



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0132663
(43) 공개일자 2018년12월12일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07K 14/705</i> (2006.01) <i>A61K 35/00</i> (2015.01)
 <i>A61K 39/00</i> (2006.01) <i>A61K 39/39</i> (2006.01)
 <i>A61K 48/00</i> (2006.01) <i>C07K 14/74</i> (2006.01)
 <i>C12N 5/0783</i> (2010.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07K 14/70532</i> (2013.01)
 <i>A61K 35/00</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7028428</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2017년03월01일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2018년10월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2017/020276</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2017/151818
 국제공개일자 2017년09월08일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/302,654 2016년03월02일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 큐 바이오파마, 인크.
 미국 매사추세츠 (우편번호 02142) 캠브리지 웨스트
 켄달 스트리트 675</p> <p>(72) 발명자
 사이델 로날드 디. 3세
 미국 매사추세츠 02142 캠브리지 웨스트 켄달 스트리트 675
 차파로 로돌포
 미국 매사추세츠 02142 캠브리지 웨스트 켄달 스트리트 675</p> <p>(74) 대리인
 특허법인와이에스장</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 81 항

(54) 발명의 명칭 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 개시내용은 변이체 면역조절 폴리펩타이드, 및 변이체 면역조절 펩타이드를 포함하는 융합 폴리펩타이드를 제공한다. 본 개시내용은 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드, 및 이를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산, 및 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 본 개시내용은 T 세포의 활성을 조절하는 방법을 제공하며; 상기 방법은 T 세포를 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 39/0011 (2018.08)

A61K 39/39 (2013.01)

A61K 48/00 (2013.01)

A61P 31/00 (2018.01)

C07K 14/705 (2013.01)

C07K 14/70539 (2013.01)

C12N 5/0636 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

변이체 CD80 면역조절 폴리펩타이드로서, 도 2a에 도시된 CD80 아미노산 서열에 대해 또는 서열번호 1에 제시된 CD80 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하되,

상기 변이체 CD80 면역조절 폴리펩타이드는 도 2a에 도시된 CD80 아미노산 서열에 비해 또는 서열번호 1에 제시된 CD80 아미노산 서열에 대해 하나 이상의 아미노산 치환을 가지고; 그리고

상기 변이체 CD80 면역조절 폴리펩타이드는 CD86 폴리펩타이드에 대해 도 2a에 도시된 CD80 아미노산 서열의 결합 친화도에 비해, 또는 서열번호 1에 제시된 CD80 아미노산 서열의 결합 친화도에 비해, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 갖는 CD86 폴리펩타이드에 대해 감소된 결합 친화도를 나타내는, 변이체 CD80 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 아미노산 N19, N63, I67, K86, Q157, D158, L25, Y31, Q33, M38, V39, I49, Y53, D60, F108 또는 S156의 치환을 포함하는, 변이체 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 CD86 폴리펩타이드에 대해 도 2a에 도시된, 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CD80 아미노산 서열에 대해 나타난 결합 친화도의 10% 미만 내지 50% 미만을 나타내는, 변이체 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 4

다량체 폴리펩타이드로서,

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 i) 및 ii)를 포함하는 제1 폴리펩타이드:

i) 에피토프;

ii) 제1 구조적 적합 복합체(major histocompatibility complex: MHC) 폴리펩타이드; 및

b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 i) 및 ii)를 포함하는 제2 폴리펩타이드:

i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

ii) 선택적으로 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드

를 포함하되,

상기 다량체 폴리펩타이드는 하나 이상의 면역조절 도메인을 포함하되, 상기 하나 이상의 면역조절 도메인은,

A) 상기 제1 폴리펩타이드의 C-말단에;

B) 상기 제2 폴리펩타이드의 N-말단에;

C) 상기 제2 폴리펩타이드의 C-말단에; 또는

D) 상기 제1 폴리펩타이드의 C-말단에 그리고 상기 제2 폴리펩타이드의 N-말단에 있고,

상기 면역조절 도메인은 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 변이체 면역조절 폴리펩타이드이고, 그리고

그리고 상기 다량체 폴리펩타이드는 CD28 폴리펩타이드에 대해, 도 2a에 도시된 CD80 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 도메인을 포함하는 대조군 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해, 또는 서열번호 1에 제시된 CD80 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 도메인을 포함하는 대조군 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 갖는 CD28 폴리펩타이드에 대해 감소된 결합 친화도를 나타내는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는,

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 i) 내지 iii)을 포함하는 제1 폴리펩타이드:

i) 에피토프;

ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

iii) 면역조절 도메인; 및

b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 i) 및 ii)를 포함하는 제2 폴리펩타이드:

i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

ii) Ig Fc 폴리펩타이드

를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는,

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 i) 및 ii)를 포함하는 제1 폴리펩타이드:

i) 에피토프; 및

ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 i) 내지 iii)을 포함하는 제2 폴리펩타이드:

i) 면역조절 도메인;

iii) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

ii) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드

를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는,

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 i) 및 ii)를 포함하는 제1 폴리펩타이드:

i) 에피토프; 및

ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 i) 내지 iii)을 포함하는 제2 폴리펩타이드:

i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및

iii) 면역조절 도메인

을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 8

제4항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는,

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 i) 및 ii)를 포함하는 제1 폴리펩타이드:

i) 에피토프; 및

ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 i) 및 ii)를 포함하는 제2 폴리펩타이드:

i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

ii) 면역조절 도메인

을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 9

제4항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는,

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 i) 및 ii)를 포함하는 제1 폴리펩타이드:

i) 에피토프; 및

ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 i) 및 ii)를 포함하는 제2 폴리펩타이드:

i) 면역조절 도메인; 및

ii) 제2 MHC 폴리펩타이드

를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 10

제4항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 i) 내지 iii)을 포함하는 제1 폴리펩타이드:

i) 에피토프;

ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

iii) 면역조절 도메인; 및

b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 i)을 포함하는 제2 폴리펩타이드:

i) 제2 MHC 폴리펩타이드

를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 11

제4항에 있어서, 상기 비-Ig 스캐폴드는 XTEN 폴리펩타이드, 트랜스페린 폴리펩타이드, 엘라스틴-유사 폴리펩타이드, 실크-유사 폴리펩타이드 또는 실크-엘라스틴-유사 폴리펩타이드인, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 12

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2-마이크로гло불린 폴리펩타이드이고; 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 β 2-마이크로гло불린 폴리펩타이드는 도 6에 제시된 아미노산 서열 중 하나에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A, HLA-B 또는 HLA-C 중쇄인, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5a 내지 도 5c 중 하나에 제시된 아미노산 서열에

대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 16

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 알파쇄 폴리펩타이드이고; 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 베타쇄 폴리펩타이드인, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 17

제4항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 T-세포 에피토프인, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 18

제4항 내지 제10항 및 제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 다량체 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드, IgG2 Fc 폴리펩타이드, IgG3 Fc 폴리펩타이드, IgG4 Fc 폴리펩타이드, IgA Fc 폴리펩타이드, 또는 IgM Fc 폴리펩타이드인, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4a 내지 도 4c에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 20

제4항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 및 상기 제2 폴리펩타이드는 비공유 결합된, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 21

제4항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 및 상기 제2 폴리펩타이드는 공유 결합된, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 공유 결합은 이황화 결합을 통하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 상기 에피토프와 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하며, 상기 이황화 결합은 상기 제1 Cys와 상기 제2 Cys 잔기 사이에 있는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 24

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프와 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 사이에 개재된 제1 링커를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 25

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변이체 CD80 면역조절 폴리펩타이드는 아미노산 N19, N63, I67, K86, Q157, D158, L25, Y31, Q33, M38, V39, I49, Y53, D60, F108 또는 S156의 치환을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 26

제4항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드는 나란히 있는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 제3 폴리펩타이드를 포함하되, 상기 제3 폴리펩타이드는 상기 제1 폴리펩타이드 또는 상기 제2 폴리펩타이드의 상기 면역조절 폴리펩타이드에 대해 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 제3 폴리펩타이드는 상기 제1 폴리펩타이드에 공유 결합된, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 30

제4항 내지 제10항 및 제12항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

- i) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드;
 - ii) 상기 Ig Fc 폴리펩타이드; 및
 - iii) 친화도 태그
- 를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 31

제조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산으로서,

- i) 상기 제조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
 - a) 에피토프;
 - b) 제1 구조적 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드;
 - c) 면역조절 폴리펩타이드;
 - d) 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 신호;
 - e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및
 - f) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드
- 를 포함하되,

상기 면역조절 폴리펩타이드는 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 변이체 면역조절 폴리펩타이드이거나, 또는

- ii) 상기 제조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:
 - a) 에피토프;
 - b) 제1 MHC 폴리펩타이드;
 - c) 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 신호;
 - d) 면역조절 폴리펩타이드
 - e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및
 - f) Ig Fc 폴리펩타이드
- 를 포함하되,

상기 면역조절 폴리펩타이드는 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 변이체 면역조절 폴리펩타이드인, 핵산.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이고; 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, 핵산.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드는 도 6에 제시된 아미노산 서열 중 하나에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 34

제31항에 있어서, 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A, HLA-B 또는 HLA-C 중쇄인, 핵산.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5a 내지 도 5c 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 36

제31항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 알파쇄 폴리펩타이드이고; 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 베타쇄 폴리펩타이드인, 핵산.

청구항 37

제31항에 있어서, 상기 에피토프는 T-세포 에피토프인, 핵산.

청구항 38

제31항에 있어서, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드, IgG2 Fc 폴리펩타이드, IgG3 Fc 폴리펩타이드, IgG4 Fc 폴리펩타이드, IgA Fc 폴리펩타이드, 또는 IgM Fc 폴리펩타이드인, 핵산.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4a 내지 도 4c에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 40

제31항에 있어서, 상기 변이체 CD80 면역조절 폴리펩타이드는 아미노산 N19, N63, I67, K86, Q157, D158, L25, Y31, Q33, M38, V39, I49, Y53, D60, F108 또는 S156의 치환을 포함하는, 핵산.

청구항 41

제31항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 CD7, CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, MICB, HVEM, 림포톡신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4 및 HVEM으로부터 선택되는 제2 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 핵산.

청구항 42

제31항에 있어서, 상기 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 신호는 하기 a) 내지 h)로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산:

- a) LEVLFQGP(서열번호 78);
- b) ENLYTQS(서열번호 79);
- c) 퓨린 절단 부위;
- d) LVPR(서열번호 80);
- e) GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP(서열번호 81);
- f) GSGEGRGSLTTCGDVEENPGP(서열번호 82);

- g) GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP(서열번호 83); 및
h) GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP(서열번호 84).

청구항 43

제31항에 있어서, 상기 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 a) 내지 h)를 포함하는, 핵산:

- a) 제1 리더 펩타이드;
- b) 상기 에피토프;
- c) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드;
- d) 상기 면역조절 폴리펩타이드;
- e) 상기 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 신호;
- f) 제2 리더 펩타이드;
- g) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드; 및
- h) 상기 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 제1 리더 펩타이드 및 상기 제2 리더 펩타이드는 β 2-M 리더 펩타이드인, 핵산.

청구항 45

제31항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결되는, 핵산.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터인, 핵산.

청구항 47

제31항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 상기 에피토프와 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하며, 상기 제1 Cys와 상기 제2 Cys 잔기는 상기 제1 MHC 폴리펩타이드와 상기 제2 MHC 폴리펩타이드 사이에 이황화 결합을 제공하는, 핵산.

청구항 48

제31항 내지 제47항 중 어느 한 항의 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 벡터는 바이러스 벡터 또는 비-바이러스 벡터인, 재조합 발현 벡터.

청구항 50

제48항의 재조합 발현 벡터에 의해 유전자 변형된 숙주 세포.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 숙주 세포는 시험관내인, 숙주 세포.

청구항 52

제50항에 있어서, 상기 세포가 내인성 MHC β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드를 생산하지 않도록 상기 숙주 세포는 유전자 변형된, 숙주 세포.

청구항 53

제50항에 있어서, 상기 숙주 세포는 T 림프구인, 숙주 세포.

청구항 54

조성물로서,

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 에피토프;

ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

iii) 면역조절 도메인을 포함하는 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산으로서,

상기 면역조절 도메인은 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 변이체 면역조절 폴리펩타이드인, 상기 제1 핵산; 및

b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

ii) Ig Fc 폴리펩타이드

를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산

을 포함하는, 조성물.

청구항 55

조성물로서,

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 에피토프; 및

ii) 제1 MHC 폴리펩타이드

를 포함하는 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산; 및

b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 i) 내지 iii)을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산:

i) 면역조절 도메인으로, 상기 면역조절 도메인은 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 변이체 면역조절 폴리펩타이드인, 상기 면역조절 도메인;

ii) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

iii) Ig Fc 폴리펩타이드

를 포함하는, 조성물.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서, 상기 제1 및/또는 상기 제2 핵산은 재조합 발현 벡터에 존재하는, 조성물.

청구항 57

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항의 조성물에 의해 유전자 변형된 숙주 세포.

청구항 58

제4항 내지 제30항 중 어느 한 항의 다량체 폴리펩타이드의 생산 방법으로서,

a) 숙주 세포가 상기 다량체 폴리펩타이드를 합성하는 조건 하에 배양 배지 내 시험관내에서 제50항 내지 제53

항 및 제57항 중 어느 한 항의 숙주 세포를 배양시키는 단계; 및

b) 상기 숙주 세포로부터 그리고/또는 상기 배양 배지로부터 상기 다량체 폴리펩타이드를 분리시키는 단계를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드의 생산 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 제2 폴리펩타이드는 친화도 태그를 포함하되, 상기 분리시키는 단계는 상기 세포에 의해 생산된 다량체 폴리펩타이드를 상기 친화도 태그에 대한 결합 상대와 접촉시키는 것을 포함하고, 상기 결합 상대가 고정됨으로써 상기 다량체 폴리펩타이드를 고정시키는, 다량체 폴리펩타이드의 생산 방법.

청구항 60

제58항에 있어서, 상기 고정시킨 다량체 폴리펩타이드를 용리시키는 단계를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드의 생산 방법.

청구항 61

에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법으로서, 상기 T 세포를 제4항 내지 제30항 중 어느 한 항의 상기 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 접촉시키는 단계는 상기 에피토프-특이적 T 세포의 상기 활성을 선택적으로 조절하는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, 상기 다량체 폴리펩타이드는 상기 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시키는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 63

제61항에 있어서, 상기 면역조절 폴리펩타이드는 저해성 폴리펩타이드이며, 상기 다량체 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세포를 저해하는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 64

제61항에 있어서, 상기 접촉시키는 단계는 시험관내에서인, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 65

제61항에 있어서, 상기 접촉시키는 단계는 생체내에서인, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 66

개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법으로서, 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 상기 활성을 선택적으로 조절하는 데 효과적인 유효량의 제4항 내지 제30항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, 상기 다량체 폴리펩타이드는 상기 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시키는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 에피토프는 암-관련 에피토프이며, 상기 투여하는 단계는 선택적으로 상기 암 관련 에피토프에 특이적인 T 세포의 상기 활성을 증가시키는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 69

제66항에 있어서, 상기 면역조절 폴리펩타이드는 저해성 폴리펩타이드이고, 상기 다량체 폴리펩타이드는 상기 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 저해하는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 에피토프는 자기-에피토프이며, 상기 투여하는 단계는 선택적으로 자기-에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 저해하는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 71

개체에서 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 개체에게 유효량의

- a) 제4항 내지 제30항 중 어느 한 항의 다량체 폴리펩타이드; 또는
- b) 제4항 내지 제30항 중 어느 한 항의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 재조합 발현 벡터; 또는
- c) 제4항 내지 제30항 중 어느 한 항의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 mRNA

를 투여하는 단계를 포함하되,

상기 에피토프는 병원균-관련 에피토프이고, 상기 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, 상기 투여하는 단계는 개체에서 병원균-관련 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 데 효과적인, 감염을 치료하는 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 병원균은 바이러스, 박테리아 또는 원생동물인, 감염을 치료하는 방법.

청구항 73

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 피하인, 방법.

청구항 74

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 정맥내인, 방법.

청구항 75

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 근육내인, 방법.

청구항 76

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 전신인, 방법.

청구항 77

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 치료 부위에 대해 원위인, 방법.

청구항 78

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 국소인, 방법.

청구항 79

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 치료 부위에서 이거나 치료 부위 근처인, 방법.

청구항 80

조성물로서,

- a) 제4항 내지 제30항 중 어느 한 항의 다량체 폴리펩타이드; 및

b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 조성물.

청구항 81

조성물로서,

a) 제31항 내지 제47항 중 어느 한 항의 핵산 또는 제48항 또는 제49항의 재조합 발현 벡터; 및

b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 3월 2일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/302,654호의 유익을 주장하며, 이 기초출원은 그의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 적응 면역 반응은 주조직 적합 복합체(major histocompatibility complex: MHC; 또한 인간에서 인간 백혈구 항원(HLA) 복합체로서 지칭됨)에 의해 항원 제시 세포(antigen presenting cell: APC) 표면 상에 비공유적으로 제시되는 작은 펩타이드 항원과, T 세포 표면 상에 존재하는 T 세포 수용체(TCR)의 맞물림을 수반한다. 이 맞물림은 면역계의 표적화 메커니즘을 나타내고, T 세포 조절(활성화 또는 억제)을 위한 필수 분자 상호작용 및 효과기 기능이다. 에피토프-특이적 세포 표적화 후에, 표적화된 T 세포는 APC 상에서 발견되는 공자극 단백질과 T 세포의 상대 공자극 단백질의 맞물림을 통해 활성화된다. 신호는 둘 다 - T 세포 공자극 단백질과 APC 공자극 단백질의 에피토프/TCR 결합 및 맞물림 - T 세포 특이성 및 활성화 또는 억제를 유도하는 데 필요하다. TCR은 주어진 에피토프에 대해 특이적이지만; 그러나, 공자극 단백질은 에피토프 특이적이지 않으며 대신에 모든 T 세포 상에서 또는 거대 T 세포 서브세트 상에서 일반적으로 발현된다.

발명의 내용

[0004] 본 개시내용은 변이체 면역조절 폴리펩타이드, 및 변이체 면역조절 펩타이드를 포함하는 융합 폴리펩타이드를 제공한다. 본 개시내용은 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드, 및 이를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산, 및 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 본 개시내용은 T 세포의 활성을 조절하는 방법을 제공하며; 상기 방법은 T 세포를 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0005] 본 개시내용은 도 2a에 도시된 CD80 아미노산 서열에 대해 또는 서열번호 1에 제시된 CD80 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 면역조절 폴리펩타이드를 제공하되, 변이체 CD80 면역조절 폴리펩타이드는 도 2a에 도시된 CD80 아미노산 서열에 비해 또는 서열번호 1에 제시된 CD80 아미노산 서열에 대해 하나 이상의 아미노산 치환을 가지고; 변이체 CD80 면역조절 폴리펩타이드는 CD86 폴리펩타이드에 대해 도 2a에 도시된 CD80 아미노산 서열의 결합 친화도에 비해, 또는 서열번호 1에 제시된 CD80 아미노산 서열의 결합 친화도에 비해, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 갖는 CD86 폴리펩타이드에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 일부 경우에서, 폴리펩타이드는 아미노산 N19, N63, I67, K86, Q157, D158, L25, Y31, Q33, M38, V39, I49, Y53, D60, F108 또는 S156의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 폴리펩타이드는 아미노산 N19의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 폴리펩타이드는 아미노산 I67의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 폴리펩타이드는 아미노산 K86의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 폴리펩타이드는 아미노산 Q157의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 폴리펩타이드는 아미노산 D158의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 폴리펩타이드는 아미노산 L25의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 폴리펩타이드는 아미노산 Y31의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 폴리펩타이드는 아미노산 Q33의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 폴리펩타이드는 아미노산 M38의 치환을 포함한다. 일부

경우에서, 폴리펩타이드는 아미노산 V39의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 폴리펩타이드는 아미노산 I49의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 폴리펩타이드는 아미노산 Y53의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 폴리펩타이드는 아미노산 D60의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 폴리펩타이드는 아미노산 F108의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 폴리펩타이드는 아미노산 S156의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 CD86 폴리펩타이드에 대해 도 2a에 도시된, 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 CD80 아미노산 서열에 대해 나타난 결합 친화도의 10% 미만 내지 50% 미만을 나타낸다.

[0006]

본 개시내용은 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 제1 주조직 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 선택적으로 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하는 다량체 폴리펩타이드를 제공하되, 다량체 폴리펩타이드는 하나 이상의 면역조절 도메인을 포함하고, 하나 이상의 면역조절 도메인은: A) 제1 폴리펩타이드의 C-말단에; B) 제2 폴리펩타이드의 N 말단에; C) 제2 폴리펩타이드의 C-말단에; 또는 D) 제1 폴리펩타이드의 C-말단에 그리고 제2 폴리펩타이드의 N-말단에 있고, 면역조절 도메인은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같이 변이체 면역조절 폴리펩타이드이며; 그리고 다량체 폴리펩타이드는 CD28 폴리펩타이드에 대해, 도 2a에 도시된 CD80 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 도메인을 포함하는 대조군 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해, 또는 서열번호 1에 제시된 CD80 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 도메인을 포함하는 대조군 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 갖는 CD28 폴리펩타이드에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 일부 경우에서, 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 면역조절 도메인을 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 면역조절 도메인; iii) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 iv) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 면역조절 도메인을 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 면역조절 도메인을 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 면역조절 도메인을 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 면역조절 도메인을 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 비-Ig 스캐폴드는 XTEN 폴리펩타이드, 트랜스페린 폴리펩타이드, 엘라스틴-유사 폴리펩타이드, 실크-유사 폴리펩타이드, 또는 실크-엘라스틴-유사 폴리펩타이드이다. 일부 경우에서, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이며; 그리고 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에서, β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드는 도 6에 제시된 아미노산 서열 중 하나에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A, HLA-B 또는 HLA-C 중쇄이다. 일부 경우에서, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5a 내지 도 5c 중 하나에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 알파쇄 폴리펩타이드이고; 그리고 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 베타쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에서, 에피토프는 T-세포 에피토프이다. 일부 경우에서, 다량체 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드, IgG2 Fc 폴리펩타이드, IgG3 Fc 폴리펩타이드, IgG4 Fc 폴리펩타이드, IgA Fc 폴리펩타이드, 또는 IgM Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에서, Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4a 내지 도 4c에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 비공유적으로 결합된다. 일부 경우에서, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 공유적으로 연결된다. 일부 경우에서, 공유 결합은 이황화 결합을 통한다. 일부 경우에서, 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys

잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하며, 이황화 결합은 제1 Cys과 제2 Cys 잔기 사이에 있다. 일부 경우에서, 다량체 폴리펩타이드는 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이에 개재된 제1 링커를 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 면역조절 폴리펩타이드는 아미노산 N19, N63, I67, K86, Q157, D158, L25, Y31, Q33, M38, V39, I49, Y53, D60, F108 또는 S156의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 다량체 폴리펩타이드는 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 다량체 폴리펩타이드는 3개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 2개 이상의(예를 들어, 3개의) 면역조절 폴리펩타이드는 나란히 있다. 일부 경우에서, 다량체 폴리펩타이드는 제3 폴리펩타이드를 포함하되, 제3 폴리펩타이드는 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드의 면역조절 폴리펩타이드에 대해 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 제3 폴리펩타이드는 제1 폴리펩타이드에 공유 결합된다. 일부 경우에서, 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및 iii) 친화도 태그를 포함한다.

[0007]

본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하되, i) 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프; b) 제1 구조적 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드; c) 면역조절 폴리펩타이드; d) 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 신호; e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 f) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함하고; 상기 면역조절 폴리펩타이드는 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 변이체 면역조절 폴리펩타이드이거나; 또는 ii) 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프; b) 제1 MHC 폴리펩타이드; c) 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 신호; d) 면역조절 폴리펩타이드; e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 f) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 면역조절 폴리펩타이드는 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 변이체 면역조절 폴리펩타이드이다. 일부 경우에서, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이며; 그리고 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에서, β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드는 도 6에 제시된 아미노산 서열 중 하나에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A, HLA-B 또는 HLA-C 중쇄이다. 일부 경우에서, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5a 내지 도 5c 중 임의의 하나에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 알파쇄 폴리펩타이드이고; 그리고 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 베타쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에서, 에피토프는 T-세포 에피토프이다. 일부 경우에서, Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드, IgG2 Fc 폴리펩타이드, IgG3 Fc 폴리펩타이드, IgG4 Fc 폴리펩타이드, IgA Fc 폴리펩타이드, 또는 IgM Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에서, Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4a 내지 도 4c에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 면역조절 폴리펩타이드는 아미노산 N19, N63, I67, K86, Q157, D158, L25, Y31, Q33, M38, V39, I49, Y53, D60, F108 또는 S156의 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 다량체 폴리펩타이드는 CD7, CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, MICB, HVEM, 림포톡신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4 및 HVEM으로부터 선택되는 제2 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 신호는 a) LEVLQGP(서열번호 78); b) ENLYTQS(서열번호 79); c) 퓨린 절단 부위; d) LVPR(서열번호 80); e) GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP(서열번호 81); f) GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP(서열번호 82); g) GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP(서열번호 83); 및 h) GSGVKQLTNFDLLKLAGDVESNPGP(서열번호 84)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 제1 리더 펩타이드; b) 에피토프; c) 제1 MHC 폴리펩타이드; d) 면역조절 폴리펩타이드; e) 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 신호; f) 제2 리더 펩타이드; g) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 h) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 제1 리더 펩타이드 및 제2 리더 펩타이드는 β 2-M 리더 펩타이드이다. 일부 경우에서, 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에서, 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터이다. 일부 경우에서, 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하며, 제1 Cys과 제2 Cys 잔기는 제1 MHC 폴리펩타이드와 제2 MHC 폴리펩타이드 사이에 이황화 결합을 제공한다. 본 개시내용은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다. 일부 경우에서, 벡터는 바이러스 벡터 또는 비-바이러스 벡터이다. 본 개시내용은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 재조합 발현 벡터에 의해 유전자 변형된 숙주 세포를 제공한다. 일부 경우에서, 숙주 세포는 시험관내이다. 일부 경우에서, 세포가 내인성 MHC β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드를 생산하지 않도록 숙주 세포는 유전자 변형된다. 일부 경우에서, 숙주 세포는 T 림프구이다.

- [0008] 본 개시내용은 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 면역 조절 도메인을 포함하는 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산으로서, 상기 면역조절 도메인은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 변이체 면역조절 폴리펩타이드인, 상기 제1 핵산; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 경우에서, 제1 및/또는 제2 핵산은 재조합 발현 벡터에 존재한다. 본 개시내용은 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 면역조절 도메인으로, 상기 면역조절 도메인은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 변이체 면역조절 폴리펩타이드인, 상기 면역 조절 도메인; ii) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 경우에서, 제1 및/또는 제2 핵산은 재조합 발현 벡터에 존재한다. 본 개시내용은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 핵산 조성물에 의해 유전자 변형된 숙주 세포를 제공한다.
- [0009] 본 개시내용은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 다량체 폴리펩타이드를 생산하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 a) 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같이 숙주 세포가 다량체 폴리펩타이드를 합성하는 조건 하에 배양 배지 내 시험관내에서 유전자 변형된 숙주 세포를 배양시키는 단계; 및 b) 다량체 폴리펩타이드를 숙주 세포로부터 그리고/또는 배양 배지로부터 단리시키는 단계를 포함한다. 일부 경우에서, 제2 폴리펩타이드는 친화도 태그를 포함하되, 상기 단리시키는 단계는 세포에 의해 생산된 다량체 폴리펩타이드를 친화도 태그에 대한 결합 상대와 접촉시키는 것을 포함하고, 결합 상대가 고정됨으로써 다량체 폴리펩타이드를 고정시킨다. 일부 경우에서, 상기 방법은 고정된 다량체 폴리펩타이드를 용리시키는 단계를 포함한다.
- [0010] 본 개시내용은 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 T 세포를 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 다량체 폴리펩타이드 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절한다. 일부 경우에서, 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, 다량체 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시킨다. 일부 경우에서, 면역조절 폴리펩타이드는 저해성 폴리펩타이드이며, 다량체 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세포를 저해한다. 일부 경우에서, 접촉시키는 단계는 시험관내에서 수행된다. 일부 경우에서, 접촉시키는 단계는 생체 내에서 수행된다.
- [0011] 본 개시내용은 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같이, 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 데 효과적인 양으로 개체에게 유효량의 다량체 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에서, 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, 다량체 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시킨다. 일부 경우에서, 에피토프는 암-관련 에피토프이며, 상기 투여하는 단계는 선택적으로 암 관련 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 증가시킨다. 일부 경우에서, 면역조절 폴리펩타이드는 저해성 폴리펩타이드이며, 다량체 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 저해한다. 일부 경우에서, 에피토프는 자기-에피토프이며, 상기 투여하는 단계는 선택적으로 자기-에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 저해한다.
- [0012] 본 개시내용은 개체에서 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 a) 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 다량체 폴리펩타이드; 또는 b) 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 재조합 발현 벡터; 또는 c) 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 mRNA를 투여하는 단계를 포함하되, 에피토프는 병원균-관련 에피토프이고, 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, 상기 투여하는 단계는 개체에서 병원균-관련 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 데 효과적이다. 일부 경우에서, 병원균은 바이러스, 박테리아 또는 원생동물이다. 일부 경우에서, 상기 투여는 피하이다. 일부 경우에서, 상기 투여는 정맥내이다. 일부 경우에서, 상기 투여는 근육내이다. 일부 경우에서, 상기 투여는 전신이다. 일부 경우에서, 상기 투여는 치료 부위에 대해 원위이다. 일부 경우에서, 상기 투여는 국소이다. 일부 경우에서, 상기 투여는 치료 부위이거나 또는 치료 부위 근처이다.
- [0013] 본 개시내용은 a) 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 다량체 폴리펩타이드; 및 b) 약제학적으로

로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0014]

본 개시내용은 a) 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 핵산, 또는 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 재조합 발현 벡터; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0015]

도 1A 내지 도 1D는 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 다양한 실시형태를 개략적으로 도시하는 도면. 이들 실시형태에서, 이항화 결합은 MHC(예를 들어, HLA)와 별개의 폴리펩타이드에 존재하는 폴리펩타이드 사이에 형성된다.

도 2a 내지 도 2ii는 CD80의 아미노산 서열(도 2a) 및 변이체 CD80 폴리펩타이드의 예(도 2b 내지 도 2ii)를 제공하는 도면.

도 3a 내지 도 3d는 CD28의 아미노산 서열(도 3a 내지 도 3c) 및 CTLA4(도 3d)를 제공하는 도면.

도 4a 내지 도 4c는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 5a 내지 도 5c는 인간 백혈구 항원(HLA) 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면. 신호 서열은 밑줄 표시한다.

도 6은 호모 사피엔스(*Homo sapiens*)(NP_004039.1; 서열번호 52), 판 트로글로다이츠(*Pan troglodytes*)(NP_001009066.1; 서열번호 53), 마카카 무라타(*Macaca mulatta*)(NP_001040602.1; 서열번호 54), 보스 타우루스(*Bos Taurus*)(NP_776318.1; 서열번호 55) 및 무스 무스스쿨루스(*Mus musculus*)(NP_033865.2; 서열번호 56)로부터의 베타-2 마이크로글로불린($\beta 2M$) 전구체(즉, 리더 서열을 포함)의 다중 아미노산 서열 정렬을 제공하는 도면. 아미노산 1 내지 20은 신호 펩타이드이다.

도 7a 내지 도 7b는 PD-L1 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 8은 4-1BBL 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 9는 ICOS-L 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 10은 OX40L 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 11은 PD-L2 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 12는 CD86 (B7-2) 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 13은 Fas 리간드(FAS-L) 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 14는 본 개시내용의 실시형태에 따른 synTac 폴리펩타이드와 접촉되는 표적 세포에 의한 인터페론-감마(IFN- γ) 분비를 도시한 도면.

도 15는 본 개시내용의 실시형태에 따른 synTac 폴리펩타이드와 접촉되는 표적 세포에 의한 인터류킨-2(IL-2) 분비를 도시한 도면.

도 16은 본 개시내용의 실시형태에 따른 synTac 폴리펩타이드와 접촉되는 표적 세포에 의한 인터류킨-6(IL-6) 분비를 도시한 도면.

도 17은 본 개시내용의 실시형태에 따른 synTac 폴리펩타이드와 접촉되는 표적 세포에 의한 종양 괴사 인자(TNF) 분비를 도시한 도면.

도 18은 본 개시내용의 실시형태에 따른 synTac 폴리펩타이드와 접촉되는 표적 세포의 증식을 도시한 도면.

도 19는 본 개시내용의 실시형태에 따른 synTac 폴리펩타이드와 접촉되는 표적 세포의 생존도를 도시한 도면.

도 20은 종양 용적에 대한 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드의 생체내 효과를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016]

정의

[0017]

본 명세서에서 상호 호환적으로 사용되는 용어 "폴리뉴클레오타이드" 및 "핵산"은 리보뉴클레오타이드 또는 데

옥시리보뉴클레오타이드 중 하나인 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체 형태를 지칭한다. 따라서, 이 용어는 단일-, 이중-, 또는 다중-가닥 DNA 또는 RNA, 게놈 DNA, cDNA, DNA-RNA 혼성체, 또는 퓨린 및 피리미딘 염기 또는 다른 천연, 화학적 또는 생화학적으로 변형된, 비천연 또는 유도체화된 뉴클레오타이드 염기를 포함하는 중합체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0018] 용어 "펩타이드", "폴리펩타이드" 및 "단백질"은 본 명세서에서 상호호환적으로 사용되며, 암호 및 비암호 아미노산, 화학적으로 또는 생화학적으로 변형된 또는 유도체화된 아미노산, 및 변형된 펩타이드 골격을 갖는 폴리펩타이드를 포함할 수 있는 임의의 길이의 아미노산의 중합체 형태를 지칭한다.

[0019] 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드는 다른 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드에 대해 "서열 동일성"의 특정 백분율을 갖는데, 이는 정렬될 때, 염기 또는 아미노산의 백분율이 동일하고, 두 서열을 비교할 때 동일한 상대적 위치에 있다는 것을 의미한다. 서열 동일성은 다수의 상이한 방법으로 결정될 수 있다. 서열 동일성을 결정하기 위해, 서열은 월드 와이드 웹 상에서 ncbi.nlm.nih.gov/BLAST, ebi.ac.uk/Tools/msa/tcoffee/, ebi.ac.uk/Tools/msa/muscle/, mafft.cbrc.jp/alignment/software/를 포함하는 사이트에서 이용 가능한 다양한 편리한 방법 및 컴퓨터 프로그램(예를 들어, BLAST, T-COFFEE, MUSCLE, MAFFT 등)을 이용하여 정렬할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Altschul et al. (1990), J. Mol. Biol. 215:403-10] 참조.

[0020] 용어 "보존적 아미노산 치환"은 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 단백질에서의 상호 호환성을 지칭한다. 예를 들어, 지방족 측쇄를 갖는 아미노산 그룹은 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 아이소류신으로 이루어지고; 지방족-하이드록실 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 세린 및 트레오닌으로 이루어지며; 아마이드 함유 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 아스파라긴 및 글루타민으로 이루어지고; 방향족 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 페닐알라닌, 타이로신 및 트립토판으로 이루어지며; 염기성 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 라이신, 알기닌 및 히스티딘으로 이루어지고; 산성 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 글루탐이트 및 아스파르테이트로 이루어지며; 그리고 황 함유 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 시스테인 및 메티오닌으로 이루어진다. 예시적인 보존적 아미노산 치환기는 발린-류신-아이소류신, 페닐알라닌-타이로신, 라이신-알기닌, 알라닌-발린-글리신 및 아스파라긴-글루타민이다.

[0021] 본 명세서에서 사용되는 "결합"은 (예를 들어, T 세포 상에서 폴리펩타이드(예를 들어, T-세포 수용체)에 대한 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 결합에 대해) 그 사이의 비공유적 상호작용을 지칭한다. 결합 상호작용은 일반적으로 10^{-6} M 미만, 10^{-7} M 미만, 10^{-8} M 미만, 10^{-9} M 미만, 10^{-10} M 미만, 10^{-11} M 미만, 10^{-12} M 미만, 10^{-13} M 미만, 10^{-14} M 미만 또는 10^{-15} M 미만의 해리 상수(K_D)를 특징으로 한다. "친화도"는 결합 강도를 지칭하며, 증가된 결합 친화도는 더 낮은 K_D 와 상호 관련된다.

[0022] 본 명세서에서 사용되는 용어 "면역학적 시냅스" 또는 "면역 시냅스"는 일반적으로 적응 면역 반응의 두 상호작용 면역 세포 사이의 천연 계면(예를 들어, 항원-제시 세포(APC) 또는 표적 세포와 효과기 세포, 예를 들어, 림프구, 효과기 T 세포, 자연 살해 세포 등 사이의 계면을 포함)을 지칭한다. APC와 T 세포 사이의 면역학적 시냅스는 일반적으로, 예를 들어, 문헌[Bromley et al., Annu Rev Immunol. 2001;19:375-96]에 기재하는 T 세포 항원 수용체와 구조적 적합 복합체 분자의 상호작용에 의해 개시되며; 이의 개시내용은 본 명세서에 전문이 참고로 포함된다.

[0023] "T 세포"는 T-헬퍼 세포($CD4^+$ 세포), 세포독성 T-세포($CD8^+$ 세포), T-조절 세포(Treg) 및 NK-T 세포를 포함하는 CD3을 발현시키는 모든 유형의 면역 세포를 포함한다.

[0024] 본 명세서에서 사용되는 용어 "공자극 폴리펩타이드"는 T 세포 상에서 동족 공자극 폴리펩타이드에 특이적으로 결합함으로써, 예를 들어, 펩타이드가 부하된 구조적 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드와의 TCR/CD3 복합체의 결합에 의해 제공되는 1차 신호에 추가로, 증식, 활성화, 분화 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 T 세포 반응을 매개하는 신호를 제공하는 항원 제시 세포(APC)(예를 들어, 수지상 세포, B 세포 등) 상의 폴리펩타이드를 포함한다. 공자극 리간드는 CD7, B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), PD-L1, PD-L2, 4-1BBL, OX40L, Fas 리간드(FasL), 유도성 공자극 리간드(ICOS-L), 세포내 부착 분자(ICAM), CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, MICB, HVEM, 림프독신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4, HVEM, To11 리간드 수용체에 결합하는 작용제 또는 항체 및 B7-H3에 특이적으로 결합하는 리간드를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 공자극 리간드는 또한, 특히, T 세포 상에 존재하는 공자극 분자(예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능-관련 항원-1(LFA-1), CD2, LIGHT, NKG2C, B7-H3, 및 CD83에 특이적으로 결합하

는 리간드)에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다.

[0025] 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 "조절 도메인"은 공자극 폴리펩타이드를 포함한다.

[0026] 본 명세서에서 사용되는 "이종성"은 각각 천연 핵산 또는 단백질에서 발견되지 않는 뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드를 의미한다.

[0027] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "재조합체"는 특정 핵산(DNA 또는 RNA)이 천연 시스템에서 발견되는 내인성 핵산과 구별되는 구조적 암호 또는 비암호 서열을 갖는 작제물을 야기하는 클로닝, 제한, 중합효소 연쇄 반응(PCR) 및/또는 절찰 단계의 다양한 조합물의 산물이라는 것을 의미한다. 폴리펩타이드를 암호화하는 DNA 서열은 cDNA 단편으로부터 또는 일련의 합성 올리고뉴클레오타이드로부터 조립되어, 세포에서 또는 무 세포 전사 및 번역 시스템에서 함유된 재조합 전사 단위로부터 발현될 수 있는 합성 핵산을 제공할 수 있다.

[0028] 용어 "재조합 발현 벡터" 또는 "DNA 작제물"은 벡터 및 하나의 삽입물을 포함하는 DNA 분자를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용된다. 재조합 발현 벡터는 보통 삽입물(들)을 발현 및/또는 증식시킬 목적을 위해, 또는 다른 재조합 뉴클레오타이드 서열의 구성을 위해 생성된다. 삽입물(들)은 프로모터 서열에 작동 가능하게 연결될 수도 있거나 연결되지 않을 수도 있고, DNA 조절 서열에 작동 가능하게 연결될 수도 있고 연결되지 않을 수도 있다.

[0029] 외인성 DNA가 세포 내부에 도입되었을 때, 세포는 외인성 DNA, 예를 들어, 재조합 발현 벡터에 의해 "유전자 변형"되거나 또는 "형질전환"되거나 또는 "형질감염"되었다. 외인성 DNA의 존재는 영구적 또는 일시적 유전자 변화를 초래한다. 형질전환 DNA는 세포 게놈 내로 통합(공유 결합)될 수도 있거나 또는 되지 않을 수도 있다. 원핵생물, 효모 및 포유류 세포에서, 예를 들어, 형질전환 DNA는 에피솜 요소, 예컨대 플라스미드 상에서 유지될 수 있다. 진핵 세포에 대해, 안정하게 형질전환된 세포는 염색체 복제를 통해 딸세포에 의해 유전되도록 형질전환 DNA가 염색체 내로 통합된 것이다.

[0030] 본 명세서에서 사용되는 "숙주 세포"는 생체내 또는 시험관내 진핵 세포 또는 단세포 독립체로서 배양된 다세포 유기체로부터의 세포(예를 들어, 세포주)를 의미하는데, 이 진핵 세포는 핵산에 대한 수용자(예를 들어, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터)로서 사용될 수 있거나 또는 사용되었고, 핵산에 의해 유전자 변형된 본래 세포의 자손을 포함한다. 단일 세포의 자손은 천연, 우연적 또는 의도적 돌연변이에 기인하여 형태가 또는 본래의 모체로서 게놈 또는 총 DNA 상보체가 반드시 완전히 동일하지 않을 수도 있다는 것이 이해된다. "재조합 숙주 세포"(또한 "유전자 변형된다 숙주 세포"로서 지칭됨)는 이종성 핵산, 예를 들어, 발현 벡터가 도입된 숙주 세포이다. 예를 들어, 유전자 변형된 진핵 숙주 세포는 적합한 진핵 숙주 세포 내로 이종성 핵산, 예를 들어, 진핵 숙주 세포에 대해 외래인 외인성 핵산, 또는 진핵 숙주 세포에서 정상적으로 발견되지 않은 재조합 핵산의 도입에 의해 유전자 변형된다.

[0031] 용어 "치료", "치료하는" 등은 본 명세서에서 요망되는 약학적 및/또는 생리적 효과를 얻는 것을 의미하기 위해 사용된다. 상기 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 방지하는 데 예방적일 수 있고/있거나 질환 및/또는 질환에 기인하는 유해 효과에 대한 부분적 또는 완전한 치유에 관해 치료적일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "치료"는 포유류에서 질환 또는 증상의 임의의 치료를 아우르며, (a) 질환 또는 증상을 획득하는 성향이 있을 수 있지만 그것을 갖는 것으로 아직 진단되지 않은 대상체에서 질환 또는 증상이 생기는 것을 방지하는 것; (b) 질환 또는 증상을 저해하는 것, 즉, 그의 발생을 저지하는 것; 또는 (c) 질환을 완화시키는 것, 즉, 질환의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다. 치료제는 질환 또는 손상의 개시 전에, 개시 동안에 또는 개시 후에 투여될 수 있다. 진행 중인 질환의 치료에 특히 관심이 있으며, 치료는 환자의 원치 않는 임상 증상을 안정화시키거나 또는 감소시킨다. 이러한 치료는 영향 받은 조직에서 기능의 완전한 상실 전에 바람직하게 수행된다. 대상 요법은 질환의 증상 단계 동안, 일부 경우에 질환의 증상 단계 후에 바람직하게 투여될 것이다.

[0032] 용어 "개체", "대상체", "숙주" 및 "환자"는 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용되고, 진단, 치료 또는 요법이 요망되는 임의의 포유류 대상체를 지칭한다. 포유류는, 예를 들어, 인간, 비인간 영장류, 설치류(예를 들어, 래트, 마우스), 토끼목(예를 들어, 토끼), 유제류(예를 들어, 소, 양, 돼지, 말, 염소 등) 등을 포함한다.

[0033] 본 발명을 추가로 설명하기 전에, 본 발명은 물론 변할 수 있는 기재된 특정 실시형태로 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 또한 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 기재하는 목적을 위한 것이며, 제한되는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 하는데, 본 발명의 범주는 첨부하는 청구범위에 의해서만 제한될 것이기 때문이다.

[0034] 수치 범위가 제공되는 경우, 문맥에서 달리 명확하게 표시되지 않는 한, 하한 단위의 1/10까지 각각의 개재 값,

해당 범위의 상한과 하한 사이 및 언급된 범위 내 임의의 다른 언급된 또는 개재된 값은 본 발명 내에 포함된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 제외된 한계까지 대상으로 본 발명 내에 포함된다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 한계를 포함하는 것 중 하나 또는 둘 다를 제외하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.

[0035] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 기재된 것과 유사한 또는 동등한 임의의 방법 및 물질이 또한 본 발명의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이해 기재된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 간행물이 인용하는 것과 관련한 방법 및/또는 물질을 개시하고 기재하기 위해 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0036] 본 명세서에서 그리고 첨부하는 청구범위에서 사용되는 단수의 형태는 명확하게 달리 표시되지 않는 한 복수의 대상을 포함하는 것으로 언급되어야 한다. 따라서, 예를 들어, "조절 도메인"에 대한 언급은 복수의 이러한 조절 도메인을 포함하고, "HLA 폴리펩타이드"에 대한 언급은 하나 이상의 HLA 폴리펩타이드 및 당업자에게 공지된 이의 동등물 등에 대한 언급을 포함한다. 청구범위는 임의의 선택적 요소를 제외하도록 초안이 작성될 수 있다는 것을 추가로 주목한다. 이렇게 해서, 이 언급은 청구범위 요소의 인용과 관련하여 "유일하게", 단지"로서 이러한 제외하는 용어의 사용 또는 "부정적" 제한의 사용을 위한 선행 사건 기반으로 작용하는 것으로 의도된다.

[0037] 명확함을 위해, 별개의 실시형태와 관련하여 기재된 본 발명의 특정 특징은 또한 단일 실시형태와 조합하여 제공될 수 있다는 것을 인식한다. 대조적으로, 간단함을 위해, 단일 실시형태와 관련하여 기재된 본 발명의 다양한 특징은 또한 별개로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다. 본 발명이 속하는 실시형태의 모든 조합은 본 발명에 의해 구체적으로 포괄되며, 각각의 그리고 모든 조합이 개별적으로 그리고 명확하게 개시되는 것과 같이 본 명세서에 개시된다. 추가로, 다양한 실시형태 및 이의 요소의 모든 하위 조합은 또한 본 발명에 의해 구체적으로 포함되며, 각각의 그리고 모든 이러한 하위 조합이 본 명세서에서 개별적으로 그리고 명확하게 개시되는 것과 같이 본 명세서에 개시된다.

[0038] 본 명세서에 논의되는 간행물은 본 출원의 출원일 전의 그들의 개시내용에 대해서만 제공된다. 본 명세서의 어떤 것도 본 발명이 선행 발명 때문에 이러한 간행물보다 선행한다는 자격이 부여되지 않는다는 용인으로서 해석되어서는 안 된다. 추가로, 제공되는 간행물의 날짜는 독립적으로 확인할 필요가 있을 수 있는 실제 공개일과 상이할 수 있다.

[0039] 발명의 상세한 설명

[0040] 본 개시내용은 변이체 면역조절 폴리펩타이드, 및 변이체 면역조절 펩타이드를 포함하는 융합 폴리펩타이드를 제공한다. 본 개시내용은 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드, 및 이를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산, 및 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 본 개시내용은 T 세포의 활성을 조절하는 방법을 제공하며; 상기 방법은 T 세포를 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0041] 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 또한 "synTac 폴리펩타이드"로서 지칭된다. 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는, 변이체 조절 도메인이 면역조절 폴리펩타이드에 대한 야생형 조절 도메인의 친화도에 비해 면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 결합 친화도를 나타내는 변이체 조절 도메인이다. 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 표적 T-세포의 활성을 조절할 수 있다. 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 향상된 표적 세포 특이성을 제공한다.

[0042] 변이체 면역조절 폴리펩타이드

[0043] 본 개시내용은 변이체 CD80 조절 폴리펩타이드를 제공한다. 인간 CD80의 야생형 아미노산 서열은 도 2a에 제공된다. 인간 CD80의 엑토도메인은 도 2a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1 내지 208을 포함한다. 따라서, 인간 CD80의 엑토도메인의 야생형 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

VIHVTKEVKEVATLSC GHNVSVVEELA QTRIWQKEK KMLVTMMMSGD
MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSE EGTYESVVLK YEKDAFKREH
LAEVTL SVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS
QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN

(서열번호 1).

[0044]

[0045]

야생형 CD80은 CD28에 그리고 CTLA4에 결합한다. CD28의 아미노산 서열은 도 3a 내지 도 3c에 제공된다. CTLA4의 아미노산 서열은 도 3d에 제공된다. 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 내지 CD28의 결합 또는 CTLA4에 대한 결합에 비해 감소된 친화도로 CD80 및/또는 CTLA4에 결합한다.

[0046]

일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대해 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 CD28에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드에 대해 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 더 적은 결합 친화도로 CD28에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대해 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80의 결합 친화도보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 미만 또는 그 이상의 수 미만인 결합 친화도로 CD28에 결합한다.

[0047]

일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대해 서열번호 1에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 CD28에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드에 대해 서열번호 1에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 더 적은 결합 친화도로 CD28에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대해 서열번호 1에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80의 결합 친화도보다 적어도 10% 미만, 적어도 15% 미만, 적어도 20% 미만, 적어도 25% 미만, 적어도 30% 미만, 적어도 35% 미만, 적어도 40% 미만, 적어도 45% 미만, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 미만 또는 그 이상의 수 미만인 결합 친화도로 CD28에 결합한다.

[0048]

일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 100 μ M이다. 다른 예로서, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0049]

일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 CTLA4에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 3d에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CTLA4 폴리펩타이드에 대해 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 더 적은 결합 친화도로 CTLA4에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CTLA4(예를 들어, 도 3d에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대해 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80의 결합 친화도보다 적어도 10% 미만, 적어도 15% 미만, 적어도 20% 미만, 적어도 25% 미만, 적어도 30% 미만, 적어도 35% 미만, 적어도 40% 미만, 적어도 45% 미만, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 미만 또는 그 이상의 수 미만인 결합 친화도로 CTLA4에 결합한다.

[0050] 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 단일 아미노산 치환을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0051] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 11 내지 50개의 아미노산 치환을 가진다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 11 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25, 25 내지 30, 30 내지 35, 35 내지 40, 40 내지 45, 또는 45 내지 50개의 아미노산 치환을 가진다.

[0052] 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 150 내지 254개의 아미노산의 길이를 가질 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 150개의 아미노산 내지 175개의 아미노산, 175개의 아미노산 내지 200개의 아미노산, 200개의 아미노산 내지 225 아미노산, 또는 225개의 아미노산 내지 254개의 아미노산의 길이를 가진다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 200개의 아미노산 내지 225개의 아미노산의 길이를 가진다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 200개의 아미노산 내지 210개의 아미노산의 길이를 가진다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 205개의 아미노산 내지 210개의 아미노산의 길이를 가진다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 208개의 아미노산의 길이를 가진다.

[0053] N19 치환

[0054] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 19는 아스파라긴이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 19는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 19는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 19는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아

미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 19는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 19는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 19는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 19는 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0055]

일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 N19에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 N19에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파라긴이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2c에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0056]

N63 치환

[0057]

일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 63은 아스파라긴이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 63은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 63은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 63은 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 63은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 63은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 63은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도

95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 63은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0058]

일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 N63에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 N63에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파라긴이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0059]

I67 치환

[0060]

일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 67은 아이소류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 67은 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 67은 Ala, Gly, Val 또는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 67은 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 67은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 67은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 67은 Leu이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0061]

일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 I67에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미

노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 I67에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 I67에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파라긴이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val 또는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0062] **K86 치환**

[0063] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 86은 라이신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 86은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp, 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 86은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 86은 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 86은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 86은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 86은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0064] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 K86에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 K86에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파라긴이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우

에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0065] **Q157 치환**

[0066] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 157은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0067] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 Q157에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 Q157에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글루타민이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약

300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0068] **D158 치환**

[0069] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 아스파르트산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 158은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0070] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 D158에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 D158에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파르트산이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0071] **L25 치환**

[0072] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%,

적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 25는 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 25는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 25는 Ala, Gly, Val 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 25는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 25는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 25는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 25는 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0073]

일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 L25에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 L25에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0074]

Y31 치환

[0075]

일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 31은 타이로신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 31은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 31은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 31은 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미

[0077] Q33 치환

- 29 -

33은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0079]

일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 Q33에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 Q33에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글루타민이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0080]

M38 치환

[0081]

일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 38은 메티오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 38은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp, 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 38은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 38은 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 38은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 38은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 38은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 38은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0082] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 M38에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 M38에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 메티오닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0083] **V39 치환**

[0084] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 39는 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 39는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 39는 Ala, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 39는 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0085] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 V39에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 V39에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 발린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이

체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0086] **I49 치환**

[0087] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 49는 아이소류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 49는 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 49는 Ala, Gly, Val 또는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 49는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 49는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 49는 Leu이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0088] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 I49에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 I49에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아이소류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val 또는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ

M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0089] **Y53 치환**

[0090] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 53은 타이로신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 53은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 53은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 53은 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 53은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 53은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 53은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 53은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0091] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 Y53에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 Y53에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 타이로신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0092] **D60 치환**

[0093] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 60은 아스파르트산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 60은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro,

Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 60은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 60은 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 60은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 60은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 60은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0094]

일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 D60에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 D60에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파르트산이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0095]

F108 치환

[0096]

일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 페닐알라닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 108은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성

을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0097] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 F108에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 F108에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 페닐알라닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0098] S156 치환

[0099] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 156은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산

156은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0100] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 S156에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 S156에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 세린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0101] P111 치환

[0102] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 프롤린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

- [0103] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 P111에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 P111에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 프롤린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.
- [0104] **융합 폴리펩타이드**
- [0105] 본 개시내용은 CD80 융합 폴리펩타이드를 제공한다. 본 개시내용의 융합 폴리펩타이드는 a) 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 b) 이중성 융합 상대를 포함한다. 일부 경우에서, 이중성 융합 상대는 변이체 CD80 폴리펩타이드의 N-말단에 융합된다. 일부 경우에서, 이중성 융합 상대는 변이체 CD80 폴리펩타이드의 C-말단에 융합된다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 CD80 융합 폴리펩타이드는 변이체 CD80 폴리펩타이드의 N-말단에 융합된 제1 이중성 융합 상대, 및 변이체 CD80 폴리펩타이드의 C-말단에 융합된 제2 이중성 융합 상대를 포함한다.
- [0106] 본 개시내용의 CD80 융합 폴리펩타이드의 총 길이는 215개의 아미노산 내지 2000개의 아미노산의 범위일 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 CD80 융합 폴리펩타이드는 215개의 아미노산 내지 225개의 아미노산, 225개의 아미노산 내지 250개의 아미노산, 250개의 아미노산 내지 275개의 아미노산, 275개의 아미노산 내지 300개의 아미노산, 300개의 아미노산 내지 350개의 아미노산, 350개의 아미노산, 350개의 아미노산 내지 400개의 아미노산, 400개의 아미노산, 400개의 아미노산 내지 450개의 아미노산, 450개의 아미노산 내지 500개의 아미노산, 500개의 아미노산 내지 600개의 아미노산, 600개의 아미노산 내지 700개의 아미노산, 700개의 아미노산 내지 800개의 아미노산, 800개의 아미노산 내지 900개의 아미노산, 900개의 아미노산 내지 1000개의 아미노산, 1000개의 아미노산 내지 1250개의 아미노산, 1250개의 아미노산 내지 1500개의 아미노산, 1500개의 아미노산 내지 1750개의 아미노산, 또는 1750개의 아미노산 내지 2000개의 아미노산의 범위일 수 있다.
- [0107] 적합한 융합 상대는 막관통 도메인; 항체 Fc 영역; 항체의 항원-결합 영역; 사이토카인; 면역조절 도메인; 세포 내 신호전달 도메인 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0108] **T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드**
- [0109] 본 개시내용은 다량체(예를 들어, 이형이량체, 이형삼량체) 폴리펩타이드를 제공한다. 다량체 폴리펩타이드는 T 세포 조절 폴리펩타이드, 또한 본 명세서에서 "T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드" 또는 "synTac"("T 세포 활성화를 위한 면역학적 시냅스(immunological synapse for T cell activation)")로서 지칭된다. 도 1A 내지 1D는 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 개략적 도시를 제공한다. 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 또한 "synTac 폴리펩타이드" 또는 "다량체 폴리펩타이드"로서 지칭된다.
- [0110] 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 상기 언급한 바와 같이, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 내지 CD86의 결합 친화도에 비해 CD86에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 또한 야생형 CD80을 포함하는 대조군 다량체 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 CD86에 대해 감소된 결합 친

화도를 나타낸다.

[0111] 일부 경우에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 CD28에 대해 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 CD28에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드에 대해 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드를 포함하는 대조군 synTac 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 더 적은 결합 친화도로 CD28에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80을 포함하는 대조군 synTac 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 미만 또는 그 이상의 수 미만인 결합 친화도로 CD28에 결합한다.

[0112] 일부 경우에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 CD28에 대해 서열번호 1에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드를 포함하는 대조군 synTac 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 CD28에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드에 대해 서열번호 1에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드를 포함하는 대조군 synTac 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 더 적은 결합 친화도로 CD28에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대해 서열번호 1에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80을 포함하는 대조군 synTac 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 미만 또는 그 이상의 수 미만인 결합 친화도로 CD28에 결합한다.

[0113] 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 synTac 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 약 100 μ M 이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 변이체 synTac 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 500 nM이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 450nM, 또는 약 450nM 내지 약 500 nM이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 500nM 내지 1 μ M이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 또는 약 900nM 내지 약 1 μ M이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 1 μ M 내지 10 μ M이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 1 μ M 내지 2 μ M, 약 2 μ M 내지 약 3 μ M, 약 3 μ M 내지 약 4 μ M, 약 4 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 6 μ M, 약 6 μ M 내지 약 7 μ M, 약 7 μ M 내지 약 8 μ M, 약 8 μ M 내지 약 9 μ M, 또는 약 9 μ M 내지 약 10 μ M이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 10 μ M 내지 100 μ M이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 10 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 30 μ M, 약 30 μ M 내지 약 40 μ M, 약 40 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 60 μ M, 약 60 μ M 내지 약 70 μ M, 약 70 μ M 내지 약 80 μ M, 약 80 μ M 내지 약 90 μ M, 또는 약 90 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0114] 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 단일 아미노산 치환을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이

체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0115] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 11 내지 50개의 아미노산 치환을 가진다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 야생형 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드)에 비해 11 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25, 25 내지 30, 30 내지 35, 35 내지 40, 40 내지 45, 또는 45 내지 50개의 아미노산 치환을 가진다.

[0116] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 제1 폴리펩타이드 아미노 말단(N-말단)으로부터 카복실 말단(C-말단)의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); b) 제1 구조적 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드 및 c) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드)를 포함하며; 그리고 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 b) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 다른 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 포함하며, 제1 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); 및 b) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 면역조절 폴리펩타이드(e.g., 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드); b) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 c) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 예에서, 제1 및 제2 MHC 폴리펩타이드는 클래스 I MHC 폴리펩타이드이며; 예를 들어, 일부 경우에서, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I β 2-마이크로글로불린(B2M 또는 β 2M) 폴리펩타이드이고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄(H 쇠)이거나; 또는 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I H 쇠이고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I β 2M 폴리펩타이드이다. 다른 경우에, 제1 및 제2 MHC 폴리펩타이드는 클래스 II MHC 폴리펩타이드이고; 예를 들어, 일부 경우에서, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II α -쇄 폴리펩타이드이며, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II β -쇄 폴리펩타이드이다. 다른 경우에, 제1 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II β -쇄 폴리펩타이드이고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II α -쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에서, 다량체 폴리펩타이드는 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드이며, 여기서 면역조절 폴리펩타이드의 적어도 하나는 본 개시내용의 변이체 CD80 면역조절 폴리펩타이드이다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 일부 경우에서, 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 폴리펩타이드 쇠에 존

재하며, 나란히 있을 수 있다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 일부 경우에서, 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드는 별개의 폴리펩타이드에 존재한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 이형이량체이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 삼량체 폴리펩타이드이다.

[0117] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및 iii) 면역조절 도메인(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드)를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 면역조절 도메인(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드)를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 면역조절 도메인(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드); 및 ii) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 면역조절 도메인(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드)를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 비-Ig 스캐폴드를 포함하는 경우, 비-Ig 스캐폴드는 XTEN 펩타이드, 트랜스페린 폴리펩타이드, Fc 수용체 폴리펩타이드, 엘라스틴-유사 폴리펩타이드, 실크-유사 폴리펩타이드, 또는 실크-엘라스틴-유사 폴리펩타이드이다.

[0118] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 1가이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 다가이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다가 다량체 폴리펩타이드는 제1 또는 제2 폴리펩타이드 중 하나 상에서 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 Fc 폴리펩타이드에 따라서, 다량체 폴리펩타이드는 동종이량체일 수 있으며, 여기서 다량체 폴리펩타이드의 2개 분자는 동종이량체에 존재하고, 다량체 폴리펩타이드의 2개 분자는, 예를 들어, 2개 분자에 존재하는 Fc 폴리펩타이드를 통해 서로 이황화 결합될 수 있다. 다른 예로서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 다량체 폴리펩타이드의 3, 4 또는 5개의 분자를 포함할 수 있으며, 다량체 폴리펩타이드의 분자는, 예를 들어, 분자에 존재하는 Fc 폴리펩타이드를 통해 서로 이황화결합될 수 있다.

[0119] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가진다. 일부 경우에서, 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 아미노산 서열이 서로 상이하다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가진다. 일부 경우에서, 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 아미노산 서열이 서로 상이하다.

[0120] **랑커**

[0121] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는, 예를 들어, 에피토프와 MHC 폴리펩타이드 사이에; MHC 폴리펩타이드와

면역조절 폴리펩타이드 사이에; MHC 폴리펩타이드와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이에; 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드와 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드 사이에; 또는 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드와 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드 사이에 개재된 링커 펩타이드를 포함할 수 있다.

[0122] 적합한 링커(또한 "스페이서"로서 지칭됨)는 용이하게 선택될 수 있고, 임의의 다수의 적합한 길이, 예컨대 1개의 아미노산 내지 25개의 아미노산, 3개의 아미노산 내지 20개의 아미노산, 2개의 아미노산 내지 15개의 아미노산, 3개의 아미노산 내지 12개의 아미노산(4개의 아미노산 내지 10개의 아미노산, 5개의 아미노산 내지 9개의 아미노산, 6개의 아미노산 내지 8개의 아미노산, 또는 7개의 아미노산 내지 8개의 아미노산을 포함)을 가질 수 있다. 적합한 링커는 길이가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 아미노산일 수 있다.

[0123] 예시적인 링커는 글리신 중합체($(G)_n$), 글리신-세린 중합체(예를 들어, $(GS)_n$, $(GSGGS)_n$ (서열번호 65) 및 $(GGGS)_n$ (서열번호 66)을 포함하며, n 은 적어도 1의 정수임), 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체 및 당업계에 공지된 다른 유연한 링커를 포함한다. 글리신 및 글리신-세린 중합체가 사용될 수 있으며; Gly과 Ser은 둘 다 상대적으로 불포화이고, 따라서 성분 사이의 중성 테더(tether)로서 작용할 수 있다. 글리신 중합체가 사용될 수 있으며; 글리신은 심지어 알라닌보다 상당히 더 많은 파이-프사이 공간에 접근하고, 더 긴 측쇄를 갖는 잔기보다 훨씬 덜 제한되어 있다(문헌[Scheraga, *Rev. Computational Chem.* 11173-142 (1992)] 참조). 예시적인 링커는 GSGG(서열번호 67), GSGGG(서열번호 68), GSGSG(서열번호 69), GSGGG(서열번호 70), GGGSG(서열번호 71), GSSSG(서열번호 72) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 예시적인 링커는, 예를 들어, $Gly(Ser_4)_n$ 일 수 있으며, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 일부 경우에서, 링커는 아미노산 서열 $(GSSSS)_n$ (서열번호 73)을 포함하며, n 은 4이다. 일부 경우에서, 링커는 아미노산 서열 $(GSSSS)_n$ (서열번호 73)을 포함하며, n 은 5이다. 일부 경우에서, 링커는 아미노산 서열 $(GGGGS)_n$ (서열번호 74)을 포함하며, n 은 4이다. 일부 경우에서, 링커는 아미노산 서열 $(GGGGS)_n$ (서열번호 74)을 포함하며, n 은 5이다.

[0124] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드에 존재하는 링커 폴리펩타이드는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드에 존재하는 시스테인 잔기와 이황화 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기를 포함한다. 일부 경우에서, 예를 들어, 적합한 링커는 아미노산 서열 $GCGASGGGGSGGGGS$ (서열번호 75)를 포함한다.

[0125] 에피토프

[0126] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프는 길이가 약 4개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산일 수 있으며, 예를 들어, 에피토프는 길이가 4개의 아미노산(aa) 내지 10 aa, 10 aa 내지 15 aa, 15 aa 내지 20 aa, 또는 20 aa 내지 25 aa일 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프는 길이가 4개의 아미노산(aa), 5 aa, 6 aa, 7, aa, 8 aa, 9 aa, 10 aa, 11 aa, 12 aa, 13 aa, 14 aa, 15 aa, 16 aa, 17 aa, 18 aa, 19 aa, 20 aa, 21 aa, 22 aa, 23 aa, 24 aa 또는 25 aa일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프는 길이가 5개의 아미노산 내지 10개의 아미노산, 예를 들어, 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa 또는 10 aa이다.

[0127] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프는 T-세포에 의해 특이적으로 결합되고, 즉, 에피토프는 에피토프-특이적 T 세포에 의해 특이적으로 결합된다. 에피토프-특이적 T 세포는 기준 아미노산 서열을 갖는 에피토프에 결합하지만, 기준 아미노산 서열과 상이한 에피토프에 실질적으로 결합하지 않는다. 예를 들어, 10^{-6} M 미만, 10^{-5} M 미만, 또는 10^{-4} M 미만인 친화도라고 하더라도, 에피토프-특이적 T 세포는 기준 아미노산 서열을 갖는 에피토프에 결합하고, 기준 아미노산 서열과 상이한 에피토프에 결합한다. 에피토프-특이적 T 세포는 적어도 10^{-7} M, 적어도 10^{-8} M, 적어도 10^{-9} M 또는 적어도 10^{-10} M의 친화도로 특이적인 에피토프에 결합할 수 있다.

[0128] 적합한 에피토프는 암-관련 항원에 존재하는 에피토프를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 암-관련 항원은 α -엽산 수용체; 탄산무수화 효소 IX(CAIX); CD19; CD20; CD22; CD30; CD33; CD44v7/8; 암배 항원(CEA); 상피 당단백-2(EGP-2); 상피 당단백-40(EGP-40); 엽산 결합 단백질(FBP); 태아 아세틸콜린 수용체; 강글리오사이드 항원 GD2; Her2/neu; IL-13R- α 2; 카파 경쇄; LeY; L1 세포 부착 분자; 흑색종-관련 항원(MAGE); MAGE-A1; 메소텔린; MUC1; NKG2D 리간드; 종양 태아 항원(h5T4); 전립선 줄기 세포 항원(PSCA); 전립선-특이적 막 항원

(PSMA); 종양-관련 당단백질-72(TAG-72); 및 혈관 내피세포 성장인자 수용체-2(VEGF-R2)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Vigneron et al. (2013) *Cancer Immunity* 13:15; 및 Vigneron (2015) *BioMed Res. Int'l* Article ID 948501] 참조.

[0129] **MHC 폴리펩타이드**

[0130] 상기 언급한 바와 같이, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 MHC 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 본 개시내용의 목적을 위해, 용어 "구조적 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드"는 인간 MHC(또한 인간 백혈구 항원(HLA)으로 지칭됨) 폴리펩타이드, 설치류(예를 들어, 마우스, 래트 등) MHC 폴리펩타이드 및 다른 포유류 종(예를 들어, 토끼목, 비인간 영장류, 갯과, 고양이과, 유제류(예를 들어, 말, 소, 양, 염소 등) 등의 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 다양한 종의 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 것을 의미한다. 용어 "MHC 폴리펩타이드"는 클래스 I MHC 폴리펩타이드(예를 들어, β -2 마이크로글로불린 및 MHC 클래스 I 중쇄) 및 MHC 클래스 II 폴리펩타이드(예를 들어, MHC 클래스 II α 폴리펩타이드 및 MHC 클래스 II β 폴리펩타이드)를 포함하는 것을 의미한다.

[0131] 상기 언급한 바와 같이, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 MHC 폴리펩타이드는 클래스 I MHC 폴리펩타이드이고; 예를 들어, 일부 경우에서, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I β 2-마이크로글로불린(β 2M) 폴리펩타이드이며, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄(H 중쇄)이다. 다른 경우에서, 제1 및 제2 MHC 폴리펩타이드는 클래스 II MHC 폴리펩타이드이고; 예를 들어, 일부 경우에서, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II α 중쇄 폴리펩타이드이며, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II β 중쇄 폴리펩타이드이다. 다른 경우에서, 제1 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II β 중쇄 폴리펩타이드이고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II α 중쇄 폴리펩타이드이다.

[0132] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 폴리펩타이드는 인간 MHC 폴리펩타이드이며, 여기서 인간 MHC 폴리펩타이드는 또한 "인간 백혈구 항원"("HLA") 폴리펩타이드로서 지칭된다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 폴리펩타이드는 클래스 I HLA 폴리펩타이드, 예를 들어, β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드, 또는 클래스 I HLA 중쇄 폴리펩타이드이다. 클래스 I HLA 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드, HLA-B 중쇄 폴리펩타이드, HLA-C 중쇄 폴리펩타이드, HLA-E 중쇄 폴리펩타이드, HLA-F 중쇄 폴리펩타이드, 및 HLA-G 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 폴리펩타이드는 클래스 II HLA 폴리펩타이드, 예를 들어, 클래스 II HLA α 중쇄 또는 클래스 II HLA β 중쇄이다. MHC 클래스 II 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II DP α 및 β 폴리펩타이드, DM α 및 β 폴리펩타이드, DOA α 및 β 폴리펩타이드, DOB α 및 β 폴리펩타이드, DQ α 및 β 폴리펩타이드, 및 DR α 및 β 폴리펩타이드를 포함한다.

[0133] 예로서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5a에 도시된 인간 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 365에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0134] 예로서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A 중쇄 아미노산 서열의 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 365에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GSFSMRFFTSVSRPGRGEPRIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEY
WDGETRKVKAHQSQTHRVLDGLTRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSWDRFLRGYHQ
YAYDGKDYLKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRY
LENGKETLQRDAPKTHMTHHAVSDHEATLRWALSFPYAEITLTWQRDGEDQTQDTE
LVETRPAGDGTGQKWAADVVPSPGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 76).

[0135]

[0136] 다른 예로서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5b에 도시된 인간 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 362에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0137] 다른 예로서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5c에 도시된 인간 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 362에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0138] 다른 예로서, 본개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GPHSRLRYFVTAVSRPGLGEPFIAVGYVDDTQFVRFDSDADNPRFEPRAPWMEQ
EGPEYWEEQTQRAKSDEQWFRVSLRTAQRYYNQSKGGSHTFQRMFGCDVGSDWRLLR
GYQQFAYDGRDYIALNEDLKTWTAADTAALITRRKWEQAGDAEYYRAYLEGECEVWL
RRYLELGNETLLRTDSPKAHVITYHPRSQVDVTLRCWALGFYPADITLTWQLNGEDLTQ
DMELVETRPAGDGTQKWAADVVPGLKEQNYTCHVHHKGLPEPLTLRW (서열번호 77).

[0139]

[0140] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 β 2-마이크로글로불린(β 2M) 폴리펩타이드는 인간 β 2M 폴리펩타이드, 비인간 영장류 β 2M 폴리펩타이드, 뮤린 β 2M 폴리펩타이드 동일 수 있다. 일부 예에서, β 2M 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 β 2M 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 예에서, β 2M 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 β 2M 아미노산 서열의 아미노산 21 내지 119에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0141] 일부 경우에서, MHC 폴리펩타이드는 기준 MHC 폴리펩타이드에 비해 단일 아미노산 치환을 포함하며(여기서, 기준 MHC 폴리펩타이드는 야생형 MHC 폴리펩타이드일 수 있음), 단일 아미노산 치환은 아미노산을 시스테인(Cys) 잔기로 치환한다. 이러한 시스테인 잔기는, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드의 MHC 폴리펩타이드에 존재할 때, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드에 존재하는 시스테인 잔기와 이황화 결합을 형성할 수 있다.

[0142] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 내 제1 MHC 폴리펩타이드 및/또는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드 내 제2 MHC 폴리펩타이드는 아미노산을 시스테인으로 치환하는 아미노산 치환을 포함하며, 제1 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인은 제2 MHC 폴리펩타이드에서 시스테인과의 이황화 결합을 형성하며, 제1 MHC 폴리펩타이드 내 시스테인은 제2 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인과의 이황화 결합을 형성하거나, 또는 제1 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인은 제2 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인과의 이황화 결합을 형성한다.

[0143] 예를 들어, 일부 경우에서, HLA β 2-마이크로글로불린 및 HLA 클래스 I 중쇄에서 다음의 잔기 쌍 중 하나는 시스테인으로 치환된다(여기서 잔기 수는 성숙 폴리펩타이드의 수입): 1) β 2M 잔기 12, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 236; 2) β 2M 잔기 12, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 237; 3) β 2M 잔기 8, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 234; 4) β 2M 잔기 10, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 235; 5) β 2M 잔기 24, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 236; 6) β 2M 잔기 28, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 232; 7) β 2M 잔기 98, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 192; 8) β 2M 잔기 99, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 234; 9) β 2M 잔기 3, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 120; 10) β 2M 잔기 31, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 96; 11) β 2M 잔기 53, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 35; 12) β 2M 잔기 60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 96; 13) β 2M 잔기 60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 122; 14) β 2M 잔기 63, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 27; 15) β 2M 잔기 Arg3, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gly120; 16) β 2M 잔기 His31, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gln96; 17) β 2M 잔기 Asp53, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Arg35; 18) β 2M 잔기 Trp60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gln96; 19) β 2M 잔기 Trp60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Asp122; 20) β 2M 잔기 Tyr63, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Tyr27; 21) β 2M 잔기 Lys6, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Glu232; 22) β 2M 잔기 Gln8, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Arg234; 23) β 2M 잔기 Tyr10, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Pro235; 24) β 2M 잔기 Ser11, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gln242; 25) β 2M 잔기 Asn24, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Ala236; 26) β 2M 잔기 Ser28, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Glu232; 27) β 2M 잔기 Asp98, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 His192; 및 28) β 2M 잔기 Met99, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Arg234. MHC/HLA 클래스 I 중쇄의 아미노산 넘버링은 신호 펩타이드가 없는 성숙 MHC/HLA 클래스 I 중쇄에 관한 것이다. 예를 들어, 신호 펩타이드를 포

합하는 도 5a에 도시된 아미노산 서열에서, Gly120은 Gly144이고; Gln96은 Gln120 등이다. 일부 경우에서, β 2M 폴리펩타이드는 R12C 치환을 포함하고, HLA 클래스 I 중쇄는 A236C 치환을 포함하며; 이러한 경우에, 이황화 결합은 β 2M 폴리펩타이드의 Cys-12와 HLA 클래스 I 중쇄의 Cys-236을 형성한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 성숙 HLA-A 아미노산 서열의 잔기 236(즉, 도 5a에 도시된 아미노산 서열의 잔기 260)은 Cys으로 치환된다. 일부 경우에서, 성숙 HLA-B 아미노산 서열의 잔기 236(즉, 도 5b에 도시된 아미노산 서열의 잔기 260)은 Cys으로 치환된다. 일부 경우에서, 성숙 HLA-C 아미노산 서열의 잔기 236(즉, 도 5c에 도시된 아미노산 서열의 잔기 260)은 Cys으로 치환된다. 일부 경우에서, 도 6에 도시된 아미노산 서열의 잔기 32(성숙 β 2M의 Arg-12에 대응)는 Cys으로 치환된다.

[0144] 일부 경우에서, β 2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
IQRTPKIQVY

SRHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE HSDLSFSKDW

SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSP KIVKWDRDM (서열번호 101). 일부 경우에서, β 2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

IQRTPKIQVY SCHPAENGKS

NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF

TPTEKDEYAC RVNHVTLSP KIVKWDRDM (서열번호 87).

[0145] 일부 경우에서, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVG YVDDTQFVRFDS DAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGET
RKVKAHSQTHRVDLGLTRGYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGS DWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKE
DLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHH
AVSDHEATLRCWALSFYP AEITLTWQRDGEDQTQDTEL VETRPAGDGTFQKWA AVVVP SGQEQR
YTCHVQHEGLPKPLTLR WEP (서열번호 85).

[0146]

[0147] 일부 경우에서, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVG YVDDTQFVRFDS DAASQRMEPRAPWIEQEGPEY
WDGETRKVKAHSQTHRVDLGLTRGYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGS DWRFLRGYHQYAYDGKDY
IALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKT
HMTHHAVSDHEATLRCWALSFYP AEITLTWQRDGEDQTQDTEL VETRPCGDGTFQKWA AVVVP S
GQEQR YTCHVQHEGLPKPLTLR WEP (서열번호 86).

[0148]

[0149] 일부 경우에서, β 2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

IQRTPKIQVY SCHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE

HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSP KIVKWDRDM (서열번호 87); 및 본 개시내용의 다

[0150]

량체 폴리펩타이드의 HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVG YVDDTQFVRFDS DAASQRMEPRAPWIEQEGPEY
WDGETRKVKAHSQTHRVDLGLTRGYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGS DWRFLRGYHQYAYDGKDY
IALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKT
HMTHHAVSDHEATLRCWALSFYP AEITLTWQRDGEDQTQDTEL VETRPCGDGTFQKWA AVVVP S
GQEQR YTCHVQHEGLPKPLTLR WEP (서열번호 88)

[0151]

, 여기서 밑줄 표시되고
볼드체인 Cys 잔기는 다량체 폴리펩타이드에서 서로 이황화 결합을 형성한다.

[0152]

면역조절 폴리펩타이드

[0153]

본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 상기 기재한 바와 같은 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 따라서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함한다.

[0154]

일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대해 도 2a

에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 CD28에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드에 대해 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 더 적은 결합 친화도로 CD28에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28 (예를 들어, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대해 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80의 결합 친화도보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 미만 또는 그 이상의 수 미만인 결합 친화도로 CD28에 결합한다.

[0155] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대해 서열 번호 1에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 CD28에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드에 대해 서열 번호 1에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 더 적은 결합 친화도로 CD28에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대해 서열번호 1에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80의 결합 친화도보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 미만 또는 그 이상의 수 미만인 결합 친화도로 CD28에 결합한다.

[0156] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 100 μM이다. 다른 예로서, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 도 3a 내지 도 3c 중 하나에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μM, 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 5 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 15 μM, 약 15 μM 내지 약 20 μM, 약 20 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 또는 약 75 μM 내지 약 100 μM이다.

[0157] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 CTLA4에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 3d에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CTLA4 폴리펩타이드에 대해 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 더 적은 결합 친화도로 CTLA4에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CTLA4에 대해 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드(예를 들어, 도 3d에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)의 결합 친화도보다 적어도 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 미만, 또는 그 이상의 수 미만인 결합 친화도로 CTLA4에 결합한다.

[0158] N19 치환

[0159] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 19는 아스파라긴이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 19는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 19는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량

체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 19는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 19는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 19는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 19는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 19는 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0160] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 N19에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 N19에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파라긴이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2c에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0161] N63 치환

[0162] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 63은 아스파라긴이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 63은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 63은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미

노산 63은 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 63은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 63은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 63은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0163] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 N63에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 N63에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파라긴이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0164] I67 치환

[0165] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 67는 아이소류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 67는 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 67은 Ala, Gly, Val, 또는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 67은 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동

일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 67은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 67은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 67은 Leu이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0166]

일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 I67에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 I67에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파라긴이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val 또는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0167]

K86 치환

[0168]

일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 86은 라이신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 86은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp, 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 86은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 86은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 86은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노

산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 86은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 86은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0169]

일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 K86에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 K86에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파라긴이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0170]

Q157 치환

[0171]

일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 157은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적

어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0172]

일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 Q157에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 Q157에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글루타민이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0173]

D158 치환

[0174]

일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 아스파르트산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 158은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화

도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0175] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 D158에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 D158에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파르트산이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0176] L25 치환

[0177] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 25는 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 25는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 25는 Ala, Gly, Val 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 25는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 25는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 25는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 25는 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20

μM 내지 약 $25\mu\text{M}$, 약 $25\mu\text{M}$ 내지 약 $50\mu\text{M}$, 약 $50\mu\text{M}$ 내지 약 $75\mu\text{M}$, 또는 약 $75\mu\text{M}$ 내지 약 $100\mu\text{M}$ 이다.

[0178]

일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 L25에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 L25에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 $1\mu\text{M}$, 내지 약 $1\mu\text{M}$ 내지 약 $5\mu\text{M}$, 약 $5\mu\text{M}$ 내지 약 $10\mu\text{M}$, 약 $10\mu\text{M}$ 내지 약 $15\mu\text{M}$, 약 $15\mu\text{M}$ 내지 약 $20\mu\text{M}$, 약 $20\mu\text{M}$ 내지 약 $25\mu\text{M}$, 약 $25\mu\text{M}$ 내지 약 $50\mu\text{M}$, 약 $50\mu\text{M}$ 내지 약 $75\mu\text{M}$, 또는 약 $75\mu\text{M}$ 내지 약 $100\mu\text{M}$ 이다.

[0179]

Y31 치환

[0180]

일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 31은 타이로신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 31은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 31은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 31은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 31은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 $1\mu\text{M}$, 내지 약 $1\mu\text{M}$ 내지 약 $5\mu\text{M}$, 약 $5\mu\text{M}$ 내지 약 $10\mu\text{M}$, 약 $10\mu\text{M}$ 내지 약 $15\mu\text{M}$, 약 $15\mu\text{M}$ 내지 약 $20\mu\text{M}$, 약 $20\mu\text{M}$ 내지 약 $25\mu\text{M}$, 약 $25\mu\text{M}$ 내지 약 $50\mu\text{M}$, 약 $50\mu\text{M}$ 내지 약 $75\mu\text{M}$, 또는 약 $75\mu\text{M}$ 내지 약 $100\mu\text{M}$ 이다.

[0181] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 Y31에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 Y31에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 타이로신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0182] Q33 치환

[0183] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 33은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 33은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 33은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 33은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 33은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 33은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0184] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 Q33에서 아미노산

치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 Q33에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글루타민이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0185] **M38 치환**

[0186] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 38은 메티오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 38은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp, 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 38은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 38은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 38은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 38은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 38은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0187] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 M38에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 M38에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포

함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 메티오닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0188] **V39 치환**

[0189] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 39는 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 39는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 39는 Ala, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 39는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 39는 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0190] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 V39에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 V39에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 발린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용

의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0191] **I49 치환**

[0192] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 49는 아이소류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 49는 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 49는 Ala, Gly, Val, 또는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 49는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 49는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 49는 Leu이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0193] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 I49에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 I49에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아이소류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val 또는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여

기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0194] **Y53 치환**

[0195] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 53은 타이로신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 53은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 53은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 53은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 53은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 53은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 53은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0196] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 Y53에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 Y53에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 타이로신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타

이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0197] **D60 치환**

[0198] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 60은 아스파르트산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 60은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 60은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 60은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 60은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 60은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 60은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0199] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 D60에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 D60에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파르트산이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80

폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0200] **F108 치환**

[0201] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 페닐알라닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 108은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0202] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 F108에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 F108에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 페닐알라닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약

300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0203] **S156 치환**

[0204] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 156은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0205] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 S156에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 S156에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 세린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약

1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0206] **P111 치환**

[0207] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 프롤린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Ile이다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0208] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 P111에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 P111에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 프롤린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지

약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0209] **추가적인 면역조절 폴리펩타이드**

[0210] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 면역조절 폴리펩타이드 또는 저해 면역조절 폴리펩타이드일 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 단일 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 폴리펩타이드 쇠 내에서 나란히 있다. 일부 경우에서, 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 별개의 폴리펩타이드 쇠에 있다. 일부 경우에서, 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 별개의 폴리펩타이드 쇠이며, 서로 이황화 결합된다.

[0211] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 면역조절 폴리펩타이드는 일부 경우에 T-세포 조절 폴리펩타이드이다. 일부 경우에서, T-세포 조절 폴리펩타이드는 자극(활성화) T-세포 조절 폴리펩타이드이다. 일부 경우에서, T-세포 조절 폴리펩타이드는 저해 T-세포 조절 폴리펩타이드이다. T-세포 조절 폴리펩타이드는 항체, 펩타이드 리간드, T-세포 공자극 폴리펩타이드, 사이토카인 또는 독소일 수 있다.

[0212] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 면역조절 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세포 표면 상에서 발현되는 공자극 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 항체 기반 또는 비-항체 기반 인식 모이어티이다. 항체-기반 인식 모이어티는, 예를 들어, 항체; Fab, Fv, 단일-쇄 Fv(scFv) 및 Fd 단편; 키메라 항체; 인간화된 항체; 단일-쇄 항체(scAb), 단일 도메인 항체(dAb); 단일 도메인 중쇄 항체; 단일 도메인 경쇄 항체 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 항원에 특이적 결합을 보유하는 항체의 단편을 포함한다. 적합한 비-항체 기반 인식 모이어티는, 예를 들어, 애퍼바디(affibody); 조작된 쿠니츠(Kunitz) 도메인; 모노바디(애드넥틴); 안티칼린; 앵타머; 설계된 안키린 반복 도메인(DARPin); 시스테인-풍부 폴리펩타이드의 결합 부위(예를 들어, 시스테인-풍부 노틴(knottin) 펩타이드); 아비머; 아플린 등을 포함한다. 항체-기반 또는 비-항체 기반 인식 모이어티는 에피토프-특이적 T 세포의 표면 상에서 발현된 공자극 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하며, 이러한 공자극 폴리펩타이드는 CTLA4, PD1, ICOS, OX40, CD20 및 4-1BB를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 에피토프-특이적 T 세포 표면 상에서 발현된 공자극 폴리펩타이드는 당업계에 공지되어 있다.

[0213] **다중 면역조절 도메인**

[0214] 상기 언급한 바와 같이, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 2 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하며, 2 이상의 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 하나는 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드이다.

[0215] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드의 2 이상의 복제물을 포함한다. 일부 경우에서, 2 이상의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 동일한 폴리펩타이드 쇠 상에 있다. 일부 경우에서, 2 이상의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 별개의 폴리펩타이드 쇠 상에 있다.

[0216] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 제1 면역조절 폴리펩타이드 및 적어도 제2 면역조절 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 제1 면역조절 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드이고, 제2 면역조절 폴리펩타이드는 CD80 폴리펩타이드가 아니다. 예를 들어, 일부 경우에서, 제2 면역조절 폴리펩타이드는 종양 괴사 인자(TNF) 슈퍼패밀리의 구성원; 예를 들어, FasL 폴리펩타이드, 4-1BBL 폴리펩타이드, CD40 폴리펩타이드, OX40L 폴리펩타이드, CD30L 폴리펩타이드, CD70 폴리펩타이드 등이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 면역조절 폴리펩타이드는 T-세포 공자극 폴리펩타이드이고, 면역글로불린(Ig) 슈퍼패밀리의 구성원; 예를 들어, CD7 폴리펩타이드, CD86 폴리펩타이드, ICAM 폴리펩타이드 등이다. 일부 경우에서, 제2 면역조절 폴리펩타이드는 4-1BBL, OX40L, ICOS-L, ICAM, PD-L1, FasL 및 PD-L2이다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 적합한 면역조절 폴리펩타이드는, 예를 들어, CD7, CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, MICB, HVEM, 림포톡신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4 또는 HVEM을 포함한다.

[0217] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 포함될 수 있는 추가적인 T 세포 조절 도메인(MOD)은 고전적 및 비고전적(예를 들어, FGF2, IL1, S100A4) 분비 메커니즘으로부터 생기는 모든 분비된 단백질, 및 천연 유래 유전자 암호화된 단백질 세그먼트(단일 또는 다중 막 스패(span)) 또는 번역후 변형, 예컨대 GPI 결합)에 의해 걸리는 모든 세포 표면 단백질의 엑토-도메인을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 인간 유전자 산물을 표적화하는 천연 유래 또는 합성 인간 유전자 산물(단백질), 친화도 시약(예를 들어, 항체, 항체 단편, 단일쇄 Fv, 앵타머, 나노바디)을 포함한다. 세포 표면 그리칸 또는 다른 번역후 변형(예를 들어, 황산화)을 표적화하는 임의의 천연 유래 또는 합성 친화도 시약(예를 들어, 항체, 항체 단편, 단일쇄 Fv, 앵타머, 나노바디, 렉틴 등). 예는 TNF/TNFR

패밀리의 구성원(OX40L, ICOSL, FASL, LTA, LTB TRAIL, CD153, TNFSF9, RANKL, TWEAK, TNFSF13, TNFSF13b, TNFSF14, TNFSF15, TNFSF18, CD40LG, CD70) 또는 TNF/TNFR 패밀리의 구성원과 관련된 친화도 시약; 면역글로불린 슈퍼패밀리의 구성원(VISTA, PD1, PD-L1, PD-L2, B71, B72, CTLA4, CD28, TIM3, CD4, CD8, CD19, T 세포 수용체 세, ICOS, ICOS 리간드, HHLA2, 뷰티로필린, BTLA, B7-H3, B7-H4, CD3, CD79a, CD79b, IgSF CAMS(CD2, CD58, CD48, CD150, CD229, CD244, ICAM-1 포함), 백혈구 면역글로불린 유사 수용체(LILR), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체(KIR)), 력틴 슈퍼패밀리의 구성원, 셀렉틴, 사이토카인/케모카인 및 사이토카인/케모카인 수용체, 성장 인자 및 성장 인자 수용체), 접착 분자(인테그린, 피브로넥틴, 카데린), 또는 다중-스팬 내재막 단백질, 또는 면역글로불린 슈퍼패밀리와 관련된 친화도 시약 및 열거된 유전자 산물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 추가로, 이들 유전자 산물의 활성 상동체/오솔로그는 바이러스 서열(예를 들어, CMV, EBV), 박테리아 서열, 진균 서열, 진핵 병원균(예를 들어, 주혈흡충(*Schistosoma*), 말라리아원충(*Plasmodium*), 바베시아(*Babesia*), 아이메리아(*Eimeria*), 타일레리아(*Theileria*), 톡소플라스마(*Toxoplasma*), 엔트아메바(*Entamoeba*), 리슈마니아(*Leishmania*) 및 트리파노라마(*Trypanosoma*)) 및 포유류-유래 암호 영역을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 추가로, MOD는 인간 유전자 산물을 표적화하는 소분자 약물을 포함할 수 있다.

[0218] **스캐폴드 폴리펩타이드**

[0219] T-세포 조절 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드, 또는 다른 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드를 포함한다.

[0220] 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드는 항체-기반 스캐폴드 폴리펩타이드 및 비-항체-기반 스캐폴드를 포함한다. 비-항체-기반 스캐폴드는, 예를 들어, 알부민, XTEN(연장된 재조합체) 폴리펩타이드, 트랜스페린, Fc 수용체 폴리펩타이드, 엘라스틴-유사 폴리펩타이드(예를 들어, 문헌[Hassouneh et al. (2012) *Methods Enzymol.* 502:215]; 예를 들어, (Val-Pro-Gly-X-Gly)의 펜타펩타이드 반복 단위를 포함하는 폴리펩타이드, 여기서, X는 프롤린이 아닌 임의의 아미노산임), 알부민-결합 폴리펩타이드, 실크-유사 폴리펩타이드(예를 들어, 문헌[Valluzzi et al. (2002) *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 357:165] 참조), 실크-엘라스틴-유사 폴리펩타이드(SELP; 예를 들어, 문헌[Megeed et al. (2002) *Adv Drug Deliv Rev.* 54:1075]) 등을 포함한다. 적합한 XTEN 폴리펩타이드는, 예를 들어, WO 2009/023270, WO 2010/091122, WO 2007/103515, 미국 특허 제2010/0189682호 및 미국 특허 제2009/0092582호에 개시된 것을 포함하고; 또한 문헌[Schellenberger et al. (2009) *Nat Biotechnol.* 27:1186] 참조. 적합한 알부민 폴리펩타이드는, 예를 들어, 인간 혈청 알부민을 포함한다.

[0221] 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드는 일부 경우에 반감기 연장 폴리펩타이드일 수 있다. 따라서, 일부 경우에서, 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드는 스캐폴드 폴리펩타이드가 없는 대조군 다량체 폴리펩타이드에 비해 다량체 폴리펩타이드의 생체내 반감기(예를 들어, 혈청 반감기)를 증가시킨다. 예를 들어, 일부 경우에서, 스캐폴드 폴리펩타이드는 스캐폴드 폴리펩타이드가 없는 대조군 다량체 폴리펩타이드에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 2-배, 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 25-배, 적어도 약 50-배, 적어도 약 100-배, 또는 100-배 초과만큼 다량체 폴리펩타이드의 생체내 반감기(예를 들어, 혈청 반감기)를 증가시킨다. 예로서, 일부 경우에서, Fc 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드가 없는 대조군 다량체 폴리펩타이드에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 2-배, 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 25-배, 적어도 약 50-배, 적어도 약 100-배, 또는 100-배 초과만큼 다량체 폴리펩타이드의 생체내 반감기(예를 들어, 혈청 반감기)를 증가시킨다.

[0222] **Fc 폴리펩타이드**

[0223] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc, 인간 IgG2 Fc, 인간 IgG3 Fc, 인간 IgG4 Fc 등일 수 있다. 일부 경우에서, Fc 폴리펩타이드는 도 4a 내지 도 4c에 도시된 Fc 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, Fc 영역은 도 4a에 도시된 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, Fc 영역은 도 4a에 도시된 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 N77의

치환을 포함하며; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 N77A 치환을 포함한다. 일부 경우에서, Fc 폴리펩타이드는 도 4a에 도시된 인간 IgG2 Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 4a에 도시된 인간 IgG2 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 99 내지 325에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, Fc 폴리펩타이드는 도 4a에 도시된 인간 IgG3 Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 4a에 도시된 인간 IgG3 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 19 내지 246에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, Fc 폴리펩타이드는 도 4b에 도시된 인간 IgM Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 4b에 도시된 인간 IgM Fc 폴리펩타이드의 아미노산 1 내지 276에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, Fc 폴리펩타이드는 도 4c에 도시된 인간 IgA Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 4c에 도시된 인간 IgA Fc 폴리펩타이드의 아미노산 1 내지 234에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0224] **추가적인 폴리펩타이드**

[0225] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 폴리펩타이드 쇄는 상기 기재한 것에 추가로 하나 이상의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 적합한 추가적인 폴리펩타이드는 에피토프 태그 및 친화도 도메인을 포함한다. 하나 이상의 추가적인 폴리펩타이드는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 폴리펩타이드 쇄의 C-말단에서, 또는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 폴리펩타이드 쇄 내에서 내부로 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 폴리펩타이드의 N-말단에 포함될 수 있다.

[0226] **에피토프 태그**

[0227] 적합한 에피토프 태그는 혈구응집소(HA; 예를 들어, YPYDVPDYA(서열번호 89); FLAG(예를 들어, DYKDDDDK(서열번호 90); c-myc(예를 들어, EQKLISEEDL; 서열번호 91) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0228] **친화도 도메인**

[0229] 친화도 도메인은 동정 또는 정제에 유용한 결합 상대, 예를 들어, 고체 지지체 상에 고정된 것과 상호작용할 수 있는 펩타이드 서열을 포함한다. 다중 연속적 단일 아미노산, 예컨대 히스티딘을 암호화하는 DNA 서열은 발현된 단백질에 융합될 때, 수지 칼럼, 예컨대 니켈 세파로스에 대해 고친화도 결합에 의해 재조합 단백질의 1단계 정제를 위해 사용될 수 있다. 예시적인 친화도 도메인은 His5(HHHHH)(서열번호 92), HisX6(HHHHHH)(서열번호 93), C-myc (EQKLISEEDL)(서열번호 94), Flag (DYKDDDDK)(서열번호 95), Strep 태그(WSPQFEK)(서열번호 96), 혈구응집소, 예를 들어, HA 태그(YPYDVPDYA)(서열번호 97), 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST), 티오레독신, 셀룰로스 결합 도메인, RYIRS(서열번호 98), Phe-His-His-Thr(서열번호 99), 키틴 결합 도메인, S-펩타이드, T7 펩타이드, SH2 도메인, C-말단 RNA 태그, WEAAAREACCRECCARA(서열번호 100), 금속 결합 도메인, 예를 들어, 아연 결합 도메인 또는 칼슘 결합 도메인, 예컨대 칼슘-결합 단백질로부터의 도메인, 예를 들어, 칼모듈린, 트로포닌 C, 칼시네우린 B, 마이오신 경쇄, 리커버린, S-모듈린, 비시닌, VILIP, 뉴로칼신, 히포칼신, 프레퀸, 칼트락틴, 칼파인 거대 서브유닛, S100 단백질, 파브알부민, 칼빈딘 D9K, 칼빈딘 D28K, 및 칼레티닌, 인테인, 바이오틴, 스트렙타비딘, MyoD, Id, 류신 지퍼 서열 및 말토스 결합 단백질을 포함한다.

[0230] **예시적인 다량체 폴리펩타이드**

[0231] 예시적인 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 이하에 기재하는 바와 같다.

[0232] **N19**

[0233] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 19는 아스파라긴이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 19는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 19는 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 19는 아스파라긴이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 19는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 19는 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 19는 아스파라긴이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 19는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 19는 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 19는 아스파라긴이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 19는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 19는 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0234] **N63**

[0235] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 63은 아스파라긴이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 63은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 63은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile임); 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 63은 아스파라긴이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 63은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 63은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함한다.

[0236] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b)

N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 각각 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 63은 아스파라긴이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 63은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 63은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다.

[0237] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 링커; 및 vii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 각각 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 63은 아스파라긴이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 63은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 63은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0238] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 각각 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 63은 아스파라긴이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 63은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 63은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다.

[0239] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; iv) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; v) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vi) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 각각 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 63은 아스파라긴이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 63은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 63은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0240] I67

[0241] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 67은 아이소류신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 67은 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 67은 Val, Gly 또는 Leu임)를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 67은 아이소류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 67은

Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 67은 Val, Gly 또는 Leu임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0242] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 67은 아이소류신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 67은 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 67은 Ala, Val, Gly 또는 Leu이다.

[0243] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 링커; 및 vi) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 67은 아이소류신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 67은 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 67은 Ala, Val, Gly 또는 Leu이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)_n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0244] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 67은 아이소류신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 67은 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 67은 Ala, Val, Gly 또는 Leu이다.

[0245] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 67은 아이소류신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 67은 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 67은 Ala, Val, Gly 또는 Leu이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)_n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0246] **K86**

[0247] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 86은 라이신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 86은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 86은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스

I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 86은 라이신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 86은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 86은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0248] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 86은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 86은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 86은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0249] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 링커; 및 vii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 86은 아스파라긴이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 86은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 86은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)_n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0250] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 86은 아스파라긴이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 86은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 86은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0251] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 86은 아스파라긴이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 86은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 86은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)_n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0252] Q157

- [0253] 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로서, 아미노산 157은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 157은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu인, 아미노산 서열.
- [0254] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 157은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 157은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 157은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 157은 글루타민이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 157은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 157은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다.
- [0255] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 157은 글루타민이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 157은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 157은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.
- [0256] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 링커; 및 vii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 157은 글루타민이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 157은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 157은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열 번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.
- [0257] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 157은 글루타민이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 157은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 157은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.
- [0258] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개

시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 157은 글루타민이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 157은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 157은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0259] **D158**

[0260] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2l에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 158은 아스파르트산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 158은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 158은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2l에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 158은 아스파르트산이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 158은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 158은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0261] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2l에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 158은 아스파르트산이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 158은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 158은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0262] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 vii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2l에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 158은 아스파르트산이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 158은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 158은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0263] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2l에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 158은 아스파르트산이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 158은 Gly, Ala,

Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 158은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0264] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 21에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 158은 아스파르트산이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 158은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 158은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)_n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0265] **L25**

[0266] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 25는 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 25는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 25는 Ala, Val, Gly 또는 Ile임); 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 25는 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 25는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 25는 Ala, Val, Gly 또는 Ile임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0267] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 25는 류신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 25는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 25는 Ala, Val, Gly 또는 Ile이다.

[0268] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 링커; 및 vii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 25는 아이소류신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 25는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 25는 Ala, Val, Gly 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)_n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0269] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프;

및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 25는 아이소류신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 25는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 25는 Ala, Val, Gly 또는 Ile이다.

[0270] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 25는 아이소류신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 25는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 25는 Ala, Val, Gly 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)_n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0271] **Y31**

[0272] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 31은 타이로신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 31은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 31은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 31은 타이로신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 31은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 31은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0273] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 31은 타이로신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 31은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 31은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0274] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 링커; 및 vii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 31은 타이로신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 31

은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 31은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0275] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 31은 타이로신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 31은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 31은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0276] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 31은 타이로신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 31은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 31은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0277] Q33

[0278] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 33은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 33은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 33은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 33은 글루타민이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 33은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 33은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0279] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 33은 글루타민이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 33은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 33은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0280] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프;

ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 링커; 및 vii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 33은 글루타민이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 33은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 33은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0281] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 33은 글루타민이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 33은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 33은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0282] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 33은 글루타민이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 33은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 33은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0283] **M38**

[0284] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 38은 메티오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 38은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 38은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 38은 메티오닌이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 38은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 38은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0285] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미

노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 아미노산 38은 메티오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 38은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 38은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0286] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 링커; 및 vii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 아미노산 38은 메티오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 38은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 38은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)_n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0287] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 아미노산 38은 메티오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 38은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 38은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0288] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 아미노산 38은 메티오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 38은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 38은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)_n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0289] **V39**

[0290] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 39는 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 39는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 39는 Ala, Gly, Leu 또는 Ile임); 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 39는 발린이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 39는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 39는 Ala, Gly, Leu 또는 Ile임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하

는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0291] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 아미노산 39는 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 39는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 39는 Ala, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0292] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 링커; 및 vii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 아미노산 39는 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 39는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 39는 Ala, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)_n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0293] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 아미노산 39는 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 39는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 39는 Ala, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0294] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 아미노산 39는 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 39는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 39는 Ala, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)_n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0295] **I49**

[0296] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 49는 아이소류신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 49는 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 49는 Ala, Val, Gly 또는 Leu임)를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하

는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 49는 아이소류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 49는 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 49는 Ala, Val, Gly 또는 Leu임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0297] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 49는 아이소류신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 49는 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 49는 Ala, Val, Gly 또는 Leu이다.

[0298] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 링커; 및 vii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 49는 아이소류신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 49는 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 49는 Ala, Val, Gly 또는 Leu이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS) n (서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n 은 4이다. 일부 경우에서, n 은 5이다.

[0299] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 49는 아이소류신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 49는 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 49는 Ala, Val, Gly 또는 Leu이다.

[0300] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 49는 아이소류신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 49는 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 49는 Ala, Val, Gly 또는 Leu이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS) n (서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n 은 4이다. 일부 경우에서, n 은 5이다.

[0301] Y53

[0302] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는,

제1 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 53은 타이로신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 53은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 53은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 53은 타이로신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 53은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 53은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0303] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 53은 타이로신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 53은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 53은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0304] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 링커; 및 vii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 53은 타이로신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 53은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 53은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0305] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 53은 타이로신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 53은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 53은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0306] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 53은 타이로신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 53은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 53은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열번호 73)

서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0307]

D60

[0308]

일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 60은 아스파르트산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 60은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 60은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 60은 아스파르트산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 60은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 60은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0309]

일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 60은 아스파르트산이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 60은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 60은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0310]

일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 링커; 및 vii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 60은 아스파르트산이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 60은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 60은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0311]

일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 60은 아스파르트산이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 60은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 60은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0312]

일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링

커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 60은 아스파르트산이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 60은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 60은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)_n(서열 번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0313] **F108**

[0314] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 108은 페닐알라닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 108은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 108은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 108은 페닐알라닌이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 108은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 108은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0315] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 108은 페닐알라닌이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 108은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 108은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0316] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 링커; 및 vii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 108은 글루타민이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 108은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 108은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)_n(서열 번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0317] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산

서열을 포함하며, 아미노산 108은 글루타민이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 108은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 108은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0318] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 108은 글루타민이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 108은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 108은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0319] **D111**

[0320] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 111은 프롤린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 111은 프롤린이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 111은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0321] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 111은 프롤린이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp, 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0322] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 링커; 및 vii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 111은 프롤린이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp, 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은

5이다.

[0323] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 111은 프롤린이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp, 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0324] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 111은 프롤린이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp, 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열 번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0325] **S156**

[0326] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 156은 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 156은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 156은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 CD80 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 111은 프롤린이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며, 예를 들어, 아미노산 111은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0327] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 111은 프롤린이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp, 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0328] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 링커; 및 vii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는, 제1

폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 111은 프롤린이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp, 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열 번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0329] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 111은 프롤린이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp, 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다.

[0330] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 CD80 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 CD80 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 CD80 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 111은 프롤린이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp, 또는 Glu이고, 예를 들어, 아미노산 111은 Ala, Val, Gly, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에서, 링커는 (GSSSS)n(서열 번호 73) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에서, n은 4이다. 일부 경우에서, n은 5이다.

[0331] **핵산**

[0332] 본 개시내용은 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 CD80 융합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다.

[0333] 본 개시내용은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 개개 폴리펩타이드 쇠는 별개의 핵산에서 암호화된다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 모든 폴리펩타이드 쇠는 단일 핵산에서 암호화된다. 일부 경우에서, 제1 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고; 그리고 제2 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 단일 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 및 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0334] **다량체 폴리펩타이드의 개개 폴리펩타이드 쇠를 암호화하는 별개의 핵산**

[0335] 본 개시내용은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 상기 언급한 바와 같이, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 개개 폴리펩타이드 쇠는 별개의 핵산에서 암호화된다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 별개의 폴리펩타이드 쇠를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소, 예를 들어, 프로모터, 예컨대 진핵 세포에서 기능성인 프로모터에 작동가능하게 연결되며, 프로모터는 구성적 프로모터 또는 유도성 프로모터일 수 있다.

[0336] 본 개시내용은 제1 핵산 및 제2 핵산을 제공하며, 제1 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩

타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 제1 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); b) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 c) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드)를 포함하며; 그리고 제2 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 b) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 적합한 T-세포 에피토프, MHC 폴리펩타이드, 면역조절 폴리펩타이드 및 Ig Fc 폴리펩타이드는 상기 기재한 바와 같다. 일부 경우에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에서, 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터이다. 일부 경우에서, 핵산은 별개의 발현 벡터에서 제공된다.

[0337] 본 개시내용은 제1 핵산 및 제2 핵산을 제공하며, 제1 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하며, 제1 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); 및 b) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 제2 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하며, 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는); b) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 c) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 적합한 T-세포 에피토프, MHC 폴리펩타이드, 면역조절 폴리펩타이드 및 Ig Fc 폴리펩타이드는 상기 기재한 바와 같다. 일부 경우에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에서, 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터이다. 일부 경우에서, 핵산은 별개의 발현 벡터에서 제공된다.

[0338] **다량체 폴리펩타이드에 존재하는 2 이상의 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산**

[0339] 본 개시내용은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 적어도 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 제1, 제2 및 제3 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 핵산은 제1, 제2 및 제3 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 단백질 분해로 절단 가능한 링커를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 내부 리보솜 유입 부위(IRES)를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 리보솜 스킵핑 신호(또는 시스-작용성 가수분해효소 요소, CHYSEL)를 포함한다. 핵산의 예를 이하에 기재하며, 여기서 단백질 분해로 절단 가능한 링커는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 제공되고; 임의의 이들 실시형태에서, IRES 또는 리보솜 스킵핑 신호는 단백질 분해로 절단 가능한 링커를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 대신에 사용될 수 있다.

[0340] 일부 경우에서, 제1 핵산(예를 들어, 재조합 발현 벡터, mRNA, 바이러스 RNA 등)은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고; 그리고 제2 핵산(예를 들어, 재조합 발현 벡터, mRNA, 바이러스 RNA 등)은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열, 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 제2 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소, 예를 들어, 프로모터, 예컨대 진핵 세포에서 기능성인 프로모터에 각각 작동 가능하게 연결되며, 프로모터는 구성적 프로모터 또는 유도성 프로모터일 수 있다.

[0341] 본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하며, 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); b) 제1 MHC 폴리펩타이드; c) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는); d) 단백질 분해로 절단 가능한 링커; e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 f) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하며, 여기서 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 제1 리더 펩타이드; b) 에피토프; c) 제1 MHC 폴리펩타이드; d) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는); e) 단백질 분해로

절단 가능한 링커; f) 제2 리더 펩타이드; g) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 h) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하며, 여기서 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프; b) 제1 MHC 폴리펩타이드; c) 단백질 분해로 절단 가능한 링커; d) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는); e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 f) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, 제1 리더 펩타이드 및 제2 리더 펩타이드는 β 2-M 리더 펩타이드이다. 일부 경우에서, 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에서, 전사 제어 요소는 진행 세포에서 기능성인 프로모터이다.

[0342] 적합한 MHC 폴리펩타이드는 상기 기재한 바와 같다. 일부 경우에서, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이며; 그리고 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에서, β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드는 서열번호 52에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성, 또는 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-K 또는 HLA-L 중쇄이다. 일부 경우에서, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 서열번호 49에 제시된 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 365에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 서열번호 50에 제시된 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 362에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 서열번호 51에 제시된 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 366에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 알파쇄 폴리펩타이드이고; 그리고 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 베타쇄 폴리펩타이드이다.

[0343] 적합한 Fc 폴리펩타이드는 상기 기재한 바와 같다. 일부 경우에서, Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드, IgG2 Fc 폴리펩타이드, IgG3 Fc 폴리펩타이드, IgG4 Fc 폴리펩타이드, IgA Fc 폴리펩타이드, 또는 IgM Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에서, Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4a 내지 도 4c에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0344] 적합한 면역조절 폴리펩타이드는 상기 기재한 바와 같다.

[0345] 적합한 단백질 분해로 절단 가능한 링커는 상기 기재되어 있다. 일부 경우에서, 단백질 분해로 절단 가능한 링커는: a) LEVLFQGP(서열번호 78); b) ENLYTQS(서열번호 79); c) DDDDK(서열번호 101); d) LVPR(서열번호 80); 및 e) GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP(서열번호 81)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 단백질 분해로 절단 가능한 링커는 a) LEVLFQGP(서열번호 78); b) ENLYTQS(서열번호 79); c) 퓨린 절단 부위; d) LVPR(서열번호 80); e) GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP(서열번호 81); f) GSGEGRGSLLTCDGVEENPGP(서열번호 82); g) GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP(서열번호 83); 및 h) GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP(서열번호 84)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0346] 일부 경우에서, 제1 Cys과 제2 Cys 잔기가 링커와 제2 MHC 폴리펩타이드 사이의 이황화 결합을 제공하도록 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 포함하고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하기 위한 아미노산 치환을 포함한다. 일부 경우에서, 제1 Cys 잔기와 제2 Cys 잔기가 제1 MHC 폴리펩타이드와 제2 MHC 폴리펩타이드 사이의 이황화 결합을 제공하도록 제1 MHC 폴리펩타이드는 제1 Cys 잔기를 제공하기 위한 아미노산 치환을 포함하고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하기 위한 아미노산 치환을 포함한다.

[0347] 재조합 발현 벡터

[0348] 본 개시내용은 본 개시내용의 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다. 일부 경우에서, 재조합 발현 벡터는 비-바이러스 벡터이다. 일부 실시형태에서, 재조합 발현 벡터는 바이러스 작제물, 예를 들어, 재조합 아데노-관련 바이러스 작제물(예를 들어, 미국 특허 제7,078,387호 참조), 재조합 아데노바이러스 작제물, 재조합 렌티바이러스 작제물, 재조합 레트로바이러스 작제물, 비통합 바이러스 벡터 등이다.

[0349] 적합한 발현 벡터는 바이러스 벡터(예를 들어, 백시니아 바이러스; 폴리오바이러스; 아데노바이러스(예를 들어, 문헌[Li et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 35:2543 2549, 1994; Borrás et al., Gene Ther 6:515 524, 1999; Li and Davidson, PNAS 92:7700 7704, 1995; Sakamoto et al., Hum Gene Ther 5:1088 1097, 1999]; WO 94/12649, WO 93/03769; WO 93/19191; WO 94/28938; WO 95/11984 및 WO 95/00655); 아데노-관련 바이러스(예를 들어, 문헌[Ali et al., Hum Gene Ther 9:81 86, 1998, Flannery et al., PNAS 94:6916 6921, 1997; Bennett

et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 38:2857-2863, 1997; Jomary et al., Gene Ther 4:683-690, 1997, Rolling et al., Hum Gene Ther 10:641-648, 1999; Ali et al., Hum Mol Genet 5:591-594, 1996]; Srivastava WO 93/09239, 문헌[Samulski et al., J. Vir. (1989) 63:3822-3828; Mendelson et al., Virol. (1988) 166:154-165; 및 Flotte et al., PNAS (1993) 90:10613-10617]; SV40; 단순포진 바이러스; 인간 면역결핍 바이러스(예를 들어, 문헌[Miyoshi et al., PNAS 94:10319-23, 1997; Takahashi et al., J Virol 73:7812-7816, 1999] 참조)에 기반한 바이러스 벡터; 레트로바이러스 벡터(예를 들어, 뮤린 백혈병 바이러스, 비장 괴사 바이러스, 및 레트로바이러스, 예컨대 라우스 육종 바이러스, 하비 육종 바이러스, 조류백혈증 바이러스, 렌티바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 골수증식성 육종 바이러스, 및 유전 종양 바이러스로부터 유래된 벡터) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0350] 수많은 적합한 발현 벡터는 당업자에게 공지되어 있고, 다수는 상업적으로 입수 가능하다. 다음의 벡터는, 예로서, 진핵 숙주 세포에 대해 제공된다: pXT1, pSG5(스트라타젠(Stratagene)), pSVK3, pBPV, pMSG 및 pSVLSV40(파마시아(Pharmacia)). 그러나, 숙주 세포에 적합하다면, 임의의 다른 벡터가 사용될 수 있다.

[0351] 이용되는 숙주/벡터 시스템에 따라서, 임의의 다수의 적합한 전사 및 번역 제어 요소(구성적 및 유도성 프로모터, 전사 인핸서 요소, 전사 종결자 등)가 발현 벡터에서 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Bitter et al. (1987) *Methods in Enzymology*, 153:516-544] 참조).

[0352] 일부 실시형태에서, DNA-표적화 RNA 및/또는 부위 지정 변형 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제어 요소, 예를 들어, 전사 제어 요소, 예컨대 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 전사 제어 요소는 진핵 세포, 예를 들어, 포유류 세포; 또는 원핵 세포(예를 들어, 박테리아 또는 고세균 세포) 중 하나에서 기능성일 수 있다. 일부 실시형태에서, DNA-표적화 RNA 및/또는 부위-지정 변형 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 원핵과 진핵 세포 둘 다에서 DNA-표적화 RNA 및/또는 부위-지정 변형 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열의 발현을 허용하는 다중 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다.

[0353] 적합한 진핵 프로모터(진핵 세포에서 기능성인 프로모터)의 비제한적 예는 거대세포바이러스(CMV) 급초기, 단순포진 바이러스(HSV) 티미딘 키나제, 초기 및 후기 SV40, 레트로바이러스로부터의 긴 말단 반복부(LTR), 및 마우스 메탈로티오네인-I로부터의 진핵 프로모터를 포함한다. 적절한 벡터 및 프로모터의 선택은 당업자의 수준 내에서 용이하다. 발현 벡터는 또한 번역 개시 및 전사 종결자를 위한 리보솜 결합 부위를 함유할 수 있다. 발현 벡터는 발현을 증식시키기 위한 적절한 서열을 포함할 수 있다.

[0354] **유전자 변형된다 숙주 세포**

[0355] 본 개시내용은 유전자 변형된 숙주 세포를 제공하며, 여기서 숙주 세포는 본 개시내용의 핵산에 의해 유전자 변형된다.

[0356] 적합한 숙주 세포는 진핵 세포, 예컨대, 효모 세포, 곤충 세포 및 포유류 세포를 포함한다. 일부 경우에서, 숙주 세포는 포유류 세포주의 세포이다. 적합한 포유류 세포주는 인간 세포주, 비인간 영장류 세포주, 설치류(예를 들어, 마우스, 래트) 세포주 등을 포함한다. 적합한 포유류 세포주는 HeLa 세포(예를 들어, 미국 미생물 보존센터(American Type Culture Collection: ATCC) No. CCL-2), CHO 세포(예를 들어, ATCC 번호 CRL9618, CCL61, CRL9096), 293 세포(예를 들어, ATCC 번호 CRL-1573), Vero 세포, NIH 3T3 세포(예를 들어, ATCC 번호 CRL-1658), Huh-7 세포, BHK 세포(예를 들어, ATCC 번호 CCL10), PC12 세포(ATCC 번호 CRL1721), COS 세포, COS-7 세포(ATCC 번호 CRL1651), RAT1 세포, 마우스 L 세포(ATCC 세포 CCLI.3), 인간 배아 신장(HEK) 세포(ATCC 번호 CRL1573), HLHepG2 세포 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0357] 일부 경우에서, 숙주 세포는 내인성 MHC β 2-M을 합성하지 않도록 유전자 변형된 포유류 세포이다.

[0358] **다량체 폴리펩타이드를 생산하는 방법**

[0359] 본 개시내용은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 생산하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 일반적으로 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 재조합 발현 벡터에 의해 유전자 변형된 숙주 세포를 배양 배지에서 배양시키는 단계; 및 유전자 변형된 숙주 세포 및/또는 배양 배지로부터 다량체 폴리펩타이드를 분리시키는 단계를 수반한다. 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 재조합 발현 벡터에 의해 유전자 변형된 숙주 세포는 또한 "발현 숙주"로서 지칭된다. 상기 언급한 바와 같이, 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 개개 폴리펩타이드 체는 별개의 재조합 발현 벡터에서 암호화된다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 모든 폴리펩타이드 체는 단일 재조합 발현 벡터

에서 암호화된다.

- [0360] 발현 숙주 세포(예를 들어, 발현 숙주 세포의 용해물로부터의) 발현 숙주 세포 및/또는 숙주 세포가 배양되는 배양 배지로부터 다량체 폴리펩타이드의 단리는 단백질 정제의 표준 방법을 이용하여 수행될 수 있다.
- [0361] 예를 들어, 용해물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 배제 크로마토그래피, 겔전기영동, 친화도 크로마토그래피 또는 다른 정제 기법을 이용하여 정제된 발현 숙주 및 용해물로 제조될 수 있다. 대안적으로, 다량체 폴리펩타이드가 발현 숙주 세포로부터 배양 배지 내로 분리되는 경우, 다량체 폴리펩타이드는 HPLC, 배제 크로마토그래피, 겔 전기영동, 친화도 크로마토그래피 또는 다른 정제 기법을 이용하여 배양 배지로부터 정제될 수 있다. 일부 경우에서, 사용되는 조성물은 생성물의 제조 및 그의 정제 방법과 관련된 오염물질에 관해 적어도 80중량%의 원하는 생성물, 적어도 약 85중량%, 적어도 약 95중량% 또는 적어도 약 99.5중량%를 포함한다. 백분율은 총 단백질을 기준으로 할 수 있다.
- [0362] 일부 경우에서, 예를 들어, 다량체 폴리펩타이드가 친화도 태그를 포함하는 경우, 다량체 폴리펩타이드는 친화도 태그의 고정된 결합 상대를 이용하여 정제될 수 있다.
- [0363] **조성물**
- [0364] 본 개시내용은 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 포함하는, 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는, 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0365] **다량체 폴리펩타이드를 포함하는 조성물**
- [0366] 본 개시내용의 조성물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 추가로: 염, 예를 들어, NaCl, MgCl₂, KCl, MgSO₄, 등; 완충제, 예를 들어, 트리스 완충제, N-(2-하이드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄설푼산)(HEPES), 2-(N-몰폴리노)에탄설푼산(MES), 2-(N-몰폴리노)에탄설푼산 나트륨염(MES), 3-(N-몰폴리노)프로판설푼산(MOPS), N-트리스[하이드록시메틸]메틸-3-아미노프로판설푼산(TAPS) 등; 가용화제; 세정제, 예를 들어, 비이온성 세정제, 예컨대 트윈-20 등; 프로테아제 저해제; 글리세롤 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0367] 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있으며, 이 중 다수는 당업계에 공지되어 있고 본 명세서에서 상세하게 논의할 필요가 없다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는, 예를 들어, 문헌["Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 19th Ed. (1995), 또는 최종판, Mack Publishing Co; A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc]을 포함하는 다양한 간행물에 충분히 기재되어 있다.
- [0368] 약제학적 조성물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 대상 약제학적 조성물은 대상체에 대한 투여에 적합할 것이며, 예를 들어, 멸균일 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대상 약제학적 조성물은 인간 대상체에 대한 투여에 적합할 것이며, 예를 들어, 조성물은 멸균이며 검출 가능한 발열원 및/또는 다른 독소가 없다.
- [0369] 단백질 조성물은 다른 성분, 예컨대 약제학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 사카린나트륨, 톨캠, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스, 마그네슘, 탄산염 등을 포함할 수 있다. 조성물은 생리적 조건에 근접하게 하는데 필요한 약제학적으로 허용 가능한 보조 물질, 예컨대 pH 조절 및 완충제, 독성 조절제 등, 예를 들어, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 락트산나트륨, 염산, 황산염, 용매화물(예를 들어, 혼합된 이온성염, 물, 유기물), 수화물(예를 들어, 물) 등을 함유할 수 있다.
- [0370] 예를 들어, 조성물은 수용액, 분말 형태, 과립, 정제, 알약, 좌약, 캡슐, 현탁액, 스프레이 등을 포함할 수 있다. 조성물은 이하에 기재되는 다양한 투여 경로에 따라 제형화될 수 있다.
- [0371] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 조직 내로 직접 주사 가능한 경우(예를 들어, 피하로, 복강내, 근육내 및/또는 정맥내), 제형은 바로 사용 가능한 투약 형태로서, 또는 비수성 형태(예를 들어, 재구성 가능한 저장-안정성 분말) 또는 수성 형태, 예컨대 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제로 구성된 액체로서 제공될 수 있

다. 단백질-함유 제형은 또한 투여 후 대상 단백질의 혈청 반감기를 향상시키기 위해 제공될 수 있다. 예를 들어, 단백질은 리포솜 제형에서 제공될 수 있고, 콜로이드 또는 혈청 반감기를 연장시키기 위한 다른 통상적인 기법으로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Szoka et al. 1980 *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 9:467], 미국 특허 제4,235,871호, 제4,501,728호 및 제4,837,028호에 기재된 리포솜을 제조하기 위한 다양한 방법이 이용 가능하다. 제제는 또한 제어 방출 또는 서방출 형태로 제공될 수 있다.

[0372] 비경구 투여에 적합한 제형의 다른 예는 등장성 멸균 주사 용액, 항산화제, 제균제, 및 의도된 수용자의 혈액과 등장성인 제형을 제공하는 용질, 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정제 및 보존제를 포함한다. 예를 들어, 대상 약제학적 조성물은 용기, 예를 들어, 멸균 용기, 예컨대 주사기에 제공될 수 있다. 제형은 단일 용량 또는 다회 용량 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알에 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 부형제, 예를 들어, 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조(동결건조) 조건에서 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0373] 제형 내 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 농도는 크게 다를 수 있고(예를 들어, 약 0.1중량% 미만으로부터, 보통 또는 적어도 약 2중량%에서 20% 내지 50% 이상만큼 많이) 보통 유체 용적, 점성도 및 선택된 특정 투여 방식 및 환자의 필요에 따르는 환자 기반 인자일 것이다.

[0374] 본 개시내용은 본 개시내용의 조성물, 예를 들어, 액체 조성물을 포함하는 용기를 제공한다. 용기는, 예를 들어, 주사기, 앰플 등일 수 있다. 일부 경우에서, 용기는 멸균이다. 일부 경우에서, 용기와 조성물 둘 다 멸균이다.

[0375] 본 개시내용은 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물은 a) 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드; 및 b) 다량체 폴리펩타이드에 대해 상기 기재한 바와 같은 부형제를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 부형제는 약제학적으로 허용 가능한 부형제이다.

[0376] **핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 조성물**

[0377] 본 개시내용은 조성물, 예를 들어, 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는, 약제학적 조성물을 제공한다. 매우 다양한 약제학적으로 허용 가능한 부형제가 당업계에 공지되어 있으며, 본 명세서에서 상세하게 논의할 필요는 없다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는, 예를 들어, 문헌[A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H. C. Ansel et al., eds 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc]을 포함하는 다양한 간행물에 다양하게 기재되었다.

[0378] 본 개시내용의 조성물은 a) 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터; 및 b) 완충제, 계면활성제, 항산화제, 친수성 중합체, 텍스트린, 킬레이트제, 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정제, 제균제, 습윤제 및 보존제 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 적합한 완충제는 (예컨대 N,N-비스(2-하이드록시에틸)-2-아미노에탄설향산(BES), 비스(2-하이드록시에틸)아미노-트리스(하이드록시메틸)메탄 (BIS-트리스), N-(2-하이드록시에틸)피페라진-N'3-프로판설향산(EPPS 또는 HEPPS), 글리실글리신, N-2-하이드록시에틸피페라진-N'-2-에탄설향산(HEPES), 3-(N-몰폴리노)프로판설향산(MOPS), 피페라진-N,N'-비스(2-에탄-설향산)(PIPES), 중탄산나트륨, 3-(N-트리스(하이드록시메틸)-메틸-아미노)-2-하이드록시-프로판설향산) TAPSO, (N-트리스(하이드록시메틸)메틸-2-아미노에탄설향산(TES), N-트리스(하이드록시메틸)메틸-글리신(트리신), 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄(트리신) 등)을 포함하지만, 이들로는 제한되지 않는다. 적합한 염은, 예를 들어, NaCl, MgCl₂, KCl, MgSO₄ 등을 포함한다.

[0379] 본 개시내용의 약제학적 제형은 약 0.001% 내지 약 90%(w/w)의 양으로 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함할 수 있다. 제형의 설명에서, 이하의 "대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터"는 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대상 제형은 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함한다.

[0380] 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터는 다른 화합물 또는 화합물의 혼합물과 혼합, 캡슐화, 접합 또는 달리 결합될 수 있고; 이러한 화합물은, 예를 들어 리포솜 또는 수용체 표적화 분자를 포함할 수 있다. 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터는 섭취, 분포 및/또는 흡수를 돕는 1종 이상의 성분과 제형에서 조합될 수 있다.

[0381] 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터 조성물은 임의의 다수의 가능한 투약 형태, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 정제, 캡슐, 젤 캡슐, 액체 시럽, 연질젤, 좌약 및 관장제로 제형화될 수 있다. 대상 핵산 또는 재조합

발현 벡터 조성물은 또한 수성, 비수성 또는 혼합 배지에서 현탁액으로서 제형화될 수 있다. 수성 현탁액은, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로오스나트륨, 솔비톨 및/또는 덱스트란을 포함하는 현탁액의 점성도를 증가시키는 물질을 추가로 함유할 수 있다. 현탁액은 또한 안정제를 함유할 수 있다.

[0382] 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 제형은 리포솜 제형일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "리포솜"은 구형 이중층 또는 이중층들에 배열된 양친매성 지질로 구성된 소수포를 의미한다. 리포솜은 전달될 조성물을 함유하는 친유성 물질 및 수성 내부로부터 형성된 막을 갖는 단일층 또는 다층 소수포이다. 양이온성 리포솜은 음으로 하전된 DNA 분자와 상호작용하여 안정한 복합체를 형성할 수 있는 양으로 하전된 리포솜이다. pH 민감성 또는 음으로 하전된 리포솜은 그것과의 복합체보다는 DNA를 붙잡는 것으로 여겨진다. 양이온성 리포솜과 비양이온성 리포솜은 둘 다 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 전달하기 위해 사용될 수 있다.

[0383] 리포솜은 또한 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 리포솜 내로 혼입될 때 전문화된 지질이 없는 리포솜에 비해 향상된 순환 수명을 초래하는 1종 이상의 전문화된 지질을 포함하는 리포솜을 지칭하는 용어인 "입체적으로 안정화된" 리포솜을 포함한다. 입체적으로 안정화된 리포솜의 예는 리포솜의 소수포-형성 지질 부분이 1종 이상의 당지질을 포함하거나 또는 1종 이상의 친수성 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티에 의해 유도체화된다. 리포솜 및 그들의 용도는 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다.

[0384] 본 개시내용의 제형 및 조성물은 또한 계면활성제를 포함할 수 있다. 약물 제품, 제형 중의 그리고 에멀전 중의 계면활성제의 용도는 당업계에 잘 공지되어 있다. 계면활성제 및 그들의 용도는 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다.

[0385] 일 실시형태에서, 핵산의 효율적인 전달을 달성하기 위한 다양한 침투 향상제가 포함된다. 세포막을 가로지르는 비친수성 약물의 확산을 돕는 것에 추가로, 침투 향상제는 또한 친유성 약물의 투과성을 향상시킨다. 침투 인핸서는 5가지 넓은 범주, 즉, 계면활성제, 지방산, 담즙염, 킬레이트제, 및 비킬레이트 비계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다. 침투 향상제 및 그들의 용도는 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다.

[0386] 경구 투여를 위한 조성물 및 제형은 분말 또는 과립, 마이크로미립자, 나노미립자, 현탁액 또는 수 중 또는 비수성 배지 중의 용액, 캡슐, 껍질 캡슐, 사체, 정제 또는 미니정제를 포함한다. 증점제, 향미제, 희석제, 유화제, 분산 보조제 또는 결합제가 바람직할 수 있다. 적합한 경구 제형은 대상 안티센스 핵산이 1종 이상의 향상제 계면활성제 및 킬레이터와 함께 투여되는 것을 포함한다. 적합한 계면활성제는, 지방산 및/또는 에스터 또는 이들의 염, 담즙산 및/또는 이들의 염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 담즙산/염 및 지방산 및 그들의 용도는 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다. 또한 침투 향상제, 예를 들어, 지방산/담즙산/염과 조합한 염의 조합물이 적합하다. 예시적인 적합한 조합은 라우르산, 카프르산 및 UDCA의 나트륨염이다. 추가 침투 향상제는 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에터 및 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에터를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 침투 향상제는 또한 프로필렌 글리콜, 다이메틸설폭사이드, 트라이에타노이아민, N,N-다이메틸아세트아마이드, N,N-다이메틸폼아마이드, 2-피롤리돈 및 이들의 유도체, 테트라하이드로프루피릴 알코올 및 아존(AZONE)(상표명)을 포함한다.

[0387] T 세포 활성을 조절하는 방법

[0388] 본 개시내용은 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 T 세포를 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, T 세포를 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절한다. 일부 경우에서, 접촉시키는 단계는 시험관내에서 일어난다. 일부 경우에서, 접촉시키는 단계는 생체내에서 일어난다. 일부 경우에서, 접촉시키는 단계는 생체외에서 일어난다.

[0389] 일부 경우에서, 예를 들어, 표적 T 세포가 $CD8^+$ T 세포인 경우, 다량체 폴리펩타이드는 클래스 I MHC 폴리펩타이드(예를 들어, $\beta 2$ -미크로globulin 및 클래스 I MHC 중쇄)를 포함한다. 일부 경우에서, 예를 들어, 표적 T 세포가 $CD4^+$ T 세포인 경우, 다량체 폴리펩타이드는 클래스 II MHC 폴리펩타이드(예를 들어, 클래스 II MHC α 쇠; 클래스 II MHC β 쇠)를 포함한다.

[0390] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 활성화 폴리펩타이드인 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우, T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시킨다. 일부 예에서, 에피토프-

특이적 T 세포는 암 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 암 세포에 대한 T 세포의 세포독성 활성을 증가시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 암 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 수를 증가시킨다.

[0391] 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스 감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 바이러스 감염 세포에 대한 T 세포의 세포독성 활성을 증가시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스-감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 수를 증가시킨다.

[0392] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 저해성 폴리펩타이드인 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우, T 세포를 다량체와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포를 저해시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 자기 항원에 존재하는 에피토프에 특이적인 자기-반응성 T 세포이고, 접촉시키는 단계는 자기-반응성 세포의 수를 감소시킨다.

[0393] 치료 방법

[0394] 본 발명은 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 데 효과적인 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 한 가지 이상의 핵산의 양을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 제조함 발현 벡터를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 mRNA 분자를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에서, 본 개시내용의 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함한다.

[0395] 본 개시내용은 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산(예를 들어, 발현 벡터; mRNA 등)을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 다량체 폴리펩타이드는 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절한다. 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 것은 개체에서 질환 또는 장애를 치료할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 치료가 필요한 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0396] 일부 경우에서, 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, 다량체 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시킨다. 일부 경우에서, 에피토프는 암-관련 에피토프이며, 다량체 폴리펩타이드는 암 관련 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 증가시킨다.

[0397] 본 개시내용은 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산(예를 들어, 발현 벡터; mRNA 등)을 투여하는 단계를 포함하되, 다량체 폴리펩타이드는 암 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고, 다량체 폴리펩타이드는 자극 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 암 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 암 세포 수를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 암 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여 전에, 또는 다량체 폴리펩타이드가 있는 투여의 부재 하에서 개체에서의 암 세포 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 암 세포 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에서, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 암 세포수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 암 세포 수를 검출 가능하지 않은 수준으로 감소시키는 양이다. 일부 경우에서, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 암 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 종양 덩어리를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 종양 덩어리의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여 전에, 또는 다량체

폴리펩타이드가 있는 투여의 부재 하에서 개체에서의 종양 덩어리(또는 종양 용적)에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 종양 덩어리(또는 종양 용적)를 감소시키는 양이다. 일부 경우에서, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 암 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체의 생존 시간을 증가시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에서, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 생존 시간의 증가가 필요한 개체에 대해 1회 이상의 용량이 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여가 없는 개체의 예상되는 생존 시간에 비해 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 3개월 내지 6개월, 6개월 내지 1년, 1년 내지 2년, 2년 내지 5년, 5년 내지 10년 또는 10년 초과만큼 개체의 생존 시간을 증가시키는 양이다.

[0398] 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스 감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 바이러스 감염 세포에 대한 T 세포의 세포 독성 활성을 증가시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스-감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 수를 증가시킨다.

[0399] 본 개시내용은 개체에서 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산을 투여하는 단계를 포함하되, 다량체 폴리펩타이드는 바이러스 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고, 다량체 폴리펩타이드는 자극 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 바이러스 감염된 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 바이러스 감염된 세포 수를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 바이러스 감염된 세포수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여 전에, 또는 다량체 폴리펩타이드가 있는 투여의 부재 하에서 개체에서의 바이러스 감염된 세포 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 바이러스 감염된 세포 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에서, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 바이러스 감염된 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 바이러스 감염된 세포 수를 검출 가능하지 않은 수준으로 감소시키는 양이다.

[0400] 따라서, 본 개시내용은 개체에서 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산을 투여하는 단계를 포함하되, 다량체 폴리펩타이드는 병원균-관련 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고, 다량체 폴리펩타이드는 자극 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 병원균 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 병원균 수를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에서, 본 개시내용의 "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 병원균 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여 전에, 또는 다량체 폴리펩타이드가 있는 투여의 부재 하에서 개체에서의 병원균 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 병원균 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에서, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 바이러스 병원균 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 병원균 수를 검출 가능하지 않은 수준으로 감소시키는 양이다. 병원균은 바이러스, 박테리아, 원생동물 등을 포함한다.

[0401] 일부 경우에서, 면역조절 폴리펩타이드는 저해성 폴리펩타이드이며, 다량체 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 저해한다. 일부 경우에서, 에피토프는 자기-에피토프이며, 다량체 폴리펩타이드는 선택적으로 자기-에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 저해한다.

[0402] 본 개시내용은 개체에서 자가면역 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산을 투여하는 단계를 포함하되, 다량체 폴리펩타이드는 자기 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고, 다량체 폴리펩타이드는 저해 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에서, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 세포수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여 전에, 또는 다량체 폴리펩타이드가 있는 투여의 부재 하에서 개체에서의 세포 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적

어도 90% 또는 적어도 95%만큼 자기 반응성 T-세포 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에서, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 Th2 사이토카인 생성의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 Th2 사이토카인 생성을 감소시키는 양이다. 일부 경우에서, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 자가면역 질환과 관련된 하나 이상의 증상의 개선이 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 자가면역 질환과 관련된 하나 이상의 증상을 개선시키는 양이다.

[0403] 상기 언급한 바와 같이, 일부 경우에서, 대상 치료를 수행함에 있어서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 폴리펩타이드 그 자체로서 치료가 필요한 개체에게 투여된다. 다른 예에서, 대상 치료 방법을 수행함에 있어서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산은 치료가 필요한 개체에게 투여 중이다. 따라서, 다른 예에서, 본 개시내용의 한 가지 이상의 핵산, 예를 들어, 본 개시내용의 하나 이상의 재조합 발현 벡터는 이것이 필요한 개체에게 투여된다.

[0404] 제형

[0405] 적합한 제형은 상기 기재되어 있으며, 여기서 적합한 제형은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에서, 적합한 제형은 a) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에서, 적합한 제형은 a) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하며; 일부 예에서, 핵산은 mRNA이다. 일부 경우에서, 적합한 제형은 a) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산; b) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 핵산; 및 c) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에서, 적합한 제형은 a) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 재조합 발현 벡터; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에서, 적합한 제형은 a) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 재조합 발현 벡터; b) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 재조합 발현 벡터; 및 c) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

[0406] 적합한 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 상기 기재되어 있다.

[0407] 투약량

[0408] 적합한 투약량은 다양한 임상 인자에 기반하여 담당 의사 또는 다른 자격있는 의료인에 의해 결정될 수 있다. 의학 분야에 잘 공지되어 있는 바와 같이, 임의의 한 명의 환자에 대한 투약량은 환자의 크기, 신체 표면적, 연령, 투여될 특정 폴리펩타이드 또는 핵산, 환자의 성별, 시간 투여 경로, 일반적 건강상태 및 동시에 투여 중인 다른 약물을 포함하는 다수의 인자에 의존한다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 1 ng/kg 체중 내지 20mg/kg 체중/용량, 예를 들어, 0.1mg/kg 체중 내지 10mg/kg 체중, 예를 들어, 0.5mg/kg 체중 내지 5mg/kg 체중의 양으로 투여될 수 있지만; 그러나, 특히 앞서 언급한 인자를 고려하여 이 범위 미만의 또는 초과 용량이 생각된다. 요법이 연속 주입이라면, 이는 또한 1 μ g 내지 10mg/체중 킬로그램/분의 범위일 수 있다.

[0409] 일부 경우에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 적합한 용량은 0.01 μ g 내지 100g/체중 kg, 0.1 μ g 내지 10g/체중 kg, 1 μ g 내지 1g/체중 kg, 10 μ g 내지 100mg/체중 kg, 100 μ g 내지 10mg/체중 kg, 또는 100 μ g 내지 1mg/체중 kg이다. 당업자는 체액 또는 조직 내 투여된 제제의 측정된 체류 시간 및 농도에 기반하여 투약에 대한 반복 속도를 용이하게 추정할 수 있다. 성공적인 치료 후에, 환자는 질환 상태의 재발을 방지하기 위한 유지 요법을 받는 것이 바람직할 수 있되, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 0.01 μ g 내지 100g/체중 kg, 0.1 μ g 내지 10g/체중 kg, 1 μ g 내지 1g/체중 kg, 10 μ g 내지 100mg/체중 kg, 100 μ g 내지 10mg/체중 kg, 또는 100 μ g 내지 1mg/체중 kg 범위의 유지 용량으로 투여된다.

[0410] 당업자는 용량 수준이 특정 다량체 폴리펩타이드, 증상의 중증도 및 대상체의 부작용에 대한 감수성의 함수로서 다를 수 있다는 것을 용이하게 인식할 것이다. 주어진 화합물의 바람직한 투약량은 다양한 수단에 의해 당업자에 의해 용이하게 결정 가능하다.

[0411] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 투여된다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 투여 빈도, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 임의의 다양한 인자, 예를 들어, 증상의 중증도 등에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 1개월당 1회, 1개월당 2회, 1개월당 3회, 격주(qow), 주당 1회(qw), 주당 2회(biw), 주당 3회

(tiw), 주당 4회, 주당 5회, 주당 6회, 격일(qod), 매일(qd), 1일 2회(qid), 또는 1일 3회(tid)로 투여된다.

[0412] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터의 투여의 지속 기간, 예를 들어, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 투여되는 시간 기간은 임의의 다양한 인자, 예를 들어, 환자 반응 등에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 약 1일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1개월 내지 약 2개월, 약 2개월 내지 약 4개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 1년, 약 1년 내지 약 2년, 또는 약 2년 내지 약 4년 또는 그 이상의 범위의 시간 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.

[0413] 투여 경로

[0414] 활성제(본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터)는 생체 내 및 생체의 방법을 포함하는 약물 전달에 적합한 임의의 이용 가능한 방법 및 투여 경로뿐만 아니라 전신 및 국소화된 투여 경로를 이용하여 개체에게 투여된다.

[0415] 통상적인 및 약제학적으로 허용 가능한 투여 경로는 종양내, 종양 주위, 근육내, 기관내, 두개내, 피하, 진피내, 국소 적용, 정맥내, 동맥내, 직장, 비강, 경구 및 다른 장 및 비경구 투여 경로를 포함한다. 투여 경로는 원한다면 조합될 수 있고, 또는 다량체 폴리펩타이드 및/또는 원하는 효과에 따라 조절될 수 있다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터는 단일 용량으로 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다.

[0416] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 근육내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 국소로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 종양내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 종양주위로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 두개내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 피하로 투여된다.

[0417] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 근육내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 국소로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 종양내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 종양주위로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 두개내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 다량체 폴리펩타이드는 피하로 투여된다.

[0418] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 임의의 이용 가능한 통상적인 방법 및 전신 또는 국소화된 경로를 포함하는 통상적인 약물의 전달에 적합한 경로를 이용하여 숙주에게 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 발명에 의해 상정된 투여 경로는 장, 비경구 또는 흡입 경로를 포함하지만, 반드시 이들로 제한되지는 않는다.

[0419] 흡입 투여 이외의 비경구 투여 경로는 국소, 경피, 피하, 근육내, 안와내, 낭내, 척수내, 흉골내, 종양내, 종양 주위, 및 정맥내 경로, 즉, 소화관을 통하는 것 이외의 임의의 투여 경로를 포함하지만, 반드시 이들로 제한되지는 않는다. 비경구 투여는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터의 전신 또는 국소 전달을 달성하기 위해 수행될 수 있다. 전신 전달이 요망되는 경우, 투여는 전형적으로 약제학적 제제의 침습성 또는 전신으로 흡수된 국소 또는 점막 투여를 수반한다.

[0420] 치료에 적합한 대상체

[0421] 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 암이 있는 것으로 진단된 개체, 암에 대해 치료되었지만, 치료에 대한 반응이 없는 개체, 및 암에 대해 치료되고 초기에 반응하였지만, 후속적으로 치료에 대해 난치성이 된 개체를 포함하는, 암이 있는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 감염으로 진단된 개체, 및 감염에 대해 치료되었지만 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는 감염(예를 들어, 병원균, 예컨대 박테리아, 바이러스, 원생동물 등에 의한 감염)을 갖는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 박테리아 감염을 갖는 것으로 진단된 개체, 및 박테리아 감염에 대해 치료되었지만, 치료에

반응하지 않은 개체를 포함하는, 박테리아 감염을 갖는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 바이러스 감염을 갖는 것으로 진단된 개체, 및 바이러스 감염에 대해 치료되었지만, 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는, 바이러스 감염을 갖는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 자가면역 질환을 갖는 것으로 진단된 개체, 및 자가면역 질환에 대해 치료되었지만, 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는, 자가면역 질환을 갖는 개체를 포함한다.

[0422] 실시예

[0423] 다음의 실시예는 당업자에게 본 발명을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시하며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 것의 범주를 제한하는 것으로 의도하지도 또는 이하의 실험이 모든 또는 단지 수행되는 실험이라는 것을 나타내는 것으로 의도되지도 않는다. 사용한 수(예를 들어, 양, 온도 등)에 대한 정확성을 보장하기 위한 노력을 하였지만, 일부 실험 오차 및 편차를 고려하여야 한다. 달리 표시되지 않는 한, 부분은 중량부이며, 분자량은 평균분자량이고, 온도는 섭씨이며, 그리고 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다. 표준 약어, 예를 들어, bp, 염기쌍(들); kb, 킬로염기(들); pl, 피코리터(들); s 또는 sec, 초(들); 분, 분(들); h 또는 hr, 시간(들); aa, 아미노산(들); kb, 킬로염기(들); bp, 염기쌍(들); nt, 뉴클레오타이드(들); i.m., 근육내(로); i.p., 복강내(로); s.c., 피하(로) 등이 사용될 수 있다.

[0424] 실시예 1: 변이체 CD80을 이용하는 synTac 폴리펩타이드의 생성 및 특성규명

[0425] 제1 폴리펩타이드("Syn289")가 제2 폴리펩타이드("Syn290", "Syn291", "Syn292", "Syn293", "Syn294", "Syn295", 또는 "Syn296")에 의해 이형이량체화된 synTac 다량체 폴리펩타이드를 생산하였다.

[0426] Syn289는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 오발부민(OVA) T-세포 에피토프; 및 b) β 2M 폴리펩타이드를 포함한다.

[0427] synTac의 제2 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄를 포함하였고; 따라서, 제2 폴리펩타이드를 synTac의 "중쇄"(H쇄)로서 지칭하였다. 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) CD80 엑토도메인; b) MHC 클래스 I 중쇄; 및 c) IgG2a Fc 폴리펩타이드를 포함하였다. Syn290에 존재하는 CD80 엑토도메인 폴리펩타이드는 야생형 CD80엑토도메인(서열번호 1)이었다. Syn 291, Syn292, Syn293, Syn294, Syn295 및 Syn296에 존재하는 CD80 엑토도메인 폴리펩타이드는 야생형 CD80 엑토도메인에 비해 단일 아미노산 치환을 포함하였다. 단일 아미노산 치환을 표 1에 제시한다.

표 1

synTac H 쇄	CD80 엑토도메인
290	야생형
291	N19A
292	N63A
293	I67A
294	K86A
295	Q157A
296	D158A

[0429] 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇄를 제1 폴리펩타이드의 β 2M 폴리펩타이드에서 Cys-12 및 제2 폴리펩타이드의 MHC 클래스 I 중쇄의 Cys-236을 통해 서로 이황화 결합시켰다.

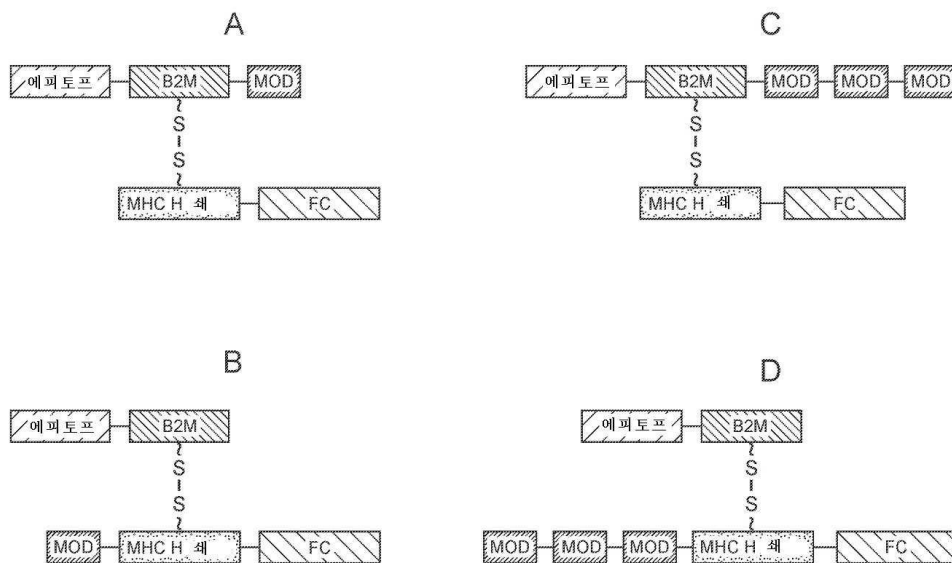
[0430] 얻어진 synTac 이형이량체를 0, 1, 3, 17, 10.01, 31.65 및 100nM synTac의 농도로 3일 동안 오발부민 특이적 T 세포와 함께 시험관내에서 배양시켰다. 대조군은: a) 배지 단독; b) 포볼 12-미리스테이트 13-아세테이트(PMA) 및 이오노포어 A23187; 및 c) 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체를 포함하였다.

[0431] 3일 후에, 배양 배지 내 IFN- γ , IL-2, IL-6 및 TNF의 농도를 결정하였다. 추가로, 오발부민-특이적 T 세포의 생존도, 및 오발부민-특이적 T 세포의 증식을 결정하였다.

- [0432] 데이터를 도 14 내지 도 19에 도시한다.
- [0433] 도 14 내지 도 19에 나타난 바와 같이, 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는 synTac 폴리펩타이드는 IL-2(세포 적합 사이토카인)의 생성을 유도하고; 세포독성 사이토카인 TNF α 및 IFN- γ 의 생성을 유도하며; 그리고 또한 에피토프-특이적 T 세포의 증식을 유도하고 생존도를 향상시킨다.
- [0434] 실시예 2: CD80/synTac의 생체내 효과
- [0435] 옆구리에 생착된 HPV⁺ TC-1 폐 암종을 보유하는 마우스에 복강내(IP) 주사에 의해 인유두종 바이러스(HPV) E7 항원 펩타이드 및 본 개시내용의 CD80 K86A 변이체(도 20에서 "CUE:CD80 (K86A)"로서 지칭)를 포함하는 synTac를 2.5mg/kg으로 투여하였다. 대조군으로서, 동일한 종양을 보유하는 마우스에 인산염 완충 식염수(PBS)를 투여하였다. 도 20에 나타내는 바와 같이, 종양 용적은 PBS로 치료한 마우스에 비해 CUE:CD80(K86A)로 치료한 마우스에서 감소되었다.
- [0436] 본 발명은 이의 특정 실시형태를 참고로 하여 기재하였지만, 본 발명의 진정한 정신과 범주로부터 벗어나는 일 없이 다양한 변화가 만들어질 수 있고, 동등물이 치환될 수 있다는 것은 당업자에 의해 이해되어야 한다. 추가로, 본 발명의 목적, 정신 및 범주에 대해 특정 상황, 물질, 물질의 조성, 공정, 공정 단계 또는 단계들을 적합화시키기 위한 다수의 변형이 이루어질 수 있다. 모든 이러한 변형은 본 명세서에 첨부하는 청구범위의 범주 내인 것으로 의도된다.

도면

도면1



도면2a

호모 사피엔스
CD80 (B7-1)

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
qtriywgkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalnpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dftpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs gdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlnvngtfn wnttkqehfp
dnllpswait lisvngifvi ccltycfapr crerrrnerl rresvrpv

(서열번호 2)

도면2b

N19

vihvtk evkevatlsc ghxvsveela
qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtf n wnttkqehfp
dn (서열번호 3)

도면2c

N19

vihvtk evkevatlsc ghavsveela
qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtf n wnttkqehfp
dn (서열번호 4)

도면2d

N63

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifditxnls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtf n wnttkqehfp
dn (서열번호 5)

도면2e

N63

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifditanls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtf n wnttkqehfp
dn (서열번호 6)

도면2f

I67

vihv tk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifolditnnls xvilalrpsd egtyecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlnrvnqtfn wnttkqehfp
 dn (서열번호 7)

도면2g

I67

vihv tk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifolditnnls avilalrpsd egtyecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlnrvnqtfn wnttkqehfp
 dn (서열번호 8)

도면2h

K86

vihv tk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifolditnnls i vilalrpsd egtyecvvlx
 yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlnrvnqtfn wnttkqehfp
 dn (서열번호 9)

도면2i

K86

vihv tk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifolditnnls i vilalrpsd egtyecvvla
 yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlnrvnqtfn wnttkqehfp
 dn (서열번호 10)

도면2j

Q157

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs xdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtf n wnttkqehfp
dn (서열번호 11)

도면2k

Q157

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs adpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtf n wnttkqehfp
dn (서열번호 12)

도면2l

D158

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs qxpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtf n wnttkqehfp
dn (서열번호 13)

도면2m

D158

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs qa petelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtf n wnttkqehfp
dn (서열번호 14)

도면2n

L25

vihv tk evkevatlsc ghnvsveexa
qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifolditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlnrvnqtfn wnttkqehfp
dn (서열번호 15)

도면2o

L25

vihv tk evkevatlsc ghnvsveeaa
qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifolditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlnrvnqtfn wnttkqehfp
dn (서열번호 16)

도면2p

Y31

vihv tk evkevatlsc ghnvsveela
qtrixwqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifolditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlnrvnqtfn wnttkqehfp
dn (서열번호 17)

도면2q

Y31

vihv tk evkevatlsc ghnvsveela
qtriawqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifolditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlnrvnqtfn wnttkqehfp
dn (서열번호 18)

도면2r

Q33

vihv tk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriyw~~x~~kek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtf n wnttkqehfp
 dn (서열번호 19)

도면2s

Q33

vihv tk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriyw~~a~~kek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtf n wnttkqehfp
 dn (서열번호 20)

도면2t

M38

vihv tk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek k~~x~~vltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtf n wnttkqehfp
 dn (서열번호 21)

도면2u

M38

vihv tk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek k~~a~~vltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtf n wnttkqehfp
 dn (서열번호 22)

도면2v

V39

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
qtriywqkek km~~x~~ltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtfn wnttkqehfp
dn (서열번호 23)

도면2w

V39

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
qtriywqkek km~~a~~ltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtfn wnttkqehfp
dn (서열번호 24)

도면2x

I49

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
qtriywqkek kmvltmmsgd mn~~x~~wpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtfn wnttkqehfp
dn (서열번호 25)

도면2y

I49

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
qtriywqkek kmvltmmsgd mn~~a~~wpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtfn wnttkqehfp
dn (서열번호 26)

도면2z

Y53

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpe~~x~~knr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghrlvnqtfn wnttkqehfp
 dn (서열번호 27)

도면2aa

Y53

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpe~~a~~knr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghrlvnqtfn wnttkqehfp
 dn (서열번호 28)

도면2bb

D60

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tif~~x~~itnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghrlvnqtfn wnttkqehfp
 dn (서열번호 29)

도면2cc

D60

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tif~~a~~itnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghrlvnqtfn wnttkqehfp
 dn (서열번호 30)

도면2dd

F108

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka d~~x~~ptpsisd eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtf nnttkqehfp
 dn (서열번호 31)

도면2ee

F108

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka d~~a~~ptpsisd eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtf nnttkqehfp
 dn (서열번호 32)

도면2ff

S156

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisd eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttv~~x~~ qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtf nnttkqehfp
 dn (서열번호 33)

도면2gg

S156

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisd eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttv~~a~~ qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlrvnqtf nnttkqehfp
 dn (서열번호 34)

도면2hh

P111

vihv tk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek kmvltmmgsd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka dfpt~~x~~sisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlnvngtfn wnttkqehfp
 dn (서열번호 35)

도면2ii

P111

vihv tk evkevatlsc ghnvsveela
 qtriywqkek kmvltmmgsd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
 yekdafkreh laevtlsvka dfpt~~a~~sisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
 elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghlnvngtfn wnttkqehfp
 dn (서열번호 36)

도면3a

CD28 아이소폼 1

호모사피엔스

성숙 단백질 아미노산 19-220

1 mlrl11alnl fpsiqvtgk ilvkqspmlv aydnawnlsc kysynlfsre fraslhkgl
 61 savevcvvyg nysqqlqvys ktgfncdgkl gnesvtfylq nlyvnqtdiy fckievmypp
 121 pyldneksng tiihvkgkhl cpsplfpgps kpfwvlvvvg gvlacysllv tvafiifwvr
 181 skrsrllhsd ymnmtprpg ptrkhyqpya pprdfaayrs (서열번호 37)

도면3b

CD28 아이소폼 2

호모사피엔스

성숙 단백질 아미노산 19-123

1 mlrl11alnl fpsiqvtgk ilvkqspmlv aydnawnlsw khlcpsplfp gskpfwvlv
 61 vvggvlacys llvtvafiif wvrskrsl1 hsdymnmtpr rpgptrkhyq pyapprdfaa
 121 yrs (서열번호 38)

도면3c

CD28 아이소폼 2

호모사피엔스

성숙 단백질 아미노산 19-101

1 mlrl11alnl fpsiqvtgkh lcpsplfpgp skpfwvlvvv ggvlacysll vtvafiifwv
 61 rskrsrllhs dymnmtprpg gptrkhyqpy apprdfaayr s (서열번호 39)

도면3d

CTLA4

호모사피엔스

```

1 maclgfqrhk aqlnlattrw pctllffllf ipvfckamhv aqpavvlass rgiasfvcey
61 aspgkatevr vtvlrqadsq vtevcaatym mgneltfldd sictgtssgn qvnltigglr
121 amdtglyick velmypppyy lgigngtqi vidpepcpds dflwilaav ssglffysfl
181 ltavslskml kkrsppltgv yvkmpptepe cekqfqpypi pin (서열번호 40)

```

도면4a

젠뱅크 3S7G_A

호모 사피엔스 IgG1 Fc (서열번호 41)

227 aa

```

1 dkthtcppcp apellggpsv flfppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvshed pevknwyvd
61 gvevhnaktk preeqynsty rvsvltvlh qdwlngkeyk ckvsnkappa piektiskak
121 gqprepvytl ppsrdeltk nqvsltlclv gfypsdiave wesngqpenn ykttppvlds
181 dgsfflyskl tvdksrwqqg nvfscsvmhe alhnhytqks lslspgk

```

젠뱅크 AAN76044

호모 사피엔스 IgG2 Fc (아미노산 99-325) (서열번호 42)

227 aa

```

1 stkgpsvfpl apcsrsts taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh tfpavlqssg
61 lyslssvvtv pssnfgtqty tcnvdhkpsn tkvdktverk ccvecppcpa ppvagpsvfl
121 fppkpkdtlm isrtpevtcv vvdvshedpe vqfnwyvdgv evhnaktkpr eeqfnstfrv
181 vsvltvvhdq wlngkeykck vsnkglpapi ektisktkgq prepqvytlp psreemtknq
241 vsltlclvkgf ypsdiavewe sngqpennyk ttpmldsdg sfflyskltv dksrwqqgnv
301 fscsvmheal hnhytqksls lspgk

```

젠뱅크 AAW65947

호모 사피엔스 IgG3 Fc (아미노산 19-246) (서열번호 43)

238 aa

```

1 hkpsntkvdk rvelktplgd tthtcppcpa pellggpsvf lfppkpkdtl misrtpevtc
61 vvvvdvshedp evkfnwyvdg vevhnaktkp reeqynstyr vvsvltvlhq dwlngkeykc
121 kvsnkappa iektiskakg qprepvytl ppsrdeltkn qvsltlclvkg fypsdiavew
181 esngqpenny kttppvldsd gsfflysklt vdksrwqqgn vfscsvmhea lhnhytqksl
241 slspgk

```

도면4b

젠뱅크 AAA52770
호모사피엔스 **IgD Fc** (아미노산 162-383) (서열번호 44)
222 aa

```

1 ptkapdvfpi isgcrhpkdn spvvlaclit gyhptsvtvt wymgtqsgpq rtfpeiqrdr
61 syymtssqls tplqqrqge ykcvvqhtas kskkeifrwp espkaqassv ptaqpqaegs
121 lakattapat trntgrggee kkkekekeeq eeretktpec pshtqplgvy lltpavqdlw
181 lrdkatftcf vvgstdlkdah ltwevagkvp tggveeglle rhsngsqsqh srltlprslw
241 nagtsvtctl nhpslppqrl malrepaaqa pvklslnlla ssdppeaasw llcevsgfsp
301 pnillmwled qrevntsgfa parppppqrs ttfwawsvlr vpappspqpa tytctvshd
361 srltlnasrs levsvytdhg pmk

```

젠뱅크 0308221A
호모사피엔스 **IgM Fc** (서열번호 45)
276 aa

```

1 vtstltikzs dwlgesmftc rvdhrgltfq gnassmcpvd qdtairvfai ppsfasiflt
61 kstklctclvt dltybsvti swtreengav kthtnisesh pnatfsavge asicedbdws
121 gerftctvth tdlpsplkqt isrpkgvalh rpbvylppa rzzlnlresa titclvtgfs
181 padvfvevmq rgeplspqky vtsapmpepq apgryfahsi ltvseeewnt ggtytctvah
241 ealpnrvter tvdkstgkpt lynvslvmsd tagtscy

```

도면4c

젠뱅크 P01876
호모사피엔스 **IgA Fc** (아미노산 120-353) (서열번호 46)
234 aa

```

1 asptspkvfp lsicstqpdg nvviacvlvg ffpqeplsvt wsesggqvta rnfppsqdas
61 gdlyttssql tlpatqclag ksvtchvkhy tnpsqdvtp cpvpstptp spstptptp
121 scchprlslh rpaledlllg seanltctlt glrdasgvtf twtpssgksa vqgpperdlc
181 gcysvssvlp gcaepwnhgk tftctaaype sktpltatls ksgntfrpev hllpppseel
241 alnelvtltc largfspkdv lvrwlqgsqe lprekyltwa srqepsqgtt tfavtsilrv
301 aaedwkkgdg fscmvghcal plaftqktid rlagkpthvn vsvvmaevdg tcy

```

젠뱅크 1F6A_B
호모사피엔스 **IgE Fc** (아미노산 6-222) (서열번호 47)
212 aa

```

1 adpcdsnprg vsaylsrsp fdlfirspt itclvvdlap skgtvnltws rasgkpvnh
61 trkeekqrng tltvtstlpv gtrdwieget yqcrvthphl pralmrsttk tsgpraapev
121 yafatpewpg srdkrtlacl ignfmpedis vqwlhnevql pdarhsttqp rktkgsqffv
181 fsrlevtrae weqkdeficr avheaaspsq tvqravsvnp gk

```

젠뱅크 P01861
호모사피엔스 **IgG4 Fc** (아미노산 100-327) (서열번호 48)
228 aa

```

1 astkgpsvfp lapcsrstse staalgclvk dyfpepvtvs wnsqaltsgv htfpavlqss
61 glyslssvvt vpssslgtkt ytcnvdkhps ntkvdkrves kygppcpscp afevlqgsv
121 flfppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvsqed pevqfnwyvd gvevhnaktk preeqfnsty
181 rrvsvltvlh qdwlngkeyk ckvsnkglps siektiskak gqprepvyt lppsqeemtk
241 nqvsltclvk gfypsdiave wesngqpenn ykttppvlds dgsfflysrl tvdksrwqeg
301 nvfscsvmhe alnhhytqks lsllslgk

```


도면7a

PD-L1

무스 근육줄리

NP_068693

아미노산 19-290

```

1 mrifagiift acchllraft itapkdlyvv eygsnvtmec rfpvereldl lalvyweke
61 deqviqfvag eedlkpqhsn frgraslpkd qlkgnaalq itdvklqdag vycciisyyg
121 adykritlkv napyrkinqr isvdpatseh elicqaegyp eaeviwtnd hqpvsgrsv
181 ttsrtegmll nvtsslrva tandvfycf wrsqpgqnh aeliipelpa thppqnrthw
241 vllgsillfl ivvstvlfl rkqvrmlde kcgvedtssk nrndtqfeet

```

(서열번호 57)

도면7b

PD-L1

호모 사피엔스

NP_054852

아미노산 19-290

```

1 mrifavfifm tywhllnaft vtvpkdlyvv eygsnmtiec kfpvekqlcl aalivyweme
61 dkniigfvhg eedlkvhss yrqrarllkd qlslgnaalq itdvklqdag vyrcomisygg
121 adykritkvk napyrkinqr ilvvdptse heltcqaegy pkaevitss dhqvlsgktt
181 tttnskreek fntvstlrin tttneifyct frildpeenh taelvipelp lahppnerth
241 livilgailc lgvaltfifr lrkgrmndvk kcgicdtnsk kqsdtthleet

```

(서열번호 58)

도면8

4-1-BBL

호모 사피엔스

젠뱅크 NP_003802

아미노산 80-254 = 엑토도메인

```

1 meyasdasld peapwppapr aracrulpwa lvagllllll laaacavfla cpwavgara
61 spgsaasprl regpelspdd paglldlrqg mfaqlvaqnv lldgplswy sdpglagvsl
121 tgglsykedt kelvvakagv yyvffqlelr rvvagegsgs vslahlqpl rsaagaaala
181 ltvdlppass earnsafgfg grllhlsagq rlgvhlhtea rarhawqltq gatvlgflrv
241 tpeipaglps prse

```

(서열번호 59)

도면9

호모사피엔스

ICOS-L

젠뱅크 NP_056074

아미노산 19-302

```

1 mrlgspgllf llfsslradt qekevramvg sdvelscacp egsrfdlndv yvywqtseks
61 tvvtyhipqn sslenvdsry rnralsmpag mlrgdfslrl fnvtpqdeq fhclvlsqsl
121 gfqevlsvev tlhvaanfsv pvvsaphsps qdeltftcts ingyprpnvy winktdnsll
181 dqalgndtvf lnmrqlydv svlriartps vnigccienv llqnlrtvgs qtgndigerd
241 kitenpvstg eknaatwsil avlcillvva vaigwvcrdr clqhsyagaw avspeteltg
301 hv

```

(서열번호 60)

도면10

호모사피엔스

젠뱅크 NP_003317

OX4L

```

1 mervqpleen vgnaarprfe rnklllvasv igglglllcf tyiclhfsl qvshrypriq
61 sikvqfteyk kekfgiltsq kedeimkvqn nsviincdgi ylislkgyfs qevnislhyq
121 kdeepflqk kvrsvnslmv asltykdqvy lnttdntsl ddfhvnggel ilihqnpgef
181 cvl

```

(서열번호 61)

도면11

호모사피엔스

젠뱅크 NP_079515

PD-L2

아미노산 20-273

```

1 mifllllmlsl elqlhqiaal ftvtvpkely iiehgsnvtl ecnfdtgshv nlgaitaslq
61 kvendtsphr eratllleeql plgkasfhip qvqvrddegq qciiiygvaw dykyltlkvk
121 asyrkinthi lkvpetteve ltcqatgypl aevswpnsvv pantshsrtp eglyqvtsvl
181 rlkpppggrnf scvfwnthvr eltlasidlq sqmeptrthpt wllhifipfc iiafifiatv
241 ialrkqlcqk lysskdttkr pvtttkrevn sai
    
```

(서열번호 62)

도면12

호모사피엔스

젠뱅크 NP_787058

CD86 (B7-2)

아미노산 31-329

```

1 mdpqctmgls nilfvmafll sgaaplkiqa yfnetadlpc qfansqngsl selvvfwqdg
61 enlvlnveyl gkekfdsvhs kymgrtsfds dswtlrlhnl qikdkglyqc iihhkkptgm
121 irihqmnsl svlanfsqpe ivpisniten vyinltcssi hgypepkms vllrtknsti
181 eydgimqksq dntvetydvs islsvsfpdv tsnmtifcil etdktrllss pfsieledpq
241 pppdhipwit avlptviicv mvfclilkwk kkkkrprnsy kcgtntmere eseqtkkrek
301 ihipersdea grvfksksts scdksdtcf
    
```

(서열번호 63)

도면13

Fas 리간드 (FasL)

호모사피엔스

젠뱅크 NP_000630

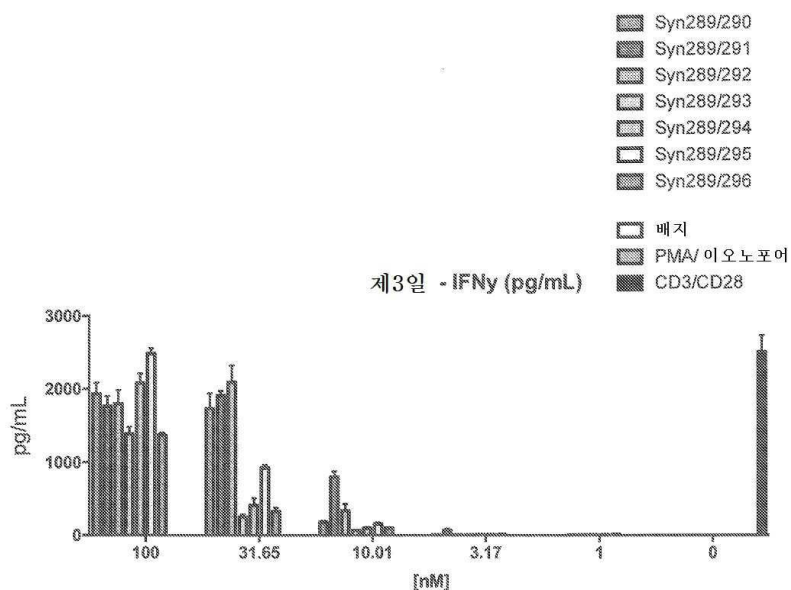
아미노산 1-281

```

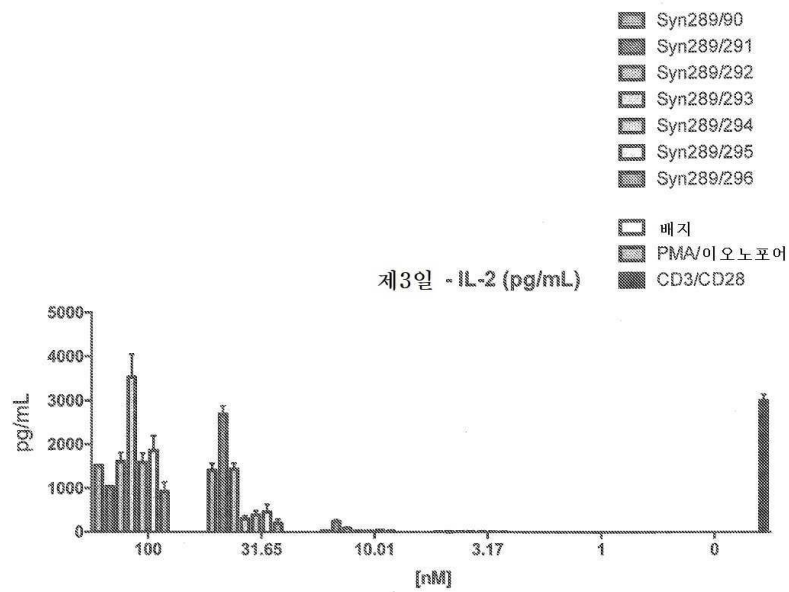
1 mqgpfnyyp qiywvdssas spwappgtvl pcptsvprp gqrrpppppp ppplpppppp
61 ppplpplpp lkkrgnhstg lcllvmmfmv lvalvglglg mfqlfhlqke laelrestsq
121 mhtasslekq ighpspppek kelrkvaht gksnsrsmpl ewedtygvl lsgvkykkgg
181 lvinetglyf vyskvyfrgq scnnlplshk vymrnskypp dlvmmegkmm sycttgqmw
241 rssylgavfn ltsadhlyvn vselslvnfe esqtffglyk l
    
```

(서열번호 64)

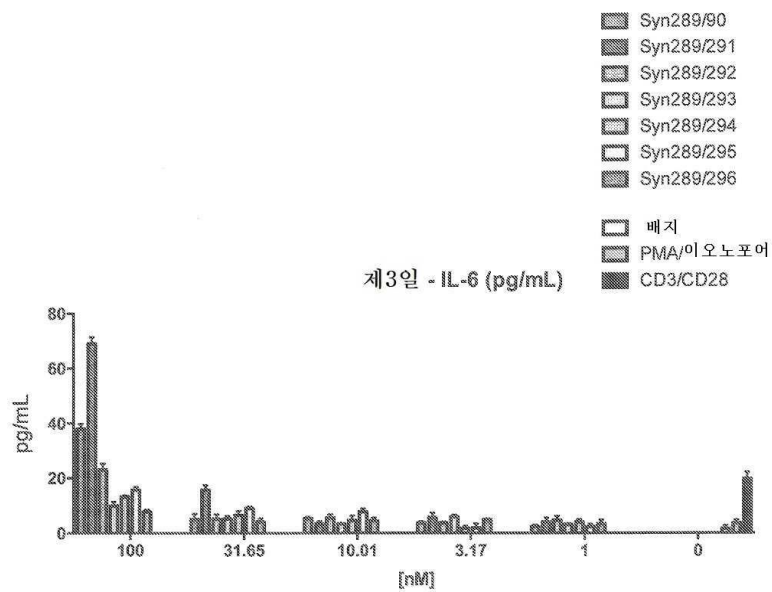
도면14



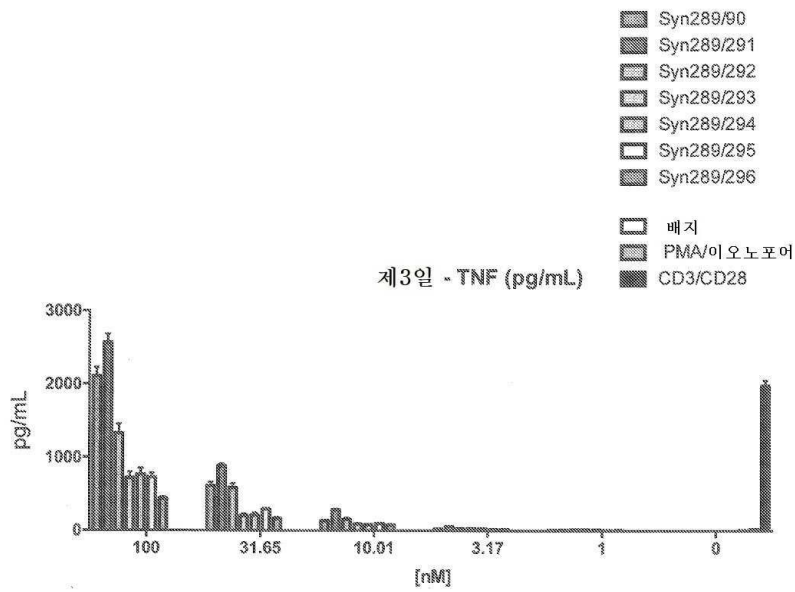
도면15



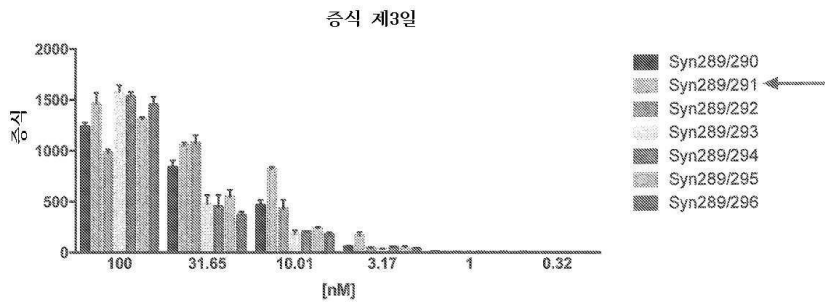
도면16



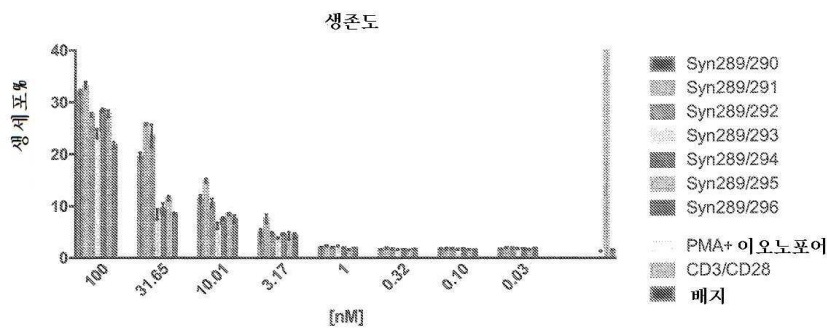
도면17



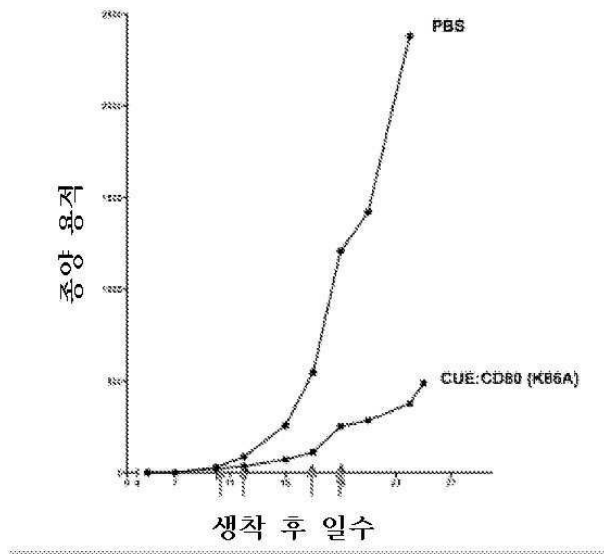
도면18



도면19



도면20



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Seidel, Ronald D
Chaparro, Rodolfo
- <120> T-CELL MODULATORY MULTIMERIC POLYPEPTIDES AND METHODS OF USE
THEREOF
- <130> CUEB-100W0
- <140> PCT/US17/20276
- <141> 2017-03-01
- <150> 62/302,654
- <151> 2016-03-02
- <160> 101
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 208
- <212> PRT
- <213> Homo sapeins
- <400> 1

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

1 5 10 15

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

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

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

<210> 2

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> Misc_Feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is any amino acid other than Asparagine at position 19

<400> 2

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Xaa Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 3

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 3

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Ala Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 4

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> Misc_Feature

<222> (63)..(63)

<223> Xaa is any amino acid other than asparagine at position 63

<400> 4

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

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Xaa Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 5

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 5

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

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Ala Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 6
 <211> 208
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <220><221> Misc_Feature
 <222> (67)..(67)
 <223> Xaa is any amino acid other than Isoleucine at position 67
 <400> 6
 Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15
 Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30
 Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45
 Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60
 Leu Ser Xaa Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80
 Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95
 Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110
 Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125
 Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140
 Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160
 Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175
 Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

	180		185		190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn					
	195		200		205
<210> 7					
<211> 208					
<212> PRT					
<213> Artificial Sequence					
<220><223> Synthetic Sequence					
<400> 7					
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys					
1	5		10		15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp					
	20		25		30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn					
	35		40		45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn					
	50		55		60
Leu Ser Ala Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr					
65	70		75		80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His					
	85		90		95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser					
	100		105		110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys					
	115		120		125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn					
	130		135		140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu					
145	150		155		160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr					
	165		170		175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn					

180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 8

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> Misc_Feature

<222> (86)..(86)

<223> Xaa is any amino acid other than Lysine at position 86

<400> 8

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

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Xaa Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165

170

175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180

185

190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195

200

205

<210> 9

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 9

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

1

5

10

15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20

25

30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35

40

45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50

55

60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65

70

75

80

Glu Cys Val Val Leu Ala Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85

90

95

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

100

105

110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115

120

125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130

135

140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

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

<210> 10

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> Misc_Feature

<222> (157)..(157)

<223> Xaa is any amino acid other than Glutamine at position 157

<400> 10

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

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

 100 105 110
 Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Xaa Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
<210> 11
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 11
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Ala Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 12

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> Misc_Feature

<222> (158)..(158)

<223> Xaa is any amino acid other than Aspartic Acid at position 158

<400> 12

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Xaa Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 13

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 13

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

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

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

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

<210> 14
 <211> 208
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <220><221> Misc_Feature
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa is any amino acid other than leucine at position 25
 <400> 14

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

35 40 45
 Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80
 Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95
 Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
 100 105 110
 Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125
 Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
 130 135 140
 Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
 145 150 155 160
 Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
 165 170 175
 Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
 180 185 190
 Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
 195 200 205
 <210> 15
 <211> 208
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <400> 15
 Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15
 Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Ala Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
 20 25 30
 Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
 35 40 45
 Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 16

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> Misc_Feature

<222> (31)..(31)

<223> Xaa is any amino acid other than tyrosine at position 31

<400> 16

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Xaa Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 17

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 17

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

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Ala Trp

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

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

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

<210> 18

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> Misc_Feature

<222> (33)..(33)

<223> Xaa is any amino acid other than glutamine at position 33

<400> 18

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Xaa Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
<210> 19
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 19

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Ala Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 20

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> Misc_Feature

<222> (38)..(38)

<223> Xaa is any amino acid other than methionine at position 38

<400> 20

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

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Xaa Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 21

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 21

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

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Ala Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 22

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> Misc_Feature

<222> (39)..(39)

<223> Xaa is any amino acid other than valine at position 39

<400> 22

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

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Xaa Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195

200

205

<210> 23

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 23

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

1

5

10

15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20

25

30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Ala Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35

40

45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50

55

60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65

70

75

80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85

90

95

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

100

105

110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115

120

125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130

135

140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145

150

155

160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165

170

175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180

185

190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195

200

205

<210> 24

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> Misc_Feature

<222> (49)..(49)

<223> Xaa is any amino acid other than isoleucine at position 49

<400> 24

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

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35

40

45

Xaa Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100

105

110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165

170

175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180

185

190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195

200

205

<210> 25

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 25

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

1

5

10

15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20

25

30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35

40

45

Ala Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50

55

60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65

70

75

80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85

90

95

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

100

105

110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115

120

125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130

135

140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

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

<210> 26
 <211> 208
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence
 <220><221> Misc_Feature
 <222> (53)..(53)
 <223> Xaa is any amino acid other than tyrosine at position 53
 <400> 26

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

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

 100 105 110
 Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
 115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
<210> 27
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 27
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Ala Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 28

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> Misc_Feature

<222> (60)..(60)

<223> Xaa is any amino acid other than aspartic acid at position 60

<400> 28

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Xaa Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 29

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 29

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

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Ala Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

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

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

<210> 30

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> Misc_Feature

<222> (108)..(108)

<223> Xaa is any amino acid other than phenylalanine at position 108

<400> 30

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

35 40 45
 Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
 50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
 65 70 75 80
 Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
 85 90 95
 Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Xaa Pro Thr Pro Ser

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

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

<210> 31

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 31

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
 1 5 10 15

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

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Ala Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 32

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> Misc_Feature

<222> (156)..(156)

<223> Xaa is any amino acid other than serine at position 156

<400> 32

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Xaa Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 33

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 33

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

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

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

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

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

<210> 34

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> Misc_Feature

<222> (111)..(111)

<223> Xaa is any amino acid other than proline at position 111

<400> 34

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Xaa Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140
Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160
Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
<210> 35
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 35

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Ala Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 36

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val
1 5 10 15
Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr
20 25 30
Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser
35 40 45
Arg Glu Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu
50 55 60
Val Cys Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser
65 70 75 80
Lys Thr Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr
85 90 95
Phe Tyr Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys
100 105 110
Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
115 120 125
Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
130 135 140
Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
145 150 155 160
Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
165 170 175
Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
180 185 190
Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
195 200 205
Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
210 215 220
<210> 37
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val

1 5 10 15

Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr

20 25 30

Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Trp Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu

35 40 45

Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly

50 55 60

Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe

65 70 75 80

Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn

85 90 95

Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr

100 105 110

Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

115 120

<210> 38

<211> 101

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val

1 5 10 15

Thr Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys

20 25 30

Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser

35 40 45

Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg

50 55 60

Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro

65 70 75 80

Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe

85 90 95

Ala Ala Tyr Arg Ser

100

<210> 39

<211> 223

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala

1 5 10 15

Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro

20 25 30

Val Phe Cys Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala

35 40 45

Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr

85 90 95

Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val

100 105 110

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile

115 120 125

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly

130 135 140

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser

145 150 155 160

Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe

165 170 175

Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys
 180 185 190
 Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu
 195 200 205
 Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
 210 215 220
 <210> 40
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 40
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60

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

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

165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys
 225
 <210> 41
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 41
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
 1 5 10 15
 Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

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

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

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

145 150 155 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu

180 185 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala

195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

245 250 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

275 280 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

290 295 300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

305 310 315 320

Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 42

<211> 246

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Leu Lys Thr

1 5 10 15

Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
20 25 30
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
35 40 45
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
50 55 60
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
65 70 75 80
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
85 90 95
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
100 105 110
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
115 120 125
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
130 135 140
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
145 150 155 160
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
165 170 175
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
180 185 190
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
195 200 205
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
210 215 220
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
225 230 235 240
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

<210> 43

<211> 383

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Pro Thr Lys Ala Pro Asp Val Phe Pro Ile Ile Ser Gly Cys Arg His

1 5 10 15
Pro Lys Asp Asn Ser Pro Val Val Leu Ala Cys Leu Ile Thr Gly Tyr

20 25 30
His Pro Thr Ser Val Thr Val Thr Trp Tyr Met Gly Thr Gln Ser Gln

35 40 45
Pro Gln Arg Thr Phe Pro Glu Ile Gln Arg Arg Asp Ser Tyr Tyr Met

50 55 60
Thr Ser Ser Gln Leu Ser Thr Pro Leu Gln Gln Trp Arg Gln Gly Glu

65 70 75 80
Tyr Lys Cys Val Val Gln His Thr Ala Ser Lys Ser Lys Lys Glu Ile

85 90 95
Phe Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr

100 105 110
Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro

115 120 125
Ala Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu

130 135 140
Lys Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys

145 150 155 160
Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val

165 170 175
Gln Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val

180 185 190
Gly Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys

195 200 205
Val Pro Thr Gly Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn

210 215 220

Gly Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp
 225 230 235 240
 Asn Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro
 245 250 255
 Pro Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val

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

 325 330 335
 Ser Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr
 340 345 350
 Thr Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser
 355 360 365
 Arg Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His Gly Pro Met Lys
 370 375 380
 <210> 44
 <211> 276
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 44
 Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glx Ser Asp Trp Leu Gly Glu Ser
 1 5 10 15
 Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln Asn
 20 25 30
 Ala Ser Ser Met Cys Val Pro Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val Phe
 35 40 45
 Ala Ile Pro Pro Ser Phe Ala Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr Lys

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

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

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

 Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala
 260 265 270
 Gly Thr Cys Tyr
 275
 <210> 45
 <211> 353

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

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

1 5 10 15

Gln Pro Asp Gly Asn Val Val Ile Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe

20 25 30

Pro Gln Glu Pro Leu Ser Val Thr Trp Ser Glu Ser Gly Gln Gly Val

35 40 45

Thr Ala Arg Asn Phe Pro Pro Ser Gln Asp Ala Ser Gly Asp Leu Tyr

50 55 60

Thr Thr Ser Ser Gln Leu Thr Leu Pro Ala Thr Gln Cys Leu Ala Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Thr Val Pro Cys Pro Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro

100 105 110

Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Cys Cys His Pro Arg Leu Ser

115 120 125

Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu Gly Ser Glu Ala Asn

130 135 140

Leu Thr Cys Thr Leu Thr Gly Leu Arg Asp Ala Ser Gly Val Thr Phe

145 150 155 160

Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val Gln Gly Pro Pro Glu

165 170 175

Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser Val Leu Pro Gly Cys

180 185 190

Ala Glu Pro Trp Asn His Gly Lys Thr Phe Thr Cys Thr Ala Ala Tyr

195 200 205

Pro Glu Ser Lys Thr Pro Leu Thr Ala Thr Leu Ser Lys Ser Gly Asn

210 215 220

Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu

225 230 235 240

Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly Phe Ser

245 250 255

Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu Leu Pro

260 265 270

Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser Gln Gly

275 280 285

Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala Glu Asp

290 295 300

Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu Ala Leu

305 310 315 320

Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly Lys Pro

325 330 335

Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys

340 345 350

Tyr

<210> 46

<211> 222

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Ala Asp Pro Cys Asp Ser Asn Pro Arg Gly Val Ser Ala Tyr Leu Ser

1 5 10 15

Arg Pro Ser Pro Phe Asp Leu Phe Ile Arg Lys Ser Pro Thr Ile Thr

20 25 30

Cys Leu Val Val Asp Leu Ala Pro Ser Lys Gly Thr Val Asn Leu Thr

35 40 45

Trp Ser Arg Ala Ser Gly Lys Pro Val Asn His Ser Thr Arg Lys Glu

50 55 60

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

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

Gln Lys Asp Glu Phe Ile Cys Arg Ala Val His Glu Ala Ala Ser Pro
195 200 205
Ser Gln Thr Val Gln Arg Ala Val Ser Val Asn Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 47

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 48

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 48

Ala Ala Ala Ala

1

<210> 49

<211> 365

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Leu Leu Leu Ser Gly Ala

1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe

20 25 30

Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala

35 40 45

Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala

50 55 60

Ala Ser Gln Lys Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly

65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr Arg Asn Met Lys Ala His Ser Gln

85 90 95

Thr Asp Arg Ala Asn Leu Gly Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser

100 105 110

Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly

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

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

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

 305 310 315 320
 Val Ile Thr Gly Ala Val Val Ala Ala Val Met Trp Arg Arg Lys Ser
 325 330 335
 Ser Asp Arg Lys Gly Gly Ser Tyr Thr Gln Ala Ala Ser Ser Asp Ser
 340 345 350
 Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu Thr Ala Cys Lys Val
 355 360 365
 <210> 50

<211> 362

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Met Leu Val Met Ala Pro Arg Thr Val Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala

1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe

20 25 30

Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser

35 40 45

Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala

50 55 60

Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly

65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr Gln Ile Tyr Lys Ala Gln Ala Gln

85 90 95

Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser

100 105 110

Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala

145 150 155 160

Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu

165 170 175

Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu

180 185 190

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro

195 200 205

Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr

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

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

 325 330 335
 Ser Gly Gly Lys Gly Gly Ser Tyr Ser Gln Ala Ala Cys Ser Asp Ser
 340 345 350
 Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu Thr Ala
 355 360
 <210> 51
 <211> 366
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 51
 Met Arg Val Met Ala Pro Arg Ala Leu Leu Leu Leu Leu Ser Gly Gly
 1 5 10 15
 Leu Ala Leu Thr Glu Thr Trp Ala Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe

 20 25 30
 Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser
 35 40 45
 Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala
 50 55 60

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

305 310 315 320
 Leu Ala Val Leu Gly Ala Val Val Thr Ala Met Met Cys Arg Arg Lys
 325 330 335
 Ser Ser Gly Gly Lys Gly Gly Ser Cys Ser Gln Ala Ala Cys Ser Asn

 340 345 350
 Ser Ala Gln Gly Ser Asp Glu Ser Leu Ile Thr Cys Lys Ala

 355 360 365

<210> 52

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser

35 40 45

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

50 55 60

Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp

65 70 75 80

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp

85 90 95

Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile

100 105 110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115

<210> 53

<211> 119

<212> PRT

<213> Pan troglodytes

<400> 53

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Glu Ala Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg
20 25 30

His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser
35 40 45

Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu
50 55 60

Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp
65 70 75 80

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

Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile
100 105 110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115

<210> 54

<211> 119

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<400> 54

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Glu Ala Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg
20 25 30

His Pro Pro Glu Asn Gly Lys Pro Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser
35 40 45

Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu
50 55 60

Lys Met Gly Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp
65 70 75 80

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

Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gly Pro Arg Thr
100 105 110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115

<210> 55

<211> 118

<212> PRT

<213> Bos Taurus

<400> 55

Met Ala Arg Phe Val Ala Leu Val Leu Leu Gly Leu Leu Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Asp Ala Ile Gln Arg Pro Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg
20 25 30

His Pro Pro Glu Asp Gly Lys Pro Asn Tyr Leu Asn Cys Tyr Val Tyr
35 40 45

Gly Phe His Pro Pro Gln Ile Glu Ile Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu
50 55 60

Lys Ile Lys Ser Glu Gln Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser
65 70 75 80

Phe Tyr Leu Leu Ser His Ala Glu Phe Thr Pro Asn Ser Lys Asp Gln
85 90 95

Tyr Ser Cys Arg Val Lys His Val Thr Leu Glu Gln Pro Arg Ile Val
100 105 110

Lys Trp Asp Arg Asp Leu
115

<210> 56

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 56

Met Ala Arg Ser Val Thr Leu Val Phe Leu Val Leu Val Ser Leu Thr
 1 5 10 15
 Gly Leu Tyr Ala Ile Gln Lys Thr Pro Gln Ile Gln Val Tyr Ser Arg
 20 25 30

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

Thr Tyr Ala Cys Arg Val Lys His Ala Ser Met Ala Glu Pro Lys Thr
 100 105 110
 Val Tyr Trp Asp Arg Asp Met
 115

<210> 57

<211> 290

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 57

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

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

85

90

95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr

100

105

110

Cys Cys Ile Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu

115

120

125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Val Asp

130

135

140

Pro Ala Thr Ser Glu His Glu Leu Ile Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro

145

150

155

160

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

165

170

175

Lys Arg Ser Val Thr Thr Ser Arg Thr Glu Gly Met Leu Leu Asn Val

180

185

190

Thr Ser Ser Leu Arg Val Asn Ala Thr Ala Asn Asp Val Phe Tyr Cys

195

200

205

Thr Phe Trp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asn His Thr Ala Glu Leu Ile

210

215

220

Ile Pro Glu Leu Pro Ala Thr His Pro Pro Gln Asn Arg Thr His Trp

225

230

235

240

Val Leu Leu Gly Ser Ile Leu Leu Phe Leu Ile Val Val Ser Thr Val

245

250

255

Leu Leu Phe Leu Arg Lys Gln Val Arg Met Leu Asp Val Glu Lys Cys

260

265

270

Gly Val Glu Asp Thr Ser Ser Lys Asn Arg Asn Asp Thr Gln Phe Glu

275

280

285

Glu Thr

290

<210> 58

<211> 290

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu

1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr

20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu

35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile

50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser

65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn

85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr

100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val

115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val

130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr

145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser

165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn

180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr

195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu

210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His

225 230 235 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr

245 250 255
Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys

260 265 270
Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu

275 280 285
Glu Thr

290

<210> 59

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro
1 5 10 15

Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val
20 25 30

Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe
35 40 45

Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser
50 55 60

Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
65 70 75 80

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
85 90 95

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
100 105 110

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

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
130 135 140

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

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 210 215 220
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 225 230 235 240
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 245 250

<210> 60

<211> 302

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu

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

65 70 75 80
 Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
 85 90 95
 Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His

100 105 110
Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
115 120 125
Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser

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

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

260 265 270
Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
275 280 285
Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val

290 295 300
<210> 61
<211> 183
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 61
Met Glu Arg Val Gln Pro Leu Glu Glu Asn Val Gly Asn Ala Ala Arg

1 5 10 15

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

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

 Tyr Lys Asp Lys Val Tyr Leu Asn Val Thr Thr Asp Asn Thr Ser Leu
 145 150 155 160
 Asp Asp Phe His Val Asn Gly Gly Glu Leu Ile Leu Ile His Gln Asn
 165 170 175
 Pro Gly Glu Phe Cys Val Leu
 180
 <210> 62
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 62
 Met Ile Phe Leu Leu Leu Met Leu Ser Leu Glu Leu Gln Leu His Gln
 1 5 10 15

 Ile Ala Ala Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile

20	25	30
Glu His Gly Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser		
35	40	45
His Val Asn Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn		
50	55	60
Asp Thr Ser Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu		
65	70	75
		80
Pro Leu Gly Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp		
85	90	95
Glu Gly Gln Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr		
100	105	110
Lys Tyr Leu Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr		
115	120	125
His Ile Leu Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln		
130	135	140
Ala Thr Gly Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val		
145	150	155
Pro Ala Asn Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val		
165	170	175
Thr Ser Val Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys		
180	185	190
Val Phe Trp Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp		
195	200	205
Leu Gln Ser Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Leu Leu His		
210	215	220
Ile Phe Ile Pro Phe Cys Ile Ile Ala Phe Ile Phe Ile Ala Thr Val		
225	230	235
Ile Ala Leu Arg Lys Gln Leu Cys Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Lys Asp		
245	250	255
Thr Thr Lys Arg Pro Val Thr Thr Thr Lys Arg Glu Val Asn Ser Ala		
260	265	270

Ile

<210> 63

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Met Asp Pro Gln Cys Thr Met Gly Leu Ser Asn Ile Leu Phe Val Met

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ser Gly Ala Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe

20 25 30

Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln

35 40 45

Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val

50 55 60

Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser

65 70 75 80

Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg

85 90 95

Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile

100 105 110

His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser

115 120 125

Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile

130 135 140

Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile

145 150 155 160

His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys

165 170 175

Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn

180 185 190

Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro

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

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

 305 310 315 320
 Ser Cys Asp Lys Ser Asp Thr Cys Phe
 325
 <210> 64
 <211> 281
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 64
 Met Gln Gln Pro Phe Asn Tyr Pro Tyr Pro Gln Ile Tyr Trp Val Asp
 1 5 10 15
 Ser Ser Ala Ser Ser Pro Trp Ala Pro Pro Gly Thr Val Leu Pro Cys
 20 25 30
 Pro Thr Ser Val Pro Arg Arg Pro Gly Gln Arg Arg Pro Pro Pro Pro

 35 40 45
 Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro
 50 55 60
 Pro Leu Pro Leu Pro Pro Leu Lys Lys Arg Gly Asn His Ser Thr Gly
 65 70 75 80

Leu Cys Leu Leu Val Met Phe Phe Met Val Leu Val Ala Leu Val Gly
 85 90 95
 Leu Gly Leu Gly Met Phe Gln Leu Phe His Leu Gln Lys Glu Leu Ala
 100 105 110
 Glu Leu Arg Glu Ser Thr Ser Gln Met His Thr Ala Ser Ser Leu Glu
 115 120 125
 Lys Gln Ile Gly His Pro Ser Pro Pro Pro Glu Lys Lys Glu Leu Arg
 130 135 140
 Lys Val Ala His Leu Thr Gly Lys Ser Asn Ser Arg Ser Met Pro Leu
 145 150 155 160
 Glu Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Ile Val Leu Leu Ser Gly Val Lys Tyr
 165 170 175
 Lys Lys Gly Gly Leu Val Ile Asn Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Val Tyr Phe Arg Gly Gln Ser Cys Asn Asn Leu Pro Leu Ser
 195 200 205
 His Lys Val Tyr Met Arg Asn Ser Lys Tyr Pro Gln Asp Leu Val Met
 210 215 220
 Met Glu Gly Lys Met Met Ser Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Met Trp Ala
 225 230 235 240
 Arg Ser Ser Tyr Leu Gly Ala Val Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp His
 245 250 255
 Leu Tyr Val Asn Val Ser Glu Leu Ser Leu Val Asn Phe Glu Glu Ser
 260 265 270
 Gln Thr Phe Phe Gly Leu Tyr Lys Leu
 275 280
 <210> 65
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Sequence

<400> 65

Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 66

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 66

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 67

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 67

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 68

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 68

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 69

Gly Ser Gly Ser Gly

1 5

<210> 70

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 70

Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 71

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 71

Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 72

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Synthetic Sequence

<400> 72

Gly Ser Ser Ser Gly

1 5

<210> 73

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 73

Gly Ser Ser Ser Ser

1 5

<210> 74

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 74

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 75

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 75

Gly Cys Gly Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 76

<211> 276

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr

50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
 100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
 115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
 130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
 145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
 165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
 180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
 195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
 210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
 225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
 245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
 260 265 270

Arg Trp Glu Pro
 275

<210> 77

<211> 274

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Gly Pro His Ser Leu Arg Tyr Phe Val Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
 1 5 10 15

Leu Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Asp Asn Pro Arg Phe Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Gln Thr

50 55 60

Gln Arg Ala Lys Ser Asp Glu Gln Trp Phe Arg Val Ser Leu Arg Thr

65 70 75 80

Ala Gln Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Lys Gly Gly Ser His Thr Phe Gln

85 90 95

Arg Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Gln Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Arg Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

Asp Leu Lys Thr Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Leu Ile Thr Arg

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Gln Ala Gly Asp Ala Glu Tyr Tyr Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Leu Gly Asn

165 170 175

Glu Thr Leu Leu Arg Thr Asp Ser Pro Lys Ala His Val Thr Tyr His

180 185 190

Pro Arg Ser Gln Val Asp Val Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Asp Ile Thr Leu Thr Trp Gln Leu Asn Gly Glu Asp Leu

210 215 220

Thr Gln Asp Met Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Leu Gly Lys Glu Gln Asn

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val His His Lys Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu

	260	265	270
--	-----	-----	-----

Arg Trp

<210> 78

<211> 8

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 78

Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro

1	5
---	---

<210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 79

Glu Asn Leu Tyr Thr Gln Ser

1	5
---	---

<210> 80

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 80

Leu Val Pro Arg

1	
---	--

<210> 81

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 81

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 82

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 82

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu

1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 83

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 83

Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp

1 5 10 15

Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20

<210> 84

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 84

Gly Ser Gly Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala

1 5 10 15

Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20 25

<210> 85

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 85

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr

50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys

130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe

195 200 205
Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220
Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240
Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu Pro
275

<210> 86

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 86

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

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

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

115 120 125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys

130 135 140
His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160
Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175
Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190
Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe

195 200 205
Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220
Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240
Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg

245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270
Arg Trp Glu Pro

275
<210> 87
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Sequence
<400> 87

Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu
1 5 10 15

Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro
20 25 30

Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys

35 40 45

Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp

85 90 95

Arg Asp Met Glu Gln Ile Asp Asn Ile Asn Ser Met Glu Cys Ala Ser

100 105 110

Glu Ser Ala Met Pro Leu Tyr Pro Glu Pro Thr Ile Asp Glu Cys Met

115 120 125

Pro Arg Ile Ser Glu Ser Thr His Glu Ala Met Ile Asn Ala Cys Ile

130 135 140

Asp Ser Glu Gln Glu Asn Cys Glu Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

145 150 155 160

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

165 170 175

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

180 185 190

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

195 200 205

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

210 215 220

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser

225 230 235 240

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

245 250

<210> 88

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 88

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr

50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys

130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

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

275

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 89

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

<210> 90

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 90

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 91

Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu

1 5 10

<210> 92

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 92

His His His His His

1 5

<210> 93

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 93

His His His His His His

1 5

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 94

Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu

1 5 10

<210> 95

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 95

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 96

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 96

Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys

1 5

<210> 97

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 97

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

<210> 98

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 98

Arg Tyr Ile Arg Ser

1 5

<210> 99

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 99

Phe His His Thr

1

<210> 100

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 100

Trp Glu Ala Ala Ala Arg Glu Ala Cys Cys Arg Glu Cys Cys Ala Arg

1 5 10 15

Ala

<210> 101

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 101

Asp Asp Asp Asp Lys

1 5