR2 및 vhCDR3)의 개시내용이며, 각각의 가변 경쇄 영역의 개시내용은 vlCDR(예를 들어, vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3)의 개시내용이다.
- [0127] CDR 넘버링의 유용한 비교는 문헌[Lafranc et al., Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77 (2003)]를 참조한다.

표 2

표 2

	Kabat+ Chothia	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact	Xencor
vhCDR1	26-35	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35	27-35
vhCDR2	50-65	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58	54-61
vhCDR3	95-102	105-117	95-102	95-102	95-102	93-101	103-116
vlCDR1	24-34	27-38	24-34	24-34	24-34	30-36	27-38
vlCDR2	50-56	56-65	50-56	50-56	50-56	46-55	56-62
vlCDR3	89-97	105-117	89-97	89-97	89-97	89-96	97-105

[0128]

[0129]

본 명세서 전반에 걸쳐, Kabat 넘버링 시스템은 일반적으로 가변 도메인의 잔기(대략, 경쇄 가변 영역의 1번 내지 107번 잔기 및 중쇄 가변 영역의 1번 내지 113번 잔기)를 언급할 때 사용되고, EU 넘버링 시스템은 Fc 영역에 대하여 사용된다(예를 들어, 상기 Kabat 등의 문헌(1991) 참조).

[0130]

본 발명은 다수의 상이한 CDR 세트를 제공한다. 이러한 경우에, "완전 CDR 세트"는 3개의 가변 경쇄 CDR 및 3개의 가변 중쇄 CDR, 예를 들어 vlCDR1, vlCDR2, vlCDR3, vhCDR1, vhCDR2 및 vhCDR3을 포함한다. 이들은 각각 더 큰 가변 경쇄 도메인 또는 가변 중쇄 도메인의 일부일 수 있다. 또한, 본원에 보다 충분히 개괄된 바와 같이, 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인은 중쇄 및 경쇄가 사용되는 경우(예를 들어, Fab이 사용되는 경우) 별개의 폴리펩타이드 사슬에 존재하거나, scFv 서열의 경우에는 단일 폴리펩타이드 사슬에 존재할 수 있다.

[0131]

CDR은 항원 결합, 또는 보다 구체적으로 항체의 에피토프 결합 부위의 형성에 기여한다. "에피토프"는 파라토프로 공지된 항체 분자의 가변 영역에서 특이적 항원 결합 부위와 상호작용하는 결정기를 나타낸다. 에피토프는 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 그룹이며, 통상적으로 특정한 구조 특징 및 특정한 전하 특징을 갖는다. 단일 항원은 하나 초과와 에피토프를 가질 수 있다.

[0132]

에피토프는 결합에 직접 관여하는 아미노산 잔기(에피토프의 면역우세 구성요소로도 불림) 및 결합에 직접 관여하지 않는 다른 아미노산 잔기, 예컨대 특이적인 항원 결합 펩타이드에 의해 효과적으로 차단되는 아미노산 잔기(즉, 상기 아미노산 잔기는 특이적인 항원 결합 펩타이드의 풋프린트 내에 있음)를 포함할 수 있다.

[0133]

에피토프는 입체구조 또는 선형일 수 있다. 입체구조 에피토프는 선형 폴리펩타이드 사슬의 상이한 분절로부터 공간적으로 병치된 아미노산에 의해 생성된다. 선형 에피토프는 폴리펩타이드 사슬의 인접한 아미노산 잔기에 의해 생성된 것이다. 입체구조 및 비(非)입체구조 에피토프는, 변성 용매의 존재 하에서 비입체구조 에피토프에 대한 결합이 아닌 입체구조 에피토프에 대한 결합이 손실된다는 점에서 구별될 수 있다.

[0134]

에피토프는 전형적으로 고유한 공간 입체구조에서 적어도 3개, 보다 일반적으로 적어도 5개, 또는 8개 내지 10개의 아미노산을 포함한다. 동일한 에피토프를 인식하는 항체는 단순한 면역검정에서 입증될 수 있는데, 이는 표적 항원에 대한 또 다른 항체의 결합을 차단하는 하나의 항체의 능력, 예를 들어 "비닝(binning)"을 보여준다. 하기에 개괄되는 바와 같이, 본 발명은 본원에 열거된 항원 결합 도메인 및 항체를 포함할 뿐 아니라, 열거된 항원 결합 도메인에 의해 결합된 에피토프와의 결합에서 경쟁하는 것들을 포함한다.

[0135]

각 사슬의 카르복시-말단 부분은 주로 효과기 기능을 담당하는 불변 영역을 정의한다. Kabat 등은 중쇄 및 경쇄의 가변 영역의 수많은 1차 서열을 수집하였다. 서열의 보존 정도에 기반하여, 이들은 각각의 1차 서열을 CDR 및 프레임워크로 분류하고 이의 목록을 작성하였다(문헌[SEQUENCES OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th edition, NIH publication, No. 91-3242, E.A. Kabat et al.](이는 그 전문이 본원에 참조로서 인용됨) 참조).

[0136]

면역글로불린의 IgG 서브클래스에는, 중쇄에 몇몇 면역글로불린 도메인이 존재한다. 본원에서 "면역글로불린

(Ig) 도메인"이란, 별개의 3차 구조를 갖는 면역글로불린의 영역을 의미한다. 본 발명에서 관심있는 것은 불변 중쇄(CH) 도메인 및 힌지 도메인을 포함하는 중쇄 도메인이다. IgG 항체의 맥락에서, IgG 아이소타입은 각각 3개의 CH 영역을 갖는다. 따라서, IgG의 맥락에서 "CH" 도메인은 다음과 같다: "CH1"은 Kabat에서와 같이 EU 인덱스에 따라 118번 내지 220번 위치를 나타낸다. "CH2"는 Kabat에서와 같이 EU 인덱스에 따라 237번 내지 340번 위치를 나타내고, "CH3"은 Kabat에서와 같이 EU 인덱스에 따라 341번 내지 447번 위치를 나타낸다. 본원에 제시되고 하기에 기재되는 바와 같이, pI 변이체는 하기 논의되는 힌지 영역뿐 아니라 하나 이상의 CH 영역에 있을 수 있다.

[0137] 중쇄의 또 다른 유형의 Ig 도메인은 힌지 영역이다. 본원에서 "힌지" 또는 "힌지 영역" 또는 "항체 힌지 영역" 또는 "면역글로불린 힌지 영역"이란, 항체의 제1 불변 도메인과 제2 불변 도메인 사이에 아미노산을 포함하는 가요성 폴리펩타이드를 의미한다. 구조적으로, IgG CH1 도메인은 EU 220번 위치에서 종결되고, IgG CH2 도메인은 EU 237번 위치의 잔기에서 시작된다. 따라서, IgG의 경우, 항체 힌지는 본원에서 221번(IgG1에서 D221) 내지 236번(IgG1에서 G236) 위치를 포함하도록 정의되며, 여기서 넘버링은 Kabat에서와 같이 EU 인덱스에 따른다. 일부 구현예에서, 예를 들어 Fc 영역의 맥락에서, 하부 힌지가 포함되며, 여기서 "하부 힌지"는 일반적으로 226번 또는 230번 위치를 나타낸다. 본원에 언급된 바와 같이, pI 변이체는 또한 힌지 영역에서 만들어질 수 있다.

[0138] 경쇄는 일반적으로 2개의 도메인, 즉 가변 경쇄 도메인(경쇄 CDR을 함유하고, 가변 중쇄 도메인과 함께 Fv 영역을 형성함) 및 불변 경쇄 영역(중중 CL 또는 Cκ로 지칭됨)을 포함한다.

[0139] 본원에 개괄된 추가 치환을 위해 관심있는 또 다른 영역은 Fc 영역이다.

[0140] 따라서, 본원에 제공된 본 발명의 이중이량체 융합 단백질은 하나 이상의 항체 도메인을 포함한다. 본원에 기재되고 당업계에 공지된 바와 같이, 본원에 제공된 이중이량체 항체는 중쇄 및 경쇄 내에 상이한 도메인을 포함하며, 이들은 또한 중첩될 수 있다. 이러한 도메인에는, 비제한적으로, Fc 도메인, CH1 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인, 힌지 도메인, 중쇄 불변 도메인(CH1-힌지-Fc 도메인 또는 CH1-힌지-CH2-CH3), 가변 중쇄 도메인, 가변 경쇄 도메인, 경쇄 불변 도메인, Fab 도메인 및 scFv 도메인이 포함된다.

[0141] 일반적으로 본원에 개괄된 바와 같이, 본 발명의 이중이량체 단백질은 인간 TIM-3에 결합하는 하나 이상의 Fv를 포함한다. "A형 간염 바이러스 세포 수용체 2", "HAVCR2", "T세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 3", "TIM-3", "TIM3", "CD366"(예를 들어 Genebank 수탁번호 NM_032782 및 NP_116171 (인간))은, TIM 패밀리를 세포 표면 수용체 단백질에 속하는 면역 체크포인트를 나타낸다. PD-1 및 LAG-3과 함께, TIM-3은 CD8⁺ T세포 고갈을 매개한다. TIM-3 발현은 폐암, 위암, 두경부암, 신경초종, 흑색종 및 여포성 B세포 비호지킨림프종의 종양 침윤성 림프구에서 상향조절되며, 이는 암에서의 기능장애 CD8⁺ 및 Treg의 PD-1 경로와 상호작용할 수 있다. TIM-3에 대한 예시적인 서열은 도 3에 도시되어 있다.

[0142] 본 발명의 이중이량체 융합 단백질의 Fv 또는 항-TIM-3 구성요소(항-TIM-3 항원 결합 도메인 또는 TIM-3 ABD)는, 일반적으로 인간 TIM-3와 결합할 수 있는 Fv 도메인을 형성하는 6개 CDR의 세트 및/또는 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 본원에 기재된 바와 같이, 일반적으로 본원에 개괄된 바와 같이 scFv 또는 Fab을 사용함으로써 사용될 수 있는 다수의 상이한 형식이 존재한다.

[0143] 특정 구현예에서, 본 발명의 ABD는 특정 생식계열 중쇄 면역글로불린 유전자로부터의 프레임워크를 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 특정 생식계열 경쇄 면역글로불린 유전자로부터의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예를 들어, 이러한 ABD는 특정 생식계열 서열의 "산물"이거나 "이에서 유도된" 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 인간 ABD를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 인간 생식계열 면역글로불린 서열의 "산물"이거나 "이에서 유래된" ABD는 ABD의 아미노산 서열을 인간 생식계열 면역글로불린의 아미노산 서열과 비교하고, ABD의 서열과 가장 가까운 서열(즉, 가장 높은 동일성)의 인간 생식계열 면역글로불린 서열을 선택함으로써 식별될 수 있다. 특정 인간 생식계열 면역글로불린 서열의 "산물"이거나 "이에서 유도된" ABD는, 예를 들어 ABD, 자연 발생 체세포 돌연변이 또는 부위 특이적 돌연변이의 의도적인 도입으로 인해, 생식계열 서열과 비교하여 아미노산 차이를 함유할 수 있다. 하지만, 인간화 ABD는 전형적으로 인간 생식계열 면역글로불린 유전자에 의해 인코딩된 아미노산 서열과 아미노산 서열이 적어도 90% 동일하며, 다른 종의 생식계열 면역글로불린 아미노산 서열(예를 들어, 쥐와 생식계열 서열)과 비교할 때 ABD를 인간 서열에서 유도된 것으로서 식별하는 아미노산 잔기를 함유한다. 특정 경우에, 인간화 ABD는 생식계열 면역글로불린 유전자에 의해 인코딩되는 아미노산 서열과, 아미노산 서열에 있어, 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%, 또는 심지어 적어도 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다. 전형적으로, 특정 인간 생식계열 서열에서 유도된 인간화 ABD는 인간 생식계열 면역글로불린 유전자에 의해 인

코딩된 아미노산 서열로부터 최대 10개 내지 20개의 아미노산 차이를 나타낼 것이다(본원에서 임의의 비대칭 변이체, pI 변이체 및 절제 변이체의 도입 이전에; 즉, 본 발명의 변이체의 도입 이전에 변이체의 수는 일반적으로 적음). 특정 경우에, 인간화 ABD는 생식계열 면역글로불린 유전자에 의해 인코딩된 아미노산 서열로부터 5개 이하, 또는 심지어 4개, 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 수 있다(다시 말하면, 본원에서 임의의 비대칭 변이체, pI 변이체 및 절제 변이체의 도입 이전에, 즉, 본 발명의 변이체를 도입하기 이전에 변이체의 수는 일반적으로 적음). 하나의 구현예에서, 모 ABD는 당업계에 공지된 바와 같이 친화성이 성숙되어 있다. 구조 기반 방법은, 예를 들어 미국 특허출원 USSN 제11/004,590호에 기재된 바와 같이 인간화 및 친화성 성숙을 위해 이용될 수 있다. 선택 기반 방법은 항체 가변 영역을 인간화하고/하거나 이의 친화성을 성숙시키기 위해 이용될 수 있으며, 이에, 비제한적으로, 문헌[Wu et al., 1999, J. Mol. Biol. 294:151-162]; 문헌[Baca et al., 1997, J. Biol. Chem. 272(16):10678-10684]; 문헌[Rosok et al., 1996, J. Biol. Chem. 271(37): 22611-22618]; 문헌[Rader et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 8910-8915]; 문헌[Krauss et al., 2003, Protein Engineering 16(10):753-759](이들은 모두 그 전문이 본원에 참조로서 인용됨)에 기재된 방법이 포함된다. 다른 인간화 방법은 CDR의 일부만 이식하는 것을 포함할 수 있으며, 이에, 비제한적으로, 미국 특허출원 USSN 제09/810,510호; 문헌[Tan et al., 2002, J. Immunol. 169:1119-1125]; 문헌[De Pascalis et al., 2002, J. Immunol. 169:3076-3084](이들은 모두 그 전문이 본원에 참조로서 인용됨)에 기재된 방법이 포함된다.

[0144] 본원에 제시된 바와 같이, 항-TIM-3 ABD는 Fab 또는 scFv의 형태일 수 있다.

[0145] 일부 구현예에서, 예를 들어 도 21b 및 도 21c에 도시된 바와 같이, 항-TIM-3 ABD는 scFv이며, 여기서 VH 도메인과 VL 도메인은 선택적으로 하전된 scFv 링커일 수 있는 scFv 링커를 사용하여 연결된다. 당업자가 이해하는 바와 같이, scFv는, N-말단에서 C-말단으로, N-VH-scFv 링커-VL-C 또는 N-VL-scFv 링커-VH-C로 조립될 수 있으며, 여기서 scFv 도메인의 C-말단은 일반적으로 힌지-CH2-CH3 Fc 도메인에 연결되고, 이러한 경우 힌지는 도메인 링커로 작용한다. 적합한 Fv(CDR 세트, 및 가변 중쇄 도메인/가변 경쇄 도메인 포함)는 도면에 제시된, 및 WO2017/218707에 개시된 scFv 형식 또는 Fab 형식으로 사용될 수 있으며, 상기 문헌은 모든 목적을 위하여 그 전문이, 특히 도 13의 TIM-3 ABD, 도 21 및 도 22의 데이터, 서열목록의 서열번호 20765-20884, 서열번호 37587-37698 및 서열번호 36347-36706의 서열이 본원에 참조로서 인용된다.

[0146] 나아가 당업자가 이해하는 바와 같이, 힌지(이는 또한 IgG1, IgG2 또는 IgG4의 야생형 힌지, 또는 이의 변이체, 예컨대 모 IgG4 힌지 폴리펩타이드를 기준으로 228번 위치에서 프롤린 치환을 갖는 IgG4 S241P 또는 S228P 힌지 변이체(여기서 넘버링 S228P는 EU 인덱스에 따른 것이고, S241P는 Kabat 넘버링에 따른 것임)일 수 있음)의 일부 또는 전부가 scFv와 CH2-CH3 도메인 사이의 도메인 링커로서 사용될 수 있거나, 또는 도면에 도시된 바와 같은 상이한 도메인 링커가 사용될 수 있다.

[0147] 대안적으로, TIM-3 ABD는 Fab 단편의 형태일 수 있다. 이러한 구현예에서, 상기 ABD는 중쇄에 의해 제공되는 가변 중쇄 도메인, 및 경쇄에 의해 제공되는 가변 경쇄 도메인으로 구성된다. 적합한 Fv(CDR 세트, 및 가변 중쇄 도메인/가변 경쇄 도메인 포함)는 도면에 제시된, 및 WO2017/218707에 개시된 scFv 형식 또는 Fab 형식으로 사용될 수 있으며, 상기 문헌은 모든 목적을 위하여 그 전문이, 특히 도 13의 TIM-3 ABD, 도 21 및 도 22의 데이터, 서열목록의 서열번호 20765-20884, 서열번호 37587-37698 및 서열번호 36347-36706의 서열이 본원에 참조로서 인용된다.

[0148] 당업자가 이해하는 바와 같이, 적합한 TIM-3 결합 도메인은 서열목록 및 도면(예를 들어, 도 12 및 도 13)에 도시된 바와 같은 6개 CDR의 세트를 포함할 수 있으며, 이는 밀줄이 그어져 있거나/볼드체로 표시되어 있거나, 또는 본원에 기재된 바 및 표 2에 제시된 바와 같이 상이한 넘버링 체계가 사용되는 경우에는, 도면(예를 들어, 도 12 및 도 13a 내지 도 13c) 및 서열목록에 도시된 것들의 가변 중쇄(VH) 도메인 및 가변 경쇄 도메인(VL) 서열 내 다른 정렬을 사용하여 식별되는 CDR로 표시되어 있다. 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 융합 단백질에 사용되는 적합한 TIM-3 ABD는 또한, scFv 또는 Fab로 사용되는, 이러한 서열 및 도면에 도시된 바와 같은 전체 VH 서열 및 VL 서열을 포함할 수 있다.

[0149] 하나의 구현예에서, 상기 TIM-3 항원 결합 도메인은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c, 또는 서열목록에 기재된 임의의 TIM-3 결합 도메인의 6개의 CDR(즉, vhCDR1 내지 vhCDR3 및 vlCDR1 내지 vlCDR3)을 포함한다.

[0150] TIM-3에 대한 ABD를 형성하는 도면 및 서열목록에 개시된 모 CDR 세트에 더하여, 본원에는 본원에(예를 들어, 도 12 및 도 13a 내지 도 13c) 개시된 TIM-3 ABD CDR의 적어도 하나의 변형을 포함하는 CDR을 갖는 변이체 TIM-3 ABD가 제공된다. 하나의 구현예에서, 이중이량체 융합 단백질은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c, 또는 서열

목록에 도시된 바와 같은 TIM-3 ABD의 6개의 CDR과 비교하여, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 10개의 아미노산 변형을 갖는 6개 CDR의 세트를 포함하는 TIM-3 ABD를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 TIM-3 ABD는 Biacore 검정, 표면 플라즈몬 공명(SPR: surface plasmon resonance) 및/또는 BLI 검정(생체층 간섭법, 예를 들어 Octet 검정)에 의해 측정되는 바와 같이, TIM-3 항원에 결합할 수 있으며, 여기서 특히 후자가 다수의 구현예에서 사용된다.

[0151] 하나의 구현예에서, 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 융합 단백질의 TIM-3 ABD는, 도 12 및 도 13a 내지 도 13c 또는 서열목록에 도시된 바와 같은 TIM-3 ABD의 6개의 CDR과 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 6개의 CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 TIM-3 ABD는 Biacore 검정, 표면 플라즈몬 공명(SPR) 및/또는 BLI 검정(생체층 간섭법, 예를 들어 Octet 검정)에 의해 측정되는 바와 같이, TIM-3에 결합할 수 있으며, 여기서 특히 후자가 다수의 구현예에서 사용된다.

[0152] 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 융합 단백질의 하나의 구현예에서, 상기 TIM-3 항원 결합 도메인은 하기 TIM-3 ABD 중 하나의 6개의 CDR(즉, vHCDR1 내지 vHCDR3 및 vLCDR1 내지 vLCDR3)을 포함한다: 3H3[TIM-3]_H0_L0, 3H3[TIM-3]_H1_L2, 3H3[TIM-3]_H1_L2.1, APE137[TIM-3], APE5121[TIM-3], ABTIM3-hum03[TIM-3], ABTIM3-hum11[TIM-3], ABTIM3-hum21[TIM-3], 4177[TIM-3], 4545[Tim-3], 8213[TIM-3], mAb15[TIM-3], mAb58[TIM-3], TIM3-0433[TIM-3], TIM3-0434[TIM-3], TIM3-0438[TIM3] 및 TIM3-0443[TIM3](예를 들어, 도 12 및 도 13a 내지 도 13c 참조). 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 ABD는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1이다.

[0153] 하나의 구현예에서, 상기 TIM-3 항원 결합 도메인은 하기 TIM-3 ABD 중 하나의 6개의 CDR과 비교하여 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 10개의 아미노산 변형을 포함하는 6개의 CDR(즉, vHCDR1 내지 vHCDR3 및 vLCDR1 내지 vLCDR3)을 포함하는 변이체 LAG-3 항원 결합 도메인이다: 3H3[TIM-3]_H0_L0, 3H3[TIM-3]_H1_L2, 3H3[TIM-3]_H1_L2.1, APE137[TIM-3], APE5121[TIM-3], ABTIM3-hum03[TIM-3], ABTIM3-hum11[TIM-3], ABTIM3-hum21[TIM-3], 4177[TIM-3], 4545[Tim-3], 8213[TIM-3], mAb15[TIM-3], mAb58[TIM-3], TIM3-0433[TIM-3], TIM3-0434[TIM-3], TIM3-0438[TIM3] 및 TIM3-0443[TIM3](예를 들어, 도 12 및 도 13a 내지 도 13c 참조). 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 ABD는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1이다.

[0154] 하나의 구현예에서, IL-15/IL-15R α 이중이량체 융합 단백질의 TIM-3 항원 결합 도메인은 하기 TIM-3 ABD 중 하나의 6개의 CDR과 비교하여 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 6개의 CDR(즉, vHCDR1 내지 vHCDR3 및 vLCDR1 내지 vLCDR3)을 포함하는 변이체 TIM-3 항원 결합 도메인이다: 3H3[TIM-3]_H0_L0, 3H3[TIM-3]_H1_L2, 3H3[TIM-3]_H1_L2.1, APE137[TIM-3], APE5121[TIM-3], ABTIM3-hum03[TIM-3], ABTIM3-hum11[TIM-3], ABTIM3-hum21[TIM-3], 4177[TIM-3], 4545[Tim-3], 8213[TIM-3], mAb15[TIM-3], mAb58[TIM-3], TIM3-0433[TIM-3], TIM3-0434[TIM-3], TIM3-0438[TIM3] 및 TIM3-0443[TIM3](예를 들어, 도 12 및 도 13a 내지 도 13c 참조). 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 ABD는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1이다.

[0155] 일부 구현예에서, IL-15/IL-15R α 이중이량체 융합 단백질의 TIM-3 ABD는, 비제한적으로, 도 12 및 도 13a 내지 도 13c에 개시된 것들을 포함하여, 본원에 개시된 임의의 LAG-ABD의 가변 중쇄 도메인(VH) 및 가변 경쇄 도메인(VL)을 포함한다. 본원에 개시된 모 TIM-3 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인에 더하여, 본원에는 본원에 개시된 TIM-3 ABD VH 도메인 및 VL 도메인의 변이체인 가변 중쇄 도메인 및/또는 가변 경쇄 도메인을 포함하는 하나 이상의 TIM-3 ABD를 갖는 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 융합 단백질이 제공된다. 하나의 구현예에서, 상기 변이체 VH 도메인 및/또는 변이체 VL 도메인은 도 12, 도 13a 내지 도 13c, 또는 서열목록에 도시된 TIM-3 ABD의 VH 도메인 및/또는 VL 도메인으로부터의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 아미노산 변형을 갖는다. 특정 구현예에서, 상기 TIM-3 ABD는 Biacore 검정, 표면 플라즈몬 공명(SPR) 및/또는 BLI 검정(생체층 간섭법, 예를 들어 Octet 검정)에 의해 측정되는 바와 같이, TIM-3에 결합할 수 있으며, 여기서 특히 후자가 다수의 구현예에서 사용된다.

[0156] 하나의 구현예에서, IL-15/IL-15R α 이중이량체 융합 단백질의 변이체 VH 도메인 및/또는 VL 도메인은, 도 12 및 도 13a 내지 도 13c 또는 서열목록에 도시된 바와 같은 TIM-3 ABD의 VH 및/또는 VL과 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다. 특정 구현예에서, 상기 TIM-3 ABD는 Biacore 검정, 표면 플라즈몬 공명(SPR) 및/또는 BLI 검정(생체층 간섭법, 예를 들어 Octet 검정)에 의해 측정되는 바와 같이, TIM-3에 결합할 수 있으며, 여기서 특히 후자가 다수의 구현예에서 사용된다.

[0157] 일부 구현예에서, 상기 TIM-3 ABD는 하기 TIM-3 ABD 중 하나의 VH 및 VL을 포함한다: 3H3[TIM-3]_H0_L0, 3H3[TIM-3]_H1_L2, 3H3[TIM-3]_H1_L2.1, APE137[TIM-3], APE5121[TIM-3], ABTIM3-hum03[TIM-3], ABTIM3-

hum11[TIM-3], ABTIM3-hum21[TIM-3], 4177[TIM-3], 4545[Tim-3], 8213[TIM-3], mAb15[TIM-3], mAb58[TIM-3], TIM3-0433[TIM-3], TIM3-0434[TIM-3], TIM3-0438[TIM3] 및 TIM3-0443[TIM3](예를 들어, 도 12 및 도 13a 내지 도 13c 참조). 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 ABD는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1이다.

[0158] 일부 구현예에서, 상기 TIM-3 ABD는, VH 및/또는 VL이 하기 TIM-3 ABD 중 하나의 VH 및/또는 VL과 비교하여 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 아미노산 변경을 포함하는 VH 및 VL를 포함한다: 3H3[TIM-3]_H0_L0, 3H3[TIM-3]_H1_L2, 3H3[TIM-3]_H1_L2.1, APE137[TIM-3], APE5121[TIM-3], ABTIM3-hum03[TIM-3], ABTIM3-hum11[TIM-3], ABTIM3-hum21[TIM-3], 4177[TIM-3], 4545[Tim-3], 8213[TIM-3], mAb15[TIM-3], mAb58[TIM-3], TIM3-0433[TIM-3], TIM3-0434[TIM-3], TIM3-0438[TIM3] 및 TIM3-0443[TIM3](예를 들어, 도 12 및 도 13a 내지 도 13c 참조). 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 ABD는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1이다.

[0159] 특정 구현예에서, 상기 TIM-3 ABD는, VH 및 VL이 하기 TIM-3 ABD 중 하나의 VH 및 VL과 비교하여 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 VH 및 VL를 포함한다: 3H3[TIM-3]_H0_L0, 3H3[TIM-3]_H1_L2, 3H3[TIM-3]_H1_L2.1, APE137[TIM-3], APE5121[TIM-3], ABTIM3-hum03[TIM-3], ABTIM3-hum11[TIM-3], ABTIM3-hum21[TIM-3], 4177[TIM-3], 4545[Tim-3], 8213[TIM-3], mAb15[TIM-3], mAb58[TIM-3], TIM3-0433[TIM-3], TIM3-0434[TIM-3], TIM3-0438[TIM3] 및 TIM3-0443[TIM3](예를 들어, 도 12 및 도 13a 내지 도 13c 참조). 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 ABD는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1이다.

[0160] C. Fc 도메인

[0161] 본원에 기재된 바와 같이 일반적으로 비대칭 변이체 및/또는 선택적 pI 변이체 및/또는 절제 변이체를 함유하는 본 발명의 Fc 도메인 구성요소가 본원에 개괄된다. 예를 들어, "IV Heterodimeric Antibodies"라는 제목의 WO2017/218707의 개시내용(섹션 IV.A, IV.B, IV.C, IV.D, IV.E, IV.F, IV.G, IV.H 및 IV.I 포함)을 참조하며, 상기 문헌은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로서 인용된다. 본 발명의 이종이량체 단백질에서 특히 사용되는 것은, 본원에 개괄된 "비대칭 변이체", "pI 변이체", "절제 변이체" 및 FcRn 변이체를 함유하는 Fc 도메인이다. 이러한 변이체의 특히 유용한 조합은, 예를 들어 도 7a 내지 도 7f에 도시되어 있다.

[0162] Fc 도메인은 IgG Fc 도메인, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 도메인에서 유도될 수 있다. 예시적인 구현예에서, 본원에 제공된 본 발명의 이종이량체 융합 단백질은 IgG1 Fc 도메인을 포함한다. 하기에는 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 융합 단백질의 IL-15/IL-15R α Fc 융합 단량체 및 항-TIM-3 항체 단편에 유용한 Fc 도메인이 기재된다.

[0163] 따라서, "Fc 도메인"은 -CH2-CH3 도메인 및 선택적으로 힌지 도메인을 포함하며, 이는 IgG1에서 유도된 Fc 도메인을 포함하여, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4에서 유래될 수 있다. 본원의 일부 구현예에서, 단백질 단편, 예를 들어 IL-15 또는 IL-15R α 가 Fc 도메인에 부착되는 경우, Fc 도메인의 힌지의 전부 또는 일부에 부착되는 것은 IL-15 또는 IL-15R α 구조체의 C-말단이다. 다른 구현예에서, 단백질 단편, 예를 들어 IL-15 또는 IL-15R α 가 Fc 도메인에 부착되는 경우, Fc 도메인의 CH1 도메인에 부착되는 것은 IL-15 또는 IL-15R α 구조체의 C-말단이다.

[0164] 본원에 개괄된 Fc 도메인 단백질의 일부 구조체 및 서열에서, IL-15 또는 IL-15R α 단백질 단편의 C-말단은 도메인 링커의 N-말단에 부착되고, 이의 C-말단은 불변 Fc 도메인의 N-말단에 부착에 부착되지만(N-IL-15 또는 IL-15R α 단백질 단편-링커-Fc 도메인-C), 이는 전환될 수 있다(N-Fc 도메인-링커-IL-15 또는 IL-15R α 단백질 단편-C). 본원에 개괄된 다른 구조체 및 서열에서, 제1 단백질 단편의 C-말단은 선택적으로 도메인 링커를 통해 제2 단백질 단편의 N-말단에 부착되고, 제2 단백질 단편의 C-말단은 선택적으로 도메인 링커를 통해 불변 Fc 도메인의 N-말단에 부착된다. 본원에 개괄된 또 다른 구조체 및 서열에서, 제1 단백질 단편 또는 제2 단백질 단편에 부착되지 않은 불변 Fc 도메인이 제공된다. 이종이량체 융합 단백질은 본원에 기재된 예시적인 단량체 Fc 도메인 단백질 중 2종 이상을 함유할 수 있다. 임의의 도메인 링커를 사용하여, 본원에 제공된 이종이량체 융합 단백질의 Fc 도메인에 IL-15 단백질 단편 또는 IL-15R α 단백질 단편을 부착시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 도 8의 링커 중 임의의 것이다.

[0165] 일부 구현예에서, 링커는 본원에 개괄된 바와 같은 임의의 2개의 도메인을(예를 들어, IL-15 단백질 단편 또는 IL-15R α 단백질 단편을 Fc 도메인에, 또는 scFv를 Fc 도메인에) 함께 연결하는 데 사용되는 "도메인 링커"이며, 이의 일부는 도 7c 및 도 8에 도시되어 있다. 임의의 적합한 링커가 사용될 수 있지만, 다수의 구현예는, 예를 들어 (GS)_n, (GSGGS)_n, (GGGGS)_n 및 (GGGS)_n(여기서 n은 적어도 1의 정수(일반적으로 1에서 2, 3, 4

내지 5까지)임)을 포함하는 글리신-세린 중합체뿐 아니라, 각 도메인이 이의 생물학적 기능을 유지하도록 충분한 길이 및 가요성을 갖는 2개의 도메인의 재조합 부착을 가능하게 하는 임의의 펩타이드 서열을 이용한다. 일부 경우에, 하기에 개괄되는 바와 같이, "가닥 배열"에 주목하면, 링커는 하전된 도메인 링커이다.

[0166] 하나의 구현예에서, 이중이량체 융합 단백질은 pI 조작과 같이 이중이량체를 생성하도록 조작될 수 있는 적어도 2개의 불변 도메인을 포함한다. 사용될 수 있는 다른 Fc 도메인은 pI 조작된 본 발명의 CH1, CH2, CH3 및 힌지 도메인 중 하나 이상을 함유하는 단편을 포함한다. 특히, 도 21에 도시된 형식은 이중이량체 융합 단백질이며, 이는 하기에 보다 충분히 기재되는 바와 같이 단백질이 이중이량체 Fc 도메인 및 적어도 하나의 융합 단백질(예를 들어, 1개, 2개 또는 그 이상의 융합 단백질)로 자가 조립되는 2개의 관련된 Fc 서열을 갖는다는 것을 의미한다. 일부 경우에, 제1 융합 단백질은 제1 Fc에 연결되고, 제2 융합 단백질은 제2 Fc에 연결된다. 다른 경우에, 제1 융합 단백질은 제1 Fc에 연결되고, 제1 융합 단백질은 Fc에 연결되지 않은 제2 융합 단백질에 비공유 결합으로 부착된다. 일부 경우에, 이중이량체 Fc 융합 단백질은 제1 Fc 서열에 연결된 제2 융합 단백질에 연결된 제1 융합 단백질, 및 제1 융합 단백질 또는 제2 융합 단백질에 연결되지 않은 제2 Fc 서열을 함유한다.

[0167] 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명은 자가 조립되어 이중이량체 Fc 도메인 융합 폴리펩타이드를 형성하는, 2개의 상이한 중쇄 변이체 Fc 서열의 사용에 의존하는 이중이량체 Fc 융합 단백질을 제공한다.

[0168] 본 발명은 하나 이상의 결합 파트너, 리간드 또는 수용체에 대한 결합을 가능하게 하는 이중이량체 융합 단백질을 제공하는 신규한 구조체에 관한 것이다. 이중이량체 융합 구조체는 항체의 중쇄의 2개 Fc 도메인, 예를 들어 "이량체"로 조립되는 2개의 "단량체"의 자가 조립 특성을 기반으로 한다. 이중이량체 Fc 융합체는 하기에 보다 충분히 논의되는 바와 같이 각각의 단량체의 아미노산 서열을 변경함으로써 만들어진다. 따라서, 본 발명은 일반적으로 결합 파트너(들), 리간드(들) 또는 수용체(들)를 몇 가지 방식으로 공동 결합시킬 수 있는 이중이량체 융합 단백질의 생성에 관한 것으로, 이는 이중이량체의 형성을 촉진시키고/시키거나 동종이량체보다 이중이량체의 정제를 용이하게 하도록 각각의 사슬 상의 상이한 불변 영역 내 아미노산 변이체에 의존한다. 본 발명의 이중이량체 융합 단백질의 특정 구현예의 Fc 도메인에 포함되는 특정 변이체가 하기에 보다 상세하게 기재된다.

[0169] 1. 이중이량체화 변이체

[0170] 본 발명은 다양한 형식의 이중이량체 Fc 융합 단백질을 포함하는 이중이량체 단백질을 제공한다. 본원에서 총괄하여 "이중이량체화 변이체"로 지칭되는, 상기와 같은 이중이량체 단백질은 제1 단량체와 제2 단량체의 이중이량체화를 용이하게 하고/하거나 동종이량체보다 이중이량체의 정제를 용이하게 하는 변형을 포함하는 2개의 상이한 Fc 도메인(제1 단량체 및 제2 단량체 각각에 하나씩)을 포함한다. 하기에 논의되는 바와 같이, 이중이량체화 변이체는 비대칭 변이체(예를 들어, 하기에 기재되는 "놉 앤 홀(knobs and holes)" 및 "전하 쌍" 변이체), 및 "pI 변이체"를 포함할 수 있으며, 이는 이중이량체로부터 동종이량체의 정제를 용이하게 한다. 미국 특허 US 9,605,084호(이는 그 전문이 본원에 참조로서 인용됨)에 일반적으로 기재되고, 구체적으로 이중이량체화 변이체에 대하여 하기에 논의되는 바와 같이, 이중이량체화에 유용한 메커니즘에는, 미국 특허 US 9,605,084호에 기재된 바와 같은 "놉 앤 홀"("KIH"), 미국 특허 US 9,605,084호에 기재된 바와 같은 "정전기 스티어링(electrostatic steering)" 또는 "전하 쌍", 미국 특허 US 9,605,084호에 기재된 바와 같은 pI 변이체, 및 미국 특허 US 9,605,084호 및 하기에 개괄된 바와 같은 일반적인 추가의 Fc 변이체가 포함된다.

[0171] a. 비대칭 변이체

[0172] 일부 구현예에서, 본 발명의 이중이량체 단백질은 Fc 동종이량체(2개의 제1 Fc 도메인 또는 2개의 제2 Fc 도메인을 포함하는 Fc 이량체; A-A 또는 B-B)보다 Fc 이중이량체(제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인을 포함하는 Fc 이량체; A-B)의 형성을 유리하게 하는, 제1 Fc 도메인(A) 및/또는 제2 Fc 도메인(B) 내 하나 이상의 아미노산 변형인 비대칭 변이체를 포함한다. 적합한 비대칭 변이체는 미국 특허출원공개 제2016/0355608호의 도 4 뿐 아니라 도 29에 포함되어 있으며, 상기 문헌은 그 전문이, 구체적으로 비대칭 변이체의 개시내용이 본원에 참조로서 인용된다.

[0173] 비대칭 변이체에 대한 하나의 메커니즘은 일반적으로 당업계에서 이중이량체 형성을 선호하고 동종이량체 형성을 선호하지 않는 입체적 영향을 생성하는 아미노산 조작을 나타내는, "놉 앤 홀"로 지칭되며, 이는 미국 특허출원 USSN 제61/596,846호, 문헌[Ridgway et al., Protein Engineering 9(7):617 (1996)]; 문헌[Atwell et al., J. Mol. Biol. 1997 270:26]; 미국 특허 제8,216,805호(이들은 모두 그 전문이, 구체적으로 "놉 앤 홀" 돌연변이의 개시내용이 본원에 참조로서 인용됨)에 기재되어 있다. 이는 때때로 본원에서 "입체 변이체"로 지칭된다. 도면은 "놉 앤 홀"에 의존하는 다수의 "단량체 A - 단량체 B" 쌍을 식별한다. 또한, 문헌[Merchant et

al., Nature Biotech. 16:677 (1998)]에 기재된 바와 같이, 이러한 "놉 앤 홀" 돌연변이는 다이설파이드 결합과 조합되어 Fc 이중이량체의 형성을 추가로 유리하게 할 수 있다.

[0174] 이중이량체의 생성에 사용되는 비대칭 변이체에 대한 추가의 메커니즘은 때때로 문헌[Gunasekaran et al., J. Biol. Chem. 285(25):19637 (2010)](이는 그 전문이 본원에 참조로서 인용됨)에 기재된 바와 같이 "정전기 스티어링"으로 지칭된다. 이는 때때로 본원에서 "전하 쌍"으로 지칭된다. 이러한 구현예에서, 정전기는 형성을 이중이량체화로 편향되게 하는 데 사용된다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 이는 또한 pI, 및 이에 따른 정제에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 일부 경우에 이는 또한 pI 변이체로 간주될 수 있다. 하지만, 이는 이중이량체화를 강제하기 위해 생성되었고 정제 도구로서 사용되지 않았기 때문에, 이들은 "비대칭 변이체"로 분류된다. 이 예는, 비제한적으로, D221R/P228R/K409R과 쌍을 이루는 D221E/P228E/L368E(예를 들어, 이들은 "단량체" 상용 세트임) 및 C220R/E224R/P228R/K409R과 쌍을 이루는 C220E/P228E/368E가 포함된다.

[0175] 일부 구현예에서, 비대칭 변이체는 유리하게 및 동시에 상기 기재된 "놉 앤 홀" 메커니즘뿐 아니라 "정전기 스티어링" 메커니즘에 기반하여 이중이량체화를 유리하게 한다. 일부 구현예에서, 이중이량체 단백질은 상기과 같은 이중이량체화 비대칭 변이체의 하나 이상의 세트를 포함한다. 이러한 변이체는 "세트"의 "쌍"으로 도입된다. 즉, 한 세트의 쌍은 제1 단량체에 혼입되고, 다른 한 세트의 쌍은 제2 단량체에 혼입된다. 이러한 범주의 예시적인 "비대칭 변이체"에는, S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L; K370S : S364K/E357Q; 또는 T366S/L368A/Y407V : T366W(선택적으로 브릿징 다이설파이드, T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C를 포함함) "비대칭" 변이체 아미노산 치환 세트가 포함된다. 명명법에 관하여, 쌍 "S364K/E357Q : L368D/K370S"는 단량체 중 하나가 아미노산 치환 S364K 및 E357Q를 포함하는 Fc 도메인을 포함하고, 다른 하나의 단량체가 아미노산 치환 L368D 및 K370S를 포함하는 Fc 도메인을 포함한다는 것을 의미하며; 상기과 같이 이러한 쌍의 "가닥 배열"은 출발 pI에 따라 달라진다. 이러한 세트가 반드시 하나의 단량체 상의 잔기와 다른 하나의 단량체 상의 잔기 사이에서 일대일 대응을 갖는 "놉 인 홀(knob in hole)" 변이체로서 거동할 필요가 없다는 점에 주목해야 한다. 즉, 이러한 세트의 쌍은 이중이량체 형성을 유리하게 하고 동중이량체 형성을 불리하게 하는 2개의 단량체 사이의 인터페이스를 형성함으로써, 생물학적 조건 하에 자발적으로 형성되는 이중이량체의 백분율이 예상되는 50%(25%의 동중이량체 A/A: 50%의 이중이량체 A/B: 25%의 동중이량체 B/B)가 아니라 90%를 초과하는 것을 가능하게 한다.

[0176] 예시적인 구현예에서, 이중이량체 융합 단백질은 S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L; K370S : S364K/E357Q; 또는 T366S/L368A/Y407V : T366W(선택적으로 브릿징 다이설파이드, T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C를 포함함) "비대칭" 변이체 아미노산 치환 세트를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 이중이량체 융합 단백질은 "S364K/E357Q : L368D/K370S" 아미노산 치환 세트를 포함한다.

[0177] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 비대칭 변이체는 독립적으로, 비제한적으로, 다른 비대칭 변이체(예를 들어, 미국 특허출원공개 제2012/0149876호의 도 37 참조(상기 문헌은 특히 비대칭 변이체의 개시내용이 본원에 참조로서 인용됨)), pI 변이체, 아이소타입 변이체, FcRn 변이체, 절제 변이체 등을 포함하는 다른 변형과 함께, 이중이량체 융합 단백질의 제1 Fc 도메인 및 제2 Fc 도메인 중 하나 또는 둘 모두에 혼입된다. 나아가, 개별 변형은 또한 독립적으로 및 선택적으로 본 발명의 이중이량체 융합 단백질에 포함되거나 이로부터 배제될 수 있다.

[0178] b. 이중이량체를 위한 pI(등전점) 변이체

[0179] 일부 구현예에서, 이중이량체 융합 단백질은 유리하게는 동중이량체 단백질로부터 이중이량체 융합 단백질의 분리를 가능하게 하는 정제 변이체("pI 변이체")를 포함한다.

[0180] 일반적으로, 당업자가 이해하는 바와 같이, 단백질의 pI를 증가시키는(염기성 변경) pI 변이체 및 단백질의 pI를 감소시키는(산성 변경) pI 변이체의 두 가지 일반적인 범주가 존재한다. 본원에 기재된 바와 같이, 이러한 변이체의 모든 조합이 이루어질 수 있으며, 하나의 단량체는 야생형, 또는 야생형과 유의하게 상이한 pI를 나타내지 않는 변이체일 수 있고, 다른 하나의 단량체는 더 염기성이거나 더 산성일 수 있다. 대안적으로, 각각의 단량체는 하나가 더 염기성으로 하나가 더 산성으로 변경된다.

[0181] 이중이량체 단백질의 정제를 용이하게 할 수 있는 몇 가지 기본 메커니즘이 존재한다. 하나의 이러한 메커니즘은, 융합 단백질의 단량체 중 하나 또는 둘 모두의 등전점에 영향을 미치는 하나 이상의 변형을 포함하는 pI 변이체를 사용하는 것으로, 각각의 단량체, 및 후속으로 각각의 이량체 종이 상이한 pI를 갖도록 함으로써 A-A, A-B 및 B-B 이량체 단백질의 등전위 정제를 가능하게 하는 것이다. 대안적으로, 일부 형식은 또한 크기를 기준

으로 한 분리를 가능하게 한다. 상기에 추가로 개괄된 바와 같이, 또한 비대칭 변이체를 사용하여 동종이량체에 비해 이종이량체의 형성을 "비대칭화"시킬 수 있다. 따라서, 특히 이종이량체화 비대칭 변이체와 pI 변이체의 조합이 본원에 제공된 본 발명의 이종이량체 융합 단백질에 사용된다.

[0182] 또한, 하기에 보다 충분히 개괄되는 바와 같이, 이종이량체 Fc 융합 단백질의 형식에 따라, pI 변이체가 단량체의 불변 영역 및/또는 Fc 도메인 내에 포함될 수 있고/있거나, 도메인 링커가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 이종이량체 융합 단백질은 Fc 변이체, FcRn 변이체 및 KO 변이체와 같은, pI를 변경시킬 수 있는 대안적인 기능에 대한 추가의 변형을 포함한다.

[0183] 이종이량체 융합 단백질의 정제를 가능하게 하는 분리 메커니즘으로서 pI를 이용하는 구현예에서, 이종이량체 융합 단백질의 단량체 중 하나 또는 둘 모두에 아미노산 변형이 도입될 수 있다. 즉, 하나의 단량체(본원에서 간단히 "단량체 A"로 지칭됨)의 pI가 단량체 B로부터 멀어지게 조작될 수 있거나, 단량체 A의 pI는 증가하고 단량체 B의 pI는 감소하도록 단량체 A 및 단량체 B 둘 모두가 변경될 수 있다. 논의된 바와 같이, 한쪽 또는 양쪽 단량체의 pI 변경은, 하전된 잔기를 제거 또는 부가하거나(예를 들어, 중성 아미노산이 양 또는 음으로 하전된 아미노산 잔기로, 예를 들어 글루타민에서 글루탐산으로 대체됨), 양 또는 음으로 하전된 잔기를 반대 전하로 변경하거나(예를 들어, 아스파르트산에서 리신으로), 또는 하전된 잔기를 중성 잔기로 변경함(예를 들어, 전하 손실, 리신에서 세린으로)으로써 수행될 수 있다. 다수의 이러한 변이체들이 도 4 및 도 5를 포함하는 도면에 도시되어 있다.

[0184] 이종이량체가 동종이량체로부터 분리될 수 있도록 적어도 하나의 단량체에서 pI를 충분히 변경시키는 것은, "야생형" 중쇄 불변 영역과 이의 pI를 증가 또는 감소시키도록 조작된 변이체 영역을 사용하거나(야생형 A : B+ 또는 야생형 A : B-), 하나의 영역을 증가시키고 다른 하나의 영역을 감소시킴(A+ : B- 또는 A- : B+)으로써 수행될 수 있다.

[0185] 따라서, 일반적으로, 본 발명의 융합 단백질의 일부 구현예의 구성요소는 아미노산 치환("pI 변이체" 또는 "pI 치환체")을 단량체 중 하나 또는 둘 모두에 혼입시킴으로써 이량체 단백질의 단량체 중 적어도 하나(둘 모두가 아닌 경우)의 등전점(pI: isoelectric point)을 변경시키는 Fc 도메인 또는 불변 도메인 영역의 아미노산 변이체이다. 2개의 동종이량체로부터 이종이량체를 분리시키는 것은, 2개의 단량체의 pI가 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 또는 그 이상으로 0.1 pH 단위만큼 차이가 나는 경우에 달성될 수 있으며, 이들은 모두 본 발명에 사용된다.

[0186] 당업자가 이해하는 바와 같이, 양호한 분리를 달성하기 위해 이종이량체 융합 단백질의 각각의 또는 양쪽 단량체(들)에 포함되는 pI 변이체의 수는 부분적으로 구성요소의 출발 pI에 따라 달라질 것이다. 즉, 조작하고자 하는 단량체 또는 이의 "방향"(예를 들어, 더 양으로 또는 더 음으로)을 결정하기 위해, Fc 도메인, 및 각각의 단량체에 포함된 임의의 IL-15, IL-15R α 또는 링커의 서열이 계산되고, 이로부터 단량체의 pI를 기준으로 결정이 이루어진다. 당업계에 공지된 바와 같이, 상이한 Fc 도메인, 링커, IL-15 및 IL-15R α 는 상이한 출발 pI를 가질 것이다. 일반적으로, 본원에 개괄된 바와 같이, pI는 각각의 단량체의 총 pI 차이가 적어도 약 0.1 로그가 되도록 조작되며, 이러한 차이는 본원에 개괄된 바와 같이 0.2 내지 0.5가 바람직하다.

[0187] 일반적으로, 당업자가 이해하는 바와 같이, 단백질의 pI를 증가시키는 pI 변이체(염기성 변경) 및 단백질의 pI를 감소시키는 pI 변이체(산성 변경)와 같은 pI에 영향을 미치는 아미노산 변형의 두 가지 일반적인 범주가 존재한다. 본원에 기재된 바와 같이, 이러한 변이체의 모든 조합이 사용될 수 있으며, 하나의 단량체는 야생형 Fc 도메인, 또는 야생형과 유의하게 상이한 pI를 나타내지 않는 변이체 Fc 도메인을 포함할 수 있고, 다른 하나의 단량체는 더 염기성이거나 더 산성인 Fc 도메인을 포함한다. 대안적으로, 각각의 단량체는 하나가 더 염기성으로 하나가 더 산성으로 변경될 수 있다.

[0188] 이종이량체화를 달성하기 위해 pI 변이체가 사용되는 경우, 이종이량체 융합 단백질을 설계하고 정제하는 보다 모듈적인 접근법이 제공된다. 따라서, 일부 구현예에서, 이종이량체화 변이체(비대칭 이종이량체화 변이체 및 pI 변이체를 포함함)는 조작되어야 한다. 또한, 일부 구현예에서, pI 변이체에서 기인한 면역원성의 가능성은, pI가 유의한 면역원성의 도입없이 변경되도록 상이한 IgG 아이소타입으로부터의 pI 변이체를 이입함으로써 유의하게 감소된다(하기 아이소타입 변이체 참조). 따라서, 해결하고자 하는 추가적인 문제는 높은 인간 서열의 함량을 갖는 낮은 pI 불변 도메인의 규명, 예를 들어 임의의 특정한 위치에서의 비(非)인간 잔기의 최소화 또는 회피이다. 아이소타입 치환에 대안적으로 또는 이에 더하여, pI 변이체에서 기인한 면역원성의 가능성은 등입체성 치환(예를 들어, Asn에서 Asp로; 및 Gln에서 Glu로)을 이용하여 유의하게 감소된다.

[0189] 이러한 pI 조작으로 발생할 수 있는 부수적 이점은 또한 혈청 반감기의 연장 및 FcRn 결합의 증가이다. 즉, 미

국 특허출원공개 US 2012/0028304호(이는 그 전문이, 구체적으로 추가의 기능을 제공하는 pI 변이체의 개시내용이 본원에 참조로서 인용됨)에 기재된 바와 같이, 항체 불변 도메인(Fc 융합체에서 발견되는 것들 포함)의 pI를 낮추면, 생체내에서 더 긴 혈청 보유를 유도할 수 있다. 혈청 반감기 증가를 위한 이러한 pI 변이체는 또한 정제를 위한 pI 변경을 가능하게 한다.

[0190] 또한, 이종이량체화 변이체의 pI 변이체는, 동종이량체가 존재하는 경우 제거, 최소화 및 구별하는 능력이 중요하기 때문에, Fc 융합 단백질의 분석 및 품질 관리 과정에 추가적인 이점을 제공한다는 점에 주목해야 한다. 유사하게, 이종이량체 융합 단백질 생산의 재현성을 신뢰성 있게 시험하는 능력이 중요하다.

[0191] pI 변이체의 예시적인 조합은 미국 특허출원공개 제2016/0355608호의 도 4 및 도 5, 및 도 30에 제시되어 있으며, 상기 문헌은 그 전문이, 구체적으로 pI 변이체의 개시내용이 본원에 참조로서 인용된다. 본원에 개괄되고 도면에 제시된 바와 같이, 이러한 변경은 IgG1과 관련하여 표시되어 있지만, 모든 아이소타입뿐 아니라 아이소타입 혼성체도 이러한 방식으로 변경될 수 있다. 중쇄 불변 도메인이 IgG2 내지 IgG4 유래인 경우, R133E 및 R133Q가 또한 사용될 수 있다.

[0192] 일부 구현예에서, 변형은 EU 넘버링을 기준으로 208번, 216번, 217번, 218번, 219번, 220번, 221번, 222번, 223번, 224번, 225번, 226번, 227번, 228번, 229번 및 230번의 위치를 포함하는 Fc 도메인의 힌지에서 만들어진다. 따라서, pI 돌연변이, 특히 치환은 216번 내지 230번의 위치 중 하나 이상에서 만들어질 수 있으며, 여기서 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 돌연변이가 사용된다. 다시 말하면, 모든 가능한 조합이, 단독으로 또는 다른 도메인의 다른 pI 변이체와 함께, 고려된다.

[0193] 힌지 도메인의 pI를 저하시키는 데 사용되는 특정한 치환에는, 비제한적으로, 221번 위치에서의 결실, 222번 위치에서의 비(非)천연 발린 또는 트레오닌, 223번 위치에서의 결실, 224번 위치에서의 비천연 글루탐산, 225번 위치에서의 결실, 235번 위치에서의 결실, 및 236번 위치에서의 결실 또는 비천연 알라닌이 포함된다. 일부 경우에, 힌지 도메인에는 pI 치환만이 일어나고, 다른 것들의 경우에는, 이러한 치환(들)이 다른 도메인의 다른 pI 변이체에 임의의 조합으로 부가된다.

[0194] 일부 구현예에서, 돌연변이는 EU 넘버링을 기준으로 233번, 234번, 235번, 236번, 274번, 296번, 300번, 309번, 320번, 322번, 326번, 327번, 334번 및 339번의 위치를 포함하는 CH2 영역에서 만들어질 수 있다. IgG2 백본에서 (327A와 함께) 효과기 기능을 증가시키기 위해 233번 내지 236번에서 변경이 만들어질 수 있다는 점에 주목해야 한다. 다시 말하면, 이러한 14가지 위치의 모든 가능한 조합이 이루어질 수 있으며; 예를 들어, 이종이량체 융합 단백질은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 CH2 pI 치환을 갖는 변이체 Fc 도메인을 포함할 수 있다.

[0195] CH2 도메인의 pI를 저하시키는 데 사용되는 특정한 치환에는, 비제한적으로, 274번 위치에서의 비천연 글루타민 또는 글루탐산, 296번 위치에서의 비천연 페닐알라닌, 300번 위치에서의 비천연 페닐알라닌, 309번 위치에서의 비천연 발린, 320번 위치에서의 비천연 글루탐산, 322번 위치에서의 비천연 글루탐산, 326번 위치에서의 비천연 글루탐산, 327번 위치에서의 비천연 글리신, 334번 위치에서의 비천연 글루탐산, 339번 위치에서의 비천연 트레오닌, 및 CH2 내 및 다른 도메인과의 모든 가능한 조합이 포함된다.

[0196] 이러한 구현예에서, 변형은 독립적으로 및 선택적으로 CH3 영역의 (EU 넘버링) 355번, 359번, 362번, 384번, 389번, 392번, 397번, 418번, 419번, 444번 및 447번의 위치로부터 선택될 수 있다. CH3 도메인의 pI를 저하시키는 데 사용되는 특정한 치환에는, 비제한적으로, 355번 위치에서의 비천연 글루타민 또는 글루탐산, 384번 위치에서의 비천연 세린, 392번 위치에서의 비천연 아스파라긴 또는 글루탐산, 397번 위치에서의 비천연 메티오닌, 419번 위치에서의 비천연 글루탐산, 359번 위치에서의 비천연 글루탐산, 362번 위치에서의 비천연 글루탐산, 389번 위치에서의 비천연 글루탐산, 418번 위치에서의 비천연 글루탐산, 444번 위치에서의 비천연 글루탐산, 및 447번 위치에서의 결실 또는 비천연 아스파르트산이 포함된다. pI 변이체의 예시적인 구현예는 도 5에 제공된다.

[0197] 하나의 구현예에서, 이종이량체 융합 단백질은 pI 변이체 변형 295E/384D/418E/421D(인간 IgG1를 기준으로 하는 경우 Q295E/N384D/Q418E/N421D)를 갖는 변이체 Fc 도메인을 갖는 단량체를 포함한다. 하나의 구현예에서, 이종이량체 융합 단백질은 pI 변이체 변형 208D/295E/384D/418E/421D(인간 IgG1를 기준으로 하는 경우 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D)를 갖는 변이체 Fc 도메인을 갖는 단량체를 포함한다. 일부 구현예에서, 이종이량체 융합 단백질은 pI 변이체 변형 295E/384D/418E/421D(인간 IgG1를 기준으로 하는 경우 Q295E/N384D/Q418E/N421D)를 갖는 변이체 Fc 도메인을 갖는 단량체를 포함한다. 하나의 구현예에서, 이종이량체

융합 단백질은 pI 변이체 변형 196K/199T/217R/228R/276K(인간 IgG1를 기준으로 하는 경우 Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K)를 갖는 변이체 Fc 도메인을 갖는 단량체를 포함한다.

[0198] 하나의 구현예에서, 이중이량체 융합 단백질은 pI 변이체 변형 217R/228R/276K(인간 IgG1를 기준으로 하는 경우 P217R/P228R/N276K)를 갖는 변이체 Fc 도메인을 갖는 단량체를 포함한다. 본 발명의 Fc 도메인에 혼입될 수 있는 추가의 예시적인 pI 변이체 변형은 도 5에 도시되어 있다.

[0199] 2. 추가적인 기능을 위한 추가의 Fc 변이체

[0200] pI 아미노산 변이체에 더하여, 비제한적으로, 하나 이상의 Fc γ R 수용체에 대한 결합 변경, FcRn 수용체에 대한 결합 변경 등을 포함하는 다양한 이유로 이루어질 수 있는 다수의 유용한 Fc 아미노산 변형이 존재한다.

[0201] 따라서, 본 발명의 단백질은 pI 변이체 및 입체 변이체를 포함하는 본원에 개괄된 이중이량체화 변이체를 비롯한 아미노산 변형을 포함할 수 있다. 각각의 변이체 세트는 독립적으로 및 선택적으로 임의의 특정한 이중이량체 단백질에 포함되거나 이로부터 배제될 수 있다.

[0202] a. Fc γ R 변이체

[0203] 따라서, 하나 이상의 Fc γ R 수용체에 대한 결합을 변경하기 위해 이루어질 수 있는 다수의 유용한 Fc 치환이 존재한다. 결합을 증가시킬뿐 아니라 결합을 감소시키는 치환이 유용할 수 있다. 예를 들어, Fc γ RIIIa에 대한 결합 증가는 ADCC(항체 의존적 세포 매개 세포독성; Fc γ R을 발현하는 비특이적 세포독성 세포가 표적세포 상의 결합된 항체를 인식하고, 이어서 표적세포의 용해를 유발하는 세포 매개 반응)의 증가를 유도하는 것으로 공지되어 있다. 유사하게, Fc γ RIIb(억제 수용체)에 대한 결합 감소는 일부 상황에서 마찬가지로 유익할 수 있다. 본 발명에 사용되는 아미노산 치환에는, 미국 특허출원 USSN 제11/124,620호(특히 도 41), 제11/174,287호, 제11/396,495호, 제11/538,406호(이들은 모두 그 전문이, 구체적으로 여기에 개시된 변이체에 대한 것이 본원에 명백하게 참조로서 인용됨)에 기재된 것들이 포함된다. 본원에 사용되는 특정한 변이체에는, 비제한적으로, 236A, 239D, 239E, 332E, 332D, 239D/332E, 267D, 267E, 328F, 267E/328F, 236A/332E, 239D/332E/330Y, 239D, 332E/330L, 243A, 243L, 264A, 264V 및 299T가 포함된다.

[0204] 또한, Fc γ RIIc에 대한 친화성을 증가시키는 아미노산 치환도 본원에 개괄된 Fc 도메인 변이체에 포함될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허출원 USSN 제11/124,620호 및 제14/578,305호에 기재된 치환이 유용하다.

[0205] 또한, 미국 특허출원 USSN 제12/341,769호(이는 그 전문이 본원에 참조로서 인용됨)에 구체적으로 개시된 바와 같은, FcRn 수용체에 대한 결합 증가 및 혈청 반감기 증가에 사용되는 추가적인 Fc 치환이 존재하며, 이에는, 비제한적으로, 434S, 434A, 428L, 308F, 259I, 428L/434S, 259I/308F, 436I/428L, 436I 또는 V/434S, 436V/428L, 및 259I/308F/428L이 포함된다.

[0206] b. 절제 변이체

[0207] 유사하게, 기능성 변이체의 또 다른 범주는 "Fc γ R 절제 변이체" 또는 "Fc 녹아웃(FcKO 또는 KO) 변이체"이다. 이러한 구현예에서, 일부 치료적 적용을 위해, Fc γ 수용체(예를 들어, Fc γ R1, Fc γ RIIa, Fc γ RIIb, Fc γ RIIIa 등) 중 하나 이상 또는 전부에 대한 Fc 도메인의 정상적인 결합을 감소시키거나 제거하여, 추가적인 작용 메커니즘을 회피하는 것이 바람직하다. 즉, 예를 들어, 다수의 구현예에서, 특히 이중특이적 면역조절 항체의 사용에 있어서, 하나의 Fc 도메인이 하나 이상의 Fc γ 수용체 절제 변이체를 포함하도록 ADCC 활성을 제거하거나 유의하게 감소시키기 위해 Fc γ RIIIa 결합을 절제하는 것이 바람직하다. 이러한 절제 변이체는 미국 특허출원 USSN 제15/141,350호(이는 그 전문이 본원에 참조로서 인용됨)의 도 31에 도시되어 있고, 이들 각각은 독립적으로 및 선택적으로 포함되거나 배제될 수 있으며, 여기서 바람직한 양태는 EU 인덱스에 따라 G236R/L328R, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G 및 E233P/L234V/L235A/G236del로 이루어지는 군으로부터 선택되는 절제 변이체를 이용하는 것이다. 본원에 언급된 절제 변이체는 Fc γ R 결합을 절제하지만, 일반적으로 FcRn 결합은 절제하지 않는다는 점에 주목해야 한다.

[0208] 예시적인 절제 변이체는 도 5에 제시되어 있다.

[0209] c. 이중이량체 변이체와 Fc 변이체의 조합

[0210] 당업자가 이해하는 바와 같이, 모든 언급된 이중이량체화 변이체(비대칭 변이체 및/또는 pI 변이체를 포함함)는, 이들이 "가닥 배열" 또는 "단량체 분할"을 유지하는 한, 선택적으로 및 독립적으로 임의의 방식으로

조합될 수 있다. 또한, 모든 이러한 변이체는 임의의 이중이량체화 형식으로 조합될 수 있다.

- [0211] pI 변이체의 경우에, 특히 사용되는 구현예가 도면에 도시되어 있지만, 정체를 용이하게 하기 위해 2개의 단량체 사이의 pI 차이를 변경하는 기본 규칙에 따라 다른 조합이 생성될 수 있다.
- [0212] 또한, 임의의 이중이량체화 변이체, 비대칭 변이체 및 pI 변이체는 또한 본원에 일반적으로 개괄된 바와 같이 Fc 절제 변이체, Fc 변이체, FcRn 변이체와 독립적으로 및 선택적으로 조합된다.
- [0213] 또한, 단량체 Fc 도메인은 C220S/S267K/L368D/K370S 또는 C220S/S267K/S364K/E357Q를 포함하는 아미노산 치환 세트를 포함할 수 있다.
- [0214] 또한, 이중이량체 융합 단백질은 비대칭 변이체(예를 들어, 미국 특허출원 USSN 제15/141,350호의 도 1a 내지 도 1c에 제시된 바와 같은 아미노산 치환 세트, 상기 문헌은 그 전문이 본원에 참조로서 인용됨)(특히 유용한 비대칭 변이체는 S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411E/K360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L; K370S : S364K/E357Q; 및 T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C로 이루어지는 군으로부터 선택됨), 선택적으로 절제 변이체, 선택적으로 하전된 도메인 링커, 및 pI 변이체를 포함하는 중쇄를 포함할 수 있다.
- [0215] 일부 구현예에서, Fc 도메인은 236R, 239D, 239E, 243L, M252Y, V259I, 267D, 267E, 298A, V308F, 328F, 328R, 330L, 332D, 332E, M428L, N434A, N434S, 236R/328R, 239D/332E, M428L, 236R/328F, V259I/V308F, 267E/328F, M428L/N434S, Y436I/M428L, Y436V/M428L, Y436I/N434S, Y436V/N434S, 239D/332E/330L, M252Y/S254T/T256E, V259I/V308F/M428L, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, G236R/L328R 및 PVA/S267K로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노산 치환을 포함한다. 일부 경우에, Fc 도메인은 아미노산 치환 239D/332E를 포함한다. 다른 경우에, Fc 도메인은 아미노산 치환 G236R/L328R 또는 PVA/S267K를 포함한다.
- [0216] 하나의 구현예에서, 본 발명에서 사용되는 비대칭 변이체와 pI 변이체의 특정한 조합은 T366S/L368A/Y407V : T366W(선택적으로 브릿징 다이설파이드, T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C를 포함함)이며, 여기서 하나의 단량체는 Q295E/N384D/Q418E/N481D를 포함하고, 다른 하나는 양으로 하전된 도메인 링커이다. 당업계에서 이해되는 바와 같이, "눕 인 홀" 변이체는 pI를 변경시키지 않기 때문에, 어느 단량체에도 사용될 수 있다. 본 발명의 특정 형식에 사용될 수 있는 변이체의 유용한 조합은 도 7a 내지 도 7f에 포함되어 있다.
- [0217] III. 표적화 IL-15/IL-15R α Fc 융합체 x TIM-3 ABD 이중이량체 단백질
- [0218] 본원에는 체크포인트 저해제 TIM-3 항원에 결합할 수 있고, 공통 감마 사슬(γ c; CD132) 및/또는 IL-2 수용체 β -사슬(IL-2R β ; CD122)과 복합체를 형성할 수 있는 이중이량체 융합 단백질이 제공된다. 이중이량체 융합 단백질은 IL-15/IL-15R α -Fc 융합 단백질과 항체 융합 단백질을 함유할 수 있다. IL-15/IL-15R α -Fc 융합 단백질은 IL-15R α 에 공유결합으로 부착된 IL-15 단백질(일반적으로 아미노산 치환을 포함함), 및 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 선택적으로, IL-15 단백질과 IL-15R α 단백질은 비공유결합으로 부착된다.
- [0219] IV. 본 발명의 유용한 형식
- [0220] 도 21에 도시된 바와 같이, 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α -Fc 이중이량체 융합 단백질의 다수의 유용한 형식이 존재한다. 일반적으로, 본 발명의 이중이량체 융합 단백질은 IL-15/IL-15R α (스시) 구성요소, 항-TIM-3 구성요소 및 Fc 구성요소의 세 가지 기능성 구성요소를 가지며, 이들은 각각 본원에 개괄된 바와 같이 상이한 형태를 취할 수 있고, 임의의 입체구조로 다른 구성요소와 조합될 수 있다.
- [0221] 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은, EU 넘버링에 따라 a) S267K/L368D/K370S : S267K/S364K/E357Q; b) S364K/E357Q : L368D/K370S; c) L368D/K370S : S364K; d) L368E/K370S : S364K; e) T411E/K360E/Q362E : D401K; f) L368D/K370S : S364K/E357L 및 g) K370S : S364K/E357Q로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노산 치환 세트를 가질 수 있다. 예시적인 구현예에서, 비대칭 변이체는 S364K/E357Q : L368D/K370S이다.
- [0222] 일부 구현예에서, 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은, EU 넘버링에 따라 Q295E/N384D/Q418E/N421D, N208/Q295E/N384D/Q418E/N421D 또는 Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K의 pI 변이체로부터 선택되는 추가의 pI 아미노산 치환 세트를 갖는다.
- [0223] 선택적으로, 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은, EU 넘버링에 따라 G236R/L328R, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K,

E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G 및 E233P/L234V/L235A/G236del의 FcK0 변이체로부터 선택되는 추가의 절제("FcK0") 변이체 세트를 갖는다.

- [0224] 선택적으로, 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은 반감기 연장을 위한 428L/434S 변이체를 갖는다.
- [0225] 힌지 또는 부분 힌지가 Fc 도메인을 scFv, IL-15 또는 IL-15R α 도메인에 연결하는 데 사용되는 구현예에서, 힌지는 선택적으로 힌지가 임의의 경쇄와 바람직하지 않은 다이설파이드 결합을 형성하는 것을 방지하기 위해 C220S 치환을 포함할 수 있다.
- [0226] 본 발명의 이종이량체 융합 단백질의 예시적인 형식이 하기에 제공된다.
- [0227] A. scIL-15/R α X scFv
- [0228] 하나의 구현예는 도 21a에 제시되어 있으며, 이는 2개의 단량체를 포함한다. 제1 단량체는, N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하고, 여기서 제2 도메인 링커는 종종 힌지 도메인이며, 제2 단량체는 VH-scFv 링커-VL-힌지-CH2-CH3 또는 VL-scFv 링커-VH-힌지-CH2-CH3을 포함하지만, 어느 배향으로도 도메인 링커는 힌지로 대체될 수 있다. 이는 일반적으로 "scIL-15/R α X scFv"로 지칭되며, 여기서 "sc"는 공유결합 링커를 사용한 IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인의 부착을 나타내는 "단일 사슬"을 의미한다. 이러한 구현예에 대한 변이체의 바람직한 조합은 도 21a 및 도 21b에 제시되어 있다.
- [0229] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); 및 b) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임)를 포함하는, "scIL-15/R α X scFv" 형식 이종이량체 단백질이다. 비제한적으로, 도 8 및 도 9a 내지 도 9c의 링커를 포함하는 임의의 유용한 도메인 링커가 상기 이종이량체 단백질의 다양한 구성요소를 부착시키는 데 사용될 수 있다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체를 제1 Fc 도메인에 부착시키고 항-TIM-3 scFv를 제2 Fc 도메인에 부착시키는 도메인 링커는, 각각 항체 힌지 도메인이다.
- [0230] 일부 구현예에서, 상기 항-TIM-3 scFv는 scFv 링커(예를 들어, 도 9a 내지 도 9c)에 의해 가변 경쇄 도메인(VL)에 공유결합으로 부착된 가변 중쇄 도메인(VH)을 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 항-TIM-3 scFv는, N-말단에서 C-말단으로, VH-scFv 링커-VL이다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-TIM-3 scFv는, N-말단에서 C-말단으로, VL-scFv 링커-VH이다. 상기 항-TIM-3 scFv의 C-말단은 도메인 링커(예를 들어, 항체 힌지 도메인)에 의해 제1 Fc 도메인의 N-말단에 부착된다.
- [0231] scIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c에 제시된 바와 같은 임의의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.
- [0232] scIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, "scIL-15/R α X scFv" 형식 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); 및 b) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임)를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체는 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인을 포함함)를 포함한다.
- [0233] scIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는 IL-15 변이체를 이용한다. 하나의 구현예에서, "scIL-15/R α X scFv" 형식 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); 및 b) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임)를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

- [0234] scIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체와 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, "scIL-15/R α X scFv" 형식 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); 및 b) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인이고, 항-TIM-3 scFv는 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인을 포함함)를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.
- [0235] scIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); 및 b) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "scIL-15/R α X scFv" 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함한다.
- [0236] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); 및 b) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임)를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "scIL-15/R α X scFv" 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.
- [0237] scIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, "scIL-15/R α X scFv" 형식 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); 및 b) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인이고, 항-TIM-3 scFv는 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인을 포함함)를 포함하며, 여기서 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함한다.
- [0238] scIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체와 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, "scIL-15/R α X scFv" 형식 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); 및 b) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인이고, 항-TIM-3 scFv는 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인을 포함함)를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15

변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체이고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다.

[0239] scIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 이용한다.

[0240] 하나의 구현예에서, "scIL-15/R α X scFv" 형식 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); 및 b) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지와 제2 단량체의 힌지는 또한 각각 아미노산 치환 C220S를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0241] scIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 21a 형식으로 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0242] 하나의 구현예에서, "scIL-15/R α X scFv" 형식 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); 및 b) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지와 제2 단량체의 힌지는 또한 각각 아미노산 치환 C220S를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체이고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다.

[0243] B. scFv X ncIL-15/R α

[0244] 이 구현예는 도 21b에 제시되어 있으며, 이는 3개의 단량체를 포함한다. 제1 단량체는, N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-도메인 링커-CH2-CH3을 포함하고, 제2 단량체는 VH-scFv 링커-VL-힌지-CH2-CH3 또는

VL-scFv 링커-VH-힌지-CH2-CH3을 포함하지만, 어느 방향으로도 도메인 링커는 힌지로 대체될 수 있다. 제3 단량체는 변이체 IL-15 도메인이다. 이는 일반적으로 "ncIL-15/R α X scFv" 또는 "scFv X ncIL-15/R α "로 지칭되며, 여기서 "nc"는 IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인의 비공유결합형 부착의 자가 조립을 나타내는 "비공유결합"을 의미한다.

[0245] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인이 IL-15 복합체를 형성하는, "scFv X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 비제한적으로, 도 8 및 도 9a 내지 도 9c의 링커를 포함하는 임의의 유용한 도메인 링커가 상기 이중이량체 단백질의 다양한 구성요소를 부착시키는 데 사용될 수 있다. 예시적인 구현예에서, 상기 항-TIM-3 scFv를 제1 Fc 도메인에 부착시키고 IL-15R α (스시) 도메인을 제2 Fc 도메인에 부착시키는 도메인 링커는, 각각 항체 힌지 도메인이다.

[0246] 일부 구현예에서, 상기 항-TIM-3 scFv는 scFv 링커(예를 들어, 도 9a 내지 도 9c)에 의해 가변 경쇄 도메인(VL)에 공유결합으로 부착된 가변 중쇄 도메인(VH)을 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 항-TIM-3 scFv는, N-말단에서 C-말단으로, VH-scFv 링커-VL이다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-TIM-3 scFv는, N-말단에서 C-말단으로, VL-scFv 링커-VH이다. 상기 항-TIM-3 scFv의 C-말단은 도메인 링커(예를 들어, 항체 힌지 도메인)에 의해 제1 Fc 도메인의 N-말단에 부착된다.

[0247] ncIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 임의의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0248] ncIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0249] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 항-TIM-3 scFv는 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인을 포함하는, "scFv X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다.

[0250] ncIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는 IL-15 변이체를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "scFv X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0251] ncIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체와 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 항-TIM-3 scFv는 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인을 포함하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "scFv X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15

변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다.

[0252] ncIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "scFv X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다.

[0253] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "scFv X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0254] ncIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 항-TIM-3 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인을 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "scFv X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다.

[0255] ncIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체와 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 항-TIM-3 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인을 포함하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "scFv X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경

쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다.

[0256] ncIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 이용한다.

[0257] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "scFv X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지와 제2 단량체의 힌지는 또한 각각 아미노산 치환 C220S를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0258] ncIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 21b 형식으로 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0259] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 항-TIM-3 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인을 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "scFv X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지와 제2 단량체의 힌지는 또한 각각 아미노산 치환 C220S를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다.

[0260] C. scFv X dsIL-15/R α

[0261] 이 구현예는 도 21c에 제시되어 있으며, 이는 3개의 단량체를 포함한다. 제1 단량체는, N-말단에서 C-말단으로,

IL-15R α (스시) 도메인-도메인 링커-CH2-CH3을 포함하고, 여기서 IL-15R α (스시) 도메인은 조작된 시스테인 잔기를 가지며, 상기 제2 단량체는 VH-scFv 링커-VL-힌지-CH2-CH3 또는 VL-scFv 링커-VH-힌지-CH2-CH3을 포함하지만, 어느 방향으로든 도메인 링커는 힌지로 대체될 수 있다. 제3 단량체는 또한 시스테인 변이체 아미노산을 갖도록 조작되어 IL-15R α (스시) 도메인과 변이체 IL-15 도메인 사이에 다이설파이드 브릿지가 형성되도록 하는 변이체 IL-15 도메인이다. 이는 일반적으로 "scFv X dsIL-15/R α" 또는 "dsIL-15/R α X scFv"로 지칭되며, 여기서 "ds"는 "다이설파이드"를 의미한다.

[0262] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); 및 c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기가 다이설파이드 결합을 형성하는, "scFv X dsIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 비제한적으로, 도 8 및 도 9a 내지 도 9c의 링커를 포함하는 임의의 유용한 도메인 링커가 상기 이중이량체 단백질의 다양한 구성요소를 부착시키는 데 사용될 수 있다. 예시적인 구현예에서, 상기 항-TIM-3 scFv를 제1 Fc 도메인에 부착시키고 IL-15R α (스시) 도메인을 제2 Fc 도메인에 부착시키는 도메인 링커는, 각각 항체 힌지 도메인이다.

[0263] 비제한적으로, 도 8 및 도 9a 내지 도 9c의 링커를 포함하는 임의의 유용한 도메인 링커가 상기 이중이량체 단백질의 다양한 구성요소를 부착시키는 데 사용될 수 있다. 예시적인 구현예에서, 상기 항-TIM-3 scFv를 제1 Fc 도메인에 부착시키고 IL-15R α (스시) 도메인을 제2 Fc 도메인에 부착시키는 도메인 링커는, 각각 항체 힌지 도메인(예를 들어, 항체 힌지 도메인)이다.

[0264] 일부 구현예에서, 상기 항-TIM-3 scFv는 scFv 링커(예를 들어, 도 9a 내지 도 9c)에 의해 가변 경쇄 도메인(VL)에 공유결합으로 부착된 가변 중쇄 도메인(VH)을 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 항-TIM-3 scFv는, N-말단에서 C-말단으로, VH-scFv 링커-VL이다. 또 다른 구현예에서, 상기 항-TIM-3 scFv는, N-말단에서 C-말단으로, VL-scFv 링커-VH이다. 상기 항-TIM-3 scFv의 C-말단은 도메인 링커(예를 들어, 항체 힌지 도메인)에 의해 제1 Fc 도메인의 N-말단에 부착된다.

[0265] dsIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c에 제시된 바와 같은 임의의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0266] dsIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0267] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); 및 c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 항-TIM-3 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인을 포함하는, "scFv X dsIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다.

[0268] dsIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체 뿐 아니라, 적절한 시스테인 치환을 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); 및 c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "scFv X dsIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의

TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0269] dsIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체, 및 적절한 시스테인 치환과 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); 및 c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 항-TIM-3 scFv는 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인을 포함하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "scFv X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다.

[0270] dsIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); 및 c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "scFv X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다.

[0271] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); 및 c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "scFv X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0272] dsIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체

(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인이고, IL-15R α(스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); 및 c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α(스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 항-TIM-3 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인을 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "scFv X dsIL-15/R α" 형식 이종이량체 단백질이다.

[0273] dsIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현에는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체, 및 적절한 시스테인 치환과 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0274] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α(스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인이고, IL-15R α(스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); 및 c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α(스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 항-TIM-3 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인을 포함하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "scFv X dsIL-15/R α" 형식 이종이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다.

[0275] dsIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현에는 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 이용한다.

[0276] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α(스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인이고, IL-15R α(스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); 및 c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α(스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "scFv X dsIL-15/R α" 형식 이종이량체 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지와 제2 단량체의 힌지는 또한 각각 아미노산 치환 C220S를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 TIM-3 scFv는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함하고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0277] dsIL-15/R α X scFv 형식에서, 하나의 바람직한 구현에는 도 21c 형식으로 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-

3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절체 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0278] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, 항-TIM-3 scFv-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); 및 c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 항-TIM-3 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인을 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "scFv X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지와 제2 단량체의 힌지는 또한 각각 아미노산 치환 C220S를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다.

[0279] D. scIL-15/R α X Fab

[0280] 이 구현예는 도 21d에 제시되어 있으며, 이는 3개의 단량체를 포함한다. 제1 단량체는, N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-변이체 IL-15-도메인 링커-CH2-CH3을 포함하고, 제2 단량체는 중쇄 VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함한다. 제3 단량체는 경쇄인 VL-CL이다. 이는 일반적으로 "scIL-15/R α X Fab"로 지칭되며, 여기서 "sc"는 "단일 사슬"을 의미한다. scIL-15/R α x Fab 형식(도 21d 참조)은 가변 길이 링커에 의해 변이체 IL-15에 융합된 IL-15R α (스시)("scIL-15/R α "로 지칭됨)를 포함하며, 이는 이후에 이중이량체 Fc-영역(힌지 포함)의 N-말단에 융합된다. 제2 단량체는 중쇄인 VH-CH1-힌지-CH2-CH3이며, 상응하는 경쇄(제3 단량체)는 VH와 Fab을 형성하도록 별도로 트랜스팩션된다.

[0281] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임), 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 VH와 VL이 TIM-3 결합 도메인을 형성하는, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질이다. 비제한적으로, 도 8 및 도 9a 내지 도 9c의 링커를 포함하는 임의의 유용한 도메인 링커가 상기 이중이량체 단백질의 다양한 구성요소를 부착시키는 데 사용될 수 있다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체를 제1 Fc 도메인에 부착시키는 도메인 링커는 항체 힌지 도메인(예를 들어, 항체 힌지 도메인)이다.

[0282] scIL-15/R α X Fab 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c에 제시된 바와 같은 임의의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0283] scIL-15/R α X Fab 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0284] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임), 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 VH 및 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변

경쇄 도메인인, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이종이량체 단백질이다.

[0285] scIL-15/R α X Fab 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는 IL-15 변이체를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임), 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 VH와 VL이 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이종이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0286] scIL-15/R α X Fab 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체와 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임), 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이종이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0287] scIL-15/R α X Fab 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임), 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이종이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0288] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임), 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이종이량

체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다.

[0289] scIL-15/R α X Fab 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임), 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 VH 및 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질이다.

[0290] scIL-15/R α X Fab 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체와 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임), 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0291] scIL-15/R α X Fab 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절체 변이체 E233P/L234V/L235A/G236-/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 이용한다.

[0292] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임), 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지는 또한 아미노산 치환 C220S를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

- [0293] scIL-15/R α X Fab 형식에서, 하나의 바람직한 구현에는 도 21d 형식으로 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.
- [0294] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임), 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236de1/S267K를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지는 또한 아미노산 치환 C220S를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 scFv는 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 포함한다.
- [0295] E. Fab X ncIL-15/R α
- [0296] 이 구현예는 도 21e에 제시되어 있으며, 이는 4개의 단량체를 포함한다. 제1 단량체는, N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시)도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하고, 제2 단량체는 중쇄인 VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함한다. 제3 단량체는, N-말단에서 C-말단으로, 가변 경쇄 도메인(VL) 및 경쇄 불변 도메인(CL)을 포함하는 경쇄이다. 제4 단량체는 변이체 IL-15 도메인이다. 이는 일반적으로 "Fab X ncIL-15/R α "로 지칭되며, 여기서 "nc"는 IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인의 비공유결합형 부착의 자가 조립을 나타내는 "비공유결합"을 의미한다.
- [0297] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) IL-15 변이체를 포함하는 제4 단량체를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 도메인과 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하는, "Fab X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 비제한적으로, 도 8 및 도 9a 내지 도 9c의 링커를 포함하는 임의의 유용한 도메인 링커가 상기 이중이량체 단백질의 다양한 구성요소를 부착시키는 데 사용될 수 있다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15R α (스시) 도메인을 제2 Fc 도메인에 부착시키는 도메인 링커는 항체 힌지 도메인(예를 들어, 항체 힌지 도메인)이다.
- [0298] Fab X ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현에는 도 12에 제시된 바와 같은 임의의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.
- [0299] Fab X ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현에는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.
- [0300] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) IL-15 변이체를 포함하는 제4 단량체를 포함하며, 여기서 VH 및 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 도메인과 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하는, "Fab X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다.

- [0301] Fab X ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는 IL-15 변이체를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) IL-15 변이체를 포함하는 제4 단량체를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 도메인과 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "Fab X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.
- [0302] Fab X ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체와 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) IL-15 변이체를 포함하는 제4 단량체를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 도메인과 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "Fab X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.
- [0303] Fab X ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) IL-15 변이체를 포함하는 제4 단량체를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 도메인과 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "Fab X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다.
- [0304] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) IL-15 변이체를 포함하는 제4 단량체를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 도메인과 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "Fab X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상

기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0305] Fab X ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) IL-15 변이체를 포함하는 제4 단량체를 포함하며, 여기서 VH 및 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 도메인과 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "Fab X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다.

[0306] Fab X ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체와 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0307] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) IL-15 변이체를 포함하는 제4 단량체를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 도메인과 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "Fab X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0308] Fab X ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절체 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 이용한다.

[0309] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) IL-15 변이체를 포함하는 제4 단량체를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 도메인과 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "Fab X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 제2 단량체의 힌지는 또한 아미노산 치환 C220S를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다.

다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0310] Fab X ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 21e 형식으로 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0311] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) IL-15 변이체를 포함하는 제4 단량체를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 도메인과 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236de1/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "Fab X ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 제2 단량체의 힌지는 또한 아미노산 치환 C220S를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0312] F. Fab X dsIL-15/R α

[0313] 이 구현예는 도 21f에 제시되어 있으며, 이는 4개의 단량체를 포함한다. 제1 단량체는, N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시)도메인-도메인 링커-CH2-CH3을 포함하고, 여기서 IL-15R α (스시)도메인은 시스테인 잔기를 함유하도록 조작되어 있으며, 제2 단량체는 중쇄인 VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함한다. 제3 단량체는, N-말단에서 C-말단으로, 가변 경쇄 도메인(VL) 및 불변 경쇄 도메인(CL)을 포함하는 경쇄이다. 제4 단량체는 나이브 세포 조건 하에서 다이설파이드 브릿지가 형성되도록, 시스테인 잔기를 갖도록 조작된 변이체 IL-15 도메인이다. 이는 일반적으로 "Fab x dsIL-15/R α "로 지칭되며, 여기서 "ds"는 "다이설파이드"를 의미한다.

[0314] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하는, "Fab X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 비제한적으로, 도 8 및 도 9a 내지 도 9c의 링커를 포함하는 임의의 유용한 도메인 링커가 상기 이중이량체 단백질의 다양한 구성요소를 부착시키는 데 사용될 수 있다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15R α (스시) 도메인을 제2 Fc 도메인에 부착시키는 도메인 링커는 항체 힌지 도메인(예를 들어, 항체 힌지 도메인)이다.

[0315] Fab X dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 임의의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0316] Fab X dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

- [0317] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 VH 및 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하는, "Fab X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다.
- [0318] Fab X dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D, 및 적절한 시스테인 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "Fab X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.
- [0319] Fab X dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체, 및 적절한 시스테인 아미노산 치환과 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "Fab X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.
- [0320] Fab X dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "Fab X dsIL-

15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다.

[0321] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "Fab X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0322] Fab X dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 VH 및 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "Fab X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다.

[0323] Fab X dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체, 및 적절한 시스테인 치환과 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "Fab X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0324] Fab X dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절제 변이체

E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 이용한다.

[0325] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "Fab X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 제2 단량체의 힌지는 또한 아미노산 치환 C220S를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0326] Fab X dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 21f 형식으로 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0327] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인이고, IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함함); c) N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임); 및 d) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "Fab X dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 제2 단량체의 힌지는 또한 아미노산 치환 C220S를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0328] G. mAb-scIL-15/R α

[0329] 이 구현예는 도 21g에 제시되어 있으며, 이는 (융합 단백질은 사량체이지만) 3개의 단량체를 포함한다. 제1 단량체는 중쇄인 VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함한다. 제2 단량체는 scIL-15 복합체를 갖는 중쇄인, VH-CH1-힌지-CH2-CH3-도메인 링커-IL-15R α 스시 도메인-도메인 링커-IL-15 변이체를 포함한다. 제3 단량체 (및 제4 단량체)는 경쇄인 VL-CL이다. 이는 일반적으로 "mAb-scIL-15/R α "로 지칭되며, 여기서 "sc"는 "단일 사슬"을 의미한다.

다. 이는 TIM-3 분자에 2가로(bivalently) 결합한다.

- [0330] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하는, "mAb-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 비제한적으로, 도 8 및 도 9a 내지 도 9c의 링커를 포함하는 임의의 유용한 도메인 링커가 상기 이중이량체 단백질의 다양한 구성요소를 부착시키는 데 사용될 수 있다.
- [0331] mAb-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 임의의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.
- [0332] mAb-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.
- [0333] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH 및 제3 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제2 단량체의 VH 및 제4 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하는, "mAb-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다.
- [0334] mAb-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는 IL-15 변이체를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "mAb-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.
- [0335] mAb-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체와 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "mAb-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의

가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0336] mAb-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "mAb-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 E357Q L368D 및 K370S를 포함한다.

[0337] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "mAb-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0338] mAb-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH 및 제3 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제2 단량체의 VH 및 제4 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "mAb-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함한다.

[0339] mAb-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체와 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "mAb-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함한다.

[0340] mAb-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D 및/또는 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 이용한다.

[0341] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서

C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-scIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-scIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-scIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-scIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0342] mAb-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 21g 형식으로 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-

3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D 및/또는 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0343]

하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체

N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0344] H. mAb-ncIL-15/R α

[0345] 이 구현예는 도 21h에 제시되어 있으며, 이는 (이중이량체 융합 단백질은 오량체이지만) 4개의 단량체를 포함한다. 제1 단량체는 중쇄인 VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함한다. 제2 단량체는 scIL-15 α (스시) 도메인을 갖는 중쇄인, 예를 들어 VH-CH1-힌지-CH2-CH3-도메인 링커-IL-15R α (스시) 도메인을 포함한다. 제3 단량체는 변이체 IL-15 도메인이다. 제4 단량체 (및 제5 단량체)는 경쇄인 VL-CL이다. 이는 일반적으로 "mAb-ncIL-15/R α "로 지칭되며, 여기서 "nc"는 "비공유결합"을 의미한다. 이는 또한 TIM-3에 2개로 결합한다.

[0346] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 비제한적으로, 도 8 및 도 9a 내지 도 9c의 링커를 포함하는 임의의 유용한 도메인 링커가 상기 이중이량체 단백질의 다양한 구성요소를 부착시키는 데 사용될 수 있다.

[0347] mAb-ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 임의의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0348] mAb-ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변

중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0349] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH 및 제4 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제2 단량체의 VH 및 제5 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다.

[0350] mAb-ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는 IL-15 변이체를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0351] mAb-ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체와 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0352] mAb-ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인

및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함한다.

[0353] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0354] mAb-ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH 및 제4 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제2 단량체의 VH 및 제5 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질이다.

[0355] mAb-ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체와 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비

[0357] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질을, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질이다.

은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α(스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α(스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-ncIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α(스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α(스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-ncIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α(스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α(스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α(스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-ncIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0358] mAb-ncIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 21h 형식으로 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D 및/또는 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0359] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α(스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α(스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체와

IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이종이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은

3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 c) IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-ncIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0360] I. mAb-dsIL-15/R α

[0361] 이 구현예는 도 21i에 제시되어 있으며, 이는 (이중이량체 융합 단백질은 오량체이지만) 4개의 단량체를 포함한다. 제1 단량체는 중쇄인 VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함한다. 제2 단량체는 IL-15R α (스시) 도메인을 갖는 중쇄인, 예를 들어 VH-CH1-힌지-CH2-CH3-도메인 링커-IL-15R α (스시) 도메인을 포함하며, 여기서 IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기를 함유하도록 조작되었다. 제3 단량체는 생리학적 조건 하에서 IL-15 복합체가 형성되도록, 시스테인 잔기를 함유하도록 조작된 변이체 IL-15 도메인이다. 제4 단량체 (및 제5 단량체)는 경쇄인 VL-CL이다. 이는 일반적으로 "mAb-dsIL-15/R α "로 지칭되며, 여기서 "ds"는 "다이설파이드"를 의미하고, 이는 TIM-3에 2개로 결합한다.

[0362] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하는, "mAb-dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 비제한적으로, 도 8 및 도 9a 내지 도 9c의 링커를 포함하는 임의의 유용한 도메인 링커가 상기 이중이량체 단백질의 다양한 구성요소를 부착시키는 데 사용될 수 있다.

[0363] mAb-dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 임의의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0364] mAb-dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0365] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-

CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하는, "mAb-dsIL-15/R α" 형식 이종이량체 단백질이다.

[0366] mAb-dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D, 및 적절한 시스테인 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "mAb-dsIL-15/R α" 형식 이종이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0367] mAb-dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체, 및 적절한 시스테인 아미노산 치환과 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "mAb-dsIL-15/R α" 형식 이종이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0368] mAb-dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2

TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α(스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "mAb-dsIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함한다.

[0369] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α(스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α(스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α(스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "mAb-dsIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0370] mAb-dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α(스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α(스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α(스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "mAb-dsIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다.

[0371] mAb-dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체, 및 적절한 시스테인 치환과 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α(스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α(스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α(스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인

및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "mAb-dsIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0372] mAb-dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D 및/또는 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 이용한다.

[0373] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-dsIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-dsIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2

변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반갑기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0374] mAb-dsIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 21i 형식으로 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-

3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D 및/또는 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0375]

하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α (스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-dsIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α (스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서

제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α(스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-dsIL-15/R α" 형식 이종이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α(스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α(스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α(스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 단량체의 힌지-제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-dsIL-15/R α" 형식 이종이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3-(도메인 링커)-IL-15R α(스시) 도메인-(도메인 링커)를 포함하는 제2 단량체(여기서 IL-15R α(스시) 도메인은 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하고, CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); c) 시스테인 잔기에 대한 아미노산 치환을 포함하는 IL-15 변이체를 포함하는 제3 단량체; 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제4 단량체 및 제5 단량체(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제5 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체 상의 시스테인 잔기와 IL-15R α(스시) 도메인 상의 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcKO 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제2 단량체의 힌지-제2 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "mAb-dsIL-15/R α" 형식 이종이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0376] J. central-IL-15/R α

[0377] 이 구현예는 도 21j에 제시되어 있으며, 이는 사량체를 형성하는 4개의 단량체를 포함한다. 제1 단량체는 VH-CH1-[선택적 도메인 링커]-IL-15 변이체-[선택적 도메인 링커]-CH2-CH3을 포함하며, 여기서 제2 선택적 도메인 링커는 때때로 힌지 도메인이다. 제2 단량체는 VH-CH1-[선택적 도메인 링커]-IL-15R α(스시) 도메인-[선택적 도메인 링커]-CH2-CH3을 포함하며, 여기서 제2 선택적 도메인 링커는 때때로 힌지 도메인이다. 제3 단량체 (및 제4 단량체)는 경쇄인 VL-CL이다. 이는 일반적으로 "central-IL-15/R α"로 지칭된다.

[0378] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α(스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체

(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α(스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하는, "central-IL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 비제한적으로, 도 8 및 도 9a 내지 도 9c의 링커를 포함하는 임의의 유용한 도메인 링커가 상기 이중이량체 단백질의 다양한 구성요소를 부착시키는 데 사용될 수 있다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체를 제1 Fc 도메인에 부착시키고 IL-15R α(스시) 도메인을 제2 Fc 도메인에 부착시키는 도메인 링커는, 각각 항체 힌지 도메인이다.

[0379] central-IL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 임의의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0380] central-IL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0381] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α(스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH 및 제3 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제2 단량체의 VH 및 제4 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체와 IL-15R α(스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하는, "central-IL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다.

[0382] "central-IL-15/R α" 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는 IL-15 변이체를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α(스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α(스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "central-IL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0383] central-IL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체와 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α(스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α(스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "central-IL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1

의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0384] central-IL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현에는 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "central-IL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함한다.

[0385] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "central-IL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0386] central-IL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현에는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH 및 제3 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제2 단량체의 VH 및 제4 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "central-IL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다.

[0387] central-IL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현에는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체, 및 적절한 시스테인 치환과 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성

하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α(스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "central-IL-15/Rα" 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함한다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0388] central-IL-15/Rα 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절체 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 이용한다.

[0389] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α(스시) 도메인-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α(스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236de1/S267K를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "central-IL-15/Rα" 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α(스시) 도메인-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α(스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236de1/S267K를 포함하고, 제2 단량체의 제2 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "central-IL-15/Rα" 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0390] central-IL-15/Rα 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 21k 형식으로 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절체 변이체

E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "central-IL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 L368D/K370S를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제2 단량체의 제2 변이체 Fc 도메인은 pI 치환 Q295E/N384D/Q418D/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "central-IL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0391] K. central-scIL-15/R α

[0392] 이 구현예는 도 21k에 제시되어 있으며, 이는 사량체를 형성하는 4개의 단량체를 포함한다. 제1 단량체는 VH-CH1-[선택적 도메인 링커]-IL-15R α (스시) 도메인-도메인 링커-IL-15 변이체-[선택적 도메인 링커]-CH2-CH3을 포함하며, 여기서 제2 선택적 도메인 링커는 때때로 힌지 도메인이다. 제2 단량체는 VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함한다. 제3 단량체 (및 제4 단량체)는 경쇄인 VL-CL이다. 이는 일반적으로 "central-scIL-15/R α"로 지칭되며, 여기서 "sc"는 "단일 사슬"을 의미한다.

[0393] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하는, "central-scIL-15/R α" 형식 이중이량체 단백질이다. 비제한적으로, 도 8 및 도 9a 내지 도 9c의 링커를 포함하는 임의의 유용한 도메인 링커가 상기 이중이량체 단백질의 다양한 구성요소를 부착시키는 데 사용될 수 있다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체를 제1 Fc 도메인에 부착시키는 도메인 링커는 항체 힌지 도메인이다.

[0394] central-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 임의의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0395] central-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가

변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0396]

하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH 및 제3 단량체의 VL은, 각각, 7G8_H3.30_L1.34의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제2 단량체의 VH 및 제4 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하는, "central-scIL-15/R α" 형식 이종이량체 단백질이다.

[0397]

central-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는 IL-15 변이체를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "central-scIL-15/R α" 형식 이종이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0398]

central-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체와 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍을 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하는, "central-scIL-15/R α" 형식 이종이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_H1_L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0399]

central-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "central-scIL-15/R α" 형식 이종이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc

도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함한다.

[0400] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "central-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0401] central-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH 및 제3 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제2 단량체의 VH 및 제4 단량체의 VL은, 각각, 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "central-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D 및 K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K 및 E357Q를 포함한다.

[0402] central-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 IL-15 N4D/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/N65D 변이체 또는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체와 함께, 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍 및 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다. 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 쌍 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, "central-scIL-15/R α " 형식 이중이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 상기 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0403] central-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI

변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 이용한다.

[0404] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "central-scIL-15/R α" 형식 이종이량체 단백질이다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0405] central-scIL-15/R α 형식에서, 하나의 바람직한 구현예는 도 21k 형식으로 도 12에 제시된 바와 같은 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인과 가변 경쇄 도메인의 쌍, 비대칭 변이체 세트 S364K/E357Q : L368D/K370S, pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D, 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236_/S267K, 및 선택적으로 제1 단량체와 제2 단량체 양쪽 상의 428L/434S 변이체를 갖는 항-TIM-3 ABD를 이용한다.

[0406] 하나의 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이종이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, VH-(도메인 링커)-IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임); 및 d) 각각, N-말단에서 C-말단으로, VL-CL을 포함하는 제3 단량체 및 제4 단량체를 포함하며, 여기서 제1 단량체의 VH와 제3 단량체의 VL은 제1 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, 제2 단량체의 VH와 제4 단량체의 VL은 제2 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체와 IL-15R α (스시) 도메인은 IL-15 복합체를 형성하고, VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "central-scIL-15/R α" 형식 이종이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지는 변이체 C220S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 하나의 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함하고, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다.

[0407] V. 본 발명의 특히 유용한 구현예

[0408] 본 발명은 적어도 2개의 단량체, 즉 항-TIM-3 ABD를 함유하는 하나의 단량체, 및 이종이량체 Fc 도메인을 사용하여 연결된 IL-15/R α 복합체를 함유하는 다른 하나의 단량체를 포함하는 표적화 IL-15/IL-15R α-Fc 이종이량체 단백질을 제공한다.

[0409] 일부 구현예에서, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 S267K/L368D/K370S :

S267K/S364K/E357Q; S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411E/K360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L 및 K370S : S364K/E357Q로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노산 치환 세트를 갖는다.

- [0410] 일부 경우에, 제1 변이체 Fc 도메인 및/또는 제2 변이체 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하는 추가의 아미노산 치환 세트를 갖는다. 일부 경우에, 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은 EU 넘버링에 따라 G236R/L328R, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G 및 E233P/L234V/L235A/G236del로 이루어지는 추가의 아미노산 치환 세트를 갖는다.
- [0411] 일부 구현예에서, IL-15 단백질은 서열번호 1(전장의 인간 IL-15) 및 서열번호 2(절단된 인간 IL-15)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드 서열을 갖고, IL-15R α 단백질은 서열번호 3(전장의 인간 IL-15R α) 및 서열번호 4(인간 IL-15R α 의 스시 도메인)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드 서열을 갖는다.
- [0412] 구현예에서, IL-15 단백질 및 IL-15R α 단백질은, 각각, E87C : D96/P97/C98; E87C : D96/C97/A98; V49C : S40C; L52C : S40C; E89C : K34C; Q48C : G38C; E53C : L42C; C42S : A37C; 및 L45C : A37C로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노산 치환 세트를 가질 수 있다.
- [0413] 일부 구현예에서, IL-15 단백질은 역가를 감소시키기 위해 도 19 및 도 20으로부터 선택되는 서열을 갖는 변이체 단백질이다. 일부 구현예에서, IL-15 단백질은 IL-15:CD132 인터페이스에 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 변이체 단백질이다.
- [0414] 일부 구현예에서, TIM-3 항원 결합 도메인은 항-TIM-3 scFv 또는 항-TIM-3 Fab을 포함한다. 예시적인 구현예에서, TIM-3 ABD는 도 12 및 도 13a 내지 도 13c에 도시된 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL을 포함한다.
- [0415] 예시적인 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임), 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체는 IL-15 N4D/N65D 변이체이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지는 또한 아미노산 치환 C220S를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 일부 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1_L2.1}의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다(도 12).
- [0416] 예시적인 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임), 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체는 IL-15 D30N/N65D 변이체이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지는 또한 아미노산 치환 C220S를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지는 또한 아미노산 치환 C220S를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 일부 구

현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 일부 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1}L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다(도 12).

[0417] 예시적인 구현예에서, 상기 표적화 IL-15/IL-15R α 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(도메인 링커)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 CH2-CH3은 제1 변이체 Fc 도메인임); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH2-CH3은 제2 변이체 Fc 도메인임), 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인임)를 포함하며, 여기서 VH와 VL은 TIM-3 결합 도메인을 형성하고, IL-15 변이체는 IL-15 D30N/E64Q/N65D 변이체이고, 제1 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 L368D/K370S를 포함하고, 제2 변이체 Fc 도메인은 비대칭 변이체 S364K/E357Q를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 FcK0 변이체 E233P/L234V/L235A/G236de1/S267K를 포함하고, 제1 변이체 Fc 도메인은 pI 변이체 Q295E/N384D/Q418E/N421D를 포함하며, 여기서 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지는 또한 아미노산 치환 C220S를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 제1 단량체의 힌지는 또한 아미노산 치환 C220S를 포함하고, 상기 제1 변이체 Fc 도메인 및 제2 변이체 Fc 도메인은 각각 반감기 연장 변이체 M428L/N434S를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다. 일부 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 3H3[TIM-3]_{H1}L2.1의 가변 중쇄 도메인 및 가변 경쇄 도메인이다(도 12).

[0418] "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질에 포함될 수 있는 유용한 "백본" 서열은 도 10에 도시되어 있다. 일부 구현예에서, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 힌지-CH2-CH3은 도 10의 "백본 1"의 사슬 2의 아미노산 서열(서열번호 XXX)을 가짐); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH1-힌지-CH2-CH3은 도 10의 "백본 1"의 사슬 1의 아미노산 서열(서열번호 XXX)을 가짐); 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인이고, VC는 도 11의 "불변 경쇄-카파"의 서열(서열번호 XXX)을 가짐)를 포함한다. 특정 구현예에서, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 힌지-CH2-CH3은 도 10의 "백본 2"의 사슬 2의 아미노산 서열(서열번호 XXX)을 가짐); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH1-힌지-CH2-CH3은 도 10의 "백본 2"의 사슬 1의 아미노산 서열(서열번호 XXX)을 가짐); 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인이고, VC는 도 11의 "불변 경쇄-카파"의 서열(서열번호 XXX)을 가짐)를 포함한다. 일부 구현예에서, "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질은, a) N-말단에서 C-말단으로, IL-15R α (스시) 도메인-(도메인 링커)-IL-15 변이체-(힌지)-CH2-CH3을 포함하는 제1 단량체(여기서 힌지-CH2-CH3은 도 10의 "백본 3"의 사슬 2의 아미노산 서열(서열번호 XXX)을 가짐); b) N-말단에서 C-말단으로, VH-CH1-힌지-CH2-CH3을 포함하는 제2 단량체(여기서 VH는 가변 중쇄 도메인이고, CH1-힌지-CH2-CH3은 도 10의 "백본 3"의 사슬 1의 아미노산 서열(서열번호 XXX)을 가짐); 및 c) N-말단에서 C-말단으로, VL-VC를 포함하는 경쇄(여기서 VL은 가변 경쇄 도메인이고, VC는 도 11의 "불변 경쇄-카파"의 서열(서열번호 XXX)을 가짐)를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D, D30N/N65D 또는 D30N/E64Q/N65D를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 N4D/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/N65D를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 VH 및 VL은 도 12 및 도 13a 내지 도 13c의 임의의 TIM-3 ABD의 VH 및 VL이고, 상기 IL-15 변이체는 아미노산 치환 D30N/E64Q/N65D를 포함한다.

[0419] 특히 바람직한 TIM-3 표적화 IL-15/IL-15R α -Fc 이중이량체 융합 단백질에는, XENP27974, XENP27979, XENC1000, XENC1001, XENC1002 및 XENC1003의 "scIL-15/R α X Fab" 형식 이중이량체 단백질이 포함된다. TIM-3 표적화 IL-15/IL-15R α -Fc 이중이량체 융합 단백질의 예시적인 구현예는, 도 22, 도 29, 도 46, 도 47, 및 도 48a 및 도 48b에 기재된 바와 같이 제시되어 있다.

- [0420] VI. 본 발명의 핵산
- [0421] 본 발명은 나아가 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α -Fc 이중이량체 융합 단백질을 인코딩하는 핵산 조성물 (또는 단량체 Fc 도메인 단백질의 경우, 이를 인코딩하는 핵산)을 제공한다.
- [0422] 당업자가 이해하는 바와 같이, 이러한 핵산 조성물은 상기 표적화 IL-15/IL-15R α -Fc 이중이량체 융합 단백질의 형식에 따라 달라질 것이다. 따라서, 예를 들어 상기 형식이 3개의 아미노산 서열을 필요로 하는 경우, 3개의 핵산 서열은 발현을 위해 하나 이상의 발현 벡터에 혼입될 수 있다. 유사하게, 일부 형식은 2개의 핵산만을 필요로 하며; 다시 말하면, 이들은 1개 또는 2개의 발현 벡터, 또는 4개 또는 5개의 발현 벡터에 도입될 수 있다. 본원에 제시된 바와 같이, 일부 구조체는, 예를 들어 2개의 경쇄 카피를 갖는다.
- [0423] 당업계에 공지된 바와 같이, 본 발명의 구성요소를 인코딩하는 핵산은 당업계에 공지된 바와 같이, 및 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α -Fc 이중이량체 융합 단백질을 생산하는 데 사용되는 숙주세포에 따라 발현 벡터에 혼입될 수 있다. 일반적으로, 핵산은 임의의 수의 조절 요소(프로모터, 복제 기점, 선택 가능한 마커, 리보솜 결합 부위, 유도제 등)에 작동 가능하게 연결된다. 발현 벡터는 염색체외 벡터 또는 통합 벡터일 수 있다.
- [0424] 이어서, 본 발명의 핵산 및/또는 발현 벡터는 포유류, 박테리아, 효모, 곤충 세포 및/또는 진균 세포를 포함하는 당업계에 널리 공지된 바와 같은 임의의 수의 상이한 유형의 숙주세포로 형질전환되며, 여기서 포유류 세포 (예를 들어, CHO 세포)가 다수의 구현예에서 사용된다.
- [0425] 일부 구현예에서, 형식에 따라 적용 가능한 각각의 단량체를 인코딩하는 핵산은, 일반적으로 상이하거나 동일한 프로모터 제어 하에서 단일 발현 벡터 내에 각각 함유되어 있다. 본 발명의 특정 용도의 구현예에서, 이들 2개 또는 3개의 핵산은 각각 상이한 발현 벡터에 함유되어 있다.
- [0426] 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α -Fc 이중이량체 융합 단백질은 당업계에 공지된 바와 같이 발현 벡터(들)를 포함하는 숙주세포를 배양함으로써 제조된다. 생산되면, 이온 교환 크로마토그래피 단계를 포함하는 통상적인 융합 단백질 또는 항체 정제 단계가 수행된다. 본원에 논의된 바와 같이, 2개의 단량체의 pI를 적어도 0.5만큼 차이나게 하면, 이온 교환 크로마토그래피, 등전점 전기영동 또는 등전점에 민감한 다른 방법에 의한 분리를 가능하게 할 수 있다. 즉, pI 치환의 포함은 각각의 단량체가 상이한 pI를 갖고 이중이량체가 또한 별개의 pI를 갖도록 각각의 단량체의 등전점(pI)을 변경시키며, 따라서 이중이량체의 등전위 정제(예를 들어 음이온 교환 컬럼, 양이온 교환 컬럼)를 용이하게 한다. 이러한 치환은 또한 정제 후 임의의 오염된 동종이량체의 측정 및 모니터링을 돕는다(예를 들어 IEF 겔, cIEF 및 분석용 IEX 컬럼).
- [0427] VII. TIM-3 항체 x IL-15/IL-15R α 이중이량체 면역조절 융합 단백질의 생물학적 및 생화학적 기능성
- [0428] 일반적으로, 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α -Fc 융합 단백질이 암을 앓고 있는 환자에게 투여되고, 본원에 기재된 바와 같은 다수의 방식으로 효능이 평가된다. 따라서, 암 부하, 종양의 크기, 전이의 존재 또는 정도의 평가 등과 같은 효능의 표준 검정이 수행될 수 있으나, 면역종양학 치료는 또한 면역 상태 평가에 기초하여 평가될 수 있다. 이는 시험관내 검정 및 생체내 검정을 포함하는 다수의 방식으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 종양 부하, 크기, 침윤성, LN 침범, 전이 등과 같은 "전형적인" 측정과 함께 면역 상태의 변화가 평가될 수 있다. 따라서, 다음 중 임의의 것 또는 전부가 평가될 수 있다: CD4⁺ T세포 활성화 또는 증식, CD8⁺ T(CTL) 세포 활성화 또는 증식, CD8⁺ T세포 매개 세포독성 활성화 및/또는 CTL 매개 세포 고갈, NK세포 활성화 및 NK 매개 세포 고갈에 대한 이중이량체 단백질의 저해 효과; Treg 세포 분화 및 증식, 및 Treg 또는 골수 유래 억제 세포(MDSC) 매개 면역억제 또는 면역 내성에 대한 이중이량체 단백질의 강화 효과; 및/또는 면역세포에 의한 전염증성 사이토카인 생산, 예를 들어 T세포 또는 다른 면역세포에 의한 IL-2, IFN- γ 또는 TNF- α 생산에 대한 이중이량체 단백질의 효과.
- [0429] 일부 구현예에서, 치료의 평가는, 예를 들어 CFSE 희석 방법, 면역 효과기 세포의 Ki67 세포내 염색 및 ³H-티미딘 혼입 방법을 사용하여 면역세포 증식을 평가함으로써 수행된다.
- [0430] 일부 구현예에서, 치료의 평가는 CD25, CD69, CD137, ICOS, PD1, GITR, OX40 중 하나 이상을 포함하는 활성화 관련 마커의 단백질 수준 증가 또는 유전자 발현 증가, 및 CD107A의 표면 발현에 의해 측정되는 세포 탈과립화를 평가함으로써 수행된다.
- [0431] 일반적으로, 유전자 발현 검정은 당업계에 공지된 바와 같이 수행된다.

- [0432] 일반적으로, 단백질 발현 측정은 또한 당업계에서 공지된 바와 같이 유사하게 수행된다.
- [0433] 일부 구현예에서, 치료의 평가는 효소 활성(프로테아제 활성 포함), 세포막 투과성, 세포 부착성, ATP 생산, 조효소 생산 및 뉴클레오타이드 흡수 활성과 같은 다수의 세포 매개변수의 추정을 통한 표적세포 생존력 검출에 의해 측정된 세포독성 활성을 평가함으로써 수행된다. 이러한 검정의 특정 예에는, 비제한적으로, 트립판 블루(Trypan Blue) 또는 PI 염색, ⁵¹Cr 또는 ³⁵S 방출 방법, LDH 활성, MTT 및/또는 WST 검정, 칼세인(Calcein)-AM 검정, 발광 기반의 검정 등이 포함된다.
- [0434] 일부 구현예에서, 치료의 평가는 사이토카인 생산에 의해 측정되는 T세포의 활성을 평가함으로써 수행되며, 여기서 측정은 널리 공지된 기술을 사용하여, 비제한적으로, IFN γ , TNF α , GM-CSF, IL2, IL6, IL4, IL5, IL10, IL13을 포함하는 사이토카인을 사용하여 배양 상청액에서 세포내 측정으로 수행된다.
- [0435] 따라서, 치료의 평가는 다음 중 하나 이상을 평가하는 검정을 사용하여 수행될 수 있다: (i) 면역 반응의 증가, (ii) α β T세포 및/또는 γ δ T세포의 활성화 증가, (iii) 세포독성 T세포 활성의 증가, (iv) NK세포 및/또는 NKT세포 활성의 증가, (v) α β T세포 및/또는 γ δ T세포 억제의 완화, (vi) 전염증성 사이토카인 분비의 증가, (vii) IL-2 분비의 증가, (viii) 인터페론- γ 생산의 증가, (ix) Th1 반응의 증가, (x) Th2 반응의 감소, (xi) 조절 T세포(Treg)의 세포 수 및/또는 적어도 하나의 조절 T세포(Treg)의 활성의 감소 또는 제거.
- [0436] A. 효능 측정을 위한 검정
- [0437] 일부 구현예에서, T세포 활성화는 당업계에 공지된 바와 같은 혼합 림프구 반응(MLR: Mixed Lymphocyte Reaction) 검정을 사용하여 평가된다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.
- [0438] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 상이한 인자의 인산화 또는 탈인산화에 의해, 또는 다른 번역후 변형을 측정함으로써 측정되는 면역 반응의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.
- [0439] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해, 증식에 의해, 또는 예를 들어 CD137, CD107a, PD1 등과 같은 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정되는, α β T세포 및/또는 γ δ T세포 활성화의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.
- [0440] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 암세포와 같은 표적세포의 직접 사멸에 의해, 사이토카인 분비에 의해, 증식에 의해, 또는 예를 들어 CD137, CD107a, PD1 등과 같은 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정되는, 세포독성 T세포 활성의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.
- [0441] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 암세포와 같은 표적세포의 직접 사멸에 의해, 사이토카인 분비에 의해, 또는 예를 들어 CD107a 등과 같은 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정되는, NK세포 및/또는 NKT 세포 활성의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.
- [0442] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해, 증식에 의해, 또는 예를 들어 CD137, CD107a, PD1 등과 같은 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정되는, α β T세포 및/또는 γ δ T세포 억제의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.
- [0443] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 ELISA에 의해, Luminex에 의해, 멀티플렉스(multiplex) 비드 기반 방법에 의해, 세포내 염색 및 FACS 분석에 의해, 또는 Alispot 등에 의해 측정되는, 전염증성 사이토카인 분비의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.
- [0444] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 ELISA에 의해, Luminex에 의해, 멀티플렉스 비드 기반 방법에 의해, 세포내 염색 및 FACS 분석에 의해, 또는 Alispot 등에 의해 측정되는, IL-2 분비의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.
- [0445] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 ELISA에 의해, Luminex에 의해, 멀티플렉스 비드 기반 방

법에 의해, 세포내 염색 및 FACS 분석에 의해, 또는 Alispot 등에 의해 측정되는, 인터페론- γ 생산의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.

- [0446] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해 또는 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정되는, Th1 반응의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.
- [0447] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해 또는 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정되는, Th2 반응의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.
- [0448] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 유세포 분석법에 의해 또는 IHC에 의해 측정되는, 조절 T 세포(Treg)의 세포 수 및/또는 적어도 하나의 조절 T세포(Treg)의 활성의 증가 또는 감소를 측정한다. 반응의 감소는 면역자극 활성을 나타낸다. 적절한 감소는 하기에 개괄되는 증가의 경우와 동일하다.
- [0449] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 유세포 분석법 또는 IHC에 의해 측정되는, M2 대식세포 수의 증가 또는 감소를 측정한다. 반응의 감소는 면역자극 활성을 나타낸다. 적절한 감소는 하기에 개괄되는 증가의 경우와 동일하다.
- [0450] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해 또는 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정되는, M2 대식세포 친종양형성 활성의 증가 또는 감소를 측정한다. 반응의 감소는 면역자극 활성을 나타낸다. 적절한 감소는 하기에 개괄되는 증가의 경우와 동일하다.
- [0451] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 유세포 분석법 또는 IHC에 의해 측정되는, N2 호중구 수의 증가 또는 감소를 측정한다. 반응의 감소는 면역자극 활성을 나타낸다. 적절한 감소는 하기에 개괄되는 증가의 경우와 동일하다.
- [0452] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해 또는 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정되는, N2 호중구 친종양형성 활성의 증가 또는 감소를 측정한다. 반응의 감소는 면역자극 활성을 나타낸다. 적절한 감소는 하기에 개괄되는 증가의 경우와 동일하다.
- [0453] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해, 증식에 의해, 또는 예를 들어 CD137, CD107a, PD1 등과 같은 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정되는, T세포 활성화 저해의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.
- [0454] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 암세포와 같은 표적세포의 직접 사멸에 의해, 사이토카인 분비에 의해, 증식에 의해, 또는 예를 들어 CD137, CD107a, PD1 등과 같은 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정되는, CTL 활성화 저해의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.
- [0455] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정되는, $\alpha\beta$ T세포 및/또는 $\gamma\delta$ T세포 고갈의 증가 또는 감소를 측정한다. 반응의 감소는 면역자극 활성을 나타낸다. 적절한 감소는 하기에 개괄되는 증가의 경우와 동일하다.
- [0456] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해, 증식에 의해, 또는 예를 들어 CD137, CD107a, PD1 등과 같은 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정되는, $\alpha\beta$ T세포 및/또는 $\gamma\delta$ T세포 반응의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.
- [0457] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해, 증식에 의해, 또는 예시적인 CD45RA, CCR7 등과 같은 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정되는, 항원 특이적 기억 반응 자극의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.
- [0458] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 MTT, Cr 방출, 칼세인 AM과 같은 세포독성 검정에 의해, 또는 예를 들어 CFSE 희석 또는 프로피듐 요오다이드 염색 등과 같은 유세포 분석법 기반의 검정에 의해 측정되는, 암세포의 세포자멸사 또는 용해의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.
- [0459] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 MTT, Cr 방출, 칼세인 AM과 같은 세포독성 검정에 의해,

또는 예를 들어 CFSE 희석 또는 프로피듐 요오다이드 염색 등과 같은 유세포 분석법 기반 검정에 의해 측정되는, 암세포에 대한 세포독성 또는 세포증식억제 효과 자극의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.

[0460] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 MTT, Cr 방출, 칼세인 AM과 같은 세포독성 검정에 의해, 또는 예를 들어 CFSE 희석 또는 프로피듐 요오다이드 염색 등과 같은 유세포 분석법 기반 검정에 의해 측정되는, 암세포 직접 사멸의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.

[0461] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해, 증식에 의해, 또는 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정되는, Th17 활성의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.

[0462] 하나의 구현예에서, 신호전달 경로 검정은, 예를 들어 MTT, Cr 방출, 칼세인 AM과 같은 세포독성 검정에 의해, 또는 예를 들어 CFSE 희석 또는 프로피듐 요오다이드 염색 등과 같은 유세포 분석법 기반 검정에 의해 측정되는, 보체 의존적 세포독성 및/또는 항체 의존적 세포 매개 세포독성 유도의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 하기에 개괄되어 있다.

[0463] 하나의 구현예에서, T세포 활성화는, 예를 들어 암세포와 같은 표적세포의 직접 사멸에 의해, 사이토카인 분비에 의해, 증식에 의해, 또는 예를 들어 CD137, CD107a, PD1 등과 같은 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정된다. T-세포의 경우, 증식, 세포 표면 마커(예를 들어, CD25, CD69, CD137, PD1)의 활성화, 세포독성(표적세포 사멸 능력) 및 사이토카인(예를 들어, IL-2, IL-4, IL-6, IFN γ , TNF- α , IL-10, IL-17A) 생산의 증가는, 면역 조절을 나타낼 수 있으며, 이는 암세포의 증강된 사멸과 일치할 수 있다.

[0464] 하나의 구현예에서, NK세포 활성화는, 예를 들어 암세포와 같은 표적세포의 직접 사멸에 의해, 사이토카인 분비에 의해, 또는 예를 들어 CD107a 등과 같은 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정된다. NK 세포의 경우, 증식, 세포독성(표적세포 사멸 능력, 및 CD107a, 그랜자임 및 퍼포린 발현의 증가), 사이토카인(예를 들어, IFN γ 및 TNF) 생산, 및 세포 표면 수용체(예를 들어, CD25) 발현의 증가는, 면역 조절을 나타낼 수 있으며, 이는 암세포의 증강된 사멸과 일치할 수 있다.

[0465] 하나의 구현예에서, γ δ T세포 활성화는, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해, 증식에 의해, 또는 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정된다.

[0466] 하나의 구현예에서, Th1 세포 활성화는, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해 또는 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정된다.

[0467] 적절한 활성 또는 반응의 증가(또는, 상기 개괄된 바와 같이 적절한 경우, 감소)는 참조 샘플 또는 대조군 샘플, 예를 들어 본 발명의 이중이량체 단백질을 함유하지 않는 시험 샘플에서의 신호에 비해 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 98% 내지 99%의 증가이다. 유사하게, 참조 샘플 또는 대조군 샘플과 비교하여 적어도 1배, 2배, 3배, 4배 또는 5배의 증가는 효능을 나타낸다.

[0468] VIII. 치료

[0469] 일단 제조되면, 본 발명의 조성물은 일반적으로 본 발명의 이중이량체 Fc 융합 단백질의 결합으로 T세포 활성화를 촉진시키는 것에 의해(예를 들어, T세포가 더 이상 억제되지 않음) 암을 치료함으로써 다수의 종양학 적용에 사용된다.

[0470] 따라서, 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α -Fc 이중이량체 조성물은 이러한 암의 치료에 유용하다.

[0471] A. 생체내 투여를 위한 표적화 IL-15/IL-15R α -Fc 이중이량체 단백질 조성물

[0472] 본 발명에 따라 사용되는 항체의 제형은 보관을 위해 동결건조된 제형 또는 수용액의 형태로, 목적하는 정도의 순도를 갖는 항체와 선택적인 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정화제를 혼합함으로써(일반적으로 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. [1980]]에 개괄된 바와 같음) 제조된다. 허용 가능한 담체, 완충제, 부형제 또는 안정화제는 이용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이며, 이는, 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제(예컨대, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜;

레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩타이드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 단당류, 이당류, 및 글루코오스, 만노오스 또는 텍스트린을 포함하는 다른 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로오스, 만니톨, 트레할로오스 또는 소르비톨과 같은 당류; 소듐과 같은 염 형성 반대 이온; 금속 복합체(예를 들어, Zn-단백질 복합체); 및/또는 TWEENTM, PLURONICSTM 또는 폴리에틸렌글리콜(PEG)과 같은 비이온성 계면활성제가 포함된다.

[0473] B. 병용요법

[0474] 일부 구현예에서, 본 발명의 이중이량체 단백질은, 예를 들어 TIM-3 항체가 아닌 상이한 체크포인트 단백질에 결합하는 항체와 병용요법으로 사용될 수 있다. 이러한 방식으로, 추가 항체의 표적화 IL-15/IL-15R α-Fc 결합 도메인은 표적화 IL-15/IL-15R α-Fc 이중이량체 단백질과 결합을 위해 경쟁하지 않는다. 이러한 방식으로, 3개의 수용체(표적화 IL-15/IL-15R α-Fc 이중이량체 단백질에서 2개 및 추가 항체에서 1개)가 관여하기 때문에, 일종의 "삼중 병용" 요법이 달성된다. 본원에 논의된 바와 같이, 이중이량체 단백질은 본원에 개괄된 바와 같은 상이한 원자가 및 특이성을 가질 수 있다.

[0475] 놀랍게도, 본원에 제시된 바와 같이, 이러한 조합은 병용투여되는 경우 상호적 효과를 유도할 수 있다. 이러한 맥락에서, "병용투여"는, 2개의 모이어티가 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다는 것을 의미한다. 즉, 일부 경우에, 약물은 동시에 투여될 수 있지만, 이는 일반적으로 2회의 별도의 IV 주입을 통해 이루어지며; 즉, 약물은 일반적으로 단일 투여 단위로 조합되지 않는다. 대안적으로, 병용투여는 두 가지 별개의 약물의 하루 또는 별도의 날(시간 경과에 따른 별도의 날 포함)에의 순차적 투여를 포함한다.

[0476] 1. 병용투여 요법에 사용되는 항-PD-1 항체

[0477] 당업계에서 공지된 바와 같이, 현재 승인된 두 가지 항-PD-1 항체 및 임상 시험 중인 다수의 항-PD-1 항체가 존재한다. 따라서, 본원에 개괄된 바와 같은 병용요법에 사용하기에 적합한 항-PD-1 항체에는, 비제한적으로, 현재 FDA에서 승인된 두 가지 항체인 캄브롤리주맙 및 니볼리주맙(nivolumab); 및, 비제한적으로, 티스렐리주맙(tislelizumab), Sym021, REGN2810(Rengeneron에서 개발됨), JNJ-63723283(J and J에서 개발됨), SHR-1210, 피딜리주맙, AMP-224, MEDI680, PDR001 및 CT-001을 포함하는 현재 임상 시험 중인 것들뿐 아니라, 문헌[Liu et al., J. Hemat. & Oncol. (2017)10:136]에 개괄된 것들(상기 문헌의 항체는 명백하게 본원에 참조로서 인용됨)이 포함된다. 상기와 같이, 항-PD-1 항체는 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α-Fc 융합 단백질이 PD-1에 결합하는 항원 결합 도메인을 갖지 않는 경우에 조합으로 사용된다.

[0478] 2. 병용투여 요법에 사용되는 항-PD-L1 항체

[0479] 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체가 병용된다. 당업계에서 공지된 바와 같이, 현재 승인된 세 가지 항-PD-L1 항체 및 임상 시험 중인 다수의 항-PD-L1 항체가 존재한다. 따라서, 본원에 개괄된 바와 같은 병용요법에 사용하기에 적합한 항-PD-L1 항체에는, 현재 FDA에서 승인된 세 가지 항체인 아테졸리주맙(atezolizumab), 아벨루맙(avelumab), 두르발루맙(durvalumab), 및 비제한적으로, LY3300054 및 CS1001을 포함하는 현재 임상 중인 것들뿐 아니라, 문헌[Liu et al., J. Hemat. & Oncol. (2017)10:136]에 개괄된 것들(상기 문헌의 항체는 명백하게 본원에 참조로서 인용됨)이 포함된다. 상기와 같이, 항-PD-L1 항체는 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α-Fc 융합 단백질이 PD-L1에 결합하는 항원 결합 도메인을 갖지 않는 경우에 조합으로 사용된다.

[0480] 3. 병용투여 요법에 사용되는 항-TIGIT 항체

[0481] 일부 구현예에서, 항-TIGIT 항체는 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α-Fc 융합 단백질과 조합으로 사용될 수 있다. BMS-986207, OMP-313M32 및 MTIG7192A를 포함하여, 임상 개발 중에 있는 몇 가지 TIGIT 항체가 존재한다. 상기와 같이, 항-TIGIT 항체는 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α-Fc 융합 단백질이 TIGIT에 결합하는 항원 결합 도메인을 갖지 않는 경우에 조합으로 사용된다.

[0482] 4. 병용투여 요법에 사용되는 항-CTLA-4 항체

[0483] 일부 구현예에서, 항-CTLA-4 항체는 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α-Fc 융합 단백질과 조합으로 사용될 수 있다. 이필리무맙이 승인되어 있으며, CP-675,206 및 AGEN-1884를 포함하여 개발 중에 있는 몇 가지가 더 존재한다. 상기와 같이, 항-CTLA-4 항체는 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α-Fc 융합 단백질이 CTLA-4에 결합하는 항원 결합 도메인을 갖지 않는 경우에 조합으로 사용된다.

- [0484] 5. 병용투여 요법에 사용되는 항-TIM-3 항체
- [0485] 일부 구현예에서, 항-TIM-3 항체는 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α -Fc 융합 단백질과 조합으로 사용될 수 있다. BMS-986016, LAG525 및 REGN3767을 포함하여, 임상 개발 중에 있는 몇 가지 TIM-3 항체가 존재한다. 상기 와 같이, 항-TIM-3 항체는 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α -Fc 융합 단백질이 TIM-3에 결합하는 항원 결합 도메인을 갖지 않는 경우에 조합으로 사용된다.
- [0486] C. 투여 방식
- [0487] 본 발명의 표적화 IL-15/IL-15R α -Fc 융합 단백질 및 화학요법제는 볼루스로서의 정맥내 투여 또는 일정 기간에 걸친 연속 주입과 같은 공지된 방법에 따라 대상에게 투여된다.
- [0488] D. 치료 방식
- [0489] 본 발명의 방법에서, 요법은 질환 또는 병태에 대하여 긍정적인 치료 반응을 제공하기 위해 사용된다. "긍정적인 치료 반응"은 질환 또는 병태의 개선, 및/또는 질환 또는 병태와 관련된 증상의 개선을 의미한다. 예를 들어, 긍정적인 치료 반응은 질환에서 다음 개선 중 하나 이상을 나타낼 수 있다: (1) 신생물 세포 수의 감소; (2) 신생물 세포 사멸의 증가; (3) 신생물 세포 생존의 저해; (5) 종양 성장의 저해(예를 들어, 어느 정도의 지연, 바람직하게는 중단); (6) 환자 생존율의 증가; 및 (7) 질환 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상의 어느 정도 경감.
- [0490] 임의의 주어진 질환 또는 병태에서 긍정적인 치료 반응은 해당 질환 또는 병태에 대하여 특정한 표준화된 반응 기준에 따라 결정될 수 있다. 종양 반응은 자기 공명 영상화(MRI) 스캔, x-선 촬영 영상화, 전산화 단층촬영(CT) 스캔, 뼈 스캔 영상화, 내시경검사, 및 골수 흡인(BMA) 및 순환하는 종양 세포의 계수를 포함하는 종양 생검 샘플링과 같은 스크리닝 기법을 사용하여, 종양 형태(즉, 전체적인 종양 부담, 종양 크기 등)의 변화로 평가될 수 있다.
- [0491] 이러한 긍정적인 치료 반응에 더하여, 요법을 받는 대상은 질환과 관련된 증상의 유의한 개선 효과를 경험할 수 있다.
- [0492] 본 발명에 따른 치료는 사용된 약제의 "치료적 유효량"을 포함한다. "치료적 유효량"은 목적하는 치료 결과를 달성하는 데 필요한 투여량으로 필요한 기간 동안 효과적인 양을 나타낸다.
- [0493] 치료적 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 개체에서 목적하는 반응을 이끌어내는 약제의 능력과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 치료적 유효량은 치료적으로 유의한 효과가 항체 또는 항체 부분의 임의의 독성 또는 유해한 효과를 증가하는 양이다.
- [0494] 종양 치료를 위한 "치료적 유효량"은 또한 질환의 진행을 안정화시키는 능력으로 측정될 수 있다. 암을 저해하는 화합물의 능력은 인간 종양에서의 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서 평가될 수 있다.
- [0495] 대안적으로, 조성물의 이러한 특성은 숙련된 의사에게 공지된 시험관내 검정에 의해 세포 성장을 저해하거나 세포사멸을 유도하는 화합물의 능력을 조사함으로써 평가될 수 있다. 치료적 유효량의 치료용 화합물은 종양 크기를 감소시키거나, 다르게는 대상의 증상을 개선시킬 수 있다. 당업자는 대상의 크기, 대상의 증상의 중증도, 및 선택된 특정 조성물 또는 투여 경로와 같은 이러한 요인을 기반으로 이러한 양을 결정할 수 있을 것이다.
- [0496] 투여 방식은 최적의 목적하는 반응(예를 들어, 치료 반응)을 제공하도록 조정된다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있으며, 여러 번으로 분할된 용량이 시간에 걸쳐 투여될 수 있거나, 또는 치료 상황의 긴급성에 의해 지시된 바와 같이 용량이 비례적으로 감소되거나 증가될 수 있다. 비경구 조성물은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 단위 투여 형태로 제형화될 수 있다. 본원에 사용된 단위 투여 형태는 치료하고자 하는 대상을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 구분된 단위를 나타내며; 각각의 단위는 필요한 약학적 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 선결된 양의 활성 화합물을 함유한다.
- [0497] 본 발명의 단위 투여 형태에 대한 사양은 (a) 활성 화합물의 고유한 특성 및 달성하고자 하는 특정 치료 효과, 및 (b) 개체의 감수성 치료를 위해 이러한 활성 화합물을 컴파운딩하는 기술에 내재된 한계에 의해 결정되고, 이에 직접적으로 의존한다.
- [0498] 본 발명에 사용되는 표적화 IL-15/IL-15R α -Fc 융합 단백질에 대한 효율적인 투여량 및 투여 방식은 치료하고자 하는 질환 또는 병태에 따라 달라지며, 당업자에 의해 결정될 수 있다.

- [0499] 본 발명에 사용되는 표적화 IL-15/IL-15R α -Fc 융합 단백질의 치료적 유효량의 예시적인 비제한적인 범위는 약 0.1 내지 100 mg/kg이다.
- [0500] 모든 인용된 참고문헌은 그 전문이 명백하게 본원에 참조로서 인용된다.
- [0501] 본 발명의 특정 구현예가 예시의 목적으로 상기 기재되었지만, 당업자는 첨부된 청구범위에 기재된 바에서 벗어나지 않는 한 세부 사항에 대한 다수의 변형이 이루어질 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0502] IX. 실시예
- [0503] 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위해 제공된다. 이러한 실시예는 본 발명을 임의의 특정한 적용 또는 작동 이론으로 제한하고자 하는 것이 아니다. 본 발명에서 논의된 모든 불변 영역 위치에 있어서, 넘버링은 Kabat에 서와 같이 EU 인덱스에 따른다(문헌[Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., United States Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda], 이는 그 전문이 본원에 참조로서 인용됨). 항체 분야의 당업자는 이러한 협약이 면역글로불린 서열의 특정 영역에서의 비(非)순차적인 넘버링으로 이루어지며, 이는 면역글로불린 패밀리의 보존된 위치에 대한 정규화된 참조를 가능하게 한다는 점을 이해할 것이다. 따라서, EU 인덱스에 의해 정의된 임의의 주어진 면역글로불린의 위치는 반드시 이의 순차적 서열에 상응하지 않을 것이다.
- [0504] 일반적인 및 특정한 과학적 기법은 미국 특허출원공개 제2015/0307629호, 제2014/0288275호 및 W02014/145806에 개괄되어 있으며, 이들은 모두 그 전문, 특히 본원에 개괄된 기법에 대하여 참조로서 인용된다. 2016년 11월 1일자 출원된 미국 특허출원 USSN 제62,416,087호의 실시예 1 및 2는 상응하는 도면을 포함하여 그 전문이 명백하게 본원에 참조로서 인용된다. 또한, 미국 특허출원 USSN 제62/408,655호, 제62/443,465호, 제62/477,926호, 제15/785,401호, 제62/416,087호 및 제15/785,393호는, 그 전문이, 구체적으로 그 안의 서열, 도면 및 도면 범례가 명백하게 본원에 참조로서 인용된다.
- [0505] A. 실시예 1: 항-TIM-3 ABD
- [0506] TIM-3에 결합하는 항원 결합 도메인의 예는 W02017/218707에 기재되어 있으며, 상기 문헌은 모든 목적을 위하여 그 전문이, 특히 도 13의 TIM-3 ABD, 도 21 및 도 22의 데이터, 서열목록의 서열번호 20765-20884, 서열번호 37587-37698 및 서열번호 36347-36706의 서열(이는 상기 문헌 및 본원에 논의된 바와 같이 scFvs 또는 Fab의 형식을 취할 수 있음)이 본원에 참조로서 인용된다. 항-TIM-3 Fv의 추가의 예시적인 서열은 도 12 및 도 13에 도시되어 있다. 본 발명의 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합 단백질에 사용될 수 있는 TIM-3 ABD의 추가의 비제한적인 예는, 도 16 및 서열목록에 도시되어 있다.
- [0507] B. 실시예 2: TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체
- [0508] ABD를 함유하지 않는 IL-15/R α -Fc 융합체가 기재되어 있는 W02018/071919(일반적으로 도 9 및 도 39에 도시되어 있음)를 참조한다. W02018/071919는 그 전문이, 구체적으로 그 안의 서열, 형식, 도면 및 도면 범례가 명백하게 본원에 참조로서 인용된다.
- [0509] 2A: TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체의 생성
- [0510] IL-15, IL-15R α 스시 도메인 또는 항-TIM-3 가변 영역을 코딩하는 플라스미드를 표준 유전자 합성에 의해 구축한 후, Fc 융합 파트너(예들 들어, 도 13에 도시된 바와 같은 불변 영역)를 함유하는 pTT5 발현 벡터에 서브클로닝하였다. 예시적인 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체의 카툰식 개략도는 도 21에 도시되어 있다.
- [0511] "scIL-15/R α x scFv" 형식(도 21a)은 가변 길이 링커에 의해 IL-15에 융합된 IL-15R α (스시)("scIL-15/R α "로 지칭됨)(이는 이후에 이중이량체 Fc 영역의 N-말단에 융합됨)와, 이중이량체 Fc의 다른 쪽에 융합된 scFv를 포함한다.
- [0512] "scFv x ncIL-15/R α " 형식(도 21b)은 이중이량체 Fc 영역의 N-말단에 융합된 scFv와 이중이량체 Fc의 다른 쪽에 융합된 IL-15R α (스시)를 포함하지만, IL-15는 비공유결합형 IL-15/R α 복합체가 형성되도록 별도로 트랜스펙션된다.
- [0513] "scFv x dsIL-15/R α " 형식(도 21c)은 "scFv x ncIL-15/R α " 형식과 동일하지만, 여기서 IL-15R α (스시)와 IL-15는 조작된 시스템의 결과로서 공유결합으로 연결된다.
- [0514] "scIL-15/R α x Fab" 형식(도 21d)은 가변 길이 링커에 의해 IL-15에 융합된 IL-15R α (스시)("scIL-15/R α "로

지칭됨)(이는 이후에 이중이량체 Fc 영역의 N-말단에 융합됨)와, 이중이량체 Fc의 다른 쪽에 융합된 가변 중쇄(VH)를 포함하며, 상응하는 경쇄는 VH와 Fab을 형성하도록 별도로 트랜스펙션된다. 이러한 형식의 예시적인 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합 단백질의 서열은 도 61에 도시되어 있다.

- [0515] "ncIL-15/R α x Fab" 형식(도 21e)은 이중이량체 Fc 영역의 N-말단에 융합된 VH와 이중이량체 Fc의 다른 쪽에 융합된 IL-15R α (스시)를 포함하며, 상응하는 경쇄는 VH와 Fab을 형성하도록 별도로 트랜스펙션되고, IL-15는 비공유결합형 IL-15/R α 복합체가 형성되도록 별도로 트랜스펙션된다.
- [0516] "dsIL-15/R α x Fab" 형식(도 21f)은 "ncIL-15/R α x Fab" 형식과 동일하지만, 여기서 IL-15R α (스시)와 IL-15는 조작된 시스템의 결과로서 공유결합으로 연결된다.
- [0517] "mAb-scIL-15/R α " 형식(도 21g)은 제1 이중이량체 Fc와 제2 이중이량체 Fc의 N-말단에 융합된 VH와, IL-15R α (스시)에 융합된 IL-15(이는 이후에 이중이량체 Fc 영역 중 하나의 C-말단에 추가로 융합됨)를 포함하며, 상응하는 경쇄는 VH와 Fab을 형성하도록 별도로 트랜스펙션된다.
- [0518] "mAb-ncIL-15/R α " 형식(도 21h)은 제1 이중이량체 Fc와 제2 이중이량체 Fc의 N-말단에 융합된 VH와, 이중이량체 Fc 영역 중 하나의 C-말단에 융합된 IL-15R α (스시)를 포함하며, 상응하는 경쇄는 VH와 Fab을 형성하도록 별도로 트랜스펙션되고, IL-15는 비공유결합형 IL-15/R α 복합체가 형성되도록 별도로 트랜스펙션된다.
- [0519] "mAb-dsIL-15/R α " 형식(도 21i)은 "mAb-ncIL-15/R α " 형식과 동일하지만, 여기서 IL-15R α (스시)와 IL-15는 조작된 시스템의 결과로서 공유결합으로 연결된다.
- [0520] "central-IL-15/R α " 형식(도 21j)은 IL-15의 N-말단에 재조합적으로 융합된 VH(이는 이후에 이중이량체 Fc의 한쪽에 추가로 융합됨)와, IL-15R α (스시)의 N-말단에 재조합적으로 융합된 VH(이는 이후에 이중이량체 Fc의 다른 한쪽에 추가로 융합됨)를 포함하며, 상응하는 경쇄는 VH와 Fab을 형성하도록 별도로 트랜스펙션된다.
- [0521] "central-scIL-15/R α " 형식(도 21k)은 IL-15에 융합된 IL-15R α (스시)의 N-말단에 융합된 VH(이는 이후에 이중이량체 Fc의 한쪽에 추가로 융합됨)와, 이중이량체 Fc의 다른 한쪽에 융합된 VH를 포함하며, 상응하는 경쇄는 VH와 Fab을 형성하도록 별도로 트랜스펙션된다.
- [0522] 2B: TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체는 GVHD를 증강시키며, 항-PD-1 항체와 상조적으로 조합됨
- [0523] 예시적인 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합 단백질인 XENP27974를, 단독으로 또는 XENP016432(효과기 기능이 절제된 니블루맵을 기반으로 하는 2가 항-PD-1 mAb; 이의 서열은 도 23에 도시되어 있음)와 조합으로, NSG(NOD-SCID-감마) 면역 결핍 마우스에서 수행된 이식편대숙주병(GVHD) 모델에서 평가하였다. NSG 마우스에 인간 PBMC가 주입될 때, 인간 PBMC는 마우스 세포에 대한 자가면역 반응을 나타낸다. NSG 마우스에게 인간 PBMC를 주사하고, 이어서 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합 단백질을 투여하면, 생착된 T세포가 증식하여 생착이 증강된다.
- [0524] -1일차에 천만 개의 인간 PBMC를 IV-OSP를 통해 NSG 마우스에게 이식한 후, 0일차, 7일차, 14일차 및 21일차에 표시된 시험 물품을 표시된 농도로 투여하였다. 다양한 림프구 집단의 수를 6일차 및 10일차에 계수하였고, 이의 데이터를 도 24 내지 도 27에 도시하였다. 마우스의 체중을 시간의 경과에 따라 측정하고, 초기 체중의 백분율로서 도 28에 도시하였다. 데이터는, 인간 PBMC를 이식한 후 XENP27974의 투여가, PBMC만 이식한 것에 비해 증가된 T세포(CD8⁺ 및 CD4⁺), NK세포 및 CD45⁺ 세포의 세포 수, 및 감소된 체중으로 표시되는 바와 같이 GVHD를 증강시켰음을 보여준다. 특히, XENP27974는 XENP16432 단독 투여보다 큰 정도로 GVHD를 증강시켰다. 또한, 데이터는, XENP27974와 XENP16432의 조합을 투여한 후 19일차에 모든 마우스가 죽은 것으로 표시된 바와 같이, XENP27974가 GVHD를 증강시키는 데 있어서 XENP16432와 상조적으로 조합함을 보여준다. 이는, 면역종양학 설정에서, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합 단백질의 단독 또는 체크포인트 차단 항체와 조합으로의 치료가, 종양 침윤 림프구를 증식시키고 항종양 활성을 증강시킬 것임을 시사한다.
- [0525] 2C: TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체의 시험관내 특징분석
- [0526] TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체를 세포 증식 검정으로 추가로 특징분석하였다. 인간 PBMC를 500 ng/ml 플레이트 결합된 항-CD3(OKT3)으로 48시간 동안 자극한 후, CFSE로 표지하고, 하기 시험 물품과 함께 37°C에서 4일 동안 인큐베이션하였다: XENP27974(2A5B4를 기반으로 하고 N4D/N65D IL-15 변이체를 갖는 TIM-3 표적화IL-15/R α -Fc 융합체); XENP24306(대조군인 D30N/E64Q/N65D IL-15 변이체를 갖는 비표적화 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/R α -Fc 융합체); 및 XENP26007(대조군인 N4D/N65D IL-15 변이체를 갖는 RSV 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체). 세포를 항-CD8-PerCP-Cy5.5(SK1), 항-CD3-PE-Cy7(OKT3), 항-CD45RO-APC-Fire750(UCHL1), 항-HLA-DR-Alexa700(L243),

항-CD16-BV605(3G6), 항-CD56-BV605(HCD56), 항-CD25-BV711(M-A251), 항-CD45RA-BV785(HI100), 항-CD4-BUV395(SK3) 및 Zombie Aqua-BV510의 항체로 염색하고, 다양한 세포 집단에 대하여 흐름으로 분석하였다.

[0527] CFSE 회석(사멸한 세포를 제외하기 위해 Zombie Aqua)을 기반으로 다양한 T세포 집단의 증식을 조사하고, 이의 데이터를 도 30 내지 도 35에 도시하였다. 데이터는, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체가 비표적화 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/R α -Fc 융합체 (및 대조군인 RSV 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체)에 비해 CD8⁺ T세포 및 CD4⁺ T세포 둘 모두의 증식을 유도하는 데 있어서 훨씬 더 강력함을 보여준다. 특히, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체는 나이브T세포보다 기억T세포를 우선적으로 표적화하며, 이는 임상 설정에서, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체가 종양 환경에서 활성화된 종양 침윤 림프구에 대하여 선택성을 가질 수 있음을 시사한다. 또한, 도 35에 제시된 바와 같이, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체는 NK세포의 증식을 유도하는 데 훨씬 더 강력하다.

[0528] CD25(후기 T세포 활성화 마커) 및 HLA-DR(또 다른 활성화 마커)의 발현을 기반으로 한 다양한 T세포 집단의 활성화를 또한 조사하고, 이의 데이터를 도 36 내지 도 38에 도시하였다. 도 36에 도시된 데이터는, TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체가 비표적화 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/R α -Fc 융합체 (및 대조군인 RSV 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체)에 비해 CD8 T세포 집단의 활성화를 유도하는 데 더 강력함을 보여준다.

[0529] C. 실시예 3: IL-15 역가가 조정된 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체

[0530] 3A: IL-15(D30N/N65D) 변이체

[0531] Xtend를 갖는 IL-15-Fc 역가 변이체의 약동학을 조사하기 위한 연구에서, 시노몰구스 원숭이에게 다양한 농도로의 XENP22853(Xtend를 갖는 WT IL-15/R α -heteroFc, 서열은 도 39에 도시되어 있음), XENP24306(Xtend를 갖는 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/R α -heteroFc, 서열은 도 42에 도시되어 있음), XENP24113(Xtend를 갖는 IL-15(N4D/N65D)/R α -heteroFc, 서열은 도 40에 도시되어 있음) 및 XENP24294(Xtend를 갖는 scIL-15(N4D/N65D)/R α -Fc, 서열은 도 41에 도시되어 있음)의 첫 번째 단일 정맥내(i.v.) 용량을 투여하였다.

[0532] 도 43은, 첫 번째 투여 후 시간 경과에 따른 시험 물품의 혈청 농도를 도시한 것이다. 예측한 바와 같이, (XENP24306 및 XENP24113에서와 같이) Xtend 치환에 더하여 역가 변이체를 혼합시키면 (XENP22583에 비해) IL-15-Fc 융합체의 약동학이 크게 개선된다. 하지만, 예상치 못하게, IL-15/R α -heteroFc 융합체인 XENP24113 및 scIL-15/R α -Fc 융합체인 XENP24294(이들은 동일한 IL-15(N4D/N65D) 역가 변이체를 가짐)는 XENP24306에 비해 감소된 약동학을 나타냈다. 이는, 약동학의 감소가 IL-15-Fc 융합체의 형식이 아닌 특정한 IL-15 역가 변이체로 인한 것임을 시사한다. XENP24113 및 XENP24294에 대한 약동학의 감소는, IL-15(N4D/N65D) 변이체를 갖는 IL-15-Fc 융합체가 IL-15(D30N/E64Q/N65D) 변이체를 갖는 IL-15-Fc 융합체보다 큰 시험관내 역가를 가짐이 입증되었던 이전 발견에 기반하여 예측되었지만, 약동학의 감소는 예상치 못하게 역가의 증가와 균형이 맞지 않았다. 따라서, 본 발명의 TIM-3 표적화 IL-15-Fc 융합체에 사용하기 위한 대안적인 IL-15 역가 변이체의 동정을 수행하였다.

[0533] IL-15(N4D/N65D)는 CD122에의 결합을 담당하는 IL-15 인터페이스에 이의 2개의 치환을 모두 갖는 반면, IL-15(D30N/E64Q/N65D)는 IL-15:CD122 인터페이스에 2개의 치환(E64Q 및 N65D)을 가지며, 여기서 IL-15 인터페이스에 있는 하나의 치환(D30N)이 CD132에 대한 결합을 담당한다는 점에 주목해야 한다. 따라서, IL-15:CD132 인터페이스에서의 변형이 XENP24306에 대하여 관찰된 우수한 약동학에 기여할 수 있다고 여겨진다. 특히, IL-15(N4D/N65D) 변이체 및 IL-15(D30N/N65D) 변이체를 포함하는 scIL-15/R α -Fc 융합체가 도 45에 도시된 바와 같이 시험관내에서 매우 유사한 역가를 나타내는 것으로 관찰되었다. 상기를 고려하여, IL-15(D30N/N65D) 변이체를 포함하는 예시적인 TIM-3 표적화 IL-15-Fc 융합체를 구상하였으며, 이의 서열을 도 46에 도시하였다. 대조군인 IL-15(D30N/N65D) 변이체를 갖는 RSV 표적화 IL-15/R α -Fc 융합 단백질 XENP29481을 또한 생성하고, 이의 서열을 도 49에 도시하였다.

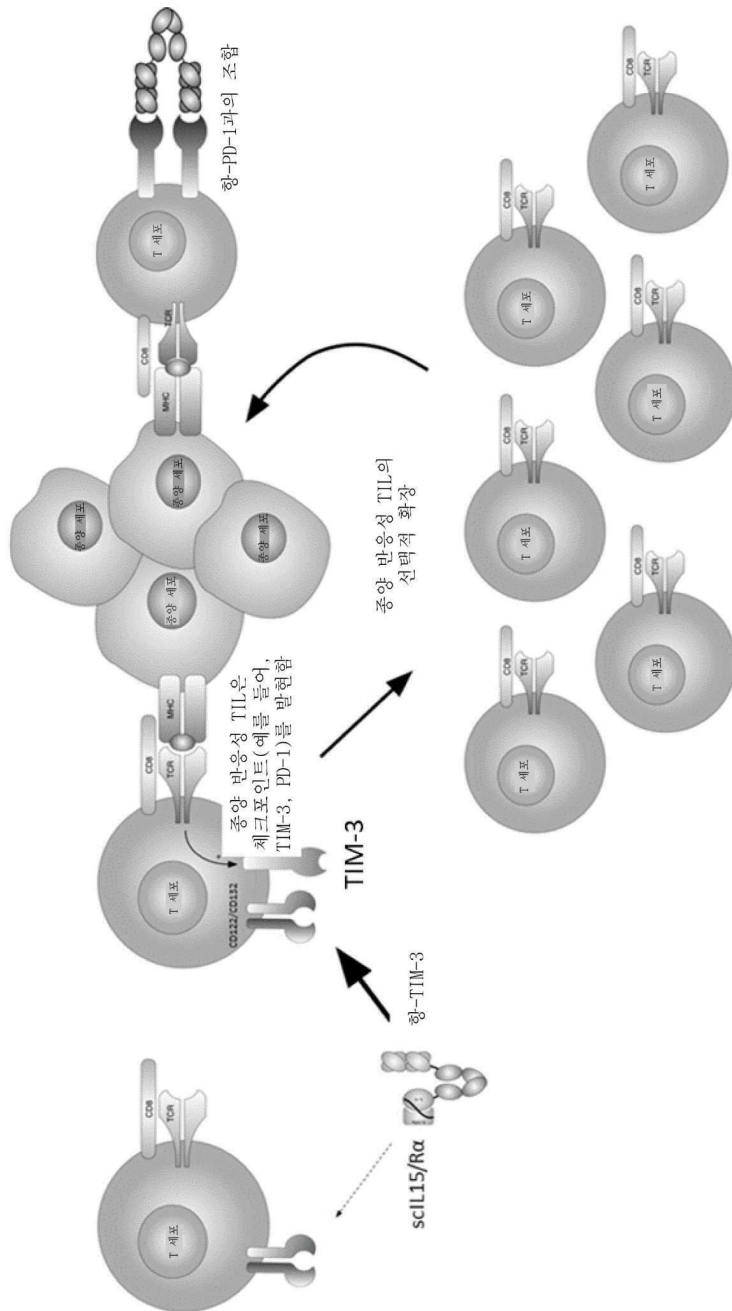
[0534] 3B: IL-15(D30N/E64Q/N65D) 변이체

[0535] TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체는 TIM-3 표적화 아암을 통해 종양 환경을 표적화하기 위한 목적으로 설계되었지만, 사이토카인 모이어티는 여전히 종양 부위에 도달하기 전 신호전달을 할 수 있고, 전신 독성에 기여할 수 있다. 따라서, IL-15 역가를 추가로 감소시키기 위해 IL-15(D30N/E64Q/N65D) 변이체를 갖는 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체를 구축하였고, 이는 실시예 2C 및 도 45에 예시된 바와 같이 극적으로 활성이 감소되었다. IL-15(D30N/E64Q/N65D) 변이체를 포함하는 예시적인 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체에 대한 서열은 도 47에 도시되어 있다. 또한, 종양 환경 외부에서 IL-15(D30N/E64Q/N65D) 변이체를 포함하는 TIM-3 표적화 IL-15/R α -Fc 융합체의 거동을 조사하기 위한 대용물로서의 역할을 위해, IL-15(D30N/E64Q/N65D) 변이체를 포함하는 RSV

표적화 IL-15/R α -Fc 융합체인 XENP30432(이의 서열은 도 49에 도시되어 있음)를 구축하였다.

도면

도면1



도면2a

인간 IL-15 전구체 서열 서열번호 1

>sp|P40933
MRISKPHLRISIQCYLCLLLNHFLTEAGIHVFILGCFASAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTES
DVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHI
VQMFINTS

인간 IL-15 성숙형 서열 서열번호 2

>sp|P40933|49-162
NWNVVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVENLIILANNSLSS
GNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

인간 IL-15R α 서열 서열번호 3

>sp|Q13261
MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL
NKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAIIVPGSQLMP
SKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLACYLKSR
QTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDELENCSHHL

인간 IL-15R α , 세포의 도메인 서열번호 5

>sp|Q13261|31-205
ITCPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPP
STVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAIIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWE
LTASASHQPPGVYPQGHSDTT

인간 IL-15R α , 스시 도메인 서열번호 4

>sp|Q13261|31-95
ITCPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

인간 IL-15R β 서열 (서열번호 6)

>sp|P14784
MAAPALSWRLPLLILLPLATSWASAAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELL
PVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVVHVETHRCNISWEI
SQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLTKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT
KPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKVKLCNTPDPKFFSLSSEHGGDVQKWLSSPF
PSSSFSPPGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQDKVPEASLSSNHSLSCTFTNQGYFFHLPDALEIEACQVYFTYD
PYSEEDPDDEGVAGAPTSSPQLPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLFSPSLGGPSPSTAPGGSGAGEERMPPSLQER
VPRDWDQPLGPPTPGVPLDVLVQPPPELVLEAGEEVPDAGPREGVSPFWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSL
QELQGQDPTHLV

인간 IL-15R β , 세포의 도메인 (서열번호 7)

>sp|P14784|27-240
AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELLPVQSASWACNLILGAPDSQKLTTVDI
VTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEE
APLLTLTKQKQEWICLETLPDQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDT

도면2b

인간 공통 감마 사슬 서열 (서열번호 8)

>sp|P31785
MLKPSLPFTSLLFLQLPLLVGLNNTILTPNGNEDTTADFFLTMTPTDLSVSTLPLPEVQCFVFNV EYMNCTWNSS
SEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVLQDQPREPRRQATQMLKLQNLVIP
WAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLHLVQYRTDWDHWSWTEQSVDRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFPNPLC
GSAQHWSEWSHPHWSGNTSKENPFLFALEAVVISVSGMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFS
AWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPKGGALGEGPGASPCNQHSYPWAPPCTYTLKPET

인간 공통 감마 사슬, 세포의 도메인 (서열번호 9)

>sp|P31785|23-262
LNTTILTPNGNEDTTADFFLTMTPTDLSVSTLPLPEVQCFVFNV EYMNCTWNSSSEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKV
QKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVLQDQPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNN
RFLNHCLHLVQYRTDWDHWSWTEQSVDRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFPNPLCGSAQHWSEWSHPHWSGNTSKE
NPFLFALEA

도면3

인간 TIM-3 서열 (서열번호 10)

>sp|Q8TDQ0

MFSLPFDVLLLLLLLLLTSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNY
WTSRYWLNDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRLTT
RGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRL 및 LRDSGATIRIGIYIGAGICAGLALALIFGALIFKWYSHSKE
KIQNLSLISLANLPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIENVYEEVEPNEYCYVSSRQQPSQPLGCRFAM

인간 TIM-3 서열, 세포외 도메인 (서열번호 11)

>sp|Q8TDQ0|22-202

SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNDFRKGDVSLTIE
NVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQ
ISTLANELRDSRL 및 LRDSGATIRIG

필리핀 원숭이 TIM-3 서열 (예측) (서열번호 12)

>gi|355750365|gb|EHH54703.1

MFSLPFDVLLLLLLLLLTSSEVEYIAEVGQNAYLPCSYTPAPPGNLVPVCWGKGACPVFDCSNVVLRTDNRDVND
RTSGRYWLKGFHKGDVSLTIENVTLADSGVYCCRIQIPGIMNDEKHNKLVVIKPAKVTPAPTLQRDLTSAPFRL
TTGEHGPAETQTPGSLPDVNLTVSNFFCELQIFTLTNELRDSGATIRTAIYIAAGISAGLALALIFGALIFKWYSHS
KEKTQNLSLISLANIPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIEDVYEEVEPNEYCYVSSGQQPSQPLGCRVAMP

필리핀 원숭이 TIM-3 서열, 세포외 도메인 (예측) (서열번호 13)

>gi|355750365|gb|EHH54703.1|22-203

SEVEYIAEVGQNAYLPCSYTPAPPGNLVPVCWGKGACPVFDCSNVVLRTDNRDVNDRTSGRYWLKGFHKGDVSLTI
ENVTLADSGVYCCRIQIPGIMNDEKHNKLVVIKPAKVTPAPTLQRDLTSAPFRLTTGEHGPAETQTPGSLPDVNL
TVSNFFCELQIFTLTNELRDSGATIRTA

도면4a

단량체 1	단량체 2
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T
S364Y	K370G
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K

도면4b

단량체 1	단량체 2
K370E/T411D	T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K
L368D/K370S	S364K
L368D/K370S	S364K/E357L
L368D/K370S	S364K/E357Q
T411E/K360E/Q362E	D401K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q
K370S	S364K/E357Q
T411E/K360D	D401K
T411E/K360E	D401K
T411E/Q362E	D401K
T411E/N390D	D401K
T411E	D401K/Q347K
T411E	D401K/Q347R
T411E/K360D/Q362E	D401K

도면4c

단량체 1	단량체 2
T411E/K360E/N390D	D401K
T411E/Q362E/N390D	D401K
T411E/Q347R	D401K/K360D
T411E/Q347R	D401K/K360E
T411E/K360	D401K/Q347K
T411E/K360D	D401K/Q347R
T411E/K360E	D401K/Q347K
T411E/K360E	D401K/Q347R
T411E/S364K	D401K/K370S
T411E/K370S	D401K/S364K
Q347E	E357Q
Q347E	E357Q/Q362K
K360D/Q362E	Q347R
K360D/Q362E	D401K
K360D/Q362E	Q347R/D401K
K360E/Q362E	Q347R
K360E/Q362E	D401K
K360E/Q362E	Q347R/D401K
Q362E/N390D	D401K
Q347E/K360D	D401N
K360D	Q347R/N390K
K360D	N390K/D401N
K360E	Y349H
K370S/Q347E	S364K
K370S/E357L	S364K
K370S/E357Q	S364K
K370S/Q347E/E357L	S364K
K370S/Q347E/E357Q	S364K

도면4d

단량체 1	단량체 2
L368D/K370S/Q347E	S364K
L368D/K370S/E357L	S364K
L368D/K370S/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E	S364K
L368E/K370S/E357L	S364K
L368E/K370S/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E	S364K
L368D/K370T/E357L	S364K
L368D/K370T/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E	S364K
L368E/K370T/E357L	S364K
L368E/K370T/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357Q	S364K
T411E/Q362E	D401K/T411K
T411E/N390D	D401K/T411K
T411E/Q362E	D401R/T411R
T411E/N390D	D401R/T411R
Y407T	T366Y
F405A	T394W
T366Y/F405A	T394W/Y407T
Y407A	T366W
T366S/L368A/Y407V	T366W
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C

도면4e

단량체 1	단량체 2
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	P217R/P228R/N276K
K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
K247Q/R355Q/Q419E/K447_	P217R/P228R/N276K
K247Q/R355Q/Q419E/K447_	N276K
I199T/N203D/K274Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	
N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D	
N208D/Q295E/Q418E/N421D	
Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K	
Q196K/I199T/N276K	
K274Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	
Q295E/N384D/Q418E/N421D	
Q295E/Q418E/N421D	
P217R/P228R/N276K	
N276K	
E269Q/E272Q/E283Q/E357Q	
E269Q/E272Q/E283Q	
E269Q/E272Q	
E269Q/E283Q	
E272Q/E283Q	
E269Q	

도면5

변이체 불변 영역

치환

pl_ISO(-)	I199T/N203D/K274Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_
pl_ISO(-)-Fc 단독	K274Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_
pl_(-)_등입체성 A	N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D
pl_(-)_등입체성 A-Fc 단독	Q295E/N384D/Q418E/N421D
pl_(-)_등입체성_B	N208D/Q295E/Q418E/N421D
pl_(-)_등입체성_B-Fc 단독	Q295E/Q418E/N421D
pl_ISO(+RR)	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
pl_ISO(+RR)-Fc 단독	P217R/P228R/N276K
pl_ISO(+)	Q196K/I199T/N276K
pl_ISO(+)-Fc 단독	N276K
pl_(+)_등입체성_A	E269Q/E272Q/E283Q/E357Q
pl_(+)_등입체성_B	E269Q/E272Q/E283Q
pl_(+)_등입체성_E269Q/E272Q	E269Q/E272Q
pl_(+)_등입체성_E269Q/E283Q	E269Q/E283Q
pl_(+)_등입체성_E272Q/E283Q	E272Q/E283Q
pl_(+)_등입체성_E269Q	E269Q

도면6

절제 변이체

G236R
S239G
S239K
S239Q
S239R
V266D
S267K
S267R
H268K
E269R
299R
299K
K322A
A327G
A327L
A327N
A327Q
L328E
P329K
A330L
A330S/P331S
I332K
I332R
V266D/A327Q
V266D/P329K
S267R/A327Q
S267R/P329K
G236R/L328R
E233P/L234V/L235A/G236_/S239K
E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
E233P/L234V/L235A/G236_/S239K/A327G
E233P/L234V/L235A/G236_/S267K/A327G
E233P/L234V/L235A/G236_
S239K/S267K
267K/P329K

도면7a

scIL-15/R α -Fc 단량체 (-)	scFv-Fc 단량체 (+)
C220S	C220S
이종이량체 비대칭 변이체 L368D/K370S	이종이량체 비대칭 변이체 S364K/E357Q
등입체성 pi 치환 Q295E/N384D/Q418E/N421D	
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
$\pm$ M428L/N434S	$\pm$ M428L/N434S

도면7b

scFv-Fc 단량체 (-)	IL-15Rα(스시)-Fc 단량체 (+)
C220S	C220S
이종이량체 비대칭 변이체 L368D/K370S	이종이량체 비대칭 변이체 S364K/E357Q
등입체성 pi 치환 Q295E/N384D/Q418E/N421D	
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
±M428L/N434S	±M428L/N434S

도면7c

sclL-15/Rα-Fc 단량체 (-)	중쇄 (+)
C220S	
이종이량체 비대칭 변이체 L368D/K370S	이종이량체 비대칭 변이체 S364K/E357Q
등입체성 pi 치환 Q295E/N384D/Q418E/N421D	
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
±M428L/N434S	±M428L/N434S

도면7d

중쇄 (-)	IL-15Rα(스시)-Fc 단량체 (+)
	C220S
이종이량체 비대칭 변이체 L368D/K370S	이종이량체 비대칭 변이체 S364K/E357Q
등입체성 pi 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D	
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
±M428L/N434S	±M428L/N434S

도면7e

중쇄-IL-15Rα(스시) (-)	중쇄 (+)
이종이량체 비대칭 변이체 L368D/K370S	이종이량체 비대칭 변이체 S364K/E357Q
등입체성 pi 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D	등입체성 pi 치환 Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
±M428L/N434S	±M428L/N434S

도면7f

중쇄 (-)	중쇄-IL-15Rα(스시) (+)
이종이량체 비대칭 변이체 L368D/K370S	이종이량체 비대칭 변이체 S364K/E357Q
등입체성 pi 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D	등입체성 pi 치환 Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
±M428L/N434S	±M428L/N434S

도면8

명칭	서열	서열번호
(GGGGS) ₁ 또는 GGGGS	GGGGS	서열번호 14
(GGGGS) ₂	GGGSGGGGS	서열번호 15
(GGGGS) ₃	GGGSGGGSGGGGS	서열번호 16
(GGGGS) ₄	GGGSGGGSGGGSGGGGS	서열번호 17
(GGGGS) ₅	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS	서열번호 18
(GGGGS) ₆	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS	서열번호 19
(GGGGS) ₇	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS	서열번호 20
30AA-링커	DPALVHQRPAAPPGGGSGGGSGGGSGGG	서열번호 21
(GKPGS) ₁ 또는 GKPGS	GKPGS	서열번호 22
(GKPGS) ₅	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	서열번호 23
(GKPGS) ₆	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	서열번호 24
(GGGES) ₁ 또는 GGGES	GGGES	서열번호 25

추가된 유용한 도메인 링커

KTHTCPPCP ("반 힌지")	서열번호 26
EPKSSDKTHTCPPCP ("전체 힌지 C220S 변이체")	서열번호 27
GGGSGGGSGKTHHTCPPCP ("가요성 반 힌지")	서열번호 28
GKPGSGKPGSKTHHTCPPCP ("하전된 반 힌지 1")	서열번호 29
GKPGSKTHHTCPPCP ("하전된 반 힌지 2")	서열번호 30

도면9a

양으로 하전된 scFv 링커

명칭	서열	길이	전하	서열번호
Gly-Ser 15	GGGSGGGSGGGSGGGGS	15	0	서열번호 16
Whitlow 링커	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	18	+1	서열번호 31
6paxA_1 (+A)	IRPRAIGGSKPRVA	14	+4	서열번호 32
+B	GKGSGKGSGKGSGGS	15	+3	서열번호 33
+C	GGKSGGKGSGGKGS	15	+3	서열번호 34
+D	GGKSGGKGSGGKGS	15	+3	서열번호 35
+E	GKGSGKGSGKGSGKS	15	+6	서열번호 36
+F	GGKSGGKGSGKGGS	15	+3	서열번호 37
+G	GKPGSGKPGSGKPGS	15	+3	서열번호 38
+H	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	20	+4	서열번호 39
+I	GKGSGKGSGKGSGKGSGKS	20	+8	서열번호 40

도면9b

음으로 하전된 scFv 링커

명칭	서열	길이	전하	서열번호
Gly-Ser 20	GGGSGGGSGGGSGGGGS	20	0	서열번호 17
3hsc_2 (-A)	STAGDTHLGGEFD	14	-4	서열번호 41
-B	GEGSGEGSGEGGS	15	-3	서열번호 42
-C	GEGSGEGSGEGGS	15	-3	서열번호 43
-D	GGGSGGGSGGGGS	15	-3	서열번호 44
-E	GEGSGEGSGEGGS	15	-6	서열번호 45
-F	GGGSGGGSGEGGS	15	-3	서열번호 46
-G	GEGSGEGSGEGSGEGGS	20	-8	서열번호 47

도면10

IL-15/Rα x 항-TIM-3 백본 1

>사슬 1 (서열번호 48)

/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLITVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK

>사슬 2 (서열번호 49)

/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDQGPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK

IL-15/Rα x 항-TIM-3 백본 2

>사슬 1 (서열번호 50)

/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDT
KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVV
SVLITVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDQGPENNYKTTPP
VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK

>사슬 2 (서열번호 51)

/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK

IL-15/Rα x 항-TIM-3 백본 3

>사슬 1 (서열번호 52)

/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDT
KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVV
SVLITVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDQGPENNYKTTPP
VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK

>사슬 2 (서열번호 53)

/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKKVERKSCDKTHTCPRCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLITVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK

도면11

불변 경쇄 - 카파 (서열번호 54)

/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYFPREAKVQNKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSEVTKSFNRGEC

불변 경쇄 - 람다 (서열번호 55)

/GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLT
EQWKSHRYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS

도면12

>3H3[TIM-3] H0L0 가변 중쇄 (서열번호 56-59)

QVQLKESGPGSLVAPSQSLSTICTVSGFSLNGYGVNWVRQPPGKGLEWLGMIWGDGSTDYNSALKSRLSISKDNSKSQ
VFLKMNSLQTDdTARYYCARSYYTSD~~EDYWGQ~~GLVTVSA

>3H3[TIM-3] H0L0 가변 경쇄 (서열번호 60-63)

DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDF
TLTISSVLAEDLAVYYCKQSYSLRTFGGGTKLEIK

>3H3[TIM-3] H1L2 가변 중쇄 (서열번호 64-67)

QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLNGYGVNWVRQPPGKGLEWLAMIWGDGSTDYNSALKSRLTISKDNSKSQ
VVLMTNMDPVDATYYCARSYYTSD~~EDYWGQ~~GLVTVSS

>3H3[TIM-3] H1L2 가변 경쇄 (서열번호 68-71)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDF
TLTISSLQAEDVAVYYCKQSYSLRTFGGGTKVEIK

>3H3[TIM-3] H1L2.1 가변 중쇄 (서열번호 72-75)

QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLNGYGVNWVRQPPGKGLEWLAMIWGDGSTDYNSALKSRLTISKDNSKSQ
VVLMTNMDPVDATYYCARSYYTSD~~EDYWGQ~~GLVTVSS

>3H3[TIM-3] H1L2.1 가변 경쇄 (서열번호 76-79)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDF
TLTISSLQAEDVAVYYCKQSYSLRTFGGGTKVEIK

도면13a

>APE5137[TIM-3] 가변 중쇄 (서열번호 80-83)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLDWVSTISGGGTYTYQDSVKGREFTISRDNK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASM~~MDYWGQGT~~TVTVSSA

>APE5137[TIM-3] 가변 경쇄 (서열번호 84-87)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI~~RRYL~~NWYHQKPGKAPKLLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTSS
LQPEDFAVYYCQ~~QSHSAPLT~~FGGGTKVEIKR

>APE5121[TIM-3] 가변 중쇄 (서열번호 88-91)

EVQVLESGGGLVQPGGSLRLYCVASGFTFSGSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTYADSVKGREFTISRDNK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~KYYVGPADYWGQGT~~LTVTVSSG

>APE5121[TIM-3] 가변 경쇄 (서열번호 92-95)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQHKPGQPPKLLIYWASTRESGV~~PDRFSGSGSGTD~~
FTLTISLQAEDVAVYYCQ~~QYYSSPLT~~FGGGTKIEVK

>ABTIM3-hum03[TIM-3] 가변 중쇄 ((서열번호 96-99)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTS
TVYME~~LSSLRSEDTAVYYCARVGGAF~~PMDYWGQGT~~LVT~~VSS

>ABTIM3-hum03[TIM-3] 가변 경쇄 (서열번호 100-103)

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTS~~LMQWYQQKPGQPPKLLIYAASN~~VESGV~~PDRFSGSGSGTD~~
FTLTISLQAEDVAVYYCQ~~QSRKDPST~~FGGGTKVEIK

>ABTIM3-hum11[TIM-3] 가변 중쇄 (서열번호 104-107)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIYPNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTS
TVYME~~LSSLRSEDTAVYYCARVGGAF~~PMDYWGQGT~~LVT~~VSS

>ABTIM3-hum11[TIM-3] 가변 경쇄 (서열번호 108-111)

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTS~~LMQWYQQKPGKAPKLLIYAASN~~VESGV~~PSRFSGSGSGTD~~
FTLTISLQPEDFATYFCQ~~QSRKDPST~~FGGGTKVEIK

>ABTIM3-hum21[TIM-3] 가변 중쇄 (서열번호 112-115))

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTS
TVYME~~LSSLRSEDTAVYYCARVGGAF~~PMDYWGQGT~~LVT~~VSS

>ABTIM3-hum21[TIM-3] 가변 경쇄 (서열번호 116-119))

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTS~~LMQWYQQKPGQPPKLLIYAASN~~VESGV~~PDRFSGSGSGTD~~
FTLTISLQAEDVAVYYCQ~~QSRKDPST~~FGGGTKVEIK

>4177[TIM-3] 가변 중쇄 (서열번호 120-123)

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYW~~SWIRQPPGKGLEWIGYIFHSGSTN~~YNPSLK~~SRVTISVD~~TSKNQ
FSLKLSSVTAADTAVYYCARDGEYF~~DMLTGFDYWGQGT~~LTVTVSS

도면13b

>4177[TIM-3] 가변 경쇄 (서열번호 124-127)

RCDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS
SSLQPEDFATYYCQYNSYPRTFGQGTKVEIK

>4545[TIM-3] 가변 중쇄 (서열번호 128-131)

QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSFSRGGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYPNPSLKSRTVITSLDTSK
NQFSLKLSSTAAADTAVYYCARDHYSSSWTFDYWGQGTLLTVSS

>4545[TIM-3] 가변 경쇄 (서열번호 132-135)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTIS
LEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKLEIK

>8213[TIM-3] 가변 중쇄 (서열번호 136-139)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPSNGRNTNYNEKFKTRVTITADTST
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYYLYFDYWGQGTLLTVSS

>8213[TIM-3] 가변 경쇄 (서열번호 140-143)

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCHASQGIRINIGWYQQKPGKAPKLLIYHGTNLEDGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS
LQPEDFATYYCVQYGQFPWTFGQGTKLEIK

>mAb15[TIM-3] 가변 중쇄 (서열번호 144-147)

QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTGYGVTVWRQPPGKGLEWLGMIWGDGNTDYNGLKSRNLISKDNSKSQ
VFLKMNSLQTDITARYYCARSYYGFPDYWGQGTLLTVSS

>mAb15[TIM-3] 가변 경쇄 (서열번호 148-151)

DIVMTQSPSSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLNRSQKNYLAWYQRKPGQSPKLLLYFASTRESGVDPDRFIGSGSGTDF
TLTISSVQAEDLADYFCHQHYNTPYTFGGGTKLEIK

>mAb58[TIM-3] 가변 중쇄 (서열번호 152-155)

QIQLVQSGPELKKPKGETVKISCKASGYTFITYGMSWVKQAPGKGLKLMGWINTYSGAPTYADDFKGRFAFSLETSAS
AAYLQINNKNEDTATYFCARKPPHYVNSFDYWGQGTLLTVSS

>mAb58[TIM-3] 가변 경쇄 (서열번호 156-159)

DIVMTQSPATLSVTPGDRVSLSCRASQSSIDYLVHWYQQKSHESPRLLIKYASQSSISGIPSRFRSGSGSGSDFTLSINS
VEPEDVGYYCQNGHSFPYTFGGGTKLEIK

>TIM3-0433[TIM-3] 가변 중쇄 (서열번호 160-163)

QITLKESGPTLVKPTQTTLTCTVSGFSLSTSGMSVGVWIRQPPGKGLEWLAHIWLNDDVFFNPALKSRLTITKDTSK
NQVVLMTNMDPVDATYYCVRANGYLYALDYWGQGTLLTVSS

>TIM3-0433[TIM-3] 가변 경쇄 (서열번호 164-167)

ETTLTQSPAFMSATPGDKVNIACASSSVSYTQWYQQKPGEAPKLIWYDAFKLAPGIPPRFSGSGSGYGTDFTLTINNI
ESEDAAYYFCHQWSSYPWTFGQGTKLEIK

도면13c

>TIM3-0434[TIM-3] 가변 중쇄 (서열번호 168-171)

QITLKESGPTLVKPTQTTLTCTFSGFSLSTSGMSVGWIRPPGKGLEWLAHIWLNDVFFNPALKSRLTITKDTSK
NQVVLMTMTNMDPVDATATYYCVRANGYLYALDYWGQGTLLVTVSS

>TIM3-0434[TIM-3] 가변 경쇄 (서열번호 172-175)

DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYTQWYQQKPGKAPKLWIYDAFKLAPGVPSRFSGSGSGTEFTLTISL
QPEDFATYFCHQWSSYPWTFGQGTKLEIK

>TIM3-0438[TIM-3] 가변 중쇄 (서열번호 176-179)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKTYYMHWVRQAPGKGLEWVGRIDFADDNTKYAPKFQ GKATISADTSKN
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCVRDFGYVAWFAYWGQGTLLVTVSS

>TIM3-0438[TIM-3] 가변 경쇄 (서열번호 180-183)

DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRASQSDNYVAWYLQKPGQSPQLLIYYASNRYIGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR
VEAEDVGVYYCQQHYSSPYTFGQGTKVEIK

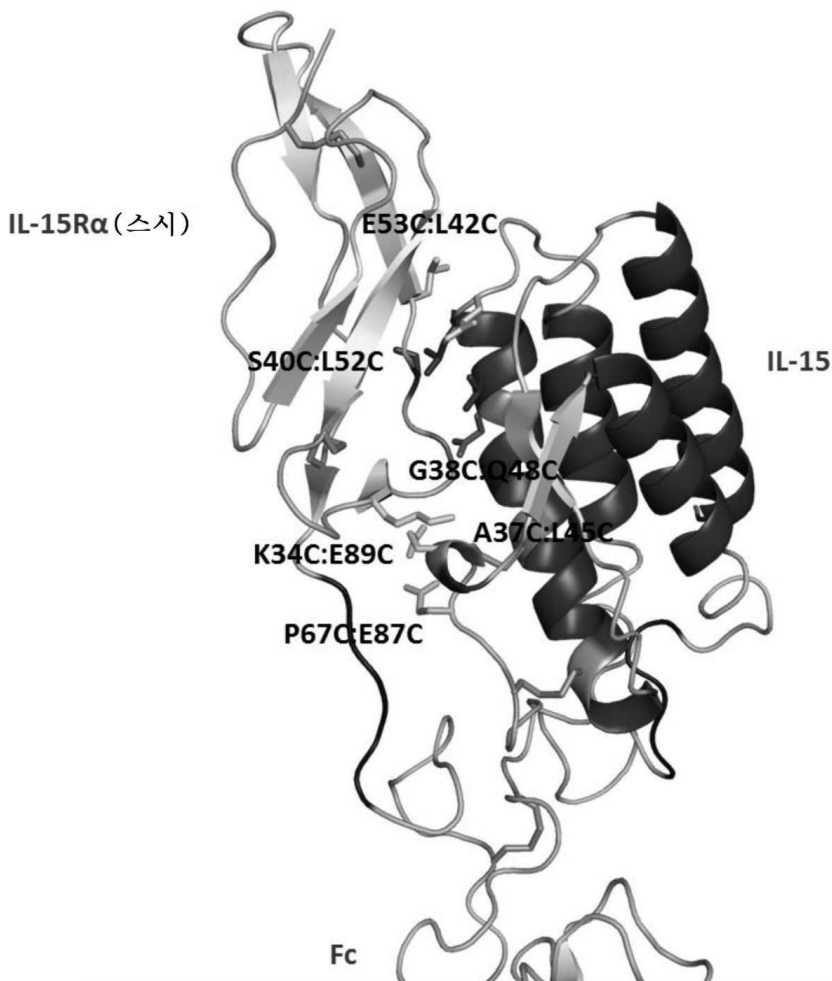
>TIM3-0443[TIM-3] 가변 중쇄 (서열번호 184-187)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKTYYMHWVRQAPGKGLEWVGRIDPADDNTKYAPKFQ GKATISADTSKN
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCVRDFGYVAWFAYWGQGTLLVTFSS

>TIM3-0443[TIM-3] 가변 경쇄 (서열번호 188-191)

DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRASQSDNYVAWYLQKPGQSPQLLIYYASNRYIGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR
VEAEDVGVYYCQQHYSSPYTFGQGTKVEIK

도면14



도면15

IL-15R α (스시-D96) (서열번호 192)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD

IL-15R α (스시-D96/P97) (서열번호 193)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD

IL-15R α (스시-D96/P97/A98) (서열번호 194)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA

도면16

IL-15 (E87C) (서열번호 195)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSN
GNVTESGCKCEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15 (V49C) (서열번호 196)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQCISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSN
GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15 (L52C) (서열번호 197)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSN
GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15 (E89C) (서열번호 198)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSN
GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15 (Q48C) (서열번호 199)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELCVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSN
GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15 (E53C) (서열번호 200)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSN
GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15 (C42S) (서열번호 201)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKSFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSN
GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15 (L45C) (서열번호 202)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSN
GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

도면17

IL-15R α (스시-D96/C97) (서열번호 203)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDC

IL-15R α (스시-D96/P97/C98) (서열번호 204)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDP

IL-15R α (스시-D96/C97/A98) (서열번호 205)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDCA

IL-15R α (스시-S40C) (서열번호 206)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

IL-15R α (스시-K34C) (서열번호 207)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

IL-15R α (스시-G38C) (서열번호 208)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKACTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

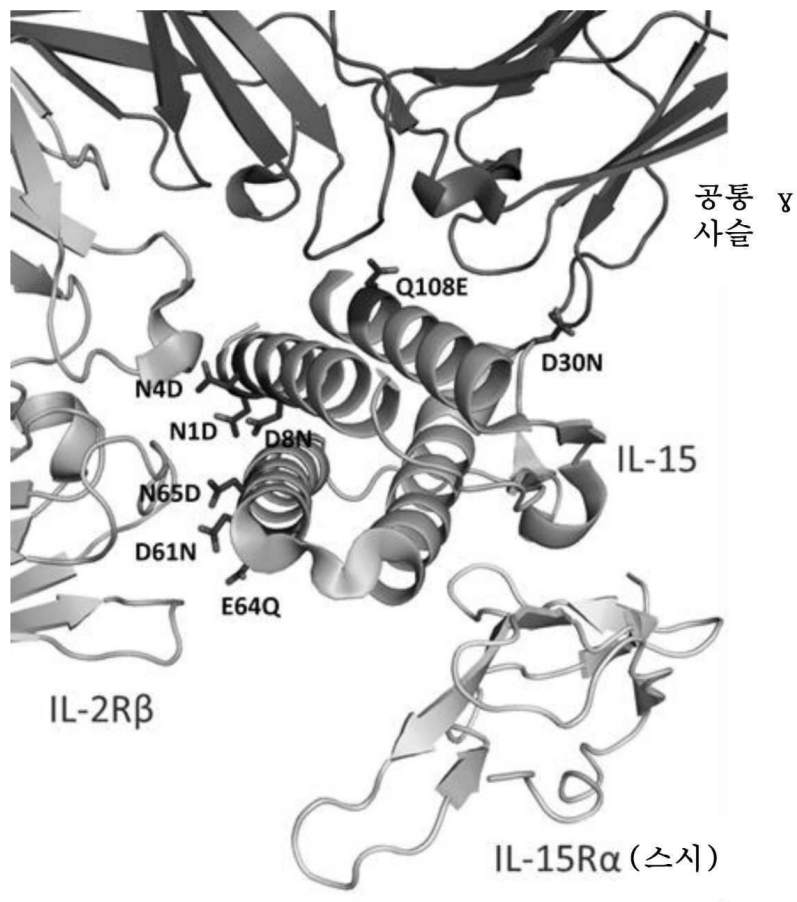
IL-15R α (스시-L42C) (서열번호 209)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSCTECVLNKAHVAHWTTPSLKCIR

IL-15R α (스시-A37C) (서열번호 210)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKCGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

도면18



도면 19a

N1D (서열번호 211)

DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVENLIILANNSSLSSNGNVTESGCKECEEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N4D (서열번호 212)

NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVENLIILANNSSLSSNGNVTESGCKECEEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D8N (서열번호 213)

NWVNVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVENLIILANNSSLSSNGNVTESGCKECEEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D30N (서열번호 214)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVENLIILANNSSLSSNGNVTESGCKECEEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D61N (서열번호 215)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVENLIILANNSSLSSNGNVTESGCKECEEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

E64Q (서열번호 216)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVQNLIIILANNSSLSSNGNVTESGCKECEEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N65D (서열번호 217)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVEDLIILANNSSLSSNGNVTESGCKECEEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Q108E (서열번호 218)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVENLIILANNSSLSSNGNVTESGCKECEEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N1D/D61N (서열번호 219)

DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVENLIILANNSSLSSNGNVTESGCKECEEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N1D/E64Q (서열번호 220)

DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVQNLIIILANNSSLSSNGNVTESGCKECEEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N4D/D61N (서열번호 221)

NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVENLIILANNSSLSSNGNVTESGCKECEEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N4D/E64Q (서열번호 222)

NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVQNLIIILANNSSLSSNGNVTESGCKECEEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D8N/D61N (서열번호 223)

NWVNVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVENLIILANNSSLSSNGNVTESGCKECEEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

도면19b

D8N/E64Q (서열번호 224)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D61N/E64Q (서열번호 225)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

E64Q/Q108E (서열번호 226)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N1D/N4D/D8N (서열번호 227)

DWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D61N/E64Q/N65D (서열번호 228)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N1D/D61N/E64Q/Q108E (서열번호 229)

DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N4D/D61N/E64Q/Q108E (서열번호 230)

NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N1D/N65D (서열번호 231)

DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N1D/Q108E (서열번호 232)

DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N4D/N65D (서열번호 233)

NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D30N/N65D (서열번호 234)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D30N/Q108E (서열번호 235)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N65D/Q108E (서열번호 236)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

도면19c

E64Q/N65D (서열번호 237)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N1D/N4D/N65D (서열번호 238)

DWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D30N/E64Q/N65D (서열번호 239)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

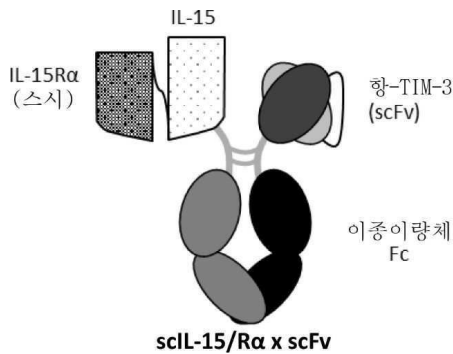
N4D/D61N/N65D (서열번호 240)

NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEE
KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

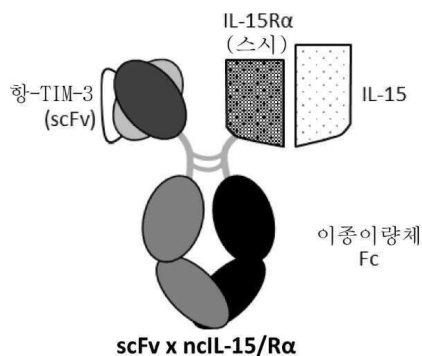
도면20

<u>XENP</u>	<u>변이체</u>	<u>EC50 pM</u> <u>(NK 세포)</u>	<u>감소 배수</u> <u>(NK 세포)</u>	<u>EC50 pM</u> <u>(CD8 T</u> <u>세포)</u>	<u>감소 배수</u> <u>(CD8 T</u> <u>세포)</u>
20818	WT	200.6		637.1	
21478	단일 사슬	848.5	4.2	4982.0	7.8
22815	N1D	281.3	1.4	1051.0	1.6
22816	N4D	321.9	1.6	1190.0	1.9
22817	D8N	매우 약함	매우 약함	매우 약함	매우 약함
22818	D30N	376.3	1.9	1366.0	2.1
22819	D61N	5934.0	29.6	161937.0	>100
22820	E64Q	877.0	4.4	2858.0	4.5
22821	N65D	2883.0	14.4	6928.0	10.9
22822	Q108E	9777.0	48.7	매우 약함	>100
22823	N1D/D61N	918.0	4.6	4225.0	6.6
22824	N1D/E64Q	1091.0	5.4	4228.0	6.6
22825	N4D/D61N	309.0	1.5	1070.0	1.7
22826	N4D/E64Q	매우 약함	매우 약함	매우 약함	매우 약함
22827	D8N/D61N	ND	ND	ND	ND
22828	D8N/E64Q	597.7	3.0	1658.0	2.6
22829	D61N/E64Q	458.2	2.3	2115.0	3.3
22830	E64Q/Q108E	436.6	2.2	1815.0	2.8
22831	N1D/N4D/D8N	매우 약함	매우 약함	매우 약함	매우 약함
22832	D61N/E64Q/N65D	ND	ND	ND	ND
22833	N1D/D61N/E64Q/Q108E	ND	ND	ND	ND
22834	N4D/D61N/E64Q/Q108E	매우 약함	매우 약함	매우 약함	매우 약함

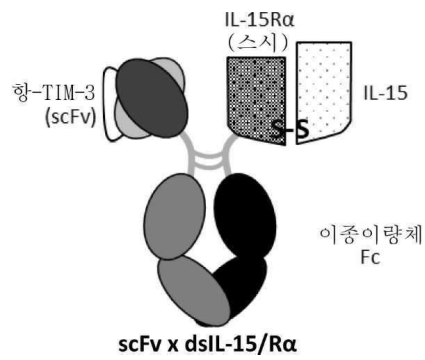
도면21a



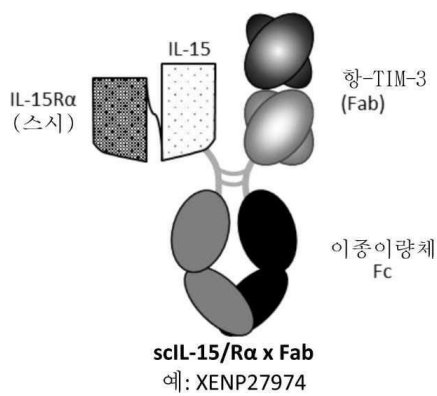
도면21b



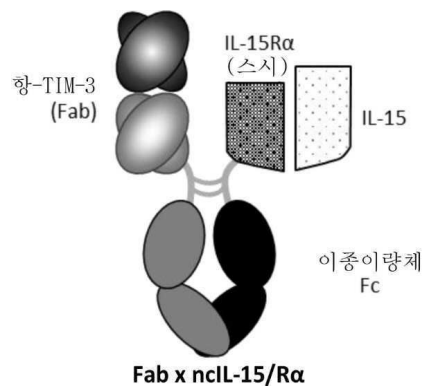
도면21c



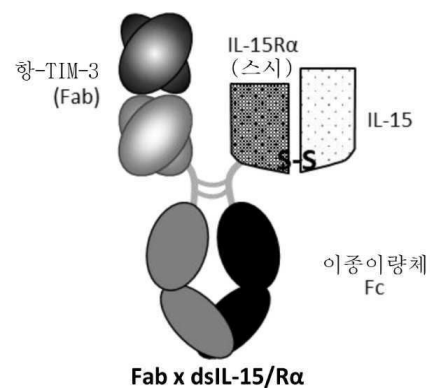
도면21d



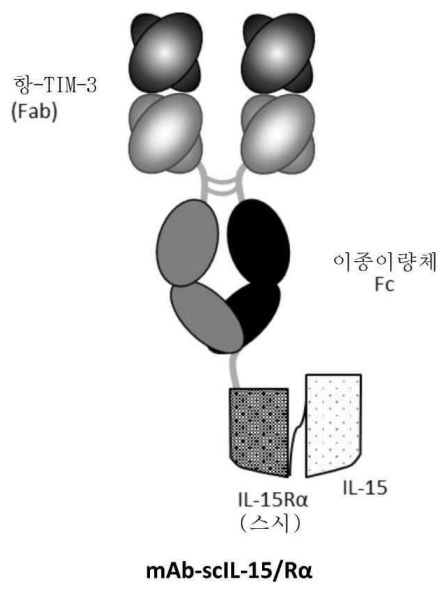
도면21e



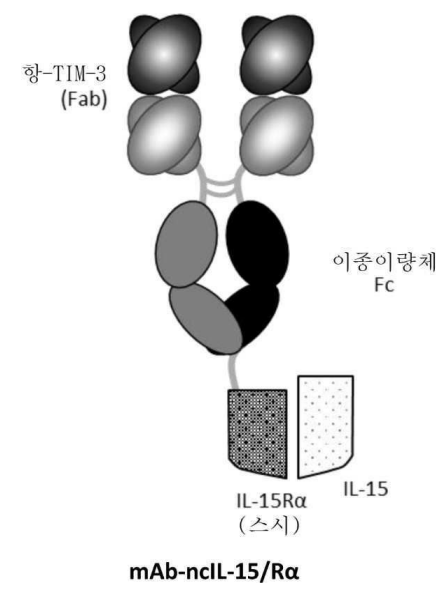
도면21f



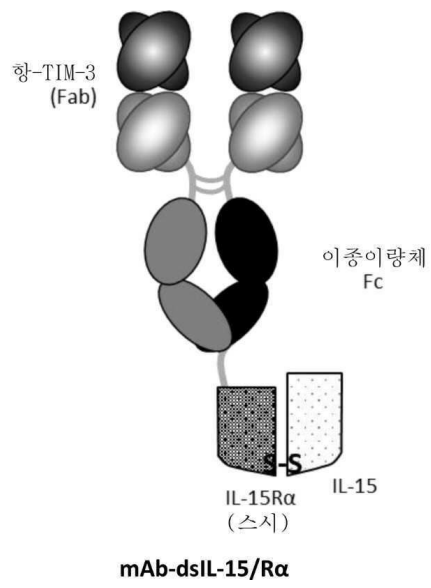
도면21g



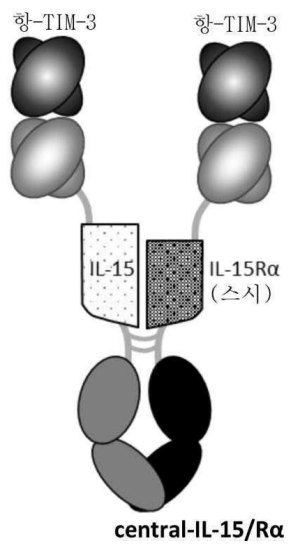
도면21h



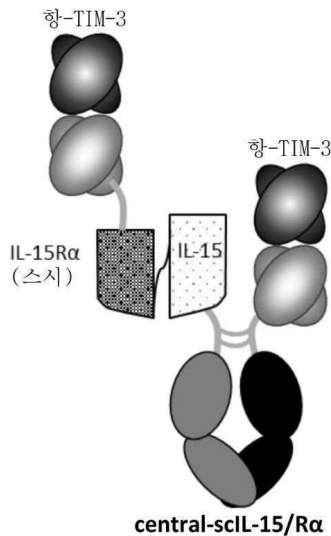
도면21i



도면21j



도면21k



도면22

>XENP027974 인간 IL15Rα (스시) (GGGGS) 5-인간 IL15 (N4D/N65D; 단일 사슬)
)-3H3[TIM-3] H1 L2.1 Fab IgG1 Fc (216) IgG1 pI (-)
) 등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S-IgG1 PVA /S267K/S364K/E357Q

사슬 1 인간 IL15Rα (스시) (GGGGS) 5-인간 IL15 (N4D/N65D; 단일 사슬)
)-Fc (216)-IgG1 pI (-) 등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S scIL-15/Rα-Fc 사슬
 (서열번호 241)

ITCPPPMMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFRRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIIR/GGGSGGGGGSG
 GGGSGGGGGSGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDT
 VEDLIILANNLSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINITS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSV
 FLFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTT
 PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

사슬 2 3H3[TIM-3] H1 L2.1 Fab IgG1 PVA /S267K/S364K/E357Q Fab-Fc 중쇄 (서열번호 242)

QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLNGYGVNWVRQPPGKGLEWLAMIWGDGSTDYNSALKSRITISKDNKSQ
 VVLTMTNMDPVDITATYCARSYTSDDEDYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
 VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
 APPVAGPSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
 QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

사슬 3 3H3[TIM-3] H1 L2.1 Fab 경쇄 (서열번호 243)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDF
 TLTISSLQAEDVAVYYCCKQSYSLRTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQW
 KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면23

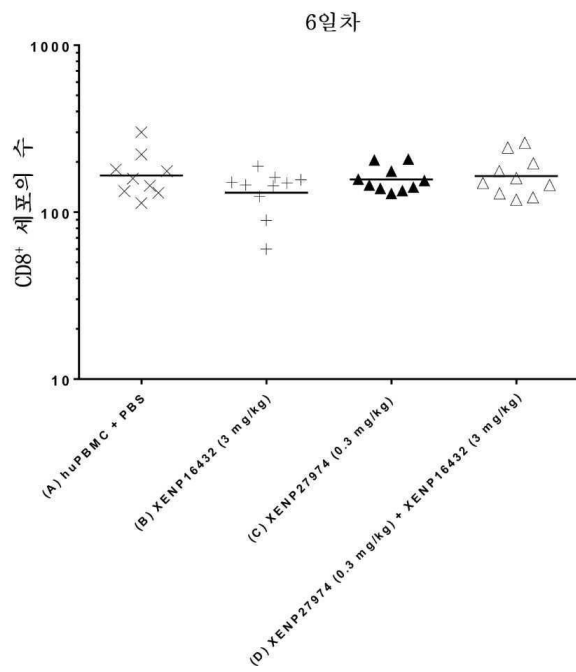
XENP016432 니볼루맵_H0L0_IgG1_PVA /S267K 중쇄 (서열번호 244)

QVQLVESGGGVVQPGSRRLRDLCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYADSVKGRFTISRDN SKN
 TLFLQMNSLRADTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
 AGPSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

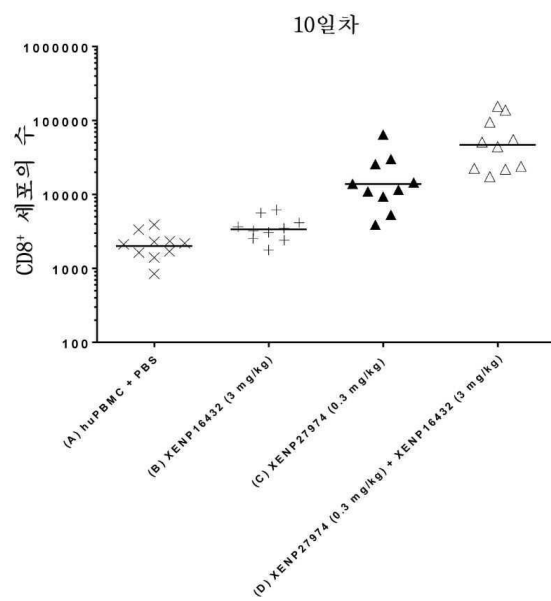
XENP016432 니볼루맵_H0L0_IgG1_PVA /S267K 경쇄 (서열번호 245)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS
 LEPEDFAVYYCQSSNWPRTFGGQTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNA
 LQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

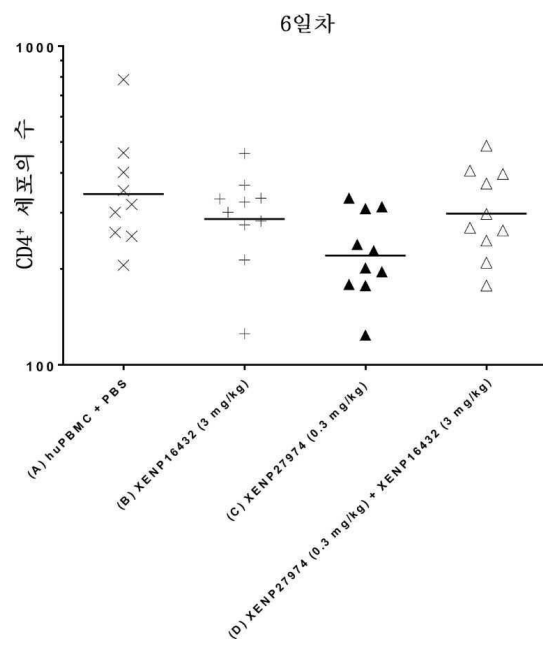
도면24a



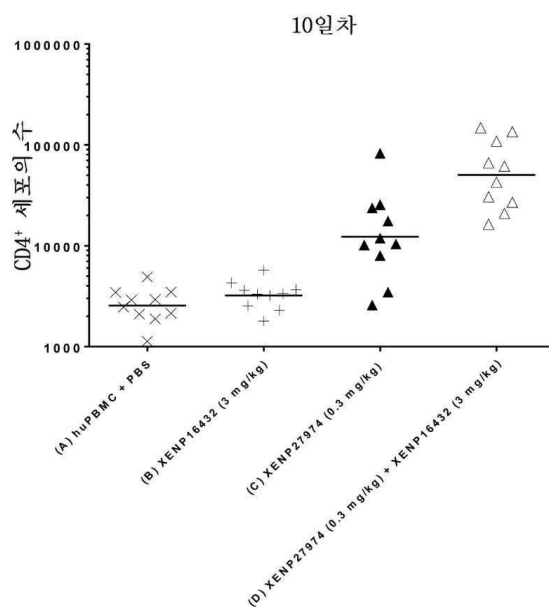
도면24b



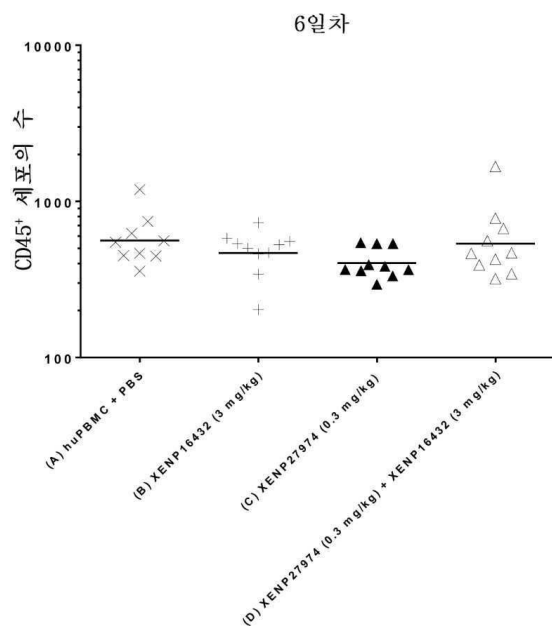
도면25a



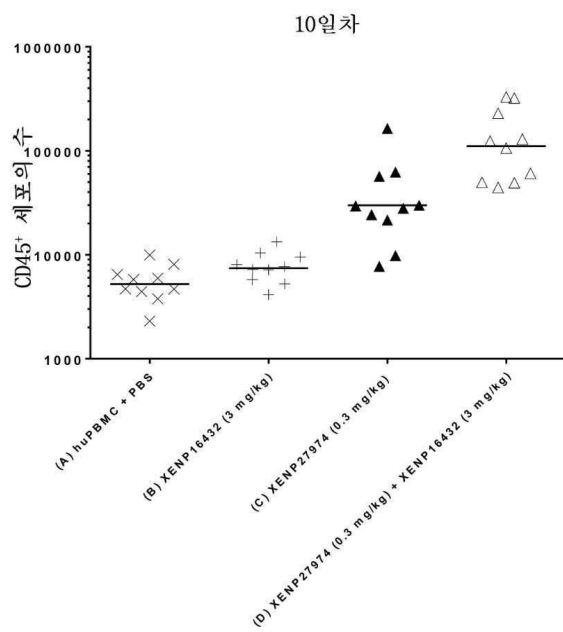
도면25b



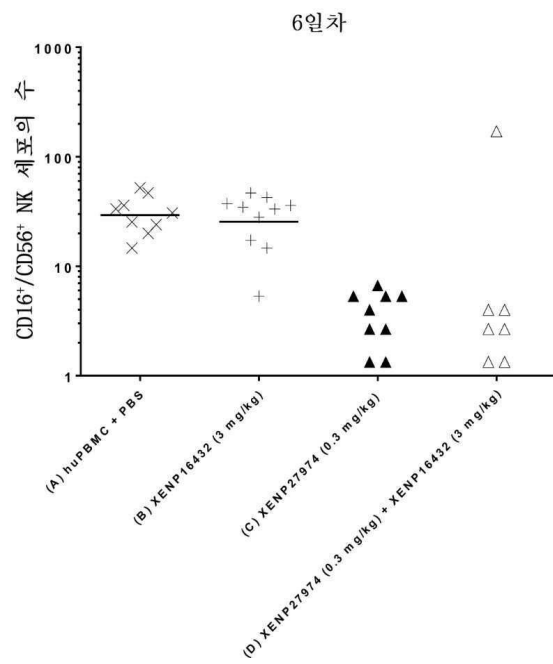
도면26a



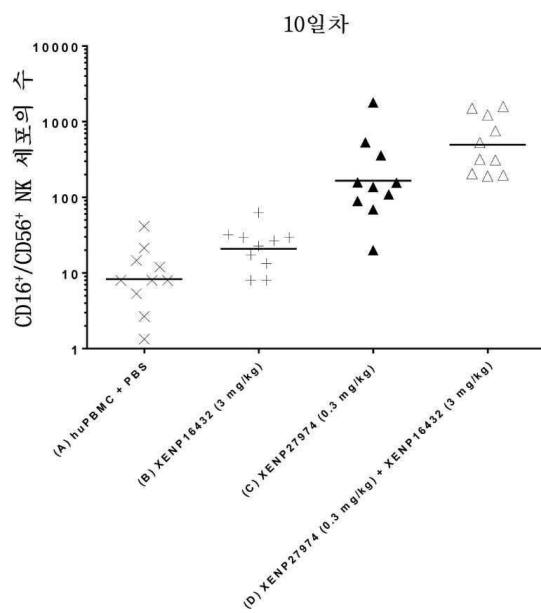
도면26b



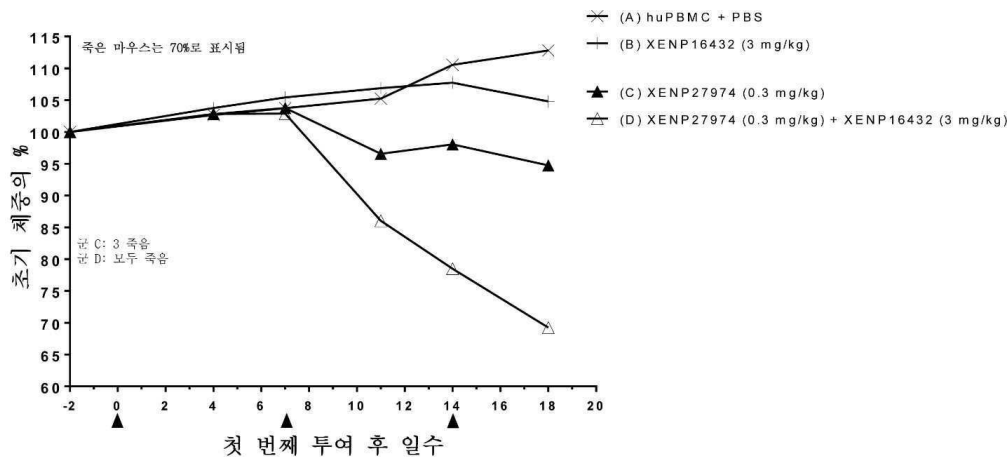
도면27a



도면27b



도면28



도면29

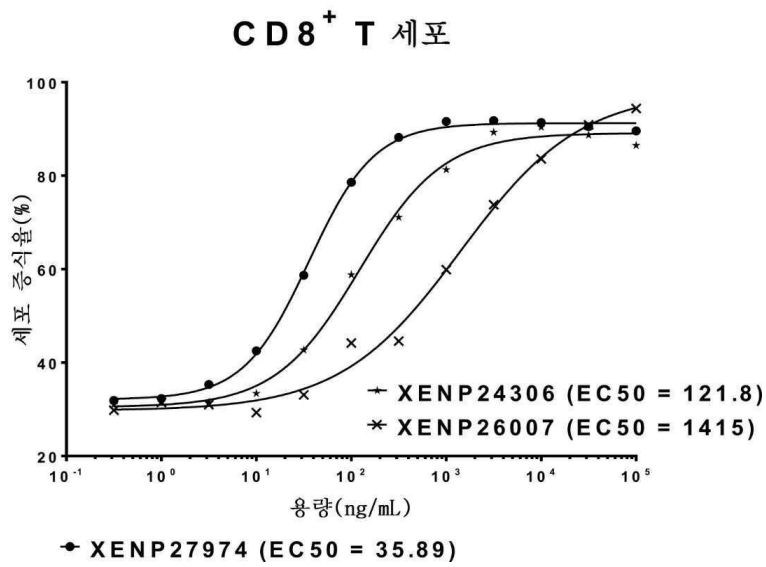
>XENP027979 인간 IL15Ra(스시) (GGGGS)5-인간 IL15(N4D/N65D;단일 사슬)
)-3H3[TIM-3] H1 L2.1 Fab IgG1 Fc(216) IgG1 pl(-)
) 등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-
 IgG1 PVA /S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

사슬 1 인간 IL15Ra(스시) (GGGGS)5-인간 IL15(N4D/N65D;단일 사슬)
)-Fc(216)-IgG1 pl(-) 등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S/M428L/N434S scIL-15/Ra-Fc 사슬
 (서열번호 246)
 ITCPPMMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGG
 GSGGGGSGGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPCKVTAMKCFLELQVLSLESGDASIHDTVEDLI
 LANNSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
 PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS
 KLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

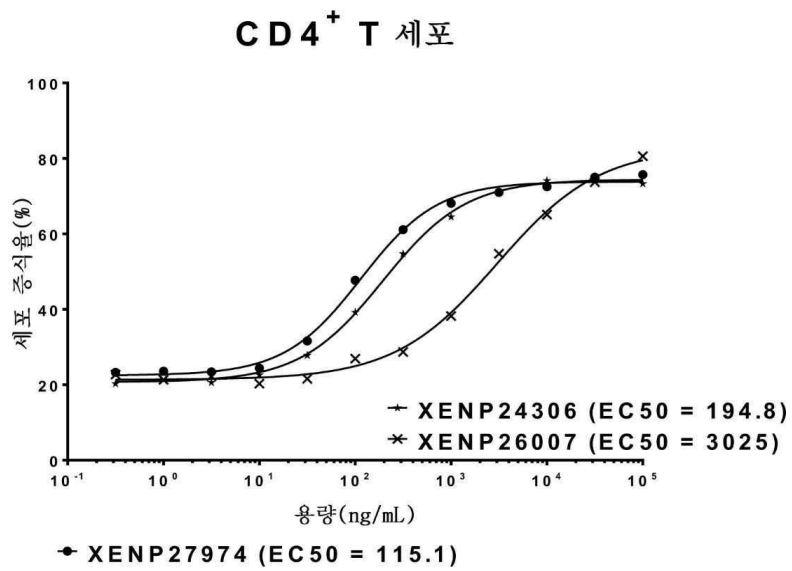
사슬 2 3H3[TIM-3]_H1_L2.1_Fab_IgG1_PVA /S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S Fab-Fc 중쇄
 (서열번호 247)
 QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLNGYGVNWVRQPPGKGLEWLAMIWGDGSTDYNSALKSRLTISKDNSKSQV
 VLTMTNMMPDVTATYCARSYTSDYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
 SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
 PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

사슬 3 3H3[TIM-3]_H1_L2.1_Fab 경쇄 (서열번호 248)
 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLSRTRKKNYLAWYQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTL
 TISSLQAEDVAVYYCKQSYSLRTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
 LQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

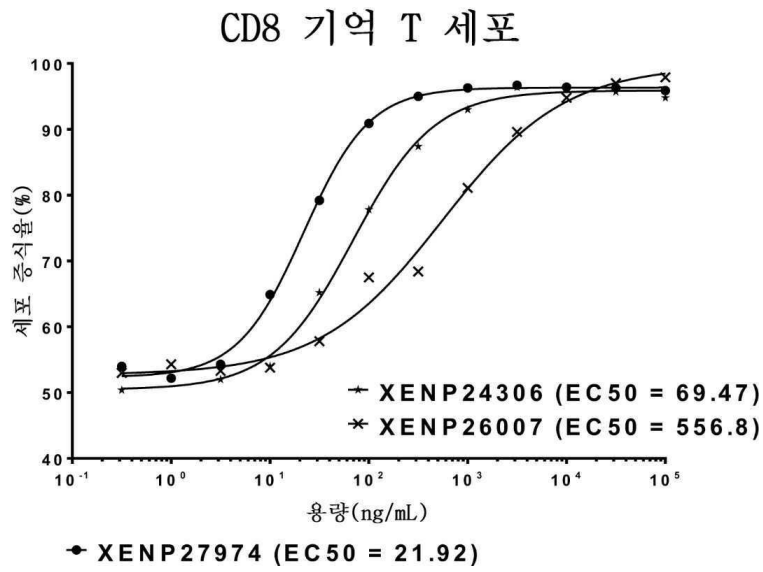
도면30a



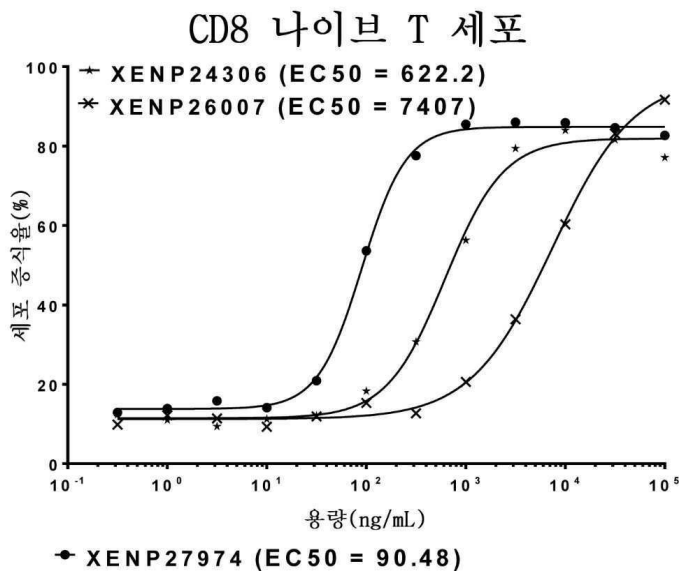
도면30b



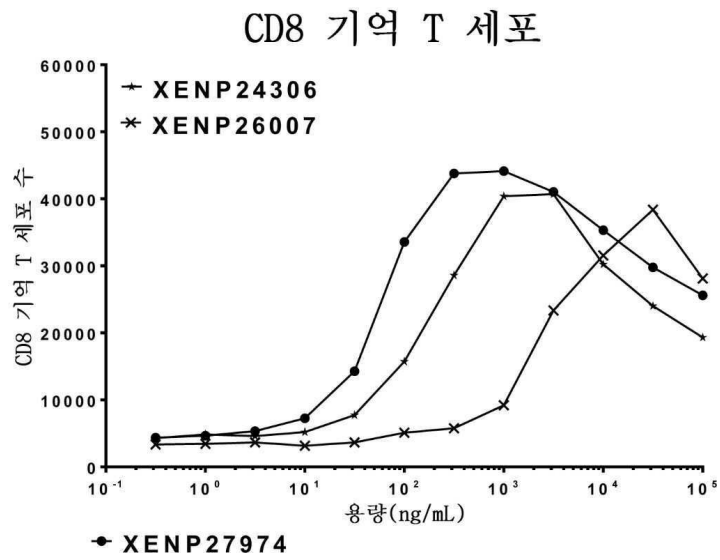
도면31a



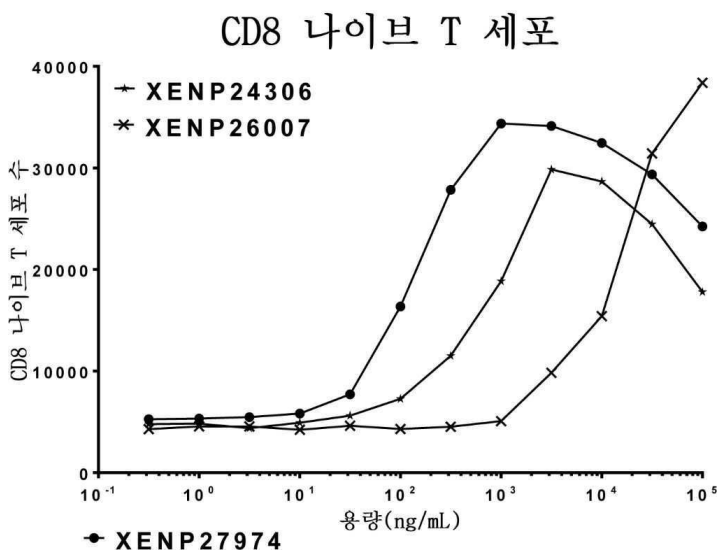
도면31b



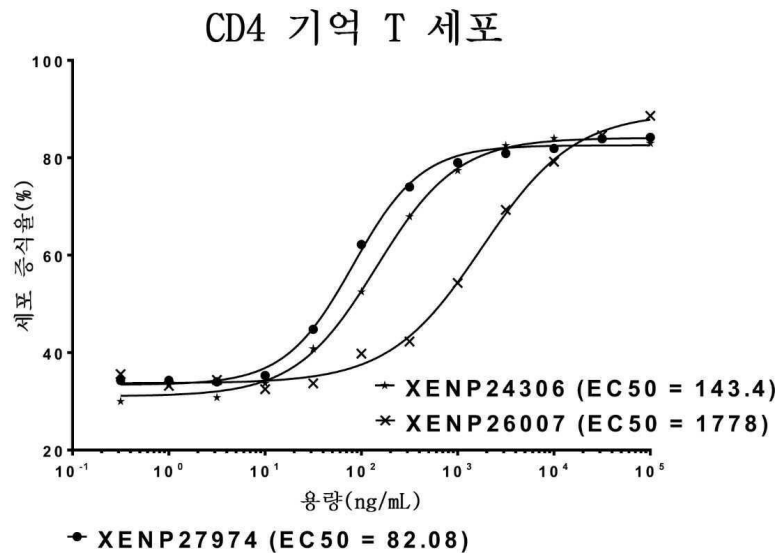
도면32a



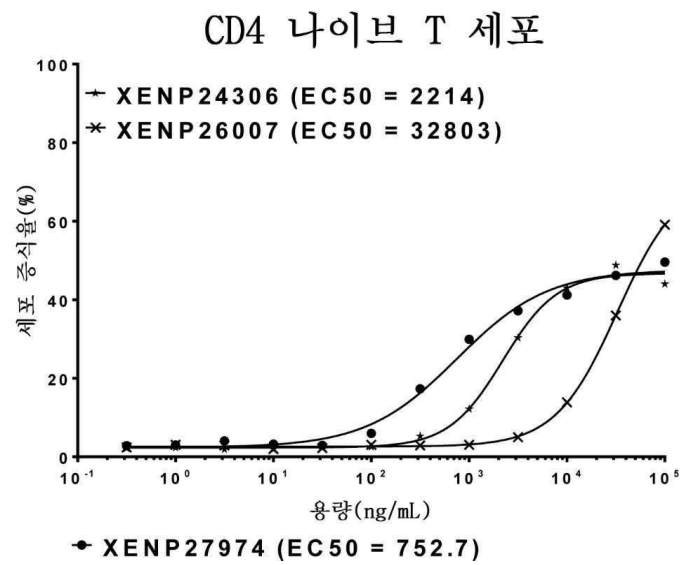
도면32b



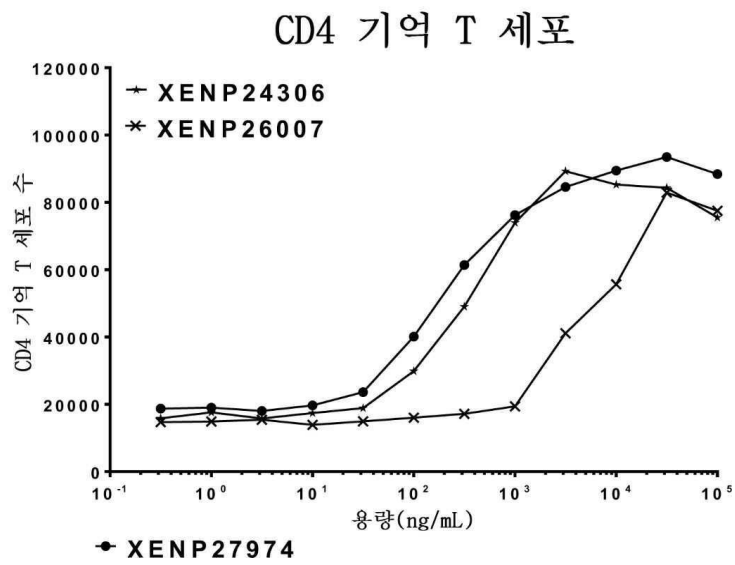
도면33a



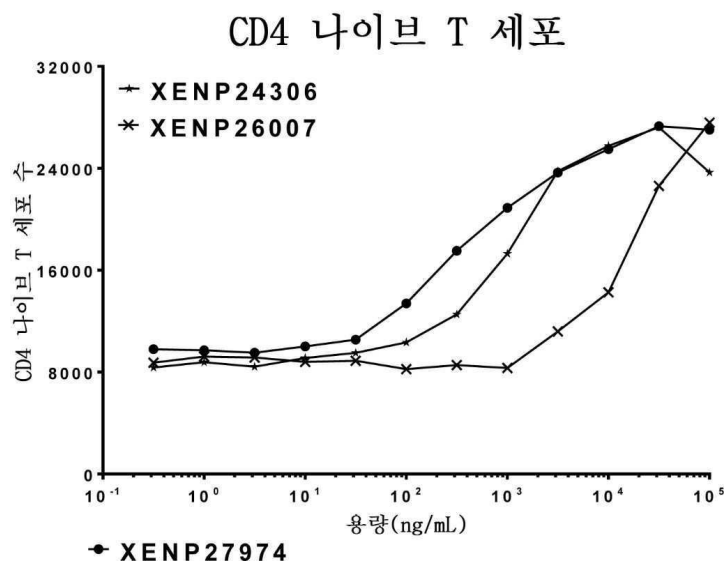
도면33b



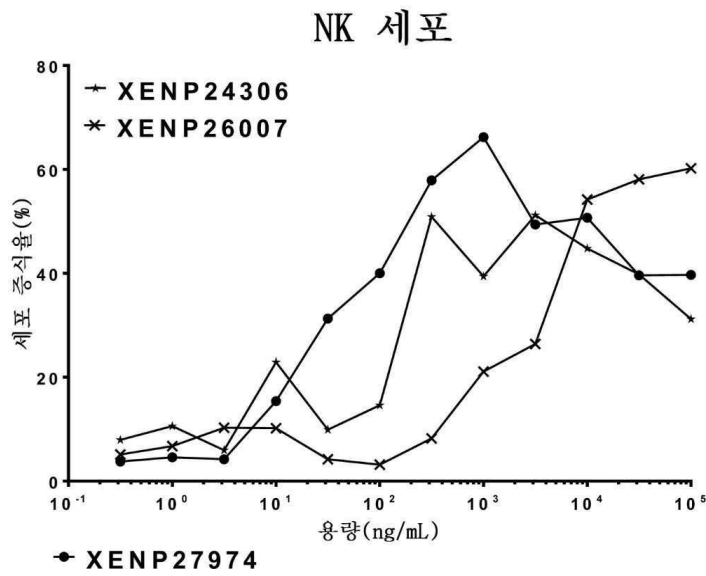
도면34a



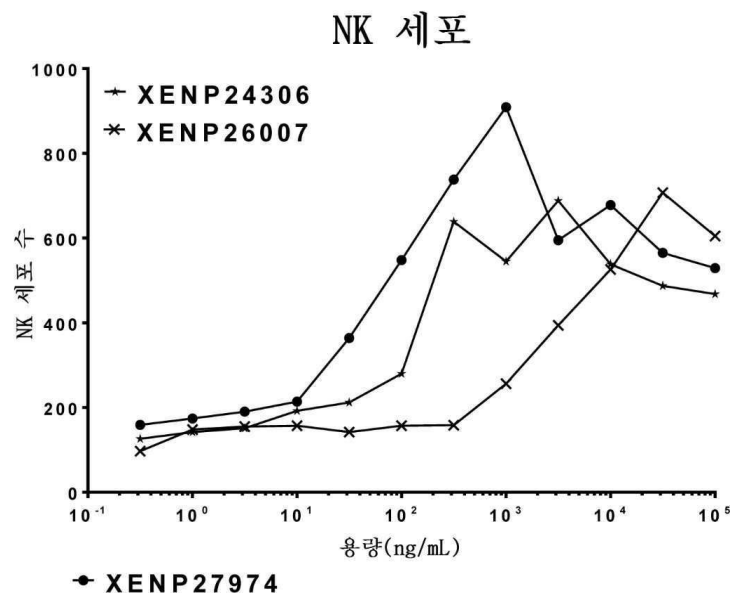
도면34b



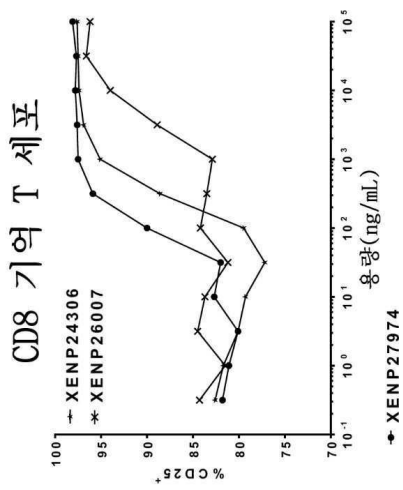
도면35a



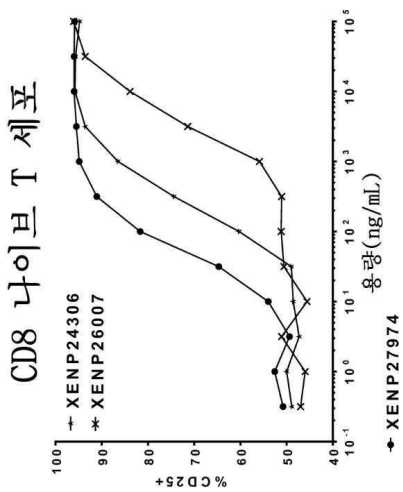
도면35b



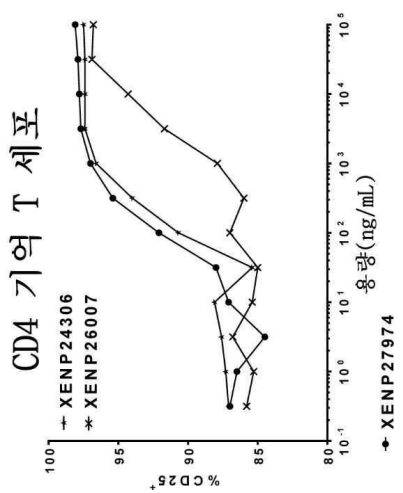
도면36a



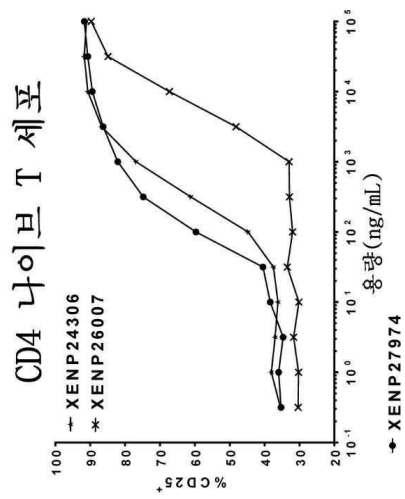
도면36b



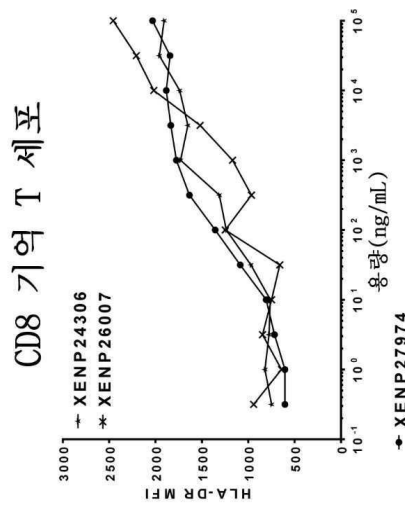
도면36c



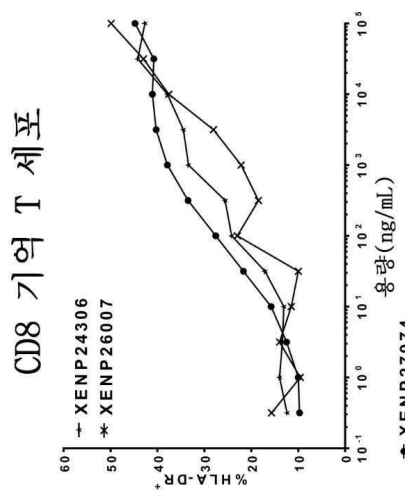
도면36d



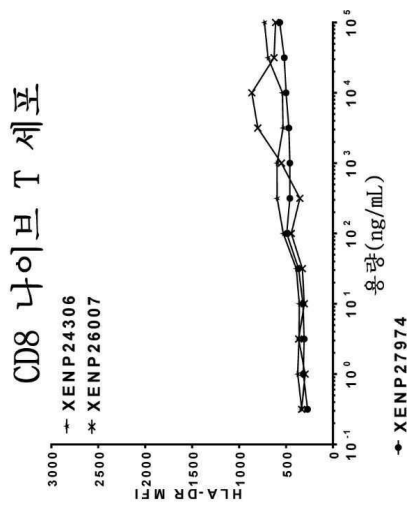
도면37a



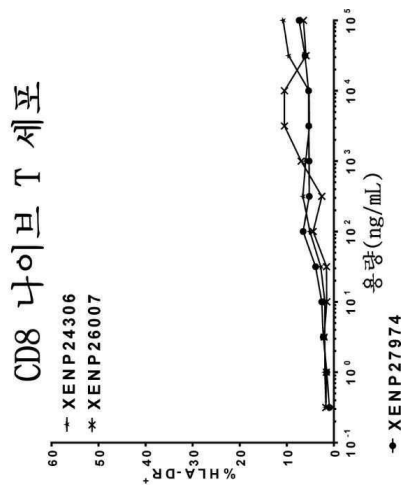
도면37b



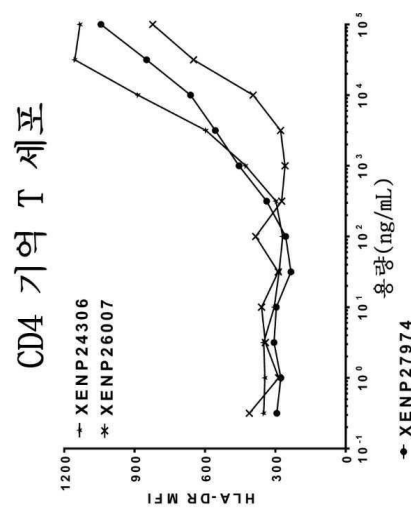
도면37c



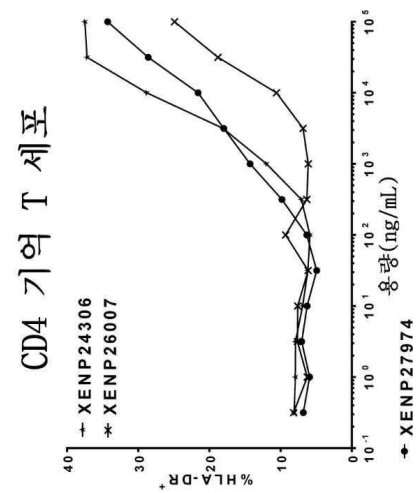
도면37d



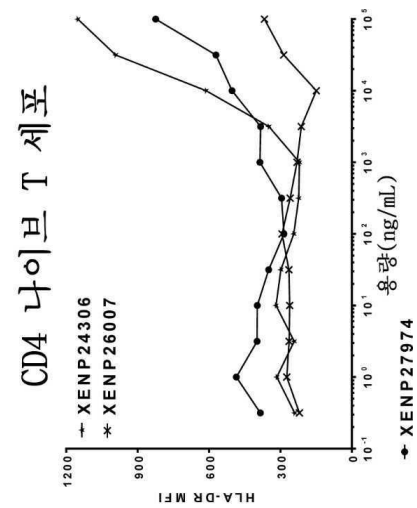
도면38a



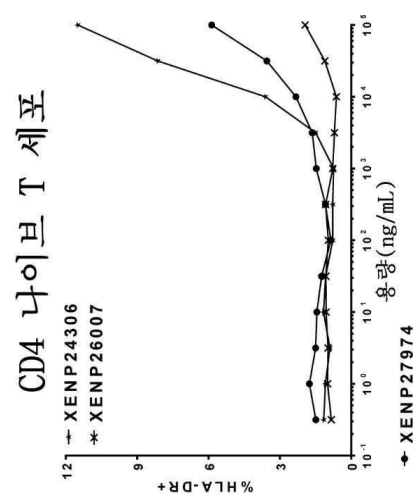
도면38b



도면38c



도면38d



도면39

>XENP22853 인간 IL15 (GGGGS)1-인간 IL15Ra(스지) (GGGGS)1 Fc(216) IgG1 pl(-)
)_등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-
 Fc(216) IgG1 C220S/PVA /S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

XENP22853 사슬 1 - 인간_IL15_(GGGGS)1-Fc(216)_IgG1_pl(-)
)_등입체성_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S (서열번호 249)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE
 SGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
 TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
 WEQGDVFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

XENP22853 사슬 2 - 인간_IL15Ra(스지)_(GGGGS)1-
 Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S (서열번호 250)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTH
 TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

도면40

>XENP24113 인간 IL15 N4D/N65D (GGGGS)1-인간 IL15Ra(스지) (GGGGS)1 Fc(216) IgG1 pl(-)
)_등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-
 Fc(216) IgG1 C220S/PVA /S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

XENP24113 사슬 1 - 인간_IL15_N4D/N65D_(GGGGS)1-Fc(216)_IgG1_pl(-)
)_등입체성_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S (서열번호 xxx)

NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTE
 SGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
 TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
 WEQGDVFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

XENP24113 사슬 2 - 인간_IL15Ra(스지)_(GGGGS)1-
 Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S (서열번호 xxx)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTH
 TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

도면41

>XENP24294 인간 IL15Ra(스지) (GGGGS)5-인간 IL15 N4D/N65D (단일 사슬)-빈-
Fc Fc(216) IgG1 pl(-) 등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-
Fc(216) IgG1 C220S/PVA /S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

XENP24294 사슬 1 - 인간_IL15Ra(스지)_(GGGGS)5-인간_IL15_N4D/N65D_(단일 사슬)-
Fc(216)_IgG1_pl(-)_등입체성_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S (서열번호 253)

ITCPPMMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGG
GGGGGSGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVEDLI
LANNLSNNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINITS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWEQGDVFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

XENP24294 사슬 2 - 빈-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S (서열번호 254)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

도면42

>XENP24306 인간 IL15 D30N/E64Q/N65D (GGGGS)1-
인간 IL15Ra(스지) (GGGGS)1 Fc(216) IgG1 pl(-)
등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-
Fc(216) IgG1 C220S/PVA /S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

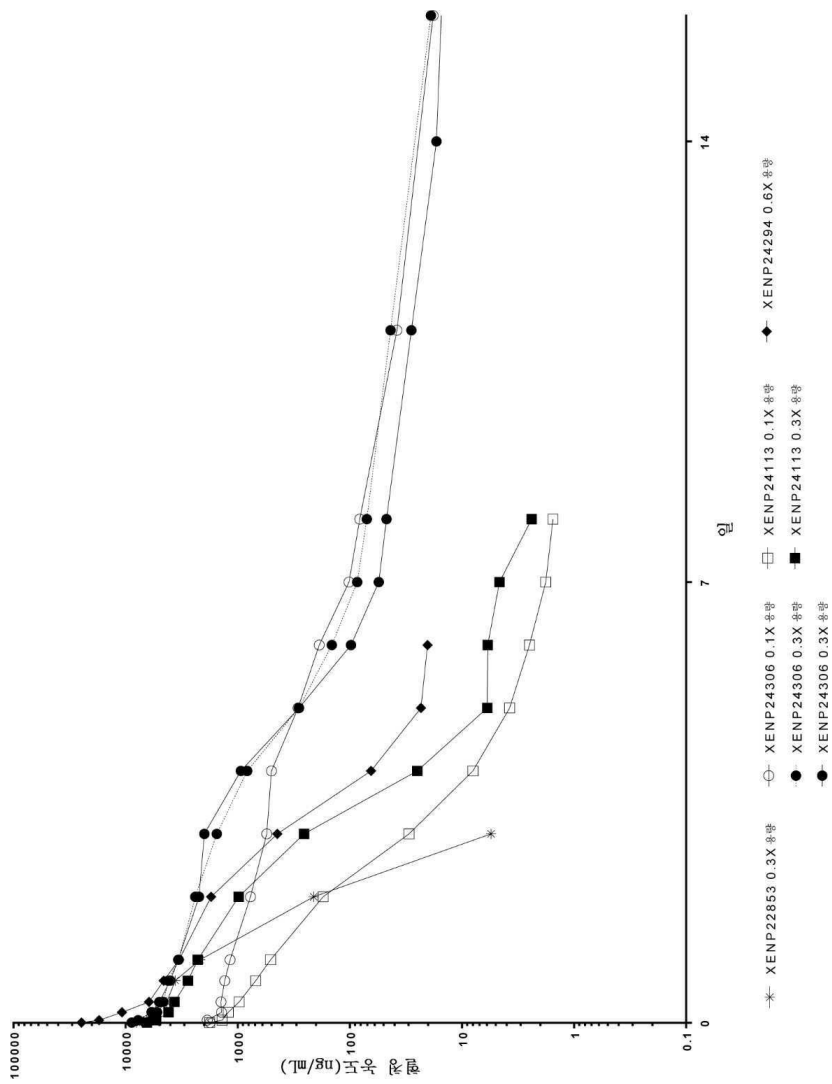
XENP24306 사슬 1 - 인간_IL15_D30N/E64Q/N65D_(GGGGS)1-Fc(216)_IgG1_pl(-)
등입체성_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S (서열번호 255)

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVQDLILANNLSNNGNVT
SGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINITS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIETIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WEQGDVFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

XENP24306 사슬 2 - 인간_IL15Ra(스지)_(GGGGS)1-
Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S (서열번호 256)

ITCPPMMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

도면43



도면44a

>XENP21993 인간 IL15Ra(스지) (GGGGS)5-인간 IL15(단일 사슬)-빈-Fc Fc(216) IgG1 pl(-)
)_등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S-Fc(216) IgG1 C220S/PVA /S267K/S364K/E357Q

사슬 1 - 인간 IL15Ra(스지) (GGGGS)5-인간 IL15(단일 사슬)-Fc(216) IgG1 pl(-)
)_등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S (서열번호 257)
 ITCPPMVSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGG
 GSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLII
 LANNLSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINITS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
 PAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS
 KLTVDKSRWEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

사슬 2 - 빈 Fc(216) IgG1 C220S/PVA /S267K/S364K/E357Q (서열번호 258)
 EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGY
 PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP24050 인간 IL15Ra(스지) (GGGGS)5-인간 IL15 N4D/N65D (단일 사슬)-빈-
Fc Fc(216) IgG1 pl(-) 등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S-
Fc(216) IgG1 C220S/PVA /S267K/S364K/E357Q

사슬 1 - 인간 IL15Ra(스지) (GGGGS)5-인간 IL15 N4D/N65D (단일 사슬)-Fc(216) IgG1 pl(-)
)_등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S (서열번호 259)
 ITCPPMVSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGG
 GSGGGGSGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVEDLII
 LANNLSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINITS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
 PAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS
 KLTVDKSRWEQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

사슬 2 - 빈 Fc(216) IgG1 C220S/PVA /S267K/S364K/E357Q (서열번호 260)
 EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGY
 PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

도면44b

>XENP29281 인간 IL15Ra(스지) (GGGGS)5-인간 IL15 D30N (단일 사슬)-빈-
Fc Fc(216) IgG1 pl(-) 등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S-
Fc(216) IgG1 C220S/PVA /S267K/S364K/E357Q

사슬 1 - 인간_IL15Ra(스지)_(GGGGS)5-인간_IL15_D30N_(단일 사슬)_Fc(216)_IgG1_pl(-)
)_등입체성_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (서열번호 261)

ITCPPMMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIR/GGGGSGGGSGGGG
 GSGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLII
 LANNLSNNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
 PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS
 KLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

사슬 2 - 빈_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (서열번호 262)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFY
 PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP29285 인간 IL15Ra(스지) (GGGGS)5-인간 IL15 D30N/N65D (단일 사슬)-빈-
Fc Fc(216) IgG1 pl(-) 등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S-
Fc(216) IgG1 C220S/PVA /S267K/S364K/E357Q

사슬 1 - 인간_IL15Ra(스지)_(GGGGS)5-인간_IL15_D30N/N65D_(단일 사슬)_Fc(216)_IgG1_pl(-)
)_등입체성_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (서열번호 263)

ITCPPMMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIR/GGGGSGGGSGGGG
 GSGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVEDLII
 LANNLSNNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
 PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS
 KLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

사슬 2 - 빈_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (서열번호 264)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFY
 PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

도면44c

>XENP29286 인간 IL15Ra(스지) (GGGGS)5-인간 IL15 D30N/E64Q/N65D (단일 사슬)-빈-
Fc Fc(216) IgG1 pl(-) 등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S-
Fc(216) IgG1 C220S/PVA /S267K/S364K/E357Q

사슬 1 - 인간 IL15Ra(스지) (GGGGS)5-인간 IL15 D30N/E64Q/N65D (단일

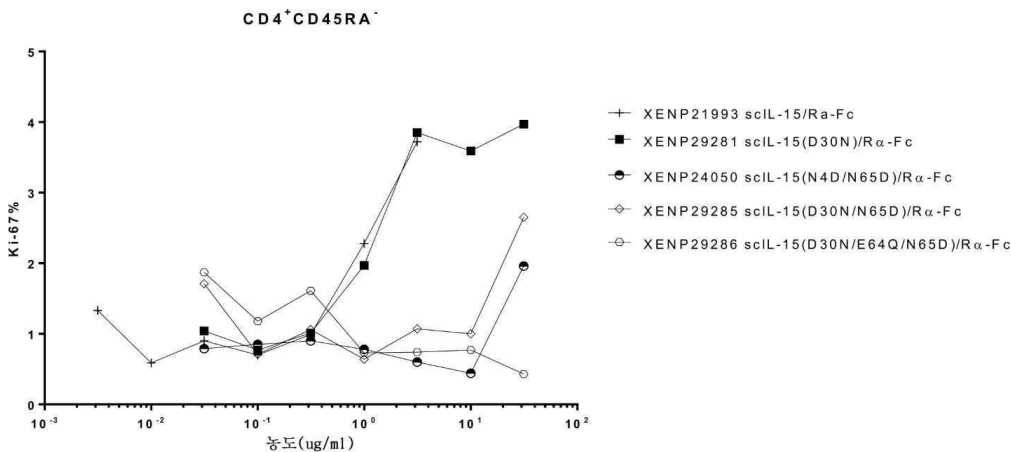
사슬) Fc(216) IgG1 pl(-) 등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S (서열번호 265)

ITCPPPMSEVHADIWVKSYLSRERYICNSGFKRAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGSGGG
GGGGGGGGGGG/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVQDLII
LANNLSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWEQGDVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

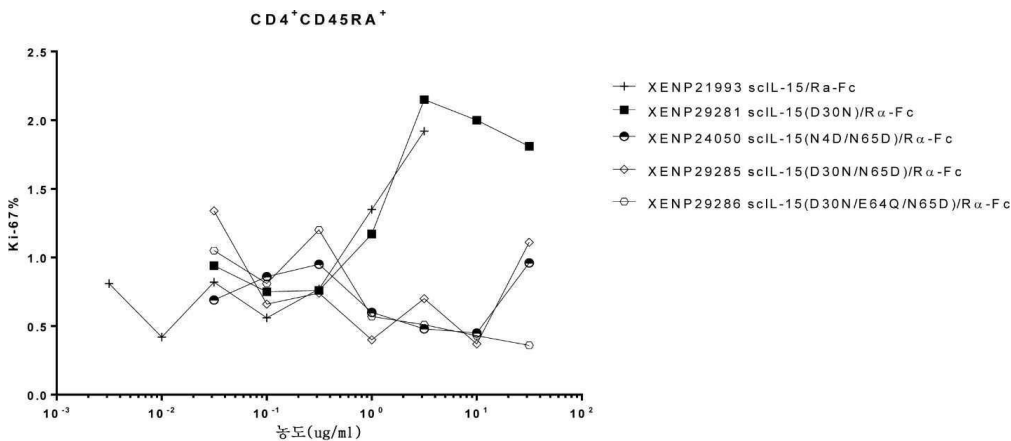
사슬 2 - 빈 Fc(216) IgG1 C220S/PVA /S267K/S364K/E357Q (서열번호 266)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

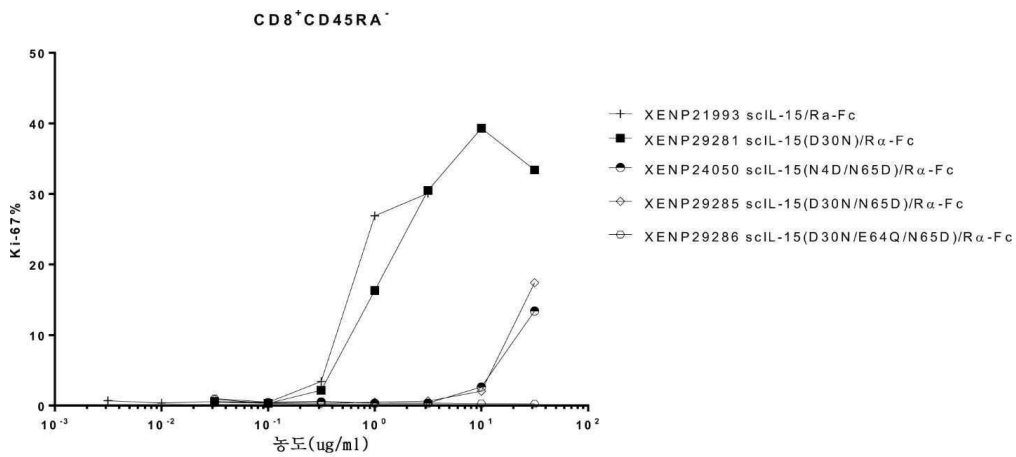
도면45a



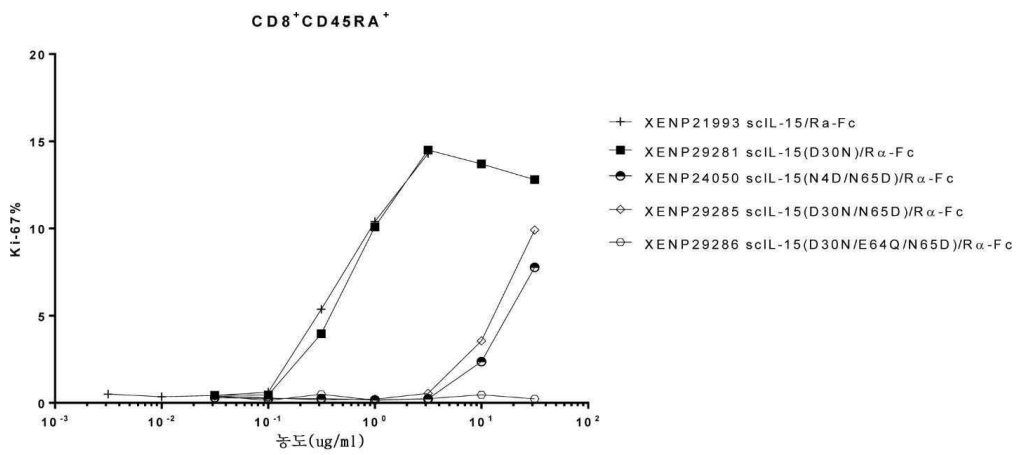
도면45b



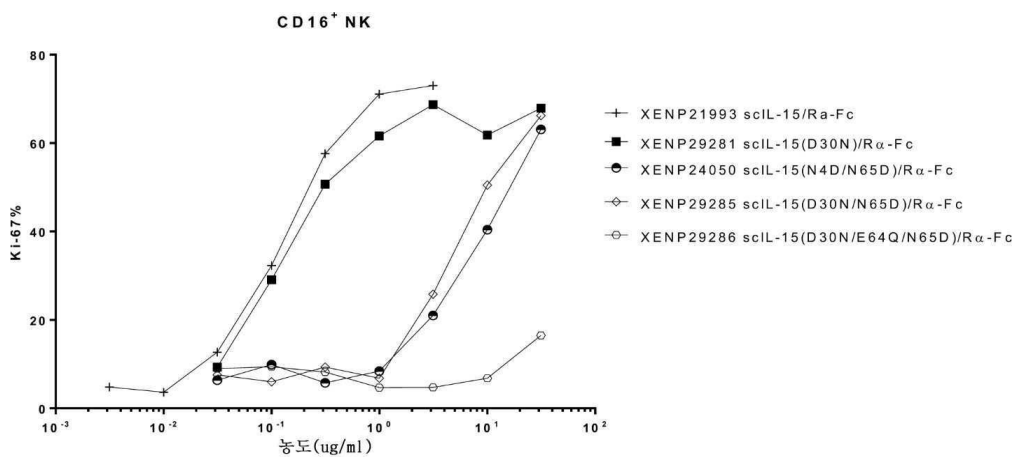
도면45c



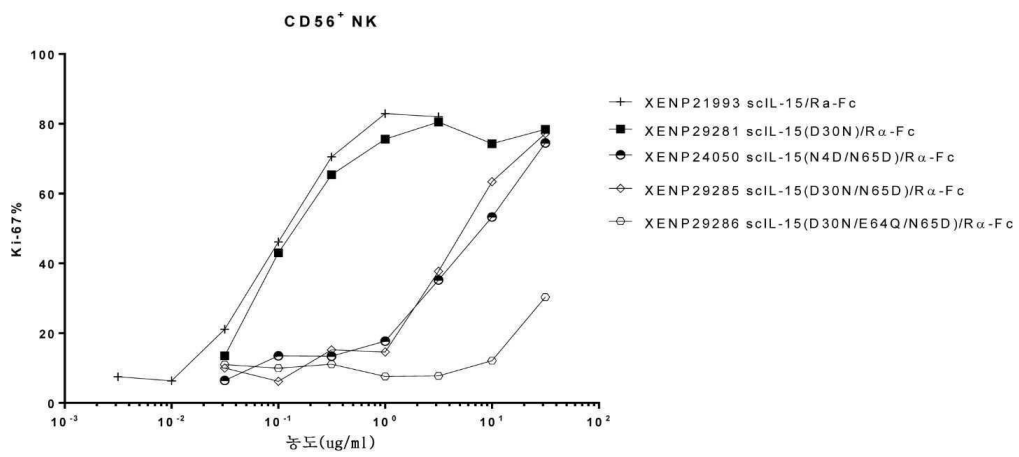
도면45d



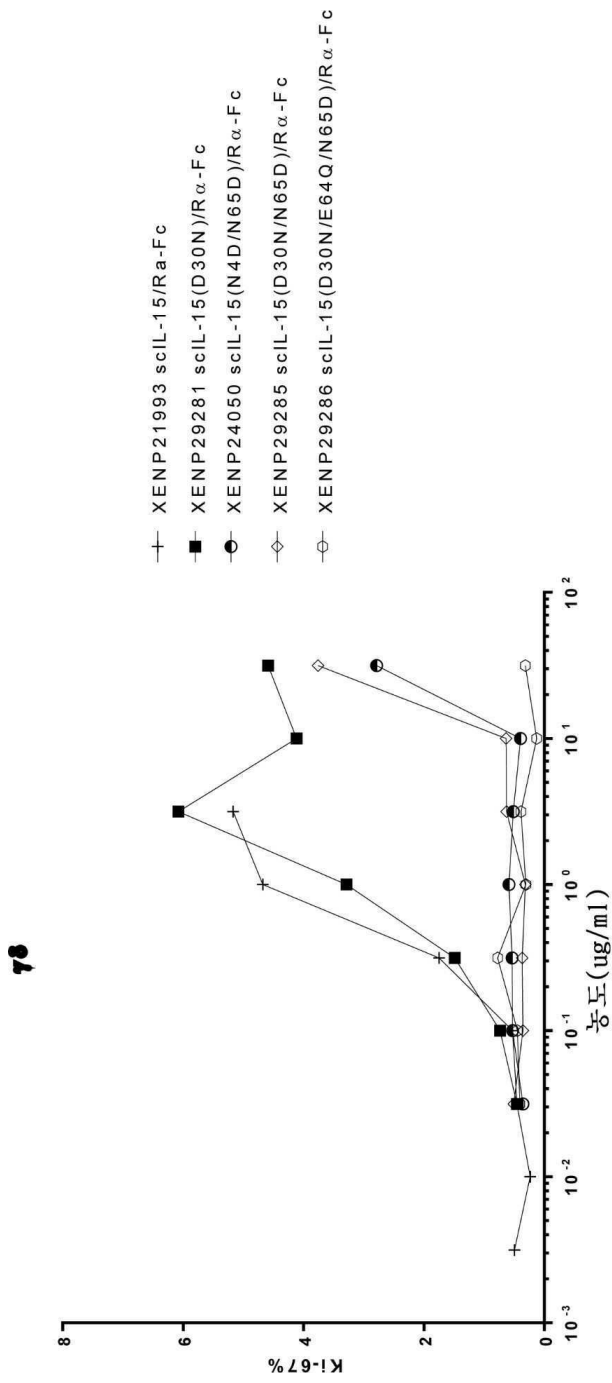
도면45e



도면45f



도면45g



도면46

> **XENC1000** 인간 **IL15Ra(스시)** (GGGGS)5-인간 **IL15(D30N/N65D)**;단일 사슬
]-3H3[TIM-3] H1 L2.1 Fab IgG1 Fc(216) IgG1 pl(-
) 등입체성 **A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S-IgG1 PVA /S267K/S364K/E357Q**

사슬 1 인간 **IL15Ra(스시)** (GGGGS)5-인간 **IL15(D30N/N65D)**; 단일 사슬
]-Fc(216)-IgG1-pl(-) 등입체성 **A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S scIL-15/Ra-Fc 사슬 (서열번호 267)**
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKICIR/GGGGSGGGGSG
GGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDT
VEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTT
PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

사슬 2 **3H3[TIM-3] H1 L2.1 Fab IgG1 PVA /S267K/S364K/E357Q Fab-Fc 중쇄 (서열번호 268)**
QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLNGYGVNVWRQPPGKGLEWLAMIWGDGSTDYNSALKSRLTISKDNSK
SQVVLMTNMDPVDATYYCARSYYTSDEDYWGQGTLLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

사슬 3 **3H3[TIM-3] H1 L2.1 Fab 경쇄 (서열번호 269)**
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSRTRKKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTD
FTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYSLRTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면47

> **XENC1001** 인간 **IL15Ra(스시)** (GGGGS)5-인간 **IL15(D30N/E64Q/N65D)**;단일 사슬
]-3H3[TIM-3] H1 L2.1 Fab IgG1 Fc(216) IgG1 pl(-
) 등입체성 **A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S-IgG1 PVA /S267K/S364K/E357Q**

사슬 1 인간 **IL15Ra(스시)** (GGGGS)5-인간 **IL15(D30N/E64Q/N65D)**; 단일 사슬
]-Fc(216)-IgG1-pl(-) 등입체성 **A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S scIL-15/Ra-Fc 사슬 (서열번호 270)**
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKICIR/GGGGSGGGGSG
GGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDT
VQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTT
PPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

사슬 2 **3H3[TIM-3] H1 L2.1 Fab IgG1 PVA /S267K/S364K/E357Q Fab-Fc 중쇄 (서열번호 271)**
QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLNGYGVNVWRQPPGKGLEWLAMIWGDGSTDYNSALKSRLTISKDNSK
SQVVLMTNMDPVDATYYCARSYYTSDEDYWGQGTLLTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

사슬 3 **3H3[TIM-3] H1 L2.1 Fab 경쇄 (서열번호 272)**
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSRTRKKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTD
FTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYSLRTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면48a

> XENC1002 인간 IL15Ra(스시) (GGGGS)5-인간 IL15(D30N/N65D; 단일 사슬
)-3H3[TIM-3] H1 L2.1 Fab IgG1 Fc(216) IgG1 pl(-
) 등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-
IgG1 PVA /S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

사슬 1 인간 IL15Ra(스시) (GGGGS)5-인간 IL15(D30N/N65D; 단일 사슬 (서열번호 273)
)_Fc(216)_IgG1_pl(-)_ 등입체성_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S scIL-15/Ra-Fc
 사슬

ITCPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIR/GGGGSGGGGSG
 GGGSGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHTD
 VEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINIS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLF
 PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTP
 PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

사슬 2 3H3[TIM-3]_H1_L2.1_Fab_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S Fab-Fc 중쇄

(서열번호 274)
 QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLNGYGVNVWRQPPGKGLEWLAMIWGDGSTDYNSALKSRLTISKDNSK
 SQVVLMTNMDPVDATYYCARSYTSDYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
 FPEPVTWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTC
 PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAV
 EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

사슬 3 3H3[TIM-3]_H1_L2.1_Fab 경쇄 (서열번호 275)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTD
 FTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYSLRTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYFPREAKVQW
 KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면48b

> XENC1003 인간 IL15Ra(스시) (GGGGS)5-인간 IL15(D30N/E64Q/N65D; 단일 사슬
)-3H3[TIM-3] H1 L2.1 Fab IgG1 Fc(216) IgG1 pl(-
) 등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-
IgG1 PVA /S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

사슬 1 인간 IL15Ra(스시) (GGGGS)5-인간 IL15(D30N/E64Q/N65D; 단일 사슬
)_Fc(216)_IgG1_pl(-) 등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S/M428L/N434S scIL-15/Ra-Fc
 사슬 (서열번호 276)

ITCPPMMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIR/GGGGSGGGGSG
 GGGSGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCVTAMKCFLELQVISLESGDASIHTD
 VQDLILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFL
 FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAAKTPRREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTT
 PPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCFSCSVLHEALSHYTKQSLSLSPGK

사슬 2 3H3[TIM-3]_H1_L2.1_Fab_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S Fab-Fc 중쇄

(서열번호 277)

QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLNGYGVNVWRQPPGKGLEWLAMIWGDGSTDYNSALKSRLTISKDNSK
 SQVVLMTNMDPVDATYYCARSYTSDYWGQGLTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
 FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTC
 PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAAKTPRREEYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAV
 EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSCSVLHEALSHYTKQSLSLSPGK

사슬 3 3H3[TIM-3]_H1_L2.1_Fab 경쇄 (서열번호 278)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLSRTRKKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTD
 FTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYSLRTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYFPREKQVQW
 KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

도면49a

>XENP26007 인간 IL15Ra(스시) (GGGGS)5-인간 IL15(N4D/N65D;단일 사슬)-
Numax IgG1 Fc(216) IgG1 pl(-) 등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S-
IgG1 PVA /S267K/S364K/E357Q

사슬 1 - 인간 IL15Ra(스시) (GGGGS)5-인간 IL15(N4D/N65D;단일
사슬)Fc(216)IgG1 pl(-) 등입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S scIL-15/Rα-Fc 사슬
(서열번호 279)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSG
GGGSGGGGSGGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVTAMKCFLELQVISLESGDASIHT
VEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTP
PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

사슬 2 - Numax IgG1 PVA /S267K/S364K/E357Q 중쇄 (서열번호 280)

QVTLRESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLTAGMSVGWIRQPPGKALEWLADIWWDDKKHYNPSLKDRLTISKDTS
KNQVVLKVTNMDPADTATYYCARDMIFNFYFDVWGQGTTVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVLTCLVKGFPYSDIA
VEWESNGQPENNYKTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

사슬 3 - Numax 경쇄 (서열번호 281)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCSASSRVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQ
PDDFATYYCFQGSQYPFTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

도면49b

>XENP29481 인간 IL15Ra(스시)_(GGGGS)5-인간 IL15(D30N/N65D;단일 사슬)-
Numax IgG1 Fc(216) IgG1 pl(-) 동입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S-
IgG1 PVA /S267K/S364K/E357Q

사슬 1 - 인간_IL15Ra(스시)_(GGGGS)5-인간_IL15(D30N/N65D;단일

사슬)_Fc(216)_IgG1_pl(-)_동입체성_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (서열번호 282)

ITCPPMMSVEHADIWVKSYSLYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGSGGGSGG
GGGSGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDT
VEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELKEEKNIFEFLQSFVHIVQMFINITS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDQGPNYKTTTP
PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

사슬 2 - Numax_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q (서열번호 283)

QVTLRESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTAGMSVGVWIRQPPGKALEWLADIWWDDKKHYNPSLKDRLTISKDTS
KNQVVLKVTNMDPADTATYYCARDMIFNFYFDVWGQGTITVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPNYKTTTPPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

사슬 3 - Numax LC (서열번호 284)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCSASSRVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQ
PDDFATYYCFQGSYGYPFTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면49c

>XENP30432 인간 IL15Ra(스지) (GGGGS)5-인간 IL15(D30N/E64Q/N65D;단일 사슬)-
Numax IgG1 Fc(216) IgG1 pl(-) 동입체성 A C220S/PVA /S267K/L368D/K370S-
IgG1 PVA /S267K/S364K/E357Q

사슬 1 - 인간_IL15Ra(스지)_(GGGGS)5-인간_IL15(D30N/E64Q/N65D;단일
사슬)_Fc(216)_IgG1_pl(-)_동입체성_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (서열번호 285)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSG
GGGSGGGGSGGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDT
VQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTT
PPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

사슬 2 - Numax_VH_IgG1_IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q (서열번호 286)

QVTLRESGPALVKPTQTTLTCTFSGFSLSTAGMSVGVIRQPPGKALEWLADIWWDDKKHYNPSLKDRLTISKDTS
KNQVVLKVTNMDPADTATYYCARDMIFNFYFDVWGQGTITVTVSS/ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTWNSGALTSGLVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVCLVKGFPYSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

사슬 3 - Numax LC (서열번호 287)

DIQMTQSPSTLSASVGRVITITCSASSRVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQ
PDDFATYYCFQGSGLYPFTFGGGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> XENCOR, INC.

<120> TIM-3 TARGETED HETERODIMERIC FUSION PROTEINS CONTAINING

IL-15/IL-15RA FC-FUSION PROTEINS AND TIM-3 ANTIGEN BINDING

DOMAINS

<130> 067461-5223-WO

<140> PCT/US2019/028192

<141> 2019-04-18

<150> 62/783,110

<151> 2018-12-20

<150> 62/659,626

<151> 2018-04-18

<160> 290

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 162

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser

<210> 2

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

 35 40 45
 Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
 50 55 60
 Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
 65 70 75 80
 Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
 85 90 95
 Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

 100 105 110
 Thr Ser

<210> 3

<211> 267

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

 Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys
 50 55 60
 Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala
 65 70 75 80

Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp
85 90 95

Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val Thr Thr
100 105 110

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

Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr Thr Ala
130 135 140

Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro Ser Thr
145 150 155 160

Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser
165 170 175

Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln
180 185 190

Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Val Ala Ile
195 200 205

Ser Thr Ser Thr Val Leu Leu Cys Gly Leu Ser Ala Val Ser Leu Leu
210 215 220

Ala Cys Tyr Leu Lys Ser Arg Gln Thr Pro Pro Leu Ala Ser Val Glu
225 230 235 240

Met Glu Ala Met Glu Ala Leu Pro Val Thr Trp Gly Thr Ser Ser Arg
245 250 255

Asp Glu Asp Leu Glu Asn Cys Ser His His Leu
260 265

<210> 4

<211> 65

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

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

20 25 30
 Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
 35 40 45
 Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
 50 55 60
 Arg
 65
 <210> 5
 <211> 175
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
 1 5 10 15
 Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
 20 25 30
 Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
 35 40 45
 Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
 50 55 60
 Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val
 65 70 75 80
 Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly
 85 90 95
 Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr
 100 105 110
 Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro
 115 120 125
 Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
 130 135 140
 Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser

145 150 155 160
His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr
 165 170 175

<210> 6

<211> 551

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Ala Ala Pro Ala Leu Ser Trp Arg Leu Pro Leu Leu Ile Leu Leu
1 5 10 15
Leu Pro Leu Ala Thr Ser Trp Ala Ser Ala Ala Val Asn Gly Thr Ser
 20 25 30

Gln Phe Thr Cys Phe Tyr Asn Ser Arg Ala Asn Ile Ser Cys Val Trp
 35 40 45
Ser Gln Asp Gly Ala Leu Gln Asp Thr Ser Cys Gln Val His Ala Trp
 50 55 60
Pro Asp Arg Arg Arg Trp Asn Gln Thr Cys Glu Leu Leu Pro Val Ser
65 70 75 80
Gln Ala Ser Trp Ala Cys Asn Leu Ile Leu Gly Ala Pro Asp Ser Gln
 85 90 95

Lys Leu Thr Thr Val Asp Ile Val Thr Leu Arg Val Leu Cys Arg Glu
 100 105 110
Gly Val Arg Trp Arg Val Met Ala Ile Gln Asp Phe Lys Pro Phe Glu
 115 120 125
Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu Gln Val Val His Val Glu
 130 135 140
Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile Ser Gln Ala Ser His Tyr
145 150 155 160

Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg Thr Leu Ser Pro Gly His
 165 170 175
Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu Leu Thr Leu Lys Gln Lys Gln Glu Trp
 180 185 190

Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr Gln Tyr Glu Phe Gln Val
195 200 205

Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr Thr Trp Ser Pro Trp Ser
210 215 220

Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp Thr
225 230 235 240

Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu Ser Gly Ala Phe Gly
245 250 255

Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly Pro
260 265 270

Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys Phe
275 280 285

Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu
290 295 300

Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala Pro
305 310 315 320

Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln Leu
325 330 335

Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser Leu Ser Ser Asn
340 345 350

His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln Gly Tyr Phe Phe Phe His
355 360 365

Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys Gln Val Tyr Phe Thr Tyr
370 375 380

Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu Gly Val Ala Gly Ala Pro
385 390 395 400

Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro Leu Ser Gly Glu Asp Asp
405 410 415

Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp Leu Leu Leu Phe Ser Pro
420 425 430

Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser Thr Ala Pro Gly Gly Ser

435 440 445
 Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser Leu Gln Glu Arg Val Pro
 450 455 460
 Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro Pro Thr Pro Gly Val Pro
 465 470 475 480

 Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu Leu Val Leu Arg Glu Ala
 485 490 495
 Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg Glu Gly Val Ser Phe Pro
 500 505 510
 Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe Arg Ala Leu Asn Ala Arg
 515 520 525
 Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln Glu Leu Gln Gly
 530 535 540

 Gln Asp Pro Thr His Leu Val
 545 550
 <210> 7
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 7
 Ala Val Asn Gly Thr Ser Gln Phe Thr Cys Phe Tyr Asn Ser Arg Ala
 1 5 10 15
 Asn Ile Ser Cys Val Trp Ser Gln Asp Gly Ala Leu Gln Asp Thr Ser
 20 25 30
 Cys Gln Val His Ala Trp Pro Asp Arg Arg Arg Trp Asn Gln Thr Cys
 35 40 45

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

Asp Phe Lys Pro Phe Glu Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu
100 105 110

Gln Val Val His Val Glu Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile
115 120 125

Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg
130 135 140

Thr Leu Ser Pro Gly His Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu Leu Thr Leu
145 150 155 160

Lys Gln Lys Gln Glu Trp Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr
165 170 175

Gln Tyr Glu Phe Gln Val Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr
180 185 190

Thr Trp Ser Pro Trp Ser Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala
195 200 205

Ala Leu Gly Lys Asp Thr
210

<210> 8

<211> 369

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Leu Lys Pro Ser Leu Pro Phe Thr Ser Leu Leu Phe Leu Gln Leu
1 5 10 15

Pro Leu Leu Gly Val Gly Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly
20 25 30

Asn Glu Asp Thr Thr Ala Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp
35 40 45

Ser Leu Ser Val Ser Thr Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val
50 55 60

Phe Asn Val Glu Tyr Met Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro
65 70 75 80

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

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

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

Ile Ile Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro
275 280 285
Arg Ile Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His
290 295 300
Gly Asn Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser
305 310 315 320
Leu Gln Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro

325										330										335									
Pro	Lys	Gly	Gly	Ala	Leu	Gly	Glu	Gly	Pro	Gly	Ala	Ser	Pro	Cys	Asn														
340					345					350																			
Gln	His	Ser	Pro	Tyr	Trp	Ala	Pro	Pro	Cys	Tyr	Thr	Leu	Lys	Pro	Glu														
355					360					365																			
Thr																													
<210> 9																													
<211> 240																													
<212> PRT																													
<213> Homo sapiens																													
<400> 9																													
Leu	Asn	Thr	Thr	Ile	Leu	Thr	Pro	Asn	Gly	Asn	Glu	Asp	Thr	Thr	Ala														
1				5				10				15																	
Asp	Phe	Phe	Leu	Thr	Thr	Met	Pro	Thr	Asp	Ser	Leu	Ser	Val	Ser	Thr														
20					25					30																			
Leu	Pro	Leu	Pro	Glu	Val	Gln	Cys	Phe	Val	Phe	Asn	Val	Glu	Tyr	Met														
35				40				45																					
Asn	Cys	Thr	Trp	Asn	Ser	Ser	Ser	Glu	Pro	Gln	Pro	Thr	Asn	Leu	Thr														
50				55				60																					
Leu	His	Tyr	Trp	Tyr	Lys	Asn	Ser	Asp	Asn	Asp	Lys	Val	Gln	Lys	Cys														
65					70					75					80														
Ser	His	Tyr	Leu	Phe	Ser	Glu	Glu	Ile	Thr	Ser	Gly	Cys	Gln	Leu	Gln														
85					90					95																			
Lys	Lys	Glu	Ile	His	Leu	Tyr	Gln	Thr	Phe	Val	Val	Gln	Leu	Gln	Asp														
100					105					110																			
Pro	Arg	Glu	Pro	Arg	Arg	Gln	Ala	Thr	Gln	Met	Leu	Lys	Leu	Gln	Asn														
115					120					125																			
Leu	Val	Ile	Pro	Trp	Ala	Pro	Glu	Asn	Leu	Thr	Leu	His	Lys	Leu	Ser														
130				135				140																					
Glu	Ser	Gln	Leu	Glu	Leu	Asn	Trp	Asn	Asn	Arg	Phe	Leu	Asn	His	Cys														

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

210 215 220
 Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu Phe Ala Leu Glu Ala
 225 230 235 240

<210> 10

<211> 300

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu
 35 40 45
 Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
 50 55 60
 Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser
 65 70 75 80
 Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr
 85 90 95

Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile
 100 105 110
 Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val
 115 120 125

Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe
130 135 140

Thr Ala Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala
145 150 155 160

Glu Thr Gln Thr Leu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile
165 170 175

Ser Thr Leu Ala Asn Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu
180 185 190

Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly
195 200 205

Ile Cys Ala Gly Leu Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe
210 215 220

Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys Glu Lys Ile Gln Asn Leu Ser Leu Ile
225 230 235 240

Ser Leu Ala Asn Leu Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu
245 250 255

Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asn Val Tyr
260 265 270

Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Arg Gln
275 280 285

Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met
290 295 300

<210> 11

<211> 181

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro
1 5 10 15

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg

35 40 45
 Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
 50 55 60
 Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
 65 70 75 80
 Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
 85 90 95
 Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
 100 105 110
 Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro
 115 120 125
 Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu
 130 135 140
 Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn
 145 150 155 160
 Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala
 165 170 175
 Thr Ile Arg Ile Gly
 180
 <210> 12
 <211> 302
 <212> PRT
 <213> Macaca fascicularis
 <400> 12
 Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Ile Ala Glu Val Gly Gln
 20 25 30
 Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Ser Tyr Thr Pro Ala Pro Pro Gly Asn Leu
 35 40 45
 Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Asp Cys Ser

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

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

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

 Ile Ser Leu Ala Asn Ile Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala
 245 250 255
 Glu Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asp Val
 260 265 270
 Tyr Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Gly
 275 280 285
 Gln Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly Cys Arg Val Ala Met Pro
 290 295 300

<210> 13

<211> 182

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 13

Ser Glu Val Glu Tyr Ile Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro

1 5 10 15

Cys Ser Tyr Thr Pro Ala Pro Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp

20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Asp Cys Ser Asn Val Val Leu Arg

35 40 45

Thr Asp Asn Arg Asp Val Asn Asp Arg Thr Ser Gly Arg Tyr Trp Leu

50 55 60

Lys Gly Asp Phe His Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val

65 70 75 80

Thr Leu Ala Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly

85 90 95

Ile Met Asn Asp Glu Lys His Asn Val Lys Leu Val Val Ile Lys Pro

100 105 110

Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Leu Gln Arg Asp Leu Thr Ser Ala

115 120 125

Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Gly Glu His Gly Pro Ala Glu Thr Gln

130 135 140

Thr Pro Gly Ser Leu Pro Asp Val Asn Leu Thr Val Ser Asn Phe Phe

145 150 155 160

Cys Glu Leu Gln Ile Phe Thr Leu Thr Asn Glu Leu Arg Asp Ser Gly

165 170 175

Ala Thr Ile Arg Thr Ala

180

<210> 14

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 14

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 16

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 17

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 17

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 18

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 18

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 19

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 19

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 20

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 20

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser

35

<210> 21

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 21

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

1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

20 25 30

<210> 22

<211

> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 22

Gly Lys Pro Gly Ser

1 5

<210> 23

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 23

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly

1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser

20

25

<210> 24

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 24

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly

1

5

10

15

Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser

20

25

30

<210> 25

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 25

Gly Gly Gly Glu Ser

1

5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 26

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1

5

<210> 27

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 27

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10 15

<210> 28

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 28

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Thr His Thr Cys Pro

1 5 10 15

Pro Cys Pro

<210> 29

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 29

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Lys Thr His Thr Cys Pro

1 5 10 15

Pro Cys Pro

<210> 30

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 30

Gly Lys Pro Gly Ser Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 31

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 31

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 32

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 32

Ile Arg Pro Arg Ala Ile Gly Gly Ser Lys Pro Arg Val Ala

1 5 10

<210> 33

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 33

Gly Lys Gly Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 34

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 34

Gly Gly Lys Gly Ser Gly Gly Lys Gly Ser Gly Gly Lys Gly Ser

1 5 10 15

<210> 35

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 35

Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Gly Lys Ser

1 5 10 15

<210> 36

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 36

Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser

1 5 10 15

<210> 37

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 37

Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Lys Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 38

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 38

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

<210> 39

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 39

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly

1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser

20

<210> 40

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 40

Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly

1 5 10 15

Lys Gly Lys Ser

20

<210> 41

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 41

Ser Thr Ala Gly Asp Thr His Leu Gly Gly Glu Asp Phe Asp

1 5 10

<210> 42

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 42

Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 43

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 43

Gly Gly Glu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Ser

1 5 10 15

<210> 44

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 44

Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Glu Ser

1 5 10 15

<210> 45

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 45

Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser

1 5 10 15

<210> 46

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 46

Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Glu Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 47

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 47

Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly

1 5 10 15

Glu Gly Glu Ser

20

<210> 48

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 48

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

115 120 125

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

130 135 140

Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

145 150 155 160

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

165 170 175

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

180 185 190

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

195 200 205
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

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

275 280 285
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
290 295 300
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
305 310 315 320
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 49

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 49

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

50 55 60
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
 65 70 75 80
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 85 90 95
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 100 105 110
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 115 120 125

 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 130 135 140
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 145 150 155 160
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 165 170 175
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 180 185 190

 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
 195 200 205
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 50
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 50
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

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

 130 135 140
 Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 145 150 155 160
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 165 170 175
 Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 180 185 190
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

 195 200 205
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 210 215 220
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 225 230 235 240
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro
 245 250 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn

260 265 270
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
275 280 285
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val
290 295 300
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
305 310 315 320
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 51

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 51

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

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

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

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

<210> 52

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 52

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

65						70						75						80						
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asp	Thr	Lys	Val	Asp	Lys									
					85					90					95									
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys									
					100					105					110									
Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys									
					115					120					125									
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val									
					130					135					140									
Val	Val	Asp	Val	Lys	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr									
					145					150					155					160				
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu									
					165					170					175									
Glu	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His									
					180					185					190									
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys									
					195					200					205									
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln									
					210					215					220									
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met									
					225					230					235					240				
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Asp	Val	Ser	Gly	Phe	Tyr	Pro									
					245					250					255									
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asp	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn									
					260					265					270									
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu									
					275					280					285									
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Glu	Gln	Gly	Asp	Val									
					290					295					300									
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln									
					305					310					315					320				

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 53

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 53

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

115 120 125

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

130 135 140

Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Lys Trp Tyr

145 150 155 160

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

165 170 175

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

180 185 190
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
195 200 205
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
210 215 220

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met
225 230 235 240
Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
245 250 255
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
260 265 270
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
275 280 285

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
290 295 300
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
305 310 315 320
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 54

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 54

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 55

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 55

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys

65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 56

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H0L0 Variable Heavy

<400> 56

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Gly Tyr

20 25 30

Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ser Tyr Tyr Thr Ser Asp Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 57

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H0L0 Variable Heavy vhCDR1

<400> 57

Gly Tyr Gly Val Asn

1 5

<210> 58

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H0L0 Variable Heavy vhCDR2

<400> 58

Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H0L0 Variable Heavy vhCDR3

<400> 59

Ser Tyr Tyr Thr Ser Asp Glu Asp Tyr

1 5

<210> 60

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H0L0 Variable Light

<400> 60

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

Ser Tyr Ser Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 61

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H0L0 Variable Light vlCDR1

<400> 61

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 62

<211> 7

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H0L0 Variable Light vlCDR2

<400> 62

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 63

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H0L0 Variable Light v1CDR3

<400> 63

Lys Gln Ser Tyr Ser Leu Arg Thr

1 5

<210> 64

<211> 117

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H1L2 Variable Heavy

<400> 64

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Gly Tyr

20 25 30

Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Ala Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Val Leu

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ser Tyr Tyr Thr Ser Asp Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 65

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H1L2 Variable Heavy vhCDR1

<400> 65

Gly Tyr Gly Val Asn

1 5

<210> 66

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H1L2 Variable Heavy vhCDR2

<400> 66

Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H1L2 Variable Heavy vhCDR3

<400> 67

Ser Tyr Tyr Thr Ser Asp Glu Asp Tyr

1 5

<210> 68

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H1L2 Variable Light

<400> 68

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

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

<210> 69

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H1L2 Variable Light v1CDR1

<400> 69

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15
 Ala

<210> 70

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H1L2 Variable Light v1CDR2

<400> 70

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 71

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H1L2 Variable Light v1CDR3

<400> 71

Lys Gln Ser Tyr Ser Leu Arg Thr

1 5

<210> 72

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H1L2.1 Variable Heavy

<400> 72

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Gly Tyr

20 25 30

Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Ala Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ser Tyr Tyr Thr Ser Asp Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 73

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H1L2.1 Variable Heavy vhCDR1

<400> 73

Gly Tyr Gly Val Asn

1 5

<210> 74

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H1L2.1 Variable Heavy vhCDR2

<400> 74

Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H1L2.1 Variable Heavy vhCDR3

<400> 75

Ser Tyr Tyr Thr Ser Asp Glu Asp Tyr

1 5

<210> 76

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H1L2.1 Variable Light

<400> 76

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

Ser Tyr Ser Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 77

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H1L2.1 Variable Light v1CDR1

<400> 77

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 78

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H1L2.1 Variable Light v1CDR2

<400> 78

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 79

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 3H3[TIM-3]_H1L2.1 Variable Light v1CDR3

<400> 79

Lys Gln Ser Tyr Ser Leu Arg Thr

1 5

<210> 80

<211>

114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> APE5137[TIM-3] Variable Heavy

<400> 80

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser

20 25 30

Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp

35 40 45

Val Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser

50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala

<210> 81

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> APE5137[TIM-3] Variable Heavy vhCDR1

<400> 81

Ser Ser Tyr Asp Met Ser

1 5

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> APE5137[TIM-3] Variable Heavy vhCDR2

<400> 82

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 83

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> APE5137[TIM-3] Variable Heavy vhCDR3

<400> 83

Met Asp Tyr

1

<210> 84

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> APE5137[TIM-3] Variable Light

<400> 84

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Arg Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Ala Pro Leu

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 85

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> APE5137[TIM-3] Variable Light vlCDR1

<400> 85

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Arg Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> APE5137[TIM-3] Variable Light vlCDR2

<400> 86

Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> APE5137[TIM-3] Variable Light vlCDR3

<400> 87

Gln Gln Ser His Ser Ala Pro Leu Thr

1 5

<210> 88

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> APE5121[TIM-3] Variable Heavy

<400> 88

Glu Val Gln Val Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Tyr Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Ser

20 25 30

Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Lys Lys Tyr Tyr Val Gly Pro Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

115 120

<210> 89

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> APE5121[TIM-3] Variable Heavy vhCDR1

<400> 89

Gly Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 90

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> APE5121[TIM-3] Variable Heavy vhCDR2

<400> 90

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> APE5121[TIM-3] Variable Heavy vhCDR3

<400> 91

Lys Tyr Tyr Val Gly Pro Ala Asp Tyr

1 5

<210> 92

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> APE5121[TIM-3] Variable Light

<400> 92

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Ile Glu Val

100 105 110

Lys

<210> 93

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> APE5121[TIM-3] Variable Light vLCDR1

<400> 93

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 94

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> APE5121[TIM-3] Variable Light v1CDR2

<400> 94

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> APE5121[TIM-3] Variable Light v1CDR3

<400> 95

Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 96

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> ABTIM3-hum03[TIM-3] Variable Heavy

<400> 96

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> ABTIM3-hum03[TIM-3] Variable Heavy vhCDR1

<400> 97

Ser Tyr Asn Met His

1

5

<210> 98

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> ABTIM3-hum03[TIM-3] Variable Heavy vhCDR2

<400> 98

Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 99

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> ABTIM3-hum03[TIM-3] Variable Heavy vhCDR3

<400> 99

Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr

1 5

<210> 100

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> ABTIM3-hum03[TIM-3] Variable Light

<400> 100

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 101

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> ABTIM3-hum03[TIM-3] Variable Light v1CDR1

<400> 101

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Met Gln

1 5 10 15

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> ABTIM3-hum03[TIM-3] Variable Light v1CDR2

<400> 102

Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser

1 5

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> ABTIM3-hum03[TIM-3] Variable Light v1CDR3

<400> 103

Gln Gln Ser Arg Lys Asp Pro Ser Thr

1 5

<210> 104

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> ABTIM3-hum11[TIM-3] Variable Heavy

<400> 104

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 105

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> ABTIM3-hum11[TIM-3] Variable Heavy vhCDR1

<400> 105

Ser Tyr Asn Met His

1 5

<210> 106

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> ABTIM3-hum11[TIM-3] Variable Heavy vhCDR2

<400> 106

Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> ABTIM3-hum11[TIM-3] Variable Heavy vhCDR3

<400> 107

Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr

1 5

<210> 108

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> ABTIM3-hum11[TIM-3] Variable Light

<400> 108

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

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

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 109

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><223> ABTIM3-hum11[TIM-3] Variable Light v1CDR1

<400> 109

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Met Gln
 1 5 10 15

<210> 110

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><223> ABTIM3-hum11[TIM-3] Variable Light v1CDR2

<400> 110

Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser
 1 5

<210> 111

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> ABTIM3-hum11[TIM-3] Variable Light vlCDR3

<400> 111

Gln Gln Ser Arg Lys Asp Pro Ser Thr

1 5

<210> 112

<211> 118

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> ABTIM3-hum21[TIM-3] Variable Heavy

<400> 112

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 113

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> ABTIM3-hum21[TIM-3] Variable Heavy vhCDR1

<400> 113

Ser Tyr Asn Met His

1 5

<210> 114

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> ABTIM3-hum21[TIM-3] Variable Heavy vhCDR2

<400> 114

Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> ABTIM3-hum21[TIM-3] Variable Heavy vhCDR3

<400> 115

Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr

1 5

<210> 116

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223

> ABTIM3-hum21[TIM-3] Variable Light

<400> 116

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 117

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> ABTIM3-hum21[TIM-3] Variable Light vLCDR1

<400> 117

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Met Gln

1 5 10 15

<210> 118

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> ABTIM3-hum21[TIM-3] Variable Light vlCDR2

<400> 118

Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser

1 5

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> ABTIM3-hum21[TIM-3] Variable Light vlCDR3

<400> 119

Gln Gln Ser Arg Lys Asp Pro Ser Thr

1 5

<210> 120

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> 4177[TIM-3] Variable Heavy

<400> 120

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Phe His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

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

<210> 121

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 4177[TIM-3] Variable Heavy vhCDR1

<400> 121

Ser Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 122

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 4177[TIM-3] Variable Heavy vhCDR2

<400> 122

Tyr Ile Phe His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 123

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 4177[TIM-3] Variable Heavy vhCDR3

<400> 123

Asp Gly Glu Tyr Phe Asp Met Leu Thr Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 124

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> 4177[TIM-3] Variable Light

<400> 124

Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser

20 25 30

Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser

35 40 45

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr

85 90 95

Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 4177[TIM-3] Variable Light vlCDR1

<400> 125

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> 4177[TIM-3] Variable Light v1CDR2

<400> 126

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> 4177[TIM-3] Variable Light v1CDR3

<400> 127

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 128

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> 4545[TIM-3] Variable Heavy

<400> 128

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Arg Gly
 20 25 30
 Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Asp His Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 129

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 4545[TIM-3] Variable Heavy vhCDR1

<400> 129

Arg Gly Gly Tyr Tyr Trp Asn

1 5

<210> 130

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 4545[TIM-3] Variable Heavy vhCDR2

<400> 130

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 131

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> 4545[TIM-3] Variable Heavy vHCDR3

<400> 131

Asp His Tyr Ser Ser Ser Trp Thr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 132

<211>

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> 4545[TIM-3] Variable Light

<400> 132

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 133

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> 4545[TIM-3] Variable Light vlCDR1

<400> 133

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> 4545[TIM-3] Variable Light vlCDR2

<400> 134

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> 4545[TIM-3] Variable Light vlCDR3

<400> 135

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr

1 5

<210> 136

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> 8213[TIM-3] Variable Heavy

<400> 136

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60
Lys Thr Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Gly Tyr Tyr Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 137

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 8213[TIM-3] Variable Heavy vhCDR1

<400> 137

Ser Tyr Trp Met His

1 5

<210> 138

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 8213[TIM-3] Variable Heavy vhCDR2

<400> 138

Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Thr

<210> 139

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 8213[TIM-3] Variable Heavy vhCDR3

<400> 139

Gly Tyr Tyr Leu Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 140

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> 8213[TIM-3] Variable Light

<400> 140

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ile Asn

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Gly Gln Phe Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 141

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 8213[TIM-3] Variable Light vlCDR1

<400> 141

His Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ile Asn Ile Gly

1 5 10

<210> 142

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 8213[TIM-3] Variable Light vlCDR2

<400> 142

His Gly Thr Asn Leu Glu Asp

1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> 8213[TIM-3] Variable Light vLCDR3

<400> 143

Val Gln Tyr Gly Gln Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 144

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> mAb15[TIM-3] Variable Heavy

<400> 144

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr

20 25 30

Gly Val Thr Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ser Gly Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Asn Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ser Tyr Tyr Tyr Gly Pro Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 145

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> mAb15[TIM-3] Variable Heavy vhCDR1

<400> 145

Gly Tyr Gly Val Thr

1 5

<210> 146

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> mAb15[TIM-3] Variable Heavy vhCDR2

<400> 146

Met Ile Trp Gly Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ser Gly Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> mAb15[TIM-3] Variable Heavy vhCDR3

<400> 147

Ser Tyr Tyr Tyr Gly Pro Pro Asp Tyr

1 5

<210> 148

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> mAb15[TIM-3] Variable Light

<400> 148

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly

1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Arg Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Leu Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln

85 90 95

His Tyr Asn Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 149

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> mAb15[TIM-3] Variable Light vLCDR1

<400> 149

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Ser Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 150
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> mAb15[TIM-3] Variable Light v1CDR2
 <400> 150
 Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5
 <210> 151
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><223> mAb15[TIM-3] Variable Light v1CDR3
 <400> 151
 His Gln His Tyr Asn Thr Pro Tyr Thr

1 5
 <210> 152
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220><223> mAb58[TIM-3] Variable Heavy
 <400> 152
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Leu Met

35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ala Ala Tyr

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

<210> 153

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> mAb58[TIM-3] Variable Heavy vhCDR1

<400> 153

Thr Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 154

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> mAb58[TIM-3] Variable Heavy vhCDR2

<400> 154

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 155

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> mAb58[TIM-3] Variable Heavy vhCDR3

<400> 155

Lys Pro Pro His Tyr Tyr Val Asn Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 156

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> mAb58[TIM-3] Variable Light

<400> 156

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 157

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> mAb58[TIM-3] Variable Light vLCDR1

<400> 157

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asp Tyr Leu His

1 5 10

<210> 158

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> mAb58[TIM-3] Variable Light vLCDR2

<400> 158

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser

1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> mAb58[TIM-3] Variable Light vLCDR3

<400> 159

Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 160

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> TIM3-0433[TIM-3] Variable Heavy

<400> 160

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Leu Asn Asp Asp Val Phe Phe Asn Pro Ala

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Val Arg Ala Asn Gly Tyr Leu Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 161

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> TIM3-0433[TIM-3] Variable Heavy vhCDR1

<400> 161

Thr Ser Gly Met Ser Val Gly

1 5

<210> 162

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> TIM3-0433[TIM-3] Variable Heavy vhCDR2

<400> 162

His Ile Trp Leu Asn Asp Asp Val Phe Phe Asn Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 163

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> TIM3-0433[TIM-3] Variable Heavy vhCDR3

<400> 163

Ala Asn Gly Tyr Leu Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 164

<

211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> TIM3-0433[TIM-3] Variable Light

<400> 164

Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly

1 5 10 15

Asp Lys Val Asn Ile Ala Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Thr

20 25 30

Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr

35

40

45

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

<210> 165

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><223> TIM3-0433[TIM-3] Variable Light vICDR1

<400> 165

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Thr Gln
 1 5 10

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><223> TIM3-0433[TIM-3] Variable Light vICDR2

<400> 166

Asp Ala Phe Lys Leu Ala Pro

1 5

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> TIM3-0433[TIM-3] Variable Light vICDR3

<400> 167

His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 168

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> TIM3-0434[TIM-3] Variable Heavy

<400> 168

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Leu Asn Asp Asp Val Phe Phe Asn Pro Ala

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Val Arg Ala Asn Gly Tyr Leu Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 169

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> TIM3-0434[TIM-3] Variable Heavy vhCDR1

<400> 169

Thr Ser Gly Met Ser Val Gly

1 5

<210> 170

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> TIM3-0434[TIM-3] Variable Heavy vhCDR2

<400> 170

His Ile Trp Leu Asn Asp Asp Val Phe Phe Asn Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 171

<211> 10

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> TIM3-0434[TIM-3] Variable Heavy vhCDR3

<400> 171

Ala Asn Gly Tyr Leu Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 172

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> TIM3-0434[TIM-3] Variable Light

<400> 172

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

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

<210> 173

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> TIM3-0434[TIM-3] Variable Light vICDR1

<400> 173

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Thr Gln

1	5	10

<210> 174

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> TIM3-0434[TIM-3] Variable Light vICDR2

<400> 174

Asp Ala Phe Lys Leu Ala Pro

1 5

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> TIM3-0434[TIM-3] Variable Light v1CDR3

<400> 175

His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 176

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> TIM3-0438[TIM-3] Variable Heavy

<400> 176

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Asp Asn Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Asp Phe Gly Tyr Val Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 177

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> TIM3-0438[TIM-3] Variable Heavy vhCDR1

<400> 177

Thr Thr Tyr Met His

1 5

<210> 178

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<

<220><223> TIM3-0438[TIM-3] Variable Heavy vhCDR2

<400> 178

Arg Ile Asp Pro Ala Asp Asp Asn Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 179

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> TIM3-0438[TIM-3] Variable Heavy vhCDR3

<400> 179

Asp Phe Gly Tyr Val Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 180

<211>

107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><223> TIM3-0438[TIM-3] Variable Light

<400> 180

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala

65 70 75 80

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ser Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 181

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> TIM3-0438[TIM-3] Variable Light vICDR1

<400> 181

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Asn Tyr Val Ala

1 5 10

<210> 182

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> TIM3-0438[TIM-3] Variable Light v1CDR2

<400> 182

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ile

1 5

<210> 183

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> TIM3-0438[TIM-3] Variable Light v1CDR3

<400> 183

Gln Gln His Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 184

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> TIM3-0443[TIM-3] Variable Heavy

<400> 184

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Thr Thr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asp Asp Asn Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Lys Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Phe Gly Tyr Val Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser
115

<210> 185

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> TIM3-0443[TIM-3] Variable Heavy vhCDR1

<400> 185

Thr Thr Tyr Met His

1 5

<210> 186

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> TIM3-0443[TIM-3] Variable Heavy vhCDR2

<400> 186

Arg Ile Asp Pro Ala Asp Asp Asn Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 187

<211> 10

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> TIM3-0443[TIM-3] Variable Heavy vhCDR3

<400> 187

Asp Phe Gly Tyr Val Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 188

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><223> TIM3-0443[TIM-3] Variable Light

<400> 188

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala

65 70 75 80

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ser Pro Tyr

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 189

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><223> TIM3-0443[TIM-3] Variable Light v1CDR1

<400> 189

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Asn Tyr Val Ala

1 5 10

<210> 190

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><223> TIM3-0443[TIM-3] Variable Light v1CDR2

<400> 190

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ile

1 5

<210> 191

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><223> TIM3-0443[TIM-3] Variable Light v1CDR3

<400> 191

Gln Gln His Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 192

<211> 66

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 192

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

Arg Asp

65

<210> 193

<211> 67

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 193

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

Arg Asp Pro

65

<210> 194

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 194

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

Arg Asp Pro Ala

65

<210> 195

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 195

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

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

<210> 196

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 196

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

35 40 45
 Cys Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
 50 55 60
 Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
 65 70 75 80
 Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
 85 90 95
 Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
 100 105 110
 Thr Ser

<210> 197

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 197

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 198

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 198

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

1 5 10 15

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

20 25 30
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45
Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60
Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80
Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Cys Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95
Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110
Thr Ser

<210> 199

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 199

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 200

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 200

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 201

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 201

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 202

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 202

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

<210> 203

<211> 67

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 203

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

35 40 45
 Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
 50 55 60
 Arg Asp Cys

65

<210> 204

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 204

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Pro Cys

65

<210> 205

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 205

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Cys Ala

65

<210> 206

<211> 65

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 206

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Cys Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

Arg

65

<210> 207

<211> 65

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 207

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Cys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

Arg

65

<210> 208

<211> 65

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 208

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

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

Arg

65

<210> 209

<211> 65

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 209

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

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

Arg

65

<210> 210

<211> 65

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 210

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Cys Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

Arg

65

<210> 211

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 211

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

<210> 212

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 212

Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 213

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 213

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 214

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 214

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
 50 55 60
 Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
 65 70 75 80

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

<210> 215

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 215

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
 1 5 10 15

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

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

<210> 216

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 216

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 217

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 217

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Thr Ser

<210> 218

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 218

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 219

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 219

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 220

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 220

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 221

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 221

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 222

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 222

Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
 1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
 20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
 35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
 50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
 65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
 85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 223

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 223

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 224

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 224

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asn Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 225

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 225

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asn Thr Val Gln
50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 226

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 226

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 227

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 227

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 228

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 228

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 229

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 229

Asp Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
 1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
 20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
 35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asn Thr Val Gln
 50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
 65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
 85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 230

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 230

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 231

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 231

Asp Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 232

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 232

Asp Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 233

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 233

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 234

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 234

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 235

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 235

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 236

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 236

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
 1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
 20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
 35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
 50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
 65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
 85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 237

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 237

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser

<210> 238

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 238

Asp Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 239

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 239

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
50 55 60

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

[illegible]

<210> 240

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 240

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

1 5 10 15

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

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

<210> 241

<211> 435

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 241

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asp Val Ile

85 90 95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp

100 105 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr

115 120 125

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser

180 185 190

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser

195 200 205

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
210 215 220

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
225 230 235 240

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
245 250 255

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
260 265 270

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
275 280 285

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
290 295 300

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
325 330 335

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
340 345 350

Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
355 360 365

Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met
405 410 415

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
420 425 430

Pro Gly Lys
435

<210> 242

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 242

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu

1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Gly Tyr

 20 25 30
Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

 35 40 45
Ala Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

 50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Val Leu

65 70 75 80
Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

 85 90 95
Arg Ser Tyr Tyr Thr Ser Asp Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

 100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

 115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

 130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

 165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

 180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 243
 <211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 243

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

Ser Tyr Ser Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 244

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 244

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1

5

10

15

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

20

25

30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100

105

110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

115

120

125

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

130

135

140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

145

150

155

160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

165

170

175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

180 185 190
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

195 200 205
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

210 215 220
Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

225 230 235 240
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

245 250 255
Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

260 265 270
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

275 280 285
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

290 295 300
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

305 310 315 320
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

325 330 335
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

340 345 350
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

355 360 365
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

370 375 380
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

385 390 395 400
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

405 410 415
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

440

<210> 245

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 245

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 246

<211> 435

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 246

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asp Val Ile

85 90 95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp

100 105 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr

115 120 125

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser

130 135 140

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

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

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

 275 280 285
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 290 295 300
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 305 310 315 320
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 325 330 335
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

 340 345 350
 Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 355 360 365
 Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 370 375 380
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Leu

405 410 415

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

420 425 430

Pro Gly Lys

435

<210> 247

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 247

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Gly Tyr

20 25 30

Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Ala Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Val Leu

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ser Tyr Tyr Thr Ser Asp Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

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

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

 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

[illegible]

130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 249

<211> 350

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 249

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
325 330 335

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 250

<211> 301

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 250

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu

85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys

115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 251

<211> 350

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 251

Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
 100 105 110
 Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 115 120 125
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
 130 135 140
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 145 150 155 160

 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
 165 170 175
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 180 185 190
 Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 195 200 205
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 210 215 220

 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 225 230 235 240
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 245 250 255
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
 260 265 270
 Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
 275 280 285

 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 290 295 300
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 305 310 315 320
 Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
 325 330 335
 Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340 345 350

<210> 252

<211> 301

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 252

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu

85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys

115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

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

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser
275 280 285
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210>
253
<211> 435
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 253
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15
Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30
Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asp Val Ile
85 90 95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
100 105 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
115 120 125

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
130 135 140

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asp Leu Ile Ile Leu Ala
145 150 155 160

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
165 170 175

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
180 185 190

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
195 200 205

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
210 215 220

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
225 230 235 240

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
245 250 255

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
260 265 270

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
275 280 285

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
290 295 300

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

325 330 335
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 340 345 350
 Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 355 360 365

 Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 370 375 380
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 385 390 395 400
 Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
 405 410 415
 His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 420 425 430

 Pro Gly Lys
 435
 <210> 254
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 254
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 20 25 30
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

 35 40 45
 Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 50 55 60
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

195 200 205

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 255

<211> 350

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 255

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
 Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
 50 55 60
 Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
 65 70 75 80
 Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
 85 90 95
 Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
 100 105 110

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

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

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
325 330 335

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 256

<211> 301

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 256

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 130 135 140
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 145 150 155 160
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 165 170 175
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 180 185 190

 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 195 200 205
 Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
 210 215 220
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 225 230 235 240
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 245 250 255

 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 260 265 270
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser
 275 280 285
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 290 295 300

 <210> 257
 <211> 435
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

 <400> 257
 Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
 1 5 10 15
 Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30
 Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
 35 40 45
 Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
 50 55 60

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

 Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
 130 135 140
 Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala
 145 150 155 160
 Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
 165 170 175
 Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
 180 185 190

 Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
 195 200 205
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 210 215 220
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 225 230 235 240
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
 245 250 255

 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 260 265 270

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
 275 280 285
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 290 295 300
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 325 330 335
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 340 345 350
 Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 355 360 365
 Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 385 390 395 400
 Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 405 410 415
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 420 425 430
 Pro Gly Lys
 435

<210> 258

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 258

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

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

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

 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
 130 135 140
 Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 145 150 155 160
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 165 170 175
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 180 185 190

 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 195 200 205
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 259
 <211> 435
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 259

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15
Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30
Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45
Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asp Val Ile

85 90 95
Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp

100 105 110
Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr

115 120 125
Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser

130 135 140
Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asp Leu Ile Ile Leu Ala

145 150 155 160
Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys

165 170 175
Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser

180 185 190
Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser

195 200 205
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala

210 215 220
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

225 230 235 240
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
 245 250 255
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

 260 265 270
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
 275 280 285
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 290 295 300
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 305 310 315 320
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

 325 330 335
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 340 345 350
 Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 355 360 365
 Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 370 375 380
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

 385 390 395 400
 Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 405 410 415
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 420 425 430
 Pro Gly Lys
 435
 <210> 260
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 260

```

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

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
           130          135          140
Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145          150          155          160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
           165          170          175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
           180          185          190

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

```

225 230

<210> 261

<211> 435

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 261

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15
Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30
Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45
Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile

85 90 95
Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp

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

115 120 125
Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser

130 135 140
Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala

145 150 155 160
Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys

165 170 175
Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser

180 185 190

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser

195 200 205

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

260 265 270

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

275 280 285

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

290 295 300

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

325 330 335

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

340 345 350

Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

355 360 365

Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met

405 410 415

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

420 425 430

Pro Gly Lys

435

<210> 262

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 262

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

1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 263

<211> 435

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 263

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile

85 90 95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp

100 105 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr

115 120 125

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser

130 135 140
 Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asp Leu Ile Ile Leu Ala
 145 150 155 160
 Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
 165 170 175
 Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
 180 185 190
 Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser

 195 200 205
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 210 215 220
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 225 230 235 240
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
 245 250 255
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

 260 265 270
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
 275 280 285
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 290 295 300
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 305 310 315 320
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

 325 330 335
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 340 345 350
 Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 355 360 365
 Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met

405 410 415

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

420 425 430

Pro Gly Lys

435

<210> 264

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 264

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

1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140
Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230
<210> 265
<211> 435
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 265
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

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

65 70 75 80
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile

85 90 95
 Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
 100 105 110
 Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
 115 120 125
 Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
 130 135 140
 Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln Asp Leu Ile Ile Leu Ala
 145 150 155 160
 Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
 165 170 175
 Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
 180 185 190
 Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
 195 200 205
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 210 215 220
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 225 230 235 240
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
 245 250 255
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 260 265 270
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
 275 280 285
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 290 295 300
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 305 310 315 320
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 325 330 335

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 340 345 350
 Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 355 360 365
 Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 370 375 380
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

385 390 395 400
 Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 405 410 415
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 420 425 430
 Pro Gly Lys
 435

<210> 266

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 266

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

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

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

 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
 130 135 140
 Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 145 150 155 160
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 165 170 175
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 180 185 190

 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 195 200 205
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 267
 <211> 435
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 267
 Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

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

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
 50 55 60
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

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

 130 135 140
 Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asp Leu Ile Ile Leu Ala
 145 150 155 160
 Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
 165 170 175
 Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
 180 185 190
 Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser

 195 200 205
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 210 215 220
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 225 230 235 240
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
 245 250 255
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

 260 265 270
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
 275 280 285
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

290 295 300
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 305 310 315 320
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

325 330 335
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 340 345 350
 Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 355 360 365
 Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 370 375 380
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

385 390 395 400
 Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 405 410 415
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 420 425 430
 Pro Gly Lys
 435

<210> 268

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 268

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Gly Tyr
 20 25 30
 Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

Ala Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ser Tyr Tyr Thr Ser Asp Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 269

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 269

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

35 40 45
 Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
 85 90 95
 Ser Tyr Ser Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

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

 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 270
 <211> 435
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 270

 Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

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

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

 Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
 130 135 140
 Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln Asp Leu Ile Ile Leu Ala
 145 150 155 160
 Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
 165 170 175
 Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
 180 185 190

 Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
 195 200 205
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 210 215 220
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 225 230 235 240
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
 245 250 255

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 260 265 270
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
 275 280 285
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 290 295 300
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 325 330 335
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 340 345 350
 Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 355 360 365
 Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 385 390 395 400
 Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 405 410 415
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 420 425 430
 Pro Gly Lys
 435

<210> 271

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 271

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu

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

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

 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 272

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 272

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30
 Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

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

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

 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 273
 <211> 435
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 273

```

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

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

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
           130          135          140
Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asp Leu Ile Ile Leu Ala
           145          150          155          160
Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
           165          170          175
Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
           180          185          190

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
           195          200          205
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
           210          215          220
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

```


225 230 235 240
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
 245 250 255

 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 260 265 270
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
 275 280 285
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 290 295 300
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 305 310 315 320

 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 325 330 335
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 340 345 350
 Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 355 360 365
 Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 370 375 380

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 385 390 395 400
 Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
 405 410 415
 His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 420 425 430
 Pro Gly Lys
 435
 <210> 274
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 274

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Gly Tyr

20 25 30

Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Ala Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Val Leu

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ser Tyr Tyr Thr Ser Asp Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 275

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 275

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

Ser Tyr Ser Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 276

<211> 435

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 276

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile

85 90 95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp

100 105 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr

115 120 125

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser

180 185 190

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
 195 200 205
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 210 215 220
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 225 230 235 240
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
 245 250 255

 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 260 265 270
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
 275 280 285
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 290 295 300
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 305 310 315 320

 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 325 330 335
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 340 345 350
 Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 355 360 365
 Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 370 375 380

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 385 390 395 400
 Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
 405 410 415
 His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 420 425 430
 Pro Gly Lys
 435

<210> 277

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 277

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Gly Tyr

20 25 30

Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Ala Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Val Leu

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ser Tyr Tyr Thr Ser Asp Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 278

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 278

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

Ser Tyr Ser Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 279

<211> 435

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 279

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asp Val Ile

85 90 95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp

100 105 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr

115 120 125

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
 165 170 175
 Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
 180 185 190

 Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
 195 200 205
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 210 215 220
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 225 230 235 240
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
 245 250 255

 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 260 265 270
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
 275 280 285
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 290 295 300
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 305 310 315 320

 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 325 330 335
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 340 345 350
 Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 355 360 365
 Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 370 375 380

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 385 390 395 400
 Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met

405 410 415
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
420 425 430

Pro Gly Lys

435

<210> 280

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 280

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala

20 25 30

Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 281

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 281

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

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

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

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

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 282

<211> 435

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 282

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

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

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

115 120 125
Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser

130 135 140
Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asp Leu Ile Ile Leu Ala

145 150 155 160
Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys

165 170 175
Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser

180 185 190
Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser

195 200 205
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala

210 215 220
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

225 230 235 240
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His

245 250 255
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

260 265 270
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr

275 280 285
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

290 295 300
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

305 310 315 320
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

325 330 335
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

340 345 350
Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

355 360 365

Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met

405 410 415

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

420 425 430

Pro Gly Lys

435

<210> 283

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 283

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala

20 25 30

Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 284

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 284

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 285
 <211> 435
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 285
 Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

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

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

 130 135 140
 Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln Asp Leu Ile Ile Leu Ala
 145 150 155 160
 Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
 165 170 175
 Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
 180 185 190
 Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser

 195 200 205
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 210 215 220
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 225 230 235 240
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
 245 250 255
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

 260 265 270
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
 275 280 285
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 290 295 300
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

325 330 335

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

340 345 350

Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

355 360 365

Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met

405 410 415

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

420 425 430

Pro Gly Lys

435

<210> 286

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 286

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala

20 25 30

Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu	Lys	Asp	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Val
65				70				75				80			
Val	Leu	Lys	Val	Thr	Asn	Met	Asp	Pro	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr
85				90				95							
Cys	Ala	Arg	Asp	Met	Ile	Phe	Asn	Phe	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln
100				105				110							
Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
115				120				125							
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
130				135				140							
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
145				150				155				160			
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
165				170				175							
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
180				185				190							
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
195				200				205							
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
210				215				220							
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro
225				230				235				240			
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
245				250				255							
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Lys	His	Glu	Asp
260				265				270							
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
275				280				285							
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
290				295				300							
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Gln

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 287

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 287

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110

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

 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 288
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <223> See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 288

Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 289

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 289

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 290

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 290

Gly Gly Gly Ser

1