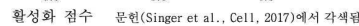


(43) 공개일자 2020년06월10일

- (71) **출원인**
예일 유니버시티
미국, 코네티컷 06511, 뉴 헤븐, 투 휘트니 애비뉴
(72) 발명자
링, 아론
미국, 코네티컷 06511, 뉴 헤븐, 유닛 2, 504 채플 스트리트
주, 텅
미국, 코네티컷 06511, 아파트먼트 C, 579 프로스펙트 스트리트
피셔, 수잔느
미국, 코네티컷 06515, 뉴 헤븐, 1995 채플 스트리트
(74) 대리인
이명진

(54) 발명의 명칭 인터류킨-18 변이체 및 사용 방법

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 35/768 (2013.01)

A61K 38/1774 (2013.01)

A61K 47/642 (2017.08)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 14/54 (2013.01)

C07K 14/70596 (2013.01)

C07K 2319/02 (2013.01)

C07K 2319/21 (2013.01)

C07K 2319/35 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함하는 조성물로서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18 수용체(IL-18R)에 특이적으로 결합하고, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18 결합 단백질(IL-18BP)에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 것인 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 야생형(WT) IL-18에 대해 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 WT IL-18은 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 인간 IL-18인 것인 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 WT IL-18은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 쥐 IL-18인 것인 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 Y1X, L5X, K8X, M51X, K53X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 Y1H, Y1R, L5H, L5I, L5Y, K8Q, K8R, M51T, M51K, M51D, M51N, M51E, M51R, K53R, K53G, K53S, K53T, S55K, S55R, Q56E, Q56A, Q56R, Q56V, Q56G, Q56K, Q56L, P57L, P57G, P57A, P57K, G59T, G59A, M60K, M60Q, M60R, M60L, E77D, Q103E, Q103K, Q103P, Q103A, Q103R, S105R, S105D, S105K, S105N, S105A, D110H, D110K, D110N, D110Q, D110E, D110S, D110G, N111H, N111Y, N111D, N111R, N111S, N111G, M113V, M113R, M113T, M113K, V153I, V153T, V153A, N155K 및 N155H로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 7

제3항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 M51X, M60X, S105X, D110X 및 N111X 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 8

제3항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 51X, K53X, Q56X, S105X 및 N111X 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 9

제2항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 34 내지 서열번호 59, 서열번호 73 내지 서열번호 91 및 서열번호 191 내지 서열번호 193 중 어느 하나로 표시되는 아미노산 서열 또는 이의 절편을 포함하는 것인 조성물.

청구항 10

제4항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 31에 대해 N1X, M50X, Y51X, K52X, S54X, E55X, V56X, R57X, G58X, L59X, R104X, N109X 및 L151X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 11

제4항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 31에 대해 N1H, N1Y, M50A, M50S, M50V, M50G, M50T, Y51R, K52V, K52S, K52T, K52G, K52A, S54R, S54K, S54G, S54N, E55R, E55H, E55N, E55D, E55G, V56L, V56M, V56R, V56A, V56S, V56Q, R57G, R57K, G58A, L59K, L59R, L59V, R104K, R104L, R104Q, R104S, N109D 및 L151V로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 12

제2항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 60 내지 서열번호 72 중 어느 하나로 표시되는 아미노산 서열 또는 이의 절편을 포함하는 것인 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 상기 조성물의 IL-18 변이체 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 면역 관문 억제제; (ii) PD-L1, PD1, CTLA4, TIM3, TIGIT, LAG3, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, GITR, 41BB, OX40 및 CD40으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질을 억제하는 약제; (iii) 암세포 옵소닌화제(opsonizing agent); 및 (iv) CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD44, CD45, CD47, CD51, CD52, CD56, CD62L, CD70, CD74, CD79, CD80, CD96, CD97, CD99, CD123, CD134, CD138, CD152(CTLA-4), CD200, CD213A2, CD221, CD248, CD276(B7-H3), B7-H4, CD279(PD-1), CD274(PD-L1), CD319, EGFR, EPCAM, 17-1A, HER1, HER2, HER3, CD117, C-Met, HGFR, PDGFRA, AXL, TWEAKR, PTHR2, HAVCR2(TIM3), GD2 강글리오시드, MUC1, 뮤신 CanAg, 메소텔린(mesothelin), 엔도글린(endoglin), 루이스-Y 항원, CEA, CEACAM1, CEACAM5, CA-125, PSMA, BAFF, FGFR2, TAG-72, 젤라티나아제 B, 글리피칸 3(glypican 3), 넥틴-4, BCMA, CSF1R, SLAMF7, 인테그린 $\alpha_v\beta_3$, TYRP1, GPNMB, CLDN18.2, FOLR1, CCR4, CXCR4, MICA, C242 항원, DLL3, DLL4, EGFL7, 비멘틴(vimentin), 피브로블틴 엑스트라 도메인-B, TROP-2, LRRC15, FAP, SLITRK6, NOTCH2, NOTCH3, 테나신-3(Tenascin-3), STEAP1 및 NRP1로부터 선택되는 하나 이상의 항원을 표적화하는 약제로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 15

질병 또는 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에서 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 상기 조성물을 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,
상기 질병 또는 질환은 암인 것인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,
상기 암은 면역 관문 억제제(ICI)에 내성이 있는 암인 것인 방법.

청구항 18

제16항에 있어서,
상기 암은 MHC 클래스 I의 발현이 소실된 종양과 연관이 있는 것인 방법.

청구항 19

제15항에 있어서,
상기 질병 또는 질환은 대사성 질병 또는 질환인 것인 방법.

청구항 20

제15항에 있어서,

상기 질병 또는 질환은 감염성 질병인 것인 방법.

청구항 21

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드 및 적어도 하나의 기타 약제를 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 적어도 하나의 기타 약제는 면역 관문 억제제를 포함하는 것인 방법.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 면역 관문 억제제는 PD-L1, PD1, CTLA4, TIM3, TIGIT, LAG3, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, GITR, 41BB, OX40 또는 CD40, 또는 이들의 임의의 조합을 억제하는 약제인 것인 방법.

청구항 24

제21항에 있어서,

상기 적어도 하나의 기타 약제는 암세포 옹소닌화제를 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서,

상기 적어도 하나의 기타 약제는 CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD44, CD45, CD47, CD51, CD52, CD56, CD62L, CD70, CD74, CD79, CD80, CD96, CD97, CD99, CD123, CD134, CD138, CD152(CTLA-4), CD200, CD213A2, CD221, CD248, CD276(B7-H3), B7-H4, CD279(PD-1), CD274(PD-L1), CD319, EGFR, EPCAM, 17-1A, HER1, HER2, HER3, CD117, C-Met, HGFR, PDGFRA, AXL, TWEAKR, PTHR2, HAVCR2(TIM3), GD2 강글리오시드, MUC1, 뮤신 CanAg, 메소텔린, 엔도글린, 루이스-Y 항원, CEA, CEACAM1, CEACAM5, CA-125, PSMA, BAFF, FGFR2, TAG-72, 젤라티나아제 B, 글리피칸 3, 넥틴-4, BCMA, CSF1R, SLAMF7, 인테그린 $\alpha_v\beta_3$, TYRP1, GPNMB, CLDN18.2, FOLR1, CCR4, CXCR4, MICA, C242 항원, DLL3, DLL4, EGFL7, 비멘틴, 피브로넥틴 엑스트라 도메인-B, TROP-2, LRRC15, FAP, SLITRK6, NOTCH2, NOTCH3, 테나신-3, STEAP1 및 NRP1로부터 선택되는 하나 이상의 항원을 표적화하는 것인 방법.

청구항 26

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 기타 약제는 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드에 접합되어 있는 것인 방법.

청구항 27

제21항에 있어서,
상기 적어도 하나의 기타 약제는 변경된 T 세포 또는 NK 세포인 것인 방법.

청구항 28

제21항에 있어서,
상기 적어도 하나의 기타 약제는 종양 용해성 바이러스인 것인 방법.

청구항 29

IL-18BP 억제제 또는 IL-18BP 길항제를 포함하는 조성물로서,
상기 억제제 또는 길항제는 IL18BP가 내생 IL-18을 중화시키려는 능력을 억제하는 것인 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서,
상기 억제제 또는 길항제는 화학적 화합물, 폴리펩티드, 펩티드, 펩티드 모방체(peptidomimetic), 항체, 리보자임(ribozyme), 소분자 화학적 화합물 및 안티센스 핵산 분자로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 포함하는 것인 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서,
IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함하며,
이때 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18 결합 단백질(IL-18BP)에 특이적으로 결합하고, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18 수용체(IL-18R)에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 것인 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서,
상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 야생형(WT) IL-18에 대해 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서,
상기 WT IL-18은 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 인간 IL-18인 것인 조성물.

청구항 34

제32항에 있어서,
상기 WT IL-18은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 쥐(murine) IL-18인 것인 조성물.

청구항 35

제33항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 Y1X, L5X, D17X, E31X, T34X, D35X, S36X, D37X, D40X, N41X, M51X, Q56X, M60X, Q103X, H109X, M113X 및 R131X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 36

제33항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 Y1D, Y1F, Y1H, Y1L, L5F, L5H, D17A, D17G, D17R, D17H, E31A, E31T, E31G, E31K, E31R, T34A, T34K, T34E, D35S, D35A, D35Y, S36N, S36K, S36R, D37P, D37A, D37R, D37H, D37L, D37V, D40Y, D40S, D40A, N41K, N41S, N41R, M51F, M51L, M51I, Q56H, M60L, M60F, M60I, Q103L, Q103I, H109A, H109P, H109D, M113L, M113I, M113F 및 R131S로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 37

제33항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 92 내지 서열번호 125 중 어느 하나로 표시되는 아미노산 서열 또는 이의 절편을 포함하는 것인 조성물.

청구항 38

제33항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 D17X, E30X 및 Q103X 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 39

제33항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 D17X, E30X, D35X, M51X 및 Q103X 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 40

제34항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 31에 대해 N1X, L5X, D17X, E30X, T33X, D34X, I35X, D36X, M50X, Q102X, R104, H108X, N109X, M111X, D129X 및 D130X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 41

제34항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 31에 대해 N1Y, N1D, N1H, N1L, N1F, N1V, N1I, L5Y, L5H, D17Q, D17G, D17A, D17E, D17S, D17N, E30A, E30R, E30K, E30T, E30G, T33G, T33A, T33E, T33R, T33K, D34Y, D34S,

D34A, I35T, I35K, I35R, D36V, D36A, D36G, D36H, D36P, D36R, D36L, M50F, M50L, Q102L, Q102I, R104E, R104A, R104P, R104G, R104Q, R104H, H108D, H108A, N109R, N109S, N109T, N109I, M111L, M111I, D129A, D129F, D129V, D129Y, D129S, D130E, D130T, D130G, D130N, D130R, D130S, D130Q 및 D130H로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 42

제34항에 있어서,

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 126 내지 서열번호 190 중 어느 하나로 표시되는 아미노산 서열 또는 이의 절편을 포함하는 것인 조성물.

청구항 43

제31항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 상기 조성물의 IL-18 변이체 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물.

청구항 44

제19항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 면역 관문 억제제; (ii) PD-L1, PD1, CTLA4, TIM3, TIGIT, LAG3, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, GITR, 41BB, OX40 및 CD40으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질을 억제하는 약제; (iii) 암세포 옵소닌화제; 및 (iv) CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD44, CD45, CD47, CD51, CD52, CD56, CD62L, CD70, CD74, CD79, CD80, CD96, CD97, CD99, CD123, CD134, CD138, CD152(CTLA-4), CD200, CD213A2, CD221, CD248, CD276(B7-H3), B7-H4, CD279(PD-1), CD274(PD-L1), CD319, EGFR, EPCAM, 17-1A, HER1, HER2, HER3, CD117, C-Met, HGFR, PDGFRA, AXL, TWEAKR, PTHR2, HAVCR2(TIM3), GD2 강글리오시드, MUC1, 뮤신 CanAg, 메소텔린, 엔도글린, 루이스-Y 항원, CEA, CEACAM1, CEACAM5, CA-125, PSMA, BAFF, FGFR2, TAG-72, 젤라티나아제 B, 글리피칸 3, 넥틴-4, BCMA, CSF1R, SLAMF7, 인테그린 $\alpha_v\beta_3$, TYRP1, GPNMB, CLDN18.2, FOLR1, CCR4, CXCR4, MICA, C242 항원, DLL3, DLL4, EGFL7, 비멘틴, 피브로넥틴 엑스트라 도메인-B, TROP-2, LRR15, FAP, SLITRK6, NOTCH2, NOTCH3, 테나신-3, STEAP1 및 NRP1로부터 선택되는 하나 이상의 항원을 표적화하는 약제로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 45

질병 또는 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에서 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

제29항 내지 제44항 중 어느 한 항에 따른 상기 조성물을 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서,

상기 질병 또는 질환은 암인 것인 방법.

청구항 47

제46항에 있어서,

상기 암은 면역 관문 억제제(ICI)에 내성이 있는 암인 것인 방법.

청구항 48

제46항에 있어서,

상기 암은 MHC 클래스 I의 발현이 소실된 종양과 연관이 있는 것인 방법.

청구항 49

제45항에 있어서,

상기 질병 또는 질환은 대사성 질병 또는 질환인 것인 방법.

청구항 50

제45항에 있어서,

상기 질병 또는 질환은 감염성 질병인 것인 방법.

청구항 51

제45항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 IL-18BP 억제제 또는 IL-18BP 길항제 이외에 적어도 하나의 기타 약제를 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 52

제51항에 있어서,

상기 적어도 하나의 기타 약제는 면역 관문 억제제를 포함하는 것인 방법.

청구항 53

제52항에 있어서,

상기 면역 관문 억제제는 PD-L1, PD1, CTLA4, TIM3, TIGIT, LAG3, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, GITR, 41BB, OX40 또는 CD40, 또는 이들의 임의의 조합을 억제하는 약제인 것인 방법.

청구항 54

제51항에 있어서,

상기 적어도 하나의 기타 약제는 암세포 흡소닌화제를 포함하는 것인 방법.

청구항 55

제51항에 있어서,

상기 적어도 하나의 기타 약제는 CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD44, CD45, CD47,

CD51, CD52, CD56, CD62L, CD70, CD74, CD79, CD80, CD96, CD97, CD99, CD123, CD134, CD138, CD152(CTLA-4), CD200, CD213A2, CD221, CD248, CD276(B7-H3), B7-H4, CD279(PD-1), CD274(PD-L1), CD319, EGFR, EPCAM, 17-1A, HER1, HER2, HER3, CD117, C-Met, HGFR, PDGFRA, AXL, TWEAKR, PTHR2, HAVCR2(TIM3), GD2 강글리오시드, MUC1, 뮤신 CanAg, 메소텔린, 엔도글린, 루이스-Y 항원, CEA, CEACAM1, CEACAM5, CA-125, PSMA, BAFF, FGFR2, TAG-72, 젤라티나아제 B, 글리피칸 3, 넥틴-4, BCMA, CSF1R, SLAMF7, 인테그린 $\alpha_v\beta_3$, TYRP1, GPNMB, CLDN18.2, FOLR1, CCR4, CXCR4, MICA, C242 항원, DLL3, DLL4, EGFL7, 비멘틴, 피브로넥틴 엑스트라 도메인-B, TROP-2, LRRC15, FAP, SLITRK6, NOTCH2, NOTCH3, 테나신-3, STEAP1 및 NRP1로부터 선택되는 하나 이상의 항원을 표적화하는 것인 방법.

청구항 56

제51항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 억제제 또는 길항제는 IL-18 변이체 폴리펩티드이고, 상기 적어도 하나의 기타 약제는 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드에 접합되어 있는 것인 방법.

청구항 57

제51항에 있어서,

상기 적어도 하나의 기타 약제는 변경된 T 세포 또는 NK 세포인 것인 방법.

청구항 58

제51항에 있어서,

상기 적어도 하나의 기타 약제는 종양 용해성 바이러스인 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

상호 참조

[0002]

본 출원은 2017년 9월 6일자로 출원된 미국 특허 가출원 제62/554,605호 및 2018년 4월 3일자로 출원된 미국 특허 가출원 제62/652,279호에 대한 이익을 주장하며, 이들 출원 각각의 전문은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003]

기술분야

[0004]

본 발명은 인터류킨-18 변이체 및 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

인터류킨 18(IL-18)은 T 세포, NK 세포 및 골수 세포를 자극할 수 있는 전염증성 사이토카인이다. IL-18은 항종양 면역 세포를 자극하는 이의 능력을 고려할 때 암 치료를 위한 면역 치료제로서 제안되고 있다. 그러나 IL-18의 임상적 효능은 한계가 있었다.

[0006]

따라서 암 및 기타 질병(disease) 및 질환(disorder)을 치료 및 예방하는데 효과적인 IL-18 신호전달 활성을 제공하는 조성물 및 방법이 요구되고 있다. 본 발명에서는 이러한 충족되지 않은 요구를 다루고 있다.

발명의 내용

[0007]

하나의 양태에서, 본 개시내용은 IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18 수용체(IL-18R)에 특이적으로 결합하고, 이때 IL-18 변이체 폴리펩티드는

IL-18 결합 단백질(IL-18BP)에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타낸다.

- [0008] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 야생형(WT) IL-18에 대해 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, WT IL-18은 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 인간 IL-18이다. 일부 실시형태에서, WT IL-18은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 쥐 IL-18이다.
- [0009] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 Y1X, L5X, K8X, M51X, K53X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다.
- [0010] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 Y1H, Y1R, L5H, L5I, L5Y, K8Q, K8R, M51T, M51K, M51D, M51N, M51E, M51R, K53R, K53G, K53S, K53T, S55K, S55R, Q56E, Q56A, Q56R, Q56V, Q56G, Q56K, Q56L, P57L, P57G, P57A, P57K, G59T, G59A, M60K, M60Q, M60R, M60L, E77D, Q103E, Q103K, Q103P, Q103A, Q103R, S105R, S105D, S105K, S105N, S105A, D110H, D110K, D110N, D110Q, D110E, D110S, D110G, N111H, N111Y, N111D, N111R, N111S, N111G, M113V, M113R, M113T, M113K, V153I, V153T, V153A, N155K 및 N155H로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다.
- [0011] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 M51X, M60X, S105X, D110X 및 N111X 돌연변이를 포함한다.
- [0012] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 M51X, K53X, Q56X, S105X 및 N111X 돌연변이를 포함한다.
- [0013] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 34 내지 서열번호 59, 서열번호 73 내지 서열번호 91 및 서열번호 191 내지 서열번호 193 중 어느 하나로 표시되는 아미노산 서열 또는 이의 절편을 포함한다.
- [0014] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 31에 대해 N1X, M50X, Y51X, K52X, S54X, E55X, V56X, R57X, G58X, L59X, R104X, N109X 및 L151X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다.
- [0015] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 31에 대해 N1H, N1Y, M50A, M50S, M50V, M50G, M50T, Y51R, K52V, K52S, K52T, K52G, K52A, S54R, S54K, S54G, S54N, E55R, E55H, E55N, E55D, E55G, V56L, V56M, V56R, V56A, V56S, V56Q, R57G, R57K, G58A, L59K, L59R, L59V, R104K, R104L, R104Q, R104S, N109D 및 L151V로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다.
- [0016] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 60 내지 서열번호 72 중 어느 하나로 표시되는 아미노산 서열 또는 이의 절편을 포함한다.
- [0017] 하나의 양태에서, 본 개시내용은 IL-18 변이체 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0018] 일부 실시형태에서, 조성물은 (i) 면역 관문 억제제; (ii) PD-L1, PD1, CTLA4, TIM3, TIGIT, LAG3, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, GITR, 41BB, OX40 및 CD40으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질을 억제하는 약제; (iii) 암세포 옵소닌화제(opsonizing agent); 및 (iv) CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD44, CD45, CD47, CD51, CD52, CD56, CD62L, CD70, CD74, CD79, CD80, CD96, CD97, CD99, CD123, CD134, CD138, CD152(CTLA-4), CD200, CD213A2, CD221, CD248, CD276(B7-H3), B7-H4, CD279(PD-1), CD274(PD-L1), CD319, EGFR, EPCAM, 17-1A, HER1, HER2, HER3, CD117, C-Met, HGFR, PDGFRA, AXL, TWEAKR, PTHR2, HAVCR2(TIM3), GD2 ganglioside, MUC1, 뮤신 CanAg, 메소텔린(mesothelin), 엔도글린(endoglin), 루이스-Y 항원, CEA, CEACAM1, CEACAM5, CA-125, PSMA, BAFF, FGFR2, TAG-72, 젤라티나아제 B, 글리피칸 3(glypican 3), 넥틴-4, BCMA, CSF1R, SLAMF7, 인테그린 $\alpha_v\beta_3$, TYRP1, GPNMB, CLDN18.2, FOLR1, CCR4, CXCR4, MICA, C242 항원, DLL3, DLL4, EGFL7, 비멘틴(vimentin), 피브로넥틴 엑스트라 도메인-B, TROP-2, LRRC15, FAP, SLITRK6, NOTCH2, NOTCH3, 테나신-3(Tenascin-3), STEAP1 및 NRP1로부터 선택되는 하나 이상의 항원을 표적화하는 약제로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 더 포함한다.
- [0019] 하나의 양태에서, 본 개시내용은 질병 또는 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에서 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함하거나 IL-18 변이체 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함한다.

- [0020] 일부 실시형태에서, 질병 또는 질환은 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 면역 관문 억제제(ICI)에 내성이 있는 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 MHC 클래스 I의 발현이 소실된 종양과 연관이 있다.
- [0021] 일부 실시형태에서, 질병 또는 질환은 대사성 질병 또는 질환이다. 일부 실시형태에서, 질병 또는 질환은 감염성 질병이다.
- [0022] 일부 실시형태에서, 방법은 IL-18 변이체 폴리펩티드 및 적어도 하나의 기타 약제를 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 기타 약제는 면역 관문 억제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 PD-L1, PD1, CTLA4, TIM3, TIGIT, LAG3, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, GITR, 41BB, OX40 또는 CD40, 또는 이들의 임의의 조합을 억제하는 약제이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 기타 약제는 암세포 흡소닌화제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 기타 약제는 CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD44, CD45, CD47, CD51, CD52, CD56, CD62L, CD70, CD74, CD79, CD80, CD96, CD97, CD99, CD123, CD134, CD138, CD152(CTLA-4), CD200, CD213A2, CD221, CD248, CD276(B7-H3), B7-H4, CD279(PD-1), CD274(PD-L1), CD319, EGFR, EPCAM, 17-1A, HER1, HER2, HER3, CD117, C-Met, HGFR, PDGFRA, AXL, TWEAKR, PTHR2, HAVCR2(TIM3), GD2 ganglioside, MUC1, 뮤신 CanAg, 메소텔린, 엔도글린, 루이스-Y 항원, CEA, CEACAM1, CEACAM5, CA-125, PSMA, BAFF, FGFR2, TAG-72, 젤라티나아제 B, 글리피칸 3, 넥틴-4, BCMA, CSF1R, SLAMF7, 인테그린 $\alpha_v\beta_3$, TYRP1, GPNMB, CLDN18.2, FOLR1, CCR4, CXCR4, MICA, C242 항원, DLL3, DLL4, EGFL7, 비멘틴, 피브로넥틴 엑스트라 도메인-B, TROP-2, LRRC15, FAP, SLITRK6, NOTCH2, NOTCH3, 테나신-3, STEAP1 및 NRP1로부터 선택되는 하나 이상의 항원을 표적화한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 기타 약제는 IL-18 변이체 폴리펩티드에 접합되어 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 기타 약제는 변경된 T 세포 또는 NK 세포이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 기타 약제는 종양 용해성 바이러스(oncolytic virus)이다.
- [0023] 하나의 양태에서, 본 개시내용은 IL-18 결합 단백질(IL-18BP) 억제제 또는 IL-18BP 길항제를 포함하는 조성물에 관한 것으로, 상기 억제제 또는 길항제는 IL-18BP가 내생성 IL-18을 중화시키려는 능력을 억제한다. 일부 실시형태에서, 억제제 또는 길항제는 화학적 화합물, 폴리펩티드, 펩티드, 펩티드 모방체(peptidomimetic), 항체, 리보자임, 소분자 화학적 화합물 및 안티센스 핵산 분자로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 포함한다.
- [0024] 일부 실시형태에서, 조성물은 IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함하며, 이때 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 특이적으로 결합하고, IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18 수용체(IL-18R)에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타낸다.
- [0025] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 야생형(WT) IL-18에 대해 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, WT IL-18은 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 인간 IL-18이다. 일부 실시형태에서, WT IL-18은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 쥐 IL-18이다.
- [0026] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 Y1X, L5X, D17X, E31X, T34X, D35X, S36X, D37X, D40X, N41X, M51X, Q56X, M60X, Q103X, H109X, M113X 및 R131X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다.
- [0027] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 Y1D, Y1F, Y1H, Y1L, L5F, L5H, D17A, D17G, D17R, D17H, E31A, E31T, E31G, E31K, E31R, T34A, T34K, T34E, D35S, D35A, D35Y, S36N, S36K, S36R, D37P, D37A, D37R, D37H, D37L, D37V, D40Y, D40S, D40A, N41K, N41S, N41R, M51F, M51L, M51I, Q56H, M60L, M60F, M60I, Q103L, Q103I, H109A, H109P, H109D, M113L, M113I, M113F 및 R131S로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다.
- [0028] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 92 내지 서열번호 125 중 어느 하나로 표시되는 아미노산 서열 또는 이의 절편을 포함한다.
- [0029] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 D17X, E30X 및 Q103X 돌연변이를 포함한다.
- [0030] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 D17X, E30X, D35X, M51X 및 Q103X 돌연변이를 포함한다.
- [0031] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 31에 대해 N1X, L5X, D17X, E30X, T33X, D34X, I35X, D36X, M50X, Q102X, R104, H108X, N109X, M111X, D129X 및 D130X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나

의 돌연변이를 포함한다.

- [0032] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 31에 대해 N1Y, N1D, N1H, N1L, N1F, N1V, N1I, L5Y, L5H, D17Q, D17G, D17A, D17E, D17S, D17N, E30A, E30R, E30K, E30T, E30G, T33G, T33A, T33E, T33R, T33K, D34Y, D34S, D34A, I35T, I35K, I35R, D36V, D36A, D36G, D36H, D36P, D36R, D36L, M50F, M50L, Q102L, Q102I, R104E, R104A, R104P, R104G, R104Q, R104H, H108D, H108A, N109R, N109S, N109T, N109I, M111L, M111I, D129A, D129F, D129V, D129Y, D129S, D130E, D130T, D130G, D130N, D130R, D130S, D130Q 및 D130H로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다.
- [0033] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 126 내지 서열번호 190 중 어느 하나로 표시되는 아미노산 서열 또는 이의 절편을 포함한다.
- [0034] 하나의 양태에서, 본 개시내용은 IL-18 변이체 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0035] 하나의 양태에서, 조성물은 (i) 면역 관문 억제제; (ii) PD-L1, PD1, CTLA4, TIM3, TIGIT, LAG3, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, GITR, 41BB, OX40 및 CD40으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질을 억제하는 약제; (iii) 암세포 옵소닌화제; 및 (iv) CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD44, CD45, CD47, CD51, CD52, CD56, CD62L, CD70, CD74, CD79, CD80, CD96, CD97, CD99, CD123, CD134, CD138, CD152(CTLA-4), CD200, CD213A2, CD221, CD248, CD276(B7-H3), B7-H4, CD279(PD-1), CD274(PD-L1), CD319, EGFR, EPCAM, 17-1A, HER1, HER2, HER3, CD117, C-Met, HGFR, PDGFRA, AXL, TWEAKR, PTHR2, HAVCR2(TIM3), GD2 ganglioside, MUC1, 뮤신 CanAg, 메소텔린, 엔도글린, 루이스-Y 항원, CEA, CEACAM1, CEACAM5, CA-125, PSMA, BAFF, FGFR2, TAG-72, 젤라티나아제 B, 글리피칸 3, 넥틴-4, BCMA, CSF1R, SLAMF7, 인테그린 $\alpha_v\beta_3$, TYRP1, GPNMB, CLDN18.2, FOLR1, CCR4, CXCR4, MICA, C242 항원, DLL3, DLL4, EGFL7, 비멘틴, 피브로넥틴 엑스트라 도메인-B, TROP-2, LRRC15, FAP, SLITRK6, NOTCH2, NOTCH3, 테나신-3, STEAP1 및 NRP1로부터 선택되는 하나 이상의 항원을 표적화하는 약제로부터 선택되는 하나 이상 약제를 더 포함한다.
- [0036] 하나의 양태에서, 본 개시내용은 질병 또는 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에서 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 IL-18 결합 단백질(IL-18BP) 억제제 또는 IL-18BP 길항제를 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0037] 일부 실시형태에서, 질병 또는 질환은 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 면역 관문 억제제(ICI)에 내성이 있는 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 MHC 클래스 I의 발현이 소실된 종양과 연관이 있다.
- [0038] 일부 실시형태에서, 질병 또는 질환은 대사성 질병 또는 질환이다. 일부 실시형태에서, 질병 또는 질환은 감염성 질병이다.
- [0039] 일부 실시형태에서, 방법은 IL-18BP 억제제 또는 IL-18BP 길항제 이외에도 적어도 하나의 기타 약제를 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 기타 약제는 면역 관문 억제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역 관문 억제제는 PD-L1, PD1, CTLA4, TIM3, TIGIT, LAG3, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, GITR, 41BB, OX40 또는 CD40, 또는 이들의 임의의 조합을 억제하는 약제이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 기타 약제는 암세포 옵소닌화제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 기타 약제는 CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD44, CD45, CD47, CD51, CD52, CD56, CD62L, CD70, CD74, CD79, CD80, CD96, CD97, CD99, CD123, CD134, CD138, CD152(CTLA-4), CD200, CD213A2, CD221, CD248, CD276(B7-H3), B7-H4, CD279(PD-1), CD274(PD-L1), CD319, EGFR, EPCAM, 17-1A, HER1, HER2, HER3, CD117, C-Met, HGFR, PDGFRA, AXL, TWEAKR, PTHR2, HAVCR2(TIM3), GD2 ganglioside, MUC1, 뮤신 CanAg, 메소텔린, 엔도글린, 루이스-Y 항원, CEA, CEACAM1, CEACAM5, CA-125, PSMA, BAFF, FGFR2, TAG-72, 젤라티나아제 B, 글리피칸 3, 넥틴-4, BCMA, CSF1R, SLAMF7, 인테그린 $\alpha_v\beta_3$, TYRP1, GPNMB, CLDN18.2, FOLR1, CCR4, CXCR4, MICA, C242 항원, DLL3, DLL4, EGFL7, 비멘틴, 피브로넥틴 엑스트라 도메인-B, TROP-2, LRRC15, FAP, SLITRK6, NOTCH2, NOTCH3, 테나신-3, STEAP1 및 NRP1로부터 선택되는 하나 이상의 항원을 표적화한다. 일부 실시형태에서, 억제제 또는 길항제는 IL-18 변이체 폴리펩티드이고, 적어도 하나의 기타 약제는 IL-18 변이체 폴리펩티드에 접합되어 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 기타 약제는 변경된 T 세포 또는 NK 세포이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 기타 약제는 종양 용해성 바이러스이다.

도면의 간단한 설명

[0040]

본 발명의 실시형태에 대한 하기 상세한 설명은 첨부된 도면과 함께 관독하는 경우에 보다 잘 이해될 것이다. 본 발명은 도면에 도시된 실시형태의 정확한 배열 및 수단에 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

도 1a 및 도 1b는 IL-18 경로가 종양 면역 요법을 위한 표적임을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. (도 1a) CD8⁺ TIL 내의 사이토카인 및 수용체에 대한 RNAseq 발현 분석에서 알 수 있는 바와 같이, IL-18 경로(IL-18 및 IL-18 수용체 소단위를 포함함)는 활성화 및 기능 장애성 종양 T 세포 프로그램 둘 모두에서 상향 조절된다. 유전자는 미접촉 T 세포(naive T cell)와 비교하여 "활성화" 및 "기능 장애" 점수로 표시된다. 황색 강조 부분은 IL-18 사이토카인, IL-18R1(R α) 및 IL-18RAP(R β)를 나타낸다. 데이터는 싱거(Singer) 등의 문헌[(Singer, M. *et al.*, 2016, Cell, 166: 1500-1511, e1509)]에서 각색된 것이다. (도 1b) LCMV(좌측; CD4) 또는 VSV-OVA(우측; CD8)에 의한 감염 이후에 알 수 있는 바와 같이, IL-18 수용체 소단위인 IL-18R α 및 IL-18R β 는 만성 항원 노출과 연관이 있는 유전자 발현 프로그램의 일부이다. 데이터는 ImmGen 데이터베이스에서 유래한 것이다.

도 2a 내지 도 2c는 IL-18BP가 "용해성 면역 관문"의 특징을 갖는다는 것을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. (도 2a) IL-18BP는 IL-18의 인터페론- γ (IFN- γ)-주도 음성 피드백을 매개하며, 이는 면역 관문 PD-L1을 연상케 한다. IL-18/IFN- γ /IL-18BP 피드백 루프(feedback loop)에 대한 모식도가 나타나 있다. 흑색 화살표는 자극을 나타내고, 적색 순환은 억제를 나타낸다. (도 2b) TCGA 및 온코마인(Oncomine) 데이터베이스로부터의 데이터에서 알 수 있는 바와 같이, IL-18BP는 위암 및 유방암에서 상향 조절된다. (도 2c) PD-1 및 IL-18BP 발현은 유방암 및 위암의 벌크 시료에서 밀접하게 상호 연관되어 있다(TCGA 데이터베이스 유래). R은 각각 0.78 및 0.65이다.

도 3a 내지 도 3c는 효모 디스플레이(yeast display)를 이용하여 자립을 위한 인간 IL-18 변이체를 IL-18BP로 조작(engineering)한다는 것을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. (도 3a) IL-18:IL-18BP 계면 상의 잔기를 무작위화하기 위한 구조-유도 라이브러리가 설계되어 효모-디스플레이 시스템 내로 도입되었다. 효모 클론은 IL-18R α 에 대한 결합을 위한 자성 및 형광 세포 분류를 이용하여 선별되고, IL-18BP에 대해 역선별(counter-selection)되었다. (도 3b) IL-18BP-내성 IL-18 변이체를 생성하기 위한 유도 진화(directed evolution)의 요약. 청색 문구는 양성 선별 조건을 나타내고, 적색 문구는 역선별을 나타낸다. (도 3c) 효모-디스플레이된 WT IL-18(좌측) 또는 유도 진화 이후의 변이체(우측)에 대한 유세포 분석. Y축은 IL-18BP 결합을 나타내고, x축은 IL-18R α 결합을 나타낸다. 5회 라운드의 유도 진화 이후, 잔류 클론은 IL-18BP보다 IL-18R α 를 상당히 선호하였다.

도 4는 디코이-내성(decoy-resistant) 인간 IL-18("DR-IL-18"; "DR-18"로도 지칭됨) 변이체의 서열의 요약을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. 성숙한 형태의 야생형 인간 IL-18 내의 돌연변이 된 각각의 위치 및 상응하는 잔기의 위치가 표의 상부에 표시되어 있다. hC4 내지 hE12는 유도 진화에 의한 선별 이후에 수득된 서열을 나타낸다. hCS1 내지 hCS4는 선별된 서열에서 유래하는 공통 서열이다. 음영 표시된 잔기는 관찰된 돌연변이 중에서 5개의 가장 잘 보존된 돌연변이를 나타낸다.

도 5a 및 도 5b는 인간 DR-IL-18 변이체의 생물 물리학적 특성분석을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. (도 5a) 효모-디스플레이된 DR-IL-18 변이체인 hCS1-hCS4 및 A8은 WT 인간 IL-18과 비슷한 결합 등온선으로 hIL-18R α 와 결합할 수 있다(좌측). 이에 반해, 동일한 변이체 및 hIL-18BP와는 매우 약한 결합이 관찰된다(우측). (도 5b) 고정화된 비오틴일화 hIL-18BP와 DR-IL-18 변이체 사이의 대표적인 표면 플라즈몬 공명 센서그램(surface plasmon resonance sensorgram). 재조합 hIL-18(좌측)은 매우 높은 친화도($K_D = 2.0\mu M$)로 IL-18BP와 결합하는 반면, hCS1(우측)은 훨씬 더 빠른 오프율(off-rate) 및 $K_D = 15.2nM$ 로 상당히 약화된 결합을 나타낸다. 이러한 데이터는 표 6 및 표 7에 요약되어 있다.

도 6a 및 도 6b는 인간 DR-IL-18 변이체가 IL-18BP에 의해 억제되지 않는다는 것을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. (도 6a) 재조합 IL-18BP는 비오틴일화 IL-18R α 가 효모-디스플레이된 WT IL-18와 결합하지 못하도록 억제하지만, DR-IL-18 변이체인 hCS1-4 및 A8에는 영향을 미치지 않는다(좌측). 이에 반해, IL-18BP는 앞서 기술한 IL-18 E42A, K89A 및 E42A/K89A(문헌[Kim *et al.*, 2001, Proc. Natl. Acad. Sci., 98(6): 3304-3309]) (우측)를 효과적으로 중화시킨다[김 등의 문헌에 있는 E42 및 K89는 각각 E6 및 서열번호 30의 K53임]. 비오틴일화 IL-18R α 는 모든 시료에 대해 100nM의 고정 농도로 유지되었다. (도 6b) WT IL-18과 hCS1, hCS3 및 hCS4는 비슷한 효력 및 효능으로 IL-18 HEK-블루 리포터 세포를 자극한다(좌측). 야생형 IL-18은 이러한 검정에서 재조합 IL-18BP의 응용에 매우 민감한($IC_{50} = 3nM$) 반면, hCS1 및 hCS3은 IL-18BP의 농도가 1 μM 인 경우에도 재조합 IL-18BP에 의해 억제되지 않는다(우측). hIL-18은 5nM의 고정 농도로 유지되었고, hCS1 및 hCS3은 2.5nM

의 고정 농도로 유지되었다.

도 7a 내지 도 7c는 효모 디스플레이를 이용하여 자립을 위한 부가적인 인간 IL-18 변이체를 IL-18BP(버전 2 변이체)로 조작한다는 것을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. (도 7a) 버전 2.0 라이브러리에서 무작위화된 인간 IL-18 내의 위치의 요약. 각각 위치에 대해 축퇴성 코돈 및 암호화된 아미노산 세트가 나타나 있다. (도 7b) 버전 2.0 IL-18BP-내성 IL-18 변이체를 생성하기 위한 유도 진화의 요약. 청색 문구는 양성 선별 조건을 나타내고, 적색 문구는 역선별을 나타낸다. (도 7c) 버전 2.0 DR-IL-18 변이체를 생성할 때의 진행에 대한 유세포 분석. 제1, 제4 및 제6 라운드 이후에 수득된 효모는 250nM의 IL-18BP 스트렙타아비딘(streptavidin)-PE 사량체 또는 AlexaFluor647로 직접 표지된 100nM의 IL-18R α 로 동시에 염색되었다. Y축은 IL-18BP 결합을 나타내고, x축은 IL-18R α 결합을 나타낸다. 6 라운드의 유도 진화 이후, 잔류 클론은 IL-18BP보다 IL-18R α 를 상당히 선호하였다.

도 8은 버전 2.0 디코이-내성 인간 IL-18(DR-IL-18) 변이체의 서열의 요약을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. 성숙한 형태의 야생형 인간 IL-18 내의 돌연변이 된 각의 위치 및 상응하는 잔기의 위치가 표의 상부에 표시되어 있다. 음영 표시된 행은 제5 라운드 및 제6 라운드 모두에서 수득된 반복 서열 변이체를 나타낸다.

도 9는 버전 2.0 인간 DR-IL-18 변이체의 생물 물리학적 특성분석을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. (도 9a) 효모-디스플레이된 버전 2.0 DR-IL-18 변이체는 WT 인간 IL-18과 유사한 결합 등온선으로 hIL-18R α 와 결합할 수 있다. (도 9b) 이에 반해 동일한 변이체 및 hIL-18BP와는 매우 약한 결합이 관찰된다. (도 9c) 15분 동안 다양한 온도에서 효모-디스플레이된 변이체를 가열한 후 hIL-18R α 로 염색함으로써 버전 2.0 DR-IL-18 변이체의 열적 안정성을 평가하였다. 버전 2.0 DR-IL-18 변이체는 WT IL-18(T_m = 47.6°C) 및 1세대 공통 서열(hCS1 및 hCS2 각각에 대한 T_m = 50.9°C 및 40.2°C)보다 열적으로 안정하였다. (도 9d) 2세대 DR-IL-18 변이체의 수용체 결합 특성 및 열적 안정성의 요약. NBD = 검출된 결합 없음. N.D. = 값을 측정 불가.

도 10a 내지 도 10c는 효모 디스플레이를 이용하여 자립을 위한 쥐 IL-18 변이체를 IL-18BP로 조작한다는 것을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. (도 10a) IL-18BP-내성 쥐 IL-18 변이체를 생성하기 위한 유도 진화의 요약. 청색 문구는 양성 선별 조건을 나타내고, 적색 문구는 역선별을 나타낸다. (도 10b) 5회 라운드의 유도 진화 이후 효모-디스플레이된 쥐 IL-18 변이체에 대한 유세포 분석. Y축은 IL-18BP 결합을 나타내고, x축은 IL-18R α 결합을 나타낸다. (도 10c) 디코이-내성 쥐 IL-18(DR-IL-18) 변이체의 서열의 요약. 성숙한 형태의 야생형 쥐 IL-18 내의 돌연변이 된 각각의 위치 및 상응하는 잔기의 위치가 표의 상부에 표시되어 있다. mC1 내지 mH3은 유도 진화에 의한 선별 이후에 수득된 서열을 나타낸다. mCS1 및 mCS2는 선별된 서열에서 유래하는 공통 서열이다. 음영 표시된 잔기는 관찰된 돌연변이 중에서 5개의 가장 잘 보존된 돌연변이를 나타낸다.

도 11a 및 도 11b는 쥐 DR-IL-18 변이체의 생물 물리학적 특성분석을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. (도 11a) 효모-디스플레이된 DR-IL-18 변이체인 mA7, mB1, mC1, mE8, mCS1 및 mCS2는 WT 쥐 IL-18과 비슷한 결합 등온선으로 mIL-18R α 와 결합할 수 있다(좌측). 이에 반해, 동일한 변이체 및 mIL-18BP와는 매우 약한 결합이 관찰된다(우측). (도 11b) 고정화된 비오틴일화 mIL-18BP와 쥐 DR-IL-18 변이체 사이의 대표적인 표면 플라즈몬 공명 센서그램. 재조합 mIL-18(좌측)은 높은 친화도(K_D = 0.8pM)로 mIL-18BP와 결합하는 반면, mCS2(우측)는 10 μ M 초과 K_D 값으로 상당히 감소한 결합을 나타낸다. 이러한 데이터는 표 8 및 표 9에 요약되어 있다.

도 12a 내지 도 12d는 마우스에 투여된 DR-IL-18의 약력학을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. (도 12a) 연구 설계의 모식도. 마우스에는 총 7회의 복용(주사기로 표시됨)을 위해 비히클(PBS), mIL-18(1mg/kg) 또는 DR-IL-18 변이체 mCS2(1mg/kg)를 1일 1회 투여하였다. 실험하기 2일 전에 주사 5시간 후에, 그리고 0일, 3일 및 6일째 날에 혈액 시료를 채집하였다. (도 12b) 0일, 3일 및 6일째 날 CD4, CD8, NK 세포 및 단핵구에 대한 말초 혈액 세포수. IL-18 및 mCS2 둘 모두는 3일째 날에 NK 세포 및 단핵구를 유사한 정도까지 확장하였다. 각각의 시점(일)에, 좌측 바(bar)는 PBS이고, 중간 바는 IL-18이고, 우측 바는 mCS2이다. (도 12c) 말초 CD4, CD8 및 NK 세포 상의 CD69 발현. mCS2는 CD4 및 CD8 세포 상에서 CD69 발현을 자극하였지만, IL-18은 자극하지 못하였다. IL-18 및 mCS2 둘 모두는 NK 세포 상에서 CD69를 증가시켰지만, mCS2 처리로 인해 IL-18과 비교하여 6일째 날에 CD69 발현 유지가 자명하게 나타났으며, 이는 기준선 CD69 수준으로 되돌아갔다. 각각의 시점(일)에, 좌측 바는 PBS이고, 중간 바는 IL-18이고, 우측 바는 mCS2이다. (도 12d) 인터페론- γ (IFN- γ), MIP-1b 및 G-CSF에 대한 혈청 사이토카인 수준. mCS2 처리에 의해 mIL-18 처리와 비교하여 보다 높은 수준의 IFN- γ , MIP-1b 및 G-CSF가 수득되었다.

도 13은 DR-IL-18 처리에 의해 마우스에서 체지방 조성이 감소한다는 것을 보여주는 예제 실험 결과를

나타낸다. 체지방 및 제지방량 조성은 0.01, 0.1 또는 1mg/kg의 DR-IL-18 변이체 mCS2 또는 1mg/kg의 WT mIL-18로 처리된 마우스에서 3일마다 측정하였다. mCS2 처리에 의해 체지방의 총 비율(%)로서 체지방의 유의한 감소가 야기되었다(상부 패널). 이는 지방량 감소 또는 안정된 지방량으로 나타났으며(좌측 패널), 제지방량의 감소와도 일치하였다(우측 패널). 비히클-처리 및 mIL-18-처리 마우스는 동일한 처리 기간에 걸쳐 체지방량 감소 또는 안정된 제지방량을 나타냈다.

도 14a 및 도 14b는 DR-IL-18이 흑색종 모델에서 효과적인 면역 치료제임을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. (도 14a) 매주 2회 식염수(대조군), WT IL-18(0.32mg/kg), DR-IL-18 변이체 mCS2(0.32mg/kg), 항-PD1(8mg/kg), IL-18 + 항-PD1 또는 mCS2 + 항-PD1로 처리된, Yummler1.7 흑색종 종양을 갖는 마우스에 대한 종양 성장 스파이더 플롯(spider plot). (도 14b) 도 14a에서와 동일한 그룹에서 유래한 생존 곡선. mCS2는 단일 요법(monotherapy)으로서 효과적이었으며, 항-PD1 in 이러한 모델과 함께 상승작용을 나타냈다.

도 15a 및 도 15b는 도 14의 흑색종 모델에서의 DR-IL-18의 유효성이 CD4 및 CD8 림프구 및 인터페론 감마에 의존한다는 것을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. (도 15a) 식염수(대조군) 또는 DR-IL-18 변이체 mCS2(0.32 mg/kg) 단독, 또는 CD8, CD4, 인터페론 감마 또는 NK1.1에 대한 고갈성 항체와 함께 처리된, Yummler1.7 흑색종 종양을 갖는 마우스에 대한 종양 성장 스파이더 플롯. (도 15b) 도 15a에서와 동일한 그룹에서 유래한 생존 곡선.

도 16은 MC38 종양 모델에서 DR-IL-18의 투여량 의존적 효능을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. 3일마다 PBS(대조군), 1.0mg/kg의 WT IL-18, 1.0mg/kg의 mCS2, 0.1mg/kg의 mCS2 또는 0.01mg/kg의 mCS2로 처리된, MC38 대장암 종양을 갖는 마우스의 종양 성장 스파이더 플롯. WT IL-18은 1mg/kg에서 효과가 없는 반면, mCS2는 0.1 mg/kg에서 부분적인 효능을 나타냈고, 1.0mg/kg에서 최대 효능을 나타냈다.

도 17은 MC38 종양 모델에서 DR-IL-18 단독 및 면역 관문 억제제 항-PD1과 함께 일 때의 효능을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. PBS(대조군), 0.32mg/kg의 WT IL-18, 0.32mg/kg의 DR-IL-18 변이체 mCS2, 5mg/kg의 항-PD1, WT IL-18과 항-PD1의 조합 또는 mCS2와 항-PD1의 조합으로 처리된, MC38 대장암 종양을 갖는 마우스에서 유래한 종양 성장 스파이더 플롯이 나타나 있다. 모든 약제는 최대 총 6회 복용을 위해 매주 2회 복강 내 투여되었다.

도 18a 및 도 18b는 MC38 종양을 갖는 마우스에서의 DR-IL-18의 항종양 기작을 조사한 예제 실험 결과를 나타낸다. (도 18a) 4회의 복용을 위해 식염수, WT IL-18 또는 DR-IL-18 변이체 mCS2로 매주 2회 처리된 마우스에서 유래한 종양 면역 표현형 실험. DR-IL-18 처리로 인해 종양 1mg 당 CD8 및 NK 세포의 개수가 증가하였으며(상부 좌측 패널 2개), CD8 및 NK 세포 상의 활성화 마커인 그랜자임 B(granzyme B) 및 KLRG1의 발현이 증가하였다(상부 우측 패널 2개). DR-IL-18 처리에 의해 식염수 처리와 비교하여 CD8:Treg 비율이 개선되지 않은 반면, WT IL-18은 상기 비율이 바람직하지 않았다. 그러나, DR-IL-18 처리에 의해 종양 연관 대식세포(TAM) 및 단핵구 및 과립구성 골수 유래 억제 세포(mMDSC 및 gMDSC)를 포함하는 억제 골수 개체군에 대한 CD8 세포의 비율이 증가하였다. (도 18b) 4번째 처리 투여 24시간 후에 채집한 도 18a와 동일한 마우스에서 유래한 혈청 루미넥스(Serum Luminex) 사이토카인의 측정. DR-IL-18은 WT IL-18에 의한 처리로 인해 이차 사이토카인 방출 프로파일의 급격한 변화를 보이며, 특히 인터페론-감마, IL-7 및 IL-15의 수준이 100배 초과로 증가한다는 것을 보여준다.

도 19a 내지 도 19c는 표면 MHC 클래스 I 발현의 소실을 통한 면역 관문 억제제에 반응하지 않는 종양을 효과적으로 치료하기 위한 DR-IL-18의 능력을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. (도 19a) 식염수, 항-PD1 + 항-CTLA4, DR-IL-18 변이체 mCS2, 또는 항-NK1.1 항체에 의해 NK 세포가 고갈된 mCS2로 처리된, B2m-결핍 Yummler1.7 종양을 갖는 마우스에서 유래한 종양 성장 스파이더 플롯. DR-IL-18은 종양 성장 및 생존 측면에서 강한 효능을 보여주며(도 19b), 심지어 항-CTLA4 + 항-PD1에 의한 복합 처리에 대해 완전 내성을 보이는 이러한 모델에서의 처리된 마우스의 60%가 치유되었다. 항-NK1.1을 투여하면 mCS2 처리 효과가 폐기되므로 이러한 효능은 NK 세포에 의존적이다. (도 19c) B2m-결핍 Yummler1.7로부터 단리된 NK 세포는 기능 장애성이며, 증식(Ki67 염색) 및 기능(인터페론-감마 분비)의 감소를 나타낸다. 그러나, DR-IL-18에 의한 처리에 의해 이러한 표현형이 반전되어 강력한 증식 및 사이토카인 분비를 가능케 한다.

도 20a 내지 도 20c는 효모 디스플레이를 이용하여 IL-18BP 길항제(또는 "디코이-대-기준-디코이"; D2D)로서의 인간 IL-18 변이체의 조작을 보여주는 예제 실험을 나타낸다. 이들 변이체는 IL-18BP와 결합하지만, 신호전달을 하지 않으며, 이로 인해 내생성 IL-18에 미치는 IL-18BP의 효과를 길항한다. (도 20a) D2D 라이브러리에서 무작위화된 인간 IL-18 내의 위치의 요약. 각각 위치에 대해 축퇴성 코돈 및 암호화된 아미노산 세트가 나타나 있다. (도 20b) IL-18BP와 결합하여 중화시키지만 IL-18R을 통한 신호전달을 하지 못하는 D2D IL-18 변이체를

생성하기 위한 유도 진화의 요약. 청색 문구는 양성 선별 조건을 나타내고, 적색 문구는 역선별을 나타낸다. (도 20c) D2D hIL-18 변이체를 생성할 때의 진행에 대한 유세포 분석. 제1 내지 제4 라운드 이후에 수득된 효모는 1nM의 마우스 IL-18BP(좌측 패널), 1nM의 인간 IL-18BP(중간 패널) 또는 1 μ M의 IL18R α 및 1 μ M의 IL18R β 로 염색되었다. 선별된 변이체는 IL18R α 또는 IL18R β 결합의 증가 없이 선별 라운드 전반에 걸쳐 IL-18BP 결합의 향상을 나타낸다.

도 21은 D2D 인간 IL-18 변이체의 서열의 요약을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. 성숙한 형태의 야생형 인간 IL-18 내의 돌연변이 된 각각의 위치 및 상응하는 잔기의 위치가 표의 상부에 표시되어 있다.

도 22a 내지 도 22c는 인간 디코이-대-기준-디코이(D2D) IL-28 변이체에 대한 생물 물리학적 특성분석을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. (도 22a) 효모-디스플레이된 D2D IL-8 변이체인 5-B02, 5-E08, 5-F10, 5-F02, 5-F01, hD2D-CS1, hD2D-CS2 및 hD2D-CS3은 WT 인간 IL-18과 비슷한 결합 등온선으로 hIL-18RBP와 결합할 수 있다. (도 22b) 이에 반해 동일한 변이체 및 hIL-18R α 와는 매우 약한 결합이 관찰된다. (도 22c) D2D IL-18 변이체의 수용체 결합 특성의 요약. NBD = 검출된 결합 없음.

도 23은 D2D 쥐 IL-18 변이체의 서열의 요약을 보여주는 예제 실험 결과를 나타낸다. 성숙한 형태의 야생형 쥐 IL-18 내의 돌연변이 된 각각의 위치 및 상응하는 잔기의 위치가 표의 상부에 표시되어 있다.

도 24는 표면 플라즈몬 공명(SPR)을 이용하여 IL-18R α 및 IL-18BP에 결합하기 위한 2세대 DR-IL-18 변이체에 대한 생물 물리학적 친화도의 측정 결과(센소그램)를 나타낸다. 상단 행: hIL-18R α (고정화된 리간드)에 대해 표시된 IL-18 변이체(용해성 피분석물)에 대한 대표적인 센소그램. 하단 행: 인간(hIL-18BP)에 대해 표시된 IL-18 변이체에 대한 대표적인 센소그램. x축은 시간(단위:초)이고, y축은 반응 단위(RU)이다. 곡선은 다양한 농도(1nM로 시작하여 2배 희석)에 대해 시간의 경과에 따라 관찰된 데이터로서, 1:1 랭뮤어(Langmuir) 결합 모델을 가정하는 최상의 적합 곡선과 중첩된다.

도 25a 및 도 25b는 CT26 종양 모델에 미치는 DR-IL-18의 효능을 보여주는 데이터를 나타낸다. 250,000개의 CT26 세포를 피하 이식하고, 종양이 평균 약 60mm³가 되면 7일째 날에 치료를 시작하였다. WT IL-18 및 mCS2는 총 5회 복용을 위해 매주 2회 0.32mg/kg으로 투여하였다. 항-PD1은 동일한 일정으로 10mg/kg으로 제공되었다. (도 25a) 식염수(PBS)-처리 동물, WT IL-18 및 DR-IL-18(mCS2)의 종양 성장을 각각 흑색 라인(원), 청색 라인(정사각형) 및 분홍색(삼각형)으로 나타낸 스퀘어 플롯의 오버레이(overlay). WT IL-18에 의한 처리가 아닌 DR-IL-18에 의한 처리에 의해서만 동물의 부분 집합에서의 종양 성장 억제 및 종양 제거가 야기되었다. (도 25b) 항-PD-1, WT IL-18 및 DR-IL-18(mCS2)로 처리된 마우스에 대한 생존 곡선. 완전 반응의 횟수는 괄호 안에 표시되어 있다. WT IL-18이 아닌 DR-IL-18이 40%의 마우스에서의 생존 연장 및 종양 제거를 야기하였으며, 이는 관문 억제제인 항-PD-1에 비해 향상된 것이다.

도 26a 및 도 26b는 4T1 유방암 모델 및 B16-F10 흑색종 모델에서 DR-IL-18의 효능을 보여주는 데이터를 나타낸다. (도 26a) 식염수(PBS; 흑색), WT IL-18(청색) 또는 DR-IL-18 변이체 CS2(분홍색)에 의한 처리 이후 BALB/C 마우스에 생착된 4T1 종양에 대한 종양 성장 곡선. (도 26b) 식염수(PBS; 흑색), WT IL-18(청색) 또는 DR-IL-18 변이체 CS2(분홍색)에 의한 처리 이후 C57BL/6 마우스에 생착된 B16-F10 종양에 대한 종양 성장 곡선. 2개의 모델 모두에서, WT IL-18이 아닌 DR-IL-18만이 종양 성장 억제를 야기하였다. "t"자로 표시된 박스로 나타낸 바와 같이, 종양의 평균 부피가 50mm³를 초과한 이후에 치료약을 투여하였다.

도 27a 및 도 27b는 도 19a 내지 도 19c의 데이터를 확대한 데이터를 나타낸다. 면역 관문 억제제에 내성이 있는 부가적인 MHC 클래스 I-결핍 종양 모델의 치료에서 DR-IL-18의 효능을 보여주는 데이터가 나타나 있다. (도 27a) B2m-결핍 YUMMER 세포에 대해 기술된 바와 같이 CRISPR/Cas9 매개 결실을 이용하여 B2m-결핍 MC38 세포를 제조하였다. B2m-/- MC38 세포를 피하 이식하고, 종양이 평균 약 65mm³가 되면 7일째 날에 치료를 시작하였다. mCS2는 5회 복용을 위해 매주 2회 0.32mg/kg으로 투여하였다. 항-PD1 및 항-CTLA4는 동일한 일정으로 8mg/kg으로 제공되었다. (도 27b) RMA/S는 타파신(Tapasins) 내에 자연 발생 돌연변이를 함유하는 RMA 림프종 계통의 변이체이다. 그 결과, 항원 로딩량(antigen loading)이 부족하며, 이로 인해 MHC 클래스 I의 표면 발현이 감소하게 된다. 이는 C57BL/6와 유전자형이 유사하며, 면역 관문 억제제에 반응하지 않는다. 1,000,000개의 RMA/S 세포를 마우스에 피하 이식하고, 7일째 날에 치료를 시작하였다. mCS2를 매주 2회 0.32mg/kg으로 투여하였다. 항-PD1은 동일한 일정으로 8mg/kg으로 제공되었다. 상기 연구 둘 모두에서, DR-18 변이체 mCS2에 의한 처리만이 종양 성장 억제(B2m-/- MC38) 또는 종양 제거(RMA/S) 형태로 항종양 효능을 나타냈다.

도 28은 항종양 항체-의존형 세포 매개 세포 독성(ADCC)을 향상시키기 위한 DR-IL-18의 효능을 보여주는 데이터

를 나타낸다. 생체 외(*ex vivo*) 세포 독성 연구에서는 CFSE-표지된 라지(Raji)(B 세포 림프종) 세포가 사용되었고, 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)가 단리되었다. PBMC 및 표지된 라지 세포를 1:10의 효과기:표적(E:T) 비율로 25시간 동안 함께 배양하였다. 인간 DR-IL-18 변이체 hCS-1(1 μ M), 리툭시맙(rituximab)(10 μ g/ml) 또는 상기 2개의 약제의 조합을 표시된 바와 같이 시료에 적용하였다. 유세포 분석법으로 세포 독성을 측정하고, DAPI 양성인 CFSE 세포의 함수로서 계산하였다. DR-18은 단일 약제로서 유의한 종양 세포 살해를 자극하였으며, 치료용 항체인 리툭시맙에 의한 살해를 유의하게 향상시켰다. 다중 비교를 위한 터키 보정(Tukey's correction)을 갖는 이원 분산 분석(two-way ANOVA)에 의하면 * p는 0.05 미만이다.

도 29a 및 도 29b는 바이러스 감염의 치료(예를 들어, 이 경우에는 전신 우두 바이러스 감염의 치료)를 위한 DR-18 변이체 mCS2의 항-바이러스 효능을 보여주는 데이터를 나타낸다. (도 29a) 실험 설계 계획. C57BL/6 마우스는 10⁶개 PFU의 우두 바이러스(vaccinia virus; VACV)로 복강 내(IP) 감염시키고, 1mg/kg의 WT mIL-18 또는 mCS2를 IP 투여하였다. 감염 후 3일째 날에 마우스를 희생시키고, RT-PCR에 의해 혈액 및 난소에서 바이러스 역가를 측정하였다. (도 29b) 감염 후 3일째 날에 처리된 마우스의 난소 및 혈액에서의 VACV 바이러스 복제수의 정량화. CS2에 의한 처리로 인해 바이러스 역가가 유의하게 감소하는 것으로 나타나는 반면, WT IL-18은 효과가 없었다. * p < 0.05, ** p < 0.01 및 *** p < 0.001.

도 30a는 2세대 인간 DR-IL-18 변이체가 활성임을 보여주는 데이터를 나타낸다. (도 30a) WT IL-18, 및 h6-12, h6-27, h6-29 및 h6-31은 IL-18 HEK-블루 리포터 세포를 자극한다. h6-12, h6-27 및 h6-29는 WT hIL-18과 비교하여 향상된 효력을 나타내는 반면, h6-31은 WT hIL-18과 동등한 효력을 갖는다. 따라서, 상기 데이터에 따르면 시험된 2세대 인간 DR-IL-18 변이체 모두는 IL-18R을 통한 신호전달을 활발히 하는 것으로 증명된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0041] 본 발명은 IL-18 신호전달을 유도 또는 향상시키기 위한 IL-18의 변이체에 관한 것이다. 하나의 양태에서, 본 발명은 IL-18 수용체(IL-18R)에 결합할 수 있지만 IL-18 결합 단백질(IL-18BP)에는 결합할 수 없으며, 이로 인해 IL-18BP에 의해 억제될 수 없으면서도 IL-18 신호전달 활성을 제공하는 IL-18의 변이체에 관한 것이다. 하나의 양태에서, 본 발명은 IL-18BP에 결합하여 IL-18BP가 내생성 IL-18에 결합하고 억제하는 것을 줄이거나 방지하고, IL-18 신호전달 활성을 제공하는 IL-18의 변이체에 관한 것이다. 따라서 본 발명은 IL-18BP의 존재 하에서도 IL-18 신호전달 활성을 제공하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.
- [0042] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 IL-18R에 특이적으로 결합하고, IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편이다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하지만 IL-18BP에는 실질적으로 결합하지 않는 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 IL-18BP의 존재 및 활성에 의해 억제되지 않는 IL-18 신호전달 활성을 제공하는데 유용하다. 다양한 실시형태에서, 본 발명은 IL-18BP에 특이적으로 결합하고 IL-18BP가 내생성 IL-18을 억제하는 것을 줄이거나 방지하는 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하는 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 IL-18BP 활성을 억제하여 IL-18 신호전달 활성을 유도, 향상 또는 조장하는데 유용하다.
- [0043] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 질병 또는 질환의 치료 및 예방에 유용하다. 다양한 실시형태에서, 질병 또는 질환은 암이거나, IL-18BP 오솔로그(ortholog)를 암호화하는 수두 바이러스, 대사성 질병 또는 질환(비만 및 당뇨병을 포함함) 또는 황반 변성(예를 들어, 습식 황반 변성, 예를 들어 습식 나이 관련 황반 변성; 예를 들어, IL-18 변이체는 혈관 신생 억제제로서 사용될 수 있고; 예시적인 일례로서, 일부의 경우에 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드는 맥락막 혈관 신생(choroidal neovascularization)을 약화시킬 수 있음)과 같은 감염성 질병이다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 발명은 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함하는 조성물이다. 기타 실시형태에서, 본 발명은 암, 또는 감염성 질병, 대사성 질병 또는 질환 또는 황반 변성(예를 들어, 습식 나이 관련 황반 변성과 같은 습식 황반 변성)을 들 수 있지만 이에 제한되지 않는 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하기 위해 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 투여하는 방법이다.
- [0044] 다양한 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 야생형(WT) IL-18 폴리펩티드에 대해 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, WT IL-18 폴리펩티드는 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함한다. 기타 실시형태에서, WT IL-18 폴리펩티드는 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0045] 일부 실시형태에서, 본 발명의 IL-18 변이체 폴리펩티드는 WT IL-18 폴리펩티드와 비교하여 IL-18BP에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 IL-18 변이체 폴리펩티드는 WT IL-18 폴리펩티드

와 비교하여 IL-18BP에 대해 증가된 결합 친화도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 IL-18 변이체 폴리펩티드는 WT IL-18 폴리펩티드와 비교하여 IL-18BP에 대해 유사한 결합 친화도를 나타낸다.

[0046] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 WT IL-18 폴리펩티드와 비교하여 IL-18R에 대해 증가된 결합 친화도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 WT IL-18 폴리펩티드와 비교하여 IL-18R에 대해 유사한 결합 친화도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 WT IL-18 폴리펩티드와 비교하여 IL-18R에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다.

[0047] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 포유동물 IL-18 변이체 폴리펩티드이다. 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드이다. 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 쥐 IL-18 변이체 폴리펩티드이다.

[0048] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 암, 감염성 질병 및 대사성 질병 및 질환과 같은 질병 및 질환을 치료 및 예방하기 위한 조성물 및 방법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 이를 필요로 하는 개체에 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 이를 필요로 하는 개체에 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함하는 조성물을 투여하는 단계 및 상기 개체에 부가적인 약제를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0049] 이 같은 하나의 실시형태에서, 부가적인 약제는 변경된 T 세포, 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR-T), 아머드(armored) CAR-T 세포, 바이러스, 항원, 백신, 항체, 면역 관문 억제제, 소분자, 화학 치료제 및 줄기 세포를 들 수 있지만 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 포함하는 면역 치료제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함하는 조성물은 박테리아, 바이러스 또는 기타 병원체에 의한 감염 이전, 동안 또는 이후에 면역 시스템 활성을 증가시키기 위한 방법에서 사용된다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함하는 조성물은 시험관 내(*in vitro*), 생체 내(*in vivo*) 또는 생체 외에서 면역 세포의 개수 및/또는 활성, 예를 들어 T 세포, NK 세포 및/또는 골수 세포의 개수 및/또는 활성을 증가시키기 위한 방법에서 사용된다.

[0050] 정의

[0051] 달리 정의하지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속한 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 흔히 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 발명을 설명 및 청구할 때 하기 용어가 사용될 것이다.

[0052] 또한 본원에서 사용된 용어들은 특정 실시형태의 설명만을 위한 것으로, 이를 제한하기 위한 것이 아니다.

[0053] "하나" 및 "일"이란 관사는 상기 관사의 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)의 문법 대상을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 일례로, "일 성분"은 하나의 성분 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)의 성분을 의미한다.

[0054] 양, 시간적 길이 등과 같은 측정 가능한 값을 지칭하는 경우 본원에서 사용되는 바와 같이 "약"은 소정의 값으로부터 $\pm 40\%$, $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ 또는 $\pm 0.1\%$ 정도 비제한적으로 변경된 것을 포함한다는 것을 의미하며, 따라서 이 같은 변경이 적절하다.

[0055] 유기체, 조직, 세포 또는 이들의 구성성분의 맥락에서 사용되는 경우에 "비정상적인"이란 용어는 "정상적인"(예상된) 개체의 특징을 나타내는 이들 유기체, 조직, 세포 또는 이들의 구성성분과 적어도 하나의 관찰 또는 검출 가능한 특징(예를 들어, 나이, 치료, 시간 등)이 차이가 있는 이들 유기체, 조직, 세포 또는 이들의 구성성분을 지칭한다. 하나의 세포 또는 조직 유형에 있어서 정상적이거나 예상되는 특징이 다른 세포 또는 조직 유형에 있어서는 비정상적일 수 있다.

[0056] 본원에서 사용되는 바와 같이, "항체"란 용어는 항원 상의 특정 에피토프(epitope)에 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린 분자를 지칭한다. 항체는 천연 공급원 또는 재조합 공급원에서 유래하는 온전한 면역글로불린일 수 있으며, 온전한 면역글로불린의 면역 반응성 일부일 수 있다. 본 발명에서의 항체는, 예를 들어 다클론성 항체, 단클론성 항체, 세포 내 항체("인트라바디(*intrabody*)"), Fv, Fab 및 F(ab)₂뿐만 아니라 단쇄 항체(scFv), 중쇄 항체(예를 들어, 낙타 항체(*camelid antibody*)), 합성 항체, 키메라 항체 및 인간화 항체를 포함하는 다양한 형태로 존재할 수 있다(문헌[Harlow *et al.*, 1999, Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY]; 문헌[Harlow *et al.*, 1989, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York]; 문헌[Houston *et al.*, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879~5883]; 문헌[Bird *et al.*, 1988, Science 242: 423~426]).

- [0057] 본원에서 사용되는 바와 같이, "항체의 중쇄"는 모든 항체 분자 내에서 자연적으로 발생하는 이들 형태로 존재하는 2개의 유형의 폴리펩티드 사슬 중 보다 큰 사슬을 지칭한다.
- [0058] 본원에서 사용되는 바와 같이, "항체의 경쇄"는 모든 항체 분자 내에서 자연적으로 발생하는 이들 형태로 존재하는 2개의 유형의 폴리펩티드 사슬 중 보다 작은 사슬을 지칭한다. κ 및 λ 경쇄는 2개의 주요 항체 경쇄 동형(isotype)을 지칭한다.
- [0059] 본원에서 사용되는 바와 같이, "합성 항체"란 용어는, 예를 들어 재조합 DNA 기술을 이용하여 생성된 항체, 예를 들어 본원에 개시된 바와 같은 박테리오파지에 의해 발현되는 항체를 의미한다. 또한 상기 용어는 항체를 암호화하는 DNA 분자의 합성에 의해 생성되었던 항체, 및 DNA 분자가 항체 단백질을 발현하는 항체, 또는 상기 항체를 명시하는 아미노산 서열을 의미하는 것으로 이해되어야 하며, 이때 DNA 또는 아미노산 서열은 당해 기술분야에서 이용 가능하고 널리 알려져 있는 합성 DNA 또는 아미노산 서열 기술을 이용하여 획득되었다.
- [0060] 본원에서 사용되는 바와 같이, "면역 검정"은 표적 분자를 검출 및 정량화하기 위해 표적 분자에 특이적으로 결합할 수 있는 항체를 이용하는 임의의 결합 검정을 지칭한다.
- [0061] IL-18 변이체 폴리펩티드와 관련하여 본원에서 사용되는 바와 같이, "특이적으로 결합하기"이란 용어는 IL-18R과 같은 특정 수용체, 또는 IL-18BP을 인식하고 이에 결합하는 IL-18 변이체 폴리펩티드를 의미한다. 일부의 경우, IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 결합을 실질적으로 감소시켰다. 예를 들어, 하나의 종에서 유래하는 수용체에 특이적으로 결합하는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 하나 이상의 종에서 유래하는 수용체에도 결합할 수 있다. 그러나, 이 같은 이종간 반응성은 그 자체가 특이한 폴리펩티드로서의 IL-18 변이체 폴리펩티드의 분류를 변경하지 않는다. 다른 예로, 수용체에 특이적으로 결합하는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 또한 수용체의 다양한 대립 유전자 형태에도 결합할 수 있다. 그러나, 이 같은 교차 반응성으로 인해 그 자체가 특이한 폴리펩티드로서의 IL-18 변이체 폴리펩티드의 분류가 변경되지 않는다. 일부의 경우, "특이적 결합" 또는 "특이적으로 결합하는"이란 용어는 제2 화학종과 항체, 단백질 또는 펩티드의 상호작용과 관련하여 상기 상호작용은 화학종 상의 특정 구조(예를 들어, 항원성 결정부위 또는 에피토프)의 존재에 의존한다는 것을 의미하도록 사용될 수 있고; 예를 들어 IL-18 변이체 폴리펩티드는 일반적으로 단백질이 아닌 특정 단백질 구조를 인식하고 이에 결합한다.
- [0062] "어플리케이터(applicator)"가 본원에서 사용될 때 상기 용어는 피하 주사기, 파이펫, 이온토포레시스 장치(iontophoresis device), 패치 등을 들 수 있지만 이에 제한되지 않는, 본 발명의 조성물을 개체에 투여하기 위한 임의의 장치를 의미한다.
- [0063] 본원에서 사용되는 바와 같이, "암"은 세포의 비정상적인 성장 또는 분화를 지칭한다. 일반적으로, 암세포의 성장 및/또는 수명은 암세포 주변의 정상적인 세포 및 조직의 성장 및/또는 수명을 초과하며, 이들과는 조화되지 않는다. 암은 양성, 전암성(pre-malignance) 또는 악성일 수 있다. 암은 구강(예를 들어, 입, 혀, 인두 등), 소화계(예를 들어, 식도, 위, 소장, 결장, 직장, 간, 담관, 담낭, 췌장 등), 호흡계(예를 들어, 후두, 폐, 기관지 등), 뼈, 관절, 피부(예를 들어, 기저세포, 편평 상피세포, 수막종 등), 가슴, 생식계(예를 들어, 자궁, 난소, 전립선, 고환 등), 비뇨계(예를 들어, 방광, 신장, 수뇨관 등), 눈, 신경계(예를 들어, 뇌 등), 내분비계(예를 들어, 갑상선 등) 및 조혈계(예를 들어, 림프종, 골수종, 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 등)를 비롯한 다양한 세포 및 조직에서 발생한다.
- [0064] 본원에서 사용되는 바와 같이, "코딩 서열"이란 용어는 mRNA 및/또는 폴리펩티드 또는 이의 절편으로 전사 및/또는 번역될 수 있는 핵산 또는 이의 보체 또는 이들의 일부의 서열을 의미한다. 코딩 서열은 유전체 DNA 또는 미성숙 일차 RNA 전사체 내에 엑손을 포함하며, 이들은 세포의 생화학적 기구에 의해 함께 연결되어 성숙한 mRNA를 제공한다. 안티센스 가닥은 이 같은 핵산의 보체이고, 코딩 서열은 이로부터 추론될 수 있다. 이에 반해, 본원에서 사용되는 바와 같이 "비코딩 서열"이란 용어는 생체 내에서 아미노산으로 번역되지 않는 핵산 또는 이의 보체 또는 이들의 일부의 서열을 의미하거나, 아미노산을 배치하거나 배치하려고 시도하기 위해 tRNA가 상호작용하는 핵산 또는 이의 보체 또는 이들의 일부의 서열을 의미한다. 비코딩 서열은 유전체 DNA 또는 미성숙 일차 RNA 전사체 내의 인트론 서열 및 프로모터, 인핸서, 사일렌서 등과 같은 유전자 연관 서열 둘 모두를 포함한다.
- [0065] 본원에서 사용되는 바와 같이, "상보적인" 또는 "상보성"이란 용어는 염기쌍 형성 규칙에 의해 연관되는 폴리뉴클레오티드(즉, 뉴클레오티드의 서열)와 관련하여 사용된다. 예를 들어, "A-G-T"의 서열은 "T-C-A"의 서열에 상보적이다. 상보성은 "부분적"일 수 있는데, 이때 핵산 염기의 일부만이 염기쌍 형성 규칙에 따라 매칭된다. 또

는 핵산들 사이에는 "완전" 또는 "전체" 상보성이 존재할 수 있다. 핵산 가닥들 사이의 상보성 정도는 핵산 가닥들 사이의 혼성화 효율 및 강도에 유의한 영향을 미친다. 이는 핵산들 사이의 결합에 의존하는 검출 방법뿐만 아니라 증폭 반응에서 특히 중요하다.

[0066] "질병(disease)"은 동물의 건강 상태이며, 이때 동물은 항상성을 유지할 수 없으며 질병이 개선되지 않는 경우 동물의 건강이 계속 악화된다. 이에 반해, 동물에서의 "질환(disorder)"은 동물이 항상성을 유지할 수 있지만 동물의 건강 상태가 질환이 없는 경우보다 바람직하지 않는 건강 상태이다. 치료되지 않은 채 방치하면, 질환은 반드시 동물의 건강 상태의 추가적인 저하를 야기하는 것은 아니다.

[0067] 본원에서 사용되는 바와 같이, "유효량"은 치료적 또는 예방적 이점 또는 기타 목적하는 이점을 제공하는 양을 의미한다.

[0068] "암호화"는, 소정의 뉴클레오타이드(즉, rRNA, tRNA 및 mRNA)의 서열 또는 소정의 아미노산의 서열 중 하나를 갖는, 생물학적 과정에서 기타 중합체 및 거대분자를 합성하기 위한 주형으로서 작용하기 위한 유전자, cDNA 또는 mRNA와 같은 폴리뉴클레오타이드 내의 뉴클레오타이드의 특정 서열의 고유 특성, 및 이들 특성에서 유래하는 생물학적 특성을 지칭한다. 따라서, 유전자에 상응하는 mRNA의 전사 및 번역에 의해 세포 또는 기타 생체계에서 단백질이 생성되는 경우에 이러한 유전자는 상기 단백질을 암호화한다. mRNA 서열과 동일하고 보통 서열 목록으로 제공되는 뉴클레오타이드 서열인 코딩 가닥, 및 유전자 또는 cDNA의 전사를 위한 주형으로서 사용되는 비코딩 가닥 둘 모두는 이러한 유전자 또는 cDNA의 단백질 또는 기타 산물을 암호화하는 것으로 지칭될 수 있다.

[0069] 본원에서 사용되는 바와 같이, 핵산에 적용될 때 "절편"이란 용어는 보다 큰 핵산의 부분 서열(subsequence)을 지칭한다. 핵산의 "절편"은 적어도 약 15개의 뉴클레오타이드; 예를 들어, 적어도 약 50 뉴클레오타이드 내지 약 100 뉴클레오타이드; 적어도 약 100개 내지 약 500개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 500개 내지 약 1,000개의 뉴클레오타이드; 적어도 약 1,000개의 뉴클레오타이드 내지 약 1,500개의 뉴클레오타이드; 약 1,500개의 뉴클레오타이드 내지 약 2,500개의 뉴클레오타이드; 또는 약 2,500개의 뉴클레오타이드(및 이들 사이의 임의의 정수 값)의 길이를 가질 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드에 적용될 때 "절편"이란 용어는 보다 큰 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 부분 서열을 지칭한다. 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 "절편"은 적어도 약 5개의 아미노산의 길이; 예를 들어 적어도 약 10개의 아미노산의 길이; 적어도 약 20개의 아미노산의 길이; 적어도 약 50개의 아미노산의 길이; 적어도 약 100개의 아미노산의 길이; 적어도 약 200개의 아미노산의 길이; 또는 적어도 약 300개의 아미노산의 길이(및 이들 사이의 임의의 정수 값)를 가질 수 있다.

[0070] "유전자"란 용어는 폴리펩티드, 전구체 또는 RNA(예를 들어, mRNA)의 생성에 필요한 코딩 서열을 포함하는 핵산(예를 들어, DNA) 서열을 지칭한다. 폴리펩티드는 전장 코딩 서열 또는 절편의 목적하는 활성 또는 기능적 특성(예를 들어, 효소 활성, 수용체 결합, 신호 전달, 번역원성 등)이 유지되는 한 전장 코딩 서열 또는 코딩 서열의 임의의 일부에 의해 암호화될 수 있다. 또한 상기 용어는 구조 유전자의 코딩 영역, 및 유전자가 상기 유전자의 전사 특성에 영향을 미치는 전장 mRNA 및 5' 조절 서열의 길이에 상응하도록 5' 및 3' 말단 중 하나 상에서 약 2 kb 이상의 거리를 두고서 양 말단 모두 상의 코딩 영역에 인접하게 위치한 서열을 포함한다. 코딩 영역의 5'에 위치하고 mRNA 상에 존재하는 서열은 5'-비번역 서열로서 지칭된다. 5'-비번역 서열은 보통 조절 서열을 함유한다. 코딩 영역의 3' 또는 하류에 위치하고 mRNA 상에 존재하는 서열은 3'-비번역 서열로서 지칭된다. "유전자"란 용어는 유전자의 cDNA 및 유전체 형태 둘 모두를 포함한다. 유전자의 유전체 형태 또는 클론은 "인트론" 또는 "개재 영역" 또는 "개재 서열"로 지칭되는 비코딩 서열에 의해 중단된 코딩 영역을 함유한다. 인트론은 핵 RNA(hnRNA)로 전사되는 유전자의 분절이고; 인트론은 인헨서와 같은 조절 요소를 함유할 수 있다. 인트론은 핵 또는 일차 전사체로부터 제거 또는 스플라이싱(splicing)되고; 따라서 인트론은 메신저 RNA(mRNA) 전사체에는 존재하지 않는다. mRNA는 신생 폴리펩티드 내의 아미노산의 서열 또는 순서를 명시하기 위한 번역 동안에 작용한다.

[0071] 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열의 맥락에서 본원에서 사용되는 바와 같이, "상동성", "동일한" 또는 "동일성"은 서열이 특정 영역에 대해 서로 동일한 소정의 잔기 비율을 갖는다는 것을 의미한다. 상기 비율(%)은 2개의 서열을 최적으로 배열하고, 소정의 영역에 대해 2개의 서열을 비교하고, 2개의 서열 모두에서 동일한 잔기가 나타나는 위치의 개수를 측정하여 매칭된 위치의 개수를 획득하고, 매칭된 위치의 개수를 소정의 영역 내의 위치의 총 개수로 나누고, 그 결과 값에 100을 곱하여 서열 동일성의 비율(%)을 획득함으로써 계산될 수 있다. 2개의 서열의 길이가 서로 다르거나, 배열에 의해 하나 이상의 점착 말단(staggered end)이 생성되고, 소정의 비교 영역이 단일 서열을 포함하는 경우, 단일 서열의 잔기는 상기 계산의 분자가 아닌 분모에 포함된다. DNA와 RNA를 비교할 때, 티민(T) 및 우라실(U)은 동일한 것으로 간주될 수 있다. 동일성은 수동으로 수행되거나 BLAST

또는 BLAST 2.0과 같은 컴퓨터 서열 알고리즘을 이용함으로써 수행될 수 있다.

- [0072] "교육 자료"란 용어가 본원에서 사용될 때 상기 용어는 간행물, 기록물, 도표, 또는 본원에 인용된 다양한 질병 또는 질환을 확인 또는 완화 또는 치료하기 위한 키트에서 본 발명의 핵산, 펩티드, 폴리펩티드 및/또는 화합물의 유용성을 전달하기 위해 사용될 수 있는 기타 표현 매체를 포함한다.
- [0073] 임의적 또는 대안적으로, 교육 자료에는 개체의 세포 또는 조직에서 질병 또는 질환을 확인 또는 완화시키는 하나 이상의 방법이 기술되어 있을 수 있다. 키트의 교육 자료는, 예를 들어 본 발명의 핵산, 폴리펩티드 및/또는 화합물을 함유하는 용기에 부착되어 있을 수 있거나, 핵산, 폴리펩티드 및/또는 화합물을 함유하는 용기와 함께 선적될 수 있다. 대안적으로, 교육 자료는 수취인이 교육 자료와 화합물을 협주적으로 사용할 의도로 용기와는 별도로 선적될 수 있다.
- [0074] "단리된"은 천연 상태에서부터 변경 또는 제거된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 살아있는 동물에서 자연적으로 존재하는 핵산 또는 폴리펩티드는 "단리"된 것이 아니지만, 이의 자연 상태의 공존하는 물질로부터 부분적으로 또는 완전히 분리된 동일한 핵산 또는 폴리펩티드는 "단리"된 것이다. 단리된 핵산 또는 단백질은 실질적으로 정제된 형태로 존재할 수 있거나, 예를 들어 숙주 세포와 같은 비고유 환경에 존재할 수 있다.
- [0075] "단리된 핵산"은 자연적으로 발생하는 상태 그 옆에 배치된 서열로부터 분리되었던 핵산 분절 또는 절편, 예를 들어 정상적으로는 절편에 인접한 서열, 예를 들어 상기 서열이 자연적으로 발생하는 유전체 내의 절편에 인접한 서열로부터 제거되었던 DNA 절편을 지칭한다. 또한 상기 용어는 자연적으로 핵산(예를 들어, RNA 또는 DNA) 또는 단백질과 동반하는 기타 구성성분, 즉 자연적으로 세포 내의 핵산 또는 단백질과 동반하는 기타 구성성분으로부터 실질적으로 정제되었던 핵산에 적용된다. 따라서 상기 용어는, 예를 들어 벡터, 자가 복제용 플라스미드 또는 바이러스 또는 원핵생물 또는 진핵생물의 유전체 DNA 내로 혼입되는 재조합 DNA, 또는 기타 서열과는 무관하게 별도의 분자(예를 들어, cDNA, 또는 PCR 또는 제한 효소 절개(restriction enzyme digestion)에 의해 생성된 유전체 또는 cDNA 절편)로서 존재하는 재조합 DNA를 포함한다. 이는 또한 부가적인 폴리펩티드 서열을 암호화하는 혼성 유전자의 일부인 재조합 DNA를 포함한다.
- [0076] 본원에서 사용할 때 "표지"란 용어는 "표지된" 프로브를 생성하기 위해 프로브에 직접 또는 간접적으로 접합되는 검출 가능한 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 표지는 그 자체(예를 들어, 방사성 동위원소 표지 또는 형광 표지)가 검출 가능할 수 있거나, 효소적 표지의 경우에 검출 가능한 기질 화합물 또는 조성물(예를 들어, 아비딘-비오틴)의 화학적 변경을 촉매할 수 있다. 일부의 경우, 프라이머는 PCR 산물을 검출하기 위해 표지될 수 있다.
- [0077] 본원에서 사용되는 바와 같이, "조정하는"이란 용어는 mRNA 또는 폴리펩티드의 활성 및/또는 수준에서의 검출 가능한 증가 또는 감소를 조정한다는 것을 의미하거나, mRNA 또는 폴리펩티드의 활성 및/또는 수준과 비교하여 개체에서의 반응 또는 치료약 또는 화합물의 부재 하에 및/또는 mRNA 또는 폴리펩티드의 활성 및/또는 수준과 비교하여 개체에서의 반응, 또는 그렇지 않은 경우 동일하지만 미처리된 개체에서의 반응을 조정한다는 것을 의미한다. 상기 용어는 고유 신호 또는 반응을 활성화 및/또는 억제하고/하거나 그렇지 않은 경우 고유 신호 또는 반응에 영향을 미치며, 이로 인해 개체, 예를 들어 인간에서 유리한 치료 또는 예방적 반응 또는 기타 목적하는 반응을 조절한다는 것을 포함한다.
- [0078] 본원에서 사용되는 바와 같이, "돌연변이", "돌연변이체" 또는 "변이체"는 참고 서열(자연적으로 발생하는 정상 또는 "야생형" 서열일 수 있음) 대비 핵산 또는 폴리펩티드 서열에서의 변화를 지칭하며, 전좌, 결실, 삽입 및 치환/점 돌연변이를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "돌연변이체" 또는 "변이체"는 돌연변이를 포함하는 핵산 또는 단백질 중 어느 하나를 지칭한다.
- [0079] "핵산"은 폴리뉴클레오타이드를 지칭하며, 폴리리보뉴클레오타이드 및 폴리데옥시리보뉴클레오타이드를 포함한다. 본 발명에 따른 핵산은 피리미딘 및 퓨린 염기, 바람직하게는 시토신, 티민 및 우라실, 및 아데닌 및 구아닌 각각으로 이루어진 임의의 중합체 또는 올리고머를 포함한다(모든 면에서 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Albert L. Lehninger, Principles of Biochemistry, at 793-800 (Worth Pub. 1982)] 참조). 실제로, 본 발명에 따르면 임의의 데옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드 또는 펩티드 핵산 구성성분, 및 이들의 임의의 화학적 변이체(예를 들어, 이들 염기의 메틸화, 하이드록시메틸화 또는 글루코실화 형태 등)이 고려된다. 중합체 또는 올리고머는 조성이 균질하지 않거나 균질할 수 있고, 자연적으로 발생하는 공급원으로부터 단리되거나, 또는 인공적으로 생성되거나 합성에 의해 생성될 수 있다. 게다가, 핵산은 DNA 또는 RNA 또는 이들의 혼합물일 수 있고, 동중 이중체(homoduplex), 이중 이중체 및 혼성 상태를 포함하는 단일 가닥 또는 이중 가닥 형태로 영구

히 또는 일시적으로 존재할 수 있다.

- [0080] "올리고뉴클레오타이드" 또는 "폴리뉴클레오타이드"는 적어도 2개, 바람직하게는 적어도 8개, 15개 또는 25개의 뉴클레오타이드 길이 범위이지만, 최대 50개, 100개, 1,000개 또는 5,000개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는 핵산이거나, 폴리뉴클레오타이드와 특이적으로 혼성화되는 화합물일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 천연 공급원으로부터 분리될 수 있거나, 또는 제조법에 의해 생산되거나 인공적으로 합성될 수 있는 데옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA) 또는 이들의 모장체의 서열을 포함한다. 본 발명의 폴리뉴클레오타이드의 추가의 예는 펩티드 핵산(PNA)일 수 있다(그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제6,156,501호 참조). 또한 본 발명은 특정 tRNA 분자에서 확인되고 삼중 나선으로 존재하는 것으로 추정되었던 후그스틴(Hoogsteen) 염기쌍 형성과 같은 비통상적인 염기쌍 형성이 존재하는 상황을 포함한다. "폴리뉴클레오타이드" 및 "올리고뉴클레오타이드"는 본 개시 내용에서 상호 교환 가능하게 사용된다. 뉴클레오타이드 서열이 본원에서 DNA 서열(예를 들어, A, T, G 및 C)로 나타나 있는 경우, 이는 또한 상응하는 RNA 서열(예를 들어, A, U, G, C)(여기서 "T"는 "U"에 의해 교체됨)을 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0081] "환자", "개체", "개인" 등의 용어는 본원에서 상호 교환 가능하게 사용되고, 생체 내, 시험관 내 또는 현장 내에서 본원에 기술된 방법에 적합하든지 간에 임의의 동물 또는 이의 세포를 지칭한다. 특정 비제한적인 실시형태에서, 환자, 개체 또는 개인은 인간이다.
- [0082] 본원에서 사용되는 바와 같이, "펩티드", "폴리펩티드" 및 "단백질"이란 용어는 상호 교환 가능하게 사용되고, 펩티드 결합에 의해 공유 결합되는 아미노산 잔기로 구성된 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩티드는 적어도 2개의 아미노산을 함유해야 하며, 단백질 또는 펩티드의 서열을 포함할 수 있는 아미노산의 최대 개수에 대한 어떠한 제한도 없다. 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 서로 연결되어 있는 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 상기 용어는 예를 들어 당해 기술분야에서 흔히 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고머로서 지칭되는 짧은 사슬, 및 당해 기술분야에서 일반적으로 많은 유형이 존재하는 단백질로서 지칭되는 보다 긴 사슬 둘 모두를 지칭한다. "폴리펩티드"로는, 예를 들어 그 중에서도 생물학적으로 활성인 절편, 실질적으로 상동성인 폴리펩티드, 올리고펩티드, 호모다이머, 헤테로다이머, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질을 들 수 있다. 폴리펩티드로는 천연 펩티드, 제조법 펩티드, 합성 펩티드, 돌연변이 폴리펩티드, 변이체 폴리펩티드 또는 이들의 조합을 들 수 있다.
- [0083] 본원에서 사용되는 바와 같이, "폴리뉴클레오타이드"는 cDNA, RNA, DNA/RNA 혼성체, 안티센스 RNA, 리보자임, 유전체 DNA, 합성 형태 및 혼합 중합체를 포함하며, 센스 및 안티센스 가닥 둘 모두는 화학적 또는 생화학적으로 변형되어 비천연 또는 유도체화된 합성 또는 반합성 뉴클레오타이드 염기를 제공할 수 있다. 또한 하나 이상의 뉴클레오타이드의 결실, 삽입, 치환, 또는 기타 폴리뉴클레오타이드 서열에 대한 융합을 들 수 있지만 이에 제한되지 않는 야생형 또는 합성 유전자의 변형이 고한 고려된다.
- [0084] 본원에서 질병 또는 질환을 "예방하기"란 용어가 사용될 때, 상기 용어는 개체가 경험하게 되는 질병 또는 질환의 적어도 하나의 징후 또는 증상의 중증도 또는 빈도를 낮춘다는 것을 의미한다.
- [0085] 본원에서 사용되는 바와 같이, "시료" 또는 "생물학적 시료"는 개체로부터 분리된 생물학적 물질을 의미한다. 생물학적 시료는 개체에서 생리학적이거나 병리학적인 과정에 있는 mRNA, 폴리펩티드 또는 기타 마커를 검출하기에 적합한 임의의 생물학적 물질을 함유할 수 있으며, 개인으로부터 수득되는 유체, 조직, 세포성 물질 및/또는 비세포성 물질을 포함할 수 있다.
- [0086] 본원에서 사용되는 바와 같이, "실질적으로(substantially) 정제된"은 본질적으로 기타 구성성분이 존재하지 않음을 지칭한다. 예를 들어, 실질적으로 정제된 폴리펩티드는 기타 구성성분으로부터 분리되었던 폴리펩티드로서, 이는 정상적으로는 이의 자연적으로 발생하는 상태에서 기타 구성성분과 연관되어 있다.
- [0087] 본원에서 사용되는 바와 같이, "요법" 또는 "치료법(therapeutic regimen)"이란 용어는 질병 또는 질환을 예방, 치료 또는 개질하기 위해 이루어지는 이들 활동, 예를 들어 약리학적, 수술 및/또는 식이 기법 및/또는 기타 기법을 이용하여 질병 또는 질환의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 감소 또는 제거하기 위한 치료 과정을 지칭한다. 치료법은 하나 이상의 화합물의 처방된 투약 또는 수술을 포함할 수 있다. 요법은 대부분의 경우 흔히 도움이 되고 질환 또는 질병 상태의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 감소 또는 제거할 것이지만, 일부의 경우에 요법의 효과는 바람직하지 못한 효과 또는 부작용을 나타낼 것이다. 요법의 효과는 또한 개체의 생리학적 상태, 예를 들어, 나이, 성별, 유전학, 체중, 기타 질환 병태 등에 의해 영향을 받을 것이다.
- [0088] "치료적 유효량"이란 용어는 연구자, 의사, 또는 기타 임상의가 추구하고 있는, 세포, 조직, 기관, 시스

템 또는 개체의 생물학적, 생리학적, 임상적 또는 의학적 반응을 유도할 대상 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. "치료적 유효량"이란 용어는, 화합물 또는 조성물이 투여되는 경우, 치료 중인 질환 또는 질병의 징후 또는 증상들 중 하나 이상의 발병을 예방하고 이를 어느 정도까지 치료하기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 포함한다. 치료적 유효량은 화합물 또는 조성물, 질병 및 이의 중증도, 및 치료될 개체의 나이, 체중 등에 따라 달라질 것이다.

[0089] 본원에서 질병 또는 질환을 "치료하기"란 용어가 사용될 때, 상기 용어는 개체가 경험한 질병 또는 질환의 적어도 하나의 징후 또는 증상의 빈도 또는 중증도를 낮춘다는 것을 의미한다. "치료", "치료하는", "치료하기" 등의 용어는 일반적으로 본원에서 목적하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과의 구현을 지칭하기 위해 사용된다. 상기 효과는 질병 또는 이의 증상(들)을 완전히 또는 부분적으로 예방한다는 측면에서 예방적일 수 있고/있거나, 질병에 대한 부분적 또는 완전 안정화 또는 치유 및/또는 질병에 기인할 수 있는 악영향의 측면에서 치료적일 수 있다. "치료"란 용어는 포유동물, 특히 인간에서 질병의 임의의 치료를 포함하며, (a) 질병 또는 증상에 취약할 수 있지만 아직까지는 질병 또는 증상을 갖고 있는 것으로 진단되지 않은 개체에서 질병 및/또는 증상(들)이 발생하는 것을 방지하는 단계; (b) 질병 및/또는 증상(들)을 억제하는 단계, 예를 들어 이들의 발병을 감속 또는 저지하는 단계(예를 들어, 종양의 성장을 중단하고, 종양의 성장 속도를 감속시키고, 암세포의 증식 속도를 저지하는 단계 등); 또는 (c) 질병 증상(들)을 완화하고, 즉 질병 및/또는 증상(들)의 퇴행을 야기하는 단계(예를 들어, 종양의 크기 감소를 야기하고, 존재하는 암세포의 개수를 줄이는 단계 등)를 포함한다. 치료를 필요로 하는 이들 개체로는 이미 감염된 개체(예를 들어, 암에 걸린 개체, 감염에 걸린 개체, 대사성 질환에 걸린 개체, 황반 변성에 걸린 개체 등)뿐만 아니라, 예방이 요구되는 개체(예를 들어, 암에 대한 민감성이 증가한 개체, 감염 가능성이 증가한 개체, 암에 걸린 것으로 의심되는 개체, 감염에 걸린 것으로 의심되는 개체, 대사성 질병에 대해 민감성이 증가한 개체, 황반 변성에 대해 민감성이 증가한 개체 등)를 들 수 있다.

[0090] 본원에서 사용되는 바와 같이, "야생형"이란 용어는 자연적으로 발생하는 공급원으로부터 단리된 유전자 또는 유전자 산물을 지칭한다. 야생형 유전자는 개체군 내에서 가장 빈번하게 관찰되는 유전자이며, 따라서 유전자의 정상" 또는 "야생형" 형태로 임의적으로 표시된다. 이에 반해, "변형된", "변이체" 또는 "돌연변이체"란 용어는 야생형 유전자 또는 유전자 산물과 비교하여 서열 및/또는 기능적 특성(즉, 변경된 특징)에서의 변경을 포함하는 유전자 또는 유전자 산물을 지칭한다.

[0091] 범위: 본 개시내용 전반에 걸쳐, 본 발명의 다양한 양태는 범위 형식으로 제공될 수 있다. 범위 형식의 기재는 단지 편의성 및 간결성을 위한 것으로 이해되어야 하며, 본 발명의 범주에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안 된다. 따라서, 범위의 기재는 모든 가능한 하위범위뿐만 아니라 이러한 범위 내의 개별적인 수치 값을 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 기재는 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 하위범위뿐만 아니라 이러한 범위 내의 개별적인 수치, 예를 들어 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3 및 6을 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.

[0092] 설명

[0093] 일부 실시형태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 IL-18R을 통한 신호전달 활성화와 같은 IL-18 활성을 갖는 활성제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 활성제는 IL-18 변이체 폴리펩티드이다. 일부 실시형태에서, 활성제는 IL-18R에 결합하고 IL-18R를 통해 신호전달을 할 수 있는 분자이다. 일부 실시형태에서, 활성제는 IL-18BP를 억제하며, 이로 인해 IL-18 신호전달을 조장하는 분자이다.

[0094] 일부 실시형태에서, 본 발명은 IL-18R에 특이적으로 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편이다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하지만 IL-18BP에는 실질적으로 결합하지 않는 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 IL-18BP의 존재 및 활성화에 의해 억제되지 않는 IL-18 신호전달 활성을 제공하는데 유용하다.

[0095] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP 폴리펩티드에 의한 음성 조절에 내성을 갖거나 음성 조절과는 무관하다. 일부 실시형태에서, IL-18BP 폴리펩티드는 실질적으로 IL-18 변이체 폴리펩티드에 결합할 수 없다. 본 발명의 IL-18 변이체 폴리펩티드는 WT IL-18 폴리펩티드와 비교하여 IL-18BP에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 WT IL-18 폴리펩티드와 비교하여 IL-18R에 대해 증가된 결합 친화도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 WT IL-18 폴리펩티드와 비교하여 IL-18R에 대해 유사한 결합 친화도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 WT IL-18 폴

리펩티드와 비교하여 IL-18R에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다.

- [0096] 일부 실시형태에서, 본 발명은 IL-18BP의 억제제를 포함하는 조성물을 제공하며, 이때 상기 억제제는 IL-18BP 발현, 활성 또는 이들 둘 모두를 억제 또는 감소시킨다. 예시적인 IL-18BP의 억제제로는 화학적 화합물, 단백질, 펩티드 모방체, 항체, 리보자임 및 안티센스 핵산 분자를 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, IL-18BP의 억제제는 IL-18BP와 결합하여 IL-18BP가 IL-18 및 IL-18 신호전달을 억제하는 것을 줄이거나 방지하는 IL-18 변이체를 포함한다.
- [0097] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 질병 또는 질환의 치료 또는 예방에 유용하다. 다양한 실시형태에서, 질병 또는 질환은 암이거나, 비만 및 당뇨병 (예를 들어, 대상 방법은 체지방의 감소를 야기할 수 있음) 을 포함하는 대사성 질병 또는 질환이다. 따라서, 일부 실시형태에서 본 발명은 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함하는 조성물이다. 기타 실시형태에서, 본 발명은 암 또는 대사성 질병 또는 질환을 들 수 있지만 이에 제한되지 않는 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하기 위해 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 투여하는 방법이다.
- [0098] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18R에 결합하고, IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타낸다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 0.000000000001% 내지 약 95%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다.
- [0099] 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 95%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 90%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 85%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 80%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 75%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 70%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 65%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 60%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 55%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 50%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 45%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 40%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 35%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 30%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 25%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 20%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 15%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태

에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 10%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다.

[0100] 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 5%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 4%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 3%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 2%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 1%인 결합 친화도로 IL-18BP에 결합한다.

[illegible]

[0102] 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드(DR-IL-18)는 10nM 이상의 IL-18BP에 대한 K_D 를 갖는다(보다 높은 K_D 는 보다 낮은 결합 친화도를 의미함). 일부 실시형태에서, 대상 DR-IL-18 변이체 폴리펩티드는 20nM 이상(예를 들어, 50nM 이상, 100nM 이상, 500nM 이상 또는 1 μ M 이상)의 IL-18BP에 대한 K_D 를 갖는다.

[0103] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18R에 결합하고, IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타낸다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 변이체 폴리펩티드는 야생형 IL-18의 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율보다 적어도 약 2배 높은 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율을 갖는다(해리 상수 비율의 증가는 IL-18R 결합 대비 IL-18BP 결합의 상대적인 감소를 의미한다는 것을 주지함). 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 변이체 폴리펩티드는 야생형 IL-18의 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율보다 적어도 약 20배 높은 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 변이체 폴리펩티드는 야생형 IL-18의 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율보다 적어도 약 200배 높은 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합

폴리펩티드는 야생형 IL-18의 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율보다 적어도 약 10배 높은 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 변이체 폴리펩티드는 야생형 IL-18의 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율보다 적어도 약 100배 높은 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 변이체 폴리펩티드는 야생형 IL-18의 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율보다 적어도 약 1,000배 높은 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 변이체 폴리펩티드는 야생형 IL-18의 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율보다 적어도 약 10,000배 높은 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 변이체 폴리펩티드는 야생형 IL-18의 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율보다 적어도 약 100,000배 높은 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 변이체 폴리펩티드는 야생형 IL-18의 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율보다 적어도 약 1,000,000배 높은 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 변이체 폴리펩티드는 야생형 IL-18의 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율보다 적어도 약 10,000,000배 높은 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 변이체 폴리펩티드는 야생형 IL-18의 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율보다 적어도 약 100,000,000배 높은 IL-18BP/IL-18R 해리 상수 비율을 갖는다.

[0107] 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드(DR-IL-18)는 3nM 초과(예를 들어, 5nM 이상, 10nM 이상, 50nM 이상, 100nM 이상, 500nM 이상, 750nM 이상 또는 1 μ M 이상)의 IL-18BP에 대한 억제 상수(K_i)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상 DR-IL-18 변이체 폴리펩티드는 500nM 이상의 IL-18BP에 대한 K_i 를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상 DR-IL-18 변이체 폴리펩티드는 1 μ M 이상의 IL-18BP에 대한 K_i 를 갖는다.

[0108] 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드(DR-IL-18)는 200nM 초과(예를 들어, 500nM 이상, 750nM 이상 또는 1 μ M 이상)의 IL-18BP에 대한 K_i 를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상 DR-IL-18 변이체 폴리펩티드는 1 μ M 이상의 IL-18BP에 대한 K_i 를 갖는다.

[0109] 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드(DR-IL-18)는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 K_i 보다 적어도 2배 높은 IL-18BP에 대한 억제 상수(K_i)를 갖는다(즉, IL-18BP에 대한 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드의 K_i 는 IL-18BP에 대한 WT IL-18의 K_i 와 비교하여 적어도 2배임). 예를 들어, 일부의 경우에 대상 DR-IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 K_i 보다 적어도 5배(예를 들어, 적어도 10배, 적어도 50배, 적어도 100배, 적어도 200배, 적어도 500배 또는 적어도 1,000배) 높은 IL-18BP에 대한 K_i 를 갖는다.

[0110] 일부 실시형태에서, IL-18R에 결합하고 IL-18BP에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드(DR-IL-18)는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 EC_{50} 보다 적어도 2배 높은 IL-18BP에 대한 EC_{50} 을 갖는다(즉, IL-18BP에 대한 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드의 EC_{50} 은 IL-18BP에 대한 WT IL-18의 EC_{50} 과 비교하여 적어도 2배임). 예를 들어, 일부의 경우에 대상 DR-IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18BP에 대한 야생형 IL-18의 EC_{50} 보다 적어도 5배(예를 들어, 적어도 10배, 적어도 50배, 적어도 100배, 적어도 200배, 적어도 500배 또는 적어도 1,000배) 높은 IL-18BP에 대한 EC_{50} 을 갖는다.

[0111] 다양한 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 야생형(WT) IL-18 폴리펩티드에 대해 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, WT IL-18 폴리펩티드는 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함한다. 기타 실시형태에서, WT IL-18 폴리펩티드는 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함한다. 달리 명시하지 않는 한, "X"란 용어는 하기에서 임의의 아미노산을 나타내기 위해 사용된다.

[0112] 다양한 실시형태에서, 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 Y1X, L5X, K8X, M51X, K53X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X(여기서 X는 임의의 아미노산을 나타냄)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 Y1X, L5X, K8X, M51X, K53X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 4개의 돌연변이를 포함한다. 다

양한 실시형태에서, 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 Y1X, L5X, K8X, M51X, K53X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 6개의 돌연변이를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 Y1X, L5X, K8X, S55X, Q56X, P57X, G59X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 Y1H, Y1R, L5H, L5I, L5Y, K8Q, K8R, M51T, M51K, M51D, M51N, M51E, M51R, K53R, K53G, K53S, K53T, S55K, S55R, Q56E, Q56A, Q56R, Q56V, Q56G, Q56K, Q56L, P57L, P57G, P57A, P57K, G59T, G59A, M60K, M60Q, M60R, M60L, E77D, Q103E, Q103K, Q103P, Q103A, Q103R, S105R, S105D, S105K, S105N, S105A, D110H, D110K, D110N, D110Q, D110E, D110S, D110G, N111H, N111Y, N111D, N111R, N111S, N111G, M113V, M113R, M113T, M113K, V153I, V153T, V153A, N155K 및 N155H로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드는 hCS1(서열번호 34), hCS2(서열번호 35), hCS3(서열번호 36), hCS4(서열번호 37), hC4(서열번호 38), hA8(서열번호 39), hD6(서열번호 40), hH12(서열번호 41), hB11(서열번호 42), hC3(서열번호 43), hC2(서열번호 44), hG10(서열번호 45), hG1(서열번호 46), hF1(서열번호 47), hD2(서열번호 48), hA1(서열번호 49), hB3(서열번호 50), hB4(서열번호 51), hH3(서열번호 52), hH5(서열번호 53), hH4(서열번호 54), hE1(서열번호 55), hG2(서열번호 56), hB9(서열번호 57), hE12(서열번호 58), hC5(서열번호 59), 5-18(서열번호 73), 5-29(서열번호 74), 5-8(서열번호 75), 5-6(서열번호 76), 5-27(서열번호 77), 5-20(서열번호 78), 5-2(서열번호 79), 5-9(서열번호 80), 5-42(서열번호 81), 5-13(서열번호 82), 5-12(서열번호 83), 5-1(서열번호 84), 5-33(서열번호 85), 5-21(서열번호 86), 6-31(서열번호 87), 6-20(서열번호 88), 6-12(서열번호 89), 6-27(서열번호 90), 6-29(서열번호 91), 5-26(서열번호 191), 5-17(서열번호 192), 5-41(서열번호 193) 또는 이들의 절편으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함한다.

[0113] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X, M60X, S105X, D110X 및 N111X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개 돌연변이)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X, M60X, S105X, D110X 및 N111X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 돌연변이를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 T, K, D, E, R 또는 N이고; X₂는 K, Q, L 또는 R이고; X₃은 R, D, K, A 또는 N이고; X₄는 H, K, N, Q, E, N, S 또는 G이고; X₅는 H, D, Y, R, S 또는 G임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 T, K, D, E, R 또는 N이고; X₂는 K, Q, L 또는 R이고; X₃은 R, D, K, A 또는 N이고; X₄는 H, K, N, Q, E, N, S 또는 G이고; X₅는 H, D, Y, R, S 또는 G임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 T 또는 K이고; X₂는 K 또는 L이고; X₃은 D, N 또는 A이고; X₄는 K, N, S 또는 G이고; X₅는 H, Y, G 또는 R임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다.

[0114] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X, M60X, S105X, D110X 및 N111X 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 일부의 경우에 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅ 돌연변이(여기서 X₁은 T, K, D, E, R 또는 N이고; X₂는 K, Q, L 또는 R이고; X₃은 R, D, K, A 또는 N이고; X₄는 H, K, N, Q, E, N, S 또는 G이고; X₅는 H, D, Y, R, S 또는 G임)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅ 돌연변이(여기서 X₁은 T 또는 K이고; X₂는 K 또는 L이고; X₃은 D, N 또는 A이고; X₄는 K, N, S 또는 G이고; X₅는 H, Y, G 또는 R임)를 포함한다. 다시 말해, 일부의 경우에 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 {M51T 또는 M51K}; {M60K 또는 M60L}; {S105D, S105N 또는 S105A}; {D110K, D110N,

D110S 또는 D110G}; 및 {N111H, N111Y, N111R 또는 N111G} 돌연변이를 포함한다.

[0115] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X, K53X, Q56X, S105X 및 N111X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X, K53X, Q56X, S105X 및 N111X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 돌연변이를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 E, R 또는 K이고; X₂는 G, S 또는 T이고; X₃은 E, A, R, V, G, K 또는 L이고; X₄는 N, S, K 또는 G이고; X₅는 R, S, G 또는 D임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 E, R 또는 K이고; X₂는 G, S 또는 T이고; X₃은 E, A, R, V, G, K 또는 L이고; X₄는 N, S, K 또는 G이고; X₅는 R, S, G 또는 D임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 돌연변이를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 K이고; X₂는 G 또는 S이고; X₃은 G, R 또는 L이고; X₄는 S, N 또는 G이고; X₅는 G 또는 R임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다.

[0116] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X, K53X, Q56X, S105X 및 N111X 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 일부의 경우에 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅ 돌연변이(여기서 X₁은 E, R 또는 K이고; X₂는 G, S 또는 T이고; X₃은 E, A, R, V, G, K 또는 L이고; X₄는 N, S, K 또는 G이고; X₅는 R, S, G 또는 D임)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅ 돌연변이(여기서 X₁은 K이고; X₂는 G 또는 S이고; X₃은 G, R 또는 L이고; X₄는 S, N 또는 G이고; X₅는 G 또는 R임)를 포함한다. 다시 말해, 일부의 경우에 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 {M51K}; {K53G 또는 K53S}; {Q56G, Q56R 또는 Q56L}; {D110S, D110N 또는 D110G}; 및 {N111R 또는 N111G} 돌연변이를 포함한다.

[0117] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우에서와 같이, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 야생형 IL-18(예를 들어, 인간 IL-18)에 대해 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0118] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 34 내지 서열번호 59, 서열번호 73 내지 서열번호 91 및 서열번호 191 내지 서열번호 193 중 임의의 하나로 표시되는 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우에서와 같이, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 34 내지 서열번호 59, 서열번호 73 내지 서열번호 91 및 서열번호 191 내지 서열번호 193 중 임의의 하나로 표시되는 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 야생형 IL-18(예를 들어, 인간 IL-18)에 대해 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0119] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 Y1X, L5X, K8X, M51X, K53X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체

또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 Y1X, L5X, K8X, M51X, K53X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 4개의 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 Y1X, L5X, K8X, M51X, K53X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 6개의 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 Y1X, L5X, K8X, S55X, Q56X, P57X, G59X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0120]

일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X, M60X, S105X, D110X 및 N111X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 T, K, D, E, R 또는 N이고; X₂는 K, Q, L 또는 R이고; X₃은 R, D, K, A 또는 N이고; X₄는 H, K, N, Q, E, N, S 또는 G이고; X₅는 H, D, Y, R, S 또는 G임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 T, K, D, E, R 또는 N이고; X₂는 K, Q, L 또는 R이고; X₃은 R, D, K, A 또는 N이고; X₄는 H, K, N, Q, E, N, S 또는 G이고; X₅는 H, D, Y, R, S 또는 G임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 T 또는 K이고; X₂는 K 또는 L이고; X₃은 D, N 또는 A이고; X₄는 K, N, S 또는 G이고; X₅는 H, Y, G 또는 R임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0121]

일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X, M60X, S105X, D110X 및 N111X 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이

상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅ 돌연변이(여기서 X₁은 T, K, D, E, R 또는 N이고; X₂는 K, Q, L 또는 R이고; X₃은 R, D, K, A 또는 N이고; X₄는 H, K, N, Q, E, N, S 또는 G이고; X₅는 H, D, Y, R, S 또는 G임)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅ 돌연변이(여기서 X₁은 T 또는 K이고; X₂는 K 또는 L이고; X₃은 D, N 또는 A이고; X₄는 K, N, S 또는 G이고; X₅는 H, Y, G 또는 R임)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0122] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X, K53X, Q56X, S105X 및 N111X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X, K53X, Q56X, S105X 및 N111X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 E, R 또는 K이고; X₂는 G, S 또는 T이고; X₃은 E, A, R, V, G, K 또는 L이고; X₄는 N, S, K 또는 G이고; X₅는 R, S, G 또는 D임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 E, R 또는 K이고; X₂는 G, S 또는 T이고; X₃은 E, A, R, V, G, K 또는 L이고; X₄는 N, S, K 또는 G이고; X₅는 R, S, G 또는 D임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 K이고; X₂는 G 또는 S이고; X₃은 G, R 또는 L이고; X₄는 S, N 또는 G이고; X₅는 G 또는 R임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0123] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X, K53X, Q56X, S105X 및 N111X 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅ 돌연변이(여기서 X₁은 E, R 또는 K이고; X₂는 G, S 또는 T이고; X₃은 E, A, R, V, G, K 또는 L이고; X₄는 N, S, K 또는 G이고; X₅는 R, S, G 또는 D임)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅ 돌연변이(여기서 X₁은 K이고; X₂는 G 또는

는 S이고; X_3 은 G, R 또는 L이고; X_4 는 S, N 또는 G이고; X_5 는 G 또는 R임)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0124] 일부 실시형태에서, 쥐 IL-18 변이체 폴리펩티드는 N1X, M50X, Y51X, K52X, S54X, E55X, V56X, R57X, G58X, L59X, R104X, N109X 및 L151X(여기서 X는 임의의 아미노산을 나타냄)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 쥐 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 N1H, N1Y, M50A, M50S, M50V, M50G, M50T, Y51R, K52V, K52S, K52T, K52G, K52A, S54R, S54K, S54G, S54N, E55R, E55H, E55N, E55D, E55G, V56L, V56M, V56R, V56A, V56S, V56Q, R57G, R57K, G58A, L59K, L59R, L59V, R104K, R104L, R104Q, R104S, N109D 및 L151V로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 쥐 IL-18 변이체 폴리펩티드는 mCS1(서열번호 60), mCS2(서열번호 61), mC1(서열번호 62), mA12(서열번호 63), mE8(서열번호 64), mC10(서열번호 65), mB7(서열번호 66), mB1(서열번호 67), mD1(서열번호 68), mH7(서열번호 69), mA7(서열번호 70), mE1(서열번호 71) 및 mH3(서열번호 72)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 변이체 또는 이의 절편을 포함한다.

[0125] 일부 실시형태에서, 본 발명은 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드를 암호화하는 핵산(예를 들어, DNA, cDNA, mRNA 등)이다.

[0126] 치료용 억제제 조성물 및 방법

[0127] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 감소된 활성 또는 수준의 IL-18BP가 요구되는 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 IL-18BP 억제제 조성물 및 방법을 포함한다. 이 같은 약제에 대한 징조(indication)는 상에서 DR-IL-18 변이체에 대해 상술한 징조에 포함된다. 본 발명의 조성물 및 방법에 의해 치료 또는 예방될 수 있는, 감소된 활성 또는 수준의 IL-18BP가 요구되는 질병 또는 질환의 비제한적인 예로는 암, 감염성 질병, 대사성 질병 또는 질환 및 황반 변성을 들 수 있다. 다양한 실시형태에서, 본 발명에 따른 치료 또는 예방용 IL-18BP 억제제 조성물 및 방법은 IL-18BP 폴리펩티드의 양, IL-18BP mRNA의 양, IL-18BP 효소 활성의 양, IL-18BP 기질 결합 활성의 양 또는 이들의 조합을 감소시킨다.

[0128] 당해 기술분야의 숙련자라면 본원에 제공된 본 개시내용에 기초하여 IL-18BP의 수준의 감소에는 전사, 번역 또는 이들 둘 모두를 포함한 IL-18BP 발현의 감소가 포함되는 것으로 이해할 것이다. 또한, 당업자라면, 본 발명의 교시로 무장하면, IL-18BP의 수준의 감소에는 IL-18BP 활성(예를 들어, 효소 활성, 기질 결합 활성 등)의 감소가 포함되는 것으로 인지할 것이다. 따라서, IL-18BP의 수준 또는 활성의 감소에는 IL-18BP를 암호화하는 핵산의 전사, 번역 또는 이들 둘 모두의 감소가 포함되지만, 이에 제한되지 않으며; 여기에는 또한 IL-18BP 폴리펩티드의 임의의 활성의 감소가 포함된다. 본 발명의 IL-18BP 억제제 조성물 및 방법은 IL-18BP를 선택적으로 억제할 수 있거나, IL-18BP 및 다른 분자 둘 모두를 억제할 수 있다.

[0129] IL-18BP의 억제는 본원에 개시된 방법뿐만 아니라 당해 기술분야에 알려져 있거나 미래에 개발될 방법을 포함하는 매우 다양한 방법에 의해 평가될 수 있다. 즉, 통상 작업자(routineer)라면, 본원에 제공된 본 개시내용에 기초하여, IL-18BP의 수준 또는 활성의 감소가 IL-18BP를 암호화하는 핵산(예를 들어, mRNA)의 수준, 생물학적 시료에 존재하는 IL-18BP 폴리펩티드의 수준, IL-18BP 활성(예를 들어, 효소 활성, 기질 결합 활성 등)의 수준 또는 이들의 조합을 평가하는 방법을 이용하여 용이하게 평가될 수 있다는 것을 인지할 수 있다.

[0130] 당업자라면, 본원에 제공된 본 개시내용에 기초하여, 본 발명이 질병 또는 질환의 치료 또는 예방이 필요한 개체가 다른 약물 치료 또는 요법으로 치료되고 있든지 간에 이를 필요로 하는 개체에서 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는데 유용하다는 것을 이해할 수 있다. 뿐만 아니라, 당업자라면, 본원에 제공된 교시에 기초하여, 본원에 기술된 조성물 및 방법에 의해 치료 가능한 질병 또는 질환에는 IL-18BP가 소정의 역할을 하고 감소된 IL-18BP 수준 또는 활성이 긍정적인 치료 결과를 조장하는 임의의 질병 또는 질환이 포함된다는 것을 인지할 수 있다.

[0131] IL-18BP의 수준 또는 활성(예를 들어, 효소 활성, 리간드 결합 활성 등)을 감소시키는 본 발명의 IL-18BP 억제제 조성물 및 방법으로는 화학적 화합물, 폴리펩티드, 펩티드, 펩티드 모방체, 항체, 리보자임, 소분자 화학적 화합물, 안티센스 핵산 분자(예를 들어, siRNA, miRNA 등) 또는 이들의 조합을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 당업자라면, 본원에 제공된 본 개시내용에 기초하여, IL-18BP 억제제 조성물이 IL-18BP의 수준 또는 활성을 감소시키는 화학적 화합물을 포함한다는 것을 용이하게 인지할 수 있다. 게다가, IL-18BP 억제제 조성물은,

화학 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있는 바와 같이, 화학적으로 변형된 화합물 및 유도체를 포함한다.

- [0132] IL-18BP의 수준 또는 활성(예를 들어, 효소 활성, 리간드 결합 활성 등)을 감소시키는 본 발명의 IL-18BP 억제제 조성물 및 방법은 항체를 포함한다. 본 발명의 항체로는, 예를 들어 다클론성 항체, 단클론성 항체, 세포 내 항체("인트라바디"), Fv, Fab 및 F(ab)₂, 단쇄 항체(scFv), 중쇄 항체(예를 들어, 낙타 항체), 합성 항체, 키메라 항체 및 인간화 항체를 비롯한 다양한 형태의 항체를 들 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 IL-18BP에 특이적으로 결합하는 항체이다.
- [0133] 일부 실시형태에서, IL-18BP 억제제는 IL-18BP에 결합하도록 설계되지만 실질적으로는 IL-18R (예를 들어, IL-18R α 및 IL-18R β)과 결합하거나 상호작용하지 않는 조작된 IL-18 변이체를 포함한다. 이러한 변이체인 "디코이-대-기준-디코이"(D2D)는 IL-18BP에 결합하며, 따라서 IL-18BP가 내생적으로 생산되거나 치료용으로 생산된 IL-18을 억제하는 것을 방지하는 역할을 한다. "디코이-대-기준-디코이"는 본원의 다른 부분에 기술된 거의 동일한 효모 디스플레이 선별 전략을 이용하여 조작될 수 있지만, 대신 IL-18BP 결합에 대해 양성 선별되고 IL-18R α 에 대한 실질적인 결합에 대해 역선별될 수 있다.
- [0134] 다양한 실시형태에서, IL-18BP에 결합하여 이를 억제하는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 야생형(WT) IL-18 폴리펩티드에 대해 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, WT IL-18 폴리펩티드는 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함한다. 기타 실시형태에서, WT IL-18 폴리펩티드는 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0135] 다양한 실시형태에서, IL-18BP에 결합하여 이를 억제하는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 Y1X, L5X, D17X, E31X, T34X, D35X, S36X, D37X, D40X, N41X, M51X, Q56X, M60X, Q103X, H109X, M113X 및 R131X(여기서 X는 임의의 아미노산을 나타냄)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하여 이를 억제하는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 Y1D, Y1F, Y1H, Y1L, L5F, L5H, D17A, D17G, D17R, D17H, E31A, E31T, E31G, E31K, E31R, T34A, T34K, T34E, D35S, D35A, D35Y, S36N, S36K, S36R, D37P, D37A, D37R, D37H, D37L, D37V, D40Y, D40S, D40A, N41K, N41S, N41R, M51F, M51L, M51I, Q56H, M60L, M60F, M60I, Q103L, Q103I, H109A, H109P, H109D, M113L, M113I, M113F 및 R131S로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하여 이를 억제하는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 hD2D-5F12(서열번호 92), hD2D-5F11(서열번호 93), hD2D-5F10(서열번호 94), hD2D-5F08(서열번호 95), hD2D-5F06(서열번호 96), hD2D-5F04(서열번호 97), hD2D-5F02(서열번호 98), hD2D-5F01(서열번호 99), hD2D-5E10(서열번호 100), hD2D-5E08(서열번호 101), hD2D-5E03(서열번호 102), hD2D-5E02(서열번호 103), hD2D-5D10(서열번호 104), hD2D-5D08(서열번호 105), hD2D-5D06(서열번호 106), hD2D-5D05(서열번호 107), hD2D-5D03(서열번호 108), hD2D-5D02(서열번호 109), hD2D-5C10(서열번호 110), hD2D-5C09(서열번호 111), hD2D-5C08(서열번호 112), hD2D-5C05(서열번호 113), hD2D-5C04(서열번호 114), hD2D-5C03(서열번호 115), hD2D-5B11(서열번호 116), hD2D-5B10(서열번호 117), hD2D-5B06(서열번호 118), hD2D-5B05(서열번호 119), hD2D-5B02(서열번호 120), hD2D-5A09(서열번호 121), hD2D-5A02(서열번호 122), hD2D-CS1(서열번호 123), hD2D-CS2(서열번호 124), hD2D-CS3(서열번호 125) 또는 이들의 절편으로 이루어진 군으로부터 선택되는 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함한다.
- [0136] 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17X, E30X 및 Q103X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17X₁, E30X₂ 및 Q103X₃(X₁은 G, H, R 또는 A이고; X₂는 A, T, G, K 또는 R이고; X₃은 I 또는 L임)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 D17G, E30A 및 (Q103L 또는 Q103I)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다.
- [0137] 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17X, E30X 및 Q103X 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 일부의 경우에 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17X₁, E30X₂ 및 Q103X₃ 돌연변이(X₁은 G, H, R 또는 A이고; X₂는 A, T, G, K 또는 R이고; X₃은 I 또는 L임)를 포함한다. 일부

의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 D17G, E30A 및 (Q103L 또는 Q103I) 돌연변이를 포함한다.

[0138] 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17X, E30X, D35X, M51X 및 Q103X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17X₁, E30X₂, D35X₃, M51X₄ 및 Q103X₅(여기서 X₁은 G, H, R 또는 A이고; X₂는 A, T, G, K 또는 R이고; X₃은 S, A 또는 Y이고; X₄는 F, I 또는 L이고; X₅는 I 또는 L임)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17G, E30A, D35S, M51F 및 (Q103L 또는 Q103I)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다.

[0139] 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17X, E30X, D35X, M51X 및 Q103X 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 일부의 경우에 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17X₁, E30X₂, D35X₃, M51X₄ 및 Q103X₅ 돌연변이(여기서 X₁은 G, H, R 또는 A이고; X₂는 A, T, G, K 또는 R이고; X₃은 S, A 또는 Y이고; X₄는 F, I 또는 L이고; X₅는 I 또는 L임)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17G, E30A, D35S, M51F 및 (Q103L 또는 Q103I) 돌연변이를 포함한다.

[0140] 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우에서와 같이, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 야생형 IL-18(예를 들어, 인간 IL-18)에 대해 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0141] 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 126 내지 서열번호 190 중 임의의 하나로 표시되는 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우에서와 같이, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 126 내지 서열번호 190 중 임의의 하나로 표시되는 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 야생형 IL-18(예를 들어, 인간 IL-18)에 대해 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0142] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) Y1X, L5X, D17X, E31X, T34X, D35X, S36X, D37X, D40X, N41X, M51X, Q56X, M60X, Q103X, H109X, M113X 및 R131X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0143] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17X, E30X 및 Q103X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17X₁, E30X₂ 및 Q103X₃(여기서 X₁은 G, H, R

또는 A이고; X_2 는 A, T임)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) D17G, E30A 및 (Q103L 또는 Q103I)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0144] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17X, E30X 및 Q103X 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17 X_1 , E30 X_2 및 Q103 X_3 돌연변이(여기서 X_1 은 G, H, R 또는 A이고; X_2 는 A, T임)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) D17G, E30A 및 (Q103L 또는 Q103I) 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0145] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17X, E30X, D35X, M51X 및 Q103X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17 X_1 , E30 X_2 , D35 X_3 , M51 X_4 및 Q103 X_5 (여기서 X_1 은 G, H, R 또는 A이고; X_2 는 A, T, G, K 또는 R이고; X_3 은 S, A 또는 Y이고; X_4 는 F, I 또는 L이고; X_5 는 I 또는 L임)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17G, E30A, D35S, M51F 및 (Q103L 또는 Q103I)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0146] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17X, E30X, D35X, M51X 및 Q103X 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17 X_1 , E30 X_2 , D35 X_3 , M51 X_4 및 Q103 X_5 돌연변이(여기서 X_1 은 G, H, R 또는 A이고; X_2 는 A, T, G, K 또는 R이고; X_3 은 S, A 또는 Y이고; X_4 는 F, I 또는 L이고; X_5 는 I 또는 L임)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17G, E30A, D35S, M51F 및 (Q103L 또는 Q103I) 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

- [0147] 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하여 이를 억제하는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 N1X, L5X, D17X, E30X, T33X, D34X, I35X, D36X, M50X, Q102X, R104, H108X, N109X, M111X, D129X 및 D130X(여기서 X는 임의의 아미노산을 나타냄)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 귀 IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하여 이를 억제하는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 N1Y, N1D, N1H, N1L, N1F, N1V, N1I, L5Y, L5H, D17Q, D17G, D17A, D17E, D17S, D17N, E30A, E30R, E30K, E30T, E30G, T33G, T33A, T33E, T33R, T33K, D34Y, D34S, D34A, I35T, I35K, I35R, D36V, D36A, D36G, D36H, D36P, D36R, D36L, M50F, M50L, Q102L, Q102I, R104E, R104A, R104P, R104G, R104Q, R104H, H108D, H108A, N109R, N109S, N109T, N109I, M111L, M111I, D129A, D129F, D129V, D129Y, D129S, D130E, D130T, D130G, D130N, D130R, D130S, D130Q 및 D130H로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 귀 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하여 이를 억제하는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 mD2D-A5(서열번호 126), mD2D-A6(서열번호 127), mD2D-A7(서열번호 128), mD2D-A8(서열번호 129), mD2D-A9(서열번호 130), mD2D-A11(서열번호 131), mD2D-A12(서열번호 132), mD2D-B4(서열번호 133), mD2D-B7(서열번호 134), mD2D-B11(서열번호 135), mD2D-B12(서열번호 136), mD2D-C1(서열번호 137), mD2D-C3(서열번호 138), mD2D-C5(서열번호 139), mD2D-C6(서열번호 140), mD2D-C9(서열번호 141), mD2D-C10(서열번호 142), mD2D-C11(서열번호 143), mD2D-D1(서열번호 144), mD2D-D9(서열번호 145), mD2D-D12(서열번호 146), mD2D-E3(서열번호 147), mD2D-E4(서열번호 148), mD2D-E5(서열번호 149), mD2D-E7(서열번호 150), mD2D-E8(서열번호 151), mD2D-E9(서열번호 152), mD2D-E10(서열번호 153), mD2D-E11(서열번호 154), mD2D-E12(서열번호 155), mD2D-F3(서열번호 156), mD2D-F4(서열번호 157), mD2D-F5(서열번호 158), mD2D-F7(서열번호 159), mD2D-F8(서열번호 160), mD2D-F9(서열번호 161), mD2D-G1(서열번호 162), mD2D-G7(서열번호 163), mD2D-G9(서열번호 164), mD2D-H7(서열번호 165), mD2D-E1(서열번호 166), mD2D-G8(서열번호 167), mD2D-H3(서열번호 168), mD2D-A10(서열번호 169), mD2D-H1(서열번호 170), mD2D-F12(서열번호 171), mD2D-G10(서열번호 172), mD2D-G12(서열번호 173), mD2D-E2(서열번호 174), mD2D-G11(서열번호 175), mD2D-C4(서열번호 176), mD2D-F11(서열번호 177), mD2D-C2(서열번호 178), mD2D-F10(서열번호 179), mD2D-A2(서열번호 180), mD2D-F6(서열번호 181), mD2D-A1(서열번호 182), mD2D-E6(서열번호 183), mD2D-D4(서열번호 184), mD2D-D6(서열번호 185), mD2D-A3(서열번호 186), mD2D-A4(서열번호 187), mD2D-B10(서열번호 188), mD2D-B8(서열번호 189), mD2D-B9(서열번호 190) 또는 이의 절편으로 이루어진 군으로부터 선택되는 귀 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함한다.
- [0148] 일부 실시형태에서, 본 발명은 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드를 암호화하는 핵산(예를 들어, DNA, cDNA, mRNA 등)이다.
- [0149] 일부 실시형태에서, IL-18BP 억제제는 IL-18BP에 결합하고 IL-18R에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드이다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하고 IL-18R에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18BP 억제제는 IL-18R에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 0.000000000001% 내지 약 95%인 결합 친화도로 IL-18R에 결합한다.
- [0150] 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하고 IL-18R에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18R에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 95%인 결합 친화도로 IL-18R에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하고 IL-18R에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18R에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 90%인 결합 친화도로 IL-18R에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하고 IL-18R에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18R에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 85%인 결합 친화도로 IL-18R에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하고 IL-18R에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18R에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 80%인 결합 친화도로 IL-18R에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하고 IL-18R에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18R에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 75%인 결합 친화도로 IL-18R에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하고 IL-18R에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18R에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 70%인 결합 친화도로 IL-18R에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하고 IL-18R에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18R에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 65%인 결합 친화도로 IL-18R에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하고 IL-18R에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18R에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 60%인 결합

결합하고 IL-18R에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18R에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 0.00000000001%인 결합 친화도로 IL-18R에 결합한다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하고 IL-18R에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18R에 대한 야생형 IL-18의 결합 친화도의 약 0.000000000001%인 결합 친화도로 IL-18R에 결합한다.

[0153] 뿐만 아니라, 본원에 예시된 본 개시내용 및 방법을 알고 있는 경우, 당업자라면 IL-18BP 억제제 조성물이, 약리학 분야에서 잘 알려져 있는 기준, 예를 들어 본원에 상세하게 기술되고/되거나 당해 기술분야에 알려져 있는 바와 같은 IL-18BP의 생리학적 억제 결과에 의해 확인될 수 있는 바와 같이, 미래에 발견될 수 있는 바와 같은 이 같은 억제제를 포함한다는 것을 인지할 수 있다. 따라서, 본 발명은 본원에 예시되고 기술된 바와 같은 임의의 특정 IL-18BP 억제제 조성물에 임의의 방식으로 제한되지 않으며; 오히려 본 발명은 당해 기술분야에 알려져 있고 미래에 발견될 수 있는 바와 같이 통상 작업자가 유용한 것으로 이해할 수 있는 이들 억제제 조성물을 포함한다.

[0154] 자연적으로 발생하는 공급원(예를 들어, 스트렙토미세스(*Streptomyces*) 종, 슈도모나스(*Pseudomonas*) 종, 스틸로텔라 오란티움(*Stylotella aurantium*) 등)으로부터 억제제를 수득하는 방법을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는, IL-18BP 억제제 조성물을 확인 및 생성하는 추가의 방법이 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있다. 대안적으로, IL-18BP 억제제는 화학적으로 합성할 수 있다. 뿐만 아니라, 통상 작업자라면, 본원에 제공된 교시에 기초하여, IL-18BP 억제제 조성물이 재조합 유기체로부터 수득될 수 있다는 것을 인지할 수 있다. IL-18BP 억제제를 화학적으로 합성하고 이를 천연 공급원으로부터 수득하기 위한 조성물 및 방법이 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며, 당해 기술분야에 기술되어 있다.

[0155] 당업자라면 억제제가 소분자 화합물질, 단백질, 항체, 단백질을 암호화하는 핵산 구성체, 안티센스 핵산, 안티센스 핵산을 암호화하는 핵산 구성체 또는 이들의 조합으로서 투여될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 단백질 또는 단백질을 암호화하는 핵산 구성체를 세포 또는 조직에 투여하기 위한 다수의 벡터 및 기타 조성물 및 방법이 잘 알려져 있다. 따라서, 본 발명은 IL-18BP의 억제제인 단백질 또는 단백질을 암호화하는 핵산을 투여하는 방법을 포함한다(문헌[Sambrook *et al.*, 2012, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York]; 문헌[Ausubel *et al.*, 1997, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York]).

[0156] 당업자라면 그 자체가 IL-18BP의 양 또는 활성을 증가시키는 분자의 양 또는 활성의 감소가 본 발명의 조성물 및 방법에서 IL-18BP의 양 또는 활성을 감소시키는 작용을 한다는 것을 인식할 것이다.

[0157] 안티센스 올리고뉴클레오티드는 RNA 분자의 일부에 상보적인 DNA 또는 RNA 분자이다. 세포 내에 존재하는 경우, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 기존의 RNA 분자와 혼성화하고, 유전자 산물로의 번역을 억제한다. 안티센스 올리고뉴클레오티드를 이용하여 유전자의 발현을 억제하는 것이 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며(문헌[Marcus-Sekura, 1988, Anal. Biochem. 172: 289]), 세포 내에서 안티센스 올리고뉴클레오티드를 발현하는 방법(이노우에(Inoue)에게 허여된 미국 특허 제5,190,931호)도 또한 잘 알려져 있다. 본 발명의 방법은 IL-18BP의 양을 감소시키거나, IL-18BP의 양 또는 활성의 증가를 야기하여 IL-18BP의 양 또는 활성을 감소시키는 분자의 양을 감소시키기 위한 안티센스 올리고뉴클레오티드의 용도를 포함한다.

[0158] 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있는 방법에 의해 합성되어 세포에 제공되는 안티센스 올리고뉴클레오티드가 본 발명에서 고려된다. 일례로, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 약 10개와 약 100개 사이, 보다 예시적으로는 약 15개와 약 50개 사이의 뉴클레오티드 길이를 갖도록 합성될 수 있다. 핵산 분자의 합성은 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며, 변형되지 않은 안티센스 올리고뉴클레오티드와 비교하여 생물학적 활성을 개선시키기 위한 변형된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 합성도 잘 알려져 있다(1991년 킬리스(Tullis)에게 허여된 미국 특허 제5,023,243호).

[0159] 유사하게, 유전자의 발현은 유전자의 프로모터 또는 기타 조절 요소에 대한 안티센스 분자의 혼성화에 의해 억제되어, 유전자의 전사에 영향을 미칠 수 있다. 관심 있는 유전자와 상호작용을 하는 프로모터 또는 기타 조절 요소를 확인하기 위한 방법이 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며, 효모 이중-혼성 시스템으로서 이 같은 방법을 포함한다(문헌[Bartel and Fields, eds., In: The Yeast Two Hybrid System, Oxford University Press, Cary, N.C.]).

[0160] 대안적으로, IL-18BP를 발현하는 유전자의 억제 또는 IL-18BP의 수준 또는 활성을 증가시키는 단백질을 발현하는 유전자의 억제는 리보자임을 사용하여 달성될 수 있다. 유전자 발현을 억제하기 위한 리보자임의 사용은 당

해 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Cech *et al.*, 1992, J. Biol. Chem. 267: 17479]; 문헌[Hampel *et al.*, 1989, Biochemistry 28: 4929]; 알트만(Altman) 등에게 허여된 미국 특허 제5,168,053호 참조). 리보자임은 기타 단일 가닥 RNA 분자를 개열하는 능력을 갖는 촉매성 RNA 분자이다. 리보자임은 서열 특이성을 갖는 것으로 알려져 있고, 따라서 특정 뉴클레오타이드 서열을 인식하도록 변형될 수 있어(문헌[Cech, 1988, J. Amer. Med. Assn. 260: 3030]), 특정 mRNA 분자의 선택적 개열을 가능케 한다. 상기 분자의 뉴클레오타이드 서열을 고려할 때, 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 과도한 실험 없이 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 리보자임을 합성할 수 있으며, 이는 본 개시내용 및 본원에 포함된 참고문헌에 의해 제공된다.

[0161] 당업자라면 IL-18BP의 억제제를 급성(예를 들어, 짧은 기간, 예를 들어 1일, 1주 또는 1개월에 걸쳐) 또는 만성(예를 들어, 긴 기간, 예를 들어 수개월 또는 1년 이상에 걸쳐)으로 투여할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 당업자라면 IL-18BP의 억제제를 단독으로 또는 기타 약제와의 임의의 조합으로 투여할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 뿐만 아니라, IL-18BP 억제제가 동시에 및/또는 서로에 대해 이전 및/또는 이후에 투여될 수 있다는 점에서 이들 IL-18BP 억제제는 시간의 측면에서 단독으로 또는 임의의 조합으로 투여될 수 있다. 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면, 본원에 제공된 본 개시내용에 기초하여, IL-18BP 억제제 조성물이 이를 필요로 하는 개체에서 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다는 것을 인지할 것이고, 억제제 조성물이 치료 결과에 영향을 미치도록 단독으로 또는 다른 약제와의 임의의 조합으로 사용될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0162] 다양한 실시형태에서, 본원에 기술된 본 발명의 IL-18BP의 억제제 중 임의의 것은 단독으로 또는 본원에 기술되어 있거나 당해 기술분야에 알려져 있는 질병 또는 질환과 연관이 있는 기타 분자의 기타 억제제와의 조합으로 투여될 수 있다.

[0163] 또한, 당업자라면, 본원에 상술한 방법을 포함하는 본 개시내용으로 무장하면, 본 발명이 이미 확립되어 있는 질병 또는 질환의 치료에 제한되지 않는다는 것을 인지할 것이다. 특히, 질병 또는 질환은 개체에 손상을 입힐 정도까지 발현될 필요가 없으며; 실제로 질병 또는 질환은 치료제가 투여되기 전에 개체에서 검출될 필요가 없다. 즉, 심각한 질병 또는 질환은 본 발명이 이점을 제공할 수 있기 전에 발생하지 않아도 된다. 따라서 본 발명은, 앞서 본원의 다른 부분에서 토의된 바와 같이, 질병 또는 질환의 발병 이전에 개체에 IL-18BP 억제제 조성물을 투여하여 질병 또는 질환이 발병하는 것을 방지할 수 있다는 점에서 개체에서 질병 또는 질환을 예방하기 위한 방법을 포함한다. 또한, 본원에 기술된 본 발명의 예방 방법은 질병 또는 질환의 재발 방지를 위해 증세가 호전되고 있는 개체의 치료를 포함한다.

[0164] 당업자라면, 본원에 제공된 본 개시내용으로 무장하면, 질병 또는 질환의 예방이 질병 또는 질환에 대한 예방책으로서 개체에 IL-18BP 억제제 조성물을 투여하는 것을 포함한다는 것을 인지할 수 있다. 본원의 다른 부분에 보다 상세하게 토의된 바와 같이, IL-18BP의 수준 또는 활성을 감소시키는 방법은 IL-18BP 활성을 감소시킬 뿐만 아니라 전사의 감소, 번역의 감소 또는 이들 둘 모두의 감소를 비롯하여 IL-18BP를 암호화하는 핵산의 발현을 감소시키는 매우 다양한 기법을 포함한다.

[0165] 게다가, 본원의 다른 부분에 개시된 바와 같이, 당업자라면, 본원에 제공된 교시로 무장하면, 본 발명이 매우 다양한 질병, 질환 및 병적 이상을 예방하는 방법을 포함하며, 이때 IL-18BP의 발현 및/또는 활성의 감소에 의해 질병, 질환 또는 병적 이상이 매개, 치료 또는 예방된다는 것을 이해할 수 있다. 질병이 IL-18BP의 수준 또는 활성과 관련이 있는지를 평가하기 위한 방법이 당해 기술분야에 알려져 있다. 뿐만 아니라, 본 발명은 미래에 개발될 이 같은 질병의 치료 또는 예방을 포함한다.

[0166] 본 발명은 본 발명의 방법을 실시하기 위한 IL-18BP의 억제제의 투여를 포함하며; 당업자라면, 본원에 제공된 본 개시내용에 기초하여, 적절한 IL-18BP 억제제를 체형화하고 이를 개체에 투여하는 방법을 이해할 수 있다. 그러나, 본 발명은 임의의 특정 투여 방법 및 치료법에 제한되지 않는다.

[0167] 사이토카인 억제제

[0168] 일부 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 사이토카인의 억제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 사이토카인의 억제제는 하나 이상의 사이토카인의 발현, 활성 또는 이들 둘 모두를 억제하는 화학적 화합물, 단백질, 펩티드, 펩티드 모방체, 항체, 리보자임, 소분자 화학적 화합물 또는 안티센스 핵산 분자(예를 들어, siRNA, miRNA 등)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 억제제는 IL-17, IL-5 또는 IL-3의 발현, 활성 또는 이들 둘 모두를 억제한다. 일부 실시형태에서, 사이토카인 억제제는 독성을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 사이토카인 억제제는 투여된 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 IL-18BP 억제제의 효능을 증가시킨다.

[0169] 치료 및 예방용 조성물 및 방법

[0170] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 적어도 하나의 IL-18R을 통한 신호전달 활성화와 같은 IL-18 활성화의 활성제를 포함하는 조성물, 및 세포, 조직, 기관, 시스템 또는 이를 필요로 하는 개체에서 적어도 하나의 IL-18R을 통한 신호전달과 같은 IL-18 활성을 증가시키는 방법을 포함한다. 다양한 실시형태에서, IL-18 활성화 조성물의 활성제 및 본 발명의 치료 방법은 IL-18R 신호전달의 양, 면역 세포 활성화의 양 또는 이들 둘 모두를 증가시킨다. 다양한 실시형태에서, IL-18R 신호전달의 증가에 의해 치료 결과가 개선될 수 있는 질병 및 질환으로는 암, 감염성 질병, 황반 변성 및 대사성 질병 또는 질환을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[0171] 본 발명의 방법 및 조성물에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 암의 비제한적인 예가 하기에 있다: 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 부신피질 암종, 충수암, 기저세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌종양 및 척수 종양, 뇌간교종(brain stem glioma), 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종(Burkitt lymphoma), 유암 종양, 중추신경계 비정형 유기형/간상 종양, 중추신경계 배아성 종양, 중추신경계 림프종, 소뇌 성상세포종, 대뇌 성상세포종/악성 신경교종, 대뇌 성상세포종/악성 신경교종, 자궁경부암, 소아 시각경로 종양, 척색종, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 척수 증식성 질환, 대장암, 결장암, 두 개인두종(craniopharyngioma), 피부암, 피부 t-세포 림프종, 자궁 내막암, 뇌실상의아세포종(ependymoblastoma), 뇌실막종(ependymoma), 식도암, 유방 종양 패밀리(Ewing family of tumors), 두개외암(extracranial cancer), 생식선외 생식세포 종양, 간의 담관암, 간의 암(extrahepatic cancer), 안암, 균상종(fungoid), 담낭암, 위암, 위장관암, 위장관 유암 종양, 위장관 간질 종양(GIST), 생식세포 종양, 임신성 암, 임신성 용모성 종양, 교모세포종, 신경교종, 모발 세포 백혈병, 두경부암, 간세포암(간암), 조직구증(histiocytosis), 호지킨(Hodgkin) 림프종, 하인두암(hypopharyngeal cancer), 시상하부 및 시각경로 신경교종, 시상하부 종양, 안구내암(intraocular cancer; 안암), 안구내 흑색종, 섬세포 종양, 카포시 육종(Kaposi sarcoma), 신장암(신세포암), 란게르한스(Langerhans) 세포암, 란게르한스 세포 조직구증, 후두암, 백혈병, 구순/구강암, 간암, 폐암, 림프종, 고분자글로불린혈증(macroglobulinemia), 골의 악성 섬유성 조직구종(acute fibrous histiocytoma of bone) 및 골육종, 수모세포종(medulloblastoma), 수질상피종(medullopithelioma), 흑색종, 메르켈(Merkel) 세포 암종, 중피종(mesothelioma), 잠복 원발성 전이성 편평 경부암(metastatic squamous neck cancer with occult primary), 구강암, 다발성 내분비선 종증(multiple endocrine neoplasia syndrome), 다발성 골수종, 진균증, 골수이형성 증후군, 골수이형성/척수 증식성 질환, 골수성 백혈병, 골수성 백혈병, 골수종, 척수 증식성 질환, 비강/부비동암(nasal cavity and paranasal sinus cancer), 비인두암(nasopharyngeal cancer), 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 구강암, 구강암, 구인두암(oropharyngeal cancer), 골육종 및 악성 섬유조직 구종(fibrous histiocytoma), 골육종 및 골의 악성 섬유조직 구종, 난소, 난소암, 난소 상피암, 난소 생식세포 종양, 난소 저악성 잠재성 종양, 췌장암, 유두종증(papillomatosis) 부신경절종(paraganglioma), 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬 친화성 세포종(pheochromocytoma), 중등도 분화형 송과체 실질 종양(pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation), 송과체 모세포종(pineoblastoma) 및 천막상부 원시 신경 외배엽성 종양(supratentorial primitive neuroectodermal tumor), 뇌하수체 종양, 원형질 세포 신생물, 원형질 세포 신생물/다발성 골수종, 흉막폐 아세포종(pleuropulmonary blastoma), 원발성 중추신경계암, 원발성 중추신경계 림프종, 전립선암, 직장암, 신세포암(신장암), 신우암 및 수뇨관암, 15번 염색체 상의 *nut* 유전자 관련 기도암종, 망막아종(retinoblastoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 침샘암, 육종, 시자리 증후군(Sezary syndrome), 피부암(흑색종), 피부암(비흑색종), 피부 암종, 소세포 폐암, 소장암, 연조직암, 연조직 육종, 편평상피세포 암종, 편평 경부암, 위암, 천막상부 원시 신경외배엽성 종양 및 송과체모세포종, T 세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종(thymoma) 및 흉선 암종, 갑상선암, 이행 세포암, 신우 및 수뇨관의 이행 세포암, 용모성 종양, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 시각경로 및 시상하부 신경교종, 외음부암, 발덴스트롬(Waldenstrom) 고분자글로불린혈증 및 빌름스종양(Wilms tumor).

[0172] 따라서, 본 개시내용의 방법 및 조성물에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 암의 비제한적인 예로는 고형 종양 암, 액상 암, 혈액암, 기형종, 육종 및 암종을 들 수 있다.

[0173] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 면역 관문 억제제(ICI)에 내성이 있는 종양 또는 암을 치료 또는 예방하는데 유용하다. 예시적인 면역 관문 억제제로는 항-PD1(예를 들어, 니볼루맙(nivolumab)), 항-CTLA4(예를 들어, 이필리무맙(ipilimumab)), 항-TIM3, 항-TIGIT, 항-LAG3, 항-B7H3, 항-B7H4, 항-VISTA, 항-ICOS, 항-GITR, 항-41BB, 항-OX40 및 항-CD40을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 면역 관문 억제제의 표적의 예로는 PD-L1, PD1, CTLA4, TIM3, TIGIT, LAG3, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, GITR, 41BB, OX40 및 CD40을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 따라서, 면역 관문 억제제의 예로는 단백질을 억제하는 약제, 예를 들어 PD-L1, PD1, CTLA4,

TIM3, TIGIT, LAG3, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, GITR, 41BB, OX40 또는 CD40을 들 수 있다. 일부의 경우, 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드(예를 들어, DR-IL-18 변이체 또는 D2D-IL-18 변이체)는 면역 관문 억제제(예를 들어, PD-L1, PD1, CTLA4, TIM3, TIGIT, LAG3, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, GITR, 41BB, OX40 또는 CD40, 또는 이들의 임의의 조합을 억제하는 약제)와 동시 투여된다.

[0174] 융합/접합

[0175] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-18 변이체 폴리펩티드는 다른 단백질에 융합된다. 즉, IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 제2 폴리펩티드(융합 파트너)와 인프레임(in-frame)으로 융합될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 폴리펩티드(융합 파트너)는, 예를 들어 융합 단백질의 전체 크기를 증가시킬 수 있어서 융합 단백질은 혈액 순환으로부터 빠르게 제거되지 않을 것이다. 일부의 경우, IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 제2 폴리펩티드에 융합되지 않는다.

[0176] 일부 실시형태에서, 제2 폴리펩티드(IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편용 융합 파트너)는 면역글로불린 Fc 영역(즉, 항체 Fc 서열)의 일부 또는 전체이다. 기타 실시형태에서, 제2 폴리펩티드는, 예를 들어 Fc와 실질적으로 유사하여 크기 증가, 다중화 도메인(multimerization domain) 및/또는 Ig 분자와의 부가적인 결합 또는 상호작용을 제공하는 임의의 적합한 폴리펩티드이다. 일부 실시형태에서, 제2 폴리펩티드는 인간 혈청 알부민(HSA)의 일부 또는 전체이다. 일부 실시형태에서, 제2 폴리펩티드는 항체, 항체 절편, 낙타 항체 또는 "나노바디(nanobody)"의 일부 또는 전체이거나, HSA에 결합하거나 이와 상호작용하는 기타 친화도 시약이다. 이들 융합 단백질은 정제 및 다중화를 용이하게 할 수 있으며, 생체 내에서 증가된 반감기를 나타낸다. 일부의 경우, 이항화 결합된 다량체 구조를 갖는 융합 단백질은 또한 기타 분자와 결합하고 중화시키는데 보다 효율적일 수 있다.

[0177] 이중성 폴리펩티드에 융합되는 경우, IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편에 상응하는 일부는 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드의 "IL-18 변이체 폴리펩티드 일부"로서 지칭될 수 있다. 일부의 경우, "IL-18 변이체 폴리펩티드 일부"는 100개 이상의 아미노산(예를 들어, 110개 이상의 아미노산, 125개 이상의 아미노산, 150개 이상의 아미노산, 90개 이상의 아미노산, 95개 이상의 아미노산, 100개 이상의 아미노산, 105개 이상의 아미노산, 110개 이상의 아미노산, 115개 이상의 아미노산, 120개 이상의 아미노산, 125개 이상의 아미노산, 130개 이상의 아미노산, 140개 이상의 아미노산 또는 150개 이상의 아미노산) 길이를 가질 수 있고, 최대 전장 IL-18일 수 있으며, 이중성 폴리펩티드에 추가로 융합될 수 있다.

[0178] 일부의 경우, IL-18 변이체 폴리펩티드의 IL-18 변이체 폴리펩티드 일부는 100개의 아미노산 내지 157개의 아미노산(예를 들어, 100개의 아미노산 내지 150개의 아미노산, 100개의 아미노산 내지 140개의 아미노산, 140개의 아미노산 내지 157개의 아미노산, 140개의 아미노산 내지 150개의 아미노산, 145개의 아미노산 내지 157개의 아미노산 또는 150개의 아미노산 내지 157개의 아미노산) 범위의 길이를 갖는다.

[0179] 일부의 경우, 제2 폴리펩티드는 융합된 폴리펩티드의 정제를 용이하게 하는 펩티드와 같은 마커 서열(예를 들어, 친화도 태그(affinity tag))이다. 예를 들어, 마커의 아미노산 서열은 그 중에서도 pQE 벡터(문헌 [QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, Chatsworth, Calif., 91311])에 제공되는 태그와 같은 헥사히스티딘 펩티드(hexahistidine peptide)일 수 있으며, 이들 중 상당수가 상업적으로 이용 가능하다. 예를 들어, 문헌[Gentz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 821-824, 1989]에 기술된 바와 같이, 헥사히스티딘은 융합 단백질의 간편한 정제를 제공한다. 정제용으로 유용한 다른 펩티드 태그인 "HA" 태그는 인플루엔자 적혈구 응집소 단백질에서 유래하는 에피토프에 상응한다(문헌[Wilson et al., Cell 37: 767, 1984]). 폴리펩티드의 처리를 용이하게 하기 위한 펩티드 모이어티(peptide moiety)의 부가는 당해 기술분야에서 익숙하고 일상적인 기법이다.

[0180] 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드는 다양한 용도로 변형될 수 있으며, 예를 들어 매우 다양한 기타 올리고펩티드, 단백질 및/또는 비단백질 모이어티에 연결/접합될 수 있다. 예를 들어, 프레닐화(prenylation), 아세틸화, 아미드화, 카복실화, 글리코실화, 페길화(폴리에틸렌글리콜(PEG) 중합체 사슬의 공유 부착) 등에 의해 번역 후에 변형된다. 이 같은 변형은 또한 글리코실화의 변형, 예를 들어 이의 합성 및 가공 동안 또는 추가의 가공 단계에서 폴리펩티드의 글리코실화 패턴을 변형함으로써 이루어진 변형; 예를 들어 포유동물의 글리코실화 또는 탈글리코실화 효소와 같은 글리코실화에 영향을 미치는 효소에 폴리펩티드를 노출시킴으로써 이루어진 변형을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드는 하나 이상의 인산화 아미노산 잔기, 예를 들어 포스포티로신, 포스포세린, 또는 포스포트레오닌을 갖는다.

[0181] 일부 기타 실시형태에서, 본 개시내용의 IL-18 변이체 폴리펩티드는 단백질 분해에 대한 이들의 내성을 개선하기 위해 추가로 변형되거나, 용해성 특성을 최적화하거나 이들 특성을 치료제로서 보다 적합하도록 하기 위해

추가로 변형된 시약을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체는 자연적으로 발생하는 L-아미노산, 예를 들어 D-아미노산 또는 비자연적으로 발생하는 합성 아미노산을 제외한 잔기를 함유하는 유사체를 포함한다. 아미노산 잔기의 일부 또는 모두가 D-아미노산으로 치환될 수 있다.

[0182] 병용 투여 및 다중 특이성 IL-18 변이체 폴리펩티드

[0183] 본 개시내용의 다른 부분에서 언급된 바와 같이, 일부의 경우에 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드는 부가적인 약제와 함께 투여된다. "병용 투여", "병용 투여하기" 및 "함께"란 용어는 특별한 시간의 제한 없이 동시(simultaneously 또는 concurrently) 또는 연속적으로 2개 이상의 치료제(예를 들어, DR-IL-18 또는 D2D와 같은 대상 IL-18 변이체를 부가적인 약제와 함께)를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 약제는 세포 또는 개체의 몸체 내에 동시에 존재하거나, 이들의 생물학적 효과 또는 치료 효과를 동시에 발휘한다. 일부 실시형태에서, 치료제는 동일한 조성 또는 단위 투여 형태이다. 기타 실시형태에서, 치료제는 별개의 조성 또는 단위 투여 형태이다. 특정 실시형태에서, 제1 약제는 제2 치료제의 투여 이전(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전), 또는 제2 치료제의 투여와 함께 또는 투여 이후(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후)에 투여될 수 있다.

[0184] 일부의 경우, 대상 IL-18 변이체(예를 들어, DR-IL-18 변이체 또는 D2D 변이체)(예를 들어, 약학 조성물로서 제형화됨)는 암 치료 약물, 감염을 치료하기 위한 치료 약물 또는 암-표적 항체와 병용 투여된다. 이 같은 투여는 본 개시내용의 약제 또는 약제들의 투여에 대해 약물/항체의 동시, 사전 또는 연속 투여를 수반할 수 있다. 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 개시내용의 특정 약물 및 조성물에 대한 적절한 투여 시기, 투여 순서 및 투여량을 결정하는데 어려움이 없을 수 있다.

[0185] 일부 실시형태에서, 치료는 다른 약제(예를 들어, 면역 자극제, 만성 감염을 치료하기 위한 약제, 세포 독성제, 항암제 등)와 대상 IL-18 변이체(예를 들어, DR-IL-18 변이체 또는 D2D 변이체)의 조합(병용 투여)을 투여함으로써 달성된다. 사용 가능한 부류의 세포 독성제의 일례는 화학 치료제이다. 예시적인 화학 치료제로는 알데스류킨(aldesleukin), 알트레타민(altretamine), 아미포스틴(amifostine), 아스파라기나아제, 블레오마이신(bleomycin), 카페시타빈(capecitabine), 카보플라틴(carboplatin), 카르무스틴(carmustine), 클라드리빈(cladribine), 시사프라이드(cisapride), 시스플라틴(cisplatin), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 시타라빈(cytarabine), 다카바진(dacarbazine; DTIC), 닥티노마이신(dactinomycin), 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신(doxorubicin), 드로나비놀(dronabinol), 듀오카마이신(duocarmycin), 에토포시드(etoposide), 필그라스티움(filgrastim), 플루다라빈(fludarabine), 플루오로우라실, 겐시타빈(gemcitabine), 그라니세트론(granisetrone), 하이드록시우레아, 아이다루비신(idarubicin), 아이포스파마이드(ifosfamide), 인터페론-알파, 이리노테칸(irinotecan), 란소프라졸(lansoprazole), 레바미솔(levamisole), 류코보린(leucovorin), 메게스트롤(megestrol), 메스나(mesna), 메토트렉세이트(methotrexate), 메토클로프라미드(metoclopramide), 미토마이신(mitomycin), 미토탄(mitotane), 미톡산트론(mitoxantrone), 오메프라졸(omeprazole), 온단세트론(ondansetron), 파클리탁셀(paclitaxel; TaxolTM), 필로카르핀(pilocarpine), 프로클로페라진(prochloroperazine), 리톡시맵, 사프로인(saproin), 타목시펜(tamoxifen), 탁솔(taxol), 토폠테칸염산염(topotecan hydrochloride), 트라스투주맵(trastuzumab), 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine) 및 비노렐빈타르타르산염(vinorelbine tartrate)을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[0186] 대상 IL-18 변이체(예를 들어, DR-IL-18 변이체 또는 D2D 변이체)는 활성을 증강시키거나, 그렇지 않는 경우에 치료 효과를 증가시키는 하나 이상의 약제와 함께 임의적으로 제형화될 필요가 없다. 일부 실시형태에서, 치료는 표적 세포를 옹소닌화하는 약제와 대상 IL-18 변이체(예를 들어, DR-IL-18 변이체)의 조합(병용 투여)을 투여함으로써 달성된다. 따라서 본원에서는 (a) 대상 IL-18 변이체(예를 들어, DR-IL-18 변이체); 및 (b) 표적 세포를 옹소닌화하는 약제를 포함하는 조성물(및 조성물을 이용하는 방법)이 또한 고려된다. 일부의 경우, 표적 세포를 옹소닌화하는 이러한 약제는 리톡시맵이다. 일부의 경우, 표적 세포를 옹소닌화하는 이러한 약제는 세록시맵(Cetuximab)이다.

[0187] "표적 세포를 옹소닌화하는 약제"("옹소닌화제")는 표적 세포(예를 들어, 암세포, 세포 내 병원체를 갖는 세포 등)에 결합할 수 있고 표적 세포를 옹소닌화할 수 있는 임의의 약제(예를 들어, 식세포 작용 및/또는 항체-의존형 세포 매개 세포 독성(ADCC)을 위해 표적 세포를 표시할 수 있는 약제임)이다. 예를 들어, 표적 세포(예를 들어, 종양 세포와 같은 암세포)에 결합할 수 있는 임의의 항체가 FC 영역을 갖는 경우, 상기 항체는 표적 세포를

옵소닌화하는 약제인 것으로 간주된다. 일부의 경우, 표적 세포를 옵소닌화하는 약제는 표적 세포(예를 들어, 항종양 항체, 항암 항체, 항감염 항체 등)에 결합하는 항체이다.

[0188] 종양 세포 마커에 대해 선택적인 예시적인 항체, 방사선 치료, 수술 및/또는 호르몬 제거(hormone deprivation)에 대해서는 문헌[Kwon *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A., 96: 15074-9, 1999]을 참고한다. 혈관 신생 억제제는 또한 본 발명의 방법과 조합될 수 있다. 다수의 항체가 현재 암 치료를 위해 임상적으로 사용 중이며, 기타 항체가 다양한 임상적 개발 단계에 있다. 예를 들어, B 세포 악성 종양의 치료를 위한 다수의 항원 및 상응하는 단클론성 항체가 존재한다. 하나의 표적 항원이 CD20이다. 리툽시맵은 CD20 항원에 대항하는 접합되지 않은 키메라 단클론성 항체이다. CD20은 B 세포의 활성화, 증식 및 분화에 중요한 기능적 역할을 한다. CD52 항원은 만성 림프성 백혈병의 치료를 위해 처방되고 있는 단클론성 항체인 알렘투주맵(alemtuzumab)에 의해 표적화된다. CD22는 다수의 항체에 의해 표적화되며, 화학 요법-내성 모발 세포 백혈병에서 최근에 증명된 독소와의 병행 효능을 갖는다. CD20, 토시투모맵(tositumomab) 및 이브리투모맵(ibritumomab)을 표적화하는 2개의 새로운 단클론성 항체는 미국 식품의약국(FDA)에 제출되어 있다. 이들 항체는 방사성 동위원소와 접합되어 있다. 알렘투주맵(캄파트(Campath))은 만성 림프성 백혈병의 치료에 사용되며; 겐투주맵(gemtuzumab; 마이로타그(Mylotarg))은 급성 골수성 백혈병의 치료 용도를 갖고; 이브리투모맵(제발린(Zevalin))은 비호지킨 림프종의 치료 용도를 갖고; 파니투무맵(panitumumab; 벡티빅스(Vectibix))은 대장암의 치료 용도를 갖는다.

[0189] 고형 종양에 사용되었던, 본 개시내용의 방법에 유용한 단클론성 항체로는 에드레콜로맵(edrecolomab) 및 트라스투주맵(헤르셉틴(herceptin))을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 에드레콜로맵은 대장암 및 직장암에서 관찰되는 17-1A 항원을 표적화하고, 이들 징조로 인해 유럽에서의 사용이 승인되었다. 트라스투주맵은 HER-2/neu 항원을 표적화한다. 세툽시맵(에르비투스(Erbix))은 또한 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 관심의 대상이다. 항체는 EGF 수용체(EGFR)에 결합하고, 대장암 및 두경부 편평 상피세포 암종(SCCHN)을 비롯한 고형 종양의 치료에 사용되어 왔다.

[0190] 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드(예를 들어, DR-IL-18 변이체, D2D-IL-18 변이체)는 상술한 약제(예를 들어, 표적 세포를 옵소닌화하는 항체와 같은 약제)들 중 임의의 것과 조합될 수 있다. 따라서, 일부의 경우에 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드(예를 들어, DR-IL-18 변이체, D2D-IL-18 변이체)는 암세포, 예를 들어 종양 세포에 선택적인 하나 이상의 옵소닌화제와 함께 병용 요법에 사용된다(병용 투여됨). 일부의 경우, 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드(예를 들어, DR-IL-18 변이체, D2D-IL-18 변이체)는 세툽시맵(EGFR과 결합함), 파니투무맵(EGFR과 결합함), 리툽시맵(CD20과 결합함), 트라스투주맵(HER2와 결합함), 페르투주맵(pertuzumab; HER2와 결합함), 알렘투주맵(CD52와 결합함), 브렌투시맵(brentuximab; CD30과 결합함), 토시투모맵, 이브리투모맵, 겐투주맵, 이브리투모맵 및 에드레콜로맵(17-1A와 결합함), 또는 이들의 조합 중 하나 이상과 함께 병용 요법에 사용된다(병용 투여됨).

[0191] 일부의 경우, 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드(예를 들어, DR-IL-18 변이체, D2D-IL-18 변이체)는 암세포 옵소닌화제(예를 들어, CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD44, CD45, CD47, CD51, CD52, CD56, CD62L, CD70, CD74, CD79, CD80, CD96, CD97, CD99, CD123, CD134, CD138, CD152(CTLA-4), CD200, CD213A2, CD221, CD248, CD276(B7-H3), B7-H4, CD279(PD-1), CD274(PD-L1), CD319, EGFR, EPCAM, 17-1A, HER1, HER2, HER3, CD117, C-Met, HGFR, PDGFRA, AXL, TWEAKR, PTHR2, HAVCR2(TIM3), GD2 ganglioside, MUC1, 뮤신 CanAg, 메소텔린, 엔도글린, 루이스-Y 항원, CEA, CEACAM1, CEACAM5, CA-125, PSMA, BAFF, FGFR2, TAG-72, 젤라티나아제 B, 글리피칸 3, 넥틴-4, BCMA, CSF1R, SLAMF7, 인테그린 $\alpha_v\beta_3$, TYRP1, GPNMB, CLDN18.2, FOLR1, CCR4, CXCR4, MICA, C242 항원, DLL3, DLL4, EGFL7, 비멘틴, 피브로넥틴 엑스트라 도메인-B, TROP-2, LRRC15, FAP, SLITRK6, NOTCH2, NOTCH3, 테나신-3, STEAP1, 또는 NRP1, 또는 이들의 임의의 조합을 표적화하는 항원 결합 영역을 포함하는 옵소닌화제)와 함께 병용 투여된다.

[0192] 일부의 경우, 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드(예를 들어, DR-IL-18 변이체, D2D-IL-18 변이체)는 CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD38, CD44, CD47, SIRPA, CD52, CD56, CD70, CD96, CD97, CD99, CD123, CD279(PD-1), CD274(PD-L1), EGFR, 17-1A, HER2, CD117, C-Met, PTHR2 및 HAVCR2(TIM3)로부터 선택되는 하나 이상의 항원을 표적화하는 약제와 함께 병용 투여된다.

[0193] 일부의 경우, 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드(예를 들어, DR-IL-18 변이체, D2D-IL-18 변이체)는 임의의 간편한 면역 조절제(예를 들어, 항-CTLA4 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, TIGIT 항체, TIM3 항체, LAG3 항체, VISTA 항체, B7H3 항체, B7H4 항체), CD40 작용제, 4-1BB 조절자(예를 들어, 41BB 작용제), OX-40 조절자(예를 들어, OX-40 작용제), GITR 조절자(예를 들어, GITR 작용제), CD47 결합제(예를 들어, 항-CD47 항체 또는 고친

화도 CD47 결합제), SIRPA 결합제(예를 들어, 항-SIRPA 항체 또는 고친화도 SIRPA 결합제 등), TGF베타 길항제(예를 들어, 항-TGF베타 항체), 사이토카인 또는 사이토카인 변이체(IL-1, IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, IL-33을 포함함), 인터페론-알파, 인터페론 베타, 인터페론 감마, TNF, TRAIL, 림포톡신(lymphotoxin), LIGHT/TNSF14, 또는 톨-유사 수용체(Toll-like receptor; TLR2, TLR4, TLR5, TLR7, TLR9를 포함함)의 작용제, 인플라마솜(inflammasome)의 작용제, STING/cGAS 경로의 작용제 또는 RIG-I 경로의 작용제, 아데노신 수용체인 A2aR/A2bR의 길항제, 아릴 탄화수소 수용체의 길항제, IDO 및/또는 TDO의 길항제 또는 종양 용해성 바이러스와 함께 병용 요법에 사용된다(병용 투여됨).

[0194] 일부의 경우, 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드(예를 들어, DR-IL-18 변이체, D2D-IL-18 변이체)는 BTLA 및/또는 CD160의 억제제와 함께 병용 요법에 사용된다(병용 투여됨). 일부의 경우, 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드(예를 들어, DR-IL-18 변이체, D2D-IL-18 변이체)는 항-CD47/SIRPA 약제(예를 들어, 항-CD47, 항-SIRPA, 고친화도 CD47 결합제, 고친화도 SIRPA 결합제 등)와 함께 병용 요법에 사용된다(병용 투여됨). 일부의 경우, 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드(예를 들어, DR-IL-18 변이체, D2D-IL-18 변이체)는 TIM3 및/또는 CEACAM1의 억제제와 함께 병용 요법에 사용된다(병용 투여됨).

[0195] 상기에서 언급된 바와 같이, 일부의 경우에 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드는 다른 단백질(즉, "융합 파트너", "제2 폴리펩티드")과 융합된다. 일부 실시형태에서, 제2 폴리펩티드(대상 IL-18 변이체 폴리펩티드에 대한 융합 파트너)는 융합 단백질의 IL-18 변이체 폴리펩티드 일부가 결합한 표적 분자(예를 들어, IL-18R과 결합하는 변이체에 대한 IL-18R; 또는 IL-18BP에 결합하는 변이체에 대한 IL-18BP)를 제외한 표적 분자에 특이적으로 결합한다.

[0196] 따라서, 일부 실시형태에서 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드는 다중 특이성(예를 들어, 이중 특이성)이다. "다중 특이성" 또는 "이중 특이성"이란 용어는 제1 표적에 특이적인 적어도 하나의 영역(예를 들어, 리간드 또는 제1 항체의 Fab) 및 제2 표적에 특이적인 적어도 하나의 제2 영역(예를 들어, 리간드 또는 제2 항체의 Fab)을 포함하기 때문에 2개 이상의 다른 항원을 인식하는 약제(예를 들어, 리간드 또는 항체)를 지칭하는 경우에 흔히 사용된다. 이중 특이성 약제는 2개의 표적에 특이적으로 결합하며, 따라서 이는 다중 특이성 약제의 하나의 유형이다.

[0197] 일부 실시형태에서, 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드는 다중 특이성(예를 들어, 이중 특이성)이어서, 폴리펩티드의 제1 영역은 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드 서열을 포함하고(즉, 제1 영역은 IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함함), 제2 영역은 다른 표적 분자(예를 들어, 항원)에 특이적으로 결합한다. 예를 들어, 일부의 경우에 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18 변이체 폴리펩티드가 결합한 표적 분자가 아닌 표적 분자에 특이적으로 결합하는 제2 폴리펩티드에 융합된다.

[0198] 병용 투여의 맥락에서 상기에서 토의된 약제들 중 임의의 하나는 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드에 접합될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "병용 투여"란 용어는 이 같이 접합된 화합물을 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 약제 1이 약제 2와 함께 병용 투여되는 경우, 상기 용어는 약제 1 및 약제 2가 서로 접합되어 있지 않은 실시형태를 포함한다는 것을 의미하고, 또한 약제 1 및 약제 2가 서로 접합되어 있는 실시형태(예를 들어, 약제 1 및 약제 2 모두가 단백질이고, 약제 1이 약제 2에 융합되어 있는 실시형태)를 포함한다는 것을 의미한다.

[0199] 일부의 경우, 다중 특이성 IL-18 변이체 폴리펩티드의 제2 영역은 관문 억제제이다. 일부의 경우, 다중 특이성 IL-18 변이체 폴리펩티드의 제2 영역은 PD-L1, PD1, CTLA4, TIM3, TIGIT, LAG3, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, GITR, 41BB, OX40 및 CD40으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질을 억제한다.

[0200] 일부의 경우, 다중 특이성 IL-18 변이체 폴리펩티드의 제2 영역은 암세포 흡소닌화제이다. 일부의 경우, 다중 특이성 IL-18 변이체 폴리펩티드의 제2 영역은 CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD38, CD44, CD47, SIRPA, CD52, CD56, CD70, CD96, CD97, CD99, CD123, CD279(PD-1), CD274(PD-L1), EGFR, 17-1A, HER2, CD117, C-Met, PTHR2 및 HAVCR2(TIM3)로부터 선택되는 하나 이상의 단백질을 표적화한다. 일부의 경우, 다중 특이성 IL-18 변이체 폴리펩티드의 제2 영역은 CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD38, CD44, CD47, SIRPA, CD52, CD56, CD70, CD96, CD97, CD99, CD123, CD279(PD-1), CD274(PD-L1), EGFR, 17-1A, HER2, CD117, C-Met, PTHR2 및 HAVCR2(TIM3)로부터 선택되는 하나 이상의 단백질을 표적화하는 흡소닌화제이다.

[0201] 예를 들어, 일부의 경우에 다중 특이성 IL-18 변이체 폴리펩티드의 제2 영역은 엑토도메인(ectodomain), 예를 들어 PD-1, PD-L1, CD47(예를 들어, 고친화도 CD47 변이체/폴리펩티드) 또는 SIRPA(예를 들어, 고친화도 SIRPA

변이체/폴리펩티드)에서 유래하는 엑토도메인을 포함한다. 일부의 경우, 다중 특이성 IL-18 변이체 폴리펩티드의 제2 영역은 CTLA-4, Lag-3, BTLA, Tim-3, CD244, CD40, CD40L, CD47, SIRPA, PD-1 및 PD-L1로부터 선택되는 항원과 특이적으로 결합한다.

[0202] 일부 실시형태에서, 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드는 링커(예를 들어, 링커 폴리펩티드)를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드 및 융합 파트너는 링커(예를 들어, 링커 폴리펩티드)에 의해 분리되어 있다. 링커 폴리펩티드는 다양한 아미노산 서열들 중 임의의 것을 가질 수 있다. 단백질은 가요성(flexible nature)을 나타낼 수 있는 링커 폴리펩티드(예를 들어, 가요성 링커 폴리펩티드)에 의해 연결될 수 있을 지라도, 기타 화학적 결합(chemical linkage)은 배제되지 않는다. 적합한 링커로는 약 6개의 아미노산과 약 40개의 아미노산 사이의 길이 또는 약 6개의 아미노산과 약 25개의 아미노산 사이의 길이를 갖는 폴리펩티드를 들 수 있다. 이들 링커는 단백질을 결합시키기 위해 합성의 링커-암호화 올리고뉴클레오티드를 이용하여 생성될 수 있다. 소정의 가요성 정도를 갖는 펩티드 링커가 사용될 수 있다. 연결 펩티드는 사실상 임의의 아미노산 서열을 가질 수 있으며, 이는 일부 경우에 링커가 일반적으로 가요성 펩티드를 초래하는 서열을 가질 것이라는 것을 상기시킨다. 글리신 및 알라닌과 같은 소형 아미노산의 사용이 가요성 펩티드를 생성하는데 유용하다. 이 같은 서열을 생성은 당해 기술분야의 숙련자에게는 통상적인 것이다. 다양한 상이한 링커가 상업적으로 이용 가능하며, 사용에 적합한 것으로 고려된다.

[0203] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 조작된 T 세포 수용체로 형질 도입된 CAR-T 또는 CAR-NK 세포 또는 T 또는 NK 세포와 같은 조작된 면역 세포와 함께 병용 투여된다. 기타 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드는 종양 용해성 바이러스와 함께 병용 투여된다.

[0204] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드를 암호화하는 핵산은 조작된 T 세포 수용체로 형질 도입된 CAR-T 또는 CAR-NK 세포 또는 T 또는 NK 세포와 같은 조작("변경")된 면역 세포 내에 포함된다. 이 경우, 조작된 세포(예를 들어, 변경된 T 세포, 변경된 NK 세포)는 IL-18 변이체 폴리펩티드를 분비할 수 있다. IL-18 변이체 펩티드를 분비하는 능력은, 예를 들어 합성 NOTCH 수용체에 의해 맥락에 맞게 조절될 수 있다(예를 들어, 종양 미세환경 내에서 작용할 수 있음).

[0205] 일부 실시형태에서, IL-18 변이체 폴리펩티드를 암호화하는 핵산은 종양 용해성 바이러스 내에 포함된다. 이 경우, 종양 용해성 바이러스로 감염된 세포는 IL-18 변이체 폴리펩티드를 분비할 수 있다.

[0206] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 MHC 클래스 I의 표면 발현이 소실된 종양 또는 암 종양; MHC 유전자좌인 B2m이 소실되었거나 타파신과 같은 항원 제시 및/또는 항원 로딩 복합체의 다른 멤버에서 돌연변이를 갖는 종양을 치료 또는 예방하는데 유용하다.

[0207] 대사성 질병 및 질환으로는 다양한 대사성 및 내분비 관련 질병 및 질환을 들 수 있다. 본 발명의 방법 및 조성물에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 대사성 및 내분비 관련 질병 및 질환의 비제한적인 예가 있다: 비만, 당뇨병, 당뇨병 전증(prediabetes), II형 당뇨병, 비성인의 성인발증형 당뇨병(mature onset diabetes of the young; MODY), 과혈당증(hyperglycemia), 대사성 증후군, 이상지질혈증(dyslipidemia), 고중성지질혈증(hypertriglyceridemia) 및 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia).

[0208] 본 발명의 조성물 및 방법을 이용하여 치료 또는 예방될 수 있는 기타 질병 및 질환의 비제한적인 예로는 바이러스 감염, 박테리아 감염, 기생충 감염 및 낮은 면역 활성을 들 수 있다. 일부 실시형태에서, 바이러스 감염은 수두 바이러스, 두창 바이러스, 몰루스쿰 콘타기오수스(*Molluscum contagiosum*), HPV 감염, 및 바이러스에 의해 야기된 무사마귀(wart) 중 적어도 하나이다. 일부 실시형태에서, 감염은 전신 감염이다. 일부 실시형태에서, 바이러스 감염은 우두 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 바이러스 감염은 전신 우두 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 박테리아 감염은 패혈증이다. 일부 실시형태에서, 낮은 면역 활성은, 예를 들어 화학 요법에 의해 발생할 수 있는 바와 같은 호중구감소증(neutropenia)이다.

[0209] 본 발명의 조성물 및 방법을 이용하여 치료 또는 예방될 수 있는 기타 질병 및 질환의 비제한적인 예로는 황반 변성이 있다. 예를 들어, 일부의 경우에 질병 또는 질환은 습식 황반 변성이고, 일부의 경우에 질병 또는 질환은 습식 나이 관련 황반 변성이다. 이 같은 일부 경우, IL-18 변이체는 혈관 신생 억제제로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 대상 IL-18 변이체 폴리펩티드는 일부의 경우에 맥락막 혈관 신생을 약화시킬 수 있다.

[0210] 따라서, 본 발명은, 질병 또는 질환 또는 이의 연관된 징후, 증상 또는 병적 이상을 치료 또는 예방하기 위해 세포, 조직, 기관, 또는 이를 필요로 하는 개체에 대한 치료적 유효량의 IL-18 변이체 폴리펩티드, 재조합 IL-18 변이체 폴리펩티드, 활성 IL-18 변이체 폴리펩티드 절편(예를 들어, IL-18 변이체 펩티드 등), IL-18 변이체

발현 또는 활성의 활성제, 또는 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드를 암호화하는 핵산(예를 들어, DNA, cDNA, mRNA 등)의 투여에 의한 질병 또는 질환의 예방 및 치료에 관한 것이다.

[0211] 일부 실시형태에서, 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하기 위해 본 발명의 조성물을 세포, 조직, 기관, 시스템 또는 개체에 투여한다. 일부 실시형태에서, 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드를 세포, 조직, 기관, 시스템 또는 개체에 투여한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드를 암호화하는 핵산(예를 들어, DNA, cDNA, mRNA 등)을 세포, 조직, 기관, 시스템 또는 개체에 투여한다.

[0212] 다양한 실시형태에서, 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 Y1X, L5X, K8X, M51X, K53X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X(여기서 X는 임의의 아미노산을 나타냄)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 Y1X, L5X, K8X, M51X, K53X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X(여기서 X는 임의의 아미노산을 나타냄)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 4개의 돌연변이를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 Y1X, L5X, K8X, M51X, K53X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 6개의 돌연변이를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 Y1X, L5X, K8X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함한다.

[0213] 일부 실시형태에서, 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 Y1H, Y1R, L5H, L5I, L5Y, K8Q, K8R, M51T, M51K, M51D, M51N, M51E, M51R, K53R, K53G, K53S, K53T, S55K, S55R, Q56E, Q56A, Q56R, Q56V, Q56G, Q56K, Q56L, P57L, P57G, P57A, P57K, G59T, G59A, M60K, M60Q, M60R, M60L, E77D, Q103E, Q103K, Q103P, Q103A, Q103R, S105R, S105D, S105K, S105N, S105A, D110H, D110K, D110N, D110Q, D110E, D110S, D110G, N111H, N111Y, N111D, N111R, N111S, N111G, M113V, M113R, M113T, M113K, V153I, V153T, V153A, N155K 및 N155H로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드는 hCS1(서열번호 34), hCS2(서열번호 35), hCS3(서열번호 36), hCS4(서열번호 37), hC4(서열번호 38), hA8(서열번호 39), hD6(서열번호 40), hH12(서열번호 41), hB11(서열번호 42), hC3(서열번호 43), hC2(서열번호 44), hG10(서열번호 45), hG1(서열번호 46), hF1(서열번호 47), hD2(서열번호 48), hA1(서열번호 49), hB3(서열번호 50), hB4(서열번호 51), hH3(서열번호 52), hH5(서열번호 53), hH4(서열번호 54), hE1(서열번호 55), hG2(서열번호 56), hB9(서열번호 57), hE12(서열번호 58), hC5(서열번호 59), 5-18(서열번호 73), 5-29(서열번호 74), 5-8(서열번호 75), 5-6(서열번호 76), 5-27(서열번호 77), 5-20(서열번호 78), 5-2(서열번호 79), 5-9(서열번호 80), 5-42(서열번호 81), 5-13(서열번호 82), 5-12(서열번호 83), 5-1(서열번호 84), 5-33(서열번호 85), 5-21(서열번호 86), 6-31(서열번호 87), 6-20(서열번호 88), 6-12(서열번호 89), 6-27(서열번호 90), 6-29(서열번호 91), 5-26(서열번호 191), 5-17(서열번호 192), 5-41(서열번호 193) 또는 이의 절편으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함한다.

[0214] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X, M60X, S105X, D110X 및 N111X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X, M60X, S105X, D110X 및 N111X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 돌연변이를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 T, K, D, E, R 또는 N이고; X₂는 K, Q, L 또는 R이고; X₃은 R, D, K, A 또는 N이고; X₄는 H, K, N, Q, E, N, S 또는 G이고; X₅는 H, D, Y, R, S 또는 G임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 T, K, D, E, R 또는 N이고; X₂는 K, Q, L 또는 R이고; X₃은 R, D, K, A 또는 N이고; X₄는 H, K, N, Q, E, N, S 또는 G이고; X₅는 H, D, Y, R, S 또는 G임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 돌연변이를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅(여기

서 X_1 은 T 또는 K이고; X_2 는 K 또는 L이고; X_3 은 D, N 또는 A이고; X_4 는 K, N, S 또는 G이고; X_5 는 H, Y, G 또는 R임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다.

[0215] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X, M60X, S105X, D110X 및 N111X 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 일부의 경우에 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅ 돌연변이(여기서 X_1 은 T, K, D, E, R 또는 N이고; X_2 는 K, Q, L 또는 R 이고; X_3 은 R, D, K, A 또는 N이고; X_4 는 H, K, N, Q, E, N, S 또는 G이고; X_5 는 H, D, Y, R, S 또는 G임)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅ 돌연변이(여기서 X_1 은 T 또는 K이고; X_2 는 K 또는 L이고; X_3 은 D, N 또는 A이고; X_4 는 K, N, S 또는 G이고; X_5 는 H, Y, G 또는 R임)를 포함한다. 다시 말해, 일부의 경우에 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 {M51T 또는 M51K}; {M60K 또는 M60L}; {S105D, S105N 또는 S105A}; {D110K, D110N, D110S 또는 D110G}; 및 {N111H, N111Y, N111R 또는 N111G} 돌연변이를 포함한다.

[0216] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X, K53X, Q56X, S105X 및 N111X 로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X, K53X, Q56X, S105X 및 N111X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 돌연변이를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅(여기서 X_1 은 E, R 또는 K이고; X_2 는 G, S 또는 T이고; X_3 은 E, A, R, V, G, K 또는 L이고; X_4 는 N, S, K 또는 G이고; X_5 는 R, S, G 또는 D임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅(여기서 X_1 은 E, R 또는 K이고; X_2 는 G, S 또는 T이고; X_3 은 E, A, R, V, G, K 또는 L이고; X_4 는 N, S, K 또는 G이고; X_5 는 R, S, G 또는 D임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 돌연변이를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅(여기서 X_1 은 K이고; X_2 는 G 또는 S이고; X_3 은 G, R 또는 L이고; X_4 는 S, N 또는 G이고; X_5 는 G 또는 R임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다.

[0217] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X, K53X, Q56X, S105X 및 N111X 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 일부의 경우에 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅ 돌연변이(여기서 X_1 은 E, R 또는 K이고; X_2 는 G, S 또는 T이고; X_3 은 E, A, R, V, G, K 또는 L이고; X_4 는 N, S, K 또는 G이고; X_5 는 R, S, G 또는 D임)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅ 돌연변이(여기서 X_1 은 K이고; X_2 는 G 또는 S이고; X_3 은 G, R 또는 L이고; X_4 는 S, N 또는 G이고; X_5 는 G 또는 R임)를 포함한다. 다시 말해, 일부의 경우에 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 {M51K}; {K53G 또는 K53S}; {Q56G, Q56R 또는 Q56L}; {D110S, D110N 또는 D110G}; 및 {N111R 또는 N111G} 돌연변이를 포함한다.

[0218] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우에서와 같이, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 야생형 IL-18(예를 들어, 인간 IL-18)에 대해 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0219] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96%

이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 Y1X, L5X, K8X, M51X, K53X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 Y1X, L5X, K8X, M51X, K53X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 4개의 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 Y1X, L5X, K8X, M51X, K53X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 6개의 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 Y1X, L5X, K8X, S55X, Q56X, P57X, G59X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0220]

일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X, M60X, S105X, D110X 및 N111X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 T, K, D, E, R 또는 N이고; X₂는 K, Q, L 또는 R이고; X₃은 R, D, K, A 또는 N이고; X₄는 H, K, N, Q, E, N, S 또는 G이고; X₅는 H, D, Y, R, S 또는 G임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 T, K, D, E, R 또는 N이고; X₂는 K, Q, L 또는 R이고; X₃은 R, D, K, A 또는 N이고; X₄는 H, K, N, Q, E, N, S 또는 G이고; X₅는 H, D, Y, R, S 또는 G임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 T 또는 K이고; X₂는 K 또는 L이고; X₃은 D, N 또는 A이고; X₄는 K, N, S 또는 G이고; X₅는 H, Y, G 또는 R임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0221]

일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96%

이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X, M60X, S105X, D110X 및 N111X 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅ 돌연변이(여기서 X₁은 T, K, D, E, R 또는 N이고; X₂는 K, Q, L 또는 R이고; X₃은 R, D, K, A 또는 N이고; X₄는 H, K, N, Q, E, N, S 또는 G이고; X₅는 H, D, Y, R, S 또는 G임)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, M60X₂, S105X₃, D110X₄ 및 N111X₅ 돌연변이(여기서 X₁은 T 또는 K이고; X₂는 K 또는 L이고; X₃은 D, N 또는 A이고; X₄는 K, N, S 또는 G이고; X₅는 H, Y, G 또는 R임)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0222] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X, K53X, Q56X, S105X 및 N111X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X, K53X, Q56X, S105X 및 N111X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 E, R 또는 K이고; X₂는 G, S 또는 T이고; X₃은 E, A, R, V, G, K 또는 L이고; X₄는 N, S, K 또는 G이고; X₅는 R, S, G 또는 D임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 E, R 또는 K이고; X₂는 G, S 또는 T이고; X₃은 E, A, R, V, G, K 또는 L이고; X₄는 N, S, K 또는 G이고; X₅는 R, S, G 또는 D임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅(여기서 X₁은 K이고; X₂는 G 또는 S이고; X₃은 G, R 또는 L이고; X₄는 S, N 또는 G이고; X₅는 G 또는 R임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0223] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X, K53X, Q56X, S105X 및 N111X 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅ 돌연변이(여기서 X₁은 E, R 또는 K이고; X₂는 G, S 또는 T이고; X₃은 E, A, R, V, G, K 또는 L이고; X₄는 N, S, K 또는 G이고; X₅는 R, S,

G 또는 D임)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 M51X₁, K53X₂, Q56X₃, S105X₄ 및 N111X₅ 돌연변이(여기서 X₁은 K이고; X₂는 G 또는 S이고; X₃은 G, R 또는 L이고; X₄는 S, N 또는 G이고; X₅는 G 또는 R임)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0224] 다양한 실시형태에서, IL-18BP에 결합하여 이를 억제하는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 Y1X, L5X, D17X, E31X, T34X, D35X, S36X, D37X, D40X, N41X, M51X, Q56X, M60X, Q103X, H109X, M113X 및 R131X(여기서 X는 임의의 아미노산을 나타냄)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하여 이를 억제하는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 Y1D, Y1F, Y1H, Y1L, L5F, L5H, D17A, D17G, D17R, D17H, E31A, E31T, E31G, E31K, E31R, T34A, T34K, T34E, D35S, D35A, D35Y, S36N, S36K, S36R, D37P, D37A, D37R, D37H, D37L, D37V, D40Y, D40S, D40A, N41K, N41S, N41R, M51F, M51L, M51I, Q56H, M60L, M60F, M60I, Q103L, Q103I, H109A, H109P, H109D, M113L, M113I, M113F 및 R131S로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하여 이를 억제하는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 hD2D-5F12(서열번호 92), hD2D-5F11(서열번호 93), hD2D-5F10(서열번호 94), hD2D-5F08(서열번호 95), hD2D-5F06(서열번호 96), hD2D-5F04(서열번호 97), hD2D-5F02(서열번호 98), hD2D-5F01(서열번호 99), hD2D-5E10(서열번호 100), hD2D-5E08(서열번호 101), hD2D-5E03(서열번호 102), hD2D-5E02(서열번호 103), hD2D-5D10(서열번호 104), hD2D-5D08(서열번호 105), hD2D-5D06(서열번호 106), hD2D-5D05(서열번호 107), hD2D-5D03(서열번호 108), hD2D-5D02(서열번호 109), hD2D-5C10(서열번호 110), hD2D-5C09(서열번호 111), hD2D-5C08(서열번호 112), hD2D-5C05(서열번호 113), hD2D-5C04(서열번호 114), hD2D-5C03(서열번호 115), hD2D-5B11(서열번호 116), hD2D-5B10(서열번호 117), hD2D-5B06(서열번호 118), hD2D-5B05(서열번호 119), hD2D-5B02(서열번호 120), hD2D-5A09(서열번호 121), hD2D-5A02(서열번호 122), hD2D-CS1(서열번호 123), hD2D-CS2(서열번호 124), hD2D-CS3(서열번호 125) 또는 이의 절편으로 이루어진 군으로부터 선택되는 인간 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함한다.

[0225] 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17X, E30X 및 Q103X로 이루어진 군 으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17X₁, E30X₂ 및 Q103X₃(X₁은 G, H, R 또는 A이고; X₂는 A, T, G, K 또는 R이고; X₃은 I 또는 L임)으로 이루어진 군으로부터 선택 되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다. 일 부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 D17G, E30A 및 (Q103L 또는 Q103I)로 이루어진 군 으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함 한다.

[0226] 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17X, E30X 및 Q103X 돌연변이를 포 함한다. 예를 들어, 일부의 경우에 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17X₁, E30X₂ 및 Q103X₃ 돌연변이(X₁은 G, H, R 또는 A이고; X₂는 A, T, G, K 또는 R이고; X₃은 I 또는 L임)를 포함한다. 일부 의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 D17G, E30A 및 (Q103L 또는 Q103I) 돌연변이를 포함한다.

[0227] 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17X, E30X, D35X, M51X 및 Q103X 로 이루어진 군 으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개 의 돌연변이)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17X₁, E30X₂, D35X₃, M51X₄ 및 Q103X₅(여기서 X₁은 G, H, R 또는 A이고; X₂는 A, T, G, K 또는 R이고; X₃은 S, A 또는 Y이고; X₄는 F, I 또는 L이고; X₅는 I 또는 L임)으로 이루어진 군 으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예 를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이 체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17G, E30A, D35S, M51F 및 (Q103L 또는 Q103I)로 이루어진 군 으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 돌연변이)를 포함

한다.

- [0228] 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17X, E30X, D35X, M51X 및 Q103X 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 일부의 경우에 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17X₁, E30X₂, D35X₃, M51X₄ 및 Q103X₅ 돌연변이(여기서 X₁은 G, H, R 또는 A이고; X₂는 A, T, G, K 또는 R이고; X₃은 S, A 또는 Y이고; X₄는 F, I 또는 L이고; X₅는 I 또는 L임)를 포함한다. 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30에 대해 D17G, E30A, D35S, M51F 및 (Q103L 또는 Q103I) 돌연변이를 포함한다.
- [0229] 일부의 경우, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우에서와 같이, 대상 D2D-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 야생형 IL-18(예를 들어, 인간 IL-18)에 대해 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0230] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) Y1X, L5X, D17X, E31X, T34X, D35X, S36X, D37X, D40X, N41X, M51X, Q56X, M60X, Q103X, H109X, M113X 및 R131X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0231] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17X, E30X 및 Q103X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17X₁, E30X₂ 및 Q103X₃(여기서 X₁은 G, H, R 또는 A이고; X₂는 A, T임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) D17G, E30A 및 (Q103L 또는 Q103I)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0232] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17X, E30X 및 Q103X 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17X₁, E30X₂ 및 Q103X₃ 돌연변이(여기서 X₁은 G, H, R 또는 A이고; X₂는 A, T임)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) D17G, E30A 및 (Q103L 또는 Q103I) 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

- [0233] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17X, E30X, D35X, M51X 및 Q103X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17X₁, E30X₂, D35X₃, M51X₄ 및 Q103X₅(여기서 X₁은 G, H, R 또는 A이고; X₂는 A, T, G, K 또는 R이고; X₃은 S, A 또는 Y이고; X₄는 F, I 또는 L이고; X₅는 I 또는 L임)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17G, E30A, D35S, M51F 및 (Q103L 또는 Q103I)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0234] 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17X, E30X, D35X, M51X 및 Q103X 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17X₁, E30X₂, D35X₃, M51X₄ 및 Q103X₅ 돌연변이(여기서 X₁은 G, H, R 또는 A이고; X₂는 A, T, G, K 또는 R이고; X₃은 S, A 또는 Y이고; X₄는 F, I 또는 L이고; X₅는 I 또는 L임)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부의 경우, 대상 DR-IL-18 변이체 또는 이의 절편은 (i) 서열번호 30으로서 표시되는 야생형 인간 IL-18의 아미노산 서열과 85% 이상의 서열 동일성(예를 들어, 90% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 서열 동일성)을 갖고; (ii) 서열번호 30에 대해 D17G, E30A, D35S, M51F 및 (Q103L 또는 Q103I) 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0235] 일부 실시형태에서, 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하기 위해 본 발명의 조성물을 쥐 세포, 조직, 기관, 시스템 또는 개체에 투여한다. 일부 실시형태에서, 쥐 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 세포, 조직, 기관, 시스템 또는 개체(예를 들어, 인간 세포, 조직, 기관, 시스템 또는 개체)에 투여한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 쥐 IL-18 변이체 폴리펩티드를 암호화하는 핵산(예를 들어, DNA, cDNA, mRNA 등)을 세포, 조직, 기관, 시스템 또는 개체에 투여한다.
- [0236] 일부 실시형태에서, 쥐 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 N1X, M50X, Y51X, K52X, S54X, E55X, V56X, R57X, G58X, L59X, R104X, N109X 및 L151X(여기서 X는 임의의 아미노산을 나타냄)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 쥐 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편은 N1H, N1Y, M50A, M50S, M50V, M50G, M50T, Y51R, K52V, K52S, K52T, K52G, K52A, S54R, S54K, S54G, S54N, E55R, E55H, E55N, E55D, E55G, V56L, V56M, V56R, V56A, V56S, V56Q, R57G, R57K, G58A, L59K, L59R, L59V, R104K, R104L, R104Q, R104S, N109D 및 L151V로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 쥐 IL-18 변이체 폴리펩티드는 mCS1(서열번호 60), mCS2(서열번호 61), mC1(서열번호 62), mA12(서열번호 63), mE8(서열번호 64), mC10(서열번호 65), mB7(서열번호 66), mB1(서열번호 67), mD1(서열번호 68), mH7(서열번호 69), mA7(서열번호 70), mE1(서열번호 71) 및 mH3(서열번호 72)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 변이체 또는 이의 절편을 포함한다.
- [0237] 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하여 이를 억제하는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 N1X, L5X, D17X, E30X, T33X, D34X, I35X, D36X, M50X, Q102X, R104, H108X, N109X, M111X, D129X 및 D130X(여기서 X는 임의의 아미노

산을 나타냄)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 쥐 IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-18BP에 결합하여 이를 억제하는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 N1Y, N1D, N1H, N1L, N1F, N1V, N1I, L5Y, L5H, D17Q, D17G, D17A, D17E, D17S, D17N, E30A, E30R, E30K, E30T, E30G, T33G, T33A, T33E, T33R, T33K, D34Y, D34S, D34A, I35T, I35K, I35R, D36V, D36A, D36G, D36H, D36P, D36R, D36L, M50F, M50L, Q102L, Q102I, R104E, R104A, R104P, R104G, R104Q, R104H, H108D, H108A, N109R, N109S, N109T, N109I, M111L, M111I, D129A, D129F, D129V, D129Y, D129S, D130E, D130T, D130G, D130N, D130R, D130S, D130Q 및 D130H로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 돌연변이)를 포함하는 쥐 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함한다. IL-18BP에 결합하여 이를 억제하는 IL-18 변이체 폴리펩티드는 mD2D-A5(서열번호 126), mD2D-A6(서열번호 127), mD2D-A7(서열번호 128), mD2D-A8(서열번호 129), mD2D-A9(서열번호 130), mD2D-A11(서열번호 131), mD2D-A12(서열번호 132), mD2D-B4(서열번호 133), mD2D-B7(서열번호 134), mD2D-B11(서열번호 135), mD2D-B12(서열번호 136), mD2D-C1(서열번호 137), mD2D-C3(서열번호 138), mD2D-C5(서열번호 139), mD2D-C6(서열번호 140), mD2D-C9(서열번호 141), mD2D-C10(서열번호 142), mD2D-C11(서열번호 143), mD2D-D1(서열번호 144), mD2D-D9(서열번호 145), mD2D-D12(서열번호 146), mD2D-E3(서열번호 147), mD2D-E4(서열번호 148), mD2D-E5(서열번호 149), mD2D-E7(서열번호 150), mD2D-E8(서열번호 151), mD2D-E9(서열번호 152), mD2D-E10(서열번호 153), mD2D-E11(서열번호 154), mD2D-E12(서열번호 155), mD2D-F3(서열번호 156), mD2D-F4(서열번호 157), mD2D-F5(서열번호 158), mD2D-F7(서열번호 159), mD2D-F8(서열번호 160), mD2D-F9(서열번호 161), mD2D-G1(서열번호 162), mD2D-G7(서열번호 163), mD2D-G9(서열번호 164), mD2D-H7(서열번호 165), mD2D-E1(서열번호 166), mD2D-G8(서열번호 167), mD2D-H3(서열번호 168), mD2D-A10(서열번호 169), mD2D-H1(서열번호 170), mD2D-F12(서열번호 171), mD2D-G10(서열번호 172), mD2D-G12(서열번호 173), mD2D-E2(서열번호 174), mD2D-G11(서열번호 175), mD2D-C4(서열번호 176), mD2D-F11(서열번호 177), mD2D-C2(서열번호 178), mD2D-F10(서열번호 179), mD2D-A2(서열번호 180), mD2D-F6(서열번호 181), mD2D-A1(서열번호 182), mD2D-E6(서열번호 183), mD2D-D4(서열번호 184), mD2D-D6(서열번호 185), mD2D-A3(서열번호 186), mD2D-A4(서열번호 187), mD2D-B10(서열번호 188), mD2D-B8(서열번호 189), mD2D-B9(서열번호 190) 또는 이의 절편으로 이루어진 군으로부터 선택되는 쥐 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함한다.

[0238] 일부 실시형태에서, 방법은 본원에 기술된 IL-18 변이체 펩티드들 중 하나 이상을 암호화하는 단리된 핵산 분자를 개체, 세포 또는 조직에 투여하는 단계를 포함한다.

[0239] 당해 기술분야의 숙련자라면 IL-18R을 통한 IL-18 신호전달 수준의 증가는 IL-18R에 결합하여 이를 활성화하는데 이용 가능한 IL-18 또는 IL-18 변이체 폴리펩티드의 양의 증가를 포함한다는 것을 이해할 것이다. 이는, IL-18의 직접 또는 간접 투여, IL-18 변이체 폴리펩티드의 직접 또는 간접 투여 및 IL-18BP 억제제의 직접 또는 간접 투여를 들 수 있지만 이에 제한되지 않는, IL-18의 수준 또는 활성을 증가시킴으로써 달성될 수 있을 뿐만 아니라, IL-18 또는 IL-18 변이체 폴리펩티드를 암호화하는 핵산의 전사, 번역 또는 이들 둘 모두를 증가시킴으로써 달성될 수 있으며; 이는 또한 IL-18 또는 IL-18 변이체 폴리펩티드의 임의의 활성의 증가를 포함한다.

[0240] IL-18 변이체 폴리펩티드를 사용하는 것을 포함하여 IL-18 신호전달의 증가된 수준은 본원에 개시된 방법뿐만 아니라 당해 기술분야에 알려져 있고 미래에 개발될 방법을 비롯한 매우 다양한 방법을 이용하여 평가될 수 있다. 즉, 통상 작업자라면, 본원에 제공된 본 개시내용에 기초하여, IL-18의 신호전달 수준 또는 활성의 증가가 개체에서 획득된 생물학적 시료 내의 IL-18 또는 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 암호화하는 핵산(예를 들어, mRNA)의 수준, IL-18 또는 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 절편 폴리펩티드의 수준 및/또는 IL-18 또는 IL-18 변이체 폴리펩티드의 수준 또는 절편 활성을 평가하는 방법을 이용하여 용이하게 평가될 수 있다는 것을 인지할 수 있다.

[0241] 당해 기술분야의 숙련자라면, 본원에 제공된 본 개시내용에 기초하여, 본 발명이 그 전체(예를 들어, 전신) 또는 일부(예를 들어, 국부, 세포, 조직, 기관)가 IL-18 신호전달 활성의 증가가 이로울 수 있는 질병 또는 질환으로 치료를 받고 있거나 치료를 받을 개체에 유용하다는 것을 이해할 수 있다. 당업자라면, 본원에 제공된 교시에 기초하여, 본원에 기술된 조성물 및 방법에 의해 치료 가능한 질병 및 질환이 임의의 질병 또는 질환을 포함하며, 이때 IL-18 신호전달의 증가가 긍정적인 생물학적, 생리학적, 임상적 또는 치료적 결과를 조장할 것이라는 것을 인지할 것이다.

[0242] 당업자라면, IL-18 신호전달의 직접적인 증가 이외에도, 그 자체가 IL-18 신호전달의 양 또는 활성을 감소시키는 분자의 양 또는 활성의 감소가 또한 IL-18 신호전달의 양 또는 활성을 증가시키는 역할을 할 수 있다는 것을

인식할 것이다. 따라서, IL-18 활성의 활성제는 화학적 화합물, 단백질, 펩티드 모방체, 항체, 리보자임 및 안티센스 핵산 분자를 포함할 수 있지만, 이에 제한되는 것으로 이해되어서는 안 된다. 당업자라면, 본원에 제공된 본 개시내용에 기초하여, IL-18 활성의 활성제가 IL-18 신호전달 수준을 증가시키는 화합물을 포함한다는 것을 용이하게 인지할 수 있다. 게다가, IL-18 활성의 활성제는 그 자체가 IL-18 신호전달의 양 또는 활성을 감소시키는 분자(즉, IL-18BP)의 수준 또는 활성을 억제하는 화합물을 포함한다. 본 발명에서는 단클론성 항체, IL-18BP를 중화시키는 소분자 치료제, 및 IL-18BP에 결합하지만 이러한 방식으로 IL-18BP를 억제함으로써 IL-18R과 실질적으로 결합하지 않거나 상호작용하지 않는 조작된 IL-18 변이체를 비롯한(그러나 이에 제한되지 않는) IL-18BP 길항제가 고려된다. 내생적으로 생성된 IL-18의 활성은 탈억제를 통해 증강된다.

[0243] 또한, 당업자라면, 본 발명의 교시로 무장하면, IL-18 신호전달 수준의 증가는 IL-18 수준 또는 IL-18 활성(예를 들어, 수용체 결합 활성, 수용체 신호전달 활성 등)의 증가를 포함한다는 것을 인지할 것이다. 따라서, IL-18 신호전달 수준 또는 활성의 증가는 이용 가능한 IL-18 폴리펩티드 또는 IL-18 변이체 폴리펩티드의 양의 증가, IL-18 폴리펩티드 또는 IL-18 변이체 폴리펩티드를 암호화하는 핵산의 전사, 번역 또는 이들 둘 모두의 증가를 포함하지만, 이에 제한되지 않으며; 이는 또한 IL-18 폴리펩티드 또는 IL-18 변이체 폴리펩티드의 임의의 활성의 증가를 포함한다. IL-18 활성 조성물의 활성제 및 본 발명의 방법은 선택적으로 IL-18 신호전달을 활성화시킬 수 있거나, IL-18 신호전달 및 다른 분자 경로 둘 모두를 활성화시킬 수 있다. 따라서, 본 발명은 IL-18 활성의 활성제, IL-18 활성 폴리펩티드의 재조합 활성제, IL-18 활성 폴리펩티드 절편의 활성 활성제 또는 IL-18 신호전달 경로 구성성분의 발현 또는 활성의 활성제의 투여에 관한 것이다.

[0244] 뿐만 아니라, 본원에 예시된 본 개시내용 및 방법을 알고 있는 경우, 당업자라면 IL-18 활성의 활성제가, 약리학 분야에서 잘 알려져 있는 기준, 예를 들어 본원에 상세하게 기술되고/되거나 당해 기술분야에 알려져 있는 바와 같은 IL-18 신호전달의 활성화의 생리학적 결과에 의해 확인될 수 있는 바와 같이, 미래에 발견될 수 있는 바와 같은 이 같은 활성제를 포함한다는 것을 인지할 수 있다. 따라서, 본 발명은 본원에 예시되고 기술된 바와 같은 임의의 특정 IL-18 활성의 활성제에 임의의 방식으로 제한되지 않으며; 오히려 본 발명은 당해 기술분야에 알려져 있고 미래에 발견될 수 있는 바와 같이 통상 작업자가 유용한 것으로 이해할 수 있는 이들 활성제를 포함한다.

[0245] 자연적으로 발생하는 공급원(예를 들어, 스트렙토미세스 종, 슈도모나스 종, 스틸로텔라 오란티움 등)으로부터 활성제를 수득하는 방법을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는, IL-18 활성의 활성제를 확인 및 생성하는 추가의 방법이 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있다. 대안적으로, IL-18 활성의 활성제는 화학적으로 합성할 수 있다. 뿐만 아니라, 통상 작업자라면, 본원에 제공된 교시에 기초하여, IL-18 활성의 활성제가 재조합 유기체로부터 수득될 수 있다는 것을 인지할 수 있다. IL-18 활성의 활성제를 화학적으로 합성하고 이를 천연 공급원으로부터 수득하기 위한 조성물 및 방법이 당해 기술분야에 잘 알려져 있고 기술되어 있다.

[0246] 당업자라면 활성제가 소분자 화합물질, 폴리펩티드, 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 구성체 또는 이들의 조합으로서 투여될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 폴리펩티드 또는 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 세포 또는 조직에 투여하기 위한 다수의 벡터 및 기타 조성물 및 방법이 잘 알려져 있다. 따라서, 본 발명은 IL-18 신호전달의 활성제인 폴리펩티드 또는 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 투여하는 방법을 포함한다(문헌[Sambrook *et al.*, 2012, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York]; 문헌[Ausubel *et al.*, 1997, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York]).

[0247] 당업자라면 그 자체가 IL-18 신호전달의 양 또는 활성을 감소시키는 분자의 양 또는 활성의 감소가 IL-18 신호전달(예를 들어, IL-18BP)의 양 또는 활성을 증가시키는 작용을 한다는 것을 인식할 것이다. 안티센스 올리고뉴클레오티드는 mRNA 분자의 일부에 대해 상보적인 DNA 또는 RNA 분자이다. 세포 내에 존재하는 경우, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 기존의 mRNA 분자와 혼성화하고, 유전자 산물로의 번역을 억제한다. 안티센스 올리고뉴클레오티드를 이용하여 유전자의 발현을 억제하는 것이 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며(문헌[Marcus-Sekura, 1988, Anal. Biochem. 172: 289]), 세포 내에서 안티센스 올리고뉴클레오티드를 발현하는 방법(이노우에에게 허여된 미국 특허 제5,190,931호)도 또한 잘 알려져 있다. 본 발명의 방법은 IL-18 신호전달의 양 또는 활성의 감소를 야기하여 IL-18 신호전달의 양 또는 활성을 증가시키는 분자의 양을 감소시키기 위한 안티센스 올리고뉴클레오티드의 용도를 포함한다. 본 발명에서는 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있는 방법에 의해 합성되어 세포에 제공되는 안티센스 올리고뉴클레오티드가 고려된다. 일례로서, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 약 10개와 약 100개 사이, 보다 예시적으로는 약 15개와 약 50개 사이의 뉴클레오티드 길이를 갖도록 합성될 수 있다. 핵산 분자의 합성은 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며, 변형되지 않은 안티센스 올리고뉴클레오티드와 비교하여 생물학적 활성을 개선시키기 위한 변형된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 합성도 잘 알려져

있다(1991년 텔리스에게 허여된 미국 특허 제5,023,243호).

- [0248] 유사하게, 유전자의 발현은 유전자의 프로모터 또는 기타 조절 요소에 대한 안티센스 분자의 혼성화에 의해 억제되어, 유전자의 전사에 영향을 미칠 수 있다. 관심 있는 유전자와 상호작용을 하는 프로모터 또는 기타 조절 요소를 확인하기 위한 방법이 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며, 효모 이중-혼성 시스템으로서 이 같은 방법을 포함한다(문헌[Bartel and Fields, eds., In: The Yeast Two Hybrid System, Oxford University Press, Cary, N.C.]).
- [0249] 대안적으로, IL-18 신호전달의 수준 또는 활성을 감소시키는 단백질을 발현하는 유전자의 억제는 리보자임을 사용하여 달성될 수 있다. 유전자 발현을 억제하기 위한 리보자임의 사용은 당해 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Cech *et al.*, 1992, J. Biol. Chem. 267: 17479]; 문헌[Hampel *et al.*, 1989, Biochemistry 28: 4929]; 알트만 등에게 허여된 미국 특허 제5,168,053호 참조). 리보자임은 기타 단일 가닥 RNA 분자를 개열하는 능력을 갖는 촉매성 RNA 분자이다. 리보자임은 서열 특이성을 갖는 것으로 알려져 있고, 따라서 특정 뉴클레오타이드 서열을 인식하도록 변형될 수 있어(문헌[Cech, 1988, J. Amer. Med. Assn. 260: 3030]), 특정 mRNA 분자의 선택적 개열을 가능케 한다. 상기 분자의 뉴클레오타이드 서열을 고려할 때, 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 과도한 실험 없이 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 리보자임을 합성할 수 있으며, 이는 본 개시내용 및 본원에 포함된 참고문헌에 의해 제공된다.
- [0250] 당업자라면 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편, 또는 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 암호화하는 핵산(예를 들어, DNA, cDNA, mRNA 등)과 같은 IL-18 활성의 활성제가 단독으로 또는 이들의 임의의 조합으로 투여될 수 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0251] 당업자라면 투여가 급성(예를 들어, 짧은 기간, 예를 들어 1일, 1주 또는 1개월) 또는 만성(예를 들어, 긴 기간, 예를 들어 수개월 또는 1년 이상)일 수 있다는 것을 인지할 것이다. 뿐만 아니라, IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편, 또는 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 암호화하는 핵산(예를 들어, DNA, cDNA, mRNA 등)과 같은 IL-18 활성의 활성제가 동시에 및/또는 서로에 대해 이전 및/또는 이후에 투여될 수 있다는 점에서 이들 활성제는 시간의 측면에서 단독으로 또는 이들의 임의의 조합으로 투여될 수 있다. 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면, 본원에 제공된 본 개시내용에 기초하여, IL-18 활성의 활성제, IL-18 활성 폴리펩티드의 활성제, IL-18 활성 폴리펩티드의 재조합 활성제 또는 IL-18 활성 폴리펩티드 절편의 활성 활성제가 치료 결과를 나타내기 위해 단독으로, 또는 다른 IL-18 활성의 활성제, IL-18 활성 폴리펩티드의 활성제, IL-18 활성 폴리펩티드의 재조합 활성제 또는 IL-18 활성 폴리펩티드 절편의 활성 활성제와의 임의의 조합으로 사용될 수 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0252] 당업자라면, 본원에 상술한 방법을 포함하는 본 개시내용으로 무장하면, 본 발명이 질병 또는 질환이 확립되어 있는 경우 질병 또는 질환의 치료에 제한되지 않는다는 것을 인지할 것이다. 특히, 질병 또는 질환의 증상은 개체에 손상을 입힐 정도까지 발현될 필요가 없으며; 실제로 질병 또는 질환은 치료제가 투여되기 전에 개체에서 검출될 필요가 없다. 즉, 질병 또는 질환에서 유래하는 심각한 병적 이상은 본 발명이 이점을 제공할 수 있기 전에 발생하지 않아도 된다. 따라서, 본원에서 보다 상세하게 기술된 바와 같이, 본 발명은, 본원의 다른 부분에서 토의된 바와 같이, 질병 또는 질환의 발병 이전에 개체에 IL-18 활성 분자(예를 들어, 폴리펩티드, 펩티드 등)의 활성제 또는 IL-18 활성의 활성제를 투여하여 질병 또는 질환이 발병하는 것을 방지할 수 있다는 점에서 개체에서 질병 또는 질환을 예방하기 위한 방법을 포함한다.
- [0253] 본 발명은 본 발명의 방법을 실시하기 위한 IL-18 활성의 활성제, IL-18 활성 폴리펩티드, 재조합 IL-18 신호전달 폴리펩티드 또는 활성 IL-18 신호전달 폴리펩티드 절편의 활성제의 투여를 포함하며; 당업자라면, 본원에 제공된 본 개시내용에 기초하여, 적절한 IL-18 활성의 활성제, IL-18 활성 폴리펩티드, 재조합 IL-18 신호전달 폴리펩티드 또는 활성 IL-18 신호전달 폴리펩티드 절편의 활성제를 제형화하고 이들을 개체에 투여하는 방법을 이해할 수 있다. 그러나, 본 발명은 임의의 특정 투여 방법 및 치료법에 제한되지 않는다. 특히, 이는, 당해 기술분야에 알려진 질병 모델을 이용한 발명의 구체화(reduction to practice)를 비롯한 본원에 제공된 본 개시내용을 알고 있는 당해 기술분야의 숙련자라면 이를 인식할 수 있다는 것이 사실이며, IL-18 활성, IL-18 신호전달 폴리펩티드, 재조합 IL-18 신호전달 폴리펩티드 또는 활성 IL-18 신호전달 폴리펩티드 절편의 활성제를 투여하는 방법이 약리학 분야의 숙련자에 의해 결정될 수 있다는 것도 사실이다.
- [0254] 일부 실시형태에서, 방법은 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계 및 부가적인 약제를 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 이 같은 하나의 실시형태에서, 부가적인 약제는 변경된 T 세포, 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR-T), 아머드 CAR-T 세포, 바이러

스, 항원, 백신, 항체, 면역 관문 억제제, 소분자, 화학 치료제 및 줄기 세포를 들 수 있지만 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 포함하는 면역 치료제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함하는 조성물은 박테리아, 바이러스 또는 기타 병원체에 의한 감염 이전, 동안 또는 이후에 면역 시스템 활성을 증가시키기 위한 방법에서 사용된다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함하는 조성물은 시험관 내, 생체 내 또는 생체 외에서 면역 세포의 개수 및/또는 활성, 예를 들어 T 세포, NK 세포 및/또는 골수 세포의 개수 및/또는 활성을 증가시키기 위한 방법에서 사용된다.

[0255] 일부 실시형태에서, 부가적인 약제는 하나 이상의 사이토카인의 억제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 사이토카인의 억제제는 하나 이상의 사이토카인의 발현, 활성 또는 이들 둘 모두를 억제하는 화학적 화합물, 단백질, 펩티드, 펩티드 모방체, 항체, 리보자임, 소분자 화학적 화합물 또는 안티센스 핵산 분자(예를 들어, siRNA, miRNA 등)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 억제제는 IL-17, IL-5 또는 IL-3의 발현, 활성 또는 이들 둘 모두를 억제한다. 일부 실시형태에서, 사이토카인 억제제의 투여는 독성을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 사이토카인 억제제의 투여는 투여된 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 IL-18BP 억제제의 효능을 증가시킨다.

[0256] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한 담체"란 용어는 적절한 IL-18 신호전달 조절자가 조합될 수 있으며, 조합 이후에는 이의 적절한 IL-18 신호전달 조절자를 개체에 투여하기 위해 사용될 수 있는 화학 조성물을 의미한다.

[0257] 키트

[0258] 본 발명은 또한 본 발명의 방법에 유용한 키트에 관한 것이다. 이 같은 키트는 본원의 다른 부분에 기술된 방법들 중 임의의 것에 유용한 구성성분의 다양한 조합 및/또는 교육 자료를 포함하며, 이때 상기 구성성분으로는, 예를 들어 IL-18 변이체 폴리펩티드와 같은 IL-18 활성의 활성제, 및/또는 IL-18BP 억제제, 및/또는 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 IL-18 변이체 핵산을 정량적으로 분석하기 위한 물질, 및/또는 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 IL-18 변이체 핵산의 활성을 평가하기 위한 물질을 들 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서 키트는 생물학적 시료 내의 IL-18 변이체 핵산을 정량화하는데 유용한 구성성분을 포함한다. 다른 실시형태에서, 키트는 생물학적 시료 내의 IL-18 변이체 폴리펩티드를 정량화하는데 유용한 구성성분을 포함한다. 추가의 실시형태에서, 키트는 생물학적 시료 내의 IL-18 변이체 폴리펩티드의 활성(예를 들어, 효소 활성, 리간드 결합 활성 등)을 평가하는데 유용한 구성성분을 포함한다.

[0259] 추가의 실시형태에서, 키트는 이를 필요로 하는 개체에 투여된 치료약의 효능을 모니터링하기 위한 검정의 구성성분을 포함하며, 이때 교육 자료, 및 개체에서 수득된 생물학적 시료에서의 IL-18 신호전달 수준이 치료약의 투여 동안 또는 이후에 조정되는지를 결정하기 위한 구성성분이 여기에 함유되어 있다. 다양한 실시형태에서, IL-18 신호전달 수준이 개체에서 수득된 생물학적 시료 내에서 조정되는지를 결정하기 위해, IL-18 신호전달 수준을 키트 내에 함유된 적어도 하나의 비교 대조군, 예를 들어 양성 대조군, 음성 대조군, 과거 대조군의 수준, 과거 평균치(historical norm), 또는 생물학적 시료 내의 다른 참고 분자의 수준과 비교한다. 특정 실시형태에서, IL-18 신호전달과 참고 분자의 비율은 치료를 모니터링하는데 도움을 주도록 결정된다.

[0260] 약학 조성물 및 투여

[0261] 본원의 다른 부분에서 기술된 바와 같이, 폴리펩티드, 폴리펩티드 절편, IL-18 신호전달 수준 또는 활성의 활성제 또는 IL-18BP 수준 또는 활성의 억제제를 포함하는 조성물은 현재 기술된 바와 같이 제형화되어 개체에 투여될 수 있다. 비제한적인 예로, 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방을 위해 IL-18 변이체 폴리펩티드, 제조된 IL-18 변이체 폴리펩티드 및 활성 IL-18 변이체 폴리펩티드 절편을 포함하는, IL-18 활성의 활성제로서 확인된 조성물은 현재 기술된 바와 같이 제형화되어 개체에 투여될 수 있다. 추가의 비제한적인 예로, 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방을 위해 화학적 화합물, 단백질, 펩티드, 펩티드 모방체, 항체, 리보자임, 소분자 화학적 화합물, 안티센스 핵산 분자(예를 들어, siRNA, miRNA 등)를 포함하는, 유용한 IL-18BP 억제제로서 확인된 조성물은 현재 기술된 바와 같이 제형화되어 개체에 투여될 수 있다.

[0262] 본 발명은 질병 또는 질환의 치료 또는 예방에 유용한 조성물(본원에서 유효 성분으로서 개시됨)을 포함하는 약학 조성물의 제조 및 용도를 포함한다. 이 같은 약학 조성물은 개체에 투여하기에 적합한 형태로 유효 성분 단독으로 구성될 수 있거나, 약학 조성물은 상기 유효 성분 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 하나 이상의 부가적인 성분 또는 이들의 일부 조합을 포함할 수 있다. 유효 성분은, 당해 기술분야에 잘 알려져 있는 바와 같이, 생리학적으로 허용 가능한 에스테르 또는 염의 형태로 약학 조성물에 존재할 수 있으며, 예를 들어 생리학적으로 허용 가능한 양이온 또는 음이온과 함께 존재할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 유효 성분은, 본

원의 다른 부분에서 기술된 바와 같이, 폴리펩티드, 폴리펩티드 절편, IL-18 신호전달 수준 또는 활성의 활성제, IL-18BP 수준 또는 활성의 억제제 또는 이들의 조합이다.

- [0263] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한 담체"란 용어는 이의 적절한 IL-18 신호전달 조절자가 조합될 수 있으며, 조합 이후에는 이의 적절한 조절자(예를 들어, 활성제, 억제제 등)를 개체에 투여하기 위해 사용될 수 있는 화학 조성물을 의미한다.
- [0264] 일부 실시형태에서, 약학 조성물은 대형의 느리게 대사되는 거대분자, 예를 들어 단백질, 다당류(예를 들어, 키토산, 폴리유산, 폴리글리콜산 및 공중합체(예를 들어, 라텍스-관능화 세파로스™, 아가로스, 셀룰로오스 등)) 중합체성 아미노산, 아미노산 공중합체 및 지질 응집체(예를 들어, 유적(oil droplet) 또는 리포솜)를 포함할 수 있다.
- [0265] 본 발명을 실시하는데 유용한 약학 조성물은 1일 약 0.1mg/kg과 1일 100mg/kg 사이 또는 그 이상의 투여량을 전달하기 위해 투여될 수 있다.
- [0266] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 방법에서 유용한 약학 조성물은, 일례로 전신, 비경구 또는 국소 투여될 수 있으며, 예를 들어 경구용 제형, 흡입형 제형(고체 또는 에어로졸을 포함함)으로 투여되거나, 국소 또는 기타 유사한 제형에 투여될 수 있다. 적절한 치료용 조성물 이외에, 이 같은 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체, 및 약물 투여를 향상시키고 조장하는 것으로 알려져 있는 기타 성분을 함유할 수 있다. 나노입자, 리포솜, 유효 성분을 함유하는 기타 제제 및 면역학 기반의 시스템과 같은 기타 가능한 제형은 또한 본 발명의 방법에 따라 이의 적절한 조절자를 투여하기 위해 사용될 수 있다.
- [0267] 담체는 직접 또는 링커기(linker group)를 통한 공유 결합 및 비공유 연결을 포함한 다양한 방식으로 대상 약제(예를 들어, IL-18 변이체 폴리펩티드)를 함유할 수 있다. 적합한 공유 결합 담체는 알부민, 펩티드와 같은 단백질, 및 아미노텍스트란과 같은 다당류를 포함하며, 이들 각각은 모이어티(moiety)의 부착을 위한 다수의 부위를 갖는다. 또한, 담체는 비공유 결합과 같은 비공유 연결 또는 캡슐화에 의해 IL-18 변이체 폴리펩티드를 함유할 수 있다. 담체의 특성은 본 발명의 목적에 맞게 용해성 또는 불용성일 수 있다.
- [0268] 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용된 투여량 및 농도에서 수용체에 비독성이며, 포스페이트, 시트레이트 및 기타 유기산과 같은 완충액; 아스코르브산 및 메티오닌을 비롯한 항산화제; 보존제(예를 들어, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄클로라이드; 벤잘코늄클로라이드, 벤제토늄클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬파라벤(예를 들어, 메틸 또는 프로필 파라벤); 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질(예를 들어, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 친수성 중합체(예를 들어, 폴리비닐피롤리돈); 아미노산(예를 들어, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신); 단당류, 이당류, 및 기타 탄수화물(글루코오스, 만노오스 또는 텍스트린을 포함함); 킬레이트제(chelating agent; 예를 들어 EDTA); 당(예를 들어, 수크로오스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염 형성 반대 이온(예를 들어, 나트륨); 금속 복합체(예를 들어, Zn-단백질 복합체); 및/또는 비이온성 계면활성제(예를 들어, 트윈™, 플루로닉스™(PLURONICS™) 또는 폴리에틸렌글리콜(PEG))를 포함한다. 생체 내 투여용으로 사용될 제형은 멸균되어야 한다. 이는 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.
- [0269] 또한, 유효 성분은, 예를 들어 코아세르베이션(coacervation) 기법 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 각각 콜로이드성 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포솜, 알부민 미소구체, 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐) 또는 매크로에멀전 내에 있는 하이드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 내에 포집될 수 있다. 이 같은 기법은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 개시되어 있다.
- [0270] 조성물은 액체 용액 또는 현탁액 중 하나인 주사액으로서 제조될 수 있으며; 주사 이전에 액체 비히클 내의 용액 또는 현탁액용으로 적합한 고체 형태가 또한 제조될 수 있다. 또한, 상기에서 토의된 바와 같이, 향상된 보조 효과를 위해 리포솜 또는 미세 입자(예를 들어, 폴리락티드 폴리글리콜리드 또는 공중합체) 내에서 제제를 유화하거나 캡슐화할 수 있다(문헌[Langer, Science 249: 1527, 1990] 및 문헌[Hanes, Advanced Drug delivery Reviews 28: 97~119, 1997]). 본 발명의 약제는 유효 성분의 지속성 또는 박동성 방출을 허용하는 방식으로 제형화될 수 있는 데포 주사액(depot injection) 또는 임플란트 제제(implant preparation)의 형태로 투여될 수 있다. 약학 조성물은 일반적으로 멸균 및 실질적으로 등장성으로 제형화되며, 미국 식품의약국(FDA)의 모든 의

약품 제조 품질 관리기준(Good Manufacturing Practice (GMP) regulations)을 전적으로 준수하며 제형화된다.

- [0271] 본원에서 사용되는 바와 같이, "생리학적으로 허용 가능한" 에스테르 또는 염이란 용어는 조성물이 투여되어야 하는 개체에 무해한 약학 조성물의 임의의 기타 성분들과 양립 가능한 유효 성분의 에스테르 또는 염의 형태를 의미한다.
- [0272] 본원에 기술된 약학 조성물의 제형은 약리학 분야에 알려져 있거나 이후에 개발될 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이 같은 제조 방법은 유효 성분을 담체 또는 하나 이상의 기타 보조 성분과 연결시키는 단계, 및, 필요하거나 요구되는 경우, 제품을 목적하는 단일 투여 또는 다중 투여 단위로 성형 또는 포장하는 단계를 포함한다.
- [0273] 본원에 제공된 약학 조성물의 설명이 주로 인간에 대한 윤리적 투여에 적합한 약학 조성물에 관한 것일지라도, 당업자라면 이 같은 조성물이 일반적으로 모든 종류의 동물에 대한 투여에 적합하다는 것을 이해할 것이다. 다양한 동물에 대한 투여에 적합한 조성물을 제공하기 위해 인간에 대한 투여에 적합한 약학 조성물을 변형시키는 것이 잘 알려져 있으며, 통상의 전문 가축 약물학자라면 주로 통상의 실험, 가능하다면 임의의 실험에 의해 이 같은 변형을 설계 및 수행할 수 있다.
- [0274] 본 발명의 방법에 유용한 약학 조성물은 경구, 직장, 질, 비경구, 국소, 폐, 비강 내, 설하, 정맥 내, 경피, 병변 내, 피하, 근육 내, 안구, 척수강 내(intrathecal) 및 기타 알려진 투여 경로에 적합한 제형으로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 기타 고려되는 제형으로는 투사형 나노입자(projected nanoparticle), 리포솜 제제, 유효 성분을 함유하는 기타 제제 및 면역학 기반의 제형을 들 수 있다.
- [0275] 본 발명의 약학 조성물은 단일 단위 투여량(single unit dose)으로 또는 복수개의 단위 투여량으로서 대량으로 제조, 포장 또는 판매할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "단위 투여량"은 유효 성분을 소정의 양으로 포함하는 약학 조성물 별개의 양이다. 유효 성분의 양은 일반적으로 개체에 투여될 수 있는 유효 성분의 투여량과 동일하거나, 투여량의 적정 일부, 예를 들어 이 같은 투여량의 1/2 또는 1/3과 동일하다.
- [0276] 본 발명의 약학 조성물 내의 유효 성분, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 임의의 부가적인 성분의 상대적인 양은 치료될 개체의 동일성, 체격 및 상태에 따라 달라질 것이며, 또한 조성물이 투여되어야 하는 경로에 따라 달라질 것이다. 일례로, 조성물은 유효 성분을 0.1%와 100%(w/w) 사이의 양으로 포함할 수 있다.
- [0277] 유효 성분 이외에도, 본 발명의 약학 조성물은 하나 이상의 부가적인 약학적 활성제를 더 포함할 수 있다.
- [0278] 본 발명의 약학 조성물의 제어 방출형 또는 서방형 제형은 통상적인 기술을 이용하여 제조될 수 있다.
- [0279] 경구 투여에 적합한 본 발명의 약학 조성물의 제형은, 각각이 유효 성분을 소정의 양으로 함유하는, 정제, 경질 또는 연질 캡슐, 카세(cachet), 트로키(troche) 또는 로젠지(lozenge)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 개별 고체 투여 단위 형태로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 경구 투여에 적합한 기타 제형으로는 분말 또는 과립 제형, 수성 또는 유성 현탁액, 수용액, 유성 용액 또는 에멀전을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0280] 약학 조성물의 제조에 사용되는 약학적으로 허용 가능한 부형제로는 불활성 희석제, 과립화제, 붕해제, 결합제 및 윤활제를 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 알려져 있는 분산제로는 감자 전분 및 소듐 스타치 글리콜레이트를 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 알려져 있는 표면 활성제로는 소듐 라우릴 설페이트를 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 알려져 있는 희석제로는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토오스, 미정질 셀룰로오스, 인산칼슘, 인산수소칼슘 및 인산나트륨을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 알려져 있는 과립화제 및 붕해제로는 옥수수 전분 및 알긴산을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 알려져 있는 결합제로는 젤라틴, 아카시아, 전-젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 알려져 있는 윤활제로는 스테아린산마그네슘, 스테아르산, 실리카 및 활석을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0281] 본 발명의 약학 조성물의 액체 제형은 사용 이전에 물 또는 다른 적합한 비히클로 재구성하기 위한 건조 산물의 형태 또는 액체 형태 중 하나로 제조, 포장 및 판매될 수 있다.
- [0282] 액체 현탁액은 수성 또는 유성 비히클 내의 유효 성분의 현탁액을 얻기 위해 통상적인 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 수성 비히클로는, 예를 들어 물 및 등장성 식염수를 들 수 있다. 유성 비히클로는, 예를 들어 아몬드 오일, 유상 에스테르, 에틸알코올, 식물성 오일(예를 들어, 아라키스(arachis) 오일, 올리브 오일, 참기름 또는 코코넛 오일), 식물성 분별 오일 및 미네랄 오일(예를 들어, 액상 파라핀)을 들 수 있다. 액체 현탁제는 현탁제, 분산제 또는 습윤제, 유화제, 완화제(demulcent), 보존제, 완충액, 염, 향료, 착색제 및 감미제를 들

수 있지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 부가적인 성분을 더 포함할 수 있다. 유성 현탁액은 증점제를 더 포함할 수 있다.

[0283] 알려져 있는 현탁제로는 소르비톨 시럽, 경화 식용 유지(hydrogenated edible fat), 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검, 아라비아 고무 및 셀룰로오스 유도체(예를 들어, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 및 하이드록시프로필메틸셀룰로오스)를 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 알려져 있는 분산제 또는 습윤제로는 자연적으로 발생하는 포스파티드(예를 들어, 레시틴), 지방산, 장쇄 지방족 알코올, 지방산 및 헥시톨에서 유래하는 부분 에스테르 또는 지방산 및 헥시톨 무수물에서 유래하는 부분 에스테르와 알킬렌옥사이드의 축합 산물(예, 각각 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 알려져 있는 유화제로는 레시틴 및 아카시아를 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 알려져 있는 보존제로는 메틸, 에틸 또는 n-프로필-파라-하이드록시벤조에이트, 아스코르브산 및 소르브산을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 알려져 있는 감미제로는, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌글리콜, 소르비톨, 수크로오스 및 사카린을 들 수 있다. 유성 현탁액에 대한 알려져 있는 증점제로는, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 및 세틸알코올을 포함한다.

[0284] 수성 또는 유성 용매 내의 유효 성분의 액체 용액은 액체 현탁제와 실질적으로 동일한 방식으로 제조할 수 있으며, 이때 가장 큰 차이는 유효 성분이 용매에 현탁되는 것이 아니라 용해된다는 것이다. 본 발명의 약학 조성물의 액체 용액은 액체 현탁제에 대해 기술된 각각의 구성성분을 포함할 수 있으며, 이때 현탁제는 용매 내의 유효 성분의 용해에 반드시 도움이 되지 않는 것으로 이해된다. 수성 용매로는, 예를 들어 물 및 등장성 식염수 들 들 수 있다. 유성 용매로는, 예를 들어 아몬드 오일, 유상 에스테르, 에틸알코올, 식물성 오일(예를 들어, 아라키스 오일, 올리브 오일, 참기름 또는 코코넛 오일), 식물성 분별 오일 및 미네랄 오일(예를 들어, 액상 파라핀)을 들 수 있다.

[0285] 본 발명의 약학적 제제의 분말 및 과립 제형은 알려져 있는 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 이 같은 제형은 개체에게 직접 투여될 수 있으며, 예를 들어 정제를 형성하거나, 캡슐을 충전하거나, 수성 또는 유성 비히클에 첨가하여 수성 또는 유성 현탁액 또는 용액을 제조하기 위해 사용되는 개체에 투여될 수 있다. 이들 제형은 각각 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 보존제 중 하나 이상을 더 포함할 수 있다. 충전제, 감미제, 향료 또는 착색제와 같은 부가적인 부형제도 이들 제형에 함유될 수 있다.

[0286] 본 발명의 약학 조성물은 또한 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전의 형태로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 오일상은 식물성 오일(예를 들어, 올리브 오일 또는 아라키스 오일), 미네랄 오일(예를 들어, 액상 파라핀) 또는 이들의 조합일 수 있다. 이 같은 조성물은 자연적으로 발생하는 고무(예를 들어, 아라비아 고무 또는 트라가칸트 검), 자연적으로 발생하는 포스파티드(예를 들어, 대두 또는 레시틴 포스파티드), 지방산과 헥시톨 무수물의 조합에서 유래하는 에스테르 또는 부분 에스테르(예를 들어, 소르비탄 모노올레이트) 및 에틸렌옥사이드와 이 같은 부분 에스테르의 축합 산물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)와 같은 하나 이상의 유화제를 더 포함할 수 있다. 또한, 이들 에멀전은, 예를 들어 감미제 또는 향료를 비롯한 부가적인 성분을 함유할 수도 있다.

[0287] 물질을 화학 조성물로 함침 또는 코팅하기 위한 방법이 당해 기술분야에 알려져 있으며, 이들 방법으로는 물질의 표면 상에 화학 조성물을 증착 또는 결합시키는 방법, 물질의 합성(예를 들어, 생리학적으로 분해성인 물질을 이용한 합성) 동안에 물질의 구조체 내로 화학 조성물을 혼입하는 방법, 및 후속적인 건조 유무와는 무관하게 흡수성 물질 내로 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액을 흡수하는 방법을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[0288] 본원에서 사용되는 바와 같이, 약학 조성물의 "비경구 투여"는 개체 조직의 물리적인 침투로 특징되는 임의의 투여 경로 및 조직 내 침투를 통한 약학 조성물의 임의의 투여 경로를 포함한다. 따라서, 비경구 투여는 조성물의 주사, 수술적 절개를 통한 조성물의 적용, 조직-침투성의 비수술적 상처를 통한 조성물의 적용 등에 의한 약학 조성물의 투여를 포함한다. 특히, 비경구 투여는 피부, 피하, 복막 내, 정맥 내, 근육 내, 수조 내(intracisternal) 주사 및 신장 투석 주입 기법을 들 수 있지만 이에 제한되지 않는 것으로 고려된다.

[0289] 비경구 투여에 적합한 약학 조성물의 제형은 멸균수 또는 멸균 등장성 식염수와 같은 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합된 유효 성분을 포함한다. 이 같은 제형은 볼루스(bolus) 투여 또는 연속 투여에 적합한 형태로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 주사용 제형은 보존제가 들어 있는 앰플과 같은 단위 투여 형태로 또는 다중 투여 용기 내에 제조, 포장 또는 판매할 수 있다. 비경구 투여용 제형으로는 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전, 페이스트 및 이식 가능한 서방형 또는 생분해성 제형을 들 수 있지만, 이에 제한되지

않는다. 이 같은 제형은 현탁제, 안정제 또는 분산제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 추가적인 성분을 더 포함할 수 있다. 비경구 투여용 제형의 일부 실시형태에서, 유효 성분은 재구성된 조성물의 비경구 투여 이전에 적합한 비히클(예, 발열원 부제 멸균수)로 재구성하기 위한 건조(즉, 분말 또는 과립) 형태로 제공된다.

[0290] 약학 조성물은 주사용 멸균 수성 또는 유성 현탁액 또는 용액의 형태로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 이러한 현탁액 또는 용액은 당해 기술분야에 알려져 있는 선행기술에 따라 제형화할 수 있으며, 유효 성분 이외에도, 본원에 기술된 분산제, 습윤제 또는 현탁제와 같은 추가적인 성분을 포함할 수 있다. 이 같은 주사용 멸균 제형은, 예를 들어 물 또는 1,3-부탄디올과 같은 무독성의 비경구용으로 허용 가능한 희석제 또는 용매를 이용하여 제조될 수 있다. 기타 허용 가능한 희석제 및 용매로는 링거액, 등장성 염화나트륨 용액 및 고정유(예를 들어, 합성 모노- 또는 디-글리세리드)를 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 비경구 투여용의 기타 유용한 제형으로는 미정질 형태의 유효 성분, 리포솜 제제 내의 유효 성분, 또는 생분해성 중합체 시스템의 구성 성분으로서의 유효 성분을 포함하는 제형을 포함한다. 서방용 또는 이식용 조성물은 에멀전, 이온 교환 수지, 난용성 중합체 또는 난용성 염과 같은 약학적으로 허용 가능한 중합체성 또는 소수성 물질을 포함할 수 있다.

[0291] 국소 투여에 적합한 제형으로는 액체 또는 반액체 제제(예를 들어, 도포제, 로션), 수중유 또는 유중수 에멀전(예를 들어, 크림, 연고 또는 페이스트) 및 용액 또는 현탁액을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 국소 투여용 제형은, 예를 들어 유효 성분의 농도가 용매 내의 유효 성분의 용해성 한계치만큼 높을 수도 있을지라도 유효 성분을 약 1% 내지 약 10%(w/w)로 포함할 수 있다. 국소 투여용 제형은 본원에 기술된 추가적인 성분들 중 하나 이상을 더 포함할 수 있다.

[0292] 본 발명의 약학 조성물은 구강(buccal cavity)을 통한 폐 투여에 적합한 제형으로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 이 같은 제형은 유효 성분을 포함하고 약 0.5나노미터(nm) 내지 약 7nm, 바람직하게는 약 1nm 내지 약 6nm 범위의 직경을 갖는 건조 입자를 포함할 수 있다. 이 같은 조성물은 간편하게는 분말을 분산시키도록 추진제의 스트림을 인가할 수 있는 건조 분말 저장소를 포함하는 장치를 이용하거나, 밀폐된 용기 안에 저비점 추진제에 용해 또는 현탁된 유효 성분을 포함하는 장치와 같은 자가 추진용 용매/분말 분산용 용기를 이용하는 투여용 건조 분말 형태이다. 바람직하게는, 이 같은 분말은 중량 기준으로 입자의 적어도 98%가 0.5nm 초과와 직경을 갖고, 수량 기준으로 입자의 적어도 95%가 7nm 미만의 직경을 갖는 입자를 포함한다. 보다 바람직하게는, 중량 기준으로 입자의 적어도 95%는 1nm 초과와 직경을 갖고, 수량 기준으로 입자의 적어도 90%는 6nm 미만의 직경을 갖는다. 건조 분말 조성물은 바람직하게는 당과 같은 미세 고체 분말 희석제를 포함하며, 간편하게도 단위 투여 형태로 제공된다.

[0293] 저비점 추진제는 일반적으로 대기압에서 65°F 미만의 비점을 갖는 액체 추진제를 포함한다. 일반적으로, 추진제는 조성물의 50% 내지 99.9%(w/w)를 구성할 수 있으며, 유효 성분은 조성물의 0.1% 내지 20%(w/w)를 구성할 수 있다. 추진제는 액체의 비이온성 계면활성제 또는 고체의 음이온성 계면활성제 또는 고체 희석제(바람직하게는 유효 성분을 포함하는 입자와 동일한 차수(order)의 입자 크기를 가짐)와 같은 추가적인 성분을 더 포함할 수 있다.

[0294] 또한, 폐 전달용으로 제형화된 본 발명의 약학 조성물은 유효 성분을 용액 또는 현탁액의 액적의 형태로 제공할 수 있다. 이 같은 제형은 유효 성분을 포함하는, 임의적으로 멸균된 수성 또는 희석 알코올 용액 또는 현탁액으로서 제조, 포장 또는 판매될 수 있으며, 임의의 연무(nebulization) 또는 원자화(atomization) 장치를 이용하여 간편하게 투여될 수 있다. 이 같은 제형은 향료(예를 들어, 사카린나트륨), 휘발성 요일, 완충제, 표면 활성제 또는 보존제(예를 들어, 메틸하이드록시벤조에이트)를 들 수 있지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 추가적인 성분을 더 포함할 수 있다. 이러한 투여 경로로 제공되는 액적은 바람직하게는 약 0.1nm 내지 약 200nm 범위의 평균 직경을 갖는다. 본원에서 폐 전달에 유용한 것으로 기술된 제형은 본 발명의 약학 조성물을 비강 내 전달하는데도 또한 유용하다. 비강 내 투여에 적합한 다른 제형은 유효 성분을 포함하고 약 0.2nm 내지 500nm의 평균 입자 크기를 갖는 조질의 분말이다.

[0295] 이 같은 제형은 코로 들이마시는 방식, 즉 분말이 든 용기를 비공(nare)에 가까이 하여 비강 통로를 통해 빠르게 흡입하는 방식으로 투여한다. 비강 투여용으로 적합한 제형은, 예를 들어 유효 성분을 적게는 약 0.1%(w/w) 내지 많게는 100%(w/w)로 포함할 수 있으며, 본원에 기술된 추가적인 성분들 중 하나 이상을 더 포함할 수 있다.

[0296] 본 발명의 약학 조성물은 설하 투여에 적합한 제형으로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 이 같은 제형은, 예를 들어 통상적인 방법을 이용하여 제조된 정제 또는 로젠지의 형태일 수 있으며, 예를 들어 약 0.1% 내지 약

20%(w/w)의 유효 성분을 함유할 수 있으며, 잔량으로는 경구적으로 용해 또는 분해 가능한 조성물 및 임의적으로는 본원에 기술된 하나 이상의 부가적인 성분이 차지한다. 대안적으로, 설하 투여에 적합한 제형은 유효 성분을 포함하는 분말 또는 에어로졸화 또는 원자화된 용액 또는 현탁액을 포함할 수 있다. 이 같은 분말화, 에어로졸화 또는 원자화된 제형은 분산되는 경우 바람직하게는 약 0.1nm 내지 약 200nm 범위의 평균 입자 크기 또는 액적 크기를 가지며, 본원에 기술된 부가적인 성분들 중 하나 이상을 더 포함할 수 있다.

[0297] 본 발명의 약학 조성물은 안구 투여에 적합한 제형으로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 이 같은 제형은, 예를 들어 수성 또는 유성 액체 담체 내의 유효 성분이 0.1% 내지 1.0%(w/w)인 용액 또는 현탁액을 비롯한 점안액의 형태일 수 있다. 이 같은 점안액은 완충제, 염, 또는 본원에 기술된 하나 이상의 기타 부가적인 성분들 중 하나 이상을 더 포함할 수 있다. 안구 투여용의 기타 유용한 제형은 미정질 형태의 유효 성분 또는 리포솜 제제 내의 유효 성분을 포함하는 제형을 포함한다.

[0298] 본원에서 사용되는 바와 같이, "부가적인 성분"으로는 부형제; 표면 활성제; 분산제; 불활성 희석제; 과립제 및 봉해제; 결합제; 윤활제; 감미제; 향료; 착색제; 보존제; 생리학적 분해성 조성물(예를 들어, 젤라틴); 수성 비히클 및 용매; 유성 비히클 및 용매; 현탁제; 분산제 또는 습윤제; 유화제, 완화제; 완충액; 염; 증점제; 충전제; 유화제; 항산화제; 항생제; 항진균제; 안정제 및 약제학적으로 허용 가능한 중합체성 또는 소수성 물질 중 하나 이상을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 약학 조성물에 포함될 수 있는 기타 "부가적인 성분"은 당해 기술분야에 알려져 있으며, 예를 들어 본원에 참고로 포함되는 문헌[Genaro, ed., 1985, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA]에 기술되어 있다.

[0299] 전형적으로, 동물, 바람직하게는 인간에 투여될 수 있는 본 발명의 화합물의 투여량은 동물의 체중 1kg 당 약 0.001mg 내지 약 1,000mg 양의 범위이다. 투여되는 정확한 투여량은 동물의 유형, 치료될 질병 또는 질환의 유형, 동물의 나이 및 투여 경로를 들 수 있지만 이에 제한되지 않는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 화합물의 투여량은 동물의 체중 1kg 당 약 0.1mg 내지 약 10mg으로 달라질 것이다. 화합물은 1일 수회씩 자주 동물에 투여될 수 있거나, 1일 1회, 일주일에 1회, 2주마다 1회, 1개월에 1회로 보다 낮은 빈도로 투여될 수 있거나, 수개월 마다 1회 또는 1년 이하 마다 1회로 더욱 더 낮은 빈도로 투여될 수 있다. 투여 빈도는 당업자에게 매우 자명할 것이며, 치료될 질병 또는 질환의 유형 및 중증도, 동물의 유형, 나이 등을 들 수 있지만 이에 제한되지 않는 다수의 임의의 인자에 의존할 것이다.

[0300] 실험예

[0301] 본 발명은 하기 실험예를 참고하여 추가로 상세하게 설명된다. 이들 실시예는 달리 명시하지 않는 한 예시를 목적으로만 제공되며, 이를 제한하기 위한 것은 아니다. 따라서, 본 발명은 결코 하기 실시예에 제한되는 것으로 이해되어서는 안 되지만, 오히려 본원에 제공된 교시의 결과로서 자명하게 되는 모든 변형예를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0302] 추가의 설명이 없는 한, 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기 상세한 설명 및 하기 예시적인 실시예를 이용하여 본 발명을 제조 및 이용하고 청구된 방법을 실시할 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 하기 작업 실시예는 본 개시내용의 나머지 내용을 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0303] 실시예 1: IL-18 변이체 폴리펩티드

[0304] IL-18은 T, NK 및 골수 세포를 자극할 수 있는 전염증성 사이토카인이다. 이는 항종양 면역 세포를 자극하는 이의 능력을 고려할 때 암에 대한 면역 치료제로서 제안되어 왔다. 본원에서 증명된 바와 같이, 제조합 IL-18 처리의 치료 효능은 이의 천연 내생성 용해성 억제제 IL-18BP의 상향 조절에 의해 상당히 제한된다. 본 발명은 부분적으로는 IL-18BP와는 거의 전적으로 무관한 인간 및 마우스 IL-18 둘 모두의 변이체의 개발에 기반을 두고 있다. 사이토카인 변이체는 수십만 배 내지 백만 배 초과로 수용체(IL-18R α 및 IL-18BP)에 대해 변경된 상대적 선호도를 나타낸다. 이들 변이체는 임상전 종양 모델에서 단일 요법으로서, 그리고 항-PD-1과 같은 면역 관문 억제제와 조합하는 경우 강력한 항종양 활성을 갖는다. 부가적인 응용으로서, IL-18은 또한 잘 확립된 비만 치료 역할을 하며, 본원에서는 WT IL-18 처리와 비교하여 변이체의 투여에 의해 체지방 조성의 상당히 감소하는 것으로 증명된다. 따라서, 새로운 변이체는 종양 면역 요법 이외에도 내분비학/대사/비만에서 많은 징조를 나타낸다.

[0305] 본원에는 IL-18R α 에 대한 결합이 소실되었거나 상당히 감소한 IL-18BP에 대한 독점적 결합에 의해 IL-18BP 길항제로서 작용하는 부가적인 세트의 IL-18 변이체가 또한 기술되어 있다. 이들 단백질은 IL-18BP를 중화시킴으로써 내생성 IL-18의 활성을 향상시키기 위해 사용될 수 있는 것으로 예상된다.

- [0306] 이제 이들 실험에 사용된 재료 및 방법이 개시되어 있다.
- [0307] 단백질 발현 및 정제
- [0308] 인간 IL-18, 마우스 IL-18(1번 내지 157번째 아미노산) 및 이의 변이체를 gBlock(인테그레이티드 DNA 테크놀로지(Integrated DNA Technologies; IDT)로서 조립하고, 대장균(*E. coli*) BL21 (DE3) 로제타(Rosetta) 균주에서 N-말단 SUMO-태깅되고 C-말단 헥사히스티딘-태깅된 단백질의 발현을 위한 pET28a-smt 벡터 내로 클로닝하였다. 0.5mM의 IPTG를 이용하여 16℃에서 20시간 동안 단백질 발현을 유도하였다. 먼저 Ni-킬레이트 수지를 이용하여 융합 단백질을 정제한 후, SUMO 프로테아제를 이용하여 SUMO 태그를 개열하였다. 이어서, 연속 황산암모늄 커트(ammonium sulfate cut)에 의해 응집체로부터 단백질을 분리하였으며, 이때 응집체는 20% 황산암모늄에서 침전하고, 표적 단백질은 70% 황산암모늄에서 침전하였다. 단백질 펠렛을 재현탁하고, Ni-킬레이트 수지에 다시 적용하여 SUMO 태그를 제거하였으며, 단백질 펠렛에는 0.1% 트리톤 X-114를 이용한 내독소 제거 세척이 적용되었다. 최종적으로, 용출된 단백질의 완충액은 PD-10 칼럼(지이헬스케어(GE Healthcare))에 의해 PBS로 교환하였다. FPLC(바이오래드(Bio-Rad)) 및 SEC650 칼럼(바이오래드)을 이용하는 크기 배제 크로마토그래피에 의해 단백질 시료의 단분산성(monodispersity)을 시험하였다.
- [0309] 베쿨로바이러스(baculovirus) 발현 시스템을 통해 인간 IL-18R α 엑토도메인(19번 내지 329번째 아미노산), IL-18R β 엑토도메인(15번 내지 356번째 아미노산) 및 IL-18BP(31번 내지 194번째 아미노산)을 분리하고 정제하였다. 간단히 말하면, 모든 구성체 서열을 N-말단 gp67 신호 펩티드 및 C-말단 AviTagTM 및 헥사히스티딘 태그를 갖는 pAcBN-BH3 벡터(디비바이오사이언시스(BD Biosciences)) 내로 클로닝하였다. SF900 II SFM 배지(인비트로젠(Invitrogen))에서 27℃에서 배양된 스포도프테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*; Sf9) 곤충 세포를 플라스미드 구성체로 형질 감염시켜 높은 역가의 재조합 바이러스를 확립하였으며, 후속적으로 상기 재조합 바이러스를 증폭하였다. 곤충 Xpress 배지(론자(Lonza))에서 27℃에서 키운 트리초풀시아 니(*Trichopulsia ni*; 하이파이브(High-Five)) 곤충 세포(인비트로젠)를 바이러스로 감염시켜 재조합 단백질을 발현하였다. 감염 3일 후, 단백질을 Ni-NTA(퀴아젠(QIAGEN)) 친화도 크로마토그래피를 통해 추출하고, 농축하고, 10mM HEPES(pH 7.5) 및 150mM NaCl에서 평형화된 SEC650 사이징 칼럼(sizing column; 바이오래드)을 이용하여 98% 초과와 균질성까지 정제하였다.
- [0310] Expi293 발현 시스템(썬모 피쉬(Thermo Fisher))를 이용하여 마우스 IL-18R α 엑토도메인(19번 내지 329번째 아미노산) 및 IL-18BP(31번 내지 194번째 아미노산)를 분리된 단백질로서 생산하였다. 간단히 말하면, 모든 구성체 서열을 N-말단 H7 신호 펩티드 및 C-말단 AviTagTM 및 헥사히스티딘 태그를 갖는 BacMam 발현 벡터 pEZT_D_Lux 내에 클로닝하였다. Expi293 발현 배지(썬모 피쉬)에서 37℃에서 배양된 Expi293 세포를 제조사의 설명서에 따라 엑스펙트아민(ExpiFectamine) 293 형질 감염 키트(썬모 피쉬)를 이용하여 플라스미드로 형질 감염시켰다. 형질 감염 3일 내지 5일 후에 세포를 수확하였다. 단백질 정제 과정은 인간 단백질에서와 동일하였다.
- [0311] 단백질 비오티닐화를 위해, C-말단 비오티인 수용 펩티드(AviTag)-GLNDIFEAQKIEWHE를 모든 IL-18 수용체 구성체에 융합하였다. 0.1mM 비신(Bicine; pH 8.3) 내의 용해성 BirA 리가아제 효소, 10mM ATP, 10mM 아세트산마그네슘 및 0.5mM 비오티인(시그마(Sigma))을 이용하여 단백질 비오티닐화를 실시하였다. 상술한 바와 같이, SEC650 칼럼 상에서 크기 배제에 의해 단백질을 정제하였다.
- [0312] IL-18의 효모 디스플레이
- [0313] 인간 및 마우스 IL-18 유전자 블록(IDT)을 합성하고, 벡터 pYAL 내에 클로닝하였으며, 사카로마이세스 세레비지애(*Saccharomyces cerevisiae*) 균주 EBY100을 상에 디스플레이하였다. 개개의 IL-18 효모 콜로니를 SDCAA 액체 배지에서 30℃에서 하룻밤 동안 성장시키고, SGCAA 액체 배지에서 20℃에서 1일 동안 유도하였다. 효모 상의 IL-18 디스플레이 수준을 항-cMyc 태그 항체(항-myc-PE; 셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technologies))를 이용한 유세포 분석법으로 확인하였다. 비오티닐화 IL-18R α (IL-18R β 의 유무와는 무관) 또는 비오티닐화 IL-18BP에 의한 수용체 염색을 얼음 상의 0.5% BSA 및 2mM EDTA가 보충된 PBS(PBE)에서 수행하였다. 모든 분석은 소니(Sony) SA3800 유세포 분석기 상에서 수행되었다.
- [0314] 인간 IL-18 라이브러리의 구성 및 선별
- [0315] 첫 번째 인간 디코이-내성 IL-18 라이브러리에 있어서, hIL-18/hIL-18R α /hIL-18R β 복합체(단백질 정보 은행(Protein Data Bank; PDB ID) 코드 3OW4)의 구조를 IL-18/IL-18BP(PDB ID 3F62)의 구조와 정렬함으로써 상동성 위치로부터 hIL-18 내의 14개의 hIL-18R α 및 hIL-18BP 접촉 잔기(표 1)를 확인하였다. 표 2에 나열된 축퇴성

프라이머를 이용한 조립 PCR를 이용하여 이들 잔기를 무작위화한 라이브러리를 구성하였다. 라이브러리는 약 1.96×10^{11} 개의 특이 단백질 서열의 이론적 다양성을 가졌다. pYAL 벡터와 상동성을 갖는 프라이머를 이용하여 PCR 산물을 추가로 증폭하고, 선형화된 pYAL과 함께 EBY100 효모 내로 공-전기천공(co-electroporation)하였다. 얻어진 라이브러리에는 2.5×10^8 개의 형질 전환체가 함유되어 있었다.

[0316] 두 번째 V2.0 인간 디코아-내성 IL-18 라이브러리에 있어서, hIL-18 내의 11개의 hIL-18R α 및 hIL-18BP 접촉 잔기를 선별하여 무작위화하였으며, 3.44×10^9 개의 변이체의 이론적 다양성을 가졌다(도 7a에 도시됨). 축퇴성 프라이머를 이용한 조립 PCR를 이용하여 이들 잔기를 무작위화한 라이브러리를 구성하고, pYAL과 함께 EBY100 효모 내로 공-전기천공하였다. 얻어진 라이브러리는 6×10^8 개의 형질 전환체의 다양성을 가졌다.

표 1

[0317] 제1 인간 IL-18 라이브러리 설계

잔기	코돈	잠재적인 잔기
1Y	YNT	Y, F, S, C, L, P, H, R
L5	NWT	L, F, I, Y, H, N, V, D
8K	MRA	K, R, R, Q
51M	RNS	M, I, T, N, K, S, R, V, A, D, E, G
53K	ARA	K, R
55S	RRW	S, R, G, G, N, K, D, E
59G	RNA	G, E, A, V, I, T, K, R
60M	VDG	M, K, R, L, Q, R, V, E, G
103Q	VAW	Q, K, E, D, N, H
105S	RRW	S, K, R, N, D, E, G, G
110D	VAW	D, E, K, N, Q, H
111N	NAT	N, D, H, Y
153V	RHT	V, A, D, I, T, N
155N	VAW	N, K, D, E, Q, H

표 2

[0318] 제1 인간 IL-18 라이브러리 조립체 프라이머

프라이머	서열(5'→3' 방향)
hIL18Lib1	CATTTTCATTAAAGATGCAGTTACTTCGCTGTTTTTCAATATTTTCTGTTATTGCTAGC(서열번호 1)
hIL18Lib2	AATTACGGATGACCGAAAGTYKGGATTCAWNCCTGCCGAAANRTGCTAAAACGCTAGCAATAACAGAAAATATTGAAAAA(서열번호 2)
hIL18Lib3	ACTTTCGGTCATCCGTAATTGAACGACCAAGTCCTTTTATTGACCAGGG(서열번호 3)
hIL18Lib4	ACTATCCGTCATATCCTCGAATAAGGGACGATTGCCCTGGTCAATAAAAAGGACT(서열번호 4)
hIL18Lib5	CTTATTCGAGGATATGACGGATAGTGATTGCCGTGACAACGCCC(서열번호 5)
hIL18Lib6	ACTGAGATTGTTACCGCHBTNYACGGGGTTGWYYATCTYTATASNYAGAGATGATGAAAATTGTACGAGGGGCGTTGTACGG(서열번호 6)
hIL18Lib7	GGCGGTAACAATCTCAGTTAAGTGCAGAAAAATCTCGACACTTTCTGTGAA(서열번호 7)
hIL18Lib8	GGTTCATTTCTTGAACGAAATGATCTTGTTCACAAGAAAGTGTCGAGATT(서열번호 8)
hIL18Lib9	CATTTCTGTTCAAGGAAATGAACCCGCCGATAATATCAAGGATACAAAATCAGATATTATTT(서열번호 9)
hIL18Lib10	TGATGAGCTCTCGAATTGCATCTTATNWTBGTGTCCAGGCACWYACGWTBGAAGAAAATAATATCTGATTTGTATCCTTGATATTA(서열번호 10)
hIL18Lib11	ATAAGATGCAATTCGAGAGCTCATCATACGAAGGTTACTTTTTAGCCTGCG(서열번호 11)
hIL18Lib12	AATTAACCTTAAACAGGTCGCGCTCCTTCTCGCAGGCTAAAAAGTAACCTT(서열번호 12)
hIL18Lib13	GCGACCTGTTTAAAGTTAATTCTTAAGAAAGAAGATGAGTTGGGGGATCG(서열번호 13)
hIL18Lib14	CCAGAACCACCGTCCTCWTBCTGADYGGTAAACATGATGCTACGATCCCCCAACTCATCTT(서열번호 14)
hIL18Lib15	GAGGACGGTGGTTCTGGATCCGAACAAAAGCTTATCTCGAAGAAGACTTGG(서열번호 15)
hIL18Lib16	CCACCAGATCCACCACCACCAAGTCTTCTTCGAGATAAG(서열번호 16)

[0319] 라이브러리 둘 모두에 있어서, 형질 전환된 효모를 회수하고, 카사미노산 함유 액체 합성 텍스트로오스(SDCAA) 배지에서 30℃에서 확장하였으며, 카사미노산 함유 액체 합성 갈락토오스(SGCAA) 배지에 1:10로 희석함으로써 유도하고, 20℃에서 24시간 동안 배양하였다. 매 라운드마다 적절한 개수의 유도된 효모를 사용하여 각 단계에서의 예상된 범위의 적어도 10배의 라이브러리의 다양성 및 10^8 개 이상의 세포 다양성을 보장하였다. PBE 완충액(0.5% BSA 및 2mM EDTA가 보충된 PBS)을 이용하여 모든 선별 단계를 4℃에서 실시하였다. 1세대 라이브러리에 있어서, 각 라운드의 선별 시약은 표 3에 나열되어 있다. 제1 라운드의 경우, 항-Cy5/AlexaFluor 647 마이크로비드(밀테니(Miltenyi)) 및 LS MACS 칼럼(밀테니)을 이용하여 효모를 역선별하여 비특이적 비드 결합제를 제거하였다. 효모를 1μM의 비오틴일화 hIL-18Rα로 4℃에서 1시간 동안 표지한 후, SA/AlexaFluor 647 마이크로비드 및 LS MACS 칼럼을 이용하여 이를 자기 선별(magnetic selection)함으로써 양성 선별을 수행하였다. 제2 라운드의 경우, 1μM의 비오틴일화 IL-18BP를 이용하여 역선별을 하였으며, 제1 라운드와 동일하게 양성 선별을 하였다. 제3 내지 제5 라운드의 경우, 100nM(제3 및 제4 라운드) 또는 10nM(제5 라운드)의 비오틴일화 IL-18Rα 및 250nM의 예비 형성되고 비오틴-캐핑된 hIL-18BP/SA-PE 사량체와 함께 효모를 배양함으로써 선별을 수행하였다. 경쟁 결합 이후, 효모를 세척하고, SA AlexaFluor 647로 표지하여 IL-18Rα를 검출하였다. AlexaFluor 488-접합 항-cMyc(셀 시그널링 테크놀로지스)에 의한 염색에 의해 디스플레이 수준을 확인하였으며, 소니 SA3800 세포 분류기가 구비된 FACS를 이용하여 (IL-18BP 비결합체 중) 상부 1%의 디스플레이-정규화된 IL-18Rα 결합제를 단리하였다. 각 선별 라운드 이후, 회수된 효모를 SDCAA 배지에서 30℃에서 하룻밤 동안 확장한 후, SGCAA 배지로 1:10로 희석함으로써 24시간 동안 20℃에서 유도하였다.

[0320] V2.0 인간 DR-IL-18 라이브러리를 유사한 방식으로 선별하였으며, 특정 선별 단계는 도 7b에 상세하게 나타나 있다.

[0321] 마우스 IL-18 라이브러리 구성 및 선별

[0322] 구성 및 선별 과정은 인간 IL-18과 유사하지만, 하기와 같이 변경되었다. 라이브러리 구성은 인 실리코(*in-silico*)로 모델링된 마우스 IL-18/수용체 복합체 구조에 의해 알려졌다(Phyer2.0로 예측함). 표 4에 나타나 있는 프라이머를 이용한 무작위화(표 3)를 위해 13개의 위치를 선택하였다. pYAL을 이용한 공-전기천공에 의해 4×10^8 개의 형질 전환체의 라이브러리가 수득되었다. 각 라운드마다 사용된 선별 시약은 표 5에 나열되어 있다.

표 3

[0323] 마우스 IL-18 라이브러리 설계

잔기	코돈	잠재적인 잔기
1N	NWT	F, Y, L, H, I, N, V, D
50M	RNS	M, I, T, N, K, S, R, V, A, D, E, G
51Y	NRN	Y, K, R, D, E
52K	VNS	L, P, H, Q, R, I, M, T, N, K, S, V, A, D, E, G
54S	RRW	S, R, G, G, N, K, D, E
55E	VRN	E, K, N, R, S, R, H
56V	VNV	V, S, P, T, A, K, R
57R	RVW	R, D, E, S, T
58G	RNA	G, E, A, V, I, T, K, R
59L	VDR	L, K, R, Q, R, V, E, G
104R	NDH	R, D, E, N, Y, F, I, L, V
109N	NAT	N, D, H, Y
151L	VHY	L, V, A, D, I, T, N

표 4

[0324] 마우스 IL-18 라이브러리 조립체 프라이머

프라이머	서열(5'→3' 방향)
mIL181ib1	CATTTTCATTAAGATGCAGTTACTTCGCTGTTTTCAATATTTCTGTTATTGCTAGCGTTT(서열번호 17)
mIL181ib2	TTGTACAGTGAAGTCGGCCAAAANTGCTAAAACGCTAGCAATAACAGAAAATAT(서열번호 18)

mIL181ib3	GCCGACTTCACTGTACAACCGCAGTAATACGGAATATAAATGACCAAGTTCTCTCGTT(서열번호 19)
mIL181ib4	TTGATCAATATCAGTCATATCCTCGAACACAGGCTGTCTTTGTCAACGAAGAGAAGTTGGTCATT(서열번호 20)
mIL181ib5	GTGTTTCGAGGATATGACTGATATTGATCAAAGTGCCAGTGAACCCAGACCAGA(서열번호 21)
mIL181ib6	TCACAGAGAGGGTCACAGCYHBTNYWBVBNBYWYGYTCSBNBNSNYGTATATTATCAGTCTGGTCTGGGGTTCAC(서열번호 22)
mIL181ib7	GCTGTGACCCTCTCTGTGAAGGATAGTAAATGTCTACCCTCTCTGTGAAGAACAAGA(서열번호 23)
mIL181ib8	GTATATCATCAATATTTTCAGGTGGATCCATTTCCTCAAAGGAAATGATCTTGTCTTACAGGAGAGGG(서열번호 24)
mIL181ib9	AATGGATCCACCTGAAAATATTGATGATATACAAAGTGATCTCATATTCTTTCAGAAANDHGTTCAGGACACNATAAGATGGAGTTGAATCTTCACT(서열번호 25)
mIL181ib10	CCTTTTGGCAAGCAAGAAAGTGTCTTCATACAGTGAAGATTCAAACCTCCATCTTAT(서열번호 26)
mIL181ib11	CTTCTTGCTTGCCAAAAGGAAGATGATGCTTCAAACCTATTCTGAAAAAAGGATGA(서열번호 27)
mIL181ib12	CCACCACTTTGATGTAAGTTAGTRDBAGTGAACATTACAGATTTATCCCATTTTCATCTTTTTCAGAATGAG(서열번호 28)
mIL181ib13	ACTAATTACATCAAAGTGGTGGTTCTGGATCCGAACAAAAGCTTATCTCCGAAGAAGA(서열번호 29)

표 5

[0325]

라이브러리 선별 시약의 요약

	인간 IL-18 라이브러리 선별		마우스 IL-18 라이브러리 선	
	역선별	양성 선별	역선별	양성 선별
제1 라운드	SA-비드 단독	1 μ M hIL-18R α -SA-비드	-----	1,000nM IL-18R α -SA-비드
제2 라운드	1 μ M IL-18BP	1 μ M IL-18R α -SA-비드	-----	1 μ M IL-18R α
제3 라운드	1 μ M IL-18BP	100nM hIL-18R α	1 μ M IL-18BP	1 μ M IL-18R α
제4 라운드	1 μ M IL-18BP	10nM hIL-18R α	1 μ M IL-18BP	100nM IL-18R α
제5 라운드	250nM IL-18BP 사랑체	10nM hIL-18R α	1 μ M IL-18BP	10nM IL-18R α
제6 라운드	-----	-----	250nM IL-18BP 사랑체	200nM IL-18R α

[0326]

표면 플라스몬 공명

[0327]

비아코어(Biacore) T100을 이용하여 실험을 실시하였으며, 이는 25℃에서 수행되었다. 비오틴일화 IL-18R α 또는 IL-18BP를 비아코어 비오틴 포획 칩(시리즈 S CAP 센서칩, 지이헬스케어) 상에 고정하여 약 50 RU(IL-18R α) 또는 약 10 RU(IL-18BP)의 R_{max} 를 획득하였다. HEPES 완충 식염수-P+ 완충액(10mM HEPES pH 7.4, 150mM NaCl, 0.005% 계면활성제 P20)에서 IL-18 변이체를 연속 희석함으로써 측정을 실시하였다. 재생 완충액(3/4(v/v)의 8M 구아니딘 염산염 및 1/4(v/v)의 1M 수산화나트륨)을 60초 동안 3회 주사함으로써 표면을 재생하였다. 다중 채널에서 동시에 실험을 수행하여 관찰력을 높였다. 1:1 랭뮤어 결합 모델이 구비된 비아코어 T100 평가 소프트웨어 버전 2.0을 이용하여 모든 데이터를 분석하였다.

[0328]

세포주

[0329]

100 μ g/ml의 노르모신(normocin), 30 μ g/ml의 블라스티시딘(Blasticidin), 180 μ g/ml의 제오신(Zeocin) 및 200 μ g/ml 하이그로마이신(Hygromycin)이 보충된 완전 배지(10% 열 불활성화 FBS, 2mM L-글루타민, 50U/ml의 페니실린 및 50 μ g/ml의 스트렙토마이신을 함유한 DMEM)에서 HEK-블루 IL-18 센서 세포(인비보젠(InvivoGen))를 유지하였다. 앞서 기술한 바와 같이 YUMMER1.7 흑색종 세포를 배양하고 제조하였다(문헌[Wang *et al.*, 2017, Pigment Cell Melanoma Res., 30(4): 428~435]).

[0330]

HEK-블루 사이토카인 활성 검증

[0331]

사이토카인 활성을 측정하기 위해, 편평 바닥 96-웰 플레이트의 웰 당 50,000개의 HEK-블루 IL-18 센서 세포를 완전 배지 총 부피 200 μ l에서 연속적으로 감소하는 농도로 제조한 인간 IL-18과 함께 배양하였다. 37℃ 및 5% CO₂에서 20시간 내지 24시간 배양 후, 30 μ l의 세포 배양 상층액을 170 μ l의 QUANTI-블루 검출 배지(인비보젠)와

혼합하고, 분홍색에서 청색으로의 색 변화가 검출 가능할 때(0.5시간 내지 4시간)까지 37℃ 및 5% CO₂에서 배양하였다. 655nm 파장에서 분광 광도계를 이용하여 알칼리 포스파타아제의 수준을 정량화하였다. 검정에서 사이토카인 각각에 대한 상대적 흡광도 값(655nm에서 측정된 최대 흡광도 값의 비율(%))을 계산함으로써 사이토카인 활성을 측정하였다.

[0332] IL-18BP 차단 실험을 위해, 고정 농도의 재조합 인간 IL-18을 4℃에서 1시간 동안 연속적으로 감소하는 농도에서 재조합 인간 IL-18BP와 함께 예비 배양하였다. 그 후, HEK-블루 IL-18 센서 세포에 단백질 혼합물을 첨가하고, 상술한 바와 같이 검정을 실시하였다.

[0333] 마우스

[0334] 잭슨 래버로토리(Jackson Laboratory)로부터의 C57BL/6 야생형 마우스(6주 내지 9주령)를 생체 내 마우스 실험용으로 사용하였다. 실험군은 체중, 성별 및 나이에 따라 분류하였다. 모든 동물 실험은 예일대 동물 보호 및 사용 연구 위원회(Yale Institutional Animal Care and Use Committee)의 승인 하에 수행하였다.

[0335] 생체 내 약력학적 및 약물 동태학 연구

[0336] 마우스(그룹 당 n = 9)는 매일 1mg/kg의 재조합 IL-18(WT 또는 변이체 mCS2) 또는 비히클 대조군으로서의 PBS로 복막 내(i.p.) 주사를 맞았다. 실험 1일, 4일 및 7일째, 그룹 당 3마리의 마우스를 심장 천자(cardiac puncture)를 통한 혈액 채집을 위해 주사 5시간 후에 희생시키고, 혈장 또는 백혈구에 대한 후속적인 분석(마우스 IL-18BP ELISA, 마우스 사이토카인 분석용 루미넥스 기반 복합 면역 검정 및 유세포 분석법을 통한 면역 표현형 검사)을 수행하였다. 7일 동안의 실험 동안에 설치류 체온계 BIO-TK8851(바이오셉(BioSeb)) 및 RET 3 마우스 직장용 프로브(브레인트리 사이언티픽 인코포레이티드(BrainTree Scientific Inc.))를 이용하여 체온을 매일 모니터링하였다. 체중을 매일 모니터링하였다.

[0337] 전혈 유래 혈장 준비

[0338] 제조사의 설명서에 따라 EDTA로 코팅된 마이크로테이너 혈장 분리 튜브(Microtainer Plasma Separator Tube; BD)를 이용하여 전혈로부터 혈장을 준비하였다. 혈장 시료를 -20℃에서 1회 냉동시킨 후, 분석용 검정을 위해 사용하였다.

[0339] IFN- γ 및 IL-18BP ELISA

[0340] 세포 배양 상층액 내의 인간 IFN- γ 수준을 측정하기 위해, 제조사의 설명서에 따라 민감도가 4 pg/ml이고 검출 범위가 7.8pg/ml 내지 500pg/ml인 인간 IFN- γ ELISA MAX 디럭스 세트(Deluxe Set; 바이오레전드(BioLegend))를 이용하였다. 세포 배양 상층액 내의 인간 IL-18BP를 정량화하기 위해 민감도가 7.52pg/ml이고 검출 범위가 26.6pg/ml 내지 1,700pg/ml인 콰нти카인(Quantikine) 인간 IL-18BP 면역 검정(R&D 시스템즈(R&D Systems))를 이용하였다. 민감도가 0.156ng/ml이고 검출 범위가 0.156ng/ml 내지 10ng/ml인 마우스 IL-18BP ELISA 키트(R&D 시스템즈)를 이용하여 혈장 내 마우스 IL-18BP 수준을 정량화하였다. 시료 준비를 비롯한 모든 검정은 제조사의 설명서에 따라 실시되었다.

[0341] 마우스 사이토카인 분석을 위한 루미넥스 기반 다중 면역 검정

[0342] 혈장 내 다양한 마우스 사이토카인 수준(IFN- γ 및 IL-12를 포함함)을 정량화하기 위해, Bio-Plex 200 시스템(바이오레드)을 이용하여 루미넥스 기반 Bio-Plex Pro 다중 면역 검정(바이오레드)을 수행하였다. 제조사의 설명서에 따라 DMEM에서 재구성된 Bio-Plex Pro 마우스 사이토카인 표준 23-Plex(그룹 1)를 이용하여 관심 있는 사이토카인을 분석하였다.

[0343] 유세포 분석법을 통한 면역 표현형 검사

[0344] 백혈구 분석을 위해, 50 μ l의 헤파린 용액이 추가로 담겨 있는 EDTA로 코팅된 마이크로테이너 혈장 분리 튜브(BD)에 100 μ l의 전혈을 채집하고, 수회 뒤집으면서 혼합하였다. ACK 용해 완충액(VWR)을 첨가하고 실온에서 3분 내지 5분 동안 배양함으로써 적혈구 용해(lysis)를 실시하였다. MACS 완충액(PBS 중의 2mM EDTA, 2% FBS)을 첨가한 후, 원심분리(5분, 400 $\times$ g, 4℃) 및 상층액의 흡입을 통해 백혈구를 채집하였다. 백혈구를 차가운 MACS 완충액으로 1회 세척하고, 상술한 바와 같이 다시 채집하였다. 세포 펠렛을 10%(v/v)의 래트 혈청(스텝셀 테크놀로지스 인코포레이티드(STEMCELL Technologies Inc.)) 및 특정 형광 표지 항체를 함유하는 200 μ l의 MACS 완충액에 재현탁하여 후속적인 유세포 분석을 위한 염색을 실시하였다. 하기 항체, 즉 α CD4-AF700(바이오레전드), α CD8-APC(바이오레전드), B220-APC-Cy7(바이오레전드), CD11b-PB(바이오레전드),

NK1.1-PE(바이오레전드), NKp46-PE(바이오레전드) 및 CD69-FITC(바이오레전드)를 이용하여 4℃에서 30분 동안 염색을 실시하였다. 그 이후, 앞서 기술한 바와 같이 백혈구를 MACS 완충액으로 2회 세척하였다. 최종적으로, 세포를 100 μ l의 MACS 완충액에 재현탁하고, 유세포 분석기(소니 SA3800)를 이용하여 시료를 획득하였다. 10 μ l의 분취량(aliquot)을 취해 인비트로젠 카운테스 II(Invitrogen Countess II) 자동화 세포 계수기(써모 피쉬 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific))를 이용하여 세포 계수를 실시하였다. 데이터 분석을 위해 FlowJo v10.3 소프트웨어를 사용하였으며, 전방 및 측방 산란을 이용하여 세포를 백혈구 및 단일 이벤트로 게이팅(gating)하였다.

[0345] 종양 치료 실험

[0346] 0.5 $\times$ 10⁶ 개의 YUMMER1.7 세포를 C57BL/6J 마우스에 피하 주입하였다. 주입 7일 후, 종양이 대략 50mg가 되었을 때 치료를 시작하였다. 마우스를 1) 비히클(식염수), 2) 항-PD1(랫트 클론 RMP1-14; 미국 뉴햄프셔주 웨스트 레마논 소재의 바이오엑셀(Bio X Cell)), 3) 야생형 IL-18, 4) mCS2, 5) 야생형 IL-18 + 항-PD-1 및 6) CS2 IL-18 + 항-PD1을 포함하는 치료 집단(treatment cohort)으로 분류하였다. 항-PD-1, 야생형 IL-18 및 mCS2 IL-18을 복강 내 주사를 통해 매주 2회 각각 8mg/kg, 0.32mg/kg 및 0.32mg/kg의 양으로 투여하였다. 마우스를 모니터링하여 임상적 독성의 징후를 확인하였으며, 캘리퍼스 측정치(caliper measurement)를 이용하여 매주 2회 종양 성장을 추적하였다. 종양 직경이 1.5cm의 최대 치수에 도달했거나 이를 초과했을 때 마우스를 안락사시켰으며, 이를 생존 분석을 위한 종료점으로 간주하였다.

[0347] B2m-결핍 YUMMER1.7 연구를 약간 변경하여 유사한 방식으로 수행하였다. 종양이 모체 군주보다 느리게 성장할 때 1.0 $\times$ 10⁶ 개의 세포를 생착시켰다. 식염수, 항-PD1 및 항-CTLA4 및 mCS2로 구성된 처리는 상기 연구에서와 동일한 일정 및 투여량으로 제공되었다.

[0348] 이제, 상기 실험 결과가 기술된다.

[0349] 암 면역 요법용 표적으로서의 IL-18

[0350] 면역 치료적 간섭을 위한 잠재적인 신호전달 노드(signaling node)를 확인하기 위해, 종양 침윤성 림프구로부터 단세포 RNAseq 데이터를 분석하여 사이토카인 경로 구성성분의 발현을 확인하였다(문헌[Singer *et al.*, 2016, Cell, 166: 1500-1511, e1509]). 도 1a에서 알 수 있는 바와 같이, IL-18 그 자체뿐만 아니라 IL-18??IL-18R α (즉, IL-18R1) 및 IL-18R β (즉, IL-18RAP)에 대한 수용체 소단위는 활성화 및 기능 장애성 림프구 프로그램 둘 모두에서 상향 조절되었다. 면역학적 유전체(Immunological Genome; ImmGen) 데이터베이스에 대한 추가적인 분석에 따르면 IL-18 수용체 소단위 둘 모두의 발현은 만성 항원 노출 이후 PD-1, Tim3, Lag3 및 TIGIT를 비롯한 CD4 및 CD8 세포 내에서의 T 세포 "소진" 마커의 발현과 관련이 있는 것으로 나타났다(도 1b). 이들 발현 특징에 따르면 면역 치료 패러다임으로서 종양 내의 활성화된 T 세포 및 기능 장애성/소진형 T 세포를 선택적으로 자극하기 위해 IL-18 경로가 사용될 수 있는 것으로 제안되고 있다.

[0351] IL-18은 T 세포 및 NK 세포에 의한 인터페론 감마(IFN- γ)의 방출을 강력하게 자극하는 이의 능력으로 인해 초기에 "인터페론-감마 유도성 인자"(IGIF)로서 지칭된 Th1 사이토카인이다. IL-18의 피드백 억제는 수용체와 결합하여 이를 활성화하는 IL-18의 능력을 입체적으로 억제하는 IL-18에 대한 고친화도의 분비형 디코이 수용체인 IL-18BP의 IFN- γ -주도 유도에 의해 달성된다(도 2a). 임의의 특정 이론과 결부되기를 원하지 않지만, 이러한 기작은 IFN- γ 에 의한 PD-L1의 유도를 생각나게 하며, 이는 IL-18BP가 "용해성 면역 관문"으로서 작용할 수 있다는 것을 암시한다. 이러한 가설과 일치하게도, IL-18BP는 TCGA 및 온코마인 데이터베이스에서 몇몇 유형의 암, 무엇보다도 특히 유방암, 위암 및 뇌암에서 상향 조절되는 것으로 밝혀졌다(도 2b). 또한, IL-18BP 발현은 종양(위암 및 유방암 각각에서 r은 0.65 및 0.78임; 도 2c)에서의 중요한 면역 관문 PD-1의 발현과 밀접한 관련이 있으며, 이는 IL-18BP가 또한 종양 면역 회피 및 림프구 소진에 기여할 수 있다는 것을 암시한다.

[0352] 제조한 IL-18은 다수의 임상 시험에서 암 환자에게 투여되고 있다. 이는 2mg/kg의 높은 투여량에서도 내성이 좋은 것으로 밝혀졌으며, 강력한 약리학 출력에는 활성화된 CD69+ 자연 살해(NK) 세포의 확장 및 혈청 IFN- γ 수준의 상당한 증가가 포함된다. 그러나, 흑색종 환자에 대한 제2 단계 시험은 효능 부족으로 인해 중단되었다. 이들 임상 시험에서 보고된 약리학 결과에 대한 검토에 따르면 rIL-18의 유효성은 반복 투여와 함께 감소하였으며, 말초 NK 세포 활성화/확장 및 사이토카인 방출(IFN- γ 및 GM-CSF를 포함함)에 대해 속성내성(tachyphylaxis)을 보이는 것으로 나타나 있다. rIL-18 유효성의 감소는 IL-18BP의 혈청 수준의 상당한 증가(전처리 수준보다 두 자릿수 더 많으며, 종종 100ng/ml를 초과함)와 일치한다. 임의의 특정 이론과 결부되기를 원하지 않지만, IL-18BP는 rIL-18 요법의 유효성을 제한하고, IL-18BP 억제에 영향을 받지 않는 IL-18 변이체는

효과적인 종양 면역 요법일 수 있다는 가설이 제기되었다. 게다가, IL-18BP의 억제제는 종양 면역 요법에 효과적일 가능성이 있다.

[0353] IL-18BP 억제에 내성이 있는 IL-18 변이체(인간 DR-IL-18 변이체)의 조작

[0354] IL-18R α /IL-18R β 를 통해 신호전달을 할 수 있지만 IL-18BP에 의한 억제에 영향을 받지 않는 IL-18의 변이체를 획득하기 위해, 효모 표면 디스플레이에 의한 유도 진화를 이용하였다. 인간 IL-18:IL-18R α :IL-18R β 의 3원 신호전달 복합체(PDB = 3OW4)의 구조를 먼저 분석하고, 신호전달 복합체와 공통 계면을 갖는 IL-18의 잔기 및 IL-18BP의 잔기를 확인하였다(도 3a). hIL-18:hIL-18BP의 구조가 확인되지 않았기 때문에 IL-18과 IL-18BP의 바이러스(엑트로멜리아 바이러스(ectromelia virus)) 오솔로그 사이의 관련 복합체를 이용하였다(PDB = 3F62). 축퇴성 올리고뉴클레오타이드 프라이머 및 조립 PCR을 이용하여 이러한 세트의 잔기를 특정 세트의 대체 잔기로 무작위화한 조합 라이브러리(표 1 참조)를 생성하였다. 이러한 라이브러리를 N-말단 효모 디스플레이 벡터 pYAL과 함께 효모 내로 전기천공하여 2.5×10^8 개의 형질 전환체를 갖는 라이브러리를 획득하였다. 이러한 라이브러리를 이용함으로써, 도 3b에 요약된 바와 같이, 재조합 hIL-18R α 에 의한 자성 및 형광 세포 분류(FACS) 및 hIL-18BP에 의한 역선별을 이용하여 연속적인 선별 라운드를 수행함으로써 유도 진화를 실시하였다. 5회 선별 라운드 후, 절대 다수의 라이브러리 클론은 WT hIL-18과 비교하여 hIL-18BP 및 hIL-18R α 에 대한 이들의 상대적 선호도를 완전히 바꾸었다(도 3c). 이들 클론을 "DR-hIL-18" 변이체로서 명명하였으며, 여기서 "DR"은 "디코이-내성"을 나타낸다.

[0355] 제5 라운드 이후 풀(pool)로부터의 96개의 클론에 대한 서열 분석에 따르면 21개의 특이 서열이 나타났으며, 이들을 분석하여 4개의 공통 서열, 즉 hCS1 내지 hCS4를 생성하였다(도 4). hIL-18R α 및 hIL-18BP에 대한 이들 변이체의 결합 친화도를 추정하기 위해, 효모-디스플레이된 사이토카인 변이체 및 유세포 분석법을 이용하여 hIL-18R α 및 IL-18BP 결합에 대한 결합 등온선을 확립하였다. 도 5a에서 알 수 있는 바와 같이, DR-hIL-18 변이체는 WT IL-18에 상응하는 친화도로 hIL-18R α 와 결합하였지만, hIL-18BP에 대해 상당히 약화된 결합을 나타냈으며, 이때 겉보기 결합 EC₅₀ 값은 1 μ M보다 상당히 낮았다. DR-IL-18 변이체의 수용체 결합 활성을 추가로 특성분석하기 위해, 사이토카인을 재조합에 의해 발현시켰으며, IL-18R α 및 IL-18BP에 대한 표면 플라스몬 공명을 실시하였다(대표적인 추적선(trace)에 대해서는 도 5b 참조). 이들 결과는 표 6 및 표 7에 요약되어 있으며, 상기 결과에 따르면 DR-hIL-18 변이체는 IL-18R α 와 비교하여 IL-18BP에 대해 상당히 감소된 선호도(몇 자릿수 정도 감소된 선호도)를 갖는 것으로 증명된다.

표 6

[0356] 효소 상의 결합 등온선을 이용한 인간 IL-18 변이체의 IL-18R α 및 IL-18BP 결합 친화도

IL-18 변이체	IL-18R α 의 K _D (M)	IL-18BP의 K _D (M)	K _D 비율 (IL-18BP/IL-18R α)	해리 상수 비율 (WT IL-18로 정규화됨)
hIL-18 WT	2.40E-08	7.08E-09	2.95E-01	1
hA8	5.77E-08	NBD	3.47E+02 초과	1.17E+03 초과
hH3	8.38E-08	NBD	2.39E+02 초과	8.09E+02 초과
hB9	1.27E-07	NBD	1.57E+02 초과	5.34E+02 초과
hCS1	6.44E-08	1.93E-05	3.00E+02	1.02E+03
hCS2	9.15E-08	NBD	2.19E+02 초과	7.41E+02 초과
hCS3	1.13E-07	1.16E-05	1.03E+02	3.48E+02
hCS4	1.60E-07	NBD	1.25E+02 초과	4.24E+02 초과
6-31	4.1E-08	NBD	4.9E+02	7.2E+03 초과
6-20	N.D.	3.4E-07	-----	-----
6-12	1.7E-08	NBD	1.2E+03	1.7E+04 초과
6-27	4.2E-08	NBD	4.8E+02	7.0E+03 초과
6-29	3.7E-08	NBD	5.4E+02	8.0E+03 초과
NBD: 검출된 결합 없음(20 μ M은 비율 계산을 위해 사용됨)				
-----: 값을 측정 불가				

표 7

[0357]

SPR을 이용한 인간 IL-18 변이체의 IL-18R α 및 IL-18BP 결합 친화도

IL-18 변이체	IL-18R α의 K_D (M)	IL-18BP의 K_D (M)	K_D 비율 (IL-18BP/IL-18R α)	해리 상수 비율 (WT IL-18로 정규화됨)
hIL-18 WT	2.93E-09	1.90E-12	6.48E-04	1
hA8	-----	-----	-----	-----
hH3	-----	-----	-----	-----
hB9	-----	-----	-----	-----
hCS1	8.05E-09	1.94E-08	2.41E+00	3.72E+03
hCS2	1.31E-08	-----	-----	-----
hCS3	8.18E-09	1.86E-08	2.27E+00	3.50E+03
hCS4	4.38E-09	1.83E-07	4.18E+01	6.45E+04
-----: 값을 측정 불가				

[0358]

인간 DR-IL-18 변이체의 기능성 특성분석

[0359]

김 등의 이전 보고(문헌[Kim *et al.*, 2001, Proc Natl Acad Sci U S A, 98(6): 3304-9])에 따르면 활성이 향상되고 IL-18BP에 의한 억제에 감소한 것으로 알려진 3개의 hIL-18 변이체, 즉 E42A, K89A 및 E42A/K89A가 기술되어 있다. 이들 사이토카인 변이체는 효모 상에서 디스플레이되었으며, IL-18BP에 의한 IL-18R α 결합의 억제를 유세포 분석법에 의해 평가하였다. 도 6a에서 알 수 있는 바와 같이, DR-hIL-18 변이체가 hIL-18BP에 의한 hIL-18R α 결합의 억제에 영향을 받지 않는 반면, 김 등의 변이체는 WT hIL-18과 비교하여 대략 동등한 hIL-18BP 중화를 나타냈다. 이들 결과에 따르면 DR-hIL-18 변이체는 IL-18BP에 의존적인 반면, 김 등의 변이체는 WT hIL-18과 유사하게 IL-18BP 억제에 매우 민감한 것으로 나타나 있다.

[0360]

세포의 맥락에서 DR-hIL-18이 IL-18 수용체를 통한 생산적 신호전달을 초래할 수 있다는 것을 확인하기 위해, HEK-블루 IL-18 리포터 세포주를 이용하여 농도-반응 실험을 실시하였다. 이러한 시스템에서, IL-18R 신호전달은 NFκB/AP1 프로모터의 하류에 있는 분비된 알칼리 포스파타아제(SEAP)의 발현에 의해 리드아웃(read-out)된다. IL-18BP가 존재하지 않는 경우, DR-hIL-18 변이체는 WT hIL-18에 상응하는 신호전달 EC₅₀ 값을 나타낸다. 그러나, DR-hIL-18 변이체는 사실상 hIL-18BP에 의해 어떠한 억제도 나타내지 않았으며, 1 nM의 IL-18BP에서 어떠한 검출 가능한 억제도 없었다(도 6b). 종합하면, 이들 연구에 따르면 DR-hIL-18 변이체는 생물학적으로 활성이고, 세포 신호전달 맥락에서 IL-18BP 중화에 영향을 받지 않는 것으로 증명된다.

[0361]

IL-18BP 억제에 내성이 있는 2세대 인간 IL-18 변이체(인간 v2.0 DR-IL-18 변이체)의 조작 및 특성분석

[0362]

부가적이고 잠재적으로 향상된 인간 DR-IL-18 변이체를 수득하기 위해 11개의 위치에서 무작위화된 두 번째 인간 IL-18 라이브러리(도 7a)를 설계하고, 상술한 바와 같이 효모를 형질 전환하였다. 얻어진 6×10^8 개의 형질 전환체의 라이브러리를 도 7b에 서술된 바와 같이 선별하였으며, 이들은 연속적인 선별 단계에 의해 IL-18BP와 비교하여 IL-18R α에 대해 강력한 선호도를 나타냈다(도 7c). 제5 및 제6 선별 라운드 이후에 17개의 특이 서열을 회수하였다(도 8). (도 9a) 6-12, 6-27, 6-29 및 6-31 클론은 비오틴일화 IL18R α에 의한 효모-결합 등온선에 의해 측정할 때 WT IL-18과 비교하여 IL18R α에 대해 동등하거나 다소 강한 결합을 나타냈다. (도 9b) 그러나 이들 클론은 IL-18BP에 대해 어떠한 주목할 만한 결합도 나타내지 않았다. (도 9c) 효모-디스플레이된 클론에 다양한 범위의 온도를 인가함으로써 열적 안정성을 측정하면, 이들 클론은 WT IL-18에 비해 7°C 내지 13°C 정도 더 열에 안정한 것으로 나타났다. 이들 결과는 도 9d에 요약되어 있다.

[0363]

IL-18BP 억제에 내성이 있는 IL-18 변이체(쥐 DR-IL-18 변이체)의 조작

[0364]

IL-18R α에 대한 IL-18의 인간 및 마우스 종간 교차 반응성이 약하기 때문에 마우스에서 연구용으로 사용될 수 있는 DR-IL-18 변이체의 쥐 등가물을 생성하였다. 상기 hIL-18에 대한 접근법과 유사하게, mIL-18R α/mIL-18BP 접촉 잔기의 유사한 세트를 무작위화한 mIL-18 변이체의 조합 라이브러리(표 3)를 생성하여, 4×10^8 개의 형질 전환체의 라이브러리를 만들었다. 인간 IL-18 라이브러리를 이용하여 실시한 방법과 유사하게 이러한 라이브러리에 대해서도 유도 진화를 실시하였으며; 선별 전략은 도 10a에 요약되어 있다. 6회의 선별 라운드를 완료한 후, 잔류 클론은 mIL-18BP보다 mIL-18R α에 대해 거의 완벽한 선호도를 나타냈다(도 10b). 96개의 클론에 대한 분석에 따르면 11개의 특이 서열이 나타났으며, 이들 서열로부터 2개의 공통 서열인 mCS1 및 mCS2를 유추하였다(도 10c). 효모 결합 등온선 및 표면 플라즈몬 공명 실험에 따르면 이들 DR-IL-18 클론은 심지어 본원에 기술된

인간 IL-18 변이체보다 IL-18BP에 대해 높은 의존성을 나타냈으며, mIL-18BP의 결합 KD는 1 μ M보다 훨씬 높았으며, mIL-18R α 결합은 WT mIL-18과 대략 유사하게 유지되는 것으로 확인되었다(도 11a, 도 11b, 표 8 및 표 9).

표 8

[0365] 효소 상의 결합 등온선을 이용한 마우스 IL-18 변이체의 IL-18R α 및 IL-18BP 결합 친화도

IL-18 변이체	IL-18R α 의 K_D (M)	IL-18BP의 K_D (M)	K_D 비율 (IL-18BP/IL-18R α)	해리 상수 비율 (WT IL-18로 정규화됨)
mIL-18 WT	1.13E-08	2.13E-09	1.88E-01	1
mA7	1.35E-08	NBD	7.41E+02 초과	3.93E+03 초과
mB1	1.79E-08	NBD	5.59E+02 초과	2.96E+03 초과
mE8	4.20E-08	NBD	2.38E+02 초과	1.26E+03 초과
mC1	4.30E-08	NBD	2.33E+02 초과	1.23E+03 초과
mCS1	1.07E-08	NBD	9.35E+02 초과	4.96E+03 초과
mCS2	1.13E-08	NBD	8.85E+02 초과	4.69E+03 초과

NBD: 검출된 결합 없음(10 μ M은 비율 계산을 위해 사용됨)

표 9

[0366] SPR을 이용한 마우스 IL-18 변이체의 IL-18R α 및 IL-18BP 결합 친화도

IL-18 변이체	IL-18R α 의 K_D (M)	IL-18BP의 K_D (M)	K_D 비율 (IL-18BP/IL-18R α)	해리 상수 비율 (WT IL-18로 정규화됨)
mIL-18 WT	6.00E-10	1.10E-12	1.83E-03	1
mA7	2.20E-10	1.39E-05	6.32E+04	3.45E+07
mB1	7.00E-10	1.47E-05	2.10E+04	1.15E+07
mE8	1.69E-09	NBD	1.78E+04 초과	9.68E+06 초과
mC1	1.09E-09	2.87E-05	2.63E+04	1.44E+07
mCS1	5.40E-10	3.80E-06	7.04E+03	3.84E+06
mCS2	7.90E-11	1.05E-05	1.33E+05	7.25E+07

NBD: 검출된 결합 없음(30 μ M은 비율 계산을 위해 사용됨)

[0367] DR-IL-18 변이체에 대한 생체 내 약력학적 연구

[0368] DR-IL-18 변이체의 투여의 생물학적 효과를 생체 내에서 평가하기 위해, WT mIL-18을 mCS2와 비교하는 약력학 연구를 마우스에서 실시하였다. 첫 번째 연구에서, 비히클(PBS), mIL-18(1mg/kg/일) 또는 mCS2(1mg/kg/일)를 총 7회 주사하여 마우스를 처리하였다(도 12a). 유세포 분석법을 이용한 말초 혈액 표현형의 분석에 따르면 WT mIL-18 및 mCS2 둘 모두는 비히클 처리와 비교하여 말초 NK 세포의 개수를 10배 초과 및 말초 단핵구의 계수를 5배 초과로 증가시켰으며; CD4 및 CD8 세포의 총 계수는 크게 영향을 받지 않았다(도 12b). CD69 유도에 의한 세포 활성화 상태의 검토에 따르면 mIL-18 또는 비히클 처리와 비교하여 mCS2 처리에 의해 CD4 및 CD8 세포 상의 CD69 수준이 상당히 증가하였으며; 각각 CD4 및 CD8 부분 집합에 대해 30% 초과 및 50% 초과 of 긍정성(positivity)에 도달한 것으로 나타났다(도 12c). mIL-18 및 mCS2 둘 모두가 3일째 날에 20% 초과 of 긍정성까지 말초 NK 세포 상의 CD69 발현을 자극하는 동안에, 6일째 날에 mIL-18의 경우에 CD69 수준이 무의미한 수준까지 감소하였지만, mCS2 처리로 인해 유의하게 증가된 상태로 유지되었다(도 12c). 또한, 다중화 루미넥스 패널을 이용하여 말초 사이토카인 수준을 측정하였다. 도 12d에서 알 수 있는 바와 같이, mIL-18이 고원의 사이토카인 수준 또는 후속적인 투여에 의한 유도된 사이토카인 수준의 감소와 함께 속성내성을 나타냄에 따라 mIL-18 및 mCS2 둘 모두는 비히클 처리와 비교하여 혈청 IFN- γ , MIP1b 및 G-CSF를 증가시켰지만, mCS2는 이들 사이토카인 각각에 대해 6일째 날에 mIL-18보다 훨씬 높은 수준을 달성하였다.

[0369] 체지방 조성에 미치는 mCS2의 효과

[0370] 체지방 조성에 미치는 DR-IL-18 변이체의 효과를 평가하기 위해, 본 발명자들은 3일마다 C57BL/6 마우스에 대한 복강 내 주사에 의해 WT IL-18을 1mg/kg으로 투여하거나, mCS2를 0.01mg/kg, 0.1mg/kg 또는 1mg/kg으로 투여하

였다. 에코 MRI(EchoMRI)에 의해 체지방 및 체지방량 조성을 모니터링하였다. 시험된 mCS2 투여량(1mg/kg, 0.1 mg/kg 및 0.01mg/kg) 모두에서는 12일째 정도에 체지방의 전체 비율(%)에서의 현저한 감소가 야기된 반면, 비히클- 및 mIL-18-처리 마우스는 총 체지방 조성에서의 유의한 변화를 보이지 않았다(도 13의 상부). 구체적으로, mCS2-처리 마우스는 실험 동안에 총 지방량의 감소된 수준 또는 안정된 수준 중 하나를 갖지만(도 13의 하부 좌측), 실질적으로는 이들의 총 체지방량을 증가시켰다(도 13의 하부 우측). 이들 결과에 따르면 본원에 개시된 mCS2 및 기타 변이체는 치료적으로 (예를 들어, 비만, 당뇨병 및/또는 대사성 증후군 치료용) 체지방 조성을 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0371] DR-IL-18 변이체의 항종양 효능

[0372] 이식 가능한 동계(syngenic) YUMMER1.7 악성 흑색종 종양 모델을 이용하여 DR-IL-18(mCS2)의 항종양 효능을 평가하였다. 항-PD1 항체(8mg/kg/q3d)의 병용 투여의 유무와 무관하게 YUMMER1.7 종양을 갖는 마우스에 WT mIL-18 및 mCS2를 2주에 1회 0.32mg/kg의 투여량으로 투여하였다. 마우스 및 인간에서의 이의 사용에 대한 이전 보고와 일치하게도, WT IL-18은 비히클(식염수)과 비교하여 종양 성장 또는 생존에 영향을 미치지 않았으며, 병용 투여되는 경우에 항-PD1 항체의 효능만을 미미하게 개선시켰다. 그러나, mCS2에 의해 단일 요법으로서 처리된 마우스의 27%가 치유되었고, 추가의 27%에서 부분적인 반응이 나타났으며, 이러한 효과는 항-PD1 치료에 상응하는 것이다. 항-PD1 항체와 mCS2의 조합에 의해 처리된 마우스의 80%가 치유되었다.(도 14a 및 도 14b).

[0373] YUMMER1.7 종양에 미치는 DR-IL-18의 작용 기작을 확립하기 위해, CD8, CD4, NK1.1 및 인터페론-감마에 대한 항체를 이용하여 세포 고갈 연구를 수행하였다. 도 15a 및 도 15b에서 알 수 있는 바와 같이, CD8 세포의 고갈 또는 인터페론-감마의 중화에 의해 DR-IL-18의 유효성이 완전히 폐기되었다. CD4 세포의 고갈은 종양 성장 측면에서 DR-IL-18의 초기 활성화에 영향을 미치지 않았지만, CD4-처리 마우스에서 치료 반응은 유지되지 않았으며, 이는 항종양 면역성을 지지 및 유지할 때의 CD4 세포의 역할을 암시하는 것이다. NK 세포의 고갈은 YUMMER1.7 세포에서의 종양 성장 또는 생존에 영향을 미치지 않았다.

[0374] 면역원성 MC38 결장 종양 모델에서 DR-IL-18의 활성을 부가적으로 평가하였다. 식염수, WT IL-18(1mg/kg, 매주 2회) 또는 다양한 투여량(0.01mg/kg, 0.1mg/kg 또는 1mg/kg)의 DR-IL-18을 매주 2회 투여하는 투여량 탐색 연구(dose-finding study)를 먼저 실시하였다. 도 16에서 알 수 있는 바와 같이, WT IL-18은 종양 성장에 어떠한 영향도 미치지 않는 반면, DR-IL-18(mCS2)은 투여량 의존적 효능을 나타내어, 0.1mg/kg에서 종양 성장이 느려졌으며 1mg/kg에서 종양의 퇴행이 야기되었다. 이어서, 집단을 확장하고, 면역 관문 억제제의 잠재적인 상승작용을 평가하였다. 이번에도, WT IL-18은 단일 요법으로서 어떠한 효과도 없었으며, 어떠한 항-PD1 효능의 향상도 나타내지 않았다. 이에 반해, DR-IL-18은 항-PD1에 상응하거나 보다 우수한 강력한 단일 요법 활성을 나타냈으며, 2개의 요법이 함께 제공되는 경우에는 이례적인 상승작용을 나타내어, 모든 처리된 마우스에서 완전 퇴행을 초래하였다(도 17).

[0375] DR-IL-18의 기작에 대해 추가로 특성분석하기 위해, 식염수, WT IL-18 또는 DR-IL-18(mCS2)로 처리된 마우스에서 유래한 MC38 종양의 면역 침윤물(immune infiltrate)에 대해 유세포 분석 연구를 실시하였다. 식염수 또는 WT IL-18에 비해 DR-IL-18의 처리는 종양 1mg 당 CD8 및 NK 세포의 침윤을 증가시켰으며, 부가적으로 그래나임 B 및 KLRG1과 같은 효과기 세포의 활성화 마커의 상향 조절을 야기하였다(도 18a, 상부 행). IL-2 또는 IL-15와 같은 기타 사이토카인 요법과는 달리, DR-IL-18은 식염수 처리와 비교하여 종양 내의 CD8:Treg 비율을 증가시키지 않았다. 그러나, 종양 연관 대식세포(TAM) 및 단핵구 및 과립구성 골수 유래 억제 세포(MDSC)에 대한 CD8 세포의 비율을 증가시켰으므로 DR-IL-18의 처리는 보다 바람직한 종양 면역 미세환경을 만들었다. 또한, 루미넥스 검정을 이용하여 동일한 마우스의 혈청으로부터 이차 사이토카인 방출 프로파일은 측정하였다. 도 18b에서 알 수 있는 바와 같이, DR-IL-18의 처리에 의해 인터페론-감마, IL-7 및 IL-15의 전신 수준을 WT IL-18 처리에 비해 100배 초과로 증가시켰다. 종합하면, 이들 결과에 따르면 DR-IL-18이 IL-2, IL-15 또는 WT IL-18 처리와는 다른 독특한 작용 기작을 통해 항종양 효능을 나타내는 것으로 나타나 있다.

[0376] DR-IL-18 요법에 의해 유도되는 이차 사이토카인 중 일부는 잠재적으로 독성 및/또는 유효성 감소에 기여하는 것으로 예상될 수 있다. 예를 들어, DR-IL-18에 의해 100배 초과로 상향 조절되는 IL-17은 대장염 및 건선에 기여하며, 부가적으로는 면역 억제성 골수 유래 억제 세포가 될 수 있는 과립구를 자극한다. IL-5 및 IL-13은 DR-IL-18에 의해 또한 상향 조절되는 2형 사이토카인이며, 알레르기, 천식 악화 또는 과민증에 기여할 수 있다. Th2 T 세포는 면역 치료 반응에 기여하지 않으며, 면역 억제성 Treg 발현을 조장할 수 있다. 이와 같이, 특정한 경우에 DR-IL-18의 유효성 및 안전성은, 예를 들어 중화 항체에 의한 IL-17, IL-5 및 IL-13과 같은 원하지 않은 이차 사이토카인의 선택적 억제에 의해 향상될 수 있다.

[0377] 많은 종양이 치료에 대한 초기 제시(일차 내성) 시에 또는 치료에 대한 초기 반응(이차 내성) 이후에 면역 관문 억제에 내성을 갖는다. 관문 억제제에 대한 가장 보편적인 내성 원인은 MHC 클래스 I을 통한 항원 제시의 소실이다. 표면 MHC 클래스 I의 소실은 정통적으로 NK-세포 매개 세포 용해와 연관이 있지만, NK 세포는 MHC I-결핍 종양 내에서 소진될 수 있다. NK 세포가 IL-18R을 발현하고, MC38에서의 본 발명자의 이전 결과에서 NK 세포가 DR-IL-18에 의해 확장 및 활성화되는 것으로 나타남에 따라, 본 발명자들은 DR-IL-18이 MHC I-결핍 종양에 대한 NK 세포의 공격을 자극할 수 있는지를 시험하였다. 본 발명자들은 CRISPR/cas9를 이용하여 Yumme1.7 세포주에서 B2m를 녹아웃(knockout)시켰으며, 이식된 B2m-결핍 YUMMER1.7 종양이 심지어 항-CTLA4 및 항-PD1 둘 모두에 의한 병용 치료에 대해서도 내성을 나타내는데(도 19a 및 도 19b), 통상 이러한 병용 치료에 의해 모체 Yumme1.7 종양의 거의 100%가 치유된다는 것을 발견하였다. 그러나, 항-NK1.1에 의한 고갈에 의해 상기 효과가 폐기됨에 따라 DR-IL-18(mCS2)에 의한 단일 약제 치료에 의해서는 B2m-결핍 Yumme1.7 종양의 60%가 NK-세포 의존적 방식으로 치유된다(도 19a 및 도 19b). DR-IL-18이 MHC 클래스 I-결핍 종양 환경에서 종양 내 NK 세포에 미치는 영향을 이해하기 위한 실험을 수행하였다. 유세포 분석법을 이용하여 식염수 또는 DR-IL-18로 처리된 마우스에서 유래한 B2m-결핍 Yumme1.7 종양에 대해 면역 표현형 연구를 실시하였다. 치료제의 세 번째 투여 24시간 후, 마우스를 희생시키고, 종양을 분리하였으며, 세포 현탁액을 4시간 동안 PMA/이오노마이신(ionomycin)으로 처리하였다. 이어서, Ki67 및 인터페론-감마를 이용한 세포 내 유세포 분석법에 의해 NK 세포의 증식 지수(proliferative index) 및 기능 용량(functional capacity)을 분석하였다. 도 19c에서 알 수 있는 바와 같이, 식염수-처리 B2m-결핍 Yumme1.7 종양에서 유래한 NK 세포는 빈약한 인터페론-감마 생산 및 Ki67 수준을 갖는데, 이는 표현형이 소진된다는 것을 보여준다. 이에 반해, DR-IL-18로 처리된 종양에서 유래한 NK 세포는 강력한 인터페론-감마 생산 및 Ki67 수준을 갖는데, 이때 대부분의 NK 세포가 2개의 마커 모두에 대해 양성이다. 따라서, 이들 결과에 따르면 DR-IL-18가 NK 세포-의존적 방식으로 면역 관문 차단에 내성을 갖는 MHC 클래스 I-결핍 종양의 치료에 효과적인 것으로 증명된다.

[0378] 이들 결과에 따르면 DR-IL-18이 매우 유망한 종양 면역 치료제로서 확립되며, mCS2 DR-IL-18 변이체의 활성이 상당히 개선된다는 점을 고려할 때 IL-18BP이 IL-18 요법의 유효성을 제한한다는 상당히 명백한 증거가 제공된다. 이들 결과에 근거하면, 항체, 작은 단백질 및/또는 소분자에 의한 IL-18BP의 차단과 같은 기타 전략은 IL-18 요법 및 기타 면역 치료법을 증진시킬 수 있을 것으로 예상된다.

[0379] IL-18BP와 특이적으로 결합하지만 IL-18R α 와 결합하지 않아서 신호 전달을 하지 못하는 "디코이-대-기준-디코이"(D2D) 또는 IL-18 변이체를 생성함으로써 IL-18BP 길항제를 조작하려는 노력이 있었다. 이 같은 약제의 잠재적인 이점은, 약제가 전신에서 IL-18R 신호전달을 주도한다는 것과는 대조적으로 IL-18BP를 중화시키고 내생성 IL-18의 활성을 향상시키는 역할을 한다는 것이다. 따라서 IL-18R α 에 대한 접촉 위치에서 IL-18을 무작위화하였으며(도 20a), 효모-디스플레이된 라이브러리를 인간 및 마우스 DR-IL-18에 대해 앞서 기술된 바와 같이 제조하였다. 얻어진 3.9×10^8 개의 형질 전환체 라이브러리는 도 20b에 나타나 있는 바와 같이 3회 라운드에 대해 선별되었는데, 이는 IL-18BP 결합이 유지된 것을 선별한 것인 반면, IL-18R α 에 대해 역선별한 것이다. 도 20c에서 알 수 있는 바와 같이, 각각의 선별 라운드에서는 IL-18BP(인간 및 마우스)에 결합하기 위한 농축을 제공하지만, IL-18R α 결합은 달성하기 못하였다. 96개의 클론을 서열 분석하여 31개의 특이 서열을 수득하였으며, 이들 서열로부터 3개의 공통 서열, 즉 hD2D-CS1, hD2D-CS2 및 hD2D-CS3을 유추하였다(도 21). 얻어진 클론의 생물 물리학적 특성분석에 따르면 이들 클론은 WT IL-18과 유사한 IL-18BP에 대한 결합 등온선을 나타내지만(도 22a), IL-18R α 에 대한 결합이 상당히 감소하였거나 존재하지 않는 것으로 나타났다(도 22b). 이들 데이터는 도 22c에 요약되어 있다. 쥐 IL-18에 대해 동일한 선별 과정을 실시하여 2.0×10^8 개의 형질 전환체의 라이브러리를 만들었으며, 본 발명자들은 이를 선별하여 51개의 특이 서열을 수득하였다(도 23에 요약되어 있음).

[0380] 실시예 2: 2세대 변이체에 대한 결합 친화도 측정

[0381] 표면 플라즈몬 공명(SPR)을 이용하여 2세대 DR-IL-18 변이체에 대한 생물 물리학적 친화도(IL-18BP 대비 IL-18R에 대한 결합)를 측정하였다. 생성된 센소그램에 대해서는 도 24를 참고한다. 표 10은 측정된 동역학의 요약이고, 표 11은 친화도 측정치의 요약이고, 표 12는 일반적인 요약으로, 2세대 DR-IL-18 변이체의 해리 상수 비율에 대한 결과를 포함한다.

표 10

[0382]

2세대 hDR-IL-18 변이체에 대한 SPR 데이터(동역학)의 요약

표면 리간드	피분석물	ka(1/밀리초)	kd(1/초)	K _D (M)(실시예 2)	K _D (M)(실시예 1)	R _{max} (%)
hIL-18R α	hIL-18	5.55E+05	2.97E-03	5.36E-09	5.35E-09	32
hIL-18R α	6-12	4.95E+05	9.10E-04	1.84E-09	2.24E-09	35
hIL-18R α	6-27	6.31E+05	2.43E-03	3.85E-09	3.48E-09	35
hIL-18R α	6-29	5.75E+05	1.19E-03	2.07E-09	2.65E-09	36
hIL-18R α	6-31	2.18E+05	3.32E-03	1.52E-08	1.94E-08	19
hIL-18BP	hIL-18	5.18E+05	2.23E-07	4.30E-13	6.94E-13	48
hIL-18BP	6-12	너무 약해 측정 불가				-1
hIL-18BP	6-27	너무 약해 측정 불가				2
hIL-18BP	6-29	너무 약해 측정 불가				0
hIL-18BP	6-31	너무 약해 측정 불가				-1

표 11

[0383]

2세대 hDR-IL-18 변이체에 대한 SPR 데이터(친화도)의 요약

시료	hIL-18R α에 대한 K _D (결보기)(nM)	hIL-18BP에 대한 K _D (결보기)(nM)
hIL-18	5.4, 5.4	0.1 미만
6-12	1.8, 2.2	매우 약함
6-27	3.9, 3.5	매우 약함
6-29	2.1, 2.7	매우 약함
6-31	15.2, 19.4	매우 약함

표 12

[0384]

PR 친화도 측정치의 요약. IL-18R α 및 IL-18BP에 대한 2세대 hDR-IL-18 변이체의 SPR 친화도 측정치의 요약. IL-18 BP:R α 해리 상수 비율은 IL-18R α에 대한 K_D에 대한 IL-18BP에 대한 K_D의 비율로서, 동일한 비율의 WT IL-18로 정규화된다. 이러한 비율의 보다 높은 수치는 IL-18 변이체가 WT IL-18과 비교하여 IL-18BP보다 IL-18R α와의 결합에 대해 향상된 선호도를 갖는다는 것을 의미한다. *는 2회 연구의 평균치이다. k는 1,000의 배수이다. m은 1,000,000의 배수이다.

단백질	SPR: R α에 대한 K _D (nM)	SPR: BP에 대한 K _D (nM)	IL-18 BP:R α 해리 상수 비율
WT hIL-18	4.1*	0.002	1
hCS1	8.0*	11.8*	3,024
hCS3	9.1*	19.3*	4,348
hCS4	7.7*	121*	32,215
6-12	2.2	10,000 초과	9,318,275 초과
6-27	3.5	10,000 초과	5,857,201 초과
6-29	2.7	10,000 초과	7,592,669 초과
6-31	19.4	10,000 초과	1,056,712 초과
WT mIL-18	0.60	0.0011	1
mCS2	0.08	11,000	75,000,136 초과
A7, B1, C1 및 E8	0.22 내지 1.7	14k 내지 29k	9.3m 내지 35m

[0385]

실시예 3: 암 치료 효능

[0386]

면역 관문 억제제에 내성이 있는 결장 종양, 유방암, 흑색종 및 MHC 클래스 I-결핍 종양의 모델을 비롯한 다수의 다양한 암 모델을 이용하여 DR-IL-18 변이체의 효능을 시험하였다. 그 결과에 따르면 IL-18R에 결합하지만 IL-18BP에 결합하지 않도록 편향성을 갖는 DR-IL-18 변이체는 매우 다양한 암(시험될 암에만 제한되지 않음)을 치료하는데 사용될 수 있는 것으로 나타나 있다.

[0387]

도 25a 및 도 25b: CT26 결장 종양 모델에 미치는 DR-IL-18의 효능을 보여주는 데이터. 250,000개의 CT26 세포

를 피하 이식하고, 종양이 평균 약 60mm³가 되면 7일째 날에 치료를 시작하였다. WT IL-18 및 mCS2는 총 5회 복용을 위해 매주 2회 0.32mg/kg으로 투여하였다. 항-PD1은 동일한 일정으로 10mg/kg으로 제공되었다. (도 25a) 식염수(PBS)-처리 동물, WT IL-18 및 DR-IL-18(mCS2)의 종양 성장을 각각 흑색 라인(원), 청색 라인(정사각형) 및 분홍색(삼각형)으로 나타낸 스카이라인 플롯의 오버레이. WT IL-18에 의한 처리가 아닌 DR-IL-18에 의한 처리에 의해서만 동물의 부분 집합에서의 종양 성장 억제 및 종양 제거가 야기되었다. (도 25b) 항-PD-1, WT IL-18 및 DR-IL-18(mCS2)로 처리된 마우스에 대한 생존 곡선. 완전 반응의 횟수는 괄호 안에 표시되어 있다. WT IL-18이 아닌 DR-IL-18이 40%의 마우스에서의 생존 연장 및 종양 제거를 야기하였으며, 이는 관문 억제제인 항-PD-1에 비해 향상된 것이다.

[0388] 도 26a 및 도 26b: 4T1 유방암 모델 및 B16-F10 흑색종 모델에서 DR-IL-18의 효능을 보여주는 데이터. (도 26a) 식염수(PBS; 흑색), WT IL-18(청색) 또는 DR-IL-18 변이체 CS2(분홍색)에 의한 처리 이후 BALB/C 마우스에 생착된 4T1 종양에 대한 종양 성장 곡선. (도 26b) 식염수(PBS; 흑색), WT IL-18(청색) 또는 DR-IL-18 변이체 CS2(분홍색)에 의한 처리 이후 C57BL/6 마우스에 생착된 B16-F10 종양에 대한 종양 성장 곡선. 2개의 모델 모두에서, WT IL-18이 아닌 DR-IL-18만이 종양 성장 억제를 야기하였다. "t"자로 표시된 박스로 나타낸 바와 같이, 종양의 평균 부피가 50mm³를 초과한 이후에 치료약을 투여하였다.

[0389] 도 27a 및 도 27b: 이들 데이터는 도 19a 내지 도 19c의 데이터를 확대한 것이다. 면역 관문 억제제에 내성이 있는 추가적인 MHC 클래스 I-결핍 종양 모델의 치료에서 DR-IL-18의 효능을 보여주는 데이터가 나타나 있다. (도 27a) B2m-결핍 YUMMER 세포에 대해 기술된 바와 같이 CRISPR/Cas9 매개 결실을 이용하여 B2m-결핍 MC38 세포를 제조하였다. B2m-/- MC38 세포를 피하 이식하고, 종양이 평균 약 65mm³가 되면 7일째 날에 치료를 시작하였다. mCS2는 5회 복용을 위해 매주 2회 0.32mg/kg으로 투여하였다. 항-PD1 및 항-CTLA4는 동일한 일정으로 8mg/kg으로 제공되었다. (도 27b) RMA/S는 타파신 내에 자연 발생 돌연변이를 함유하는 RMA 림프종 계통의 변이체이다. 그 결과, 항원 로딩량이 부족하며, 이로 인해 MHC 클래스 I의 표면 발현이 감소하게 된다. 이는 C57BL/6와 유전자형이 유사하며, 면역 관문 억제제에 반응하지 않는다. 1,000,000개의 RMA/S 세포를 마우스에 피하 이식하고, 7일째 날에 치료를 시작하였다. mCS2를 매주 2회 0.32mg/kg으로 투여하였다. 항-PD1은 동일한 일정으로 8mg/kg으로 제공되었다.

[0390] 실시예 4: 병용 요법

[0391] 도 28: 항종양 항체-의존형 세포 매개 세포 독성(ADCC)을 향상시키기 위한 DR-IL-18 변이체의 효능을 보여주는 데이터(종양 표적화용 항체와 같은 오폭소닌화제를 이용하는 병용 요법을 지원함). 생체 외 세포 독성 연구에서는 CFSE-표지된 라지(B 세포 림프종) 세포가 사용되었고, 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)가 단리되었다. PBMC 및 표지된 라지 세포를 1:10의 효과기:표적(E:T) 비율로 25시간 동안 함께 배양하였다. 인간 DR-IL-18 변이체 hCS-1(1μM), 리투시맵(10μg/ml) 또는 상기 2개의 약제의 조합을 표시된 바와 같이 시료에 적용하였다. 유세포 분석 방법으로 세포 독성을 측정하고, DAPI 양성인 CFSE 세포의 함수로서 계산하였다. 다중 비교를 위한 터키 보정을 갖는 이원 분산 분석에 의하면 * p는 0.05 미만이다.

[0392] 실시예 5: 바이러스 감염에 대한 효능

[0393] 도 29a 및 도 29b: 감염 질병(예를 들어, 바이러스 감염; 예를 들어 이러한 예시적인 실시예에서, mCS2는 전신 우두 바이러스 감염의 치료용으로 사용되었음)의 치료를 위한 DR-18 변이체의 항-바이러스 효능을 보여주는 데이터. (도 29a) 실험 설계 계획. C57BL/6 마우스는 10⁶ PFU의 우두 바이러스(VACV)로 복강 내(IP) 감염시키고, 1mg/kg의 WT mIL-18 또는 mCS2를 IP 투여하였다. 감염 후 3일째 날에 마우스를 희생시키고, RT-PCR에 의해 혈액 및 난소에서 바이러스 역가를 측정하였다. (도 29b) 감염 후 3일째 날에 처리된 마우스의 난소 및 혈액에서의 VACV 바이러스 복제수의 정량화. CS2에 의한 치료로 인해 바이러스 역가가 유의하게 감소하는 것으로 나타나는 반면, WT IL-18은 효과가 없었다. * p < 0.05, ** p < 0.01 및 *** p < 0.001.

[0394] 실시예 6: 2세대 인간 DR-IL-18 변이체

[0395] 도 30a는 2세대 인간 DR-IL-18 변이체가 활성임을 보여주는 데이터를 나타낸다. (도 30a) WT IL-18, 및 h6-12, h6-27, h6-29 및 h6-31은 IL-18 HEK-블루 리포터 세포를 자극한다. h6-12, h6-27 및 h6-29는 WT hIL-18과 비교하여 향상된 효력을 나타내는 반면, h6-31은 WT hIL-18과 동등한 효력을 갖는다. 따라서, 상기 데이터에 따르면 시험된 2세대 인간 DR-IL-18 변이체 모두는 IL-18R을 통한 신호전달을 활발히 하는 것으로 증명된다.

[0396] 야생형 IL-18 아미노산 서열

[0397] 인간 인터류킨-18(성숙한 형태)

[0398] YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTSDCRDNAPRTIFIIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF
QRSVPGHNDKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 30)

[0399] 마우스 인터류킨-18(성숙한 형태)

[0400] NFGRLHCTTAVIRNINDQVLFVDKRQPVFEDMTDIDQSASEPQTRLIIYMYKDSEVRGLAVTLVKDSKMSLSCNKKIISFEEMDPPEIDDIQSDLIFFQ
KRVPGHNKMEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLILKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 31)

[0401] Q14116|IL18_인간 인터류킨-18(개열되지 않은 전구체)

[0402] MAAEPVEDNCINFMAMKIDNTLYFIAEDDENLESDFYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTSDCRDNAPRTIFIIISMYKDSQPRGMAVTISV
KCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFQRSVPGHNDKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호
32)

[0403] P70380|IL18_마우스 인터류킨-18(개열되지 않은 전구체)

[0404] MAAMSEDCSVNFKEMMFIDNTLYFIPENGDLSDNFGRLHCTTAVIRNINDQVLFVDKRQPVFEDMTDIDQSASEPQTRLIIYMYKDSEVRGLAVTLVKD
SKMSLSCNKKIISFEEMDPPEIDDIQSDLIFFQKRVPGHNKMEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLILKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호
33)

[0405] 1세대 인간 인터류킨-18 디코이-내성 변이체의 아미노산 서열

hCS1	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTSDCRDNAPRTIFIIS TYKDSQPRGKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRDVPGHKHKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQNE(서열번호 34)
hCS2	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTSDCRDNAPRTIFIIS TYKDKQPRAKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRDVPGHKHKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTIQNE(서열번호 35)
hCS3	RFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTSDCRDNAPRTIFIIS TYKDSQPRGKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRDVPGHKHKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQNE(서열번호 36)
hCS4	RFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTSDCRDNAPRTIFIIS TYRDSQPRGKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRNVPGHKYKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQNE(서열번호 37)
hC4	YFGKLESQLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTSDCRDNAPRTIFIIS TYKDKQPRTKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRRVPGHHNKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQNE(서열번호 38)
hA8	YFGKLESRLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTSDCRDNAPRTIFIIS KYKDKQPRQAQAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRDVPGHKHKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTIQNE(서열번호 39)
hD6	YFGKLESRLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTSDCRDNAPRTIFIIS DYKDKQPRAXAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRDVPGHKHKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTIQNE(서열번호 40)
hH12	YFGKHESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTSDCRDNAPRTIFIIS TYRDSQPRGKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRDVPGHNNKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTIQNE(서열번호 41)
hB11	YFGKIESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTSDCRDNAPRTIFIIS KYKDKQPRQAQAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRKVPGHQHKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQNE(서열번호 42)
hC3	YFGKIESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTSDCRDNAPRTIFIIST YKDRQPRGKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF ERDVPGHHHKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTIQNE(서열번호 43)
hC2	YFGKIESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTSDCRDNAPRTIFIIST YKDKQPRGKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF QRDVPGHKHKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTTQHE(서열번호 44)

[0406]

hG10	YFGKIESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIST YKDKQPRAKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF QRRVPGHHHKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTIQKED(서열번호 45)
hG1	YFGKIESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIST YKDKQPRGKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF QRDVPGHDYKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTIQKED(서열번호 46)
hF1	YFGKIESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS TYRDSQPRGKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRDVPGEHKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQKED(서열번호 47)
hD2	HFGKYESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS TYRDSQPRGKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRDVPGHNNKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQKED(서열번호 48)
hA1	RFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS TYRDSQPRAKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRDVPGHQHKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTAQKED(서열번호 49)
hB3	RFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS TYRDSQPRGRAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FKRNVPGHKYKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQHED(서열번호 50)
hB4	RFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS NYRDSQPRGQAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FKRRVPGHNNKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQKED(서열번호 51)
hH3	RFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS TYKDSQPRGKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRDVPGHKHKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQKED(서열번호 52)
hH5	RFGKHESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS TYRDSQPRGKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FERNVPGHKYKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQKED(서열번호 53)
hH4	RFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS TYRDSQPRAKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FERDVPGHQHKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTIQKED(서열번호 54)
hE1	RFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS TYRDSQPRTKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRNVPGHHDKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQHED(서열번호 55)

hG2	RFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS TYKDSQPRAKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FERDVPGHQHKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTIQKED(서열번호 56)
hB9	RFGKHESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS TYRDSQPRGKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FERNVPGHKYKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQKED(서열번호 57)
hE12	RFGKYESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS TYKDSQPRTKAVTISVKCEKISTLSCDNKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRDVPGHKHKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQKED(서열번호 58)
hC5	RFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS TYRDSQPRTKAVTISVKCEKISTLSCENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRKVPGHNNKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQKED(서열번호 59)

[0409] 2세대 인간 인터류킨-18 디코이-내성 변이체의 아미노산 서열

5-18	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS EYKDSLELRGRAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FPRAVPGHNRRKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNE(서열번호 73)
5-29	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYKDSAGRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FERDVPGHNSKQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNE(서열번호 74)
5-8	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYGDSAAARGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRSVPGHRRKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQNE(서열번호 75)
5-6	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYGDSRGRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FERDVPGHNSKRQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNE(서열번호 76)
5-27	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYGDSVPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FARAVPGHSRKQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNE(서열번호 77)
5-20	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYSDSGARGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FARAVPGHGRKTQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNE(서열번호 78)
5-2	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYSDSKARGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FARDVPGHSSKRQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNE(서열번호 79)

[0410]

5-9	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYSDSLARGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRDVPGHRRKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQNE(서열번호 80)
5-42	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYSDSRARGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRNVPGHGRKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQNE(서열번호 81)
5-13	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYSDSRARGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FARSVPGHGRKTQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNE(서열번호 82)
5-12	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYSDSRARGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FARDVPGHSGKRQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNE(서열번호 83)
5-1	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYTDSRPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FERDVPGHSSKKQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNE(서열번호 84)
5-33	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYTDSRARGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FERDVPGHNDKRQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNE(서열번호 85)
5-21	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS RYKDSGKRGGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FRRSVPGHSRKQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNE(서열번호 86)
6-31	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYGDSGARGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FERDVPGHSGKVQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNE(서열번호 87)
6-20	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYGDSRPRGMATISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRAVPGHNRRKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQNE(서열번호 88)
6-12	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYSDSLARGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRDVPGHRRKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQNE(서열번호 89)
6-27	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYSDSRARGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FARSVPGHGRKTQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNE(서열번호 90)

[0411]

6-29	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYSDSRARGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FQRNVPGHGRKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQNE(서열번호 91)
5-26	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYGDSVPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FARAVPGHSRKQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNE(서열번호 191)
5-17	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYSDSRARGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FARSVPGHGRKTQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNE(서열번호 192)
5-41	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIIS KYSDSRARGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIF FARDVPGHSGKRQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNE(서열번호 193)

[0412]

[0413] 마우스 인터류킨-18 디코이-내성 변이체의 아미노산 서열

mCS1	NFGRLHCTTAVIRNINDQVLFVDRQPVFEDMTDIDQSASEPQTRLIIY GYADSRVRGKAVTL SVKDSKMSL SCKNKIISFEEMDPPEIDDIQSDI IFFQKRVPGHNKMEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLILKKKDENGDKS VMFTLTNLHQS (서열번호 60)
mCS2	HFGRLHCTTAVIRNINDQVLFVDRQPVFEDMTDIDQSASEPQTRLIIY AYGDSRARGKAVTL SVKDSKMSL SCKNKIISFEEMDPPEIDDIQSDI IFFQKRVPGHNKMEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLILKKKDENGDKS VMFTLTNLHQS (서열번호 61)
mC1	NFGRLHCTTAVIRNINDQVLFVDRQPVFEDMTDIDQSASEPQTRLIIY AYVDRRLRGKAVTL SVKDSKMSL SCKNKIISFEEMDPPEIDDIQSDI IFFQKRVPGHNKMEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLILKKKDENGDKS VMFTLTNLHQS (서열번호 62)
mA12	NFGRLHCTTAVIRNINDQVLFVDRQPVFEDMTDIDQSASEPQTRLIIYS YSDKHMARGKAVTL SVKDSKMSL SCKNKIISFEEMDPPEIDDIQSDI FFQKLVPGHNKMEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLILKKKDENGDKS VMFTLTNLHQS (서열번호 63)
mE8	NFGRLHCTTAVIRNINDQVLFVDRQPVFEDMTDIDQSASEPQTRLIIY VYTDGRRRGKAVTL SVKDSKMSL SCKNKIISFEEMDPPEIDDIQSDI IFFQKRVPGHDKMEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLILKKKDENGDKS VMFTLTNLHQS (서열번호 64)

[0414]

mC10	HFGRLHCTTAVIRNINDQVLFVDRQPVFEDMTDIDQSASEPQTRLIIY AYGDSHMRGKAVTL SVKDSKMSL SCKNKIISFEEMDPPEIDDIQSDI IFFQKQVPGHNMMEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLILKKKDENGDKS VMFTVTNLHQS (서열번호 65)
mB7	HFGRLHCTTAVIRNINDQVLFVDRQPVFEDMTDIDQSASEPQTRLIIY AYGDSNAGGRAVTL SVKDSKMSL SCKNKIISFEEMDPPEIDDIQSDI IFFQKQVPGHNMMEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLILKKKDENGDKS VMFTLTNLHQS (서열번호 66)
mB1	HFGRLHCTTAVIRNINDQVLFVDRQPVFEDMTDIDQSASEPQTRLIIY GYADSDARAKAVTL SVKDSKMSL SCKNKIISFEEMDPPEIDDIQSDI IFFQKQVPGHNMMEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLILKKKDENGDKS VMFTVTNLHQS (서열번호 67)
mD1	HFGRLHCTTAVIRNINDQVLFVDRQPVFEDMTDIDQSASEPQTRLIIY GYSDRGSKGKAVTL SVKDSKMSL SCKNKIISFEEMDPPEIDDIQSDI FFQKQVPGHNMMEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLILKKKDENGDKS VMFTLTNLHQS (서열번호 68)
mH7	YFGRHCTTAVIRNINDQVLFVDRQPVFEDMTDIDQSASEPQTRLIIY MYADRRARGKAVTL SVKDSKMSL SCKNKIISFEEMDPPEIDDIQSDI LIFFQKQVPGHDKMEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLILKKKDENGDKS SVMFTVTNLHQS (서열번호 69)
mA7	YFGRHCTTAVIRNINDQVLFVDRQPVFEDMTDIDQSASEPQTRLIIY AYGDNVRGKAVTL SVKDSKMSL SCKNKIISFEEMDPPEIDDIQSDI IFFQKRVPGHNMMEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLILKKKDENGDKS VMFTLTNLHQS (서열번호 70)
mE1	YFGRHCTTAVIRNINDQVLFVDRQPVFEDMTDIDQSASEPQTRLIIY GYGDSERGGRAVTL SVKDSKMSL SCKNKIISFEEMDPPEIDDIQSDI FFQKRVPGHDKMEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLILKKKDENGDKS VMFTLTNLHQS (서열번호 71)
mH3	YFGRHCTTAVIRNINDQVLFVDRQPVFEDMTDIDQSASEPQTRLIIY TRTDGGQKGAVTL SVKDSKMSL SCKNKIISFEEMDPPEIDDIQSDI IFFQKRVPGHDKMEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLILKKKDENGDKS VMFTLTNLHQS (서열번호 72)

[0415]

[0416] 인간 디코이-대-기존-디코이(D2D) 변이체의 아미노산 서열

hD2D-5F12	HFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFKDMTASDCRANAPR TIFIHSFYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI KDTKSDIIFLRVSPGADNKFQFESSYEGYFLACEKERDLFKLIL KKEDELGDRSIMFTVQNE (서열번호 92)
hD2D-5F11	DFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFADMTDNPCRSNAPR TIFIHSFYKDSQPRGIAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI DTKSDIIFLRVSPGPDNKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLIL KKEDELGDRSIMFTVQNE (서열번호 93)
hD2D-5F10	HFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFADMEASPCRDNAPR TIFIHSFYKDSQPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI KDTKSDIIFLRVSPGHDNKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLIL KKEDELGDRSIMFTVQNE (서열번호 94)

[0417]

hD2D-5F08	LFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFADMTSSPCRSRAPRTI FIISFYKDSQPRGFAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKD TKSDIIFFIRSVPGHDNKIQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKE DELGDRSIMFTVQNE(서열번호 95)
hD2D-5F06	HFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFTDMESKPCRDASAPRT IFIISMYKDSQPRGIAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIK DTKSDIIFFIRSVPGHDNKIQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 96)
hD2D-5F04	YFGKLESKLSVIRNLNRQVLFIDQGNRPLFTDMTYKDCRDNAPR TIFIISFYKDSQPRGFAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI KDTKSDIIFFIRSVPGADNKIQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 97)
hD2D-5F02	HFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFGDMEASPCRDNAPR TIFIISFYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI KDTKSDIIFFIRSVPGADNKIQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 98)
hD2D-5F01	HFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFTDMTSSDCRDKAPRT IFIISFYKDSQPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIK DTKSDIIFFLRSVPGPDNKFQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 99)
hD2D-5E10	HFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFADMESNRCRDSAPRT IFIISMYKDSQPRGFAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIK DTKSDIIFFLRSVPGHDNKIQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 100)
hD2D-5E08	YFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFTDMTASPCRDNAPRT IFIISFYKDSQPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIK DTKSDIIFFLRSVPGHDNKIQFESSSYEGYFLACEKERSLFLKILKK EDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 101)
hD2D-5E03	DFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFADMKSNNVCANAPR TIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDN IKDTKSDIIFFIRSVPGPDNKLQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 102)
hD2D-5E02	HFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFGDMEASPCRAKAPR TIFIISFYKDSQPRGFAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIK DTKSDIIFFLRSVPGHDNKIQFESSSYEGYFLACEKERSLFLKILK KEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 103)
hD2D-5D10	HFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFADMASNRCRANAPR TIFIISMYKDSQPRGFAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI KDTKSDIIFFIRSVPGPDNKFQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 104)
hD2D-5D08	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFADMKAACRSNAPR TIFIISFYKDSQPRGFAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI KDTKSDIIFFLRSVPGADNKIQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 105)

[0418]

hD2D-5D06	HFGKLESKLSVIRNLNHQVLFIDQGNRPLFTDMADNACRDNAPR TIFIISFYKDSQPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI KDTKSDIIFFIRSVPGDDNKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 106)
hD2D-5D05	YFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFTDMKSNLCRSNAPRT IFIISFYKDSQPRGIAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIK DTKSDIIFFIRSVPGDDNKIQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK EDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 107)
hD2D-5D03	HFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFRDMAASHCRDSAPR TIFIISFYKDSQPRGFAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIK DTKSDIIFFLRSVPGHDNKIQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 108)
hD2D-5D02	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFADMASNCRYPKAPR TIFIISMYKDSQPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI KDTKSDIIFFLRSVPGADNKIQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 109)
hD2D-5C10	HFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFTDMASNHCRYNAPR TIFIISMYKDSQPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI KDTKSDIIFFLRSVPGADNKIQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 110)
hD2D-5C09	HFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFADMTDNPCRSRAPRT IFIISFYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIK DTKSDIIFFIRSVPGHDNKIQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 111)
hD2D-5C08	YFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFTDMTASHCRSSAPRT IFIISLYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIK DTKSDIIFFLRSVPGHDNKIQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 112)
hD2D-5C05	YFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFTDMEYRLCRANAPR TIFIISFYKDSHPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI KDTKSDIIFFLRSVPGDDNKLQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 113)
hD2D-5C04	YFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFTDMESSLCRDNAPRT IFIISLYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIK DTKSDIIFFLRSVPGADNKIQFESSSYEGYFLACEKERSLFLKILK KEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 114)
hD2D-5C03	YFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFKDMEANDCRSSAPR TIFIISFYKDSQPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIK DTKSDIIFFIRSVPGADNKIQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 115)
hD2D-5B11	DFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFADMKAACRANAPR TIFIISMYKDSQPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI KDTKSDIIFFLRSVPGHDNKIQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 116)

[0419]

hD2D-5B10	YFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFGDMTAKHCRARAPR TIFIISFYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI KDTKSDIIFLRSVPGADNKFQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLIL KKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 117)
hD2D-5B06	FFGKFESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFTDMESKDCDRAPRT IFIISFYKDSQPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI DTKSDIIFLRSVPGHDNKLQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 118)
hD2D-5B05	FFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFADMASNHCRANAPR TIFIISFYKDSQPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI KDTKSDIIFLRSVPGHDNKLQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLIL KKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 119)
hD2D-5B02	YFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFADMTSKRCRDNAPR TIFIISFYKDSQPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI KDTKSDIIFLRSVPGHDNKLQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 120)
hD2D-5A09	LFGKHESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFGDMESSPCRYNAPRT IFIISFYKDSQPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI DTKSDIIFLRSVPGHDNKLQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK KKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 121)
hD2D-5A02	YFGKLESKLSVIRNLNAQVLFIDQGNRPLFTDMTASPCRSSAPRT FIISLYKDSQPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI DTKSDIIFLRSVPGDNKLQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILK EDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 122)
hD2D-CS1	YFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFADMTSDCRDNAPR TIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDN IKDTKSDIIFLRSVPGHDNKLQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLI LKKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 123)
hD2D-CS2	YFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFADMTSSDCRDNAPR TIFIISFYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI KDTKSDIIFLRSVPGHDNKLQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLIL KKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 124)
hD2D-CS3	YFGKLESKLSVIRNLNGQVLFIDQGNRPLFADMESSDCRDNAPR TIFIISFYKDSQPRGLAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNPPDNI KDTKSDIIFLRSVPGHDNKLQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLIL KKEDELGDRSIMFTVQNE(서열번호 125)

[0420]

[0421]

마우스 디코이-대-기존-디코이(D2D) 변이체의 아미노산 서열

mD2D-A5	YFGRYHCTTAVIRNINQVLFVDKRQPVFADMGYTVQSASEPQT RLIIFYKYDSEVRGLAVTLVKDSKMSLSCNKNISFEEMDPPE NDDIQSDLIFFLKEVPGRKLEFESSLYEGHFLACQKEDEAFKLI LKKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 126)
---------	---

[0422]

mD2D-A6	DFGRLHCTTAVIRNINDQVLFVDKRQPVFADMGSIAQSASEPQT RLIIFYKYDSEVRGLAVTLVKDSKMYTSLCKNKNISFEEMDPPE NDDIQSDLIFFLKA VPGDNKIEFESSLYEGHFLACQKEATAFKLI LKKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 127)
mD2D-A7	YFGRLHCTTAVIRNINGQVLFVDKRQPVFRDMADTVQSASEPQT RLIIFYKYDSEVRGLAVTLVKDSKMSLSCNKNISFEEMDPPE IDDIQSDLIFFIKVPVPGASKMEFESSLYEGHFLACQKEAGAFKLI LKKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 128)
mD2D-A8	HFGRLHCTTAVIRNINDQVLFVDKRQPVFKDMEYTVQSASEPQT RLIIFYKYDSEVRGLAVTLVKDSKMSLSCNKNISFEEMDPPE NDDIQSDLIFFIKAVPGDRKIEFESSLYEGHFLACQKEDNAFKLIL LKKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 129)
mD2D-A9	YFGRLHCTTAVIRNINAQVLFVDKRQPVFADMADKGQSASEPQT RLIIFYKYDSEVRGLAVTLVKDSKMSLSCNKNISFEEMDPPE NDDIQSDLIFFLKPVGDTKMEFESSLYEGHFLACQKEFGAFKLI LKKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 130)
mD2D-A11	YFGRLHCTTAVIRNINEQVLFVDKRQPVFADMGDRHQSASEPQT RLIIFYKYDSEVRGLAVTLVKDSKMSLSCNKNISFEEMDPPE NDDIQSDLIFFIKVPVPGASKLEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLIL LKKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 131)
mD2D-A12	HFGRLHCTTAVIRNINDQVLFVDKRQPVFRDMGAIGQSASEPQT RLIIFYKYDSEVRGLAVTLVKDSKMSLSCNKNISFEEMDPPE IDDIQSDLIFFIKVPVPGSKLEFESSLYEGHFLACQKEVDAFKLILK KKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 132)
mD2D-B4	HFGRLHCTTAVIRNINSQVLFVDKRQPVFTDMGSIVQSASEPQTR LIIFYKYDSEVRGLAVTLVKDSKMSLSCNKNISFEEMDPPE DDIQSDLIFFIKVPGDNKIEFESSLYEGHFLACQKEDRAFKLILK KKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 133)
mD2D-B7	YFGRLHCTTAVIRNINSQVLFVDKRQPVFRDMEDTPQSASEPQTR LIIFYKYDSEVRGLAVTLVKDSKMSLSCNKNISFEEMDPPE DDIQSDLIFFIKVPGDKLEFESSLYEGHFLACQKEFEAFKLI KKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 134)
mD2D-B11	HFGRLHCTTAVIRNINAQVLFVDKRQPVFGDMATVQSASEPQT RLIIFYKYDSEVRGLAVTLVKDSKMSLSCNKNISFEEMDPPE IDDIQSDLIFFIKVPVPGSKLEFESSLYEGHFLACQKEDNAFKLILK KKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 135)
mD2D-B12	NFGRLHCTTAVIRNINNQVLFVDKRQPVFKDMEYTLQSASEPQT RLIIFYKYDSEVRGLAVTLVKDSKMSLSCNKNISFEEMDPPE IDDIQSDLIFFIKVPVPGDNKLEFESSLYEGHFLACQKEYEAFKLI KKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 136)
mD2D-C1	YFGRLHCTTAVIRNINGQVLFVDKRQPVFADMEATRQSASEPQT RLIIFYKYDSEVRGLAVTLVKDSKMSLSCNKNISFEEMDPPE IDDIQSDLIFFIKVPGANKMEFESSLYEGHFLACQKEDGAFKLI LKKKDENGDNVSMFTLTNLHQS(서열번호 137)

[0423]

mD2D-C3	NFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFADMRILQSASEPQT RLIIFYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PEN IDDIQSDLIFFLKGVPDGNKLEFESSLYEGHFLACQKEDRAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 138)
mD2D-C5	YFGR LHCTTAVIRNINAQVLFVDRQPVFADMEATAQSASEPQT RLIIFYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PEN IDDIQSDLIFFIKGVPGASKMEFESSLYEGHFLACQKEDGAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 139)
mD2D-C6	LFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFADMATLQSASEPQT RLIIFYMYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PE NIDDIQSDLIFFLKPVPDGTKMEFESSLYEGHFLACQKEASAFKLIL LKKKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 140)
mD2D-C9	NFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFEDMAYTVQSASEPQT RLIIFYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PEN IDDIQSDLIFFIKGVPDGSKMEFESSLYEGHFLACQKEYDAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 141)
mD2D-C10	DFGR LHCTTAVIRNINDQVLFVDRQPVFKDMESKPQSASEPQT RLIIFYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PEN IDDIQSDLIFFLKA VPGASKLEFESSLYEGHFLACQKEANAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 142)
mD2D-C11	LFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFADMGDVQSASEPQT RLIIFYMYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PE NIDDIQSDLIFFIKPVPDGNKLEFESSLYEGHFLACQKEDAFKLIL KTKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 143)
mD2D-D1	YFGR HHCTTAVIRNINQVLFVDRQPVFRDMAATRSASEPQT RLIIFYMYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PE NIDDIQSDLIFFLKGVPDGNKMEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLIL ILKKKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 144)
mD2D-D9	NFGR LHCTTAVIRNINQVLFVDRQPVFTDMESIGQSASEPQTR LIIFYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PENI DDIQSDLIFFLKA VPGANKLEFESSLYEGHFLACQKEDSAFKLILK KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 145)
mD2D-D12	FFGR HHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFGDMGDRVQSASEPQT RLIIFYMYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PE NIDDIQSDLIFFIKAVPGDSKIEFESSLYEGHFLACQKEDGAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 146)
mD2D-E3	VFGR HHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFKDMTYIDQSASEPQT RLIIFYMYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PE NIDDIQSDLIFFLKA VPGDGTKMEFESSLYEGHFLACQKEAQAFKLIL LKKKDEIGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 147)
mD2D-E4	NFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFADMTATRQSASEPQT RLIIFYMYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PE NIDDIQSDLIFFIKVPGANKIEFESSLYEGHFLACQKEFRAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 148)

mD2D-E5	DFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFGDMAIYIGQSASEPQT RLIIFYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PEN IDDIQSDLIFFIKA VPGHSKIEFESSLYEGHFLACQKESGAFKLILK KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 149)
mD2D-E7	YFGR LHCTTAVIRNINDQVLFVDRQPVFRDMGSIAQSASEPQTR LIIFYMYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PENI DDIQSDLIFFIKPVPGATKLEFESSLYEGHFLACQKEDGAFKLILK KKDENGDNVSMFTLTNLHQ(S) (서열번호 150)
mD2D-E8	YFGR LHCTTAVIRNINEQVLFVDRQPVFTDMEAGQSASEPQTR LIIFYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PENI DDIQSDLIFFIKGVPDRKMEFESSLYEGHFLACQKEDGAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 151)
mD2D-E9	FFGR LHCTTAVIRNINNQVLFVDRQPVFEDMEYRLQSASEPQT RLIIFYMYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PE NIDDIQSDLIFFLKPVPGASKLEFESSLYEGHFLACQKESDAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 152)
mD2D-E10	NFGR LHCTTAVIRNINNQVLFVDRQPVFADMEDRLQSASEPQT RLIIFYMYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PE NIDDIQSDLIFFLKGVPDGNKMEFESSLYEGHFLACQKEDHAFKLIL ILKKKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 153)
mD2D-E11	YFGR LHCTTAVIRNINAQVLFVDRQPVFRDMGYILQSASEPQT RLIIFYKDESEVRGLAVTL SVKESK MSTLSCKNKIISFEEMDP PEN IDDIQSDLIFFLKPVPDGTKIEFESSLYEGHFLACQKEDNAFKLILK KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 154)
mD2D-E12	YFGR LHCTTAVIRNINDQVLFVDRQPVFGDMADTAQSASEPQT RLIIFYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PEN IDDIQSDLIFFIKPVPDGSKMEFESSLYEGHFLACQKEADAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 155)
mD2D-F3	DFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFEDMAYIAQSASEPQT RLIIFYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PEN IDDIQSDLIFFIKPVPDGSKIEFESSLYEGHFLACQKEADAFKLILK KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 156)
mD2D-F4	NFGR LHCTTAVIRNINEQVLSVDRQPVFRDMKYILQSASEPQTR LIIFYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PENI DDIQSDLIFFLKGVPDGNKMEFESSLYEGHFLACQKEYGAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 157)
mD2D-F5	DFGR LHCTTAVIRNINEQVLFVDRQPVFTDMAYILQSASEPQTR LIIFYKDESEVRGLAVTL SVKESK MSTLSCKNKIISFEEMDP PENI DDIQSDLIFFIKAVPGDSKLEFESSLYEGHFLACQKEDTAFKLILK KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 158)
mD2D-F7	DFGR LHCTTAVIRNINNQVLFVDRQPVFKDMESTAQSAASEPQT RLIIFYMYKDESEVRGLAVTL SVKDSK MSTLSCKNKIISFEEMDP PE NIDDIQSDLIFFLKGVPGASKLEFESSLYEGHFLACQKEAGAFKLIL LKKKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S) (서열번호 159)

mD2D-F8	HFGR LHCTTAVIRNINEQVLFVDRQPVFADMEAGQSASEPQTR LIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKESKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN DDIQSDLIFFIKGVPDGTLEFESSLYAGHFLACQKEDGAFKLILK KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 160)
mD2D-F9	IFGR LHCTTAVIRNINEQVLFVDRQPVFKDMRYTVQSASEPQTR LIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN DDIQSDLIFFIKGVPDGTLEFESSLYEGHFLACQKEDAFKLILK KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 161)
mD2D-G1	YFGR LHCTTAVIRNINAQVLFVDRQPVFTDMGYTLQSASEPQT RLIIYLYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFIKPVPGHNKIEFESSLYEGHFLACQKEDRAFKLILK KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 162)
mD2D-G7	NFGR LHCTTAVIRNINQVLFVDRQPVFRDMASTAQSASEPQT RLIIYMYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPPE NIDDIQSDLIFFIKGVPGANKIEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLIL KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 163)
mD2D-G9	DFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFEDMKDRAQSASEPQT RLIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFIKAVPGHSMKEFESSLYEGHFLACQKEDAFKLIL KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 164)
mD2D-H7	NFGR LHCTTAVIRNINEQVLFVDRQPVFADMTDIAQSASEPQTR LIIYMYKDSEVRGLAVTL SVKESKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN DDIQSDLIFFIKPVPDGTLEFESSLYEGHFLACQKEYGAFKLILK KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 165)
mD2D-E1	YFGR LHCTTAVIRNINEQVLFVDRQPVFADMTDTLQSASEPQT RLIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFIKGVPDGNKMEFESSLYEGHFLACQKEDTAFKLIL KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 166)
mD2D-G8	YFGR LHCTTAVIRNINEQVLFVDRQPVFADMTDTLQSASEPQT RLIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFIKGVPDGNKMEFESSLYEGHFLACQKEDTAFKLIL KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 167)
mD2D-H3	YFGR LHCTTAVIRNINEQVLFVDRQPVFADMTDTLQSASEPQT RLIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFIKGVPDGNKMEFESSLYEGHFLACQKEDTAFKLIL KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 168)
mD2D-A10	HFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFKDMKYIVQSASEPQT RLIIYMYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPPE NIDDIQSDLIFFIKAVPGHSMKEFESSLYEGHFLACQKEDSAFKLIL KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 169)
mD2D-H1	HFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFKDMKYIVQSASEPQT RLIIYMYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPPE NIDDIQSDLIFFIKAVPGHSMKEFESSLYEGHFLACQKEDSAFKLIL KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 170)

mD2D-F12	YFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFEDMKAKAQSASEPQT RLIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFIKPVPGASKMEFESSLYEGHFLACQKEDGAFKLIL KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 171)
mD2D-G10	YFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFEDMKAKAQSASEPQT RLIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFIKPVPGASKMEFESSLYEGHFLACQKEDGAFKLIL KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 172)
mD2D-G12	YFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFEDMKAKAQSASEPQT RLIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFIKPVPGASKMEFESSLYEGHFLACQKEDGAFKLIL KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 173)
mD2D-E2	LFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFGDMGSIQSAASEPQTR LIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN DDIQSDLIFFIKHVPGATKMEFESSLYEGHFLACQKEDNAFKLILK KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 174)
mD2D-G11	LFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFGDMGSIQSAASEPQTR LIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN DDIQSDLIFFIKHVPGATKMEFESSLYEGHFLACQKEDNAFKLILK KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 175)
mD2D-C4	YFGR LHCTTAVIRNINSQVLFVDRQPVFTDMAYTVQSASEPQT RLIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFIKAVPGDSKLEFESSLYEGHFLACQKEDNAFKLILK KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 176)
mD2D-F11	YFGR LHCTTAVIRNINSQVLFVDRQPVFTDMAYTVQSASEPQT RLIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFIKAVPGDSKLEFESSLYEGHFLACQKEDNAFKLILK KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 177)
mD2D-C2	YFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFTDMGARVQSASEPQT RLIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMYTLSCKNKIISFEEMDPPE NIDDIQSDLIFFIKPVPDGNKLEFESSLYEGHFLACQKESGAFKLIL KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 178)
mD2D-F10	YFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFTDMGARVQSASEPQT RLIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMYTLSCKNKIISFEEMDPPE NIDDIQSDLIFFIKPVPDGNKLEFESSLYEGHFLACQKESGAFKLIL KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 179)
mD2D-A2	DFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFGDMKATGQSASEPQT RLIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFIKAVPGANKLEFESSLYEGHFLACQKEAGAFKLIL KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 180)
mD2D-F6	DFGR LHCTTAVIRNINGQVLFVDRQPVFGDMKATGQSASEPQT RLIIYFYKDSEVRGLAVTL SVKDSKMSTLSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFIKAVPGANKLEFESSLYEGHFLACQKEAGAFKLIL KKDENGDKSVMFTLTNLHQ(S서열번호 181)

mD2D-A1	DFGRLHCTTAVIRNINSQVLFVDKRPVFRDMGSIHQSASEPQTR LIIFYKDESEVRGLAVTLVKDSKMSLTSCKNKIISFEEMDPDEN DDIQSDLIFFLKA VPGANKLEFESSLYEGHFLACQKEDGAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 182)
mD2D-E6	DFGRLHCTTAVIRNINSQVLFVDKRPVFRDMGSIHQSASEPQTR LIIFYKDESEVRGLAVTLVKDSKMSLTSCKNKIISFEEMDPDEN DDIQSDLIFFLKA VPGANKLEFESSLYEGHFLACQKEDGAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 183)
mD2D-D4	YFGR LHCTTAVIRNINEQVLFVDKRPVFKDMKDKLQSASEPQT RLIIFYKDESEVRGLAVTLVKDSKMSLTSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFLKGVPDGNKLEFESSLYEGHFLACQKEFGAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 184)
mD2D-D6	YFGR LHCTTAVIRNINEQVLFVDKRPVFKDMKDKLQSASEPQT RLIIFYKDESEVRGLAVTLVKDSKMSLTSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFLKGVPDGNKLEFESSLYEGHFLACQKEFGAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 185)
mD2D-A3	YFGR LHCTTAVIRNINEQVLFVDKRPVFKDMKDKLQSASEPQT RLIIFYKDESEVRGLAVTLVKDSKMSLTSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFLKGVPGANKIEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 186)
mD2D-A4	YFGR LHCTTAVIRNINEQVLFVDKRPVFKDMKDKLQSASEPQT RLIIFYKDESEVRGLAVTLVKDSKMSLTSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFLKGVPGANKIEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 187)
mD2D-B10	YFGR LHCTTAVIRNINEQVLFVDKRPVFKDMKDKLQSASEPQT RLIIFYKDESEVRGLAVTLVKDSKMSLTSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFLKGVPGANKIEFESSLYEGHFLACQKEDDAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 188)
mD2D-B8	YFGR LHCTTAVIRNINSQVLFVDKRPVFGDMKYIVQSASEPQT RLIIFYKDESEVRGLAVTLVKDSKMSLTSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFLKGVPDGTKMEFESSLYEGHFLACQKESGAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 189)
mD2D-B9	YFGR LHCTTAVIRNINSQVLFVDKRPVFGDMKYIVQSASEPQT RLIIFYKDESEVRGLAVTLVKDSKMSLTSCKNKIISFEEMDPDEN IDDIQSDLIFFLKGVPDGTKMEFESSLYEGHFLACQKESGAFKLIL KKKDENGDKSVMFTLTNLHQS(서열번호 190)

[0428]

[0429]

[0430]

본 개시내용의 예시적이고 비제한적인 양태

상술한 본 발명의 청구주체의 양태(실시형태를 포함함)는 단독으로 또는 하나 이상의 기타 양태 또는 실시형태와 조합하는 경우에 이점이 있다. 상술한 설명을 제한하지 않는 한, 본 개시내용의 특정 비제한적인 양태는 하기에서 세트 A 및 세트 B로 제공된다. 본 개시내용을 판독할 때 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명한 바와 같이, 개별적으로 번호가 매겨진 양태 각각은 개별적으로 번호가 매겨진 상기 또는 하기의 양태와 함께 사용 또는 조합될 수 있다. 이는 이 같은 양태의 조합 모두에 대한 지원을 제공하기 위한 것으로, 하기에 명확하게 제공된 양태의 조합에 제한되지 않는다. 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어 본 발명의 진의 및 범주에서 벗어나지 않는 한 다양한 변경 및 변형이 이루어질 수 있다는 것이 자명할 것이다.

[0431]

세트 A

[0432]

1. IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함하는 조성물로서,

[0433]

상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18 수용체(IL-18R)에 특이적으로 결합하고, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18 결합 단백질(IL-18BP)에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 것인 조성물.

[0434]

2. 제1항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 야생형(WT) IL-18에 대해 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

[0435]

3. 제2항에 있어서, 상기 WT IL-18은 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 인간 IL-18인 것인 조성물.

[0436]

4. 제2항에 있어서, 상기 WT IL-18은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 인간 IL-18인 것인 조성물.

[0437]

5. 제3항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 Y1X, L5X, K8X, M51X, K53X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

[0438]

6. 제3항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 Y1H, Y1R, L5H, L5I, L5Y, K8Q, K8R, M51T, M51K, M51D, M51N, M51E, M51R, K53R, K53G, K53S, K53T, S55K, S55R, Q56E, Q56A, Q56R, Q56V, Q56G, Q56K, Q56L, P57L, P57G, P57A, P57K, G59T, G59A, M60K, M60Q, M60R, M60L, E77D, Q103E, Q103K, Q103P, Q103A, Q103R, S105R, S105D, S105K, S105N, S105A, D110H, D110K, D110N, D110Q, D110E, D110S, D110G, N111H, N111Y, N111D, N111R, N111S, N111G, M113V, M113R, M113T, M113K, V153I, V153T, V153A, N155K 및 N155H로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

[0439]

7. 제2항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서

열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 서열번호 89, 서열번호 90 및 서열번호 91로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함하는 것인 조성물.

- [0440] 8. 제4항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 31에 대해 N1X, M50X, Y51X, K52X, S54X, E55X, V56X, R57X, G58X, L59X, R104X, N109X 및 L151X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0441] 9. 제4항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 31에 대해 N1H, N1Y, M50A, M50S, M50V, M50G, M50T, Y51R, K52V, K52S, K52T, K52G, K52A, S54R, S54K, S54G, S54N, E55R, E55H, E55N, E55D, E55G, V56L, V56M, V56R, V56A, V56S, V56Q, R57G, R57K, G58A, L59K, L59R, L59V, R104K, R104L, R104Q, R104S, N109D 및 L151V로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0442] 10. 제2항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71 및 서열번호 72로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함하는 것인 조성물.
- [0443] 11. 제1항 내지 제10항에 따른 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드 중 적어도 하나를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물.
- [0444] 12. 질병 또는 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에서 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서,
- [0445] 제1항 내지 제11항에 따른 조성물 중 적어도 하나를 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는 것인 이를 필요로 하는 개체에서 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법.
- [0446] 13. 제12항에 있어서, 상기 질병 또는 질환은 암인 것인 방법.
- [0447] 14. 제13항에 있어서, 상기 암은 면역 관문 억제제(ICI)에 내성이 있는 암인 것인 방법.
- [0448] 15. 제13항에 있어서, 상기 암은 MHC 클래스 I의 발현이 소실된 종양과 연관이 있는 것인 방법.
- [0449] 16. 제12항에 있어서, 상기 질병 또는 질환은 대사성 질병 또는 질환인 것인 방법.
- [0450] 17. 제12항에 있어서, 상기 질병 또는 질환은 감염성 질병인 것인 방법.
- [0451] 18. 제12항에 있어서, 적어도 하나의 기타 약제를 상기 개체에 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.
- [0452] 19. 제18항에 있어서, 상기 적어도 하나의 기타 약제는 하나 이상의 이차 사이토카인의 억제제를 포함하는 것인 방법.
- [0453] 20. 제19항에 있어서, 상기 하나 이상의 이차 사이토카인은 IL-17, IL-5 및 IL-13으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 것인 방법.
- [0454] 21. 제19항에 있어서, 상기 하나 이상의 이차 사이토카인의 억제제는 화학적 화합물, 폴리펩티드, 펩티드, 펩티드 모방체, 항체, 리보자임, 소분자 화학적 화합물 및 안티센스 핵산 분자로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 포함하는 것인 방법.
- [0455] 22. IL-18BP 억제제 또는 IL-18BP 길항제를 포함하는 조성물로서,
- [0456] 상기 억제제 또는 길항제는 IL18BP가 내생성 IL-18을 중화시키려는 능력을 억제하는 것인 조성물.
- [0457] 23. 제22항에 있어서, 상기 억제제 또는 길항제는 화학적 화합물, 폴리펩티드, 펩티드, 펩티드 모방체, 항체, 리보자임, 소분자 화학적 화합물 및 안티센스 핵산 분자로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 포함하는 것인 조성물.
- [0458] 24. 제22항에 있어서, IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함하며,

- [0459] 이때 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18 결합 단백질(IL-18BP)에 특이적으로 결합하고, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18 수용체(IL-18R)에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 것인 조성물.
- [0460] 25. 제24항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 야생형(WT) IL-18에 대해 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0461] 26. 제24항에 있어서, 상기 WT IL-18은 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 인간 IL-18인 것인 조성물.
- [0462] 27. 제24항에 있어서, 상기 WT IL-18은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 쥐 IL-18인 것인 조성물.
- [0463] 28. 제26항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 Y1X, L5X, D17X, E31X, T34X, D35X, S36X, D37X, D40X, N41X, M51X, Q56X, M60X, Q103X, H109X, M113X 및 R131X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0464] 29. 제26항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 Y1D, Y1F, Y1H, Y1L, L5F, L5H, D17A, D17G, D17R, D17H, E31A, E31T, E31G, E31K, E31R, T34A, T34K, T34E, D35S, D35A, D35Y, S36N, S36K, S36R, D37P, D37A, D37R, D37H, D37L, D37V, D40Y, D40S, D40A, N41K, N41S, N41R, M51F, M51L, M51I, Q56H, M60L, M60F, M60I, Q103L, Q103I, H109A, H109P, H109D, M113L, M113I, M113F 및 R131S로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0465] 30. 제24항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 92, 서열번호 93, 서열번호 94, 서열번호 95, 서열번호 96, 서열번호 97, 서열번호 98, 서열번호 99, 서열번호 100, 서열번호 101, 서열번호 102, 서열번호 103, 서열번호 104, 서열번호 105, 서열번호 106, 서열번호 107, 서열번호 108, 서열번호 109, 서열번호 110, 서열번호 111, 서열번호 112, 서열번호 113, 서열번호 114, 서열번호 115, 서열번호 116, 서열번호 117, 서열번호 118, 서열번호 119, 서열번호 120, 서열번호 121, 서열번호 122, 서열번호 123, 서열번호 124 및 서열번호 125로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함하는 것인 조성물.
- [0466] 31. 제27항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 31에 대해 N1X, L5X, D17X, E30X, T33X, D34X, I35X, D36X, M50X, Q102X, R104, H108X, N109X, M111X, D129X 및 D130X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0467] 32. 제4항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 31에 대해 N1Y, N1D, N1H, N1L, N1F, N1V, N1I, L5Y, L5H, D17Q, D17G, D17A, D17E, D17S, D17N, E30A, E30R, E30K, E30T, E30G, T33G, T33A, T33E, T33R, T33K, D34Y, D34S, D34A, I35T, I35K, I35R, D36V, D36A, D36G, D36H, D36P, D36R, D36L, M50F, M50L, Q102L, Q102I, R104E, R104A, R104P, R104G, R104Q, R104H, H108D, H108A, N109R, N109S, N109T, N109I, M111L, M111I, D129A, D129F, D129V, D129Y, D129S, D130E, D130T, D130G, D130N, D130R, D130S, D130Q 및 D130H로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0468] 33. 제2항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 126, 서열번호 127, 서열번호 128, 서열번호 129, 서열번호 130, 서열번호 131, 서열번호 132, 서열번호 133, 서열번호 134, 서열번호 135, 서열번호 136, 서열번호 137, 서열번호 138, 서열번호 139, 서열번호 140, 서열번호 141, 서열번호 142, 서열번호 143, 서열번호 144, 서열번호 145, 서열번호 146, 서열번호 147, 서열번호 148, 서열번호 149, 서열번호 150, 서열번호 151, 서열번호 152, 서열번호 153, 서열번호 154, 서열번호 155, 서열번호 156, 서열번호 157, 서열번호 158, 서열번호 159, 서열번호 160, 서열번호 161, 서열번호 162, 서열번호 163, 서열번호 164, 서열번호 165, 서열번호 166, 서열번호 167, 서열번호 168, 서열번호 169, 서열번호 170, 서열번호 171, 서열번호 172, 서열번호 173, 서열번호 174, 서열번호 175, 서열번호 176, 서열번호 177, 서열번호 178, 서열번호 179, 서열번호 180, 서열번호 181, 서열번호 182, 서열번호 183, 서열번호 184, 서열번호 185, 서열번호 186, 서열번호 187, 서열번호 188, 서열번호 189 및 서열번호 190으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 IL-18 변이체 폴리펩티드 또는 이의 절편을 포함하는 것인 조성물.
- [0469] 34. 제24항 내지 제33항에 따른 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드 중 적어도 하나를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물.
- [0470] 35. 질병 또는 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에서 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로,
- [0471] 제22항 내지 제34항에 따른 상기 조성물 중 적어도 하나를 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는 것인 이를 필

요로 하는 개체에서 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

- [0472] 36. 제35항에 있어서, 상기 질병 또는 질환은 암인 것인 방법.
- [0473] 37. 제36항에 있어서, 상기 암은 면역 관문 억제제(ICI)에 내성이 있는 암인 것인 방법.
- [0474] 38. 제36항에 있어서, 상기 암은 MHC 클래스 I의 발현이 소실된 종양과 연관이 있는 것인 방법.
- [0475] 39. 제35항에 있어서, 상기 질병 또는 질환은 대사성 질병 또는 질환인 것인 방법.
- [0476] 40. 제35항에 있어서, 상기 질병 또는 질환은 감염성 질병인 것인 방법.
- [0477] 41. 제35항에 있어서, 적어도 하나의 기타 약제를 상기 개체에 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.
- [0478] 42. 제41항에 있어서, 상기 적어도 하나의 기타 약제는 하나 이상의 이차 사이토카인의 억제제를 포함하는 것인 방법.
- [0479] 43. 제42항에 있어서, 상기 하나 이상의 이차 사이토카인은 IL-17, IL-5 및 IL-13으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 것인 방법.
- [0480] 44. 제42항에 있어서, 상기 하나 이상의 이차 사이토카인의 억제제는 화학적 화합물, 폴리펩티드, 펩티드, 펩티드 모방체, 항체, 리보자임, 소분자 화학적 화합물 및 안티센스 핵산 분자로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 포함하는 것인 방법.
- [0481] **세트 B**
- [0482] 1. IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함하는 조성물로서,
- [0483] 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18 수용체(IL-18R)에 특이적으로 결합하고, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18 결합 단백질(IL-18BP)에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 것인 조성물.
- [0484] 2. 제1항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 야생형(WT) IL-18에 대해 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0485] 3. 제2항에 있어서, 상기 WT IL-18은 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 인간 IL-18인 것인 방법.
- [0486] 4. 제2항에 있어서, 상기 WT IL-18은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 쥐 IL-18인 것인 방법.
- [0487] 5. 제3항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 Y1X, L5X, K8X, M51X, K53X, S55X, Q56X, P57X, G59X, M60X, E77X, Q103X, S105X, D110X, N111X, M113X, V153X 및 N155X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0488] 6. 제3항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 Y1H, Y1R, L5H, L5I, L5Y, K8Q, K8R, M51T, M51K, M51D, M51N, M51E, M51R, K53R, K53G, K53S, K53T, S55K, S55R, Q56E, Q56A, Q56R, Q56V, Q56G, Q56K, Q56L, P57L, P57G, P57A, P57K, G59T, G59A, M60K, M60Q, M60R, M60L, E77D, Q103E, Q103K, Q103P, Q103A, Q103R, S105R, S105D, S105K, S105N, S105A, D110H, D110K, D110N, D110Q, D110E, D110S, D110G, N111H, N111Y, N111D, N111R, N111S, N111G, M113V, M113R, M113T, M113K, V153I, V153T, V153A, N155K 및 N155H로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0489] 7. 제3항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 M51X, M60X, S105X, D110X 및 N111X 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0490] 8. 제3항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 M51X, K53X, Q56X, S105X 및 N111X 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0491] 9. 제2항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 34 내지 서열번호 59, 서열번호 73 내지 서열번호 91 및 서열번호 191 내지 서열번호 193 중 어느 하나로 표시되는 아미노산 서열 또는 이의 절편을 포함하는 것인 조성물.
- [0492] 10. 제4항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 31에 대해 N1X, M50X, Y51X, K52X, S54X, E55X, V56X, R57X, G58X, L59X, R104X, N109X 및 L151X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0493] 11. 제4항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 31에 대해 N1H, N1Y, M50A, M50S, M50V, M50G,

M50T, Y51R, K52V, K52S, K52T, K52G, K52A, S54R, S54K, S54G, S54N, E55R, E55H, E55N, E55D, E55G, V56L, V56M, V56R, V56A, V56S, V56Q, R57G, R57K, G58A, L59K, L59R, L59V, R104K, R104L, R104Q, R104S, N109D 및 L151V로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.

- [0494] 12. 제2항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 60 내지 서열번호 72 중 어느 하나로 표시되는 아미노산 서열 또는 이의 절편을 포함하는 것인 조성물.
- [0495] 13. 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 상기 조성물의 IL-18 변이체 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물.
- [0496] 14. 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 면역 관문 억제제; (ii) PD-L1, PD1, CTLA4, TIM3, TIGIT, LAG3, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, GITR, 41BB, OX40 및 CD40로부터 선택되는 하나 이상의 단백질을 억제하는 약제; (iii) 암세포 옹소닌화제; 및 (iv) CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD44, CD45, CD47, CD51, CD52, CD56, CD62L, CD70, CD74, CD79, CD80, CD96, CD97, CD99, CD123, CD134, CD138, CD152(CTLA-4), CD200, CD213A2, CD221, CD248, CD276(B7-H3), B7-H4, CD279(PD-1), CD274(PD-L1), CD319, EGFR, EPCAM, 17-1A, HER1, HER2, HER3, CD117, C-Met, HGFR, PDGFRA, AXL, TWEAKR, PTHR2, HAVCR2(TIM3), GD2 ganglioside, MUC1, 뮤신 CanAg, 메소텔린, 엔도글린, 루이스-Y 항원, CEA, CEACAM1, CEACAM5, CA-125, PSMA, BAFF, FGFR2, TAG-72, 젤라티나아제 B, 글리피칸 3, 넥틴-4, BCMA, CSF1R, SLAMF7, 인테그린 $\alpha_v\beta_3$, TYRP1, GPNMB, CLDN18.2, FOLR1, CCR4, CXCR4, MICA, C242 항원, DLL3, DLL4, EGFL7, 비멘틴, 피브로넥틴 엑스트라 도메인-B, TROP-2, LRRC15, FAP, SLITRK6, NOTCH2, NOTCH3, 테나신-3, STEAP1 및 NRP1로부터 선택되는 하나 이상의 항원을 표적화하는 약제로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 더 포함하는 것인 조성물.
- [0497] 15. 질병 또는 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에서 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서,
- [0498] 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 상기 조성물을 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는 것인 이를 필요로 하는 개체에서 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법.
- [0499] 16. 제15항에 있어서, 상기 질병 또는 질환은 암인 것인 방법.
- [0500] 17. 제16항에 있어서, 상기 암은 면역 관문 억제제(ICI)에 내성이 있는 암인 것인 방법.
- [0501] 18. 제16항에 있어서, 상기 암은 MHC 클래스 I의 발현이 소실된 종양과 연관이 있는 것인 방법.
- [0502] 19. 제15항에 있어서, 상기 질병 또는 질환은 대사성 질병 또는 질환인 것인 방법.
- [0503] 20. 제15항에 있어서, 상기 질병 또는 질환은 감염성 질병인 것인 방법.
- [0504] 21. 제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드 및 적어도 하나의 기타 약제를 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [0505] 22. 제21항에 있어서, 상기 적어도 하나의 기타 약제는 면역 관문 억제제를 포함하는 것인 방법.
- [0506] 23. 제22항에 있어서, 상기 면역 관문 억제제는 PD-L1, PD1, CTLA4, TIM3, TIGIT, LAG3, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, GITR, 41BB, OX40 또는 CD40, 또는 이들의 임의의 조합을 억제하는 약제인 것인 방법.
- [0507] 24. 제21항에 있어서, 상기 적어도 하나의 기타 약제는 암세포 옹소닌화제를 포함하는 것인 방법.
- [0508] 25. 제24항에 있어서, 상기 적어도 하나의 기타 약제는 CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD44, CD45, CD47, CD51, CD52, CD56, CD62L, CD70, CD74, CD79, CD80, CD96, CD97, CD99, CD123, CD134, CD138, CD152(CTLA-4), CD200, CD213A2, CD221, CD248, CD276(B7-H3), B7-H4, CD279(PD-1), CD274(PD-L1), CD319, EGFR, EPCAM, 17-1A, HER1, HER2, HER3, CD117, C-Met, HGFR, PDGFRA, AXL, TWEAKR, PTHR2, HAVCR2(TIM3), GD2 ganglioside, MUC1, 뮤신 CanAg, 메소텔린, 엔도글린, 루이스-Y 항원, CEA, CEACAM1, CEACAM5, CA-125, PSMA, BAFF, FGFR2, TAG-72, 젤라티나아제 B, 글리피칸 3, 넥틴-4, BCMA, CSF1R, SLAMF7, 인테그린 $\alpha_v\beta_3$, TYRP1, GPNMB, CLDN18.2, FOLR1, CCR4, CXCR4, MICA, C242 항원, DLL3, DLL4, EGFL7, 비멘틴, 피브로넥틴 엑스트라 도메인-B, TROP-2, LRRC15, FAP, SLITRK6, NOTCH2, NOTCH3, 테나신-3, STEAP1 및 NRP1로부터 선택되는 하나 이상의 항원을 표적화하는 것인 방법.
- [0509] 26. 제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 기타 약제는 상기 IL-18 변이체 폴리펩티

드에 접합되어 있는 것인 방법.

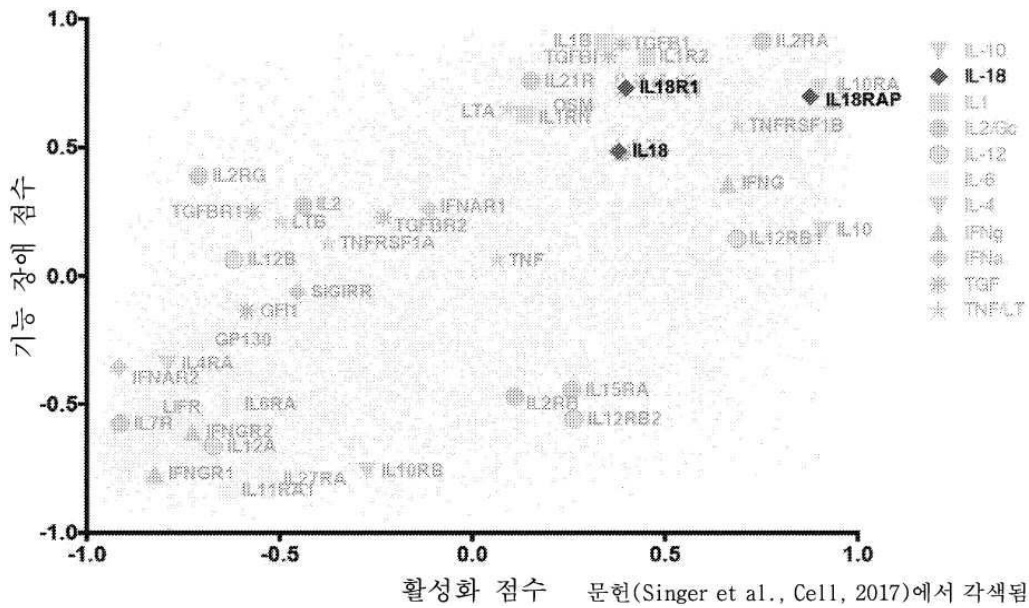
- [0510] 27. 제21항에 있어서, 상기 적어도 하나의 기타 약제는 변경된 T 세포 또는 NK 세포인 것인 방법.
- [0511] 28. 제21항에 있어서, 상기 적어도 하나의 기타 약제는 종양 용해성 바이러스인 것인 방법.
- [0512] 29. IL-18BP 억제제 또는 IL-18BP 길항제를 포함하는 조성물로서,
- [0513] 상기 억제제 또는 길항제는 IL18BP가 내생성 IL-18을 중화시키려는 능력을 억제하는 것인 조성물.
- [0514] 30. 제29항에 있어서, 상기 억제제 또는 길항제는 화학적 화합물, 폴리펩티드, 펩티드, 펩티드 모방체, 항체, 리보자임, 소분자 화학적 화합물 및 안티센스 핵산 분자로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 포함하는 것인 조성물.
- [0515] 31. 제30항에 있어서, IL-18 변이체 폴리펩티드를 포함하며,
- [0516] 이때 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18 결합 단백질(IL-18BP)에 특이적으로 결합하고, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 IL-18 수용체(IL-18R)에 대해 실질적으로 감소된 결합을 나타내는 것인 조성물.
- [0517] 32. 제31항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 야생형(WT) IL-18에 대해 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0518] 33. 제32항에 있어서, 상기 WT IL-18은 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 인간 IL-18인 것인 조성물.
- [0519] 34. 제32항에 있어서, 상기 WT IL-18은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 쥐 IL-18인 것인 조성물.
- [0520] 35. 제33항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 Y1X, L5X, D17X, E31X, T34X, D35X, S36X, D37X, D40X, N41X, M51X, Q56X, M60X, Q103X, H109X, M113X 및 R131X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0521] 36. 제33항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 Y1D, Y1F, Y1H, Y1L, L5F, L5H, D17A, D17G, D17R, D17H, E31A, E31T, E31G, E31K, E31R, T34A, T34K, T34E, D35S, D35A, D35Y, S36N, S36K, S36R, D37P, D37A, D37R, D37H, D37L, D37V, D40Y, D40S, D40A, N41K, N41S, N41R, M51F, M51L, M51I, Q56H, M60L, M60F, M60I, Q103L, Q103I, H109A, H109P, H109D, M113L, M113I, M113F 및 R131S로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0522] 37. 제33항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 92 내지 서열번호 125 중 어느 하나로 표시되는 아미노산 서열 또는 이의 절편을 포함하는 것인 조성물.
- [0523] 38. 제33항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 D17X, E30X 및 Q103X 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0524] 39. 제33항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 30에 대해 D17X, E30X, D35X, M51X 및 Q103X 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0525] 40. 제34항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 31에 대해 N1X, L5X, D17X, E30X, T33X, D34X, I35X, D36X, M50X, Q102X, R104, H108X, N109X, M111X, D129X 및 D130X로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0526] 41. 제34항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 31에 대해 N1Y, N1D, N1H, N1L, N1F, N1V, N1I, L5Y, L5H, D17Q, D17G, D17A, D17E, D17S, D17N, E30A, E30R, E30K, E30T, E30G, T33G, T33A, T33E, T33R, T33K, D34Y, D34S, D34A, I35T, I35K, I35R, D36V, D36A, D36G, D36H, D36P, D36R, D36L, M50F, M50L, Q102L, Q102I, R104E, R104A, R104P, R104G, R104Q, R104H, H108D, H108A, N109R, N109S, N109T, N109I, M111L, M111I, D129A, D129F, D129V, D129Y, D129S, D130E, D130T, D130G, D130N, D130R, D130S, D130Q 및 D130H로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 것인 조성물.
- [0527] 42. 제34항에 있어서, 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드는 서열번호 126 내지 서열번호 190 중 어느 하나로 표시되는 아미노산 서열 또는 이의 절편을 포함하는 것인 조성물.
- [0528] 43. 제31항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 상기 조성물의 IL-18 변이체 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물.

- [0529] 44. 제19항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 면역 관문 억제제; (ii) PD-L1, PD1, CTLA4, TIM3, TIGIT, LAG3, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, GITR, 41BB, OX40 및 CD40으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질을 억제하는 약제; (iii) 암세포 오프소닌화제; 및 (iv) CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD44, CD45, CD47, CD51, CD52, CD56, CD62L, CD70, CD74, CD79, CD80, CD96, CD97, CD99, CD123, CD134, CD138, CD152(CTLA-4), CD200, CD213A2, CD221, CD248, CD276(B7-H3), B7-H4, CD279(PD-1), CD274(PD-L1), CD319, EGFR, EPCAM, 17-1A, HER1, HER2, HER3, CD117, C-Met, HGFR, PDGFRA, AXL, TWEAKR, PTHR2, HAVCR2(TIM3), GD2 강글리오시드, MUC1, 뮤신 CanAg, 메소텔린, 엔도글린, 루이스-Y 항원, CEA, CEACAM1, CEACAM5, CA-125, PSMA, BAFF, FGFR2, TAG-72, 젤라티나아제 B, 글리피칸 3, 넥틴-4, BCMA, CSF1R, SLAMF7, 인테그린 $\alpha_v\beta_3$, TYRP1, GPNMB, CLDN18.2, FOLR1, CCR4, CXCR4, MICA, C242 항원, DLL3, DLL4, EGFL7, 비멘틴, 피브로넥틴 엑스트라 도메인-B, TROP-2, LRRC15, FAP, SLITRK6, NOTCH2, NOTCH3, 테나신-3, STEAP1 및 NRP1로부터 선택되는 하나 이상의 항원을 표적화하는 약제로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 더 포함하는 것인 조성물.
- [0530] 45. 질병 또는 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에서 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서,
- [0531] 제29항 내지 제44항 중 어느 한 항에 따른 상기 조성물을 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는 것인 이를 필요로 하는 개체에서 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법.
- [0532] 46. 제45항에 있어서, 상기 질병 또는 질환은 암인 것인 방법.
- [0533] 47. 제46항에 있어서, 상기 암은 면역 관문 억제제(ICI)에 내성이 있는 암인 것인 방법.
- [0534] 48. 제46항에 있어서, 상기 암은 MHC 클래스 I의 발현이 소실된 종양과 연관이 있는 것인 방법.
- [0535] 49. 제45항에 있어서, 상기 질병 또는 질환은 대사성 질병 또는 질환인 것인 방법.
- [0536] 50. 제45항에 있어서, 상기 질병 또는 질환은 감염성 질병인 것인 방법.
- [0537] 51. 제45항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드 및 적어도 하나의 기타 약제를 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [0538] 52. 제51항에 있어서, 상기 적어도 하나의 기타 약제는 면역 관문 억제제를 포함하는 것인 방법.
- [0539] 53. 제52항에 있어서, 상기 면역 관문 억제제는 PD-L1, PD1, CTLA4, TIM3, TIGIT, LAG3, B7H3, B7H4, VISTA, ICOS, GITR, 41BB, OX40 또는 CD40, 또는 이들의 임의의 조합을 억제하는 약제인 것인 방법.
- [0540] 54. 제51항에 있어서, 상기 적어도 하나의 기타 약제는 암세포 오프소닌화제 포함하는 것인 방법.
- [0541] 55. 제51항에 있어서, 상기 적어도 하나의 기타 약제는 CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD44, CD45, CD47, CD51, CD52, CD56, CD62L, CD70, CD74, CD79, CD80, CD96, CD97, CD99, CD123, CD134, CD138, CD152(CTLA-4), CD200, CD213A2, CD221, CD248, CD276(B7-H3), B7-H4, CD279(PD-1), CD274(PD-L1), CD319, EGFR, EPCAM, 17-1A, HER1, HER2, HER3, CD117, C-Met, HGFR, PDGFRA, AXL, TWEAKR, PTHR2, HAVCR2(TIM3), GD2 강글리오시드, MUC1, 뮤신 CanAg, 메소텔린, 엔도글린, 루이스-Y 항원, CEA, CEACAM1, CEACAM5, CA-125, PSMA, BAFF, FGFR2, TAG-72, 젤라티나아제 B, 글리피칸 3, 넥틴-4, BCMA, CSF1R, SLAMF7, 인테그린 $\alpha_v\beta_3$, TYRP1, GPNMB, CLDN18.2, FOLR1, CCR4, CXCR4, MICA, C242 항원, DLL3, DLL4, EGFL7, 비멘틴, 피브로넥틴 엑스트라 도메인-B, TROP-2, LRRC15, FAP, SLITRK6, NOTCH2, NOTCH3, 테나신-3, STEAP1 및 NRP1로부터 선택되는 하나 이상의 항원을 표적화하는 것인 방법.
- [0542] 56. 제51항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 기타 약제는 상기 IL-18 변이체 폴리펩티드에 접합되어 있는 것인 방법.
- [0543] 57. 제51항에 있어서, 상기 적어도 하나의 기타 약제는 변경된 T 세포 또는 NK 세포인 것인 방법.
- [0544] 58. 제51항에 있어서, 상기 적어도 하나의 기타 약제는 종양 용해성 바이러스인 것인 방법.
- [0545] 본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 간행물의 개시내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 본 발명이 특정 실시형태를 참고하여 설명되어 있을지라도 본 발명의 범주 및 진의에서 벗어나지 않는 한 당해 기술분야의 숙련자에 의해 본 발명의 기타 실시형태 및 변형예가 고안될 수 있다는 것이 자명하다. 첨부된 청구범위는 이

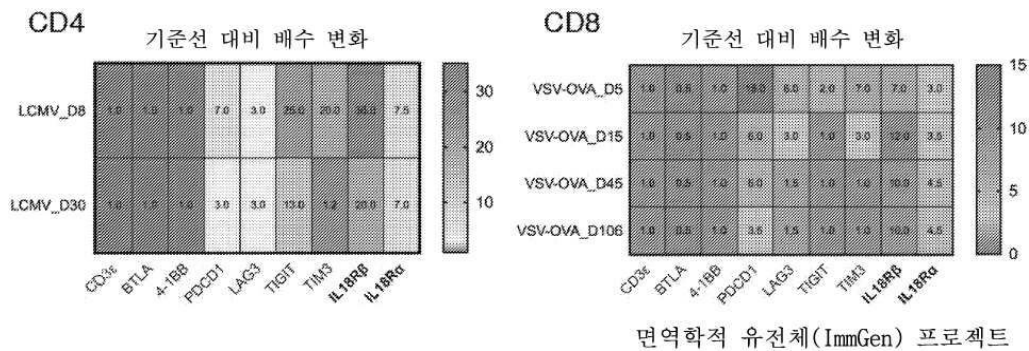
같은 실시형태 및 등가의 변형예를 모두 포함하는 것으로 이해하기 위한 것이다.

도면

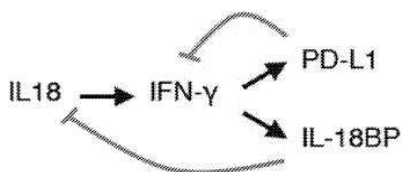
도면1a



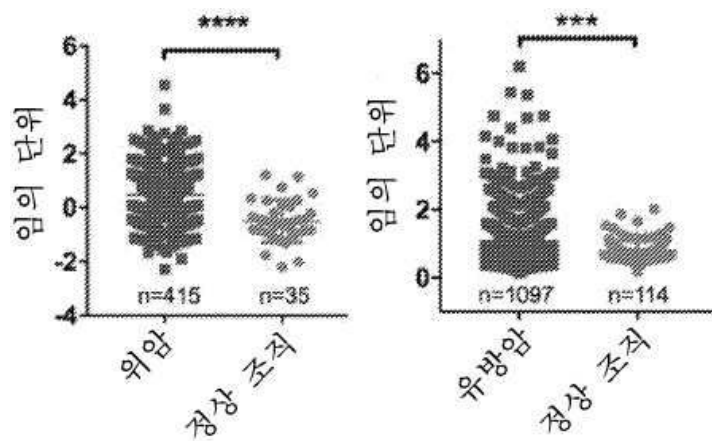
도면1b



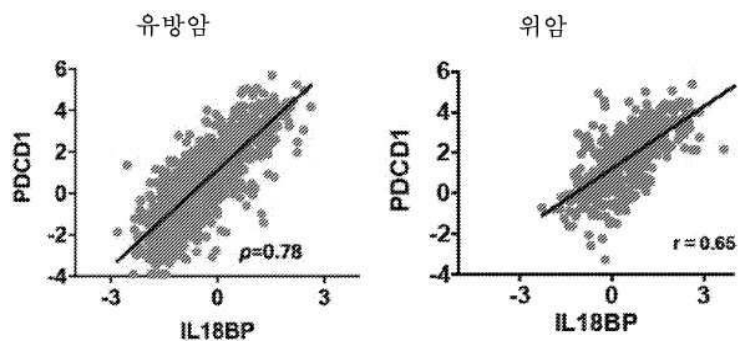
도면2a



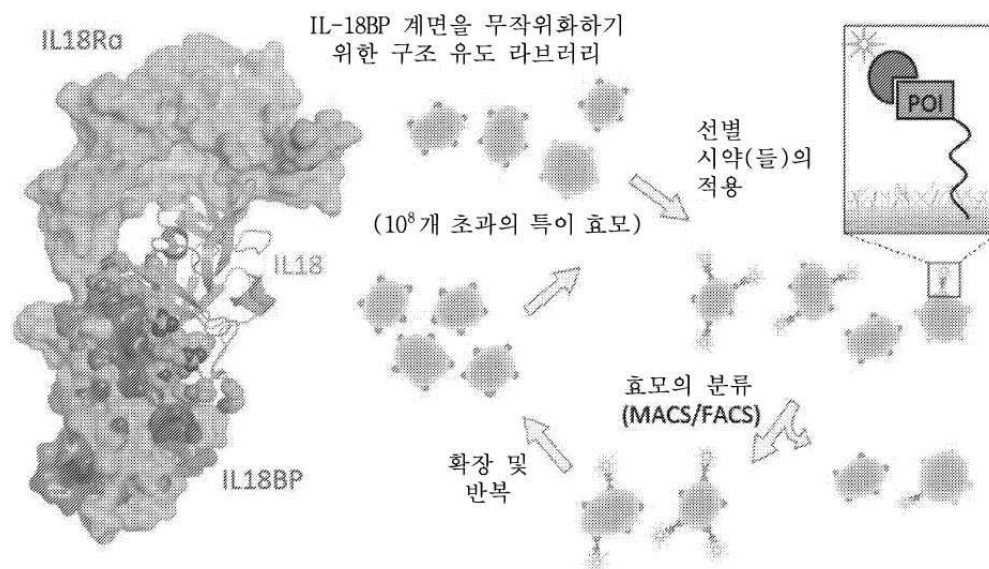
도면 2b



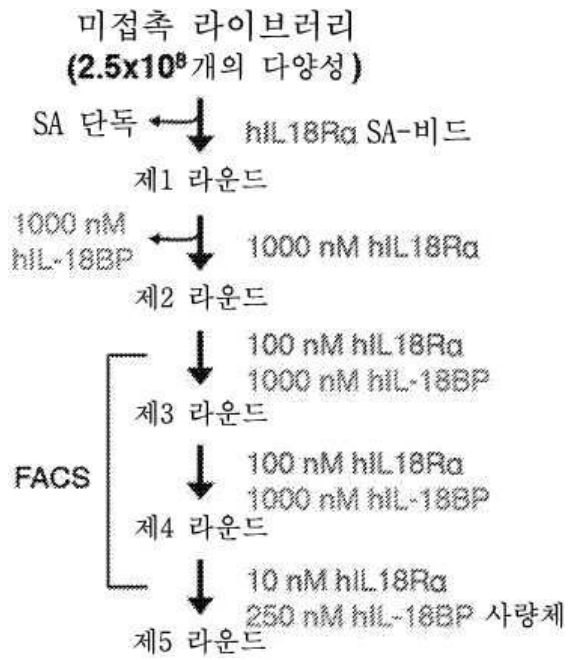
도면2c



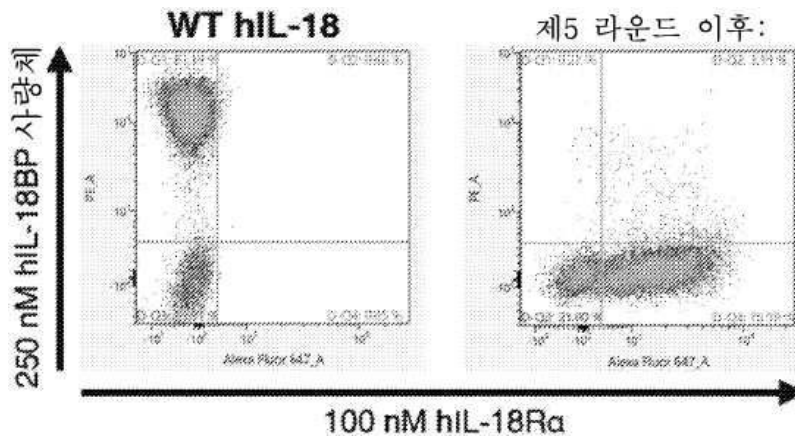
도면3a



도면3b



도면3c



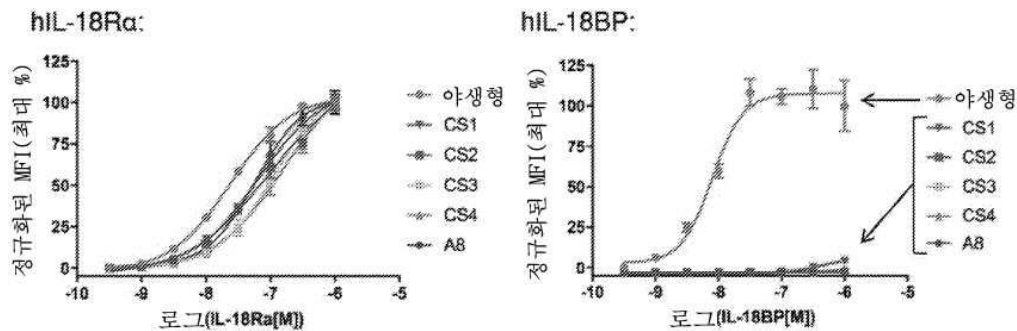
도면4

인간 DR-IL-18 변이체 서열에 대한 요약

	WT hIL-18	1	5	8	51	53	55	59	60	77	103	105	110	111	153	155
		Y	L	K	M	K	S	G	M	E	Q	S	D	N	V	N
선별된 변이체	hC4			Q	T		K	T	K			R	H			K
	hA8			R	K		K	A	Q			D	K	H	I	
	hD6			R	D		K	A	K			D	K	H	I	
	hH12		H		T	R			K			D	N		T	
	hB11		I		K		K	A	Q			D	K	H		K
	hC3		I		T		R		K		E	D	H	H	I	
	hC2		I		T		K		K			D	K	H	T	H
	hG10		I		T		K	A	K			D	R	H	I	K
	hG1		I	R	T		K		K			D	D	Y	I	K
	hF1		Y	R	T	R			K			D	E	H		K
	hD2	H	Y		T	R			K			D	H			K
	hA1	R			T	R		A	K			D	Q	H	A	K
	hB3	R		R	D	R			R		K	N	K	Y		H
	hB4	R		R	N	R			Q		K	R	N	H		K
	hH3	R		R	T				K			D	K	H		
	hC5	R		R	T	R		T	K			K	N	H		K
	hH4	R		R	T	R		A	K		E	D	Q	H	I	K
	hE1	R		R	T	R		T	K			N	H	D		H
	hG2	R		R	T			A	K		E	D	Q	H	I	K
	hB9	R	H		T	R			K			N	K	Y		
	hE12	R	Y		T			T	K		D	D	K	H		
공통 변이체	hCS1				T		K	A	K			D	K	H		
	hCS2				T				K			D	K	H	I	
	hCS3	R			T				K			D	K	H		
	hCS4	R			T	R			K			N	K	Y		

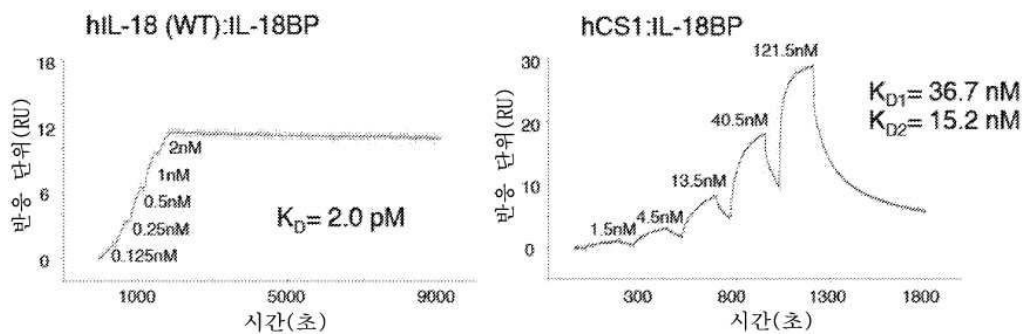
도면5a

효모 디스플레이 DR-IL-18 변이체에 대한 결합 등온선



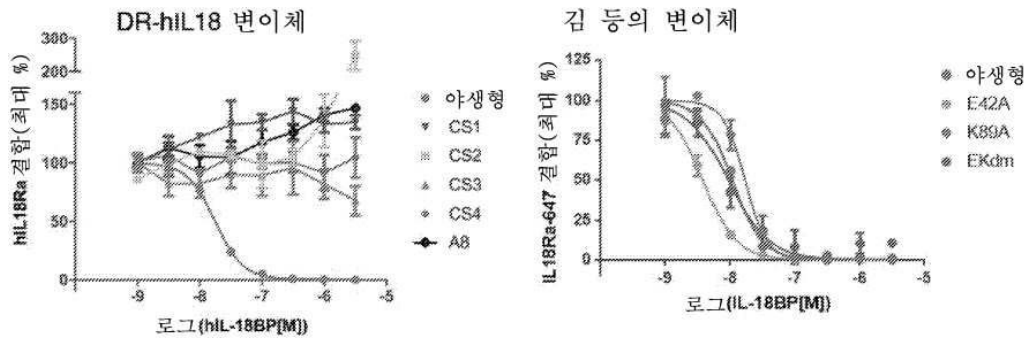
도면5b

hIL-18BP 결합에 대한 표면 플라스몬 공명(SPR) 측정



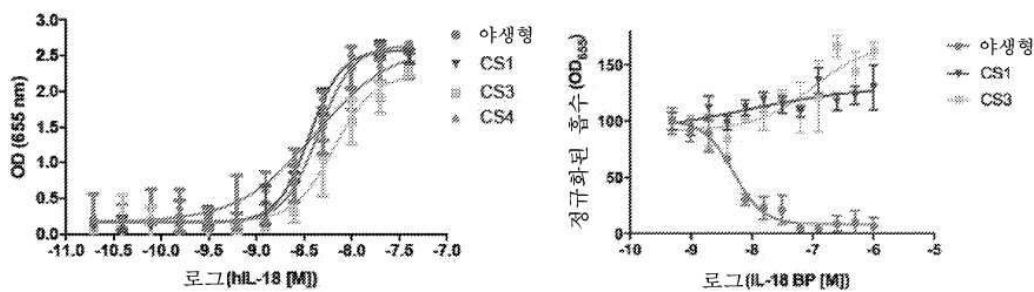
도면6a

효모에 대한 hIL-18R α 결합 검정



도면6b

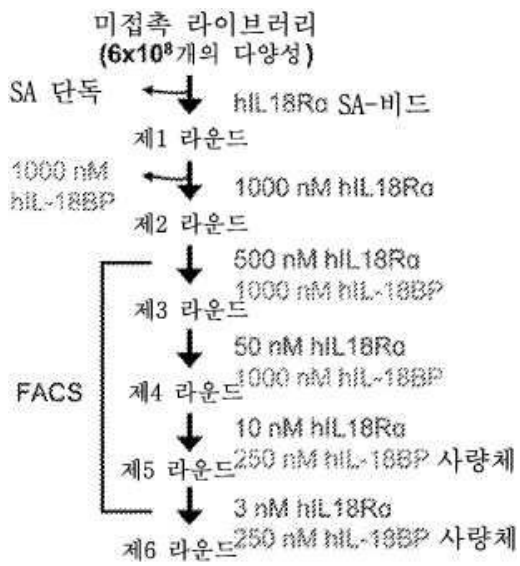
HEK Blue IL-18 신호전달 검정



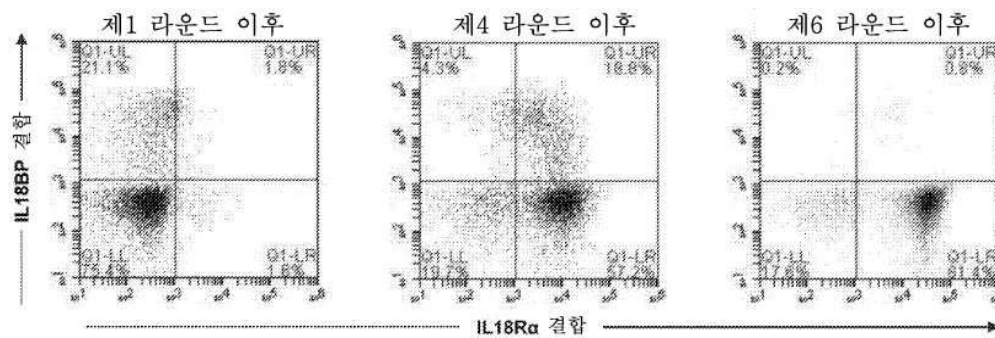
도면7a

잔기	코돈	아미노산
1Y	NWT	FYLHINVD
51M	RNG	MTKRVAEG
53K	VNS	LPHQRIMTNKSRVADEG
56Q	VNA	LPQRITKRVAEG
57P	VNA	LPQRITKRVAEG
60M	MDG	MKRLQR
103Q	VVR	QKERRGPTA
105S	DMT	SYTNAD
110D	RRW	DEKNSRGG
111N	VRW	HQNKDERRSRGG
113M	RNG	MTKRVAEG

도면7b



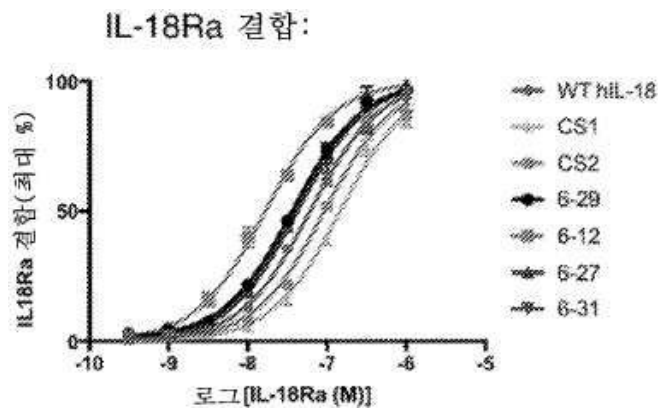
도면7c



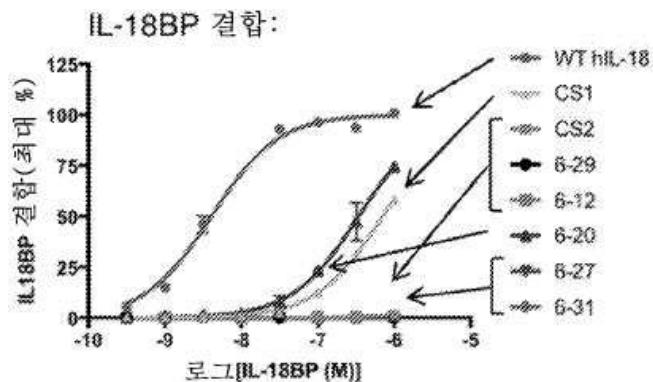
도면8

		51	53	56	57	60	103	105	110	111	113
WT hIL-18		M	K	Q	P	M	Q	S	D	N	M
제5 라운드 변이체	5-18	E		E	L	R	P	A	N	R	V
	5-29	K		A	G	L	E	D	S	S	R
	5-8	K	G	A	A	L			K	R	
	5-6	K	G	R	G	L	E	D	N	S	R
	5-26	K	G	V		L	A	A	S	R	T
	5-20	K	S	G	A	L	A	A	G	R	T
	5-2	K	S	K	A		A	D	S	S	R
	5-9	K	S	L	A	L		D	S	R	
	5-42	K	S	R	A	L		N	G	R	
	5-17	K	S	R	A	L	A		G	R	T
	5-41	K	S	R	A	L	A	D	S	G	R
	5-1	K	T	R		L	E	D	S	S	K
	5-33	K	T	R	A		E	D	N	D	R
	5-21	R		G	K	L	R		S	R	V
제6 라운드 변이체	6-31	K	G	G	A	L	E	D	S	G	V
	6-20	K	G	R				A	N	R	
	6-12	K	S	L	A	L		D	S	R	
	6-27	K	S	R	A	L	A		G	R	T
	6-29	K	S	R	A	L		N	G	R	

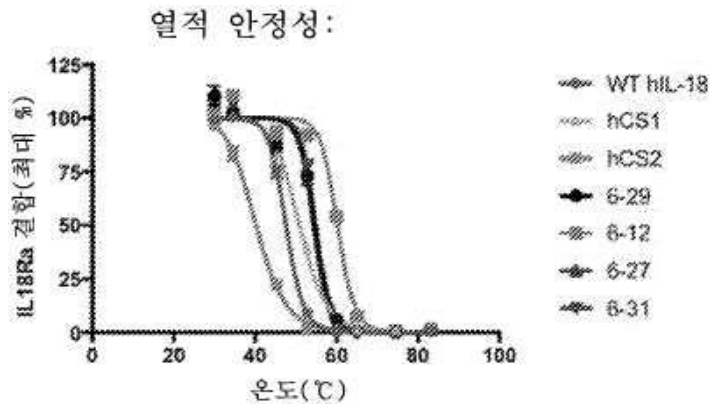
도면9a



도면9b



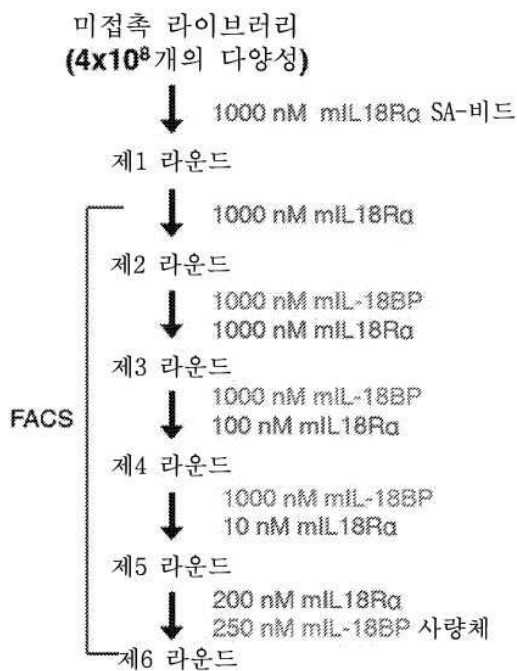
도면9c



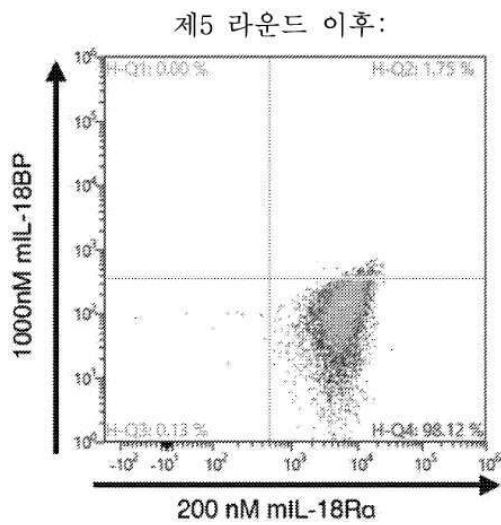
도면9d

변이체	IL18Rα (KD)	IL18BP (KD)	Rα:BP 비율 (WT로 정규화됨)	온도 (°C)
WT IL18	62 nM	2.1 nM	1.0	47.6
hCS1	146 nM	710 nM	140	50.9
hCS2	92 nM	NBD	>3,200	40.2
6-31	41 nM	NBD	>7,200	54.9
6-20	N.D.	340 nM	N.D.	N.D.
6-12	17 nM	NBD	>17,000	60.2
6-27	42 nM	NBD	>7,000	54.3
6-29	37 nM	NBD	>8,000	54.7

도면10a



도면10b



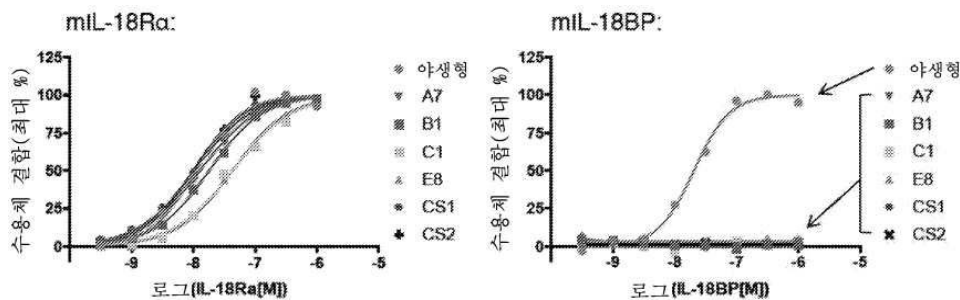
도면10c

쥐 DR-IL-18 변이체 서열에 대한 요약

	1	50	51	52	54	55	56	57	58	59	104	109	151
mIL-18	N	M	Y	K	S	E	V	R	G	L	R	N	L
mC1		A		V	R	R	L			K	K		
mA12		S		S	K	H	M			K	L		
mE8		V		T	G	R	R			K	K	D	
mC10	H	A		G		H	M			K	Q		V
mB7	H	A		G		N	A	G		R	K		
mB1	H	G		A		D	A		A	K	S		V
mD1	H	G		S	R	G	S	K		K	Q		
mH7	Y			A	R	R	A			K	K	D	V
mA7	Y	A		G	N	R				K			
mE1	Y	G		G			R	G		R		D	
mH3	Y	T	R	T	G	G	Q	K		V		D	
mCS1		G		A		R				K			
mCS2	H	A		G		R	A			K			

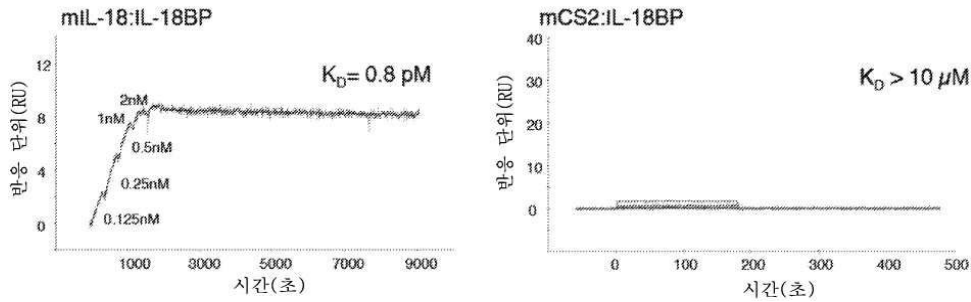
도면11a

효모 디스플레이 사이토카인에 대한 결합 등온선



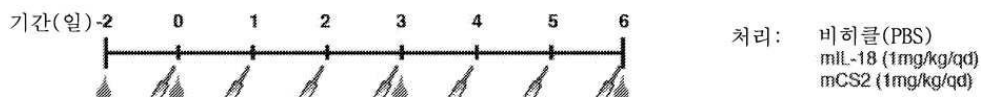
도면11b

mIL-18BP 결합에 대한 표면 플라즈몬 공명(SPR) 측정



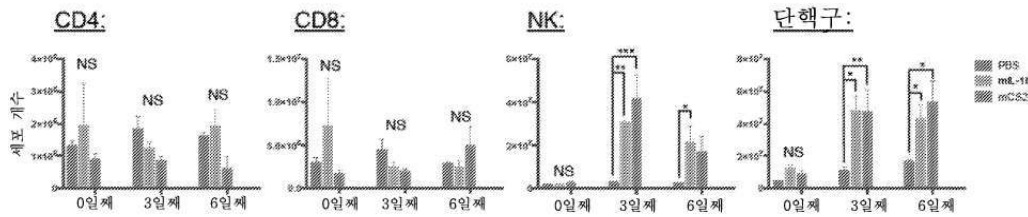
도면12a

약력학 연구 설계(매일 복용)



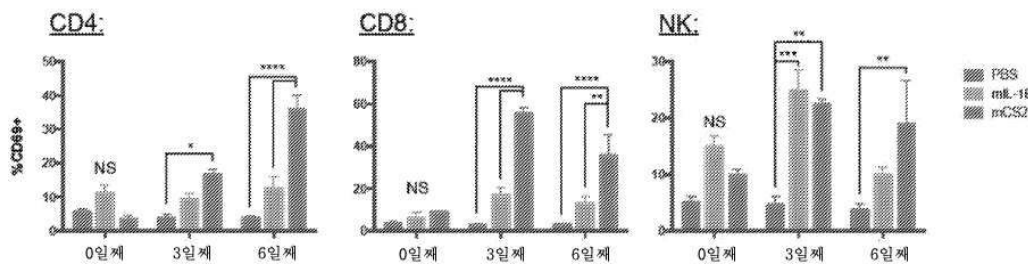
도면12b

말초 혈액 세포수



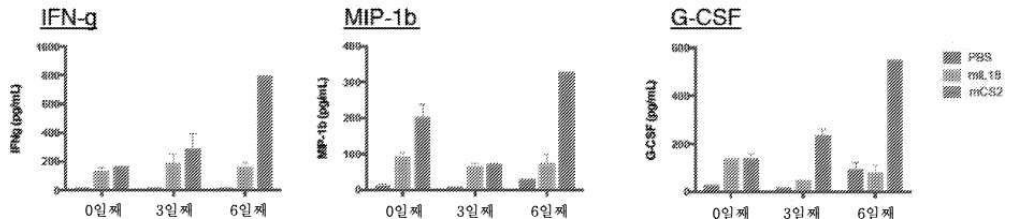
도면12c

말초 혈액 세포 상의 CD69 발현

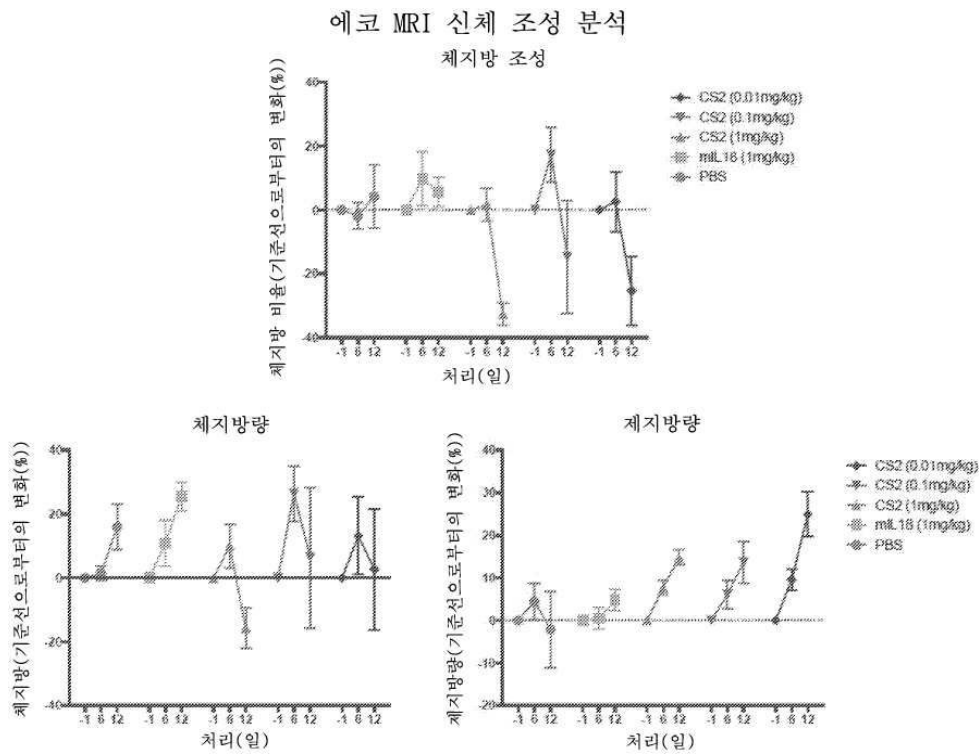


도면12d

혈청 사이토카인 수준

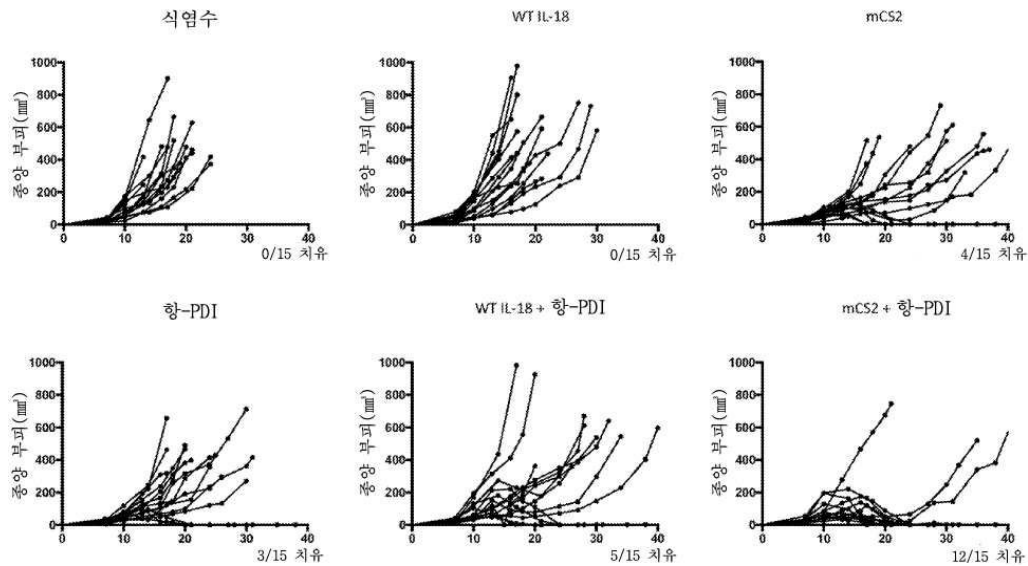


도면13

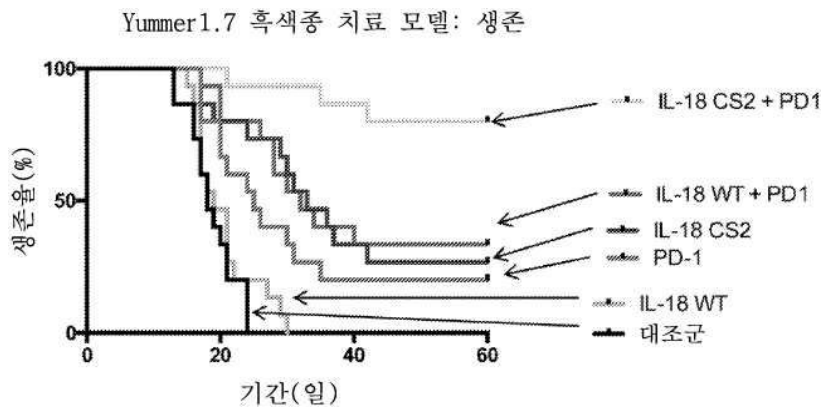


도면14a

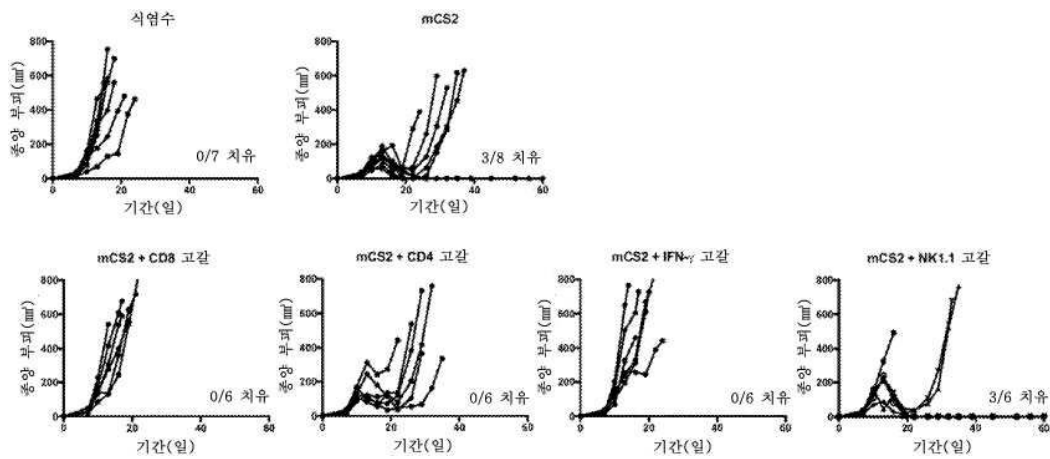
Yumme1.7 흑색종 치료 모델: 종양 성장



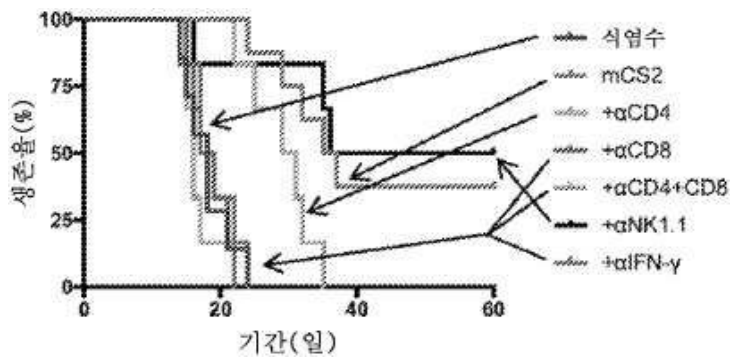
도면14b



도면15a

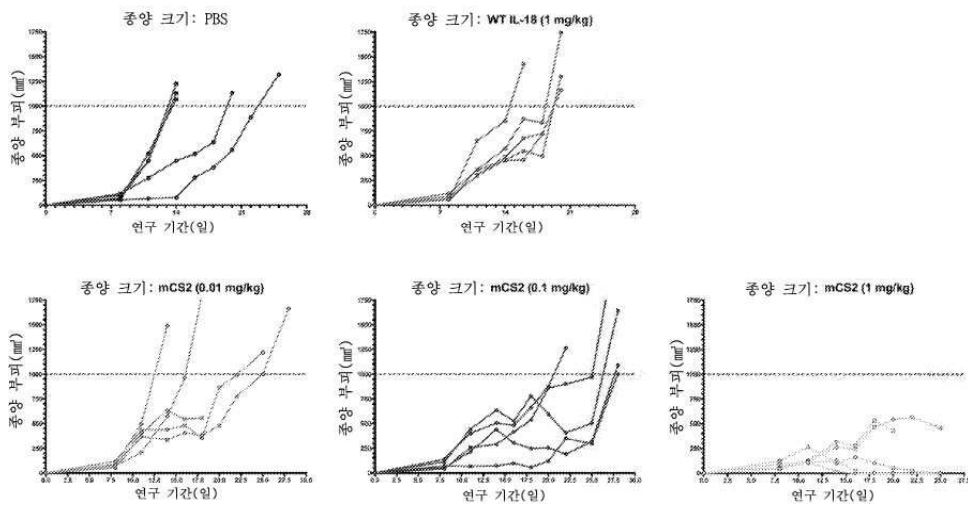


도면15b



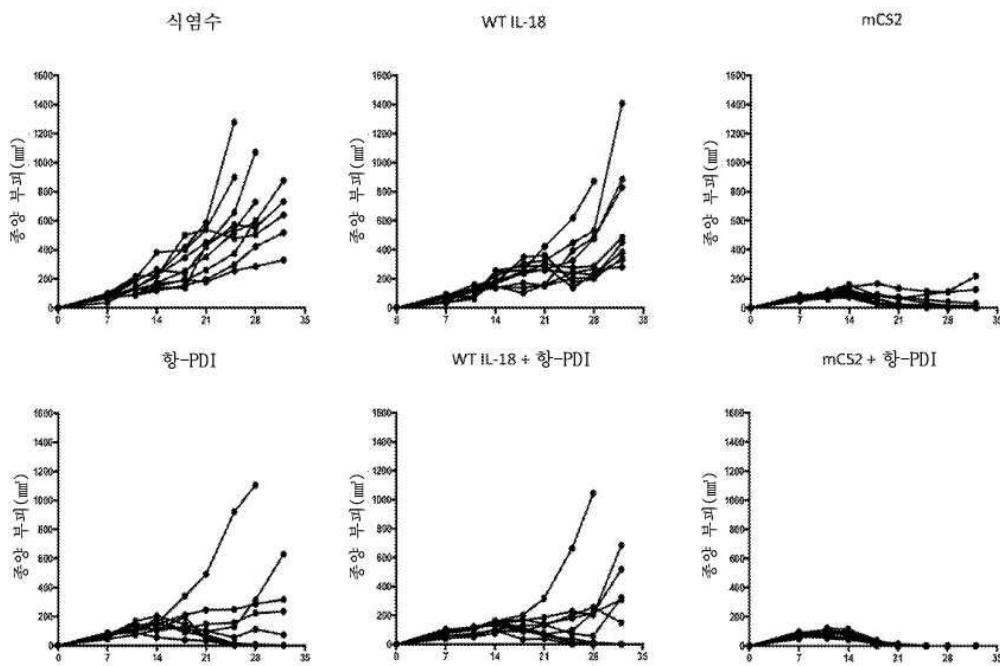
도면16

MC38 종양 치료 모델: 종양 성장

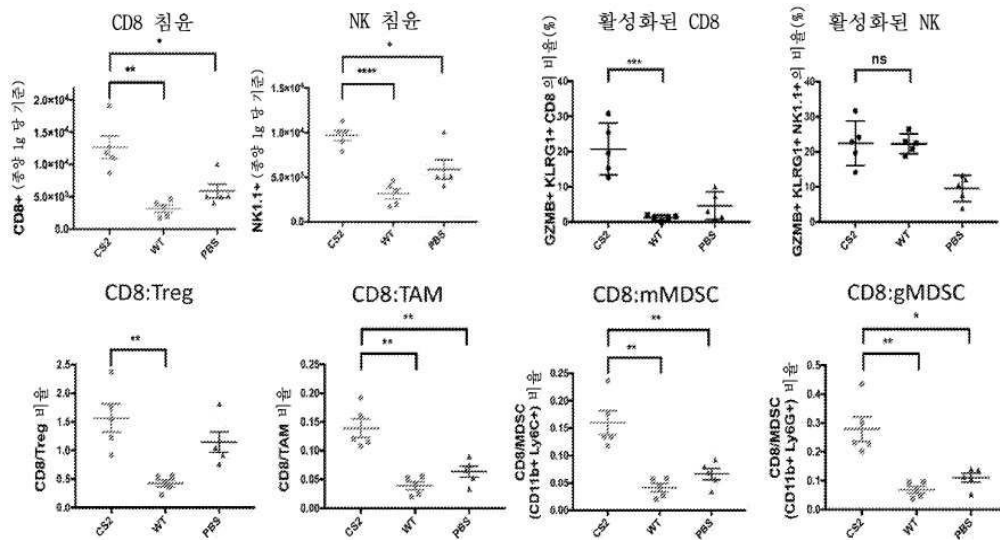


도면17

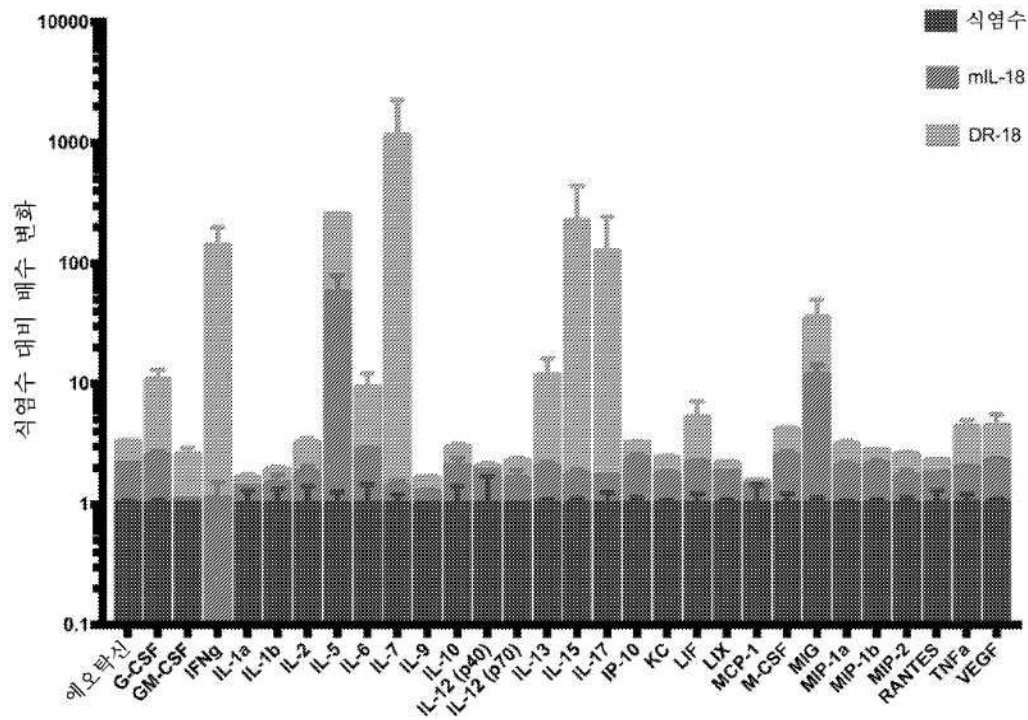
확장된 MC38 치료 집단: 종양 성장



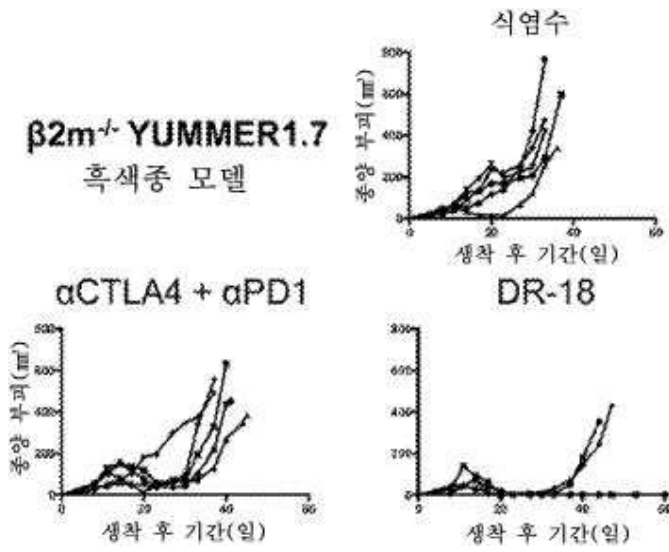
도면18a



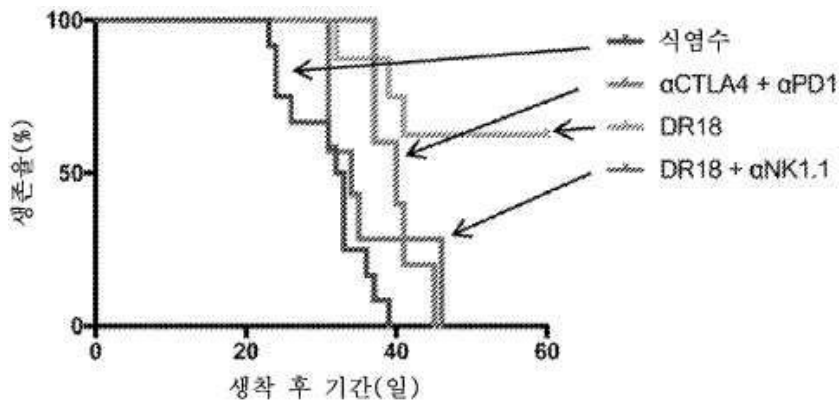
도면18b



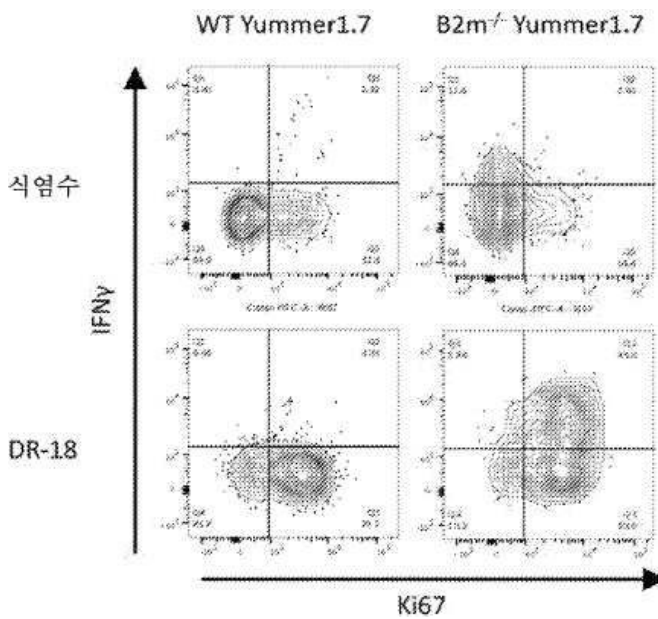
도면19a



도면19b



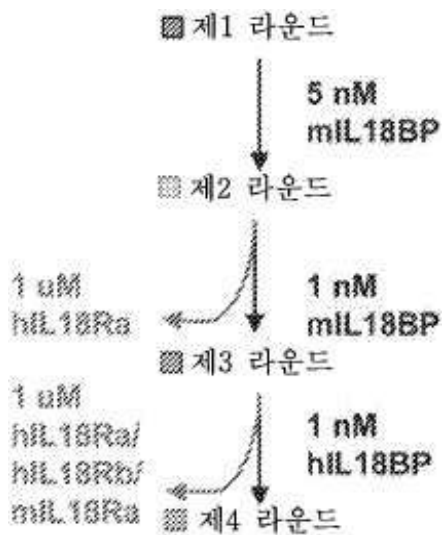
도면19c



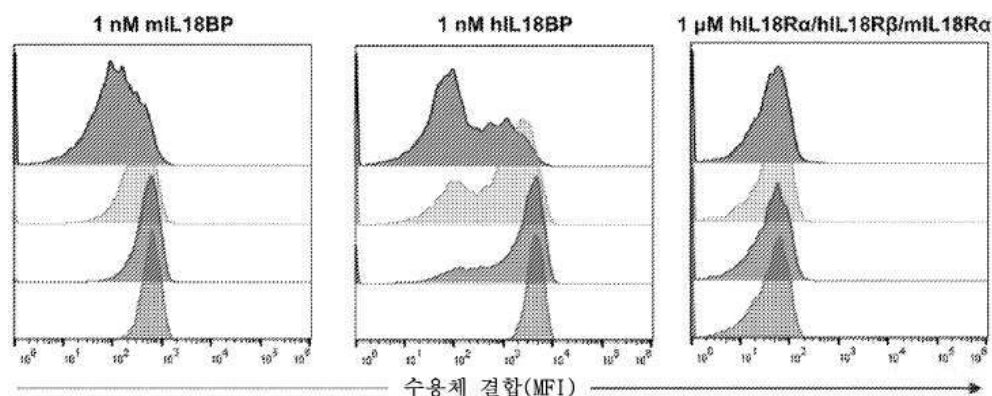
도면20a

잔기	아미노산	코돈
Y1	YFLHVD	BWT
L5	L,F,Y,H,R,C	YDT
D17	D,A,G,R,H,P	SVT
E31	E,A,G,T,K,R	RVA
T34	T,A,E,K	RMA
D35	D,A,S,Y	KMT
S36	S,N,K,R	ARW
D37	D,A,Y,S	SNT
D40	D,A,Y,S	KMT
N41	N,K,S,R	ARW
M51	M,I,L,F	WTS
M60	M,I,L,F	WTS
Q103	Q,L,I,K	MWA
H109	H,D,A,P	SMT
M113	M,I,L,F	WTS
D132	D,A,Y,S,V,F	KHY

도면20b



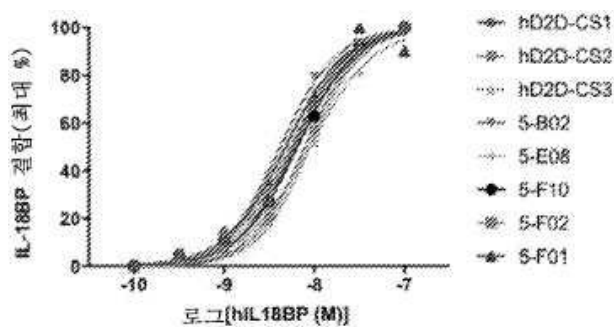
도면20c



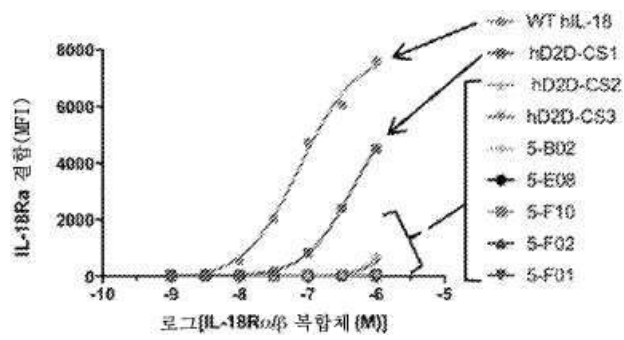
도면21

	1	5	17	31	34	35	36	37	40	41	51	56	60	103	109	113	131
WT hIL-18	Y	L	D	E	T	D	S	D	D	N	M	Q	M	Q	H	M	R
hD2D-5D02				A	A	S	N	P	Y	K			L	L	A	L	
hD2D-5D08				A	K	A	K	A	S		F	F	L	L	A	I	
hD2D-5A02			A	T		A		P	S	S	L		L		P	I	
hD2D-5B02			G	A		S	K	R			L		F	I		I	
hD2D-5B10			G	G		A	K	H	A	R	F			I	A	F	
hD2D-5C03			G	K	E	A	N		S	S	I		L	I	A		
hD2D-5C08			G	T		A		H	S	S	L			L		F	
hD2D-5E08			G	T		A		P			F		L	L		I	S
hD2D-5C04			G	T	E	S		L			L			L	A	F	S
hD2D-5C05			G	T	E	Y	R	L	A		F	H	L	L	D	L	
hD2D-5D05			G	T	K	S	N	L	S		F		I	I	D	I	
hD2D-5F04			R	T		Y	K				F		F	I	A	I	
hD2D-5F11	D			A			N	P	S		F		I	L	P		
hD2D-5B11	D			A	K	A		A	A				L	L		F	
hD2D-5E03	D			A	K	S	N	V	A					I	P	L	
hD2D-5B05	F		G	A	A	S	N	H	A		L		L	I			
hD2D-5B06	H	F	G	T	E	S	K			R	F		L	L		L	
hD2D-5F06	H			T	E	S	K	P		S			I	I		F	
hD2D-5C09	H		G	A			N	P	S	R	F			I		F	
hD2D-5D10	H		G	A	A	S	N	R	A				F	I	P	F	
hD2D-5F10	H		G	A	E	A		P			F		L	L			
hD2D-5E10	H		G	A	E	S	N	R		S			F	L		I	
hD2D-5F02	H		G	G	E	A		P			F			I	A	L	
hD2D-5E02	H		G	G	E	A		P	A	K	I		F	L		F	S
hD2D-5F12	H		G	K		A			A		F			I	A	F	
hD2D-5D03	H		G	R	A	A		H		S	I		F	L		F	
hD2D-5F01	H		G	T		S				K	F		L	L	P	F	
hD2D-5C10	H		G	T	A	S	N	H	Y				L	L	A	I	
hD2D-5D06	H		H	T	A		N	A			F		L	L	D		
hD2D-5F08	L		G	A		S		P	S	R	F		F	I		I	
hD2D-5A09	L	H	G	G	E	S		P	Y		F		L				
hD2D-CS1			G	A										L			
hD2D-CS2			G	A		S					F			L			
hD2D-CS3			G	A	E	S					F		L	L			

도면22a



도면22b



도면22c

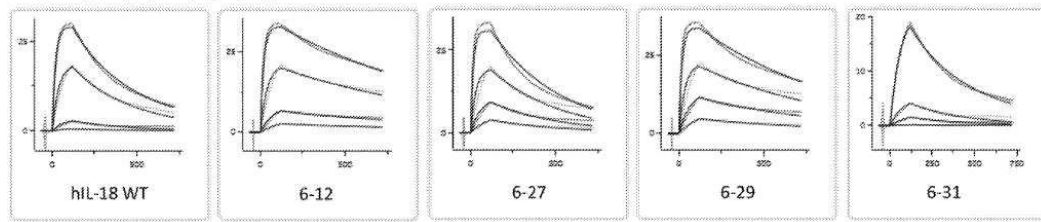
변이체	IL18Rα (KD)	IL18BP (KD)	BP:Rα 비율 (WT로 정규화된)
WT IL18	62 nM	2.1 nM	1
hD2D-CS1	430 nM	5.9 nM	2.5
hD2D-CS2	21 μM	7.9 nM	90
hD2D-CS3	9.7 μM	8.9 nM	37
5-B02	NBD	4.2 nM	>170
5-E08	NBD	8.8 nM	>81
5-F10	NBD	6.4 nM	>110
5-F02	NBD	5.4 nM	>130
5-F01	NBD	4.8 nM	>150

도면23

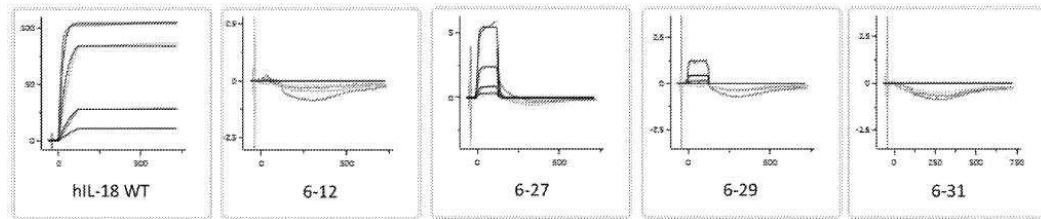
	1	5	17	30	33	34	35	36	50	102	104	108	109	111	129	130
WT ml-18	N	L	D	E	T	D	I	D	M	Q	R	H	N	M	D	D
mD2D-A5	Y	Y	Q	A	G	Y	T	V		L	E		R	L		E
mD2D-A6	D			A	G	S		A	F	L	A	D		I	A	T
mD2D-A7	Y		G	R	A		T	V	F	I	P	A	S		A	G
mD2D-A8	H			K	E	Y	T	V		I	A	D	R	I		N
mD2D-A9	Y		A	A	A		K	G		L	P	D	T		F	G
mD2D-A11	Y		E	A	G		R	H		I	P	A	S	L		
mD2D-A12	H			R	G	A		G	F	I	P	D	S	L	V	
mD2D-B4	H		S	T	G	S		V		I	G	D		I		R
mD2D-B7	Y		S	R	E		T	P	F	I		D	S	L	F	E
mD2D-B11	H		A	G		A	T	V	F	I	P	D	S	L		N
mD2D-B12			N	K	E	Y	T	L	F	I	P	D		L	Y	E
mD2D-C1	Y		G	A	E	A	T	R	F	I	G	A				G
mD2D-C3			G	A	R	A		L	F	L	G	D		L		R
mD2D-C5	Y		A	A	E	A	T	A	F	I	G	A	S			G
mD2D-C6	L		G	A	G	A	T	L		L	P	D	T		A	S
mD2D-C9			G		A	Y	T	V	F	I	G	D	S		Y	
mD2D-C10	D			K	E	S	K	P	F	L	A	A	S	L	A	N
mD2D-C11	L		G	A	G		K	V		I	P	D		L		E
mD2D-D1	Y	H	Q	R	A	A	T	R		L	G	D				
mD2D-D9			Q	T	E	S		G	F	L	A	A		L		S
mD2D-D12	F	H	G	G	G		R	V		I	A	D	S	I		G
mD2D-E3	V	H	G	K		Y				L	A	D	T		A	Q
mD2D-E4			G	A		A	T	R		I	Q	A		I	F	R
mD2D-E5	D		G	G	A	Y		G	F	I	A		S	I	S	G
mD2D-E7	Y		R	G	S		A		I	P	A	T	L		G	
mD2D-E8	Y		E	T	E	A		G	F	I	G	D	R			G
mD2D-E9	F		N		E	Y	R	L		L	P	A	S	L	S	
mD2D-E10			N	A	E		R	L		L	G	D				H
mD2D-E11	Y		A	R	G	Y		L	L	L	P	D	Y	I		N
mD2D-E12	Y		G	A		T	A	F	I	P	D	S		A		
mD2D-F3	D		G		A	Y		A	F	I	P	D	S	I	A	
mD2D-F4			E	R	K	Y		L	F	L	G	D			Y	G
mD2D-F5	D		E	T	A	Y		L	F	I	A	D	S	L		T
mD2D-F7	D		N	K	E	S	T	A		L	G	A	S	L	A	G
mD2D-F8	H		E	A	E	A		G	F	I	G	D	T	L		G
mD2D-F9	I		E	K	R	Y		V	F	I	E	A	S	L		E
mD2D-G1	Y		A	T	G	Y	T	L	L	I	P			I		R
mD2D-G7			N	R	A	S	T	A		I	G			I		
mD2D-G9	D		G		K		R	A	F	L	A		S			E
mD2D-H7			E	A				A		L	P	D	I		Y	G
mD2D-E1	Y		E	A			T	L	F	L	G	D				T
mD2D-A10	H		G	K	K	Y		V		L	A		S	I		S
mD2D-F12	Y		G		K	A	K	A	F	I	P	A	S			G
mD2D-E2	L		G	G	G	S		P	F	I	H	A	T			N
mD2D-C4	Y		S	T	A	Y	T	V	F	I	A	D	S	L		N
mD2D-C2	Y		G	T	G	A	R	V	F	L	P	D		L	S	G
mD2D-A2	D		G	G	K	A	T	G	F	I	A	A		L	A	G
mD2D-A1	D		S	R	G	S		H	F	L	A	A		L		G
mD2D-D4	Y		E	K	K		K	L	F	L	G	D		L	F	G
mD2D-A3	Y		G	A	A	S	T	H	F	L	G	A		I		
mD2D-B9	Y		S	G	K	Y		V	F	L	G	D	T		S	G

도면24

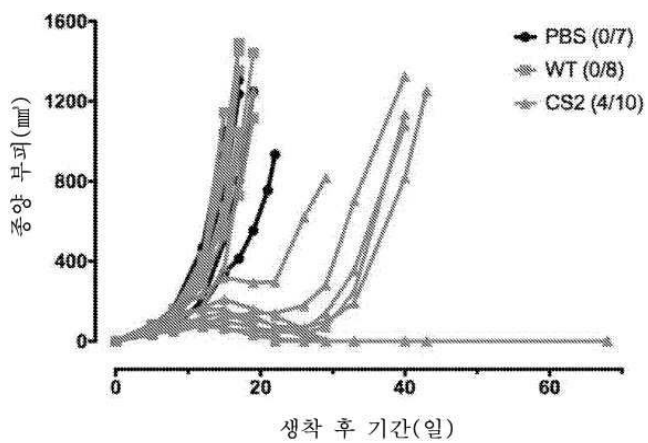
hIL-18Ra에 대한 결합



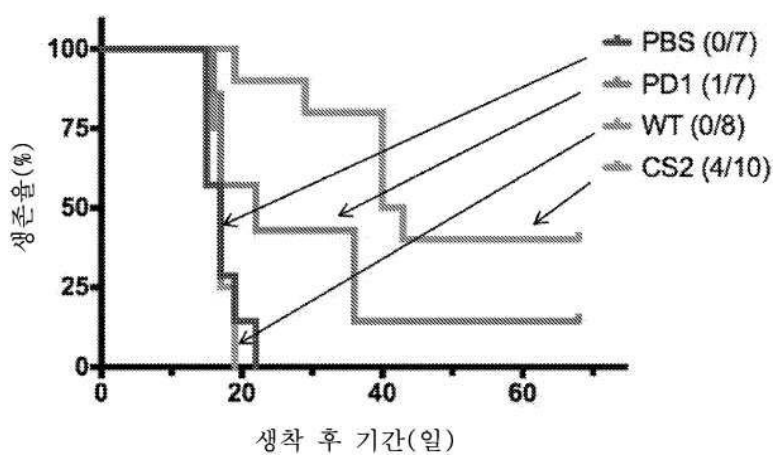
hIL-18BP에 대한 결합



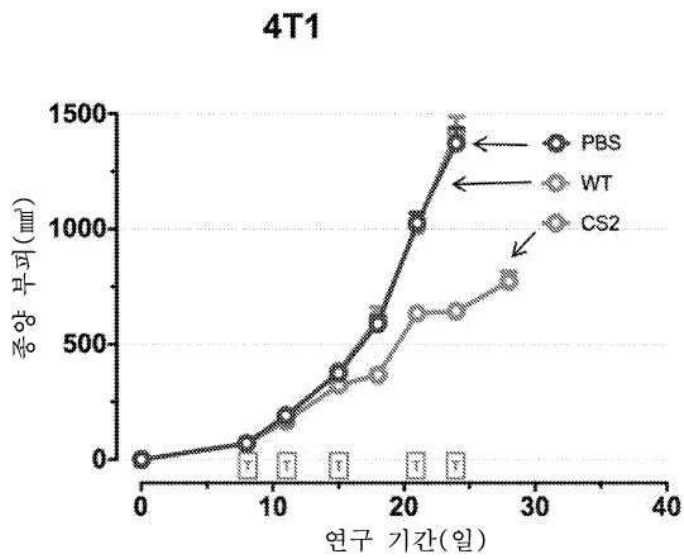
도면25a



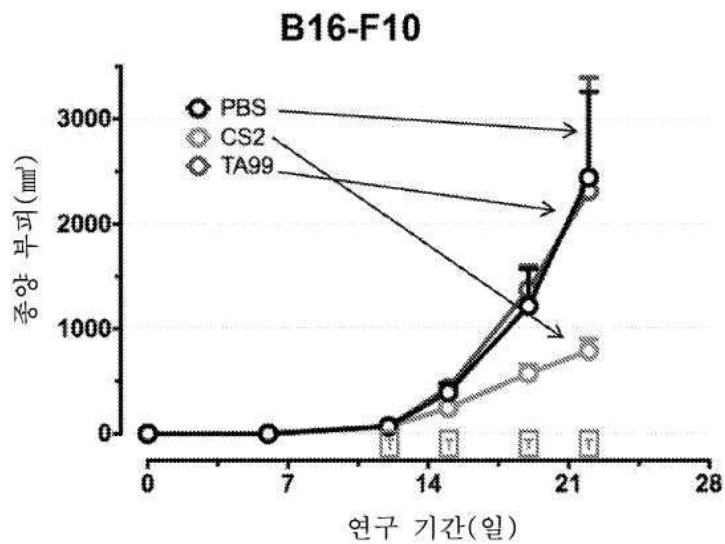
도면25b



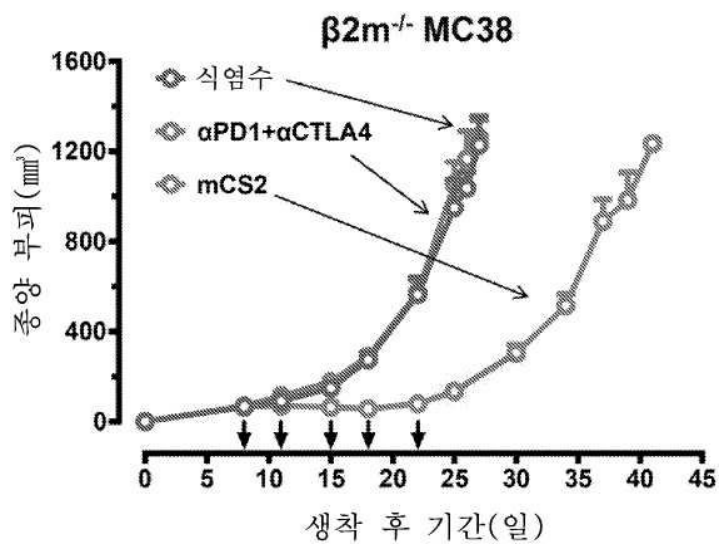
도면26a



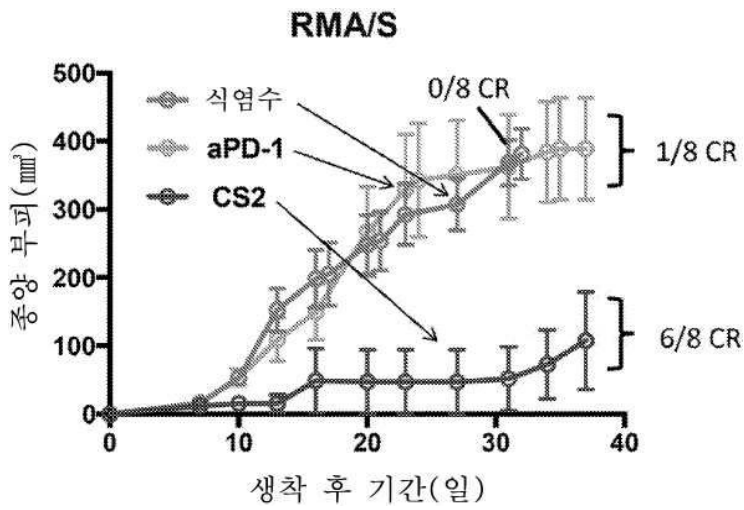
도면26b



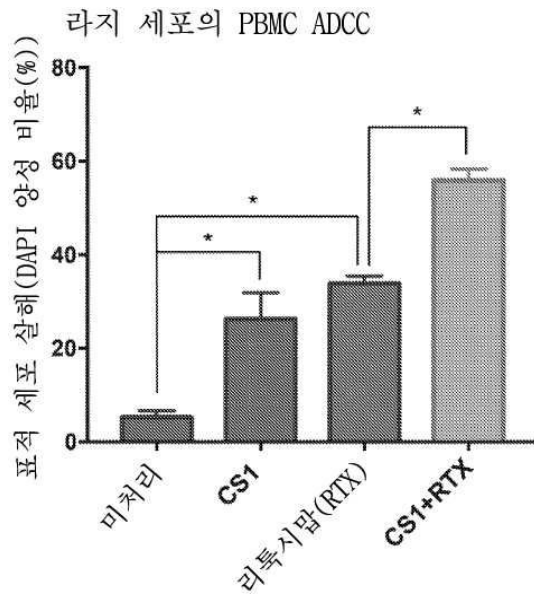
도면27a



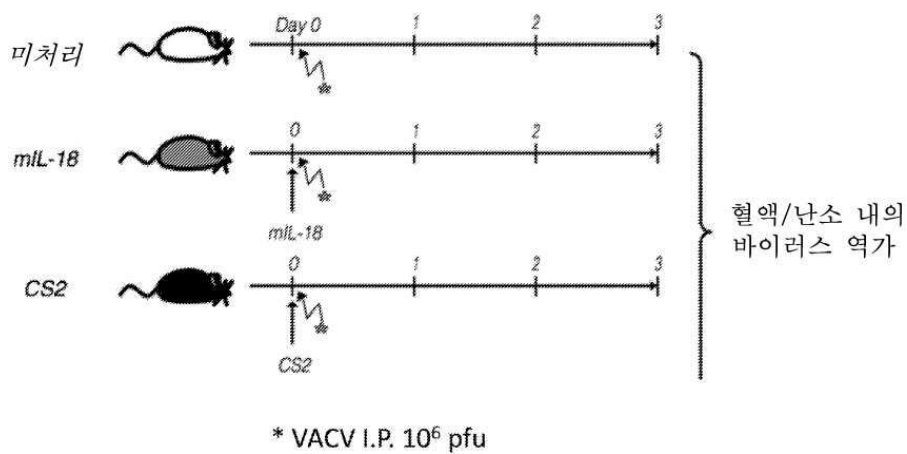
도면27b



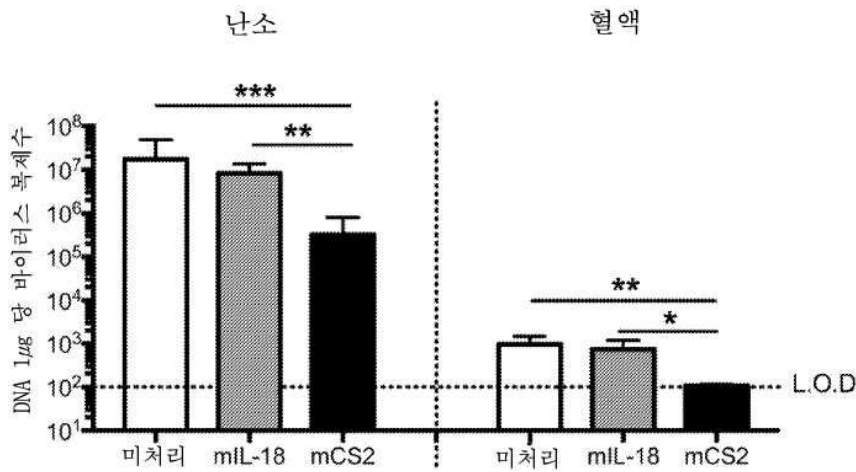
도면28



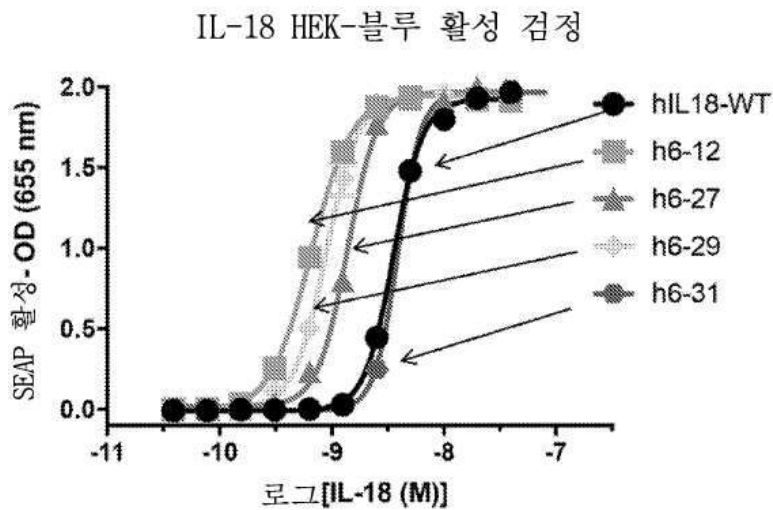
도면29a



도면29b



도면30a



서열 목록

- <110> YALE UNIVERSITY
- <120> INTERLEUKIN-18 VARIANTS AND METHODS OF USE
- <130> MPI20-003
- <150> US 62/554,605
- <151> 2017-09-06
- <150> US 62/652,279
- <151> 2018-04-03
- <160> 193
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 58
- <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 1

cattttcatt aagatgcagt tacttcgctg tttttcaata ttttctgtta ttgctagc 58

<210> 2

<211> 80

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (31)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (42)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 2

aattacggat gaccgaaagt ykggattcaw ncttgccgaa anrtgctaaa acgctagcaa 60

taacagaaaa tattgaaaaa 80

<210> 3

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 3

actttcggtc atccgtaatt tgaacgacca agtccttttt attgaccagg g 51

<210> 4

<211> 55

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 4

actatccgtc atatcctcga ataagggacg attgccttgg tcaataaaaa ggact 55

<210> 5

<211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 5
 cttattcgag gatatgacgg atagtgattg ccgtgacaac gccc 44
 <210> 6
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)
 <223> n is a, c, g, or t
 <220><221> misc_feature
 <222> (46)
 <223> n is a, c, g, or t
 <400> 6
 actgagattg ttaccgcchb tnyacggggt tgwyatcty tatasnyaga gatgatgaaa 60
 attgtacgag gggcgttgtc acgg 84
 <210> 7
 <211> 52
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 7
 ggcggtaaca atctcagtta agtgcgaaaa aatctcgaca ctttctgtg aa 52
 <210> 8
 <211> 53
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 8

ggttcatttc ctgaacgaa atgatcttgt tttcacaaga aagtgtcgag att	53
<210> 9	
<211> 62	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic sequence	
<400> 9	
catttcgttc aaggaaatga acccgccgga taatatcaag gatacaaaat cagatattat	60
tt	62
<210> 10	
<211> 88	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic sequence	
<220><221> misc_feature	
<222> (27)	
<223> n is a, c, g, or t	
<400> 10	
tgatgagctc tcgaattgca tcttatnwtb gtgtccaggc acwyyacgwt bgaagaaaat	60
aatatctgat tttgtatcct tgatatta	88
<210> 11	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic sequence	
<400> 11	
ataagatgca attcgagagc tcatcatacg aaggttactt tttagcctgc g	51
<210> 12	
<211> 50	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic sequence	
<400> 12	

aattaactta aacaggtcgc gtcctttctc gcaggctaaa aagtaacctt	50
<210> 13	
<211> 49	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic sequence	
<400> 13	
gcgacctgtt taagttaatt ctttaagaaag aagatgagtt gggggatcg	49
<210> 14	
<211> 61	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic sequence	
<400> 14	
ccagaaccac cgtcctcwtb ctgadyggta aacatgatgc tacgatcccc caactcatct	60
t	61
<210> 15	
<211> 52	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic sequence	
<400> 15	
gaggacgggtg gttctggatc cgaacaaaag cttatctccg aagaagactt gg	52
<210> 16	
<211> 41	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic sequence	
<400> 16	
ccaccagatc caccaccacc caagtcttct tcggagataa g	41
<210> 17	
<211> 62	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 17

cattttcatt aagatgcagt tacttcgctg tttttcaata ttttctgtta ttgctagcgt 60

tt 62

<210> 18

<211> 55

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (25)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 18

ttgtacagtg aagtcggcca aaawntgcta aaacgctagc aataacagaa aatat 55

<210> 19

<211> 59

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 19

gccgacttca ctgtacaacc gcagtaatac ggaatataaa tgaccaagtt ctcttcgtt 59

<210> 20

<211> 67

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 20

ttgatcaata tcagtcatat cctcgaacac aggctgtctt ttgtcaacga agagaacttg 60

gtcattt 67

<210> 21

<211> 54

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 21

gtgttcgagg atatgactga tattgatcaa agtgccagtg aaccccagac caga 54

<210> 22

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (24)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (30)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (32)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221>

> misc_feature

<222> (42)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (44)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (46)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (48)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 22

tcacagagag ggtcacagcy hbtnywybn bnybwygctc snbnynsnyg tatattatca 60

gtctggtctg gggttcac 78

<210> 23

<211> 58
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 23

gctgtgaccc tctctgtgaa ggatagtaaa atgtctaccc tctcctgtaa gaacaaga 58

<210> 24
 <211> 69
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 24

gtatatcatc aatattttca ggtggatcca ttctctcaaa ggaaatgac ttgtttctac 60

aggagagggg 69

<210> 25
 <211> 99
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (59)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (74)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 25

aatggatcca cctgaaaata ttgatgatat acaaagtgat ctcatattct ttcagaaand 60

hgttccagga cacnataaga tggagtttga atcttctact 99

<210> 26
 <211> 57
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 26
ccttttggca agcaagaaag tgccttcat acagtgaaga ttcaaactcc atcttat 57

<210> 27
<211> 60
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic sequence
<400> 27
ctttcttgct tgccaaaagg aagatgatgc ttcaaactc attctgaaaa aaaaggatga 60
60

<210> 28
<211> 77
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic sequence
<400> 28
ccaccacttt gatgtaagtt agtrdbagtg aacattacag atttatcccc attttcatcc 60
ttttttttca gaatgag 77

<210> 29
<211> 59
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic sequence
<400> 29
actaacttac atcaaagtg tggttctgga tccgaacaaa agcttatctc cgaagaaga 59

<210> 30
<211> 157
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 30
Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
1 5 10 15
Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45

Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val Thr Ile
 50 55 60

Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly His Asp Asn Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
 115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155

<210> 31
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 31

Asn Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met
 20 25 30

Thr Asp Ile Asp Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45

Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser
 50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65						70						75						80
Ser	Phe	Glu	Glu	Met	Asp	Pro	Pro	Glu	Asn	Ile	Asp	Asp	Ile	Gln	Ser			
85					90					95								
Asp	Leu	Ile	Phe	Phe	Gln	Lys	Arg	Val	Pro	Gly	His	Asn	Lys	Met	Glu			
100					105					110								
Phe	Glu	Ser	Ser	Leu	Tyr	Glu	Gly	His	Phe	Leu	Ala	Cys	Gln	Lys	Glu			
115					120					125								
Asp	Asp	Ala	Phe	Lys	Leu	Ile	Leu	Lys	Lys	Lys	Asp	Glu	Asn	Gly	Asp			
130					135					140								
Lys	Ser	Val	Met	Phe	Thr	Leu	Thr	Asn	Leu	His	Gln	Ser						
145						150						155						
<210>	32																	
<211>	193																	
<212>	PRT																	
<213>	Homo sapiens																	
<400>	32																	
Met	Ala	Ala	Glu	Pro	Val	Glu	Asp	Asn	Cys	Ile	Asn	Phe	Val	Ala	Met			
1	5				10				15									
Lys	Phe	Ile	Asp	Asn	Thr	Leu	Tyr	Phe	Ile	Ala	Glu	Asp	Asp	Glu	Asn			
20					25					30								
Leu	Glu	Ser	Asp	Tyr	Phe	Gly	Lys	Leu	Glu	Ser	Lys	Leu	Ser	Val	Ile			
35					40					45								
Arg	Asn	Leu	Asn	Asp	Gln	Val	Leu	Phe	Ile	Asp	Gln	Gly	Asn	Arg	Pro			
50					55					60								
Leu	Phe	Glu	Asp	Met	Thr	Asp	Ser	Asp	Cys	Arg	Asp	Asn	Ala	Pro	Arg			
65	70				75				80									
Thr	Ile	Phe	Ile	Ile	Ser	Met	Tyr	Lys	Asp	Ser	Gln	Pro	Arg	Gly	Met			
85					90					95								
Ala	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Lys	Cys	Glu	Lys	Ile	Ser	Thr	Leu	Ser	Cys			
100					105					110								
Glu	Asn	Lys	Ile	Ile	Ser	Phe	Lys	Glu	Met	Asn	Pro	Pro	Asp	Asn	Ile			

115 120 125

Lys Asp Thr Lys Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly

130 135 140

His Asp Asn Lys Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe

145 150 155 160

Leu Ala Cys Glu Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys

165 170 175

Glu Asp Glu Leu Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu

180 185 190

Asp

<

210> 33

<211> 192

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 33

Met Ala Ala Met Ser Glu Asp Ser Cys Val Asn Phe Lys Glu Met Met

1 5 10 15

Phe Ile Asp Asn Thr Leu Tyr Phe Ile Pro Glu Glu Asn Gly Asp Leu

20 25 30

Glu Ser Asp Asn Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg

35 40 45

Asn Ile Asn Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe

50 55 60

Glu Asp Met Thr Asp Ile Asp Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg

65 70 75 80

Leu Ile Ile Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val

85 90 95

Thr Leu Ser Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn

100 105 110

Lys Ile Ile Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp

115 120 125

Ile Gln Ser Asp Leu Ile Phe Phe Gln Lys Arg Val Pro Gly His Asn

130 135 140

Lys Met Glu Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys

145 150 155 160

Gln Lys Glu Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu

165 170 175

Asn Gly Asp Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

180 185 190

<210> 34

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 34

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Thr Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Lys Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Asp Val Pro Gly His Lys His Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 35

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 35

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Thr Tyr Lys Asp Lys Gln Pro Arg Ala Lys Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Asp Val Pro Gly His Lys His Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Ile Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 36

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 36

Arg Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Thr Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Lys Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Asp Val Pro Gly His Lys His Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 37

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 37

Arg Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Thr Tyr Arg Asp Ser Gln Pro Arg Gly Lys Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Asn Val Pro Gly His Lys Tyr Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 38

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 38

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Gln Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Thr Tyr Lys Asp Lys Gln Pro Arg Thr Lys Ala Val Thr Ile

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

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Lys Glu Asp
 145 150 155

<210> 39
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 39

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Arg Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30
 Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Lys Tyr Lys Asp Lys Gln Pro Arg Ala Gln Ala Val Thr Ile
 50 55 60
 Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80
 Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Asp Val Pro Gly His Lys His Lys

100 105 110
Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
115 120 125
Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
130 135 140
Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Ile Gln Asn Glu Asp
145 150 155
<210> 40
<211> 157
<212> PRT
<
213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic sequence
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (60)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 40
Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Arg Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
1 5 10 15
Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp
20 25 30
Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
35 40 45

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

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Ile Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 41

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 41

Tyr Phe Gly Lys His Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Thr Tyr Arg Asp Ser Gln Pro Arg Gly Lys Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Asp Val Pro Gly His Asn Asn Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Thr Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 42

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 42

Tyr Phe Gly Lys Ile Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Lys Tyr Lys Asp Lys Gln Pro Arg Ala Gln Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Lys Val Pro Gly His Gln His Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Lys Glu Asp

145 150 155

<210> 43

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 43

Tyr Phe Gly Lys Ile Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Thr Tyr Lys Asp Arg Gln Pro Arg Gly Lys Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Glu Arg Asp Val Pro Gly His His His Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Ile Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 44

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 44

Tyr Phe Gly Lys Ile Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Thr Tyr Lys Asp Lys Gln Pro Arg Gly Lys Ala Val Thr Ile

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

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Thr Gln His Glu Asp
 145 150 155

<210> 45

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 45

Tyr Phe Gly Lys Ile Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30
 Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Thr Tyr Lys Asp Lys Gln Pro Arg Ala Lys Ala Val Thr Ile
 50 55 60
 Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80
 Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Arg Val Pro Gly His His His Lys

100 105 110
 Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
 115 120 125
 Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Ile Gln Lys Glu Asp
 145 150 155
 <210> 46
 <211> 157
 <212> PRT
 <
 213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 46
 Tyr Phe Gly Lys Ile Glu Ser Arg Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp
 20 25 30
 Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Thr Tyr Lys Asp Lys Gln Pro Arg Gly Lys Ala Val Thr Ile
 50 55 60
 Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80
 Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95
 Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Asp Val Pro Gly His Asp Tyr Lys
 100 105 110
 Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
 115 120 125
 Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Ile Gln Lys Glu Asp

145 150 155

<210> 47

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 47

Tyr Phe Gly Lys Tyr Glu Ser Arg Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Thr Tyr Arg Asp Ser Gln Pro Arg Gly Lys Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Asp Val Pro Gly His Glu His Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Lys Glu Asp

145 150 155

<210> 48

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 48

His Phe Gly Lys Tyr Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Thr Tyr Arg Asp Ser Gln Pro Arg Gly Lys Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Asp Val Pro Gly His His Asn Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Lys Glu Asp

145 150 155

<210> 49

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 49

Arg Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

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

 Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Asp Val Pro Gly His Gln His Lys
 100 105 110
 Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
 115 120 125
 Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Ala Gln Lys Glu Asp
 145 150 155
 <210> 50
 <211> 157
 <212> PRT
 <
 213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 50
 Arg Phe Gly Lys Leu Glu Ser Arg Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp
 20 25 30
 Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Asp Tyr Arg Asp Ser Gln Pro Arg Gly Arg Ala Val Thr Ile
 50 55 60
 Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80
 Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

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

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln His Glu Asp
 145 150 155

<210> 51
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 51

Arg Phe Gly Lys Leu Glu Ser Arg Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30
 Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Asn Tyr Arg Asp Ser Gln Pro Arg Gly Gln Ala Val Thr Ile
 50 55 60
 Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80
 Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95

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

130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Lys Glu Asp
 145 150 155
 <210> 52
 <211> 157
 <212> PRT
 <
 213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 52
 Arg Phe Gly Lys Leu Glu Ser Arg Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp
 20 25 30
 Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Thr Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Lys Ala Val Thr Ile

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

 Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155
 <210> 53
 <211> 157
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 53

Arg Phe Gly Lys His Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Thr Tyr Arg Asp Ser Gln Pro Arg Gly Lys Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Glu Arg Asn Val Pro Gly His Lys Tyr Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 54

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (155)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 54

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

Ile Ser Thr Tyr Arg Asp Ser Gln Pro Arg Ala Lys Ala Val Thr Ile
50 55 60
Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
65 70 75 80
Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
85 90 95
Ser Asp Ile Ile Phe Phe Glu Arg Asp Val Pro Gly His Gln His Lys
100 105 110
Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
115 120 125
Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
130 135 140
Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Ile Gln Xaa Glu Asp
145 150 155

<210> 55
<211> 157
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic sequence
<400> 55

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

Ile Ser Thr Tyr Arg Asp Ser Gln Pro Arg Thr Lys Ala Val Thr Ile
50 55 60
Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
65 70 75 80
Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
85 90 95
Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Asn Val Pro Gly His His Asp Lys
100 105 110
Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
115 120 125
Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
130 135 140
Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln His Glu Asp
145 150 155

<210> 56
<211> 157
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic sequence
<400> 56

Arg Phe Gly Lys Leu Glu Ser Arg Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
1 5 10 15
Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp
20 25 30
Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
35 40 45
Ile Ser Thr Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Ala Lys Ala Val Thr Ile
50 55 60
Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
65 70 75 80
Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
85 90 95

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

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Ile Gln Lys Glu Asp
 145 150 155

<210> 57

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 57

Arg Phe Gly Lys His Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30
 Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Thr Tyr Arg Asp Ser Gln Pro Arg Gly Lys Ala Val Thr Ile
 50 55 60
 Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80
 Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95

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

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 58

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 58

Arg Phe Gly Lys Tyr Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Thr Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Thr Lys Ala Val Thr Ile

50 55 60

Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Asp Asn Lys Ile

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Asp Val Pro Gly His Lys His Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 59

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 59

Arg Phe Gly Lys Leu Glu Ser Arg Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Thr Tyr Arg Asp Ser Gln Pro Arg Thr Lys Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Lys Val Pro Gly His Asn His Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Lys Glu Asp

145 150 155

<210> 60

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 60

Asn Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

20 25 30

Thr Asp Ile Asp Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
35 40 45

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

50 55 60
Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Gln Lys Arg Val Pro Gly His Asn Lys Met Glu
100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu
115 120 125

Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 61

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 61

His Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

20 25 30
Thr Asp Ile Asp Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
35 40 45

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

50 55 60
Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Gln Lys Arg Val Pro Gly His Asn Lys Met Glu
100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu
115 120 125

Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
145 150 155

<210> 62

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 62

Asn Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met
20 25 30

Thr Asp Ile Asp Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
35 40 45

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

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Gln Lys Lys Val Pro Gly His Asn Lys Met Glu
100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 63

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 63

Asn Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

20 25 30

Thr Asp Ile Asp Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Ser Tyr Ser Asp Lys His Met Arg Gly Lys Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Gln Lys Leu Val Pro Gly His Asn Lys Met Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 64

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 64

Asn Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

20 25 30

Thr Asp Ile Asp Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

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

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Gln Lys Lys Val Pro Gly His Asp Lys Met Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 65

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 65

His Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15
 Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

 20 25 30
 Thr Asp Ile Asp Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Tyr Gly Asp Ser His Met Arg Gly Lys Ala Val Thr Leu Ser
 50 55 60
 Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
 65 70 75 80
 Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
 85 90 95

 Asp Leu Ile Phe Phe Gln Lys Gln Val Pro Gly His Asn Lys Met Glu
 100 105 110
 Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu
 115 120 125
 Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Val Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 66
 <211> 157
 <212> PRT
 <
 213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 66
 His Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
 1 5 10 15
 Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met
 20 25 30
 Thr Asp Ile Asp Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45

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

50

55

60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65

70

75

80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85

90

95

Asp Leu Ile Phe Phe Gln Lys Lys Val Pro Gly His Asn Lys Met Glu

100

105

110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115

120

125

Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130

135

140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145

150

155

<210> 67

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 67

His Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1

5

10

15

Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

20

25

30

Thr Asp Ile Asp Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35

40

45

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

50

55

60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65

70

75

80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85

90

95

Asp Leu Ile Phe Phe Gln Lys Ser Val Pro Gly His Asn Lys Met Glu

100

105

110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115

120

125

Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130

135

140

Lys Ser Val Met Phe Thr Val Thr Asn Leu His Gln Ser

145

150

155

<210> 68

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 68

His Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1

5

10

15

Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

20

25

30

Thr Asp Ile Asp Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35

40

45

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

50

55

60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65

70

75

80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85

90

95

Asp Leu Ile Phe Phe Gln Lys Gln Val Pro Gly His Asn Lys Met Glu

100

105

110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115

120

125

Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
145 150 155

<210> 69
<211> 157
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic sequence
<400> 69

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met
20 25 30

Thr Asp Ile Asp Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
35 40 45

Tyr Met Tyr Ala Asp Arg Arg Ala Arg Gly Lys Ala Val Thr Leu Ser
50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Gln Lys Lys Val Pro Gly His Asp Lys Met Glu
100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu
115 120 125

Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Val Thr Asn Leu His Gln Ser
145 150 155

<210> 70
<211> 157
<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 70

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

20 25 30

Thr Asp Ile Asp Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Ala Tyr Gly Asp Asn Arg Val Arg Gly Lys Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Gln Lys Arg Val Pro Gly His Asn Lys Met Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 71

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 71

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

20 25 30

Thr Asp Ile Asp Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

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

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Gln Lys Arg Val Pro Gly His Asp Lys Met Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 72

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 72

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

20 25 30

Thr Asp Ile Asp Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Thr Arg Thr Asp Gly Gly Gln Lys Gly Val Ala Val Thr Leu Ser

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

Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
130 135 140
Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
145 150 155

<210> 73

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 73

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
1 5 10 15
Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30
Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
35 40 45
Ile Ser Glu Tyr Lys Asp Ser Glu Leu Arg Gly Arg Ala Val Thr Ile
50 55 60
Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
65 70 75 80
Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Pro Arg Ala Val Pro Gly His Asn Arg Lys

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

<210> 74

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 74

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

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

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
130 135 140
Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 75

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 75

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Lys Tyr Gly Asp Ser Ala Ala Arg Gly Leu Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly His Lys Arg Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 76

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 76

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Lys Tyr Gly Asp Ser Arg Gly Arg Gly Leu Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Glu Arg Asp Val Pro Gly His Asn Ser Lys

100 105 110

Arg Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 77

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 77

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

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

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

<210> 78

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 78

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

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

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

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155
 <210> 79
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 79

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30
 Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Lys Tyr Ser Asp Ser Lys Ala Arg Gly Met Ala Val Thr Ile
 50 55 60
 Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80
 Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95

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

130 135 140
Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
145 150 155
<210> 80
<211> 157
<212> PRT
<
213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic sequence
<400> 80
Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
1 5 10 15
Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp
20 25 30
Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
35 40 45
Ile Ser Lys Tyr Ser Asp Ser Leu Ala Arg Gly Leu Ala Val Thr Ile
50 55 60
Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
65 70 75 80
Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
85 90 95
Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Asp Val Pro Gly His Ser Arg Lys
100 105 110
Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
115 120 125
Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
130 135 140
Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
145 150 155
<210> 81
<211> 157
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 81

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Lys Tyr Ser Asp Ser Arg Ala Arg Gly Leu Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Asn Val Pro Gly His Gly Arg Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 82

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 82

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30
Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
35 40 45
Ile Ser Lys Tyr Ser Asp Ser Arg Ala Arg Gly Leu Ala Val Thr Ile

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

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
130 135 140
Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
145 150 155

<210> 83
<211> 157
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic sequence
<400> 83

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
1 5 10 15
Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

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

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

65 70 75 80

85 90 95

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

$\langle 210 \rangle$	84
$\langle 211 \rangle$	157
$\langle 212 \rangle$	PRT

 $\angle$

213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ Synthetic sequence

<400> 84

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

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

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

Lys Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125
 Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155
 <210> 85
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 85
 Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp
 20 25 30
 Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Lys Tyr Thr Asp Ser Arg Ala Arg Gly Met Ala Val Thr Ile
 50 55 60
 Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80
 Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95
 Ser Asp Ile Ile Phe Phe Glu Arg Asp Val Pro Gly His Asn Asp Lys
 100 105 110
 Arg Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
 115 120 125
 Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155
 <210> 86

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 86

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Arg Tyr Lys Asp Ser Gly Lys Arg Gly Leu Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Arg Arg Ser Val Pro Gly His Ser Arg Lys

100 105 110

Val Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 87

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 87

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15
Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30
Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45
Ile Ser Lys Tyr Gly Asp Ser Gly Ala Arg Gly Leu Ala Val Thr Ile

50 55 60
Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile

65 70 75 80
Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95
Ser Asp Ile Ile Phe Phe Glu Arg Asp Val Pro Gly His Ser Gly Lys

100 105 110
Val Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125
Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140
Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155
<210> 88

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 88
Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15
Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30
Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Lys Tyr Gly Asp Ser Arg Pro Arg Gly Met Ala Val Thr Ile

50

55

60

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

65

70

75

80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85

90

95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ala Val Pro Gly His Asn Arg Lys

100

105

110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115

120

125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130

135

140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145

150

155

<210> 89

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 89

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1

5

10

15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20

25

30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35

40

45

Ile Ser Lys Tyr Ser Asp Ser Leu Ala Arg Gly Leu Ala Val Thr Ile

50

55

60

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

65

70

75

80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Asp Val Pro Gly His Ser Arg Lys
100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
145 150 155

<210> 90
<211> 157
<212> PRT
<
213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic sequence
<400> 90

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp
20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
35 40 45

Ile Ser Lys Tyr Ser Asp Ser Arg Ala Arg Gly Leu Ala Val Thr Ile
50 55 60

Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Ala Arg Ser Val Pro Gly His Gly Arg Lys
100 105 110

Thr Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130

135

140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145

150

155

<210> 91

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 91

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1

5

10

15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20

25

30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35

40

45

Ile Ser Lys Tyr Ser Asp Ser Arg Ala Arg Gly Leu Ala Val Thr Ile

50

55

60

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

65

70

75

80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85

90

95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Asn Val Pro Gly His Gly Arg Lys

100

105

110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115

120

125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130

135

140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145

150

155

<210> 92

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 92

His Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Lys Asp

20 25 30

Met Thr Ala Ser Asp Cys Arg Ala Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Phe Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Ile Arg Ser Val Pro Gly Ala Asp Asn Lys

100 105 110

Phe Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 93

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 93

Asp Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Ala Asp

20 25 30

Met Thr Asp Asn Pro Cys Arg Ser Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Phe Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Ile Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Leu Arg Ser Val Pro Gly Pro Asp Asn Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 94

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 94

His Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Ala Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

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

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155

<210> 95
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 95

Leu Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Ala Asp

20 25 30
 Met Thr Ser Ser Pro Cys Arg Ser Arg Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Phe Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Phe Ala Val Thr Ile
 50 55 60
 Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80
 Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Ile Arg Ser Val Pro Gly His Asp Asn Lys

100 105 110
 Ile Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
 115 120 125
 Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155
 <210> 96
 <211> 157
 <212> PRT
 <
 213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 96
 His Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Thr Asp
 20 25 30
 Met Glu Ser Lys Pro Cys Arg Asp Ser Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Ile Ala Val Thr Ile
 50 55 60
 Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80
 Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95
 Ser Asp Ile Ile Phe Phe Ile Arg Ser Val Pro Gly His Asp Asn Lys
 100 105 110
 Phe Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
 115 120 125
 Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 97

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 97

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Arg Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Thr Asp

20 25 30

Met Thr Tyr Lys Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Phe Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Phe Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Ile Arg Ser Val Pro Gly Ala Asp Asn Lys

100 105 110

Ile Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 98

<211> 157

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 98

His Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Gly Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ser Phe Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Ile Arg Ser Val Pro Gly Ala Asp Asn Lys

100 105 110

Leu Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 99

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 99

His Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Thr Asp

20 25 30

Met Thr Ser Ser Asp Cys Arg Asp Lys Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

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

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

<210> 100

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 100

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

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

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

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155

<210> 101

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 101

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Thr Asp

20 25 30
 Met Thr Ala Ser Pro Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Phe Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Leu Ala Val Thr Ile
 50 55 60

Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Leu Arg Ser Val Pro Gly His Asp Asn Lys
 100 105 110

Ile Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
 115 120 125

Lys Glu Arg Ser Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155
 <210> 102
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 102
 Asp Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Ala Asp
 20 25 30
 Met Lys Ser Asn Val Cys Arg Ala Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val Thr Ile
 50 55 60
 Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80
 Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95
 Ser Asp Ile Ile Phe Phe Ile Arg Ser Val Pro Gly Pro Asp Asn Lys
 100 105 110
 Leu Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
 115 120 125
 Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155
 <210> 103
 <211> 157
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 103

His Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Gly Asp

20 25 30

Met Glu Ala Ser Pro Cys Arg Ala Lys Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Ile Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Phe Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

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

100 105 110

Phe Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Ser Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 104

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 104

His Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Ala Asp

20 25 30
Met Ala Ser Asn Arg Cys Arg Ala Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
35 40 45
Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Phe Ala Val Thr Ile

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

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
130 135 140
Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
145 150 155

<210> 105

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 105

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
1 5 10 15
Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Ala Asp

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

65 70 75 80
Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
85 90 95

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

100 105 110

Ile Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
145 150 155

<210> 106

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ Synthetic sequence

<400> 106

His Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

His Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Thr Asp

20 25 30

Met Ala Asp Asn Ala Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
35 40 45

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

50 55 60

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

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Ile Arg Ser Val Pro Gly Asp Asp Asn Lys

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125
 Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155
 <210> 107
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 107
 Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Thr Asp
 20 25 30
 Met Lys Ser Asn Leu Cys Arg Ser Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Phe Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Ile Ala Val Thr Ile
 50 55 60
 Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80
 Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95
 Ser Asp Ile Ile Phe Phe Ile Arg Ser Val Pro Gly Asp Asp Asn Lys
 100 105 110
 Ile Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
 115 120 125
 Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155
 <210> 108

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 108

His Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Arg Asp

20 25 30

Met Ala Ala Ser His Cys Arg Asp Ser Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Ile Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Phe Ala Val Thr Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

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

100 105 110

Ile Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 109

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 109

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15
 Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Ala Asp

 20 25 30
 Met Ala Ser Asn Pro Cys Arg Tyr Lys Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Leu Ala Val Thr Ile
 50 55 60
 Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80
 Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95

 Ser Asp Ile Ile Phe Phe Leu Arg Ser Val Pro Gly Ala Asp Asn Lys
 100 105 110
 Leu Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
 115 120 125
 Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155
 <210> 110
 <211> 157
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 110

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

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85

90

95

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

100

105

110

Ile Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115

120

125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130

135

140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145

150

155

<210> 111

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 111

His Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1

5

10

15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Ala Asp

20

25

30

Met Thr Asp Asn Pro Cys Arg Ser Arg Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35

40

45

Ile Ser Phe Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val Thr Ile

50

55

60

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

65

70

75

80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85

90

95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Ile Arg Ser Val Pro Gly His Asp Asn Lys

100

105

110

Phe Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115

120

125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130

135

140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145

150

155

<210> 112

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 112

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1

5

10

15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Thr Asp

20

25

30

Met Thr Ala Ser His Cys Arg Ser Ser Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85

90

95

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

100

105

110

Phe Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115

120

125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155
 <210> 113
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 113
 Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Thr Asp
 20 25 30
 Met Glu Tyr Arg Leu Cys Arg Ala Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Phe Tyr Lys Asp Ser His Pro Arg Gly Leu Ala Val Thr Ile
 50 55 60
 Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80
 Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95
 Ser Asp Ile Ile Phe Phe Leu Arg Ser Val Pro Gly Asp Asp Asn Lys
 100 105 110
 Leu Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
 115 120 125
 Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155
 <210> 114
 <211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 114

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Thr Asp

20 25 30

Met Glu Ser Ser Leu Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

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

100 105 110

Phe Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Ser Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 115

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 115

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Lys Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Ile Arg Ser Val Pro Gly Ala Asp Asn Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 116

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 116

Asp Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Ala Asp

20 25 30

Met Lys Ala Ser Ala Cys Arg Ala Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

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

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

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155
 <210> 117
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 117

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Gly Asp

20 25 30
 Met Thr Ala Lys His Cys Arg Ala Arg Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Phe Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val Thr Ile
 50 55 60
 Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80
 Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95
 Ser Asp Ile Ile Phe Phe Ile Arg Ser Val Pro Gly Ala Asp Asn Lys

100 105 110
 Phe Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
 115 120 125
 Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155
 <210> 118
 <211> 157
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 118
 Phe Phe Gly Lys Phe Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Thr Asp
 20 25 30
 Met Glu Ser Lys Asp Cys Arg Asp Arg Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Phe Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Leu Ala Val Thr Ile

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

 Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 119

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 119

Phe Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Ala Asp

20 25 30

Met Ala Ser Asn His Cys Arg Ala Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Ile Arg Ser Val Pro Gly His Asp Asn Lys

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 120

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 120

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Ala Asp

20 25 30

Met Thr Ser Lys Arg Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Ile Arg Ser Val Pro Gly His Asp Asn Lys

100 105 110

Ile Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 121

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 121

Leu Phe Gly Lys His Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Gly Asp

20 25 30

Met Glu Ser Ser Pro Cys Arg Tyr Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

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

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

<210> 122

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 122

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

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

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

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155

<210> 123

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 123

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Ala Asp

20 25 30
 Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val Thr Ile
 50 55 60

Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
 65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
 85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Leu Arg Ser Val Pro Gly His Asp Asn Lys
 100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu
 115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155
 <210> 124
 <211> 157
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 124
 Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
 1 5 10 15
 Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Ala Asp
 20 25 30
 Met Thr Ser Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
 35 40 45
 Ile Ser Phe Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val Thr Ile

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

 Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
 130 135 140
 Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
 145 150 155
 <210> 125
 <211> 157
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 125

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Ala Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

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

100 105 110

Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 126

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 126

Tyr Phe Gly Arg Tyr His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gln Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met

20 25 30
Gly Tyr Thr Val Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
35 40 45
Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

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

Asp Glu Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
130 135 140
Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
145 150 155

<210> 127

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 127

Asp Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
1 5 10 15
Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met

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

65 70 75 80
Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Leu Lys Ala Val Pro Gly Asp Asn Lys Ile Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Ala Thr Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
145 150 155

<210> 128

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ Synthetic sequence

<400> 128

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Arg Asp Met
20 25 30

Ala Asp Thr Val Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80
Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
 85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Pro Val Pro Gly Ala Ser Lys Met Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Ala Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 129

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 129

His Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Lys Asp Met

20 25 30

Glu Tyr Thr Val Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Ala Val Pro Gly Asp Arg Lys Ile Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Asp Asn Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 130

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 130

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Ala Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met

20 25 30

Ala Asp Lys Gly Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Leu Lys Pro Val Pro Gly Asp Thr Lys Met Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Phe Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 131

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 131

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15
 Glu Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met

 20 25 30
 Gly Asp Arg His Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45
 Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser
 50 55 60
 Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
 65 70 75 80
 Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
 85 90 95

 Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Pro Val Pro Gly Ala Ser Lys Leu Glu
 100 105 110
 Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu
 115 120 125
 Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 132
 <211> 157
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 132

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

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50

55

60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65

70

75

80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85

90

95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Pro Val Pro Gly Asp Ser Lys Leu Glu

100

105

110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115

120

125

Val Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130

135

140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145

150

155

<210> 133

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 133

His Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1

5

10

15

Ser Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Thr Asp Met

20

25

30

Gly Ser Ile Val Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35

40

45

Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50

55

60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65

70

75

80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85

90

95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Gly Val Pro Gly Asp Asn Lys Ile Glu

100

105

110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115

120

125

Asp Arg Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130

135

140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145

150

155

<210> 134

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 134

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1

5

10

15

Ser Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Arg Asp Met

20

25

30

Glu Asp Thr Pro Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35

40

45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50

55

60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65

70

75

80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85

90

95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Arg Val Pro Gly Asp Ser Lys Leu Glu

100

105

110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115

120

125

Phe Glu Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 135
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 135
 His Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
 1 5 10 15
 Ala Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Gly Asp Met
 20 25 30
 Thr Ala Thr Val Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser
 50 55 60
 Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
 65 70 75 80
 Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
 85 90 95
 Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Pro Val Pro Gly Asp Ser Lys Leu Glu
 100 105 110
 Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu
 115 120 125
 Asp Asn Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 136
 <211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 136

Asn Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Asn Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Lys Asp Met

20 25 30

Glu Tyr Thr Leu Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Pro Val Pro Gly Asp Asn Lys Leu Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Tyr Glu Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 137

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 137

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met

20 25 30

Glu Ala Thr Arg Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Gly Val Pro Gly Ala Asn Lys Met Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Asp Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Asn Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 138

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 138

Asn Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met

20 25 30

Arg Ala Ile Leu Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

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

Asp Arg Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 139

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 139

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Ala Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met

20 25 30
Glu Ala Thr Ala Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Gly Val Pro Gly Ala Ser Lys Met Glu

100 105 110
 Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu
 115 120 125
 Asp Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 140
 <211> 157
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 140
 Leu Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
 1 5 10 15
 Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met
 20 25 30
 Gly Ala Thr Leu Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45
 Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

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

 Ala Ser Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 141

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 141

Asn Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

20 25 30

Ala Tyr Thr Val Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Gly Val Pro Gly Asp Ser Lys Met Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Tyr Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 142

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 142

Asp Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Lys Asp Met

20 25 30

Glu Ser Lys Pro Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Leu Lys Ala Val Pro Gly Ala Ser Lys Leu Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Ala Asn Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 143

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 143

Leu Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met

20 25 30

Gly Asp Lys Val Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

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

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

<210> 144

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 144

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

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

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

Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 145
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 145

Asn Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
 1 5 10 15
 Gln Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Thr Asp Met

20 25 30
 Glu Ser Ile Gly Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser
 50 55 60
 Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
 65 70 75 80
 Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
 85 90 95

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

130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 146
 <211> 157
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 146
 Phe Phe Gly Arg His His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
 1 5 10 15
 Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Gly Asp Met
 20 25 30
 Gly Asp Arg Val Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45
 Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

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

 Asp Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 147
 <211> 157
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 147

Val Phe Gly Arg His His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Lys Asp Met

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Leu Lys Ala Val Pro Gly Asp Thr Lys Met Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Ala Gln Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Ile Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 148

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 148

Asn Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met

20 25 30
 Thr Ala Thr Arg Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45
 Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

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

Phe Arg Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155

<210> 149

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 149

Asp Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
 1 5 10 15
 Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Gly Asp Met

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

65 70 75 80
Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Ala Val Pro Gly His Ser Lys Ile Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Ser Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 150

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ Synthetic sequence

<400> 150

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Arg Asp Met

20 25 30

Gly Ser Ile Ala Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Pro Val Pro Gly Ala Thr Lys Leu Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125
 Asp Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Asn Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 151
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 151
 Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
 1 5 10 15
 Glu Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Thr Asp Met
 20 25 30
 Glu Ala Ile Gly Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser
 50 55 60
 Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
 65 70 75 80
 Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
 85 90 95
 Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Gly Val Pro Gly Asp Arg Lys Met Glu
 100 105 110
 Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu
 115 120 125
 Asp Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 152

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 152

Phe Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Asn Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

20 25 30

Glu Tyr Arg Leu Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Leu Lys Pro Val Pro Gly Ala Ser Lys Leu Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Ser Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 153

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 153

Asn Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15
 Asn Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met

 20 25 30
 Glu Asp Arg Leu Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45
 Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser
 50 55 60
 Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
 65 70 75 80
 Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
 85 90 95

 Asp Leu Ile Phe Phe Leu Lys Gly Val Pro Gly Asp Asn Lys Met Glu
 100 105 110
 Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu
 115 120 125
 Asp His Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 154
 <211> 157
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 154

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

Tyr Leu Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50

55

60

Val Lys Glu Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65

70

75

80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85

90

95

Asp Leu Ile Phe Phe Leu Lys Pro Val Pro Gly Asp Thr Lys Ile Glu

100

105

110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115

120

125

Asp Asn Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130

135

140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145

150

155

<210> 155

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 155

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1

5

10

15

Asp Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Gly Asp Met

20

25

30

Ala Asp Thr Ala Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35

40

45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50

55

60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65

70

75

80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85

90

95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Pro Val Pro Gly Asp Ser Lys Met Glu

100

105

110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115

120

125

Ala Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130

135

140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145

150

155

<210> 156

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 156

Asp Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1

5

10

15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

20

25

30

Ala Tyr Ile Ala Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35

40

45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50

55

60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65

70

75

80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85

90

95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Pro Val Pro Gly Asp Ser Lys Ile Glu

100

105

110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115

120

125

Ala Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
130 135 140
Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
145 150 155
<210> 157
<211> 157
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic sequence
<400> 157
Asn Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
1 5 10 15
Glu Gln Val Leu Ser Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Arg Asp Met
20 25 30
Lys Tyr Ile Leu Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
35 40 45
Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser
50 55 60
Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
65 70 75 80
Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
85 90 95
Asp Leu Ile Phe Phe Leu Lys Gly Val Pro Gly Asp Asn Lys Met Glu
100 105 110
Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu
115 120 125
Tyr Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
130 135 140
Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
145 150 155
<210> 158
<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 158

Asp Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Glu Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Thr Asp Met

20 25 30

Ala Tyr Ile Leu Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Glu Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Ala Val Pro Gly Asp Ser Lys Leu Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Asp Thr Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 159

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 159

Asp Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Asn Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Lys Asp Met

20 25 30

Glu Ser Thr Ala Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Leu Lys Gly Val Pro Gly Ala Ser Lys Leu Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Ala Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 160

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 160

His Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Glu Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met

20 25 30

Glu Ala Ile Gly Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

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

Asp Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 161

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 161

Ile Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Glu Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Lys Asp Met

20 25 30
Arg Tyr Ile Val Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Glu Val Pro Gly Ala Ser Lys Leu Glu

100 105 110
 Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu
 115 120 125
 Asp Glu Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 162
 <211> 157
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 162
 Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
 1 5 10 15
 Ala Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Thr Asp Met
 20 25 30
 Gly Tyr Thr Leu Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45
 Tyr Leu Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

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

 Asp Arg Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 163

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 163

Asn Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Asn Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Arg Asp Met

20 25 30

Ala Ser Thr Ala Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Gly Val Pro Gly Ala Asn Lys Ile Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 164

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 164

Asp Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

20 25 30

Lys Asp Arg Ala Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Leu Lys Ala Val Pro Gly His Ser Lys Met Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Asp Glu Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 165

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 165

Asn Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Glu Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met

20 25 30

Thr Asp Ile Ala Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

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

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

<210> 166

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 166

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

50 55 60
Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
65 70 75 80
Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

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

 Asp Thr Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 167
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 167
 Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
 1 5 10 15
 Glu Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met

 20 25 30
 Thr Asp Thr Leu Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser
 50 55 60
 Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
 65 70 75 80
 Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
 85 90 95

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

130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 168
 <211> 157
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 168
 Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
 1 5 10 15
 Glu Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met
 20 25 30
 Thr Asp Thr Leu Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

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

 Asp Thr Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 169
 <211> 157
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 169

His Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Lys Asp Met

20 25 30

Lys Tyr Ile Val Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Leu Lys Ala Val Pro Gly His Ser Lys Ile Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Asp Ser Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 170

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 170

His Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Lys Asp Met

20 25 30
Lys Tyr Ile Val Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
35 40 45
Tyr Met Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

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

Asp Ser Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
130 135 140
Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
145 150 155

<210> 171

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 171

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
1 5 10 15
Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

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

65 70 75 80
Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Pro Val Pro Gly Ala Ser Lys Met Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Asp Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
145 150 155

<210> 172

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ Synthetic sequence

<400> 172

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

20 25 30

Lys Ala Lys Ala Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Pro Val Pro Gly Ala Ser Lys Met Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Asp Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 173

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 173

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Glu Asp Met

20 25 30

Lys Ala Lys Ala Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Pro Val Pro Gly Ala Ser Lys Met Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Asp Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 174

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 174

Leu Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Gly Asp Met

20 25 30

Gly Ser Ile Pro Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys His Val Pro Gly Ala Thr Lys Met Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Asp Asn Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 175

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 175

Leu Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15
 Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Gly Asp Met

 20 25 30
 Gly Ser Ile Pro Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser
 50 55 60
 Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
 65 70 75 80
 Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
 85 90 95

 Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys His Val Pro Gly Ala Thr Lys Met Glu
 100 105 110
 Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu
 115 120 125
 Asp Asn Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 176
 <211> 157
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 176

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

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50

55

60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65

70

75

80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85

90

95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Ala Val Pro Gly Asp Ser Lys Leu Glu

100

105

110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115

120

125

Asp Asn Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130

135

140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145

150

155

<210> 177

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 177

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1

5

10

15

Ser Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Thr Asp Met

20

25

30

Ala Tyr Thr Val Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35

40

45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50

55

60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65

70

75

80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85

90

95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Ala Val Pro Gly Asp Ser Lys Leu Glu

100

105

110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115

120

125

Asp Asn Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130

135

140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145

150

155

<210> 178

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 178

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1

5

10

15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Thr Asp Met

20

25

30

Gly Ala Arg Val Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35

40

45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50

55

60

Val Lys Asp Ser Lys Met Tyr Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65

70

75

80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85

90

95

Asp Leu Ile Phe Phe Leu Lys Pro Val Pro Gly Asp Asn Lys Leu Glu

100

105

110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115

120

125

Ser Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
145 150 155

<210> 179
<211> 157
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic sequence
<400> 179

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Thr Asp Met
20 25 30

Gly Ala Arg Val Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser
50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Tyr Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Leu Lys Pro Val Pro Gly Asp Asn Lys Leu Glu
100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu
115 120 125

Ser Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
145 150 155

<210> 180
<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 180

Asp Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Gly Asp Met

20 25 30

Lys Ala Thr Gly Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Ala Val Pro Gly Ala Asn Lys Leu Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Ala Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 181

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 181

Asp Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Gly Asp Met

20 25 30

Lys Ala Thr Gly Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Ile Lys Ala Val Pro Gly Ala Asn Lys Leu Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Ala Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 182

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 182

Asp Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Ser Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Arg Asp Met

20 25 30

Gly Ser Ile His Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

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

Asp Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
130 135 140
Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
145 150 155

<210> 183

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 183

Asp Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
1 5 10 15
Ser Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Arg Asp Met

20 25 30
Gly Ser Ile His Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
35 40 45
Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser
50 55 60
Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
65 70 75 80
Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Leu Lys Ala Val Pro Gly Ala Asn Lys Leu Glu

100 105 110
 Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu
 115 120 125
 Asp Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 184
 <211> 157
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 184
 Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
 1 5 10 15
 Glu Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Lys Asp Met
 20 25 30
 Lys Asp Lys Leu Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

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

 Phe Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 185

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 185

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Glu Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Lys Asp Met

20 25 30

Lys Asp Lys Leu Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Leu Lys Gly Val Pro Gly Asp Asn Lys Leu Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Phe Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 186

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 186

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met

20 25 30

Ala Ser Thr His Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

35 40 45

Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

50 55 60

Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile

65 70 75 80

Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser

85 90 95

Asp Leu Ile Phe Phe Leu Lys Gly Val Pro Gly Ala Asn Lys Ile Glu

100 105 110

Phe Glu Ser Ser Leu Tyr Glu Gly His Phe Leu Ala Cys Gln Lys Glu

115 120 125

Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp

130 135 140

Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser

145 150 155

<210> 187

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 187

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Ala Asp Met

20 25 30

Ala Ser Thr His Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile

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

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

<210> 188

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 188

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

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

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

Asp Asp Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 189
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 189

Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
 1 5 10 15
 Ser Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Gly Asp Met

20 25 30
 Lys Tyr Ile Val Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser
 50 55 60
 Val Lys Asp Ser Lys Met Ser Thr Leu Ser Cys Lys Asn Lys Ile Ile
 65 70 75 80
 Ser Phe Glu Glu Met Asp Pro Pro Glu Asn Ile Asp Asp Ile Gln Ser
 85 90 95

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

130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 190
 <211> 157
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 190
 Tyr Phe Gly Arg Leu His Cys Thr Thr Ala Val Ile Arg Asn Ile Asn
 1 5 10 15
 Ser Gln Val Leu Phe Val Asp Lys Arg Gln Pro Val Phe Gly Asp Met
 20 25 30
 Lys Tyr Ile Val Gln Ser Ala Ser Glu Pro Gln Thr Arg Leu Ile Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Tyr Lys Asp Ser Glu Val Arg Gly Leu Ala Val Thr Leu Ser

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

 Ser Gly Ala Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Lys Asp Glu Asn Gly Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Met Phe Thr Leu Thr Asn Leu His Gln Ser
 145 150 155
 <210> 191
 <211> 157
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 191

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30

Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys

85 90 95

Ser Asp Ile Ile Phe Phe Ala Arg Ala Val Pro Gly His Ser Arg Lys

100 105 110

Thr Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140

Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 192

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 192

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn

1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

20 25 30
Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
35 40 45
Ile Ser Lys Tyr Ser Asp Ser Arg Ala Arg Gly Leu Ala Val Thr Ile

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

Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu
130 135 140
Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp
145 150 155

<210> 193

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 193

Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
1 5 10 15
Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp

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

65	70	75	80
Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys			
	85	90	95
Ser Asp Ile Ile Phe Phe Ala Arg Asp Val Pro Gly His Ser Gly Lys			
	100	105	110
Arg Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu			
	115	120	125
Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu			
	130	135	140
Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp			
145	150	155	