(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0035076
(43) 공개일자 2023년03월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/55 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) *C12N 5/0783* (2010.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/55 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7003798
(22) 출원일자(국제) 2021년07월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년02월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/040061
(87) 국제공개번호 WO 2022/006380
국제공개일자 2022년01월06일
(30) 우선권주장
63/047,681 2020년07월02일 미국(US)

(71) 출원인
인히브릭스, 인크.
미국 캘리포니아 92037 라 졸라 스위트 200 노스 토리 파인스 로드 11025
(72) 발명자
티머 쥰 씨
미국 92037 캘리포니아주 라호야 엔 토리 파인즈 로드 11025 스위트 200 인히브릭스, 인크. 내
술츠마이어 플로리안
미국 92037 캘리포니아주 라호야 엔 토리 파인즈 로드 11025 스위트 200 인히브릭스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

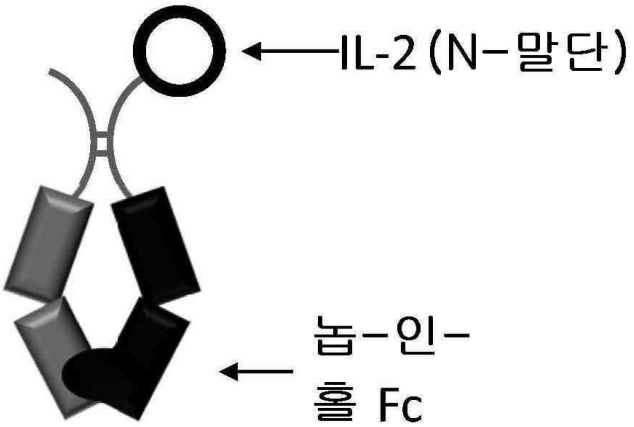
전체 청구항 수 : 총 188 항

(54) 발명의 명칭 **변형된 IL-2 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 및 이의 용도**

(57) 요 약

본원은 야생형 IL-2에 비해 IL-2 수용체에 대해 감소된 친화성을 가진 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드를 제공한다. 일부 실시양태에서, 활성화된 T 세포에 결합하고 이를 작동시키는 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드를 제공한다. 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 용도도 제공한다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
C07K 16/2815 (2013.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
C07K 16/2827 (2013.01)
C12N 5/0636 (2013.01)
C12N 5/0646 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2319/30 (2013.01)
(72) 발명자
윌리스 케이트린 엠
미국 92037 캘리포니아주 라호야 엔 토리 파인즈 로드 11025 스위트 200 인히브릭스, 인크. 내
벡룬트 브라이언
미국 92037 캘리포니아주 라호야 엔 토리 파인즈 로드 11025 스위트 200 인히브릭스, 인크. 내
엑켈만 브렌단 피
미국 92037 캘리포니아주 라호야 엔 토리 파인즈 로드 11025 스위트 200 인히브릭스, 인크. 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

D84Y 치환을 포함하는 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서, 변형된 IL-2가 야생형 IL-2에 비해 CD122에 대해 감소된 친화성을 가진 것인 폴리펩티드.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 변형된 IL-2가 H16, L19, M23, N88 및 E95로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 4

제3항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 H16에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 5

제4항에 있어서, 치환이 H16A, H16N, H16V 및 H16T로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 L19에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 7

제6항에 있어서, 치환이 L19A, L19P, L19Q, L19Y, L19N, L19S, L19T, L19V로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 M23에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 9

제8항에 있어서, 치환이 M23A, M23G, M23S, M23T, M23V, M23D, M23E, M23I, M23K, M23L, M23N, M23Q, M23R 및 M23Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 N88에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 11

제10항에 있어서, 치환이 N88T, N88A 및 N88S로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 E95에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 13

제12항에 있어서, 치환이 E95Q, E95G, E95T, E95V, E95P, E95H, E95N 및 E95Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 야생형 IL-2에 비해 CD132에 대한 친화성을 감소시키는 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 Q22, R120, T123, Q126, S127, I129 및 S130으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 16

제15항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 Q22에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 17

제16항에 있어서, 치환이 Q22A, Q22D, Q22G, Q22H, Q22K, Q22N, Q22R, Q22S, Q22T, Q22V 및 Q22Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 R120에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 19

제18항에 있어서, 치환이 R120A, R120D, R120E, R120F, R120G, R120H, R120K, R120N, R120Q, R120S, R120V 및 R120Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 T123에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 21

제20항에 있어서, 치환이 T123D, T123E, T123H, T123K, T123N, T123Q 및 T123R로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 22

제15항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 Q126에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 23

제22항에 있어서, 치환이 Q126N, Q126A 및 Q126Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 24

제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 S127에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 25

제24항에 있어서, 치환이 S127D, S127E, S127H, S127K, S127N, S127P 및 S127R로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 26

제15항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 I129에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 27

제26항에 있어서, 치환이 I129A, I129H, I129R 및 I129S로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 28

제15항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 S130에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 29

제28항에 있어서, 치환이 S130E, S130K, S130N, S130P, S130Q 및 S130R로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 30

Q22, R120, T123, S127 및 S130으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드.

청구항 31

제30항에 있어서, 변형된 IL-2가 야생형 IL-2에 비해 CD132에 대해 감소된 친화성을 가진 것인 폴리펩티드.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 Q22에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 33

제32항에 있어서, 치환이 Q22A, Q22D, Q22E, Q22G, Q22H, Q22K, Q22N, Q22P, Q22R, Q22S, Q22T, Q22V 및 Q22Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 34

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 R120에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 35

제34항에 있어서, 치환이 R120A, R120D, R120E, R120F, R120G, R120H, R120K, R120N, R120P, R120Q, R120S, R120V 및 R120Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 36

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 T123에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 37

제36항에 있어서, 치환이 T123D, T123E, T123H, T123K, T123N, T123Q 및 T123R로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 38

제30항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 S127에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 39

제38항에 있어서, 치환이 S127D, S127E, S127H, S127K, S127N, S127P, S127Q 및 S127R로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 40

제30항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 S130에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 41

제40항에 있어서, 치환이 S130D, S130E, S130H, S130K, S130N, S130P, S130Q 및 S130R로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 42

제30항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 야생형 IL-2에 비해 CD122에 대한 친화성을 감소시키는 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 43

제42항에 있어서, 변형된 IL-2가 H16, L19, M23, D84, N88 및 E95로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 44

제43항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 H16에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 45

제44항에 있어서, 치환이 H16A, H16T, H16V 및 H16N으로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 46

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 L19에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 47

제46항에 있어서, 치환이 L19A, L19P, L19Q, L19Y, L19N, L19S, L19T, L19V로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 48

제43항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 M23에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 49

제48항에 있어서, 치환이 M23A, M23G, M23S, M23T, M23V, M23D, M23E, M23I, M23K, M23L, M23N, M23Q, M23R 및 M23Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 50

제43항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 D84에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 51

제50항에 있어서, 치환이 D84S, D84G, D84A, D84T, D84V, D84Y 및 D84N으로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 52

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 N88에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 53

제52항에 있어서, 치환이 N88T, N88A 및 N88S로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 54

제43항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 E95에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 55

제54항에 있어서, 치환이 E95Q, E95G, E95T, E95V, E95P, E95H, E95N 및 E95Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 야생형 IL-2에 비해 CD25에 대한 친화성을 감소시키는 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 K43, Y45, E61, I114, P65, F42, R38 및 L72로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하고/하거나, 변형된 IL-2가 아미노산 F42의 결실을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 58

제57항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 F42에서 치환을 포함하거나 아미노산 F42의 결실을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 59

제58항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 F42에서 F42K, F42A, F42R, F42G, F42S 및 F42T로부터 선택된 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 60

제58항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 F42의 결실을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 61

제57항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 K43에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 62

제61항에 있어서, 치환이 K43E 및 K43D로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 63

제57항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 Y45에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 64

제63항에 있어서, 치환이 Y45R 및 Y45K로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 65

제57항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 E61에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 66

제65항에 있어서, 치환이 E61R, E61G, E61H, E61N, E61P, E61S, E61T, E61Y, E61A, E61Q 및 E61K로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 67

제57항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 I114에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 68

제67항에 있어서, 치환이 I114F, I114Y 또는 I114W인 폴리펩티드.

청구항 69

제57항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 P65에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 70

제69항에 있어서, 치환이 P65R, P65E, P65K, P65H, P65Y, P65Q, P65D 및 P65N으로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 71

제57항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 R38에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 72

제71항에 있어서, R38에서의 치환이 R38A 및 R38G로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 73

제57항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 L72에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 74

제73항에 있어서, L72에서의 치환이 L72G인 폴리펩티드.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 치환 Q22A, 또는 치환 R120A, 또는 치환 Q22A 및 R120A를 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 치환 P65R 및 R38A, 또는 치환 P65R 및 E61R을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 H16A, L19A, L19N, M23A, D84S 또는 D84Y, N88S 및 E95Q로부터 선택된 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 P65, H16 및 D84에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 79

제78항에 있어서, 변형된 IL-2가 치환 P65R, H16A 및 D84S; 또는 치환 P65R, H16A 및 D84Y를 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 T3 및 C125로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하고/하거나, IL-2의 처음 5개 아미노산의 결실을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 81

제80항에 있어서, 변형된 IL-2가 T3A, C125A, C125V 및 C125S로부터 선택된 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 82

제81항에 있어서, 변형된 IL-2가 T3A 및 C125S 치환, 또는 T3A 및 C125V 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 83

제81항에 있어서, 변형된 IL-2가 IL-2의 처음 5개 아미노산의 결실 및 C125S 치환 또는 C125V 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 [T3A, H16A, E61R, P65R, D84Y, C125S], [T3A, H16A, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S], [T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84Y, C125S], [T3A, H16A, L19N, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S], [T3A, H16A, E61R, P65R, D84Y, C125S, S127D], [T3A, H16A, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S, S127D], [T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84Y, C125S, S127D], 및 [T3A, H16A, L19N, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S, S127D]로부터 선택된 치환 세트를 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 85

변형된 IL-2를 포함하는 변형된 폴리펩티드로서, 변형된 IL-2가 [T3A, H16A, E61R, P65R, D84Y, C125S], [T3A, H16A, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S], [T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84Y, C125S], [T3A, H16A, L19N, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S], [T3A, H16A, E61R, P65R, D84Y, C125S, S127D], [T3A, H16A, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S, S127D], [T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84Y, C125S, S127D], 및 [T3A, H16A, L19N, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S, S127D]로부터 선택된 치환 세트를 포함하는 것인 변형된 폴리펩티드.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 표시된 치환을 포함하고 임의의 추가 치환을 포함하지 않는 것인 폴리펩티드.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 변형된 인간 IL-2인 폴리펩티드.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 아미노산 위치가 서열번호 1의 아미노산 위치에 상응하는 것인 폴

리펩티드.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 서열번호 84와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하고 서열번호 105 내지 290으로부터 선택된 아미노산 서열의 상응하는 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 서열번호 270 내지 277로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 치환 D84Y를 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 서열번호 105 내지 290으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 서열번호 270 내지 277로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드.

청구항 94

제93항에 있어서, 변형된 IL-2가 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 융합된 것인 폴리펩티드.

청구항 95

제93항 또는 제94항에 있어서, Fc 영역이 카바트(Kabat) 아미노산 위치 T366에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 96

제95항에 있어서, Fc 영역이 T366W 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 97

제93항 또는 제94항에 있어서, Fc 영역이 T366, L368 및 Y407로부터 선택된 적어도 하나의 카바트 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 98

제108항에 있어서, Fc 영역이 T366S, L368A 및 Y407V 돌연변이를 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 99

제93항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 S354 및 Y349로부터 선택된 카바트 위치에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 100

제99항에 있어서, Fc 영역이 S354C 또는 Y349C 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 101

제93항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 카바트 아미노산 위치 H435에서 치환을 포함하는 것인

폴리펩티드.

청구항 102

제101항에 있어서, Fc 영역이 H435R 및 H435K로부터 선택된 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 103

제93항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 M252 및 M428로부터 선택된 적어도 하나의 카바트 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 104

제103항에 있어서, Fc 영역이 M252Y 및 M428V 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 105

제93항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 카바트 아미노산 E233, L234 및 L235의 결실을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 106

제93항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 L234, L235 및 P329로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 107

제106항에 있어서, Fc 영역이 L234A, L235A 및 P329G 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 108

제93항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 서열번호 47 내지 83, 292 및 293으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 109

제93항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 중쇄 불변 영역의 일부인 폴리펩티드.

청구항 110

제109항에 있어서, 중쇄 불변 영역이 IgG 불변 영역인 폴리펩티드.

청구항 111

제110항에 있어서, 중쇄 불변 영역이 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 불변 영역인 폴리펩티드.

청구항 112

제93항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 Fc 영역 또는 중쇄 불변 영역의 C-말단에 융합된 것인 폴리펩티드.

청구항 113

제112항에 있어서, 변형된 IL-2가 1개 내지 20개의 아미노산을 포함하는 링커를 통해 Fc 영역 또는 중쇄 불변 영역의 C-말단에 융합된 것인 폴리펩티드.

청구항 114

제113항에 있어서, 링커가 글리신 아미노산을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 115

제114항에 있어서, 링커가 글리신 및 세린 아미노산을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 116

제113항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 링커 내의 아미노산의 대부분 또는 전부가 글리신 및 세린인 폴리펩티드.

청구항 117

제93항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 105 내지 290으로부터 선택된 아미노산 서열 및 서열번호 48, 64, 292 및 293으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드.

청구항 118

제1항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함하는 폴리펩티드.

청구항 119

제118항에 있어서, 2개, 3개 또는 4개의 항원 결합 도메인을 포함하는 폴리펩티드.

청구항 120

제118항 또는 제119항에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 T 세포 항원 또는 천연 킬러 세포 항원에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

청구항 121

제118항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 $CD4^+$ T 세포 항원 또는 $CD8^+$ T 세포 항원에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

청구항 122

제121항에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 활성화된 $CD4^+$ T 세포 또는 활성화된 $CD8^+$ T 세포의 항원에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

청구항 123

제118항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 아고니스트인 폴리펩티드.

청구항 124

제118항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 항원 결합 도메인이 길항제인 폴리펩티드.

청구항 125

제118항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, 4-1BB, OX40, GITR, CD8a, CD8b, CD4, NKp30, NKG2A, TIGIT, TGFβR1, TGFβR2, Fas, NKG2D, NKp46, PD-L1, CD107a, ICOS, TNFR2, CD16a 또는 γδTCR에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

청구항 126

제118항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 PD-1에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

청구항 127

제118항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 인간 또는 인간화된 항원 결합 도메인인 폴리펩티드.

청구항 128

제127항에 있어서, 각각의 항원 결합 도메인이 독립적으로 인간 또는 인간화된 항원 결합 도메인인 폴리펩티드.

청구항 129

제118항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 VHH 도메인을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 130

제129항에 있어서, 각각의 항원 결합 도메인이 VHH 도메인을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 131

제118항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 132

제131항에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 펨브롤리주맙(pembrolizumab), 니볼루맙(nivolumab), AMP-514, TSR-042, STI-A1110, 이필리무맙(ipilimumab), 트레멜리무맙(tremelimumab), 우렐루맙(urelumab), 유토밀루맙(utomilumab), 아테졸리주맙(atezolizumab) 및 더발루맙(durvalumab)으로부터 선택된 항체의 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 133

제131항 또는 제132항에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 단일 쇄 Fv(scFv)를 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 134

제131항 또는 제132항에 있어서, 폴리펩티드가 중쇄 불변 영역을 포함하고, VH 도메인이 중쇄 불변 영역에 융합되고, VL 도메인이 VH 도메인과 회합된 것인 폴리펩티드.

청구항 135

제134항에 있어서, VL 도메인이 경쇄 불변 영역에 융합된 것인 폴리펩티드.

청구항 136

제135항에 있어서, 경쇄 불변 영역이 카파 및 람다로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 137

제118항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 항원 결합 도메인이 동일한 것인 폴리펩티드.

청구항 138

제118항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 항원 결합 도메인이 동일한 항원에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

청구항 139

제118항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 항원 결합 도메인들 중 적어도 하나가 다른 항원 결합 도메인들 중 적어도 하나와 상이한 항원에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

청구항 140

제139항에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 PD-1에 특이적으로 결합하고 적어도 하나의 다른 항원 결합 도메인이 PD-1 이외의 T 세포 항원 또는 천연 킬러 세포 항원에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

청구항 141

제118항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, 4-1BB, OX40, GITR, CD8a, CD8b, CD4, NKp30, NKG2A, TIGIT, TGFβR1, TGFβR2, Fas, NKG2D, NKp46, PD-L1, CD107a, ICOS, TNFR2, CD16a, DNAM1 또는 γδTCR(Vγ9, Vγ2, Vδ1)에 결합하는 것인 폴리펩티드.

청구항 142

제93항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 생리학적 조건 하에 동종이량체를 형성하는 폴리펩티드.

청구항 143

제1항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 IL-2R에 대한 인간 야생형 IL-2의 친화성보다 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 50배 또는 적어도 100배 더 낮은 친화성으로 인간 IL-2R에 결합하는 것인 폴리펩티드.

청구항 144

제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 복합체로서, 제1 폴리펩티드가 제1항 내지 제143항 중 어느 한 항의 폴리펩티드인 복합체.

청구항 145

제144항에 있어서, 제1 폴리펩티드가 제1 Fc 영역을 포함하고 제2 폴리펩티드가 제2 Fc 영역을 포함하는 것인 복합체.

청구항 146

제144항 또는 제145항에 있어서, 각각의 Fc 영역이 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로부터 선택된 이소타입(isotype)인 복합체.

청구항 147

제146항에 있어서, 각각의 Fc 영역이 인간 IgG1인 복합체.

청구항 148

제144항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Fc 영역이 아미노산 E233, L234 및 L235의 결실을 포함하는 것인 복합체.

청구항 149

제144항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Fc 영역이 H435R 또는 H435K 돌연변이를 포함하는 것인 복합체.

청구항 150

제155항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 돌연변이 M252Y 및 M428L, 또는 돌연변이 M252Y 및 M428V를 포함하는 것인 복합체.

청구항 151

제144항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 Fc 영역 또는 제2 Fc 영역이 T366W 돌연변이를 포함하고, 다른 Fc 영역이 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 것인 복합체.

청구항 152

제151항에 있어서, 제1 Fc 영역 또는 제2 Fc 영역이 S354C 돌연변이를 포함하는 것인 복합체.

청구항 153

제144항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Fc 영역이 독립적으로 서열번호 47 내지 83, 292 및 293으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일

한 아미노산 서열을 포함하는 것인 복합체.

청구항 154

제144항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 폴리펩티드가 변형된 IL-2를 포함하지 않는 것인 복합체.

청구항 155

제144항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 폴리펩티드가 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함하는 것인 복합체.

청구항 156

제144항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 폴리펩티드가 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함하는 것인 복합체.

청구항 157

제144항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 폴리펩티드가 제1 항원 결합 도메인, Fc 영역 및 변형된 IL-2를 포함하는 것인 복합체.

청구항 158

제157항에 있어서, 제1 항원 결합 도메인이 Fc 영역의 N-말단에 융합되고 변형된 IL-2가 Fc 영역의 C-말단에 융합된 것인 복합체.

청구항 159

제157항 또는 제158항에 있어서, 제2 폴리펩티드가 제2 항원 결합 도메인 및 Fc 영역을 포함하는 것인 복합체.

청구항 160

제159항에 있어서, 제1 항원 결합 도메인과 제2 항원 결합 도메인이 동일하거나 상이한 것인 복합체.

청구항 161

제160항에 있어서,

a) 제1 항원 결합 도메인 및 제2 항원 결합 도메인 둘 다가 PD-1에 결합하거나;

b) 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 LAG3에 결합하거나;

c) 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 CTLA-4에 결합하거나;

d) 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 4-1BB에 결합하거나;

e) 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 OX40에 결합하거나;

f) 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 GITR에 결합하거나;

g) 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 CD8a에 결합하거나;

h) 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 CD8b에 결합하거나;

i) 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 CD4에 결합하거나;

j) 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 NKp30에 결합하거나;

k) 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 NKG2A에 결합하거나;

l) 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 TIGIT에 결합하거나;

m) 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 NKG2D에 결합하거나;

n) 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 TGFBR2에 결합하거나;

o) 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 Fas에 결합하거나;

p) 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 CD107a에 결합하거나;

q) 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 NKp46에 결합하거나;

r) 제1 항원 결합 도메인이 CD8a에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 TGFRβR2에 결합하거나;

s) 제1 항원 결합 도메인이 CD8a에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 Fas에 결합하거나;

t) 제1 항원 결합 도메인이 NKG2D에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 TGFRβR2에 결합하거나;

u) 제1 항원 결합 도메인이 NKG2D에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 Fas에 결합하거나;

v) 제1 항원 결합 도메인이 NKG2A에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 TGFRβR2에 결합하거나;

w) 제1 항원 결합 도메인이 NKG2A에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 Fas에 결합하거나;

x) 제1 항원 결합 도메인이 NKp46에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 TGFRβR2에 결합하거나;

y) 제1 항원 결합 도메인이 NKp46에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 Fas에 결합하거나;

z) 제1 항원 결합 도메인이 CTLA-4에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 LAG3에 결합하거나;

aa) 제1 항원 결합 도메인이 CTLA-4에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 Tim3에 결합하거나;

bb) 제1 항원 결합 도메인이 CTLA-4에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 OX40에 결합하거나;

cc) 제1 항원 결합 도메인이 CTLA-4에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 GITR에 결합하거나;

dd) 제1 항원 결합 도메인이 CTLA-4에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 CD107a에 결합하거나;

ee) 제1 항원 결합 도메인이 CTLA-4에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 NKp46에 결합하거나;

ff) 제1 항원 결합 도메인이 ICOS에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 TNFR2에 결합하거나;

gg) 제1 항원 결합 도메인이 γδTCR에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 NKG2D에 결합하거나;

hh) 제1 항원 결합 도메인이 γδTCR에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 DNAM1에 결합하거나;

ii) 제1 항원 결합 도메인이 γδTCR에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 TIGIT에 결합하거나;

jj) 제1 항원 결합 도메인이 γδTCR에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 4-1BB에 결합하거나;

kk) 제1 항원 결합 도메인이 γδTCR에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 Fas에 결합하거나;

ll) 제1 항원 결합 도메인이 γδTCR에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 NKG2A에 결합하거나;

mm) 제1 항원 결합 도메인이 γδTCR에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 CD16a에 결합하는 것인 복합체.

청구항 162

제144항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 IL-2가 IL-2R에 대한 인간 야생형 IL-2의 친화성보다 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 50배 또는 적어도 100배 더 낮은 친화성으로 인간 IL-2R에 결합하는 것인 복합체.

청구항 163

제1항 내지 제154항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 또는 제144항 내지 제162항 중 어느 한 항의 복합체 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 164

제1항 내지 제143항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 또는 제144항 내지 제162항 중 어느 한 항의 복합체를 코딩하는 단리된 핵산.

청구항 165

제164항의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 166

제164항의 핵산 또는 제165항의 발현 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 167

제1항 내지 제143항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 또는 제144항 내지 제162항 중 어느 한 항의 복합체를 발현하는 단리된 숙주 세포.

청구항 168

제1항 내지 제143항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 또는 제144항 내지 제162항 중 어느 한 항의 복합체를 제조하는 방법으로서, 상기 폴리펩티드 또는 복합체를 발현하기에 적합한 조건 하에 제166항 또는 제167항의 숙주 세포를 인큐베이션하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 169

제168항에 있어서, 폴리펩티드 또는 복합체를 단리하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 170

CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포 증식을 증가시키는 방법으로서, T 세포를 제1항 내지 제154항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 또는 제144항 내지 제162항 중 어느 한 항의 복합체와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 171

제170항에 있어서, CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포가 시험관내에 있는 것인 방법.

청구항 172

제170항에 있어서, CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포가 생체내에 있는 것인 방법.

청구항 173

제170항 내지 제172항 중 어느 한 항에 있어서, 증가가 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배 또는 적어도 5배인 방법.

청구항 174

NK 세포 증식을 증가시키는 방법으로서, NK 세포를 제1항 내지 제143항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 또는 제144항 내지 제162항 중 어느 한 항의 복합체와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 175

제174항에 있어서, 증가가 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배 또는 적어도 5배인 방법.

청구항 176

암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제143항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 또는 제144항 내지 제162항 중 어느 한 항의 복합체, 또는 제163항의 약학 조성물을, 암을 가진 대상체에게 약학 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 177

제176항에 있어서, 암이 기저 세포 암종; 담도암; 방광암; 골암; 뇌 및 중추신경계 암; 유방암; 복막암; 자궁경부암; 융모막암종; 결장 및 직장암; 결합조직암; 소화기계의 암; 자궁내막암; 식도암; 안암; 두경부암; 위암(gastric cancer); 위장암; 교모세포종; 간 암종; 간종; 상피내 신생물; 신장암 또는 신암; 후두암; 간암; 폐암; 소세포 폐암; 비-소세포 폐암; 폐의 선암종; 폐의 편평 암종; 흑색종; 골수종; 신경모세포종; 구강암; 난소암; 췌장암; 전립선암; 망막모세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡기계의 암; 타액선 암종; 육종; 피부암; 편평

세포암; 위암(stomach cancer); 고환암; 갑상선암; 자궁암 또는 자궁내막암; 비뇨기계의 암; 외음부암; 림프종; 호지킨 림프종; 비-호지킨 림프종; B 세포 림프종; 저등급/여포성 비-호지킨 림프종(NHL); 작은 림프구성(SL) NHL; 중등급/여포성 NHL; 중등급 미만성 NHL; 고등급 면역모세포성 NHL; 고등급 림프모세포성 NHL; 고등급 작은 비-절단 세포 NHL; 벌키 질환 NHL; 맨틀 세포 림프종; AIDS 관련 림프종; 발덴스트롬 마크로글로불린혈증; 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 림프모세포성 백혈병(ALL); 털세포 백혈병; 및 만성 골수모세포성 백혈병으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 178

제176항 또는 제177항에 있어서, 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 179

제178항에 있어서, 추가 치료제가 항암제인 방법.

청구항 180

제179항에 있어서, 항암제가 화학요법제, 항암 생물제제, 방사선 요법제, CAR-T 요법제 및 종양용해성 바이러스로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 181

제179항 또는 제180항에 있어서, 추가 치료제가 항암 생물제제인 방법.

청구항 182

제181항에 있어서, 항암 생물제제가 PD-1 및/또는 PD-L1을 억제하는 작용제인 방법.

청구항 183

제181항에 있어서, 항암 생물제제가 VISTA, gpNMB, B7H3, B7H4, HHLA2, CTLA4 또는 TIGIT를 억제하는 작용제인 방법.

청구항 184

제179항 내지 제183항 중 어느 한 항에 있어서, 항암제가 항체인 방법.

청구항 185

제181항에 있어서, 항암 생물제제가 사이토카인인 방법.

청구항 186

제179항에 있어서, 항암제가 CAR-T 요법제인 방법.

청구항 187

제179항에 있어서, 항암제가 종양용해성 바이러스인 방법.

청구항 188

제176항 내지 187항 중 어느 한 항에 있어서, 종양 절제 및/또는 방사선 요법을 추가로 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 교차참조

[0002] 본원은 2020년 7월 2일에 출원된 미국 가출원 제63/047,681호의 우선권 이익을 주장하고, 이 가출원은 임의의 목적을 위해 그의 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 본 발명은 CD25 및 CD122에 대해 감소된 친화성을 가진 변형된 IL-2 및 표적화 모이어티에 융합된 이러한 변형된 IL-2에 관한 것이다. 본 발명은 또한 암 치료 방법을 포함하나 이로 제한되지 않는, 변형된 IL-2 및 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] IL-2는 CD25, CD122 및 CD132로 구성된 이종삼량체성 IL-2 수용체(IL-2R), 또는 CD122 및 CD132로만 구성된 이종이량체성 IL-2 수용체를 통해 T 및 NK 세포 증식을 자극하는 강력한 사이토카인이다. IL-2R의 두 형태는 T 세포 생존, 증식 및 전체 활성화 상태의 강력한 매개자이다. IL-2는 일반적으로 활성화 시 T 세포 및 NK 세포에 의해 생성되며 국소 미세환경에서 시스(cis) 및 트랜스(trans)로 신호전달을 매개한다. IL-2R 신호전달은 이펙터 및 기억 T 세포로의 미감작 T 세포의 분화를 유도할 수 있고, 억제 조절 T 세포를 자극할 수도 있다. IL-2R의 삼량체 형태는 이량체 형태보다 IL-2에 대해 더 높은 친화성을 갖지만, 둘 다 적절히 높은 친화성을 가지며 신속한 수용체 매개 내재화 및 분해를 야기하여, 극히 짧은 반감기를 초래한다. 재조합 인간 IL-2(rhIL-2, 프로류킨(Proleukin))는 신장 세포 암종 및 악성 흑색종을 치료하기 위해 임상적으로 사용되나; 심각한 독성과 관련되어 있다. 혈관 누출 증후군은 고친화성 IL-2R을 발현하는 내피 세포에 대한 IL-2 신호전달의 효과로 인해 프로류킨으로 치료받은 암 환자의 주요 독성 문제이다.

[0006] T 세포는 그의 TCR과, 상보적인 펩티드가 결합되어 있는 MHC를 제시하는 이웃 세포의 라이게이션을 통해 활성화되어, TCR 복합체의 클러스터링 및 NFAT를 통한 신호전달을 야기한다. T 세포 활성화를 향상시키는, CD28을 통한 T 세포의 공-자극은 CD80 및 CD86에 의해 유도된다. 초기 활성화 후, T 세포는 사이토카인 수용체뿐만 아니라, T 세포 반응을 조절하는 역할을 하는 많은 공-자극 및 체크포인트 수용체들도 포함하는 다양한 단백질들을 상향조절한다.

[0007] CTLA-4, PD-1 및 PD-L1과 같은 체크포인트 수용체에 대한 길항제 항체에 관한 지속적인 항종양 임상 반응이 최근 보고되었다. 그러나, 가장 반응이 좋은 적응증에서도 반응률은 환자의 약 30%로 제한된다. 따라서, 개선된 T 세포 조절 치료제가 필요하다.

발명의 내용

[0008] 본원은 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드를 제공한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 야생형 IL-2에 비해 CD25, CD122 및/또는 IL-2R에 대해 감소된 결합 친화성을 가진다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 야생형 IL-2에 비해 휴면 또는 활성화된 T 세포에 대해 감소된 활성을 가진다.

[0009] 본원은 하기 실시양태를 제공한다:

[0010] 실시양태 1. D84Y 치환을 포함하는 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드.

[0011] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, 변형된 IL-2가 야생형 IL-2에 비해 CD122에 대해 감소된 친화성을 가진 것인 폴리펩티드.

[0012] 실시양태 3. 실시양태 1 및 2 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 H16, L19, M23, N88 및 E95로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0013] 실시양태 4. 실시양태 3에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 H16에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0014] 실시양태 5. 실시양태 4에 있어서, 치환이 H16A, H16N, H16V 및 H16T로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0015] 실시양태 6. 실시양태 1 내지 5 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 L19에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0016] 실시양태 7. 실시양태 6에 있어서, 치환이 L19A, L19P, L19Q, L19Y, L19N, L19S, L19T, L19V로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0017] 실시양태 8. 실시양태 1 내지 7 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 M23에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0018] 실시양태 9. 실시양태 8에 있어서, 치환이 M23A, M23G, M23S, M23T, M23V, M23D, M23E, M23I, M23K, M23L,

M23N, M23Q, M23R 및 M23Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0019] 실시양태 10. 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 N88에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0020] 실시양태 11. 실시양태 10에 있어서, 치환이 N88T, N88A 및 N88S로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0021] 실시양태 12. 실시양태 1 내지 11 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 E95에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0022] 실시양태 13. 실시양태 12에 있어서, 치환이 E95Q, E95G, E95T, E95V, E95P, E95H, E95N 및 E95Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0023] 실시양태 14. 실시양태 1 내지 13 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 야생형 IL-2에 비해 CD132에 대한 친화성을 감소시키는 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0024] 실시양태 15. 실시양태 1 내지 14 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 Q22, R120, T123, Q126, S127, I129 및 S130으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0025] 실시양태 16. 실시양태 15에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 Q22에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0026] 실시양태 17. 실시양태 16에 있어서, 치환이 Q22A, Q22D, Q22G, Q22H, Q22K, Q22N, Q22R, Q22S, Q22T, Q22V 및 Q22Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0027] 실시양태 18. 실시양태 15 내지 17 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 R120에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0028] 실시양태 19. 실시양태 18에 있어서, 치환이 R120A, R120D, R120E, R120F, R120G, R120H, R120K, R120N, R120Q, R120S, R120V 및 R120Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0029] 실시양태 20. 실시양태 15 내지 19 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 T123에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0030] 실시양태 21. 실시양태 20에 있어서, 치환이 T123D, T123E, T123H, T123K, T123N, T123Q 및 T123R로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0031] 실시양태 22. 실시양태 15 내지 21 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 Q126에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0032] 실시양태 23. 실시양태 22에 있어서, 치환이 Q126N, Q126A 및 Q126Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0033] 실시양태 24. 실시양태 15 내지 23 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 S127에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0034] 실시양태 25. 실시양태 24에 있어서, 치환이 S127D, S127E, S127H, S127K, S127N, S127P 및 S127R로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0035] 실시양태 26. 실시양태 15 내지 25 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 I129에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0036] 실시양태 27. 실시양태 26에 있어서, 치환이 I129A, I129H, I129R 및 I129S로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0037] 실시양태 28. 실시양태 15 내지 27 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 S130에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0038] 실시양태 29. 실시양태 28에 있어서, 치환이 S130E, S130K, S130N, S130P, S130Q 및 S130R로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0039] 실시양태 30. Q22, R120, T123, S127 및 S130으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드.

[0040] 실시양태 31. 실시양태 30에 있어서, 변형된 IL-2가 야생형 IL-2에 비해 CD132에 대해 감소된 친화성을 가진 것

인 폴리펩티드.

[0041] 실시양태 32. 실시양태 30 및 31 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 Q22에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0042] 실시양태 33. 실시양태 32에 있어서, 치환이 Q22A, Q22D, Q22E, Q22G, Q22H, Q22K, Q22N, Q22P, Q22R, Q22S, Q22T, Q22V 및 Q22Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0043] 실시양태 34. 실시양태 30 내지 33 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 R120에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0044] 실시양태 35. 실시양태 34에 있어서, 치환이 R120A, R120D, R120E, R120F, R120G, R120H, R120K, R120N, R120P, R120Q, R120S, R120V 및 R120Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0045] 실시양태 36. 실시양태 30 내지 35 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 T123에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0046] 실시양태 37. 실시양태 36에 있어서, 치환이 T123D, T123E, T123H, T123K, T123N, T123Q 및 T123R로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0047] 실시양태 38. 실시양태 30 내지 37 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 S127에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0048] 실시양태 39. 실시양태 38에 있어서, 치환이 S127D, S127E, S127H, S127K, S127N, S127P, S127Q 및 S127R로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0049] 실시양태 40. 실시양태 30 내지 39 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 S130에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0050] 실시양태 41. 실시양태 40에 있어서, 치환이 S130D, S130E, S130H, S130K, S130N, S130P, S130Q 및 S130R로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0051] 실시양태 42. 실시양태 30 내지 41 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 야생형 IL-2에 비해 CD122에 대한 친화성을 감소시키는 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0052] 실시양태 43. 실시양태 42에 있어서, 변형된 IL-2가 H16, L19, M23, D84, N88 및 E95로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0053] 실시양태 44. 실시양태 43에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 H16에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0054] 실시양태 45. 실시양태 44에 있어서, 치환이 H16A, H16T, H16V 및 H16N으로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0055] 실시양태 46. 실시양태 43 내지 45 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 L19에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0056] 실시양태 47. 실시양태 46에 있어서, 치환이 L19A, L19P, L19Q, L19Y, L19N, L19S, L19T, L19V로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0057] 실시양태 48. 실시양태 43 내지 47 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 M23에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0058] 실시양태 49. 실시양태 48에 있어서, 치환이 M23A, M23G, M23S, M23T, M23V, M23D, M23E, M23I, M23K, M23L, M23N, M23Q, M23R 및 M23Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0059] 실시양태 50. 실시양태 43 내지 49 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 D84에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0060] 실시양태 51. 실시양태 50에 있어서, 치환이 D84S, D84G, D84A, D84T, D84V, D84Y 및 D84N으로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0061] 실시양태 52. 실시양태 43 내지 51 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 N88에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0062] 실시양태 53. 실시양태 52에 있어서, 치환이 N88T, N88A 및 N88S로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0063] 실시양태 54. 실시양태 43 내지 53 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 E95에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0064] 실시양태 55. 실시양태 54에 있어서, 치환이 E95Q, E95G, E95T, E95V, E95P, E95H, E95N 및 E95Y로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0065] 실시양태 56. 실시양태 1 내지 55 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 야생형 IL-2에 비해 CD25에 대한 친화성을 감소시키는 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0066] 실시양태 57. 실시양태 1 내지 56 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 K43, Y45, E61, I114, P65, F42, R38 및 L72로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하고/하거나, 변형된 IL-2가 아미노산 F42의 결실을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0067] 실시양태 58. 실시양태 57에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 F42에서 치환을 포함하거나 아미노산 F42의 결실을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0068] 실시양태 59. 실시양태 58에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 F42에서 F42K, F42A, F42R, F42G, F42S 및 F42T로부터 선택된 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0069] 실시양태 60. 실시양태 58에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 F42의 결실을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0070] 실시양태 61. 실시양태 57 내지 60 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 K43에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0071] 실시양태 62. 실시양태 61에 있어서, 치환이 K43E 및 K43D로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0072] 실시양태 63. 실시양태 57 내지 62 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 Y45에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0073] 실시양태 64. 실시양태 63에 있어서, 치환이 Y45R 및 Y45K로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0074] 실시양태 65. 실시양태 57 내지 64 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 E61에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0075] 실시양태 66. 실시양태 65에 있어서, 치환이 E61R, E61G, E61H, E61N, E61P, E61S, E61T, E61Y, E61A, E61Q 및 E61K로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0076] 실시양태 67. 실시양태 57 내지 66 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 I114에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0077] 실시양태 68. 실시양태 67에 있어서, 치환이 I114F, I114Y 또는 I114W인 폴리펩티드.

[0078] 실시양태 69. 실시양태 57 내지 68 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 P65에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0079] 실시양태 70. 실시양태 69에 있어서, 치환이 P65R, P65E, P65K, P65H, P65Y, P65Q, P65D 및 P65N으로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0080] 실시양태 71. 실시양태 57 내지 70 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 R38에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0081] 실시양태 72. 실시양태 71에 있어서, R38에서의 치환이 R38A 및 R38G로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0082] 실시양태 73. 실시양태 57 내지 72 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 L72에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0083] 실시양태 74. 실시양태 73에 있어서, L72에서의 치환이 L72G인 폴리펩티드.

[0084] 실시양태 75. 실시양태 1 내지 74 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 치환 Q22A, 또는 치환 R120A, 또는 치환 Q22A 및 R120A를 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0085] 실시양태 76. 실시양태 1 내지 75 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 치환 P65R 및 R38A, 또는 치환

P65R 및 E61R을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0086] 실시양태 77. 실시양태 1 내지 76 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 H16A, L19A, L19N, M23A, D84S 또는 D84Y, N88S 및 E95Q로부터 선택된 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0087] 실시양태 78. 실시양태 1 내지 77 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 아미노산 위치 P65, H16 및 D84에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0088] 실시양태 79. 실시양태 78에 있어서, 변형된 IL-2가 치환 P65R, H16A 및 D84S; 또는 치환 P65R, H16A 및 D84Y를 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0089] 실시양태 80. 실시양태 1 내지 79 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 T3 및 C125로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하고/하거나, IL-2의 처음 5개 아미노산의 결실을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0090] 실시양태 81. 실시양태 80에 있어서, 변형된 IL-2가 T3A, C125A, C125V 및 C125S로부터 선택된 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0091] 실시양태 82. 실시양태 81에 있어서, 변형된 IL-2가 T3A 및 C125S 치환, 또는 T3A 및 C125V 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0092] 실시양태 83. 실시양태 81에 있어서, 변형된 IL-2가 IL-2의 처음 5개 아미노산의 결실 및 C125S 치환 또는 C125V 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0093] 실시양태 84. 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 [T3A, H16A, E61R, P65R, D84Y, C125S], [T3A, H16A, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S], [T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84Y, C125S], [T3A, H16A, L19N, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S], [T3A, H16A, E61R, P65R, D84Y, C125S, S127D], [T3A, H16A, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S, S127D], [T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84Y, C125S, S127D], 및 [T3A, H16A, L19N, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S, S127D]로부터 선택된 치환 세트를 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0094] 실시양태 85. 변형된 IL-2를 포함하는 변형된 폴리펩티드로서, 변형된 IL-2가 [T3A, H16A, E61R, P65R, D84Y, C125S], [T3A, H16A, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S], [T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84Y, C125S], [T3A, H16A, L19N, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S], [T3A, H16A, E61R, P65R, D84Y, C125S, S127D], [T3A, H16A, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S, S127D], [T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84Y, C125S, S127D], 및 [T3A, H16A, L19N, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S, S127D]로부터 선택된 치환 세트를 포함하는 것인 변형된 폴리펩티드.

[0095] 실시양태 86. 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 표시된 치환을 포함하고 임의의 추가 치환을 포함하지 않는 것인 폴리펩티드.

[0096] 실시양태 87. 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 변형된 인간 IL-2인 폴리펩티드.

[0097] 실시양태 88. 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, 아미노산 위치가 서열번호 1의 아미노산 위치에 상응하는 것인 폴리펩티드.

[0098] 실시양태 89. 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 서열번호 84와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하고 서열번호 105 내지 290으로부터 선택된 아미노산 서열의 상응하는 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0099] 실시양태 90. 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 서열번호 270 내지 277로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 치환 D84Y를 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0100] 실시양태 91. 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 서열번호 105 내지 290으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0101] 실시양태 92. 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 서열번호 270 내지 277로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0102] 실시양태 93. 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드.

[0103] 실시양태 94. 실시양태 93에 있어서, 변형된 IL-2가 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 융합된 것인 폴리펩티드.

[0104] 실시양태 95. 실시양태 93 또는 실시양태 94에 있어서, Fc 영역이 카바트(Kabat) 아미노산 위치 T366에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0105] 실시양태 96. 실시양태 95에 있어서, Fc 영역이 T366W 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0106] 실시양태 97. 실시양태 93 또는 실시양태 94에 있어서, Fc 영역이 T366, L368 및 Y407로부터 선택된 적어도 하나의 카바트 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0107] 실시양태 98. 실시양태 108에 있어서, Fc 영역이 T366S, L368A 및 Y407V 돌연변이를 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0108] 실시양태 99. 실시양태 93 내지 98 중 어느 한 실시양태에 있어서, Fc 영역이 S354 및 Y349로부터 선택된 카바트 위치에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0109] 실시양태 100. 실시양태 99에 있어서, Fc 영역이 S354C 또는 Y349C 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0110] 실시양태 101. 실시양태 93 내지 100 중 어느 한 실시양태에 있어서, Fc 영역이 카바트 아미노산 위치 H435에서 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0111] 실시양태 102. 실시양태 101에 있어서, Fc 영역이 H435R 및 H435K로부터 선택된 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0112] 실시양태 103. 실시양태 93 내지 102 중 어느 한 실시양태에 있어서, Fc 영역이 M252 및 M428로부터 선택된 적어도 하나의 카바트 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0113] 실시양태 104. 실시양태 103에 있어서, Fc 영역이 M252Y 및 M428V 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0114] 실시양태 105. 실시양태 93 내지 104 중 어느 한 실시양태에 있어서, Fc 영역이 카바트 아미노산 E233, L234 및 L235의 결실을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0115] 실시양태 106. 실시양태 93 내지 104 중 어느 한 실시양태에 있어서, Fc 영역이 L234, L235 및 P329로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0116] 실시양태 107. 실시양태 106에 있어서, Fc 영역이 L234A, L235A 및 P329G 치환을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0117] 실시양태 108. 실시양태 93 내지 107 중 어느 한 실시양태에 있어서, Fc 영역이 서열번호 47 내지 83, 292 및 293으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0118] 실시양태 109. 실시양태 93 내지 108 중 어느 한 실시양태에 있어서, Fc 영역이 중쇄 불변 영역의 일부인 폴리펩티드.

[0119] 실시양태 110. 실시양태 109에 있어서, 중쇄 불변 영역이 IgG 불변 영역인 폴리펩티드.

[0120] 실시양태 111. 실시양태 110에 있어서, 중쇄 불변 영역이 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 불변 영역인 폴리펩티드.

[0121] 실시양태 112. 실시양태 93 내지 111 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 Fc 영역 또는 중쇄 불변 영역의 C-말단에 융합된 것인 폴리펩티드.

[0122] 실시양태 113. 실시양태 112에 있어서, 변형된 IL-2가 1개 내지 20개의 아미노산을 포함하는 링커를 통해 Fc 영역 또는 중쇄 불변 영역의 C-말단에 융합된 것인 폴리펩티드.

[0123] 실시양태 114. 실시양태 113에 있어서, 링커가 글리신 아미노산을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0124] 실시양태 115. 실시양태 114에 있어서, 링커가 글리신 및 세린 아미노산을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0125] 실시양태 116. 실시양태 113 내지 115 중 어느 한 실시양태에 있어서, 링커 내의 아미노산의 대부분 또는 전부가 글리신 및 세린인 폴리펩티드.

[0126] 실시양태 117. 실시양태 93 내지 116 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서열번호 105 내지 290으로부터 선택된 아미노산 서열 및 서열번호 48, 64, 292 및 293으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드.

[0127] 실시양태 118. 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함하는 폴리펩티드.

[0128] 실시양태 119. 실시양태 118에 있어서, 2개, 3개 또는 4개의 항원 결합 도메인을 포함하는 폴리펩티드.

[0129] 실시양태 120. 실시양태 118 또는 실시양태 119에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 T 세포 항원 또는 천연 킬러 세포 항원에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

[0130] 실시양태 121. 실시양태 118 내지 120 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 $CD4^+$ T 세포 항원 또는 $CD8^+$ T 세포 항원에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

[0131] 실시양태 122. 실시양태 121에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 활성화된 $CD4^+$ T 세포 또는 활성화된 $CD8^+$ T 세포의 항원에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

[0132] 실시양태 123. 실시양태 118 내지 122 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 아고니스트인 폴리펩티드.

[0133] 실시양태 124. 실시양태 118 내지 122 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항원 결합 도메인이 길항제인 폴리펩티드.

[0134] 실시양태 125. 실시양태 118 내지 124 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, 4-1BB, OX40, GITR, CD8a, CD8b, CD4, NKp30, NKG2A, TIGIT, TGFβR1, TGFβR2, Fas, NKG2D, NKp46, PD-L1, CD107a, ICOS, TNFR2, CD16a 또는 γδTCR에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

[0135] 실시양태 126. 실시양태 118 내지 124 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 PD-1에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

[0136] 실시양태 127. 실시양태 118 내지 126 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 인간 또는 인간화된 항원 결합 도메인인 폴리펩티드.

[0137] 실시양태 128. 실시양태 127에 있어서, 각각의 항원 결합 도메인이 독립적으로 인간 또는 인간화된 항원 결합 도메인인 폴리펩티드.

[0138] 실시양태 129. 실시양태 118 내지 128 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 VHH 도메인을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0139] 실시양태 130. 실시양태 129에 있어서, 각각의 항원 결합 도메인이 VHH 도메인을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0140] 실시양태 131. 실시양태 118 내지 128 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0141] 실시양태 132. 실시양태 131에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 펨브롤리주맙(pembrolizumab), 니볼루맙(nivolumab), AMP-514, TSR-042, STI-A1110, 이필리무맙(ipilimumab), 트레멜리무맙(tremelimumab), 우렐루맙(urelumab), 유토밀루맙(utomilumab), 아테졸리주맙(atezolizumab) 및 더발루맙(durvalumab)으로부터 선택된 항체의 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0142] 실시양태 133. 실시양태 131 또는 132에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 단일 쇄 Fv(scFv)를 포함하는 것인 폴리펩티드.

[0143] 실시양태 134. 실시양태 131 또는 132에 있어서, 중쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드로서, VH 도메인이 중쇄 불변 영역에 융합되고, VL 도메인이 VH 도메인과 회합된 것인 폴리펩티드.

[0144] 실시양태 135. 실시양태 134에 있어서, VL 도메인이 경쇄 불변 영역에 융합된 것인 폴리펩티드.

[0145] 실시양태 136. 실시양태 135에 있어서, 경쇄 불변 영역이 카파 및 람다로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

[0146] 실시양태 137. 실시양태 118 내지 136 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 항원 결합 도메인이 동일한 것인 폴리펩티드.

[0147] 실시양태 138. 실시양태 118 내지 137 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 항원 결합 도메인이 동일한 항원

에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

[0148] 실시양태 139. 실시양태 118 내지 136 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항원 결합 도메인들 중 적어도 하나가 다른 항원 결합 도메인들 중 적어도 하나와 상이한 항원에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

[0149] 실시양태 140. 실시양태 139에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 PD-1에 특이적으로 결합하고 적어도 하나의 다른 항원 결합 도메인이 PD-1 이외의 T 세포 항원 또는 천연 킬러 세포 항원에 특이적으로 결합하는 것인 폴리펩티드.

[0150] 실시양태 141. 실시양태 118 내지 140 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인이 PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, 4-1BB, OX40, GITR, CD8a, CD8b, CD4, NKp30, NKG2A, TIGIT, TGFβR1, TGFβR2, Fas, NKG2D, NKp46, PD-L1, CD107a, ICOS, TNFR2, CD16a, DNAM1 또는 γδTCR(Vγ9, Vγ2, Vδ1)에 결합하는 것인 폴리펩티드.

[0151] 실시양태 142. 실시양태 93 내지 141 중 어느 한 실시양태에 있어서, 생리학적 조건 하에 동종이량체를 형성하는 폴리펩티드.

[0152] 실시양태 143. 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 IL-2R에 대한 인간 야생형 IL-2의 친화성보다 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 50배 또는 적어도 100배 더 낮은 친화성으로 인간 IL-2R에 결합하는 것인 폴리펩티드.

[0153] 실시양태 144. 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 복합체로서, 제1 폴리펩티드가 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태의 폴리펩티드인 복합체.

[0154] 실시양태 145. 실시양태 144에 있어서, 제1 폴리펩티드가 제1 Fc 영역을 포함하고 제2 폴리펩티드가 제2 Fc 영역을 포함하는 것인 복합체.

[0155] 실시양태 146. 실시양태 144 또는 실시양태 145에 있어서, 각각의 Fc 영역이 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로부터 선택된 이소타입(isotype)인 복합체.

[0156] 실시양태 147. 실시양태 146에 있어서, 각각의 Fc 영역이 인간 IgG1인 복합체.

[0157] 실시양태 148. 실시양태 144 내지 147 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Fc 영역이 아미노산 E233, L234 및 L235의 결실을 포함하는 것인 복합체.

[0158] 실시양태 149. 실시양태 144 내지 148 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Fc 영역이 H435R 또는 H435K 돌연변이를 포함하는 것인 복합체.

[0159] 실시양태 150. 실시양태 155 내지 160 중 어느 한 실시양태에 있어서, Fc 영역이 돌연변이 M252Y 및 M428L, 또는 돌연변이 M252Y 및 M428V를 포함하는 것인 복합체.

[0160] 실시양태 151. 실시양태 144 내지 150 중 어느 한 실시양태에 있어서, 제1 Fc 영역 또는 제2 Fc 영역이 T366W 돌연변이를 포함하고, 다른 Fc 영역이 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 것인 복합체.

[0161] 실시양태 152. 실시양태 151에 있어서, 제1 Fc 영역 또는 제2 Fc 영역이 S354C 돌연변이를 포함하는 것인 복합체.

[0162] 실시양태 153. 실시양태 144 내지 152 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Fc 영역이 독립적으로 서열번호 47 내지 83, 292 및 293으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 복합체.

[0163] 실시양태 154. 실시양태 144 내지 153 중 어느 한 실시양태에 있어서, 제2 폴리펩티드가 변형된 IL-2를 포함하지 않는 것인 복합체.

[0164] 실시양태 155. 실시양태 144 내지 154 중 어느 한 항에 있어서, 제1 폴리펩티드가 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함하는 것인 복합체.

[0165] 실시양태 156. 실시양태 144 내지 155 중 어느 한 실시양태에 있어서, 제2 폴리펩티드가 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함하는 것인 복합체.

[0166] 실시양태 157. 실시양태 144 내지 156 중 어느 한 실시양태에 있어서, 제1 폴리펩티드가 제1 항원 결합 도메인, Fc 영역 및 변형된 IL-2를 포함하는 것인 복합체.

[0167] 실시양태 158. 실시양태 157에 있어서, 제1 항원 결합 도메인이 Fc 영역의 N-말단에 융합되고 변형된 IL-2가 Fc 영역의 C-말단에 융합된 것인 복합체.

[0168] 실시양태 159. 실시양태 157 또는 실시양태 158에 있어서, 제2 폴리펩티드가 제2 항원 결합 도메인 및 Fc 영역을 포함하는 것인 복합체.

[0169] 실시양태 160. 실시양태 159에 있어서, 제1 항원 결합 도메인과 제2 항원 결합 도메인이 동일하거나 상이한 것인 복합체.

[0170] 실시양태 161. 실시양태 160에 있어서,

[0171] a. 제1 항원 결합 도메인 및 제2 항원 결합 도메인 둘 다가 PD-1에 결합하거나;

[0172] b. 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 LAG3에 결합하거나;

[0173] c. 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 CTLA-4에 결합하거나;

[0174] d. 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 4-1BB에 결합하거나;

[0175] e. 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 OX40에 결합하거나;

[0176] f. 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 GITR에 결합하거나;

[0177] g. 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 CD8a에 결합하거나;

[0178] h. 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 CD8b에 결합하거나;

[0179] i. 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 CD4에 결합하거나;

[0180] j. 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 NKp30에 결합하거나;

[0181] k. 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 NKG2A에 결합하거나;

[0182] l. 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 TIGIT에 결합하거나;

[0183] m. 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 NKG2D에 결합하거나;

[0184] n. 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 TGFBR2에 결합하거나;

[0185] o. 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 Fas에 결합하거나;

[0186] p. 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 CD107a에 결합하거나;

[0187] q. 제1 항원 결합 도메인이 PD-1에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 NKp46에 결합하거나;

[0188] r. 제1 항원 결합 도메인이 CD8a에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 TGFRβR2에 결합하거나;

[0189] s. 제1 항원 결합 도메인이 CD8a에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 Fas에 결합하거나;

[0190] t. 제1 항원 결합 도메인이 NKG2D에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 TGFRβR2에 결합하거나;

[0191] u. 제1 항원 결합 도메인이 NKG2D에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 Fas에 결합하거나;

[0192] v. 제1 항원 결합 도메인이 NKG2A에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 TGFRβR2에 결합하거나;

[0193] w. 제1 항원 결합 도메인이 NKG2A에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 Fas에 결합하거나;

[0194] x. 제1 항원 결합 도메인이 NKp46에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 TGFRβR2에 결합하거나;

[0195] y. 제1 항원 결합 도메인이 NKp46에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 Fas에 결합하거나;

[0196] z. 제1 항원 결합 도메인이 CTLA-4에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 LAG3에 결합하거나;

[0197] aa. 제1 항원 결합 도메인이 CTLA-4에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 Tim3에 결합하거나;

[0198] bb. 제1 항원 결합 도메인이 CTLA-4에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 OX40에 결합하거나;

[0199] cc. 제1 항원 결합 도메인이 CTLA-4에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 GITR에 결합하거나;

[0200] dd. 제1 항원 결합 도메인이 CTLA-4에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 CD107a에 결합하거나;

[0201] ee. 제1 항원 결합 도메인이 CTLA-4에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 NKp46에 결합하거나;

[0202] ff. 제1 항원 결합 도메인이 ICOS에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 TNFR2에 결합하거나;

[0203] gg. 제1 항원 결합 도메인이 γδTCR에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 NKG2D에 결합하거나;

[0204] hh. 제1 항원 결합 도메인이 γδTCR에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 DNAM1에 결합하거나;

[0205] ii. 제1 항원 결합 도메인이 γδTCR에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 TIGIT에 결합하거나;

[0206] jj. 제1 항원 결합 도메인이 γδTCR에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 4-1BB에 결합하거나;

[0207] kk. 제1 항원 결합 도메인이 γδTCR에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 Fas에 결합하거나;

[0208] ll. 제1 항원 결합 도메인이 γδTCR에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 NKG2A에 결합하거나;

[0209] mm. 제1 항원 결합 도메인이 γδTCR에 결합하고, 제2 항원 결합 도메인이 CD16a에 결합하는 것인 복합체.

[0210] 실시양태 162. 실시양태 144 내지 161 중 어느 한 실시양태에 있어서, 변형된 IL-2가 IL-2R에 대한 인간 야생형 IL-2의 친화성보다 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 50배 또는 적어도 100배 더 낮은 친화성으로 인간 IL-2R에 결합하는 것인 복합체.

[0211] 실시양태 163. 실시양태 1 내지 154 중 어느 한 실시양태의 폴리펩티드 또는 실시양태 144 내지 162 중 어느 한 실시양태의 복합체 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.

[0212] 실시양태 164. 실시양태 1 내지 143 중 어느 한 실시양태의 폴리펩티드 또는 실시양태 144 내지 162 중 어느 한 실시양태의 복합체를 코딩하는 단리된 핵산.

[0213] 실시양태 165. 실시양태 164의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

[0214] 실시양태 166. 실시양태 164의 핵산 또는 실시양태 165의 발현 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포.

[0215] 실시양태 167. 실시양태 1 내지 143 중 어느 한 실시양태의 폴리펩티드 또는 실시양태 144 내지 162 중 어느 한 실시양태의 복합체를 발현하는 단리된 숙주 세포.

[0216] 실시양태 168. 실시양태 1 내지 143 중 어느 한 실시양태의 폴리펩티드 또는 실시양태 144 내지 162 중 어느 한 실시양태의 복합체를 제조하는 방법으로서, 상기 폴리펩티드 또는 복합체를 발현하기에 적합한 조건 하에 실시양태 166 또는 실시양태 167의 숙주 세포를 인큐베이션하는 단계를 포함하는 방법.

[0217] 실시양태 169. 실시양태 168에 있어서, 폴리펩티드 또는 복합체를 단리하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[0218] 실시양태 170. CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포 증식을 증가시키는 방법으로서, T 세포를 실시양태 1 내지 154 중 어느 한 실시양태의 폴리펩티드 또는 실시양태 144 내지 162 중 어느 한 실시양태의 복합체와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

[0219] 실시양태 171. 실시양태 170에 있어서, CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포가 시험관내에 있는 것인 방법.

[0220] 실시양태 172. 실시양태 170에 있어서, CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포가 생체내에 있는 것인 방법.

[0221] 실시양태 173. 실시양태 170 내지 172 중 어느 한 실시양태에 있어서, 증가가 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배, 또는 적어도 5배인 방법.

[0222] 실시양태 174. NK 세포 증식을 증가시키는 방법으로서, NK 세포를 실시양태 1 내지 143 중 어느 한 실시양태의 폴리펩티드 또는 실시양태 144 내지 162 중 어느 한 실시양태의 복합체와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

[0223] 실시양태 175. 실시양태 174에 있어서, 증가가 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배 또는 적어도 5배인 방법.

[0224] 실시양태 176. 암을 치료하는 방법으로서, 실시양태 1 내지 143 중 어느 한 실시양태의 폴리펩티드 또는 실시양태 144 내지 162 중 어느 한 실시양태의 복합체, 또는 실시양태 163의 약학 조성물을, 암을 가진 대상체에게 약학 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0225] 실시양태 177. 실시양태 176에 있어서, 암이 기저 세포 암종, 담도암; 방광암; 골암; 뇌 및 중추신경계 암; 유방암; 복막암; 자궁경부암; 융모막암종; 결장 및 직장암; 결합조직암; 소화기계의 암; 자궁내막암; 식도암; 안

암; 두경부암; 위암; 위장암; 교모세포종; 간 암종; 간종; 상피내 신생물; 신장암 또는 신암; 후두암; 간암; 폐암; 소세포 폐암; 비-소세포 폐암; 폐의 선암종; 폐의 편평 암종; 흑색종; 골수종; 신경모세포종; 구강암; 난소암; 췌장암; 전립선암; 망막모세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡기계의 암; 타액선 암종; 육종; 피부암; 편평세포암; 위암; 고환암; 갑상선암; 자궁암 또는 자궁내막암; 비뇨기계의 암; 외음부암; 림프종; 호지킨 림프종; 비-호지킨 림프종; B 세포 림프종; 저등급/여포성 비-호지킨 림프종(NHL); 작은 림프구성(SL) NHL; 중등급/여포성 NHL; 중등급 미만성 NHL; 고등급 면역모세포성 NHL; 고등급 림프모세포성 NHL; 고등급 작은 비-절단 세포 NHL; 벌키 질환 NHL; 맨틀 세포 림프종; AIDS 관련 림프종; 발덴스트롬 마크로글로불린혈증; 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 림프모세포성 백혈병(ALL); 털세포 백혈병; 및 만성 골수모세포성 백혈병으로부터 선택되는 것인 방법.

[0226] 실시양태 178. 실시양태 176 또는 177에 있어서, 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[0227] 실시양태 179. 실시양태 178에 있어서, 추가 치료제가 항암제인 방법.

[0228] 실시양태 180. 실시양태 179에 있어서, 항암제가 화학요법제, 항암 생물제제, 방사선 요법(제), CAR-T 요법(제) 및 종양용해성 바이러스로부터 선택되는 것인 방법.

[0229] 실시양태 181. 실시양태 179 또는 실시양태 180에 있어서, 추가 치료제가 항암 생물제제인 방법.

[0230] 실시양태 182. 실시양태 181에 있어서, 항암 생물제제가 PD-1 및/또는 PD-L1을 억제하는 작용제인 방법.

[0231] 실시양태 183. 실시양태 181에 있어서, 항암 생물제제가 VISTA, gpNMB, B7H3, B7H4, HHLA2, CTLA4 또는 TIGIT를 억제하는 작용제인 방법.

[0232] 실시양태 184. 실시양태 179 내지 183 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항암제가 항체인 방법.

[0233] 실시양태 185. 실시양태 181에 있어서, 항암 생물제제가 사이토카인인 방법.

[0234] 실시양태 186. 실시양태 179에 있어서, 항암제가 CAR-T 요법제인 방법.

[0235] 실시양태 187. 실시양태 179에 있어서, 항암제가 종양용해성 바이러스인 방법.

[0236] 실시양태 188. 실시양태 176 내지 187 중 어느 한 실시양태에 있어서, 종양 절제 및/또는 방사선 요법을 추가로 포함하는 방법.

도면의 간단한 설명

[0237] 도 1a 내지 1h는 다양한 IL-2 융합 단백질 형식의 개략도를 보여준다. 도 1a는 이종이량체성 놉-인-홀(knob-in-hole) IgG1 Fc의 N-말단에 연결된 IL-2를 보여준다. 도 1b는 단일 도메인 항체의 이종이량체성 IgG1 Fc의 C-말단에 연결된 IL-2를 보여준다. 도 1c 내지 1e는 1개의 VHH(도 1e), 2개의 동일한 VHH(도 1c) 또는 2개의 상이한 VHH(도 1d)에 연결된 IL-2를 보여준다. 도 1f는 종래 항체의 동종이량체성 중쇄 불변 영역의 C-말단에 연결된 IL-2를 보여준다. 도 1g는 종래 항체의 이종이량체성 중쇄 불변 영역의 C-말단에 연결된 IL-2를 보여준다. 도 1h는 이종이량체성 scFv 항체의 C-말단에 융합된 IL-2를 보여준다.

도 2a 내지 2c는 유세포분석에 의해 측정될 때, 도 1a에 나타낸 바와 같이 이종이량체성 Fc의 N-말단에 융합된 야생형 IL-2(도 2a) 또는 변형된 IL-2(도 2a 내지 2c)를 포함하는 IL-2 융합 단백질과, IL-2 수용체(CD25, CD122 및 CD132)의 다양한 조합에 의해 일시적으로 형질감염된 293F 세포의 결합을 보여준다. "UT 293F"는 형질감염되지 않은 293F 세포를 표시한다.

도 3a 및 3b는 유세포분석에 의해 측정될 때, 도 1a에 나타낸 바와 같이 이종이량체성 Fc의 N-말단에 융합된 야생형 IL-2 또는 변형된 IL-2를 포함하는 융합 단백질과, CD25 및 CD122에 의해 일시적으로 형질감염된 293F 세포의 결합을 보여준다.

도 4a 및 4b는 유세포분석에 의해 측정될 때, 도 1a에 나타낸 바와 같이 이종이량체성 Fc의 N-말단에 융합된 야생형 IL-2 또는 변형된 IL-2를 포함하는 융합 단백질과, CD122 및 CD132; 또는 CD25, CD122 및 CD132에 의해 일시적으로 형질감염된 293F 세포의 결합을 보여준다.

도 5a 및 5b는 유세포분석에 의해 측정될 때, 도 1b에 나타낸 바와 같이 이종이량체성 Fc에 연결된 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 야생형 IL-2 또는 변형된 IL-2를 포함하는 융합 단백질과, 휴면 CD4+ T 세포 및 활성화된 CD4+ T 세포의 결합을 보여준다. "이소타입 대조군"은 IL-2를 포함하지 않는 대조군 단백질을 표시한다.

도 6a 및 6b는 유세포분석에 의해 측정될 때, 도 1b에 나타낸 바와 같이 이종이량체성 Fc에 연결된 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 야생형 IL-2 또는 변형된 IL-2를 포함하는 융합 단백질과, 농후화된 조절 T 세포(Treg, 도 6a), 유도된 조절 T 세포(유도된 Treg, 도 6b) 및 농후화된 반응자 CD4+ T 세포(Tresp, 도 6c)의 결합을 보여준다.

도 7a 내지 7d는 휴면 CD4+ 및 CD8+ T 세포에 대한, 도 1b에 나타낸 바와 같이 이종이량체성 Fc에 연결된 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 야생형 IL-2 또는 변형된 IL-2를 포함하는 융합 단백질의 활성을 보여준다. 증식(도 7a 및 7c) 및 CD71 수준(도 7b 및 7d)을 측정하였다. 도 7e 및 7f는 세포내 인산화된 STAT5 수준의 유세포분석 검출에 의해 측정될 때, 휴면 CD4+ 및 CD8+ T 세포에 대한, 도 1b에 나타낸 바와 같이 이종이량체성 Fc에 연결된 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 야생형 IL-2 또는 변형된 IL-2의 활성을 보여준다. "이소타입"은 IL-2를 포함하지 않는 대조군 단백질을 표시한다.

도 8a 및 8b는 도 1b에 나타낸 바와 같이 이종이량체성 Fc에 연결된 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 야생형 IL-2 또는 변형된 IL-2를 포함하는 융합 단백질로 7일 동안 처리한 후 농후화된 Treg의 활성화 마커로서 증식 및 CD25 수준을 보여준다.

도 9a 내지 9d는 CD8+ 및 CD4+ T 세포에 대한 펨브롤리주맙, 도 1f에 나타낸 바와 같이 중쇄 C-말단에 융합된 IL-2-RAS를 가진 펨브롤리주맙의 유사체 및 IL-2-RAS 단독의 활성 및 결합을 보여준다(도 9c 및 9d). CD8+(도 9a) 및 CD4+(도 9b) T 세포에 대한 활성은 CellTrace™ Violet의 유세포분석 검출에 의해 측정되었다. CD8+ T 세포(도 9c) 및 CD4+ T 세포(도 9d)와의 결합 정도는 유세포분석에 의해 측정되었다.

도 10a 내지 10d는 IL-2에 대한 CD8+ 및 CD4+ T 세포 증식 유도의 의존성을 보여준다. 사전차단 없이(도 10a 및 10b) 또는 포화 농도의 펨브롤리주맙으로 사전차단된 상태에서(도 10c 및 10d) CD8+(도 10a 및 10c) 또는 CD4+(도 10b 및 10d) T 세포 증식에 대한 펨브롤리주맙, 비표적화 IL-2-RAS, 및 도 1f에 나타낸 바와 같이 중쇄 C-말단에 융합된 IL-2-RAS를 가진 펨브롤리주맙의 유사체의 효과가 표시되어 있다.

도 11은 도 1f에 나타낸 바와 같이 중쇄 C-말단에 융합된 IL-2-RAS를 가진 펨브롤리주맙의 유사체뿐만 아니라, 도 1b에 나타낸 바와 같이 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 IL-2-RAS 및 도 1b에 나타낸 바와 같이 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 야생형 IL-2에 의한 CD4+ T 반응자(Tresp) 세포 증식의 회복을 보여준다. Tresp 증식은 CD3 맞물림(Tresp + 비드)에 의해 유도된 다음, 자가 조절 T 세포(Treg)의 사용에 의해 억제되었다. "Tresp + 비드" 선은 Treg 세포의 부재 하에 CD3 맞물림에 의한 기준 Tresp 세포 증식을 보여준다. "항체 없음" 선은 Treg 세포의 존재 하에 CD3 맞물림에 의한 기준 Tresp 세포 증식을 보여준다.

도 12a 및 12b는 도 1b에 나타낸 바와 같이 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된, 플레이트에 결합된 비표적화 야생형 IL-2("IL-2 WT") 또는 IL-2-RAS에 의한 T 세포의 트랜스활성화를 보여준다. T 세포 활성화는 세포내 인산화된 STAT5 수준의 유세포분석 검출에 의해 측정되었다. CD8+ T 세포(도 12a) 및 CD4+ T 세포(도 12b) 반응이 표시되어 있다.

도 13a 내지 13i는 NK 세포, CD8+ T 세포 및 CD4+ T 세포에 대한, 도 1h에 나타낸 바와 같이 NKp46을 표적화하는 이종이량체성 scFv 항체의 C-말단에 융합된 IL-2-RAS, NKp46 단독을 표적화하는 이종이량체성 scFv 항체, 및 도 1b에 나타낸 바와 같이 이종이량체성 Fc에 연결된 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 야생형 IL-2 또는 IL-2-RAS를 포함하는 융합 단백질의 활성 및 결합을 보여준다. NK 세포(도 13a), CD8+ T 세포(도 13b) 및 CD4+ T 세포(도 13c)의 증식, 및 NK 세포(도 13d), CD8+ T 세포(도 13e) 및 CD4+ T 세포(도 13f)의 pSTAT 수준은 유세포분석에 의해 측정되었다. 표시된 폴리펩티드와 NK 세포(도 13g), CD8+ T 세포(도 13h) 및 CD4+ T 세포(도 13i)의 결합도 유세포분석에 의해 측정되었다.

도 14a 내지 14h는 CD8+ 또는 CD4+ T 세포에 대한, 도 1g에 나타낸 바와 같이 항-LAG3 이종이량체성 종래 항체(MAb)의 C-말단에 융합된 IL-2-RAS, 도 1b에 나타낸 바와 같이 이종이량체성 Fc를 가진 항-LAG3 VHH의 C-말단에 융합된 IL-2-RAS, 도 1b에 나타낸 바와 같이 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 IL-2-RAS, 도 1b에 나타낸 바와 같이 비표적화 이종이량체성 Fc의 C-말단에 융합된 야생형 IL-2, 또는 IL-2이 없는 LAG3 표적화 MAb 또는 LAG3 표적화 VHH-Fc 분자의 활성 및 결합을 보여준다. CD8+ T 세포(도 14a) 및 CD4+ T 세포(도 14b)의 증식, 및 CD8+ T 세포(도 14c 및 14e) 및 CD4+ T 세포(도 14d 및 14f) 상에서의 활성화 마커 CD25(도 14c 및 14d) 및 CD71(도 14e 및 14f)의 발현은 유세포분석에 의해 측정되었다. 도 14g 및 14h는 사전활성화된 CD8+ T 세포(도 14g) 및 CD4+ T 세포(도 14h)와의 결합을 보여준다.

도 15는 VHH의 표적 항원을 발현하지 않으므로 리포터 유전자의 유도를 위해 변형된 IL-2와 과다발현된 IL-2 수

용체의 결합에만 의존하는 HEK-Blue IL-2 리포터 세포에 대한, 도 1b에 나타낸 바와 같이 이종이량체성 Fc를 가진 VHH의 C-말단에 융합된 표시된 변형된 IL-2를 포함하는 융합 단백질의 활성을 보여준다. 리포터 세포에서 pSTAT5 신호전달의 IL-2 수용체 매개 유도에 반응하여 발현되는 분비된 배아 알칼리 포스파타제의 활성을 측정하였다.

도 16a 및 16b는 PD-1을 발현하지 않는 HEK-Blue IL-2 리포터 세포(도 16a) 및 PD-1을 발현하는 IL-2 리포터 세포(도 16b)에 대한 표시된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성을 보여준다. 도 16a 및 16b에서 사용된 "RAS"는 IL-2 돌연변이 T3A, P65R, H16A, D84S 및 C125S를 의미한다.

도 17a 내지 17c는 CD25 차단 항체의 존재 및 부재 하에 PD-1을 발현하지 않는 HEK-Blue IL-2 리포터 세포에 대한 표시된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성을 보여준다. 도 17a 내지 17c에서 사용된 "RAS"는 IL-2 돌연변이 T3A, P65R, H16A, D84S 및 C125S를 의미한다.

도 18a 및 18b는 PD-1을 발현하지 않는 HEK-Blue IL-2 리포터 세포(도 18a) 및 PD-1을 발현하는 IL-2 리포터 세포(도 18b)에 대한 표시된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성을 보여준다. 도 18a 및 18b에서 사용된 "RAS"는 IL-2 돌연변이 T3A, P65R, H16A, D84S 및 C125S를 의미한다. 도 18b에서 사용된 "INBRX-108"은 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 변형된 IL-2를 의미한다.

도 19a 내지 19e는 표시된 바와 같이 PD-1을 발현하거나 PD-1을 발현하지 않는 IL-2 리포터 세포에 대한 표시된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성을 보여준다. 도 19a 내지 19e에서 사용된 "NT_돌연변이체"는 폴리펩티드가 패널 제목에 나열된 IL-2 돌연변이를 포함하고 PD-1을 발현하지 않는 세포에 대해 시험되었음을 의미한다. 도 19a 내지 19e에서 사용된 "PD1_돌연변이체"는 폴리펩티드가 패널 제목에 나열된 IL-2 돌연변이를 포함하고 PD-1을 발현하는 세포에 대해 시험되었음을 의미한다. 도 19a 내지 19e에서 사용된 "RAS"는 IL-2 돌연변이 T3A, P65R, H16A, D84S 및 C125S를 의미한다. 도 19a 내지 19e에서 사용된 "NT_INBRX-108"은 폴리펩티드가 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 변형된 IL-2를 포함하고 PD-1을 발현하지 않는 세포에 대해 시험되었음을 의미한다. 도 19a 내지 19e에서 사용된 "PD1_INBRX-108"은 폴리펩티드가 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 변형된 IL-2를 포함하고 PD-1을 발현하는 세포에 대해 시험되었음을 의미한다. IL-2 돌연변이를 포함하는 폴리펩티드는 실시예 19 및 표 7에도 기재되어 있다.

도 20a 내지 20e는 표시된 바와 같이 PD-1을 발현하거나 PD-1을 발현하지 않는 IL-2 리포터 세포에 대한 표시된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성을 보여준다. 도 20a 내지 20e에서 사용된 "NT_돌연변이체"는 폴리펩티드가 패널 제목에 나열된 IL-2 돌연변이를 포함하고 PD-1을 발현하지 않는 세포에 대해 시험되었음을 의미한다. 도 20a 내지 20e에서 사용된 "PD1_돌연변이체"는 폴리펩티드가 패널 제목에 나열된 IL-2 돌연변이를 포함하고 PD-1을 발현하는 세포에 대해 시험되었음을 의미한다. 도 20a 내지 20e에서 사용된 "RAS"는 IL-2 돌연변이 T3A, P65R, H16A, D84S 및 C125S를 의미한다. 도 20a 내지 20e에서 사용된 "NT_INBRX-108"은 폴리펩티드가 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 변형된 IL-2를 포함하고 PD-1을 발현하지 않는 세포에 대해 시험되었음을 의미한다. 도 20a 내지 20e에서 사용된 "PD1_INBRX-108"은 폴리펩티드가 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 변형된 IL-2를 포함하고 PD-1을 발현하는 세포에 대해 시험되었음을 의미한다. IL-2 돌연변이를 포함하는 폴리펩티드는 실시예 20 및 표 8에도 기재되어 있다.

도 21a 내지 21d는 표시된 바와 같이 PD-1을 발현하거나 PD-1을 발현하지 않는 IL-2 리포터 세포에 대한 표시된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성을 보여준다. 도 21a 내지 21d에서 사용된 "NT_돌연변이체"는 폴리펩티드가 패널 제목에 나열된 IL-2 돌연변이를 포함하고 PD-1을 발현하지 않는 세포에 대해 시험되었음을 의미한다. 도 21a 내지 21d에서 사용된 "PD1_돌연변이체"는 폴리펩티드가 패널 제목에 나열된 IL-2 돌연변이를 포함하고 PD-1을 발현하는 세포에 대해 시험되었음을 의미한다. 도 21a 내지 21d에서 사용된 "RAS"는 IL-2 돌연변이 T3A, P65R, H16A, D84S 및 C125S를 의미한다. 도 21a 내지 21d에서 사용된 "NT_INBRX-108"은 폴리펩티드가 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 변형된 IL-2를 포함하고 PD-1을 발현하지 않는 세포에 대해 시험되었음을 의미한다. 도 21a 내지 21d에서 사용된 "PD1_INBRX-108"은 폴리펩티드가 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 변형된 IL-2를 포함하고 PD-1을 발현하는 세포에 대해 시험되었음을 의미한다. IL-2 돌연변이를 포함하는 폴리펩티드는 실시예 21 및 표 9에도 기재되어 있다.

도 22a 및 22b는 PD-1을 발현하지 않는 HEK-Blue IL-2 리포터 세포(도 22a) 및 PD-1을 발현하는 IL-2 리포터 세포(도 22b)에 대한 표시된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성을 보여준다. 도 22a 및 22b에서 사용된 "RAS"는 IL-2 돌연변이 T3A, P65R, H16A, D84S 및 C125S를 의미한다. 추가로, 모든 표시된 변형된 IL-2 돌연변이는 T3A 및 C125S뿐만 아니라 나열된 돌연변이도 포함한다.

도 23a 및 23b는 PD-1을 발현하지 않는 HEK-Blue IL-2 리포터 세포(도 23a) 및 PD-1을 발현하는 IL-2 리포터 세포(도 23b)에 대한 표시된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성을 보여준다. 도 23a 및 23b에서 사용된 "RAS"는 IL-2 돌연변이 T3A, P65R, H16A, D84S 및 C125S를 의미한다.

도 24a 및 24b는 CD8a를 발현하지 않는 HEK-Blue IL-2 리포터 세포(도 24a) 또는 CD8a를 발현하는 IL-2 리포터 세포(도 24b)에 대한 표시된 돌연변이를 포함하는 변형된 IL-2를 포함하는 표시된 폴리펩티드의 활성을 보여준다. 도 24a 및 24b에서 사용된 "RAS"는 IL-2 돌연변이 T3A, P65R, H16A, D84S 및 C125S를 의미한다. 도 24a 및 24b에서 사용된 "RAY"는 IL-2 돌연변이 T3A, P65R, H16A, D84Y 및 C125S를 의미한다.

도 25a 내지 25c는 HEK-Blue IL-2 리포터 세포(도 25a), NKp46을 발현하는 IL-2 리포터 세포(도 25b) 및 CD8a를 발현하는 IL-2 리포터 세포(도 25c)에 대한 표시된 변형된 또는 야생형 IL-2를 포함하는 표시된 폴리펩티드의 활성을 보여준다. 도 25a 내지 25에서 사용된 "OprIxIL-2-WT tgcs"는 IL-2 리포터 세포의 표적에 결합하지 않는 OprI 결합 도메인, 및 T3G 및 C125S 돌연변이를 포함하는 IL-2를 포함하는 폴리펩티드를 의미한다.

도 26a 내지 26e는 IL-2 돌연변이체를 포함하는 다양한 폴리펩티드들의 활성 분석을 보여준다. 도 26a는 다양한 IL-2 돌연변이체들의 비표적화 활성을 보여준다. 도 26b 및 24c는 PD-1(도 26b) 또는 NKp46(도 26c)에 대한 표적화 EC_{50} 대 비표적화 EC_{50}의 플롯이다. 도 26d 및 26e는 비표적화 IL-2 활성을 피하면서 표적화 활성이 달성되는 농도 범위를 보여주는, PD-1(도 26d) 및 NKp46(도 26e) 표적화 윈도우(window)를 보여준다.

도 27a 내지 27h는 이종이량체성 Fc를 가진 γδTCR 결합 VHH의 C-말단에 융합된 변형된 IL-2를 포함하는 융합 단백질로 PBMC를 처리한 후 pSTAT5 수준을 보여주고, 이때 γδTCR 결합 도메인은 표시된 바와 같이 1가 또는 2가이다. 도 27a, 27c, 27e 및 27g는 표시된 폴리펩티드로 처리한 후 γδT 세포, NK 세포 및 αβT 세포에 대한 세포내 pSTAT5 염색의 중앙값 형광 강도를 보여준다. 도 27b, 27d, 27f 및 27h는 표시된 폴리펩티드로 처리한 후 pSTAT5로 염색된 γδT 세포, NK 세포 및 αβT 세포의 퍼센트를 보여준다.

도 28a 내지 28d는 이종이량체성 Fc를 가진 γδTCR 결합 VHH의 C-말단에 융합된 변형된 IL-2를 포함하는 융합 단백질로 PBMC를 처리한 후 γδT 세포 증식(도 28a), γδT 세포 축적(도 28b), αβT 세포 증식(도 28c) 및 αβT 세포 축적(도 28d)을 보여준다.

도 29a 및 29b는 야생형 IL-2, 및 변형된 IL-2를 포함하는 비표적화 폴리펩티드로 PBMC를 처리한 후 pSTAT5 수준을 보여준다. 도 29a는 CD56bringht CD16- NK 세포에서 pSTAT5로 염색된 세포의 퍼센트를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0238] 본원에서 제공된 실시양태는 T 세포의 활성을 조절하는 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드 및 다양한 암 치료 방법에서의 이의 용도에 관한 것이다.

[0239] 정의 및 다양한 실시양태

[0240] 본원에서 사용된 단락 제목은 체계화 목적으로만 사용되고 기재된 보호대상을 제한하는 것으로서 해석되어서는 안 된다.

[0241] 특허 출원, 특허 간행물 및 진뱅크(Genbank) 수탁번호를 포함하는, 본원에 인용된 모든 참고문헌은 각각의 개별 참고문헌이 전체적으로 참고로 포함되는 것으로 구체적 및 개별적으로 표시된 것처럼 본원에 참고로 포함된다.

[0242] 본원에 기재되어 있거나 언급되어 있는 기법 및 절차는 일반적으로 잘 이해되고, 당분야에서 숙련된 자에 의해 종래 방법론, 예를 들어, 문헌[Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual 3rd. edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY (F. M. Ausubel, *et al. eds.*, (2003)); the series METHODS IN ENZYMOLOGY (Academic Press, Inc.): PCR 2: A PRACTICAL APPROACH (M. J. MacPherson, B. D. Hames and G. R. Taylor *eds.* (1995)), Harlow and Lane, *eds.* (1988) ANTIBODIES, A LABORATORY MANUAL, and ANIMAL CELL CULTURE (R. I. Freshney, *ed.* (1987)); Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait, ed., 1984); Methods in Molecular Biology, Humana Press; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis, *ed.*, 1998) Academic Press; Animal Cell Culture (R. I. Freshney), *ed.*, 1987); Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather and P. E. Roberts, 1998) Plenum Press; Cell and Tissue Culture Laboratory Procedures (A. Doyle, J. B. Griffiths, and D. G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir and C. C. Blackwell, *eds.*); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller and M. P. Calos, *eds.*,

1987); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis *et al.*, *eds.*, 1994); Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan *et al.*, *eds.*, 1991); Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999); Immunobiology (C. A. Janeway and P. Travers, 1997); Antibodies (P. Finch, 1997); Antibodies: A Practical Approach (D. Catty., *ed.*, IRL Press, 1988-1989); Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd and C. Dean, *eds.*, Oxford University Press, 2000); Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); The Antibodies (M. Zanetti and J. D. Capra, *eds.*, Harwood Academic Publishers, 1995); and Cancer: Principles and Practice of Oncology (V. T. DeVita *et al.*, *eds.*, J.B. Lippincott Company, 1993)] 및 이들의 업데이트된 버전에 기재된 널리 이용되는 방법론을 이용함으로써 통상적으로 이용된다.

[0243] 달리 정의되지 않는 한, 본 개시내용과 관련하여 사용되는 과학적 용어 및 기술적 용어는 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 또한, 문맥에 의해 달리 요구되거나 명시되지 않는 한, 단수 용어는 복수를 포함할 것이고 복수 용어는 단수를 포함할 것이다. 다양한 출처 또는 참고문헌 사이에 정의의 임의의 불일치가 있는 경우, 본원에서 제공된 정의가 우선할 것이다.

[0244] 일반적으로, 면역글로불린 중쇄의 잔기의 넘버링은 문헌[Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]에서와 같은 EU 지수의 넘버링이다. "카바트에서와 같은 EU 지수"는 인간 IgG1 EU 항체의 잔기 넘버링을 지칭한다.

[0245] 본원에 기재된 발명의 실시양태는 "구성된" 및/또는 "로 본질적으로 구성된" 실시양태를 포함하는 것으로 이해된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 표시되지 않는 한, 단수 형태는 복수 지시대상을 포함한다. 본원에서 용어 "또는"의 사용은 대안이 상호 배타적임을 내포하기 위한 것이 아니다.

[0246] 본원에서, 명확히 언급되어 있거나 당분야에서 숙련된 자에 의해 이해되지 않는 한, "또는"의 사용은 "및/또는"을 의미한다. 다중 종속항의 문맥에서, "또는"의 사용은 하나 초과의 선행 독립항 또는 종속항을 다시 지칭한다.

[0247] 어구 "기준 샘플", "기준 세포" 또는 "기준 조직"은 적어도 하나의 알려지지 않은 특성을 가진 샘플과의 비교로서 사용될 수 있는 적어도 하나의 알려진 특성을 가진 샘플을 의미한다. 일부 실시양태에서, 기준 샘플은 양성 또는 음성 지표로서 사용될 수 있다. 기준 샘플은 알려지지 않은 특성을 가진 샘플에 존재하는 단백질 및/또는 mRNA의 수준과 대조적으로, 예를 들어, 건강한 조직에 존재하는 단백질 및/또는 mRNA의 수준을 확립하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 기준 샘플은 동일한 대상체로부터 유래하지만, 시험되는 부분과 상이한 대상체 부분으로부터 유래한다. 일부 실시양태에서, 기준 샘플은 암을 둘러싸거나 암에 인접한 조직 영역으로부터 유래한다. 일부 실시양태에서, 기준 샘플은 시험되는 대상체로부터 유래하는 것이 아니라, 해당 장애(예를 들어, 특정 암 또는 T 세포 관련 장애)를 갖거나 갖지 않는 것으로 알려진 대상체로부터의 샘플이다. 일부 실시양태에서, 기준 샘플은 동일한 대상체로부터 유래하지만, 대상체가 암을 발생시키기 전 시점으로부터 유래한다. 일부 실시양태에서, 기준 샘플은 동일하거나 상이한 대상체로부터의 양성 암 샘플로부터 유래한다. 음성 기준 샘플이 비교를 위해 사용될 때, 음성 기준 샘플에서 해당 분자의 발현 수준 또는 양은 당분야에서 숙련된 자가 본 개시내용을 고려하여 인지할 수준, 즉 분자가 없고/없거나 낮은 수준으로 존재함을 표시할 것이다. 양성 기준 샘플이 비교를 위해 사용될 때, 양성 기준 샘플에서 해당 분자의 발현 수준 또는 양은 당분야에서 숙련된 자가 본 개시내용을 고려하여 인지할 수준, 즉 분자의 수준이 있음을 표시할 것이다.

[0248] 치료제의 투여로부터 이익을 얻거나 이러한 투여에 반응하는 상황에서 본원에서 사용된 용어 "이익", "임상적 이익", "반응성" 및 "치료적 반응성"은 치료 후 소정의 시점에서 다양한 종점, 예를 들어, 지연 및 완전한 정지를 포함하는 질환 진행의 어느 정도 억제; 질환 에피소드 및/또는 증상의 수 감소; 병변 크기의 감소; 인접 말초 장기 및/또는 조직으로의 질환 세포 침윤의 억제(즉, 감소, 지연 또는 완전한 정지); 질환 전파의 억제(즉, 감소, 지연 또는 완전한 정지); 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 어느 정도 경감; 치료 후 무질환 제시, 예를 들어, 무진행 생존 기간의 증가; 증가된 전체 생존율; 더 높은 반응률; 및/또는 감소된 사망률을 평가함으로써 측정될 수 있다. "비-반응성" 또는 "반응하지 못한" 대상체 또는 암은 "반응성" 대상체 또는 암이 되기 위해 상기 언급된 요건을 충족하지 못한 대상체 또는 암이다.

[0249] 용어 "핵산 분자", "핵산" 및 "폴리뉴클레오티드"는 교환 가능하게 사용될 수 있으며 뉴클레오티드의 중합체를 지칭한다. 이러한 뉴클레오티드 중합체는 천연 뉴클레오티드 및/또는 비천연 뉴클레오티드를 함유할 수 있고, DNA, RNA 및 PNA를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. "핵산 서열"은 핵산 분자 또는 폴리뉴클레오티드에 포함

된 뉴클레오티드의 선형 서열을 지칭한다.

[0250] 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 교환 가능하게 사용되고, 최소 길이로 제한되지 않는다. 아미노산 잔기의 이러한 중합체는 천연 또는 비천연 아미노산 잔기를 함유할 수 있고, 아미노산 잔기의 펩티드, 올리고펩티드, 이량체, 삼량체 및 다량체를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 전체 길이 단백질 및 이의 단편 둘 다가 이 정의에 포함된다. 상기 용어는 폴리펩티드의 발현 후 변형, 예를 들어, 글리코실화, 시알릴화, 아세틸화, 인산화 등도 포함한다. 나아가, 본 개시내용의 목적을 위해, "폴리펩티드"는 단백질이 원하는 활성을 유지하는 한, 천연 서열에 대한 변형, 예컨대, 결실, 추가 및 치환(일반적으로 성질 면에서 보존적임)을 포함하는 단백질을 지칭한다. 이 변형은 의도적 변형, 예컨대, 부위 지정 돌연변이유발을 통한 변형일 수 있거나, 우발적 변형, 예컨대, 단백질을 생성하는 숙주의 돌연변이 또는 PCR 증폭으로 인한 오류를 통한 변형일 수 있다. "아미노산 서열"은 폴리펩티드 또는 단백질에 포함된 아미노산의 선형 서열을 지칭한다.

[0251] 본원에서 사용된 "IL-2" 또는 "인터류킨-2"는 세포에서 IL-2 전구체의 프로세싱으로부터 생성된 임의의 천연 성숙 IL-2를 지칭한다. 달리 표시되지 않는 한, 상기 용어는 포유동물, 예컨대, 영장류(예를 들어, 인간 및 사이노몰구스 또는 붉은털(rhesus) 원숭이) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 비롯한 임의의 척추동물 공급원으로부터의 IL-2를 포함한다. 상기 용어는 IL-2의 천연 생성 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체도 포함한다. 비제한적인 예시적인 인간 IL-2 아미노산 서열은 예를 들어, 진뱅크 수탁번호 NP_000577.2로 표시되어 있다. 서열번호 1(성숙 형태)을 참조한다.

[0252] 본원에서 사용된 "변형된 IL-2"는 적어도 하나의 아미노산 위치에서의 치환에 의해 야생형 IL-2 아미노산 서열과 상이한 폴리펩티드를 지칭한다.

[0253] 항원 또는 에피토프에 "특이적으로 결합한다"라는 용어는 당분야에서 잘 이해되는 용어이며, 이러한 특이적 결합을 확인하는 방법도 당분야에서 잘 알려져 있다. 분자가 대안적 세포 또는 물질보다 특정 세포 또는 물질과 더 자주, 더 빠르게, 더 긴 지속시간 동안 및/또는 더 큰 친화성으로 반응하거나 회합하는 경우, 이 분자는 "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"을 나타낸다고 언급된다. 항원 결합 도메인은 다른 물질에 결합할 때보다 더 큰 친화성 및/또는 결합력으로, 더 쉽게 및/또는 더 긴 지속시간 동안 결합하는 경우 항원에 "특이적으로 결합"하거나 "우선적으로 결합"한다. 예를 들어, 에피토프에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 sdAb 또는 VHH 함유 폴리펩티드는 동일한 표적 항원의 다른 에피토프 또는 다른 표적 항원의 에피토프에 결합할 때보다 더 큰 친화성 및/또는 결합력으로, 더 쉽게 및/또는 더 긴 지속시간 동안 이 에피토프에 결합하는 sdAb 또는 VHH 함유 폴리펩티드이다. 예를 들어, 제1 항원에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항원 결합 도메인은 제2 항원에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있거나 결합하지 않을 수 있다는 것도 이 정의를 읽음으로써 이해된다. 따라서, "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"은 배타적 결합을 (포함할 수 있지만) 반드시 요구하지는 않는다. 반드시는 아니지만 일반적으로, 결합의 언급은 우선적 결합을 의미한다. "특이성"은 항원에 선택적으로 결합하는 결합 단백질의 능력을 지칭한다.

[0254] 본원에서 사용된 바와 같이, IL-2의 활성과 관련하여 용어 "조절한다"는 IL-2의 활성의 변화를 의미한다. 일부 실시양태에서, "조절한다"는 IL-2 활성의 증가를 의미한다.

[0255] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "에피토프"는 항원 결합 분자(예를 들어, 항원 결합 도메인 함유 폴리펩티드)가 결합하는 표적 분자(예를 들어, 단백질, 핵산, 탄수화물 또는 지질과 같은 항원) 상의 부위를 지칭한다. 에피토프는 종종 분자의 화학적 활성 표면 기, 예컨대, 아미노산, 폴리펩티드 또는 당 측쇄를 포함하고 특정 전하 특성뿐만 아니라 특정 3차원 구조적 특성도 가진다. 에피토프는 표적 분자의 인접 잔기 및/또는 병치된 비인접 잔기(예를 들어, 아미노산, 뉴클레오티드, 당, 지질 모이어티) 둘 다로부터 형성될 수 있다. 인접 잔기(예를 들어, 아미노산, 뉴클레오티드, 당, 지질 모이어티)로부터 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매에 노출될 때 유지되는 반면, 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매로 처리될 때 상실된다. 에피토프는 적어도 3개, 적어도 5개 또는 8개 내지 10개의 잔기(예를 들어, 아미노산 또는 뉴클레오티드)를 포함할 수 있으나 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 에피토프는 길이가 20개 미만의 잔기(예를 들어, 아미노산 또는 뉴클레오티드), 15개 미만의 잔기 또는 12개 미만의 잔기이다. 2개의 항체는 항원에 대해 경쟁적 결합을 나타내는 경우 항원 내의 동일한 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 에피토프는 항원 결합 분자 상의 CDR 잔기에 대한 특정 최소 거리에 의해 확인될 수 있다. 일부 실시양태에서, 에피토프는 상기 거리에 의해 확인될 수 있고, 항원 결합 분자의 잔기와 항원 잔기 사이의 결합(예를 들어, 수소 결합)에 관여하는 잔기로 더 제한된다. 에피토프는 다양한 스캔에 의해서도 확인될 수 있고, 예를 들어, 알라닌 또는 아르기닌 스캔은 항원 결합 분자가 상호작용할 수 있는 하나 이상의 잔기를 표시할 수 있다. 명시적으로 언급되지 않는 한, 에피토

프로서 잔기 세트는 다른 잔기가 특정 항원 결합 도메인 또는 분자에 대한 에피토프의 일부가 되는 것을 배제하지 않는다. 오히려, 이러한 세트의 존재는 에피토프의 최소 시리즈(또는 종 세트)를 표시한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 에피토프로서 확인된 잔기 세트는 항원 상의 에피토프에 대한 잔기의 배타적 목록이라기 보다는 오히려 항원에 대한 관련된 최소 에피토프를 표시한다.

[0256] "비선형 에피토프" 또는 "입체구조적 에피토프"는 에피토프에 특이적인 항원 결합 분자(예를 들어, 항원 결합 도메인 함유 폴리펩티드)가 결합하는 항원성 단백질 내의 비인접 폴리펩티드, 아미노산 및/또는 당을 포함한다. 일부 실시양태에서, 잔기들 중 적어도 하나는 에피토프의 다른 언급된 잔기와 인접하지 않을 것이나, 잔기들 중 하나 이상은 다른 잔기와 인접할 수도 있다.

[0257] "선형 에피토프"는 에피토프에 특이적인 항원 결합 분자(예를 들어, 항원 결합 도메인 함유 폴리펩티드)가 결합하는 항원성 단백질 내의 인접 폴리펩티드, 아미노산 및/또는 당을 포함한다. 일부 실시양태에서, 선형 에피토프 내의 모든 잔기가 항원 결합 분자에 의해 직접 결합(또는 결합에 수반)될 필요는 없다는 것을 주목한다. 일부 실시양태에서, 선형 에피토프는 선형 에피토프의 서열로 효과적으로 구성된 펩티드를 사용한 면역화로부터, 또는 (항원 결합 분자가 적어도 일차적으로 상호작용할 수 있도록) 단백질의 나머지로부터 상대적으로 단리된 단백질의 구조적 구획으로부터 유래할 수 있지만, 그 서열 구획만으로도 가능하다.

[0258] 용어 "항체" 및 "항원 결합 분자"는 가장 넓은 의미로 교환 가능하게 사용되고, 원하는 항원 결합 활성을 나타내는 한, 종래 항체(전형적으로 적어도 하나의 중쇄 및 적어도 하나의 경쇄를 포함함), 단일 도메인 항체(전형적으로 중쇄와 유사한 하나의 쇄만을 포함하는 sdAb), VHH 함유 폴리펩티드(적어도 하나의 중쇄 단독 항체 가변 도메인 또는 VHH를 포함하는 폴리펩티드) 및 이들 중 임의의 것의 단편을 포함하나 이들로 제한되지 않는, 항원 결합 도메인을 포함하는 다양한 폴리펩티드들을 포괄한다. 일부 실시양태에서, 항체는 이량체화 도메인을 포함한다. 이러한 이량체화 도메인은 중쇄 불변 도메인(CH1, 힌지, CH2 및 CH3을 포함함, 이때 CH1은 전형적으로 경쇄 불변 도메인 CL과 쌍을 이루는 반면, 힌지는 이량체화를 매개함) 및 Fc 영역(힌지, CH2 및 CH3을 포함함, 이때 힌지는 이량체화를 매개함)을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 용어 항체는 키메라 항체, 인간화된 항체, 및 낙타(라마를 포함함), 상어, 마우스, 인간, 사이노몰구스 원숭이 등과 같은 다양한 종의 항체도 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.

[0259] 용어 "단일 도메인 항체" 및 "sdAb"는 경쇄 없이 단일 단량체성 도메인, 전형적으로 중쇄(또는 VHH)를 가진 항체를 지칭하기 위해 본원에서 교환 가능하게 사용된다.

[0260] 본원에서 사용된 용어 "VHH" 또는 "VHH 도메인" 또는 "VHH 항원 결합 도메인"은 낙타 항체 또는 상어 항체와 같은 단일 도메인 항체의 항원 결합 부분을 지칭한다. 일부 실시양태에서, VHH는 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4로 표시된 3개의 CDR 및 4개의 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, VHH는 VHH가 실질적으로 항원 결합 및 특이성을 유지하는 한, 부분적인 FR1 및/또는 FR4만을 포함하거나 이 프레임워크 영역들 중 하나 또는 둘 다를 결여하도록 N-말단 또는 C-말단에서 절단될 수 있다.

[0261] 용어 "VHH 함유 폴리펩티드"는 적어도 하나의 VHH 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 실시양태에서, VHH 폴리펩티드는 2개, 3개 또는 4개 이상의 VHH 도메인을 포함하고, 이때 각각의 VHH 도메인은 동일할 수 있거나 상이할 수 있다. 일부 실시양태에서, VHH 함유 폴리펩티드는 Fc 영역을 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, VHH 폴리펩티드는 이량체를 형성할 수 있다. VHH 함유 폴리펩티드의 비제한적인 구조는 VHH_1-Fc, VHH_1-VHH_2-Fc 및 VHH_1-VHH_2-VHH_3-Fc를 포함하며, 이때 VHH_1, VHH_2 및 VHH_3은 동일할 수 있거나 상이할 수 있다. 이러한 구조의 일부 실시양태에서, 하나의 VHH는 링커에 의해 또 다른 VHH에 연결될 수 있거나, 하나의 VHH는 링커에 의해 Fc에 연결될 수 있다. 일부 이러한 실시양태에서, 링커는 1개 내지 20개의 아미노산, 바람직하게는 주로 글리신 및 임의로 세린으로 구성된 1개 내지 20개의 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, VHH 함유 폴리펩티드가 Fc를 포함하는 경우, 이것은 이량체를 형성한다. 따라서, 구조 VHH_1-VHH_2-Fc는 이량체를 형성하는 경우 4가인 것으로 간주된다(즉, 이량체는 4개의 VHH 도메인을 가짐). 유사하게, 구조 VHH_1-VHH_2-VHH_3-Fc는 이량체를 형성하는 경우 6가인 것으로 간주된다(즉, 이량체는 6개의 VHH 도메인을 가짐).

[0262] 용어 "단일클론 항체"는 실질적으로 균질한 항체 집단의 항체(sdAb 또는 VHH 함유 폴리펩티드를 포함함), 즉 집단을 구성하는 개별 항체가 소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 생성 돌연변이를 제외하고 동일하다는 것을 의미한다. 단일클론 항체는 매우 특이적이며 단일 항원성 부위에 대해 유도된다. 더욱이, 전형적으로 상이한 결정인자(에피토프)에 대해 유도된 상이한 항체를 포함하는 다중클론 항체 제제와 대조적으로, 각각의 단일클론 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대해 유도된다. 따라서, 단일클론 항체 샘플은 항원 상의 동일한 에피토프에

결합할 수 있다. 수식어 "단일클론"은 항체의 특성을 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득되는 것으로서 표시하고, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생성을 필요로 하는 것으로서 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 단일클론 항체는 문헌[Kohler and Milstein, 1975, Nature 256:495]에 처음 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 미국 특허 제4,816,567호에 기재된 방법과 같은 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일클론 항체는 예를 들어, 문헌[McCafferty *et al*., 1990, Nature 348:552-554]에 기재된 기법을 이용함으로써 생성된 파지 라이브러리로부터 단리될 수도 있다.

[0263] 용어 "CDR"은 당분야에서 숙련된 자에게 적어도 하나의 식별 방식에 의해 정의되는 상보성 결정 영역을 의미한다. 일부 실시양태에서, CDR은 초티아(Chothia) 넘버링 체계, 카바트 넘버링 체계, 카바트와 초티아의 조합, AbM 정의 및/또는 접촉 정의 중 임의의 방식에 따라 정의될 수 있다. VHH는 CDR1, CDR2 및 CDR3으로서 표시된 3개의 CDR을 포함한다.

[0264] 본원에서 사용된 용어 "중쇄 불변 영역"은 적어도 3개의 중쇄 불변 도메인, 즉 C_H1, 힌지, C_H2 및 C_H3을 포함하는 영역을 지칭한다. 물론, 달리 표시되지 않는 한, 도메인 내에서의 비-기능 변경 결실 및 변경은 용어 "중쇄 불변 영역"의 범위 내에 포함된다. 비제한적인 예시적인 중쇄 불변 영역은 γ, δ 및 α를 포함한다. 비제한적인 예시적인 중쇄 불변 영역은 ε 및 μ도 포함한다. 각각의 중쇄 불변 영역은 항체 이소타입에 상응한다. 예를 들어, γ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgG 항체이고, δ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgD 항체이며, α 불변 영역을 포함하는 항체는 IgA 항체이다. 또한, μ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgM 항체이고, ε 불변 영역을 포함하는 항체는 IgE 항체이다. 일부 이소타입은 하위부류로 더 세분될 수 있다. 예를 들어, IgG 항체는 IgG1(γ_1 불변 영역을 포함함), IgG2(γ_2 불변 영역을 포함함), IgG3(γ_3 불변 영역을 포함함) 및 IgG4(γ_4 불변 영역을 포함함) 항체를 포함하나 이들로 제한되지 않고; IgA 항체는 IgA1(α_1 불변 영역을 포함함) 및 IgA2(α_2 불변 영역을 포함함) 항체를 포함하나 이들로 제한되지 않고; IgM 항체는 IgM1 및 IgM2를 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[0265] 본원에서 사용된 "Fc 영역"은 CH2 및 CH3을 포함하는 중쇄 불변 영역의 일부를 지칭한다. 일부 실시양태에서, Fc 영역은 힌지, CH2 및 CH3을 포함한다. 다양한 실시양태에서, Fc 영역이 힌지를 포함할 때, 힌지는 2개의 Fc 함유 폴리펩티드 사이의 이량체화를 매개한다. Fc 영역은 본원에서 논의된 임의의 항체 중쇄 불변 영역 이소타입의 Fc 영역일 수 있다. 일부 실시양태에서, Fc 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4이다.

[0266] 본원에서 사용된 "수용자 인간 프레임워크"는 본원에서 논의된 바와 같이 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크로부터 유래한 중쇄 가변 도메인(V_H) 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크로부터 유래한 수용자 인간 프레임워크는 그의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 아미노산 변화의 수는 VHH와 같은 단일 항원 결합 도메인에서 모든 인간 프레임워크 전체에 걸쳐 10개 미만, 또는 9개 미만, 또는 8개 미만, 또는 7개 미만, 또는 6개 미만, 또는 5개 미만, 또는 4개 미만, 또는 3개 미만이다.

[0267] "친화성"은 분자(예를 들어, 항체 또는 VHH 함유 폴리펩티드)의 단일 결합 부위와 이의 결합 파트너(예를 들어, 항원) 사이의 총 비공유 상호작용의 강도를 지칭한다. 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화성 또는 겉보기 친화성은 일반적으로 각각 해리 상수(K_D) 또는 $K_{D-겉보기}$로 표시될 수 있다. 친화성은 본원에 기재된 방법을 비롯한, 당분야에서 알려져 있는 통상의 방법(예를 들어, ELISA K_D, KinExA, 유세포분석 및/또는 표면 플라즈몬 공명 장치)에 의해 측정될 수 있다. 이러한 방법은 BIAcore®, Octet® 또는 유세포분석을 이용하는 방법을 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[0268] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "K_D"는 항원 결합 분자/항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭한다. 용어 "K_D"가 본원에서 사용될 때, 이 용어는 K_D 및 $K_{D-겉보기}$를 포함한다.

[0269] 일부 실시양태에서, 항원 결합 분자의 K_D는 항원 발현 세포주를 사용하고 각각의 항체 농도에서 측정된 평균 형광을 비선형 1개 부위 결합 방정식에 피팅하는 유세포분석에 의해 측정된다(프리즘 소프트웨어 그래프패드(Prism Software graphpad)). 일부 이러한 실시양태에서, K_D는 $K_{D-겉보기}$이다.

[0270] 용어 "생물학적 활성"은 분자의 어느 하나 이상의 생물학적 성질(생체내에서 발견되는 바와 같이 천연적으로 존재하든 아니면, 재조합 수단에 의해 제공되거나 가능해지든)을 지칭한다. 생물학적 성질은 리간드의 결합, 세포

증식(예를 들어, T 세포 증식)의 유도 또는 증가, 및 사이토카인 발현의 유도 또는 증가를 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[0271] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "IL-2 활성" 또는 IL-2의 "생물학적 활성"은 IL-2의 임의의 생물학적 효과 또는 IL-2의 생물학적 관련 기능 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-2 활성은 T 세포 증식을 유도하고/하거나 천연 킬러(NK) 세포를 활성화시키는 IL-2의 능력을 포함한다. 비제한적인 예시적인 IL-2 활성은 pSTAT5 발현의 증가, $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포 증식의 증가, T 세포에서의 CD71 발현의 증가, 및 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포 활성화 및 증식에 대한 Treg 세포의 억제 활성의 감소를 포함한다.

[0272] "아고니스트" 또는 "활성화" 항체(예컨대, sdAb 또는 VHH 함유 폴리펩티드)는 표적 항원의 생물학적 활성을 증가시키고/시키거나 활성화시키는 항체이다. 일부 실시양태에서, 아고니스트 항체는 항원에 결합하고 그의 생물학적 활성을 적어도 약 20%, 40%, 60%, 80%, 85% 이상 증가시킨다.

[0273] "길항제", "차단" 또는 "중화" 항체는 표적 항원의 생물학적 활성을 감소시키고/시키거나 불활성화시키는 항체이다. 일부 실시양태에서, 중화 항체는 항원에 결합하고 그의 생물학적 활성을 적어도 약 20%, 40%, 60%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 이상 감소시킨다.

[0274] "친화성 성숙된" VHH 함유 폴리펩티드는 항원에 대한 VHH 함유 폴리펩티드의 친화성의 개선을 야기하는 변경을 갖지 않은 모 VHH 함유 폴리펩티드에 비해 하나 이상의 CDR에서 하나 이상의 이러한 변경을 가진 VHH 함유 폴리펩티드를 지칭한다.

[0275] 본원에서 사용된 "인간화된 VHH"는 하나 이상의 프레임워크 영역이 인간 프레임워크 영역으로 실질적으로 대체되어 있는 VHH를 지칭한다. 일부 경우, 인간 면역글로불린의 일부 프레임워크 영역(FR) 잔기는 상응하는 비인간 잔기로 대체된다. 나아가, 인간화된 VHH는 원래의 VHH에서 발견되지 않고 인간 프레임워크 서열에서도 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있으나, VHH 또는 VHH 함유 폴리펩티드 성능을 더 개선하고 최적화하기 위해 포함된다. 일부 실시양태에서, 인간화된 VHH 함유 폴리펩티드는 인간 Fc 영역을 포함한다. 인식될 수 있는 바와 같이, 인간화된 서열은 그의 일차 서열에 의해 확인될 수 있고 반드시 항체가 생성된 과정을 표시하지는 않는다.

[0276] "기능적 Fc 영역"은 천연 서열 Fc 영역의 "이펙터 기능"을 가진다. 예시적인 "이펙터 기능"은 Fc 수용체 결합; C1q 결합 및 보체 의존적 세포독성(CDC); Fc 수용체 결합; 항체 의존적 세포 매개 세포독성(ADCC); 식세포작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체)의 하향조절; 및 B 세포 활성화 등을 포함한다. 이러한 이펙터 기능은 일반적으로 결합 도메인(예를 들어, 항체 가변 도메인)과 조합되기 위해 Fc 영역을 필요로 하며 다양한 어세이를 이용함으로써 평가될 수 있다.

[0277] "천연 서열 Fc 영역"은 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역은 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역(비-A 및 A 동종형); 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역뿐만 아니라 이들의 천연 생성 변이체도 포함한다.

[0278] "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형으로 인해 천연 서열 Fc 영역의 아미노산 서열과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형으로 인해 천연 서열 Fc 영역의 아미노산 서열과 상이하지만 천연 서열 Fc 영역의 적어도 하나의 이펙터 기능을 유지하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역에 비해 적어도 하나의 아미노산 치환, 예를 들어, 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역에서 약 1개 내지 약 10개의 아미노산 치환, 바람직하게는 약 1개 내지 약 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시양태에서, 본원의 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 및/또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 적어도 약 80% 서열 동일성, 적어도 약 90% 서열 동일성, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가질 것이다.

[0279] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기술한다. 일부 실시양태에서, FcγR은 천연 인간 FcR이다. 일부 실시양태에서, FcR은 IgG 항체(감마 수용체)에 결합하고 대립유전자 변이체 및 대안적으로 스플라이싱된 형태의 수용체를 비롯한, FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII 하위부류의 수용체를 포함하는 FcR이다. FcγRII 수용체는 주로 그의 세포질 도메인에서 상이한 유사한 아미노산 서열을 가진 FcγRIIA("활성화 수용체") 및 FcγRIIB("억제 수용체")를 포함한다. 활성화 수용체 FcγRIIA는 그의 세포질 도메인에서 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프(ITAM)를 함유한다. 억제 수용체 FcγRIIB는 그의 세포질 도메인에서 면역수용체 티로신 기반 억제 모티프(ITIM)를 함유한다(예를 들어, 문헌[Daeron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997)] 참조). FcR은 예를 들어, 문헌[Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991)]; 문헌[Capel *et al.*,

Immunomethods 4:25-34 (1994)]; 및 문헌[de Haas *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995)]에서 검토되어 있다. 미래에 확인될 FcR을 포함하는 다른 FcR은 본원에서 용어 "FcR"에 의해 포괄된다. 예를 들어, 용어 "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 태아에게로의 모체 IgG의 전달(Guyer *et al.*, *J. Immunol.* 117:587 (1976) and Kim *et al.*, *J. Immunol.* 24:249 (1994)) 및 면역글로불린의 항상성의 조절을 담당하는 신생아 수용체인 FcRn도 포함한다. FcRn과의 결합을 측정하는 방법은 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Ghetie and Ward, *Immunol. Today* 18(12):592-598 (1997)]; 문헌[Ghetie *et al.*, *Nature Biotechnology*, 15(7):637-640 (1997)]; 문헌[Hinton *et al.*, *J. Biol. Chem.* 279(8):6213-6216 (2004)]; 국제 특허 출원 공개 제WO 2004/92219호(Hinton *et al.*) 참조).

[0280] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로 유사한" 또는 "실질적으로 동일한"은 당분야에서 숙련된 자가 2개 이상의 값들 사이의 차이를 상기 값에 의해 측정된 생물학적 특성과 관련하여 생물학적 및/또는 통계적 유의성이 거의 또는 전혀 없는 것으로 간주할 정도로 2개 이상의 수치 값들 사이의 충분히 높은 유사성 정도를 의미한다. 일부 실시양태에서, 2개 이상의 실질적으로 유사한 값은 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25% 또는 50% 중 어느 하나 이하만큼 상이하다.

[0281] 폴리펩티드 "변이체"는 서열을 정렬하고 필요한 경우 갭을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하고 임의의 보존적 치환을 서열 동일성의 일부로서 간주하지 않은 후 천연 서열 폴리펩티드와 적어도 약 80% 아미노산 서열 동일성을 가진 생물학적 활성 폴리펩티드를 의미한다. 이러한 변이체는 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 잔기가 폴리펩티드의 N-말단 또는 C-말단에서 추가되어 있거나 결실되어 있는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 변이체는 적어도 약 80% 아미노산 서열 동일성을 가질 것이다. 일부 실시양태에서, 변이체는 적어도 약 90% 아미노산 서열 동일성을 가질 것이다. 일부 실시양태에서, 변이체는 천연 서열 폴리펩티드와 적어도 약 95% 아미노산 서열 동일성을 가질 것이다.

[0282] 본원에서 사용된 바와 같이, 펩티드, 폴리펩티드 또는 항체 서열과 관련하여 "퍼센트(%) 아미노산 서열 동일성" 및 "상동성"은 서열을 정렬하고 필요한 경우 갭을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하고 임의의 보존적 치환을 서열 동일성의 일부로서 간주하지 않은 후 특정 펩티드 또는 폴리펩티드 서열의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열의 아미노산 잔기의 퍼센트로서 정의된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 측정하기 위한 정렬은 당분야의 기술 내에 있는 다양한 방식, 예를 들어, 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 MEGALIGNTM(DNASTAR) 소프트웨어를 이용함으로써 달성될 수 있다. 당분야에서 숙련된 자는 비교되는 서열의 전체 길이에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하는, 정렬을 측정하기 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다.

[0283] 아미노산 치환은 폴리펩티드에서 하나의 아미노산을 또 다른 아미노산으로 대체하는 것을 포함할 수 있으나 이로 제한되지 않는다. 예시적인 치환은 표 1에 제시되어 있다. 아미노산 치환을 관심 있는 항체 내로 도입할 수 있고 원하는 활성, 예를 들어, 유지/개선된 항원 또는 수용체 결합, 감소된 항원 또는 수용체 결합, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해 생성물을 스크리닝할 수 있다.

표 1

원래의 잔기	예시적인 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn; Glu
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신
Leu (L)	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val; Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신

[0284]

[0285] 아미노산은 공통 측쇄 성질에 따라 분류될 수 있다:

[0286] (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0287] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0288] (3) 산성: Asp, Glu;

[0289] (4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0290] (5) 쇄 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro;

[0291] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0292] 비보존적 치환은 이 부류들 중 한 부류의 구성원을 또 다른 부류로 교환하는 것을 수반할 것이다.

[0293] 용어 "벡터"는 숙주 세포에서 증가될 수 있는 클로닝된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드들을 함유하도록 조작될 수 있는 폴리뉴클레오티드를 기술하는 데 사용된다. 벡터는 하기 요소들 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 복제 기점, 관심 있는 폴리펩티드의 발현을 조절하는 하나 이상의 조절 서열(예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서), 및/또는 하나 이상의 선택 마커 유전자(예를 들어, 항생제 내성 유전자, 및 비색 어세이에 사용될 수 있는 유전자, 예를 들어, β-갈락토시다제). 용어 "발현 벡터"는 숙주 세포에서 관심 있는 폴리펩티드를 발

현하기 위해 사용되는 벡터를 지칭한다.

[0294] "숙주 세포"는 벡터 또는 단리된 폴리뉴클레오티드의 수용자일 수 있거나 수용자인 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 원핵 세포 또는 진핵 세포일 수 있다. 예시적인 진핵 세포는 포유동물 세포, 예컨대, 영장류 또는 비영장류 동물 세포; 진균 세포, 예컨대, 효모; 식물 세포; 및 곤충 세포를 포함한다. 비제한적인 예시적인 포유동물 세포는 NSO 세포, PER.C6® 세포(Crucell), 및 293F 및 CHO 세포, 및 이들의 유도체, 예컨대, 293-6E, CHO-DG44, CHO-K1, CHO-S 및 CHO-DS 세포를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 숙주 세포는 단일 숙주 세포의 자손을 포함하며, 자손은 자연적, 우발적 또는 의도적 돌연변이로 인해 원래의 모 세포와 (형태 또는 게놈 DNA 상보체에서) 반드시 완전히 동일하지 않을 수 있다. 숙주 세포는 본원에서 제공된 폴리뉴클레오티드(들)에 의해 생체내에서 형질감염된 세포를 포함한다.

[0295] 본원에서 사용된 용어 "단리된"은 전형적으로 자연에서 발견되거나 생성되는 성분의 적어도 일부로부터 분리된 분자를 지칭한다. 예를 들어, 폴리펩티드는 이를 생성한 세포의 성분들 중 적어도 일부로부터 분리될 때 "단리된" 것으로서 언급된다. 폴리펩티드가 발현 후 세포에 의해 분비되는 경우, 이 폴리펩티드를 생성한 세포로부터 폴리펩티드를 함유하는 상청액을 물리적으로 분리하는 것은 폴리펩티드를 "단리"하는 것으로 간주된다. 유사하게, 폴리뉴클레오티드는 전형적으로 자연에서 발견되는 더 큰 폴리뉴클레오티드(예를 들어, DNA 폴리뉴클레오티드의 경우 게놈 DNA 또는 미토콘드리아 DNA)의 일부가 아니거나, 예를 들어, RNA 폴리뉴클레오티드의 경우 폴리뉴클레오티드가 생성된 세포의 성분들 중 적어도 일부로부터 분리되어 있을 때 "단리된" 것으로서 언급된다. 따라서, 숙주 세포 내부의 벡터에 함유된 DNA 폴리뉴클레오티드는 "단리된" 것으로서 언급될 수 있다.

[0296] 용어 "개체" 및 "대상체"는 동물, 예를 들어, 포유동물을 지칭하기 위해 본원에서 교환 가능하게 사용된다. 일부 실시양태에서, 인간, 설치류, 원숭이, 고양이, 개, 말, 소, 돼지, 양, 염소, 포유동물 실험실 동물, 포유동물 농장 동물, 포유동물 스포츠 동물, 및 포유동물 반려동물을 포함하나 이들로 제한되지 않는 포유동물을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 예에서, "개체" 또는 "대상체"는 질환 또는 장애에 대한 치료를 필요로 하는 개체 또는 대상체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료를 받을 대상체는 대상체가 치료와 관련된 장애를 갖거나 이러한 장애에 걸릴 적절한 위험에 있는 것으로서 확인되었다는 사실을 표시하는 환자일 수 있다.

[0297] 본원에서 사용된 "질환" 또는 "장애"는 치료가 필요하고/하거나 요구되는 상태를 지칭한다.

[0298] 달리 표시되지 않는 한, 용어 "종양 세포", "암 세포", "암", "종양" 및/또는 "신생물"은 본원에서 교환 가능하게 사용되며 조절되지 않는 성장 및/또는 비정상적인 증가된 세포 생존, 및/또는 신체 장기 및 시스템의 정상적인 기능을 방해하는 아폽토시스의 억제를 나타내는 세포(또는 세포들)을 지칭한다. 양성 및 악성 암, 폴립, 과형성뿐만 아니라 휴면 종양 또는 미세전이도 이 정의에 포함된다.

[0299] 용어 "암" 및 "종양"은 고형암 및 혈액암/림프암을 포함하고 악성 성장, 전구악성 성장 및 양성 성장, 예컨대, 이형성증도 포함한다. 또한, 면역 시스템에 의해 방해받지 않는(예를 들어, 면역 회피 및 면역 탈출 기작) 비정상적인 증식을 가진 세포(예를 들어, 바이러스 감염 세포)도 이 정의에 포함된다. 예시적인 암은 기저 세포 암종, 담도암; 방광암; 골암; 뇌 및 중추신경계 암; 유방암; 복막암; 자궁경부암; 융모막암종; 결장 및 직장암; 결합조직암; 소화기계의 암; 자궁내막암; 식도암; 안암; 두경부암; 위암(위장암을 포함함); 교모세포종; 간 암종; 간종; 상피내 신생물; 신장암 또는 신암; 후두암; 백혈병; 간암; 폐암(예를 들어, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평 암종); 흑색종; 골수종; 신경모세포종; 구강암(입술, 혀, 입 및 인두); 난소암; 췌장암; 전립선암; 망막모세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡기계의 암; 타액선 암종; 육종; 피부암; 편평 세포암; 위암; 고환암; 갑상선암; 자궁암 또는 자궁내막암; 비뇨기계의 암; 외음부암; 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종뿐만 아니라 B 세포 림프종도 포함하는 림프종(저등급/여포성 비-호지킨 림프종(NHL); 작은 림프구성(SL) NHL; 중등급/여포성 NHL; 중등급 미만성 NHL; 고등급 면역모세포성 NHL; 고등급 림프모세포성 NHL; 고등급 작은 비-절단 세포 NHL; 벌키 질환 NHL; 맨틀 세포 림프종; AIDS 관련 림프종; 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 포함함); 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 림프모세포성 백혈병(ALL); 털세포 백혈병; 만성 골수모세포성 백혈병; 및 다른 암종 및 육종; 및 이식 후 림프증식성 장애(PTLD)뿐만 아니라, 수정체종증, 부종(예컨대, 뇌종양과 관련된 부종) 및 메이그스 증후군과 관련된 비정상적인 혈관 증식도 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.

[0300] 본원에서 사용된 용어 "비-종양 세포"는 정상 세포 또는 조직을 지칭한다. 예시적인 비-종양 세포는 T 세포, B 세포, 천연 킬러(NK) 세포, 천연 킬러 T(NKT) 세포, 수지상 세포, 단핵구, 대식세포, 상피 세포, 섬유모세포, 간세포, 간질 신장 세포, 섬유모세포 유사 활막세포, 조골세포, 및 유방, 골격근, 췌장, 위, 난소, 소장, 태반, 자궁, 고환, 신장, 폐, 심장, 뇌, 간, 전립선, 결장, 림프성 장기 및 뼈에 위치하는 세포 및 뼈 유래 중간엽 줄

기 세포를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 본원에서 사용된 용어 "말초에 위치한 세포 또는 조직"은 종양 세포 근처 및/또는 종양 미세환경 내에 위치하지 않는 비-종양 세포를 지칭한다.

[0301] 본원에서 사용된 용어 "종양 미세환경 내의 세포 또는 조직"은 종양 세포를 둘러싸고/싸거나 종양 세포에 공급하는 세포, 분자, 세포외 매트릭스 및/또는 혈관을 지칭한다. 종양 미세환경 내의 예시적인 세포 또는 조직은 종양 혈관구조; 종양 침윤 림프구; 섬유모세포 망상 세포; 내피 전구체 세포(EPC); 암 관련 섬유모세포; 혈관주위세포; 다른 기질 세포; 세포외 매트릭스(ECM)의 성분; 수지상 세포; 항원 제시 세포; T 세포; 조절 T 세포(Treg 세포); 대식세포; 호중구; 골수 유래 억제자 세포(MDSC) 및 종양에 가깝게 위치한 다른 면역 세포를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 종양 세포, 및/또는 종양 미세환경 내에 위치하는 세포/조직을 확인하는 방법은 본원에 기재된 바와 같이 당분야에 잘 알려져 있다.

[0302] 일부 실시양태에서, "증가" 또는 "감소"는 각각 통계적으로 유의미한 증가 또는 감소를 지칭한다. 숙련된 자에게 자명한 바와 같이, "조절"은 또한 시험 작용제가 존재하지 않는 것을 제외하고 동일한 조건에 비해, 그의 리간드, 결합 파트너, 동종다량체성 또는 이종다량체성 형태로의 회합을 위한 파트너, 또는 기질 중 하나 이상에 대한 표적 또는 항원의 친화성, 결합력, 특이성 및/또는 선택성의 변화(증가 또는 감소일 수 있음)를 일으키는 것; 표적 또는 항원이 존재하는 매질 또는 주변에서 하나 이상의 조건(예컨대, pH, 이온 강도, 보조인자의 존재 등)에 대한 표적 또는 항원의 민감성의 변화(증가 또는 감소일 수 있음)를 일으키는 것; 및/또는 세포 증식 또는 사이토카인 생성을 포함할 수 있다. 이것은 관련된 표적에 따라, 임의의 적합한 방식으로 확인될 수 있고/있거나, 그 자체로 알려져 있거나 본원에 기재되어 있는 임의의 적합한 어세이를 이용함으로써 확인될 수 있다.

[0303] 본원에서 사용된 바와 같이, "면역 반응"은 질환(예를 들어, 암 또는 암 전이)의 발병을 억제하거나 예방하거나 이러한 질환의 증상을 완화하기에 충분한 세포성 면역 반응 및/또는 체액성 면역 반응을 포함하기 위한 것이다. "면역 반응"은 선천성 면역 시스템 및 후천성 면역 시스템 둘 다의 측면을 포함할 수 있다.

[0304] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료"는 유익한 또는 원하는 임상 결과를 수득하는 접근법이다. 본원에서 사용된 "치료"는 인간을 포함하는 포유동물의 질환에 대한 치료제의 임의의 투여 또는 적용을 커버한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 유익한 또는 원하는 임상 결과는 하나 이상의 증상의 완화, 질환 정도의 감소, 질환 전파(예를 들어, 전이, 예를 들어, 폐 또는 림프절로의 전이)의 예방 또는 지연, 질환 재발의 예방 또는 지연, 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태의 호전, 질환 또는 질환 진행의 억제, 질환 또는 이의 진행의 억제 또는 늦춤, 그의 발생의 저지, 및 (부분적 또는 전체적) 관해 중 어느 하나 이상을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 증식성 질환의 병리학적 결과의 감소도 "치료"에 포함된다. 본원에서 제공된 방법은 치료의 이 측면들 중 어느 하나 이상을 고려한다. 위와 같은 맥락에서, 용어 치료는 장애의 모든 측면들의 100% 제거를 요구하지 않는다.

[0305] "호전"은 치료제를 투여하지 않은 경우에 비해 하나 이상의 증상의 경감 또는 개선을 의미한다. "호전"은 증상 지속시간의 단축 또는 감소도 포함한다.

[0306] 용어 "항암제"는 하나 이상의 암의 치료에 사용되는 작용제를 지칭하기 위해 그의 가장 넓은 의미로 본원에서 사용된다. 이러한 작용제의 예시적인 부류는 화학요법제, 항암 생물제제(예컨대, 사이토카인, 수용체 세포외 도메인-Fc 융합체 및 항체), 방사선 요법(제), CAR-T 요법(제), 치료 올리고뉴클레오티드(예컨대, 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 siRNA) 및 종양용해성 바이러스를 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[0307] 용어 "생물학적 샘플"은 살아있는 것 또는 이전에 살아있는 것으로부터의 일정량의 물질을 의미한다. 이러한 물질은 혈액(예를 들어, 전혈), 혈장, 혈청, 소변, 양수, 활액, 내피 세포, 백혈구, 단핵구, 다른 세포, 장기, 조직, 골수, 림프절 및 비장을 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[0308] 용어 "대조군" 또는 "기준"은 피분석물을 함유하지 않거나("음성 대조군") 피분석물을 함유하는 것("양성 대조군")으로 알려진 조성물을 지칭한다. 양성 대조군은 알려진 농도의 피분석물을 포함할 수 있다.

[0309] 용어 "억제" 또는 "억제한다"는 임의의 표현형적 특성의 감소 또는 중단, 또는 그 특성의 발생률, 정도 또는 가능성의 감소 또는 중단을 지칭한다. "감소"시키거나 "억제"하는 것은 기준에 비해 활성, 기능 및/또는 양을 감소시키거나, 줄이거나 정지하는 것이다. 일부 실시양태에서, "감소시킨다" 또는 "억제한다"는 10% 이상의 전체 감소를 야기하는 능력을 의미한다. 일부 실시양태에서, "감소시킨다" 또는 "억제한다"는 50% 이상의 전체 감소를 야기하는 능력을 의미한다. 일부 실시양태에서, "감소시킨다" 또는 "억제한다"는 75%, 85%, 90%, 95% 이상의 전체 감소를 야기하는 능력을 의미한다. 일부 실시양태에서, 상기 언급된 양은 동일한 시간에 걸쳐 대조군에 비해 일정 시간에 걸쳐 억제되거나 감소된다.

[0310] 본원에서 사용된 바와 같이, "질환 발생의 지연"은 질환(예컨대, 암)의 발생을 지연시키고/시키거나, 방해하고/

하거나, 늦추고/늦추거나, 지체시키고/시키거나, 안정화시키고/시키거나, 억제하고/하거나 연기하는 것을 의미한다. 이 지연은 치료되는 질환 및/또는 개체의 병력에 따라 다양한 시간의 지연일 수 있다. 당분야에서 숙련된 자에게 자명한 바와 같이, 충분하거나 상당한 지연은 개체가 질환을 발생시키지 않는다는 점에서 사실상 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 말기 암, 예컨대, 전이의 발생이 지연될 수 있다.

[0311] 본원에서 사용된 바와 같이, "예방"은 질환에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 질환으로 진단되지 않은 대상체에서 질환의 발생 또는 재발에 대한 예방을 제공하는 것을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, 용어 "감소시킨다", "억제한다" 또는 "예방한다"는 항상 완전한 예방을 의미하거나 요구하는 것이 아니라, 측정되는 기간 동안에만 완전한 예방을 의미하거나 요구한다.

[0312] 물질/분자, 아고니스트 또는 길항제의 "치료 유효량"은 질환 상태, 연령, 성별, 개체의 체중, 및 개체에서 원하는 반응을 이끌어내는 물질/분자, 아고니스트 또는 길항제의 능력과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 치료 유효량은 또한 치료적으로 유익한 효과가 물질/분자, 아고니스트 또는 길항제의 임의의 독성 또는 해로운 효과를 능가하는 양이다. 치료 유효량은 1회 이상의 투여로 전달될 수 있다. 치료 유효량은 원하는 치료 및/또는 예방 결과를 달성하기 위해 필요한 기간 동안 필요한 용량에서 효과적인 양을 의미한다.

[0313] 용어 "약학 제제" 및 "약학 조성물"은 활성 성분(들)의 생물학적 활성이 효과적이도록 하는 형태로 존재하고 제제를 투여받을 대상체에게 허용될 수 없는 독성을 나타내는 추가 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다. 이러한 제제는 멸균 상태일 수 있다.

[0314] "약학적으로 허용되는 담체"는 대상체에게 투여될 "약학 조성물"을 함께 구성하는 치료제와 함께 사용될, 당분야에서 통상적인 무독성 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질, 제제화 보조제 또는 담체를 지칭한다. 약학적으로 허용되는 담체는 사용된 용량 및 농도에서 수용자에게 무독성이며 제제의 다른 성분과 병용 가능하다. 약학적으로 허용되는 담체는 사용된 제제에 적절하다.

[0315] 하나 이상의 추가 치료제와 "조합하여" 투여하는 것은 동시적(동시) 투여 및 임의의 순서의 순차적 투여를 포함한다.

[0316] 용어 "동시에"는 2개 이상의 치료제의 투여를 지칭하기 위해 본원에서 사용되고, 이때 투여의 적어도 일부는 시간적으로 중첩되거나, 하나의 치료제의 투여는 다른 치료제의 투여에 비해 짧은 시간 이내에 속하거나, 두 작용제의 치료 효과는 적어도 일정 시간 동안 중첩된다.

[0317] 용어 "순차적으로"는 시간적으로 중첩되지 않거나 작용제의 치료 효과가 중첩되지 않는 2개 이상의 치료제의 투여를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

[0318] 본원에서 사용된 바와 같이, "와 함께"는 하나의 치료법 이외에 또 다른 치료법의 투여를 의미한다. 따라서, "와 함께"는 다른 치료법을 개체에게 투여하기 전, 동안 또는 후에 한 치료법을 투여하는 것을 의미한다.

[0319] 용어 "팩키지 삽입물"은 치료 제품의 사용에 관한 표시, 용법, 용량, 투여, 조합 요법, 금기사항 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하는, 이러한 치료 제품의 상업용 팩키지에 통상적으로 포함되는 설명서를 지칭하기 위해 사용된다.

[0320] "제조 물품"은 적어도 하나의 시약, 예를 들어, 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료를 위한 의약 또는 본원에 기재된 바이오마커를 특이적으로 검출하기 위한 프로브를 포함하는 임의의 제품(예를 들어, 팩키지 또는 용기) 또는 키트이다. 일부 실시양태에서, 제품 또는 키트는 본원에 기재된 방법을 수행하기 위한 유닛으로서 판촉되거나, 배포되거나 판매된다.

[0321] 용어 "표지" 및 "검출 가능한 표지"는 예를 들어, 항체 또는 항원에 부착되어 특이적 결합 쌍의 구성원 사이의 반응(예를 들어, 결합)을 검출 가능하게 만드는 모이어티를 의미한다. 특이적 결합 쌍의 표지부착된 구성원은 "검출 가능하게 표지부착된" 것으로서 언급된다. 따라서, 용어 "표지부착된 결합 단백질"은 결합 단백질의 확인을 제공하는 표지가 혼입된 단백질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 표지는 시각적 또는 도구적 수단, 예를 들어, 방사성표지부착된 아미노산의 혼입 또는 표시된 아비딘에 의해 검출될 수 있는 바이오티닐 모이어티(예를 들어, 광학적 또는 비색 방법에 의해 검출될 수 있는 형광 마커 또는 효소 활성을 함유하는 스트렙타비딘)의 폴리펩티드에의 부착에 의해 검출될 수 있는 신호를 생성할 수 있는 검출 가능한 마커이다. 폴리펩티드에 대한 표지의 예는 방사성동위원소 또는 방사성핵종(예를 들어, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I, ^{177}Lu, ^{166}Ho, 또는 ^{153}Sm); 크로모겐, 형광 표지(예를 들어, FITC, 로다민, 란타나이드 인광체), 효소 표지(예를 들어, 호스라디

쉬 퍼록시다제, 루시퍼라제, 알칼리 포스파타제); 화학발광 마커; 바이오티닐 기; 이차 리포터에 의해 인식되는 소정의 폴리펩티드 에피토프(예를 들어, 류신 지퍼 쌍 서열, 이차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그); 및 자성 작용제, 예컨대, 가돌리늄 킬레이트를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 면역어세이에 통상적으로 사용되는 표지의 대표적인 예는 빛을 생성하는 모이어티, 예를 들어, 아크리디늄 화합물, 및 형광을 생성하는 모이어티, 예를 들어, 플루오레세인을 포함한다. 이와 관련하여, 모이어티 그 자체는 검출 가능하게 표지부착되지 않을 수 있으나, 또 다른 모이어티와 반응할 때 검출 가능해질 수 있다.

[0322] 예시적인 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드

[0323] 본원은 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드를 제공한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 야생형 IL-2에 비해 IL-2 수용체에 대한 변형된 IL-2의 친화성을 감소시키는 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드는 IL-2R의 아고니스트이다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 변형된 인간 IL-2이고, IL-2R은 인간 IL-2R이다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 IL-2R에 대한 인간 야생형 IL-2의 친화성보다 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 50배 또는 적어도 100배 더 낮은 친화성으로 인간 IL-2R에 결합한다.

[0324] 다양한 실시양태에서, 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드는 T 세포 또는 천연 킬러(NK) 세포 항원에 결합하는 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개의 항원 결합 도메인을 포함하고, 이때 적어도 하나 또는 모두가 T 세포 또는 천연 킬러 세포 항원에 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 항원 결합 도메인을 포함하고, 이때 적어도 하나 또는 모두가 T 세포 또는 천연 킬러 세포 항원에 결합한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 항원 결합 도메인의 부재 하에 IL-2R에 결합하지 않거나 IL-2R을 활성화시키지 않는다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 폴리펩티드가 IL-2R과 동일한 세포의 항원에 결합된 항원 결합 도메인을 포함하는 경우에만 세포의 IL-2R에 결합하고/하거나 IL-2R을 활성화시킨다.

[0325] 다양한 실시양태에서, 변형된 IL-2는 L19, Q22, R38, E61, N88, R120, T123, Q126, S127, I129 및 S130으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 T3, P65, H16, D84, M23, E95 및 C125로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 L19, Q22, R38, E61, N88, R120, T123, Q126, S127, I129 및 S130으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치, 및 아미노산 위치 T3, P65, H16, D84 및 C125에서 치환을 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 변형된 IL-2는 아미노산 위치 M23 및/또는 E95에서 치환을 추가로 포함한다.

[0326] 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 L19에서의 치환은 L19A, L19N, L19P, L19Q, L19Y, L19S, L19T 및 L19V로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 Q22에서의 치환은 Q22A, Q22D, Q22G, Q22H, Q22K, Q22N, Q22R, Q22S, Q22T, Q22V 및 Q22Y로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 R38에서의 치환은 R38A 또는 R38G이다. 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 E61에서의 치환은 E61A, E61P, E61G, E61H, E61Q, E61N, E61R, E61S, E61T, E61K 및 E61Y로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 N88에서의 치환은 N88A, N88S 및 N88T로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 R120에서의 치환은 R120A, R120D, R120G, R120H, R120E, R120F, R120K, R120N, R120P, R120Q, R120S, R120V 및 R120Y로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 T123에서의 치환은 T123D, T123E, T123H, T123K, T123N, T123R 및 T123Q로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 Q126에서의 치환은 Q126A, Q126N 및 Q126Y로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 S127에서의 치환은 S127E, S127D, S127N, S127H, S127P, S127Q 및 S127R로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 I129에서의 치환은 I129A, I129H, I129R 및 I129S로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 S130에서의 치환은 S130D, S130P, S130E, S130K, S130N, S130R, S130H 및 S130Q로부터 선택된다.

[0327] 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 P65에서의 치환은 P65R, P65E, P65K, P65H, P65Y, P65Q, P65D 및 P65N으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 H16에서의 치환은 H16A, H16N, H16T 및 H16V로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 D84에서의 치환은 D84S, D84N, D84G, D84A, D84T, D84V 및 D84Y로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 M23에서의 치환은 M23A, M23R, M23Q, M23N, M23L, M23K, M23G, M23E, M23D, M23S, M23T 및 M23V로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 E95에서의 치환은 E95Q, E95Y, E95G, E95T, E95V, E95P, E95H 및 E95N으로부터 선택된다.

[0328] 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 T3에서의 치환은 T3A 및 T3G로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 위치 C125에서의 치환은 C125A 및 C125S로부터 선택된다.

[0329] 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 아미노산 위치 F42에서 치환을 추가로 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, F42에서의 치환은 F42K, F42A, F42R, F42G, F42S 및 F42T로부터 선택된다.

[0330] 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 Y45 및 L72로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 위치에서 적어도 하나의 치환을 추가로 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 변형된 IL-2는 Y45R, Y45K 및 L72G로부터 선택된 적어도 하나의 치환을 포함한다.

[0331] 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 치환 T3A, P65R, H16A, D84Y 및 C125S를 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 치환 T3A, P65R, H16A, D84Y 및 C125S를 포함하고 L19, Q22, R38, E61, N88, R120, T123, Q126, S127, I129 및 S130으로부터 선택된 적어도 하나의 위치에서 하나 이상의 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 치환 T3A, P65R, H16A, D84S 및 C125S를 포함하고 L19, Q22, R38, E61, N88, R120, T123, Q126, S127, I129 및 S130으로부터 선택된 적어도 하나의 위치에서 하나 이상의 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 치환 T3A, P65R, H16A, D84Y, C125S 및 E61R을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 치환 T3A, P65R, H16A, D84Y, C125S 및 E61R을 포함하고 L19N, M23T, E95Q 및 S127D로부터 선택된 적어도 하나의 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 하기 치환을 포함한다:

[0332] a) T3A, H16A, E61R, P65R, D84Y, 및 C125S,

[0333] b) T3A, H16A, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, 및 C125S,

[0334] c) T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84Y, 및 C125S,

[0335] d) T3A, H16A, L19N, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, 및 C125S,

[0336] e) T3A, H16A, E61R, P65R, D84Y, C125S, 및 S127D,

[0337] f) T3A, H16A, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S, 및 S127D,

[0338] g) T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84Y, C125S, 및 S127D, 또는

[0339] h) T3A, H16A, L19N, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S, 및 S127D.

[0340] 본원에 기재된 실시양태들 중 임의의 실시양태에서, 변형된 IL-2는 변형된 인간 IL-2일 수 있다. 다양한 실시양태에서, 치환의 아미노산 위치는 서열번호 1의 아미노산 위치에 상응한다.

[0341] 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 서열번호 84와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하고 일부 서열 표의 설명 열에 나열된 서열번호 105 내지 277로부터 선택된 아미노산 서열의 치환에 상응하는 아미노산 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 상응하는 치환은 2개의 서열이 정렬될 때 동일한 아미노산을 의미한다. 예를 들어, 서열번호 106은 치환 T3A, E61R, P65R 및 C125S를 포함한다. 서열번호 84와 서열번호 106이 정렬되는 경우, 서열번호 106의 위치 E61은 서열번호 84의 순차적 위치 E51에 상응한다. 서열번호 106의 T3은 상응하는 아미노산이 존재하지 않기 때문에 서열번호 84에서 상응하는 위치를 갖지 않는다. 따라서, 서열번호 106의 위치에 상응하는 위치에서 서열번호 106의 치환을 포함하는 서열번호 84는 서열번호 84에서 각각 E51R, P55R 및 C115S일 E61R, P65R 및 C125S에 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 서열번호 84와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하고 서열번호 1의 L19, Q22, R38, E61, N88, R120, T123, Q126, S127, I129 및 S130으로부터 선택된 위치에 상응하는 적어도 하나의 위치에서 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0342] 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 서열번호 105 내지 290으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일하고 각각의 아미노산 서열에 대해 일부 서열 표의 설명에 표시된 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 서열번호 105 내지 290으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일하고 L19, Q22, R38, E61, N88, R120, T123, Q126, S127, I129 및 S130으로부터 선택된 적어도 하나의 위치에서 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 서열번호 105 내지 290으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 서열번호 270 내지 277로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0343] 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 T 세포 또는 천연 킬러 세포 항원에 결합하는 적어도 하나의 항원 결합 도메인 및 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 항원 결합 도메인 및 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, Fc 영역은 항원 결합 부위의 수를 두 배로 늘리는 이량체가 형성되도록 생리학적 조건에서 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드의 이량체화를 매개한다. 예를 들어, 3개의 항원 결합 도메인 및 Fc 영역을 포함하는 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 단량체로서 3가이지만, 생리학적 조건에서 Fc 영역은 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드가 이러한 조건 하에 6가 이량체로서 존재하도록 이량체화를 매개할 수 있다.

[0344] 다양한 실시양태에서, 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드는 서열번호 105 내지 290으로부터 선택된 서열을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드는 서열번호 270 내지 277로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 항원 결합 도메인을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 도메인은 인간화된다.

[0345] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인은 자연 또는 천연 동족 결합 파트너, 안티칼린(Anticalin)(조작된 리포칼린), 다르핀(Darpin), 피노머(Fynomer), 센티린(Centyrin)(조작된 피브로넥틴 III 도메인), 시스틴-노트(cystine-knot) 도메인, 아필린(Affilin), 아피바디(Affibody) 또는 조작된 CH3 도메인이다. 일부 실시양태에서, 천연 동족 결합 파트너는 종양 관련 항원(TAA)의 천연 동족 결합 파트너의 리간드 또는 세포외 도메인, 또는 이의 결합 단편, 또는 TAA에 대한 결합 활성을 나타내는 이의 변이체를 포함한다.

[0346] 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 및 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함하는 폴리펩티드는 Treg, 말초 T 세포 및 내피 세포를 피하면서 항종양 T 세포 반응 또는 천연 킬러 세포 반응을 향상시킨다. 일부 이러한 실시양태에서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인은 변형된 IL-2를 활성화된 T 세포로 표적화한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 IL-2R이 적어도 하나의 항원 결합 도메인에 의해 결합되는 항원과 동일한 세포에 있을 때에만 IL-2R에 결합하고 IL-2R을 조절한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2는 IL-2R이 적어도 하나의 항원 결합 도메인에 의해 결합되는 항원을 발현하는 세포와 상이한 세포에 있을 때 IL-2R에 결합하지 않거나 IL-2R을 활성화시키지 않는다.

[0347] 다양한 실시양태에서, 항원 결합 도메인은 PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, 4-1BB, OX40, GITR, CD8a, CD8b, CD4, NKp30, NKG2A, TIGIT, TGFβR1, TGFβR2, Fas, NKG2D, NKp46, PD-L1, CD107a, ICOS, TNFR2, CD16a 및 γδTCR로부터 선택된 단백질에 결합한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드는 니볼루맙(BMS; PD-1); 펨브롤리주맙(Merck; PD-1); AMP-514(Amplimmune; PD-1); TSR-042(Tesaro/AnaptysBio, ANB-011; PD-1); STI-A1110(Sorrento Therapeutics; PD-1), 이필리무맙(BMS; CTLA-4); 트레멜리무맙(AstraZeneca, CTLA-4); 우렐루맙(BMS, 4-1BB); 유토밀루맙(Pfizer, 4-1BB); 아테졸리주맙(Roche, PD-L1), 더발루맙(AstraZeneca, PD-L1); 모날리주맙(NKG2A, Innate Pharma 및 AstraZeneca); BMS-986016(Bristo-Meyers Squibb, LAG-3)의 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0348] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 PD-1에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 LAG3에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 NKp46에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 NKG2D에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 CD8a에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0349] 일부 실시양태에서, 항원 결합 도메인은 인간화될 수 있다. 인간화된 항원 결합 도메인을 포함하는 폴리펩티드(예컨대, VHH 함유 폴리펩티드)는 인간화된 항원 결합 도메인 및 인간화된 항체가 항체 치료제에 대한 면역 반응을 야기할 수 있고 치료제의 효능을 감소시킬 수 있는, 비인간 항체에 대한 인간 면역 반응을 감소시키거나 제거하기 때문에 치료 분자로서 유용하다. 일반적으로, 인간화된 항원 결합 도메인 또는 인간화된 항체는 CDR(또는 이의 일부)이 비인간 항체로부터 유래하고 FR(또는 이의 일부)이 인간 항체 서열로부터 유래하는 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화된 항원 결합 도메인 또는 인간화된 항체는 임의로 인간 불변 영역의 적어도 일부도 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 인간화된 항원 결합 도메인 또는 인간화된 항체의 일부 FR 잔기는 예를 들어, 항체 특이성 또는 친화성을 회복시키거나 개선하기 위해 비인간 항체(예를 들어, CDR 잔기의 기원이 되는 항체)의 상응하는 잔기로 치환된다.

[0350] 인간화된 항체 및 이의 제조 방법은 예를 들어, 문헌[Almagro and Fransson, (2008) *Front. Biosci.* 13: 1619-1633]에서 검토되어 있고, 예를 들어, 문헌[Riechmann *et al.*, (1988) *Nature* 332:323-329]; 문헌[Queen *et al.*, (1989) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86: 10029-10033]; 미국 특허 제5,821,337호, 제7,527,791호, 제

6,982,321호 및 제7,087,409호; 문헌[Kashmiri *et al.*, (2005) *Methods* 36:25-34]; 문헌[Padlan, (1991) *Mol. Immunol.* 28:489-498("재표면화"를 기술함)]; 문헌[Dall'Acqua *et al.*, (2005) *Methods* 36:43-60("FR 셔플링"을 기술함)]; 및 문헌[Osbourn *et al.*, (2005) *Methods* 36:61-68 and Klimka *et al.*, (2000) *Br. J. Cancer*, 83:252-260(FR 셔플링에 대한 "안내된 선택" 접근법을 기술함)]에 더 기재되어 있다.

[0351] 인간화에 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 "최적 적합" 방법을 이용함으로써 선택된 프레임워크 영역(예를 들어, 문헌[Sims *et al.* (1993) *J. Immunol.* 151: 2296] 참조); 중쇄 가변 영역의 특정 하위군의 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래한 프레임워크 영역(예를 들어, 문헌[Carter *et al.* (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89: 4285]; 및 문헌[Presta *et al.* (1993) *J. Immunol*, 151: 2623] 참조); 인간 성숙(체세포 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식세포계열 프레임워크 영역(예를 들어, 문헌[Almagro and Fransson, (2008) *Front. Biosci.* 13:1619-1633] 참조); 및 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유래한 프레임워크 영역(예를 들어, 문헌[Baca *et al.*, (1997) *J. Biol. Chem.* 272: 10678-10684 and Rosok *et al.*, (1996) *J. Biol. Chem.* 271: 22611-22618] 참조)을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 전형적으로, VHH의 FR 영역은 인간화된 VHH를 만들기 위해 인간 FR 영역으로 대체된다. 일부 실시양태에서, 인간 FR의 일부 FR 잔기는 인간화된 VHH의 하나 이상의 성질을 개선하도록 대체된다. 이러한 대체된 잔기를 가진 VHH 도메인은 본원에서 여전히 "인간화된" 것으로서 지칭된다.

[0352] 다양한 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드에 포함된 Fc 영역은 인간 Fc 영역이거나 인간 Fc 영역으로부터 유래한다.

[0353] 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드에 포함된 Fc 영역은 인간 Fc 영역으로부터 유래하고, 하부 힌지에서 IgG1 E233, L234 및 L235에 상응하는 3개의 아미노산 결실(본원에서 "Fc xELL"로서 지칭됨)을 포함한다. Fc xELL 폴리펩티드는 FcγR과 맞물리지 않으므로 "이펙터 사일런트(effector silent)" 또는 "이펙터 널(effector null)"로서 지칭되지만, 일부 실시양태에서, xELL Fc 영역은 FcRn에 결합하므로 FcRn 매개 재순환과 관련된 연장된 반감기 및 트랜스사이토시스를 가진다.

[0354] 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드에 포함된 Fc 영역은 인간 Fc 영역으로부터 유래하고 본원에서 "Fc-YV"로서 지칭되는 돌연변이 M252Y 및 M428V를 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드에 포함된 Fc 영역은 인간 Fc 영역으로부터 유래하고 본원에서 "Fc-YL"로서 지칭되는 돌연변이 M252Y 및 M428L을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 돌연변이는 엔도좀의 산성 pH(6.5 근처)에서 FcRn과의 결합을 향상시키는 반면, 중성 pH(약 7.2)에서는 검출 가능한 결합을 상실하여, 향상된 FcRn 매개 재순환 및 연장된 반감기를 가능하게 한다.

[0355] 일부 실시양태에서, 본원의 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드에 포함된 Fc 영역은 인간 Fc 영역으로부터 유래하고 본원에서 "놉" 및 "홀"로서 지칭되는, 이종이량체화를 위해 설계된 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, "놉" Fc 영역은 돌연변이 T366W를 포함한다. 일부 실시양태에서, "홀" Fc 영역은 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이종이량체화에 사용되는 Fc 영역은 이종이량체성 Fc 쌍의 제2 구성원의 상응하는 돌연변이 Y349C와 함께 비대칭 이황화물을 형성하는, 이종이량체성 Fc 쌍의 제1 구성원의 돌연변이 S354C와 같은 추가 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이종이량체성 Fc 쌍의 한 구성원은 FcRn 결합을 유지하면서 단백질 A 결합을 방지하기 위한 변형 H435R 또는 H435K를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이종이량체성 Fc 쌍의 한 구성원은 변형 H435R 또는 H435K를 포함하는 반면, 이종이량체성 Fc 쌍의 제2 구성원은 H435에서 변형되지 않는다. 다양한 실시양태에서, 홀 Fc 영역은 변형 H435R 또는 H435K(변형이 H435R일 때 일부 경우 "홀-R"로서 지칭됨)를 포함하는 반면, 놉 Fc 영역은 그렇지 않다. 일부 경우, 홀-R 돌연변이는 존재할 수 있는 동종이량체성 홀 Fc 영역에 비해 이종이량체의 정제를 개선한다.

[0356] 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드에 사용될 수 있는 비제한적인 예시적인 Fc 영역은 서열번호 47 내지 83, 292 및 293의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다.

[0357] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인 및 Fc 영역을 포함하는 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 서열번호 105 내지 290으로부터 선택된 아미노산 서열 및 그 아미노산 서열의 C-말단에 융합된 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인 및 Fc 영역을 포함하는 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 서열번호 270 내지 277로부터 선택된 아미노산 서열 및 그 아미노산 서열의 C-말단에 융합된 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인 및 Fc 영역을 포함하는 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 서열번호 105 내지 290으로부터 선택된 아미노산 서열 및 그 아미노산 서열의 N-말단에 융합된 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인 및 Fc 영역을 포함하는 변형된 IL-2 함유 폴리

펩티드는 서열번호 270 내지 277로부터 선택된 아미노산 서열 및 그 아미노산 서열의 N-말단에 융합된 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인 및 Fc 영역을 포함하는 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 서열번호 105 내지 290으로부터 선택된 아미노산 서열 및 서열번호 47 내지 83, 292 및 293으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인 및 Fc 영역을 포함하는 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 서열번호 105 내지 290으로부터 선택된 아미노산 서열 및 서열번호 48, 64, 292 및 293으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 항원 결합 도메인 및 Fc 영역을 포함하는 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 서열번호 270 내지 277로부터 선택된 아미노산 서열 및 서열번호 48, 64, 292 및 293으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열번호 105 내지 290으로부터 선택된 아미노산 서열 및 T 세포 또는 천연 킬러 세포에서 발현된 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열번호 270 내지 277로부터 선택된 아미노산 서열 및 T 세포 또는 천연 킬러 세포에서 발현된 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0358] 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드의 예시적인 활성

[0359] 다양한 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 IL-2R 활성의 아고니스트이다. 일부 실시양태에서, 아고니스트 활성은 본원의 실시예에서 제공된 방법을 이용함으로써, 예를 들어, 293F 세포 또는 유사한 세포를 사용함으로써 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 T 세포로 표적화될 때 IL-2R 활성의 아고니스트이지만, 표적화의 부재 하에 아고니스트 활성을 거의 또는 전혀 보이지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 NK 세포 및/또는 T 세포로 표적화될 때 IL-2R 활성의 아고니스트이지만, 표적화의 부재 하에 아고니스트 활성을 거의 또는 전혀 보이지 않는다. 일부 실시양태에서, T 세포 또는 NK 세포를 표적화하는 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 T 세포 또는 NK 세포에서 발현된 항원에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0360] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 시험관내 및/또는 생체내에서 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포의 증식을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 폴리펩티드는 Treg 세포의 존재 하에 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포 증식을 증가시킨다. 일부 이러한 실시양태에서, $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포는 활성화된 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 시험관내에서 활성화된 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포 증식을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 이 폴리펩티드의 부재 하에서의 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포 증식에 비해 활성화된 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포 증식을 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배 또는 적어도 5배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 폴리펩티드는 이 폴리펩티드의 부재 하에 관찰된 증식에 비해 활성화된 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포의 증식을 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배 또는 적어도 5배 증가시키고 휴면 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포의 증식을 실질적으로 증가시키지 않는다.

[0361] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 시험관내 및/또는 생체내에서 NK 세포의 증식을 증가시킨다. 일부 이러한 실시양태에서, NK 세포는 활성화된 NK 세포이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 시험관내에서 활성화된 NK 세포 증식을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 이 폴리펩티드의 부재 하에서의 NK 세포 증식에 비해 활성화된 NK 세포 증식을 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배 또는 적어도 5배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 폴리펩티드는 이 폴리펩티드의 부재 하에 관찰된 증식에 비해 활성화된 NK 세포의 증식을 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배, 또는 적어도 5배 증가시키고 휴면 NK 세포의 증식을 실질적으로 증가시키지 않는다.

[0362] 활성화된 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포의 증식 증가는 당분야의 임의의 방법, 예를 들어, 본원의 실시예에서 제공된 방법에 의해 측정될 수 있다. 비제한적인 예시적인 어세이는 다음과 같다. $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포를 한 명 이상의 건강한 인간 기증자로부터 단리할 수 있다. T 세포를 CellTrace Violet(CTV)으로 염색하고 항-CD3 항체로 활성화시키고 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드와 접촉시킨 다음, FACS로 분석한다. CTV 염색의 상실은 증식을 표시한다. 일부 실시양태에서, $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포 증식의 증가는 예컨대, 상이한 건강한 인간 기증자로부터 단리된 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포의 증식을 측정함으로써, 일련의 실험으로부터 또는 풀링된 T 세포로부터 평균으로서 측정된다. 일부 실시양태에서, $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포 증식의 증가는 적어도 5명 또는 적어도

10명의 상이한 건강한 기증자로부터의 T 세포를 사용함으로써 수행된 실험으로부터, 또는 적어도 5명 또는 적어도 10명의 상이한 건강한 기증자로부터의 T 세포 풀로부터 평균으로서 측정된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 심지어 Treg 세포의 존재 하에도 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포의 증식을 증가시킨다.

[0363] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 시험관내 및/또는 생체내에서 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 CD71 발현을 증가시킨다. CD71 발현은 T 세포 활성화를 표시한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 시험관내에서 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 CD71 발현을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 이 폴리펩티드의 부재 하에서의 CD71 발현에 비해 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 CD71 발현을 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배 또는 적어도 5배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 폴리펩티드는 이 폴리펩티드의 부재 하에 관찰된 CD71 발현에 비해 활성화된 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 CD71 발현을 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배 또는 적어도 5배 증가시키고 휴면 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 CD71 발현을 실질적으로 증가시키지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 폴리펩티드는 Treg 세포의 존재 하에 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 CD71 발현을 증가시킨다.

[0364] $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 CD71 발현의 증가는 당분야의 임의의 방법, 예를 들어, 본원의 실시예에서 제공된 방법에 의해 측정될 수 있다. 비제한적인 예시적인 어세이는 다음과 같다. $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포를 한 명 이상의 건강한 인간 기증자로부터 단리하고 항-CD3 항체로 자극하고 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드와 접촉시킨 다음, CD71 발현에 대해 FACS로 분석할 수 있다. 일부 실시양태에서, $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 CD71 발현의 증가는 예를 들어, 상이한 건강한 인간 기증자로부터 단리된 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 CD71 발현을 측정함으로써, 일련의 실험으로부터 또는 풀링된 T 세포로부터 평균으로서 측정된다. 일부 실시양태에서, $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 CD71 발현의 증가는 적어도 5명 또는 적어도 10명의 상이한 건강한 기증자로부터의 T 세포를 사용함으로써 수행된 실험으로부터, 또는 적어도 5명 또는 적어도 10명의 상이한 건강한 기증자로부터의 T 세포의 풀로부터 평균으로서 측정된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 심지어 Treg 세포의 존재 하에도 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 CD71 발현을 증가시킨다.

[0365] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 시험관내 및/또는 생체내에서 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 pSTAT5 발현을 증가시킨다. pSTAT5 발현은 T 세포 활성화를 표시한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 시험관내에서 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 pSTAT5 발현을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 이 폴리펩티드의 부재 하에서의 pSTAT5 발현에 비해 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 pSTAT5 발현을 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배 또는 적어도 5배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 폴리펩티드는 Treg 세포의 존재 하에 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 pSTAT5 발현을 증가시킨다. $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 pSTAT5 발현의 증가는 당분야의 임의의 방법, 예를 들어, 본원의 실시예에서 제공된 방법에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 심지어 Treg 세포의 존재 하에도 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에서의 pSTAT5 발현을 증가시킨다.

[0366] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 시험관내 및/또는 생체내에서 NK 세포에서의 pSTAT5 발현을 증가시킨다. pSTAT5 발현은 NK 세포 활성화를 표시한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 시험관내에서 NK 세포에서의 pSTAT5 발현을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 이 폴리펩티드의 부재 하에서의 pSTAT5 발현에 비해 NK 세포에서의 pSTAT5 발현을 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배 또는 적어도 5배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 폴리펩티드는 Treg 세포의 존재 하에 NK 세포에서의 pSTAT5 발현을 증가시킨다. NK 세포에서의 pSTAT5 발현의 증가는 당분야의 임의의 방법, 예를 들어, 본원의 실시예에서 제공된 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0367] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 조절 T 세포(Treg)의 억제 활성을 감소시키거나 약화시킨다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에 대한 Treg 억제 활성을 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30% 또는 적어도 50% 감소시킨다. 통상적인 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에 대한 Treg 억제 활성의 감소는 당분야의 임의의 방법, 예를 들어, 본원의 실시예에서 제공된 방법에 의해 측정될 수 있다. 비제한적인 예시적인 어세이는 다음과 같다. Treg 및 $CD4^+$ T 세포를 건강한 인간 기증자 PBMC로부터 단리한 후 형광 증식 세포 염료로 차등적으로 표지부착시킨다. $CD4^+$ T 세포를 항-CD3 항체로 자극하는 반면, Treg 세포를 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드의 존재 하에 인큐베이션한다. 2개의 T 세포 집단을 3일 동안 공-배양하고 $CD4^+$ T 세포의 증식 및 활성화를 유세포분석으로 모니터링한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 예를 들어, Treg 세포가 존재하되 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드가 부재할 때의 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포 활성화 및 증식에 비해 Treg 세포의 존재 하에서의 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포 활성화 및 증식을 증가시킨다.

[0368] 폴리펩티드 발현 및 생성

[0369] 변형된 IL-2 함유 결합 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 분자가 제공된다. 따라서, 다양한 실시양태에서, 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 분자가 제공된다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 변형된 IL-2 및 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 코딩한다. 다양한 실시양태에서, 핵산 분자는 변형된 IL-2 및 Fc 영역, 및 임의로 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 코딩한다. 일부 실시양태에서, Fc 영역은 이종이량체화를 위해 설계된 돌연변이, 예컨대, "놉" 또는 "홀" 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2, 적어도 하나의 항원 결합 도메인 및 Fc 영역을 포함하는 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 분자가 제공되고, 이때 Fc 영역은 적어도 하나의 항원 결합 도메인의 C-말단에 융합되고, 변형된 IL-2는 Fc 영역의 C-말단에 융합된다. 상기 실시양태들 중 임의의 실시양태에서, 핵산 분자는 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드의 분비를 유도하는 리더 서열도 코딩할 수 있으며, 이 리더 서열은 전형적으로 분비된 폴리펩티드에 존재하지 않도록 절단된다. 리더 서열은 천연 중쇄(또는 VHH) 리더 서열일 수 있거나 또 다른 이종 리더 서열일 수 있다.

[0370] 당분야에서 보편적인 재조합 DNA 기법을 이용하여 핵산 분자를 구축할 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 선택된 숙주 세포에서의 발현에 적합한 발현 벡터이다.

[0371] 본원에 기재된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터가 제공된다. 이러한 벡터는 DNA 벡터, 파지 벡터, 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터 등을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 원하는 세포 유형, 예컨대, 293F, CHO, CHO 유래 세포 또는 NSO 세포에서의 폴리펩티드의 발현을 위해 최적화된 벡터가 선택된다. 예시적인 이러한 벡터는 예를 들어, 문헌[Running Deer *et al.*, *Biotechnol. Prog.* 20:880-889 (2004)]에 기재되어 있다.

[0372] 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 원핵 세포, 예컨대, 세균 세포; 또는 진핵 세포, 예컨대, 진균 세포(예컨대, 효모), 식물 세포, 곤충 세포 및 포유동물 세포에서 발현될 수 있다. 이러한 발현은 예를 들어, 당분야에 알려진 절차에 따라 수행될 수 있다. 폴리펩티드를 발현하는 데 사용될 수 있는 예시적인 진핵 세포는 COS 7 세포를 포함하는 COS 세포; 293F 세포를 포함하는 293 세포; CHO-S, DG44. Lec13 CHO 세포 및 FUT8 CHO 세포를 포함하는 CHO 세포; PER.C6® 세포(Crucell); 및 NSO 세포를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 효모에서 발현될 수 있다. 예를 들어, 미국 공개 제US 2006/0270045 A1호를 참조한다. 일부 실시양태에서, 특정 진핵 숙주 세포는 폴리펩티드에 대해 원하는 번역후 변형을 만드는 그의 능력을 기준으로 선택된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, CHO 세포는 293F 세포에서 생성된 동일한 폴리펩티드보다 더 높은 수준의 시알릴화를 가진 폴리펩티드를 생성한다.

[0373] 하나 이상의 핵산(예컨대, 벡터)을 원하는 숙주 세포 내로 도입하는 것은 인산칼슘 형질감염, DEAE-덱스트란 매개 형질감염, 양이온성 지질 매개 형질감염, 전기천공, 형질도입, 감염 등을 포함하나 이들로 제한되지 않는 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 비제한적인 예시적인 방법은 예를 들어, 문헌[Sambrook *et al.*, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001)]에 기재되어 있다. 핵산은 임의의 적합한 방법에 따라 원하는 숙주 세포 내로 일시적으로 또는 안정적으로 형질감염될 수 있다.

[0374] 본원에 기재된 핵산들 또는 벡터들 중 임의의 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포도 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 발현하는 숙주 세포가 제공된다. 숙주 세포에서 발현된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 임의의 적합한 방법에 의해 정제될 수 있다. 이러한 방법은 친화성 매트릭스 또는 소수성 상호작용 크로마토그래피의 이용을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 적합한 친화성 리간드는 ROR1 ECD, 및 Fc 영역에 결합하는 작용제를 포함한다. 예를 들어, 단백질 A, 단백질 G, 단백질 A/G 또는 항체 친화성 컬럼을 사용하여 Fc 영역을 결합시키고 Fc 영역을 포함하는 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 정제할 수 있다. 예를 들어, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 예컨대, 부틸 또는 페닐 컬럼도 항체와 같은 일부 폴리펩티드를 정제하는 데 적합할 수 있다. 이온 교환 크로마토그래피(예를 들어, 음이온 교환 크로마토그래피 및/또는 양이온 교환 크로마토그래피)도 항체와 같은 일부 폴리펩티드를 정제하는 데 적합할 수 있다. 혼합 모드 크로마토그래피(예를 들어, 역상/음이온 교환, 역상/양이온 교환, 친수성 상호작용/음이온 교환, 친수성 상호작용/양이온 교환 등)도 항체와 같은 일부 폴리펩티드를 정제하는 데 적합할 수 있다. 많은 폴리펩티드 정제 방법들이 당분야에 알려져 있다.

[0375] 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 무세포 시스템에서 생성된다. 비제한적인 예시적인 무세포 시스템은 예를 들어, 문헌[Sitaraman *et al.*, *Methods Mol. Biol.* 498: 229-44 (2009); Spirin, *Trends Biotechnol.* 22: 538-45 (2004); Endo *et al.*, *Biotechnol. Adv.* 21: 695-713 (2003)]에 기재되어 있다.

[0376] 일부 실시양태에서, 앞서 기재된 방법에 의해 제조된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 숙주 세포에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 무세포 시스템에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 정제된다. 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 포함하는 세포 배양 배지가 제공된다.

[0377] 일부 실시양태에서, 전술된 방법에 의해 제조된 항체를 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 숙주 세포에서 제조된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 무세포 시스템에서 제조된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정제된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 포함한다.

[0378] 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 사용하여 질환을 치료하는 예시적인 방법

[0379] 일부 실시양태에서, 개체에서 질환을 치료하는 방법으로서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 이러한 질환은 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포의 증식 및 활성화의 증가로부터 이익을 얻을 임의의 질환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 유효량으로 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 치료 방법은 인간 또는 동물에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 인간을 치료하는 방법이 제공된다. 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드로 치료할 수 있는 비제한적인 예시적인 암은 기저 세포 암종, 담도암; 방광암; 골암; 뇌 및 중추신경계 암; 유방암; 복막암; 자궁경부암; 융모막암종; 결장 및 직장암; 결합조직암; 소화기계의 암; 자궁내막암; 식도암; 안암; 두경부암; 위암; 위장암; 교모세포종; 간 암종; 간종; 상피내 신생물; 신장암 또는 신암; 후두암; 간암; 폐암; 소세포 폐암; 비-소세포 폐암; 폐의 선암종; 폐의 편평 암종; 흑색종; 골수종; 신경모세포종; 구강암; 난소암; 췌장암; 전립선암; 망막모세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡기계의 암; 타액선 암종; 육종; 피부암; 편평 세포암; 위암; 고환암; 갑상선암; 자궁암 또는 자궁내막암; 비뇨기계의 암; 및 외음부암; 림프종; 호지킨 림프종; 비-호지킨 림프종; B 세포 림프종; 저등급/여포성 비-호지킨 림프종(NHL); 작은 림프구성(SL) NHL; 중등급/여포성 NHL; 중등급 미만성 NHL; 고등급 면역모세포성 NHL; 고등급 림프모세포성 NHL; 고등급 작은 비-절단 세포 NHL; 벌키 질환 NHL; 맨틀 세포 림프종; AIDS 관련 림프종; 발덴스트롬 마크로글로불린혈증; 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 림프모세포성 백혈병(ALL); 털세포 백혈병; 및 만성 골수모세포성 백혈병을 포함한다.

[0380] 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 필요에 따라 대상체에게 투여될 수 있다. 투여 빈도는 치료되는 병태, 치료되는 대상체의 연령, 치료되는 병태의 중증도, 치료되는 대상체의 건강의 일반적인 상태 등의 고려사항을 기반으로, 당분야에서 숙련된 자, 예컨대, 주치의에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효 용량의 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 대상체에게 1회 이상 투여한다. 일부 실시양태에서, 유효 용량의 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 대상체에게 매일, 주 2회, 매주, 2주마다, 월 1회 등으로 투여한다. 유효 용량의 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 대상체에게 적어도 1회 투여한다. 일부 실시양태에서, 유효 용량의 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 적어도 1개월, 적어도 6개월 또는 적어도 1년의 과정에 걸쳐 다회를 포함하는 다회 투여할 수 있다.

[0381] 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 포함하는 약학 조성물을 암의 치료(예방을 포함함) 및/또는 T 세포 증식의 증가에 효과적인 양으로 투여한다. 치료 유효량은 전형적으로 치료되는 대상체의 체중, 그 또는 그녀의 신체 또는 건강 상태, 치료될 병태의 광범위성, 또는 치료되는 대상체의 연령에 의해 좌우된다. 일반적으로, 폴리펩티드는 용량당 약 0.05 mg/kg 체중 내지 약 100 mg/kg 체중의 범위 내의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 용량당 약 10 μg/kg 체중 내지 약 100 mg/kg 체중의 범위 내의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 용량당 약 50 μg/kg 체중 내지 약 5 mg/kg 체중의 범위 내의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 용량당 약 100 μg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중의 범위 내의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 용량당 약 100 μg/kg 체중 내지 약 20 mg/kg 체중의 범위 내의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 용량당 약 0.5 mg/kg 체중 내지 약 20 mg/kg 체중의 범위 내의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 용량당 약 0.5 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중의 범위 내의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 용량당 약 0.05 mg/kg 체중 내지 약 20 mg/kg 체중의 범위 내의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 용량당 약 0.05 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중의 범위 내의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 약 5 mg/kg 체중 이하, 예를 들어, 4 mg/kg 미만, 3 mg/kg 미만, 2 mg/kg 미만 또는 1 mg/kg 미만의 항체의 양으로 투여될 수 있다.

[0382] 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 정맥내, 동맥내, 비경구, 복강내 또는 피하를 포함하나 이들로 제한되지 않는 다양한 경로에 의해 생체내로 투여될 수 있다. 적절한 제제 및 투여 경로는 의도된 적용에 따라 선택될 수 있다.

[0383] 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 사용하는 치료적 처치는 T 세포 증식 및/또는 활성화를 증가시킴으로써 달성된다. 일부 실시양태에서, T 세포 증식 및/또는 활성화의 증가는 암의 성장을 억제한다.

[0384] 약학 조성물

[0385] 일부 실시양태에서, 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 포함하는 조성물은 매우 다양한 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제제로 제공된다(예를 들어, 문헌[Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003); Ansel *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)] 참조). 비히클, 보조제 및 희석제를 포함하는 다양한 약학적으로 허용되는 담체가 사용될 수 있다. 더욱이, pH 조절제 및 완충제, 등장성 조절제, 안정화제, 습윤제 등과 같은 다양한 약학적으로 허용되는 보조 물질도 사용될 수 있다. 비제한적인 예시적인 담체는 식염수, 완충 식염수, 덱스트로스, 물, 글리세롤, 에탄올 및 이들의 조합을 포함한다.

[0386] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 적어도 10 mg/㎖, 20 mg/㎖, 30 mg/㎖, 40 mg/㎖, 50 mg/㎖, 60 mg/㎖, 70 mg/㎖, 80 mg/㎖, 90 mg/㎖, 100 mg/㎖, 125 mg/㎖, 150 mg/㎖, 175 mg/㎖, 200 mg/㎖, 225 mg/㎖ 또는 250 mg/㎖의 농도로 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 포함한다.

[0387] 조합 요법

[0388] 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 단독으로, 또는 다른 치료 방식, 예컨대, 다른 항암제와 조합되어 투여될 수 있다. 이 폴리펩티드는 다른 치료 방식 전에, 다른 치료 방식과 실질적으로 동시에, 또는 다른 치료 방식 후에(즉, 동시에 또는 순차적으로) 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 치료 방법은 방사선 요법, 화학요법, 백신접종, 표적화 종양 요법, CAR-T 요법, 종양용해성 바이러스 요법, 암 면역요법, 사이토카인 요법, 외과적 절제, 염색질 변형, 절제, 동결요법, 종양 표적에 대한 안티센스 작용제, 종양 표적에 대한 siRNA 작용제, 종양 표적에 대한 마이크로RNA 작용제 또는 항암/항종양 작용제, 또는 생물제제, 예컨대, 항체, 사이토카인 또는 수용체 세포외 도메인-Fc 융합체를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0389] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 제2 치료제, 예를 들어, PD-1 항체와 동시에 제공된다. PD-1 항체의 예는 니볼루맙(BMS); 펨브롤리주맙(Merck); AMP-514(Amplimmune); TSR-042(Tesaro/AnaptysBio, ANB-011); STI-A1110(Sorrento Therapeutics); 및 프로그래밍된 사멸-1(PD-1)에 대해 유도된 다른 작용제를 포함한다.

[0390] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 제2 치료제, 예를 들어, PD-L1 요법과 동시에 제공된다. PD-L1 요법의 예는 피딜리주맙(CureTech, CT-011); 더발루맙(Medimmune/AstraZeneca); 아테졸

리주맙(Genentech/Roche); 아벨루맙(Pfizer); AMP-224(Amplimmune); BMS-936559(Bristol-Myers Squibb); STI-A1010(Sorrento Therapeutics); 및 프로그래밍된 사멸-1 리간드(PD-L1)에 대해 유도된 다른 작용제를 포함한다.

[0391] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드는 CAR-T(키메라 항원 수용체 T 세포) 요법, 종양용해성 바이러스 요법, 사이토카인 요법, 및/또는 다른 체크포인트 분자, 예컨대, VISTA, gpNMB, B7H3, B7H4, HHLA2, CD73, CTLA4, TIGIT 등을 표적화하는 작용제와 동시에 제공된다.

[0392] 비제한적인 예시적인 진단 및 치료 방법

[0393] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 대상체 및/또는 대상체(예를 들어, 암 환자)로부터의 표본을 평가하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 평가는 진단, 예후 및/또는 치료에 대한 반응 중 하나 이상이다.

[0394] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 단백질의 존재, 부재 또는 수준을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 핵산의 존재, 부재 또는 발현 수준을 평가하는 단계를 포함한다. 본원에 기재된 조성물은 이러한 측정을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 종양의 표본 또는 종양으로부터 배양된 세포를 본원에 기재된 치료제와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0395] 일부 실시양태에서, 평가는 치료(본원에 기재된 폴리펩티드를 사용한 치료를 포함함)를 지시할 수 있다. 일부 실시양태에서, 평가는 절제 후 보조제 요법의 사용 또는 보류를 지시할 수 있다. 보조제 케어로서도 지칭되는 보조제 요법은 일차, 주 또는 초기 치료 이외에 제공되는 치료이다. 비제한적인 예로서, 보조제 요법은 모든 검출 가능한 질환이 제거되었지만 잠재적인 질환으로 인한 재발의 통계적 위험이 남아 있는 경우 수술 후에 일반적으로 제공되는 추가 치료일 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 암 치료에서 보조제 요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 항체는 암 치료에서 유일한 보조제 요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 암 치료에서 보조제 요법으로서 보류된다. 예를 들어, 환자가 본원에 기재된 항체에 반응할 것 같지 않거나 최소한의 반응을 가질 경우, 삶의 질을 위해 그리고 비효과적인 화학요법으로부터의 불필요한 독성을 피하기 위해 치료를 투여하지 않을 수 있다. 이러한 경우, 완화 케어가 이용될 수 있다.

[0396] 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 절제 전에 신보조제 요법으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 신보조제 요법은 임의의 수술 전에 종양을 축소시키고/시키거나 격하시키는 요법을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 신보조제 요법은 수술 전에 암 환자에게 투여되는 화학요법을 의미한다. 일부 실시양태에서, 신보조제 요법은 폴리펩티드가 수술 전에 암 환자에게 투여됨을 의미한다. 신보조제 화학요법이 일반적으로 고려되는 암의 유형은 예를 들어, 유방암, 결장직장암, 난소암, 자궁경부암, 방광암 및 폐암을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 암 치료에서 신보조제 요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 사용은 절제 전에 이루어진다.

[0397] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에서 고려되는 종양 미세환경은 종양 혈관구조; 종양 침윤 림프구; 섬유모세포 망상 세포; 내피 전구체 세포(EPC); 암 관련 섬유모세포; 혈관주위세포; 다른 기질 세포; 세포외 매트릭스(ECM)의 성분; 수지상 세포; 항원 제시 세포; T 세포; 조절 T 세포; 대식세포; 호중구; 및 종양 근처에 위치하는 다른 면역 세포 중 하나 이상이다.

[0398] 키트

[0399] 본원에 기재된 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드들 중 임의의 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드, 및 적합한 포장을 포함하는 제품 및 키트도 제공된다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 (i) 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드, 및 (ii) 변형된 IL-2 함유 폴리펩티드를 개체에게 투여하기 위해 키트를 사용하는 것에 대한 설명서를 가진 키트를 포함한다.

[0400] 본원에 기재된 조성물에 적합한 포장은 당분야에 알려져 있고, 예를 들어, 바이알(예를 들어, 밀봉된 바이알), 용기, 앰플, 병, 그릇, 유연성 포장(예를 들어, 밀봉된 마일라(Mylar) 또는 플라스틱 백) 등을 포함한다. 이들 제품은 추가로 멸균될 수 있고/있거나 밀봉될 수 있다. 본원에 기재된 조성물을 포함하는 유닛 제형도 제공된다. 이 유닛 제형은 단회 또는 다회 유닛 용량으로 적합한 포장 내에 보관될 수 있고 추가로 멸균되고 밀봉될 수도 있다. 본 발명의 키트에 제공된 설명서는 전형적으로 표지 또는 팩키지 삽입물(예를 들어, 키트에 포함된 종이 시트)에 작성된 설명서이지만, 기계 판독 가능한 설명서(예를 들어, 자기 또는 광학 저장 디스크에 담지된 설명서)도 허용될 수 있다. 항체의 사용에 관한 설명서는 일반적으로 의도된 치료 또는 산업적 용도를 위한 용량, 투약 일정 및 투여 경로에 대한 정보를 포함한다. 키트는 적합한 개체 또는 치료의 선택에 대한 설명을 추가로 포함할 수 있다.

[0401] 용기는 유닛 용량, 벌크 팩키지(예를 들어, 다회 용량 팩키지) 또는 하위유닛 용량일 수 있다. 예를 들어, 연장된 기간, 예컨대, 약 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월 또는 9개월 이상 동안 개체에게 효과적인 치료를 제공하기에 충분한 용량의 본원에 개시된 분자를 함유하는 키트도 제공될 수 있다. 키트는 또한 다회 유닛 용량의 분자 및 사용에 대한 설명서를 포함할 수 있고 약국, 예를 들어, 병원 약국 및 조제 약국에서 보관하고 사용하기에 충분한 양으로 포장될 수 있다. 일부 실시양태에서, 키트는 일반적으로 폴리펩티드의 안정한 수성 현탁액을 형성하도록 재구성될 수 있거나, 재현탁될 수 있거나 재수화될 수 있는 건조된(예를 들어, 동결건조된) 조성물을 포함한다.

[0402] 실시예

[0403] 이하에 논의된 실시예는 순전히 본 발명을 예시하기 위한 것이며 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 실시예는 하기 실험이 수행된 모든 또는 유일한 실험임을 나타내기 위한 것이 아니다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)에 대한 정확도를 보장하기 위해 노력했지만, 일부 실험 오류 및 편차를 고려해야 한다. 달리 표시되지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압이거나 대기압에 가깝다.

[0404] **실시예 1: IL-2의 P65R 돌연변이는 본질적으로 CD25 결합을 제거한다.**

[0405] 입체 폐색(P65R 및 P65E)을 통해 CD25 계면을 파괴하도록 IL-2 돌연변이체를 설계하였고, IL-2 수용체의 하나 이상의 성분(CD25, CD122 및/또는 CD132)으로 일시적으로 형질감염시킨 293F 세포와의 결합에 대해 시험하였다. 돌연변이체를 CD25에 대해 감소된 친화성을 갖는 것으로 보고된 돌연변이체인 IL-2-F42K와 비교하였다. "놉" Fc의 N-말단에 융합되고 "홀" Fc(서열번호 44)와 복합체를 형성한 야생형 인간 IL-2(서열번호 32), IL-2-F42K(서열번호 33), IL-2-P65R(서열번호 35) 또는 IL-2-P65E(서열번호 34)를 포함하는 증가하는 농도의 융합 단백질을 형질감염된 293F 세포에 첨가하고 4℃에서 45분 동안 인큐베이션하였다.

[0406] 결합을 실질적으로 다음과 같이 유세포분석으로 분석하였다. 세포를 200 ㎕의 FACS 완충제(PBS, 2% FBS, 0.05% 아지드화나트륨)로 1회 세척하고 세포 펠렛을 100 ㎕의 표면 마커 염색 용액(FACS 완충제에 1:300으로 희석된 A647-접합된 항-인간 Fcg 이차 항체를 함유함)에 재현탁하였다. 세포를 4℃에서 45분 동안 인큐베이션한 후 최종 세척하고 유세포분석기에서 분석하였다. 세포 잔해를 FSC/SSC 크기 배제로 배제하였고 양성 요오드화프로피듐 신호를 기준으로 사멸 세포를 배제하였다. FSC-A/FSC-H 이중선 및 응집체 배제를 이용하여 단일 세포를 선택하였다. 일시적으로 형질감염된 세포도 세포질 EGFP를 발현하였고, FL1 양성을 띠는 세포를 분석하였다. 항-인간 이차 항체의 증가하는 MFI 수준은 IL-2 결합을 표시하였다. 플로우조(FlowJo) 소프트웨어를 세포 집단의 분석에 이용하였다. 그 다음, 각각의 마커에 대한 원시 평균 형광 강도("MFI")를 내보내고 엑셀(Excel) 및 그래프패드 프리즘(GraphPad PRISM)을 이용하여 분석하였다. 값을 그래프로 작성하였고, 비선형 회귀 1개 부위 -- 총 곡선 피트를 이용하여 적정 곡선을 피팅하여 용량-반응 관계를 평가하였다.

[0407] 도 2a 내지 2c에 도시된 바와 같이, IL-2-P65E 변이체를 포함하는 융합 단백질은 야생형 IL-2를 포함하는 융합 단백질에 비해 IL-2R에 대해 약간 감소된 친화성을 나타내었다. IL-2 F42K를 포함하는 융합 단백질은 IL-2-P65E를 포함하는 융합 단백질보다 더 낮은 친화성을 나타낸 반면, IL-2-P65R을 포함하는 융합 단백질은 이종삼량체성 IL-2R에 대해 가장 낮은 친화성을 나타내었다(도 2a). 더욱이, IL-2-P65R을 포함하는 융합 단백질은 CD25/CD132와의 검출 가능한 결합을 나타내지 않았고 CD25/CD122에만 약하게 결합한 반면(도 2c), IL-2-F42K를 포함하는 융합 단백질은 CD25/CD132에 대한 약간의 친화성을 유지하였고(도 2b) IL-2-P65R을 포함하는 융합 단백질보다 더 큰 친화성으로 CD25/CD122에 결합하였다(도 2b 및 2c). 따라서, P65R에서 돌연변이된 IL-2는 CD25 함유 IL-2 수용체와의 결합을 상당히 감소시켰다.

[0408] **실시예 2: CD122에 대한 친화성을 감소시키는 IL-2 변형**

[0409] 실시예 1에서 언급된 바와 같이, 입체 폐색을 통해 CD25 계면을 파괴하도록 P65R IL-2 돌연변이를 설계하였다. 또한, 특정 접촉 잔기 상호작용(예를 들어, D84S, E95Q, M23A, H16A 및 E15S)의 제거를 통해 CD122 계면에 대한 친화성을 감소시키도록 IL-2 돌연변이를 설계하였다. 1가 IL-2와 IL-2R의 결합을 위해 단일 또는 이중 돌연변이체를 이종이량체성 Fc("홀" Fc 서열번호 44를 포함하는 이황화 안정화된 놉 인투 홀)의 "놉" 절반의 N-말단에 융합시켰다. 293F 세포를 CD25 및 CD122로 일시적으로 형질감염시킴으로써 상대적 결합 친화성을 평가하였다(CD132를 사용한 공-형질감염은 유사한 결과를 보였지만, 추가 결합 결합력은 관찰된 친화성의 차이를 감소시켰다). 결합된 IL-2-Fc 융합 단백질을 형광 항-인간 이차 항체로 검출하고 실질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 유세포분석으로 분석하였다.

[0410] 도 3a 및 3b에 나타낸 바와 같이, IL-2-F42K-E15S(서열번호 85)를 제외한, CD122 계면에서의 돌연변이와 함께 F42K를 포함하는 이중 IL-2 돌연변이체(서열번호 36 내지 39)를 포함하는 모든 융합 단백질은 단일 돌연변이체 IL-2-F42K(서열번호 33)를 포함하는 융합 단백질에 비해 CD25/CD122에 대해 감소된 결합 친화성을 보였다.

[0411] **실시예 3: IL-2-RAS(P65R, H16A 및 D84S)는 삼량체 및 이량체 형태의 IL-2R에 있는 CD122에 대해 감소된 친화성을 가진다.**

[0412] 실시예 2에 기재된 CD122 친화성을 감소시키는 돌연변이를 P65R 돌연변이와 조합하여 IL-2 이중 및 삼중 돌연변이체를 구축하였다. IL-2 돌연변이체를 이종이량체성 Fc의 "놉" 절반의 N-말단에 융합시키고 1가 IL-2와 IL-2 수용체(IL-2R)의 결합을 위해 서열번호 44를 포함하는 "홀" Fc와 짝을 이루게 하였다. 생성된 융합 단백질의 상대적 결합 친화성을 실질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 IL-2R 서브유닛으로 일시적으로 형질감염시킨 293F 세포에서 평가하였다.

[0413] 야생형 IL-2(서열번호 32)를 포함하는 융합 단백질에 비해, IL-2-P65R-H16A(서열번호 41)를 포함하는 융합 단백질 및 IL-2-P65R-D84S(서열번호 42)를 포함하는 융합 단백질은 CD122/CD132(이종이량체성 IL-2R)(도 4a) 및 이종삼량체성 IL-2R(도 4b) 둘 다에 대해 감소된 친화성을 갖는 반면, 삼중 돌연변이체인 IL-2 P65R-H16A-D84S("IL-2-RAS", 서열번호 43)를 포함하는 융합 단백질의 친화성은 훨씬 더 약화되었다(도 4a 및 4b). 최대 결합 및 EC_{50} 둘 다에서 이 IL-2 돌연변이체들에 대해 관찰된 결합의 변동은 이 돌연변이들이 결합 속도(EC_{50}의 우측 변동) 및 해리 속도(감소된 최대 결합)를 감소시켰음을 암시한다.

[0414] **실시예 4. IL-2-RAS는 휴면 T 세포 및 사전활성화된 T 세포에 대해 감소된 친화성을 가진다.**

[0415] T 세포를 단리하기 위해, 실온에서 20분 동안 비-T 세포 집단을 CD14, CD16, CD19, CD20, CD36, CD56, CD123, TCRɣ/δ(BioLegend)에 대한 바이오티닐화된 항-계통 마커 항체로 표지부착하였다. 이어서, 자성 스트렙타비딘 입자와 함께 실온에서 20분 동안 인큐베이션하여 비-T 세포 집단을 고갈시켰다(500 ㎕ 비드 슬러리 + 100x10^6당 500 ㎕ 세포 현탁액, 자석에서 2x8분 인큐베이션). 결합되지 않은 세포 상청액은 단리된 T 세포를 함유하였다.

[0416] 단리된 T 세포의 일부(3 ㎖ 중의 5.5 x 10^6)를 1 ㎍/㎖ 항-CD3 OKT3 항체(BD Biosciences)로 사전코팅된 6웰 플레이트에서 2일 동안 인큐베이션하여 활성화시킨 후, PBS/2% FBS로 세척하고, 1일 동안 RPMI + 10% FBS에서 2x10^6/㎖로 휴면시켰다. 휴면 또는 사전활성화된 T 세포를 결합 어세이에 직접 사용하였다. 비표적화 VHH-Fc 이소타입 대조군, 및 이종이량체성 Fc에 연결된 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 IL-2-RAS 또는 야생형 IL-2를 포함하는 융합 단백질과 휴면 또는 사전활성화된 T 세포의 결합을, 하기 이차 항체가 사용되었다는 점을 제외하고 실질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 유세포분석으로 측정하였다: AF647 항-인간 Fc(1:1000), PI(1:2000), BV785-CD4(1:300), APC/Fire-CD8(1:500) 및 PE/Cy7-CD25(1:100).

[0417] 비표적화 IL-2-RAS 융합 단백질(서열번호 46을 포함함)은 비표적화 VHH 도메인 및 야생형 IL-2를 포함하는 융합 단백질(서열번호 45를 포함함)에 비해 휴면 T 세포(도 5a) 및 사전활성화된 T 세포(도 5b)에 감소된 친화성으로 결합하였다. IL-2를 포함하지 않는 이소타입 대조군은 도 5a 및 5b에 나타낸 바와 같이 휴면 또는 사전활성화된 T 세포에 결합하지 않았다.

[0418] **실시예 5: IL-2-RAS는 Treg에 대해 감소된 친화성을 가진다.**

[0419] 조절 T 세포("Treg")는 CD25의 높은 내인성 발현뿐만 아니라, CD122 및 CD132의 높은 내인성 발현도 갖고, 야생형 IL-2에 대한 높은 반응성을 가진다. 비표적화 VHH의 이종이량체성 Fc(이황화 안정화된 놉 인투 홀)의 "놉" 절반의 C-말단에 융합된 야생형 IL-2(서열번호 45를 포함함) 또는 IL-2-RAS 삼중 돌연변이체(서열번호 46을 포함함)를 포함하는 융합 단백질과 Treg의 결합을 측정하였다.

[0420] 제조업체의 설명서에 따라 EasySep 인간 $CD4^+CD127^{low}CD25^+$ 조절 T 세포 단리 키트(Stemcell)를 사용하여, 신선하고 건강한 기증자 PBMC로부터 Treg 및 CD4+ T 반응자 세포(Tresp)를 농후화하고 단리하였다. rhTGF-B1, 올-트랜스 레티노산, CD3/CD28 T 세포 활성화제 및 IL-2로 보충된 ImmunoCult-XF T 세포 증폭 배지에서 7일 동안 배양함으로써 미감작 CD4+ T 세포로부터 Treg를 생성하였다.

[0421] 2개의 세포 집단을 구별하기 위해, 농후화된 Treg 및 $CD4^+$ 반응자 T 세포를 37℃에서 10분 동안 각각 증식 염료 CellTrace Violet(CTV) 및 CFSE로 표지부착하였다. 세척 후, Treg 및 $CD4^+$ T 세포를 10% FBS 및 1X 항생제/항

진균제로 보충된 RPMI에 1.5x10^{6}개 세포/㎖로 재현탁하였다. Treg를 96웰 환저 플레이트에 75,000개 Treg/웰을 제공하는 50 ㎕ 부피로 시딩하였다. Treg를 실시예 1에 기재된 바와 같이 유세포분석으로 10 nM의 IL-2-RAS의 존재 하에 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다.

[0422] 도 6에 나타낸 바와 같이, 야생형 IL-2를 포함하는 융합 단백질과 대조적으로, IL-2-RAS를 포함하는 융합 단백질은 PBMC로부터 농후화된 Treg(도 6a), 유도된 Treg(도 6b) 또는 CD4+ 트레스폰더(Tresponder)(도 6c)와의 관찰 가능한 결합을 보이지 않았다.

[0423] **실시예 6: IL-2-RAS는 휴면 T 세포에 대해 감소된 활성을 가진다.**

[0424] 실질적으로 실시예 4에 기재된 바와 같이 T 세포를 자성 비드 분리로 단리하고, CellTrace Violet(CTV)으로 표지부착하고, 이종이량체성 Fc에 연결된 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 야생형 IL-2(서열번호 45를 포함함) 또는 IL-2-RAS(서열번호 46을 포함함)를 포함하는 융합 단백질로 처리하였다. CD4, CD8, CD71 및 CTV의 수준을 유세포분석으로 측정하였다. 증식하는 T 세포는 감소된 CTV 수준을 가진다.

[0425] 도 7a 및 도 7c에 나타낸 바와 같이, 휴면 CD4+ 및 CD8+ T 세포 증식을 유도하는 데 필요한 IL-2-RAS를 포함하는 융합 단백질의 농도는 동일한 증식 유도를 달성하는 데 필요한 야생형 IL-2를 포함하는 융합 단백질의 농도 또는 IL-2v-유사체를 포함하는 융합 단백질의 농도보다 100배 이상 더 컸다.

[0426] 도 7b 및 7d에 나타낸 바와 같이, CD8+ 및 CD4+ T 세포에서 T 세포 활성화의 마커인 CD71 발현을 유도하는 데 필요한 IL-2-RAS를 포함하는 융합 단백질의 농도는 동일한 활성화 유도를 달성하는 데 필요한 야생형 IL-2 또는 IL-2v-유사체를 포함하는 융합 단백질의 농도보다 적어도 100배 더 컸다.

[0427] T 세포 활성화는 활성화된 T 세포에서 증가하는 인산화된 STAT5 수준에 의해 측정될 수도 있다. T 세포를 자성 비드 분리로 단리하고 이종이량체성 Fc를 포함하는 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 야생형 IL-2(서열번호 45를 포함함)를 포함하는 융합 단백질 또는 이종이량체성 Fc를 포함하는 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 IL-2-RAS(서열번호 46을 포함함)를 포함하는 융합 단백질로 15분 동안 처리하였다. 세포를 BD Cytofix/Cytoperm™(BD Biosciences)으로 고정하고 90% 빙냉 메탄올에서 투과 가능하게 만들었고, 항-pSTAT5-PE 항체(1:70)를 사용한 유세포분석을 이용하여 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 인산화된 STAT5("pSTAT5") 수준을 측정하였다. 세포를 하기 항체들로 공-염색하였다: 항-CD3-FITC(1:200), CD56-BV421(1:100), CD4-BV785(1:200), CD8-APC-Fire(1:300).

[0428] 도 7e 및 도 7f에 나타낸 바와 같이, 비표적화 IL-2-RAS 융합 단백질은 시험된 최고 농도에서도 휴면 CD4+ 및 CD8+ T 세포에서 STAT5의 최소 인산화를 달성한 반면, 비표적화 IL-2-야생형 융합 단백질은 시험된 최고 농도보다 1000배 이상 낮은 농도에서 STAT5 인산화를 유도하였다.

[0429] **실시예 7: IL-2 돌연변이체는 Treg에 대해 감소된 활성을 가진다.**

[0430] EasySep™ 인간 CD4+CD127lowCD25+ 조절 T 세포 단리 키트(Stemcell)를 사용하여 PBMC로부터 Treg를 단리하였다. Treg를 CellTrace Violet으로 표지부착하고 100 ㎕의 RPMI/10% FBS에 웰당 0.15x10^{6}개 세포(96웰, U-바닥)로 플레이팅하였다. 세포를 100 nM에서 시작된 적정으로 1:4로 적정된 100 ㎕의 융합 단백질과 조합하였다. 세포를 7일 동안 인큐베이션하였다. 7일째 날, 하기 항체가 사용되었다는 점을 제외하고 실질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 유세포분석(Novocyte)으로 증식 및 활성화 마커 CD25를 측정하였다: BV785-CD4(1:300), APC/Fire-CD8(1:500), PE/Cy7-CD25(1:100), PI(1:2000).

[0431] 도 8a 및 8b에 도시된 바와 같이, 이종이량체성 Fc에 연결된 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 야생형 IL-2(서열번호 45를 포함함)를 포함하는 융합 단백질은 Treg 증식 및 활성화 마커 CD25의 발현을 유도하였으나, 야생형 IL-2 대신에 IL-2-RAS(서열번호 46을 포함함)를 포함하는 융합 단백질은 그렇지 않았다.

[0432] **실시예 8: PD-1을 발현하는 활성화된 T 세포는 PD-1 표적화 IL-2-RAS에 의해 자극된다.**

[0433] 펨브롤리주맙(항-PD-1 종래 항체), 및 펨브롤리주맙 유사체 및 중쇄의 C-말단에 연결된 IL-2-RAS를 포함하는 융합 단백질을 사용하여 PD-1 발현 T 세포에 결합하고 이 T 세포를 자극하는 능력을 시험하였다(도 1f 참조).

[0434] 건강한 기증자로부터의 농후화된 T 세포를 실질적으로 실시예 4에 기재된 바와 같이 활성화시켰다. 6웰 플레이트를 4℃에서 1 ㎍/㎖ OKT3 항체로 밤새 코팅하였다. 다음날, 플레이트를 2회 세척하여 결합되지 않은 OKT3 항체를 제거하였다. CTL 배지를 사용하여 농후화된 T 세포를 해동하고 완전한 RPMI에 5.5 x 10^{6}개 세포/㎖로 재현탁하고 코팅된 플레이트에 웰당 3 ㎖씩 시딩하였다. 2일 후, 활성화된 T 세포를 모으고 1회 세척한 후, OKT3 항

체가 없는 배지에 24시간 동안 플레이팅하여 휴면시켰다. 세포를 증식 염료 CellTrace™ Violet(CTV)으로 표지 부착하였다. T 세포를 계수한 다음, $2x10^6$개 세포/㎖로 재현탁하였다. 웰당 100 ㎕의 재현탁된 세포를 96웰 환저 플레이트에 시딩하였다. 펨브롤리주맙 또는 펨브롤리주맙 유사체-IL-2-RAS 융합체를 100 nM의 최종 농도에서 시작하여 1:5로 적정하여 첨가하였다. 3일째 날, T 세포를 실온에서 20분 동안 생존 마커 PI 및 하기 형광 표지 부착된 항체로 염색하였다: CD4-BV785, CD8-APC/Fire, CD25-PE/Cy7, CD71-FITC 및 CD69-APC. 증식 측정에 대해 실질적으로 실시예 7에 기재된 바와 같이, 그리고 결합에 대해 실질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 노보사이트(Novocyte) 유세포분석기에서 플레이트를 판독하고, 추가 분석을 위해 데이터를 엑셀로 내보냈다.

[0435] 도 9에 나타낸 바와 같이, 펨브롤리주맙 유사체-IL-2-RAS 융합 단백질은 CD8+ T 세포 증식(도 9a) 및 CD4+ T 세포 증식(도 9b)을 자극한 반면, 펨브롤리주맙 단독은 자극하지 않았다. 임의의 특정 이론에 구속받고자 하지는 않지만, 관찰된 증식의 2상 성질은 저농도에서의 활성이 PD-1 표적화 활성에 기인하고 고농도에서의 증가된 활성이 비표적화 활성에 기인함을 시사할 수 있다. 도 9c 및 9d에 나타낸 바와 같이, 10 nM 초과의 희석 범위의 상한에서 IL-2-RAS를 포함하는 융합 단백질의 경우 IL-2R에 결합하는 IL-2-RAS에 의해 매개되었을 수 있는 추가 결합이 관찰되었다는 점을 제외하고, 펨브롤리주맙 및 펨브롤리주맙 유사체-IL-2-RAS 둘 다가 유사한 친화성으로 활성화된 CD8+ 및 CD4+ T 세포에 결합하였다.

[0436] **실시예 9: 활성화된 T 세포에서의 PD-1의 사전차단은 PD-1 표적화 IL-2-RAS에 의한 신호전달을 방해한다.**

[0437] 실질적으로 실시예 4에 기재된 바와 같이, 자성 비드 분리로 건강한 기증자로부터 T 세포를 단리하고 농후화하고, OKT3 항체로 코팅된 플레이트에서 인큐베이션하여 이 세포를 활성화시켰다. 상기 세포를 CTV로 표지부착하였다. 사전활성화된 T 세포를, PD-1 결합 부위를 차단하기 위한 항-PD-1 항체인 펨브롤리주맙 또는 대조군인 비표적화 항체와 함께 인큐베이션하였다. 그 다음, 상기 세포를 펨브롤리주맙 유사체에 융합된 IL-2-RAS를 포함하는 융합 단백질, 또는 대조군으로서 비표적화 항체에 융합된 IL-2-RAS를 포함하는 융합 단백질과 함께 3일 동안 인큐베이션하였다. 실질적으로 실시예 7에 기재된 바와 같이, 유세포분석으로 CD4+ 및 CD8+ T 세포 증식을 측정함으로써 IL-2 신호전달의 정도를 평가하였다.

[0438] 도 10a 내지 10d에 나타낸 바와 같이, 야생형 IL-2는 CD8+ 및 CD4+ T 세포 둘 다의 강력한 증식을 유도한 반면, 펨브롤리주맙 또는 IL-2-RAS와 비표적화 항체를 포함하는 융합 단백질로 처리된 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포는 PD-1의 사전차단에 의해 영향을 받지 않은 낮은 수준의 증식을 나타내었다. 대조적으로, IL-2-RAS 및 펨브롤리주맙 유사체를 포함하는 융합 단백질로 처리된 CD4+ T 세포(도 10b 및 10d) 및 CD8+ T 세포(도 10a 및 10c)는 둘 다 항-PD-1 항체와의 사전인큐베이션에 의해 차단된(도 10c 및 10d) 상당한 PD-1 의존적 증식을 나타내었다(도 10a 및 10b). 따라서, IL-2-RAS 및 항-PD-1 항체를 포함하는 융합 단백질은 PD-1이 T 세포에서 발현되고 접근 가능할 때에만 T 세포를 활성화시켰다.

[0439] **실시예 10: PD-1 표적화 IL-2-RAS는 Treg 억제를 극복한다.**

[0440] 실시예 5에 기재된 바와 같이 CD4+ T 반응자 세포 및 Treg를 단리하였다. CD4+ 반응자 세포를 CTV로 표지부착하고, 단리된 Treg와 2:1의 비로 혼합하고 항-CD3 비드로 활성화시켰다(2개의 T 세포당 1개의 비드). 생성된 혼합물을, 도 1b에 나타낸 바와 같이 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 야생형 IL-2의 연속 희석액, 도 1b에 나타낸 바와 같이 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 IL-2-RAS를 포함하는 융합 단백질, 또는 항-PD-1 항체에 융합된 IL-2-RAS(펨브롤리주맙 유사체-IL-2-RAS)를 포함하는 융합 단백질로 7일 동안 처리하였다. 증식을 실질적으로 실시예 7에 기재된 바와 같이 유세포분석으로 측정하였다.

[0441] 도 11에 나타낸 바와 같이1, 트레스폰더 세포는 Treg에 의해 억제되었으나, 비표적화 야생형 IL-2, 및 IL-2-RAS와 항-PD-1 항체(펨브롤리주맙 유사체-IL-2-RAS)를 포함하는 융합 단백질은 Treg의 존재에도 불구하고 CD4+ T 반응자 세포 증식을 유도하였다. IL-2-RAS와 비표적화 항체를 포함하는 융합 단백질을 사용한 세포 처리는 유사한 정도로 증식을 구제하지 못하였다. 비표적화 IL-2-RAS만이 PD-1 표적화 IL-2-RAS 융합 단백질보다 훨씬 더 높은 농도에서 트레스폰더에 대한 Treg의 억제 효과에 대응할 수 있었다. 따라서, PD-1 표적화 IL-2-RAS는 Treg의 억제 효과를 극복하였고, 이 활성은 T 세포에서 발현된 PD-1의 결합에 의존하였다.

[0442] **실시예 11: PD-1 표적화 IL-2-RAS는 트랜스로 신호를 전달하지 않는다.**

[0443] 제조업체의 권장된 코팅 절차에 따라 4 x 10^8개의 비드당 200 ㎍의 PD-1 항원으로 비드를 코팅한다. 요약하건대, 비드를 완충제 1(0.1 M 인산나트륨 완충제, pH 7.4 내지 8.0)로 1회 세척한 후, PD-1 항원을 함유하는 완충제 1에서 실온에서 18시간 동안 튜브 회전기에서 인큐베이션한다. 이어서, 비드를 완충제 2(PBS, 0.1%

BSA, 2 mM EDTA pH 7.4)로 4회 세척한다. 완충제 3(0.2 M Tris, 0.1% BSA, pH 8.5)에서 37℃에서 4시간 동안 비드를 인큐베이션하여 유리 토실 기를 불활성화시킨다. 그 다음, 비드를 완충제 2로 1회 세척하고 400x10^{6}개 비드/㎖의 농도로 재현탁한다.

[0444] 코팅된 비드를, 항-PD-1 항체에 융합된 야생형 IL-2 또는 IL-2-RAS를 포함하는 융합 단백질과 함께 인큐베이션하고 세척한다. 그 후, 비드를 단리된 휴면 T 세포와 함께 인큐베이션한다. 유세포분석을 통해 pSTAT5 수준을 측정함으로써 IL-2 신호전달을 평가한다.

[0445] 비드에 결합된 야생형 IL-2를 포함하는 융합 단백질은 CD8+ T 세포 및 CD4+ T 세포를 강력하게 활성화시키는 반면, 비드에 결합된 IL-2-RAS를 포함하는 융합 단백질은 CD4+ 또는 CD8+ T 세포에 대해 시험된 최고 농도까지 활성을 갖지 않는다. 따라서, IL-2-RAS의 T 세포 표적화는 IL-2 신호전달에 필요하고, 표적화 IL-2-RAS의 신호전달은 트랜스로 일어나지 않는다.

[0446] **실시예 12: IL-2-RAS는 트랜스로 신호를 전달하지 않는다.**

[0447] 1000 nM에서 시작하여 1:4로 희석된 비표적화 야생형 IL-2 및 비표적화 IL-2-RAS의 연속 희석액을 어세이 플레이트에 코팅하고 밤새 인큐베이션하고 세척하였다. T 세포를 첨가하고 37℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 실질적으로 실시예 6에 기재된 바와 같이 인산화된 STAT5 수준을 검출함으로써 CD8+ 및 CD4+ T 세포의 활성화를 측정하였다.

[0448] 도 12a 및 12b에 나타낸 바와 같이, pSTAT5 유도에 의해 측정되었을 때 CD8+ 및 CD4+ T 세포는 트랜스로 야생형 IL-2에 의해 활성화되었으나; 비표적화 IL-2-RAS는 트랜스로 활성화시킬 수 없었다. 임의의 특정 이론에 구속받고자 하지는 않지만, IL-2 수용체에 대한 IL-2-RAS의 감소된 친화성은 다운스트림 신호전달을 유도하기 위한 IL-2R의 효율적인 결합 및 클러스터링을 방해하였을 수 있다. 따라서, 표적화 IL-2-RAS 융합 단백질만이 pSTAT5 신호전달을 유도한다.

[0449] **실시예 13: NKp46 표적화 IL-2-RAS는 NK 세포 증식을 특이적으로 유도한다.**

[0450] NK 세포, CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포에 대한, 도 1h에 나타낸 바와 같이 NKp46을 표적화하는 이종이량체성 scFv 항체의 C-말단에 융합된 IL-2-RAS를 포함하는 융합 단백질, 도 1b에 나타낸 바와 같이 이종이량체성 Fc에 연결된 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 야생형 IL-2 또는 IL-2-RAS를 포함하는 융합 단백질, 및 NKp46만을 표적화하는 이종이량체성 scFv 항체의 효과를 측정하였다.

[0451] 건강한 기증자로부터의 신선한 PBMC를 CellTrace™ Violet으로 표지부착하고 96웰 환저 플레이트에 200,000개 세포/웰로 플레이팅하였다. 융합 단백질 및 NKp46 scFv-Fc 대조군의 희석액을 플레이팅된 세포에 첨가하고 37℃에서 7일 동안 인큐베이션하였다. 7일째 날, 하기 항체들이 사용되었다는 점을 제외하고 실질적으로 실시예 7에 기재된 바와 같이 세포 증식을 측정하였다: 항-CD3-BV785(1:200), 항-CD56-APC(1:100), 항-CD4-PE(1:200), 항-CD8-APC-Fire(1:300) 및 PI(1:2000).

[0452] 또한, 건강한 기증자로부터의 신선한 PBMC를 동일한 융합 단백질 또는 NKp46 scFv-Fc 대조군으로 처리하고 37℃에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 실질적으로 실시예 6에 기재된 바와 같이 인산화된 STAT5 수준을 검출함으로써 CD8+ T 세포, CD4+ T 세포 및 NK 세포(CD3-, CD56+)에서의 pSTAT5 수준을 측정하였다.

[0453] 하기 항체들이 사용되었다는 점을 제외하고 실질적으로 실시예 1에 기재된 바와 같이 융합 단백질 및 NKp46 scFV-Fc 대조군과 건강한 기증자로부터의 신선한 PBMC의 결합을 측정하였다: 항-CD3-FITC(1:100), 항-CD56-BV421(1:100), 항-CD4-BV785(1:200), 항-CD8-APC-Fire(1:300), 항-인간 IgG-알렉사 플루오르(Alexa Fluor) 647(1:500) 및 PI(1:2000).

[0454] 도 13a 내지 13i에 나타낸 바와 같이, NKp46 표적화된 IL-2-RAS는 CD4+ 또는 CD8+ T 세포에 영향을 미치지 않으면서 NK 세포 증식 및 활성화를 강력하게 활성화시켰다. 대조적으로, 비표적화 야생형 IL-2는 시험된 모든 림프구(NK, CD4+ 및 CD8+ T 세포)의 증식 및 활성화를 유도하였다. NKp46 scFV-Fc(IL-2-RAS 없음)의 결합은 NK 증식 또는 pSTAT5 유도를 유도하지 않았다. 따라서, NKp46 표적화 IL-2-RAS는 NK 세포에서 IL-2의 시스 신호전달을 유도하였으나, 트랜스로 CD4+ 또는 CD8+ T 세포를 활성화시키지는 않았다.

[0455] **실시예 14: LAG3 표적화 IL-2-RAS는 사전활성화된 LAG3+ T 세포를 자극한다.**

[0456] CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포에 대한, 도 1g에 나타낸 바와 같이 항-LAG3 이종이량체성 종래 항체(MAb)의 C-말단에 융합되었거나, 도 1b에 나타낸 바와 같이 이종이량체성 Fc를 가진 항-LAG3 VHH에 융합되었거나, 도 1b에 나

타낸 바와 같이 비표적화 VHH에 융합된 IL-2-RAS를 포함하는 융합 단백질, 또는 도 1b에 나타낸 바와 같이 비표적화 이종이량체성 Fc의 C-말단에 융합된 야생형 IL-2, LAG3 표적화 Mab(대조군) 또는 LAG3 표적화 VHH-Fc(대조군)를 포함하는 융합 단백질의 효과를 어세이하였다.

[0457] 건강한 기증자로부터의 농후화된 T 세포를 1 ㎍/㎖ 코팅된 항-CD3(OKT3) 및 10 ㎍/㎖ 가용성 항-CD28로 48시간 동안 자극한 다음, 24시간 동안 휴면시켰다. 사전활성화된 세포를 CellTrace™ Violet으로 표지부착하고 200,000개 세포/웰로 시딩하였다. 융합 단백질 및 대조군 단백질의 희석액을 첨가하고 3일 동안 인큐베이션하였다. 추가 항체인 항-CD25-FITC(1:100) 및 항-CD71-PE/Cy7을 사용하였다는 점을 제외하고 실질적으로 실시예 7에 기재된 바와 같이 활성화 마커 CD25 및 CD71의 증식 및 발현을 측정하였다.

[0458] 자극된 CD8+ T 세포는 LAG3을 CD8+ T 세포의 45%까지 상향조절한 반면, CD4+ T 세포는 LAG3을 CD4+ T 세포의 22%까지 상향조절하였다. 대조적으로, 자극받지 않은 T 세포는 CD8+ 또는 CD4+ T 세포에서 LAG3 발현에 대해 0% 양성에 가깝다.

[0459] 도 14a 내지 14d에 나타낸 바와 같이, 항-LAG3 Mab-IL-2-RAS 및 항-LAG3 VHH-IL-2-RAS 둘 다가 CD8+ 및 CD4+ 증식(도 14a 및 14b), 및 CD25(도 14c 및 14d) 및 CD71(도 14e 및 14f) 발현 수준에 의해 표시된 활성화를 증가시켰다. 비표적화 야생형 IL-2는 CD8+ 및 CD4+ T 세포 증식 및 활성화의 강력한 유도제였고, 더 높은 친화성 및 포화도로 자극된 T 세포에 결합하였다.

[0460] **실시예 15: IL-2의 조합 돌연변이체는 비표적화 활성을 더 감소시킨다.**

[0461] HEK-Blue IL-2 리포터 세포(InvivoGen)를 사용하여 비표적화 IL-2 돌연변이체의 상대적 활성을 측정하였다. 리포터 세포를 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 IL-2 돌연변이체의 희석액으로 처리하고 20시간 동안 인큐베이션한 후, 비색 효소 기질인 QUANTI-Blue™(Invivogen)를 사용하여 리포터 세포에 의한 알칼리 포스파타제의 IL-2 유도 분비를 정량하였다.

[0462] 도 15에 나타낸 바와 같이, IL-2 돌연변이체는 다양한 활성을 보였다. 전술된 실험은 IL-2-RAS(P65R, H16A 및 D84S)가 야생형 IL-2에 비해 IL-2R과의 현저히 감소된 결합을 가졌고(도 4 내지 6 참조), 야생형 IL에 비해 감소된 활성을 가졌음(도 7a 내지 7e 참조)을 보여주었다. 추가 M23A 돌연변이를 가진 IL-2-RAS 및 추가 E95Q 돌연변이를 가진 IL-2-RAS는 둘 다 IL-2-RAS에 비해 감소된 활성을 보였고, IL-2-RAS와 M23A 및 E95Q의 조합은 훨씬 더 약화된 활성을 가졌다. PD-1 발현 리포터 세포를 사용한 실험에서, 이 감소된 친화성 IL-2 돌연변이체들은 모두 필적할만한 PD-1 표적화 활성을 보였는데(데이터는 나타내지 않음), 이는 시스에서 PD-1과의 고친화성 결합이 IL-2R에 대한 IL-2 돌연변이체의 감소된 친화성을 보상할 수 있음을 암시한다. HEK-Blue IL-2 리포터 시스템은 상대적 활성 측정에 유용하였지만, 리포터 시스템에서 IL-2 돌연변이체에 대해 관찰된 EC_{50}은 아마도 일차 세포에서의 보다 낮은 IL-2R 수준에 비해 리포터 세포에서의 IL-2R 성분의 과다발현으로 인해 일차 림프구에 비해 왼쪽으로 상당히 변동되었다.

[0463] **실시예 16: 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성**

[0464] HEK-Blue IL-2 리포터 세포(InvivoGen) 또는 PD-1을 발현하는 변형된 IL-2 리포터 세포 클론을 사용하여, PD-1 결합 VHH의 C-말단에 융합된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 상대적 활성을 측정하였다. 각각의 변형된 IL-2의 IL-2 변형 및 서열번호는 표 2 및 3에 제시되어 있다. T3G 및 C125S 돌연변이만을 포함하는 IL-2 또는 야생형 IL-2를 포함하는 대조군 폴리펩티드도 시험하였다. PD-1을 발현하지 않는 리포터 세포를 사용하여 비표적화 IL-2 활성을 측정하였다. 실시예 15에 기재된 바와 같이 리포터 세포를 폴리펩티드의 희석액으로 처리하고 20시간 동안 인큐베이션한 후 Quanti-Blue 분석을 수행하였다. PD-1을 결여하는 세포에 대한 시험된 폴리펩티드의 EC_{50}은 프리즘 8의 4 파라미터 비선형 곡선 피트([아고니스트] 대 반응 - 가변 기울기)를 이용함으로써 계산되었고 하기 표 2에 제시되어 있으며, 용량 반응 곡선은 도 16a에 표시되어 있다.

표 2

PD-1 을 결여하는 세포에 대한 변형된 IL-2 를 포함하는 폴리펩티드의 EC_{50}

IL-2 변형	EC_{50}(nM)	서열번호
T3A, H16A, F42R, P65R, D84S, C125S	2.1	282
T3A, H16A, Δ42, P65R, D84S, C125S	4.2	278
T3A, H16A, K43E, Y45R, P65R, D84S, C125S	1.5	279
T3A, H16A, P65R, D84S, C125S (INBRX-108)	0.9	28
T3A, H16A, K43E, P65R, D84S, C125S	1.1	280
T3A, H16A, P65R, D84S, I114F, C125S	1.4	281
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S	3.2	108
T3A, H16A, R38A, P65R, D84S, C125S	2.0	109

[0465]

[0466] 표 2 및 도 16a에 나타낸 바와 같이, 변형된 IL-2를 포함하는 시험된 폴리펩티드는 다양한 활성을 보였다. 추가 F42R, Δ42, K43E 및/또는 Y45R, I114F, E61R 또는 R38A 변형을 가진 IL-2-RAS-T3A-C125S는 IL-2-RAS-T3A-C125S에 비해 감소된 활성을 보였다. 도 25a 내지 25c에 나타낸 바와 같이, 리포터 세포는 야생형 IL-2, 및 T3G 및 C125S 돌연변이를 포함하는 IL-2에 반응한다.

[0467] 동일한 폴리펩티드의 PD-1 표적화 IL-2 활성을 PD-1 발현 IL-2 리포터 세포에서 시험하였다. PD-1을 발현하는 세포에 대한 EC_{50}은 프리즘 8의 4 파라미터 비선형 곡선 피트([아고니스트] 대 반응 - 가변 기울기)를 이용함으로써 계산되었고 하기 표 3에 제시되어 있으며, 용량 반응 곡선은 도 16b에 표시되어 있다.

표 3

PD-1 을 발현하는 세포에 대한 변형된 IL-2 를 포함하는 폴리펩티드의 EC_{50}

IL-2 변형	EC_{50}(nM)	서열번호
T3A, H16A, F42R, P65R, D84S, C125S	0.003	282
T3A, H16A, Δ42, P65R, D84S, C125S	0.005	278
T3A, H16A, K43E, Y45R, P65R, D84S, C125S	0.002	279
T3A, H16A, P65R, D84S, C125S (INBRX-108)	0.001	28
T3A, H16A, K43E, P65R, D84S, C125S	0.001	280
T3A, H16A, P65R, D84S, I114F, C125S	0.002	281
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S	0.002	108
T3A, H16A, R38A, P65R, D84S, C125S	0.002	109

[0468]

[0469] 표 3 및 도 16b에 나타낸 바와 같이, 추가 F42R, Δ42, K43E 및/또는 Y45R, I114F, E61R 또는 R38A 변형을 가진 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드의 PD-1 표적화 IL-2 활성은 IL-2-RAS-T3A-C125S의 활성의 2배 내지 5배 이내의 활성을 보였다.

[0470] **실시예 17: 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성에 대한 CD25 차단의 효과**

[0471] PD-1을 발현하지 않는 HEK-Blue IL-2 리포터 세포(InvivoGen)를 사용하여 IL-2와 CD25의 결합을 차단하는 CD25 항체의 존재 또는 부재 하에 PD-1 결합 VHH의 C-말단에 융합된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 상대적 활성을 측정하였다. 변형된 IL-2의 IL-2 변형 및 서열번호는 표 4에 제시되어 있다. 실시예 15에 기재된 바와 같

이, 리포터 세포를 폴리펩티드의 희석액으로 처리하고 20시간 동안 인큐베이션한 후 Quanti-Blue 분석을 수행하였다. 용량 반응 곡선은 도 17a 내지 17c에 제시되어 있고, IL-2 활성에 대한 CD25 차단의 효과는 하기 표 4에 나열되어 있다.

표 4

PD-1 을 결여하는 세포에 대한 차단 CD25 의 효과

IL-2 변형	CD25 항체에 의해 차단된 활성?	서열번호
T3A, H16A, F42R, P65R, D84S, C125S	없음	282
T3A, H16A, Δ42, P65R, D84S, C125S	없음	278
T3A, H16A, K43E, Y45R, P65R, D84S, C125S	없음	279
T3A, H16A, P65R, D84S, C125S (INBRX-108)	있음	28
T3A, H16A, K43E, P65R, D84S, C125S	있음	280
T3A, H16A, P65R, D84S, I114F, C125S	있음	281
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S	없음	108
T3A, H16A, R38A, P65R, D84S, C125S	없음	109

[0472]

[0473] 표 4 및 도 17a 내지 17c에 나타낸 바와 같이, IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하거나 추가 K43E 또는 I114F 변형을 가진 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드는 CD25 차단 항체의 존재 하에 완전한 IL-2 활성을 유지하지 않았는데, 이는 CD25가 이들의 활성에 필요함을 시사하였다. 추가 F42R, Δ42, E61R 또는 R38A 변형을 가진 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하거나 추가 K43E 및 Y45R 변형을 포함하는 폴리펩티드는 CD25 차단 항체의 존재 하에 완전한 활성을 유지하였는데, 이는 CD25가 이들의 활성에 필요하지 않음을 시사하였다.

[0474] **실시예 18: 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성**

[0475] 실시예 16에 기재된 HEK-Blue IL-2 리포터 세포를 사용하여, PD-1 결합 VHH의 C-말단에 융합된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 상대적 활성을 측정하였다. 각각의 변형된 IL-2의 IL-2 변형 및 서열번호는 표 5에 제시되어 있다. PD-1을 발현하지 않는 리포터 세포를 사용하여 비표적화 IL-2 활성을 측정하였다. 실시예 15에 기재된 바와 같이, 리포터 세포를 폴리펩티드의 희석액으로 처리하고 20시간 동안 인큐베이션한 후 Quanti-Blue 분석을 수행하였다. PD-1을 결여하는 세포에 대한 시험된 폴리펩티드의 EC_{50}은 프리즘 8의 4 파라미터 비선형 곡선 피트([아고니스트] 대 반응 - 가변 기울기)를 이용함으로써 계산되었고 하기 표 5에 제시되어 있으며, 용량 반응 곡선은 도 18a에 표시되어 있다.

표 5

PD-1 을 결여하는 세포에 대한 변형된 IL-2 를 포함하는 폴리펩티드의 EC_{50}

IL-2 변형	EC_{50}(nM)	서열번호
T3A, H16A, L19A, P65R, D84S, C125S	> 100	110
T3A, H16A, P65R, D84S, N88S, C125S	3.1	111
T3A, H16A, P65R, D84S, E95Q, C125S	3.9	112
T3A, H16A, M23A, P65R, D84S, C125S	3.1	113
T3A, H16A, M23A, P65R, D84S, E95Q, C125S	8.7	114
T3A, H16A, P65R, D84S, C125S (INBRX-108)	0.9	28

[0476]

[0477] 표 5 및 도 18a에 나타낸 바와 같이, 변형된 IL-2를 포함하는 시험된 폴리펩티드는 다양한 활성을 보였다. 추가 N88S, E95Q 및/또는 M23A 변형을 가진 IL-2-RAS-T3A-C125S는 IL-2-RAS-T3A-C125S에 비해 감소된 활성을 보였다. L19A 변형의 추가는 IL-2 활성을 크게 감소시켰다.

[0478] 동일한 폴리펩티드의 PD-1 표적화 IL-2 활성을 PD-1 발현 IL-2 리포터 세포에서 시험하였다. PD-1을 발현하는 세포에 대한 EC_{50}은 프리즘 8의 4 파라미터 비선형 곡선 피트([아고니스트] 대 반응 - 가변 기울기)를 이용함으로써 계산되었고 하기 표 6에 제시되어 있으며, 용량 반응 곡선은 도 18b에 표시되어 있다.

표 6

PD-1 을 발현하는 세포에 대한 변형된 IL-2 를 포함하는 폴리펩티드의 EC_{50}

IL-2 변형	EC_{50}(nM)	서열번호
T3A, H16A, L19A, P65R, D84S, C125S	> 100	110
T3A, H16A, P65R, D84S, N88S, C125S	0.001	111
T3A, H16A, P65R, D84S, E95Q, C125S	0.0006	112
T3A, H16A, M23A, P65R, D84S, C125S	0.001	113
T3A, H16A, M23A, P65R, D84S, E95Q, C125S	0.002	114
T3A, H16A, P65R, D84S, C125S (INBRX-108)	0.001	28

[0479]

[0480] 표 6 및 도 18b에 나타낸 바와 같이, 추가 N88S, M23A 또는 M23A 및 E95Q 변형(들)을 가진 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드의 PD-1 표적화 IL-2 활성은 IL-2-RAS-T3A-C125S의 활성의 2배 이내의 활성을 보였다. L19A 변형의 추가는 PD-1의 존재에도 불구하고 IL-2 활성을 크게 감소시켰다.

[0481] **실시예 19: 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성**

[0482] 실시예 16에 기재된 HEK-Blue IL-2 리포터 세포를 사용하여 PD-1 결합 VHH의 C-말단에 융합된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 상대적 활성을 측정하였다. 실시예 15에 기재된 바와 같이, 리포터 세포를 폴리펩티드의 희석액으로 처리하고 20시간 동안 인큐베이션한 후 Quanti-Blue 분석을 수행하였다. 변형된 IL-2의 정체와 서열번호, 및 시험된 폴리펩티드의 EC_{50}은 하기 표 7에 제시되어 있고, 용량 반응 곡선은 도 19a 내지 19e에 표시되어 있다.

표 7

변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 EC_{50}

세포주	IL-2 변형	EC_{50}(nM)	서열번호
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, L19A, E61R, P65R, D84S, C125S	0.002	115
HEK-Blue IL-2		10.13	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, M23A, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	0.003	116
HEK-Blue IL-2		39.42	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, M23A, E61R, P65R, D84S, N88S, C125S	0.02	117
HEK-Blue IL-2		>100	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, N88S, E95Q, C125S	0.02	118
HEK-Blue IL-2		>100	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, M23A, E61R, P65R, D84S, N88S, E95Q, C125S	0.6	119
HEK-Blue IL-2		>100	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, P65R, D84S, C125S (INBRX-108)	0.001	28
HEK-Blue IL-2		0.512	

[0483]

[0484] 표 7 및 도 19a 내지 19e에 나타낸 바와 같이, 변형된 IL-2를 포함하는 시험된 폴리펩티드는 다양한 활성을 보였다. 추가 변형을 가진 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 모든 폴리펩티드는 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드에 비해 상당히 감소된 비표적화 활성을 나타내었지만, 추가 L19A 및 E61R 변형을 가진 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드 및 추가 M23A, E61R 및 E95Q 변형을 가진 폴리펩티드는 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드에 필적할만한 PD-1 표적화 활성을 나타내었다. 실시예 18은 E61R 돌연변이의 부재 하에 L19A 돌연변이가 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드의 비표적화 활성 및 표적화 활성을 감소시켰으나; 이 결과는 E61R 돌연변이의 추가가 PD-1 표적화 활성을 회복시켰음을 보여준다. 따라서, 개별 돌연변이 조합의 효과는 예측하기 어렵다.

[0485] **실시예 20: 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성**

[0486] 실시예 16에 기재된 HEK-Blue IL-2 리포터 세포를 사용하여 PD-1 결합 VHH의 C-말단에 융합된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 상대적 활성을 측정하였다. 실시예 15에 기재된 바와 같이, 리포터 세포를 폴리펩티드의 희석액으로 처리하고 20시간 동안 인큐베이션한 후 Quanti-Blue 분석을 수행하였다. 변형된 IL-2의 정체와 서열번호 및 시험된 폴리펩티드의 EC_{50}은 하기 표 8에 제시되어 있고, 용량 반응 곡선은 도 20a 내지 20e에 표시되어 있다.

표 8

변형된 IL-2 를 포함하는 폴리펩티드의 EC_{50}

세포주	IL-2 변형	EC_{50}(nM)	서열번호
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, L19A, R38A, P65R, D84S, C125S	0.002	120
HEK-Blue IL-2		3.6	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, M23A, R38A, P65R, D84S, E95Q, C125S	0.004	121
HEK-Blue IL-2		17.5	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, M23A, R38A, P65R, D84S, N88S, E95Q, C125S	0.05	124
HEK-Blue IL-2		>100	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, M23A, R38A, P65R, D84S, N88S, C125S	0.008	122
HEK-Blue IL-2		>100	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, R38A, P65R, D84S, N88S, E95Q, C125S	0.06	123
HEK-Blue IL-2		>100	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, P65R, D84S, C125S (INBRX-108)	0.001	28
HEK-Blue IL-2		0.512	

[0487]

[0488] 표 8 및 도 20a 내지 20e에 나타낸 바와 같이, 변형된 IL-2를 포함하는 시험된 폴리펩티드는 다양한 활성을 보였다. 추가 변형을 가진 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 모든 폴리펩티드는 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드에 비해 감소된 비표적화 활성을 나타내었고, 일부는 비표적화 활성을 나타내지 않았다. 추가 L19A 및 R38A 변형을 가진 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드 및 추가 M23A, R38A 및 E95Q 변형을 가진 폴리펩티드는 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드에 필적할만한 PD-1 표적화 활성을 나타내었다.

[0489] **실시예 21: 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성**

[0490] 실시예 16에 기재된 HEK-Blue IL-2 리포터 세포를 사용하여, PD-1 결합 VHH의 C-말단에 융합된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 상대적 활성을 측정하였다. 실시예 15에 기재된 바와 같이, 리포터 세포를 폴리펩티드의 희석액으로 처리하고 20시간 동안 인큐베이션한 후 Quanti-Blue 분석을 수행하였다. 변형된 IL-2의 정체와 서열번호 및 시험된 폴리펩티드의 EC_{50}은 하기 표 9에 제시되어 있고, 용량 반응 곡선은 도 21a 내지 21d에 표시되어 있다.

표 9

변형된 IL-2 를 포함하는 폴리펩티드의 EC_{50}

세포주	IL-2 변형	EC_{50}(nM)	서열번호
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, L19N, P65R, D84S, C125S	0.001	125
HEK-Blue IL-2		20.1	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, L19S, P65R, D84S, C125S	0.002	126
HEK-Blue IL-2		4.02	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, L19T, P65R, D84S, C125S	0.005	127
HEK-Blue IL-2		4.37	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, L19V, P65R, D84S, C125S	0.002	128
HEK-Blue IL-2		3.72	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, P65R, D84S, C125S (INBRX-108)	0.001	28
HEK-Blue IL-2		0.512	

[0491]

[0492] 표 9 및 도 21a 내지 21d에 나타낸 바와 같이, 추가 L19 변형을 가진 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드는 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드에 필적할만한 PD-1 표적화 활성을 나타내었지만, 시험된 폴리펩티드의 비표적화 활성은 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드에 비해 약간 내지 상당히 감소하였다.

[0493] **실시예 22: 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성**

[0494] 실시예 16에 기재된 HEK-Blue IL-2 리포터 세포를 사용하여, PD-1 결합 VHH의 C-말단에 융합된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 상대적 활성을 측정하였다. IL-2-CD25 계면을 파괴하도록 설계된 IL-2 돌연변이로 폴리펩티드를 변형시켰고, 이 폴리펩티드를, IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 대조군 폴리펩티드와 비교하였다. 실시예 15에 기재된 바와 같이, 리포터 세포를 폴리펩티드의 희석액으로 처리하고 20시간 동안 인큐베이션한 후 Quanti-Blue 분석을 수행하였다. 변형된 IL-2의 정체와 서열번호 및 시험된 폴리펩티드의 EC_{50}은 하기 표 10에 제시되어 있고, 용량 반응 곡선은 도 22a(PD-1을 결여하는 세포) 및 도 22b(PD-1을 발현하는 세포)에 표시되어 있다.

표 10

변형된 IL-2 를 포함하는 폴리펩티드의 EC_{50}

세포주	IL-2 변형	EC_{50}(nM)	서열번호
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, P65R, D84S, C125S (INBRX-108)	0.003	28
HEK-Blue IL-2		0.3	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, K43E, C125S	0.005	286
HEK-Blue IL-2		0.004	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, K43E, Y45R, C125S	0.004	283
HEK-Blue IL-2		0.006	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, E61R, P65R, C125S	0.005	106
HEK-Blue IL-2		0.01	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, R38A, P65R, C125S	0.006	107
HEK-Blue IL-2		0.01	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, K43E, P65R, C125S	0.005	288
HEK-Blue IL-2		0.007	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, K43E, Y45R, P65R, C125S	0.005	289
HEK-Blue IL-2		0.009	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, P65R, I114F, C125S	0.007	287
HEK-Blue IL-2		0.01	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, E61R, C125S	0.006	284
HEK-Blue IL-2		0.004	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, I114F, C125S	0.02	285
HEK-Blue IL-2		>100	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, R38A, C125S	0.02	290
HEK-Blue IL-2		0.01	

[0495]

[0496] 표 10 및 도 22a에 나타낸 바와 같이, IL-2-T3A-R38A-C125S를 포함하는 폴리펩티드는 비표적화 활성을 나타내지 않았고, 시험된 나머지 폴리펩티드는 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드에 비해 상당히 증가된 비표적화 활성을 나타내었다. 도 22b에 나타낸 바와 같이, IL-2-T3A-R38A-C125S를 포함하는 폴리펩티드는 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드에 비해 상당히 감소된 일부 PD-1 표적화 활성을 나타내었다. 시험된 나머지 폴리펩티드는 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드에 필적할만한 PD-1 표적화 활성을 나타내었다.

[0497] **실시예 23: 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성**

[0498] 실시예 16에 기재된 IL-2 리포터 세포를 사용하여, PD-1 결합 VHH의 C-말단에 융합된 변형된 IL-2를 포함하는

폴리펩티드의 상대적 활성을 측정하였다. 실시예 15에 기재된 바와 같이, 리포터 세포를 폴리펩티드의 희석액으로 처리하고 20시간 동안 인큐베이션한 후 Quanti-Blue 분석을 수행하였다. 변형된 IL-2의 정체와 서열번호 및 시험된 폴리펩티드의 EC_{50}은 하기 표 11에 제시되어 있고, 용량 반응 곡선은 도 23a(PD-1을 결여하는 세포) 및 도 23b(PD-1을 발현하는 세포)에 표시되어 있다.

표 11

변형된 IL-2 를 포함하는 폴리펩티드의 EC_{50}

세포주	IL-2 변형	EC_{50}(nM)	서열번호
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, P65R, D84S, C125S (INBRX-108)	0.003	28
HEK-Blue IL-2		0.3	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, L19N, M23A, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	0.017	129
HEK-Blue IL-2		38.46	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, L19N, M23A, R38A, P65R, D84S, E95Q, C125S	0.044	130
HEK-Blue IL-2		37.98	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, L19N, M23A, R38A, P65R, D84S, C125S	0.015	131
HEK-Blue IL-2		43.33	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, L19N, R38A, P65R, D84S, E95Q C125S	0.019	132
HEK-Blue IL-2		60.14	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, L19N, R38A, P65R, D84S, C125S	0.007	133
HEK-Blue IL-2		13.81	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84S, C125S	0.006	134
HEK-Blue IL-2		17.23	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	0.022	135
HEK-Blue IL-2		40.08	
HEK-Blue IL-2 + PD-1	T3A, H16A, L19N, M23A, E61R, P65R, D84S, C125S	0.016	136
HEK-Blue IL-2		29.27	

[0499]

[0500] 표 11 및 도 23a에 나타낸 바와 같이, 추가 변형을 가진 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 시험된 폴리펩티드는 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드에 비해 상당히 감소된 비표적화 활성을 나타내었다. 도 23b에 나타낸 바와 같이, 추가 변형을 가진 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 시험된 폴리펩티드는 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드에 비해 약간 감소된 활성부터 현저히 감소된 활성까지 다양한 PD-1 표적화 활성을 나타내었다. 추가 L19N 및 R38A 또는 E61R 돌연변이를 가진 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드는 추가 변형을 가진 IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 시험된 폴리펩티드의 가장 높은 PD-1 표적화 활성을 나타내었다.

[0501] **실시예 24: 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드에 의한 CD25 결합**

[0502] 생물층 간섭계(ForteBio)를 이용하여 PD-1 결합 VHH의 C-말단에 융합된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드 및 대조군 폴리펩티드를 CD25와의 결합에 대해 시험하였다. 히스티딘 태그가 부착된 CD25를 고정하고, 아래 표에 나열된 300 nM의 폴리펩티드를 첨가하였다. 얻은 결합 결과는 하기 표 12에 제시되어 있다.

표 12

CD25 와의 결합에 대해 시험된 폴리펩티드

폴리펩티드	CD25 와의 결합	서열번호
IL-2-T3A-RAS-C125S	있음	28
WT IL-2	있음	1
WT IL-15	없음	284
IL-2-T3A-H16A-Δ42-P65R-D84S-C125S	없음	278
IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S	없음	108
IL-2-T3A-H16A-F42R-P65R-D84S-C125S	있음	282
IL-2-T3A-H16A-R38A-P65R-D84S-C125S	없음	109
IL-2-T3A-H16A-K43E-Y45R-P65R-D84S-C125S	없음	279
PD-1-IL-2v 융합체	없음	2
IL-2-T3A-H16A-K43E-P65R-D84S-C125S	없음	280
IL-2-T3A-H16A-P65R-D84S-I114F-C125S	없음	281

[0503]

[0504] IL-2-RAS-T3A-C125S를 포함하는 폴리펩티드는 CD25-IL-2 계면을 파괴하도록 설계된 돌연변이를 포함함에도 불구하고 CD25에 결합하였다. E61R 및 P65R 돌연변이를 포함하는 IL-2를 포함하는 폴리펩티드는 RAS-T3A-C125S 돌연변이만을 포함하는 IL-2를 포함하는 폴리펩티드에 비해 상당히 감소된 CD25 결합을 나타내었거나 CD25 결합을 나타내지 않았다.

[0505] **실시예 25: 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성**

[0506] 실시예 16에 기재된 바와 같이, PD-1을 발현하는 HEK-Blue IL-2 리포터 세포(InvivoGen) 또는 변형된 세포 클론을 사용하여 PD-1 결합 VHH의 C-말단에 융합된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 상대적 활성을 측정하였다. 변형된 IL-2의 IL-2 변형 및 서열번호는 표 13에 제시되어 있다.

[0507] NKp46을 발현하는 세포를 발현하는 HEK-Blue IL-2 리포터 세포(InvivoGen) 또는 변형된 세포 클론을 사용하여 NKp46 결합 VHH의 C-말단에 융합된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 상대적 활성을 측정하였다. 변형된 IL-2의 IL-2 변형 및 서열번호는 표 13에 제시되어 있다.

[0508] CD8a를 발현하는 세포를 발현하는 HEK-Blue IL-2 리포터 세포(InvivoGen) 또는 변형된 세포 클론을 사용하여 CD8a 결합 VHH의 C-말단에 융합된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 상대적 활성을 측정하였다. 변형된 IL-2의 IL-2 변형 및 서열번호는 표 14에 제시되어 있다.

[0509] PD-1을 결여하고 NKp46을 결여하고 CD8a 발현을 결여하는 세포를 사용하여 비표적화 활성을 측정하였다.

[0510] 결과는 하기 표 13 및 14에 제시되어 있고, 표 14에 상응하는 용량 반응 곡선은 도 24a(CD8a를 결여하는 세포) 및 도 24b(CD8a를 발현하는 세포)에 표시되어 있다. 좋지 않은 활성 및 비선형 회귀 계산에의 좋지 않은 피트로 인해 계산될 수 없는 비표적화 EC_{50}을 포함하는 비표적화 EC_{50} 항목을 위해 50.000 nM의 최대 값을 사용하였다. PD-1 결합 VHH를 포함하는 폴리펩티드 및 PD-1을 발현하는 리포터 세포를 사용하여 PD-1 표적화 EC_{50}을 계산하였다. NKp46 결합 VHH를 포함하는 폴리펩티드 및 NKp46을 발현하는 리포터 세포를 사용하여 NKp46 표적화 EC_{50}을 계산하였다. CD8a 결합 VHH를 포함하는 폴리펩티드 및 CD8a를 발현하는 리포터 세포를 사용하여 CD8a 표적화 EC_{50}을 계산하였다. "윈도우"는 비표적화 EC_{50}을 표적화 EC_{50}으로 나눈 값이며 표적화 IL-2 활성의 농도 차이를 표시한다. 공백 항목은 폴리펩티드가 상응하는 실험에서 시험되지 않았음을 표시한다.

표 13

변형된 IL-2 를 포함하는 폴리펩티드의 EC_{50}

IL-2 변형	비표적화 EC_{50}(nM)	PD-1 표적화 EC_{50}(nM)	NKp46 표적화 EC_{50}(nM)	PD-1 윈도우	NKp46 윈도우	서열번호
T3G, C125S	0.020	0.020		1.056		105
없음(IL-2 WT)	0.018	0.020		0.943		1
T3A, E61R, P65R, C125S	0.010	0.004		2.308		106
T3A, R38A, P65R, C125S	0.010	0.005		1.786		107
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S	3.178	0.002		1570.934		108
T3A, H16A, R38A, P65R, D84S, C125S	1.971	0.002		977.679		109
T3A, H16A, L19A, P65R, D84S, C125S	50.000	50.000		1.000		110
T3A, H16A, P65R, D84S, N88S, C125S	3.089	0.001		2214.337		111
T3A, H16A, P65R, D84S, E95Q, C125S	3.859	0.001		6093.479		112
T3A, H16A, M23A, P65R, D84S, C125S	3.125	0.001		2698.618		113
T3A, H16A, M23A, P65R, D84S, E95Q, C125S	8.695	0.002		5420.823		114
T3A, H16A, L19A, E61R, P65R, D84S, C125S	10.130	0.002	0.017	6481.126	581.850	115
T3A, H16A, M23A, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	39.420	0.003	0.020	11522.947	1976.931	116
T3A, H16A, M23A, E61R, P65R, D84S, N88S, C125S	50.000	0.022		2289.377		117
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, N88S, E95Q, C125S	50.000	0.020		2515.091		118
T3A, H16A, M23A, E61R, P65R, D84S, N88S, E95Q, C125S	50.000	0.592		84.517		119
T3A, H16A, L19A, R38A, P65R, D84S, C125S	3.552	0.002		1481.852		120
T3A, H16A, M23A, R38A, P65R, D84S, E95Q, C125S	17.460	0.004	0.017	4100.517	1006.920	121
T3A, H16A, M23A, R38A, P65R, D84S, N88S, C125S	50.000	0.008	0.098	6344.373	509.892	122
T3A, H16A, R38A, P65R, D84S, N88S, E95Q, C125S	50.000	0.062		806.712		123
T3A, H16A, M23A, R38A, P65R, D84S, N88S, E95Q, C125S	50.000	0.050		992.654		124

[0511]

[0512]

T3A, H16A, L19N, P65R, D84S, C125S	20.090	0.001		21808.511		125
T3A, H16A, L19S, P65R, D84S, C125S	4.017	0.002		2376.923		126
T3A, H16A, L19T, P65R, D84S, C125S	4.372	0.005		858.939		127
T3A, H16A, L19V, P65R, D84S, C125S	3.716	0.002		1554.812		128
T3A, H16A, L19N, M23A, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	38.460	0.017	0.051	2293.381	748.686	129
T3A, H16A, L19N, M23A, R38A, P65R, D84S, E95Q, C125S	37.980	0.044		854.059		130
T3A, H16A, L19N, M23A, R38A, P65R, D84S, C125S	43.330	0.015		2975.962		131
T3A, H16A, L19N, R38A, P65R, D84S, E95Q, C125S	50.000	0.019	0.102	2597.403	491.159	132
T3A, H16A, L19N, R38A, P65R, D84S, C125S	13.810	0.007		1943.155		133
T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84S, C125S	17.230	0.006	0.053	2784.421	324.482	134
T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	40.080	0.022	0.100	1852.982	400.000	135
T3A, H16A, L19N, M23A, E61R, P65R, D84S, C125S	29.270	0.016		1854.880		136
T3A, H16A, L19N, Q22A, E61R, P65R, D84S, C125S	50.000		0.021		2373.042	137
T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84S, R120A, C125S	50.000		0.021		2394.636	138
T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84S, C125S, Q126A	50.000		0.043		1170.412	139
T3A, H16S, L19N, E61R, P65R, D84S, C125S	0.211					140
T3A, H16T, L19N, E61R, P65R, D84S, C125S	7.801		0.486		16.048	141
T3A, H16V, L19N, E61R, P65R, D84S, C125S	7.606		0.803		9.478	142
T3A, H16N, L19N, E61R, P65R, D84S, C125S	16.260		0.071		228.467	143
T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84T, C125S	3.944		0.019		210.684	144
T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84V, C125S	5.757		0.032		178.567	145

T3A, H16A, D20S, E61R, P65R, D84S, C125S	7.658		4.445		1.723	146
T3A, H16A, D20T, E61R, P65R, D84S, C125S	6.151		3.657		1.682	147
T3A, H16A, D20N, E61R, P65R, D84S, C125S	5.554		5.952		0.933	148
T3A, H16A, D20A, E61R, P65R, D84S, C125S	2.994		2.638		1.135	149
T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84N, C125S	17.260		0.019		930.458	150
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, N88T C125S	50.000		0.510		98.116	151
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, N88A C125S	50.000		0.146		341.997	152
T3A, H16P, L19A, E61R, P65R, D84S, C125S	50.000		3.707		13.488	153
T3A, H16A, L19H, E61R, P65R, D84S, C125S	17.320		0.048		360.833	154
T3A, H16A, L19P, E61R, P65R, D84S, C125S	50.000		50.000		1.000	155
T3A, H16A, L19Q, E61R, P65R, D84S, C125S	17.870		0.042		423.560	156
T3A, H16A, L19Y, E61R, P65R, D84S, C125S	3.936		0.017		228.704	157
T3A, H16A, L19A, E61R, P65R, D84P, C125S	0.122		50.000		0.002	158
T3A, H16A, L19A, E61R, P65R, D84V, C125S	2.822		0.003		857.230	159
T3A, H16A, L19A, E61R, P65R, D84Y, C125S	3.185		0.001		4696.255	160
T3A, H16A, M23A, E61R, P65R, D84S, E95H, C125S	7.203		0.012		603.772	161
T3A, H16A, M23A, E61R, P65R, D84S, E95N, C125S	34.230		0.022		1583.989	162
T3A, H16A, M23A, E61R, P65R, D84S, E95P, C125S	4.867		0.002		2919.616	163
T3A, H16A, M23A, E61R, P65R, D84S, E95S, C125S	50.000		50.000		1.000	164
T3A, H16A, M23A, E61R, P65R, D84S, E95T, C125S	13.220		0.012		1111.859	165
T3A, H16A, M23A, E61R, P65R, D84S, E95V, C125S	13.850		0.064		216.711	166
T3A, H16A, M23A, E61R, P65R, D84S, E95Y, C125S	20.410		0.088		230.726	167

[0513]

[0514]

T3A, H16A, L19A, E61A, P65R, D84S, C125S	2.067		0.001		2145.304	168
T3A, H16A, L19A, E61G, P65R, D84S, C125S	3.263		0.000		12202.693	169
T3A, H16A, L19A, E61H, P65R, D84S, C125S	4.534		0.001		8458.955	170
T3A, H16A, L19A, E61N, P65R, D84S, C125S	1.997		0.000		12044.632	171
T3A, H16A, L19A, E61P, P65R, D84S, C125S	8.436		0.002		5137.637	172
T3A, H16A, L19A, E61Q, P65R, D84S, C125S	2.384		0.002		1129.323	173
T3A, H16A, L19A, E61S, P65R, D84S, C125S	3.269		0.001		2534.109	174
T3A, H16A, L19A, E61T, P65R, D84S, C125S	3.233		0.001		3725.942	175
T3A, H16A, L19A, E61V, P65R, D84S, C125S	0.643		0.003		195.797	176
T3A, H16A, L19A, E61Y, P65R, D84S, C125S	4.446		0.004		992.632	177
T3A, H16A, M23D, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	50.000		0.217		230.627	178
T3A, H16A, M23E, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	24.940		0.020		1275.703	179
T3A, H16A, M23G, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	19.120		0.063		301.958	180
T3A, H16A, M23I, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	17.790		0.011		1648.749	181
T3A, H16A, M23K, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	50.000		0.015		3405.995	182
T3A, H16A, M23L, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	5.657		0.004		1589.045	183
T3A, H16A, M23N, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	50.000		0.013		3808.073	184
T3A, H16A, M23P, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	50.000		50.000		1.000	185
T3A, H16A, M23Q, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	18.060		0.024		740.771	186
T3A, H16A, M23R, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	50.000		0.031		1627.604	187
T3A, H16A, M23T, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	22.720		0.030		746.632	188
T3A, H16A, M23V, E61R, P65R, D84S, E95Q, C125S	8.393		0.019		449.545	189

[0515]

T3A, H16A, Q22A, E61R, P65R, D84S, C125S	6.656		0.052		128.222	190
T3A, H16A, Q22D, E61R, P65R, D84S, C125S	8.855		0.065		136.042	191
T3A, H16A, Q22E, E61R, P65R, D84S, C125S	50.000		14.320		3.492	192
T3A, H16A, Q22G, E61R, P65R, D84S, C125S	8.201		0.083		98.310	193
T3A, H16A, Q22H, E61R, P65R, D84S, C125S	6.329		0.064		98.721	194
T3A, H16A, Q22K, E61R, P65R, D84S, C125S	2.178		0.020		110.111	195
T3A, H16A, Q22N, E61R, P65R, D84S, C125S	3.134		0.022		140.854	196
T3A, H16A, Q22P, E61R, P65R, D84S, C125S	50.000		45.710		1.094	197
T3A, H16A, Q22R, E61R, P65R, D84S, C125S	2.745		0.017		159.315	198
T3A, H16A, Q22S, E61R, P65R, D84S, C125S	3.131		0.024		129.273	199
T3A, H16A, Q22T, E61R, P65R, D84S, C125S	3.338		0.031		108.061	200
T3A, H16A, Q22V, E61R, P65R, D84S, C125S	4.837		0.050		96.759	201
T3A, H16A, Q22Y, E61R, P65R, D84S, C125S	5.823		0.090		65.061	202
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, R120A, C125S	1.628		0.011		153.440	203
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, R120D, C125S	3.164		0.049		65.210	204
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, R120E, C125S	1.115		0.014		82.531	205
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, R120F, C125S	2.017		0.018		114.278	206
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, R120G, C125S	1.829		0.013		141.345	207
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, R120H, C125S	1.512		0.012		130.570	208
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, R120K, C125S	2.594		0.023		114.323	209
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, R120N, C125S	3.724		0.040		92.522	210
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, R120P, C125S	50.000		50.000		1.000	211

T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, R120Q, C125S	2.308		0.026		90.227	212
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, R120S, C125S	3.528		0.032		110.250	213
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, R120T, C125S	50.000		50.000		1.000	214
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, R120V, C125S	4.939		0.062		80.231	215
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, R120Y, C125S	2.385		0.021		116.341	216
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, T123D, C125S	13.010		0.041		320.364	217
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, T123E, C125S	2.191		0.019		115.865	218
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, T123H, C125S	18.790		0.053		352.798	219
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, T123K, C125S	11.010		0.050		219.279	220
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, T123N, C125S	18.150		0.094		192.389	221
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, T123Q, C125S	2.337		0.036		64.665	222
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, T123R, C125S	1.934		0.043		44.634	223
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S, S130D	50.000		50.000		1.000	224
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S, S130E	50.000		0.064		784.437	225
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S, S130K	11.950		0.033		361.683	226
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S, S130N	10.390		0.028		374.549	227
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S, S130Q	7.463		0.022		340.776	228
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S, S130R	8.598		0.029		291.853	229
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S, S127D	50.000		0.085		591.296	230
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S, S127E	5.134		0.015		351.403	231
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S, S127H	7.078		0.020		349.531	232
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S, S127P	50.000		0.017		2915.452	233

[0516]

[0517]

T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S, S127Q	50.000		50.000		1.000	234
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S, S127R	4.921		50.000		0.098	235
T3A, H16A, L19A, Q22A, R38A, P65R, D84S, C125S	5.448		0.017		315.278	236
T3A, H16A, L19A, R38A, P65R, D84S, R120A, C125S	5.476		0.035		154.340	237
T3A, H16A, L19A, Q22A, R38A, P65R, D84S, R120A, C125S	7.176		0.045		158.691	238
T3A, H16A, Q22A, M23A, R38A, P65R, D84S, E95Q, C125S	50.000		0.184		272.331	239
T3A, H16A, M23A, R38A, P65R, D84S, E95Q, R120A, C125S	21.330		0.057		372.707	240
T3A, H16A, Q22A, M23A, R38A, P65R, D84S, E95Q, R120A, C125S	50.000		0.274		182.216	241
T3A, H16A, L19N, Q22A, R38A, P65R, D84S, C125S	50.000		0.524		95.511	242
T3A, H16A, L19N, R38A, P65R, D84S, R120A, C125S	41.050		0.064		643.720	243
T3A, H16A, L19N, Q22A, R38A, P65R, D84S, R120A, C125S	50.000		0.197		253.936	244
A1G, P2G, T3S, S4G, S5G, H16A, L19A, R38A, P65R, D84S, C125S	4.674		0.018		256.531	245
Δ1-5, H16A, L19A, R38A, P65R, D84S, C125S	5.030		0.015		328.758	246
Δ1-5, H16A, L19A, R38A, P65R, D84S, C125V	5.170		0.015		349.561	247
T3A, L19N, R38A, P65R, D84S, C125S	10.300		0.021		499.515	248
T3A, H16A, L19N, R38A, P65R, C125S	2.102		0.008		276.216	249
T3A, L19N, Q22A, R38A, P65R, D84S, C125S	15.060		0.048		314.208	250
T3A, H16A, L19N, Q22A, R38A, P65R, C125S	3.184		0.017		189.186	251
T3A, L19N, Q22A, R38A, P65R, D84S, R120A, C125S	13.730		0.073		188.910	252

T3A, H16A, L19N, Q22A, R38A, P65R, R120A, C125S	2.064		0.021		98.993	253
T3A, Q22A, M23A, R38A, P65R, D84S, E95Q, C125S	10.370		0.140		73.966	254
T3A, Q22A, M23A, R38A, P65R, E95Q, C125S	2.063		0.028		73.364	255
T3A, Q22A, M23A, R38A, P65R, D84S, E95Q, R120A, C125S	10.600		0.148		71.767	256
T3A, H16A, Q22A, M23A, R38A, P65R, E95Q, R120A, C125S	4.556		0.126		36.187	257
T3A, L19A, Q22A, R38A, P65R, D84S, C125S	2.091		0.054		38.946	258
T3A, H16A, L19A, Q22A, R38A, P65R, C125S	0.503		0.024		21.148	259
T3A, L19A, Q22A, R38A, P65R, D84S, R120A, C125S	1.796		0.054		33.265	260
T3A, H16A, L19A, Q22A, R38A, P65R, R120A, C125S	0.327		0.013		24.837	261
T3A, H16A, L19A, E61R, P65R, D84S, C125S	6.083		0.023		264.134	115
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S, I129A	2.062		0.0422		49	262
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S, I129H	1.435		0.0697		21	263
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S, I129R	26.220		0.0648		405	264
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125S, I129S	16.170		0.0561		288	265
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125C, Q126N	2.062		0.042		49	266
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125C, Q126Y	1.435		0.070		21	267
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125C, S127N	26.220		0.065		405	268
T3A, H16A, E61R, P65R, D84S, C125C, S130P	16.170		0.056		288	269

[0518]

표 14

변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 EC_{50}

IL-2 변형	비표적화 EC_{50}(nM)	CD8a 표적화 EC_{50}(nM)	CD8a 윈도우	서열번호
T3A, H16A, E61R, P65R, D84Y, C125S	4.515	0.011	400	270
T3A, H16A, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S	50.000	0.057	871	271
T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84Y, C125S	50.000	0.074	673	272
T3A, H16A, L19N, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S	50.000	50.000	1	273
T3A, H16A, E61R, P65R, D84Y, C125S, S127D	50.000	0.088	568	274
T3A, H16A, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S, S127D	50.000	50.000	1	275
T3A, H16A, L19N, E61R, P65R, D84Y, C125S, S127D	50.000	50.000	1	276
T3A, H16A, L19N, M23T, E61R, P65R, D84Y, E95Q, C125S, S127D	50.000	50.000	1	277

[0519]

[0520] **실시예 26: 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 비표적화 대 표적화 활성**

[0521] 전술된 IL-2 리포터 어세이에서 측정된 비표적화 EC_{50} 및 표적화 EC_{50}을 플롯팅함으로써, 본원에 기재된 폴리펩티드의 비표적화 IL-2 리포터 활성 및 표적화 IL-2 리포터 활성을 분석하고 비교하였다. 도 26a는 분석에 포함된 IL-2 돌연변이체의 비표적화 활성을 보여준다. 이 그래프는 삼량체성 IL-2 수용체에 대한 IL-2 돌연변이체의 친화성의 감소를 보여준다. 도 26b 및 26c는 각각 PD-1 및 NKp46에 대한 표적화 EC_{50} 대 비표적화 EC_{50}의 플롯을 보여준다. 이 비교는 고친화성 VHH에 의해 PD-1 또는 NKp46으로 표적화될 때 감소된 친화성 IL-2 돌연변이체가 신호를 전달하는 향상된 능력을 보여준다. 도 26d 및 26e는 실시예 25에 기재된 바와 같이 계산된, 각각 PD-1 및 NKp46 표적화 윈도우를 보여준다. 이 그래프들은 비표적화 IL-2 활성을 피하면서 표적화 활성이 달성되는 농도 범위를 보여준다.

[0522] **실시예 27: 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성**

[0523] 유세포분석을 통해 PBMC의 pSTAT5 수준을 측정함으로써, γδTCR 결합 VHH의 C-말단에 융합된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 상대적 활성을 측정하였다. 이 폴리펩티드는 1가 또는 2가 γδTCR 결합 폴리펩티드를 형성하도록 선택된 Fc 영역을 포함한다. 이 폴리펩티드의 구조는 하기 표에 표시되어 있다.

표 15

변형된 IL-2를 포함하는 γδTCR-표적화 폴리펩티드

폴리펩티드	원자가	서열번호(들)
γδTCR 5C8 VHH-xELL 홀 T366S, L368A, Y407V, H435R Fc; xELL 놉 Fc-IL-2-T3G-P65R-H16A-D84S-C125S; 도 27a, b	1가	294, 295
γδTCR 5C8 VHH-xELL 홀 T366S, L368A, Y407V, H435R Fc; γδTCR 5C8 VHH-xELL 놉 Fc-IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84Y-C125S; 도 27c, d	2가	295, 296
γδTCR 6C4 VHH-xELL 홀 T366S, L368A, Y407V H435R Fc; γδTCR 6C4 VHH-xELL-놉 Fc-IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84Y-C125S; 도 27e, f	2가	298, 299
410A9v1 (비표적화) VHH-xELL 홀 T366S, L368A, Y407V H435R Fc; γδTCR 6C4 VHH-xELL-놉 Fc-IL-2-T3A-H16A- E61R-P65R-D84Y-C125S; 도 27g, h	1가	298, 300

[0524]

[0525] 림포프렙(lymphoprep) 밀도 구배 원심분리로 건강한 기증자 류코팩(leukopak)으로부터 PBMC를 단리하였다. 세포를 실온에서 20분 동안 형광 접합된 항체인 비-경쟁 항-γδTCR-FITC, 항-CD3-BV785 및 항-CD56-BV421로 표지 부착하였다. 세척 후, 웰당 200,000개의 PBMC를 96웰 플레이트에 시딩하였다. 100 nM의 초기 농도에서 시작하여 플레이트에 걸쳐 1:5로 적정하는, 상기 표에 나열된 융합 단백질의 적정으로 세포를 이중으로 처리하였다. 플레이트를 37℃/5% CO_2에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 BD Cytofix/Cytoperm™(BD Biosciences)으로 고정하고, 90% 빙냉 메탄올에서 투과 가능하게 만들고, 인 특이적 항-pSTAT5-PE 항체(1:70)를 사용한 유세포분석을 이용하여 γδT 세포에서 인산화된 STAT5("pSTAT5")의 수준을 측정하였다.

[0526] 도 27a 내지 27h에 나타낸 바와 같이, 다양한 2가 또는 1가 γδTCR 표적화 변형된 IL-2 폴리펩티드를 사용한 처리는 pSTAT5+ γδT 세포의 퍼센트 및 특히 γδT 세포에 대한 pSTAT5 중앙값 형광 강도의 용량 의존적 증가를 유발하였다. 대조적으로, 100 nM 미만에서는 NK 또는 αβT 세포에 대한 pSTAT5 활성화가 거의 없었다.

[0527] **실시예 28: 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성**

[0528] γδT 세포 및 αβT 세포 증식 및 축적을 측정함으로써, γδTCR 결합 VHH 또는 비표적화 VHH의 C-말단에 융합된 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 상대적 활성을 측정하였다. 이 폴리펩티드는 1가 또는 2가 폴리펩티드를 형성하도록 선택된 Fc 영역을 포함한다. 이 폴리펩티드의 구조는 하기 표에 표시되어 있다.

표 16

변형된 IL-2 를 포함하는 γδTCR 표적화 폴리펩티드 및 비표적화 폴리펩티드

폴리펩티드	원자가	서열번호(들)
γδTCR 5C8 VHH-xELL 놉 Fc-IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84Y-C125S; xELL 홀 Fc H435R, T366S, L368A, Y407V	1 가	64, 296
비표적화 VHH-xELL 홀 T366S, L368A, Y407V H435R Fc; 비표적화 VHH-xELL 놉 Fc-IL-2-T3A-H16A- E61R-P65R-D84Y-C125S	N/A	300, 301

[0529]

[0530] IL-2는 T 세포 집단의 활성화 및 증식을 촉진한다. T 세포 증식에 대한 γδTCR 표적화 변형된 IL-2의 효과를 평가하기 위해, 림포프렙 밀도 구배 배지를 사용하여 건강한 기증자 류코팩으로부터 PBMC를 단리하였다. 세포를 37℃에서 10분 동안 CellTrace Violet 증식 염료로 표지부착하였다. 세척 후, 세포를 RPMI+10% FBS에 재현탁하고 웰당 300,000개의 세포를 96웰 플레이트에 첨가하였다. 100 nM의 초기 농도에서 시작하여 플레이트에 걸쳐 1:5로 적정하는, 상기 표에 나열된 융합 단백질의 적정으로 세포를 이중으로 처리하였다. 플레이트를 37℃/5% CO_2에서 7일 동안 인큐베이션하였다. 세포를 4℃에서 30분 동안 형광 접합된 항체인 CD3-BV785, γδTCR-FITC 및 생존 염료 요오드화프로피듐으로 표지부착하였다. 세포를 세척하고 유세포분석으로 분석하였다.

[0531] 도 28a 내지 28d에 나타낸 바와 같이, γδTCR 표적화 변형된 IL-2를 사용한 처리는 γδT 세포의 증식 및 축적의 용량 의존적 증가를 유발하였다(도 28a 및 도 28b). 전체 $CD3^+$ 집단 중에서 γδT 세포의 퍼센트도 γδTCR 표적화 변형된 IL-2 처리 시 T 세포의 수반된 감소와 함께 증가하였다. αβT 세포 집단이 γδTCR 표적화 변형된 IL-2를 사용한 처리에 반응하여 증식하거나 축적되지 않았기 때문에 상기 효과는 γδT 세포에 특이적이었다(도 28c 및 도 28d). 변형된 IL-2에 융합된 비표적화 VHH는 시험된 용량에서 γδT 세포 또는 αβT 세포의 증식을 촉진하지 않았는데, 이는 표적화 변형된 IL-2 폴리펩티드의 표적 특이성을 입증한다.

[0532] **실시예 29: 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 활성**

[0533] 유세포분석을 통해 PBMC의 pSTAT5 수준을 측정함으로써, 변형된 IL-2를 포함하는 폴리펩티드의 상대적 활성을 측정하였다. 폴리펩티드의 구조는 하기 표에 표시되어 있다.

표 17

변형된 IL-2 를 포함하는 폴리펩티드

폴리펩티드	서열번호(들)
야생형 IL-2	1
비표적화 VHH-xELL 홀 T366S, L368A, Y407V H435R Fc; 410A9v1 비표적화 VHH-xELL 놉 Fc-IL-2-T3A-H16A- E61R-P65R-D84Y-C125S	300, 301

[0534]

[0535] IL-2 수용체 맞물림 및 신호전달의 근사 판독값으로서 pSTAT5의 수준을 세포내 유세포분석으로 측정하였다. 인간 PBMC를 완전 생장 배지(RPMI, 10% FBS, 1% 항생제-항진균제)에서 웰당 1,000,000개의 세포로 96웰 플레이트에 플레이팅하였다. 그 다음, 시험 폴리펩티드를 희석하고 5배 연속 희석을 수행하였다. 연속 희석액을 세포에 첨가하고 37℃에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 4℃에서 30분 동안 100 ㎕의 Cytofix 고정 완충제(BD)에서 고정하였다. 그 다음, 세포를 200 ㎕ FACS 완충제로 1회 세척하고 4℃에서 30분 동안 Perm 완충제 III(BD Phosflow)에서 투과 가능하게 만들었다. 투과 가능해진 세포를 투과 가능화 완충제(eBioscience)로 총 3

회 세척한 후, 4℃에서 CD4(OKT4, 1:100), CD3(SP34-2, 1:50), CD16(3G8, 1:1000), pSTAT5(SRBCZX, 1:70), CD56(NCAM16.2, 1:500) 및 CD8(RPA-T8, 1:4000)에 대한 형광 표지부착된 항체를 함유하는 투과 가능화 완충제에서 밤새 인큐베이션하였다. 다음날, 세포를 150 ㎕ FACS 완충제로 세척하고 ACEA 바이오사이언시스 노보사이트-콴테온(Biosciences Novocyte-Quanteon) 유세포분석기를 이용하여 분석하였다. NK 세포(CD3-CD56brightCD16-)에서 pSTAT5를 검출하는 형광 표지부착된 항체의 빈도 및 중앙값 형광 강도 수준의 증가를 통해 IL-2 신호전달을 정량하였다. 그래프패드 프리즘 분석 소프트웨어를 이용하여 데이터를 플롯팅하고 분석하였다.

[0536] 도 29a 및 29b에 나타낸 바와 같이, 야생형 IL-2는 약 0.06 nM의 야생형 재조합 IL-2의 EC_{50}으로 용량 의존적 방식으로 세포를 활성화시켰다. T3A, H16A, E61R, P65R, D84Y 및 C125S 돌연변이를 포함하는 IL-2 변이체를 포함하는 폴리펩티드는 야생형 IL-2에 비해 상당히 약화된 활성을 보였다.

[0537] 본 개시내용은 그의 사상 또는 본질적인 특성을 벗어나지 않으면서 다른 특정 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 상기 실시양태들은 모든 면에서 본 개시내용을 제한하기보다는 오히려 예시하기 위한 것으로 간주되어야 한다. 따라서, 본 개시내용의 범위는 상기 설명보다는 오히려 첨부된 청구범위에 의해 표시되므로, 청구범위의 의미 및 균등 범위 내에 있는 모든 변경은 본원에 포함되는 것으로 의도된다.

일부 서열의 표

서열 번호	설명	서열
1	야생형 인간 IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
2	IL-2v	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFAMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNGAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT
3	IL-2-P65R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
4	IL-2-H16A	APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
5	IL-2-D84S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
6	IL-2-E15S	APTSSSTKKTQLQLSHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
7	IL-2-M23A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
8	IL-2-E95Q	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
9	IL-2-P65E	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKELEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
10	IL-2-F42K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
11	IL-2-H16A-F42K	APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
12	IL-2-D84S-F42K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
13	IL-2-E15S-F42K	APTSSSTKKTQLQLSHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
14	IL-2-M23A-F42K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
15	IL-2-E95Q-F42K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
16	IL-2-P65R-H16A	APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
17	IL-2-P65R-D84S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
18	IL-2-P65R-E15S	APTSSSTKKTQLQLSHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

[0538]

19	IL-2-P65R-M23A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
20	IL-2-P65R-E95Q	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLQLKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
21	IL-2-P65R-H16A-D84S (IL-2-RAS)	APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
22	IL-2-T3A-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
23	IL-2-T3A-P65R-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
24	IL-2-T3A-H16A-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
25	IL-2-T3A-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
26	IL-2-T3A-H16A-P65R-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
27	IL-2-T3A-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
28	IL-2-T3A-H16A-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
29	IL-2-no9-H16A-P65R-C125S	TQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEE LKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
30	IL-2-no9-P65R-D84S-C125S	TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEE LKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT
31	IL-2-no9-H16A-P65R-D84S-C125S	TQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEE LKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT
32	야생형 IL-2-xELL “놉” Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
33	IL-2-F42K-xELL “놉” Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
34	IL-2-P65E-xELL “놉” Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKELEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFP

[0539]

		PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
35	IL-2-P65R-xELL “눕” Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
36	IL-2-F42K-D84S-xELL “눕” Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
37	IL-2-F42K-E95Q-xELL “눕” Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
38	IL-2-F42K-M23A-xELL “눕” Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
85	IL-2-F42K-E15S-xELL “눕” Fc	APTSSSTKKTQLQLSHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
39	IL-2-H16A-F42K-xELL “눕” Fc	APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTKKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
40	IL-2-H16A-xELL “눕” Fc	APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
41	IL-2-P65R-H16A-xELL “눕” Fc	APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFP

[0540]

		PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
42	IL-2-P65R-D84S-xELL "놉" Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
43	IL-2-RAS-xELL "놉" Fc	APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
44	링커-EVN xELL "홀" Fc	KPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMRSRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
45	xELL "놉" Fc-IL-2-T3G-C125S	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGGSGGSAPGSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
46	xELL "놉" Fc-IL-2-RAS-T3G-C125S	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGGSGGSAPGSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNIN VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
47	Fc 영역 1(인간 야생형 IgG1)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
48	Fc 영역 2(인간 IgG1 xELL "놉")	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
49	Fc 영역 3(인간 IgG1 EVN xELL "홀" I253R)	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMRSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
50	Fc 영역	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
51	Fc 영역 xELL	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE

[0541]

		SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
52	Fc 영역 xELL H435R	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRY TQKSLSLSPG
53	Fc 영역 xELL M252Y 및 M428V (YV)	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNH YTQKSLSLSPG
54	Fc 영역 xELL M252Y 및 M428L (YL)	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNH YTQKSLSLSPG
55	Fc 영역 xELL M252Y, M428L, H435R (YLR)	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNR YTQKSLSLSPG
56	Fc 영역 xELL M252Y, M428V, H435R (YVR)	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNR YTQKSLSLSPG
57	Fc 영역 xELL S354C T366W 놉	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
58	Fc 영역 xELL H435R S354C T366W 놉	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNR YTQKSLSLSPG
59	Fc 영역 xELL M252Y 및 M428V (YV) S354C T366W 놉	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNH YTQKSLSLSPG
60	Fc 영역 xELL M252Y 및 M428L (YL) S354C T366W 놉	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNH YTQKSLSLSPG
61	Fc 영역 xELL M252Y, M428L, H435R (YLR) S354C T366W 놉	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNR YTQKSLSLSPG
62	Fc 영역 xELL M252Y, M428V, H435R (YVR) S354C T366W 놉	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNR YTQKSLSLSPG

[0542]

63	Fc 영역 xELL T366S, L368A, Y407V 홀	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
64	Fc 영역 xELL H435R, T366S, L368A, Y407V 홀	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNR YTQKSLSLSPG
65	Fc 영역 xELL M252Y 및 M428V (YV) T366S, L368A, Y407V 홀	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNH YTQKSLSLSPG
66	Fc 영역 xELL M252Y 및 M428L (YL) T366S, L368A, Y407V 홀	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNH YTQKSLSLSPG
67	Fc 영역 xELL M252Y, M428L, H435R (YLR) T366S, L368A, Y407V 홀	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNR YTQKSLSLSPG
68	Fc 영역 xELL M252Y, M428V, H435R (YVR) T366S, L368A, Y407V 홀	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNR YTQKSLSLSPG
69	Fc 영역 H435R	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNRYTQKSLSLSPG
70	Fc 영역 M252Y 및 M428V (YV)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEAL HNHYTQKSLSLSPG
71	Fc 영역 M252Y 및 M428L (YL)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEAL HNHYTQKSLSLSPG
72	Fc 영역 M252Y, M428L, H435R (YLR)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEAL HNRYTQKSLSLSPG
73	Fc 영역 M252Y, M428V, H435R (YVR)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEAL HNRYTQKSLSLSPG

[0543]

74	Fc 영역 S354C T366W 놉	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
75	Fc 영역 H435R S354C T366W 놉	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNRYTQKSLSLSPG
76	Fc 영역 M252Y 및 M428L (YL) S354C T366W 놉	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEAL HNHYTQKSLSLSPG
77	Fc 영역 M252Y, M428L, H435R (YLR) S354C T366W 놉	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEAL HNRYTQKSLSLSPG
78	Fc 영역 M252Y, M428V, H435R (YVR) S354C T366W 놉	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEAL HNRYTQKSLSLSPG
79	Fc 영역 T366S, L368A, Y407V 홀	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
80	Fc 영역 H435R, T366S, L368A, Y407V 홀	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNRYTQKSLSLSPG
81	Fc 영역 M252Y 및 M428V (YV) T366S, L368A, Y407V 홀	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEAL HNHYTQKSLSLSPG
82	Fc 영역 M252Y 및 M428L (YL) T366S, L368A, Y407V 홀	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEAL HNHYTQKSLSLSPG
83	Fc 영역 M252Y, M428L, H435R (YLR) T366S, L368A, Y407V 홀	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEAL HNRYTQKSLSLSPG
84	절단된 야생형 인간 IL-2	QLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEL KPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSII
86	xELL-놉 Fc-IL-2-	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW

[0544]

	T3A, C125S	ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGSGGSAPASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
87	xELL-놉 Fc-IL-2-RAS-T3A, C125S	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGGSGGSAPASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLIS NINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
88	퀌브롤리주맙 유사체 놉 Fc-IL-2-RAS-T3A, C125S	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINP SNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMG FDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGGSGGSAPASSSTKKTQLQLEALLLDLQM ILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSK NFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSI ISTLT
89	퀌브롤리주맙 유사체 홀 Fc	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINP SNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMG FDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDKLTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWKSNGQPENNYKTTPPVLDSKGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
90	퀌브롤리주맙 경쇄 유사체	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIY LASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
91	퀌브롤리주맙 유사체 IL-2-RAS-T3G, C125S	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINP SNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMG FDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGSGGSAPGSSSTKKTQLQLEALLLDLQMIL NGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNF HLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIS TLT
92	NKp46-scFv xELL-놉 Fc-IL-2-RAS-T3A, C125S	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYVINWGKQRSGQGLEWIGEIYP GSGTNYYNEKFKAKATLTADKSSNIAYMQLSSLTSEDSAVYFCARRGRYGLYA MDYWGQGTSVTVSSVEGGSGGSGGSGGSGGVDDIQMTQTTSSLSASLGDRVTI SCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLT INNLEQEDIATYFCQQGNTRPWTFGGGTKLEIKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPP VLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGGS GGSAPASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKK ATELKHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSET TFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

[0545]

93	NKp46-scFv xELL-흉 Fc	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYVINWGKQRSGQGLEWIGEIYP GSGTNYYNEKFKAKATLTADKSSNIAYMQLSSLTSEDSAVYFCARRGRYGLYA MDYWGQGTSVTVSSVEGGSGGSGGSGGSGGVDDIQMTQTTSSLSASLGDRVTI SCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLT INNLEQEDIATYFCQQGNTRPWTFGGGTKLEIKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVCTLPPSRDKLTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWKSNGQPENNYKTTPP VLDSKGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
94	NKp46-scFv xELL-Fc	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYVINWGKQRSGQGLEWIGEIYP GSGTNYYNEKFKAKATLTADKSSNIAYMQLSSLTSEDSAVYFCARRGRYGLYA MDYWGQGTSVTVSSVEGGSGGSGGSGGSGGVDDIQMTQTTSSLSASLGDRVTI SCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLT INNLEQEDIATYFCQQGNTRPWTFGGGTKLEIKPGGGGDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
95	LAG3-MAb xELL-놉 Fc-IL-2-RAS-TGCS	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINA NSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDIYDSSDQ LNVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSAPGSSSTKKTQLQLEALLLDL QMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKRLEEVLNLAQ SKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ SIISTLT
96	LAG3-MAb xELL-흉 Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINA NSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDIYDSSDQ LNVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMRSRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
97	LAG3-MAb 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQASIWPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
98	LAG3-MAb IgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINA NSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDIYDSSDQ LNVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
99	LAG3-VHH xELL-놉 Fc-IL-2-RAS-TGCS	EVQLVESGGGWQPGGSLRLSCAASGRTFSDYVMGWFRQAPGKEREFVAAISES GGRTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCATTLLWWTSEY APIKANDYDYWGQGTLVTVKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDE LTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSAPGSSSTKKTQ LQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK

[0546]

		RLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFSQSIISTLT
100	LAG3-VHH xELL-홀 T366S, L368A, Y407V, H435R Fc	EVQLVESGGGWQPGGSLRLSCAASGRTFSDYVMGWFRQAPGKEREFVAAISES GGRTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCATTLLWWTSEY APIKANDYDYWGQGTLVTVKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDE LTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK
101	LAG3-VHH xELL-놉 Fc	EVQLVESGGGWQPGGSLRLSCAASGRTFSDYVMGWFRQAPGKEREFVAAISES GGRTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTALYYCATTLLWWTSEY APIKANDYDYWGQGTLVTVKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDE LTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
102	xELL-놉 Fc-IL-2-RAS-M23A-T3A, C125S	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNH YTQKSLSLSPGGSGGSAPASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISN INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
103	xELL-놉 Fc-IL-2-RAS-E95Q-T3A, C125S	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNH YTQKSLSLSPGGSGGSAPASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISN INVIVLQLKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
104	xELL-놉 Fc-IL-2-RAS-M23A-E95Q-T3A, C125S	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNH YTQKSLSLSPGGSGGSAPASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISN INVIVLQLKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
105	IL-2-T3G-C125S	APGSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
106	IL-2-T3A-E61R-P65R-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
107	IL-2-T3A-R38A-P65R-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
108	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
109	IL-2-T3A-H16A-R38A-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
110	IL-2-T3A-H16A-L19A-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLALQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
111	IL-2-T3A-H16A-P65R-D84S-N88S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISSINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

[0547]

112	IL-2-T3A-H16A-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
113	IL-2-T3A-H16A-M23A-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
114	IL-2-T3A-H16A-M23A-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
115	IL-2-T3A-H16A-L19A-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
116	IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
117	IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-N88S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISSINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
118	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-N88S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISSINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
119	IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-N88S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISSINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
120	IL-2-T3A-H16A-L19A-R38A-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
121	IL-2-T3A-H16A-M23A-R38A-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
122	IL-2-T3A-H16A-M23A-R38A-P65R-D84S-N88S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISSINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
123	IL-2-T3A-H16A-R38A-P65R-D84S-N88S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISSINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
124	IL-2-T3A-H16A-M23A-R38A-P65R-IL-2-D84S-N88S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISSINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
125	IL-2-T3A-H16A-L19N-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
126	IL-2-T3A-H16A-L19S-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLSDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
127	IL-2-T3A-H16A-L19T-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLTDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
128	IL-2-T3A-H16A-L19V-P65R-D84S-	APASSSTKKTQLQLEALLVDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

[0548]

	C125S	
129	IL-2-T3A-H16A-L19N-M23A-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELQGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
130	IL-2-T3A-H16A-L19N-M23A-R38A-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQAILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
131	IL-2-T3A-H16A-L19N-M23A-R38A-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQAILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
132	IL-2-T3A-H16A-L19N-R38A-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
133	IL-2-T3A-H16A-L19N-R38A-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
134	IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
135	IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
136	IL-2-T3A-H16A-L19N-M23A-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
137	IL-2-T3A-H16A-L19N-Q22A-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLAMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
138	IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84S-R120A-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNAWITFSQSIISTLT
139	IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84S-C125S-Q126A	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSASIISTLT
140	IL-2-T3A-H16S-L19N-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLESLLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
141	IL-2-T3A-H16T-L19N-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLETLLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
142	IL-2-T3A-H16V-L19N-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEVLLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
143	IL-2-T3A-H16N-L19N-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLENLLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
144	IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84T-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRTLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

[0549]

145	IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84V-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
146	IL-2-T3A-H16A-D20S-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLSLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
147	IL-2-T3A-H16A-D20T-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLTLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
148	IL-2-T3A-H16A-D20N-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLNLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
149	IL-2-T3A-H16A-D20A-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLALQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
150	IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84N-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRNLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
151	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-N88T-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISTINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
152	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-N88A-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISAINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
153	IL-2-T3A-H16P-L19A-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEPLLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
154	IL-2-T3A-H16A-L19H-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLHDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
155	IL-2-T3A-H16A-L19P-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLPDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
156	IL-2-T3A-H16A-L19Q-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLQDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
157	IL-2-T3A-H16A-L19Y-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLYDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
158	IL-2-T3A-H16A-L19A-E61R-P65R-D84P-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRPLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
159	IL-2-T3A-H16A-L19A-E61R-P65R-D84V-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRVLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
160	IL-2-T3A-H16A-L19A-E61R-P65R-D84Y-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRYLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
161	IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-E95H-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLHLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
162	IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-E95N-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLNLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

[0550]

163	IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-E95P-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLPLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
164	IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-E95S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLSLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
165	IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-E95T-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLTLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
166	IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-E95V-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLVLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
167	IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-E95Y-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLYLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
168	IL-2-T3A-H16A-L19A-E61A-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEAELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
169	IL-2-T3A-H16A-L19A-E61G-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEGELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
170	IL-2-T3A-H16A-L19A-E61H-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEHELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
171	IL-2-T3A-H16A-L19A-E61N-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLENELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
172	IL-2-T3A-H16A-L19A-E61P-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEPELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
173	IL-2-T3A-H16A-L19A-E61Q-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEQELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
174	IL-2-T3A-H16A-L19A-E61S-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLESELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
175	IL-2-T3A-H16A-L19A-E61T-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLETELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
176	IL-2-T3A-H16A-L19A-E61V-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEVELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
177	IL-2-T3A-H16A-L19A-E61Y-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEYELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
178	IL-2-T3A-H16A-M23D-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQDILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
179	IL-2-T3A-H16A-M23E-E61R-P65R-	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQEILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

[0551]

	D84S-E95Q-C125S	
180	IL-2-T3A-H16A-M23G-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQGILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
181	IL-2-T3A-H16A-M23I-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQIILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
182	IL-2-T3A-H16A-M23K-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQKILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
183	IL-2-T3A-H16A-M23L-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQLILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
184	IL-2-T3A-H16A-M23N-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQNILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
185	IL-2-T3A-H16A-M23P-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQPILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
186	IL-2-T3A-H16A-M23Q-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQQILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
187	IL-2-T3A-H16A-M23R-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQRILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
188	IL-2-T3A-H16A-M23T-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQTILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
189	IL-2-T3A-H16A-M23V-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQVILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
190	IL-2-T3A-H16A-Q22A-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLAMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
191	IL-2-T3A-H16A-Q22D-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLDMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
192	IL-2-T3A-H16A-Q22E-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLEMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
193	IL-2-T3A-H16A-Q22G-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLGMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
194	IL-2-T3A-H16A-Q22H-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLHMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
195	IL-2-T3A-H16A-Q22K-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLKMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

[0552]

196	IL-2-T3A-H16A-Q22N-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLNMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
197	IL-2-T3A-H16A-Q22P-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLPMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
198	IL-2-T3A-H16A-Q22R-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLRMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
199	IL-2-T3A-H16A-Q22S-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLSMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
200	IL-2-T3A-H16A-Q22T-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLTMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
201	IL-2-T3A-H16A-Q22V-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLVMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
202	IL-2-T3A-H16A-Q22Y-E61R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLYMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
203	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120A-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNAWITFSQSIISTLT
204	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120D-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNDWITFSQSIISTLT
205	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120E-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNEWITFSQSIISTLT
206	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120F-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNFWITFSQSIISTLT
207	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120G-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNGWITFSQSIISTLT
208	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120H-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNHWITFSQSIISTLT
209	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120K-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNKWITFSQSIISTLT
210	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120N-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNNWITFSQSIISTLT
211	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120P-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNPWITFSQSIISTLT
212	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNQWITFSQSIISTLT
213	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNSWITFSQSIISTLT

[0553]

214	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120T-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNTWITFSQSIISTLT
215	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120V-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNVWITFSQSIISTLT
216	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120Y-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNYWITFSQSIISTLT
217	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-T123D-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWIDFSQSIISTLT
218	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-T123E-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWIEFSQSIISTLT
219	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-T123H-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWIHFSQSIISTLT
220	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-T123K-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWIKFSQSIISTLT
221	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-T123N-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWINFSQSIISTLT
222	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-T123Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWIQFSQSIISTLT
223	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-T123R-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWIRFSQSIISTLT
224	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S130D	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIIDTLT
225	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S130E	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIIETLT
226	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S130K	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIIKTLT
227	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S130N	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIINTLT
228	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S130Q	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIIQTLT
229	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S130R	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIIRTLT
230	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S127D	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQDIISTLT
231	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S127E	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQEIISTLT

[0554]

232	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S127H	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQHIISTLT
233	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S127P	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQPIISTLT
234	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S127Q	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQQIISTLT
235	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S127R	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQRIISTLT
236	IL-2-T3A-H16A-L19A-Q22A-R38A-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLAMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
237	IL-2-T3A-H16A-L19A-R38A-P65R-D84S-R120A-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNAWITFSQSIISTLT
238	IL-2-T3A-H16A-L19A-Q22A-R38A-P65R-D84S-R120A-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLAMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNAWITFSQSIISTLT
239	IL-2-T3A-H16A-Q22A-M23A-R38A-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLAAILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
240	IL-2-T3A-H16A-M23A-R38A-P65R-D84S-E95Q-R120A-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNAWITFSQSIISTLT
241	IL-2-T3A-H16A-Q22A-M23A-R38A-P65R-D84S-E95Q-R120A-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLAAILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNAWITFSQSIISTLT
242	IL-2-T3A-H16A-L19N-Q22A-R38A-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLAMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
243	IL-2-T3A-H16A-L19N-R38A-P65R-D84S-R120A-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNAWITFSQSIISTLT
244	IL-2-T3A-H16A-L19N-Q22A-R38A-P65R-D84S-R120A-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLAMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNAWITFSQSIISTLT
245	IL-2-A1G-P2G-T3S-S4G-S5G-H16A-L19A-R38A-P65R-D84S-C125S	GGSGGSTKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
246	IL-2-del1-5-H16A-L19A-R38A-P65R-	STKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

[0555]

	D84S-C125S	
247	IL-2-del1-5-H16A-L19A-R38A-P65R-D84S-C125V	STKKTQLQLEALLADLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFVQSIISTLT
248	IL-2-T3A-L19N-R38A-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLNDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
249	IL-2-T3A-H16A-L19N-R38A-P65R-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
250	IL-2-T3A-L19N-Q22A-R38A-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLNDLAMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
251	IL-2-T3A-H16A-L19N-Q22A-R38A-P65R-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLAMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
252	IL-2-T3A-L19N-Q22A-R38A-P65R-D84S-R120A-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLNDLAMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNAWITFSQSIISTLT
253	IL-2-T3A-H16A-L19N-Q22A-R38A-P65R-R120A-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLAMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNAWITFSQSIISTLT
254	IL-2-T3A-Q22A-M23A-R38A-P65R-D84S-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLAAILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
255	IL-2-T3A-Q22A-M23A-R38A-P65R-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLAAILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
256	IL-2-T3A-Q22A-M23A-R38A-P65R-D84S-E95Q-R120A-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLAAILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNAWITFSQSIISTLT
257	IL-2-T3A-H16A-Q22A-M23A-R38A-P65R-E95Q-R120A-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLAAILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNAWITFSQSIISTLT
258	IL-2-T3A-L19A-Q22A-R38A-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLADLAMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
259	IL-2-T3A-H16A-L19A-Q22A-R38A-P65R-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLAMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
260	IL-2-T3A-L19A-Q22A-R38A-P65R-D84S-R120A-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLADLAMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNAWITFSQSIISTLT
261	IL-2-T3A-H16A-L19A-Q22A-R38A-P65R-R120A-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLADLAMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNAWITFSQSIISTLT
262	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-I129A	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIASTLT

[0556]

263	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-I129H	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIHSTLT
264	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-I129R	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIRSTLT
265	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-I129S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSISSTLT
266	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125C-Q126N	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSNSIISTLT
267	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125C-Q126Y	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSYSIISTLT
268	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125C-S127N	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQNIISTLT
269	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125C-S130P	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIIPTLT
270	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84Y-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRYLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
271	IL-2-T3A-H16A-M23T-E61R-P65R-D84Y-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQTILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRYLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
272	IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84Y-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRYLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
273	IL-2-T3A-H16A-L19N-M23T-E61R-P65R-D84Y-E95Q-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQTILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRYLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
274	IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84Y-C125S-S127D	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRYLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQDIISTLT
275	IL-2-T3A-H16A-M23T-E61R-P65R-D84Y-E95Q-C125S-S127D	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQTILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRYLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQDIISTLT
276	IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84Y-C125S-S127D	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRYLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQDIISTLT
277	IL-2-T3A-H16A-L19N-M23T-E61R-P65R-D84Y-E95Q-C125S-S127D	APASSSTKKTQLQLEALLNDLQTILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRYLISNINVIVLQLKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQDIISTLT
278	IL-2-T3A-H16A-ΔF42-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT-KFYMPKKATELKHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
279	IL-2-T3A-H16A-K43E-Y45R-P65R-	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFEFRMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

[0557]

	D84S-C125S	
280	IL-2-T3A-H16A-K43E-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFEFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
281	IL-2-T3A-H16A-P65R-D84S-I114F-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATFVEFLNRWITFSQSIISTLT
282	IL-2-T3A-H16A-F42R-P65R-D84S-C125S	APASSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTRKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
283	IL-2-T3A-K43E-Y45R-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFEFRMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
284	IL-2-T3A-E61R-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLERELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
285	IL-2-T3A-I114F-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATFVEFLNRWITFSQSIISTLT
286	IL-2-T3A-K43E-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFEFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
287	IL-2-T3A-P65R-I114F-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATFVEFLNRWITFSQSIISTLT
288	IL-2-T3A-K43E-P65R-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFEFYMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
289	IL-2-T3A-K43E-Y45R-P65R-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFEFRMPKKATEL KHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
290	IL-2-T3A-R38A-C125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
291	IL-15 야생형	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVH IVQMFINTS
292	Fc 영역 xELL P329G 놉	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**G** APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
293	Fc 영역 xELL P329G, H435R 홀	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**G** APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNR YTQKSLSLSPG
294	xELL-놉 Fc – IL-2-RAS-T3G, C125S	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGGSGGSAPGSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLT RMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNIN VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
295	γδTCR 5C8 VHH-xELL-홀 T366S, L368A, Y407V, H435R Fc	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRPFSNYAMGWFRQAPGKEREFVAAISW SGGSTSYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSPKPEDTAIYYCAAQFSGADYG FGRLGIRGYEYDYWGQGTQVTVKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPS

[0558]

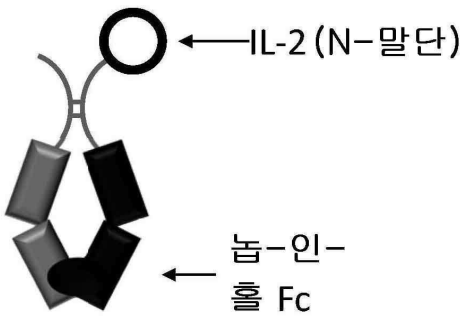
		RDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK
296	γδTCR 5C8 VHH-xELL-놉 Fc-IL-2-T3A-H16A- E61R-P65R-D84Y-C125S	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRPFSNYAMGWFRQAPGKEREFVAAISW SGGSTSYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSPKPEDTAIYYCAAQFSGADYG FGRLGIRGYEYDYWGQGTQVTVKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPC RDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSAPASSSTKK TQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLERE LKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRYLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT
298	γδTCR 6C4 VHH-xELL-놉 Fc-IL-2-T3A-H16A- E61R-P65R-D84Y-C125S	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSVRTFSDYRMGWFRQAPGKEREFVSTISW SGGLTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGGGYAGGT YYHPEEWGQGTQVTVKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSAPASSSTKKTQLQLEA LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLERELKRLEEV LNLAQSKNFHLRPRYLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLT
299	γδTCR 6C4 VHH-xELL-홀 T366S, L368A, Y407V H435R Fc	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSVRTFSDYRMGWFRQAPGKEREFVSTISW SGGLTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGGGYAGGT YYHPEEWGQGTQVTVKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK
300	비표적화 VHH-xELL-홀 T366S, L368A, Y407V H435R Fc	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSINSINVMEWYRQAPGKERDLVAGITS DGDTNYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCRARDWGSLTDY WGQGTLVTVKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK
301	비표적화 VHH-xELL-놉 Fc- IL-2-T3A-H16A- E61R-P65R-D84Y-C125S	EVQLVESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSINSINVMEWYRQAPGKERDLVAGITS DGDTNYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCRARDWGSLTDY WGQGTLVTVKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSAPASSSTKKTQLQLEALLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLERELKRLEEVLNLAQS KNFHLRPRYLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSI ISTLT

상자 또는 밑줄을 함유하는 서열에서, 개별 문자 주변의 상자는 상응하는 야생형 또는 모 서열에 비해 아미노산 치환을 표시하고; 문자 군 주변의 상자는 링커 서열을 표시한다. 밑줄로 표시된 문자는 링커 서열이다. 상자 또는 밑줄을 함유하지 않는 서열도 아미노산 치환 및/또는 링커 서열을 함유할 수 있다.

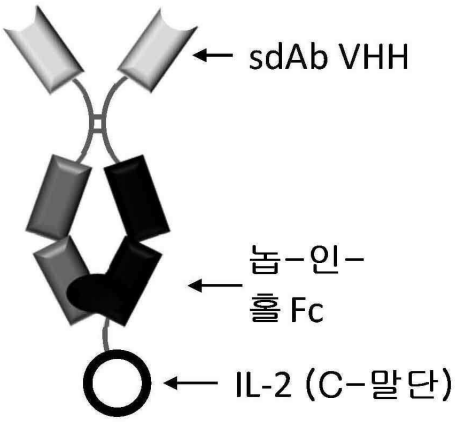
[0559]

도면

도면1a



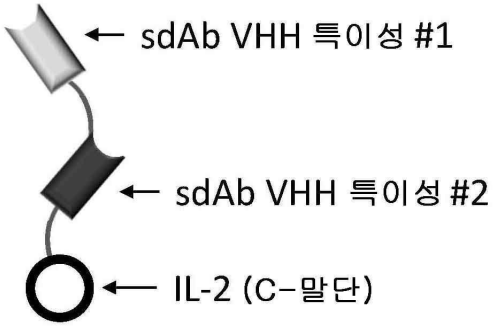
도면1b



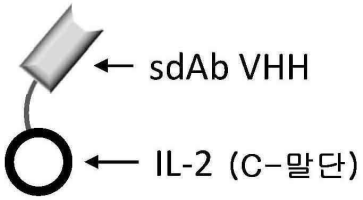
도면1c



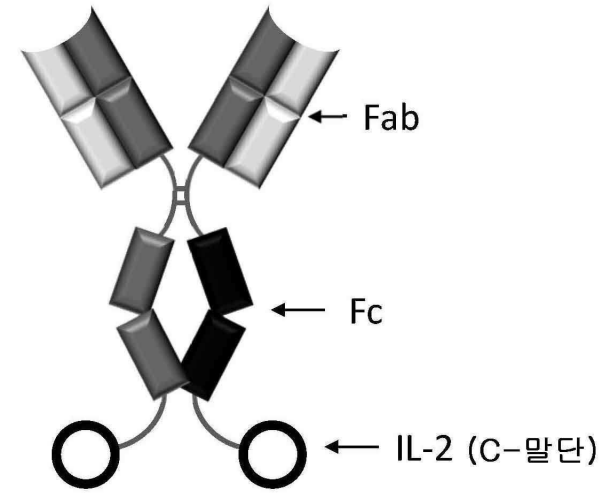
도면1d



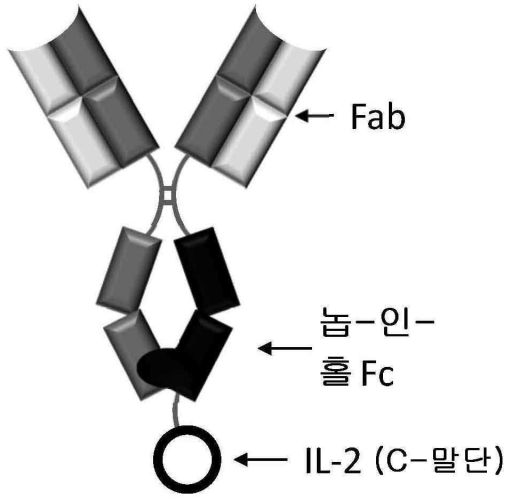
도면1e



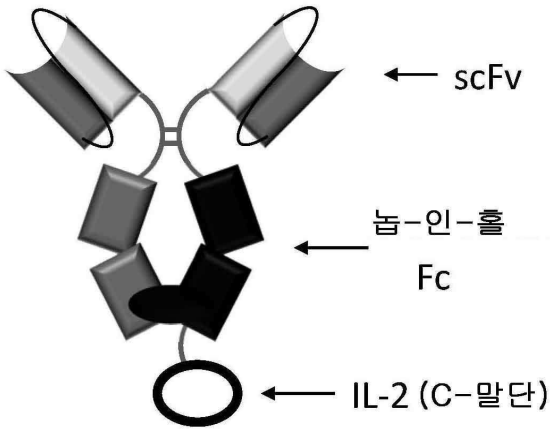
도면1f



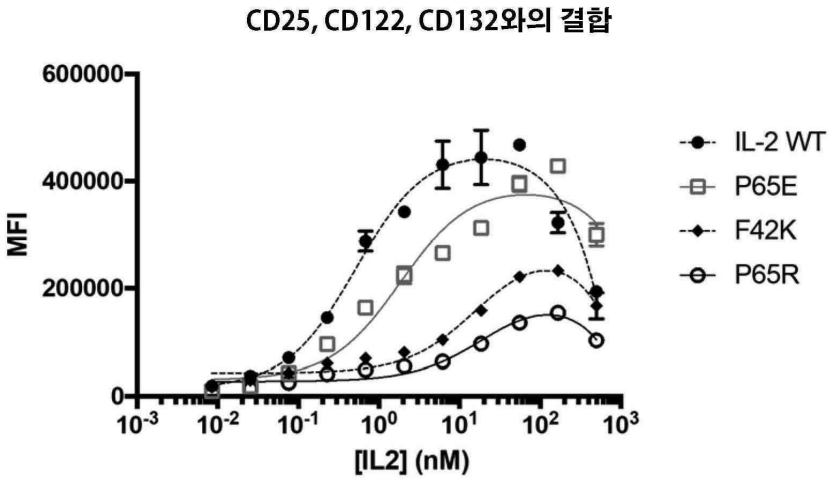
도면1g



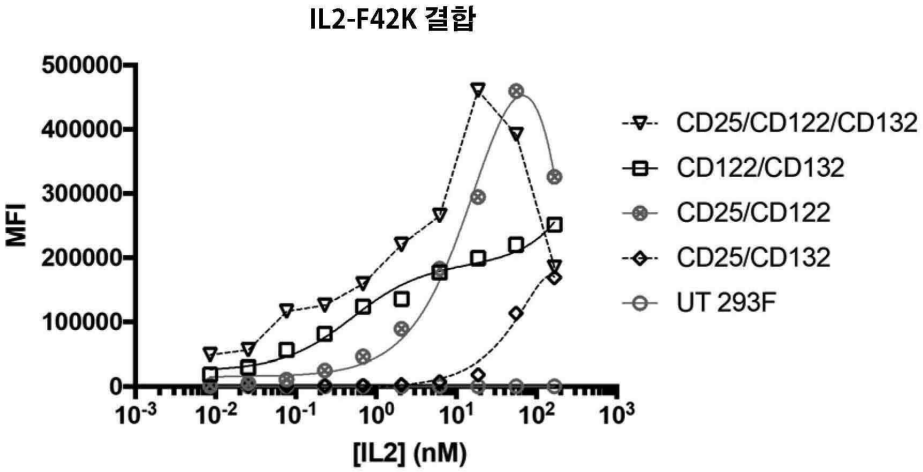
도면1h



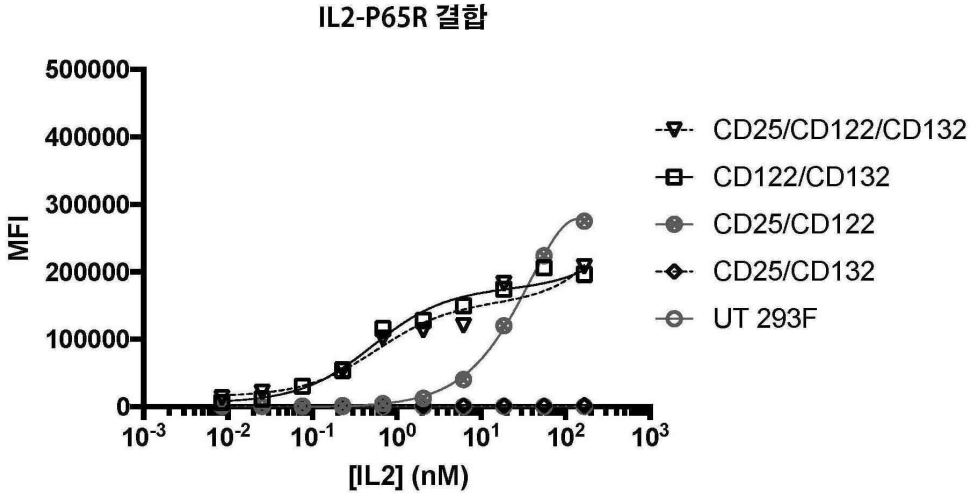
도면2a



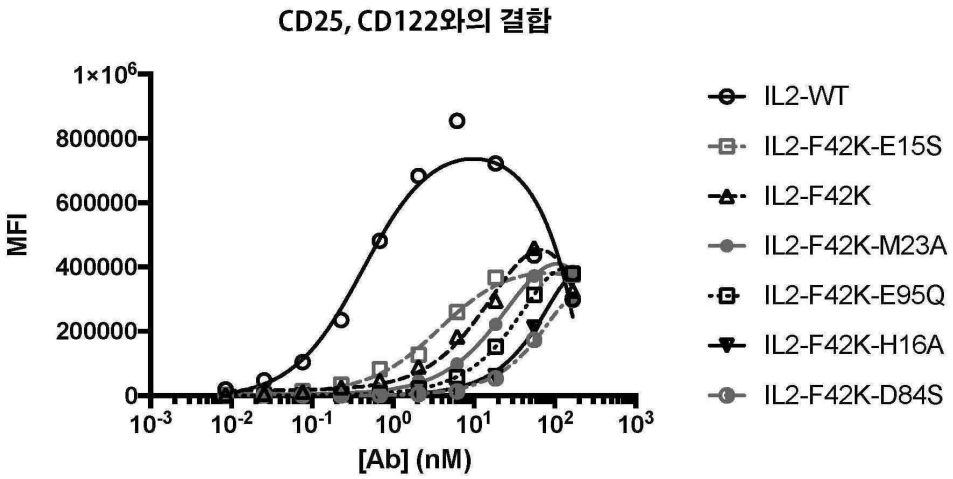
도면2b



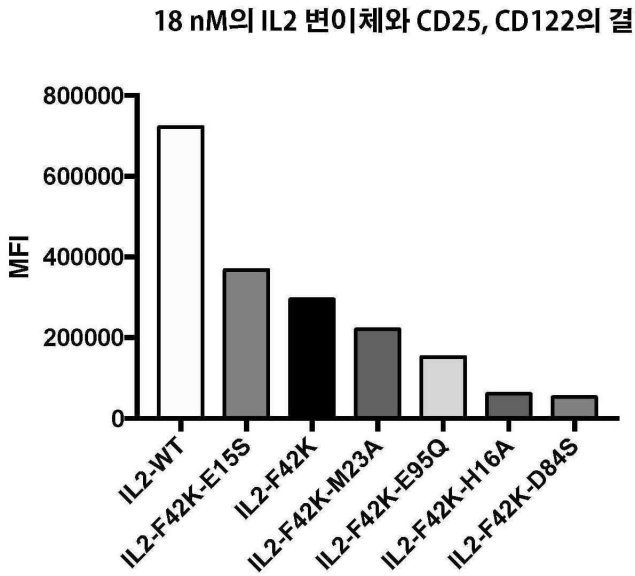
도면2c



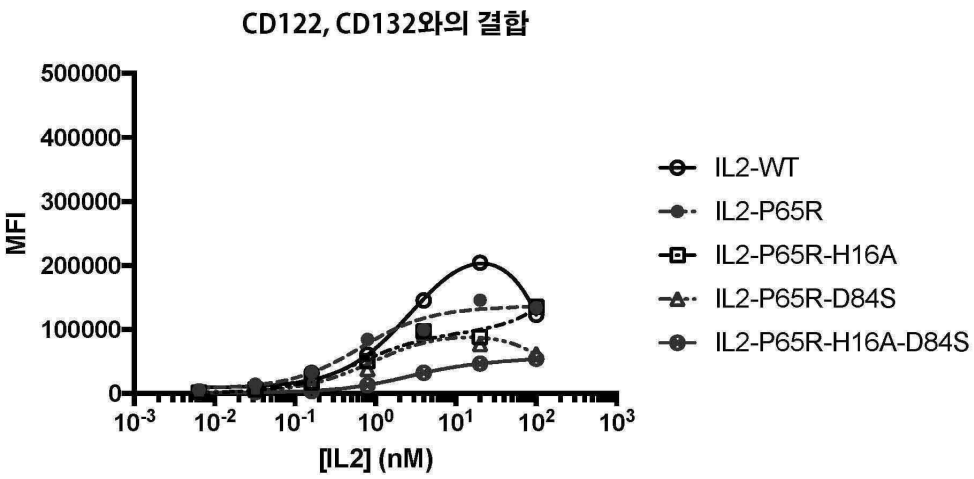
도면3a



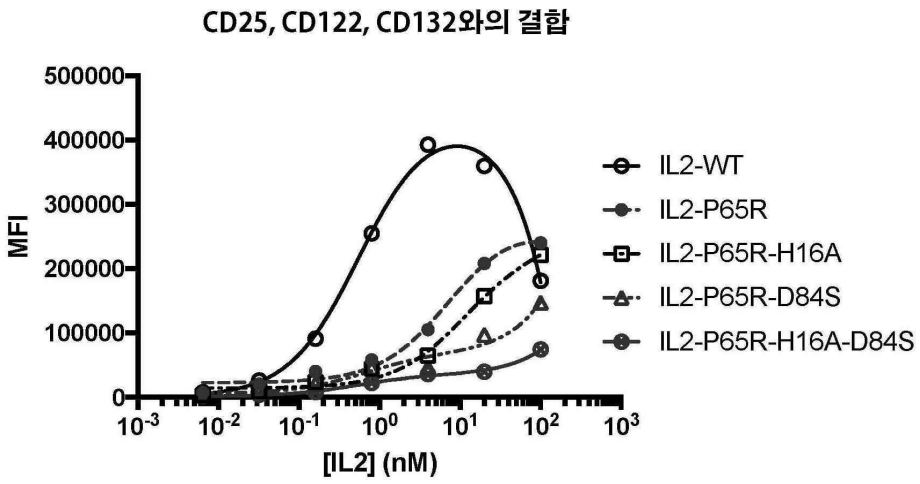
도면3b



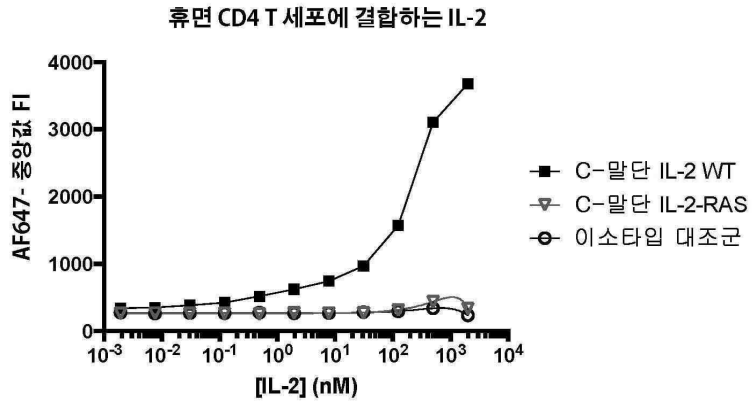
도면4a



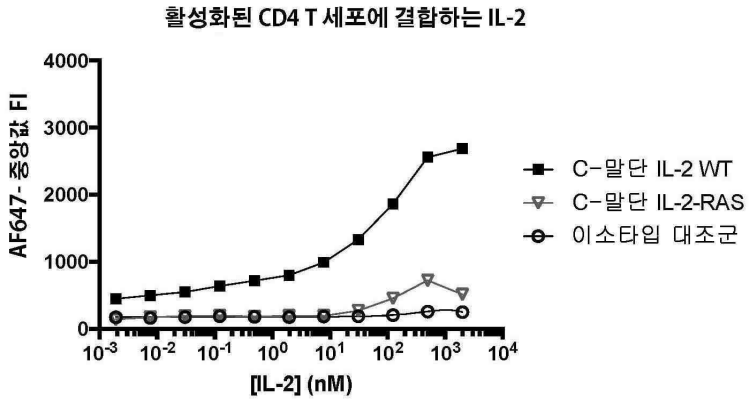
도면4b



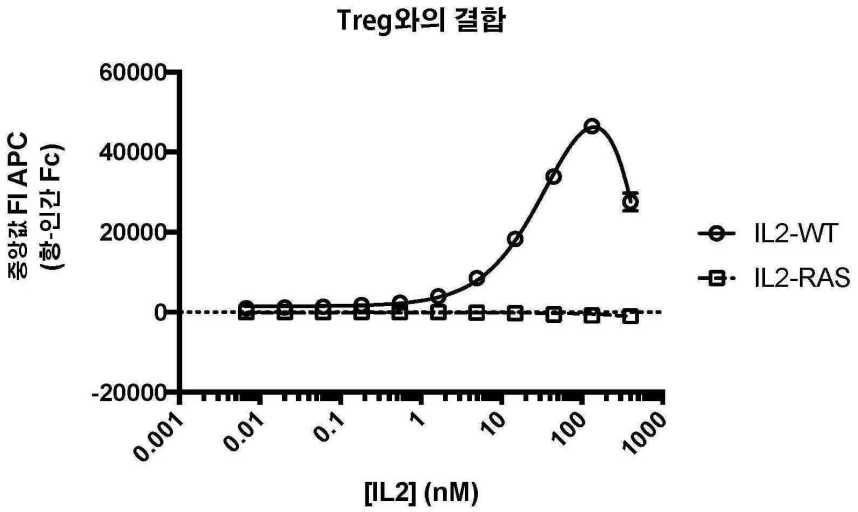
도면5a



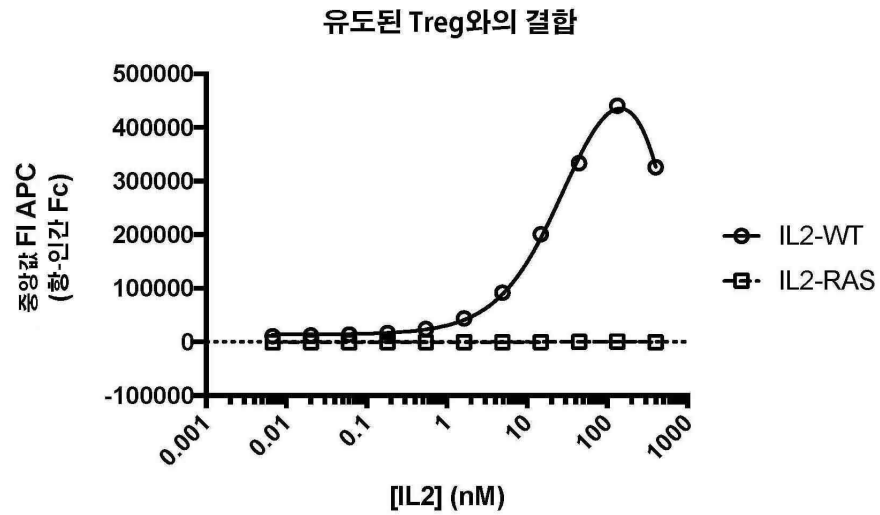
도면5b



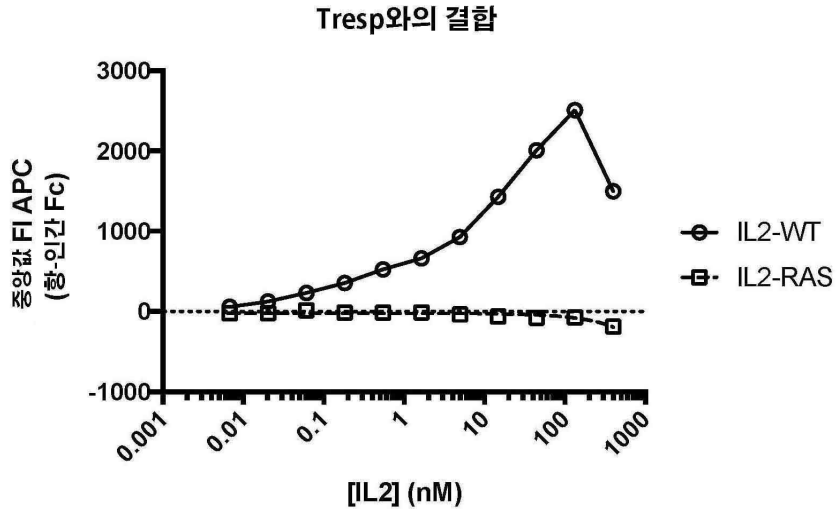
도면6a



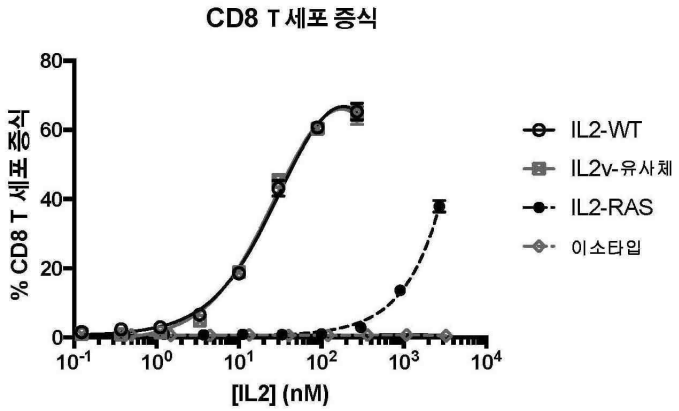
도면6b



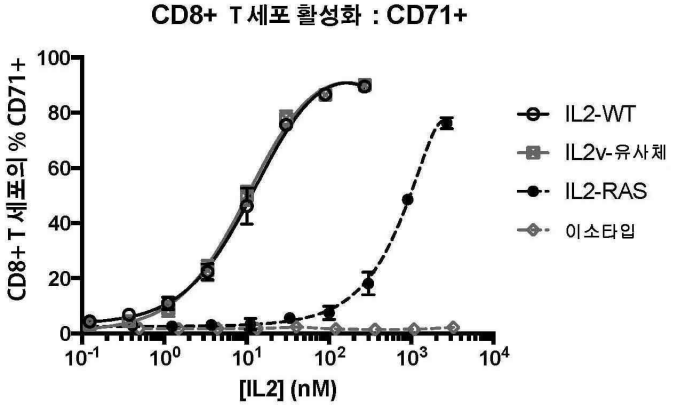
도면6c



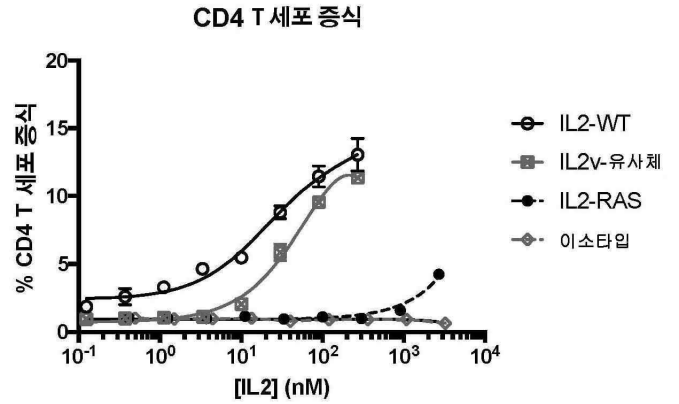
도면7a



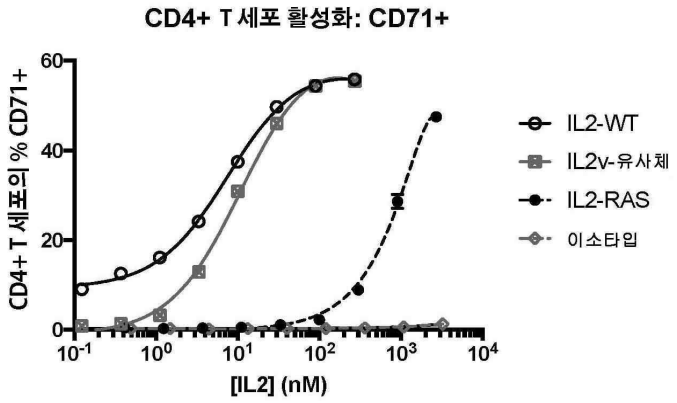
도면7b



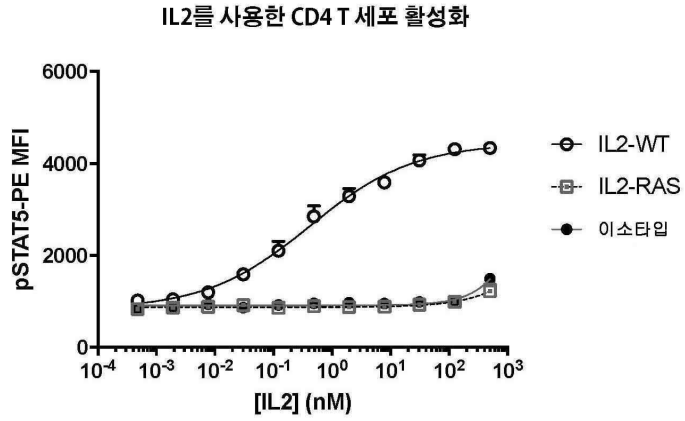
도면7c



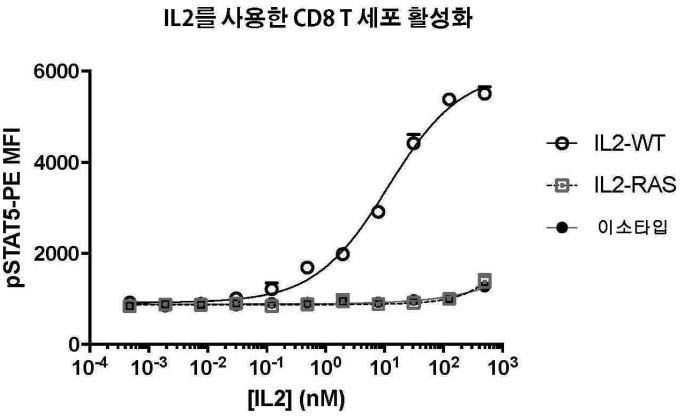
도면7d



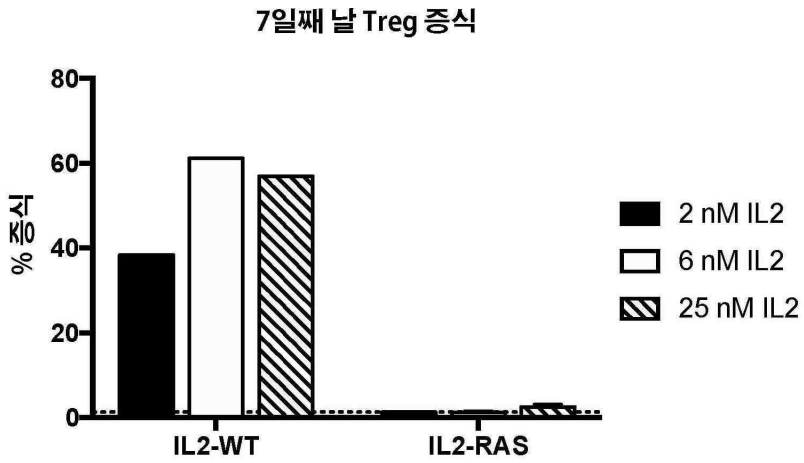
도면7e



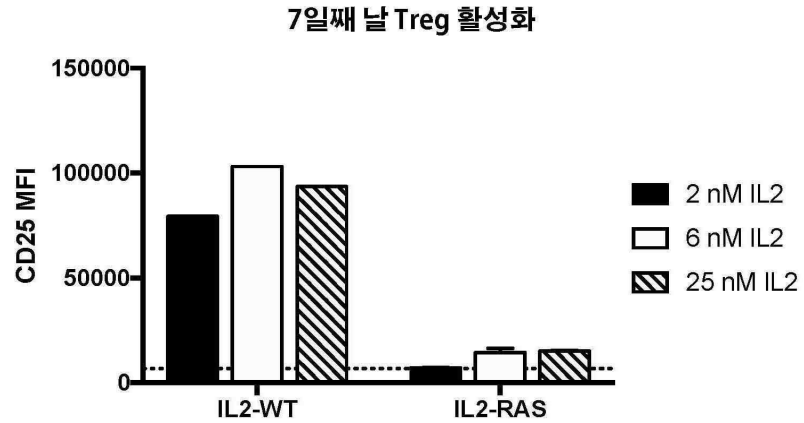
도면7f



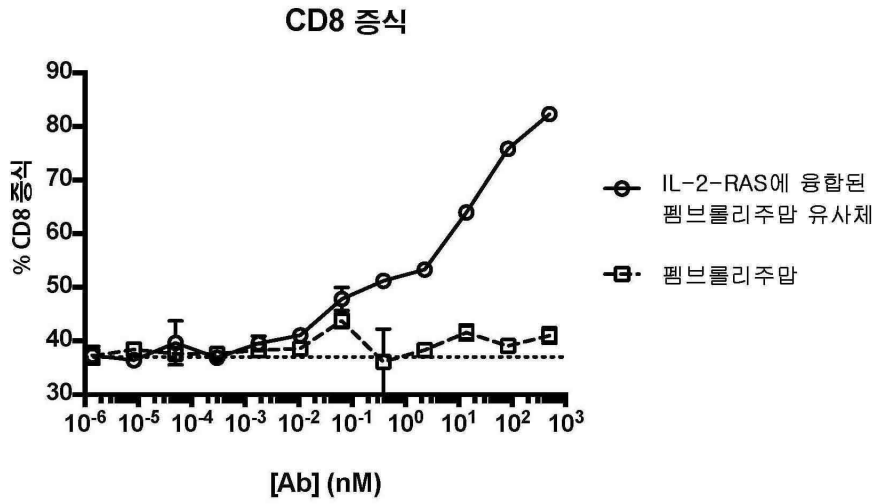
도면8a



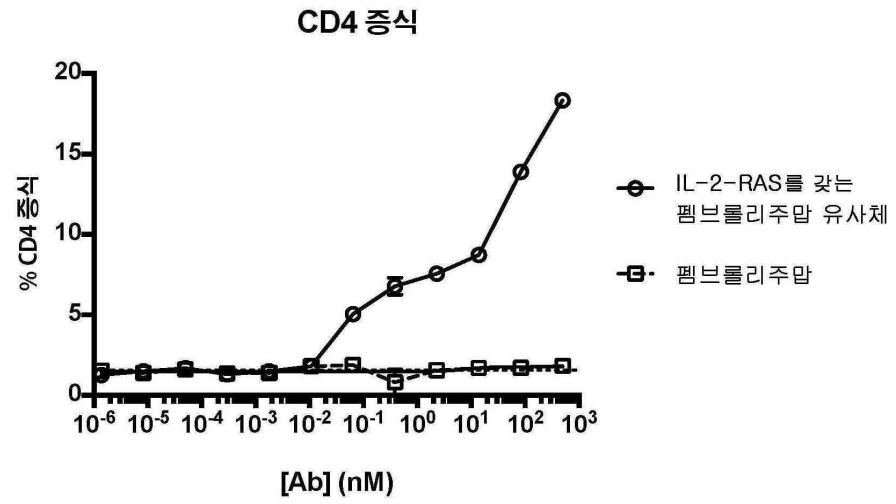
도면8b



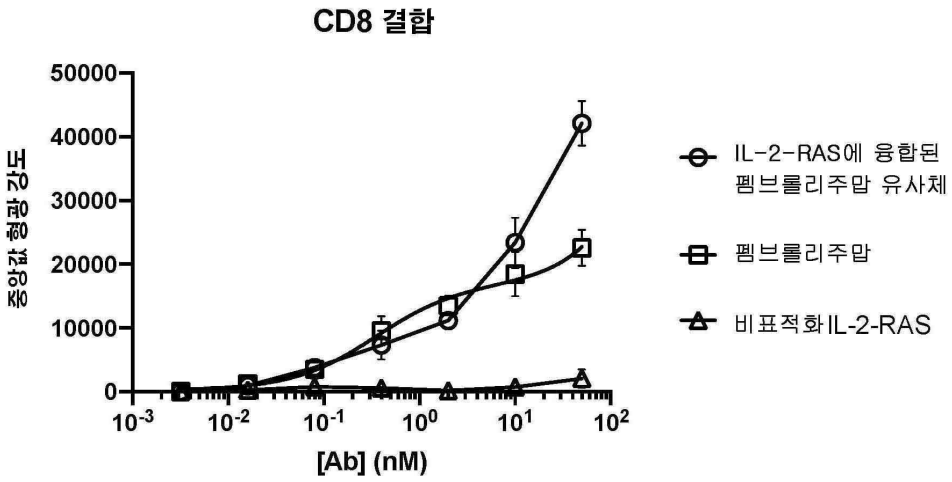
도면9a



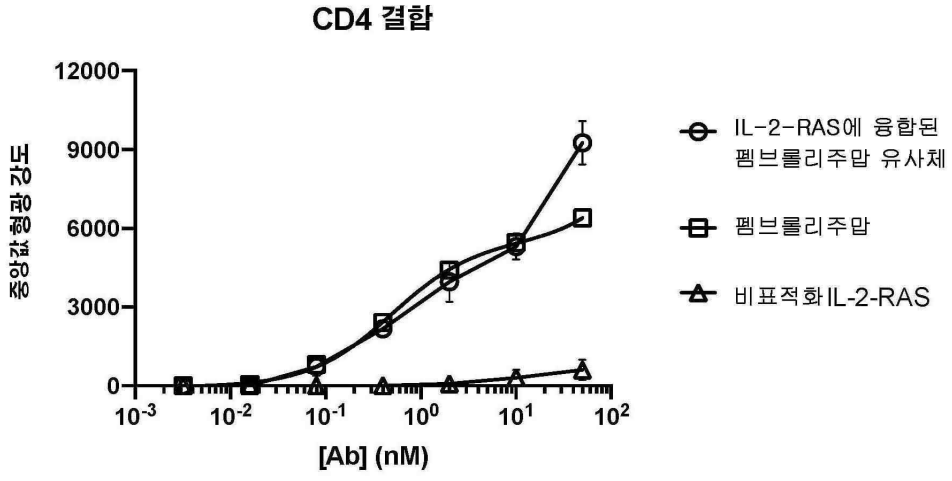
도면9b



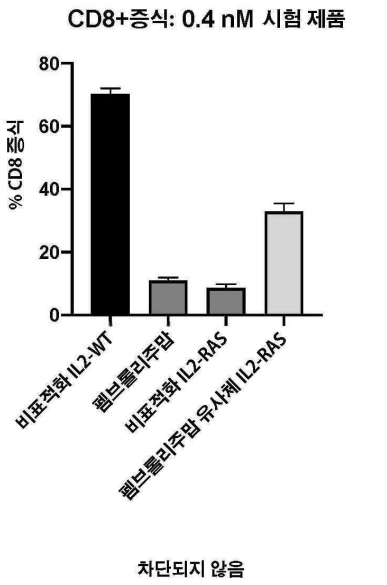
도면9c



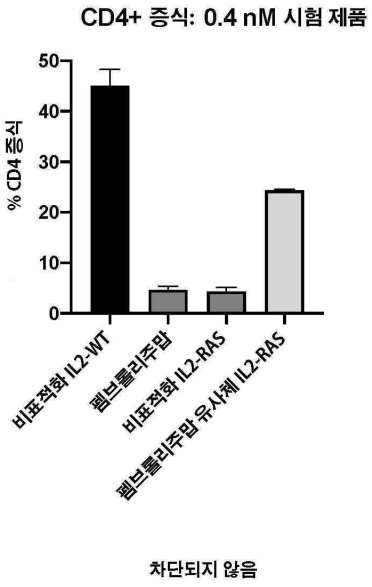
도면9d



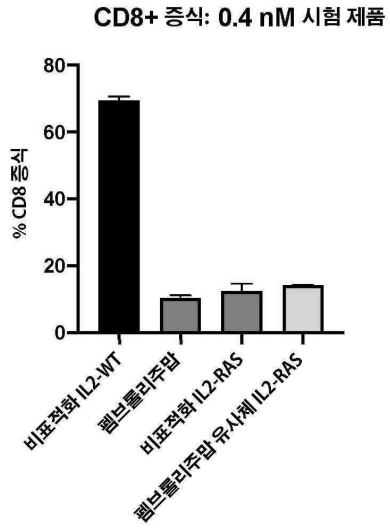
도면10a


CD8+증식: 0.4 nM 시험 제품
% CD8 증식
80
60
40
20
0
비표적화 IL2-WT
펨브롤리주맙
비표적화 IL2-RAS
펨브롤리주맙 유사체 IL2-RAS
차단되지 않음

도면10b

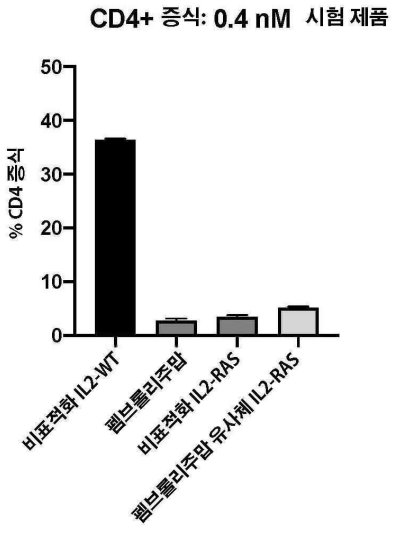

CD4+ 증식: 0.4 nM 시험 제품
% CD4 증식
50
40
30
20
10
0
비표적화 IL2-WT
펨브롤리주맙
비표적화 IL2-RAS
펨브롤리주맙 유사체 IL2-RAS
차단되지 않음

도면10c



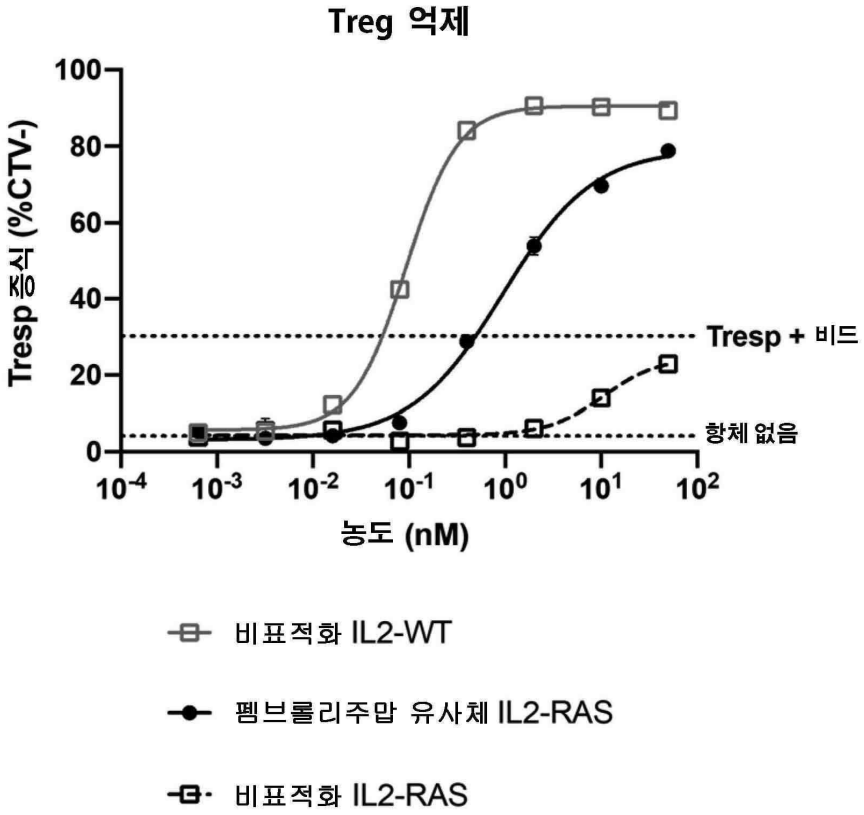
펨브롤리주맙에 의해 사전차단됨

도면10d

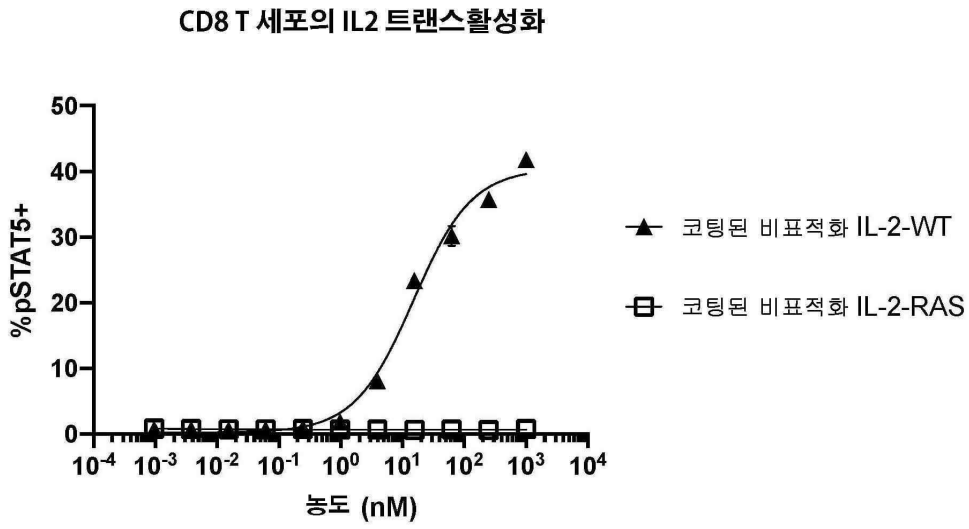


펨브롤리주맙에 의해 사전차단됨

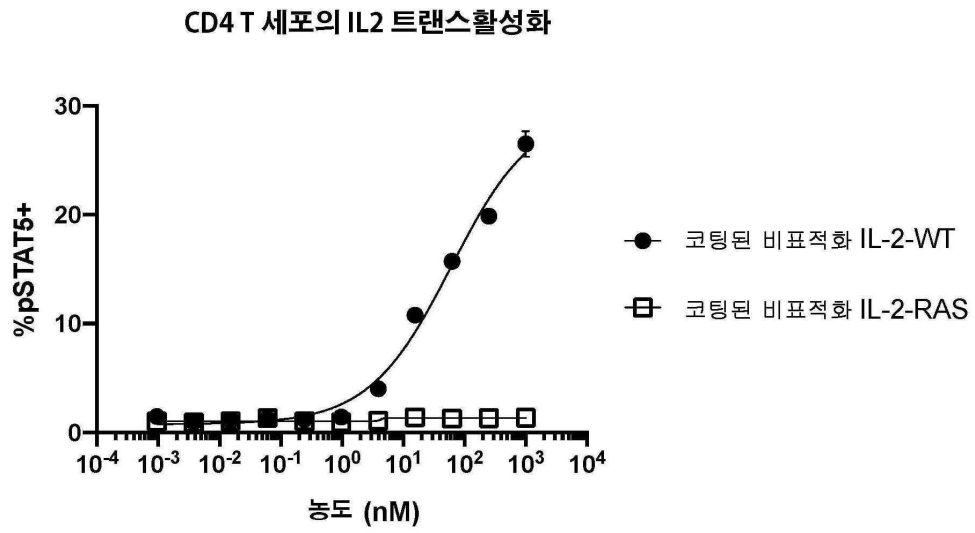
도면11


Treg 억제
Tresp 증식 (%CTV-)
100
80
60
40
20
0
Tresp + 비드
항체 없음
10^{-4} 10^{-3} 10^{-2} 10^{-1} 10^{0} 10^{1} 10^{2}
농도 (nM)
비표적화 IL2-WT
펨브롤리주맙 유사체 IL2-RAS
비표적화 IL2-RAS

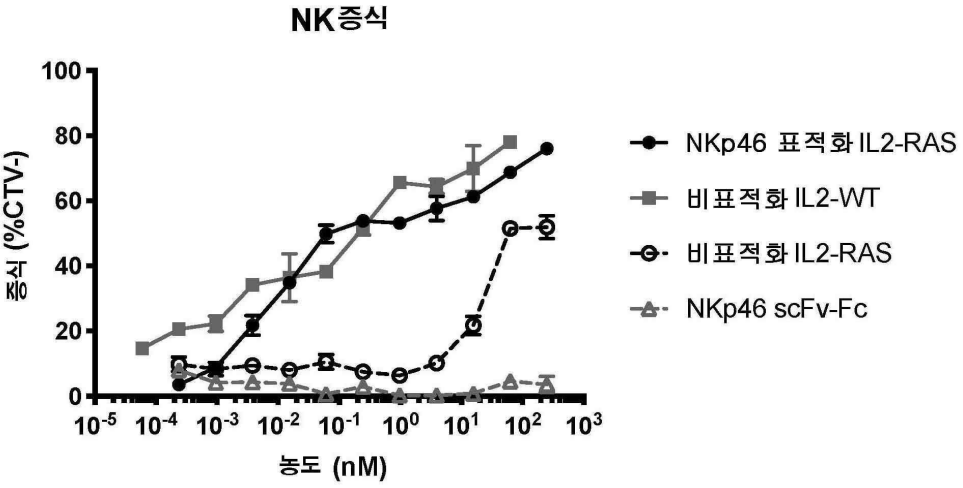
도면12a


CD8 T 세포의 IL2 트랜스활성화
%pSTAT5+
50
40
30
20
10
0
10^{-4} 10^{-3} 10^{-2} 10^{-1} 10^{0} 10^{1} 10^{2} 10^{3} 10^{4}
농도 (nM)
코팅된 비표적화 IL-2-WT
코팅된 비표적화 IL-2-RAS

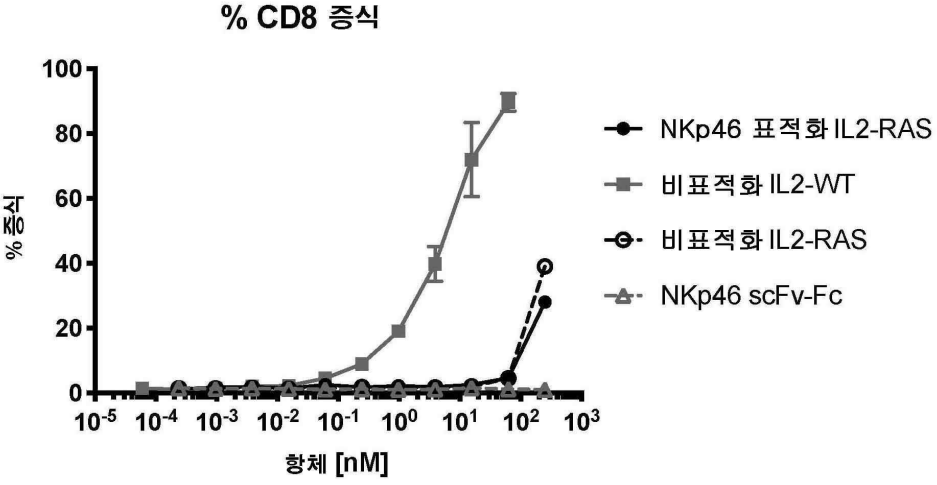
도면12b



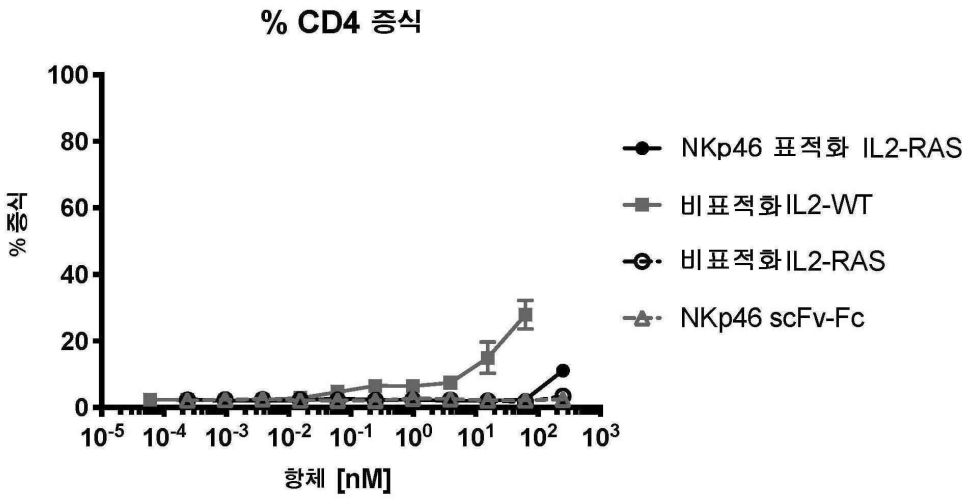
도면13a



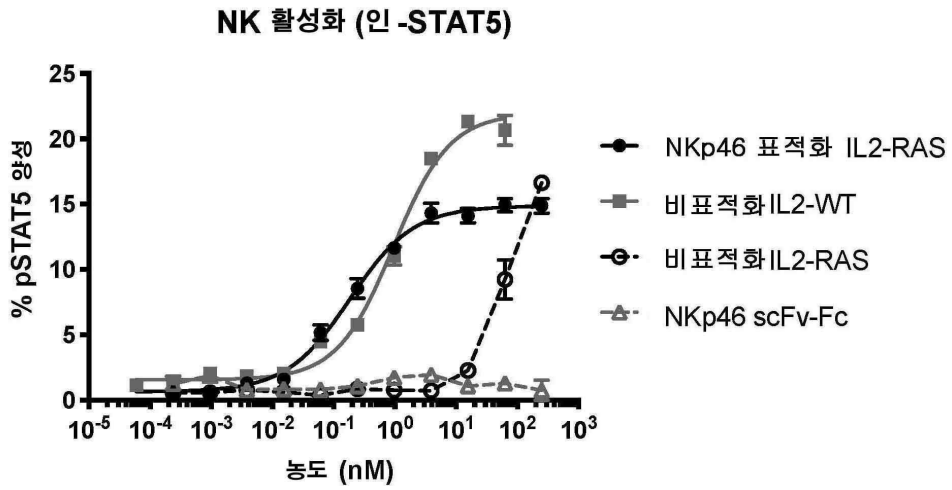
도면13b



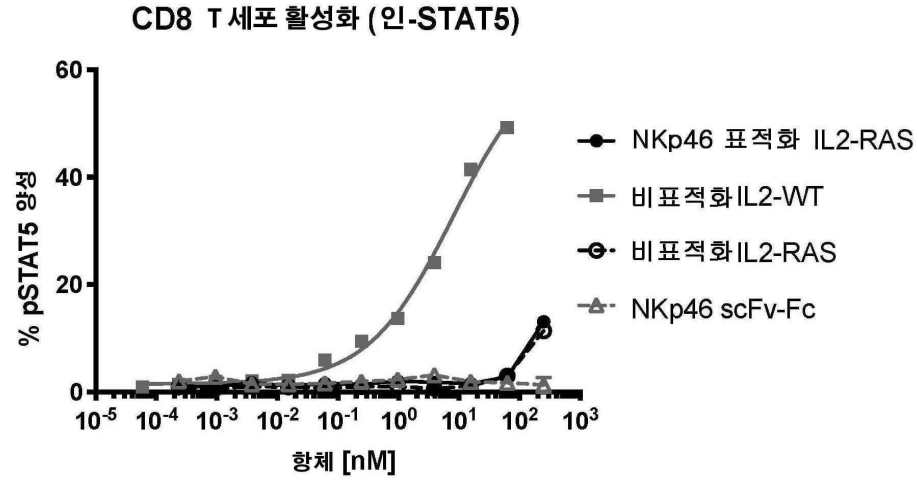
도면13c



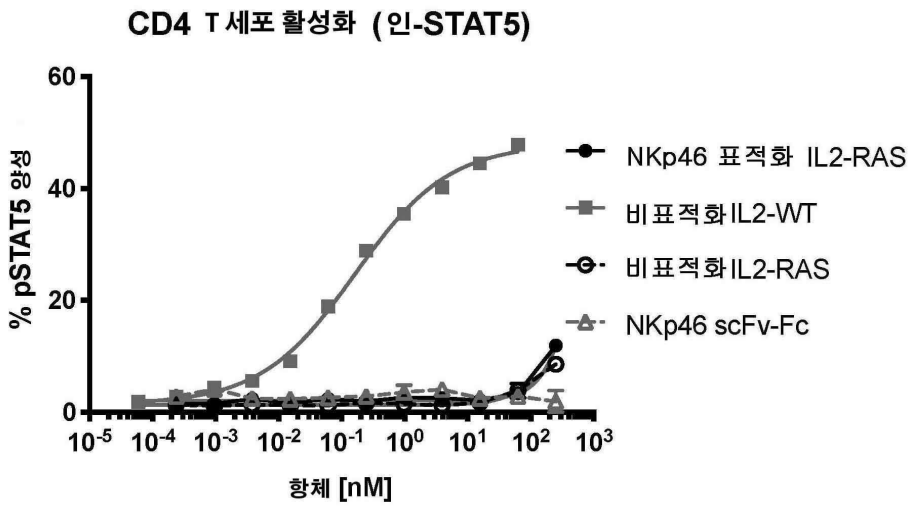
도면13d



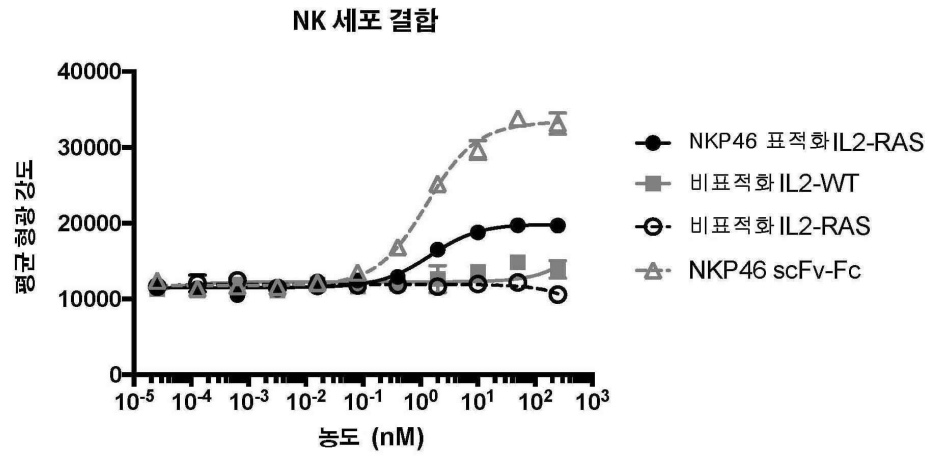
도면13e



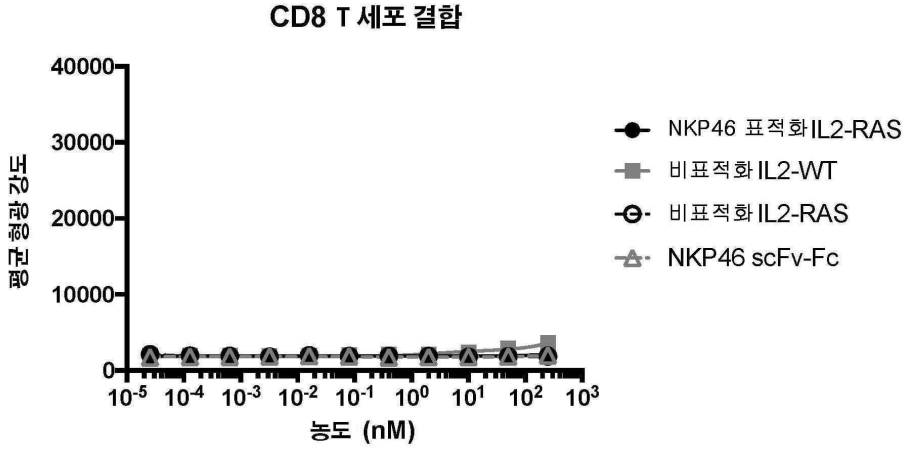
도면13f



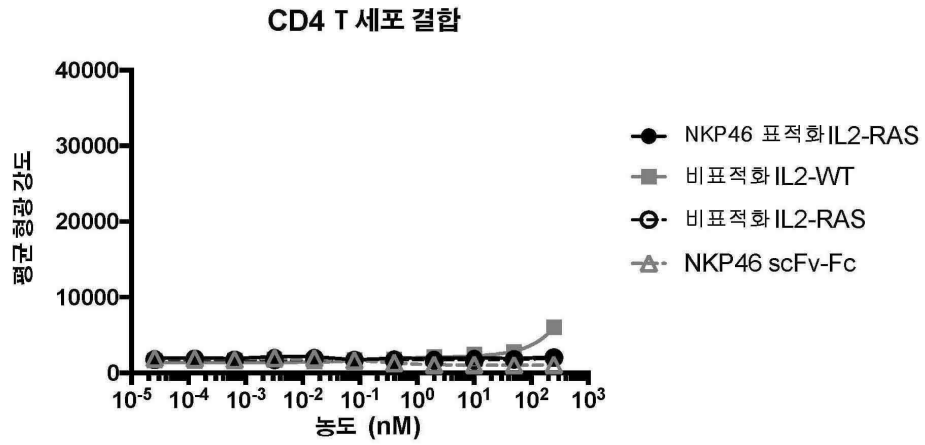
도면13g



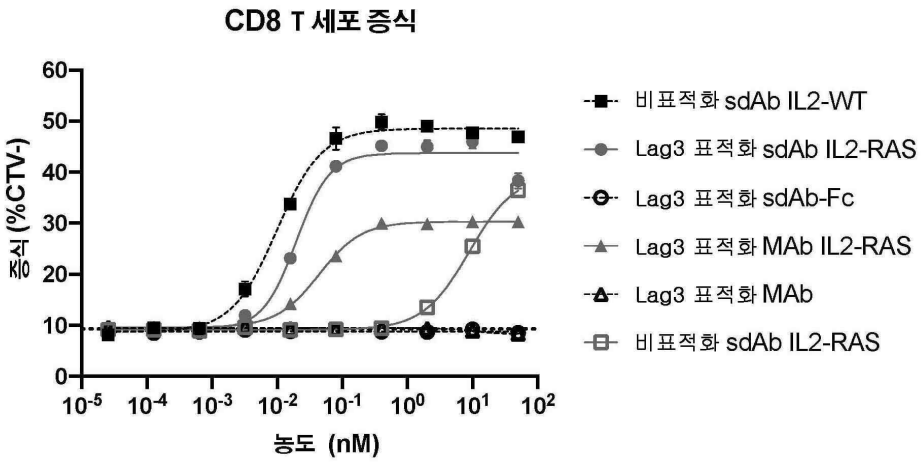
도면13h



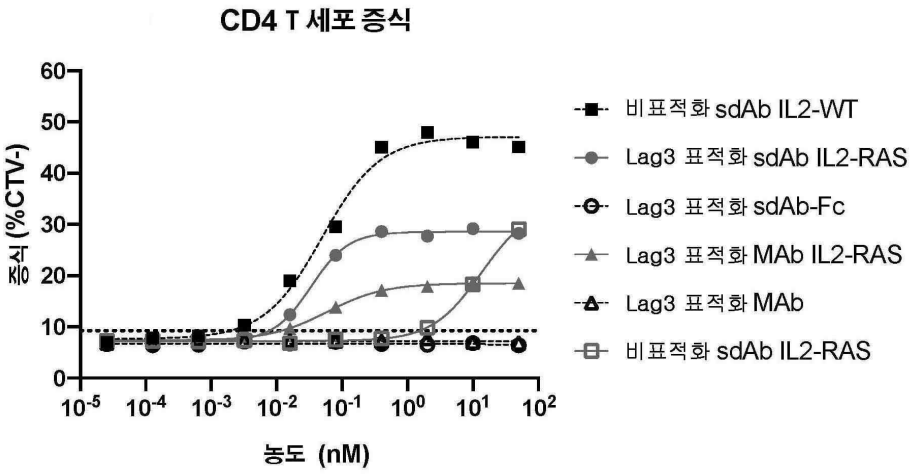
도면13i



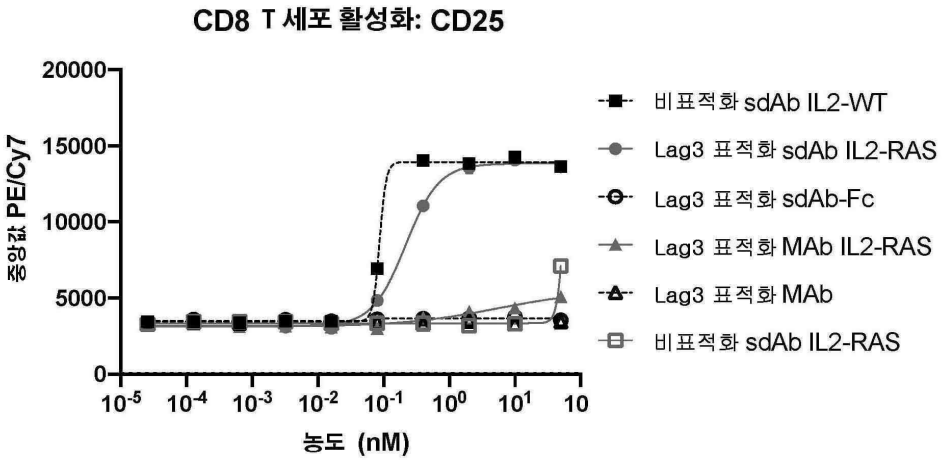
도면14a



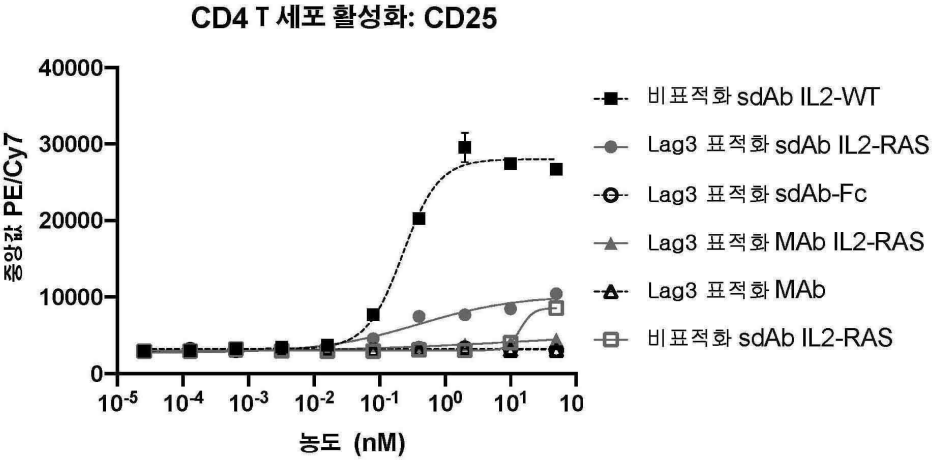
도면14b



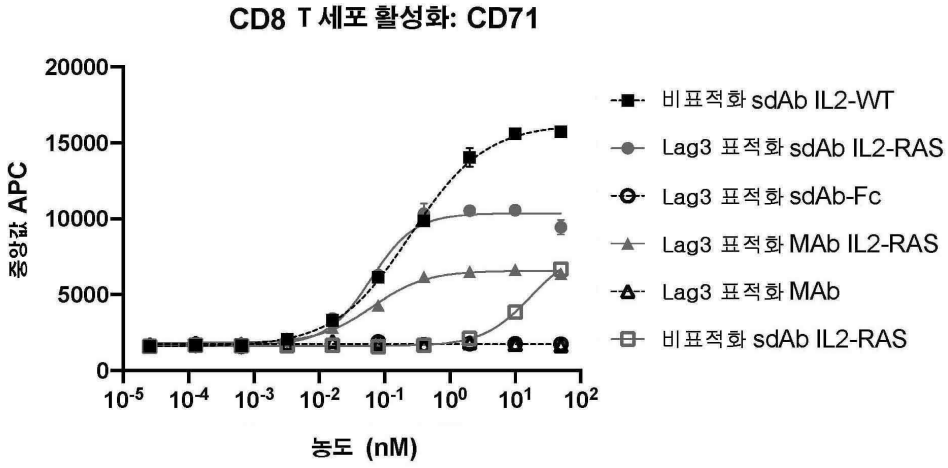
도면14c



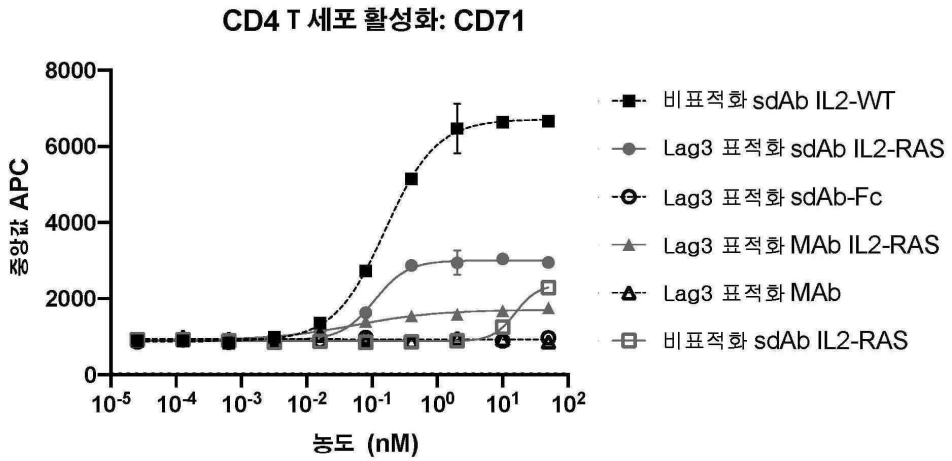
도면14d



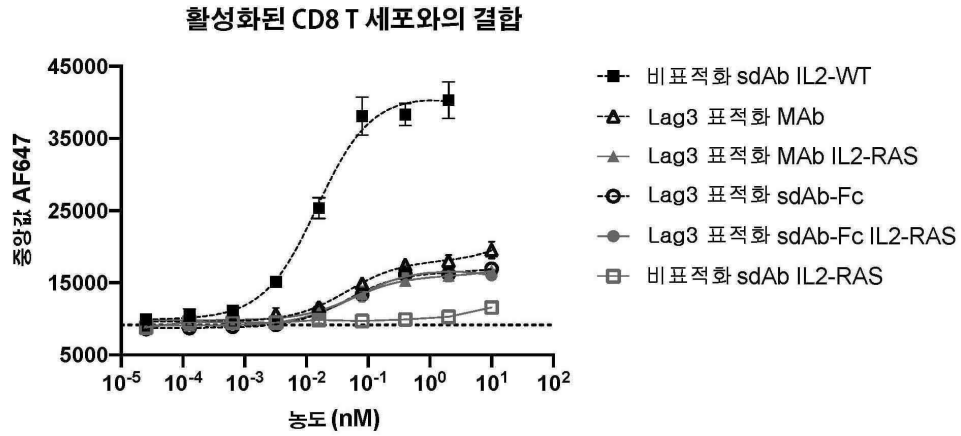
도면14e



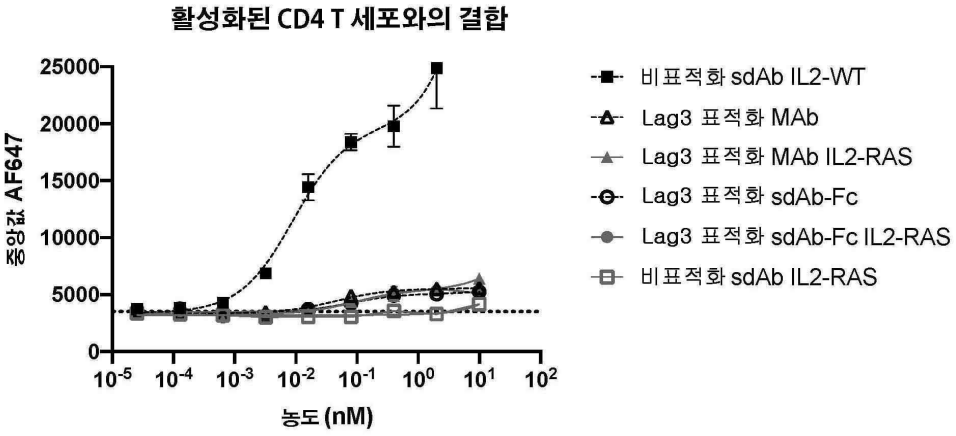
도면14f



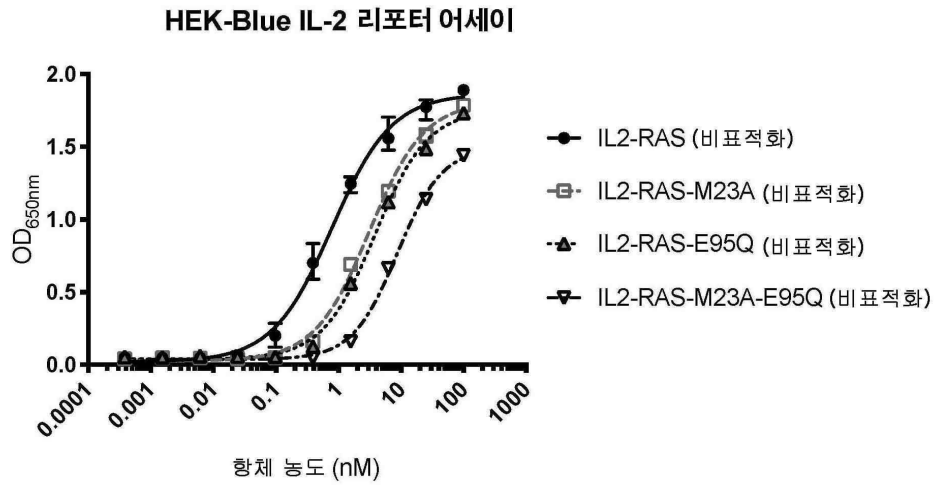
도면14g



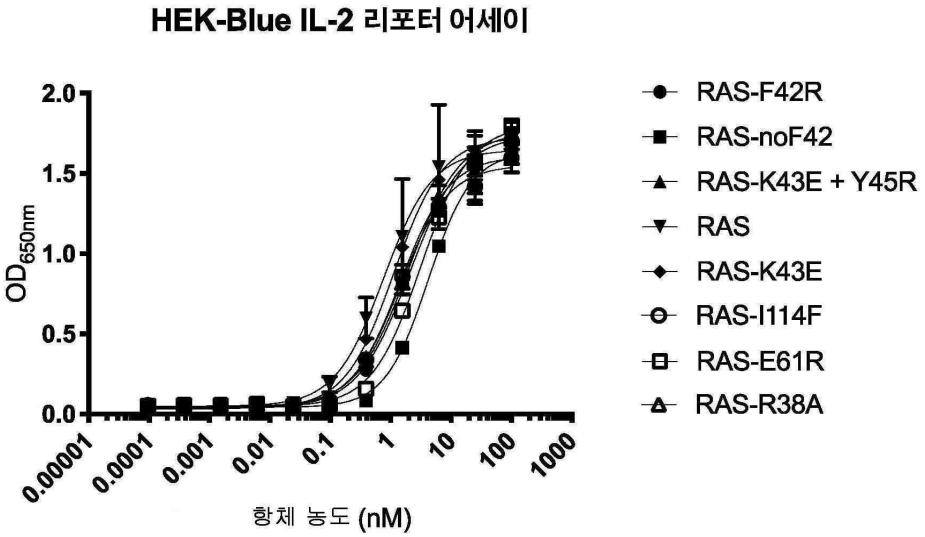
도면14h



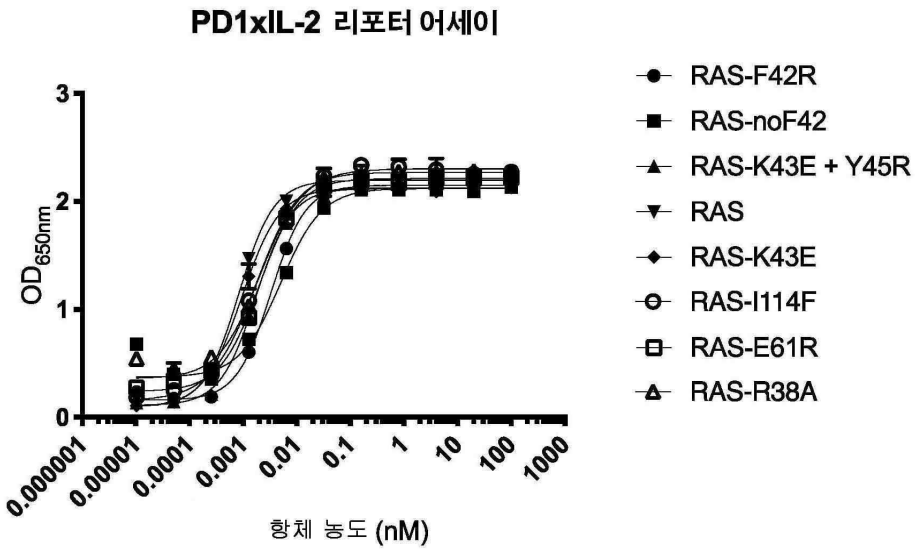
도면15


HEK-Blue IL-2 리포터 어세이
OD650nm
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
항체 농도 (nM)
IL2-RAS (비표적화)
IL2-RAS-M23A (비표적화)
IL2-RAS-E95Q (비표적화)
IL2-RAS-M23A-E95Q (비표적화)

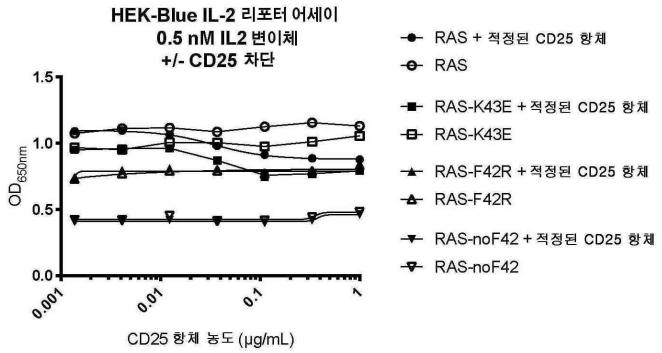
도면16a


HEK-Blue IL-2 리포터 어세이
OD650nm
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
항체 농도 (nM)
RAS-F42R
RAS-noF42
RAS-K43E + Y45R
RAS
RAS-K43E
RAS-I114F
RAS-E61R
RAS-R38A

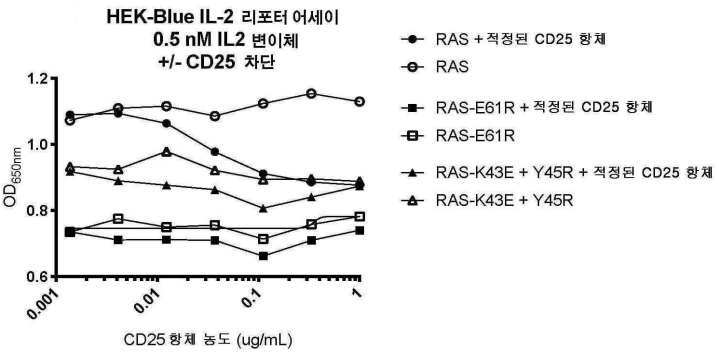
도면16b



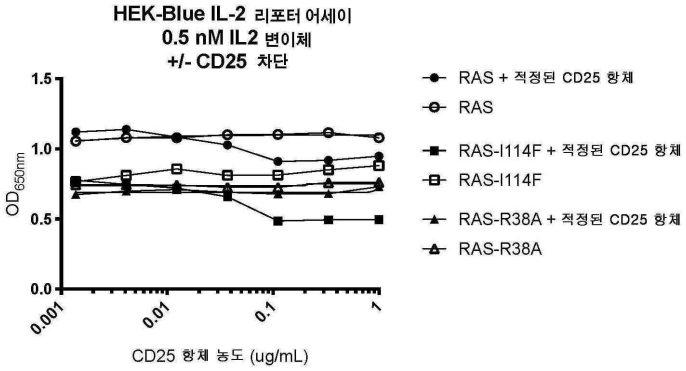
도면17a



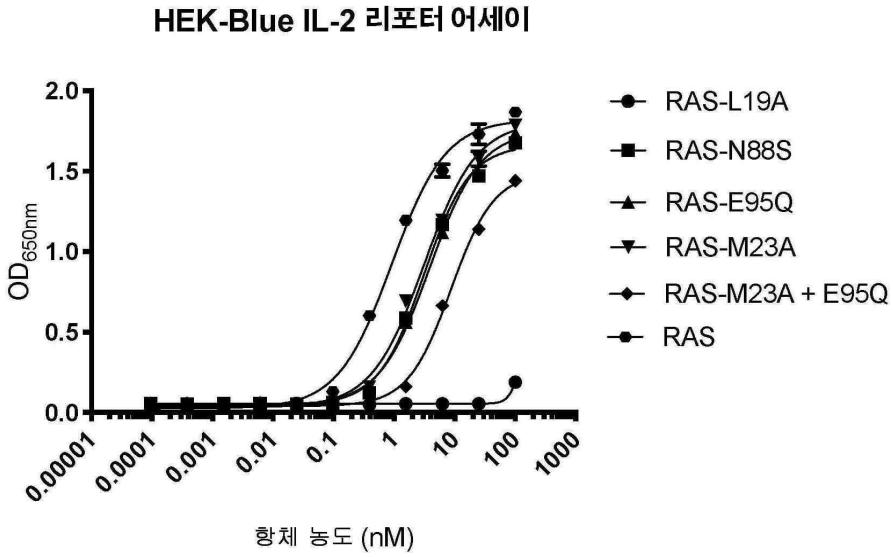
도면17b



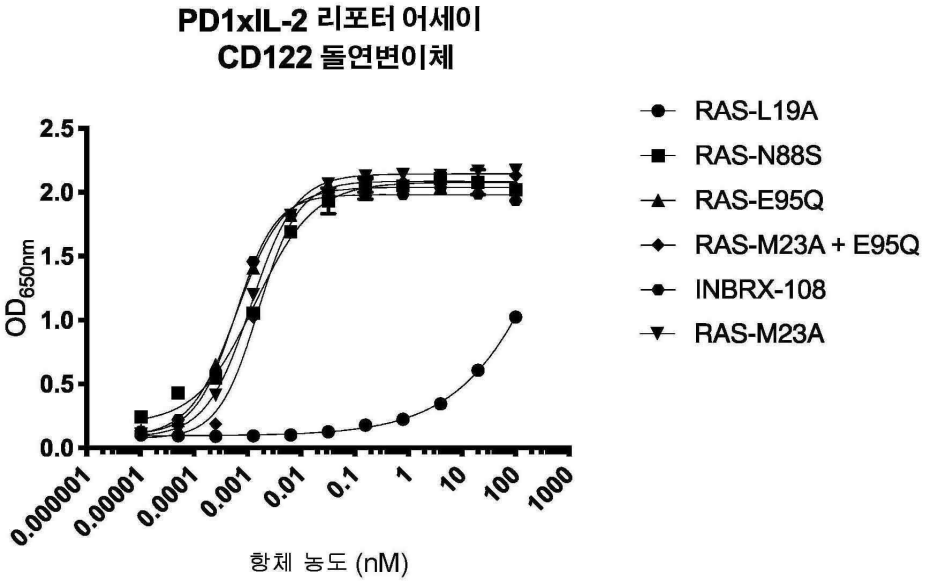
도면17c



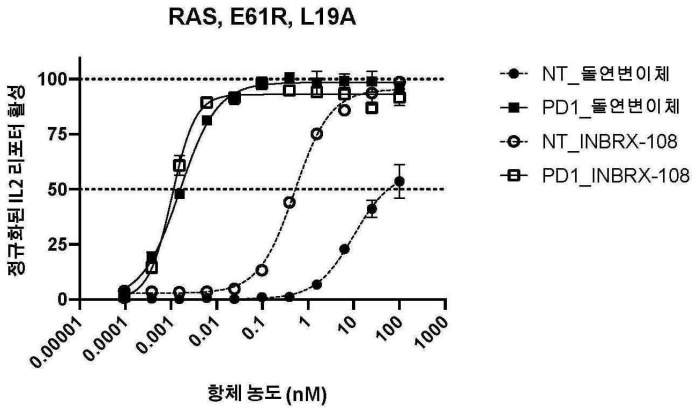
도면18a



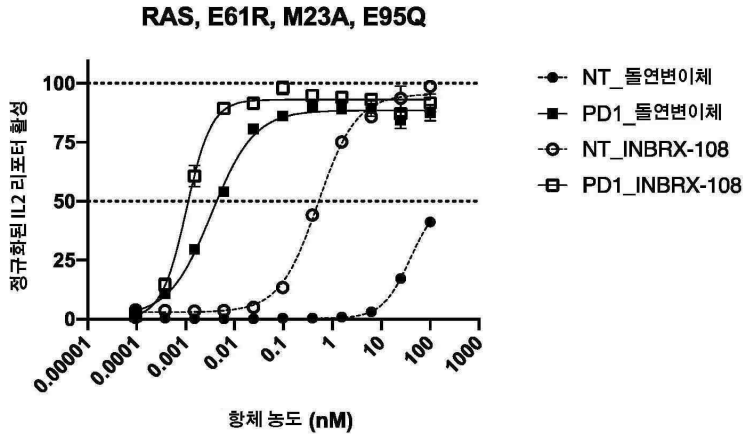
도면18b



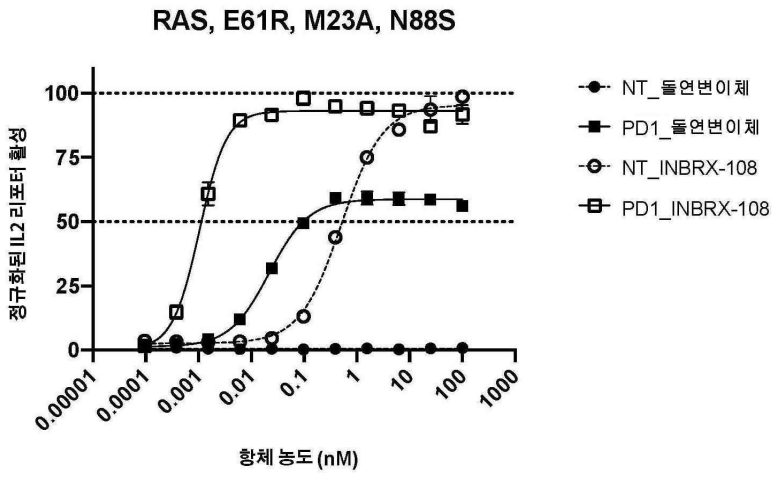
도면19a



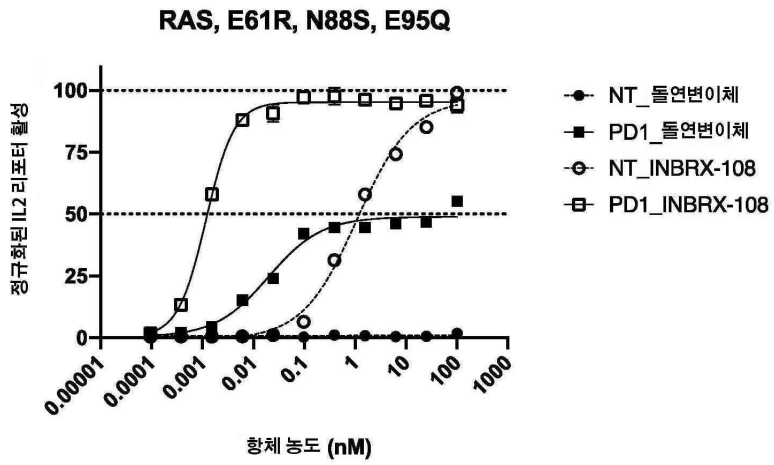
도면19b



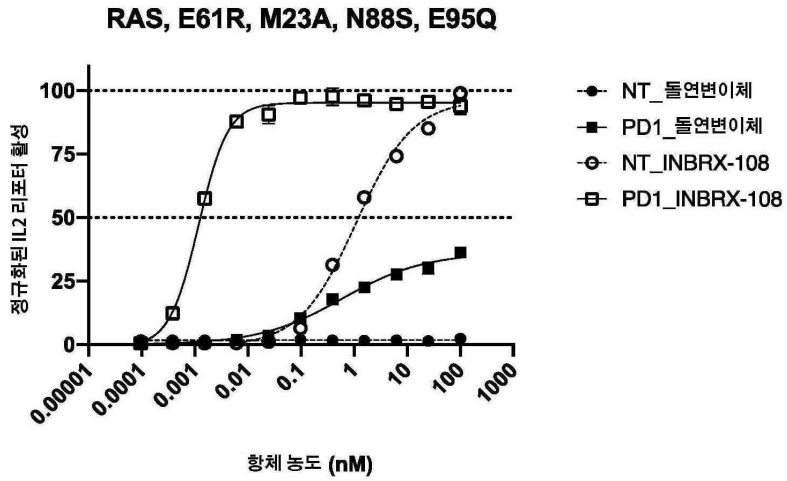
도면19c



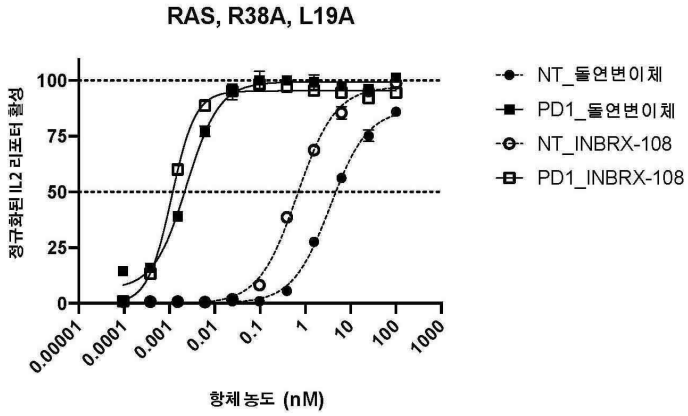
도면19d



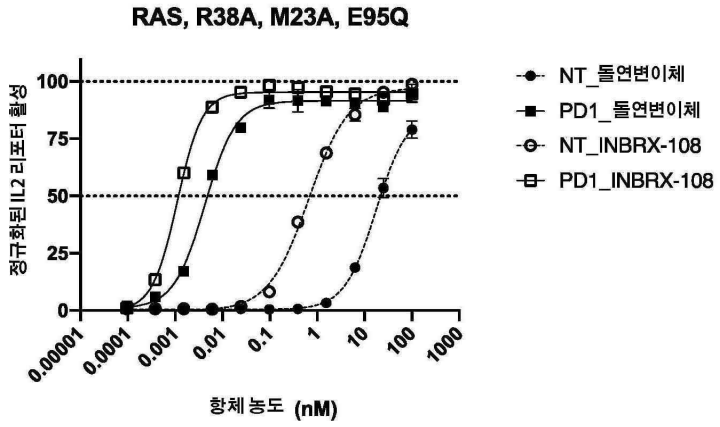
도면19e



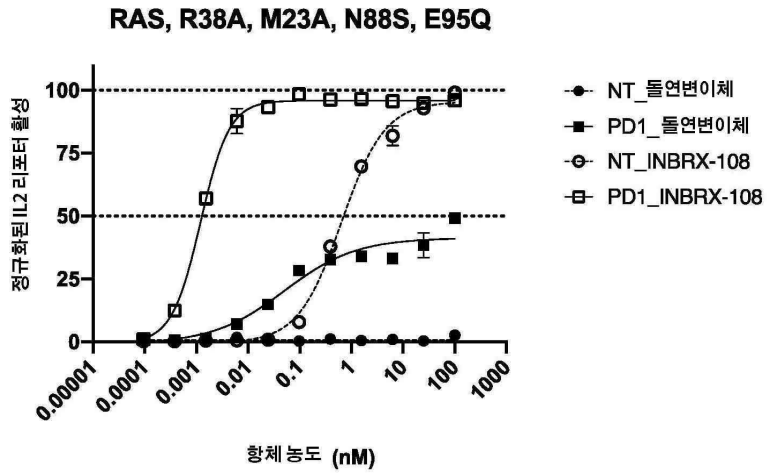
도면20a



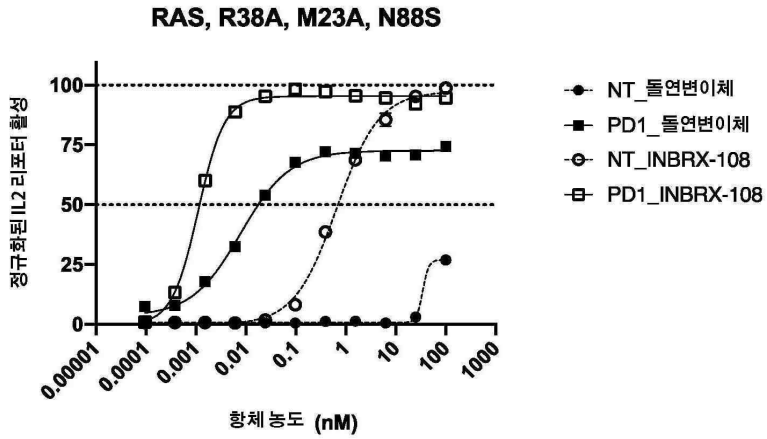
도면20b



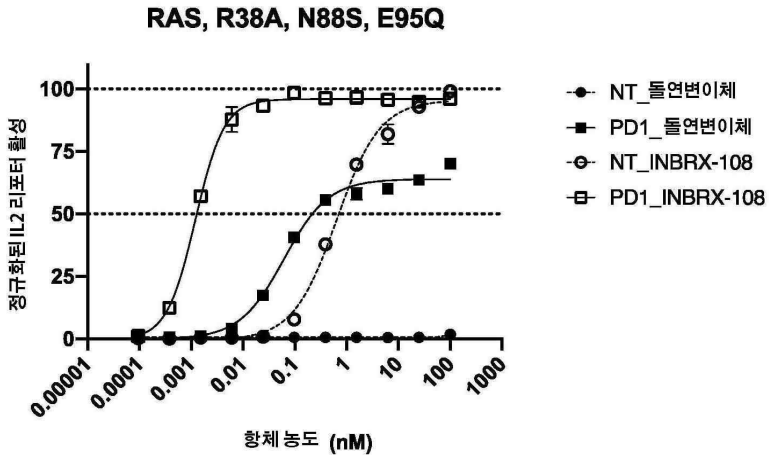
도면20c



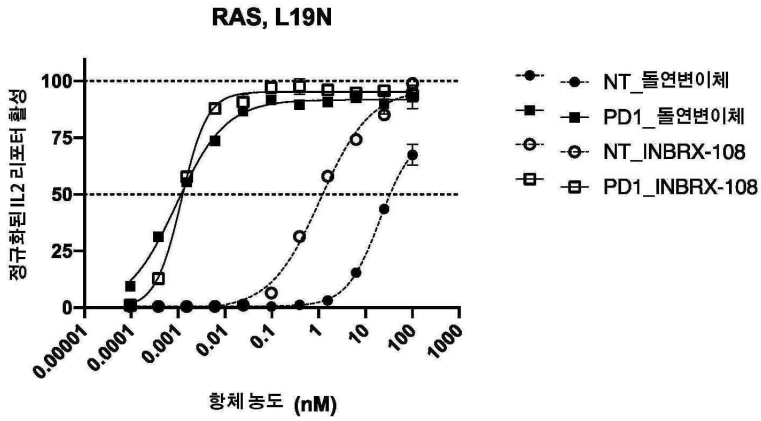
도면20d



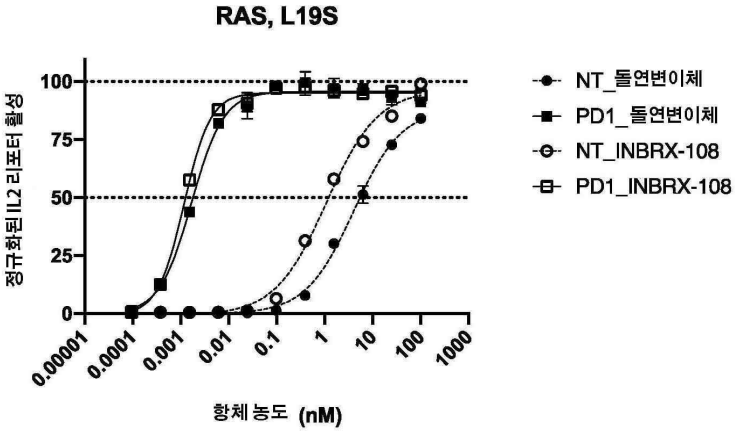
도면20e



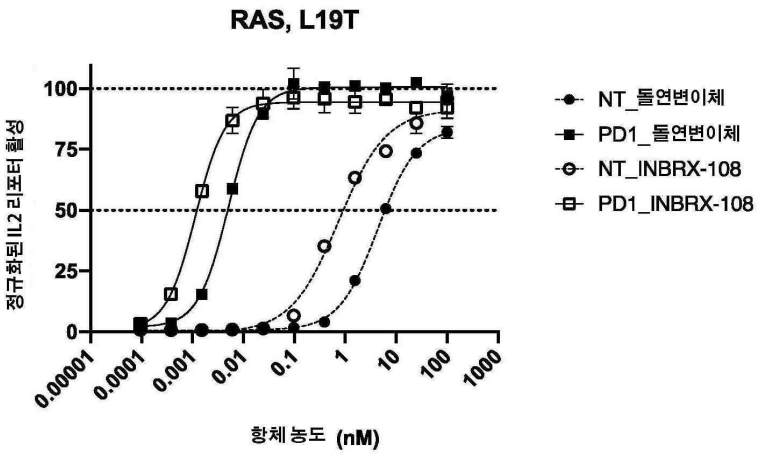
도면21a



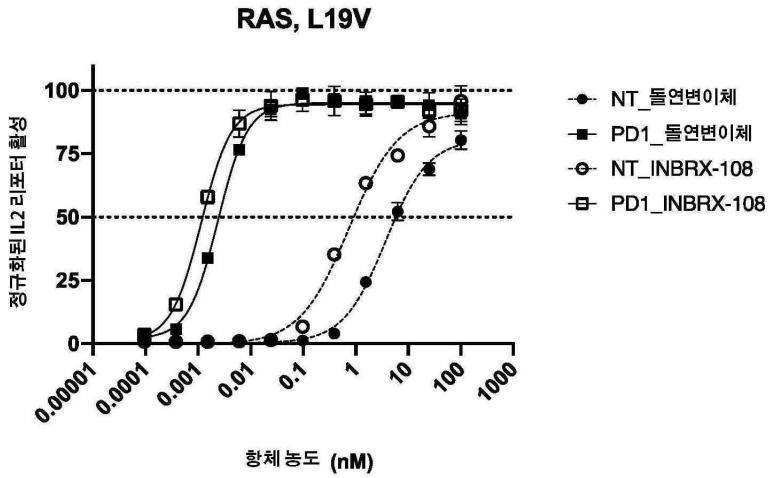
도면21b



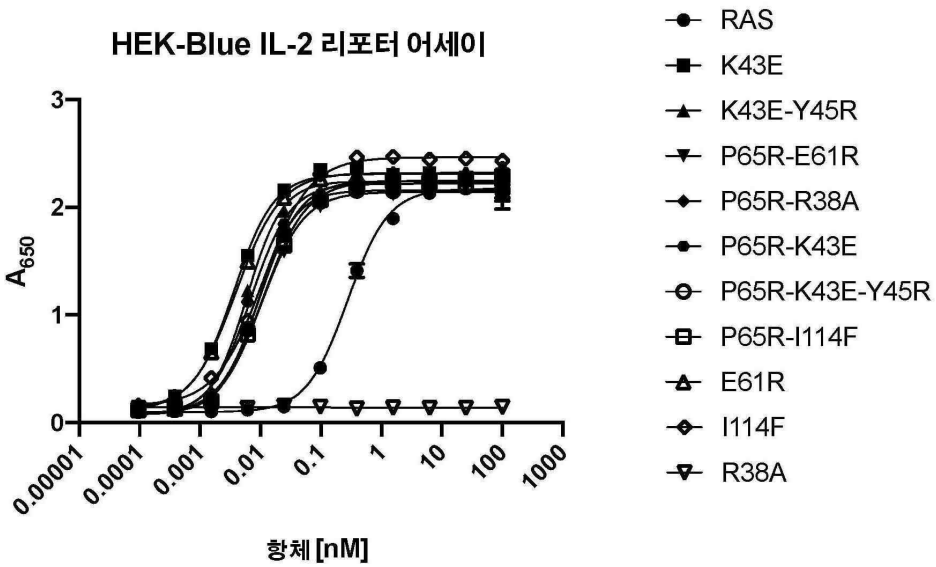
도면21c



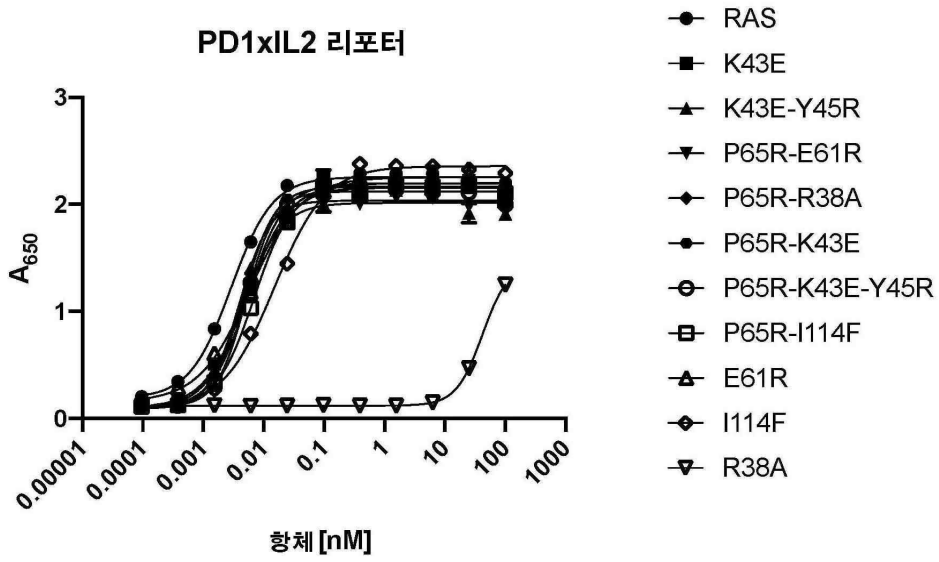
도면21d



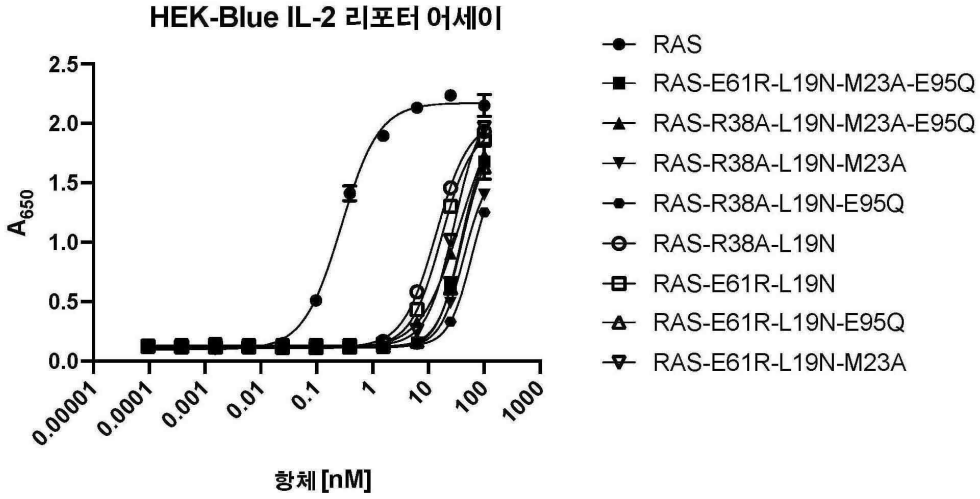
도면22a



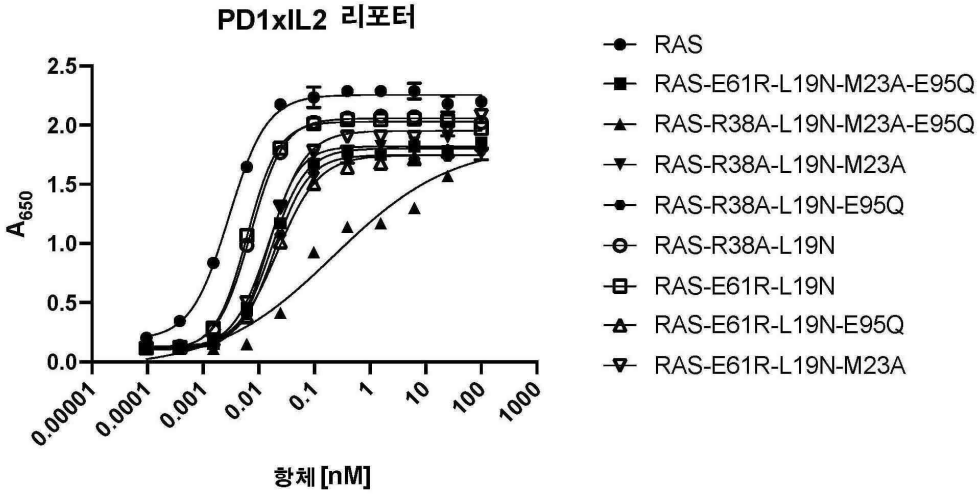
도면22b



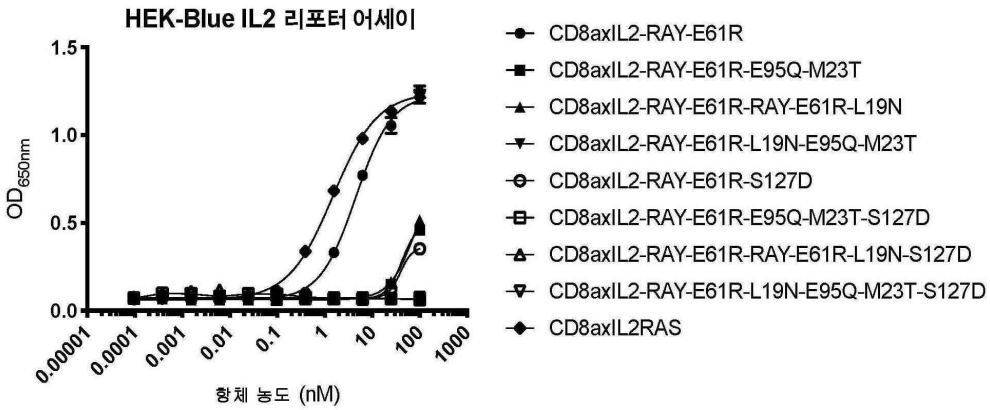
도면23a



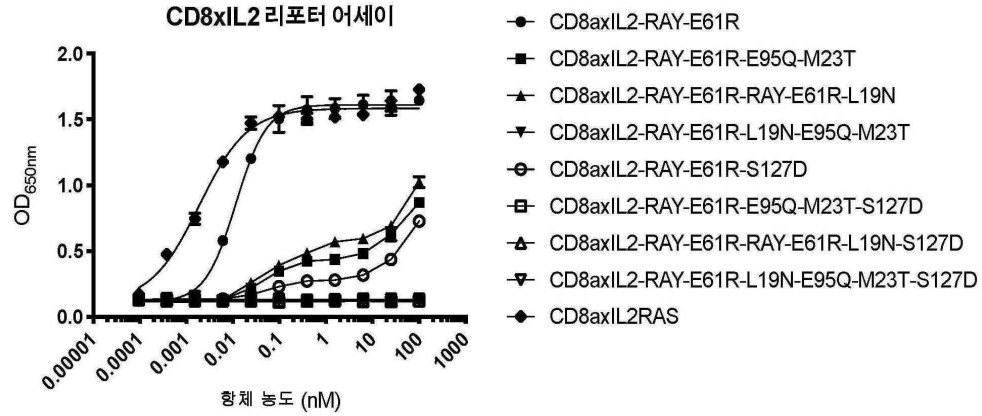
도면23b



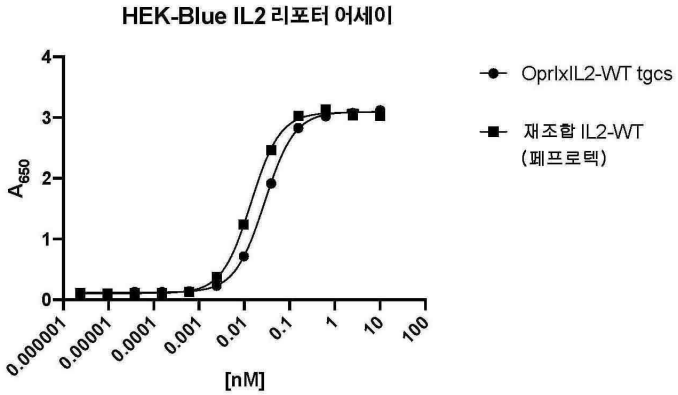
도면24a



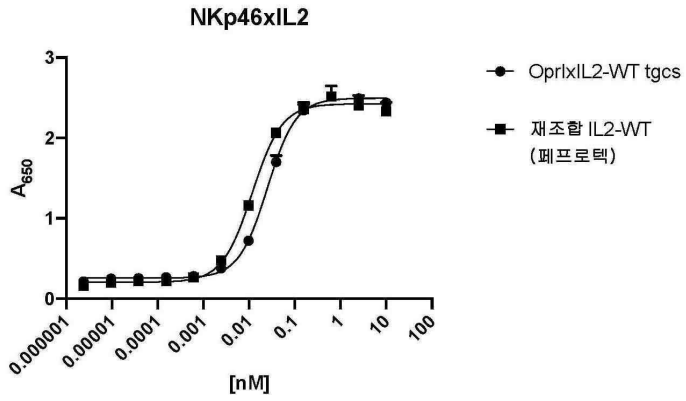
도면24b



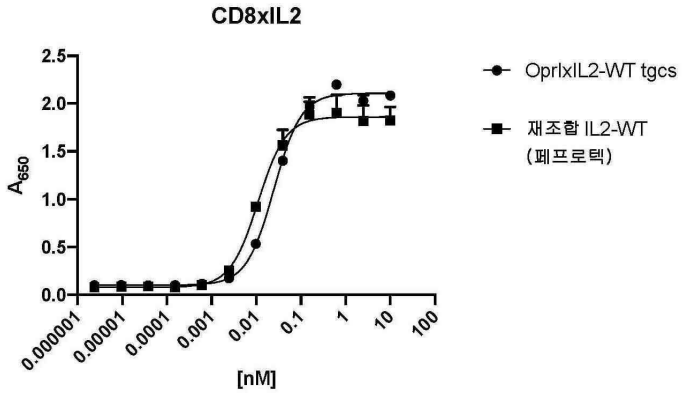
도면25a



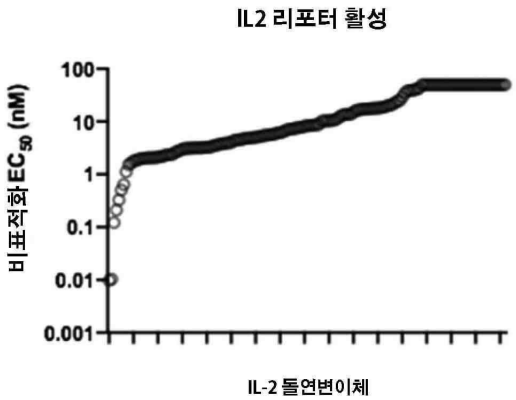
도면25b



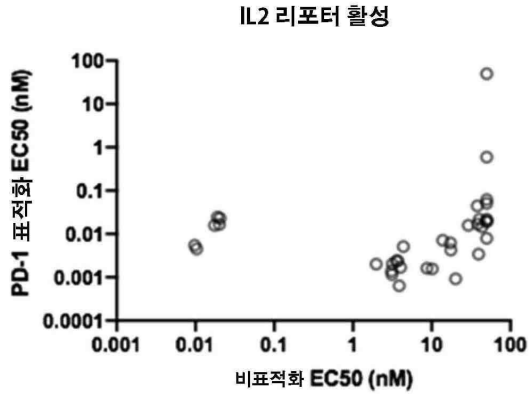
도면25c



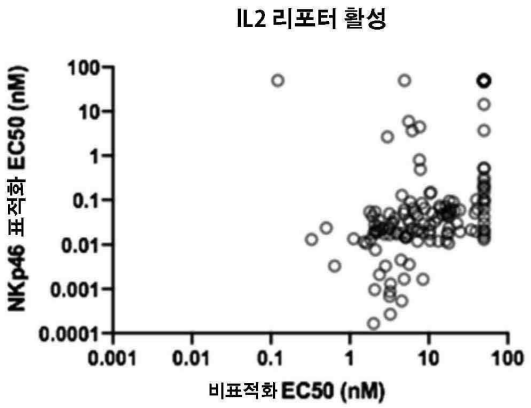
도면26a



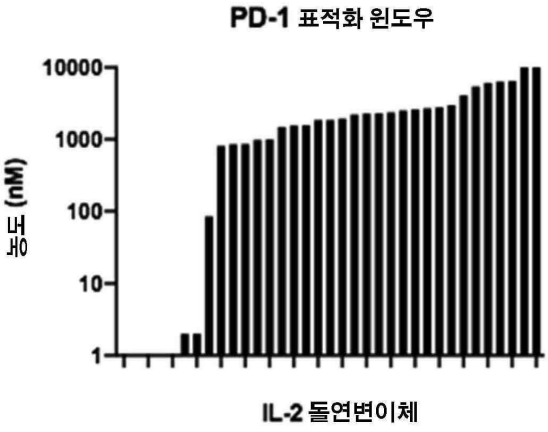
도면26b



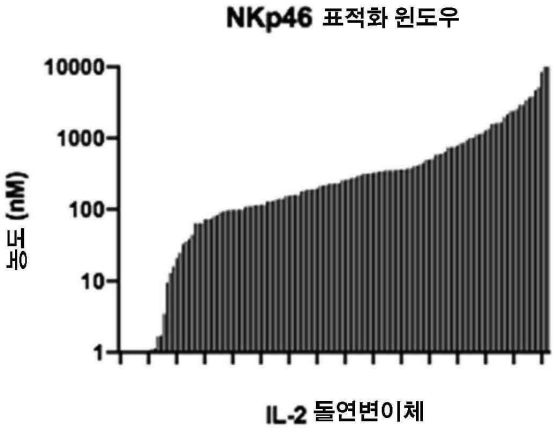
도면26c



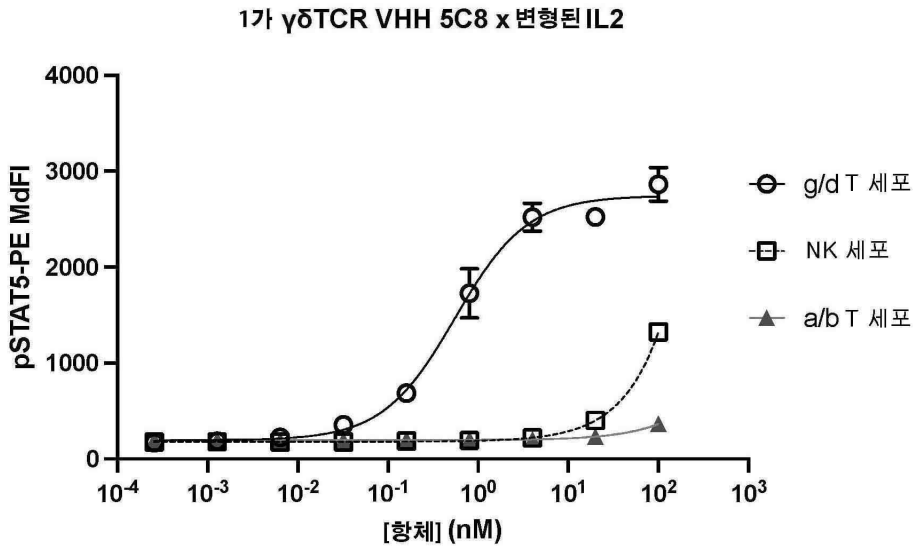
도면26d



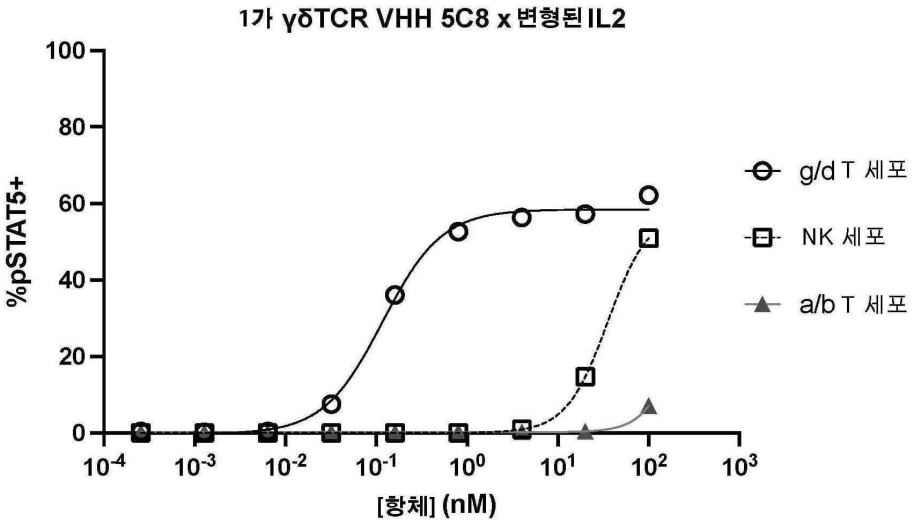
도면26e



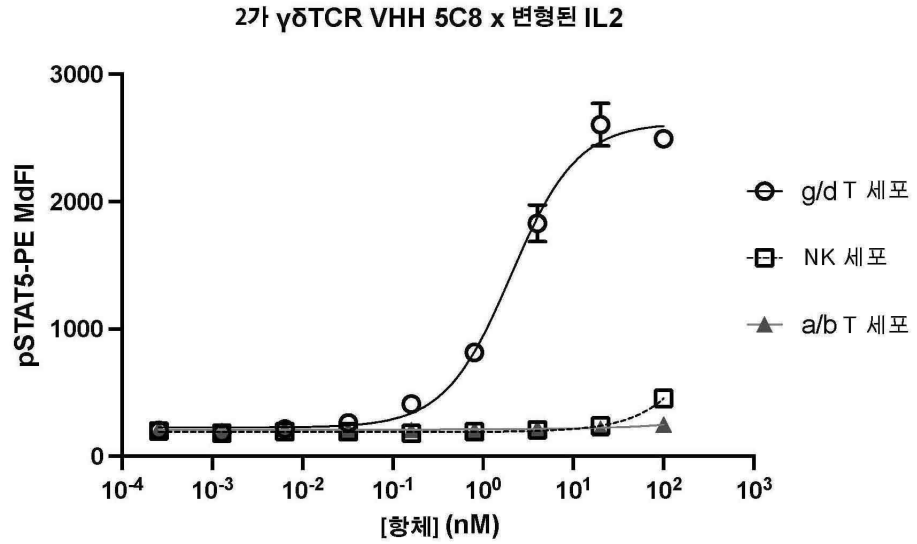
도면27a



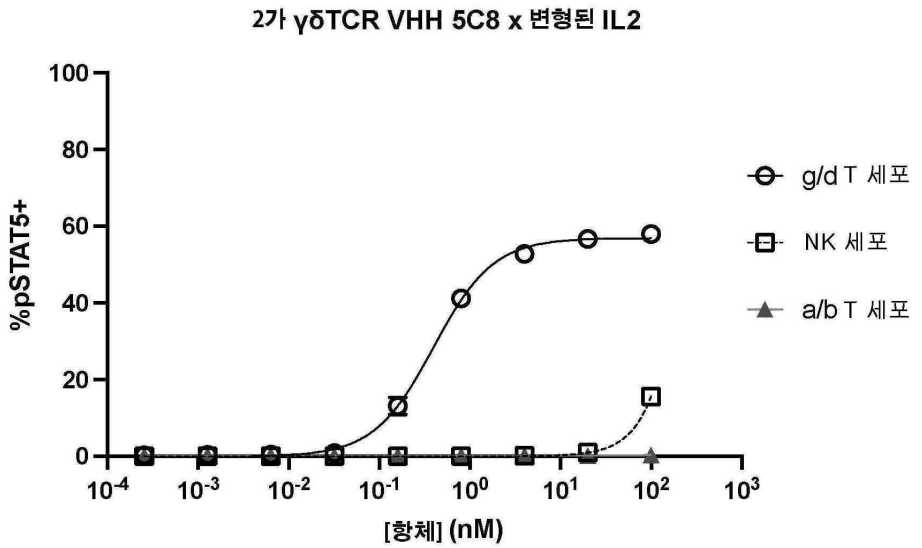
도면27b



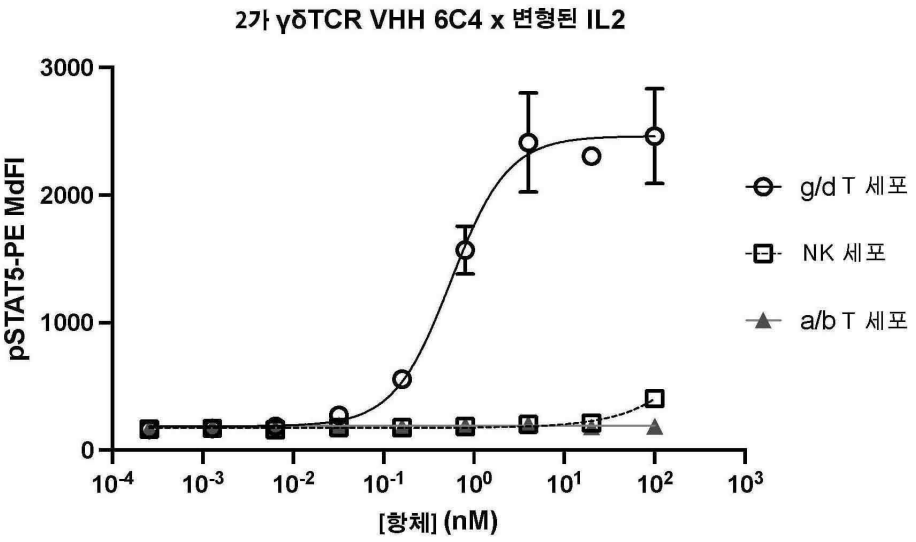
도면27c


2가 γδTCR VHH 5C8 x 변형된 IL2
pSTAT5-PE MdFI
3000
2000
1000
0
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
103
[항체] (nM)
g/d T 세포
NK 세포
a/b T 세포

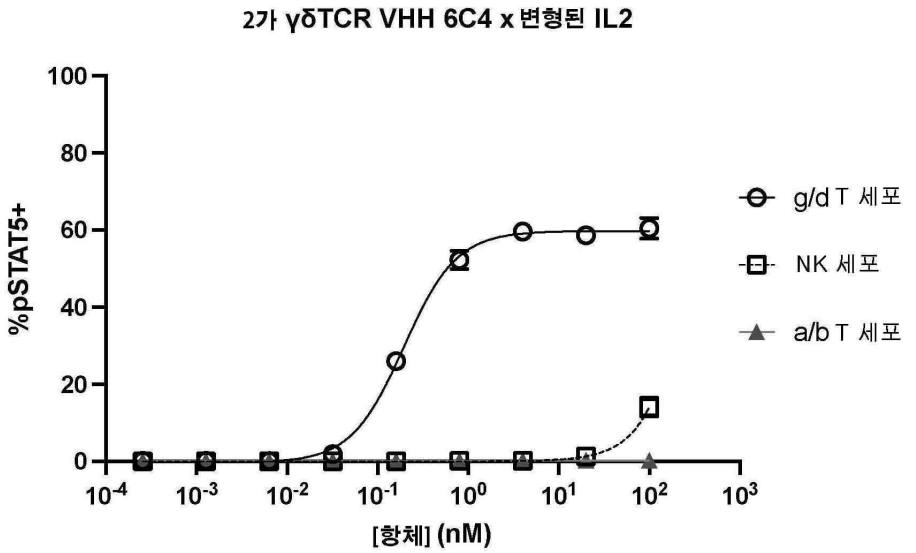
도면27d


2가 γδTCR VHH 5C8 x 변형된 IL2
%pSTAT5+
100
80
60
40
20
0
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
103
[항체] (nM)
g/d T 세포
NK 세포
a/b T 세포

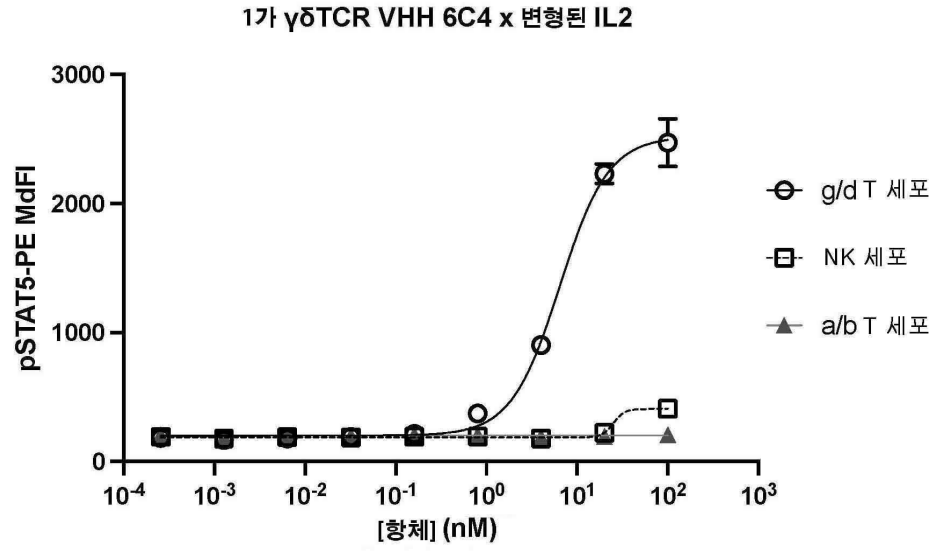
도면27e


2가 γδTCR VHH 6C4 x 변형된 IL2
pSTAT5-PE MdFI
3000
2000
1000
0
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
103
[항체] (nM)
g/d T 세포
NK 세포
a/b T 세포

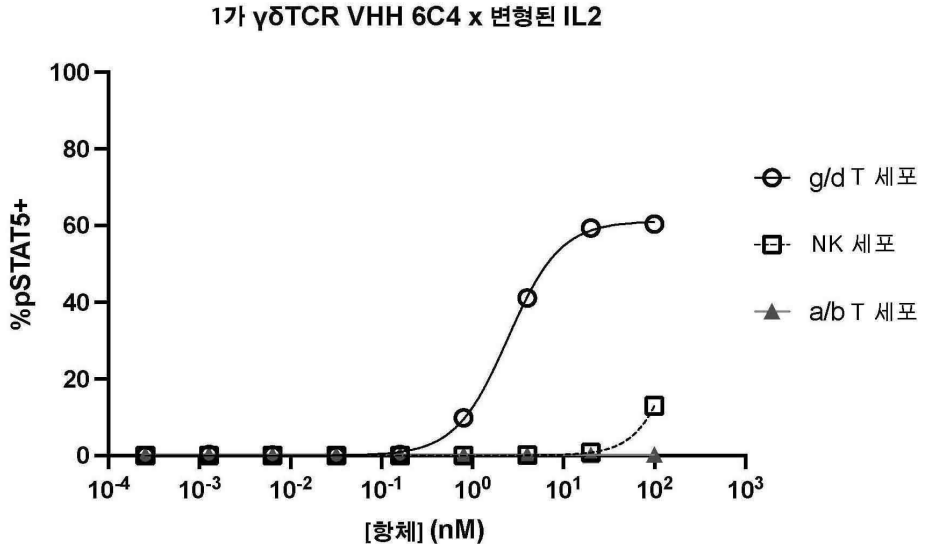
도면27f


2가 γδTCR VHH 6C4 x 변형된 IL2
%pSTAT5+
100
80
60
40
20
0
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
103
[항체] (nM)
g/d T 세포
NK 세포
a/b T 세포

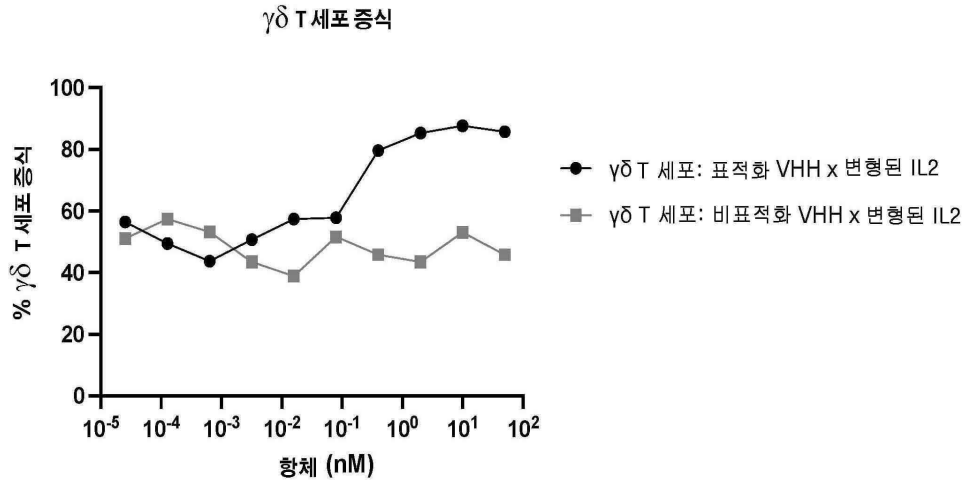
도면27g


1가 γδTCR VHH 6C4 x 변형된 IL2
pSTAT5-PE MdFI
3000
2000
1000
0
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
103
[항체] (nM)
g/d T 세포
NK 세포
a/b T 세포

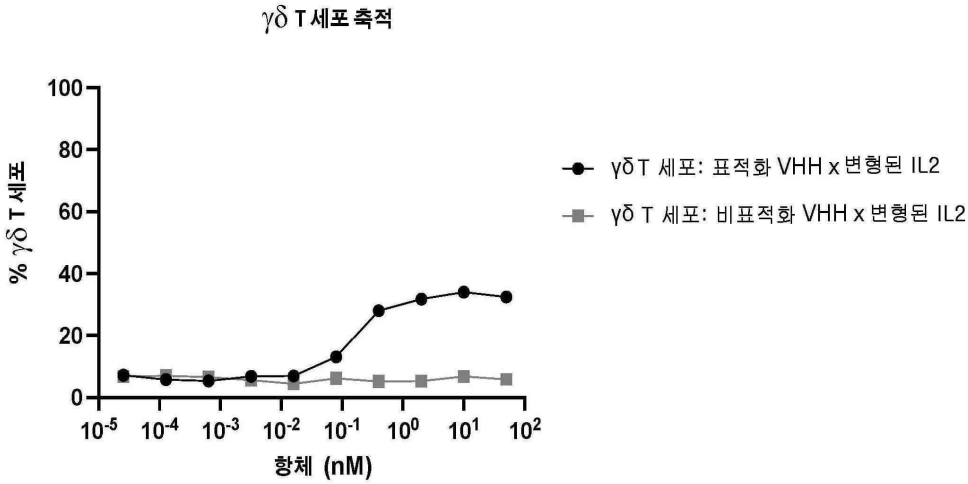
도면27h


1가 γδTCR VHH 6C4 x 변형된 IL2
%pSTAT5+
100
80
60
40
20
0
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
103
[항체] (nM)
g/d T 세포
NK 세포
a/b T 세포

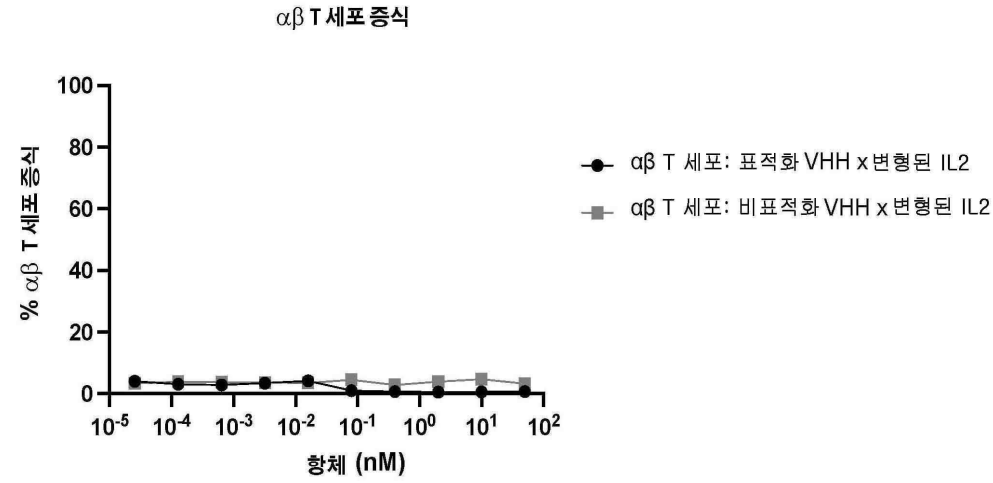
도면28a



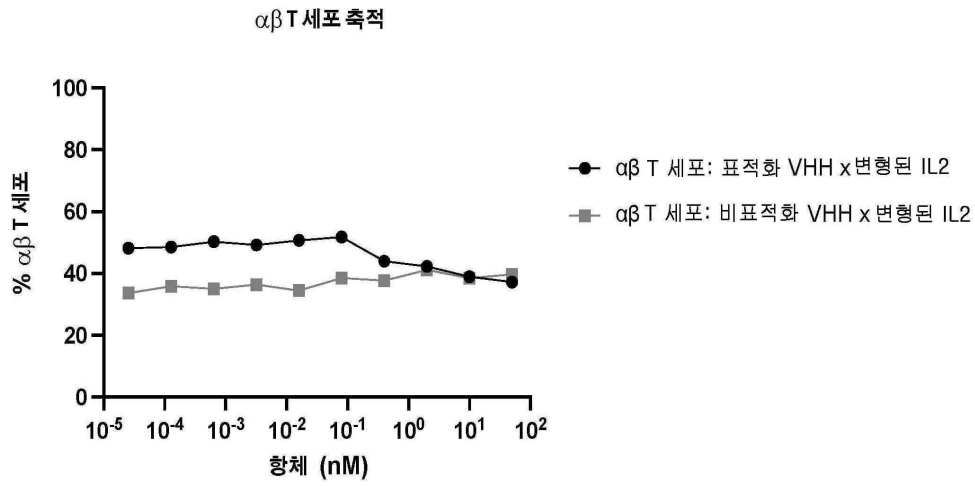
도면28b



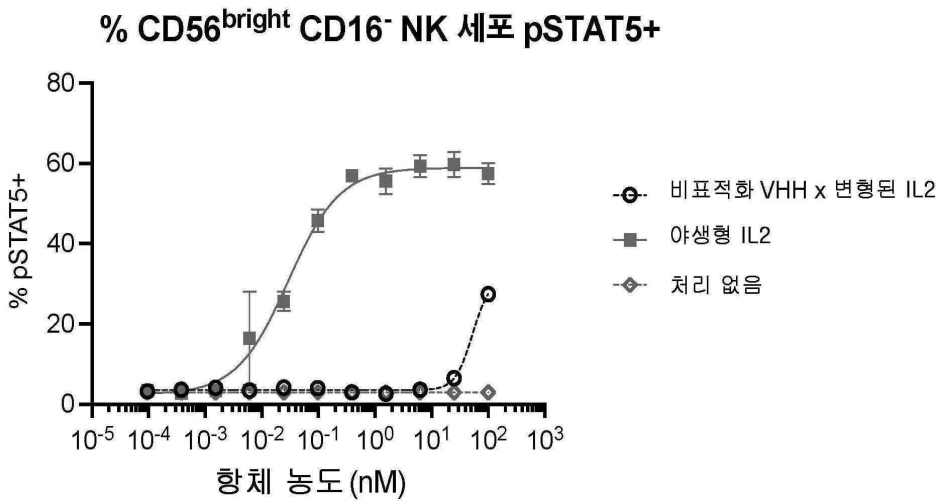
도면28c



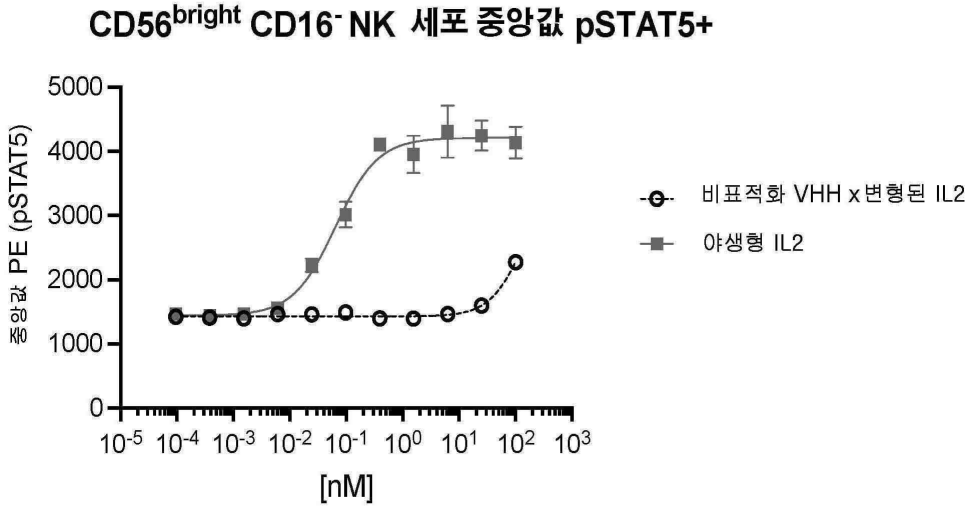
도면28d



도면29a



도면29b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> INHIBRX, INC.

<120> POLYPEPTIDES COMPRISING MODIFIED IL-2 POLYPEPTIDES AND USES THEREOF

<130> 01202-0040-00PCT

<150> US 63/047,681

<151> 2020-07-02

<160> 301

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> SITE

<222> (1)..(133)

<223> Wild type Human IL-2

<400> 1

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 2

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: IL-2v

<400> 2

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 3

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-P65R

<400> 3

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 4

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-H16A

<400> 4

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

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

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 5

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-D84S

<400> 5

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 6

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: IL-2-E15S

<400> 6

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 7

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-M23A

<400> 7

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 8

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-E95Q

<400> 8

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

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

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 9

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-P65E

<400> 9

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Glu Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 10

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: IL-2-F42K

<400> 10

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 11

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-H16A-F42K

<400> 11

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

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

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 12

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-D84S-F42K

<400> 12

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

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 13

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-E15S-F42K

<400> 13

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Ser His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 14

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: IL-2-M23A-F42K

<400> 14

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 15

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-E95Q-F42K

<400> 15

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 16

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-P65R-H16A

<400> 16

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 17

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-P65R-D84S

<400> 17

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 18

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-P65R-E15S

<400> 18

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 19

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-P65R-M23A

<400> 19

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 20

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-P65R-E95Q

<400> 20

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

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

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 21

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: IL-2-P65R-H16A-D84S (IL-2-RAS)

<400> 21

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

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

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 22

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-C125S

<400> 22

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 23

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-P65R-C125S

<400> 23

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

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

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

<210> 24

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-C125S

<400> 24

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

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

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210
> 25
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-D84S-C125S
<400> 25
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

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

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 26
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-P65R-C125S
<400> 26

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

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

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

<210> 27
<211> 133
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-P65R-D84S-C125S

<400> 27

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 28

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-P65R-D84S-C125S

<400> 28

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 29

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-no9-H16A-P65R-C125S

<400> 29

Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

1 5 10 15

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

20 25 30

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

35 40 45

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys

85 90 95

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

100 105 110

Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

115 120

<210> 30

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-no9-P65R-D84S-C125S

<400> 30

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

1 5 10 15

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

20 25 30

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

35 40 45

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala

50 55 60

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile

65 70 75 80

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys

85 90 95

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

100 105 110

Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

115 120

<210> 31

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-no9-H16A-P65R-D84S-C125S

<400> 31

Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
1 5 10 15
Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

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

85 90 95
Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
100 105 110
Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120

<210> 32
<211> 362
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Wild type IL-2-xELL knob Fc
<400> 32
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

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

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 33

<211> 362

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-F42K-xELL knob Fc

<400> 33

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu

260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

355 360

<210> 34

<211> 362

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-P65E-xELL knob Fc

<400> 34

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Glu Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 35
<211> 362
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-P65R-xELL knob Fc
<400> 35
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

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

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

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

165 170 175
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

225 230 235 240
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

290 295 300
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

355 360

<210> 36

<211> 362

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-F42K-D84S-xELL knob Fc

<400> 36

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

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

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

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 37

<211> 362

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-F42K-E95Q-xELL knob Fc

<400> 37

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

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

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

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

245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu

260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

355 360

<210> 38

<211> 362

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-F42K-M23A-xELL knob Fc

<400> 38

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu

260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 39

<211> 362

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-H16A-F42K- xELL knob Fc

<400> 39

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

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

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

325 330 335
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 40
<211> 362
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-H16A-xELL knob Fc
<400> 40
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

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

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

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

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

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 41
<211> 362
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-P65R-H16A-xELL knob Fc
<400> 41
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu

260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

355 360

<210> 42

<211> 362

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-P65R-D84S-xELL knob Fc

<400> 42

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu

260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

355 360

<210> 43

<211> 362

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-RAS-xELL knob Fc

<400> 43

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

290 295 300
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 44
<211> 230
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Linker-EVN xELL hole Fc
<400> 44
Lys Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15
Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
20 25 30
Thr Leu Met Arg Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
35 40 45

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

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

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

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

<210> 45
<211> 361
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: xELL knob Fc-IL-2-T3G-C125S
<400> 45
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys

130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly

210 215 220

Ser Gly Gly Ser Ala Pro Gly Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

355 360

<210> 46

<211> 361

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: xELL knob Fc-IL-2-RAS-T3G-C125S

<400> 46

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

1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

20 25 30

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

35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys

130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly

210 215 220

Ser Gly Gly Ser Ala Pro Gly Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

355 360

<210> 47

<211> 226

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> SITE

<222> (1)..(226)

<223> Fc region 1 (human wild type IgG1)

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225
<210> 48
<211> 223
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> SITE
<222> (1)..(223)
<223> Fc region 2 (human IgG1 xELL knob)
<400> 48
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

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

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

145 150 155 160

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

210 215 220

<210> 49
<211> 223
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> SITE
<222> (1)..(223)
<223> Fc region 3 (human IgG1 EVN xELL hole I253R)
<400> 49
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Arg Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

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

100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125

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

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

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

165 170 175

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 50

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region

<400> 50

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

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

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

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

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

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

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

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

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

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

<210> 51
<211> 223
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region xELL
<400> 51
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

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

65 70 75 80

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

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 52
<211> 222
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region xELL H435R
<400> 52
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30

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

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

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

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
165 170 175
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
180 185 190
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
195 200 205
His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 53
<211> 223
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region xELL M252Y and M428V (YV)
<400> 53
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

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

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

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

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

<210> 54
<211> 223
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region xELL M252Y and M428L (YL)

<400> 54
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser

1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg

20 25 30

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

35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala

195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215 220

<210> 55

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region xELL M252Y, M428L, H435R (YLR)

<400> 55

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

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

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

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

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

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

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

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

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 56

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region xELL M252Y, M428V, H435R (YVR)

<400> 56

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

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

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

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

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

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

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

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

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215 220

<210> 57

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region xELL S354C T366W knob

<400> 57

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

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

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

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

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

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

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

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

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

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 58

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region xELL H435R S354C T366W knob

<400> 58

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

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

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

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

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

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

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

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

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

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

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

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

<210> 59
<211> 223
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region xELL M252Y and M428V (YV) S354C T366W knob
<400> 59

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

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

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

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala

195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215 220

<210> 60

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region xELL M252Y and M428L (YL) S354C T366W knob

<400> 60

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

1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg

20 25 30

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

35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys

130 135 140

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

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 61

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region xELL M252Y, M428L, H435R (YLR) S354C T366W knob

<400> 61

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

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

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

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

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

100 105 110

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

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

<210> 62
<211> 223
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region xELL M252Y, M428V, H435R (YVR) S354C T366W

knob

<400> 62
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys

130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala

195 200 205

Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215 220

<210> 63

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region xELL T366S, L368A, Y407V hole

<400> 63

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

1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

20 25 30

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

35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

50 55 60

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

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

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

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

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

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 64

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region xELL H435R, T366S, L368A, Y407V hole

<400> 64

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

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

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

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

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 65
<211> 223
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region xELL M252Y and M428V (YV) T366S, L368A, Y407V hole
<400> 65
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser

1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg

20 25 30

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

35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu

115 120 125

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys

130 135 140

Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala

195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215 220

<210> 66

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region xELL M252Y and M428L (YL) T366S, L368A,

Y407V hole

<400> 66

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

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

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

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

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

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

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

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

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 67

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region xELL M252Y, M428L, H435R (YLR) T366S, L368A, Y407V hole

<400> 67

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

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

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

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

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

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

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

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

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala

195 200 205

Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 68
<211> 223
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region xELL M252Y, M428V, H435R (YVR) T366S, L368A, Y407V hole
<400> 68

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

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

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

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala

195 200 205

Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215 220

<210> 69

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region H435R

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gly

225

<210> 70

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region M252Y and M428V (YV)

<400> 70

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

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

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

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

<210> 71
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region M252Y and M428L (YL)
<400> 71
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225

<210> 72
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region M252Y, M428L, H435R (YLR)
<400> 72
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

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

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

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly
225

<210> 73
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region M252Y, M428V, H435R (YVR)
<400> 73
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

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

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

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

<210> 74
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region S354C T366W knob

<400> 74

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

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

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

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

225

<210> 75

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region H435R S354C T366W knob

<400> 75

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225

<210> 76
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region M252Y and M428L (YL) S354C T366W knob
<400> 76

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

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

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly
225

<210> 77
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region M252Y, M428L, H435R (YLR) S354C T366W knob
<400> 77
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

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

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

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

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

<210> 78
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region M252Y, M428V, H435R (YVR) S354C T366W knob

<400> 78
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

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

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

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

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

<210> 79
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region T366S, L368A, Y407V hole
<400> 79
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225

<210> 80
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region H435R, T366S, L368A, Y407V hole
<400> 80
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

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

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly
225

<210> 81
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region M252Y and M428V (YV) T366S, L368A, Y407V hole

<400> 81

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

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly

225

<210> 82

<211> 226

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region M252Y and M428L (YL) T366S, L368A, Y407V hole

<400> 82

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

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly

225

<210> 83

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region M252Y, M428L, H435R (YLR) T366S, L368A,

Y407V hole

<400> 83

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

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

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

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

<210> 84
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> SITE
<222> (1)..(119)
<223> Truncated wild-type human IL-2
<400> 84
Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
1 5 10 15

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

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
85 90 95

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
100 105 110
Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile
115

<210> 85
<211> 362
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-F42K-E15S-xELL knob Fc
<400> 85

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

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

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

325 330 335
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 86
<211> 361
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: xELL-Knob Fc-IL-2-T3A, C125S
<400> 86
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser

1 5 10 15

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

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

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly
210 215 220
Ser Gly Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
225 230 235 240
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
245 250 255

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
260 265 270

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
275 280 285

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
290 295 300

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
305 310 315 320

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
325 330 335

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
340 345 350

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

<210> 87

<211> 361

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: xELL-Knob Fc-IL-2-RAS-T3A, C125S

<400> 87

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

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

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

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

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys

130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly

210 215 220

Ser Gly Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

355 360

<210> 88

<211> 584

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Pembrolizumab analog Knob Fc-IL-2-RAS-T3A, C125S

<400> 88

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

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

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

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

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Ser
435 440 445

Gly Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
450 455 460

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
465 470 475 480

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
485 490 495

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
500 505 510

Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
515 520 525

Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
530 535 540

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
545 550 555 560

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
565 570 575

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
580

<210> 89

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Pembrolizumab analog Hole Fc

<400> 89

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

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

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

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

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro

340 345 350

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

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Lys Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Lys Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 90

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Pembrolizumab Light Chain analog

<400> 90

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 91

<211> 584

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Pembrolizumab analog IL-2-RAS-T3G, C125S

<400> 91

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

1 5 10 15

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

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

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

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

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gly Ser
435 440 445
Gly Gly Ser Ala Pro Gly Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
450 455 460

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
465 470 475 480
Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
485 490 495
Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
500 505 510

Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
515 520 525

Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
530 535 540
Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
545 550 555 560
Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
565 570 575
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
580

<210> 92
<211> 611
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: NKp46-scFv xELL-Knob Fc-IL-2-RAS-T3A, C125S
<400> 92
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Val Ile Asn Trp Gly Lys Gln Arg Ser Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

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

180 185 190

His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr

210 215 220

Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Arg Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Glu Ile Lys Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

355 360 365

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu

370 375 380

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr

450 455 460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala Pro

465 470 475 480

Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu

485 490 495

Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro

500 505 510

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

515 520 525

Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile

580 585 590

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

595 600 605

Thr Leu Thr

610

<210> 93

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: NKp46-scFv xELL-Hole Fc

<400> 93

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ile Asn Trp Gly Lys Gln Arg Ser Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Ile Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Arg Tyr Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

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

180 185 190

His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr

210 215 220

Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Arg Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr

225 230 235 240

Lys Leu Glu Ile Lys Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

355 360 365

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Lys

370 375 380

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

435 440 445

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

450 455 460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 94

<211> 477

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: NKp46-scFv xELL-Fc

<400> 94

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ile Asn Trp Gly Lys Gln Arg Ser Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Ile Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Arg Tyr Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu
180 185 190
His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205
Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
210 215 220

Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Arg Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240
Lys Leu Glu Ile Lys Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285

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

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

405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210>
95
<211> 587
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: LAG3-MAb xELL-Knob Fc-IL-2-RAS-TGCS
<400> 95
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

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

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

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

435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala Pro Gly Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr

450 455 460

Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln

515 520 525

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn

530 535 540

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

545 550 555 560

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

565 570 575

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

580 585

<210> 96

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAG3-MAb xELL-Hole Fc

<400> 96

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

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

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

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

210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Arg Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro

340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 97

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAG3-MAb Light Chain

<400> 97

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ile Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 98

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAG3-MAb IgG1

<400> 98

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ile Tyr Asp Ser Ser Asp Gln Leu Asn Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

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

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

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

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

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

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

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

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 99

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAG3-VHH xELL-Knob Fc-IL-2-RAS-TGCS

<400> 99

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Trp Gln Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asp Tyr Val
20 25 30

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
35 40 45

Ala Ile Ser Glu Ser Gly Gly Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Thr Thr Leu Leu Trp Trp Thr Ser Glu Tyr Ala Pro Ile Lys Ala Asn
100 105 110

Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly
130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
165 170 175

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
180 185 190

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
195 200 205

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

210 215 220

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

225 230 235 240

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

245 250 255

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

260 265 270

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

275 280 285

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

290 295 300

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

305 310 315 320

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

325 330 335

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

340 345 350

Pro Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala Pro Gly Ser Ser Ser Thr Lys Lys

355 360 365

Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

370 375 380

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala

420 425 430

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile

435 440 445

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys

450 455 460

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

465 470 475 480

Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

485 490

<210> 100

<211> 355

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LAG3-VHH xELL-Hole T366S, L368A, Y407V, H435R Fc

<400> 100

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Trp Gln Pro Gly Gly Ser

1 5 10 15

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asp Tyr Val

20 25 30

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala

35 40 45

Ala Ile Ser Glu Ser Gly Gly Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Thr Thr Leu Leu Trp Trp Thr Ser Glu Tyr Ala Pro Ile Lys Ala Asn

100 105 110

Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

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

275 280 285
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
290 295 300
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
305 310 315 320
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
325 330 335
His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

340 345 350
Pro Gly Lys
355

<210> 101
<211> 355
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: LAG3-VHH xELL-Knob Fc
<400> 101

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

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

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

165 170 175
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
180 185 190
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
195 200 205
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
210 215 220
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

225 230 235 240
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

245 250 255

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

260 265 270

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

275 280 285

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

290 295 300

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

305 310 315 320

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

325 330 335

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

340 345 350

Pro Gly Lys

355

<210> 102

<211> 361

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: xELL-Knob Fc-IL-2-RAS-M23A-T3A, C125S

<400> 102

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

1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg

20 25 30

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

35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys

130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala

195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly

210 215 220

Ser Gly Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

225 230 235 240

Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
340 345 350

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

<210> 103

<211> 361

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: xELL-Knob Fc-IL-2-RAS-E95Q-T3A, C125S

<400> 103

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

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

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

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

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

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

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

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

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

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala

195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly

210 215 220

Ser Gly Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

355 360

<210> 104

<211> 361

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: xELL-Knob Fc-IL-2-RAS-M23A-E95Q-T3A, C125S

<400> 104

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

1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg

20 25 30

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

35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys

130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala

195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly

210 215 220

Ser Gly Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

225 230 235 240

Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile

245 250 255

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
260 265 270

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
275 280 285

Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
290 295 300

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
305 310 315 320

Val Leu Gln Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
325 330 335

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
340 345 350

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

<210> 105

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3G-C125S

<400> 105

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

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

<210
> 106
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-E61R-P65R-C125S
<400> 106
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

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

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 107
<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-R38A-P65R-C125S

<400> 107

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

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

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

<210> 108

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 108

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

1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210
> 109
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-R38A-P65R-D84S-C125S
<400> 109
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 110
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-P65R-D84S-C125S
<400> 110
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Ala Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

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

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

<210> 111
<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-P65R-D84S-N88S-C125S

<400> 111

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

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 112

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 112

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

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 113

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23A-P65R-D84S-C125S

<400> 113

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 114

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23A-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 114

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 115

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 115

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 116

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 116

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 117

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-N88S-C125S

<400> 117

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 118

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-N88S-E95Q-C125S

<400> 118

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Ser Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 119

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-N88S-E95Q-C125S

<400> 119

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Ser Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 120

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-R38A-P65R-D84S-C125S

<400> 120

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 121

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23A-R38A-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 121

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 122

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23A-R38A-P65R-D84S-N88S-C125S

<400> 122

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 123

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-R38A-P65R-D84S-N88S-E95Q-C125S

<400> 123

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Ser Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 124

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23A-R38A-P65R-IL-2-D84S-N88S-E95Q-C125S

<400> 124

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

1 5 10 15

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

65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Ser Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210
> 125

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-P65R-D84S-C125S

<400> 125

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

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 126

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19S-P65R-D84S-C125S

<400> 126

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

1 5 10 15

Leu Leu Ser Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 127

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19T-P65R-D84S-C125S

<400> 127

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

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 128

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19V-P65R-D84S-C125S

<400> 128

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Val Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

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

100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 129
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-M23A-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S
<400> 129
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

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

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Gln Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 130

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-M23A-R38A-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 130

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

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

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 131

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-M23A-R38A-P65R-D84S-C125S

<400> 131

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 132

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-R38A-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 132

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

1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 133

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-R38A-P65R-D84S-C125S

<400> 133

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

1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 134
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84S-C125S
<400> 134
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

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

85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 135

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 135

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

1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 136

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-M23A-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 136

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 137

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-Q22A-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 137

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Ala Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

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

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 138

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84S-R120A-C125S

<400> 138

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

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

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 139

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84S-C125S-Q126A

<400> 139

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

1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 140

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16S-L19N-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 140

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

1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 141

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16T-L19N-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 141

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

1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 142
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16V-L19N-E61R-P65R-D84S-C125S
<400> 142
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Val
1 5 10 15
Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

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

85 90 95

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

<210> 143
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16N-L19N-E61R-P65R-D84S-C125S
<400
> 143

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

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 144
<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84T-C125S

<400> 144

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Thr Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 145

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84V-C125S

<400> 145

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

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

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

<210> 146
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<
220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-D20S-E61R-P65R-D84S-C125S
<400> 146
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Ser Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

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

115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 147
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-D20T-E61R-P65R-D84S-C125S
<400> 147
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Thr Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

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

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

<210> 148
<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-D20N-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 148

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asn Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 149

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-D20A-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 149

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

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

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 150
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84N-C125S
<400> 150
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 151

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-N88T-C125S

<400

> 151

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 152

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-N88A-C125S

<400> 152

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Ala Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 153

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16P-L19A-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 153

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Pro
1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 154

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19H-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 154

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

1 5 10 15

Leu Leu His Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 155

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19P-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 155

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

1 5 10 15

Leu Leu Pro Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 156

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19Q-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 156

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

1 5 10 15

Leu Leu Gln Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 157

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19Y-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 157

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

1 5 10 15

Leu Leu Tyr Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 158

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-E61R-P65R-D84P-C125S

<400> 158

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

1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 159

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-E61R-P65R-D84V-C125S

<400

> 159

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

1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 160

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-E61R-P65R-D84Y-C125S

<400> 160

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Tyr Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 161

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-E95H-C125S

<400> 161

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

1 5 10 15

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

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

<210> 162
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<
220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-E95N-C125S
<400> 162
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

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

115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 163
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-E95P-C125S
<400> 163
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

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

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

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 164

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-E95S-C125S

<400> 164

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

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 165

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-E95T-C125S

<400> 165

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

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

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 166
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-E95V-C125S
<400> 166
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Val Leu

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

<210> 167
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23A-E61R-P65R-D84S-E95Y-C125S

<400> 167
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 168
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-E61A-P65R-D84S-C125S
<400> 168

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

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

100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 169
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-E61G-P65R-D84S-C125S

<400> 169

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Gly Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 170

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-E61H-P65R-D84S-C125S

<400> 170

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 171

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-E61N-P65R-D84S-C125S

<400> 171

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

1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 172

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-E61P-P65R-D84S-C125S

<400> 172

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

1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

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

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Pro Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 173

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-E61Q-P65R-D84S-C125S

<400> 173

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Gln Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 174

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-E61S-P65R-D84S-C125S

<400> 174

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Ser Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 175

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-E61T-P65R-D84S-C125S

<400

> 175

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Thr Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 176

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-E61V-P65R-D84S-C125S

<400> 176

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Val Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 177

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-E61Y-P65R-D84S-C125S

<400> 177

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Tyr Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 178

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23D-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 178

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Asp Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 179

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23E-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 179

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Glu Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 180

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23G-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 180

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Gly Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 181

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23I-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 181

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ile Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 182

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23K-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 182

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Lys Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 183
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23L-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 183
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Leu Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 184

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23N-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 184

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Asn Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 185

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23P-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 185

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Pro Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 186

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23Q-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 186

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Gln Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 187

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23R-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 187

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Arg Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 188
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23T-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S
<400> 188
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Thr Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210

> 189

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23V-E61R-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 189

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Val Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 190

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-Q22A-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 190

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Ala Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 191

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-Q22D-E61R-P65R-D84S-C125S

<400

> 191

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Asp Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 192

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-Q22E-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 192

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Glu Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 193

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-Q22G-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 193

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gly Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 194

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-Q22H-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 194

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu His Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 195

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-Q22K-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 195

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Lys Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 196

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-Q22N-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 196

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Asn Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 197

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-Q22P-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 197

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Pro Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 198

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-Q22R-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 198

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Arg Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 199

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-Q22S-E61R-P65R-D84S-C125S

<400

> 199

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Ser Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 200
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-Q22T-E61R-P65R-D84S-C125S
<400> 200
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Thr Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 201

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-Q22V-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 201

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Val Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 202

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-Q22Y-E61R-P65R-D84S-C125S

<400> 202

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Tyr Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 203
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120A-C125S
<400> 203
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Ala Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 204
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120D-C125S
<400> 204
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Asp Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 205

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120E-C125S

<400> 205

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Glu Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 206

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120F-C125S

<400> 206

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Phe Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 207
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120G-C125S
<
400> 207
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Gly Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 208
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120H-C125S
<400> 208
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn His Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 209

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120K-C125S

<400> 209

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Lys Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 210

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120N-C125S

<400> 210

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Asn Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 211

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120P-C125S

<400> 211

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Pro Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 212
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120Q-C125S
<400> 212
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Gln Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130
<210
> 213
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120S-C125S
<400> 213
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Ser Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130
<210> 214
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120T-C125S

<400> 214

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Thr Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 215

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120V-C125S

<

400> 215

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Val Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 216
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-R120Y-C125S
<400> 216
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Tyr Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 217

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-T123D-C125S

<400> 217

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Asp Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 218

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-T123E-C125S

<400> 218

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Glu Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 219

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-T123H-C125S

<400> 219

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile His Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 220

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-T123K-C125S

<400> 220

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Lys Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 221

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-T123N-C125S

<400> 221

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Asn Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 222

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-T123Q-C125S

<400> 222

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Gln Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 223

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-T123R-C125S

<

400> 223

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Arg Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 224

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S130D

<400> 224

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Asp Thr Leu Thr

130

<210> 225

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S130E

<400> 225

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Glu Thr Leu Thr

130

<210> 226

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S130K

<400> 226

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Lys Thr Leu Thr

130

<210> 227

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S130N

<400> 227

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Asn Thr Leu Thr
130

<210> 228
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S130Q
<400> 228
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Gln Thr Leu Thr
130

<210
> 229
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S130R
<400> 229
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Arg Thr Leu Thr
130

<210> 230

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S127D

<400> 230

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Asp Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 231

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S127E

<

400> 231

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Glu Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 232
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S127H
<400> 232
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln His Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 233
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S127P
<400> 233
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Pro Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 234

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S127Q

<400> 234

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Gln Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 235

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-S127R

<400> 235

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Arg Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130
<210> 236
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-Q22A-R38A-P65R-D84S-C125S
<400> 236
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15
Leu Leu Ala Asp Leu Ala Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 237

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-R38A-P65R-D84S-R120A-C125S

<400> 237

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Ala Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 238

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-Q22A-R38A-P65R-D84S-R120A-C125S

<400> 238

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Ala Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Ala Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 239

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-Q22A-M23A-R38A-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 239

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Ala Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 240

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23A-R38A-P65R-D84S-E95Q-R120A-C125S

<400> 240

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Ala Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 241

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic:

IL-2-T3A-H16A-Q22A-M23A-R38A-P65R-D84S-E95Q-R120A-C125S

<400> 241

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Ala Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Ala Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 242

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-Q22A-R38A-P65R-D84S-C125S

<400> 242

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Ala Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 243

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-R38A-P65R-D84S-R120A-C125S

<400> 243

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Ala Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 244
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-Q22A-R38A-P65R-D84S-R120A-C125S
<400> 244
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15
Leu Leu Asn Asp Leu Ala Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Ala Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 245

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic:

IL-2-A1G-P2G-T3S-S4G-S5G-H16A-L19A-R38A-P65R-D84S-C125S

<400> 245

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 246

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-del1-5-H16A-L19A-R38A-P65R-D84S-C125S

<400> 246

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Ala Asp Leu

1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr

20 25 30

Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu

35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val

50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu

65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr

85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe

100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

115 120 125

<210> 247

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-del1-5-H16A-L19A-R38A-P65R-D84S-C125V

<400> 247

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Ala Asp Leu

1 5 10 15

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr

20 25 30

Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu

35 40 45

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val

50 55 60

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu

65 70 75 80

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr

85 90 95

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe

100 105 110

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Val Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

115 120 125

<210> 248

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-L19N-R38A-P65R-D84S-C125S

<400> 248

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 249

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-R38A-P65R-C125S

<400> 249

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 250

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-L19N-Q22A-R38A-P65R-D84S-C125S

<400> 250

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Ala Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 251

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-Q22A-R38A-P65R-C125S

<400> 251

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Ala Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 252

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-L19N-Q22A-R38A-P65R-D84S-R120A-C125S

<400> 252

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Ala Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Ala Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 253

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-Q22A-R38A-P65R-R120A-C125S

<400> 253

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Ala Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Ala Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 254

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-Q22A-M23A-R38A-P65R-D84S-E95Q-C125S

<400> 254

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Ala Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 255

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-Q22A-M23A-R38A-P65R-E95Q-C125S

<400> 255

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Ala Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 256
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<
220><223> Synthetic: IL-2-T3A-Q22A-M23A-R38A-P65R-D84S-E95Q-R120A-C125S
<400> 256
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Ala Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Ala Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 257
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-Q22A-M23A-R38A-P65R-E95Q-R120A-C125S
<400> 257
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Ala Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Ala Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 258

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-L19A-Q22A-R38A-P65R-D84S-C125S

<400> 258

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Ala Asp Leu Ala Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 259

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-Q22A-R38A-P65R-C125S

<400> 259

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Ala Asp Leu Ala Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 260
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-L19A-Q22A-R38A-P65R-D84S-R120A-C125S
<400> 260
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Ala Asp Leu Ala Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Ala Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 261
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19A-Q22A-R38A-P65R-R120A-C125S

<400> 261
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Ala Asp Leu Ala Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Ala Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 262
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-I129A
<400> 262

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ala Ser Thr Leu Thr
130

<210> 263
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-I129H

<400> 263

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

His Ser Thr Leu Thr
130

<210> 264

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-I129R

<400> 264

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Arg Ser Thr Leu Thr

130

<210> 265

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125S-I129S

<400> 265

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ser Ser Thr Leu Thr

130

<210> 266

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125C-Q126N

<400> 266

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Asn Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 267

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125C-Q126Y

<400> 267

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Tyr Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 268

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125C-S127N

<400> 268

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Asn Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 269

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84S-C125C-S130P

<

400> 269

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Pro Thr Leu Thr

130

<210> 270

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84Y-C125S

<400> 270

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Tyr Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 271

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23T-E61R-P65R-D84Y-E95Q-C125S

<400> 271

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Thr Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Tyr Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 272

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84Y-C125S

<400> 272

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Tyr Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 273

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-M23T-E61R-P65R-D84Y-E95Q-C125S

<400> 273

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Thr Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Tyr Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 274

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84Y-C125S-S127D

<400> 274

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Tyr Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Asp Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 275

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-M23T-E61R-P65R-D84Y-E95Q-C125S-S127D

<400> 275

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Thr Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Tyr Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Asp Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 276

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-L19N-E61R-P65R-D84Y-C125S-S127D

<400> 276

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Asn Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Tyr Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Asp Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 277
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic:
IL-2-T3A-H16A-L19N-M23T-E61R-P65R-D84Y-E95Q-C125S-S127D

<400> 277
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Asn Asp Leu Gln Thr Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Tyr Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Asp Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 278

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-delta-F42-P65R-D84S-C125S

<400> 278

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys

35 40 45

Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg

50 55 60

Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg

65 70 75 80

Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys

85 90 95

Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr

100 105 110

Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile

115 120 125

Ser Thr Leu Thr

130

<210> 279

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-K43E-Y45R-P65R-D84S-C125S

<400> 279

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Glu Phe Arg Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 280

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-K43E-P65R-D84S-C125S

<400> 280

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Glu Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 281

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-P65R-D84S-I114F-C125S

<400> 281

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Phe Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 282
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-H16A-F42R-P65R-D84S-C125S
<400> 282
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Arg Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80
Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210

> 283

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-K43E-Y45R-C125S

<400> 283

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Glu Phe Arg Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 284

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-E61R-C125S

<400> 284

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 285
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-I114F-C125S
<400> 285
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Phe Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 286
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<
220><223> Synthetic: IL-2-T3A-K43E-C125S
<400> 286
Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Glu Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 287

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-P65R-I114F-C125S

<400> 287

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Phe Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 288

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-K43E-P65R-C125S

<400> 288

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Glu Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 289

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-K43E-Y45R-P65R-C125S

<400> 289

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Glu Phe Arg Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 290

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-2-T3A-R38A-C125S

<400> 290

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 291

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-15 WT

<400> 291

Met Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
1 5 10 15
Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
20 25 30

His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
35 40 45
Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
50 55 60
Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
65 70 75 80
Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
85 90 95

Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
100 105 110
Asn Thr Ser
115

<210> 292

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Fc region xELL P329G knob

<400> 292

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 293
<211> 223
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Fc region xELL P329G, H435R hole
<400> 293

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
130 135 140
Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 294
<211> 361
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: xELL-knob Fc IL-2-RAS-T3G, C125S

<400> 294

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly
210 215 220
Ser Gly Gly Ser Ala Pro Gly Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

225 230 235 240

Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile

245 250 255

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe

260 265 270

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu

275 280 285

Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys

290 295 300

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile

305 310 315 320

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala

325 330 335

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe

340 345 350

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

355 360

<210> 295

<211> 358

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: gdTCR 5C8 VHH-xELL- hole T366S, L368A, Y407V, H435R Fc

<400> 295

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Pro Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Pro Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Gln Phe Ser Gly Ala Asp Tyr Gly Phe Gly Arg Leu Gly Ile

100 105 110

Arg Gly Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

115 120 125

Lys Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

130 135 140

Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

145 150 155 160

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

165 170 175

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

180 185 190

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

195 200 205

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

210 215 220

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

225 230 235 240

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

245 250 255

Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn

260 265 270

Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

275 280 285

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

290 295 300

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys

305 310 315 320

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

325 330 335

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

340 345 350

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

355

<210> 296

<211> 495

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: gdTCR 5C8 VHH-xELL-knob Fc-IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84Y-C125S

<400> 296

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Pro Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Pro Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Gln Phe Ser Gly Ala Asp Tyr Gly Phe Gly Arg Leu Gly Ile

100 105 110

Arg Gly Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

115 120 125

Lys Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

130 135 140

Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
145 150 155 160
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
165 170 175
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
180 185 190
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
195 200 205

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
210 215 220
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
225 230 235 240
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
245 250 255
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
260 265 270

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
275 280 285
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
290 295 300
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
305 310 315 320
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
325 330 335

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
340 345 350
Ser Leu Ser Pro Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Ser
355 360 365
Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln
370 375 380

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
385 390 395 400

Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
405 410 415
His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu
420 425 430
Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Tyr Leu Ile
435 440 445
Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
450 455 460

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
465 470 475 480
Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
485 490 495

<210> 297

<400> 297

000

<210> 298

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: gdTCR 6C4 VHH-xELL-knob Fc-IL-2- T3A-H16A-E61R-P65R-D84Y-C125S

<400> 298

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Val Arg Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Arg Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Trp Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Gly Gly Thr Tyr Tyr His Pro Glu Glu

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly Gly Asp

115 120 125

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val

130 135 140

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

145 150 155 160

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

165 170 175

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

180 185 190

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

195 200 205

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

210 215 220

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

225 230 235 240

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

245 250 255

Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu

260 265 270

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

275 280 285

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

290 295 300

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

305 310 315 320

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

325 330 335

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Ser

340 345 350

Gly Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln

355 360 365

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn

370 375 380

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr

385 390 395 400

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg

405 410 415

Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn

420 425 430

Phe His Leu Arg Pro Arg Tyr Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val

435 440 445

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp

450 455 460

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser

465 470 475 480

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

485

<210> 299

<211> 351

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: gdTCR 6C4 VHH-xELL-hole T366S, L368A, Y407V H435R Fc

<400> 299

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Val Arg Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Arg Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Trp Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Gly Gly Thr Tyr Tyr His Pro Glu Glu
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly Gly Asp
115 120 125
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val
130 135 140

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
145 150 155 160
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
165 170 175
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
180 185 190
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
195 200 205

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
210 215 220
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
225 230 235 240
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
245 250 255
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala

260 265 270

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
275 280 285
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
290 295 300
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
305 310 315 320
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
325 330 335

His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 300

<211> 345

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 410A9v1 (untargeted) VHH-xELL-hole T366S, L368A, Y407V H435R Fc

<400> 300

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Asn Ser Ile Asn
20 25 30

Val Met Glu Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Leu Val
35 40 45
Ala Gly Ile Thr Ser Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Ala Arg Asp Trp Gly Ser Leu Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

130 135 140

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

145 150 155 160

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

165 170 175

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

180 185 190

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

195 200 205

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

210 215 220

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

225 230 235 240

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

245 250 255

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro

260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

275 280 285

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

290 295 300

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

305 310 315 320

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln

325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340 345

<210> 301

<211> 482

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 410A9v1 (untargeted) VHH- xELL-knob Fc- IL-2-T3A-H16A-E61R-P65R-D84Y-C125S

<400> 301

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Asn Ser Ile Asn
20 25 30

Val Met Glu Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Leu Val
35 40 45

Ala Gly Ile Thr Ser Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg
85 90 95

Ala Arg Asp Trp Gly Ser Leu Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
130 135 140

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
145 150 155 160

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
165 170 175

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
180 185 190

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

195 200 205

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

210 215 220

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

225 230 235 240

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu

245 250 255

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

275 280 285

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

290 295 300

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

305 310 315 320

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala Pro Ala

340 345 350

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu

355 360 365

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

370 375 380

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr

385 390 395 400

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Arg Glu Leu Lys Arg Leu Glu

405 410 415

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg

420 425 430

Tyr Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser

435 440 445

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

450 455 460

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr

465 470 475 480

Leu Thr