(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0070507
(43) 공개일자 2024년05월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/55 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01) *C07K 16/24* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) *C07K 16/32* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/55 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7005627
(22) 출원일자(국제) 2022년07월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년02월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/073970
(87) 국제공개번호 WO 2023/004368
국제공개일자 2023년01월26일
(30) 우선권주장
63/224,350 2021년07월21일 미국(US)

(71) 출원인
트루티노 바이오사이언시스 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 92121 샌디에고 후에네켄즈 스트리트 10179 #101
(72) 발명자
김 필립 에스.
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 101번 후에네켄스 스트리트 10179
랭글리 엠마
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 101번 후에네켄스 스트리트 10179
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

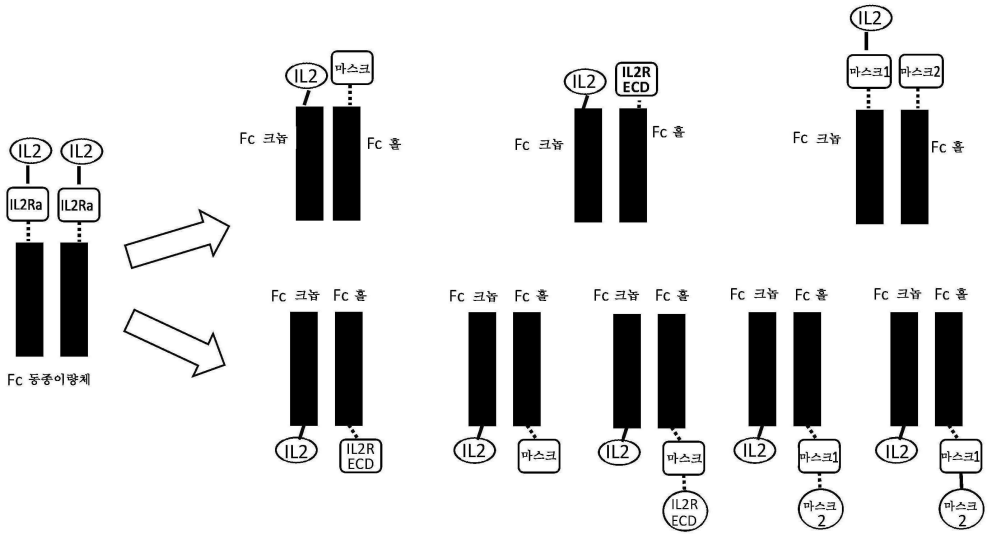
전체 청구항 수 : 총 335 항

(54) 발명의 명칭 **링커 폴리펩타이드**

(57) 요 약

본원의 개시내용은 링커 폴리펩타이드에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 제1 표적화 서열; 제2 표적화 서열; 및 제1 표적화 서열과 제2 표적화 서열 사이의 제1 링커를 포함하고, 상기 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 제1 활성 도메인; 제2 활성 도메인; 약동학 조절제; 및 약동학 조절제와 제1 활성 도메인 사이의 제1 링커를 포함하고, 제1 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 제1 활성 도메인; 제1 활성 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열; 제1 활성 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제1 링커로서, 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하는 링커; 및 제1 표적화 서열을 포함한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/7155 (2013.01)
C07K 16/244 (2013.01)
C07K 16/2863 (2013.01)
C07K 16/32 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자
루 흐시엥
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 101번 후에네 켄스 스트리트 10179
류 신준
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 101번 후에네 켄스 스트리트 10179
리 첸
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 101번 후에네 켄스 스트리트 10179

명 세 서

청구범위

청구항 1

제1 표적화 서열;

제2 표적화 서열; 및

제1 표적화 서열과 제2 표적화 서열 사이의 제1 링커로서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하는 링커를 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 2

제1항에 있어서, 제1 활성 도메인을 추가로 포함하고, 임의로 제1 활성 도메인이 제2 표적화 서열에 상대적으로 제1 표적화 서열에 근접해 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 3

제2항에 있어서, 추가 도메인을 추가로 포함하고, 임의로 상기 추가 도메인이 제1 활성 도메인, 약동학 조절제 및/또는 제2 활성 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열을 포함하고, 임의로 상기 추가 도메인이 제1 표적화 서열에 상대적으로 제2 표적화 서열에 근접해 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 4

제3항에 있어서, N-말단에서 C-말단으로 또는 C-말단에서 N-말단으로, 제1 활성 도메인, 제1 표적화 서열, 제1 링커, 제2 표적화 서열 및 추가 도메인을 순차적으로 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 5

제1 활성 도메인;

제2 활성 도메인;

약동학 조절제; 및

약동학 조절제와 제1 활성 도메인 사이의 제1 링커로서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하는 제1 링커를 포함하는 링커 폴리펩타이드.

청구항 6

제5항에 있어서, 제1 표적화 서열을 추가로 포함하는, 링커 폴리렙타이드.

청구항 7

제1 활성 도메인;

제1 활성 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열;

제1 활성 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제1 링커로서, 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하는 링커; 및

제1 표적화 서열을 포함하는 링커 폴리펩타이드.

청구항 8

제7항에 있어서, 약동학 조절제를 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 9

제1 활성 도메인, 약동학 조절제의 제1 도메인, 및 제1 활성 도메인과 약동학 조절제의 제1 도메인 사이의 제1

링커를 포함하고, 제1 활성 도메인이 약동학 조절제의 제1 도메인에 대해 C-말단에 있는 제1 폴리펩타이드 쇄;

약동학 조절제의 제2 도메인, 제1 활성 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열 및 약동학 조절제의 제2 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제2 링커를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하고;

제1 링커가 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하고;

제1 폴리펩타이드 쇄 또는 제2 폴리펩타이드 쇄가 적어도 하나의 표적화 서열을 추가로 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 10

제1 활성 도메인, 약동학 조절제의 제1 도메인, 및 제1 활성 도메인과 약동학 조절제의 제1 도메인 사이의 제1 링커를 포함하고, 제1 활성 도메인이 약동학 조절제의 제1 도메인에 대해 N-말단인 제1 폴리펩타이드 쇄;

약동학 조절제의 제2 도메인, 제1 활성 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열 및 약동학 조절제의 제2 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제2 링커를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하고;

제1 링커가 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하고;

제1 폴리펩타이드 쇄 또는 제2 폴리펩타이드 쇄가 적어도 하나의 표적화 서열을 추가로 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 약동학 조절제의 제 2 도메인의 C-말단에 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 12

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 약동학 조절제의 제2 도메인의 N-말단에 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 13

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 서열이 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열과 약동학 조절제의 제1 도메인 사이에 위치하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 14

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 서열이 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열과 제1 활성 도메인 사이에 위치하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 15

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 서열이 제1 활성 도메인의 C-말단에 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 16

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 서열이 제1 활성 도메인의 N-말단에 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 17

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 서열이 억제 폴리펩타이드 서열의 C-말단에 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 18

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 서열이 억제 폴리펩타이드 서열의 N-말단에 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 19

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 서열이 억제 폴리펩타이드 서열과 약동학 조절제의 제2 도메인 사이에 위치하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 20

제9항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 서열이 헤파린에 결합하고, 임의로 상기 표적화 서열이 서열번호 664를 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 21

제9항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 서열이 콜라겐 IV에 결합하고, 임의로 상기 표적화 서열이 서열번호 200을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 22

제9항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 서열이 콜라겐 I에 결합하고, 임의로 상기 표적화 서열이 서열번호 188을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 23

제9항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 서열이 피브로넥틴에 결합하고, 임의로 상기 표적화 서열이 서열번호 653을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 24

제9항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 서열이 제1 표적화 서열이고, 상기 링커 폴리펩타이드가 제2 표적화 서열을 추가로 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 25

제24항에 있어서, 제1 표적화 서열이 제1 폴리펩타이드 쇄의 일부이고, 제2 표적화 서열이 제2 폴리펩타이드 쇄의 일부인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 26

제25항에 있어서, 제1 표적화 서열이 제1 활성 도메인의 C-말단에 있고 제2 표적화 서열이 억제 폴리펩타이드 서열의 C-말단에 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 표적화 서열이 헤파린에 결합하고, 임의로 상기 표적화 서열이 서열번호 664를 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 28

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 표적화 서열이 콜라겐 IV에 결합하고, 임의로 상기 표적화 서열이 서열번호 200을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 29

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 표적화 서열이 콜라겐 I에 결합하고, 임의로 상기 표적화 서열이 서열번호 188을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 30

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 표적화 서열이 피브로넥틴에 결합하고, 임의로 상기 표적화 서열이 서열번호 653을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 31

제9항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 활성 도메인을 추가로 포함하고, 임의로 제2 활성 도메인이 제2 폴리펩타이드 쇄의 일부인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 32

제9항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 제1 억제 폴리펩타이드 서열이고, 링커 폴리펩타이드가 제2 억제 폴리펩타이드 서열을 추가로 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 33

제32항에 있어서, 제2 억제 폴리펩타이드 서열이 제2 폴리펩타이드 쇄의 일부인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 34

제33항에 있어서, 제2 억제 폴리펩타이드 서열이 제1 억제 폴리펩타이드 서열의 C-말단에 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 억제 폴리펩타이드 서열이 면역글로불린 억제 폴리펩타이드 서열인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 36

제35항에 있어서, 제1 억제 폴리펩타이드 서열이 면역글로불린 억제 폴리펩타이드 서열인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 면역글로불린 억제 폴리펩타이드 서열 중 하나 또는 각각이 VHH인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 38

제8항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약동학 조절제가 이종이량체 Fc 또는 이종이량체 CH3 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 이종이량체 Fc 또는 이종이량체 CH3 도메인이 크놉(knob) CH3 도메인 및 홀 CH3 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 약동학 조절제의 제1 도메인이 크놉 CH3 도메인이고, 상기 약동학 조절제의 제2 도메인이 홀 CH3 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 약동학 조절제의 제1 도메인이 홀 CH3 도메인이고, 상기 약동학 조절제의 제2 도메인이 크놉 CH3 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 42

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약동학 조절제가 서열번호 75의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 43

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약동학 조절제가 서열번호 76의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 44

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약동학 조절제가 서열번호 756의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 45

제38항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약동학 조절제가 서열번호 77의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 46

제38항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약동학 조절제가 서열번호 78의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 47

제38항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약동학 조절제가 서열번호 757의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 활성 도메인이 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 49

제1항 내지 제48중 어느 한 항에 있어서, 제2 활성 도메인이 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각이 독립적으로 VH 영역 및 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각이 독립적으로 Fv, scFv, Fab 또는 VHH를 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각이 독립적으로 사람화되거나 완전한 사람 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역 글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각이 독립적으로 암세포 표면 항원 서열, 성장 인자 서열 및 성장 인자 수용체 서열로부터 선택된 하나 이상의 서열에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 54

제53항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각이 독립적으로 HER2 서열, EGFR 세포외 도메인 서열, PD-1 세포외 도메인 서열, PD-L1 세포외 도메인 서열 또는 CD3 세포외 도메인 서열에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결

합 도메인 중 하나가 HER2 서열에 결합하도록 구성되는. 링커 폴리펩타이드.

청구항 56

제55항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 서열번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 초가변 영역(HVR) HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 909의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 57

제56항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 서열번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 909의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 58

제55항 또는 제56항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 서열번호 909 또는 910의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 59

제55항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 트라스투주맙의 항원 결합 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 EGFR 세포외 도메인 서열에 결합하도록 구성되는. 링커 폴리펩타이드.

청구항 61

제60항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 서열번호 914의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 62

제61항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 서열번호 914의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 63

제60항 또는 제61항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 서열번호 913 또는 914의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 64

제60항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 세툭시맙의 항원 결합 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 PD-1 세포외 도메인 서열에 결합하도록 구성되는. 링커 폴리펩타이드.

청구항 66

제65항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 서열번호 917의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 67

제66항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 서열번호 917의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 68

제65항 또는 제66항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 서열번호 917 또는 918의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 69

제65항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 니볼루맙의 항원 결합 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 PD-L1 세포외 도메인 서열에 결합하도록 구성되는. 링커 폴리펩타이드.

청구항 71

제70항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 서열번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 72

제71항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 서열번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 73

제70항 또는 제71항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 서열번호 921 또는 922의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 74

제70항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 아테졸리주맙의 항원 결합 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 CD3 세포외 도메인 서열에 결합하도록 구성되는. 링커 폴리펩타이드.

청구항 76

제75항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 서열번호 925, 929, 933 및 937 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 926, 930, 934 및 938 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 77

제76항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 서열번호 925, 929, 933 및 937 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 926, 930, 934 및 938 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 78

제75항 또는 제76항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 서열번호 925, 926, 929, 930, 933, 934, 937 및 938 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 79

제75항에 있어서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나가 테플리주맙, 무로모납, 오텔릭시주맙 또는 비실리주맙의 항원 결합 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 활성 도메인이 수용체 결합 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 81

제80항에 있어서, 수용체 결합 도메인이 사이토킨 폴리펩타이드 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 82

제80항 또는 제81항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인이 디설파이드 결합 형성을 방지하기 위한 변형을 포함하고, 임의로 다르게는 야생형 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 83

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인이 야생형 수용체 결합 도메인의 서열 또는 표 1의 수용체 결합 도메인과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인이 야생형 수용체 결합 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 85

제80항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인이 단량체 사이토킨이거나, 상기 수용체 결합 도메인이 공유 결합(임의로 폴리펩타이드 링커를 통해) 또는 비공유 결합된 단량체를 포함하는 이량체 수용체 결합 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 86

제80항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열; 및 상기 수용체 결합 도메인과 상기 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제2 링커로서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하는 제2 링커를 추가로 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 87

제80항 내지 제86항 중 어느 한 항의 링커 폴리펩타이드로서, 이들이 제9항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 억제 폴리펩타이드 서열이 사이토킨 결합 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 88

제9항 내지 제47항, 제86항 또는 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 사이토킨 결합 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 89

제87항 또는 제88항에 있어서, 상기 사이토킨 결합 도메인이 사이토킨 수용체의 사이토킨 결합 도메인 또는 피브로넥틴의 사이토킨 결합 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 사이토킨 결합 도메인이 면역글로불린 사이토킨 결합 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 면역글로불린 사이토킨 결합 도메인이 사이토킨에 결합하는 VL 영역 및 VH 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 92

제90항 또는 제91항에 있어서, 상기 면역글로불린 사이토킨 결합 도메인이 Fv, scFv, Fab 또는 VHH인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 93

제80항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 서열을 포함하고, 상기 표적화 서열이 수용체 결합 도메인과 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열 또는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열 중 하나 사이에 위치하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 94

제80항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인이 인터류킨 폴리펩타이드 서열인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 95

제80항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인이 CD132를 포함하는 수용체와 결합할 수 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 96

제80항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인이 CD122를 포함하는 수용체와 결합할 수 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 97

제80항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인이 CD25를 포함하는 수용체와 결합할 수 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 98

제80항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인이 IL-10R을 포함하는 수용체와 결합할 수 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 99

제80항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인이 IL-15R를 포함하는 수용체와 결합할

수 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 100

제80항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인이 CXCR3를 포함하는 수용체와 결합할 수 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 101

제80항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인이 IL-2 폴리펩타이드 서열인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 102

제101항에 있어서, 상기 IL-2 폴리펩타이드 서열이 서열번호 1-4 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 IL-2 폴리펩타이드 서열이 서열번호 1-4 중 어느 하나의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 104

제101항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-2 폴리펩타이드 서열이 사람 IL-2 폴리펩타이드 서열인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 105

제104항에 있어서, 상기 IL-2 폴리펩타이드 서열이 서열번호 1의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 106

제101항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-2 폴리펩타이드 서열이 서열번호 2의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 107

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 IL-2 수용체 (IL-2R)의 IL-2 결합 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 108

제107항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 서열번호 10-29 및 40-51 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 109

제107항 또는 제108항에 있어서, 상기 IL-2R이 사람 IL-2R인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 110

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 IL-2 결합 면역글로불린 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 IL-2 결합 면역글로불린 도메인이 사람 IL-2 결합 면역글로불린 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 112

제110항 또는 제111항에 있어서, 상기 IL-2 결합 면역글로불린 도메인이 각각 서열번호 37, 38 및 39의 서열을 갖는 초가변 영역 (HVR) HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 각각 서열번호 34, 35 및 36의 서열을 갖는 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 113

제110항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-2-결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 33의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 32의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역, 또는 서열번호 749의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 748의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 114

제113항에 있어서, 상기 IL-2-결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 33의 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 32의 서열을 포함하는 VL 영역, 또는 서열번호 749의 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 748의 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 115

제110항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, IL-2 결합 면역글로불린 도메인이 scFV인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 116

제110항, 제111항 또는 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-2 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 30, 31, 747, 850-856 또는 863-870의 아미노산 서열의 CDR을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 117

제110항, 제111항, 제114항 또는 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-2 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 30, 31, 747, 850-851 또는 863-870의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 118

제117항에 있어서, 상기 IL-2 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 30, 31, 747, 850-856 또는 863-870의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 119

제1항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인이 IL-10 폴리펩타이드 서열인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 120

제119항에 있어서, 상기 IL-10 폴리펩타이드 서열이 서열번호 900의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 121

제120항에 있어서, 상기 IL-10 폴리펩타이드 서열이 서열번호 900의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 122

제119항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-10 폴리펩타이드 서열이 사람 IL-10 폴리펩타이드 서열인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 123

제118항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 IL-10 수용체 (IL-10R)의 IL-10 결합 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 124

제123항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 서열번호 1011 또는 1012의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 125

제123항 또는 제124항에 있어서, 상기 IL-10R이 사람 IL-10R인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 126

제1항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 IL-10 결합 면역글로불린 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 127

제126항에 있어서, 상기 IL-10 결합 면역글로불린 도메인이 사람 IL-10 결합 면역글로불린 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 128

제126항 또는 제127항에 있어서, 상기 IL-10 결합 면역글로불린 도메인이 각각 서열번호 946, 947 및 948의 서열을 갖는 초가변 영역 (HVR) HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 각각 서열번호 942, 943 및 944의 서열을 갖는 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 129

제126항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-10-결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 945의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 941의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 130

제129항에 있어서, 상기 IL-10 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 945의 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 941의 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 131

제126항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-10 결합 면역글로불린 도메인이 scFV인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 132

제131항에 있어서, 상기 IL-10 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 939 또는 940의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 133

제132항에 있어서, 상기 IL-10 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 939 또는 940의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 134

제1항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인이 IL-15 폴리펩타이드 서열인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 135

제134항에 있어서, 상기 IL-15 폴리펩타이드 서열이 서열번호 901의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 136

제135항에 있어서, 상기 IL-15 폴리펩타이드 서열이 서열번호 901의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 137

제134항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-15 폴리펩타이드 서열이 사람 IL-15 폴리펩타이드 서열인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 138

제133항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 IL-15 수용체 (IL-15R)의 IL-15 결합 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 139

제138항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 서열번호 1016-1019 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 140

제97항 또는 제98항에 있어서, 상기 IL-15R이 사람 IL-15R인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 141

제1항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 IL-15 결합 면역글로불린 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 142

제141항에 있어서, 상기 IL-15 결합 면역글로불린 도메인이 사람 IL-15 결합 면역글로불린 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 143

제141항 또는 제142항에 있어서, 상기 IL-15-결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 950, 955, 957, 960, 963, 966, 969, 972, 975, 978, 981, 985 및 988 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 952, 954, 958, 961, 964, 967, 970, 973, 976, 979, 982, 984 및 987 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 144

제141항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-15-결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 950, 955, 957, 960, 963, 966, 969, 972, 975, 978, 981, 985, 및 988 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 952, 954, 958, 961, 964, 967, 970, 973, 976, 979, 982, 984, 및 987 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 145

제144항에 있어서, 상기 IL-15 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 950, 955, 957, 960, 963, 966, 969, 972, 975, 978, 981, 985 및 988 중 어느 하나의 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 952, 954, 958, 961, 964, 967, 970, 973, 976, 979, 982, 984 및 987 중 어느 하나의 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커

폴리펩타이드.

청구항 146

제141항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-15 결합 면역글로불린 도메인이 scFV인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 147

제146항에 있어서, 상기 IL-15 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 953, 956, 959, 962, 965, 968, 971, 974, 977, 980, 983 및 986 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 148

제147항에 있어서, 상기 I1-15 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 953, 956, 959, 962, 965, 968, 971, 974, 977, 980, 983 및 986 중 어느 하나의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 149

제1항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인이 CXCL9 폴리펩타이드 서열인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 150

제149항에 있어서, 상기 CXCL9 폴리펩타이드 서열이 서열번호 902의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 151

제150항에 있어서, 상기 CXCL9 폴리펩타이드 서열이 서열번호 902의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 152

제149항 또는 제150항에 있어서, 상기 CXCL9 폴리펩타이드 서열이 사람 CXCL9 폴리펩타이드 서열인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 153

제148항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 CXCR3의 CXCL9 결합 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 154

제153항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 서열번호 1020 또는 1021의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 155

제153항 또는 제154항에 있어서, 상기 CXCR3이 사람 CXCR3인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 156

제1항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 CXCL9 결합 면역글로불린 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 157

제156항에 있어서, 상기 CXCL9 결합 면역글로불린 도메인이 사람 CXCL9 결합 면역글로불린 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 158

제1항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용체 결합 도메인이 CXCL10 폴리펩타이드 서열인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 159

제158항에 있어서, 상기 CXCL10 폴리펩타이드 서열이 서열번호 903의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 160

제159항에 있어서, 상기 CXCL10 폴리펩타이드 서열이 서열번호 903의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 161

제158항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CXCL10 폴리펩타이드 서열이 사람 CXCL10 폴리펩타이드 서열인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 162

제156항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 CXCR3의 CXCL10 결합 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 163

제162항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 서열번호 1020 또는 1021의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 164

제162항 또는 제163항에 있어서, 상기 CXCR3이 사람 CXCR3인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 165

제1항 내지 제164항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 CXCL10 결합 면역글로불린 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 166

제165항에 있어서, 상기 CXCL10 결합 면역글로불린 도메인이 사람 CXCL10 결합 면역글로불린 도메인인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 167

제165항 또는 제166항에 있어서, 상기 CXCL10 결합 면역글로불린 도메인이 각각 서열번호 993, 994 및 995의 서열을 갖는 초가변 영역 (HVR) HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 각각 서열번호 996, 997 및 998의 서열을 갖는 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 168

제165항 내지 제167항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CXCL10 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 991의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 992의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 169

제168항에 있어서, 상기 IL-10 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 991의 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 992의 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 170

제165항 내지 제169항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CXCL10 결합 면역글로불린 도메인이 scFV인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 171

제170항에 있어서, 상기 CXCL 10 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 989 또는 990의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 172

제171항에 있어서, 상기 CXCL 10 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 989 또는 990의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 173

제1항 내지 제172항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 제1 활성 도메인과 제1 활성 도메인의 수용체 사이의 결합 및/또는 제2 활성 도메인과 제2 활성 도메인의 수용체 사이의 결합을 방해하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 174

제1항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열 및 약동학 조절제가 링커 폴리펩타이드의 상이한 요소인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 175

제1항 내지 제174항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 입체 차단제를 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 176

제1항 내지 제175항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제 폴리펩타이드 서열이 약동학 조절제의 적어도 일부를 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 177

제1항 내지 제176항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약동학 조절제가 면역 글로불린 불변 도메인의 적어도 일부를 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 178

제177항에 있어서, 상기 약동학 조절제가 면역글로불린 Fc 영역의 적어도 일부를 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 179

제178항에 있어서, 상기 약동학 조절제가 면역글로불린 Fc 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 180

제177항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역글로불린이 사람 면역글로불린인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 181

제177항 내지 180항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역글로불린이 IgG인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 182

제181항에 있어서, 상기 IgG가 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 183

제1항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, 성장 인자 결합 폴리펩타이드 서열 또는 성장 인자 수용체 결합 폴리펩타이드 서열을 추가로 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 184

제183항에 있어서, 상기 성장 인자 결합 폴리펩타이드 서열이 TGF-βR 세포외 도메인 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 185

제184항에 있어서, 상기 TGF-βR 세포외 도메인 서열이 서열번호 1022 또는 1023의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 186

제142항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성장 인자 결합 폴리펩타이드 서열이 성장 인자 결합 면역글로불린 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 187

제186항에 있어서, 상기 성장 인자 결합 면역글로불린 도메인이 TGF-β에 결합하도록 구성된, 링커 폴리펩타이드.

청구항 188

제145항 또는 제146항에 있어서, 상기 성장 인자 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 1008의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 1010의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 189

제188항에 있어서, 상기 성장 인자 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 1008의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 1010의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 190

제185항 내지 제189항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성장 인자 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 1007 또는 1009의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 191

제183항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성장 인자 수용체 결합 폴리펩타이드 서열이 TGF-β 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 192

제191항에 있어서, 상기 TGF-β 서열이 서열번호 904-906 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 193

제183항 내지 제192항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성장 인자 수용체 결합 폴리펩타이드 서열이 성장 인자 수용체 결합 면역글로불린 도메인을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 194

제193항에 있어서, 상기 성장 인자 수용체 결합 면역글로불린 도메인이 TGF-βR 세포외 도메인 서열에 결합하도

록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 195

제193항 또는 제194항에 있어서, 상기 성장 인자 수용체 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 999 또는 1003의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 1000 또는 1004의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 196

제195항에 있어서, 상기 성장 인자 수용체 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 999 또는 1003의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 1000 또는 1004의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 197

제152항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성장 인자 수용체 결합 면역글로불린 도메인이 서열번호 1001, 1002, 1005 및 1006 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 198

제1항 내지 제197항 중 어느 한 항에 있어서, 복수의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 199

제1항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 VH 영역의 C-말단, CH1 도메인의 적어도 일부에 대한 C-말단, CH1 도메인과 CH2 도메인 사이, CH2 도메인의 적어도 일부에 대한 N-말단, 중쇄 사이의 디설파이드 결합의 N-말단, CH2 도메인 내의 디설파이드 결합의 N-말단, 또는 힌지 영역의 N-말단, 또는 힌지 영역 내에 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 200

제1항 내지 제199항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열의 C-말단에 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 201

제1항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열의 N-말단에 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 202

제1항 내지 제201항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 제1 복수의 표적화 서열의 C-말단에 있고, 제2 복수의 표적화 서열의 N-말단에 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 203

제1항 내지 제202항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 복수의 표적화 서열의 C-말단에 있고, 적어도 하나의 표적화 서열의 N-말단에 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 204

제1항 내지 제203항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 복수의 표적화 서열의 N-말단에 있고, 적어도 하나의 표적화 서열의 C-말단에 있는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 205

제1항 내지 제204항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열의 C-말단에 있고, 표적화 서열의 N-말단에 있지 않은, 링커 폴리펩타이드.

청구항 206

제1항 내지 제205항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열의 N-말단에 있고, 표적화 서열의 C-말단에 있지 않은, 링커 폴리펩타이드.

청구항 207

제1항 내지 제206항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커 폴리펩타이드가 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열의 절단 시 링커 폴리펩타이드의 나머지 부분으로부터 제1 활성 도메인을 방출하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 208

제207항에 있어서, 제1 활성 도메인이 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열의 절단 시, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나, 복수의 표적화 서열 중 하나 및 약동학 조절제 중 하나 이상에 연결된 상태로 있도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 209

제1항 내지 제208항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커 폴리펩타이드가 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열의 절단 시 링커 폴리펩타이드의 나머지 부분으로부터 제2 활성 도메인을 방출하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 210

제209항에 있어서, 상기 제2 활성 도메인이 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열의 절단 시, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나, 제1 복수의 표적 서열 중 하나, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나, 복수의 표적화 서열 중 하나 및 약동학 조절제 중 하나 이상에 연결된 상태로 있도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 211

제1항 내지 제210항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 메탈로프로테아제, 세린 프로테아제, 시스테인 프로테아제, 아스파르테이트 프로테아제, 트레오닌 프로테아제, 글루타메이트 프로테아제, 겔라티나제, 아스파라긴 펩타이드 리아제, 카뎁신, 칼리크레인, 플라스민, 콜라게나제, hK1, hK10, hK15, 스트로멜라이신, 인자 Xa, 키모트립신 유사 프로테아제, 트립신 유사 프로테아제, 엘라스타제 유사 프로테아제, 서브틸리신 유사 프로테아제, 액티니다인, 브로멜라인, 칼파인, 카스파제, Mir 1-CP, 파파인, HIV-1 프로테아제, HSV 프로테아제, CMV 프로테아제, 키모신, 레닌, 펩신, 마트립타제, 레구마인, 플라스멥신, 네펜테신, 메탈로엑소펩티다제, 메탈로엔도펩티다제, ADAM 10, ADAM 17, ADAM 12, 우로키나제 플라스미노겐 활성화인자 (uPA), 엔테로키나제, 전립선 특이적 표적 (PSA, hK3), 인터류킨-1b 전환 효소, 트롬빈, FAP (FAP-a), 디펩티딜 펩티다제, 또는 디펩티딜 펩티다제 IV (DPPIV/CD26), II형 막관통 세린 프로테아제 (TTSP), 호중구 엘라스타제, 프로테아제 3, 비만 세포 키마제, 비만 세포 트립타제, 또는 디펩티딜 펩티다제에 의해 인지되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 212

제1항 내지 제211항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 701-742 중 어느 하나의 서열 또는 서열번호 701-742 중 어느 하나의 서열에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체를 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 213

제1항 내지 제212항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 매트릭스 메탈

로프로테아제에 의해 인지되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 214

제1항 내지 제213항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 MMP-1에 의해 인지되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 215

제1항 내지 제214항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 MMP-2에 의해 인지되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 216

제1항 내지 제215항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 MMP-3에 의해 인지되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 217

제1항 내지 제216항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 MMP-7에 의해 인지되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 218

제1항 내지 제217항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 MMP-8에 의해 인지되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 219

제1항 내지 제218항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 MMP-9에 의해 인지되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 220

제1항 내지 제219항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 MMP-12에 의해 인지되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 221

제1항 내지 제220항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 MMP-13에 의해 인지되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 222

제1항 내지 제221항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 MMP-14에 의해 인지되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 223

제1항 내지 제222항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 하나 초과의 MMP에 의해 인지되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 224

제1항 내지 제223항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 MMP-2, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12, MMP-13 및 MMP-14 중 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개에 의해 인지되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 225

제1항 내지 제224항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 80-

94 중 어느 하나의 서열 또는 서열번호 80-90 중 어느 하나의 서열에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 226

제1항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 80의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 227

제1항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 81의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 228

제1항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 82의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 229

제1항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 83의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 230

제1항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 84의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 231

제1항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 85의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 232

제1항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 86의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 233

제1항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 87의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 234

제1항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 88의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 235

제1항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 89의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 236

제1항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 90의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 237

제1항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 80-

90 중 어느 하나의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 238

제1항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 91의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 239

제1항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 92의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 240

제1항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 93의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 241

제1항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 서열번호 94의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 242

제1항 내지 제241항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 세포 외 매트릭스 성분, 헤파린, 인테그린 또는 신데칸에 결합하도록 구성되거나; 세포 외 매트릭스 성분, 헤파린, IgB(CD79b), 인테그린, 카드헤린, 헤파란 설페이트 프로테오글리칸, 신데칸 또는 피브로넥틴에 pH에 민감한 방식으로 결합하도록 구성되거나; 상기 표적화 서열은 서열번호 179-665 중 어느 하나의 서열 또는 서열번호 179-665 중 어느 하나의 서열과 비교하여 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체를 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 243

제1항 내지 제242항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 서열번호 179-665 중 어느 하나의 서열 또는 서열번호 179-665 중 어느 하나의 서열과 비교하여 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체를 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 244

제1항 내지 제243항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 서열번호 179-665 중 어느 하나의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 245

제1항 내지 제244항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 서열번호 200, 330, 619, 653 및 663-665 중 어느 하나의 서열 또는 서열번호 200, 330, 619, 653 및 663-665 중 어느 하나의 서열에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체를 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 246

제1항 내지 제245항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열

중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 서열번호 200, 330, 619, 653 및 663-665 중 어느 하나의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 247

제1항 내지 제246항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 변성된 콜라겐에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 248

제1항 내지 제247항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 콜라겐에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 249

제247항 또는 제248항에 있어서, 상기 콜라겐이 콜라겐 I인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 250

제247항 또는 제248항에 있어서, 상기 콜라겐이 콜라겐 II인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 251

제247항 또는 제248항에 있어서, 상기 콜라겐이 콜라겐 III인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 252

제247항 또는 제248항에 있어서, 상기 콜라겐이 콜라겐 IV인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 253

제1항 내지 제252항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 인테그린에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 254

제253항에 있어서, 상기 인테그린이 α1β1 인테그린, α2β1 인테그린, α3β1 인테그린, α4β1 인테그린, α5β1 인테그린, α6β1 인테그린, α7β1 인테그린, α9β1 인테그린, α4β7 인테그린, αvβ3 인테그린, αvβ5 인테그린, αIIbβ3 인테그린, αIIIbβ3 인테그린, αMβ2 인테그린, 또는 αIIbβ3 인테그린 중 하나 이상인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 255

제1항 내지 제254항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 폰 빌레브란트 인자에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 256

제1항 내지 제255항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 IgB에 결합하도록 구성되는, 링커

폴리펩타이드.

청구항 257

제1항 내지 제256항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 헤파린에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 258

제1항 내지 제257항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열이 헤파린에 결합하도록 구성되고, 제2 표적화 서열이 헤파린에 결합하도록 구성되며, 제1 표적화 서열이 콜라겐 IV에 결합하도록 구성되고 제2 표적화 서열이 헤파린에 결합하도록 구성되거나, 제1 표적화 서열이 헤파린에 결합하도록 구성되고, 제2 표적화 서열이 콜라겐 IV에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 259

제1항 내지 제258항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 헤파린 및 신데칸, 헤파란 설페이트 프로테오글리칸, 또는 인테그린에 결합하도록 구성되고, 임의로 인테그린이 α1β1 인테그린, α2β1 인테그린, α3β1 인테그린, α4β1 인테그린, α5β1 인테그린, α6β1 인테그린, α7β1 인테그린, α9β1 인테그린, α4β7 인테그린, αvβ3 인테그린, αvβ5 인테그린, αIIbβ3 인테그린, αIIIbβ3 인테그린, αMβ2 인테그린, 또는 αIIbβ3 인테그린 중 하나 이상인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 260

제259항에 있어서, 상기 신데칸이 신데칸-1, 신데칸-4 및 신데칸-2(w) 중 하나 이상인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 261

제1항 내지 제260항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 헤파란 설페이트 프로테오글리칸에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 262

제1항 내지 제261항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 황화된 당단백질에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 263

제1항 내지 제262항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 히알루론산에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 264

제1항 내지 제263항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 피브로넥틴에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 265

제1항 내지 제264항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 카드헤린에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 266

제1항 내지 제265항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 pH 민감성 방식으로 이의 표적에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 267

제1항 내지 제266항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 정상 생리학적 pH에서 보다 정상 생리학적 pH 미만의 pH에서 이의 표적에 대해 보다 높은 친화성을 갖고, 임의로 정상 생리학적 pH 미만의 pH가 7 미만 또는 6 미만인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 268

제1항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 정상 생리학적 pH에서 보다 5-7의 범위, 예를 들어, 5-5.5, 5.5-6, 6-6.5 또는 6.5-7의 pH에서 이의 표적에 대해 보다 높은 친화성을 갖는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 269

제1항 내지 제268항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 하나 이상의 히스티딘, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 히스티딘을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 270

제1항 내지 제269항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 서열번호 641-663 중 어느 하나의 서열 또는 서열번호 641-663 중 어느 하나의 서열에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체를 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 271

제1항 내지 제270항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 서열번호 641-665 중 어느 하나의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 272

제1항 내지 제271항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 pH 민감성 방식으로 세포외 매트

릭스 성분, IgB (Cd79b), 인테그린, 카드헤린, 헤파란 설페이트 프로테오글리칸, 신데칸 또는 피브로넥틴에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 273

제272항에 있어서, 상기 세포외 매트릭스 성분이 히알루론산, 헤파린, 헤파란 설페이트 또는 황화된 당단백질인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 274

제1항 내지 제273항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 pH 민감성 방식으로 피브로넥틴에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 275

제1항 내지 제274항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 0.1 nM 내지 1 nM, 1 nM 내지 10 nM, 10 nM 내지 100 nM, 100 nM 내지 1 μM, 1 μM 내지 10 μM, 또는 10 μM 내지 100 μM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 276

제275항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 0.1 nM 내지 1 nM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 277

제275항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 1 nM 내지 10 nM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 278

제275항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 10 nM 내지 100 nM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 279

제275항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 100 nM 내지 1 μM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 280

제275항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 1 μM 내지 10 μM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 281

제275항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 10 μM 내지 100 μM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 282

제1항 내지 제281항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 링커 및 제2 링커 중 적어도 하나가 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 적어도 하나, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 복수의 표적화 서열 중 하나를 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 283

제282항에 있어서, 상기 프로테아제 절단가능한 폴리펩타이드 서열이 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나, 또는 복수의 표적화 서열 중 하나를 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 284

제1항 내지 제283항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 링커 폴리펩타이드의 혈청 반감기를 증가시키는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 285

제1항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 약동학 조절제와 함께 또는 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 또 다른 하나, 적어도 하나의 표적화 서열 중 또 다른 하나, 제1 복수의 표적화 서열 중 또 다른 하나, 제2 복수의 표적화 서열 중 또 다른 하나 또는 복수의 표적화 서열 중 또 다른 하나와 함께 링커 폴리펩타이드의 혈청 반감기를 상승작용적으로 증가시키는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 286

제1항 내지 제285항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 독립적으로 링커 폴리펩타이드의 혈청 반감기를 증가시키는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 287

제1항 내지 제286항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 활성 도메인 및 제2 활성 도메인 중 하나 또는 각각에 접합된 차단제를 추가로 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 288

제287항에 있어서, 상기 차단제가 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 통해 제1 활성 도메인 및 제2 활성 도메인 중 하나 또는 각각에 접합되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 289

제287항 또는 제288항에 있어서, 상기 차단제가 알부민인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 290

제287항 내지 제289항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 차단제가 혈청 알부민인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 291

제287항 내지 제290항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 차단제가 사람 알부민인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 292

제1항 내지 제291항 중 어느 한 항에 있어서, 화학치료요법 약물을 추가로 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 293

제292항에 있어서, 상기 화학치료요법 약물이 약동학 조절제에 접합되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 294

제292항 또는 제293항에 있어서, 상기 화학치료요법 약물이 알트레타민, 벤다무스틴, 부설판, 카보플라틴, 카무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 다카바진, 이포스파미드, 로무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 옥살리플라틴, 테모졸로미드, 티오테파, 트라벡테딘, 카무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 아자시티딘, 5-플루오로우라실, 6-머캅토퓨린, 카페시타빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 데시타빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 겜시타빈, 하이드록시우레아, 메토트렉세이트, 넬라라빈, 페메트렉시드, 펜토스타틴, 프랄라트렉세이트, 티오구아닌, 트리플루리딘, 티피라실, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 발루비신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 미토마이신-c, 미톡산트론, 이리노테칸, 토포테칸, 에토포사이드, 미톡산트론, 테니포사이드, 카바지탁셀, 도세탁셀, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 덱사메타손, 레티노산, 삼산화비소, 아스파라기나제, 에리불린, 하이드록시우레아, 익사베필론, 미토탄, 오마세탁신, 페가스파가제, 프로카바진, 로미뎁신 및 보리노스타트로부터 선택되는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 295

제1항 내지 제294항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 활성 도메인 및 제2 활성 도메인 중 하나 또는 각각의 분자량이 독립적으로 약 14 kDa 이하인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 296

제295항에 있어서, 상기 분자량이 약 12 kDa 내지 약 14 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 297

제295항에 있어서, 상기 분자량이 약 10 kDa 내지 약 12 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 298

제295항에 있어서, 상기 분자량이 약 8 kDa 내지 약 10 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 299

제295항에 있어서, 상기 분자량이 약 6 kDa 내지 약 8 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 300

제295항에 있어서, 상기 분자량이 약 4 kDa 내지 약 6 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 301

제295항에 있어서, 상기 분자량이 약 2 kDa 내지 약 4 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 302

제295항에 있어서, 상기 분자량이 약 800 Da 내지 약 2 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 303

제1항 내지 제294항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 활성 도메인 및 제2 활성 도메인 중 하나 또는 각각의 분자량이 독립적으로 약 16 kDa 또는 초과인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 304

제303항에 있어서, 상기 분자량이 약 16 kDa 내지 약 18 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 305

제303항에 있어서, 상기 분자량이 약 18 kDa 내지 약 20 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 306

제303항에 있어서, 상기 분자량이 약 20 kDa 내지 약 22 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 307

제303항에 있어서, 상기 분자량이 약 22 kDa 내지 약 24 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 308

제303항에 있어서, 상기 분자량이 약 24 kDa 내지 약 26 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 309

제303항에 있어서, 상기 분자량이 약 26 kDa 내지 약 28 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 310

제303항에 있어서, 상기 분자량이 약 28 kDa 내지 약 30 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 311

제303항에 있어서, 상기 분자량이 약 30 kDa 내지 약 50 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 312

제303항에 있어서, 상기 분자량이 약 50 kDa 내지 약 100 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 313

제303항에 있어서, 상기 분자량이 약 100 kDa 내지 약 150 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 314

제303항에 있어서, 상기 분자량이 약 150 kDa 내지 약 200 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 315

제303항에 있어서, 상기 분자량이 약 200 kDa 내지 약 250 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 316

제303항에 있어서, 상기 분자량이 약 250 kDa 내지 약 300 kDa인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 317

제1항 내지 제316항 중 어느 한 항에 있어서, 조합된 표적화 서열 및 프로테아제 절단 가능한 서열을 포함하고, 상기 조합된 표적화 서열 및 프로테아제 절단 가능한 서열이 서열번호 667-673 중 어느 하나인, 링커 폴리펩타이드.

청구항 318

서열번호 800-848 또는 1024-1041 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동

일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 링커 폴리펩타이드.

청구항 319

제318항에 있어서, 서열번호 800-848 또는 1024-1041 중 어느 하나의 서열을 포함하는, 링커 폴리펩타이드.

청구항 320

제1항 내지 제319항 중 어느 한 항의 링커 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 321

제1항 내지 제320항 중 어느 한 항에 있어서, 치료요법에 사용하기 위한 링커 폴리펩타이드 또는 약제학적 조성물.

청구항 322

제1항 내지 제321항 중 어느 한 항에 있어서, 암을 치료하는데 사용하기 위한 링커 폴리펩타이드 또는 약제학적 조성물.

청구항 323

제1항 내지 제322항 중 어느 한 항의 링커 폴리펩타이드 또는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 324

암 치료용 약물의 제조를 위한 제1항 내지 제321항 중 어느 한 항의 링커 폴리펩타이드 또는 약제학적 조성물의 용도.

청구항 325

제322항 내지 제324항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 고형 종양인, 방법, 용도 또는 링커 폴리펩타이드.

청구항 326

제325항에 있어서, 상기 고형 종양이 전이성이고/이거나 절제 불가능한, 방법, 용도 또는 링커 폴리펩타이드.

청구항 327

제322항 내지 제326항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 PD-L1-발현 암인, 방법, 용도 또는 링커 폴리펩타이드.

청구항 328

제322항 내지 제327항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 흑색종, 결장직장암, 유방암, 췌장암, 폐암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 위암 또는 위장관암, 림프종, 결장암 또는 결장직장암, 자궁내막암, 갑상선암 또는 방광암인, 방법, 용도 또는 링커 폴리펩타이드.

청구항 329

제322항 내지 제328항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 미소부수체 불안정성이 높은 암인, 방법, 용도 또는 링커 폴리펩타이드.

청구항 330

제322항 내지 제329항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 미스매치 복구 결핍인, 방법, 용도 또는 링커 폴리펩타이드.

청구항 331

제1항 내지 제319항 중 어느 한 항의 링커 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산.

청구항 332

제331항의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 333

제331항의 핵산 또는 제332항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 334

링커 폴리펩타이드가 생산되는 조건 하에서 제333항의 숙주 세포를 배양하는 것을 포함하는, 링커 폴리펩타이드를 생산하는 방법.

청구항 335

제334항에 있어서, 링커 폴리펩타이드를 단리함을 추가로 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] [0001] 본 출원은 2021년 7월 21일자로 출원된 미국 가특허 출원 번호 제63/224,350호의 우선권을 주장하며, 상기 출원은 모든 목적을 위해 그 내용 전체가 본원에 참조로 인용된다.

배 경 기 술

[0003] **서론 및 개요**

[0004] [0002] 본원 개시내용은 하나 이상의 표적화 서열을 포함하는 링커 폴리펩타이드 분야에 관한 것이다. 링커 폴리펩타이드는 예를 들어 특정 유형의 세포 외 환경을 표적화하기 위해 유용하다.

[0005] [0003] 단백질 치료제와 기타 폴리펩타이드를 특정 세포 외 환경으로 표적화하는 데 이로울 수 있다. 또한 전신 및/또는 부작용을 제한하기 위해 활성 및/또는 약동학을 조절하는 것도 이로울 수 있다.

[0006] [0004] 예를 들어, Fv, scFv, Fab 또는 VHH와 같은 면역글로불린 항원 결합 도메인과 IL-2, IL-10, IL-15, TGF-β, CXCL9, CXCL10 등과 같은 사이토킨 및 케모킨을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 형태의 활성 도메인은 환부 세포를 표적화하고/하거나 효과적인 면역 세포 반응을 유지하는 데 중요한 역할을 수행한다. 그러나 일부 경우에 이러한 화합물의 전신적 투여는 몸 전체의 면역 세포를 활성화시킬 수 있다. 전신 활성화는 다양한 에피토프, 항원 및 자극에 반응하는 면역 세포를 포함하여 면역 세포의 전신 독성과 무차별적인 활성화로 이어질 수 있다. 이러한 심각한 독성에 의해 이러한 치료요법의 치료학적 잠재력이 영향을 받을 수 있다.

[0007] [0005] 펩타이드, 면역글로불린 및 사이토킨 치료요법도 혈청 반감기가 짧을 수 있고 때로는 몇 분 정도이다. 따라서 최적의 효과를 얻기 위해 필요한 고용량은 심각한 독성에 기여할 수 있다.

[0008] [0006] 추가로, 통상적인 항체에서는 면역글로불린 항원 결합 도메인이 Fc 영역과 같은 약동학 조절제에 고정되어 있다. 이와 같이 Fc 영역의 활성은 면역글로불린 항원 결합 도메인의 활성과 연관되어 있고, 이들 영역 및 도메인은 이들 활성이 서로 다른 위치 및/또는 다른 시간에 필요하거나 하나의 영역 또는 도메인이 표적 파괴를 위한 경우와 다른 영역 또는 도메인이 면역 자극을 위한 경우와 같이 Fc 기능에 대한 다양한 요구 사항을 갖는 경우에도 독립적으로 작동할 수 없다.

[0009] [0007] 따라서 전신 또는 비표적 기능, 심각한 독성, 불량한 약동학, 및 분리 불가능한 활성의 장애물을 극복하는 폴리펩타이드가 요구된다. 추가로, 암 세포는 특정 성장 인자의 존재에 의해 자극될 수 있다. 이러한 자극을 방해하는 동시에 암세포에 대한 면역 반응을 증가시키는 것이 이로울 수 있다. 본원의 개시내용은 이러한 요구 사항 중 하나 이상을 충족하거나, 다른 이득을 제공하거나, 적어도 대중에게 유용한 선택을 제공하는 것을 목표로 한다.

발명의 내용

[0010] [0008] 일부 양상에서, 링커 폴리펩타이드가 제공되고, 이는 표적화 서열을 사용하여 특정 유형의 세포 외 환경에 표적화될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 제1 표적화 서열; 제2 표적화 서열; 및 제1 표적화 서열과 제2 표적화 서열 사이의 제1 링커를 포함할 수 있고, 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 제1 활성 도메인; 제2 활성 도메인; 약동학 조절제; 및 약동학 조절제와 제1 활성 도메인 사이 또는 제1 활성 도메인과 제2 활성 도메인 사이의 제1 링커를 포함할 수 있고, 제1 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 제1 활성 도메인; 제1 활성 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열; 제1 활성 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제1 링커로서, 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하는 링커; 및 제1 표적화 서열을 포함할 수 있다.

[0011] [0009] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드의 상이한 성분의 상이한 기능은 하나 이상의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 하나 이상의 프로테아제에 의해 절단되는 경우 서로 탈커플링되고/되거나 활성화될 수 있다. 예를 들어, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드를 절단하면 억제 폴리펩타이드 서열이 사이토킨 폴리펩타이드 서열에서 해리되도록 할 수 있고/있거나 활성 도메인(예를 들어, 면역자극 기능을 가질 수 있음)이 링커 폴리펩타이드의 나머지 부분(예를 들어, 표적 파괴 기능을 가질 수 있음)에서 해리될 수 있도록 한다.

[0012] [0010] 많은 종양과 종양 미세 환경에서는 프로테아제의 비정상적인 발현과 활성화가 나타난다. 본원의 개시내용은 링커 폴리펩타이드가 종양 또는 종양 미세환경에서 프로테아제와 접촉할 때 활성화되도록 서로 탈커플링되고/되거나 단백질용해 절단을 통해 활성화될 수 있는 성분을 갖는 링커 폴리펩타이드를 제공한다. 예를 들어, 일부 경우에 이것은 대상체의 나머지 신체 또는 건강한 조직에 비해 종양 또는 종양 미세 환경 안팎의 활성 도메인(예를 들어, 사이토킨 또는 면역글로불린 도메인)을 증가시킬 수 있다. 하나의 예시적인 이점은 활성 도메인의 성분의 형성을 유도할 수 있다는 것이다. 이러한 구배는 링커 폴리펩타이드가 투여되어 종양 또는 종양 미세 환경에서 선택적으로 또는 우선적으로 활성화되고 이후 이들 영역에서 신체의 나머지 부분으로 확산될 때 형성될 수 있다. 이들 성분은 예를 들어 면역 세포가 종양 및 종양 미세 환경으로 이동하는 것을 증가시킬 수 있다. 종양으로 이동하는 면역 세포는 종양에 침투할 수 있다. 침투한 면역 세포는 암에 대한 면역 반응을 일으킬 수 있다. 침투한 면역 세포는 자체적으로 케모킨과 사이토킨을 분비할 수도 있다. 사이토킨은 종양 및 종양 미세 환경 내에서 자가분비와 주변분비 효과 중 하나 또는 둘 다를 가질 수 있다. 일부 경우에, 면역 세포는 T 이펙터 세포 또는 세포 독성 T 세포와 같은 T 세포 또는 NK 세포를 포함한다.

[0013] [0011] 또한, 본원에서는 치료 방법 및 본원에 기재된 링커 폴리펩타이드를 투여하는 방법도 기재되어 있다. 상기 투여는 전신 또는 국소일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 링커 폴리펩타이드는 암을 치료하기 위해 전신 또는 국소적으로 투여된다.

[0014] [0012] 하기의 구현예가 포함된다.

[0015] [0013] 구현예 1은 제1 표적화 서열; 제2 표적화 서열; 및 제1 표적화 서열과 제2 표적화 서열 사이의 제1 링커로서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하는 링커를 포함하는 링커 폴리펩타이드이다.

[0016] [0014] 구현예 2는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 이는 제1 활성 도메인을 추가로 포함하고, 임의로 여기서 제1 활성 도메인은 제2 표적화 서열에 상대적으로 제1 표적화 서열에 근접해 있다.

[0017] [0015] 구현예 3은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 이는 추가 도메인을 추가로 포함하고, 임의로 여기서 추가 도메인은 제1 활성 도메인, 약동학 조절제 및/또는 제2 활성 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열을 포함하고, 임의로 추가 도메인은 제1 표적화 서열에 상대적으로 제2 표적화 서열에 근접해 있다.

[0018] [0016] 구현예 4는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 이는 N-말단에서 C-말단으로 또는 C-말단에서 N-말단으로, 제1 활성 도메인, 제1 표적화 서열, 제1 링커, 제2 표적화 서열 및 추가 도메인을 순차적으로 포함한다.

[0019] [0017] 구현예 5는

[0020] 제1 활성 도메인;

[0021] 제2 활성 도메인;

[0022] 약동학 조절제; 및

[0023] 약동학 조절제와 제1 활성 도메인 사이의 제1 링커를 포함하는 링커 폴리펩타이드이고, 제1 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0024] [0018] 구현예 6은 구현예 5의 링커 폴리펩타이드이고, 이는 제1 표적화 서열을 추가로 포함한다.

[0025] [0019] 구현예 7은

[0026] 제1 활성 도메인;

[0027] 제1 활성 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열;

[0028] 제1 활성 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제1 링커로서, 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하는 링커; 및

[0029] 제1 표적화 서열을 포함하는 링커 폴리펩타이드이다.

[0030] [0020] 구현예 8은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 이는 약동학 조절제를 포함한다.

[0031] [0021] 구현예 9는 링커 폴리펩타이드이고, 이는 제1 활성 도메인, 약동학 조절제의 제1 도메인, 및 제1 활성 도메인과 약동학 조절제의 제1 도메인 사이의 제1 링커를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄로서 여기서 제1 활성 도메인은 약동학 조절제의 제1 도메인에 대해 C-말단인 제1 폴리펩타이드 쇄;

[0032] 약동학 조절제의 제2 도메인, 제1 활성 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열 및 약동학 조절제의 제2 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제2 링커를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하고;

[0033] 여기서 제1 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하고;

[0034] 제1 폴리펩타이드 쇄 또는 제2 폴리펩타이드 쇄는 적어도 하나의 표적화 서열을 추가로 포함한다.

[0035] [0022] 구현예 10는 링커 폴리펩타이드이고, 이는 제1 활성 도메인, 약동학 조절제의 제1 도메인, 및 제1 활성 도메인과 약동학 조절제의 제1 도메인 사이의 제1 링커를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄로서 여기서 제1 활성 도메인은 약동학 조절제의 제1 도메인에 대해 N-말단인 제1 폴리펩타이드 쇄;

[0036] 약동학 조절제의 제2 도메인, 제1 활성 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열 및 약동학 조절제의 제2 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제2 링커를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하고;

[0037] 여기서 제1 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하고;

[0038] 제1 폴리펩타이드 쇄 또는 제2 폴리펩타이드 쇄는 적어도 하나의 표적화 서열을 추가로 포함한다.

[0039] [0023] 구현예 11은 구현예 9 또는 10의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 약동학 조절제의 제 2 도메인에 대해 C-말단이다.

[0040] [0024] 구현예 12는 구현예 9 또는 10의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 약동학 조절제의 제 2 도메인에 대해 N-말단이다.

[0041] [0025] 구현예 13은 구현예 9-12 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 표적화 서열은 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열과 약동학 조절제의 제1 도메인 사이에 위치한다.

[0042] [0026] 구현예 14는 구현예 9-12 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 표적화 서열은 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열과 제1 활성 도메인 사이에 위치한다.

[0043] [0027] 구현예 15는 구현예 9-12 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 표적화 서열은 제1 활성 도메인에 대해 C-말단이다.

[0044] [0028] 구현예 16은 구현예 9-12 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 표적화 서열은 제1 활성 도메인에 대해 N-말단이다.

[0045] [0029] 구현예 17은 구현예 9-12 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 표적화 서열은 억제 폴리펩타이드 서열에 대해 C-말단이다.

[0046] [0030] 구현예 18은 구현예 9-12 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 표적화 서열은 억제 폴리펩타이드 서열에 대해 N-말단이다.

[0047] [0031] 구현예 19는 구현예 9-12 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 표적화 서열은 억제 폴리펩타

이드 서열과 약동학 조절제의 제2 도메인 사이에 위치한다.

[0048] [0032] 구현예 20은 구현예 9-19 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 표적화 서열은 헤파린에 결합하고, 임의로 표적화 서열은 서열번호 664를 포함한다.

[0049] [0033] 구현예 21은 구현예 9-19 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 표적화 서열은 콜라겐 IV에 결합하고, 임의로 표적화 서열은 서열번호 200을 포함한다.

[0050] [0034] 구현예 22는 구현예 9-19 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 표적화 서열은 콜라겐 I에 결합하고, 임의로 표적화 서열은 서열번호 188을 포함한다.

[0051] [0035] 구현예 23은 구현예 9-19 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 표적화 서열은 피브로넥틴에 결합하고, 임의로 표적화 서열은 서열번호 653을 포함한다.

[0052] [0036] 구현예 24는 구현예 9-23 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 표적화 서열은 제1 표적화 서열이고, 링커 폴리펩타이드는 제2 표적화 서열을 추가로 포함한다.

[0053] [0037] 구현예 25는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열은 제1 폴리펩타이드 쇄의 일부이고 제2 표적화 서열은 제2 폴리펩타이드 쇄의 일부이다.

[0054] [0038] 구현예 26은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열은 제1 활성 도메인에 대해 C-말단이고 제2 표적화 서열은 억제 폴리펩타이드 서열에 대해 C-말단이다.

[0055] [0039] 구현예 27은 구현예 24-26 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제2 표적화 서열은 헤파린에 결합하고, 임의로 표적화 서열은 서열번호 664를 포함한다.

[0056] [0040] 구현예 28은 구현예 24-26 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제2 표적화 서열은 콜라겐 IV에 결합하고, 임의로 표적화 서열은 서열번호 200을 포함한다.

[0057] [0041] 구현예 29는 구현예 24-26 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제2 표적화 서열은 콜라겐 I에 결합하고, 임의로 표적화 서열은 서열번호 188을 포함한다.

[0058] [0042] 구현예 30은 구현예 24-26 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제2 표적화 서열은 피브로넥틴에 결합하고, 임의로 표적화 서열은 서열번호 653을 포함한다.

[0059] [0043] 구현예 31은 구현예 9-30 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 제2 활성 도메인을 추가로 포함하고, 임의로 제2 활성 도메인은 제2 폴리펩타이드 쇄의 일부이다.

[0060] [0044] 구현예 32는 구현예 9-31 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 제1 억제 폴리펩타이드 서열이고, 링커 폴리펩타이드는 제2 억제 폴리펩타이드 서열을 추가로 포함한다.

[0061] [0045] 구현예 33은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제2 억제 폴리펩타이드 서열은 제2 폴리펩타이드 쇄의 일부이다.

[0062] [0046] 구현예 34는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제2 억제 폴리펩타이드 서열은 제1 억제 폴리펩타이드 서열에 대해 C-말단이다.

[0063] [0047] 구현예 35는 구현예 32-34 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제2 억제 폴리펩타이드 서열은 면역글로불린 억제 폴리펩타이드 서열이다.

[0064] [0048] 구현예 36은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 억제 폴리펩타이드 서열은 면역글로불린 억제 폴리펩타이드 서열이다.

[0065] [0049] 구현예 37은 구현예 35 또는 36의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 면역 글로불린 억제 폴리펩타이드 서열 중 하나 또는 각각은 VHH이다.

[0066] [0050] 구현예 38은 구현예 8-37 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 약동학 조절제는 이종이량체 Fc 또는 이종이량체 CH3 도메인을 포함한다.

[0067] [0051] 구현예 39는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 이종이량체 Fc 또는 이종이량체 CH3 도메인은 크놉(knob) CH3 도메인 및 홀 CH3 도메인을 포함한다.

[0068] [0052] 구현예 40은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 약동학 조절제의 제1 도메인은 크놉

(knob) CH3 도메인이고, 약동학 조절제의 제2 도메인은 홀 CH3 도메인이다.

[0069] [0053] 구현예 41은 구현예 39의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 약동학 조절제의 제1 도메인은 홀 CH3 도메인이고, 약동학 조절제의 제2 도메인은 크놉 CH3 도메인이다.

[0070] [0054] 구현예 42는 구현예 38-41 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 약동학 조절제는 서열번호 75의 서열을 포함한다.

[0071] [0055] 구현예 43은 구현예 38-41 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 약동학 조절제는 서열번호 76의 서열을 포함한다.

[0072] [0056] 구현예 44는 구현예 38-41 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 약동학 조절제는 서열번호 756의 서열을 포함한다.

[0073] [0057] 구현예 45는 구현예 38-44 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 약동학 조절제는 서열번호 77의 서열을 포함한다.

[0074] [0058] 구현예 46은 구현예 38-44 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 약동학 조절제는 서열번호 78의 서열을 포함한다.

[0075] [0059] 구현예 47은 구현예 38-44 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 약동학 조절제는 서열번호 757의 서열을 포함한다.

[0076] [0060] 구현예 48은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 활성 도메인은 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0077] [0061] 구현예 49는 바로 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제2 활성 도메인은 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0078] [0062] 구현예 50은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 VH 영역 및 VL 영역을 포함한다.

[0079] [0063] 구현예 51은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 Fv, scFv, Fab 또는 VHH를 포함한다.

[0080] [0064] 구현예 52는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 사람화되거나 완전한 사람 도메인이다.

[0081] [0065] 구현예 53은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역 글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 암세포 표면 항원 서열, 성장 인자 서열 및 성장 인자 수용체 서열로부터 선택된 하나 이상의 서열에 결합하도록 구성된다.

[0082] [0066] 구현예 54는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역 글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 HER2 서열, EGFR 세포외 도메인 서열, PD-1 세포외 도메인 서열, PD-L1 세포외 도메인 서열 또는 CD3 세포외 도메인 서열에 결합하도록 구성된다.

[0083] [0067] 구현예 55는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 HER2 서열에 결합하도록 구성된다.

[0084] [0068] 구현예 56은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 서열번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 초가변 영역(HVR) HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 909의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0085] [0069] 구현예 57은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 서열번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 909의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0086] [0070] 구현예 58은 구현예 55 또는 56의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 서열번호 909 또는 910의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또

는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0087] [0071] 구현예 59는 구현예 55의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 트라스투주맙의 항원 결합 도메인이다.

[0088] [0072] 구현예 60은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 EGFR 세포외 도메인 서열에 결합하도록 구성된다.

[0089] [0073] 구현예 61은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 서열번호 914의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0090] [0074] 구현예 62는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 서열번호 914의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0091] [0075] 구현예 63은 구현예 60 또는 61의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 서열번호 913 또는 914의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0092] [0076] 구현예 64는 구현예 60의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 세툭시맙의 항원 결합 도메인이다.

[0093] [0077] 구현예 65는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 PD-1 세포외 도메인 서열에 결합하도록 구성된다.

[0094] [0078] 구현예 66은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 서열번호 917의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0095] [0079] 구현예 67은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 서열번호 917의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0096] [0080] 구현예 68은 구현예 65 또는 66의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 서열번호 917 또는 918의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0097] [0081] 구현예 69는 구현예 65의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 니볼루맙의 항원 결합 도메인이다.

[0098] [0082] 구현예 70은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 PD-L1 세포외 도메인 서열에 결합하도록 구성된다.

[0099] [0083] 구현예 71은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 서열번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0100] [0084] 구현예 72는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 서열번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0101] [0085] 구현예 73은 구현예 70 또는 71의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 서열번호 921 또는 922의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0102] [0086] 구현예 74는 구현예 70의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로

불린 항원 결합 도메인 중 하나는 아테졸리주맙의 항원 결합 도메인이다.

[0103] [0087] 구현예 75는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 CD3 세포외 도메인 서열에 결합하도록 구성된다.

[0104] [0088] 구현예 76은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 서열번호 925, 929, 933 및 937 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 926, 930, 934 및 938 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0105] [0089] 구현예 77은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 서열번호 925, 929, 933 및 937 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 926, 930, 934 및 938 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0106] [0090] 구현예 78은 구현예 75 또는 76의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 서열번호 925, 926, 929, 930, 933, 934, 937 및 938 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0107] [0091] 구현예 79는 구현예 75의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나는 테플리주맙, 무로모납, 오텔릭시주맙 또는 비실리주맙의 항원 결합 도메인이다.

[0108] [0092] 구현예 80은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 활성 도메인은 수용체 결합 도메인을 포함한다.

[0109] [0093] 구현예 81은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 수용체 결합 도메인은 사이토킨 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0110] [0094] 구현예 82는 구현예 80-81 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 수용체 결합 도메인은 디설파이드 결합 형성을 방지하기 위한 변형을 포함하고, 임의로 또한 야생형 서열을 포함한다.

[0111] [0095] 구현예 83은 구현예 80-82 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 수용체 결합 도메인은 야생형 수용체 결합 도메인의 서열 또는 표 1의 수용체 결합 도메인의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는다.

[0112] [0096] 구현예 84는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 수용체 결합 도메인은 야생형 수용체 결합 도메인이다.

[0113] [0097] 구현예 85는 구현예 80-84 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 수용체 결합 도메인은 단량체 사이토킨이거나, 수용체 결합 도메인은 공유 결합(임의로 폴리펩타이드 링커를 통해) 또는 비공유 결합된 단량체를 포함하는 이량체 수용체 결합 도메인이다.

[0114] [0098] 구현예 86은 구현예 80-85 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 이는 수용체 결합 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열; 및 수용체 결합 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제2 링커를 추가로 포함하고, 제2 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0115] [0099] 구현예 87은 구현예 9-24 중 어느 하나에 의존하는 한 구현예 80-86 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 사이토킨-결합 도메인을 포함한다.

[0116] [00100] 구현예 88은 구현예 9-47 또는 86-87 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 사이토킨 결합 도메인을 포함한다.

[0117] [00101] 구현예 89는 구현예 87 또는 88의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 사이토킨 결합 도메인은 사이토킨수용체의 사이토킨 결합 도메인 또는 피브로넥틴의 사이토킨 결합 도메인이다.

[0118] [00102] 구현예 90은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 사이토킨 결합 도메인은 면역글로불린 사이토킨 결합 도메인이다.

[0119] [00103] 구현예 91은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 면역글로불린 사이토킨 결합 도메인

은 사이토킨에 결합하는 VL 영역 및 VH 영역을 포함한다.

[0120] [00104] 구현예 92는 구현예 90 또는 91의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 면역 글로불린 사이토킨 결합 도메인은 Fv, scFv, Fab 또는 VHH이다.

[0121] [00105] 구현예 93은 구현예 80-92 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 표적화 서열을 포함하고, 여기서 표적화 서열은 수용체 결합 도메인과 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열 또는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열 중 하나 사이에 있다.

[0122] [00106] 구현예 94는 구현예 80-93 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 수용체 결합 도메인은 인터류킨 폴리펩타이드 서열이다.

[0123] [00107] 구현예 95는 구현예 80-94 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 수용체 결합 도메인은 CD132를 포함하는 수용체와 결합할 수 있다.

[0124] [00108] 구현예 96은 구현예 80-95 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 수용체 결합 도메인은 CD122를 포함하는 수용체와 결합할 수 있다.

[0125] [00109] 구현예 97은 구현예 80-96 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 수용체 결합 도메인은 CD25를 포함하는 수용체와 결합할 수 있다.

[0126] [00110] 구현예 98은 구현예 80-97 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 수용체 결합 도메인은 IL-10R를 포함하는 수용체와 결합할 수 있다.

[0127] [00111] 구현예 99는 구현예 80-98 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 수용체 결합 도메인은 IL-15R를 포함하는 수용체와 결합할 수 있다.

[0128] [00112] 구현예 100은 구현예 80-99 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 수용체 결합 도메인은 CXCR3를 포함하는 수용체와 결합할 수 있다.

[0129] [00113] 구현예 101은 구현예 80-100 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 수용체 결합 도메인은 IL-2 폴리펩타이드 서열이다.

[0130] [00114] 구현예 102는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-2 폴리펩타이드 서열은 서열번호 1-4 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는다.

[0131] [00115] 구현예 103은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-2 폴리펩타이드 서열은 서열번호 1-4 중 어느 하나의 서열을 포함한다.

[0132] [00116] 구현예 104는 구현예 101-103 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-2 폴리펩타이드 서열은 사람 IL-2 폴리펩타이드 서열이다.

[0133] [00117] 구현예 105는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-2 폴리펩타이드 서열은 서열번호 1의 서열을 포함한다.

[0134] [00118] 구현예 106은 구현예 101-104 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-2 폴리펩타이드 서열은 서열번호 2의 서열을 포함한다.

[0135] [00119] 구현예 107은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 IL-2 수용체 (IL-2R)의 IL-2 결합 도메인을 포함한다.

[0136] [00120] 구현예 108은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 10-29 및 40-51 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0137] [00121] 구현예 109는 구현예 107 또는 108의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-2R은 사람 IL-2R이다.

[0138] [00122] 구현예 110은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 IL-2 결합 면역글로불린 도메인을 포함한다.

[0139] [00123] 구현예 111은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, IL-2 결합 면역글로불린 도메인은 사람 IL-2 결합 면역글로불린 도메인이다.

[0140] [00124] 구현예 112는 구현예 110 또는 111의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-2 결합 면역글로불린 도메인은 각각 서열번호 37, 38 및 39의 서열을 갖는 초가변 영역 (HVR) HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역과 서열번호 34, 35 및 36의 서열을 갖는 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0141] [00125] 구현예 113은 구현예 110-112 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-2-결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 33의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 32의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역, 또는 서열번호 749의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 748의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0142] [00126] 구현예 114는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-2-결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 33의 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 32의 서열을 포함하는 VL 영역, 또는 서열번호 749의 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 748의 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0143] [00127] 구현예 115는 구현예 110-114 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-2 결합 면역글로불린 도메인은 scFV이다.

[0144] [00128] 구현예 116은 구현예 110, 111 또는 114의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-2 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 30, 31, 747, 850-856 또는 863-870의 아미노산 서열의 CDR을 포함한다.

[0145] [00129] 구현예 117은 구현예 110, 111, 114, 또는 116의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-2 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 30, 31, 747, 850-851 또는 863-870의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0146] [00130] 구현예 118은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-2 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 30, 31, 747, 850-856 또는 863-870의 서열을 포함한다.

[0147] [00131] 구현예 119는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 수용체 결합 도메인은 IL-10 폴리펩타이드 서열이다.

[0148] [00132] 구현예 120은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-10 폴리펩타이드 서열은 서열번호 900의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는다.

[0149] [00133] 구현예 121은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-10 폴리펩타이드 서열은 서열번호 900의 서열을 포함한다.

[0150] [00134] 구현예 122는 구현예 119-121 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-10 폴리펩타이드 서열은 사람 IL-10 폴리펩타이드 서열이다.

[0151] [00135] 구현예 123은 구현예 118-122 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 IL-10 수용체 (IL-10R)의 IL-10 결합 도메인을 포함한다.

[0152] [00136] 구현예 124는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 1011 또는 1012의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0153] [00137] 구현예 125는 구현예 123 또는 124의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-10R은 사람 IL-10R이다.

[0154] [00138] 구현예 126은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 IL-10 결합 면역글로불린 도메인을 포함한다.

[0155] [00139] 구현예 127은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-10 결합 면역글로불린 도메인은 사람 IL-10 결합 면역글로불린 도메인이다.

[0156] [00140] 구현예 128은 구현예 126 또는 127의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-10 결합 면역글로불린 도메인은 각각 서열번호 946, 947 및 948의 서열을 갖는 초가변 영역 (HVR) HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 942, 943 및 944의 서열을 갖는 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0157] [00141] 구현예 129는 구현예 126-128 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 I1-10-결합 면역글로불린

도메인은 서열번호 945의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 941의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0158] [00142] 구현예 130은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, IL-10-결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 945의 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 941의 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0159] [00143] 구현예 131은 구현예 126-130 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-10-결합 면역글로불린 도메인은 scFV이다.

[0160] [00144] 구현예 132는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-10-결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 939 또는 940의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0161] [00145] 구현예 133은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-10-결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 939 또는 940의 서열을 포함한다.

[0162] [00146] 구현예 134는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 수용체 결합 도메인은 IL-15 폴리펩타이드 서열이다.

[0163] [00147] 구현예 135는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-15 폴리펩타이드 서열은 서열번호 901의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는다.

[0164] [00148] 구현예 136은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-15 폴리펩타이드 서열은 서열번호 901의 서열을 포함한다.

[0165] [00149] 구현예 137은 구현예 134-136 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-15 폴리펩타이드 서열은 사람 IL-15 폴리펩타이드 서열이다.

[0166] [00150] 구현예 138은 구현예 133-137 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 IL-15 수용체 (IL-15R)의 IL-15 결합 도메인을 포함한다.

[0167] [00151] 구현예 139는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 1016-1019 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0168] [00152] 구현예 140는 구현예 97 또는 98의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-15R은 사람 IL-15R이다.

[0169] [00153] 구현예 141은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 IL-15 결합 면역글로불린 도메인을 포함한다.

[0170] [00154] 구현예 142는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, IL-15 결합 면역글로불린 도메인은 사람 IL-15-결합 면역글로불린 도메인이다.

[0171] [00155] 구현예 143은 구현예 141 또는 142의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-15-결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 950, 955, 957, 960, 963, 966, 969, 972, 975, 978, 981, 985 및 988 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 952, 954, 958, 961, 964, 967, 970, 973, 976, 979, 982, 984 및 987 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0172] [00156] 구현예 144는 구현예 141-143 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-15-결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 950, 955, 957, 960, 963, 966, 969, 972, 975, 978, 981, 985, 및 988 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 952, 954, 958, 961, 964, 967, 970, 973, 976, 979, 982, 984, 및 987의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0173] [00157] 구현예 145는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-15-결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 950, 955, 957, 960, 963, 966, 969, 972, 975, 978, 981, 985 및 988 중 어느 하나의 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 952, 954, 958, 961, 964, 967, 970, 973, 976, 979, 982, 984 및 987 중 어느 하나의 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0174] [00158] 구현예 146은 구현예 141-145 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-15-결합 면역글로불린 도메인은 scFV이다.

[0175] [00159] 구현예 147은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 IL-15-결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 953, 956, 959, 962, 965, 968, 971, 974, 977, 980, 983 및 986 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0176] [00160] 구현예 148은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 I1-15-결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 953, 956, 959, 962, 965, 968, 971, 974, 977, 980, 983 및 986 중 어느 하나의 서열을 포함한다.

[0177] [00161] 구현예 149는이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 수용체 결합 도메인은 CXCL9 폴리펩타이드 서열이다.

[0178] [00162] 구현예 150은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 CXCL9 폴리펩타이드 서열은 서열번호 902의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는다.

[0179] [00163] 구현예 151은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 CXCL9 폴리펩타이드 서열은 서열번호 902의 서열을 포함한다.

[0180] [00164] 구현예 152는 구현예 149-150 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 CXCL9 폴리펩타이드 서열은 사람 CXCL9 폴리펩타이드 서열이다.

[0181] [00165] 구현예 153은 구현예 148-152 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 CXCR3의 CXCL9 결합 도메인을 포함한다.

[0182] [00166] 구현예 154는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 1020 또는 1021의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0183] [00167] 구현예 155는 구현예 153 또는 154의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 CXCR3은 사람 CXCR3이다.

[0184] [00168] 구현예 156은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 CXCL9-결합 면역글로불린 도메인을 포함한다.

[0185] [00169] 구현예 157은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 CXCL-9-결합 면역글로불린 도메인은 사람 CXCL9-결합 면역글로불린 도메인이다.

[0186] [00170] 구현예 158은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 수용체 결합 도메인은 CXCL10 폴리펩타이드 서열이다.

[0187] [00171] 구현예 159는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 CXCL10 폴리펩타이드 서열은 서열번호 903의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는다.

[0188] [00172] 구현예 160은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 CXCL10 폴리펩타이드 서열은 서열번호 903의 서열을 포함한다.

[0189] [00173] 구현예 161은 구현예 158-160 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 CXCL10 폴리펩타이드 서열은 사람 CXCL10 폴리펩타이드 서열이다.

[0190] [00174] 구현예 162는 구현예 156-161 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 CXCR3의 CXCL10 결합 도메인을 포함한다.

[0191] [00175] 구현예 163은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 1020 또는 1021의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0192] [00176] 구현예 164는 구현예 162 또는 163의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 CXCR3은 사람 CXCR3이다.

[0193] [00177] 구현예 165는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 CXCL10-결합 면역글로불린 도메인을 포함한다.

[0194] [00178] 구현예 166은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 CXCL10-결합 면역글로불린 도메인

은 사람 CXCL10-결합 면역글로불린 도메인이다.

[0195] [00179] 구현예 167은 구현예 165 또는 166의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 CXCL10 결합 면역글로불린 도메인은 각각 서열번호 993, 994 및 995의 서열을 갖는 초가변 영역 (HVR) HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 각각 서열번호 996, 997 및 998의 서열을 갖는 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0196] [00180] 구현예 168은 구현예 165-167 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 CXCL10-결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 991의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 992의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0197] [00181] 구현예 169는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, CXCL10-결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 991의 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 992의 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0198] [00182] 구현예 170은 구현예 165-169 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 CXCL10-결합 면역글로불린 도메인은 scFV이다.

[0199] [00183] 구현예 171은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 CXCL10-결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 989 또는 990의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0200] [00184] 구현예 172는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 CXCL10-결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 989 또는 990의 서열을 포함한다.

[0201] [00185] 구현예 173은 바로 이전의 구현예예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 제1 활성 도메인과 제1 활성 도메인의 수용체 사이의 결합 및/또는 제2 활성 도메인과 제2 활성 도메인의 수용체 사이의 결합을 방해한다.

[0202] [00186] 구현예 174는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열 및 약동학 조절제는 링커 폴리펩타이드의 상이한 요소이다.

[0203] [00187] 구현예 175는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 입체 차단제를 포함한다.

[0204] [00188] 구현예 176은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 억제 폴리펩타이드 서열은 약동학 조절제의 적어도 일부를 포함한다.

[0205] [00189] 구현예 177은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 약동학 조절제는 면역 글로불린 불변 도메인의 적어도 일부를 포함한다.

[0206] [00190] 구현예 178은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 약동학 조절제는 면역글로불린 Fc 영역의 적어도 일부를 포함한다.

[0207] [00191] 구현예 179는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 약동학 조절제는 면역글로불린 Fc 영역을 포함한다.

[0208] [00192] 구현예 180은 구현예 177-179 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 면역글로불린은 사람 면역글로불린이다.

[0209] [00193] 구현예 181은 구현예 177-180 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 면역글로불린은 IgG이다.

[0210] [00194] 구현예 182는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 상기 IgG는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4이다.

[0211] [00195] 구현예 183은 앞의 구현예 중 임의의 링커 폴리펩타이드이고, 성장 인자 결합 폴리펩타이드 서열 또는 성장 인자 수용체 결합 폴리펩타이드 서열을 추가로 포함한다.

[0212] [00196] 구현예 184는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 성장 인자 결합 폴리펩타이드 서열은 TGF-βR 세포외 도메인 서열을 포함한다.

[0213] [00197] 구현예 185는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 TGF-βR 세포외 도메인은 서열번호 1022 또는 1023의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포

함한다.

[0214] [00198] 구현예 186은 구현예 142-144의 링커 폴리펩타이드이고, 성장 인자 결합 폴리펩타이드 서열은 성장 인자 결합 면역글로불린 도메인을 포함한다.

[0215] [00199] 구현예 187은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 성장 인자 결합 면역글로불린 도메인은 TGF-β에 결합하도록 구성된다.

[0216] [00200] 구현예 188은 구현예 145 또는 146의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 성장 인자 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 1008의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 1010의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0217] [00201] 구현예 189는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 성장 인자 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 1008의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 1010의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0218] [00202] 구현예 190은 구현예 185-189의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 성장 인자 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 1007 또는 1009의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0219] [00203] 구현예 191은 구현예 183-190의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 성장 인자 수용체 결합 폴리펩타이드 서열은 TGF-β 서열을 포함한다.

[0220] [00204] 구현예 192는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 TGF-β 서열은 서열번호 904-906 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0221] [00205] 구현예 193은 구현예 183-192의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 성장 인자 수용체 결합 폴리펩타이드 서열은 성장 인자 수용체 결합 면역글로불린 도메인을 포함한다.

[0222] [00206] 구현예 194는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 성장 인자 수용체 결합 면역글로불린 도메인은 TGF-β 세포외 도메인 서열에 결합하도록 구성된다.

[0223] [00207] 구현예 195는 구현예 193 또는 194의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 성장 인자 수용체 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 999 또는 1003의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 1000 또는 1004의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0224] [00208] 구현예 196은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 성장 인자 수용체 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 999 또는 1003의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 1000 또는 1004의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0225] [00209] 구현예 197은 구현예 152-155의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 성장 인자 수용체 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 1001, 1002, 1005 및 1006 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0226] [00210] 구현예 198은 복수의 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하는, 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이다.

[0227] [00211] 구현예 199는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 VH 영역에 대한 C-말단, CH1 도메인의 적어도 일부에 대한 C-말단, CH1 도메인과 CH2 도메인 사이, CH2 도메인의 적어도 일부에 대한 N-말단, 중쇄 사이의 디설파이드 결합에 대한 N-말단, CH2 도메인 내의 디설파이드 결합에 대한 N-말단, 또는 힌지 영역에 대한 N-말단, 또는 힌지 영역 내에 있다.

[0228] [00212] 구현예 200은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 제1 표적화 서열에 대해 및 제2 표적화 서열에 대해 C-말단이다.

[0229] [00213] 구현예 201은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 제1 표적화 서열에 대해 및 제2 표적화 서열에 대해 N-말단이다.

[0230] [00214] 구현예 202는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한

폴리펩타이드 서열은 제1 복수의 표적화 서열에 대해 C-말단이고, 제2 복수의 표적화 서열에 대해 N-말단이다.

[0231] [00215] 구현예 203은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 복수의 표적화 서열에 대해 C-말단이고, 적어도 하나의 표적화 서열에 대해 N-말단이다.

[0232] [00216] 구현예 204는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 복수의 표적화 서열에 대해 N-말단이고, 적어도 하나의 표적화 서열에 대해 C-말단이다.

[0233] [00217] 구현예 205는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 제1 표적화 서열에 대해 및 제2 표적화 서열에 대해 C-말단이고, 표적화 서열에 대해 N-말단이 아니다.

[0234] [00218] 구현예 206은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 제1 표적화 서열에 대해 및 제2 표적화 서열에 대해 N-말단이고, 표적화 서열에 대해 C-말단이 아니다.

[0235] [00219] 구현예 207은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 링커 폴리펩타이드는 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 서열의 절단 시 링커 폴리펩타이드의 나머지 부분으로부터 제1 활성 도메인을 방출하도록 구성된다.

[0236] [00220] 구현예 208은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 활성 도메인은 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열의 절단 시, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나, 복수의 표적화 서열 중 하나 및 약동학 조절제 중 하나 이상에 연결된 상태로 구성된다.

[0237] [00221] 구현예 209는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 링커 폴리펩타이드는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열의 절단 시 링커 폴리펩타이드의 나머지 부분으로부터 제2 활성 도메인을 방출하도록 구성된다.

[0238] [00222] 구현예 210은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제2 활성 도메인은 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열의 절단 시, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나, 복수의 표적화 서열 중 하나 및 약동학 조절제 중 하나 이상에 연결된 상태로 구성된다.

[0239] [00223] 구현예 211은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 상기 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 메탈로프로테아제, 세린 프로테아제, 시스테인 프로테아제, 아스파르테이트 프로테아제, 트레오닌 프로테아제, 글루타메이트 프로테아제, 겔라티나제, 아스파라긴 펩타이드 리아제, 카뎁신, 칼리크레인, 플라스민, 콜라게나제, hK1, hK10, hK15, 스트로멜라이신, 인자 Xa, 키모트립신 유사 프로테아제, 트립신 유사 프로테아제, 엘라스타제 유사 프로테아제, 서브틸리신 유사 프로테아제, 액티니다인, 브로멜라인, 칼파인, 카스파제, Mir 1-CP, 파파인, HIV-1 프로테아제, HSV 프로테아제, CMV 프로테아제, 키모신, 레닌, 펩신, 마트립타제, 레구마인, 플라스멥신, 네펜테신, 메탈로엑소펩티다제, 메탈로엔도펩티다제, ADAM 10, ADAM 17, ADAM 12, 우로키나제 플라스미노겐 활성화인자 (uPA), 엔테로키나제, 전립선 특이적 표적 (PSA, hK3), 인터류킨-1b 전환 효소, 트롬빈, FAP (FAP-a), 디펩티딜 펩티다제, 또는 디펩티딜 펩티다제 IV (DPPIV/CD26), 유형 II 막관통 세린 프로테아제 (TTSP), 호중구 엘라스타제, 프로테이나제 3, 비만 세포 키마제, 비만 세포 트립타제, 또는 디펩티딜 펩티다제에 의해 인지된다.

[0240] [00224] 구현예 212는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 701-742 중 어느 하나의 서열 또는 서열번호 701-742 중 어느 하나의 서열에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체를 포함한다.

[0241] [00225] 구현예 213은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 매트릭스 메탈로프로테아제에 의해 인지된다.

[0242] [00226] 구현예 214는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 MMP-1에 의해 인지된다.

[0243] [00227] 구현예 215는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 MMP-2에 의해 인지된다.

[0244] [00228] 구현예 216은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 MMP-3에 의해 인지된다.

[0245] [00229] 구현예 217은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 MMP-7에 의해 인지된다.

[0246] [00230] 구현예 218은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 MMP-8에 의해 인지된다.

[0247] [00231] 구현예 219는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 MMP-9에 의해 인지된다.

[0248] [00232] 구현예 220은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 MMP-12에 의해 인지된다.

[0249] [00233] 구현예 221은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 MMP-13에 의해 인지된다.

[0250] [00234] 구현예 222는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 MMP-14에 의해 인지된다.

[0251] [00235] 구현예 223은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 하나 초과의 MMP에 의해 인지된다.

[0252] [00236] 구현예 224는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 MMP-2, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12, MMP-13 및 MMP-14 중 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개에 의해 인지된다.

[0253] [00237] 구현예 225는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 80-94 중 어느 하나의 서열 또는 서열번호 80-90 중 어느 하나의 서열에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다.

[0254] [00238] 구현예 226은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 80의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다.

[0255] [00239] 구현예 227은 구현예 1-225 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 81의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다.

[0256] [00240] 구현예 228은 구현예 1-225 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 82의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다.

[0257] [00241] 구현예 229는 구현예 1-225 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 83의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다.

[0258] [00242] 구현예 230은 구현예 1-225 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 84의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다.

[0259] [00243] 구현예 231은 구현예 1-225 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 85의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다.

[0260] [00244] 구현예 232는 구현예 1-225 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 86의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다.

[0261] [00245] 구현예 233은 구현예 1-225 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 87의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다.

[0262] [00246] 구현예 234는 구현예 1-225 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 88의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다.

[0263] [00247] 구현예 235는 구현예 1-225 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 89의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다.

[0264] [00248] 구현예 236은 구현예 1-225 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 90의 서열 또는 이에 상대적으로 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다.

[0265] [00249] 구현예 237은 구현예 1-225 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 80-90 중 어느 하나의 서열을 포함한다.

[0266] [00250] 구현예 238은 구현예 1-225 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 91의 서열을 포함한다.

[0267] [00251] 구현예 239는 구현예 1-225 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 92의 서열을 포함한다.

[0268] [00252] 구현예 240은 구현예 1-225 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 93의 서열을 포함한다.

[0269] [00253] 구현예 241은 구현예 1-225 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 94의 서열을 포함한다.

[0270] [00254] 구현예 242는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 세포 외 매트릭스 성분, 헤파린, 인테그린 또는 신데칸에 결합하도록 구성되거나; 세포 외 매트릭스 성분, 헤파린, IgB(CD79b), 인테그린, 카드헤린, 헤파란 설페이트 프로테오글리칸, 신데칸 또는 피브로넥틴에 pH에 민감한 방식으로 결합하도록 구성되거나; 표적화 서열은 서열번호 179-665 중 어느 하나의 서열 또는 179-665 중 어느 하나의 서열과 비교하여 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체를 포함한다.

[0271] [00255] 구현예 243은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 179-665 중 어느 하나의 서열 또는 서열번호 179-665 중 어느 하나의 서열과 비교하여 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체를 포함한다.

[0272] [00256] 구현예 244는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 179-665 중 어느 하나의 서열을 포함한다.

[0273] [00257] 구현예 245는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 200, 330, 619, 653 및 663-665 중 어느 하나의 서열 또는 서열번호 200, 330, 619, 653 및 663-665 중 어느 하나의 서열과 비교하여 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체를 포함한다.

[0274] [00258] 구현예 246은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하

나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 200, 330, 619, 653 및 663-665 중 어느 하나의 서열을 포함한다.

[0275] [00259] 구현예 247은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 변성된 콜라겐에 결합하도록 구성된다.

[0276] [00260] 구현예 248은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 콜라겐에 결합하도록 구성된다.

[0277] [00261] 구현예 249는 구현예 247 또는 248의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 콜라겐은 콜라겐 I이다.

[0278] [00262] 구현예 250은 구현예 247 또는 248의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 콜라겐은 콜라겐 II이다.

[0279] [00263] 구현예 251은 구현예 247 또는 248의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 콜라겐은 콜라겐 III이다.

[0280] [00264] 구현예 252는 구현예 247 또는 248의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 콜라겐은 콜라겐 IV이다.

[0281] [00265] 구현예 253은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 인테그린에 결합하도록 구성된다.

[0282] [00266] 구현예 254는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 인테그린은 α1β1 인테그린, α2β1 인테그린, α3β1 인테그린, α4β1 인테그린, α5β1 인테그린, α6β1 인테그린, α7β1 인테그린, α9β1 인테그린, α4β7 인테그린, αvβ3 인테그린, αvβ5 인테그린, αIIbβ3 인테그린, αIIIbβ3 인테그린, αMβ2 인테그린, 또는 αIIbβ3 인테그린 중 하나 이상이다.

[0283] [00267] 구현예 255는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 폰 빌레브란트 인자에 결합하도록 구성된다.

[0284] [00268] 구현예 256은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 IgB에 결합하도록 구성된다.

[0285] [00269] 구현예 257은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 헤파린에 결합하도록 구성된다.

[0286] [00270] 구현예 258은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열은 헤파린에 결합하도록 구성되고 제2 표적화 서열은 헤파린에 결합하도록 구성되며, 제1 표적화 서열은 콜라겐 IV에 결합하도록 구성되고 제2 표적화 서열은 헤파린에 결합하도록 구성되거나, 제1 표적화 서열은 헤파린에 결합하도록 구성되고 제2 표적화 서열은 콜라겐 IV에 결합하도록 구성된다.

[0287] [00271] 구현예 259는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 헤파린 및 신데칸, 헤파란 설페이트 프로테오글리칸, 또는 인테그린에 결합하도록 구성되고, 임의로 인테그린은 α1β1 인테그린, α2β1 인테그린, α3β1 인테그린, α4β1 인테그린, α5β1 인테그린, α6β1 인테그린, α7β1 인테그린, α9β1 인테그린, α4β7 인테그린, αvβ3 인테그린, αvβ5 인테그린, αIIbβ3 인테그린, αIIIbβ3 인테그린, αMβ2 인테그린, 또는 αIIbβ3 인테그린 중 하나 이상이다.

[0288] [00272] 구현예 260은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 신데칸은 신데칸-1, 신데칸-4 및 신데칸-2(w) 중 하나 이상이다.

[0289] [00273] 구현예 261은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 헤파란 설페이트 프로테오글리칸에 결합하도록 구성된다.

[0290] [00274] 구현예 262는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 황화된 당단백질에 결합하도록 구성된다.

[0291] [00275] 구현예 263은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 히알루론산에 결합하도록 구성된다.

[0292] [00276] 구현예 264는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 피브로넥틴에 결합하도록 구성된다.

[0293] [00277] 구현예 265는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 카드헤린에 결합하도록 구성된다.

[0294] [00278] 구현예 266은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 pH 민감성 방식으로 이의 표적에 결합하도록 구성된다.

[0295] [00279] 구현예 267은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 정상 생리학적 pH에서 보다 정상 생리학적 pH 미만의 pH에서 이의 표적에 대해 보다 높은 친화성을 갖고, 임의로 정상 생리학적 pH 미만의 pH는 7 미만 또는 6 미만이다.

[0296] [00280] 구현예 268은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 정상 생리학적 pH에서 보다 5-7의 범위, 예를 들어, 5-5.5, 5.5-6, 6-6.5 또는 6.5-7의 pH에서 이의 표적에 대해 보다 높은 친화성을 갖는다.

[0297] [00281] 구현예 269는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 하나 이상의 히스티딘, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 히스티딘을 포함한다.

[0298] [00282] 구현예 270은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 641-663 중 어느 하나의 서열 또는 서열번호 641-663 중 어느 하나의 서열과 비교하여 1개 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체를 포함한다.

[0299] [00283] 구현예 271은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2

표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 641-665 중 어느 하나의 서열을 포함한다.

[0300] [00284] 구현예 272는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 세포외 매트릭스 성분, IgB (Cd79b), 인테그린, 카드헤린, 헤파란 설페이트 프로테오글리칸, 신데칸 또는 피브로넥틴에 pH 민감성 방식으로 결합하도록 구성된다.

[0301] [00285] 구현예 273은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 세포외 매트릭스 성분은 히알루론산, 헤파린, 헤파란 설페이트 또는 황화된 당단백질이다.

[0302] [00286] 구현예 274는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 pH 민감성 방식으로 피브로넥틴에 결합하도록 구성된다.

[0303] [00287] 구현예 275는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 0.1 nM 내지 1 nM, 1 nM 내지 10 nM, 10 nM 내지 100 nM, 100 nM 내지 1 μM, 1 μM 내지 10 μM, 또는 10 μM 내지 100 μM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성된다.

[0304] [00288] 구현예 276은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 0.1 nM 내지 1 nM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성된다.

[0305] [00289] 구현예 277은 구현예 275의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 1 nM 내지 10 nM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성된다.

[0306] [00290] 구현예 278은 구현예 275의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 10 nM 내지 100 nM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성된다.

[0307] [00291] 구현예 279는 구현예 275의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 100 nM 내지 1 μM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성된다.

[0308] [00292] 구현예 280은 구현예 275의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 1 μM 내지 10 μM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성된다.

[0309] [00293] 구현예 281은 구현예 275의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 10 μM 내지 100 μM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성된다.

[0310] [00294] 구현예 282는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 링커 및 제2 링커 중 적어도 하나는 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 복수의 표적화 서열 중 하나를 포함한다.

[0311] [00295] 구현예 283은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 프로테아제 절단가능한 폴리펩타이드 서열은 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나, 또는 복수의 표적화 서열 중 하나를 포함한다.

[0312] [00296] 구현예 284는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 링커 폴리펩타이드의 혈청 반감기를 증가시킨다.

[0313] [00297] 구현예 285는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 약동학 조절제와 함께 또는 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 또 다른 하나, 적어도 하나의 표적화 서열 중 또 다른 하나, 제1 복수의 표적화 서열 중 또 다른 하나, 제2 복수의 표적화 서열 중 또 다른 하나 또는 복수의 표적화 서열 중 또 다른 하나와 함께 링커 폴리펩타이드의 혈청 반감기를 상승작용적으로 증가시킨다.

[0314] [00298] 구현예 286은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 링커 폴리펩타이드의 혈청 반감기를 증가시킨다.

[0315] [00299] 구현예 287은 이전 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 활성 도메인 및 제2 활성 도메인 중 하나 또는 각각에 접합된 차단제를 추가로 포함한다.

[0316] [00300] 구현예 288은 바로 이전 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 차단제는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 통해 제1 활성 도메인 및 제2 활성 도메인 중 하나 또는 각각에 접합되어 있다.

[0317] [00301] 구현예 289는 구현예 287 또는 288의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 차단제는 알부민이다.

[0318] [00302] 구현예 290은 구현예 287-289 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 차단제는 혈청 알부민이다.

[0319] [00303] 구현예 291은 구현예 287-290 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 차단제는 사람 알부민이다.

[0320] [00304] 구현예 292는 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 화학치료요법 약물을 추가로 포함한다.

[0321] [00305] 구현예 293은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 화학치료요법 약물은 약동학 조절제에 접합되어 있다.

[0322] [00306] 구현예 294는 구현예 292 또는 293의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 화학치료요법 약물은 알트레타민, 벤다무스틴, 부설판, 카보플라틴, 카무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 다카바진, 이포스파미드, 로무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 옥살리플라틴, 테모졸로미드, 티오테파, 트라벡테딘, 카무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 아자시티딘, 5-플루오로우라실, 6-머캅토퓨린, 카페시타빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 데시타빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 겜시타빈, 하이드록시우레아, 메토트렉세이트, 넬라라빈, 페메트렉시드, 펜토스타틴, 프랄라트렉세이트, 티오구아닌, 트리플루리딘, 티피라실, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 발루비신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 미토마이신-c, 미톡산트론, 이리노테칸, 토포테칸, 에토포사이드, 미톡산트론, 테니포사이드, 카바지탁셀, 도세탁셀, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 덱사메타손, 레티노산, 삼산화비소, 아스파라기나제, 에리불린, 하이드록시우레아, 익사베필론, 미토탄, 오마세탁신, 페가스파가제, 프로카바진, 로미뎁신 및 보리노스타트로부터 선택된다.

[0323] [00307] 구현예 295는 이전 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 활성 도메인 및 제2 활성 도메인 중 하나 또는 각각의 분자량은 독립적으로 약 14 kDa 또는 미만이다.

[0324] [00308] 구현예 296은 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 12 kDa 내지 약 14 kDa이다.

[0325] [00309] 구현예 297은 구현예 295의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 10 kDa 내지 약 12 kDa이다.

[0326] [00310] 구현예 298은 구현예 295의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 8 kDa 내지 약 10 kDa이다.

[0327] [00311] 구현예 299는 구현예 295의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 6 kDa 내지 약 8 kDa이다.

[0328] [00312] 구현예 300은 구현예 295의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 4 kDa 내지 약 6 kDa이다.

[0329] [00313] 구현예 301은 구현예 295의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 2 kDa 내지 약 4 kDa이다.

[0330] [00314] 구현예 302는 구현예 295의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 800 Da 내지 약 2 kDa이다.

[0331] [00315] 구현예 303은 구현예 1-294 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 제1 활성 도메인 및 제2 활성 도메인 중 하나 또는 각각의 분자량은 독립적으로 약 16 kDa 또는 초과이다.

[0332] [00316] 구현예 304는 바로 이전의 구현예의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 16 kDa 내지 약 18 kDa이다.

[0333] [00317] 구현예 305는 구현예 303의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 18 kDa 내지 약 20 kDa이다.

[0334] [00318] 구현예 306은 구현예 303의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 20 kDa 내지 약 22 kDa이다.

[0335] [00319] 구현예 307은 구현예 303의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 22 kDa 내지 약 24 kDa이다.

[0336] [00320] 구현예 308은 구현예 303의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 24 kDa 내지 약 26 kDa이다.

[0337] [00321] 구현예 309는 구현예 303의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 26 kDa 내지 약 28 kDa이다.

[0338] [00322] 구현예 310은 구현예 303의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 28 kDa 내지 약 30 kDa이다.

[0339] [00323] 구현예 311은 구현예 303의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 30 kDa 내지 약 50 kDa이다.

[0340] [00324] 구현예 312는 구현예 303의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 50 kDa 내지 약 100 kDa이다.

[0341] [00325] 구현예 313은 구현예 303의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 100 kDa 내지 약 150 kDa이다.

[0342] [00326] 구현예 314는 구현예 303의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 150 kDa 내지 약 200 kDa이다.

[0343] [00327] 구현예 315는 구현예 303의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 200 kDa 내지 약 250 kDa이다.

[0344] [00328] 구현예 316는 구현예 303의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 분자량은 약 250 kDa 내지 약 300 kDa이다.

[0345] [00329] 구현예 317은 조합된 표적화 서열 및 프로테아제 절단 가능한 서열을 포함하는, 이전 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 조합된 표적화 서열 및 프로테아제 절단 가능한 서열은 서열번호 667-673 중 어느 하나이다.

[0346] [00330] 구현예 318은 서열번호 800-848 또는 1024-1041 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 링커 폴리펩타이드이다.

[0347] [00331] 구현예 319는 서열번호 800-848 또는 1024-1041 중 어느 하나의 서열을 포함하는, 바로 이전 구현예의 링커 폴리펩타이드이다.

[0348] [00332] 구현예 320은 이전 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0349] [00333] 구현예 321은 치료요법에 사용하기 위한, 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드 또는 약제학적 조성물이다.

[0350] [00334] 구현예 322는 암을 치료하는데 사용하기 위한, 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드 또는 약제학적 조성물이다.

[0351] [00335] 구현예 323은 이전의 구현예 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드 또는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 암을 치료하는 방법이다.

[0352] [00336] 구현예 324는 암 치료용 약물의 제조를 위한 구현예 1-321 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드 또는 약제학적 조성물의 용도이다.

[0353] [00337] 구현예 325는 구현예 322-324 중 어느 하나에 사용하기 위한 방법, 용도 또는 링커 폴리펩타이드이고,

여기서 암은 고형 종양이다.

[0354] [00338] 구현예 326은 바로 이전의 구현예에 사용하기 위한 방법, 용도 또는 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 고형 종양은 전이성이고/이거나 절제 불가능하다.

[0355] [00339] 구현예 327은 구현예 322-326 중 어느 하나에 사용하기 위한 방법, 용도 또는 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 암은 PD-L1-발현 암이다.

[0356] [00340] 구현예 328은 구현예 322-327 중 어느 하나에 사용하기 위한 방법, 용도 또는 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 암은 흑색종, 결장직장암, 유방암, 췌장암, 폐암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 위암 또는 위장관암, 림프종, 결장암 또는 결장직장암, 자궁내막암, 갑상선암 또는 방광암이다.

[0357] [00341] 구현예 329는 구현예 322-328 중 어느 하나에 사용하기 위한 방법, 용도 또는 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 암은 미소부수체 불안정성이 높은 암이다.

[0358] [00342] 구현예 330은 구현예 322-329 중 어느 하나에 사용하기 위한 방법, 용도 또는 링커 폴리펩타이드이고, 여기서 암은 미스매치 복구 결핍이다.

[0359] [00343] 구현예 331은 구현예 1-319 중 어느 하나의 링커 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산이다.

[0360] [00344] 구현예 332는 바로 이전의 구현예의 핵산을 포함하는 발현 벡터이다.

[0361] [00345] 구현예 333은 구현예 331의 핵산 또는 구현예 332의 벡터를 포함하는 숙주 세포이다.

[0362] [00346] 구현예 334는 링커 폴리펩타이드를 생산하는 방법으로, 링커 폴리펩타이드가 생산되는 조건 하에서 바로 이전의 구현예의 숙주 세포를 배양하는 것을 포함한다.

[0363] [00347] 구현예 335는 링커 폴리펩타이드를 단리함을 추가로 포함하는, 바로 이전의 구현예의 방법이다.

도면의 간단한 설명

[0364] [00348] **도 1a**는 예시적인 링커 폴리펩타이드의 구조와 여러 개의 정제된 링커 폴리펩타이드를 특징 분석하는 SDS-PAGE 겔(쿠마시 염색을 사용한)의 도해를 보여준다.

[00349] **도 1b-1c** 각각은 다수의 정제된 링커 폴리펩타이드를 특징 분석하는 SDS-PAGE 겔 (쿠마시 염색을 사용하는)을 보여준다.

[00350] **도 1d**는 또 다른 예시적인 링커 폴리펩타이드의 구조와 다수의 정제된 링커 폴리펩타이드를 특징 분석하는 SDS-PAGE 겔(쿠마시 염색을 사용한)의 도해를 보여준다.

[00351] **도 2a-2f** 각각은 매트릭스 메탈로펩티다제 9 (MMP9)을 사용한 처리 유무와 함께 다수의 링커 폴리펩타이드를 특징 분석하는 하나 이상의 SDS-PAGE 겔에 이어서 면역블롯팅을 보여준다.

[00352] **도 3a-3bb** 각각은 MMP를 사용한 처리 유무와 함께 특이적 링커 폴리펩타이드의 IL-2 및 IL-15 활성을 측정하는 HEK 블루 IL-2 검정의 결과를 보여준다.

[00353] **도 4a**는 링커 폴리펩타이드 내 상이한 MMP 링커 펩타이드, 특히 헤파린에 결합하는 링커 펩타이드의 구조의 도해를 보여준다.

[00354] **도 4b**는 도 4a의 링커 펩타이드의 헤파린으로의 결합을 측정한 검정 결과를 보여준다.

[00355] **도 4c**는 링커 폴리펩타이드 내 상이한 MMP 링커 펩타이드, 특히 피브로넥틴과 결합하는 링커 펩타이드의 구조의 도해를 보여주고, 또한 링커 펩타이드의 피브로넥틴으로의 결합을 측정한 검정 결과를 보여준다.

[00356] **도 4d**는 링커 폴리펩타이드 내 상이한 MMP 링커 펩타이드, 특히 콜라겐과 결합하는 링커 펩타이드의 구조의 도해를 보여주고, 또한 링커 펩타이드의 콜라겐으로의 결합을 측정한 검정 결과를 보여준다.

[00357] **도 4e**는 상이한 링커 폴리펩타이드의 구조의 도해를 보여주고 또한 링커 폴리펩타이드의 헤파린으로의 결합을 측정한 검정 결과를 보여준다.

[00358] **도 4f**는 도 4e의 링커 폴리펩타이드 작제물 CC와 동일한 헤파린 결합 모티프를 공유하는 것들을 포함하는, 상이한 링커 폴리펩타이드에 의한 헤파린으로의 결합을 측정한 검정 결과를 보여준다. 별표(*)는 작제물 NN의 경우 소프트웨어가 적합도를 기반으로 EC_{50}을 계산할 수 없었지만, 작제물 NN 결합 곡선이 작제물 CC 결합 프

로필을 모방했음을 나타낸다.

[00359] **도 4g**는 도 4e의 링커 폴리펩타이드 작제물 CC와 동일한 헤파린 결합 모티프를 공유하는 것들을 포함하는, 상이한 링커 폴리펩타이드에 의한 헤파린으로의 결합을 측정한 검정 결과를 보여준다.

[00360] **도 4h**는 도 4e의 링커 폴리펩타이드 작제물 Y와 동일한 헤파린 결합 모티프를 공유하는 것들을 포함하는, 상이한 링커 폴리펩타이드에 의한 헤파린으로의 결합을 측정한 검정 결과를 보여준다.

[00361] **도 4i**는 도 4e의 링커 폴리펩타이드 작제물 Y와 동일한 헤파린 결합 모티프를 공유하는 것들을 포함하는, 상이한 링커 폴리펩타이드에 의한 헤파린으로의 결합을 측정한 검정 결과를 보여준다.

[00362] **도 4j**는 상이한 IL-15Rα-IL-15 링커 폴리펩타이드에 의한 헤파린으로의 결합을 측정한 검정 결과를 보여준다.

[00363] **도 4k**는 상이한 링커 폴리펩타이드에 의한 피브로넥틴으로의 결합을 측정한 검정 결과를 보여준다.

[00364] **도 4l**은 상이한 링커 폴리펩타이드에 의한 콜라겐으로의 결합을 측정한 풀다운 검정 결과를 보여준다.

[00365] **도 4m**은 헤파린 결합 부위를 갖거나 갖지 않는 상이한 링커 폴리펩타이드에 의한 헤파린으로의 결합을 측정한 검정 결과를 보여준다.

[00366] **도 5a**는 형광 표지된 단백질을 사용하여 종양에서 IL-2 융합 단백질의 생체 내 수준을 측정하기 위한 실시간 전신 이미지화 결과를 보여준다. **도 5b**는 도 5a에서 융합 단백질의 수준을 보여준다.

[00367] **도 6**은 B16F10 흑색종 세포를 접종하고 상이한 링커 폴리펩타이드로 처리한 C57BL/6 마우스의 종양 용적의 측정을 보여주고 또한 상이한 링커 폴리펩타이드의 항종양 활성을 순위로 나타낸 모식도를 보여준다.

[00368] **도 7a-7d**는 각각 종양 내 전장 융합 단백질 수준(도 7a), 종양 내 IL-2 수준(도 7b), 종양 내 IFN-γ 수준(도 7c) 및 혈청 내 전장 융합 단백질의 수준(도 7d)을 측정하는 검정 결과를 보여준다.

[00369] **도 8a-8b**는 각각 동물이 상이한 링커 폴리펩타이드로 처리된 후 TNF-α (도 8a) 및 IL-6 (도 8b)의 혈청 수준을 측정하는 검정 결과를 보여준다.

[00370] **도 8c**는 동물에게 상이한 링커 폴리펩타이드를 처리한 후 AST 활성 검정 결과를 보여준다.

[00371] **도 9a-9d**는 각각 본원 개시내용의 특정 구현예에 따라 링커 폴리펩타이드를 도시한다. (AD, 활성 도메인; PM, 약동학 조절제; CL, 프로테아제 절단가능한 폴리펩타이드 서열 및 임의로 표적화 서열; IBD, 면역글로불린 항원-결합 도메인; D, 화학치료요법 약물.)

[00372] **도 10a-10b**는 각각 본원 개시내용의 특정 구현예에 따라 링커 폴리펩타이드를 도시한다. (AD, 활성 도메인; PM, 약동학 조절제; CL, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열 및 임의로 표적화 서열; IBD, 면역글로불린 항원-결합 도메인; RBD, 수용체 결합 도메인; CY, 사이토킨 폴리펩타이드 서열.)

[00373] **도 11a-11b**는 각각 하나 이상의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 절단된 후 링커 폴리펩타이드의 나머지 부분으로부터 제1 활성 도메인의 방출을 도시한다. (AD, 활성 도메인; PM, 약동학 조절제; CL, 프로테아제 절단가능한 폴리펩타이드 서열 및 임의로 표적화 서열; IBD, 면역글로불린 항원-결합 도메인; D, 화학치료요법 약물.)

[00374] **도 12a-12b**는 각각 하나 이상의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 절단된 후 링커 폴리펩타이드의 나머지 부분으로부터 제1 활성 도메인의 방출을 도시한다. (AD, 활성 도메인; PM, 약동학 조절제; CL, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열 및 임의로 표적화 서열; IBD, 면역글로불린 항원-결합 도메인; RBD, 수용체 결합 도메인; CY, 사이토킨 폴리펩타이드 서열.)

[00375] **도 13a-13c**는 상이한 융합 단백질의 처리에 의한 종양 이종이식체에 대한 효과를 보여준다. 평균 종양 용적은 **도 13a-13b**에 나타내고, 종양 용적의 억제는 **도 13c**에 나타낸다.

[00376] **도 13d**는 종양 이종이식체를 갖고 상이한 융합 단백질로 처리된 마우스에서 IFN-γ의 수준을 보여준다.

[00377] **도 14a-14e**는 마우스 동계 모델에서 수거된 종양 내의 면역 세포 집단을 선택하기 위한 유동 세포측정 분석 결과를 보여준다.

[00378] **도 15a**는 ECM 표적화 서열 및 단일 또는 이중 마스크를 포함하는 비대칭 IL-2 Fc 융합 단백질의 도식을

보여준다.

[00379] **도 15b**는 비대칭 IL-2 Fc 융합 단백질의 SDS-PAGE 분석 결과를 보여준다.

[00380] **도 15c-15u** 각각은 MMP를 사용한 처리 유무와 함께 특이적 비대칭 IL-2 융합 단백질의 IL-2 활성을 측정하는 HEK 블루 IL-2 검정의 결과를 보여준다.

[00381] **도 15v-15x**는 헤파린 또는 피브로넥틴 결합 부위가 있거나 없는 상이한 비대칭 IL-2 Fc 융합 단백질에 의한 헤파린 및 피브로넥틴으로의 결합을 측정한 검정 결과를 보여준다.

[00382] **도 15y**는 콜라겐 결합 부위가 있거나 없는 상이한 비대칭 IL-2 Fc 융합 단백질에 의한 콜라겐으로의 결합을 측정한 검정 결과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0365] [00383] 본 명세서는 본원 개시내용의 예시적 구현예 및 적용을 기재한다. 그러나 본원 개시내용은 이들 예시적인 구현예 및 응용, 또는 예시적인 구현예 및 응용이 작동하거나 본원에 기재된 방식으로 제한되지 않는다. '또는'이라는 용어는 문맥상 달리 명시되지 않는 한 포괄적인 의미, 즉 '및/또는'과 동등한 의미로 사용된다. 본원 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태인 "a", "an" 및 "the" 및 임의의 단어의 단수 사용은 하나의 참조 대상으로 명시적이고 명확하게 제한되지 않는 한 복수의 참조 대상을 포함한다는 점에 유의한다. 본원에서 사용되는 “포함한다(comprise)”, “포함한다(include)” 및 그 문법적 변형 용어는 목록에 있는 항목의 인용이 열거된 항목에 대체되거나 추가될 수 있는 다른 유사한 항목을 배제하지 않도록 비제한적인 의미로 의도된다. 명세서에서 섹션 구분은 독자의 편의를 위해서만 제공되며 논의되는 요소의 조합을 제한하지 않는다. 참조로 인용된 자료와 여기에 명시적으로 설명된 내용 간에 모순 또는 충돌이 있는 경우, 명시적으로 기재된 내용이 우선한다.

[0366] **개요**

[0367] [00384] 본원에서는 제1 표적화 서열; 제2 표적화 서열; 및 제1 표적화 서열과 제2 표적화 서열 사이의 제1 링커로서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하는 링커를 포함하는 링커 폴리펩타이드가 제공된다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 제1 활성 도메인; 제2 활성 도메인; 약동학 조절제; 및 약동학 조절제와 제1 활성 도메인 사이의 제1 링커를 포함하고, 제1 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 제1 활성 도메인; 제1 활성 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열; 제1 활성 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제1 링커로서, 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하는 링커; 및 제1 표적화 서열을 포함한다.

[0368] [00385] 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열의 단백질용해는 제1 및/또는 제2 결합 도메인을 방출하여 예를 들어 종양 항원을 무력화하거나 면역 세포를 활성화시킬 수 있다. 또한, 일부 구현예에서, 각각의 활성 도메인은 성장 인자와 결합하여 성장 인자가 생체 내에서 암세포 성장을 자극하는 것과 같은 활성을 발휘하는 정도를 감소시킬 수 있다.

[0369] [00386] 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 동일한 유형의 건강한 조직에서보다 종양 미세환경(TME)에서 보다 높은 수준으로 발현되는 프로테아제에 의해 절단될 수 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 본원에 기재된 임의의 MMP 절단 가능한 링커와 같은 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 절단 가능한 링커이다. 특정 이론에 얽매이고자 하는 것 없이, 종양 미세환경(TME)에서 MMP를 포함하지만 이에 제한되지 않는 프로테아제의 발현 및/또는 활성화가 증가하면 종양 부위 또는 그 근처에서 링커 폴리펩타이드의 선택적 또는 우선적 활성화를 달성하기 위한 기전을 제공할 수 있다. 본원에 기재된 특정 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 이러한 선택적 또는 우선적 활성화를 달성하는 데 특히 적합한 것으로 간주된다.

[0370] [00387] 다른 구현예에서, 제1 및/또는 제2 표적화 서열은 세포 외 매트릭스 성분, 인테그린 또는 신데칸과 결합하거나, 피브로넥틴과 pH에 민감한 방식으로 결합하도록 구성된다. 일부 구현예에서, 표적화 서열은 본원에 기재된 표적화 서열, 예를 들어, 세포 외 매트릭스 성분, 헤파린, 인테그린, 또는 신데칸에 결합하도록 구성된 표적화 서열; 또는 세포 외 매트릭스 성분, 헤파린, IgB(CD79b), 인테그린, 카드헤린, 헤파란 설페이트 프로테오글리칸, 신데칸 또는 피브로넥틴에 pH에 민감한 방식으로 결합하도록 구성된 표적화 서열; 또는 서열번호 179-665 중 어느 하나의 서열을 포함하는 표적화 서열이다. 표적화 서열은 링커 폴리펩타이드 및/또는 방출된 활성 도메인의 세포외 매트릭스(ECM) 내 축적 및/또는 체류 시간 증가를 촉진시킬 수 있다. 일부 구현예에서,

표적화 서열은 TME에서 더 높은 수준으로 발현되고/되거나 MMP에 의해 절단 가능한 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 서열과 조합된다.

[0371] [00388] 일부 구현예에서, 약동학 조절제는 예를 들어 링커 폴리펩타이드의 반감기를 연장할 수 있다.

[0372] [00389] 링커 폴리펩타이드의 예시적인 성분의 서열은 표 1 및 2에 나타낸다. 표 1에서, "X_{Hy}"는 소수성 아미노산 잔기를 지정한다. 일부 구현예에서, 소수성 아미노산 잔기는 글라이신(Gly), 알라닌(Ala), 발린(Val), 류신(Leu), 이소류신(Ile), 프롤린(Pro), 페닐알라닌('Phe), 메티오닌(Met) 및 트립토판(Trp) 중 어느 하나이다. 일부 구현예에서, 소수성 아미노산 잔기는 Ala, Leu, Val, Ile, Pro, Phe, Met, 및 Trp 중 어느 하나이다. 일부 구현예에서, 소수성 아미노산 잔기는 Leu, Val, Ile, Pro, Phe, Met, 및 Trp 중 어느 하나이다. 일부 구현예에서, 소수성 아미노산 잔기는 Ala, Leu, Val, Ile, Phe, Met, 및 Trp 중 어느 하나이다. 일부 구현예에서, 소수성 아미노산 잔기는 Leu, Val, Ile, Phe, Met, 및 Trp 중 어느 하나이다. "(Pip)"는 피페리딘을 나타낸다. "(Hof)"는 호모페닐알라닌을 나타낸다. "(Cit)"는 시트룰린을 나타낸다. "(Et)"는 에티오닌을 나타낸다. "C(me)"는 메틸시스테인을 나타낸다. 특정 서열에서 밑줄은 돌연변이 위치를 표시하는 데 사용된다.

[0373] [00390] 본원의 개시내용은 이들 링커 폴리펩타이드의 용도, 예를 들어 암을 치료하기 위한 용도를 제공한다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 종양 미세 환경에서 선택적으로 또는 우선적으로 절단되어, 종양 부근에서 면역 세포의 동원 및/또는 활성화 개선 및/또는 링커 폴리펩타이드의 특정 성분에 대한 전신 노출 감소와 같은 이로운 효과를 초래할 수 있다.

[0374] **표 1. 링커 폴리펩타이드 및 이의 성분의 서열 표**

서열 번호	기재 사항	서열	종	기능	주지 사항
IL-2 서열					
1	h IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT	사람	사이토킨	야생형
2	h IL-2 (C125S)	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	사람	사이토킨	C125 에서 S 로의 돌연변이
3	m IL-2	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ	마우스	사이토킨	야생형
4	m IL-2 (C140S)	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFSQSIISTSPQ	마우스	사이토킨	C140 에서 S 로의 돌연변이
5-9	사용되지 않음				
IL-10 서열					
900	IL-10	SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQ LDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTL RLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	사람	사이토킨	야생형

[0375]

[0376]

IL-15 서열					
901	IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIH DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	사람	사이토킨	야생형
CXCL9 서열					
902	CXCL9	TPVVRKGRCSCISTNQGTIHLQSLKDLKQFAPSPSCEKIEIIATLKNGVQTCLNPDSADV KELIKKWEKQVSQKKKQKNGKKHQKKKVLKVRKSQRSRQKKTT	사람	케모킨	야생형
CXCL10 서열					
903	CXCL10	VPLSRTVRCTCISISNQPVNPRSLEKLEIIPASQFCPRVEIIATMKKKGEKRCLNPESKAIK NLLKAVSKERSKRSP	사람	케모킨	야생형
TGF-β 서열					
904	hu TGFb 1	LSTCKTIDMELVKRKRIEAIRGQILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAG ESAEPEPEPEADYYAKEVTRVLMVETHNEIYDKFKQSTHSIYMFFNTSELREAVPEPVLL SRAELRLLRLKLKVEQHVELYQKYSNNSWRYLSNRLLAPSDSPEWLSFDVTGVVRQWL SRGGEIEGFRLSAHCSCDSRDNTLQVDINGFTTGRRGDLATIHGMNRPFLLLMATPLE RAQHLQSSRHRRALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCL GPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNPGASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSN MIVRSCKCS	사람	사이토킨	야생형 리간드
905	hu TGFb 2	LSTCSTLDMDQFMRKRIEAIRGQILSKLKLTSPPEDYPEPEEVPPEVISIYNSTRDLLQEK ASRRAAACERERSDEEYYAKEVYKIDMPPFFPSENAIPPTFYRPYFRIVRFDVSAMEKN ASNLVKAEFRVFRLQNPKARVPEQRIELYQILKSKDLTSPTQRYIDSKVVKTRAEGEWLS FDVTDAVHEWLHHKDRNLGFKISLHCPCCTFVPSNNYIIPNKSEELEARFAGIDGTSTYT SGDQKTIKSTRKKNSGKTPHLLLMLLPSYRLESQQTNRRKKRALDAAYCFRNVQDNCC LRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYNANFCAGACPYLWSSDTQHSRVLSLYNTINPEASA SPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMIVKSCKCS	사람	사이토킨	야생형 리간드
906	hu TGFb 3	LSTCTTLDFGHIKKKRVEAIRGQILSKLRLTSPPEPTVMTHVPYQVLALYNSTRELLEEM HGEREEGCTQENTESEYYAKEIHKFDMIQGLAEHNELAVCPKGITSKVFRFNVSSVEKN RTNLFRAEFRVLRVPNPSSKRNEQRIELFQILRPDEHIAKQRYIGGKNLPTRGTAEWLSF DVTDTVREWLLRRESNLGLEISIHCPCHTFQPNGDILENIHEVMEIKFKGVDNEDDHG RGDLGRLKKQKDHHNPHLILMMIPPHRLDNPGQGGQRKKRALDTNYCFRNLEENCC	사람	사이토킨	야생형 리간드

[0377]

		VRPLYIDFRQDLGWKWVHEPKGYYANFCSGPCPYLRSADTTHSTVLGLYNTLNPEASA SPCCVPQDLEPLTILYYVGRTPKVEQLSNMVVKSCKCS				
면역글로불린 서열						
907	트라스투주맙 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	사람화된	생물학적 제제	항-Her2
908	트라스투주맙 중쇄	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGY TRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	사람화된	생물학적 제제	항-Her2
909	트라스투주맙 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK	사람화된	생물학적 제제	항-Her2
910	트라스투주맙 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGY TRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ GTLVTVSS	사람화된	생물학적 제제	항-Her2
911	세툭시맙 경쇄	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRF SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	키메라(마우스/사람)	생물학적 제제	항-EGFR
912	세툭시맙 중쇄	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGN TDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTL VTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK	키메라(마우스/사람)	생물학적 제제	항-EGFR

[0378]

		TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK			
913	세툭시맙 VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYAS ESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKL ELK	키메라 (마우스/사람)	생물학적 제제	항-EGFR
914	세툭시맙 VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGN TDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTL VTVS	키메라 (마우스/사람)	생물학적 제제	항-EGFR
915	니볼루맙 중쇄	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDG SKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	사람	생물학적 제제	항-PD-1
916	니볼루맙 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	사람	생물학적 제제	항-PD-1
917	니볼루맙 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIW YDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWG QGTLVTVSS	사람	생물학적 제제	항-PD-1
918	니볼루맙 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKV EIK	사람	생물학적 제제	항-PD-1

[0379]

919	아테졸리주맙 중쇄	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWIS PYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGG FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	사람화된	생물학적 제제	항-PD-L1
920	아테졸리주맙 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	사람화된	생물학적 제제	항-PD-L1
921	아테졸리주맙 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGG STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGT LVTVSS	사람화된	생물학적 제제	항-PD-L1
922	아테졸리주맙 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK	사람화된	생물학적 제제	항-PD-L1
923	테플리주맙 중쇄	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRG YTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYCLDYWGQG TPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	사람화된	생물학적 제제	항-CD3
924	테플리주맙 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDTSKLASGV PSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSNPFTFGQGTKLQITRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	사람화된	생물학적 제제	항-CD3

925	테플리주맙 VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRG YTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYCLDYWGQG TPVTVSS	사람화 된	생물학적 제제	항-CD3
926	테플리주맙 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDTSKLASGV PSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSNPFTFGQGTKLQIT	사람화 된	생물학적 제제	항-CD3
927	무로모납 중쇄	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSR GYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQG TTLTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGGTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHT FPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRPKSCDKTHTCPP CPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	사람화 된 마우스	생물학적 제제	항-CD3
928	무로모납 경쇄	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGV PAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEINRADTAPTVSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYS MSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	마우스	생물학적 제제	항-CD3
929	무로모납 VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSR GYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQG TTLTVSS	마우스	생물학적 제제	항-CD3
930	무로모납 VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGV PAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIN	마우스	생물학적 제제	항-CD3
931	오텔릭시주맙 중쇄	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFPMAWVRQAPGKGLEWVSTISTSGGR TYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKFRQYSGGFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ	키메라 (마우스/사람)	생물학적 제제	항-CD3

[0380]

		VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK			
932	오텔럭시주맙 경쇄	DIQLTQPNSVSTSLGSTVKLSCTLSSGNIENNYVHWYQLYEGRSPTTMIYDDDKRPDG VPDRFSGSIDRSSNSAFLTIHNVAIEDEAIYFCHSYVSSFNVFGGGTKLTVLRQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYA ASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	키메라 (마우스/사람)	생물학적 제제	항-CD3
933	오텔럭시주맙 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFPMAWVRQAPGKGLEWVSTISTSGGR TYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKFRQYSGGFDYWGQGTL VTVSS	키메라 (마우스/사람)	생물학적 제제	항-CD3
934	오텔럭시주맙 VL	DIQLTQPNSVSTSLGSTVKLSCTLSSGNIENNYVHWYQLYEGRSPTTMIYDDDKRPDG VPDRFSGSIDRSSNSAFLTIHNVAIEDEAIYFCHSYVSSFNVFGGGTKLTVLR	키메라 (마우스/사람)	생물학적 제제	항-CD3
935	비실리주맙 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPRS GYTHYNQKLKDKATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSAYYDYDGFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCP APPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPSK	사람화된	생물학적 제제	항-CD3
936	비실리주맙 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDTSKLASGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	사람화된	생물학적 제제	항-CD3
937	비실리주맙 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPRS GYTHYNQKLKDKATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSAYYDYDGFAYWGQ GTLVTVSS	사람화된	생물학적 제제	항-CD3

[0381]

938	비실리주맙 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDTSKLASGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGGGTKVEIKR	사람화된	생물학적 제제	항-CD3
차단제: IL-2R 서열					
10	h IL-2R 알파	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAAT METSIFTTEYQ	사람	차단제	야생형 아미노산 1-219
11	h IL-2R 알파 (1-63)	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTS	사람	차단제	sushi 도메인 1 야생형
12	h IL-2R 알파 (M25I)	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAAT METSIFTTEYQ	사람	차단제	M25 에서 I 로의 돌연변이
13	h IL-2R 알파 (L42V)	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSVYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAAT METSIFTTEYQ	사람	차단제	L42 에서 V 로의 돌연변이

[0382]

[0383]

14	h IL-2R 알파 (M25I; L42V)	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTTILNCECKRGFRRIKSGSVYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAAT METSIFTTEYQ	사람	차단제	M25 에서 I 로의 돌연변이; L42 에서 V 로의 돌연변이
15	사람 IL2R 감마 폴리펩타이드 서열	LNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTW NSSSEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQ TFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRF LNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPL CGSAQHWSEWSHPIHWGSNTSKENPFLFALEA	사람	차단제	
16	사람 IL2R 베타 폴리펩타이드 서열	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENL RLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAP LLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPA ALGKDT	사람	차단제	
17	키메라 IL-2R 알파	ELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSS NCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPP WENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQL ICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSI FTTEYQ	사람/ 마우스	차단제	마우스 IL2R 알파 (1-58) - hu IL2R 알파 (64-219)

18	m IL-2R 알파	ELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSS NCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPP PWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQ LTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTDFPQPTETTAMTETF VLTMEYK	마우스	차단제	야생형 아미노산 1-215
19	m IL-2R 알파 (1-58)	ELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSS NCQCTS	마우스	차단제	sushi 도메인 1 야생형
20	h IL-2R 알파 (1-219) M25I/D4L/D5Y	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQ IQTEMAATMETSIFTTEYQ	사람	차단제	D4 에서 L 로의 돌연변이; D5 에서 Y 로의 돌연변이; M25 에서 I 로의 돌연변이
21	h IL-2R 알파 (1-219) L42V/D4L/D5Y	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSVYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQ IQTEMAATMETSIFTTEYQ	사람	차단제	D4 에서 L 로의 돌연변이; D5 에서 Y 로의 돌연변이; L42 에서 V 로의 돌연변이

[0384]

22	h IL-2R 알파 (1-219) M25I/L42V/D4L/D5Y	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSVYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQ IQTEMAATMETSIFTTEYQ	사람	차단제	D4 에서 L 로의 돌연변이; D5 에서 Y 로의 돌연변이; M25 에서 I 로의 돌연변이; L42 에서 V 로의 돌연변이
23	h IL-2R 알파 (1-219)D4L/D5Y	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQ IQTEMAATMETSIFTTEYQ	사람	차단제	D4 에서 L 로의 돌연변이; D5 에서 Y 로의 돌연변이
24	h IL-2R 알파 (1-219) $SGSL_{39-42}ELV$	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKELYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTS SATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQ MVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPE SETSCLVTTTDFQ IQTEMAATMETSIFTTEYQ	사람	차단제	야생형 잔기 39-42 가 ELV 로 대체됨
25	h IL-2R 알파 (1-192)	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSC	사람	차단제	야생형 아미노산 1-192

[0385]

[0386]

26	h IL-2R 알파 (1-192)M25I	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSC	사람	차단제	M25 에서 I 로의 돌연변이
27	h IL-2R 알파 (1-192)L42V	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSVYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSC	사람	차단제	L42 에서 V 로의 돌연변이
28	h IL-2R 알파 (1-192)D4L/D5Y	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSC	사람	차단제	D4 에서 L 로의 돌연변이; D5 에서 Y 로의 돌연변이
29	h IL-2R 알파 (1-192) $SGSL_{39-42}ELV$	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKELVYMLCTGNSSHS SWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCR EPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWT QPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSC	사람	차단제	야생형 잔기 39-42 가 ELV 로 대체됨
IL-2 차단제: 항-IL-2 서열					
30	scFv2	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGTSSNIGAHYDVHWYQQFPGTAPKRLIYG NNNRPSGVPARFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRSLRGWVFGG GTKLTVLGEGKSSGSGSESKASEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD DYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDVNWNYGYYFDYWGQGTLVTVSS	사람	차단제	야생형

[0387]

31	scFv2 (18 량체 링커)	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGTSSNIGAHYDVHWYQQFPGTAPKRLIYG NNNRPSGVPARFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRSLRGWVFGG GTKLTVLGGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASG FTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDVNWNYGYYFDYWGQGTLVTVSS	사람	차단체	VL 과 VH 사이에 18 량체 링커
32	scFv2 의 VL 영역	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGTSSNIGAHYDVHWYQQFPGTAPKRLIYG NNNRPSGVPARFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRSLRGWVFGG GTKLTVLG	사람	차단체	야생형
33	scFv2 의 VH 영역	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIS WNSGSIGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDVNWNY GYYFDYWGQGTLVTVSS	사람	차단체	야생형
34	scFv2 VL HVR1	TGTSSNIGAHYDVH			
35	scFv2 VL HVR2	GNNNRPS			
36	scFv2 VL HVR3	QSYDRSLRGWV			
37	scFv2 VH HVR1	DDYAMH			
38	scFv2 VH HVR2	GISWNSGSIGYADSVKG			
39	scFv2 VH HVR3	KDVNWNYGYYFDY			
747	scFv183	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSNNNKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYGASTRESWVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQWYYYPYTF	사람	차단체	VL 과 VH

		GQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYYMSWVRQAPGKGLEWVSDISGRGGQTNYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGSFANWGRGTLVTVSS			사이에 링커
748	scFv183 의 VL 영역	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSNNNKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYGASTRESWVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQWYYYPYTF GQGTKVEIK	사람	차단제	
749	scFv183 의 VH 영역	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKGLEWVSDIS GRGGQTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGSFA NWGRGTLVTVSS	사람	차단제	
750	scFv183 VL HVR1	KSSQSVLYSNNNKNYLA			
751	scFv183 VL HVR2	GASTRES			
752	scFv183 VL HVR3	QQWYYYPYT			
753	scFv183 VH HVR1	SSYYMS			
754	scFv183 VH HVR2	DISGRGGQTNYADSVKG			
755	scFv183 VH HVR3	RGGGSFAN			
850	794B1P3B1	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASERTFNMNVMGWFRQAPGKEREFVAAIS WSTGGTSYGNFVKGRFTISGDNAKNTVYLEMNSLKPEDTAEYYCAAARFFTS LGAGEYAYRGQGTQVTVSS	낙타	차단제	VHH
851	794B1P3A3	QVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAPSGRTFGTYAPSRRTFGTYAMGWFRQAPG KEREFVADITWSGDRTYYADSVKGRFTISRDNPKSTVYLQMSSLKPEDTAVY YCAADSFMSKVLAGSAEYWGQGTQVTVSS	낙타	차단제	VHH
852	794B1P3C3	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCLASRTLSTFNVMAWYRQAPEKERELVAHVT NGTTLVADSVKGRFTISRDYTKNTVDLQMSKLKPEDTAVYYCRFWRGRYEYW GQGTQVTVSS	낙타	차단제	VHH

[0388]

853	794B1P3A4	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASVRTDSHNVVGWIRQAPGKEREFVAAIS RSGYTSYTDSVKDRFTISRDNSRNTVYLQMNSLKPEDTALYYCAGRTFFSEF NVPPARNSGQGTQVTVSS	낙타	차단제	VHH
854	794B1P3B7	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFGTYAPSRRTFGTYAMGWFRQAPG KEREFVADITWSGDRTYYADSVKGRFTISRDNPKSTVYLQMSSLKPEDTAVY YCAADSFMSKVLAGSAEYWGQGTQVTVSS	낙타	차단제	VHH
855	794B1P3C7	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRALYLMGWFRQVPGKEREFVAGILWS SSRYADSVKGRFTISRDNAKNTVSLQMNSLKPEDTAVYYCAAAIRRGQDIAT ITSEYDYWGQGTQVTVSS	낙타	차단제	VHH
856	794B1P3G11	QVQLVESGGGLVQAGGSPRLSCAASGRTLYFMGWFRQVPGKEREFVAGILWS STTYADSVKGRFTISRDNAKNTASLQMNSLKPEDTAVYYCAAAIRRGQDIPT MTSEYAYWGQGTQVTVSS	낙타	차단제	VHH
863	794B1P3E1	EVQLVESGGXLVQAGGSLRLSCAASERTFNMNVMGWFRQAPGKEREFVAAMS WSISGTSYGNSVKGRFTISGDNAKNTVYLEMNSLKPEDTAEYYCVAGRFFSS LGAGDYAYRGQGTQVTVSS	낙타	차단제	VHH
864	794B1P3G7	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFADGVMAWVRQAPGKGHEWVSSIS ISVGSTSYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAKARFFLQ AGRLDFEYRGRGTQVTVSS	낙타	차단제	VHH
865	794B1P3G9	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAPSGRTFGTYAPSRRTFGTCAMGWFRPATG REGDFVSYINWSGDRTYYAHSVKGRFTISRDNPKRTEYLQMNNRAPEDTAVY YCAANTIMCKVVTGSAEYWEQGTQVTVSS	낙타	차단제	VHH
866	794B2P3G1	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASIS WGGDRMFYTDAVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATA LYNGNGNYWGQGTQVTVSS	낙타	차단제	VHH
867	794B2P3D2A	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTVSNYAMGWFRQAPGKGREWIVTSW TSGDARYEDSVKGRFTISRDHAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCVADQFGSAI LNGRAEYWGQGTQVTVSS	낙타	차단제	VHH
868	794B2P3D2B	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASII WRGDRTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHF PSFDYWGQGTQVSVSS	낙타	차단제	VHH
869	794B2P3C10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWS STKYGDFVNGRFTISRDNVKNTVSLQMNSLKPEDTAVYYCAAAIRRGQDIPT ISSEYNYWGQGTQVTVSS	낙타	차단제	VHH
870	794B2P3F11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSMNVMGWYRQAPGKQREFVAGMN SRSVTSYDDSVQGRFTVSRDHTKNMVYLQMNSLKPEDTAIYYCAYSTWWSTL GNDVWGQGTQVTVSS	낙타	차단제	VHH

[0389]

[0390]

IL-10 차단제: 항-IL-10 서열					
939	scFv (VL-VH)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQNIVHSNGNTYLEWYLQRPGQSPRLLIYKVSNR FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQGTKVEIKGGGGS GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFATYGVHWVRQSPGKGLE WLGVIWRGGSTDYSAAFMSRLTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAKQAYGH YMDYWGQGTSVTVSS	사람	차단제	항-IL10
940	scFv (VH-VL)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFATYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGS TDYSAAFMSRLTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAKQAYGHYMDYWGQGTS VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQNIVHSNGNTY LEWYLQRPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQG SHVPWTFGQGTKVEIK	사람	차단제	항-IL10
941	scFv VL 영역	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQNIVHSNGNTYLEWYLQRPGQSPRLLIYKVSNR FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQGTKVEIK	사람	차단제	항-IL10 VL
942	VL CDR1	SSQNIVHSNGNTY	사람	차단제	항-IL10 VL
943	VL CDR2	KVSNRFSGVPD	사람	차단제	항-IL10 VL
944	VL CDR3	GSHVPW	사람	차단제	항-IL10 VL
945	scFv VH 영역	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFATYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGS TDYSAAFMSRLTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAKQAYGHYMDYWGQGTS VTVSS	사람	차단제	항-IL10 VH
946	VH CDR1	ASGFSFATYG	사람	차단제	항-IL10 VH
947	VH CDR2	IWRGGSTDYSAAFMSR	사람	차단제	항-IL10 VH
948	VH CDR3	QAYGHYMD	사람	차단제	항-IL10 VH
IL-15 차단제: 항-IL-15 서열					
949	항-IL15 중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKVSGYFFTTYWIGWVRQMPGKGLEYMGIIYPGDSDT RYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGGNWNCFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA	사람	차단제	항-IL15

950	항-IL15 VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKVSGYFFTYWIGWVRQMPGKGLEYMGIIYPGDSDT RYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGGNWNCFDYWGQGTLV TVSS	사람	차단제	VH
951	항-IL15 경쇄	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQRYGSSHTFGQGTKLEISRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	사람	차단제	항-IL15
952	항-IL15 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQRYGSSHTFGQGTKLEISR	사람	차단제	VL
953	ADL108-R3-09	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNALAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAGSYPITFGQGTKVEIKGGGSGGGGSG GGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDYAMSWVRQAPGKGLEW VSGISGGGGSTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRGVISP YWYFDLWGRGTLVTVSS	사람	차단제	scFv
954	ADL108-R3-09 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNALAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAGSYPITFGQGTKVEIK	사람	차단제	scFv
955	ADL108-R3-09 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGGGG STRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVVRGVISPYWYFDLWG RGTLVTVSS	사람	차단제	scFv
956	ADL108-R3-61	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSSSPFTFGQGTKVEIKGGGSGGGGSG GGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDYWMSWVRQAPGKGLEW VSGIDGYGGGTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKARDSYA DYWGQGTLVTVSS	사람	차단제	scFv
957	ADL108-R3-	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDYWMSWVRQAPGKGLEWVSGIDGYG	사람	차단제	scFv

[0391]

[0392]

	61 VH	GGTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKARDSYADYWGQGTL VTVSS			
958	ADL108-R3-61 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSSSPFTFGQGTKVEIK	사람	차단제	scFv
959	ADL108-R3-79	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNENDLAWYQQKPGQPPKLLIYDAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYSYRPLTFGQGTKVEIKGGGG SGGGGSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDTAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCANE WIPYGDYAFWGQGSLVTVSS	사람	차단제	scFv
960	ADL108-R3-79 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDTAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGS TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCANEWIPYGDYAFWGQGSL VTVSS	사람	차단제	scFv
961	ADL108-R3-79 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNENDLAWYQQKPGQPPKLLIYDAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYSYRPLTFGQGTKVEIK	사람	차단제	scFv
962	ADL108-R3-07	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQGYSAPFTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDTYMSWVRQ APGKGLEWVSAISGYGDTTKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RDRTASRFGYWGQGTLVTVSS	사람	차단제	scFv
963	ADL108-R3-07 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDTYMSWVRQAPGKGLEWVSAISGYGDT TKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRTASRFGYWGQGTLV TVSS	사람	차단제	scFv
964	ADL108-R3-07 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQGYSAPFTFGQGTKVEIK	사람	차단제	scFv
965	ADL108-R3-10	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSGNNENYLAWYQQKPGQPPKLLIYAAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYQENPITFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQ APGKGLEWVSGISGGGGSTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARWPYGHWGQGTLVTVSS	사람	차단제	scFv
966	ADL108-R3-	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGGGG	사람	차단제	scFv

[0393]

	10 VH	STDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWPYGHWGQGTLVTV SS			
967	ADL108-R3-10 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSGNNENYLAWYQQKPGQPPKLLIYAAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYQENPITFGQGTKVEIK	사람	차단체	scFv
968	ADL108-R3-30	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLDSYNNKNDLAWYQQKPGQPPKLLIYAAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYEAPYTFGQGTKVEIKGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAP GKGLEWVSEISGSGDSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYY YYGSGFDYWGQGTLVTVSS	사람	차단체	scFv
969	ADL108-R3-30 VH	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLDSYNNKNDLAWYQQKPGQPPKLLIYAAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYEAPYTFGQGTKVEIK	사람	차단체	scFv
970	ADL108-R3-30 VL	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGKGLEWVSEISGSGDS TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYYYYGSGFDYWGQGTLV TVSS	사람	차단체	scFv
971	ADL108-R3-38	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLHSSNNENDLAWYQQKPGQPPKLLIYAAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQWYSEPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTYMSWVRQA PGKGLEWVSGIYGGGTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREN YYDILTGYYTQTETWGQGTLVTVSS	사람	차단체	scFv
972	ADL108-R3-38 VH	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLHSSNNENDLAWYQQKPGQPPKLLIYAAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQWYSEPYTFGQGTKVEIK	사람	차단체	scFv
973	ADL108-R3-38 VL	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTYMSWVRQAPGKGLEWVSGIYGGGTS YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARENYYDILTGYYTQTETWGQ GTLVTVSS	사람	차단체	scFv
974	ADL108-R3-43	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNALAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSEAPITFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSG GGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMSWVRQAPGKGLEXV SGIDGYGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGIHLYDY WGQGTLVTVSS	사람	차단체	scFv
975	ADL108-R3-	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNALAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP	사람	차단체	scFv

[0394]

976	ADL108-R3-43 VL	DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSEAPITFGQGTKVEIK	사람	차단제	scFv
		EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEXVSGIDGYGGS TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGIHLYDYWGQGTLVTV SS			
977	ADL108-R3-53	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYAASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDSSSPFTFGQGTKVEIKGGGSGGGGS GGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGRGDYTKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGTTIFGVT AFVYWGQGTLVTVSS	사람	차단제	scFv
978	ADL108-R3-53 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGRGDY TKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGTTIFGVTAFVYWGQGT LVTVSS	사람	차단제	scFv
979	ADL108-R3-53 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYAASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDSSSPFTFGQGTKVEIK	사람	차단제	scFv
980	ADL108-R3-60	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVQSSALAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDGSWPLTFGQGTKVEIKGGGSGGGGS GGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKGLE WVSRIDGGGGYTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHGSATI FGVVIHGYWYFDLWGRGTLVTVSS	사람	차단제	scFv
981	ADL108-R3-60 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKGLEWVSRIDGGGG YTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHGSATIFGVVIHGYWY FDLWGRGTLVTVSS	사람	차단제	scFv
982	ADL108-R3-60 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVQSSALAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDGSWPLTFGQGTKVEIK	사람	차단제	scFv
983	ADL108-R3-87	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLRSSNNKNNLAWYQQKPGQPPKLLIYWAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSYYEPITFGQGTKVEIKGGGG SGGGGSGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDTAMSWVRQAP GKGLEWVSGISGGGGGYTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK SPDYDRRNYYDHWGQGTLVTVSS	사람	차단제	scFv
984	ADL108-R3-	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLRSSNNKNNLAWYQQKPGQPPKLLIYWAS	사람	차단제	scFv

[0395]

	87 VL	TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSYYEPITFGQGTKVEIK			
985	ADL108-R3-87 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDTAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGGGGG YTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPDYDRRNYYDHWGQ GTLVTVSS	사람	차단제	scFv
986	ADL108-R3-90	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSGNNENYLAWYQQKPGQPPKLLIYDAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQWSNYPYTFGQGTKVEIKGGG GSGGGGSGGGSGGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDTYMSWVRQ APGKGLEWVSRIDGRGGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKGGSYGYWGQGTLVTVSS	사람	차단제	scFv
987	ADL108-R3-90 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSGNNENYLAWYQQKPGQPPKLLIYDAS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQWSNYPYTFGQGTKVEIK	사람	차단제	scFv
988	ADL108-R3-90 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDTYMSWVRQAPGKGLEWVSRIDGRGG GTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSYGYWGQGTLVTV SS	사람	차단제	scFv
CXCL10 차단제: 항-CXCL10 서열					
989	항-CXCL10 scFv VL-VH	GIQCEVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYYMSWVRQPPGKALEWLGFIRN KANGYTTEYSASVKGRFTISRDNQSILYLQMNTLRAEDSATYYCARDPTIGTVLCYGLLG SRNLSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSEVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMNWV VKQSNGKSLEWIGNIDPYYGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVY YCARSGTAWFAYWGQGTLV	사람	차단제	항-CXCL10 scFv
990	항-CXCL10 scFv VH-VL	EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMNWVKQSNGKSLEWIGNIDPYYGG TSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSGTAWFAYWGQGTLVG GGGSGGGGSGGGGSGGGSGIQCEVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYYMSWVR QPPGKALEWLGFIRNKANGYTTEYSASVKGRFTISRDNQSILYLQMNTLRAEDSATYYC ARDPTIGTVLCYGLLGSRNLS	사람	차단제	항-CXCL10 scFv
991	항-CXCL10 scFv VH	EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMNWVKQSNGKSLEWIGNIDPYYGG TSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSGTAWFAYWGQGTLV	사람	차단제	항-CXCL10
992	항-CXCL10 scFv VL	GIQCEVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYYMSWVRQPPGKALEWLGFIRN KANGYTTEYSASVKGRFTISRDNQSILYLQMNTLRAEDSATYYCARDPTIGTVLCYGLLG	사람	차단제	항-CXCL10

[0396]

		SRNLS			
993	VH CDR1	GYNMN	사람	차단제	항-CXCL10
994	VH CDR2	NIDPYYGGTSYNQKFK	사람	차단제	항-CXCL10
995	VH CDR3	SGTAWFAYW	사람	차단제	항-CXCL10
996	VL CDR1	ATSGFTFTDYYMS	사람	차단제	항-CXCL10
997	VL CDR2	IRNKANGYTTEYSA	사람	차단제	항-CXCL10
998	VL CDR3	ARDPTIGTV	사람	차단제	항-CXCL10
TGF-β 차단제: 항-TGF-β 서열					
999	VH 영역 TGF1	QLQVQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNSYFSWGWIRQPPGKGLEWIGSFYYG EKTYYNPSLKSRATISIDTSKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCPRGPTMIRGVIDSWG QGTLVTVSS	사람	TGFb 트랩	TGF 베타 수용체 II 에 대한 항체 단편
1000	VL 영역 TGF1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK	사람	TGFb 트랩	TGF 베타 수용체 II 에 대한 항체 단편
1001	scFv TGF1 (VH-VL)	QLQVQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNSYFSWGWIRQPPGKGLEWIGSFYYG EKTYYNPSLKSRATISIDTSKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCPRGPTMIRGVIDSWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK	사람	TGFb 트랩	TGF 베타 수용체 II 에 대한 항체 단편
1002	scFv TGF1 (VL-VH)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKGGGGSGGG GGSGGGGSQLQVQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNSYFSWGWIRQPPGKGLEW IGSFYYG EKTYYNPSLKSRATISIDTSKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCPRGPTMIRGVIDSWG QGTLVTVSS	사람	TGFb 트랩	TGF 베타 수용체 II 에 대한 항체 단편
1003	VH 영역	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYSWGWIRQPPGKGL	사람	TGFb	TGF 베타

[0397]

	TGF3	EWIGSFYYSGITYYSPSLKSRIIISEDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCASGFTMIRGALDYWGQGTLVTVSS		트랩	수용체 II에 대한 항체 단편
1004	VL 영역 TGF3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSFLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQ GTKVEIK	사람	TGFb 트랩	TGF 베타 수용체 II에 대한 항체 단편
1005	scFv TGF3 (VH-VL)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYSWGWIRQPPGKGL EWIGSFYYSGITYYSPSLKSRIIISEDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCASGFTMIRGALDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPG ERATLSCRASQSVRSFLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQ GTKVEIK	사람	TGFb 트랩	TGF 베타 수용체 II에 대한 항체 단편
1006	scFv TGF3 (VL-VH)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSFLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQ GTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYSW GWIRQPPGKGL EWIGSFYYSGITYYSPSLKSRIIISEDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCASGFTMIRGALDYWGQGTLVTVSS	사람	TGFb 트랩	TGF 베타 수용체 II에 대한 항체 단편
1007	프레솔리무맙 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVIPIVDI ANYAQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	사람	TGFb 트랩	TGFb1,2,3을 표적화하는 항체
1008	프레솔리무맙 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVIPIVDI ANYAQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTL VTVSS	사람	TGFb 트랩	TGFb1,2,3을 표적화하는 항체

1009	프레솔리무맙 경쇄	ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	사람	TGFb 트랩	TGFb1,2,3 을 표적화하는 항체
1010	프레솔리무맙 VL	ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGTRLEIK	사람	TGFb 트랩	TGFb1,2,3 을 표적화하는 항체
차단제: IL-2R 서열					
40	h IL-2R 알파 (1-192)M25I/D4L/D5Y	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSC	사람	차단제	D4 에서 L 로의 돌연변이; D5 에서 Y 로의 돌연변이; M25 에서 I 로의 돌연변이
41	h IL-2R 알파 (1-192)M25I/L42V	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSYYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSC	사람	차단제	M25 에서 I 로의 돌연변이; L42 에서 V 로의 돌연변이
42	h IL-2R 알파 (1-192) D4L/D5Y/L42V	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSYYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSC	사람	차단제	D4 에서 L 로의 돌연변이; D5 에서

[0398]

[0399]

43	h IL-2R 알파 (1-192) M25I/D4L/D5 Y/L42V	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSVYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSC	사람	차단제	D4 에서 L 로의 돌연변이; D5 에서 Y 로의 돌연변이; M25 에서 I 로의 돌연변이; L42 에서 V 로의 돌연변이
44	h IL-2R 알파 (1-178)	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKP	사람	차단제	야생형 아미노산 1-178
45	h IL-2R 알파 (1-178) M25I	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKP	사람	차단제	M25 에서 I 로의 돌연변이
46	h IL-2R 알파 (1-178) L42V	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSVYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKP	사람	차단제	L42 에서 V 로의 돌연변이

47	h IL-2R 알파 (1-178) D4L/D5Y	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKP	사람	차단제	D4 에서 L 로의 돌연변이; D5 에서 Y 로의 돌연변이
48	h IL-2R 알파 (1-178) $SGSL_{39-42}ELV$	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKELVYMLCTGNSSHS SWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCR EPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWT QPQLICTGEMETSQFPGEEKP	사람	차단제	야생형 잔기 39-42 가 ELV 로 대체됨
49	h IL-2R 알파 (1-178) M25I/L42V	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSVYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKP	사람	차단제	M25 에서 I 로의 돌연변이; L42 에서 V 로의 돌연변이
50	h IL-2R 알파 (1-178) D4L/D5Y/L42V	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSVYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKP	사람	차단제	D4 에서 L 로의 돌연변이; D5 에서 Y 로의 돌연변이; L42 에서 V 로의 돌연변이

[0400]

[0401]

51	h IL-2R 알파 (1-178) D4L/D5Y/M25I/ L42V	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSVYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKP	사람	차단제	D4 에서 L 로의 돌연변이; D5 에서 Y 로의 돌연변이; M25 에서 I 로의 돌연변이; L42 에서 V 로의 돌연변이
52-69	사용되지 않음				
차단제: IL-10R 서열					
1011	IL-10R 베타	MVPPPENVRMNSVNFKNILQWESPAFAKGNLTFTAQYLSYRIFQDKCMNTTLTECDF SSLSKYGDHTLRVRAEFADEHSDWVNITFCPVDDTIIGPPGMQVEVLADSLHMRFLAP KIENEYETWTMKNVYNSWTYNVQYWKNGTDEKFQITPQYDFEVLRNLEPWTTYCVQ VRGFLPDRNKAGEWSEPVCEQTTHDETVPS	사람	차단제	야생형 ECD
1012	IL-10R 알파	HGTELPSPPSVWFEAEFFHHILHWTPIPNQSESTCYEVALLRYGIESWNSISNCSQTLSY DLTAVTLDLYHSNGYRARVRAVDGSRHSNWTVTNTRFSVDEVTLTVGSVNLEIHNGFI LGKIQLPRPKMAPANDTYESIFSHFREYEIAIRKVPGNFTFTHKKVKHENFSLLTSGEVG EFCVQVKPSVASRSNKGMWSKEECISLTRQYFTVTN	사람	차단제	야생형 ECD
인핸서: IL-15R 서열					
1013	IL-15R 알파 (1-175)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTP SLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVP GSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT	사람	사이토킨 인핸서	야생형 ECD

[0402]

1014	IL-15R 알파 (1-170)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTP SLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVP GSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQG	사람	사이토킨 인핸서	야생형 ECD
1015	IL-15R 알파 (1-77)	ITCPPPMSVE HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTPS LKCIRDPALV HQRPAPP	사람	사이토킨 인핸서	야생형 sushi 도메인
차단제: IL-15R 서열					
1016	사람 IL2R 베타 (1-214)	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQ ASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQ VVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETL TPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDT	사람	차단제	전장 ECD
1017	사람 IL2R 감마 (1-240)	LNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEP QPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVQLQDPREP RRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWD HSWTEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWGSNT SKENPFLFALEA	사람	차단제	전장 ECD
1018	사람 IL2R 베타 (1-162)	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQ ASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQ VVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQ	사람	차단제	절단된 ECD
1019	사람 IL2R 베타 (1-120)	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQ ASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQ VVHVETH	사람	차단제	절단된 ECD
차단제: CXCR3 서열					
1020	CXCR3	MVLEVSDHQVLNDAEVAALLENFSSSYDYGENESDSCCTSPPCPQDFSLNFDRAFLP ALYSLLFLLGLLGNGAVAAVLLSRRTALSSTDTFLLHLAVADTLLVLTLPLWAVDAA VQWVFGSGLCKVAGALFNINFYAGALLLACISFDRYLNIVHATQLYRRGPPARVTLT CLAVWGLCLLFALPDFIFLSAHHDERLNATHCQYNFPQVGRTALRVLQLVAGFLLPL LVMAYCYAHILAVLLVSRGQRRLRAMRLVVVVVVAFALCWTPYHLVVLVDILMDLGA	사람	차단제	야생형

[0403]

		LARNCGRESRVDVAKSVTSGLGYMHCCLNPLLYAFVGVKFRERMMMLLLRLGCPNQR GLQRQPSSSRRDSSWSETSEASYSGL				
1021	CXCR3 (22-42)	NFSSSYDYGENESDSSSTSPP	사람	차단제		N-말단 단편
차단제: TGF-βR 서열						
1022	m TGFb R II (1-161)	IPPHVPK SDVEMEAQKD ASIHLSCNRT IHPLKHFNSD VMASDNGGAV KLPQLCKFCD VRLSTCDNQK SCMSNCSITA ICEKPHEVCV AVWRKNDKNI TLETVCHDPK LTYHGFTLED AASPKCVMKE KKRAGETFFM CACNMEECND YIIFSEEYTT SSPD	마우스	TGFb 트랩		리간드 수용체의 야생형 ECD 도메인
1023	hu TGFb R II (1-136)	TIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL CKFCDVRFST CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCVAVWRK NDENITLETV CHDPKLPYHD FILEDAASPK CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS EEYNTSNPD	사람	TGFb 트랩		리간드 수용체의 야생형 ECD 도메인
약동학 조절제						
70	h IgG1 Fc	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG	사람	반감기 연장	C-말단 K 잔기 결실 됨	
71	사람 IgG1 K392D K409D Fc 도메인 폴리펩타이	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG	사람	반감기 연장		

[0404]

	드 서열				
72	사람 혈청 알부민	RGVFRRDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIA FAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTA FHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACL LPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKA EFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDE FKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEV SRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKC CTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQ TALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLV AASQAALGL	사람	반감기 연장	야생형
73	m IgG1 Fc	GCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSW FVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFP APIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEW QWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLH NHHTEKSLSHSPGK	마우스	반감기 연장	야생형

[0405]

74	뮤린 IgG1 T252M Fc 도메인 폴리펩타이드 서열	GCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLMITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSW FVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFP APIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEW QWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLH NHHTEKSLSHSPG	사람	PK 연장제	이중이량체 Fc 융합 야암 1 FcgR 결합 결핍
75	hIgG1 Fc 크놉 L234A/L235 A	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			
76	hIgG1 Fc 크놉 (L234A/L235 A, H435R, Y436F)	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG	사람	PK 연장제	이중이량체 Fc 융합 야암 1 FcgR 결합 결핍/단백질 A 결합 결핍
77	hIgG1 Fc 홀 L234A/L235 A	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	사람	PK 연장제	이중이량체 Fc 융합 야암 2 FcgR 결합 결핍
78	hIgG1 Fc 홀 (L234A/L235	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW			이중이량체 Fc

[0406]

	A, H435R, Y436F)	YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG				융합 아암 2 FcgR 결합 결핍/단백질 A 결합 결핍
79	사용되지 않음					
756	IgG1 Fc (K360E/K409W) 크놉	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG	사람	반감기 연장	크놉 돌연변이	
757	h IgG1 Fc (Q347R/D399V/F405T) 홀	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG	사람	반감기 연장	홀 돌연변이	
857	h IgG1 Fc (L234A/L235A/P329G)	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG	사람	PK 연장제	FcgR 및 C1q 결합 손상됨, 이펙터 부재	
858	사람 IgG1 Fc (D356K; D399K) 전하 변이체 2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG	사람	PK 연장제	이중이량체 Fc 융합 아암 2	
859	h IgG1 Fc	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV	사람	PK	이중이량체	

				연장제	
	(L234A/L235A/P329G/K360E/K409W) 크놉	VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			
860	h IgG1 Fc (L234A/L235A/P329G/Q347R/D399V/F405T) 홀	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	사람	PK 연장제	Fc 융합 아암 1 FcgR 및 C1q 결합 손상됨 이종이량체 Fc 융합 아암 2 FcgR 및 C1q 결합 손상됨
861	사람 IgG1 (L234A/L235A/P329G/K392D/K409D) Fc 전하 변이체 1	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	사람	PK 연장제	Fc 융합 아암 1 FcgR 및 C1q 결합 손상됨 이종이량체 Fc 융합 아암 2 FcgR 및 C1q 결합 손상됨
862	사람 IgG1 Fc (L234A/L235A/P329G/D356K/D399K) 전하 변이체 2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	사람	PK 연장제	Fc 융합 아암 1 FcgR 및 C1q 결합 손상됨 이종이량체 Fc 융합 아암 2 FcgR 및 C1q 결합 손상됨
871-899	사용되지 않음				

MMP 절단가능한 분절

[0407]

[0408]

80	MMP 절단 부위 폴리펩타이드 서열	GPLGVRG					
81	G112631 폴리펩타이드 서열	GPLGVRG					
82	G112632 폴리펩타이드 서열	GPLGLRG					
83	G112633 폴리펩타이드 서열	GPLGLAR					
84	G112634 폴리펩타이드 서열	GPAALVGA					
85	G112635 폴리펩타이드 서열	GPAALTGG					
86	G112636 폴리펩타이드 서열	GPLNLVGR					

[0409]

87	G112637 폴리펩타이드 서열	GPAGLVAD					
88	G112638 폴리펩타이드 서열	GPANLVAP					
89	G112639 폴리펩타이드 서열	VPLSLYSG					
90	G112640 폴리펩타이드 서열	SGESPAYYTA					
91	MMP 컨센서스 모티프	$PXXX_{Hy}$					
92	MMP-2 컨센서스 모티프	$(L/I)XXX_{Hy}$					
93	MMP-2 컨센서스 모티프	$X_{Hy}SXL$					

94	MMP-2 컨센서스 모티프	$HXXX_{hy}$				
95-119	사용되지 않음					
기타						
120	Gly-Ser 풍부 링커 폴리펩타이드 서열	SGGGGSGGGG				
121-178	사용되지 않음					
179-700	표 2 참조					
추가 프로테아제-절단 가능한 서열						
서열 번호	에 의해 절단 가능한	서열				
701	MMP7	KRALGLPG				
702	MMP7	$(DE)_8RPLALWRS(DR)_8$				
703	MMP9	PR(S/T)(L/I)(S/T)				
704	MMP9	LEATA				
705	MMP11	GGAANLVRGG				
706	MMP14	SGRIGFLRTA				
707	MMP	PLGLAG				
708	MMP	PLGLAX				
709	MMP	PLGC(me)AG				
710	MMP	ESPAYYTA				

[0410]

[0411]

711	MMP	RLQLKL						
712	MMP	RLQLKAC						
713	MMP, MMP9, MMP14	EP(Cit)G(HoF)YL						
714	우로키나제 플라스미노겐 활성화제 (uPA)	SGRSA						
715	우로키나제 플라스미노겐 활성화제 (uPA)	DAFK						
716	우로키나제 플라스미노겐 활성화제 (uPA)	GGGRR						
717	리소좀 효소	GFLG						
718	리소좀 효소	ALAL						
719	리소좀 효소	FK						
720	카텝신 B	NLL						
721	카텝신 D	PIC(Et)FF						
722	카텝신 K	GGPRGLPG						
723	전립선 특이적 항원	HSSKLQ						
724	전립선 특이적 항원	HSSKLQL						
725	전립선	HSSKLQEDA						

[0412]

	특이적 항원					
726	헤르페스 심플렉스 바이러스 프로테아제	LVLASSSFGY				
727	HIV 프로테아제	GVSQNYPIVG				
728	CMV 프로테아제	GVVQASCRLA				
729	트롬빈	F(P1p)RS				
730	트롬빈	DPRSFL				
731	트롬빈	PPRSFL				
732	카스파제-3	DEVD				
733	카스파제-3	DEVDP				
734	카스파제-3	KGSGDVEG				
735	인터류킨 1β 전환 효소	GWEHDG				
736	엔테로키나제	EDDDDKA				
737	FAP	KQEQNPGST				
738	칼리크레인 2	GKAFRR				
739	플라스민	DAFK				
740	플라스민	DVLK				
741	플라스민	DAFK				
742	TOP	ALLLALL				

[0413]

성장 인자-결합 및 성장 인자 수용체-결합 폴리펩타이드 서열						
서열 번호	기재 사항	서열	종	기능	주지 사항
760	m TGFb R II (1-161)	IPPHVPK SDVEMEAQKD ASIHLSCNRT IIIPLKHFNSD VMASDNGGAV KLPQLCKFCD VRLSTCDNQK SCMSNCSITA ICEKPHEVCV AVWRKNDKNI TLETVCHDPK LIYHGFTLED AASPKCVMKE KKRAGETFFM CACNMEECND YIIFSEEYTT SSPD	뮤린	TGFβ 트랩	리간드 수용체의 야생형 ECD 도메인
761	hu TGFb R II (1-136)	TIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL CKFCDVRFST CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCVAVWRK NDENITLETV CHDPKLPYHD FILEDAASPK CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS EEYNTSNPD	사람	TGFβ 트랩	리간드 수용체의 야생형 ECD 도메인
773	항-TGFβRII VH 서열	QLQVQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNSYFSWGWIRQPPGKGLEWIGSFYYG EKTYYNPSLKSRATISIDTSKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCPRGPTMIRGVIDSWG QGTLVTVSS	사람	TGFβRII 길항제	TGF 베타 수용체 II 에 대한 항체 단편
774	항-TGFβRII VL 서열	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK	사람	TGFβRII 길항제	TGF 베타 수용체 II 에 대한 항체 단편
775	항-TGFβRII scFv 서열	QLQVQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNSYFSWGWIRQPPGKGLEWIGSFYYG EKTYYNPSLKSRATISIDTSKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCPRGPTMIRGVIDSWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK	사람	TGFβRII 길항제	TGF 베타 수용체 II 에 대한 항체 단편

776	항-TGFβRII scFv 서열	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQLQV QESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNSYFSWGWIRQPPGKGLEWIGSFYYG EKTYYNPSLKSRATISIDTSKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCPRGPTMIRGVIDSWG QGTLVTVSS	사람	TGFβRII 길항제	TGF 베타 수용체 II 에 대한 항체 단편
777	항-TGFβRII VH 서열	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYSWGWIRQPPGKGL EWIGSFYYSGITYYSPSLKSRIIISEDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCASGFTMIRGALDYWGQGTLVTVSS	사람	TGFβRII 길항제	TGF 베타 수용체 II 에 대한 항체 단편
778	항-TGFβRII VL 서열	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSFLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQ GTKVEIK	사람	TGFβRII 길항제	TGF 베타 수용체 II 에 대한 항체 단편
779	항-TGFβRII scFv 서열	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYSWGWIRQPPGKGL EWIGSFYYSGITYYSPSLKSRIIISEDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCASGFTMIRGALDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV RSFLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQ GTKVEIK	사람	TGFβRII 길항제	TGF 베타 수용체 II 에 대한 항체 단편
780	항-TGFβRII scFv 서열	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSFLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQ GTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYSWGWIRQPPGKGL EWIGSFYYSGITYYSPSLKSRIIISEDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCASGFTMIRGALDYWGQGTLVTVSS	사람	TGFβRII 길항제	TGF 베타 수용체 II 에 대한 항체 단편

[0414]

전구-사이토킨 폴리펩타이드						
서열 번호	기재 사항	서열	종	기능	주지 사항
800	작제물 B 폴리펩타이드 서열:mIL2-2x(SG4)(서열 번호 1143) – MMPcs1 – 2x (G4S)(서열 번호 1142) – IL2R 알파 – mIgG1 Fc	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG GGGGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
801	작제물 GGG	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFSQSIISTSPQSGGGGSG GGGGVRLGPGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
802	작제물 AAA	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGGGSGGGGGPLGVRGGGGGSG			

[0415]

		GGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTG NSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASL PGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHG KTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTIDFQIQTE MAATMETSIFTTEYQGSGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			
803	작제물 Y	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFSQSIISTSPQVRIQRKK EKMKETGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCE CKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTT TDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKA LQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESE TSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKIEGRMDGCKPCICTVPEVSSVF IFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPRE EQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKA PQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
804	작제물 AA	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGFHRR IKAGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
805	작제물 BB	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGFHRR			

[0416]

		IKAGVRLGPGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
806	작제물 CC	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGHHPHGH HPHGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
807	작제물 DD	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGHHPHGH HPHGVRLGPGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
808	작제물 EE	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGWS			

[0417]

		HWGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRG FRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQ KPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRG PAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCP ITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVL TIILTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPK EQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVY SKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
809	작제물 FF	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGWS HWGVRLGPGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRG FRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQ KPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRG PAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCP ITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVL TIILTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPK EQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVY SKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
810	작제물 GG	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGKLWV LPKGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTIILTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
811	작제물 HH	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGKLWV			

[0418]

		LPKGVRLGPGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
812	작제물 II	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSLHERHL NNNGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
813	작제물 JJ	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSLHERHL NNNGVRLGPGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
814	작제물 KK	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQVRIQRKK			

[0419]

		EKMKETGVRLGPGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCE CKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTT TDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKA LQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESE TSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKP KDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNST FRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGS YFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
815	작제물 LL	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG GGGGPLGVRGFHRRRIKAGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
816	작제물 MM	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG GGGGVRLGPGFHRRRIKAGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
817	작제물 NN	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG			

[0420]

[0421]

		GGGGPLGVRGGHHPHGHHPHELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTIITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
818	작제물 OO	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG GGGGVRLGPGGHHPHGHHPHELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTIITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
819	작제물 PP	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG GGGGPLGVRGGGWSHWGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRG FRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQ KPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRG PAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCP ITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVL TIITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPK EQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVY SKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
820	작제물 QQ	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG			

[0422]

		GGGGVRLGPGGGWSHWGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRG FRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQ KPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRG PAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCP ITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVL TITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPK EQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVY SKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
821	작제물 RR	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG GGGGPLGVRGKLWVLPKGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
822	작제물 SS	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG GGGGVRLGPGKLWVLPKGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
823	작제물 TT	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG			

		GGGGPLGVRGLHERHLNNNGELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTTLNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTIITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
824	작제물 UU	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG GGGGVRLGPGLHERHLNNNGELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTTLNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTIITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
825	작제물 VV	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGGH HPHGPLGVRGGGGSGGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTTLNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTIITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
826	작제물 WW	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGHHPHSG			

[0423]

		GGGGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
827	작제물 XX	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG GGGGPLGVRGGHHPHGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
828	작제물 YY	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG GGGGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGKGHHPHGHHPH			
829	작제물 ZZ	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG			

[0424]

[0425]

		GGGGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGKGHHPH
830	작제물 UUU	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG GGGGPLGVRGVRIQRKKEKMKETGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILN CECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQ TTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGY KALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPE SETSCPIITTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPP KPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFN STFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVY TIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTD GSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK
831	작제물 HHH	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG GGGGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGKGGSGVRIQRKK EKMKET
832	작제물 III	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI

		RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQVRIQRKK EKMKETGPLGVRGGGSKLWVLPKGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILN CECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQ TTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGY KALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPE SETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPP KPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFN STFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVY TIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTD GSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK				
833	작제물 JJJ	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQKLWVLPK GGSGPLGVRGVRIQRKKEKMKETGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILN CECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQ TTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGY KALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPE SETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPP KPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFN STFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVY TIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTD GSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK				
834	작제물 KKK	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQTLTYTWS GGGSGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECK RGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTD MQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQ RGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETS CPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKD VLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFR SVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPP PKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYF VYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK				
835	작제물 LLL	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI				

[0426]

[0427]

		RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQVRIQRKK EKMKETGGSGPLGVRGVRIQRKKEKMKETGSELCLYDPPEVPNATFKALSYK NGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLE HQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHY ECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGS RNSSPESETSCPIITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSS VFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQP REEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRP KAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQ PIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
836	작제물 MMM	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQLHERHLN NNGGSGPLGVRGVRIQRKKEKMKETGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTI LNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKE QQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIP GYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSS PESETSCPIITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIF PPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQ FNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQ VYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMD TDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
837	작제물 CCC	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGHHPHGHHPHGVRLGPGGGGGSG GGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTG NSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASL PGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHG KTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTE MAATMETSIFTTEYQGSGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			
838	작제물 DDD	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM			

[0428]

		CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGHHPHGHHPHGPLGVRGGGGGSG GGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTG NSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASL PGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHG KTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTE MAATMETSIFTTEYQGSGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
839	작제물 EEE	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMKETGPLGVRGGGG GSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYML CTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQ ASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKM THGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQI QTEMAATMETSIFTTEYQGSGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
840	작제물 FFF	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMKETGPLGVRGGGG GSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYML CTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQ ASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKM THGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQI QTEMAATMETSIFTTEYQGSGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
841	작제물 NNN	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM

[0429]

		CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGKLWVLPKGPLGVRGGGGGSG GGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTG NSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASL PGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHG KTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTE MAATMETSIFTTEYQGSGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			
842	작제물 OOO	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMKETGPLGVRGGGS KLWVLPKGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLY MLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPV DQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVC KMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDF QIQTEMAATMETSIFTTEYQGSGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			
843	작제물 PPP	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQVRIQRKK EKMKETGGSGPLGVRGLHERHLNNNGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTI LNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKE QQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIP GYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSS PESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIF PPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQ FNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQ VYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMD TDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
844	작제물 QQQ	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI			

		RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSLRELHL DNNGGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECK RGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTD MQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQ RGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETS CPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKD VLTIITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFR SVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPP PKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYF VYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
845	작제물 RRR	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSG GGGGPLGVRGLRELHLDNNGELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKR GFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDM QKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQR GPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSC PITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDV LTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFV YSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
846	작제물 SSS	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQLRELHLD NNGGSGPLGVRGVRJTQRKKEKMKETGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTI LNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKE QQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIP GYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSS PESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIF PPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQ FNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQ VYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMD TDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK			
847	작제물 TTT	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPR MLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI			

[0430]

[0431]

		RVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQVRIQRKK EKMKETGGSGPLGVRGLRELHLDNNGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTI LNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKE QQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKIHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIP GYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSS PESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIF PPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQ FNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQ VYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMD TDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK				
848	작제물 FFFF	ITCPPPMSVE HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTPS LKCIRDPALV HQRPAPP SGGSGGGGSGGGGSGGGGSLQ NWVNVISDLKKIE DLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEN LIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS HHHHHH				
849	사용되지 않음					
1024	작제물 VVV 부재 TME 대조군	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVIS DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTSSGGGGPLGVRGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAVNGTSQFTCFYNSRANI SCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRC NISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTP DTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTHHHHHHG				
1025	작제물 WWW	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVIS DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTSSGGGGPLGVRGGSVRIQRKKEKMKETGGGGSGGGGSGGGSAVNGTSQF TCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWAC NLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISL QVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQ EWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTHH				

		HHHHG			
1026	작제물 XXX	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGGSLQNWVNVIS DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTSSGGGGPLGVRGGGSKLWVLPKGGGGSGGGGSAVNGTSQFTCFYNSRANI SCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRC NISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTP DTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTHHHHHHG			
1027	작제물 YYY	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGGSLQNWVNVIS DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTSSGGGGPLGVRGVRIQRKKEKMKETGGGGSGGGGSAVNGTSQFTCFYNSR ANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAP DSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVET HRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLET LTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGGGGSGEPK SSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG			
1028	작제물 ZZZ	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGGSLQNWVNVIS DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTSSGGGGPLGVRGGGSKLWVLPKGGGGSGGGGSAVNGTSQFTCFYNSRANI SCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRC NISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTP DTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGGGGSGEPKSSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI			

[0432]

[0433]

		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG				
1029	작제물 AAAA	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGGSLQNWVNVIS DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTSSGGGGPLGVRGGLRELHLDNNGGGGSGGGGSAVNGTSQFTCFYNSRANI SCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRC NISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTP DTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGGGGSGEPKSSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG				
1030	작제물 BBBB	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGGSLQNWVNVIS DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTSSGGGGPLGVRGVRIQRKKEKMKETGGSKLWVLPKAVNGTSQFTCFYNSR ANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAP DSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVET HRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLET LTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGGGGSGEPK SSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG				
1031	작제물 CCCC	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGGSLQNWVNVIS DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTSSGGGGPLGVRGGSKLWVLPKGGSKLWVLPKGGSAVNGTSQFTCFYNSRA NISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPD				

		SQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETH RCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETL TPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGGGGSGEPKS SDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG			
1032	작제물 GGGG	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGVRIQRKKEKMKETGPLGVRGTPVVRKGRC SCISTNQGTIHLQSLKDLKQFAPSPSCEKIEIIATLKNGVQTCLNPDSADVK ELIKKWEKQVSQKKKQKNGKKHQKKKVLKVRKSQRSRQKKTT			
1033	작제물 HHHH	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKLWVLPKGGGPLGVRGTPVVRKGRCSCIS TNQGTIHLQSLKDLKQFAPSPSCEKIEIIATLKNGVQTCLNPDSADVKELIK KWEKQVSQKKKQKNGKKHQKKKVLKVRKSQRSRQKKTT			
1034	작제물 IIII	HHHHHHGGSGDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQ EPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRH PYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRL KCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADL PSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYE TTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNA LLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLN QLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFH ADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGKLWVLPKGSGPLGVRGTPVVRKGRCSC ISTNQGTIHLQSLKDLKQFAPSPSCEKIEIIATLKNGVQTCLNPDSADVKEL IKKWEKQVSQKKKQKNGKKHQKKKVLKVRKSQRSRQKKTT			

[0434]

1035	작제물 JJJJ	HHHHHHGGSGDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQ EPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRH PYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRL KCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADL PSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYE TTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNA LLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLN QLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFH ADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKAD DKETCFAEEGKKLVAASQAALGLVRIQRKKEKMKETGPLGVRGTPVVRKGRC SCISTNQGTIHLQSLKDLKQFAPSPSCEKIEIIATLKNGVQTCLNPDSADVK ELIKKWEKQVSQKKKQKNGKKHQKKKVLKVRKSQRSRQKKTT			
1036	작제물 KKKK 아암 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKV EIKGGGGSGGGGSGGGASEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG			scFv 트라스투주 맙 (VL- VH)-hu IgG1 Fc 크놉
1037	작제물 KKKK 아암 2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGKLWVLPKGPLGVRGGGGGSG GGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTG NSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASL PGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHG KTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTE MAATMETSIFTTEYQGSGGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			Hu 링커 폴리펩타이 드- IL2(TME)- hu IgG1 Fc 출

[0435]

1038	작제물 LLLL 아암 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKV EIKGGGGSGGGGSGGGASEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG			scFv 트라스투주맙 (VL-VH)-hu IgG1 Fc 크놉
1039	작제물 LLLL 아암 2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMKETGPLGVRGGGG GSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYML CTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQ ASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKM THGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQI QTEMAATMETSIFTTEYQGSGGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPR VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLV SDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			Hu 링커 폴리펩타이드- IL2(TME)-hu IgG1 Fc 홀
1040	작제물 MMMM 아암 1	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYAS ESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKL ELKRGGGGSGGGGSGGGASQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYG VHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSL QSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSEPKSSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG			scFv 세툭시맙 (VL-VH)-hu IgG1 Fc 크놉
1041	작제물 MMMM 아암 2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGKLWVLPKGPLGVRGGGGSGG GGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTG			Hu 링커 폴리펩타이드-

[0436]

		NSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASL PGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHG KTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTE MAATMETSIFTTEYQGSGGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			IL2(TME)-hu IgG1 Fc 홀
1042	작제물 NNNN	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMKETGPLGVRGGGG GSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYML CTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQ ASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKM THGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQI QTEMAATMETSIFTTEYQGSGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGKLWVLP K			HuIL2(C125S)-VRIQRKKEKMKETGPLGVRGGGG(서열번호 1139)-MMPcs1 (G4S)(서열번호 1142)x2-hu IL2Ra(1-219; M25I)-GSGGGG(서열번호 1138)-hu IgG1Fc-GGSGKLWVLPK(서열번호 1164)
1043	작제물 SSSS	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMKETGPLGVRGGGG GSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYML CTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQ ASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKM THGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQI			Hu IL2(C125S)-VRIQRKKEKMKETGPLGVRGGGG(서열번호 1139)-

[0437]

[0438]

		QTEMAATMETSIFTTEYQGSGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGLRELHL DNN			MMPcs1_(G4S)(서열번호 1142)x2-huIL2Ra(1-219; M25I)-GSGGGG(서열번호 1138)- huIgG1Fc - GGSGLRELHLDNN(서열번호 1165)
1044	작제물 OOOO	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGGSGGGGGPLGVRGLRELHL DNNGELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTG NSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASL PGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHG KTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTE MAATMETSIFTTEYQGSGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			Hu IL2(C125S)-2x(SG4)(서열번호 1143)-MMPcs1-LRELHLDNN(서열번호 188)-huIL2Ra(1-219; M25I)-GSGGGGG(서열번호 1138)- huIgG1Fc
1045	작제물 IIIII	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM			huIL2(C125S)-

[0439]

		CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGKLWVLPKGPLGVRGGGGGSG GGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTG NSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASL PGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHG KTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTE MAATMETSIFTTEYQGSGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGVRIQRKKEK MKET			SGGKLWV LPK(서열번 호 1154)- MMPcs1- 2x(G4S) (서열번호 1142)-hu IL2Ra(1- 219; M25I)- GSGGGG(서열번호 1138)- huIgG1- VRIQRKKE KMKET(서 열번호 1139)
1046	작제물 JJJJJ	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGKLWVLPKGPLGVRGGGGGSG GGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTG NSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASL PGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHG KTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTE MAATMETSIFTTEYQGSGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGLRELHLDNN			huIL2(C125 S)- SGGKLWV LPK (서열번호 1154)- MMPcs1- 2x(G4S)(서 열번호 1142)-hu IL2Ra(1- 219; M25I)- GSGGGGG

1047	작제물 KKKKKK	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGSGGGGGPLGVRGGGGSAPTSSSTKK TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT			Fc 크놉 – MMPcs1-huIL2
1048	작제물 LLLLL	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMKETGPLGVRGGGG GSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSG SLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPM QPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAE SVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTT TDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGSGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG			h IL2 (C125S)-VRIQRKKE KMKET (서열번호 1139)-MMPcs1-3x(G4S)(서열번호 1142)-hIL2Ra(M25 D)-GSGGGG (서열번호 1138)- hu IgG1 Fc 크놉
1049	작제물 MMMMM	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM			h IL2 (C125S)-(서열번호 1138)-hulgG1-LRELHLDN N (서열번호 188)

[0440]

		CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGKLWVLPKGPLGVRGGGGGSG GGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLY MLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPV DQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVC KMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDF QIQTEMAATMETSIFTTEYQGSGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG			SGGKLWV LPK (서열번호 1154)- MMPcs1- 3x(G4S)(서 열번호 1142)- hIL2Ra(M25 J)-GSGGGG (서열번호 1138)-hu IgG1 Fc 크놉
1050	작제물 NNNNN	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMKETGPLGVRGGGG GSGGGGSGGGGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPD RRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRV MAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEAR TLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSP WSQPLAFRTKPAALGKDGSGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG			huil2- VRIQRKKE KMKET (서열번호 1139)- mmpcs1- il2Rb-Fc 크놉
1051	작제물 OOOOO	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGKLWVLPKGPLGVRGGGGGSG GGGSGGGGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRR WNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAI QDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLS PGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQ PLAFRTKPAALGKDGSGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK			huil2- KLWVLPK (서열번호 200)- mmpcs1- il2Rb-Fc

[0441]

		DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG			
1052	작제물 PPPPP	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			공(empty) Fc 홀
1053	작제물 QQQQQ	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENL RLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAP LLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPA ALGKDGGGGSGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGS FTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			huIL2Rb ECD-3x(G4S)(서열번호 1142)-Fc 홀
1054	작제물 TTTTT	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGD RMFYTDAVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNG NGNYWGQGTQVTVSS			Fc 홀 - B2G1
1055	작제물 RRRRR	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIIWRGD RTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFD YWGQGTQVSVSS			Fc 홀 - B2d2b
1056	작제물 SSSSS	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY			Fc 홀 - B2C10

[0442]

		KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWSSTKY GDFVNGRFTISRDNVKNTVSLQMNSLKPEDTAVYYCAAAIRRGQDIPTISSE YNYWGQGTQVTVSS			Fc 홀- B2C10- 5x(G4S)(서 열번호 1142)- B2D2b
1057	작제물 UUUUU	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWSSTKY GDFVNGRFTISRDNVKNTVSLQMNSLKPEDTAVYYCAAAIRRGQDIPTISSE YNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQ AGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIIWRGDRTRYADSVK GRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFDYWGQGTQVS VSS			
1058	작제물 VVVVV	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGD RMFYTDAVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNG NGNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIIWRGDRTRYADSV KGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFDYWGQGTQV SVSS			Fc 홀- B2G1- 5x(G4S)(서 열번호 1142)- B2D2b
1059	작제물 WWWWW	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIIWRGD RTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFD YWGQGTQVSVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGLVQAG			Fc 홀- B2D2b- 5x(G4S)(서 열번호 1142)-B2G1

[0443]

		GSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGDRMFYTDAVKGR FTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNGNGNYWGQGTQV TVSS			
1060	작제물 XXXXX	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIIWRGD RTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFD YWGQGTQVSVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWSSTKYGDFVNGRFTIS RDNVKNTVSLQMNSLKPEDTAVYYCAAIRRGQDIPTISSEYNYWGQGTQVT VSS			Fc 힌지- B2D2b- 5x(G4S)(서 열번호 1142)- B2C10
1061	작제물 YYYYY	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWS STKYGDFVNGRFTISRDNVKNTVSLQMNSLKPEDTAVYYCAAAIRRGQDIPT ISSEYNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEPKSSDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG			B2C10- 5x(G4S)(서 열번호 1142)-Fc 힌지
1062	작제물 ZZZZZ	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASIS WGGDRMFYTDAVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATA LYNGNGNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEPKSSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPG			B2G1- 5x(G4S)(서 열번호 1142)-Fc 힌지
1063	작제물 AAAAAA	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIIWRGD			B2D2b- 5x(G4S)(서 열번호 1142)-Fc 힌지

[0444]

[0445]

		RTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFD YWGQGTQVSVSS				
1064	작제물 BBBBBB	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGGPLGVRGGGGSAPTSSSTKK TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT				Fc 크놉 – MMPcs1-huIL2 (C125S)
1065	작제물 CCCCCC	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGGGSGGGGGPLGVRGLRELHL DNNGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYM LCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVD QASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCK MTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQ IQTEMAATMETSIFTTEYQGSGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG				h IL2 (C125S)– 2x(SG4)(서열번호 1143)-MMPcs1-LRELHLDN N (서열번호 188)-1x(G4S)(서열번호 1142)-hIL2Ra(M25 J)-GSGGGG (서열번호 1138)- hu IgG1 Fc 크놉
1066	작제물 DDDDDD	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMKETGPLGVRGGGG GSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSG SLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPM				h IL2 (C125S)– VRIQRKKE KMKET-

[0446]

		QPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAE SVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTT TDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGSGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			MMPcs1- 3x(G4S)(서 열번호 1142)- hIL2Ra(M25 J)-GSGGGG (서열번호 1138)-hu IgG1 Fc
1067	작제물 BEEEEE	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGKLWVLPKGPLGVRGGGGSG GGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLY MLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPV DQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVC KMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDF QIQTEMAATMETSIFTTEYQGSGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			h IL2 (C125S)- SGGKLWV LPK (서열번호 1154)- MMPcs1- 3x(G4S)(서 열번호 1142)- hIL2Ra(M25 J)-GSGGGG (서열번호 1138)-hu IgG1 Fc
1068	작제물 FFFFFF	APTSSSTKKTQLQLEHLLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGGSGGGGGPLGVRGLRELHL DNNGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYM LCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVD QASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCK MTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQ IQTEMAATMETSIFTTEYQGSGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF			h IL2 (C125S)- 2x(SG4)(서 열번호 1143)- MMPcs1-

		PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			LRELHLDN N (서열번호 188)- 1x(G4S)(서 열번호 1142)- hIL2Ra(M25 I)-GSGGGGG (서열번호 1138)- hu IgG1 Fc
1069	작제물 GGGGGG	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSELCD DDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWD NQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPP PWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQ LICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETS IFTTEYQ			Fc 홀- 5x(G4S)(서 열번호 1142)- IL2Ra (1-219; M25I)
1070	작제물 HHHHHH	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHAT FKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSAT RNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERI YHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETS QFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ			Fc 홀- 3x(G4S)(서 열번호 1142)- IL2Ra (1-219; M25I)
1071	작제물 IIIIII	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF			Fc 홀- B2C10- 5x(G4S)(서

[0447]

		SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWSSTKY GDFVNGRFTISRDNVKNTVSLQMNSLKPEDTAVYYCAAAIRRGQDIPTISSE YNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHA TFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSA TRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATER IYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMET SQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ	열번호 1142)-IL2Ra (1-219; M25I)
1072	작제물 JJJJJJ	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGD RMFYTDAVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNG NGNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPH ATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSS ATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATE RIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEME TSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ	Fc 홀- B2G1- 5x(G4S)(서 열번호 1142)-IL2Ra (1-219; M25I)
1073	작제물 KKKKKK	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIIWRGD RTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFD YWGQGTQVSVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATF KAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATR NTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIY HFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQ FPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ	Fc 홀- B2D2b- 5x(G4S)(서 열번호 1142)-IL2Ra (1-219; M25I)
1074	작제물 LLLLLL	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF	Fc 홀- B2C10- 5x(G4S)(서

[0448]

		SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWSSTKY GDFVNGRFTISRDNVKNTVSLQMNSLKPEDTAVYYCAAAIRRGQDIPTISSE YNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGESLRLSCLASRTLSTFNVMAWYRQAPEKERELVAHVTNGTTLVADSVKGR FTISRDYTKNTVDLQMSKLKPEDTAVYYCRFWRGRYEYWGQGTQVTVSS			열번호 1142)-B1C3
1075	작제물 MMMMMM	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGD RMFYTDAVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNG NGNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGESLRLSCLASRTLSTFNVMAWYRQAPEKERELVAHVTNGTTLVADSVKG RFTISRDYTKNTVDLQMSKLKPEDTAVYYCRFWRGRYEYWGQGTQVTVSS			Fc 홀- B2G1- 5x(G4S)(서 열번호 1142)-B1C3
1076	작제물 NNNNNN	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIIWRGD RTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFD YWGQGTQVSVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGLVQAG GSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGDRMFYTDAVKGR FTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNGNGNYWGQGTQV TVSS			Fc 홀- B2D2b- 5x(G4S)(서 열번호 1142)-B1C3
1077	작제물 OOOOOO	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAAT METSIFTTEYQGGGSGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			huIL2Ra(M2 5I; 1-219) - 3x(G4S)(서 열번호 1142)-Fc 홀

[0449]

1078	작제물 PPPPPP	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRW TQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAAT METSIFTTEYQGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG			huIL2Ra(M25I; 1-219) - 5x(G4S)(서열번호 1142)-Fc 홀
1079	작제물 QQQQQQ	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGGGSGGGGGPLGVRGGGGGSG GGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG			huIL2(C125S)-3x(G4S)(서열번호 1142)-Fc 크놉
1080	작제물 RRRRRR	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSVRIQRKEKMKETGGGGGPLGVRGG GGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT			Fc 크놉 - VRIQRKKEKMKET (서열번호 1139)-MMPcs1-huIL2 (C125S)
1081	작제물 SSSSSS	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSKLWVLPKGGGGGPLGVRGGGGSAP TSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELK HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCE YADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT			Fc 크놉-SGGKLWV LPK (서열번호 1154) - MMPcs1-huIL2

[0450]

[0451]

1082	작제물 TTTTTT	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSLRELHLDNNGGGGGPLGVRGGGGGS APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT			Fc 크놉 - LRELHLDN N (서열번호 188) – MMPcs1- huIL2 (C125S)
1083	작제물 UUUUUUU	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGGGPLGVRGGGSLREL HLDNNGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTEN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG			huIL2 (C125S)- 2x(G4S)(서 열번호 1142)- MMPcs1- LRELHLDN N (서열번호 188)- 1x(G4S)(서 열번호 1142)- Fc 크놉
1084	작제물 VVVVVVV	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGD RMFYTDAVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNG NGNYWGQGTQVTVSSGSGGVRIQRKKEKMKET			Fc 홀- B2G1-GSGG (서열번호 1166)- VRIQRKKE KMKET (서열번호 1139)
1085	작제물	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS			Fc 홀-

[0452]

	WWWWWW	HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGD RMFYTDAVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNG NGNYWGQGTQVTVSSGSGGLRELHLDNN			B2G1-GSGG (서열번호 1166)-LRELHLDN N (서열번호 188)
1086	작제물 XXXXXXX	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGD RMFYTDAVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNG NGNYWGQGTQVTVSSGSGGKLWVLPK			Fc 홀-B2G1-GSGG (서열번호 1166)-KLWVLPK (서열번호 200)
1087	작제물 YYYYYY	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWSSTKY GDFVNGRFTISRDNVKNTVSLQMNSLKPEDTAVYYCAAAIRRGQDIPTISSE YNYWGQGTQVTVSSGSGGVRIQRKKEKMKET			Fc 홀-B2C10-GSGG (서열번호 1166)-VRIQRKKE KMKET (서열번호 1139)
1088	작제물 ZZZZZZ	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWSSTKY GDFVNGRFTISRDNVKNTVSLQMNSLKPEDTAVYYCAAAIRRGQDIPTISSE YNYWGQGTQVTVSSGSGGLRELHLDNN			Fc 홀-B2C10-GSGG (서열번호 1166)-LRELHLDN N (서열번호 188)

1089	작제물 AAAAAAA	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWSSTKY GDFVNGRFTISRDNVKNTVSLQMNSLKPEDTAVYYCAAAIRRGQDIPTISSE YNYWGQGTQVTVSSGSGGKLWVLPK			Fc 힌지- B2C10- GSGG (서열번호 1166)- KLWVLPK (서열번호 200)
1090	작제물 BBBBBBB	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIIWRGD RTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFD YWGQGTQVSVSSGSGGVRIQRKKEKMKET			Fc 힌지- B2D2b- GSGG (서열번호 1166)- VRIQRKKE KMKET (서열번호 1139)
1091	작제물 CCCCCCC	SEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIIWRG DRTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSF DYWGQGTQVSVSSGSGGLRELHLDNN			Fc 힌지- B2D2b- GSGG (서열번호 1166)- LRELHLDN N (서열번호 188)
1092	작제물 DDDDDDD	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIIWRGD			Fc 힌지- B2D2b- GSGG (서열번호 1166)-

[0453]

		RTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFD YWGQGTQVSVSSGSGGKLWVLPK			KLWVLPK (서열번호 200)
1093	작제물 EEEEEEE	MGWSCIILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSF TLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWF RQAPGKEREFVASIIWRGDRTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPE DTAVYYCAARSGSHFPSFDYWGQGTQVSVSSGGGGSGGGGSGPLGVRGGGS GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQAPG REFVAGILWSSTKYGDFVNGRFTISRDNVKNTVSLQMNSLKPEDTAVYYC AIRRGQDIPTISSEYNYWGQGTQVTVSS			Fc 홀 - B2D2b-2x(G4S)(서열번호 1142)-MMPcs1-3x(G4S)(서열번호 1142)-B2C10
1094	작제물 FFFFFFF	MGWSCIILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSF TLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQA PGKEREFVASIIWRGDRTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTA VYYCAARSGSHFPSFDYWGQGTQVSVSS			Fc 홀 - B2C10-2x(G4S)(서열번호 1142)-MMPcs1-3x(G4S)(서열번호 1142)-B2D2b
1095	작제물 GGGGGGG	MGWSCIILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSF TLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYFAGWF RQPPGEEREFVASISWGGDRMFYTDAVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPE DTAVYYCSADRFATALYNGNGNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGPLGVRGG			Fc 홀 - B2G1-2x(G4S)(서열번호 1142)-MMPcs1-3x(G4S)(서열번호

[0454]

		GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWFRQ APGKEREFVASIIWRGDRTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDT AVYYCAARSGSHFPSFDYWGQGTQVSVSS			열번호 1142)-B2D2b
1096	작제물 HHHHHHHH	MGWSCIILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSF TLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWF RQAPGKEREFVASIIWRGDRTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPE DTAVYYCAARSGSHFPSFDYWGQGTQVSVSSGGGGSGGGGSGPLGVRGGGGS GGGGSGGGGSQVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPG EEREFVASISWGGDRMFYTDAVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAVY YCSADRFATALYNGNGNYWGQGTQVTVSS			Fc 홀 - B2D2b-2x(G4S)(서열번호 1142)-MMPcs1-3x(G4S)(서열번호 1142)-B2G1
1097	작제물 IIIIII	MGWSCIILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGS GGGGGPLGVRGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISN INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGSGGVRI QRKKEKMKET			Fc 크놉 – MMPcs1-huIL2 (C125S)-VRIQRKKE KMKET (서열번호 1139)
1098	작제물 JJJJJJ	MGWSCIILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGS GGGGGPLGVRGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISN INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGSGGKLW VLPK			Fc 크놉 – MMPcs1-huIL2 (C125S)-KLWVLPK (서열번호 200)
1099	작제물 KKKKKKKK	MGWSCIILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP			Fc 크놉 – MMPcs1-huIL2

[0455]

[0456]

		PSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGGSGGGGS GGGGGPLGVRGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISN INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGSGGLRE LHLDNN			(C125S) - LRELHLDN N (서열번호 188)
1100	작제물 LLLLLLL	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGPLGVRGGGGGSAPT SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGSGGGGWSHW			Fc 크놉 – MMPcs1-huIL2 (C125S) – GWSHW (서열번호 1167)
1101	작제물 MMMMMM M	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGPLGVRGGGGGSAPT SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT			Fc 크놉 – MMPcs1-huIL2 (C125S)
1102	작제물 NNNNNNN	MGWSCIILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGS GPLGVRGGGGGSGGGGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISN INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT			Fc 크놉 – MMPcs1-huIL2 (C125S)
1103	작제물 OOOOOOO	MGWSCIILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGS GPLGVRGGGGGSGGGGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL			Fc 크놉 – MMPcs1-huIL2 (C125S)-KLWVLPK

		TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISN INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGSGGKLW VLPK			(서열번호 200)
1104	작제물 PPPPPPP	MGWSCIILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGS GPLGVRGGGGGSGGGGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISN INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGSGGLRE LHLDNN			Fc 크놉 – MMPcs1-huIL2 (C125S) - LRELHLDN N (서열번호 188)
1105	작제물 QQQQQQQ	MGWSCIILFLVATATGVHSVRIQRKKEKMKETGGGGSEPKSSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQ KSLSLSPGGGGSGGGGGPLGVRGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSI ISTLT			VRIQRKKE KMKET (서열번호 1139)-Fc 크놉 – MMPcs1-huIL2 (C125S)
1106	작제물 RRRRRRR	MGWSCIILFLVATATGVHSLRELHLDNNGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLS LSPGGGGSGGGGGPLGVRGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGI NNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTL T			LRELHLDN N (서열번호 188) -Fc 크놉 – MMPcs1-huIL2 (C125S)
1107	작제물 SSSSSSS	MGWSCIILFLVATATGVHSKLWVLPKGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLS PGGGGSGGGGGPLGVRGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN			KLWVLPK (서열번호 200)-Fc 크놉 – MMPcs1-

[0457]

[0458]

		YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT			huIL2 (C125S)
1108	작제물 TTTTTTT	MGWSCIILFLVATATGVHSGGWSHWGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSP GGGGSGGGGGGPLGVRGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT			피브로넥틴 -Fc 크놉 - MMPcs1- huIL2 (C125S)
1109	작제물 UUUUUUUU	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGGVRLGPGGGGGSAPTSSSTKK TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT			Fc 크놉 - MMPscr- huIL2 (C125S)
1110	작제물 VVVVVVV	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGVRLGPGGGGGSAPT SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGSGGVRIQRKKEKMKET			Fc 크놉 - MMPscr- huIL2 (C125S)- VRIQRKKE KMKET (서열번호 1139)
1111	작제물 WWWWWW W	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGVRLGPGGGGGSAPT SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGSGGKLWVLPK			Fc 크놉 - MMPscr- huIL2 (C125S)- KLWVLPK (서열번호 200)

[0459]

1112	작제물 XXXXXXXX	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGVRLGPGGGGGSAPT SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGSGGLRELHLDNN			Fc 코돕 - MMPscr- huIL2 (C125S) - LRELHLDN N (서열번호 188)
1113	작제물 YYYYYYYY	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGVRLGPGGGGGSAPT SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGSGGGGWSHW			Fc 코돕 - MMPscr- huIL2 (C125S) - GWSHW (서열번호 1167)
1114	작제물 ZZZZZZZ	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGD RMFYTDAVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNG NGNYWGQGTQVTVSS			Fc 홀 - B2G1
1115	작제물 AAAAAAAA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGD RMFYTDAVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNG NGNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVE SGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIIWRGDRT RYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFDYW GQGTQVSVSS			Fc 홀 - B2G1- 2x(G4S)(서 열번호 1142)- MMPcs1- 3x(G4S)(서 열번호 1142)- B2D2b

[0460]

1116	작제물 BBBBBBBB	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGGPLGVRGGGGGSAPTSSSTKK TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT			Fc 크놉 – MMPcs1-huIL2 (C125S)
1117	작제물 CCCCCCCC	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGGPLGVRGGGGGSAPT SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGSGGLRELHLDNN			Fc 크놉 – MMPcs1-huIL2 (C125S)-LRELHLDN N (서열번호 188)
1118	작제물 DDDDDDDD	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGGPLGVRGGGGGSAPT SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGSGGGWSHW			Fc 크놉 – MMPcs1-huIL2 (C125S)-GWSHW (서열번호 1167)
1119	작제물 EEEEEEEE	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGPLGVRGGGGGSAPT SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITTFSQSIISTLTGSGGVRIQRKKEKMKET			Fc 크놉 – MMPcs1-huIL2 (C125S)-VRIQRKKE KMKET (서열번호 1139)
1120	작제물 TTTT	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVIS			hu IL15Ra (1-77) –

[0461]

		DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTSSGGGGPLGVRGGGGGSGGGGSGGGGSAVNGTSQFTCFYNSRANI SCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRC NISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTP DTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGGGGSGEPKSSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG		링커 – hu IL15 – (SG3)(서열 번호 1158)-GPLGVRG (서열번호 80)-4x(G4S)(서열번호 1142)-IL2Rb (1-214)-(G4SG) (서열번호 1162)-Hu IgG1 Fc
1121	작제물 QQQQ	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVIS DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTSSGGGGPLGVRGGGGSGGGWSHWGGGGSGGGGSAVNGTSQFTCFYNSRANI SCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRC NISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTP DTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGGGGSGEPKSSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG		hu IL15Ra (1-77) – 링커 – hu IL15 –(SG3) (서열번호 1158)-GPLGVRG (서열번호 80)-(G3S)-GGWSHW (서열번호 653) -2x(G4S)(서열번호 1142)-IL2Rb

1122	작제물 UUUU	MGWSCIILFLVATATGVHSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGF KRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGG SGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAM KCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELE EKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGGGVRLGPGGGGSGGWSHWGGGGSGGGG SAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELL PVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFEN LRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEA PLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKP AALGKDTGGGGSGEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			(1-214)-(G4SG)(서열번호 1162)-Hu IgG1 Fc
1123	작제물 RRRR	MGWSCIILFLVATATGVHSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGF KRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGG SGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAM KCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELE EKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGGGPLGVRGGGSLRELHLDNNGGGSGG GGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCE LLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWE			hu IL15Ra (1-77) – 링커 – hu IL15 –(SG3) (서열번호 1158)-MMPscr-(G3S)-GGWSHW (서열번호 653)-2x(G4S)(서열번호 1142)-IL2Rb (1-214)-(G4SG) (서열번호 1162)-Hu IgG1 Fc hu IL15Ra (1-77) – 링커 – hu IL15 –(SG3) (서열번호 1158)-

[0462]

		EAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRT KPAALGKDTGGGGSGEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			GPLGVRG (서열번호 80)-(G3S)- LRELHLDN N (서열번호 188)- 2x(G4S)(서 열번호 1142)-IL2Rb (1-214)- (G4SG) (서열번호 1162)-Hu IgG1 Fc
1124	작제물 VVVV	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGGSGGGGSLQNWVNVIS DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTSSGGGGVRLGPGGGSLRELHLDNNGGGGSGGGGSAVNGTSQFTCFYNSRA NISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPD SQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETH RCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETL TPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGGGGSGEPKS SDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG			hu IL15Ra (1-77) – 링커 – hu IL15 –(SG3) (서열번호 1158)- MMPscr- (G3S)- LRELHLDN N (서열번호 188) - 2x(G4S)(서 열번호 1142)-IL2Rb (1-214)-

[0463]

1125	작제물 WWWW	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAVNG TSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQA SWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMA PISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTL KQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGK D			(G4SG) (서열번호 1162)-Hu IgG1 Fc
1126	작제물 XXXX	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSAVNGTSQFTCFYNS RANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGA PDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVE THRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLE TLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD			Fc 힌지- 3x(G4S)(서열번호 1142)-IL2Rb (1-213)
1127	작제물 YYYY	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGSGGGGPLGVRGGGGSITCPPPMSV EHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSL KCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLI QSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS			Fc 크놉 – MMPcs1-hu IL15Ra (1-77) – 링커 – hu IL15
1128	작제물 ZZZZ	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVIS DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI			hu IL15Ra (1-77) – 링커 – hu

[0464]

[0465]

		NTSSGGGGPLGVRGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG			IL15 -(SG3)(서열번호 1158)-GPLGVRG(서열번호 80)-2x(G4S)(서열번호 1142)-hIgG1 Fc 크놉
1129	작제물 AAAAA	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGSGGGGGPLGVRGGGGSITCPPPMSV EHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSL KCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLI QSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGSGGKL WVLPK			Fc 크놉-MMPcs1-hu IL15Ra (1-77) - 링커 - hu IL15 - KLWVLPK (서열번호 200)
1130	작제물 BBBBB	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGSGGGGGVRLGPGGGGGSITCPPPMSV EHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSL KCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLI QSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGSGGKL WVLPK			Fc 크놉-MMPscr-hu IL15Ra (1-77) - 링커 - hu IL15-KLWVLPK (서열번호 200)
1131	작제물 CCCCC	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF			Fc 크놉-MMPcs1-hu IL15Ra (1-

		SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGSGGGGGGPLGVRGGGGGSITCPPPMSV EHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSL KCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLI QSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGSGGLR ELHLDNN			77) - 링커 - hu IL15- LRELHLDN N (서열번호 188)
1132	작제물 DDDDD	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGSGGGGGVRLGPGGGGGSITCPPPMSV EHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSL KCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLI QSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGSGGLR ELHLDNN			Fc 크놉- MMPscr-hu IL15Ra (1- 77) - 링커 - hu IL15- LRELHLDN N (서열번호 188)
1133	작제물 EEEEE	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGGSLQNWVNVIS DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTSGGGKLWVLPKGGGGPLGVRGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLS LSPG			hu IL15Ra (1-77) - 링커 - hu IL15 - KLWVLPK (서열번호 200)- MMPcs1-Fc 크놉
1134	작제물 FFFFF	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGGSLQNWVNVIS DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTSGGGKLWVLPKGGGGVRLGPGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLS			hu IL15Ra (1-77) - 링커 - hu IL15 - KLWVLPK (서열번호 200) - MMPscr-Fc

[0466]

		LSPG			크놉
1135	작제물 GGGGG	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGGSLQNWVNVIS DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTSGGGLRELHLDNNGGGGPLGVRGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKS LSLSPG			hu IL15Ra (1-77) – 링커 – hu IL15 - LRELHLDN N (서열번호 188)- MMPcs1-Fc 크놉
1136	작제물 HHHHHH	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGGSLQNWVNVIS DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTSGGGLRELHLDNNGGGGPLGVRGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKS LSLSPG			hu IL15Ra (1-77) – 링커 – hu IL15 - LRELHLDN N (서열번호 188)- MMPscr-Fc 크놉
1137	작제물 PPPP	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGGSLQNWVNVIS DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFI NTSSGGGGPLGVRGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAVNGTSQFTCFYNSRANI SCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRC NISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTP DTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGGGGSGEPKSSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH			hu IL15Ra (1-77) – 링커 – hu IL15 –(SG3) (서열번호 1158)- GPLGVRG (서열번호 80)- 4x(G4S)(서열번호

[0467]

		EALHNHYTQKSLSLSPG		1142)-IL2Rb (1-214)-(G4SG) (서열번호 1162)-Hu IgG1 Fc

[0468]

[0469] **표 2. 표적화 서열의 표**

서열번호	서열	여기에 결합한다	주지 사항 1	주지 사항 2
179	(TLTYTWS)n	변성된 콜라겐 IV	MMP 분해된 콜라겐에 결합함	
180	(CREKA)n	변성된 콜라겐 IV	MMP 분해된 콜라겐에 결합함	종양 혈관 형성을 억제한다
181	(GXY)n	변성된 콜라겐	Gly = 글라이신 / X = 프롤린 또는 변형된 프롤린 / Y = 프롤린 또는 변형된 프롤린	상기 펩타이드는 MMP 에 의해 단백질용해적으로 분해된 콜라겐에 결합한다
182	GHCVTDSGVVYSVGM QWLKTQGNKQMLCTC LGNGVSCQET	변성된 콜라겐	피브로넥틴 도메인 1-6 으로부터	
183	EICTTNEGVMYRIGDQ WDKQHDMGHMMRCT CVGNGRGEWTCIAY	변성된 콜라겐	피브로넥틴 도메인 1-7 으로부터	
184	DQCIVDDITYNVNDTFH KRHEEGHMLNCTCFGQ GRGRWKCDPV	변성된 콜라겐	피브로넥틴 도메인 1-8 으로부터	
185	DQCQDSETGTFYQIGDS WEKYVHGVRYQCYCY GRGIGEWHCQPL	변성된 콜라겐	피브로넥틴 도메인 1-9 으로부터	

[0470]

[0471]

186	SNGEPCVLPFTYNGRTF YSCTTEGRQDGHLWCS TTSNYEQDQKYSFCTD	변성된 콜라겐	피브로넥틴 도메인 2-1 으로부터		
187	SNGALCHFPFLYNNHN YTDCTSEGRRDNMKW CGTTQNYDADQKFGFC PM	변성된 콜라겐	피브로넥틴 도메인 2-2 으로부터		
188	LRELHLDNN	콜라겐 유형 I			
189	RRANAALKAGELYKSI LYGC	콜라겐 유형 I	Kd 0.86uM // 860nM	콜라겐에 대한 차등적 결합 친화성	
190	RRANAALKAGELYKCI LYGC	콜라겐 유형 I	Kd: 10 nM (단단하게 결합함)	콜라겐에 대한 차등적 결합 친화성	
191	MIVIELGTNPLKSSGIEN GAFQGMKK	콜라겐 유형 I	Kd 0.394 uM // 394nM	콜라겐에 대한 차등적 결합 친화성	
192	LRELHLNNN	콜라겐 유형 I	Kd 0.17uM //170nM	콜라겐에 대한 차등적 결합 친화성	
193	WREPSFCALS	콜라겐 유형 I	Kd 100 uM // 100,000nM	콜라겐에 대한 차등적 결합 친화성	
194	TKKTLRT	콜라겐 유형 I	Kd ≤100uM	콜라겐에 대한 차등적 결합 친화성	
195	CPKESCNLFVLKD	콜라겐 유형 I	Kd 0.681uM //681nM	콜라겐에 대한 차등적 결합 친화성	
196	WREPSFCALS	콜라겐 유형 I	Kd : 100uM // 100,000nM	콜라겐에 대한 차등적 결합 친화성	
197	HVWMQAPGGGK	콜라겐 유형 I	Kd 61uM // 61,000 nM	H-V-F/W-Q/ M-Q-P/A-P/K 모티프	
198	HVWMQAPGGGC	콜라겐 유형 I			
199	WYRGRL	콜라겐 유형 II			

[0472]

200	KLWVLPK	콜라겐 유형 IV			
201	RRANAALKAGELYKSILY	콜라겐			
202	GELYKSILY	콜라겐			
203	RRANAALKAGELYKCILY	콜라겐			
204	GELYKCILY	콜라겐			
205	RLDGNEIKR	콜라겐			
206	AHEEISTTNEGVM	콜라겐			
207	NGVFKYRPRYFLYKHAYFYPPLKRFPVQ	콜라겐			
208	CQDSETRTFY	콜라겐			
209	TKKTLRT	콜라겐			
210	GLRSKSKKFRRPDIQYPDATDEDITSHM	콜라겐			
211	SQNPVQP	콜라겐			
212	SYIRIADTNIT	콜라겐			
213	KELNLVYT	콜라겐			
214	GSIT	콜라겐			
215	GSITTIDVPWNV	콜라겐			
216	GQLYKSILY	콜라겐			
217	RRANAALKAGQLYKSILY	콜라겐			
218	WREPSFCALS	콜라겐			
219	WHCTTKFPHHYCLY	콜라겐			
220	AHKCPWHLYTTHYCFT	콜라겐			
221	PAHKCPWHLYTHYCFT	콜라겐			
222	GROGER	콜라겐	O 는 4-하이드록시프롤린이다(문헌참조: Raynal, N., et al., J. Biol.		

[0473]

				Chem., 2006, 281(7), 3821-3831)
223	GMOGER	콜라겐		O 는 4-하이드록시프롤린이다(문헌참조: Raynal, N., et al., J. Biol. Chem., 2006, 281(7), 3821-3831)
224	GLOGEN	콜라겐		O 는 4-하이드록시프롤린이다(문헌참조: Raynal, N., et al., J. Biol. Chem., 2006, 281(7), 3821-3831)
225	GLOGER	콜라겐		O 는 4-하이드록시프롤린이다(문헌참조: Raynal, N., et al., J. Biol. Chem., 2006, 281(7), 3821-3831)
226	GLKGEN	콜라겐		O 는 4-하이드록시프롤린이다(문헌참조: Raynal, N., et al., J. Biol. Chem., 2006, 281(7), 3821-3831)
227	GFOGERGVEGPOGPA	콜라겐		O 는 4-하이드록시프롤린이다(문헌참조: Raynal, N., et al., J. Biol. Chem., 2006, 281(7), 3821-3831)
228	WREPSFCALS	콜라겐		Takagi, J., et al, Biochemistry, 1992, 31, 8530-8534
229	WYRGRL	콜라겐		Rothenfluh D.A., et al, Nat Mater. 2008, 7(3), 748-54
230	WTCSGDEYTWHC	콜라겐		
231	WTCVGDHKTWKC	콜라겐		
232	QWHCTTRFPHHYCLYG	콜라겐		U.S. 2007/0293656)
233	STWTWNGSAWTWNEG GK	콜라겐		
234	STWTWNGTNWTRNDG GK	콜라겐		WO / 2014 / 059530
235	CVWLWEQC	콜라겐		
236	CMTSPWRC	콜라겐		Vanhoorelbeke, K., et al, J. Biol. Chem., 2003, 278, 37815-37821
237	CPGRVMHGLHLGDDE GPC	콜라겐		Muzzard, J., et al, PLoS one. 4 (e5585) 1- 10)

[0474]

238	KLWLLPK	콜라겐			Chan, J. M., et al, Proc Natl Acad Sci U.S.A., 2010, 107, 2213-2218)
239	CQDSETRTFY	콜라겐			U.S. 2013/0243700
240	LSELRLHEN	콜라겐			Fredrico, S., Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 37, 10980-10984
241	LTELHLDNN	콜라겐			Fredrico, S., Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 37, 10980-10985
242	LSELRLHNN	콜라겐			Fredrico, S., Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 37, 10980-10986
243	LSELRLHAN	콜라겐			Fredrico, S., Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 37, 10980-10987
244	LRELHLNNN	콜라겐			Fredrico, S., Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 37, 10980-10988
245	RVMHGLHLGDDE	콜라겐			
246	RVMHGLHLGNNQ	콜라겐			
247	RVMHGLHLGNNQ	콜라겐			
248	GQLYKSILYGSG-4K2K	콜라겐	융합 폴리펩타이드에 접합될 수 있는 (4-분지 펩타이드)		
249	GSGQLYKSILY	콜라겐			
250	GSGGQLYKSILY	콜라겐			
251	KQLNLVYT	콜라겐			
252	CVWLWQQC	콜라겐			
253	WREPSFSALS	콜라겐			
254	GHRPLDKKREEAPSLRP APPPISGGGYR	콜라겐			
255	GHRPLNKKRQQ APSLRPAPPPISGGGYR	콜라겐			

[0475]

256	GELYKSILYGSG	폴라겐					
257	GQLYKSILYGSG	폴라겐					
258	RYPISRPRKRGSG	폴라겐					
259	GELYKSILYGC	폴라겐					
260	RLDGNEIKRGC	폴라겐					
261	AHEEISTTNEGVMGC	폴라겐					
262	GCGGELYKSILY	폴라겐					
263	NGVFKYRPRYFLYKHA YFYPPLKRPPVQGC	폴라겐					
264	CQDSETRTFYGC	폴라겐					
265	TKKTLRTGC	폴라겐					
266	GLRSKSKKFRRPDIQYP DATDEDITSHMGC	폴라겐					
267	SQNPVQPGC	폴라겐					
268	SYIRIADTNITGC	폴라겐					
269	KELNLVYTGC	폴라겐					
270	GSITTIDVPWNVGC	폴라겐					
271	GCGGELYKSILYGC	폴라겐					
272	RRANAALKAGELYKSI LYGSG	폴라겐					
273	사이클릭 CVWLWENC	폴라겐	사이클릭 펩타이드는 융합 폴리펩타이드에 접합될 수 있다				
274	사이클릭 CVWLWEQC	폴라겐	사이클릭 펩타이드는 융합 폴리펩타이드에 접합될 수 있다	Depraetere H., et al, Blood. 1998, 92, 4207-421 1; and Duncan R., Nat Rev Drug Discov, 2003, 2(5), 347-360			
275	D-아미노산 EDDGLHLGHMVR	폴라겐	D-아미노산-함유 펩타이드는 링커 폴리펩타이드에 접합될 수 있다				
276	D-아미노산	폴라겐	D-아미노산-함유 펩타이드는 링커 폴리펩타이드에 접합될 수				

	QNNGLHLGHMVR		있다	
277	PPTDLRFTNIGPDTMRV TWAPPPSIDLTNFLVRY SPVKNEEDVAELSISPS DNAVVLTNLLPGTEYV VSVSSVYEQHESTPLRG RQKTGLDSP	인테그린	피브로넥틴 도메인 III-9 로부터	
278	TGIDFSDITANSFTVHWI APRATITGYRIRHHPEH FSGRPREDRVPHSRNSI TLTNLTPGTEYVVSIVA LNGREESPLLIGQQSTV SD	인테그린	피브로넥틴 도메인 III-10 로부터	
279	PGCYDNGKHYQINQQ WERTYLGNALVCTCYG GSRGFNCESK	인테그린	피브로넥틴 도메인 1-1 으로부터	
280	ETCFDKYTGNTYRVGD TYERPKDSMIWDCTCIG AGRGRISCTIA	인테그린	피브로넥틴 도메인 1-2 으로부터	
281	NRCHEGGQSYKIGDTW RRPHETGGYMLECVCL GNGKGEWTCKPI	인테그린	피브로넥틴 도메인 1-3 으로부터	
282	EKCFDHAAGTSYVVGE TWEKPYQGWMMVDCT CLGEGSGRITCTSR	인테그린	피브로넥틴 도메인 1-4 으로부터	
283	NRCNDQDTRTSYRIGD TWSKKDNRGNLLQCIC TGNGRGEWKCERH	인테그린	피브로넥틴 도메인 1-5 으로부터	
284	GHCVTDSGVVYSVGM QWLKTQGNKQMLCTC LGNGVSCQET	변성된 콜라겐 / 인테그린	피브로넥틴 도메인 1-6 으로부터	콜라겐 내 중복됨

[0476]

285	EICTTNEGVMYRIGDQ WDKQHDMGHMMRCT CVGNGRGEWTCIAY	변성된 콜라겐 / 인테그린	피브로넥틴 도메인 1-7 으로부터	콜라겐 내 중복됨	
286	DQCIVDDITYNVNDTFH KRHEEGHMLNCTCFGQ GRGRWKCDPV	변성된 콜라겐 / 인테그린	피브로넥틴 도메인 1-8 으로부터	콜라겐 내 중복됨	
287	DQCQDSETGTFYQIGDS WEKYVHGVRYQCYCY GRGIGEWHCQPL	변성된 콜라겐 / 인테그린	피브로넥틴 도메인 1-9 으로부터	콜라겐 내 중복됨	
288	APTDLKFTQVTPTSLSA QWTPPNVQLTGYRVRV TPKEKTGPMKEINLAPD SSSVVVSGLMVATKYE VSVYALKDTLTSRPAQ GVVTTLENVSPP	인테그린	피브로넥틴 도메인 III-14 로부터		
289	APTNLQFVNETDSTVL VRWTPPRAQITGYRLT VGLTRRGQPRQYNVGP SVSKYPLRNLQPASEYT VSLVAIKGNQESPKATG VFTTLQPG	인테그린	피브로넥틴 도메인 III-5 로부터		
290	KGHRGF	인테그린	콜라겐 I 로부터 유래된		
291	GFPGER	인테그린	콜라겐 I 로부터 유래된		
292	GTPGPQGIAGQRDVV	인테그린	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된		
293	EKGPD	인테그린	콜라겐 II 로부터 유래된		
294	EKGPDP	인테그린	콜라겐 II 로부터 유래된		
295	EKGPDPL	인테그린	콜라겐 II 로부터 유래된		
296	TAGSCLRKFSTM	인테그린	콜라겐 IV 로부터 유래된		
297	TAIPSCPEGTVPLYS	인테그린	콜라겐 알파 3(IV)-NC1 로부터 유래된		
298	TDIPPCPHGWISLWK	인테그린	콜라겐 IV 로부터 유래된		

[0477]

299	PHSRN	인테그린	피브로넥틴으로부터 유래된	
300	RGD	인테그린	피브로넥틴으로부터 유래된	
301	GRGDSP	인테그린	피브로넥틴으로부터 유래된	
302	YRVRVTPKEKTGPMKE	인테그린	피브로넥틴으로부터 유래된	
303	SPPRRARVT	인테그린	피브로넥틴으로부터 유래된	
304	WQPPRARI	인테그린	피브로넥틴으로부터 유래된	
305	KNNQKSEPLIGRKKT	인테그린	피브로넥틴으로부터 유래된	
306	EILDVPST	인테그린	피브로넥틴으로부터 유래된	
307	REDV	인테그린	피브로넥틴으로부터 유래된	
308	RQVFQVAYIIIKA	인테그린	라미닌 알파-1 쇄로부터 유래된	
309	SINNTAVMQRLT	인테그린	라미닌 알파-1 쇄로부터 유래된	
310	IKVAV	인테그린	라미닌 알파-1 쇄로부터 유래된	
311	NRWHSIYITRFG	인테그린	라미닌 알파-1 쇄로부터 유래된	
312	TWYKIAFQRNRK	인테그린	라미닌 알파-1 쇄로부터 유래된	
313	RKRLQVQLSIRT	인테그린	라미닌 알파-1 쇄로부터 유래된	
314	KNRLTIELEVRT	인테그린	라미닌 알파-2 쇄로부터 유래된	
315	SYWYRIEASRTG	인테그린	라미닌 알파-2 쇄로부터 유래된	
316	DFGTVQLRNGFPFFSYD LG	인테그린	라미닌 알파-2 쇄로부터 유래된	
317	GQLFHVAYILIKF	인테그린	라미닌 알파-3 쇄로부터 유래된	
318	KNSFMALYLSKG	인테그린	라미닌 알파-3 쇄로부터 유래된	
319	TLFLAHGRLVFM	인테그린	라미닌 알파-4 쇄로부터 유래된	
320	GQVFHVAYVLIKF	인테그린	라미닌 알파-5 쇄로부터 유래된	
321	GIIFFL	인테그린	라미닌 알파-5 쇄로부터 유래된	
322	LALFLSNGHFVA	인테그린	라미닌 알파-5 쇄로부터 유래된	
323	RYVVLPR	인테그린	라미닌 베타-1 쇄로부터 유래된	
324	PDSGR	인테그린	라미닌 베타-1 쇄로부터 유래된	

[0478]

[0479]

325	YIGSR	인테그린	라미닌 베타-1 쇄로부터 유래된
326	KAFDITYVRLKF	인테그린	라미닌 감마-1 쇄로부터 유래된
327	RNIAEIIKDI	인테그린	라미닌 감마-1 쇄로부터 유래된
328	FRHRNRKGY	인테그린	비트로넥틴으로부터 유래된
329	KKQRFRHRNRKGYRSQ	인테그린	비트로넥틴으로부터 유래된
330	FHRRIKA	인테그린	시알로단백질로부터 유래된
331	KRSR	인테그린	시알로단백질로부터 유래된
332	GLPGER	α1β1, α2β1	콜라겐 α1(I) 7S 로부터 유래된
333	GFPGER	α1β1, α2β1	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된
334	GLSGER	α2β1	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된
335	DGEA	α2β1	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된
336	GPAGKDGEAGAQG	α2β1	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된
337	GPKGAAGEPGKP	α1β1, α3β1	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된
338	GAPGPKGARGSA	α1β1, α3β1	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된
339	GPQGIAGQRGVVGLP	α1β1	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된
340	PKGQKGEKG	폴리(I)	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된
341	GASGER	α2β1	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된
342	GQRGER	α2β1	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된
343	GMPGER	인테그린	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된
344	RGQPGVMGF	VWF	콜라겐 알파 1(III)로부터 유래된
345	GKDGES	α2β1	콜라겐 알파 1(III)로부터 유래된
346	GLKGEN	α2β1	콜라겐 알파 1(III)로부터 유래된
347	GLPGEN	α2β1	콜라겐 알파 1(III)로부터 유래된
348	GLPGEA	α2β1	콜라겐 알파 1(III)로부터 유래된
349	GPPGDQGPPGIP	α1β1	콜라겐 알파 1(IV)로부터 유래된
350	GAKGRAGFPGLP	α1β1	콜라겐 알파 1(IV)로부터 유래된
351	MFKKPTPSTLKAGELR	인테그린	콜라겐 알파 1(IV)로부터 유래된

352	GFPGSRGDTGPP	인테그린	콜라겐 알파 1(IV)로부터 유래된
353	GVKGDKGNPGWPGAP	인테그린	콜라겐 알파 1(IV)로부터 유래된
354	FYFDLR	α1β1, α2β1	콜라겐 알파 1(IV)로부터 유래된
355	MFKKPTPSTLKAGELR	인테그린	콜라겐 알파 1(IV)로부터 유래된
356	GFPGSRGDTGPP	인테그린	콜라겐 알파 1(IV)로부터 유래된
357	GVKGDKGNPGWPGAP	인테그린	콜라겐 알파 1(IV)로부터 유래된
358	FYFDLR	α1β1, α2β1	콜라겐 알파 1(IV)로부터 유래된
359	RGQPGVPGVPGMKGD	인테그린	콜라겐 알파 2(IV)로부터 유래된
360	TDIPPCPHGWISLWK	인테그린	콜라겐 알파 3(IV)-NC1 로부터 유래된
361	MNYYSNS	인테그린	콜라겐 알파 3(IV)-NC1 로부터 유래된
362	CNYYSNSYSFWLASLN PER	인테그린	콜라겐 알파 3(IV)-NC1 로부터 유래된
363	ISRCQVCMKKRH	인테그린	콜라겐 알파 3(IV)-NC1 로부터 유래된
364	TLGSCLQRFTTM	인테그린	콜라겐 알파 3(IV)-NC1 로부터 유래된
365	GRRGKT	인테그린	콜라겐 알파 3(IV)-NC1 로부터 유래된
366	RGQPGRKGL	인테그린	콜라겐 알파 3(IV)-NC1 로부터 유래된
367	MFRKPIPSTVKA	인테그린	콜라겐 알파 3(IV)-NC1 로부터 유래된
368	IISRCQVCMKMRP	인테그린	콜라겐 알파 3(IV)-NC1 로부터 유래된
369	LAGSCLPVFSTL	인테그린	콜라겐 알파 4(IV)-NC1 로부터 유래된
370	TAGSCLRRFSTM	인테그린	콜라겐 알파 5(IV)-NC1 로부터 유래된
371	NKRAHG	인테그린	콜라겐 알파 5(IV)-NC2 로부터 유래된
372	WTPPRAQITGYRLTVG LTRR	α5β1	피브로넥틴 III-5 로부터 유래된
373	KLDAPT	α4β1, α4β7	피브로넥틴 III-5 로부터 유래된
374	PHSRN	α5β1	피브로넥틴 III-9 로부터 유래된
375	RGD	α5β1, αvβ3	피브로넥틴 III-10 로부터 유래된
376	RGDS	αIIbβ3	피브로넥틴 III-10 로부터 유래된
377	GRGDSP	α5β1	피브로넥틴 III-10 로부터 유래된

[0480]

[0481]

378	EDGIHEL	α4β1, α9β1	피브로넥틴 EDA 로부터 유래된
379	PRARITGYIIKYEKPGSP PREVVPRPRPGV	인테그린	피브로넥틴 III-14 로부터 유래된
380	IDAPS	α4β1	피브로넥틴 IIICS-1 로부터 유래된
381	VVIDASTAIDAPSNL	α4β1	피브로넥틴 IIICS-1 로부터 유래된
382	LDVPS	α4β1	피브로넥틴 IIICS-1 로부터 유래된
383	REDV	α4β1	피브로넥틴 IIICS-5 로부터 유래된
384	PHSRN-RGDSP	α5β1	피브로넥틴 III-10 로부터 유래된
385	PLDREAIAKY	인테그린	E-캐드헤린 EC1 으로부터 유래된
386	HAVDI	인테그린	E-캐드헤린 EC1, 그루브로부터 유래된
387	LFSHAVSSNG	인테그린	E-캐드헤린 EC1, 그루브로부터 유래된
388	ADTPPV	인테그린	E-캐드헤린 EC1, 벌즈(bulge)로부터 유래된
389	QGADTPPVGV	인테그린	E-캐드헤린 EC1, 벌즈(bulge)로부터 유래된
390	PLDREAIAKY	인테그린	E-캐드헤린 EC1 으로부터 유래된
391	DQNDN	인테그린	E-캐드헤린 EC1 으로부터 유래된
392	HAVDI	인테그린	E-캐드헤린 EC1 으로부터 유래된
393	LRAHAVDING	인테그린	E-캐드헤린 EC1 으로부터 유래된
394	LRAHAVDVNG	인테그린	E-캐드헤린 EC1 으로부터 유래된
395	VITVKDINDN	인테그린	E-캐드헤린 EC2 으로부터 유래된
396	GLDRESYPYY	인테그린	E-캐드헤린 EC2 으로부터 유래된
397	MKVSATDADD	인테그린	E-캐드헤린 EC2 으로부터 유래된
398	QDPELPDKNM	인테그린	E-캐드헤린 EC2, 벌즈(bulge)로부터 유래된
399	LVVQAADLQG	인테그린	E-캐드헤린 EC2, 그루브로부터 유래된
400	NDDGGQFVVT	인테그린	E-캐드헤린 EC3, 벌즈(bulge)로부터 유래된
401	LVVQAADLQG	인테그린	E-캐드헤린 EC2, 그루브로부터 유래된
402	TYRIWRDTAN	인테그린	E-캐드헤린 EC4, 벌즈(bulge)로부터 유래된
403	YILHVAVTNY	인테그린	E-캐드헤린 EC3, 그루브로부터 유래된

404	YTALIIATDN	인테그린	E-케드헤린 EC4, 그루브로부터 유래된
405	QDPELPDKNM	인테그린	E-케드헤린 EC2, 벌즈(bulge)로부터 유래된
406	RGDV	αvβ3, αvβ5	소마토메딘 B
407	PQVTRGDVFTMP	αvβ3, αvβ5	소마토메딘 B
408	LNRQELFPFG	인테그린	니도겐 G2
409	SIGFRGDGQTC	인테그린	니도겐 G2
410	TWSKVGGHLRPGIVQSG	IgB	펠레찬 IV
411	VAEIDGIEL	α9β1	테나신-C
412	VFDNFVLK	α7β1	테나신-C
413	VGVAPG	인테그린	엘라스틴
414	PGVGV	인테그린	엘라스틴
415	TTSWSQCSKS	α6β1	CCN-1
416	SVVYGLR	α9β1	오스테오폰틴
417	DGRGDSVAYG	αvβ3	오스테오폰틴
418	LALERKDHSG	α6β1	트롬보스폰딘
419	RGDF	αIIbβ3	피브리노겐
420	KRLDGSV	αMβ2	피브리노겐
421	HHLGGAKQAGDV	αIIbβ3	피브리노겐
422	YSMKKTTMKIIPFNRLTIG	αIIbβ3	피브리노겐
423	GVYYQGGTYSKAS	αMβ2	피브리노겐
424	LWVTVRSQQRGLF	α5β1	라미닌 α1 LN (A3)
425	GTNNWWQSPSIQN	α4β1, α4β7	라미닌 α1 LN (A10)
426	WVTVTLDLRQVFQ	α5β1	라미닌 α1 LN (A12)
427	RQVFQVAYIIIKA	α1β1, α2β1	라미닌 α1 LN (A13)
428	LTRYKITPRRGPPT	α5β1	라미닌 α1 LN (A18)
429	LLEFTSARYIRL	인테그린	라미닌 라미닌 α1 LN (A24)

[0482]

430	YIRLRLQRIRTL	인테그린	라미닌 α1 LN (A25)	
431	RRYYYSIKDISV	인테그린	라미닌 α1 V? (A29)	
432	GGFLKYTVSYDI	인테그린	라미닌 α1 L4a (A55)	
433	RDQLMTVLANVT	인테그린	라미닌 α1 L4a (A64)	
434	VLIKGGRARKHV	α5β1	라미닌 α1 L4a (A112)	
435	NLLLLLVKANLK	인테그린	라미닌 α1 L1 (A167)	
436	HRDELLLWARKI	인테그린	라미닌 α1 L1 (A174)	
437	KRRARDLVHRAE	인테그린	라미닌 α1 L1 (A177)	
438	SQFQESVDNITK	인테그린	라미닌 α1 L1 (A191)	
439	PGGMREKGRKAR	인테그린	라미닌 α1 L1 (A194)	
440	MEMQANLLLDRL	인테그린	라미닌 α1 L1 (A203)	
441	LSEIKLLISRAR	인테그린	라미닌 α1 L1 (A206)	
442	IKVAV	αvβ3	라미닌 α1 L1 (A208)	
443	AASIKVAVSADR	αvβ3	라미닌 α1 L1 (A208)	
444	NRWHSIYITRFG	α6β1	라미닌 α1 LG1 (AG10)	
445	SSFHFDGSGYAM	인테그린	라미닌 α1 LG2 (AG22)	
446	IAFQRN	α6β1	라미닌 α1 LG2 (AG32)	
447	TWYKIAFQRNRK	α6β1	라미닌 α1 LG2 (AG32)	
448	SLVRNRRVITIQ	인테그린	라미닌 α1 LG2 (AG56)	
449	DYATLQLQEGRLHFMF DLG	α2β1	라미닌 EF-1	
450	KKGSYNNIVVHV	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G2)	
451	ADNLLFYLGSAK	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G4)	
452	GSAKFIDFLAIE	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G5)	
453	KVSFLWWVGSGV	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G7)	
454	SYWYRIEASRTG	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G10)	
455	ISTVMFKFRTFS	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G25)	

[0483]

[0484]

456	KQANISIVDIDSN	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G34)	
457	FSTRNESGIILL	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G48)	
458	RRQTTQAYYAIF	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G51)	
459	YAIFLNKGRLEV	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G52)	
460	KNRLTIELEVRT	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G76)	
461	GLLFYMARINHA	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G78)	
462	VQLRNGFPYFSY	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G80)	
463	HKIKIVRVKQEG	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G84)	
464	DFGTVQLRNGFPFFSYDLG	인테그린	라미닌 EF-2	
465	YFDGTGFAKAVG	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G94)	
466	NGQWHKVTAKKI	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G103)	
467	AKKIKNRLELVV	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G104)	
468	GFPGGLNQFGLTTN	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G109)	
469	IRSLKLTKGTGKP	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G111)	
470	AKALELRGVQPVS	인테그린	라미닌 α2 LG (A2G113)	
471	GQLFHVAYILIKF	인테그린	라미닌 α3 (A3-10)	
472	SQRIYQFAKLNYT	인테그린	라미닌 α3 LG (MA3G13)	
473	NVLSLYNFKTTF	인테그린	라미닌 α3 LG (MA3G22)	
474	NAPFPKLSWTIQ	인테그린	라미닌 α3 LG (MA3G27)	
475	WTIQTTVDRGLL	인테그린	라미닌 α3 LG (MA3G28)	
476	DTINNGRDHMILI	인테그린	라미닌 α3 LG (MA3G34)	
477	MILISIGKSQKRM	인테그린	라미닌 α3 LG (MA3G35)	
478	PPFLMLLKGSTR	인테그린	라미닌 α3 LG (A3GXX)	
479	NQRLASFSNAQQS	인테그린	라미닌 α3 LG (MA3G57)	
480	ISNVFVQRMSQSPEVLD	인테그린	라미닌 α3 LG (MA3G59)	
481	KARSFNVNQLLQD	인테그린	라미닌 α3 LG (MA3G63)	

[0485]

482	KNSFMALYLSKG	인테그린	라미닌 α3 LG A3G75		
483	KNSFMALYLSKGRLVF ALG	인테그린	라미닌 α3 LG A3G756		
484	RDSFVALYLSEGHVIFA LG	인테그린	라미닌 EF-3		
485	KPRLQFSLDIQT	인테그린	라미닌 α3 LG MA3G70		
486	DGQWHSVTVSIK	인테그린	라미닌 α3 LG MA3G97		
487	FVLYLGSKNAKK	인테그린	라미닌 α4 LG (A4G4)		
488	LAIKNDNLVYVY	인테그린	라미닌 α4 LG (A4G6)		
489	AYFSIVKIERVG	인테그린	라미닌 α4 LG (A4G10)		
490	DVISLYNFKHIY	인테그린	라미닌 α4 LG (A4G20)		
491	FFDGSSYAVVRD	인테그린	라미닌 α4 LG (A4G24)		
492	LHVFYDFGFSNG	인테그린	라미닌 α4 LG (A4G31)		
493	LKKAQNDAKYREISIIY HN	인테그린			
494	RAYFNGQSFIAS	인테그린	라미닌 α4 LG (A4G47)		
495	SRLRGKNPTKGK	인테그린	라미닌 α4 LG (A4G59)		
496	LHKKGKNSSKPK	인테그린	라미닌 α4 LG (A4G69)		
497	RLKTRSSHGMIF	인테그린			
498	GEKSQFSIRLKT	인테그린	라미닌 α4 LG (A4G78)		
499	TLFLAHGRLVFM	인테그린	라미닌 α4 LG (A4G82)		
500	LVFMFNVGHKKL	인테그린	라미닌 α4 LG (A4G83)		
501	TLFLAHGRLVFMFNVG HKKL	인테그린	라미닌 α4 LG (A4G823)		
502	DFMTLFLAHGRLVFMF NVG	인테그린	라미닌 EF-4		
503	HKKLKIRSQEKY	인테그린	라미닌 α4 LG (A4G84)		
504	GAAWKIKGPIYL	인테그린	라미닌 α4 LG (A4G90)		

505	VIRDSNVVQLDV	인테그린	라미닌 α4 LG (A4G107)
506	EVNVTLDLGQVFH	α5β1	라미닌 라미닌 α5 LN (S1)
507	GQVFHVAYVLIKF	α4β1, α4β7	라미닌 라미닌 α5 LN (S2)
508	RDFTKATNIRLRFLR	α5β1	라미닌 라미닌 α5 LN (S6)
509	NIRLRFLRTNTL	α5β1	라미닌 라미닌 α5 LN (S7)
510	GKNTGDHFVLYM	α5β1	라미닌 α5 LG1 (A5G3)
511	VVSLYNFEQTFML	인테그린	라미닌 α5 LG1 (A5G19)
512	RFDQELRLVSYN	인테그린	라미닌 α5 LG2 (A5G26)
513	ASKAIQVFLLGG	인테그린	라미닌 α5 LG2 (A5G33)
514	TVFSVDQDNMLE	인테그린	라미닌 α5 LG2 (A5G36)
515	RLRGPQRVFDLH	α5β1	라미닌 α5 LG3 (A5G63)
516	SRATAQKVSRRS	인테그린	라미닌 α5 LG3 (A5G66)
517	GSLSSHLEFVGI	인테그린	라미닌 α5 LG4 (A5G71)
518	RNRLHLSMLVRP	인테그린	라미닌 α5 LG4 (A5G73)
519	APMSGRSPSLVLK	인테그린	라미닌 α5 LG4 (A5G76)
520	LALFLSNGHFVA	인테그린	라미닌 α5 LG4 (A5G77)
521	PGRWHKVSVRWE	인테그린	라미닌 α5 LG4 (A5G81)
522	VRWGMQQIQLVV	인테그린	라미닌 α5 LG4 (A5G82)
523	KMPYVSLELEMR	인테그린	라미닌 α5 LG5 (A5G94)
524	VLLQANDGAGEF	인테그린	라미닌 α5 LG5 (A5G99)
525	DGRWHRVAVIMG	인테그린	라미닌 α5 LG5 (A5G101)
526	APVNVTASVQIQ	인테그린	라미닌 α5 LG5 (A5G109)
527	KQGKALTQRHAK	인테그린	라미닌 α5 LG5 (A5G112)
528	AFGVLALWGTRV	인테그린	라미닌 라미닌 VI (B-7)
529	IENVVTTFAPNR	인테그린	라미닌 라미닌 VI (B-15)
530	LEAEFHFTHLIM	인테그린	라미닌 라미닌 VI (B-19)
531	HLIMTFKTFRPA	인테그린	라미닌 라미닌 VI (B-20)

[0486]

[0487]

532	KTWGVYRYFAYD	인테그린	라미닌 라미닌 VI (B-23)	
533	TNLRIKFVKLHT	인테그린	라미닌 라미닌 VI (B-31)	
534	REKYYYAVYDMV	인테그린	라미닌 라미닌 VI (B-34)	
535	KRLVTGQR	인테그린	라미닌 라미닌 V (B-54)	
536	KDISEKVAVYST	인테그린	I (B-187)	
537	PDSGR	인테그린	라미닌 III (B-96)	
538	YIGSR	α1β1, α3β1	라미닌 III (B-98)	
539	DPGYIGSR	α1β1, α3β1	라미닌 III (B-98)	
540	FALWDAIIGEL	인테그린	라미닌 III (B-116)	
541	AAEPLKNIGILF	인테그린	라미닌 II (B-123)	
542	DSITKYFQMSLE	인테그린	라미닌 II (B-133)	
543	VILQQSAADIAR	인테그린	라미닌 I (B-160)	
544	SPYTFIDSLVLMPY	인테그린	라미닌 라미닌 IV (B-77)	
545	KDISEKVAVYST	인테그린	라미닌 I (B-187)	
546	LGTIPG	인테그린		
547	LWPLLAVLAAVA	인테그린	라미닌 VI (C-3)	
548	KAFDITYVRLKF	αvβ3, α5β1	라미닌 VI (C-16)	
549	AFSTLEGRPSAY	인테그린	라미닌 VI (C-25)	
550	TDIRVTLNRLNTF	인테그린	라미닌 VI (C-28)	
551	NEPKVLKSYYYAI	인테그린	라미닌 VI (C-30)	
552	YYAISDFAVGGR	인테그린	라미닌 VI (C-31)	
553	LPFFNDRPWRRAT	인테그린	라미닌 VI (C-35)	
554	FDPELYRSTGHGGH	인테그린	라미닌 V (C-38)	
555	TNAVGYSVYDIS	인테그린	라미닌 V (C-50)	
556	APVKFLGNQVLSY	인테그린	라미닌 IV (C-57)	
557	SFSFRVDRRDTR	인테그린	라미닌 IV (C-59)	
558	SETTVKYIFRLHE	인테그린	라미닌 IV (C-64)	

[0488]

559	FQKLLNNLTSIK	인테그린	라미닌 IV (C-67)		
560	TSIKIRGTYSER	인테그린	라미닌 IV (C-68)		
561	DPETGV	인테그린	라미닌 III (C75)		
562	TSAEAYNLLLRT	인테그린	라미닌 II (C-118)		
563	KEAEREVTDLLR	인테그린	라미닌 II (C102)		
564	SLLSQLNNLLDQ	인테그린	라미닌 II (C-155)		
565	RNIAEIIKDI	인테그린	라미닌		
566	RDIAEIIKDI	인테그린	라미닌		
567	GAPGER	인테그린	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된		
568	FNKHTEIIEEDTNKDKP SYQFGGHNSVDFEEDT LPKV	피브로넥틴	(FAB D3: 1-37) - 최고 친화성	콜라겐에 대한 차등적 결합 친화성	
569	PSYQFGGHNSVDFEED TLPK	피브로넥틴	(FAB D3: 16-36) - 고친화성	콜라겐에 대한 차등적 결합 친화성	
570	SYQFGGHNSVDFEEDT	피브로넥틴	(FAB D3: 17-33) - 중간 친화성	콜라겐에 대한 차등적 결합 친화성	
571	QFGGHNSVDFEEDTLP K	피브로넥틴	(FAB D3: 20-36) - 중간 친화성	콜라겐에 대한 차등적 결합 친화성	
572	FGGHNSVDFEEDTLPK	피브로넥틴	(FAB D3: 21-36) -저친화성	콜라겐에 대한 차등적 결합 친화성	
573	NAPQPSHISKYILRWRP KNSVGRWKEATIPGHL NSYTIKGLKPGVVYEG QLISIQQYGHQEVTRFD FTTTSTSTPVTSNTVTG ETTPFSPLVATSESVTEI TASSFVVS	피브로넥틴	피브로넥틴 유형 III(1)		
574	NAPQPSHISKYILRWRP KNSVGRWKEATIPG	피브로넥틴	피브로넥틴 유형 III(1) 단편		

[0489]

575	EATIPGHLNSYTIKGLK PGVVYEGQLISIQQ	피브로넥틴	피브로넥틴 유형 III(1) 단편		
576	LISIQQYGHQEVTRFDF TTTSTSTPVTSNTV	피브로넥틴	피브로넥틴 유형 III(1) 단편		
577	VTSNTVTGETTPFSPLV ATSESVTEITASSFVVS	피브로넥틴	피브로넥틴 유형 III(1) 단편		
578	RWSHDNGVNYKIGEK WDRQGENGQMMSSTS LGNGKGEFKSDPHE	피브로넥틴	피브로넥틴 유형 III(1) 단편(합성)		
579	ATSYDDGKTYHVGEQ WQKEYLGAISSSTSFGG QRGWRSDNSR	피브로넥틴	피브로넥틴 유형 III(1) 단편(합성)		
580	DKPSYQFGGHNSVDFE EDT	피브로넥틴			
581	DKPSYQFGGHNSVDFE EDTL	피브로넥틴			
582	DKPSYQFGGHNSVDFE EDTLP	피브로넥틴			
583	DKPSYQFGGHNSVDFE EDTLPK	피브로넥틴			
584	KPSYQFGGHNSVDFEE DT	피브로넥틴			
585	KPSYQFGGHNSVDFEE DTL	피브로넥틴			
586	KPSYQFGGHNSVDFEE DTLP	피브로넥틴			
587	KPSYQFGGHNSVDFEE DTLPK	피브로넥틴			
588	PSYQFGGHNSVDFEED T	피브로넥틴			
589	PSYQFGGHNSVDFEED	피브로넥틴			

[0490]

	TL				
590	PSYQFGGHNSVDFEED TLP	피브로넥틴			
591	PSYQFGGHNSVDFEED TLPK	피브로넥틴			
592	PPFLMLLKGSTRFNKTK TFR	헤파린/신데칸	라미닌의 헤파린 도메인으로부터 유래된	결합	헤파린/신데칸에 대한 차등적 결합 친화성
593	RLVFALGTDGKKLRIKS KEKCNDGK	헤파린/신데칸	라미닌의 헤파린 도메인으로부터 유래된	결합	헤파린/신데칸에 대한 차등적 결합 친화성
594	PLFLLHKKGKNLSKPK ASQNKKGGKSK	헤파린/신데칸	라미닌의 헤파린 도메인으로부터 유래된	결합	헤파린/신데칸에 대한 차등적 결합 친화성
595	TLFLAHGRLVYMFNVG HKKLKIR	헤파린/신데칸	라미닌의 헤파린 도메인으로부터 유래된	결합	헤파린/신데칸에 대한 차등적 결합 친화성
596	TPGLGPRGLQATARKA SRRSRQPARHPACML	헤파린/신데칸	라미닌의 헤파린 도메인으로부터 유래된	결합	헤파린/신데칸에 대한 차등적 결합 친화성
597	RQRSRPGRWHKVSVR WEKNR	헤파린/신데칸	라미닌의 헤파린 도메인으로부터 유래된	결합	헤파린/신데칸에 대한 차등적 결합 친화성
598	LAGSCLARFSTM	α2β1, 헤파린	콜라겐 알파 1(IV) HepII 로부터 유래된		
599	KGHRGF	헤파린	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된		
600	GDRGIKGHRGFSG	헤파린	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된		
601	GDLGRPGRKGRPGPP	헤파린	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된		
602	GHRGPTGRPGKRGKQG QKGDS	헤파린	콜라겐 알파 1(I)로부터 유래된		
603	KGIRGH	헤파린	콜라겐 알파 2(I)로부터 유래된		

[0491]

604	GEFYFDLRLKGDK	α2β1, 헤파린	콜라겐 알파 1(IV) HepIII 로부터 유래된
605	KYILRWRPKNS	헤파린	피브로넥틴 III-1 로부터 유래된
606	YRVRVTPKEKTGPMKE	헤파린	피브로넥틴 III-13 (FN-C/H-III)로부터 유래된
607	SPPRRARVT	α5β1, 헤파린	피브로넥틴 III-13(FN-C/H-IV)으로부터 유래된
608	ATETTITIS	헤파린	피브로넥틴 III-13 로부터 유래된
609	VSPPRRARVTDATETTI TISWRTKTETITGFG	α5β1, 헤파린	피브로넥틴 III-13 로부터 유래된
610	KPDVRSYTITG	α4β1, 헤파린	피브로넥틴 III-13 로부터 유래된
611	ANGQTPIQRYIK	α4β1, 헤파린	피브로넥틴 III-13 로부터 유래된
612	YEKPGSPPREVVPRPRP GV	헤파린	피브로넥틴 III-14 (FN-C/H-I)로부터 유래된
613	KNNQKSEPLIGRKKT	헤파린	피브로넥틴 III-14(FN-C/H-II)으로부터 유래된
614	EILDVPST	인테그린	피브로넥틴 IIICS-1 로부터 유래된
615	TAGSCLRKFSTM	α2β1, 헤파린	콜라겐 알파 1(IV) Hepl 로부터 유래된
616	FRHRNRKGY	헤파린	HPV
617	KKQRFRHRNRKGYRSQ	헤파린	HPV
618	KRSR	헤파린	콜 시알로단백질
619	FHRRIKA	헤파린, HSP	콜 시알로단백질
620	SINNTAVMQRLT	헤파린	라미닌 라미닌 α1 L4a (A51)
621	ANVTHLLIRANY	헤파린	라미닌 α1 L4a (A65)
622	AGTFALRGDNPQG	인테그린	라미닌 α1 L4a (A99)
623	RLVSYSGVLFFLK	헤파린	라미닌 α5 LG2 (A5G27)
624	GIIFFL	헤파린	라미닌 α5 LG2 (A5G)
625	VLVRVERATVFS	헤파린	라미닌 α5 LG2 (A5G35)
626	RIQNLLKITNLRIKFVK	헤파린	라미닌 라미닌 VI (B-30)
627	GPGVVVVERQYI	헤파린	라미닌 IV (B-62)
628	RYVVLPR	헤파린	라미닌 IV (B-73)
629	LSNIDYILIKAS	SDC-4	라미닌 α1 L4a (A119)

630	LQQSRIANISME	SDC-4	라미닌 α1 L4a (A121)		
631	LQVQLSIR	SDC-1, -4	라미닌 α1 LG4 (AG73)		
632	RKRLQVQLSIRT	SDC-1, -4	라미닌 α1 LG4 (AG73)		
633	GLIYYVAHQNQM	SDC-1, -4	라미닌 α1 LG4 (AG75)		
634	FDLHQNMGSVN	SDC-4	라미닌 α5 LG3 (A5G64)		
635	QQNLGSVNVSTG	SDC-4	라미닌 α5 LG3 (A5G65)		
636	WQPPRARI	SDC-4	퍼브로넥틴 III-14(FN-C/H-V)으로부터 유래된		
637	WQPPRARITGYIIKYEK PG	SDC-4	퍼브로넥틴 III-14(FN-C/H-V)으로부터 유래된		
638	KNSFMALYLSKGR	신데칸 2(w)	라미닌의 헤파린 도메인으로부터 유래된	결합	헤파린/신데칸에 대한 차등적 결합 친화성
639	NGRKIRMRCRAIDGD	헤파란 설페이트 프로테오글리칸	고친화성으로 HSGP 에 결합한다(DTx 단백질)		
640	DVIRDKTKTKIESLK	헤파란 설페이트 프로테오글리칸	저친화성으로 HSGP 에 결합한다(DTx 단백질)		
pH-민감성 표적화 서열					
641	GVYHREARSGKYKLTY AEAKAVCEFEGGHLAT YKGLEAARKIGFHVCA AGWMAKGRVGYPIVK PGPPNCGFGKTGIIDYGI RLNRSERWDAYCYNPH A	하이알루론산	pH 의존성(Link_TGS6)		보다 낮은 pH 에서 양호하게 결합한다
642	KHAHLKKQVSDHIAVY	헤파린	낮은 pH 에서 헤파린에 결합한다(고친화성)		
643	TTEPSEEHNHHK	헤파린	낮은 pH 에서 헤파린에 결합한다(저친화성)		
644	KHAHL	헤파린	낮은 pH 에서 헤파린에 결합한다(보다 낮은 친화성)		
645	TTEPSEEHNHHK	헤파린	낮은 pH 에서 헤파린에 결합한다(보다 낮은 친화성)		
646	TTEPSEEHNHHKHHDK	헤파린	낮은 pH 에서 헤파린에 결합한다(보다 낮은 친화성)		

[0492]

647	HKGQHR	헤파린	낮은 pH 에서 헤파린에 결합한다(보다 낮은 친화성)	
648	KVEHRVKKRPPTWRHN VRAKYT	헤파린	낮은 pH 에서 헤파린에 결합한다	
649	GGKVEHRVKKRPPTWR HNVRAKYT	헤파린	낮은 pH 에서 헤파린에 결합한다	
650	KKRPPTWRHNV	헤파린	낮은 pH 에서 헤파린에 결합한다	
651	GTWSEW	헤파린	트롬보스폰딘으로부터 유래된	
652	GFWSEW	헤파린	트롬보스폰딘으로부터 유래된	
653	GGWSHW	피브로넥틴	트롬보스폰딘으로부터 유래된(최고 친화성)	보다 낮은 pH 에서 양호하게 결합한다
654	KRFKQDGGWSHWSPW SS	피브로넥틴	트롬보스폰딘으로부터 유래된(낮은 친화성)	
655	KRFKQDGGWSHWSP	피브로넥틴	트롬보스폰딘으로부터 유래된(중간 친화성)	
656	GGWSHWSPWSS	피브로넥틴	트롬보스폰딘으로부터 유래된(중간 친화성)	
657	WSXWS	황화된 당단백질	트롬보스폰딘으로부터 유래된(X= 임의의 아미노산)	
658	WSHW	황화된 당단백질	트롬보스폰딘으로부터 유래된	
659	Xaa Xaa Pro His Glu	헤파린/헤파란 설페이트	Xaa = 임의의 아미노산	
660	(H/P)(H/P)PHG	헤파린/헤파란 설페이트	랜덤 반복체 - pH 의존성 HRGP (히스티딘 풍부 당단백질)	
661	HPHKHHSHEQHPHGHH PHAHHPHEHDTHRQHP HGHHPHGHHPHGHHPH GHHPHGHHPHCHDFQD YGPCDPPPHNQGHCCH GHGPPPGHLRRRGPGK GPRPFHCRQIGSVYRLP PLRKGEVLPLPEANFPS FPLPHHKHPLKPDNQPF	헤파린/헤파란 설페이트	히스티딘 풍부 당단백질(히스티딘 풍부 도메인)	

[0493]

	P		히스티딘 풍부 당단백질(히스티딘 풍부 도메인)
662	DLHPHKCHHSHEQHPHG HHPHAHHPHEHDTHRQ HPH	헤파린/헤파란 설페이트	
663	GHHPH	헤파린	
기타 표적화 서열			
664	VRIQRKKEKMKET	헤파린	
665	LHERHLNNN	콜라겐 I	
666-673	표 5 참조		
680-700	사용되지 않음		

[0494]

[0495] I. 정의

[0496] [00391] 본원에 사용되는 "활성 도메인"은 하나 이상의 폴리펩타이드, 핵산, 당 및/또는 이들의 조합일 수 있는 표적에 대한 친화성을 갖는 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드의 집합체를 언급한다. 일부 구현예에서, 활성 도메인은 이의 표적의 효능제 또는 길항제이거나 표적과 관련된 신호 전달을 유발 및/또는 억제할 수 있다. 활성 도메인은 표적에 대한 배타적 친화성을 가질 필요는 없고, 대신 비-표적에 대한 도메인의 친화성보다 상당히 높은(예를 들어, 10배 이상) 표적에 대한 친화성만 가질 필요는 있다. 활성 도메인과 표적 간의 해리 상수(K_D)는 pM, nM, μM 또는 mM 범위일 수 있다. 활성 도메인은 각각 고유한 기능을 갖고 함께 활성 도메인의 기능을 갖는 하나 이상의 서브도메인 또는 서브유닛을 포함할 수 있다. 예를 들어, IL-12 폴리펩타이드 서열을 포함하는 활성 도메인은 2개의 서브유닛을 포함할 수 있다.

[0497] [00392] 본원에서 사용되는 바와 같이, "면역글로불린 항원 결합 도메인"은 면역글로불린 또는 이의 단편인 도메인, 예를 들어, Fv, scFv, Fab 또는 VHH를 언급한다. 예시적인 면역글로불린 항원 결합 도메인은 표 1에 제공된다.

[0498] [00393] 본원에 사용된 바와 같은 "수용체 결합 도메인"은 면역글로불린 항원 결합 도메인이 아닌 사이토킨 폴리펩타이드 서열과 같은 활성 도메인을 언급한다.

[0499] [00394] 본원에 사용된 바와 같이, "사이토킨 폴리펩타이드 서열"은 야생형 사이토킨과 상당한 서열 동일성을 가지며 사이토킨 수용체와 결합하고 이를 활성화할 수 있는 (예를 들어, 억제 폴리펩타이드 서열로부터 분리된 경우) 폴리펩타이드 서열(보다 큰 서열, 예를 들어 융합 폴리펩타이드의 일부일 수 있음)을 언급한다. 일부 구

현예에서, 사이토킨 폴리펩타이드 서열은 야생형 사이토킨, 예를 들어, 야생형 사람 사이토킨의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99% 퍼센트 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 사이토킨 폴리펩타이드 서열은 야생형 사이토킨, 예를 들어 야생형 사람 사이토킨과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 차이를 갖는다. 사이토킨은 케모킨을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 사이토킨 폴리펩타이드 서열은 표 1에 제공된다. 상기 정의는 "사이토킨"을 "IL-2"로 대체하여 IL-2 폴리펩타이드 서열에 적용된다.

[0500] [00395] 본원에 사용되는 "억제 폴리펩타이드 서열"은 링커 폴리펩타이드 내 활성 도메인의 활성을 억제하는 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드의 집합체를 언급한다. 억제 폴리펩타이드 서열은 활성 도메인과 결합하거나 입체적으로 차단할 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 결합은 링커 폴리펩타이드의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열에 대한 적절한 프로테아제의 작용에 의해 감소되거나 제거된다. 예시적인 억제 폴리펩타이드 서열은 표 1에 제공된다. 예를 들어, 억제 폴리펩타이드 서열은 활성 도메인의 야생형 표적의 일부와 상당한 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드, 또는 면역글로불린 또는 이의 일부, 예를 들어, Fv, scFv, Fab 또는 VHH를 포함할 수 있다.

[0501] [00396] 본원에서 사용되는 바와 같이 "프로테아제 절단 가능 폴리펩타이드 서열"은 프로테아제에 의해 절단되는 기질인 서열이다. 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 링커 폴리펩타이드에 위치하여 이의 절단이 링커 폴리펩타이드의 나머지로부터 링커 폴리펩타이드의 하나 이상의 요소를 방출하거나, 활성 도메인으로의 억제 폴리펩타이드 서열의 결합을 감소시키거나 제거한다.

[0502] [00397] 본원에서 사용되는 바와 같이, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 프로테아제에 의한 절단이 허용되는 조건 하에서 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 프로테아제에 노출시키면 관련 없는 서열을 갖는 대조군 폴리펩타이드에 대해 보이는 것보다 상당히 많은 양의 절단을 초래하고/하거나 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 알려진 프로테아제에 대한 인지 서열에 상응하는 경우(예를 들어, 다양한 예시적 프로테아제에 대해 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같이) 주어진 프로테아제 또는 이의 부류"에 의해 인지된다".

[0503] [00398] 본원에 사용되는 바와 같이 "약동학 조절제"는 링커 폴리펩타이드 또는 링커 폴리펩타이드의 요소의 생체 내 반감기를 연장하는 모이어티이다. 약동학 조절제는 링커 폴리펩타이드 내 융합된 도메인일 수 있거나, 해독 후 부착된 화학적 실체일 수도 있다. 부착은 공유 결합일 수 있지만 반드시 공유 결합일 필요는 없다. 예시적인 약동학 조절제 폴리펩타이드 서열은 표 1에 제공된다. 예시적인 비-폴리펩타이드 약동학 조절제는 본원의 다른 곳에 기재되어 있다.

[0504] [00399] 본원에서 사용되는 바와 같이, "표적화 서열"은 관심 영역, 예를 들어, 종양 미세 환경에 링커 폴리펩타이드의 더 많은 부분이 위치되도록 하는 서열이다. 표적화 서열은 세포 외 매트릭스 성분 또는 관심 영역에서 발견되는 다른 실체, 예를 들어, 인테그린 또는 신데칸에 결합할 수 있다. 예시적인 표적화 서열은 표 2에 제공된다.

[0505] [00400] 본원에서 사용되는 바와 같이 "세포 외 매트릭스 성분"은 생체 내에서 발견되는 세포 외 단백질 또는 폴리사카라이드를 언급한다. 피브로넥틴, 카드헤린, 인테그린 및 신데칸을 포함한 세포상의 통합 및 주변 막 단백질은 세포 외 매트릭스 성분으로 간주되지 않는다.

[0506] [00401] 본원에서 사용되는 바와 같은 "면역글로불린 불변 도메인"은 IgG와 같은 면역글로불린의 불변 영역의 도메인에 존재하거나 해당 영역과 상당한 서열 동일성을 갖는 도메인을 언급한다. 예시적인 불변 도메인은 C_H2 및 C_H3 도메인이다. 달리 명시되지 않는 경우, 면역글로불린 불변 도메인을 포함하는 링커 폴리펩타이드는 하나 초과의 면역글로불린 불변 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 면역글로불린 불변 도메인은 야생형 면역글로불린 불변 도메인, 예를 들어 야생형 사람 면역글로불린 불변 도메인의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99%의 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 면역글로불린 불변 도메인은 야생형 면역글로불린 불변 도메인, 예를 들어 야생형 사람 면역글로불린 불변 도메인과 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개 이하의 아미노산 차이를 갖는다. 일부 구현예에서, 면역글로불린 불변 도메인은 야생형 면역글로불린 불변 도메인, 예를 들어 야생형 사람 면역글로불린 불변 도메인과 동일한 서열을 갖는다. 예시적인 면역글로불린 불변 도메인은 표 1에 제공된 서열에 포함된다. 상기 정의는 "면역글로불린 불변"에 대해 "C_H2" 또는 "C_H3"로 치환하여 각각 C_H2 및 C_H3 도메인에 적용되고, 단, C_H2 도메인 서열이 C_H2 도메인 야생형 서열보다 비-C_H2 면역글로불린 불변 도메인 야생형 서열과 더 큰 퍼센트 동일성을 갖지 않고, C_H3 도메인 서열이 C_H3 도메인 야생형 서열보다 비-

C_H3 면역글로불린 불변 도메인 야생형 서열과 더 큰 퍼센트 동일성을 갖지 않는다는 조건이다. 이들 정의는 야생형 서열에 비해 약간의 절단부를 갖는 도메인도 포함하고, 절단된 부분이 도메인의 정상적인 폴딩을 실질적으로 파괴하지 않는 정도에서만 해당한다.

[0507] [00402] 본원에서 사용되는 바와 같이, “면역글로불린 Fc 영역”은 상기 정의된 바와 같이 C_H2 및 C_H3 도메인을 포함하는 면역글로불린 중쇄의 영역을 언급한다. Fc 영역은 가변 도메인 또는 C_H1 도메인을 포함하지 않는다.

[0508] [00403] 본원에서 사용되는 바와 같이, 제1 성분이 주어진 성분의 한쪽에 있고 제2 성분이 주어진 성분의 다른 쪽에 있는 경우, 예를 들어 폴리펩타이드의 1차 서열에서 주어진 성분은 제1 성분과 제2 성분의 "사이"에 있다. 상기 용어는 즉각적인 인접성을 요구하지 않는다. 따라서 1-2-3-4 구조에서 2는 1과 4 사이에 있고, 또한 1과 3 사이에도 있다.

[0509] [00404] 본원에서 사용된 바와 같이 '도메인'은 문맥에 따라 폴리펩타이드의 구조적 도메인 또는 적어도 하나의 도메인(그러나 복수의 구조적 도메인일 수도 있음)의 기능적 어셈블리를 지칭할 수 있다. 예를 들어, C_H2 도메인은 이와 같은 조건에 부합되는 서열의 일부를 지칭한다. 면역글로불린 사이토킨 결합 도메인은 VH 및 VL 구조 도메인을 포함할 수 있다.

[0510] [00405] 본원에서 사용되는 바와 같은 “변성된 콜라겐”은 콜라겐에 대한 MMP의 작용으로 비롯되는 겔라틴 및 절단 생성물을 포함하고, 보다 일반적으로 전장 콜라겐의 고유 구조에 존재하지 않는 콜라겐 또는 단편의 형태를 지칭한다.

[0511] [00406] 본원에서 사용되는 바와 같은 "pH에 민감한 방식으로 ... 결합하도록 구성됨"은 폴리펩타이드 서열(예를 들어, 표적화 서열)이 pH에 따라 결합 파트너에 대해 차별적인 결합 친화성을 나타냄을 의미한다. 예를 들어, 폴리펩타이드 서열은 정상적인 생리학적 pH(약 7.4)보다 상대적으로 산성인 pH에서 더 높은 친화성을 가질 수 있다. 보다 높은 친화성은 pH 5.5-7, 6-7 또는 5.5-6.5의 범위 또는 pH 6 미만과 같이 pH 7 미만에서 나타날 수 있다.

[0512] [00407] 본원에서 사용되는 바와 같이 "사이토킨 수용체의 사이토킨 결합 도메인"은 사이토킨 수용체의 세포 외부분 또는 사이토킨 폴리펩타이드 서열과 결합할 수 있는 단편 또는 절단부를 지칭한다. 일부 구현예에서, 사이토킨 수용체의 사이토킨 결합 도메인의 서열은 야생형 사이토킨 수용체의 사이토킨 결합 도메인의 서열, 예를 들어 야생형 사람 사이토킨 수용체의 사이토킨 결합 도메인의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는다. 사이토킨 수용체의 사이토킨 결합 도메인의 예시적인 서열은 표 1에 제공된다. 상기 정의는 "사이토킨"에 대해 각각 "IL-2", "IL-10", "IL-15", "CXCL9", "CXCL10", "TGF-β"로 치환된, IL-2, IL-10, IL-15, CXCL9, CXCL10 및 IL-2, IL-10, IL-15, CXCL9, CXCL10의 TGF-β 결합 도메인, 및 TGF-β 수용체에 적용된다.

[0513] [00408] 본원에서 사용되는 바와 같이, "면역글로불린 사이토킨 결합 도메인"은 사이토킨 폴리펩타이드 서열과 결합할 수 있는 하나 이상의 면역글로불린 가변 도메인(예를 들어, VH 및 VL 영역)을 지칭한다. 사이토킨 결합 면역글로불린 도메인의 예시적인 서열은 표 1에 제공된다. 상기 정의는 "사이토킨"에 대해 각각 "IL-2", "IL-10", "IL-15", "CXCL9", "CXCL10", "TGF-β"로 치환된, IL-2, IL-10, IL-15, CXCL9, CXCL10 및 IL-2, IL-10, IL-15, CXCL9, CXCL10의 TGF-β 결합 도메인, 및 TGF-β 수용체에 적용된다.

[0514] [00409] 본원에서 사용되는 바와 같이, 링커 폴리펩타이드의 제1 요소가 제3 요소에 비해 제2 요소에 "근위"라는 것은, 링커 폴리펩타이드가 폴딩될때 제1 요소가 제3 요소보다 제2 요소에 공간적으로 더 가까운지 여부에 관계없이, 링커 폴리펩타이드의 1차 폴리펩타이드 서열에서 제1 요소가 제3 요소보다 제2 요소에 더 가깝다는 것을 의미한다.

[0515] [00410] 본원에서 사용되는 바와 같은 “실질적으로” 및 기타 문법적 형태는 의도한 목적을 달성하기에 충분한 것을 의미한다. 따라서 "실질적으로"라는 용어는 해당 분야의 통상의 기술자가 예상할 수 있지만 전반적인 성능에 감지할정도로 영향을 미치지 않는 절대적이거나 완벽한 상태, 차원, 측정, 결과 등에서 사소하고 미미한 변형을 허용한다. 수치 또는 수치로 표현할 수 있는 파라미터 또는 특징과 관련하여 사용되는 경우, “실질적으로”는 10% 이내를 의미한다.

[0516] [00411] 본원에서 사용되는 '복수'라는 용어는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상일 수 있다.

[0517] [00412] 본원에서 사용되는 바와 같이, 제1 서열과 제2 서열의 정렬 결과 제2 서열의 전체 위치 중 X% 이상이

첫 번째 서열과 매칭되는 것으로 나타나면 제1 서열은 제2 서열과 "적어도 X%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다"하는 것으로 간주된다. 예를 들어, 서열 QLYV(서열번호 1168)는 제2 서열의 모든 3개의 위치에 매칭되는 서열이 있다는 점에서 정렬은 100% 동일성을 갖기 때문에 서열 QLY와 100% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 예시적인 정렬 알고리즘은 스미스-워터만(Smith-Waterman) 알고리즘과 니들만-운쉬(Needleman-Wunsch) 알고리즘이 있고, 이들은 당업계에서 널리 공지되어 있다. 당업자는 주어진 서열 쌍을 정렬하는 데 적합한 알고리즘 및 파라미터 세팅의 선택이 무엇인지 이해할 것이고; 일반적으로 길이가 유사하고 아미노산의 경우 > 50% 또는 뉴클레오타이드의 경우 >75%의 예상 동일성이 있는 서열의 경우, www.ebi.ac.uk 웹 서버에서 EBI가 제공하는 니들만-운쉬 알고리즘 인터페이스의 디폴트 세팅을 사용하는 니들만-운쉬 알고리즘이 일반적으로 적당하다.

[0518] [00413] 본원에서 사용되는 바와 같이 “대상체”는 동물계의 모든 구성원을 지칭한다. 일부 구현예에서, “대상체”는 사람을 지칭한다. 일부 구현예에서, "대상체"는 비-사람 동물을 지칭한다. 일부 구현예에서, “대상체”는 영장류를 지칭한다. 일부 구현예에서, 대상체는 포유동물, 조류, 파충류, 양서류, 어류, 곤충 및/또는 벌레를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 비-사람 대상체는 포유동물 (예를 들어, 설치류, 마우스, 래트, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 양, 소, 영장류 및/또는 돼지)이다. 일부 구현예에서, 대상체는 유전자전이 동물, 유전학적으로 가공된 동물 및/또는 클론일 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에서, 대상체는 성인, 청소년 또는 유아이다. 일부 구현예에서, "개체" 또는 "환자"라는 용어가 사용되고 "대상체"와 상호 교환될 수 있는 것으로 의도된다.

[0519] **II. 링커 폴리펩타이드**

[0520] [00414] 링커 폴리펩타이드는 제1 표적화 서열; 제2 표적화 서열; 및 제1 표적화 서열과 제2 표적화 서열 사이의 제1 링커를 포함할 수 있고, 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 표적화 서열 및/또는 제2 표적화 서열은 각각 표적에 결합하는 2개 이상의 표적화 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적화 서브서열 중 일부 또는 전부가 동일한 표적(예를 들어, 탠덤 반복체)에 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 제1 활성 도메인; 제2 활성 도메인; 약동학 조절제; 및 약동학 조절제와 제1 활성 도메인 사이의 제1 링커를 포함하는 링커 폴리펩타이드이고, 상기 제1 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 제1 활성 도메인; 제1 활성 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열; 제1 활성 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제1 링커로서, 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하는 링커; 및 제1 표적화 서열을 포함한다.

[0521] [00415] 링커 폴리펩타이드의 이들 요소는 공유 결합하여 단일 폴리펩타이드 쇄를 형성하거나 복수의 관련 폴리펩타이드 쇄에 존재할 수 있으며, 이는 비공유 또는 공유 결합(예를 들어, 하나 이상의 디설파이드 결합을 통해)으로 연결될 수 있다.

[0522] [00416] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 제1 활성 도메인, 약동학 조절제의 제1 도메인, 및 제1 활성 도메인과 약동학 조절제의 제1 도메인 사이의 제1 링커를 포함하고, 여기서 제1 활성 도메인은 약동학 조절제의 제1 도메인에 대해 C-말단인 제1 폴리펩타이드 쇄;

[0523] 약동학 조절제의 제2 도메인, 제1 활성 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열 및 약동학 조절제의 제2 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제2 링커를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하고;

[0524] 여기서 제1 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하고;

[0525] 제1 폴리펩타이드 쇄 또는 제2 폴리펩타이드 쇄는 적어도 하나의 표적화 서열을 추가로 포함한다.

[0526] [00417] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 제1 활성 도메인, 약동학 조절제의 제1 도메인, 및 제1 활성 도메인과 약동학 조절제의 제1 도메인 사이의 제1 링커를 포함하고, 여기서 제1 활성 도메인은 약동학 조절제의 제1 도메인에 대해 N-말단인 제1 폴리펩타이드 쇄;

[0527] 약동학 조절제의 제2 도메인, 제1 활성 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열 및 약동학 조절제의 제2 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제2 링커를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하고;

[0528] 여기서 제1 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하고;

[0529] 제1 폴리펩타이드 쇄 또는 제2 폴리펩타이드 쇄는 적어도 하나의 표적화 서열을 추가로 포함한다.

[0530] **A. 활성 도메인**

[0531] **1. 면역글로불린 항원-결합 도메인**

[0532] [00418] 일부 구현예에서, 제1 활성 도메인은 면역글로불린 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 활성 도메인은 면역글로불린 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0533] [00419] 일부 구현예에서, 면역글로불린 항원 결합 도메인은 VH 영역 및 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 면역글로불린 항원 결합 도메인은 Fv, scFv, Fab 또는 VHH를 포함한다. 면역글로불린 항원 결합 도메인은 사람화되거나 완전히 사람화될 수 있다.

[0534] [00420] 일부 구현예에서, 면역 글로불린 항원 결합 도메인은 암 세포 표면 항원 서열, 성장 인자 서열 및 성장 인자 수용체 서열로부터 선택된 하나 이상의 서열에 결합한다.

[0535] [00421] 생리학적 조건하에서 세포는 주변 조직으로부터 성장 인자의 형태로 신호를 받는다. 성장 인자는 정상 세포 분화에 영향을 미칠 뿐만 아니라 암세포의 성장 촉진 경로를 항시성으로 활성화할 수 있다. 본원에 기재된 링커 폴리펩타이드는 성장 인자에 결합하여 성장 인자의 활성을 적어도 어느 정도, 예를 들어 종양 근처에서 중화시키는 것을 용이하게 할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 링커 폴리펩타이드는 면역 글로불린 항원 결합 도메인을 통해 일부 구현예에서 섬유아세포 및 내피 세포를 포함한 암세포 및 기질 세포가 수신하는 성장 촉진 신호를 감소시키는 동시에 종양에 대한 면역 세포를 활성화하거나 동원할 수 있다. 일부 구현예에서, 면역글로불린 항원 결합 도메인은 또한 특정 성장 인자를 특이적으로 발현하는 조직 또는 특정 성장 인자를 다량으로, 예를 들어, 종양 내부에서 및 종양 주변에서 발현하는 조직으로 링커 폴리펩타이드의 국소화를 촉진시킬 수 있다.

[0536] [00422] 성장 인자 수용체는 일반적으로 특정 성장 인자에 결합하여 세포 외부 상의 인자에 의해 전달된 지시를 세포 내 공간으로 전송하는 막관통 단백질이다. 일반적으로 성장 인자 수용체는 세포 외, 막관통 및 세포질 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 링커 폴리펩타이드는 면역글로불린 항원 결합 도메인을 통해 성장 인자의 성장 인자 수용체로의 결합을 억제할 수 있다. 이는 예를 들어, 종양 근처에서 성장 인자에 의한 신호전달 감소를 적어도 일부 정도로 촉진할 수 있다.

[0537] [00423] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드의 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 HER2 서열에 결합하도록 구성된다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 초가변 영역(HVR) HVR-1, HVR-2 및 HVR-3 및 서열번호 909의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일반적으로, 당업자는 예를 들어 카밧 등(Kabat et al.)의 정의에 따라 VH 및 VL 서열 내의 프레임워크 및 HVR 도메인에 아미노산을 할당함으로써 VH 및 VL 서열에서 HVR을 확인할 수 있다(문헌참조: Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991). 면역글로불린 쇄 내 아미노산에 대한 다른 넘버링 시스템은 IMGT™ (international ImMunoGeneTics information system; Lefranc et al, *Dev. Comp. Immunol*. 29:185-203; 2005) 및 AHo (문헌참조: Honegger and Pluckthun, *J. Mol. Biol*. 309(3):657-670; 2001)를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 909의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 909 또는 910의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 트라스투주맙의 항원 결합 도메인이다.

[0538] [00424] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드의 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 HER2 세포외 도메인 서열에 결합하도록 구성된다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 각각은 독립적으로 서열번호 914의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일반적으로, 당업자는 예를 들어 카밧 등(Kabat et al.)의 정의에 따라 VH 및 VL 서열 내의 프레임워크 및 HVR 도메인에 아미노산을 할당함으로써 VH 및 VL 서열에서 HVR을 확인할 수 있다(문헌참조: Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication

no. 91-3242, 1991). 면역글로불린 쇄 내 아미노산에 대한 다른 넘버링 시스템은 IMGT™ (문헌참조: international ImMunoGeneTics information system; Lefranc et al, *Dev. Comp. Immunol*. 29:185-203; 2005) 및 AHo (문헌참조: Honegger and Pluckthun, *J. Mol. Biol*. 309(3):657-670; 2001)를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 914의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 913 또는 914의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 세툭시맙의 항원 결합 도메인이다.

[0539] [00425] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드의 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 PD-1 세포외 도메인 서열에 결합하도록 구성된다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 917의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일반적으로, 당업자는 예를 들어 카밧 등(Kabat et al.)의 정의에 따라 VH 및 VL 서열 내의 프레임워크 및 HVR 도메인에 아미노산을 할당함으로써 VH 및 VL 서열에서 HVR을 확인할 수 있다(문헌참조: Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991). 면역글로불린 쇄 내 아미노산에 대한 다른 넘버링 시스템은 IMGT™ (문헌참조: international ImMunoGeneTics information system; Lefranc et al, *Dev. Comp. Immunol*. 29:185-203; 2005) 및 AHo (문헌참조: Honegger and Pluckthun, *J. Mol. Biol*. 309(3):657-670; 2001)를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 917의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 917 또는 918의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 니볼루맙의 항원 결합 도메인이다.

[0540] [00426] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드의 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 PD-L1 세포외 도메인 서열에 결합하도록 구성된다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일반적으로, 당업자는 예를 들어 카밧 등(Kabat et al.)의 정의에 따라 VH 및 VL 서열 내의 프레임워크 및 HVR 도메인에 아미노산을 할당함으로써 VH 및 VL 서열에서 HVR을 확인할 수 있다(문헌참조: Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991). 면역글로불린 쇄 내 아미노산에 대한 다른 넘버링 시스템은 IMGT™ (문헌참조: international ImMunoGeneTics information system; Lefranc et al, *Dev. Comp. Immunol*. 29:185-203; 2005) 및 AHo (문헌참조: Honegger and Pluckthun, *J. Mol. Biol*. 309(3):657-670; 2001)를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 921 또는 922의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 아테졸리주맙의 항원 결합 도메인이다.

[0541] [00427] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드의 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 CD3 세포외 도메인 서열에 결합하도록 구성된다. 일부 구현에에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 서열번호 925, 929, 933 및 937 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 926, 930, 934 및 938 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을

포함하는 VL 영역을 포함한다. 일반적으로, 당업자는 예를 들어 카밧 등(Kabat et al.)의 정의에 따라 VH 및 VL 서열 내의 프레임워크 및 HVR 도메인에 아미노산을 할당함으로써 VH 및 VL 서열에서 HVR을 확인할 수 있다(문헌참조: Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991). 면역글로불린 쇄 내 아미노산에 대한 다른 넘버링 시스템은 IMGT™ (문헌참조: international ImMunoGeneTics information system; Lefranc et al, *Dev. Comp. Immunol.* 29:185-203; 2005) 및 AHo (문헌참조: Honegger and Pluckthun, *J. Mol. Biol.* 309(3):657-670; 2001)를 포함한다. 일부 구현에에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 서열번호 925, 929, 933 및 937 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 926, 930, 934 및 938 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 서열번호 925, 926, 929, 930, 933, 934, 937 및 938 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 면역글로불린 항원 결합 도메인 및 제2 면역글로불린 항원 결합 도메인 중 하나 또는 각각은 독립적으로 테플리주맙, 무로모납, 오텔릭시주맙 또는 비실리주맙의 항원 결합 도메인이다.

[0542] **2. 수용체-결합 도메인**

[0543] [00428] 일부 구현예에서, 제1 활성 도메인은 수용체 결합 도메인을 포함한다. 수용체 결합 도메인은 예를 들어, 사이토킨 폴리펩타이드 서열을 포함할 수 있다.

[0544] [00429] 수용체 결합 도메인은 야생형 수용체 결합 도메인이거나 야생형 수용체 결합 도메인과 하나 이상의 차이가 있는 서열일 수 있다. 일부 구현예에서, 수용체 결합 도메인은 사람 수용체 결합 도메인이다(야생형일 수 있거나 하나 이상의 차이를 가질 수 있음). 일부 구현예에서, 수용체 결합 도메인은 디설파이드 결합 형성을 방지하기 위한 변형을 포함하고, 임의로 다르게는 야생형 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 수용체 결합 도메인은 야생형 수용체 결합 도메인의 서열과 또는 표 1에서의 수용체 결합 도메인과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 수용체 결합 도메인은 이량체 수용체 결합 도메인, 예를 들어 이종이량체 사이토킨이다. 일부 구현예에서, 수용체 결합 도메인은 동종이량체 수용체 결합 도메인, 예를 들어 동종이량체 사이토킨이다. 단량체는 융합 단백질로서 연결될 수 있고, 예를 들어, 링커를 사용하여 또는 공유 결합(예를 들어, 디설파이드 결합)에 의해, 또는 비공유 상호작용에 의해 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 수용체 결합 도메인은 인터류킨 폴리펩타이드 서열이다. 일부 구현예에서, 수용체 결합 도메인은 CD132를 포함하는 수용체와 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 수용체 결합 도메인은 CD122를 포함하는 수용체와 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 수용체 결합 도메인은 CD25를 포함하는 수용체와 결합할 수 있다.

[0545] [00430] 일부 구현예에서, 수용체 결합 도메인은 IL-2 폴리펩타이드 서열이다. IL-2 폴리펩타이드 서열은 야생형 IL-2 폴리펩타이드 서열 또는 야생형 IL-2 폴리펩타이드 서열과 하나 이상의 차이를 갖는 서열일 수 있다. 일부 구현예에서, IL-2 폴리펩타이드 서열은 사람 IL-2 폴리펩타이드 서열(야생형일 수 있거나 하나 이상의 차이를 가질 수 있음)이다. 일부 구현예에서, IL-2는 디설파이드 결합 형성을 방지하기 위한 변형(예를 들어, 알데스류킨(Proleukin®으로서 시판됨)의 서열)을 포함하고, 임의로 다르게는 야생형 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-2 폴리펩타이드 서열은 야생형 IL-2 폴리펩타이드 서열 또는 표 1에서의 IL-2 폴리펩타이드 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는다.

[0546] [00431] 일부 구현예에서, IL-2 폴리펩타이드 서열은 서열번호 1-4 중 어느 하나의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-2 폴리펩타이드 서열은 서열번호 1의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-2 폴리펩타이드 서열은 서열번호 2의 서열을 포함한다.

[0547] [00432] 일부 구현예에서, 수용체 결합 도메인은 IL-10 폴리펩타이드 서열이다. IL-10 폴리펩타이드 서열은 야생형 IL-10 폴리펩타이드 서열 또는 야생형 IL-10 폴리펩타이드 서열과 하나 이상의 차이를 갖는 서열일 수 있다. 일부 구현예에서, IL-10 폴리펩타이드 서열은 사람 IL-10 폴리펩타이드 서열(야생형일 수 있거나 하나 이상의 차이를 가질 수 있음)이다. 일부 구현예에서, IL-10은 디설파이드 결합 형성을 방지하기 위한 변형을 포함하고, 임의로 다르게는 야생형 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-10 폴리펩타이드 서열은 야생형 IL-10 폴리펩타이드 서열 또는 표 1에서의 IL-10 폴리펩타이드 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, IL-10 폴리펩타이드 서열은 서열번호 900의 서열을 포함한다.

[0548] [00433] 일부 구현예에서, 수용체 결합 도메인은 IL-15 폴리펩타이드 서열이다. IL-15 폴리펩타이드 서열은 야

생형 IL-15 폴리펩타이드 서열 또는 야생형 IL-15 폴리펩타이드 서열과 하나 이상의 차이를 갖는 서열일 수 있다. 일부 구현예에서, IL-15 폴리펩타이드 서열은 사람 IL-15 폴리펩타이드 서열(야생형일 수 있거나 하나 이상의 차이를 가질 수 있음)이다. 일부 구현예에서, IL-15은 디설파이드 결합 형성을 방지하기 위한 변형을 포함하고, 임의로 다르게는 야생형 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-15 폴리펩타이드 서열은 야생형 IL-15 폴리펩타이드 서열 또는 표 1에서의 IL-15 폴리펩타이드 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, IL-15 폴리펩타이드 서열은 서열번호 901의 서열을 포함한다.

[0549] [00434] 일부 구현예에서, 수용체 결합 도메인은 CXCL9 폴리펩타이드 서열이다. CXCL9 폴리펩타이드 서열은 야생형 CXCL9 폴리펩타이드 서열 또는 야생형 CXCL9 폴리펩타이드 서열과 하나 이상의 차이를 갖는 서열일 수 있다. 일부 구현예에서, CXCL9 폴리펩타이드 서열은 사람 CXCL9 폴리펩타이드 서열(야생형일 수 있거나 하나 이상의 차이를 가질 수 있음)이다. 일부 구현예에서, CXCL9은 디설파이드 결합 형성을 방지하기 위한 변형을 포함하고, 임의로 다르게는 야생형 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CXCL9 폴리펩타이드 서열은 야생형 CXCL9 폴리펩타이드 서열 또는 표 1에서의 CXCL9 폴리펩타이드 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, CXCL9 폴리펩타이드 서열은 서열번호 902의 서열을 포함한다.

[0550] [00435] 일부 구현예에서, 수용체 결합 도메인은 CXCL10 폴리펩타이드 서열이다. CXCL10 폴리펩타이드 서열은 야생형 CXCL10 폴리펩타이드 서열 또는 야생형 CXCL10 폴리펩타이드 서열과 하나 이상의 차이를 갖는 서열일 수 있다. 일부 구현예에서, CXCL10 폴리펩타이드 서열은 사람 CXCL10 폴리펩타이드 서열(야생형일 수 있거나 하나 이상의 차이를 가질 수 있음)이다. 일부 구현예에서, CXCL10은 디설파이드 결합 형성을 방지하기 위한 변형을 포함하고, 임의로 다르게는 야생형 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CXCL10 폴리펩타이드 서열은 야생형 CXCL10 폴리펩타이드 서열 또는 표 1에서의 CXCL10 폴리펩타이드 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, CXCL10 폴리펩타이드 서열은 서열번호 903의 서열을 포함한다.

[0551] **3. 활성 도메인의 크기**

[0552] [00436] 일부 구현예에서, 제1 활성 도메인 및 제2 활성 도메인 중 하나 또는 각각의 분자량은 독립적으로 약 14 kDa 또는 미만이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 12 kDa 내지 약 14 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 10 kDa 내지 약 12 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 8 kDa 내지 약 10 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 6 kDa 내지 약 8 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 4 kDa 내지 약 6 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 2 kDa 내지 약 4 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 800 Da 내지 약 2 kDa이다.

[0553] [00437] 일부 구현예에서, 제1 활성 도메인 및 제2 활성 도메인 중 하나 또는 각각의 분자량은 독립적으로 약 16 kDa 또는 초과이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 16 kDa 내지 약 18 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 18 kDa 내지 약 20 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 20 kDa 내지 약 22 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 22 kDa 내지 약 24 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 24 kDa 내지 약 26 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 26 kDa 내지 약 28 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 28 kDa 내지 약 30 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 30 kDa 내지 약 50 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 50 kDa 내지 약 100 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 100 kDa 내지 약 150 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 150 kDa 내지 약 200 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 200 kDa 내지 약 250 kDa이다. 일부 구현예에서, 분자량은 약 250 kDa 내지 약 300 kDa이다.

[0554] **B. 억제 폴리펩타이드 서열**

[0555] [00438] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 수용체 결합 도메인과 같은 활성 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 수용체 결합 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제2 링커를 추가로 포함하고, 제2 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0556] [00439] 다양한 유형의 억제 폴리펩타이드 서열은 본원 개시내용에 따른 링커 폴리펩타이드에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 수용체로부터의 리간드 결합 도메인, 또는 면역글로불린 도메인과 같은 활성 도메인에 결합하는 서열이다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 입체 차단제, 즉 활성 도메인을 입체적으로 방해하는 서열이다. 예를 들어, 입체 차단제는 면역글로불린 Fc 영역, 알부민 도메인 또는 기타 상대적으로 불활성인 도메인일 수 있고, 활성 도메인에 근접하여 활성 도메인이 절단에 의해 억제 폴리펩타이드 서열에서 유리될 때까지 덜 접근성이도록 위치할 수 있다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 제1 활성 도메인과 제1 활성 도메인의 수용체 사이의 결합 및/또는 제2 활성 도메인과 제2 활성 도메인의 수용

체 사이의 결합을 방해한다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열과 약동학 조절제는 링커 폴리펩타이드의 상이한 요소이다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 약동학 조절제의 적어도 일부를 포함한다.

[0557] [00440] 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 사이토킨 결합 도메인을 포함한다. 사이토킨 결합 도메인은 사이토킨 수용체의 사이토킨 결합 도메인일 수 있다. 사이토킨 수용체의 사이토킨 결합 도메인은 사이토킨 수용체의 세포 외 부분 또는 링커 폴리펩타이드의 사이토킨 폴리펩타이드 서열과 결합하기에 충분한 부분으로 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 사이토킨 수용체의 야생형 사이토킨 결합 도메인의 서열, 예를 들어, 사람 사이토킨 수용체의 야생형 사이토킨 결합 도메인의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는다.

[0558] [00441] 사이토킨 결합 도메인은 피브로넥틴 사이토킨 결합 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 야생형 피브로넥틴 사이토킨 결합 도메인의 서열, 예를 들어, 야생형 사람 피브로넥틴 사이토킨 결합 도메인과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는다.

[0559] [00442] 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 10-29, 40-51, 747, 748 및 749, 850-856, 939, 940, 941 및 945, 950 및 952, 953, 954 및 955, 956, 957 및 958, 959, 960 및 961, 962, 963 및 964, 965, 966 및 967, 968, 969 및 970, 971, 972 및 973, 974, 975 및 976, 977, 978 및 979, 980, 981 및 982, 983, 984 및 985, 986, 987 및 988, 989, 990, 991 및 992, 999 및 1000, 1001, 1002, 1003 및 1004, 1005, 1006, 1008 및 1010 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다(여기서, "및"에 의해 연결된 서열번호의 쌍은 예를 들어, 별도의 쇄로서 또는 링커에 의해 연결된 단일쇄로서 억제 폴리펩타이드 서열을 함께 형성할 수 있는 VH 및 VL 쌍을 지적한다). 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 1011 또는 1012의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 1016-1019 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 1020, 1021 또는 1023의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 이전의 어느 구현예에서, VH 및 VL 도메인은 언급된 서열번호(들)의 CDR과 동일한 CDR을 포함할 수 있다. CDR은 캐뱃(문헌참조: Kabat et al., (5^{th} Ed. 1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, available at books.google.co.uk/books?id=3jMvZYW2ZtwC&lpg=PA1137-IA1&pg=PP1#v=onepage&q&f=false) 또는 초티아(Chothia)(문헌참조: Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB **273**, 927-948)의 방법과 같은 임의의 적당한 방법에 의해 동정될 수 있다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 747, 748 및 749, 939, 940, 941 및 945, 950 및 952, 953, 954 및 955, 956, 957 및 958, 959, 960 및 961, 962, 963 및 964, 965, 966 및 967, 968, 969 및 970, 971, 972 및 973, 974, 975 및 976, 977, 978 및 979, 980, 981 및 982, 983, 984 및 985, 986, 987 및 988, 989, 990, 991 및 992, 999 및 1000, 1001, 1002, 1003 및 1004, 1005, 1006, 1008 및 1010 중 어느 하나의 CDR을 포함하는 VH 및 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 747, 748 및 749, 939, 940, 941 및 945, 950 및 952, 953, 954 및 955, 956, 957 및 958, 959, 960 및 961, 962, 963 및 964, 965, 966 및 967, 968, 969 및 970, 971, 972 및 973, 974, 975 및 976, 977, 978 및 979, 980, 981 및 982, 983, 984 및 985, 986, 987 및 988, 989, 990, 991 및 992, 999 및 1000, 1001, 1002, 1003 및 1004, 1005, 1006, 1008 및 1010 중 어느 하나의 서열을 포함한다.

[0560] [00443] 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 850-856 및 863-870 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 이전의 어느 구현예에서, VHH 도메인은 서열번호 850-856 및 863-870 중 어느 하나의 CDR과 동일한 CDR을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 863-870 및 863-870 중 어느 하나의 CDR을 포함하는 VHH를 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 850-856 및 863-870 중 어느 하나의 서열을 포함한다.

[0561] [00444] 일부 구현예에서, 사이토킨 결합 도메인은 면역글로불린 사이토킨 결합 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역글로불린 사이토킨 결합 도메인은 사이토킨에 결합하는 VH 영역 및 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 면역글로불린 사이토킨 결합 도메인은 사이토킨 폴리펩타이드 서열에 대한 항원 결합 활성을 갖는 Fv, scFv, Fab, VHH, 또는 다른 면역글로불린 서열일 수 있다. VHH 항체 (또는 나노바디)는 중쇄만의 항체의 항원 결합 단편이다.

[0562] [00445] 링커 폴리펩타이드의 사이토킨 폴리펩타이드 서열을 억제하기 위해 제공될 수 있는 억제 폴리펩타이드

서열의 추가적인 예는 안티칼린, 아필린, 어피바디 분자, 어피머, 어피틴, 알파바디, 아비머, DARPins, 파이노머, 쿠니츠 도메인 펩타이드, 모노바디 및 SpA, GroEL, 리포칼린 및 CTLA4 스캐폴드와 같은 기타 가공된 스캐폴드를 기반으로 한 결합 도메인이다.

[0563] [00446] IL-2 폴리펩타이드 서열을 포함하는 링커 폴리펩타이드에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 상기된 임의의 유형의 IL-2 억제 폴리펩타이드 서열일 수 있다. 일부 구현예에서, IL-2 억제 폴리펩타이드 서열은 면역글로불린 IL-2 억제 폴리펩타이드 서열이다.

[0564] [00447] 일부 구현예에서, IL-2 억제 폴리펩타이드 서열은 항-IL-2 항체 또는 이의 기능성 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 IL-2 결합 면역글로불린 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-2-결합 면역글로불린 도메인은 사람 IL-2-결합 면역글로불린 도메인이다.

[0565] [00448] 일부 구현예에서, IL-2-결합 면역글로불린 도메인은 scFv이다. 일부 구현예에서, IL-2 결합 면역글로불린 도메인은 표 1에 제시된 6개의 항-IL-2 초가변 영역(HVR) 세트(예를 들어, 서열번호 34-39 또는 750-755)를 포함한다. 일부 구현예에서, IL-2 결합 면역글로불린 도메인은 표 1에 제시된 서열을 포함하는 항 IL-2 VH 및 VL 영역 세트의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함하는 항-IL-2 VH 및 VL 영역 세트를 개별 서열로서 또는 scFv의 일부로서 포함한다. 일부 구현예에서, IL-2 결합 면역글로불린 도메인은 표 1에 제시된 서열을 포함하는 항 IL-2 VH 및 VL 영역 세트의 서열을 갖는 항-IL-2 VH 및 VL 영역 세트를 개별 서열로서 또는 scFv의 일부로서 포함한다.

[0566] [00449] 예시적인 IL-2 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 10-31, 40-51, 747 및 850-856, 및 서열번호 32와 33의 조합 또는 서열번호 748과 749의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-2 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 33의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 32의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, IL-2 결합 면역글로불린 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-2 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 33의 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 32의 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0567] [00450] 일부 구현예에서, IL-2 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 37, 38 및 39의 서열을 갖는 초가변 영역 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 34, 35 및 36의 서열을 갖는 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-2 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 30 또는 31의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-2 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 30 또는 31의 서열을 포함한다.

[0568] [00451] 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 IL-2 수용체 (IL-2R)의 IL-2 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-2R는 사람 IL-2R이다.

[0569] [00452] IL-10 폴리펩타이드 서열을 포함하는 링커 폴리펩타이드에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 상기된 임의의 유형의 IL-10 억제 폴리펩타이드 서열일 수 있다. 일부 구현예에서, IL-10 억제 폴리펩타이드 서열은 면역글로불린 IL-10 억제 폴리펩타이드 서열이다.

[0570] [00453] 일부 구현예에서, IL-10 억제 폴리펩타이드 서열은 항-IL-10 항체 또는 이의 기능성 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 IL-10 결합 면역글로불린 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-10 결합 면역글로불린 도메인은 사람 IL-10 결합 면역글로불린 도메인이다.

[0571] [00454] 일부 구현예에서, IL-10 결합 면역글로불린 도메인은 scFv이다. 일부 구현예에서, IL-10 결합 면역글로불린 도메인은 표 1에 제시된 6개의 항-IL-10 초가변 영역(HVR) 세트(예를 들어, 서열번호 942-944 및 946-948)를 포함한다. 일부 구현예에서, IL-10 결합 면역글로불린 도메인은 표 1에 제시된 서열을 포함하는 항 IL-10 VH 및 VL 영역 세트의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함하는 항-IL-10 VH 및 VL 영역 세트를 개별 서열로서 또는 scFv의 일부로서 포함한다. 일부 구현예에서, IL-10 결합 면역글로불린 도메인은 표 1에 제시된 서열을 포함하는 항 IL-10 VH 및 VL 영역 세트의 서열을 갖는 항-IL-10 VH 및 VL 영역 세트를 개별 서열로서 또는 scFv의 일부로서 포함한다.

[0572] [00455] 예시적인 IL-10 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 939-948, 1011, 및 1012를 포함한다. 일부 구현예에서, IL-10 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 945의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 941의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, IL-10 결합 면역글로불린 도

메인을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-10 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 945의 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 941의 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0573] [00456] 일부 구현예에서, IL-10 결합 면역글로불린 도메인은 각각, 서열번호 946, 947 및 948의 서열을 갖는 초가변 영역 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 942, 943 및 944의 서열을 갖는 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-10 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 939 또는 940의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-10 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 939 또는 940의 서열을 포함한다.

[0574] [00457] 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 IL-10 수용체 (IL-10R)의 IL-10 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-10R는 사람 IL-10R이다.

[0575] [00458] IL-15 폴리펩타이드 서열을 포함하는 링커 폴리펩타이드에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 상기된 임의의 유형의 IL-15 억제 폴리펩타이드 서열일 수 있다. 일부 구현예에서, IL-15 억제 폴리펩타이드 서열은 면역글로불린 IL-15 억제 폴리펩타이드 서열이다.

[0576] [00459] 일부 구현예에서, IL-15 억제 폴리펩타이드 서열은 항-IL-15 항체 또는 이의 기능성 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 IL-15 결합 면역글로불린 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-15 결합 면역글로불린 도메인은 사람 IL-15 결합 면역글로불린 도메인이다.

[0577] [00460] 일부 구현예에서, IL-15 결합 면역글로불린 도메인은 scFv이다. 일부 구현예에서, IL-15 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 950, 955, 957, 960, 963, 966, 969, 972, 975, 978, 981, 985 및 988 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 952, 954, 958, 91, 964, 967, 970, 973, 976, 979, 982, 984 및 987 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일반적으로, 당업자는 예를 들어 카밧 등(Kabat et al.)의 정의에 따라 VH 및 VL 서열 내의 프레임워크 및 HVR 도메인에 아미노산을 할당함으로써 VH 및 VL 서열에서 HVR을 확인할 수 있다(문헌참조: Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991). 면역글로불린 쇄 내 아미노산에 대한 다른 넘버링 시스템은 IMGT™ (문헌참조: international ImMunoGeneTics information system; Lefranc et al, *Dev. Comp. Immunol*. 29:185-203; 2005) 및 AHo (문헌참조: Honegger and Pluckthun, *J. Mol. Biol*. 309(3):657-670; 2001)를 포함한다. 일부 구현예에서, IL-15 결합 면역글로불린 도메인은 표 1에 제시된 서열을 포함하는 항 IL-15 VH 및 VL 영역 세트의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함하는 항-IL-15 VH 및 VL 영역 세트를 개별 서열로서 또는 scFv의 일부로서 포함한다. 일부 구현예에서, IL-15 결합 면역글로불린 도메인은 표 1에 제시된 항-IL-15 VH 및 VL 서열 세트의 서열을 갖는 항-IL-15 VH 및 VL 영역 세트를 개별 서열로서 또는 scFv의 일부로서 포함한다.

[0578] [00461] 예시적인 IL-15 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 953, 956, 959, 962, 965, 968, 971, 974, 977, 980, 983, 및 986을 포함한다. 일부 구현예에서, I1-15 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 950, 955, 957, 960, 963, 966, 969, 972, 975, 978, 981, 985, 및 988 중 어느 하나와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 952, 954, 958, 961, 964, 967, 970, 973, 976, 979, 982, 984, 및 987 중 어느 하나와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 IL-15 결합 면역글로불린 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-15-결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 950, 955, 957, 960, 963, 966, 969, 972, 975, 978, 981, 985 및 988 중 어느 하나의 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 952, 954, 958, 91, 964, 967, 970, 973, 976, 979, 982, 984 및 987 중 어느 하나의 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0579] [00462] 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 IL-15 수용체 (IL-15R)의 IL-15 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, IL-15R는 사람 IL-15R이다.

[0580] [00463] CXCL9 폴리펩타이드 서열을 포함하는 링커 폴리펩타이드에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 상기된 임의의 유형의 CXCL9 억제 폴리펩타이드 서열일 수 있다. 일부 구현예에서, CXCL9 억제 폴리펩타이드 서열은 면역글로불린 CXCL9 억제 폴리펩타이드 서열이다.

[0581] [00464] 일부 구현예에서, CXCL9 억제 폴리펩타이드 서열은 항-CXCL9 항체 또는 이의 기능성 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 CXCL 9 결합 면역글로불린 도메인을 포함한다. 일부

구현예에서, CXCL9 결합 면역글로불린 도메인은 사람 CXCL9 결합 면역글로불린 도메인이다.

[0582] [00465] 예시적인 CXCL9 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 1020-1021를 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 CXCL9 수용체 (CXCR3)의 CXCL9 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CXCR3는 사람 CXCR3이다.

[0583] [00466] CXCL10 폴리펩타이드 서열을 포함하는 링커 폴리펩타이드에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 상기된 임의의 유형의 CXCL10 억제 폴리펩타이드 서열일 수 있다. 일부 구현예에서, CXCL10 억제 폴리펩타이드 서열은 면역글로불린 CXCL10 억제 폴리펩타이드 서열이다.

[0584] [00467] 일부 구현예에서, CXCL10 억제 폴리펩타이드 서열은 항-CXCL10 항체 또는 이의 기능성 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 CXCL10 결합 면역글로불린 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CXCL10 결합 면역글로불린 도메인은 사람 CXCL10 결합 면역글로불린 도메인이다.

[0585] [00468] 일부 구현예에서, CXCL10 결합 면역글로불린 도메인은 scFv이다. 일부 구현예에서, CXCL10 결합 면역글로불린 도메인은 표 1에 제시된 6개의 항-CXCL10 초가변 영역(HVR) 세트(예를 들어, 서열번호 993-998)를 포함한다. 일부 구현예에서, CXCL10 결합 면역글로불린 도메인은 표 1에 제시된 서열을 포함하는 항 CXCL10 VH 및 VL 영역 세트의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함하는 항-CXCL10 VH 및 VL 영역 세트를 개별 서열로서 또는 scFv의 일부로서 포함한다. 일부 구현예에서, CXCL10 결합 면역글로불린 도메인은 표 1에 제시된 서열을 포함하는 항 CXCL10 VH 및 VL 영역 세트의 서열을 갖는 항-CXCL10 VH 및 VL 영역 세트를 개별 서열로서 또는 scFv의 일부로서 포함한다.

[0586] [00469] 예시적인 CXCL10 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 989 및 990을 포함한다. 일부 구현예에서, CXCL10 억제 폴리펩타이드 서열은 서열번호 991의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 992의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, CXCL10 결합 면역글로불린 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CXC10 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 991의 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 992의 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0587] [00470] 일부 구현예에서, CXCL10 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 993, 994 및 995의 서열을 갖는 초가변 영역 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 996, 997 및 998의 서열을 갖는 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, CXCL10 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 989 또는 990의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CXCL10 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 989 또는 990의 서열을 포함한다.

[0588] [00471] 일부 구현예에서, 억제 폴리펩타이드 서열은 CXCL10 수용체 (CXCR3)의 CXCL10 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CXCR3는 사람 CXCR3이다.

[0589] **C. 링커**

[0590] [00472] 본원 개시내용에 따라 다양한 링커가 사용될 수 있다. 많은 구현예에서, 링커는 링커 폴리펩타이드 내 임의의 2개의 도메인을 연결하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 하나의 링커를 포함한다. 다른 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 2개 이상의 링커를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약동학 조절제와 제1 활성 도메인 사이에 제1 링커가 존재한다. 일부 구현예에서, 제2 링커는 수용체 결합 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이에 존재한다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 절단된 후, 제1 활성 도메인 및/또는 제2 활성 도메인은 링커 폴리펩타이드의 나머지로부터 방출된다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 복수의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0591] [00473] 이들 구현예에서, 상이한 링커는 상이한 연결된 도메인에 대해 상이한 방출 성질을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 면역글로불린 항원 결합 도메인과 같은 표적 결합 도메인을 방출하기 위한 링커는 사이토킨 폴리펩타이드 서열과 같은 수용체 결합 도메인을 방출하기 위한 링커와 상이할 수 있다. 링커는 본원에 기재된, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 예시적인 링커 서열을 포함할 수 있다.

[0592] **1. 프로테아제 절단 가능한 서열**

[0593] [00474] 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 다양한 유형의 프로테아제, 예를 들어, 메탈로프로테아제, 세린 프로테아제, 시스테인 프로테아제, 아스파르테이트 프로테아제, 트레오닌 프로테아제,

글루타메이트 프로테아제, 겔라티나제, 아스파라긴 펩타이드 리아제, 카뎁신, 칼리크레인, 플라스민, 콜라게나제, hK1, hK10, hK15, 스트로멜라이신, 인자 Xa, 키모트립신 유사 프로테아제, 트립신 유사 프로테아제, 엘라스타제 유사 프로테아제, 서브틸리신 유사 프로테아제, 액티니다인, 브로멜라인, 칼파인, 카스파제, Mir 1-CP, 파파인, HIV-1 프로테아제, HSV 프로테아제, CMV 프로테아제, 키모신, 레닌, 펩신, 마트립타제, 레구마인, 플라스멥신, 네펜테신, 메탈로엑소펩티다제, 메탈로엔도펩티다제, ADAM 10, ADAM 17, ADAM 12, 우로키나제 플라스미노겐 활성화인자 (uPA), 엔테로키나제, 전립선 특이적 표적 (PSA, hK3), 인터류킨-1b 전환 효소, 트롬빈, FAP (FAP-a), 디펩티딜 펩티다제, 또는 디펩티딜 펩티다제 IV (DPPIV/CD26), 유형 II 막관통 세린 프로테아제 (TTSP), 호중구 엘라스타제, 프로테아제 3, 비만 세포 키마제, 비만 세포 트립타제, 또는 디펩티딜 펩티다제에 의해 절단 가능하고/하거나 인지된 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 서열은 표 1에 기재된 서열 중 어느 하나의 서열(예를 들어, 서열번호 80-94 및 701-742) 또는 표 1에 기재된 서열 중 어느 하나의 서열과 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체(예를 들어, 서열번호 80-90 및 701-742)를 포함한다. 프로테아제는 일반적으로 인지 서열의 정확한 카피를 필요로 하지 않고, 이와 같이 예시적인 서열은 이들의 아미노산 위치의 하나 이상의 부분에서 다양할 수 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 서열은 서열번호 91-94 중 어느 하나와 같은, MMP 컨센서스 서열과 매칭하는 서열을 포함한다.

[0594] [00475] 당업자는 이들 유형의 프로테아제에 의해 인지되는 추가 서열에 익숙할 것이다.

[0595] **i. 매트릭스 메탈로프로테아제-절단 가능한 서열**

[0596] [00476] 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 서열은 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)-절단 가능한 서열이고, 매트릭스 메탈로프로테아제에 의해 인지된다. 예시적인 MMP-절단 가능한 서열은 표 1에 제공된다. 일부 구현예에서, MMP-절단 가능한 서열은 복수의 MMP 및/또는 MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12, MMP-13, 및/또는 MMP-14 중 하나 이상에 의해 절단 가능하고/하거나 인지된다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 MMP-2, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12, MMP-13, 및 MMP-14에 의해 절단 가능하고/하거나 인지된다. 표 1, 예를 들어, 서열번호 80-90은 예시적인 MMP-절단 가능한 서열을 제공한다.

[0597] [00477] 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 80-90 중 어느 하나의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 80의 서열 또는 이와 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 81의 서열 또는 이와 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 82의 서열 또는 이와 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 83의 서열 또는 이와 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 84의 서열 또는 이와 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 85의 서열 또는 이와 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 86의 서열 또는 이와 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 87의 서열 또는 이와 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 88의 서열 또는 이와 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 89의 서열 또는 이와 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 90의 서열 또는 이와 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 91의 서열 또는 이와 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 92의 서열 또는 이와 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 93의 서열 또는 이와 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 서열번호 94의 서열 또는 이와 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체 서열을 포함한다.

[0598] **D. 표적화 서열**

[0599] [00478] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 제1 표적화 서열 및/또는 제2 표적화 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 표적화 서열 및/또는 제2 표적화 서열은 수용체 결합 도메인과 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열 또는 복수의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열 중 하나 사이에 있다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및 제2 링커의 적어도 하나는 표적화 서열, 예를 들어, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나, 적어도 하나의 표적화 서열, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나, 또는 복수의 표적화 서열 중 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 표적화 서열, 예를 들어, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나, 적어도 하나의 표적화 서열, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나, 또는 복수의 표적화 서열 중 하나를 포함한다.

[0600] [00479] 일부 구현예에서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 링커 폴리펩타이드의 혈청 반감기를 증가시킨다. 일반적으로, 혈청 반감기의 증가는 예를 들어, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각이 없는 링커 폴리펩타이드의 혈청 반감기에 상대적일 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 또 다른 하나, 적어도 하나의 표적화 서열 중 또 다른 하나, 제1 복수의 표적화 서열 중 또 다른 하나, 제2 복수의 표적화 서열 중 또 다른 하나 또는 복수의 표적화 서열 중 또 다른 하나와 함께 링커 폴리펩타이드의 혈청 반감기를 상승작용적으로 증가시킨다. 일부 구현예에서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 약동학 조절제와 함께 링커 폴리펩타이드의 혈청 반감기를 상승작용적으로 증가시킨다. 일부 구현예에서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 링커 폴리펩타이드의 혈청 반감기를 독립적으로 증가시킨다.

[0601] [00480] 혈청 반감기는 예를 들어 링커 폴리펩타이드 투여 후 시간 경과에 따른 링커 폴리펩타이드의 혈청 수준을 측정하여 측정할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 표적화 서열 중 어느 하나는 독립적으로 혈청 반감기가 하나의 표적화 서열이 결여되어 있지만 다르게는 링커 폴리펩타이드와 동일한 링커 폴리펩타이드의 혈청 반감기보다 큰 경우 및 증가가 또 다른 표적화 서열로부터 유래된 임의의 다른 증가와는 무관한 경우, 링커 폴리펩타이드의 혈청 반감기를 독립적으로 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 표적화 서열 중 임의의 하나는 혈청 반감기에서 증가가 하나의 표적화 서열로부터 유래된 증가 및 표적화 서열 중 다른 하나로부터 유래된 증가의 합을 초과하거나 하나의 표적화 서열로부터 유래된 증가 및 약동학 조절제로부터 유래된 증가의 합을 초과하는 경우 표적화 서열 중 다른 하나 또는 약동학 조절제와 함께 링커 폴리펩타이드의 혈청 반감기를 상승작용적으로 증가시킬 수 있다.

[0602] [00481] 표적화 서열은 관심 영역, 예를 들어 종양 미세환경(TME)에서 링커 폴리펩타이드 및/또는 제1 활성 도메인 및/또는 제2 활성 도메인(예를 들어, 프로테아제 절단 가능한 서열의 단백질용해 후)의 국소화, 축적 및/또는 유지를 용이하게 할 수 있다. 표적화 서열은 세포외 매트릭스 성분에 결합하는 서열일 수 있다. 예시적인 세포외 매트릭스 성분은 예를 들어 콜라겐 또는 변성 콜라겐(어느 경우든 콜라겐은 콜라겐 I, II, III 또는 IV일 수 있음), 폴리(I), 폰 빌레브란트 인자, IgB(CD79b), 헤파린, 헤파란 설페이트, 황화된 당단백질 또는 히알루론산을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 세포외 매트릭스 성분은 히알루론산, 헤파린, 헤파란 설페이트, 또는 황화된 당단백질이다.

[0603] [00482] 일부 구현예에서, 표적화 서열은 세포외 매트릭스 성분 이외의 다른 표적에 결합한다. 일부 구현예에서, 표적화 서열은IgB (CD79b), 피브로넥틴, 인테그린, 카드헤린, 헤파란 설페이트 당단백질 및 신데칸 중 하나 이상에 결합한다. 일부 구현예에서, 표적화 서열은 α1β1 인테그린, α2β1 인테그린, α3β1 인테그린, α4β1 인테그린, α5β1 인테그린, α6β1 인테그린, α7β1 인테그린, α9β1 인테그린, α4β7 인테그린, αvβ3 인테그린, αvβ5 인테그린, αIIbβ3 인테그린, αIIIbβ3 인테그린, αMβ2 인테그린, 또는 αIIbβ3 인테그린 중 하나 이상과 같은 적어도 하나의 인테그린에 결합한다. 일부 구현예에서, 표적화 서열은 신데칸-1, 신데칸-4, 및 신데칸-2(w) 중 하나 이상과 같은 적어도 하나의 센다칸에 결합한다. 이러한 표적화 서열을 포함하

는 링커 폴리펩타이드는 또한 본 발명의 다른 곳에 제시된 바와 같이, 예를 들어, 서열번호 80-90 중 어느 하나를 포함하는 MMP 절단 가능한 링커, 또는 서열번호 80-90 중 어느 하나의 서열과 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체를 포함할 수 있다.

[0604] [00483] 일부 구현예에서, 표적화 서열은 표 2에 제시된 서열(예를 들어, 서열번호 179-665 중 어느 하나, 예를 들어, 서열번호 179-640) 또는 그러한 서열과 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체를 포함한다.

[0605] [00484] 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열을 포함하는 일부 구현예에서, 제1 표적화 서열은 헤파린에 결합하도록 구성되고 제2 표적화 서열은 헤파린에 결합하도록 구성되며, 여기서 제1 표적화 서열은 콜라겐 IV에 결합하도록 구성되고 제2 표적화 서열은 헤파린에 결합하도록 구성되거나, 제1 표적화 서열은 헤파린에 결합하도록 구성되고 제2 표적화 서열은 콜라겐 IV에 결합하도록 구성된다.

[0606] [00485] 일부 구현예에서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 0.1 nM 내지 1 nM, 1 nM 내지 10 nM, 10 nM 내지 100 nM, 100 nM 내지 1 μM, 1 μM 내지 10 μM, 또는 10 μM 내지 100 μM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성된다. 일부 구현예에서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 0.1 nM 내지 1 nM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성된다. 일부 구현예에서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 1 nM 내지 10 nM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성된다. 일부 구현예에서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 10 nM 내지 100 nM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성된다. 일부 구현예에서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 100 nM 내지 1 μM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성된다. 일부 구현예에서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 1 μM 내지 10 μM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성된다. 일부 구현예에서, 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 적어도 하나의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제1 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각, 제2 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각 또는 복수의 표적화 서열 중 하나 또는 각각은 독립적으로 10 μM 내지 100 μM의 친화성으로 이의 표적에 결합하도록 구성된다. 일부 구현예에서, 친화성은 해리 상수(KD)일 수 있고, 이는 예를 들어 표면 플라즈몬 공명(SPR), 효소 연결 면역흡착 검정(ELISA) 또는 편광 조절 경사 입사 반사율 차이(OI-RD)를 통해 측정할 수 있다.

[0607] **1. pH-민감성 표적화 서열**

[0608] [00486] 일부 구현예에서, 표적화 서열은 pH 민감성 방식으로 이의 표적에 결합하도록 구성된다. 이룹 구현예에서, 표적화 서열은 정상 생리학적 pH (약 7.4) 보다 상대적으로 산성인 pH에서 이의 표적에 대해 보다 높은 친화성을 갖는다. 보다 높은 친화성은 pH 5.5-7, 6-7 또는 5.5-6.5의 범위 또는 pH 6 미만과 같이 pH 7 미만에서 나타날 수 있다. 표적화 서열에 히스티딘의 존재는 pH에 민감한 결합을 부여할 수 있다. 특정 이론에 얽매이고 싶지 않지만, 히스티딘은 보다 낮은 pH에서 양성자화될 가능성이 보다 높고 음전하를 띠는 표적과 결합하는 데 에너지적으로 보다 유리할 수 있는 것으로 고려된다. 따라서, 일부 구현예에서, 표적화 서열은 하나 이상의 히스티딘, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 히스티딘을 포함한다. pH에 민감한 표적화 서열을 포함하면 링커 폴리펩타이드는 링커 폴리펩타이드에 의한 종양 대 정상 조직 간의 구별을 증진시켜 링커 폴리펩타이드가 정상 세포 외 매트릭스에 비해 종양 미세 환경에서 더 우선적으로 유지되도록 한다. 따라서, pH에 민감한 표적화 요소는 링커 폴리펩타이드의 종양 특이적 전달을 더욱 촉진하여 정상적인 세포 외 매트릭스에서 링커 폴리펩타이드의 활성으로 인해 발생할 수 있는 독성을 더욱 감소시키거나 제거할 수 있다.

[0609] [00487] pH에 민감한 방식으로 표적에 결합하는 것은 정상적인 생리학적 pH와 다른 pH를 갖는 영역에서 링커 폴리펩타이드 및/또는 사이토킨 폴리펩타이드 서열을 국소화하거나 유지하고자 하는 경우에 유용할 수 있다. 예

를 들어, 종양 미세환경은 혈액 및/또는 건강한 조직보다 더 산성일 수 있다. 이와 같이, pH에 민감한 방식으로 표적에 결합하면 관심 영역에서 링커 폴리펩타이드 및/또는 사이토킨 폴리펩타이드 서열의 보유를 개선하여 이는 다른 요구되는 것 보다 적은 용량의 투여를 용이하게하거나 전신 노출 및/또는 부작용을 감소시킬 수 있다.

[0610] [00488] 일부 구현예에서, 표적화 서열은 pH 민감성 방식으로 본원에 기재된 이의 표적에 결합하도록 구성된다. 특정 구현예에서, 표적은 세포 외 매트릭스 성분, IgB(CD79b), 인테그린, 카드헤린, 헤파란 설페이트 당단백질, 신데칸 또는 피브로넥틴이다. 일부 구현예에서, 세포외 매트릭스 성분은 히알루론산, 헤파린, 헤파란 설페이트, 또는 황화된 당단백질이다. 또 다른 특정 구현예에서, 표적은 피브로넥틴이다.

[0611] [00489] pH 민감성 방식으로 표적 결합에 부여하기 위한 예시적인 표적화 서열은 표 2에 제공된다(예를 들어, 서열번호 641-663). 일부 구현예에서, 표적화 서열은 서열번호 641-663 중 어느 하나의 서열 또는 서열번호 641-663 중 어느 하나의 서열과 비교하여 1 또는 2개의 미스매치를 갖는 변이체를 포함한다.

[0612] [00490] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 프로테아제 절단 가능한 서열에 근접한 표적화 서열을 포함한다. 표적화 서열 및 프로테아제 절단 가능한 서열은 본원에 기재된 것들 중 임의의 하나일 수 있다. 표적화 서열 및 프로테아제 절단 가능한 서열의 예시적인 조합은 서열번호 667-673이다.

[0613] **E. 약동학 조절제**

[0614] [00491] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 약동학 조절제를 포함한다. 약동학 조절제는 링커 폴리펩타이드와 공유 또는 비공유로 결합될 수 있다. 약동학 조절제는 링커 폴리펩타이드의 반감기를 연장하여 예를 들어, 보다 적은 용량이 필요하고 목적하는 결과를 달성하기 위해 시간 경과에 따라 더 적은 양의 링커 폴리펩타이드가 투여될 수 있도록 한다. 다양한 형태의 약동학 조절제는 당업자에게 공지되어 있고, 본원 개시내용의 링커 폴리펩타이드에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 약동학 조절제는 폴리펩타이드를 포함한다(하기 실시예 참조). 일부 구현예에서, 약동학적 조절제는 비-폴리펩타이드 모이어티 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리사카라이드, 또는 히알루론산)를 포함한다. 비-폴리펩타이드 모이어티는 공지된 접근법, 예를 들어, 링커 폴리펩타이드에 대한 접합을 사용하여 링커 폴리펩타이드와 연합될 수 있고; 예를 들어, 반응성 아미노산 잔기를 사용하거나 접합을 용이하게 하기 위해 링커 폴리펩타이드에 첨가할 수 있다.

[0615] [00492] 일부 구현예에서, 약동학 조절제는 예를 들어, 소거율을 감소시키는 방식으로 링커 폴리펩타이드의 크기, 모양 및/또는 전하를 변경한다. 예를 들어, 음전하를 띠는 약동학 조절제는 신장 소거율을 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 약동학 조절제는 링커 폴리펩타이드의 유체역학적 용적을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 약동학 조절제는 예를 들어 링커 폴리펩타이드의 유체역학적 용적을 증가시킴으로써 신장 소거율을 감소시킨다.

[0616] [00493] 일부 구현예에서, 약동학 조절제(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 약동학 조절제)를 포함하는 링커 폴리펩타이드는 적어도 70 kDa, 예를 들어, 적어도 75 또는 80 kDa의 분자량을 갖는다.

[0617] [00494] 약동학 조절제를 제공하기 위한 다양한 접근법의 추가의 논의를 위해, 예를 들어, 문헌(Strohl, *BioDrugs* 29:215-19 (2015) and Podust et al., *J. Controlled Release* 240:52-66 (2016))을 참조한다.

[0618] **1. 폴리펩타이드 약동학 조절제**

[0619] [00495] 일부 구현예에서, 약동학 조절제는 폴리펩타이드, 예를 들어, 면역글로불린 서열(하기의 예시적인 구현예 참조), 알부민, CTP(생체 및 적절한 숙주 세포에서 시알릴화를 거치는 융모성 성선자극호르몬 β- 쇄의 음전하 카복시 말단 펩타이드), 불활성 폴리펩타이드(예를 들어, 구조화되지 않은 폴리펩타이드, 예를 들어, XTEN, 잔기 Ala, Glu, Gly, Pro, Ser 및 Thr을 포함하는 폴리펩타이드), 트랜스페린, 호모-아미노산 폴리펩타이드 또는 엘라스틴 유사 폴리펩타이드를 포함한다.

[0620] [00496] 약동학 조절제로 사용하기에 적합한 예시적인 폴리펩타이드 서열은 표 1에 제공된다(예를 들어, 서열번호 70-74 중 어느 하나). 일부 구현예에서, 약동학 조절제는 표 1에서 약동학 조절제의 서열(예를 들어, 서열번호 70-74 중 어느 하나)과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99%의 동일성을 갖는다.

[0621] [00497] 약동학 조절제가 유기체로부터 폴리펩타이드 서열을 포함하는 임의의 구현예에서, 폴리펩타이드 서열은 사람 폴리펩타이드 서열일 수 있다.

[0622] **2. 면역글로불린 약동학 조절제**

[0623] [00498] 일부 구현예에서, 약동학 조절제는 면역글로불린 서열, 예를 들어 하나 이상의 면역글로불린 불변 도메인의 적어도 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 약동학 조절제는 면역글로불린 불변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 약동학 조절제는 면역글로불린 Fc 영역의 적어도 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 약동학 조절제는 면역글로불린 Fc 영역을 포함한다.

[0624] [00499] 면역글로불린 서열(예를 들어, 하나 이상의 면역글로불린 불변 도메인 또는 Fc 영역의 적어도 일부)은 사람 면역글로불린 서열일 수 있다. 면역글로불린 서열(예를 들어, 하나 이상의 면역글로불린 불변 도메인 또는 Fc 영역의 적어도 일부)은 야생형 사람 면역글로불린 서열과 같은 야생형 면역글로불린 서열(예를 들어, 하나 이상의 면역글로불린 불변 도메인 또는 Fc 영역의 적어도 일부)의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99%의 동일성을 가질 수 있다. 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 면역글로불린 서열은 하나 이상의 면역글로불린 불변 도메인 또는 이의 Fc 영역의 적어도 일부와 같은 IgG 서열일 수 있다(예를 들어, 이들 이소타입 중 어느 하나 이상의 면역글로불린 불변 도메인 또는 Fc 영역의 적어도 일부와 같은 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4). 예시적인 면역글로불린 약동학 조절제 서열은 서열번호 70-74, 857, 858, 861 및 862 및 서열번호 756 및 757; 75 및 77; 75 및 78; 76 및 77; 76 및 78; 및 859 및 860의 조합을 포함한다.

[0625] [00500] 일부 구현예에서, 면역글로불린 약동학 조절제 서열(예를 들어, Fc 영역)은 하기 표 3에 기재된 바와 같이 특정 표적과 상호작용하여 특정 기능 및 효과를 수행할 수 있다.

[0626] **F. 성장 인자 결합 폴리펩타이드 서열 및 성장 인자 수용체 결합 폴리펩타이드 서열**

[0627] [00501] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 성장 인자 결합 폴리펩타이드 서열 또는 성장 인자 수용체 결합 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 상기 서열은 활성 도메인으로서 작용할 수 있다.

[0628] [00502] 일부 구현예에서, 성장 인자 결합 폴리펩타이드 서열은 TGF-βR 세포 외 도메인 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, TGF-βR 세포외 도메인 서열은 서열번호 1022 또는 1023의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0629] [00503] 일부 구현예에서, 성장 인자 결합 폴리펩타이드 서열은 성장 인자 결합 면역글로불린 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 성장 인자 결합 면역글로불린 도메인은 TGF-β에 결합하도록 구성된다. 일부 구현예에서, 성장 인자 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 1008의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 1010의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일반적으로, 당업자는 예를 들어 카밧 등(Kabat et al.)의 정의에 따라 VH 및 VL 서열 내의 프레임워크 및 HVR 도메인에 아미노산을 할당함으로써 VH 및 VL 서열에서 HVR을 확인할 수 있다(문헌참조: Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991). 면역글로불린 쇄 내 아미노산에 대한 다른 넘버링 시스템은 IMGT™ (문헌참조: international ImMunoGeneTics information system; Lefranc et al, *Dev. Comp. Immunol.* 29:185-203; 2005) 및 AHo (문헌참조: Honegger and Pluckthun, *J. Mol. Biol.* 309(3):657-670; 2001)를 포함한다. 일부 구현예에서, 성장 인자 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 1008의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 1010의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 성장 인자 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 1007 또는 1009의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 성장 인자 수용체 결합 폴리펩타이드 서열은 TGF-β 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, TGF-β 서열은 서열번호 904-906 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0630] [00504] 일부 구현예에서, 성장 인자 수용체 결합 폴리펩타이드 서열은 성장 인자 수용체 결합 면역글로불린 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 성장 인자 수용체 결합 면역글로불린 도메인은 TGF-βR 세포외 도메인 서열에 결합하도록 구성된다. 일부 구현예에서, 성장 인자 수용체 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 999 또는 1003의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 1000 또는 1004의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역의 HVR-1, HVR-2 및 HVR-3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 성장 인자 수용체 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 999 또는 1003의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 1000 또는 1004의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 성장 인자 수용체 결합 면역글로불린 도메인은 서열번호 1001, 1002, 1005 및 1006 중 어느 하나의 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0631] **표 3. 약동학 조절제 기능, 효과 및 표적**

기능 방식	표적	효과
항체 의존성 세포 세포독성 (ADCC)	FcgR 결합 부위	Fab-결합된 세포를 사멸시킨다
항체 의존성 세포 식세포작용 (ADCP)	FcgR 결합 부위	Fab-결합된 세포를 사멸시킨다
보체 의존성 세포독성 (CDC)	C1q 결합 부위	Fab-결합된 세포를 사멸시킨다
항체 약물 접합체 (ADC)	Fab	Fab-결합된 세포를 사멸시킨다
Fc-재활용	FcRn 결합 부위	반감기 연장

[0632]

[0633] **A. 차단제**

[0634] [00505] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 차단제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 차단제는 제1 활성 도메인 및 제2 활성 도메인 중 하나 또는 각각에 접합될 수 있다. 일부 구현예에서, 차단제는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 통해 제1 활성 도메인 및 제2 활성 도메인 중 하나 또는 각각에 접합된다.

[0635] [00506] 차단제는 면역글로불린 항원 결합 도메인이 항원(예를 들어, 성장 인자 또는 성장 인자 수용체)에 결합하는 것을 방해할 수 있다. 일부 구현예에서, 차단제는 면역글로불린 항원 결합 도메인의 중쇄 또는 경쇄의 N-말단을 통해 면역글로불린 항원 결합 도메인에 연결된다.

[0636] [00507] 일부 구현예에서, 차단제는 알부민을 포함한다. 일부 구현예에서, 차단제는 혈청 알부민을 포함한다. 일부 구현예에서, 차단제는 사람 혈청 알부민 (HAS) (예를 들어, 서열번호 72) 또는 이의 단편을 포함한다.

[0637] **B. 화학치료요법 약물**

[0638] [00508] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 화학치료요법 약물 또는 복수의 화학치료요법 약물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 약물은 링커 폴리펩타이드의 상이한 요소에 접합될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학치료요법 약물은 링커 폴리펩타이드의 약동학 조절제에 접합된다.

[0639] [00509] 일부 구현예에서, 화학치료요법 약물은 알트레타민, 벤다무스틴, 부설판, 카보플라틴, 카무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 다카바진, 이포스파미드, 로무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 옥살리플라틴, 테모졸로미드, 티오테파, 트라벡테딘, 카무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 아자시티딘, 5-플루오로우라실, 6-머캅토퓨린, 카페시타빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 데시타빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 겜시타빈, 하이드록시우레아, 메토트렉세이트, 넬라라빈, 페메트렉시드, 펜토스타틴, 프랄라트렉세이트, 티오구아닌, 트리플루리딘, 티피라실, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 발루비신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 미토마이신-c, 미톡산트론, 이리노테칸, 토포테칸, 에토포사이드, 미톡산트론, 테니포사이드, 카바지탁셀, 도세탁셀, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 덱사메타손, 레티노산, 삼산화비소, 아스파라기나제, 에리불린, 하이드록시우레아, 익사베필론, 미토탄, 오마세탁신, 페가스파가제, 프로카바진, 로미뎁신 및 보리노스타트로부터 선택된다.

[0640] **III. 성분의 정렬 및 이의 방출**

[0641] [00510] 본원에서 링커 폴리펩타이드의 성분의 인용은 명시적으로 언급된 것 이외의 특정 순서를 의미하지 않는다(예를 들어, 프로테아제 절단 가능한 서열이 사이토킨 폴리펩타이드 서열과 억제 폴리펩타이드 서열 사이에 있다고 명시적으로 언급될 수 있음). 링커 폴리펩타이드의 성분은 특정 용도에 적합한 성질을 제공하기 위해 다양한 방식으로 정렬될 수 있다. 링커 폴리펩타이드의 성분은 모두 하나의 폴리펩타이드 쇄에 있을 수 있거나 디설파이드 결합과 같은 공유 결합으로 브릿지된 복수의 폴리펩타이드 쇄에 있을 수 있다.

[0642] [00511] 예를 들어, 일부 구현예에서, 약동학 조절제가 Fc를 포함하는 경우, 하나 이상의 성분(예를 들어, 화학치료요법 약물)이 하나의 쇄에 결합될 수 있고 하나 이상의 다른 성분이 다른 쇄에 결합될 수 있다. Fc는 크놉-인투-홀 (knob-into-hole) Fc(여기서, Fc의 하나의 쇄가 크놉 돌연변이를 포함하고 Fc의 다른 쇄가 홀 돌연변이를 포함한다)와 같은 이종이량체 Fc일 수 있다. 크놉의 예시적인 일반 논의를 위해, 예를 들어, 문헌(Xu et al., *mAbs* 7:1, 231-242 (2015))을 참조한다. 예시적인 크놉 돌연변이 (예를 들어, 사람 IgG1 Fc의 경우)는

K360E/K409W이다. 예시적인 홀 돌연변이 (예를 들어, 사람 IgG1 Fc의 경우)는 Q347R/D399V/F405T이다. 서열번호 756 및 757을 참조한다.

[0643] [00512] 일부 구현예에서, 하나 이상의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열의 일부 또는 모두는 VH 영역에 대한 C-말단, CH1 도메인의 적어도 일부에 대한 C-말단, CH1 도메인과 CH2 도메인 사이, CH2 도메인의 적어도 일부에 대한 N-말단, 중쇄 사이의 디설파이드 결합에 대한 N-말단, CH2 도메인 내의 디설파이드 결합에 대한 N-말단, 또는 힌지 영역에 대한 N-말단일 수 있거나 힌지 영역 내에 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열의 일부 또는 모두는 약동학 조절제와 제2 활성 도메인 사이 및/또는 차단제와 제1 활성 도메인 및 제2 활성 도메인 중 하나 또는 각각 사이에 위치할 수 있다.

[0644] [00513] 일부 구현예에서, 표적화 서열은 수용체 결합 도메인과 하나 이상의 프로테아제 절단 가능 폴리펩타이드 서열 사이에 위치할 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및 제2 링커 중 적어도 하나는 표적화 서열을 포함하고, 및/또는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 표적화 서열을 포함한다.

[0645] [00514] 일부 구현예에서, 표적화 서열은 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열의 수용체 결합 도메인(예를 들어, 사이토킨 폴리펩타이드 서열)과 동일한 면에 존재할 수 있고, 이는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열의 절단이 표적화 서열을 수용체 결합 도메인으로부터 분리하지 않는다는 것을 의미한다. 상기 구현예는 관심 영역, 예를 들어, 종양 미세 환경에서 링커 폴리펩타이드와 방출된 수용체 결합 도메인 둘다를 국소화하거나 유지하는 것을 용이하게 하는 데 유용할 수 있다.

[0646] [00515] 일부 구현예에서, 표적화 서열은 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열의 억제 폴리펩타이드 서열과 동일한 면에 존재할 수 있고, 이는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열의 절단이 표적화 서열을 사이토킨 폴리펩타이드 서열로부터 분리하지 않는다는 것을 의미한다. 상기 구현예는 관심 영역에서 방출되는 사이토킨의 농도구배를 제공하거나, 표적화 서열이 프로테아제 절단 가능 서열의 동일한 측면에 있을 때보다 보다 신속하게 그러한 농도구배를 제공하는 데 유용할 수 있다.

[0647] [00516] 일부 구현예에서, 제1 활성 도메인은 제2 표적화 서열과 비교하여 제1 표적화 서열에 근접해 있다. 일부 구현예에서, 제2 활성 도메인은 제2 표적화 서열과 비교하여 제1 표적화 서열에 근접해 있다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로 또는 C-말단에서 N-말단으로, 제1 활성 도메인, 제1 표적화 서열, 제1 링커, 제2 표적화 서열 및 추가 도메인을 순차적으로 포함한다.

[0648] [00517] 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열의 C-말단에 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열의 N-말단에 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 제1 복수의 표적화 서열의 C-말단에 있고, 제2 복수의 표적화 서열의 N-말단에 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 복수의 표적화 서열의 C-말단에 있고 적어도 하나의 표적화 서열의 N-말단에 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 복수의 표적화 서열의 N-말단에 있고 적어도 하나의 표적화 서열의 C-말단에 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열의 C-말단에 있고 표적화 서열의 N-말단에 있지 않다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 제1 표적화 서열 및 제2 표적화 서열의 N-말단에 있고, 표적화 서열의 C-말단에 있지 않다.

[0649] [00518] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 제1 활성 도메인; 제2 활성 도메인; 약동학 조절제; 및 약동학 조절제와 제1 활성 도메인 사이의 제1 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열 및 임의로 표적화 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 활성 도메인은 면역글로불린 항원 결합 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 표적 결합 도메인은 중쇄와 경쇄 또는 중쇄만을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 화학치료요법 약물을 포함한다.

[0650] [00519] 일부 구현예에서, 제1 활성 도메인은 하나 이상의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 절단된 후 링커 폴리펩타이드의 나머지 부분으로부터 방출된다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 통해 제1 활성 도메인 및 제2 활성 도메인 중 하나 또는 각각에 접합된 차단제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 활성 도메인을 나머지 링커 폴리펩타이드에 연결하는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열 및 차단제를 활성 도메인에 연결하는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 함께 절단될 수 있다(예를 들어, 동일한 프로테아제에 의해). 일부 구현예에서, 제1 활성 도메인을 나머지 링커 폴리펩타이드에 연결하는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열 및 차단제를 활성 도메인에 연결하는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 별도로 절단될 수 있다(예를 들어, 상이한 프로테아제에 의해).

[0651] [00520] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 제1 활성 도메인, 제2 활성 도메인, 약동학 조절제, 및 약동학 조절제와 제1 활성 도메인 사이의 제1 링커로서, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함하는 링커 및 임의로 표적화 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 활성 도메인은 수용체-결합 도메인을 포함하고, 제2 활성 도메인은 사이토킨 폴리펩타이드 서열을 포함할 수 있는 면역 글로불린 항원-결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 수용체 결합 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열, 및 수용체 결합 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제2 링커를 포함하고, 제2 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0652] [00521] 일부 구현예에서, 제1 활성 도메인은 하나 이상의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 절단된 후 링커 폴리펩타이드의 나머지 부분으로부터 방출된다. 일부 구현예에서, 제1 활성 도메인은 사이토킨 폴리펩타이드 서열을 포함할 수 있는 수용체 결합 도메인을 포함하고, 제2 활성 도메인은 면역 글로불린 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 수용체 결합 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열, 및 수용체 결합 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제2 링커를 포함하고, 제2 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 링커와 제2 링커의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 함께 절단될 수 있다(예를 들어, 동일한 프로테아제에 의해). 일부 구현예에서, 제1 링커와 제2 링커의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 별도로 절단될 수 있다(예를 들어, 상이한 프로테아제에 의해).

[0653] [00522] 일부 구현예에서, 약동학 조절제의 제1 도메인 및 제2 도메인을 각각 포함하는 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇄가 존재하는 구현예들 중 하나는, 억제 폴리펩타이드 서열은 약동학 조절제의 제2 도메인의 C-말단에 있거나 억제 폴리펩타이드 서열은 약동학 조절제의 제2 도메인의 N-말단에 있다. 표적화 서열은 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열과 약동학 조절제의 제1 도메인 사이, 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열과 제1 활성 도메인 사이, 제1 활성 도메인에 대해 C-말단, 제1 활성 도메인에 대해 N-말단, 억제 폴리펩타이드 서열에 대해 C-말단, 억제 폴리펩타이드 서열에 대해 N-말단 또는 억제 폴리펩타이드 서열과 약동학 조절제의 제2 도메인 사이에 있을 수 있다.

[0654] [00523] 일부 구현예에서, 예를 들어, 약동학 조절제의 제1 도메인 및 제2 도메인을 각각 포함하는 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇄가 존재하는 구현예들의 어느 하나에서, 링커 폴리펩타이드는 제1 및 제2 표적화 서열을 포함할 수 있다. 일부 상기 구현예에서, 제1 표적화 서열은 제1 폴리펩타이드 쇄의 일부이고, 제2 표적화 서열은 제2 폴리펩타이드 쇄의 일부이다. 일부 상기 구현예에서, 제1 표적화 서열은 제1 활성 도메인의 C-말단에 있고 제2 표적화 서열은 억제 폴리펩타이드 서열의 C-말단에 있다.

[0655] [00524] 일부 구현예에서, 예를 들어, 약동학 조절제의 제1 도메인 및 제2 도메인을 각각 포함하는 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇄가 존재하는 어느 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 제2 활성 도메인을 추가로 포함하고, 임의로 제2 활성 도메인은 제2 폴리펩타이드 쇄의 일부이고/이거나 링커 폴리펩타이드는 제1 억제 폴리펩타이드 서열을 포함하고, 링커 폴리펩타이드는 제2 억제 폴리펩타이드 서열을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 억제 폴리펩타이드 서열은 제2 폴리펩타이드 쇄의 일부이다. 일부 구현예에서, 제2 억제 폴리펩타이드 서열은 제1 억제 폴리펩타이드 서열의 C-말단에 있다. 제1 및/또는 제2 억제 폴리펩타이드 서열은 면역글로불린 억제 폴리펩타이드 서열, 예를 들어, VHH일 수 있다.

[0656] [00525] 일부 구현예에서, 예를 들어, 약동학 조절제의 제1 도메인 및 제2 도메인을 각각 포함하는 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇄가 존재하는 구현예들의 어느 하나에서, 약동학 조절제는 Fc 또는 이종이량체 CH3 도메인을 포함한다. 이종이량체 Fc 또는 이종이량체 CH3 도메인은 별도의 폴리펩타이드 쇄에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc 또는 이종이량체 CH3 도메인은 크놉 CH3 도메인 및 홀 CH3 도메인을 포함한다.

[0657] [00526] 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 서열번호 800-848 및 1024-1041 중 어느 하나의 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 서열번호 1042-1137 중 어느 하나의 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0658] **IV. 약제학적 제형 또는 조성물**

[0659] [00527] 본원에 기재된 바와 같은 링커 폴리펩타이드의 약제학적 제형 및 조성물은 목적하는 정도의 순도를 갖는 상기 링커 폴리펩타이드를 하나 이상의 임의의 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 동결건조 제형 또는 조성물, 또는 수용액의 형태로 제조될 수 있다(문헌참조: Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed.) 1980)). 약제학적으로 허

용되는 담체는 일반적으로 사용되는 용량 및 농도에서 수용자에게 비독성이고 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 완충액, 예를 들어, 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제(예를 들어, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예를 들어, 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜타놀; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 잔기 미만) 폴리펩타이드; 단백질, 예를 들어, 혈청 알부민, 겔라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예를 들어, 글라이신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 라이신; 모노사카라이드, 디사카라이드, 및 글루코스, 만노스 또는 덱스트린을 포함하는 다른 탄수화물; 킬레이팅 제제, 예를 들어, EDTA; 슈가, 예를 들어, 슈크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 역이온, 예를 들어, 나트륨; 금속 착물 (예를 들어, Zn- 단백질 착물); 및/또는 비-이온 계면활성제, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG).

[0660] [00528] 생체 내 투여를 위해 사용될 제형 또는 조성물은 일반적으로 멸균성이다. 상기 멸균은 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 성취될 수 있다.

[0661] **V. 용도**

[0662] [00529] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 링커 폴리펩타이드, 조성물 또는 약제학적 제형 중 임의의 하나 이상은 암과 같은 대상체의 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 약물을 제조하는 것과 같은 치료요법에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 링커 폴리펩타이드, 조성물 또는 약제학적 제형 중 임의의 하나 이상은, 예를 들어, 링커 폴리펩타이드 또는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0663] [00530] 일부 구현예에서, 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 본원에 기재된 링커 폴리펩타이드 또는 약제학적 조성물 중 임의의 것을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 암, 예를 들어, 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 암은 흑색종, 결장직장암, 유방암, 췌장암, 폐암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 위암 또는 위장관암, 림프종, 결장암 또는 결장직장암, 자궁내막암, 갑상선암 또는 방광암이다. 암(예를 들어, 이전의 임의의 암)은 다음 특성 중 하나 이상을 가질 수 있다: PD-L1 양성, 전이성, 절제 불가능, 미스매치 복구 결함(MMRd) 및/또는 미세 위성 불안정성(MSI-H)이 높음. 일부 구현예에서, 암은 TGFβR-발현 암이다. 일부 구현예에서, 암은 TGFβ-발현 암이다. 일부 구현예에서, 암은 TGFβ 의존성 암이다. 암의 세포가 성장 인자가 없을 때 성장 인자가 있을 때보다 훨씬 더 느리게 성장하는 경우 암은 TGFβ와 같은 성장 인자에 의존하는 것으로 간주된다.

[0664] [00531] 일부 구현예에서, 관심 영역, 예를 들어 염증 영역에 링커 폴리펩타이드를 투여하는 것을 포함하는 T 조절 세포를 부스팅하고/하거나 염증 또는 자가 면역 활성을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법에 사용하기 위한 링커 폴리펩타이드는 IL-2 폴리펩타이드 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 관심 영역, 예를 들어 염증 또는 자가 면역 활성 영역에 링커 폴리펩타이드를 투여하는 것을 포함하는 자가 면역 및/또는 염증성 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법에 사용하기 위한 링커 폴리펩타이드는 IL-2 폴리펩타이드 서열을 포함할 수 있다. 이들 방법은 상대적으로 낮은 수준의 특정 사이토카인이 항염증 효과를 발휘하고 자가 면역 활동을 감소시키거나 억제할 수 있는 T 조절 세포를 자극하는 능력을 활용한다.

[0665] [00532] 이전의 임의의 방법 및 용도의 링커 폴리펩타이드는 임의의 적합한 투여 경로를 사용하여 대상체에게 전달될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 비경구적으로 전달된다. 일부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 정맥내 전달된다.

[0666] [00533] 본원에 제공된 링커 폴리펩타이드는 치료요법에서 단독으로 사용하거나 다른 약제와 조합하여 사용할 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 링커 폴리펩타이드는 적어도 하나의 추가 치료학적 제제와 동시 투여될 수 있다.

[0667] [00534] 상기 언급된 조합 치료 요법은 조합 투여(2개 이상의 치료제가 동일 또는 별도의 제형에 포함된 경우) 및 개별 투여를 포함하고, 이 경우 본원에 제공된 링커 폴리펩타이드의 투여는 추가 치료제 및/또는 보조제의 투여 전, 동시 및/또는 이후에 수행될 수 있다.

[0668] [00535] 링커 폴리펩타이드는 양호한 의료 관행에 부합하는 방식으로 제형화되고, 복용되고 투여된다. 이러한 문맥에서의 고려를 위한 인자들은 치료받는 특정 장애, 치료받는 특정 포유류, 개별 환자의 임상적 조건, 장애의 원인, 제제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄 및 의료 종사자에게 공지된 다른 인자들을 포함한다. 일

부 구현예에서, 링커 폴리펩타이드는 임의로 미지의 장애를 예방하거나 치료하기 위해 현재 사용되는 하나 이상의 제제와 제형화된다. 상기 다른 제제의 유효량은 제형 중에 존재하는 링커 폴리펩타이드의 양, 장애 또는 치료의 유형 및 상기 논의된 다른 인자들에 의존한다. 이들은 일반적으로 본원에 기재된 것과 동일한 용량 및 투여 경로로, 또는 본원에 기재된 용량의 약 1 내지 99%, 또는 경험적으로/임상적으로 적절하다고 결정되는 임의의 용량 및 임의의 경로로 사용된다.

[0669] [00536] 질환의 예방 또는 치료를 위해, 링커 폴리펩타이드 (단독으로 또는 하나 이상의 다른 추가의 치료학적 제제와 조합되어 사용되는 경우)의 적당한 용량은 치료될 질환의 유형, 링커 폴리펩타이드의 유형, 질환의 중증도 및 과정, 링커 폴리펩타이드가 예방 목적 또는 치료 목적으로 투여되는지의 여부, 이전의 치료요법, 환자의 임상적 병력 및 링커 폴리펩타이드와 통상의 요소 및/또는 서열을 공유하는 치료학적 제제(예를 들어, 항체, 면역접합체, 사이토킨)에 대한 반응 및 담당의의 판단에 의존한다. 링커 폴리펩타이드는 적합하게 한번에 또는 일련의 치료를 통해 환자에게 투여된다.

[0670] **VI. 핵산, 숙주 세포 및 생산 방법**

[0671] [00537] 링커 폴리펩타이드 또는 이의 전구체는 재조합 방법 및 조성물을 사용하여 생산할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 링커 폴리펩타이드를 암호화하는 단리된 핵산이 제공된다. 상기 핵산은 활성 도메인(예를 들어, 면역글로불린 항원 결합 도메인, 수용체 결합 도메인 및/또는 사이토킨 폴리펩타이드 서열을 포함)을 포함하는 아미노산 서열, 약동학 조절제, 링커 및 억제 폴리펩타이드 서열, 및 존재할 수 있는 링커 폴리펩타이드의 다른 폴리펩타이드 성분을 암호화할 수 있다. 추가의 구현예에서, 이러한 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터 (예컨대, 발현 벡터)가 제공된다. 추가의 구현예에서, 이러한 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 이러한 일부 구현예에서, 숙주 세포는 본원 개시내용에 따른 링커 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터를 포함한다(예를 들어, 벡터로 형질전환시켰다). 일부 구현예에서, 숙주 세포는 진핵생물, 예를 들어, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 림프계 세포 (예를 들어, Y0, NS0, Sp20 세포)이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 링커 폴리펩타이드를 제조하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 링커 폴리펩타이드의 발현을 위해 적합한 조건 하에 상기 제공된 바와 같은 링커 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 임의로 상기 숙주 세포 (또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 단계를 포함한다.

[0672] [00538] 링커 폴리펩타이드의 재조합 생산을 위해, 예를 들어 상기된 바와 같이 링커 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 제조 및/또는 단리하고(예를 들어, 합성 및/또는 분자 클로닝 기술을 사용하여 작제한 후)숙주 세포에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 이상의 벡터에 삽입한다. 상기 핵산은 공지된 기술을 사용하여 용이하게 제조 및/또는 분리될 수 있다.

[0673] [00539] 링커 폴리펩타이드 암호화 벡터의 클로닝 또는 발현을 위해 적합한 숙주 세포는 본원에 기재된 원핵생물 또는 진핵생물 세포를 포함한다. 예를 들어, 링커 폴리펩타이드는 특히 당화가 필요하지 않은 경우 세균 중에서 생산될 수 있다. 세균에서 폴리펩타이드의 발현을 위해, 예를 들어, 미국 특허 제5,648,237호, 제5,789,199호, 및 제5,840,523호를 참조한다. 발현 후, 링커 폴리펩타이드는 가용성 분획 중의 세균 세포 페이스트로부터 단리되어 추가로 정제될 수 있다.

[0674] [00540] 원핵생물 이외에, 사상 진균류 또는 효모와 같은 진행 미생물은 당화 경로가 “인산화되어” 부분적으로 또는 완전히 사람 당화 패턴을 갖는 폴리펩타이드의 생성을 유도하는 진균류 및 효모 균주를 포함한, 링커 폴리펩타이드 암호화 벡터를 위해 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 문헌(Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), and Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006))을 참조한다.

[0675] [00541] 링커 폴리펩타이드의 발현을 위해 적합한 숙주 세포는 또한 다세포성 유기체 (식물, 무척추동물 및 척추동물)로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 예는 곤충 세포를 포함한다. 특히, 스포도프테라 프루기페르다 (Spodoptera frugiperda) 세포의 형질감염을 위해 곤충 세포와 함께 사용될 수 있는 다양한 바큘로바이러스 균주들이 동정되었다.

[0676] [00542] 식물 세포 배양물은 또한 숙주로서 활용될 수 있다. 예를 들어, 문헌(미국 특허 제5,959,177호, 제6,040,498호, 제6,420,548호, 제7,125,978호, 및 제6,417,429호를 참조한다.

[0677] [00543] 척추동물 세포는 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 현탁액 중에서 성장하도록 적응된 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예로는 SV40에 의해 형질전환된 몽키 콩팥 CV1 세포주 (COS-7); 사람 배아 콩팥 세포주 (예컨대, 문헌 [Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)]에 기술된 바와 같은 293 또는 293 세포); 베이비 햄스터 콩팥 세포 (BHK); 마우스 세르톨리씨 세포 (예를 들어,

문헌 (Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980))에 기재된 바와 같은 TM4 세포); 몽키 콩팥 세포 (CV1); 아프리카 녹색 몽키 콩팥 세포 (VERO-76); 사람 자궁경부 암종 세포 (HELA); 개의 콩팥 세포 (MDCK; 버팔로 래트 간 세포 (BRL 3A); 사람 폐 세포 (W138); 사람 간 세포 (Hep G2); 마우스 유방 종양 (MMT 060562); 예를 들어, 문헌(Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982))에 기재된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 기타 유용한 포유동물 숙주 세포주는 DHFR$^-$ CHO 세포를 포함하는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 (문헌참조: Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주, 예를 들어, Y0, NS0 및 Sp2/0를 포함한다.

[0678] ***

[0679] [00544] 본원의 기재내용 및 예시적 구현예는 제한하는 것으로서 고려되지 않아야 한다. 본원 명세서 및 첨부된 청구항의 목적상, 달리 명시되지 않는 한, 수량, 퍼센트 또는 비율을 나타내는 모든 숫자 및 명세서 및 청구항에 사용된 기타 숫자 값은 이미 그렇게 변형되지 않은 범위 내에서 모든 경우에 "약"이라는 용어로 변형되는 것으로 이해되어야 한다. '약'은 기재된 주요 요지의 성질에 실질적으로 영향을 미치지 않는 변동 정도, 예를 들어, 10%, 5%, 2% 또는 1% 이내를 나타낸다. 따라서, 달리 지시하지 않는 한, 하기 명세서 및 첨부된 청구항에 제시된 수치 파라미터는 얻고자 하는 목적하는 성질에 따라 다양할 수 있는 근사치이다. 적어도, 그리고 청구항의 범위에 대한 균등론의 적용을 제한하려는 시도로서가 아니라, 각 수치 파라미터는 통상적인 반올림 기법에 의하여 그리고 보고된 유효 숫자의 수에 비추어 이해되어야 한다.

[0680] **실시예**

[0681] [00545] 하기의 실시예는 기재된 특정 구현예를 설명하기 위해 제공되고, 본원 개시내용의 범위를 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0682] **실시예 1: 융합 단백질을 암호화하는 포유동물 발현 벡터의 작제**

[0683] [00546] 링커 서열을 포함하는 모든 단백질 도메인에 대한 암호화 서열은 전체 유전자로서 합성되었다 (Genscript, NJ). 모든 합성 유전자는 (단백질 분비를 촉진하기 위해) N-말단 신호 펩타이드의 암호화 서열, 5' Kozak 서열, 및 5' 및 3' 말단의 고유한 제한 부위를 함유하도록 디자인되었다. 이어서 이들 유전자를 포유동물 발현 벡터인 pcDNA3.1(Invitrogen, Carlsbad, CA)에 방향으로 클로닝하였다. 융합 단백질 작제물의 예는 표 4에 열거한다.

[0684] **표 4. 링커 폴리펩타이드 작제물**

Lab ID	성질
작제물 B - TME 부재	m IL2-2x(SG4)(서열번호 1143) - MMPcs1 - 2x (G4S)(서열번호 1142) - mIL2R알파 (1-215) - mIgG1 Fc
작제물 GGG - TME 부재	m IL2-2x(SG4)(서열번호 1143) - MMPscr - 2x (G4S)(서열번호 1142) - mIL2R알파 (1-215) - mIgG1 Fc
작제물 AAA- TME 부재	h IL2 (C125S)- 2x(SG4)(서열번호 1143)-MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-hIL2Ra(M25I)-GSGGGG (서열번호 1138)- hu IgG1 Fc (LALA)
작제물 BBB - TME 부재	h IL2 (C125S)- 2x(SG4)(서열번호 1143)-MMPscr-2x(G4S)(서열번호 1142)-hIL2Ra(M25I)-GSGGGG (서열번호 1138)- hu IgG1 Fc (LALA)
작제물 Y (헤파린)	m IL2(C140S)- VRIQRKKEKMKET (서열번호 1139)-MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra (1-215)-mu IgG1 Fc
작제물 AA (헤파린)	m IL2-SGG - FHRRIKA(서열번호 1140)- MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 BB (헤파린)	m IL2-SGG - FHRRIKA(서열번호 1140)- MMPscr-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 CC (pH 헤파린)	m IL2 - 2x(GHHPH)(서열번호 1141)- MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra (1-215)- mu

[0685]

	IgG1 Fc
작제물 DD (pH 헤파린)	m IL2 - 2x(GHHPH) (서열번호 1141)- MMPscr-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 EE (pH 피브로넥틴)	m IL2 - SGG- GGWSHW (서열번호 653)- MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 FF (pH 피브로넥틴)	m IL2 -SGG- GGWSHW (서열번호 653)- MMPscr-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 GG (콜라겐 IV)	m IL2 -SGG- KLWVLPK (서열번호 200)- MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 HH (콜라겐 IV)	m IL2 -SGG- KLWVLPK (서열번호 200)- MMPscr-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 II (콜라겐 I)	m IL2 - LHERHLNNN (서열번호 665) - MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 JJ (콜라겐 I)	m IL2 - LHERHLNNN (서열번호 665) - MMPscr-2x(G4S)(서열번호: 1142)-mIL2Ra (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 KK (헤파린)	m IL2 - VRIQRKKEKMKET (서열번호 1139)-MMPscr-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra (1-215)-mu IgG1 Fc

[0686]

작제물 LL (헤파린)	m IL2- 2x(SG4)(서열번호 1143) - MMPcs1 - FHRRIKAGGS (서열번호 1144) - mIL2R알파 (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 MM (헤파린)	m IL2- 2x(SG4)(서열번호 1143) - MMPscr - FHRRIKAGGS (서열번호 1144) - mIL2R알파 (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 NN (pH 헤파린)	m IL2 -2x(SG4)(서열번호 1143)-MMPcs1-2x(GHHPH) (서열번호 1141)-mIL2Ra (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 OO (pH 헤파린)	m IL2 -2x(SG4)(서열번호 1143)-MMPscr-2x(GHHPH) (서열번호 1141)-mIL2Ra (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 PP (pH 피브로넥틴)	m IL2- 2x(SG4)(서열번호 1143) - MMPcs1 - GGWSHWGGS (서열번호 1145) - mIL2R알파 (1-215) - mu IgG1 Fc
작제물 QQ (pH 피브로넥틴)	m IL2- 2x(SG4)(서열번호 1143) - MMPscr - GGWSHWGGS (서열번호 1145) - mIL2Ralpha (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 RR (콜라겐 IV)	m IL2- 2x(SG4)(서열번호 1143) - MMPcs1 - KLWVLPKGGS (서열번호 1146) - mIL2R알파 (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 SS (콜라겐 IV)	m IL2- 2x(SG4)(서열번호 1143) - MMPscr-KLWVLPKGGS (서열번호 1146) - mIL2R알파 (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 TT (콜라겐 I)	m IL2- 2x(SG4)(서열번호 1143) - MMPcs1 - LHERHLNNNG (서열번호 1147)- mIL2R알파 (1-215)

[0687]

	- mu IgG1 Fc
작제물 UU (콜라겐 I)	m IL2- 2x(SG4)(서열번호 1143) - MMPscr - LHERHLNNNG (서열번호 1147) - mIL2R알파 (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 VV (pH 헤파린)	m IL2 - SGGGGGHHPH (서열번호 1148)- MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra- mu IgG1 Fc
작제물 WW (pH 헤파린)	m IL2 - GHHPHSGGGG (서열번호 1149)- MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra- mu IgG1 Fc
작제물 XX (pH 헤파린)	m IL2 -2x(SG4)(서열번호 1143)-MMPcs1-GHHPHGGGGS (서열번호 1150)-mIL2Ra- mu IgG1 Fc
작제물 YY (pH 헤파린)	m IL2 -2x(SG4)(서열번호 1143)-MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra- mu IgG1 Fc-2x(GHHPH) (서열번호 1141)
작제물 ZZ (pH 헤파린)	m IL2 -2x(SG4)(서열번호 1143)-MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra- mu IgG1 Fc-(GHHPH) (서열번호 1141)
작제물 UUU (hep)	mIL2 -2x(SG4)(서열번호 1143)-MMPcs1-VRIQRKKEKMKETGS (서열번호 1151)-mIL2Ra- mu IgG1 Fc
작제물 HHH (hep)	mIL2 -2x(SG4)(서열번호 1143)-MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra- mu IgG1 Fc -GGSGVRIQRKKEKMKET (서열번호 1152)
작제물 III (hep/ col IV)	mIL2 -VRIQRKKEKMKET(서열번호 1139)-MMPcs1-GGSKLWVLPKGS (서열번호 1155)-mIL2Ra- mu IgG1 Fc

[0688]

작제물 JJJ (col IV/ hep)	mIL2 -KLWVLPKGGS (서열번호 1146)-MMPcs1-VRIQRKKEKMKETGS (서열번호 1151)-mIL2Ra- mu IgG1 Fc
작제물 KKK (변성된 콜라겐)	m IL2 -TLTYTWSGGGS (서열번호 1153)- MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 LLL	mIL2 -VRIQRKKEKMKET (서열번호 1139)-MMPcs1-VRIQRKKEKMKET (서열번호 1139)-mIL2Ra- mu IgG1 Fc
작제물 MMM	mIL2 -LHERHLNNNG (서열번호 1147)-MMPcs1-VRIQRKKEKMKET (서열번호 1139)-mIL2Ra- mu IgG1 Fc
작제물 CCC (pH 헤파린)	h IL2 (C125S)- 2x(GHHPH) (서열번호 1141)-MMPscr-2x(G4S)(서열번호 1142)-hIL2Ra(M25I)-GSGGGG (서열번호 1138)- hu IgG1 Fc (LALA)
작제물 DDD (pH 헤파린)	h IL2 (C125S)- 2x(GHHPH) (서열번호 1141)-MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-hIL2Ra(M25I)-GSGGGG (서열번호 1138)- hu IgG1 Fc (LALA)
작제물 EEE (헤파린)	h IL2 (C125S)- VRIQRKKEKMKET (서열번호 1139)-MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-hIL2Ra(M25I)-GSGGGG (서열번호 1138)- hu IgG1 Fc (LALA)
작제물 FFF (헤파린)	h IL2 (C125S)- VRIQRKKEKMKET (서열번호 1139)-MMPscr-2x(G4S)(서열번호 1142)-hIL2Ra(M25I)-GSGGGG (서열번호 1138)- hu IgG1 Fc (LALA)
작제물 NNN col IV	huIL2(C125S)-SGGKLWVLPK (서열번호 1154)-MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-hu IL2Ra(1-219;

[0689]

	M25I)-GSGGGG (서열번호 1138)-huIgG1 (LALA)
작제물 OOO hep/colIV	huIL2(C125S)- VRIQRKKEKMKET (서열번호 1139)-MMPcs1-GGSKLWVLPKGS (서열번호 1155)-huIL2Ra(1-219; M25I)-GSGGGG (서열번호 1138)-huIgG1 (LALA)
작제물 PPP	mIL2 -VRIQRKKEKMKET (서열번호 1139)-MMPcs1-LHERHLNNNG (서열번호 1147)-mIL2Ra- mu IgG1 Fc
작제물 QQQ	m IL2 - LRELHLDNN (서열번호 188)- MMPcs1-2x(G4S)(서열번호 1142)-mIL2Ra (1-215)- mu IgG1 Fc
작제물 RRR	m IL2- 2x(SG4)(서열번호 1143) - MMPcs1 - LRELHDNNG (서열번호 1156) - mIL2R알파 (1-215) - mu IgG1 Fc
작제물 SSS	mIL2 -LRELHLDNNG (서열번호 1157)-MMPcs1-VRIQRKKEKMKET (서열번호 1139)-mIL2Ra- mu IgG1 Fc
작제물 TTT	mIL2 -VRIQRKKEKMKET (서열번호 1139)-MMPcs1-LRELHLDNNG (서열번호 1157)-mIL2Ra- mu IgG1 Fc
작제물 VVV TME 부재	hu IL15Ra (1-77) - 링커 - hu IL15 -(SG3) (서열번호 1158)-GPLGVRG (서열번호 80)-4x(G4S)(서열번호 1142)-IL2Rb (1-214)-6xHis (서열번호 1159)
작제물 WWW	hu IL15Ra (1-77) - 링커 - hu IL15 -(SG3) (서열번호 1158)-GPLGVRG (서열번호 80)-gsVRIQRKKEKMKET (서열번호 1160)-3x(G4S)(서열번호 1142)-IL2Rb (1-214)-6xHis (서열번호

[0690]

	1159)
작제물 XXX	hu IL15Ra (1-77) - 링커 - hu IL15 -(SG3) (서열번호 1158)-GPLGVRG (서열번호 80)-ggsKLWVLPK (서열번호 1161)-2x(G4S)(서열번호 1142)-IL2Rb (1-214)-6xHis (서열번호 1159)
작제물 YYY	hu IL15Ra (1-77) - 링커 - hu IL15 -(SG3) (서열번호 1158)-GPLGVRG (서열번호 80)-VRIQRKKEKMKET (서열번호 1139)-2x(G4S)(서열번호 1142)-IL2Rb (1-214)-(G4SG)(서열번호 1162)-Hu IgG1 Fc
작제물 ZZZ	hu IL15Ra (1-77) - 링커 - hu IL15 -(SG3) (서열번호 1158)-GPLGVRG (서열번호 80)-ggsKLWVLPK (서열번호 1161)-2x(G4S)(서열번호 1142)-IL2Rb (1-214)-(G4SG) (서열번호 1162)-Hu IgG1 Fc
작제물 AAAA	hu IL15Ra (1-77) - 링커 - hu IL15 -(SG3) (서열번호 1158)-GPLGVRG (서열번호 80)-gLRELHLDNN (서열번호 1163)-2x(G4S)(서열번호 1142)-IL2Rb (1-214)-(G4SG) (서열번호 1162)-Hu IgG1 Fc
작제물 BBBB	hu IL15Ra (1-77) - 링커 - hu IL15 -(SG3) (서열번호 1158)-GPLGVRG (서열번호 80)-VRIQRKKEKMKET (서열번호 1139)- ggsKLWVLPK (서열번호 1161)-IL2Rb (1-214)-(G4SG) (서열번호 1162)-Hu IgG1 Fc
작제물 CCCC	hu IL15Ra (1-77) - 링커 - hu IL15 -(SG3) (서열번호 1158)-GPLGVRG (서열번호 80)-ggsKLWVLPK (서열번호 1161)- ggsKLWVLPK (서열번호 1161)-

[0691]

	IL2Rb (1-214)-(G4SG) (서열번호 1162)-Hu IgG1 Fc
작제물 GGGG	huIgG1 Fc - VRIQRKKEKMKET (서열번호 1139) -GPLGVRG (서열번호 80)- hCXCL9
작제물 HHHH	huIgG1 Fc - KLWVLPK (서열번호 200) -GPLGVRG (서열번호 80)- hCXCL9
작제물 IIII	6xHis (서열번호 1159)-HSA-(G4S)(서열번호 1142)-KLWVLPK (서열번호 200)-GPLGVRG (서열번호 80)- hCXCL9
작제물 JJJJ	6xHis (서열번호 1159)-HSA-VRIQRKKEKMKET (서열번호 1139)-GPLGVRG (서열번호 80)- hCXCL9
작제물 KKKK	scFv 헤르셉틴(VL-VH)-huIgG1 크놉/ huODC-IL2 (TME 콜라겐 IV)-huIgG1Fc 홀
작제물 LLLL	scFv 헤르셉틴(VL-VH)-huIgG1 크놉/ huODC-IL2 (TME 헤파린)-huIgG1Fc 홀
작제물 MMMM	scFv 세툭시맙 (VL-VH)-huIgG1 크놉/ huODC-IL2 (TME 콜라겐 IV)-huIgG1Fc 홀

[0692]

[0693] **실시예 2: 융합 단백질의 발현 및 정제**

[0694] **융합 단백질의 일시적 발현**

[0695] [00547] 상이한 포유동물 세포 발현 시스템을 사용하여 융합 단백질을 생산하였다(ExpiCHO-S™, Expi293F™, Freestyle CHO-S™, 및 Freestyle 293™, Life Technologies). 간략하게, 발현 작제물은 제조업체의 프로토콜에 따라 각 발현 키트에 제공된 시약을 사용하여 세포에 일시적으로 형질감염시켰다. 이어서 융합 단백질이 발현되고 세포 배양 상등액으로 분비되었다. 매일 생산 배양액에서 샘플을 수거하여 세포 밀도와 생존력을 평가하였다. 세포 배양 상등액 중의 단백질 발현 역가와 생성물 무결성을 SDS-PAGE로 분석하여 최적의 수거 시간을 결정하였다. 세포 배양 상등액은 일반적으로 전형적으로 >75%의 배양 생존능에서 4 내지 12일 사이에 수거하였다. 수거일에, 세포 배양 상등액은 추가 사용 전에 원심분리 및 진공 여과에 의해 세정하였다.

[0696] **융합 단백질의 정제**

[0697] [00548] 융합 단백질은 세포 배양 상등액으로부터 1단계 또는 2단계 절차로 정제하였다. 간략하게, Fc 도메인을 포함하는 단백질을 단백질 A 친화성 크로마토그래피로 정제하였다(HiTrap MabSelect SuRe, GE Healthcare). 일부 경우에, Fc 도메인을 포함하는 단백질을 크기 배제 크로마토그래피로 추가 정제하였다(HPLC SEC5 300A 7.8 × 300 mm, 5 μm, part # 5190-2526, Agilent Bio or HiLoad 26/60 Superdex 200). His-태그된 단백질은 먼저 니켈-아가로스 컬럼(Ni-Penta™ 아가로스 6 신속한 유동 컬럼, PROTEINDEX™)에 이어서 크기 배제 크로마토그래피(HPLC SEC5 300A 7.8x300mm, 5μm part# 5190-2526, Agilent Bio)에 의해 정제하였다. 모든 정제된 샘플을 완충제 교환하고 한외여과를 통해 전형적인 농도인 >1mg/mL로 농축하였다. 최종 샘플의 순도 및 균질성(전형적으로 >90%)은 환원 및 비환원 조건에서 SDS-PAGE로 평가하였다. 정제된 단백질을 분취하고 추가 사용때까지 -80 °C에서 저장하였다. 도 1a-1d는 성공적으로 정제된 융합 단백질의 예를 보여준다. 도 1a-1d에서 단백질 A 컬럼으로 정제된 융합 단백질의 분석(쿠마시 염색법)은 표적 단백질의 높은 순도 및 최소 고분자량의 실체를 보여주었다.

[0698] **실시예 3: MMP9 프로테아제에 의한 융합 단백질의 절단**

[0699] [00549] 재조합 MMP9(R&D Systems)를 먼저 p-아미노페닐머큐릭 아세테이트로 활성화시키고, 상기 활성화된 프로

테아제 또는 프로테아제가 없는 동등한 양의 활성화 용액을 사용하여 37° C에서 밤새(18~22시간) 융합 단백질을 분해 또는 모의 분해하였다. 절단 검정은 TCNB 완충액에서 설정하였다: 50 mM Tris, 10 mM $CaCl_2$, 150 mM NaCl, 0.05% Brij-35 (w/v), pH 7.5. 분해된 단백질은 시험 전에 분취하고 -80° C에서 저장하였다. 이어서 분해물의 분취액을 SDS-PAGE에 이어서 웨스턴 블로팅에 의해 분석하여 절단 정도를 평가하였다. 분해물은 또한 HEK-블루 인터류킨 리포터 검정과 같은 기능적 검정에서 평가하였다. 도 2a-2f에서 나타낸 바와 같이, 밤새 항온처리 후 기능 부위를 가진 융합 단백질이 MMP9 프로테아제에 의해 필수적으로 완전히 절단되는 것으로 나타났다. 대조적으로, 스크램블된 MMP 절단 부위를 포함하는 단백질은 절단되지 않았다(도 2d).

[0700] **실시예 4: IL-2 및 IL-15 면역블롯 분석**

[0701] [00550] 처리되지 않고 분해된 융합 단백질은 웨스턴 블롯으로 절단 생성물에 대해 평가하였다. 하기의 항체를 사용하였다: 염소 항-마우스 IL-2 폴리클로날 항체(AF-402-NA; R&D systems), 항-사람 IL-2 항체 (Invitrogen, cat# MA5-17097, 마우스 IgG1), 및 토끼 항-사람 IL-15 폴리클로날 항체(ThermoFisher, cat# PA5-79466). 당나귀 항-염소 HRP 접합된 항체, 염소 항-토끼 HRP 접합된 항체 또는 염소 항-마우스 HRP 접합된 항체(Jackson Immuno Research, West Grove, PA)를 사용하여 검출을 수행하였고, 제조업체의 권장 사항에 따라 SuperSignal West Femto Maximum 감도 검출 시약(ThermoFisher)을 사용해 개발하였다.

[0702] **실시예 5: ELISA에 의한 마우스 IL-2/IL-2Ra 융합 단백질의 검출**

[0703] [00551] ELISA 검정은 IL-2 및 IL-2Ra 모이어티를 포함하는 프로드럭 융합 단백질을 검출하고 정량하기 위해 개발하였다. 96웰 플레이트의 웰에 래트 항-마우스 IL-2 모노클로날 항체(JES6-1A12, ThermoFisher) 100 μL를 1 mg/mL으로 PBS중에서 밤새 코팅하였다. 세척 후 웰을 TBS/0.05% Tween 20/1% BSA로 차단한 다음, 융합 단백질 및/또는 미지의 생물학적 샘플을 실온에서 1시간 동안 첨가하였다. 세척 후 항-마우스 IL-2Ra 비오틴 표지된 검출 항체(BAF2438, R&D systems)를 첨가하고 울트라 스트렙아비딘 HRP(ThermoFisher)를 사용하여 결합을 검출하였다. 발색성 테트라메틸벤지딘 기질(Ultra TMB, ThermoFisher)을 첨가하여 ELISA 플레이트가 개발되었다. 반응을 0.5 M H_2SO_4를 첨가하여 중지시키고, 흡광도는 450-650 nm에서 판독하였다.

[0704] **실시예 6: IL-2 및 IL-15 기능성 세포 기반 검정**

[0705] [00552] IL-2 및 IL-15는 사이토킨의 4개의 α 나선 번들 패밀리의 구성원이고 동일한 신호전달 수용체 IL2-Rβ 및 통상의 γ 쇄를 공유한다. 따라서, 이들 사이토킨의 활성은 동일한 리포터 세포주 HEK 블루 IL-2 (Invivogen, San Diego)를 사용하여 측정하였다. HEK-Blue™ IL-2 세포는 IL2-Rβ 및 공통의 γ 쇄 수용체로의 리간드 결합에 의해 유도된 JAK-STAT 경로의 활성화를 모니터링하기 위해 특수하게 디자인하였다. 적절한 사이토킨으로 자극하면 JAK/STAT5 경로가 활성화되고 분비된 배아 알칼린 포스파타제(SEAP) 생성을 유도하였다. SEAP 검출 매체인 QUANTI-Blue™을 사용하여 SEAP를 용이하게 모니터링하였다. 이들 세포는 사람/뮤린 IL-2 및 IL-15에 응답하였다. HEK 블루 검정의 경우, 미처리되고 분해된 샘플을 적정하여 96웰 플레이트의 200 μL 배지에 웰당 50,000개의 HEK 블루 세포에 첨가하고 5% CO_2에서 37° C에서 20-24시간 동안 항온처리하였다. 다음 날, 세포 상등액 20 μL를 QuantiBlue 시약에 첨가하고 이어서 37° C에서 1~3시간 동안 항온처리하고 630nm에서 흡광도를 판독하여 SEAP 수준을 측정하였다. 도 3a-3v 및 도 3w-3bb는 각각 HEK 블루 IL-2 세포 검정에서 시험된 IL-2 및 IL-15 융합 단백질로부터 수득된 결과를 보여준다.

[0706] **실시예 7: 차세대 표적화 서열 링커 펩타이드 결합 검정**

[0707] [00553] 표적화 서열을 첨가하거나 첨가하지 않은 MMP 절단 가능한 부위를 포함하는 일련의 펩타이드를 합성하여 형광단 EDANS(5-((2- 아미노에틸)아미노)나프탈렌-1-설폰산)에 접합시켰다(커스텀 합성, ThermoFisher). 표 5는 펩타이드 목록을 보여준다. 이어서 이들 펩타이드들은 종양 기질에서 많이 발견되는 헤파린, 피브로넥틴 및 콜라겐과 같은 ECM 단백질과 결합하는 능력에 대해 시험하였다. 표 5에서 볼드체는 MMP 절단 부위를 보여주고, 밑줄 친 텍스트는 보유 모티프(표적화 서열)가 존재할 경우 이를 보여주고, 이탤릭체 별표(*)는 펩타이드에 접합된 Edans 형광단을 보여준다.

[0708] **표 5. 표적화 서열을 갖는 차세대 MMP 절단 가능한 링커**

펩타이드	서열	서열번호	표적화 서열의 표적
1	GGGSGGGGPLGVRG-*	666	부재 (1st gen)
2	GGGHHPHGPLGVRG-*	667	pH 의존성 헤파린
3	GVRIQRKKEKMKET-*	668	헤파린
4	FHRRIKAGPLGVRG-*	669	헤파린
7	GGGSGGGPAALIGG-*	670	부재 (1st gen)
13	GGGWSHWGPLGVRG-*	671	pH 의존성 피브로넥틴
14	KLWVLPKGPLGVRG-*	672	콜라겐 IV
15	GGGSGLHERHLNNN-*	673	콜라겐 I

[0709]

[0710] [00554] 모든 결합 검정은 10mM TrisHCl, pH 7.5 및/또는 10mM TrisHCl, pH 6에서 설정하였다. 펩타이드(20 μM)를 헤파린 또는 대조군 아가로스 비드(각각 Sigma 및 Pierce)에 가교된 아가로스와 함께 실온에서 2시간 동안 진탕기에서 항온처리하였다. 이어서 비드를 4회 세척하고 검정 96웰 플레이트에서 결합 완충액 100μL에 재현탁하였다. EDANS(Ex 340/Em 490)의 여기/방출 스펙트럼을 사용하여 샘플의 형광을 측정하여 펩타이드 결합을 정량하였다. 도 4a-4b는 헤파린 결합 모티프를 포함하는 여러 차세대 MMP 링커 펩타이드가 헤파린-아가로스 비드에 결합한 반면, 이들 표적화 서열이 부재인 1세대 MMP 링커는 결합하지 않았음을 보여준다. 하나의 이러한 펩타이드는 pH 6(종양의 pH)과 pH 7.5(정상 조직의 pH)에서 헤파린과의 결합이 증진된 것으로 나타났다(도 4b).

[0711] [00555] 피브로넥틴 및 콜라겐 결합 펩타이드 검정을 위해 스트렙타비딘 커플링된 자성 비드(각각 Mag Sepharose, Cytiva 및 Dynabeads, ThermoFisher)를 비오틴 표지화된 피브로넥틴(Cytoskeleton) 또는 비오틴 표지화된 콜라겐 IV(Prospec)와 함께 1시간 동안 부드럽게 진탕시키면서 항온처리하였다. 다중 세척 후, ECM-코팅된 비드는 이어서 중성 또는 산성 결합 완충액에서 진탕시키면서 실온에서 2시간 동안 Edans 펩타이드(20 μM)로 항온처리하였다. 이어서 비드를 세척하고 검정 96웰 플레이트에서 결합 완충액 100μL에 재현탁하였다. EDANS(Ex 340/Em 490)의 여기/방출 스펙트럼을 사용하여 샘플의 형광을 측정하여 펩타이드 결합을 정량하였다. 도 4c는 펩타이드 13이 피브로넥틴과 결합할 수 있고, pH 6(종양의 pH)과 pH 7.5(정상 조직의 pH)에서 결합력이 증진되었음을 나타냈다. 도 4d는 펩타이드 14가 콜라겐 IV에 강하게 결합한 반면, 펩타이드 15는 결합 정도가 약하다는 것을 보여준다.

[0712] **실시예 8: 차세대 IL-2/IL-15 융합 단백질 결합 검정**

[0713] [00556] 링커 영역 또는 기타 위치에서 단일 또는 다중 표적화 서열을 포함하는 일련의 IL-2 및 IL-15 융합 단백질을 디자인하였고 성공적으로 제조하였다(표 4 및 도 1a-1d). 이어서 이들 단백질들은 종양 기질에서 많이 발견되는 헤파린, 피브로넥틴, 콜라겐과 같은 ECM 단백질과 결합하는 능력에 대해 시험하였다.

[0714] [00557] 96웰 플레이트에 10μg/mL의 헤파린-BSA 접합체(Boerhinger Ingelheim의 Mueller 박사가 제공) 또는 대조군 BSA를 실온에서 18-22시간 동안 진탕기(350rpm)상에서 코팅하였다. 세척 후, 웰을 PBS-0.05% Tween 20 또는 PBS-0.05% Tween 20/1% BSA 중의 2% 분유로 90분 동안 차단한다. 이어서 융합 단백질을 PBS-0.05% Tween 20 중의 2% 분유 또는 1% BSA/PBS-0.05% Tween 20, pH 7.5 및/또는 pH 6으로 적정하고 실온에서 2시간 동안 진탕시키면서 첨가하였다. 세척 후 항-마우스 IL-2 비오틴 표지화된 검출 항체(JES6-5H4, ThermoFisher), 항-6x-His 태그 HRP 접합체 항체(Invitrogen, 1mg/mL, cat # MA1-21315-HRP) 또는 항-사람 IgG HRP 접합체 항체(SouthernBiotech)를 첨가하고 울트라 스트렙타비딘(Ultra Streptavidin) HRP(ThermoFisher)를 사용하여 결합을 검출하였다. 플레이트는 발색성 테트라메틸벤지딘 기질(Ultra TMB, ThermoFisher)을 첨가하여 개발되었다. 반응을 0.5 M H_2SO_4를 첨가하여 중지시키고, 흡광도는 450-650 nm에서 판독하였다. IL-2 융합 단백질 작제물 Y 및 작제물 CC는 산성 pH에서 용량 의존적 방식으로 및 작제물 B보다 더 높은 친화성으로 헤파린에 결합하였다(도 4e). 놀랍게도 작제물 CC는 산성 pH에서 헤파린과 우선적으로 결합하였고 약 10nM의 EC_{50}으로 가장 강력한 결합을 보인 반면 작제물 B의 결합은 100배 이상 더 높은 EC_{50} 값으로 훨씬 약하였다. 더욱이, 동일한 pH 의존성 헤파린 결합 모티프가 IL-2 융합 단백질의 다른 위치에 삽입되었을 때, 생성된 모든 단백질은 유사한 높은 친화

성으로 pH 6에서 헤파린과 결합하였다(도 4f 및 4g). 마찬가지로, 또 다른 헤파린 표적화 서열이 IL-2 융합 단백질의 다른 부위로 가공되었을 때 유사한 결합 친화성이 관찰되었다(도 4h-4i). 도 4j는 IL-15Rα-IL-15 융합 단백질이 헤파린에 대한 고유 결합이 낮다는 것을 보여주고(EC_{50} 약 0.4 μM), 상기 상호작용은 사이토킨이 링커 폴리펩타이드-IL-15 융합 단백질(작제물 VVV)과 관련하여 차단제에 의해 결합될 때 상실된다. 헤파린 결합 활성은 헤파린 결합 모티프가 링커 폴리펩타이드-IL-15 융합 단백질(작제물 WWW)로 가공될 때 헤파린 결합 활성이 회복된다. 최종적으로, 헤파린 결합 부위로 가공된 링커 폴리펩타이드-IL-2 융합 단백질은 헤파린 결합 부위가 결여된 작제물과 비교하여 도 4m에 나타낸 바와 같이 시험관 내에서 약 30배 증진된 헤파린에 대한 결합을 나타낸다(각각 작제물 EEE 및 작제물 NNNN 대 작제물 AAA 및 작제물 NNN).

[0715] [00558] 유사한 플레이트 기반 검정을 개발하여 IL-2 융합 변이체와 피브로넥틴의 결합을 조사하였다. 96-웰 플레이트는 진탕기 (350 rpm) 상에서 실온에서 18-22 시간 동안 피브로넥틴 (4-10 μg/mL, Sigma) 또는 대조군 BSA으로 코팅하였다. 세척 후, 웰을 PBS-0.05% Tween 20 또는 단백질이 없는 차단 완충액(Pierce)중에서 2% 분유로 90분 동안 차단함에 이어서, 융합 단백질을 차단 완충액-0.1% Tween 20, pH 7.5 및/또는 pH 6에서 적정하고 실온에서 1시간 동안 진탕시키면서 첨가하였다. 세척 후, 항-마우스 IL-2 비오틴 표지화된 검출 항체(JES6-5H4, ThermoFisher) 또는 항-사람 IgG HRP 접합체 항체(SouthernBiotech)를 첨가하고 울트라 스트렙타비딘(Ultra Streptavidin) HRP(ThermoFisher)를 사용하여 결합을 검출하였다. 플레이트는 발색성 테트라메틸벤지딘 기질(Ultra TMB, ThermoFisher)을 첨가하여 개발되었다. 반응을 0.5 M H_2SO_4를 첨가하여 중지시키고, 흡광도는 450-650 nm에서 판독하였다. 작제물 EE는 산성 pH에서 피브로넥틴에 우선적으로 결합하고 용량 의존적 결합을 보인 반면, pH 7.5에서는 결합이 관찰되지 않았다(도 4k). 중성 또는 산성 조건에서 작제물 B의 유의적인 결합은 관찰되지 않았다.

[0716] [00559] 콜라겐에 대한 결합을 시험하기 위해 콜라겐에 가교된 아가로스를 사용한 풀다운 검정(Sigma)을 수행하였다. IL-2 융합 단백질을 콜라겐-아가로스 또는 대조군 아가로스 비드와 함께 4° C에서 18-22시간 동안 항온처리하고 1% BSA/PBS-0.05% Tween 20에서 부드럽게 회전시켰다. 세척 후, 비드에 결합된 단백질은 SDS 샘플 완충액(Life Technologies)에 비드를 재현탁시켜 용출시켰다. 이어서 결합된 단백질을 4-12% BisTris 농도구배 겔상에서 SDS-PAGE로 분리한 다음 염소 항-마우스 IL-2 폴리클로날 항체(AF-402-NA; R&D 시스템)로 면역 블롯팅하였다. 검출을 위해 당나귀 항-염소 HRP 접합된 항체(Jackson Immuno Research, West Grove, PA)를 사용하였고, 제조업체의 권장 사항에 따라 SuperSignal West Femto 최대 감도 검출 시약(ThermoFisher)을 사용하여 블롯을 발생시켰다. 블롯 이미지는 도 4l에 나타낸다. 작제물 GG와 작제물 II는 콜라겐-아가로스 비드에 특이적으로 결합한 반면, 대조군 아가로스 비드에는 IL-2 융합 단백질이 결합하지 않았다. iBright 이미지화 시스템(Invitrogen)을 사용하여 블롯을 정량한 결과, 결합된 작제물 GG와 작제물 II의 비율은 낮았지만(안풋의 <1%) 결합된 작제물 B의 비율보다 2.5배 및 1.4배 더 높았다.

[0717] **실시예 9: 차세대 보유 링커 IL-2 융합 단백질은 생체내 종양에서 보다 큰 보유를 보여주었다**

[0718] [00560] 형광 표지화된 단백질과 실시간 전신 이미지화를 활용하여 생체 내 종양에 존재하는 IL-2 융합 단백질의 수준을 평가하였다. 절단할 수 없는 작제물 GGG와 작제물 DD를 제조업체의 프로토콜에 따라 Dylight 650 프로브에 접합시켰다(Dylight 650 항체 표지화 키트, ThermoFisher). 상기 접합은 헤파린으로의 단백질의 결합을 크게 변경하지 않았다. BALB/c 마우스에 EMT6 유방암 동계 모델을 피하 접종하고, 평균 종양 용적이 240mm^3에 도달하는 경우, 종양 용적을 기준으로 동물을 3개 그룹으로 무작위 배정하였다(처리 그룹당 n=2 마우스). 하기 표 6은 연구 디자인을 보여준다.

[0719] **표 6. IL-2 융합 단백질을 평가하기 위한 연구 디자인**

그룹	처리	N	투여 경로	투여 빈도 및 지속기간	투여 수준 (mg/kg)	투여 용적 (mL/kg)
1	대조군-PBS	2	IV	1회	NA	4.
2	작제물 GGG-DY650	2	IV	1회	8	4
3	작제물 DD-DY650	2	IV	1회	8	4

[0720]

[0721] [00561] 종양 보유 마우스에게 표지화된 IL-2 융합 단백질의 단일 용량을 투여한 후, 형광 이미지(Dylight 650 프로브 ex/em 스펙트럼과 일치하는 여기 640/방출 680)를 96시간 동안 IVIS 시스템(PerkinElmer, PerkinElmer, IVIS Lumina 시리즈 III)상에 캡쳐하고 도 5a에 나타낸다. 종양 영역 내 형광 강도를 그룹별로 정량하고, 각 시점의 평균 배경 종양 형광(그룹 1)을 그룹 2와 3의 값에서 공제한 다음, 데이터를 동일한 양의 각 표지화된 단백질의 초기 형광 강도로 정규화하였다. 도 5b는 시험된 각 시점에서 그룹 3의 종양 관련 형광이 그룹 2보다 대략 2배 더 높았음을 보여준다. 이는 임의의 표적화 서열이 결여된 IL-2 융합 단백질 작제물 GGG에 비해 차세대 보유 링커 작제물 DD가 종양에서 2배 더 높은 수준으로 축적되고 보유되었음을 의미한다.

[0722] **실시예 10: IL-2 융합 단백질 링커의 다중 표적화 서열이 생체 내에서 최고의 항종양 효능을 생성하였다.**

[0723] [00562] C57BL/6 마우스에 B16F10 흑색종 세포를 피하 접종하고, 평균 종양 용적이 70-90 mm^3에 도달하는 경우, 종양 용적을 기준으로 동물을 6개 그룹으로 무작위 배정하였다(처리 그룹당 n=8 마우스). 표 7에 따라 마우스를 3일마다(Q3D) 정맥내에 투여하여 총 5회 투여하였다.

[0724] **표 7. 다중 표적화 서열을 갖는 IL-2 융합 단백질을 평가하기 위한 연구 디자인**

그룹	처리	N	투여 경로	투여 빈도 및 지속기간	투여 수준 (mg/kg)	투여 용적 (mL/kg)
1	PBS-비히클	8	IV	14일동안 Q3D	NA	5
3	작제물 Y	8	IV	14일동안 Q3D	20	5
4	작제물 GG	8	IV	14일동안 Q3D	20	5
5	작제물 RR	8	IV	14일동안 Q3D	20	5
6	작제물 UUU	8	IV	14일동안 Q3D	20	5
7	작제물 III	8	IV	14일동안 Q3D	20	5

[0725]

[0726] [00563] 종양 용적은 연구 지속 기간 동안 주당 2회 측정하였다. 평균 종양 용적은 도 6에 나타낸다. 모든 치료 그룹에서 항-종양 활성이 관찰되었지만, 단일 표적화 링커 융합 단백질에서 TGI가 52% 내지 66%인 것에 비해 다중 표적화 링커 작제물 III(83.5%)에서 가장 강력한 종양 성장 억제(TGI)가 관찰되었다. 14일째에 동물을 희생시키고, 최종 투여(5회 투여) 24시간 후 조직과 혈액(혈청으로 가공된)을 수거하여 추가 시험때까지 -80° C에서 저장하였다.

[0727] **실시예 11: IL-2 융합 단백질 링커 내 다중 표적화 서열은 단일 표적화 링커 작제물에 비해 종양 내 약물, IL-2 및 IFN-γ 수준을 증가시키고 순환계 중의 약물 수준을 증진시켰다**

[0728] [00564] 보유 링커 IL-2 융합 약물 패널을 비교하는 전임상 효능 연구 중에 수거한 종양 샘플에서 전장 IL-2-IL-2Ra 융합 단백질, IL-2 및 IFN-γ의 수준을 정량화하였다(실시예 10 참조).

[0729] [00565] 종양(그룹당 n = 3)은 마지막 용량 주사 24시간 후 수거하여 급속 냉동시키고 추가 처리할 때까지 -80° C에서 저장하였다. 종양 용해물은 프로테아제 및 포스파타제 억제제가 보충된 조직 추출 시약(ThermoFisher)을 사용하여 생성하였다. 표준 기술 및 단백질 농도는 BCA 검정(Pierce)을 사용하여 결정하였다.

[0730] [00566] 전장 IL-2 융합 단백질을 측정하기 위해 자체 개발한 ELISA(실시예 5 참조)로 용해물을 시험하였다(IL-2 포획/IL-2Ra 검출). 결과는 종양 용해물 1mg으로 정규화되었고 평균값은 도 7a에 나타낸다. 다중 표적화 링커 약물 작제물 III를 사용하여 가장 높은 수준의 약물이 검출되었다(시험된 다른 보유 링커 약물에 비해 약 2배 내지 5배 높은 수준). 마찬가지로, IL-2 종양내 수준은 적당한 Luminex 키트(IL-2 마우스 ProcartaPlex™ Simplex 키트, cat# EPX01A-20601-901, ThermoFisher)를 사용하여 측정하였고, 다른 아암과 비교하여 작제물 III 처리된 그룹에서 최고였다(도 7b). 이것은 다중 부위 표적화 링커 기술이 전장 약물 및 절단 후 방출된 활성 IL-2 둘다의 TME 보유를 개선시켰음을 입증한다. 더욱이, 주요 Th1 사이토킨인 IFN-γ의 수준은 작제물 III 동물에서 증진되었다(도 7c; 필수 Th1/Th2 사이토킨 6-Plex 마우스 ProcartaPlex™ 패널, cat#EPX060-20831-901, ThermoFisher).

[0731] [00567] 균등한 혈청 샘플(그룹당 n = 3)을 자체 ELISA로 시험하여 전장 IL-2 융합 약물을 정량화하였고 그 결과는 도 7d에 나타낸다. 투여 24시간후에, 작제물 III의 순환 약물 수준은 다른 표적화된 약물 혈청 수준보다 대략 1.5배에서 4배 정도 높다. 이는 다중 표적화 서열의 IL-2 융합 약물로의 가공이 종양과 순환계 둘다에서 약물 수준을 증가시킴을 입증한다. 추가로, 다중 표적화 서열(예를 들어, 헤파린을 표적화하는 표적화 서열 및

콜라겐 IV를 표적화하는 표적화 서열)은 링커 폴리펩타이드의 혈청 반감기의 증가를 제공할 수 있다.

[0732] **실시예 12: IL-2 융합 단백질의 링커에서 다중 표적화 서열은 임의의 전신 독성과 관련되어 있지 않았다**

[0733] [00568] 염증 사이토킨 수준은 멀티플렉스 Luminex 검정 (필수 Th1/Th2 사이토킨 6-Plex 마우스 ProcartaPlex™ 패널, cat#EPX060-20831-901, ThermoFisher)을 사용하여 혈청에서 측정하였다. 저수준의 TNF-α와 IL-6가 검출되었고(도 8a-8b; 그룹 당 평균값은 각각 10g/mL 및 27g/mL 이하), IL-12는 모든 그룹에서 검출되지 않았다. 추가로 대조군 동물에 비해 처리된 아암에서 아스파르테이트 트랜스아미나제 수준의 증가가 관찰되지 않아 임의의 간 손상이 없음을 지적한다(도 8c; AST 활성 검정, Sigma).

[0734] **실시예 13: 활성 도메인으로서 면역글로불린 항원 결합 도메인을 갖는 링커 폴리펩타이드**

[0735] [00569] 도 9a-9d는 각각 본원 개시내용의 특정 구현예에 따라 링커 폴리펩타이드를 도시한다. 도 9a의 링커 폴리펩타이드는 제1 활성 도메인(AD1); 제2 활성 도메인(AD2); 약동학 조절제(PM); 및 약동학 조절제와 제1 활성 도메인 사이의 제1 링커를 포함하고, 제1 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열(CL)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 링커는 추가로 표적화 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 활성 도메인은 다른 표적으로 지시될 수 있는 면역글로불린 항원 결합 도메인(IBD1 및 IBD2)을 포함한다. 특정 구현예에서, 표적 결합 도메인은 중쇄와 경쇄 (도 9a) 또는 VHH와 같은 중쇄만(도 9b)을 포함할 수 있다. 도 9a의 링커 폴리펩타이드와 비교하여, 도 9d의 링커 폴리펩타이드는 화학치료요법 약물(D)을 추가로 포함한다.

[0736] [00570] 도 **11a-11b**는 각각 하나 이상의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 절단된 후 링커 폴리펩타이드의 나머지 부분으로부터 제1 활성 도메인의 방출을 도시한다. 이들 도면에서 활성 도메인은 면역글로불린 항원 결합 도메인(IBD1 및 IBD2)을 포함할 수 있다. 도 11a의 링커 폴리펩타이드와 비교하여, 도 11b의 링커 폴리펩타이드는 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 서열(CL)을 통해 제1 활성 도메인 및 제2 활성 도메인 각각에 접합된 차단제(B)를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 활성 도메인을 나머지 링커 폴리펩타이드에 연결하는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열 및 차단제를 활성 도메인에 연결하는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 함께 절단될 수 있다(예를 들어, 동일한 프로테아제에 의해). 일부 구현예에서, 제1 활성 도메인을 나머지 링커 폴리펩타이드에 연결하는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열 및 차단제를 활성 도메인에 연결하는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 별도로 절단될 수 있다(예를 들어, 상이한 프로테아제에 의해).

[0737] **실시예 14: 면역글로불린 항원 결합 도메인을 하나의 활성 도메인으로서 및 비-면역글로불린 폴리펩타이드를 다른 활성 도메인으로서 갖는 링커 폴리펩타이드**

[0738] [00571] 도 10a-10b는 각각 본원 개시내용의 특정 구현예에 따라 링커 폴리펩타이드를 도시한다. 도 10a의 링커 폴리펩타이드는 제1 활성 도메인(AD1); 제2 활성 도메인(AD2); 약동학 조절제(PM); 및 약동학 조절제와 제1 활성 도메인 사이의 제1 링커를 포함하고, 제1 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열(CL)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 링커는 추가로 표적화 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 활성 도메인은 수용체-결합 도메인(RBD)을 포함하고, 제2 활성 도메인은 면역글로불린 항원 결합 도메인(IBD)을 포함한다. 일부 구현예에서, RBD는 사이토킨 폴리펩타이드 서열(CY)을 포함한다. 도 10a의 링커 폴리펩타이드와 비교하여, 도 10b의 링커 폴리펩타이드는 제1 활성 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열(IN); 및 수용체 결합 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제2 링커를 추가로 포함하고, 제2 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열(CL)을 포함한다.

[0739] [00572] 도 12a-12b는 각각 하나 이상의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열이 절단된 후 링커 폴리펩타이드의 나머지 부분으로부터 제1 활성 도메인의 방출을 도시한다. 이들 도면에서, 제1 활성 도메인은 사이토킨 폴리펩타이드 서열(CY)을 포함할 수 있는 수용체 결합 도메인(RBD)을 포함하고, 제2 활성 도메인은 면역글로불린 항원 결합 도메인(IBD)을 포함한다. 도 12a의 링커 폴리펩타이드와 비교하여, 도 12b의 링커 폴리펩타이드는 수용체 결합 도메인의 활성을 차단할 수 있는 억제 폴리펩타이드 서열(IN); 및 수용체 결합 도메인과 억제 폴리펩타이드 서열 사이의 제2 링커를 추가로 포함하고, 제2 링커는 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열(CL)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 링커와 제2 링커의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 함께 절단될 수 있다(예를 들어, 동일한 프로테아제에 의해). 일부 구현예에서, 제1 링커와 제2 링커의 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드 서열은 별도로 절단될 수 있다(예를 들어, 상이한 프로테아제에 의해).

[0740] **실시예 15: IL-2 융합 단백질 링커의 종양 기질 표적화 서열이 생체 내에서 증진된 항종양 효능을 생성하였다.**

[0741] [00573] C57BL/6 마우스에 MC38 결장직장 암 세포를 피하 접종하였다. 평균 종양 용적이 70-90 mm^3에 도달하였을때, 종양 용적을 기준으로 동물을 10개 그룹으로 무작위 배정하였다(처리 그룹당 n=7 또는 6 마우스). 하기 표 8에 나타낸 디자인에 따라 마우스에 주 2회(BIW) 복막 내(IP)로 총 5회 투여하였다:

[0742] **표 8. MC38 세포를 접종한 C57BL/6 마우스에서의 용량**

그룹	처리	N	투여 경로	투여 빈도 및 지속기간	투여 수준 (mg/kg)	투여 용적 (mL/kg)
1	PBS-비히클	7	IP	14일 동안 BIW (5회 투여 D1, D4, D8, D11, D15)	NA	5
2	작제물 AAA	7	IP	14일 동안 BIW (5회 투여 D1, D4, D8, D11, D15)	5	5
3	작제물 AAA	6	IP	14일 동안 BIW (5회 투여 D1, D4, D8, D11, D15)	1	5
4	작제물 EEE	7	IP	14일 동안 BIW (5회 투여 D1, D4, D8, D11, D15)	5	5
5	작제물 EEE	6	IP	14일 동안 BIW (5회 투여 D1, D4, D8, D11, D15)	1	5
6	작제물 NNN	7	IP	14일 동안 BIW (5회 투여 D1, D4, D8, D11, D15)	5	5
7	작제물 NNN	6	IP	14일 동안 BIW (5회 투여 D1, D4, D8, D11, D15)	1	5
8	작제물 NNNN	7	IP	14일 동안 BIW (5회 투여 D1, D4, D8, D11, D15)	5	5
9	작제물 NNNN	6	IP	14일 동안 BIW (5회 투여 D1, D4, D8, D11, D15)	1	5
10	작제물 0000	7	IP	14일 동안 BIW (5회 투여 D1, D4, D8, D11, D15)	5	5

[0743]

[0744] [00574] 종양 용적은 연구 지속 기간 동안 주당 2회 측정하였다. 평균 종양 용적은 도 13a-13b에 나타내고, 종양 용적의 억제는 도 13c에 나타낸다. 모든 치료 그룹에서 5mg/kg 용량으로 항종양 활성이 관찰되었지만; 종양 기질을 표적화 작제물 NNN, 작제물 EEE, 작제물 NNN 및 작제물 0000을 사용하여 가장 강력한 종양 성장 억제(TGI)가 관찰되었다(TGI 범위는 74% 내지 86%). 저용량 처리 그룹에서 더 완만한 TGI가 관찰되었고, 종양 기질 표적화 작제물 EEE 및 작제물 NNN은 모 비표적화 작제물보다 우수한 효능을 지속적으로 보여주었다.

[0745] [00575] 16일째, 동물을 희생시키고, 종양(그룹당 n = 3)은 마지막 용량 주사 24시간 후 수거하여 급속 냉동시키고 추가 가공할 때까지 -80° C에서 저장하였다. 프로테아제 및 포스파타제 억제제와 표준 기술이 보충된 조직 추출 시약(ThermoFisher)을 사용하여 종양 용해물을 생성하고, BCA 검정(Pierce)을 사용하여 단백질 농도를 결정하였다. 주요 Th1 사이토킨인 IFN-γ(IFNg)의 종양 내 수준은 도 13d에 나타낸 바와 같이 모 비-표적화 작제물로 처리된 그룹과 비교하여 표적화 작제물로 처리된 그룹에서 대부분 상승하였다. IFN-γ는 필수 Th1/Th2 사이토킨 6-플렉스 마우스 ProcartaPlex™ 패널(카탈로그 번호 EPX060-20831-901, ThermoFisher)을 사용하여 측정하였다.

[0746] **실시예 16: TME 결합 모티프를 갖는 IL-2 융합 단백질은 증진된 종양 내 면역 세포 침윤을 보여주었다.**

[0747] [00576] C57BL/6 마우스에 B16F10 흑색종 세포를 피하 접종하였다. 평균 종양 용적이 70-90 mm^3에 도달하였을때, 종양 용적을 기준으로 동물을 5개 그룹으로 무작위 배정하였다(처리 그룹당 n=3 마우스). 마우스

에게 1일차와 4일차에 2회 복막 내로 선택된 ODC-IL2 융합체를 투여하였다. 6일째에 종양을 수거하여 표준 기술(효소적 해리와 기계적 해리를 조합한 밀테니이 방법)을 사용하여 단일 세포 현탁액으로 가공하였다. 단일 세포 샘플은 추가의 가공 전에 -80 °C에서 동결보존하였다. 해동 시, 표 9에 열거된 항체를 사용하여 세포를 세척하고 표면 및 세포 내 표적에 대해 염색하였다.

[0748] **표 9. 면역 세포 마커를 염색하기 위한 항체**

마커	포맷	클론	카탈로그 번호.	제조업자
CD3	AF700	17A2	100216	Biolegend
CD4	AF488	GK1.5	100423	Biolegend
CD8a	BV785	53-6.7	100750	Biolegend
CD25	PE-Cy7	3C7	101916	Biolegend
DX5	PCp/Cy5.5	DX5	108916	Biolegend
CD44	BV650	IM7	103049	Biolegend
PD-1	BV510	29F.1A12	135241	Biolegend
CD45	BV421	30-F11	103134	Biolegend
Ki-67	PE	11F6	151210	Biolegend
FoxP3	APC	FJK-16s	17-5773-82	ThermoFisher

[0749]

[0750] [00577] 도 14a-14e는 선택된 면역 세포 집단에 대한 유동 세포측정 분석을 보여준다. 놀랍게도 종양 기질 표적화 부위로 가공된 IL-2 융합 단백질로 처리된 그룹은 모계 비-표적화 융합 단백질로 치료한 그룹이나 비히클 그룹에 비해 증진된 종양 내 T 세포 침윤(CD3+ 세포)을 보여준다. 보다 구체적으로, 이러한 T 세포 증가는 주로 전체 및 활성화된 세포독성 T 세포 (CD8+ 및 CD8+CD25+ 서브세트) 둘다가 증가함에 의해 구동되는 것으로 나타났다.

[0751] **실시예 17: 종양 표적화 서열과 단일 또는 이중 마스크를 가진 IL-2 비대칭 Fc 융합 단백질의 예.**

[0752] [00578] 이전에 기재된 바아 같이 ECM 표적화 서열과 단일 또는 이중 마스크를 포함하는 추가적인 비대칭 IL-2 Fc 융합 단백질을 제조하고, 정제하고 기능적 특징을 분석하였다. 도 15a는 이러한 단백질의 예를 보여준다: 직사각형은 Fc 도메인(Fc 크놉 또는 Fc 홀)을 나타내고, 실선은 프로테아제 절단 가능한 링커 펩타이드를 지적하고, 점선은 가요성 링커 서열을 지적한다. Fc 융합 단백질의 순도는 비-환원 조건하에서 SDS-PAGE에 의해 평가하였다(도 15b). 37° C에서 밤새 재조합 MMP-9 프로테아제로 단백질을 절단하고, 이전에 기재한 바와 같이 HEK-블루 IL-2 리포터 검정에서 분해물을 평가하였다. 결과는 도 15c-15u에 나타낸다. 선택된 IL-2 융합 단백질은 이전에 기재된 결합 검정을 사용하여 헤파린 및 피브로넥틴과 같은 ECM 성분과 결합하는 능력에 대해 평가하였고, 결과는 도 15v-15x에 나타낸다. 분자의 상이한 위치에 헤파린 결합 모티프가 삽입된 융합 단백질은 모두 종양 기질 표적화 부위가 없는 모계 분자와 비교하여 헤파린과의 증진된 결합을 보여주었다(도 15v-15w). 마찬가지로, 종양 기질 표적화 부위가 없는 모계 분자 또는 콜라겐 I 결합 모티프로 가공된 융합 단백질과 비교하여 pH 의존적 피브로넥틴 결합 모티프로 가공된 IL-2 융합 단백질만이 피브로넥틴과 결합할 수 있었다(도 15x). 추가로 피브로넥틴에 대한 결합은 산성 조건에서 약간 증진된다.

[0753] [00579] 융합 단백질이 콜라겐에 결합하는 능력을 평가하기 위해 이미지 기반 보유 검정을 수행하였다. 융합 단백질은 제조업체에서 권장하는 절차에 따라 환원된 설프하이드릴 그룹에서 DyLight 650 말레이미드로 표지화하였다 (ThermoFisher, Cat # 62295). 이어서 형광 표지화된 융합 단백질을 소 유향 I 콜라겐(Advanced

Biomatrix, TeloCol-10, 카탈로그 번호 5226) 및 10X PBS 완충액, pH 7.4(Invitrogen, REFAM9624)와 혼합하여 샘플 혼합물을 중성 pH가 되게 하였다. 혼합물 중의 각각의 성분의 최종 농도는 하기 표 10에 나타낸다.

[0754] **표 10. 융합 단백질 콜라겐 혼합물 중에 성분의 농도**

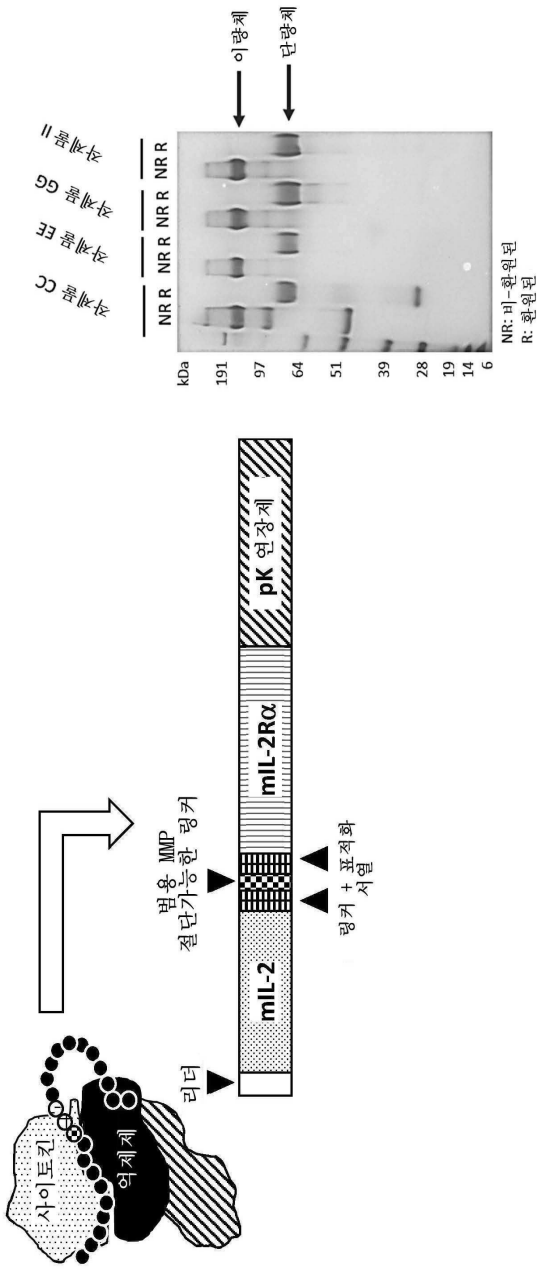
성분	농도
작제물 BBBBBB/작제물 TTTTT	5.4 μM (우측 패널)
작제물 KKKKKKK/작제물 TTTTT	3.4 μM (우측 패널)
소 유형 I 콜라겐	4 mg/ml
PBS	1X

[0755]

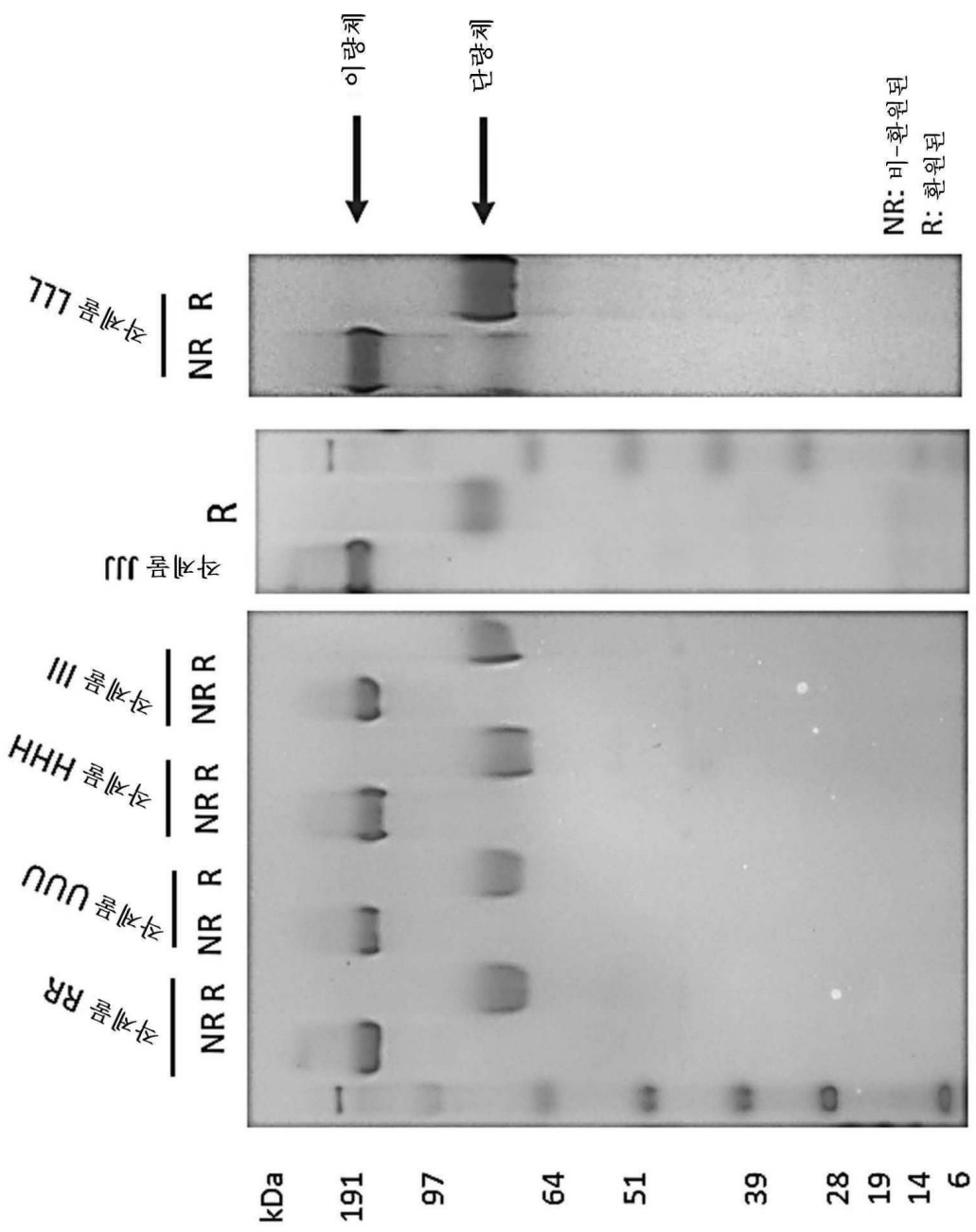
[0756] [00580] 5μL의 융합 단백질-콜라겐 혼합물을 겔라틴 용액(H_2O 중의 2%, Sigma, Cat # G1393-20ML)으로 전처리한 ibidi u-Slide 혈관 신생(비코팅된, 파트 81501)의 내부 웰에 부하하였다. 슬라이드를 실온에서 30분간 항온처리하여 융합 단백질-콜라겐 혼합물이 겔을 형성할 수 있도록 하였다. 이어서, 소 유형 I 콜라겐 50μL(1X PBS에서 1mg/mL)를 슬라이드의 상단 웰에 부하하였다. 콜라겐이 상단 웰에서 겔화된 후 BioTek Lionheart FX 자동화된 현미경을 사용하여 슬라이드를 이미지화하였다. 내부 웰의 형광 강도는 콜라겐에 존재하고 유지되는 융합 단백질의 양을 나타내고 여기/발광 628/685 nm에서 측정되었다. 과도한 노출과 포화 픽셀 강도를 피하기 위해 LED 강도, 통합 시간, 카메라 이점을 적절한 수준으로 조정하였다. 형광 강도는 66시간에 걸쳐 측정하였고, 실온에서 30분마다 이미지를 촬영하였다. 평균 형광 강도는 Gen5 소프트웨어로 계산한 다음 100%로 설정된 첫 번째 이미지의 평균 형광 강도(T = 0)로 정규화하였다. 시간 경과에 따른 정규화된 평균 형광 강도는 콜라겐 I 결합 부위를 포함하는 융합 단백질이 비-표적화 융합 단백질보다 콜라겐 겔에 보다 큰 정도로 보유되는 것을 보여주었다(도 15y).

도면

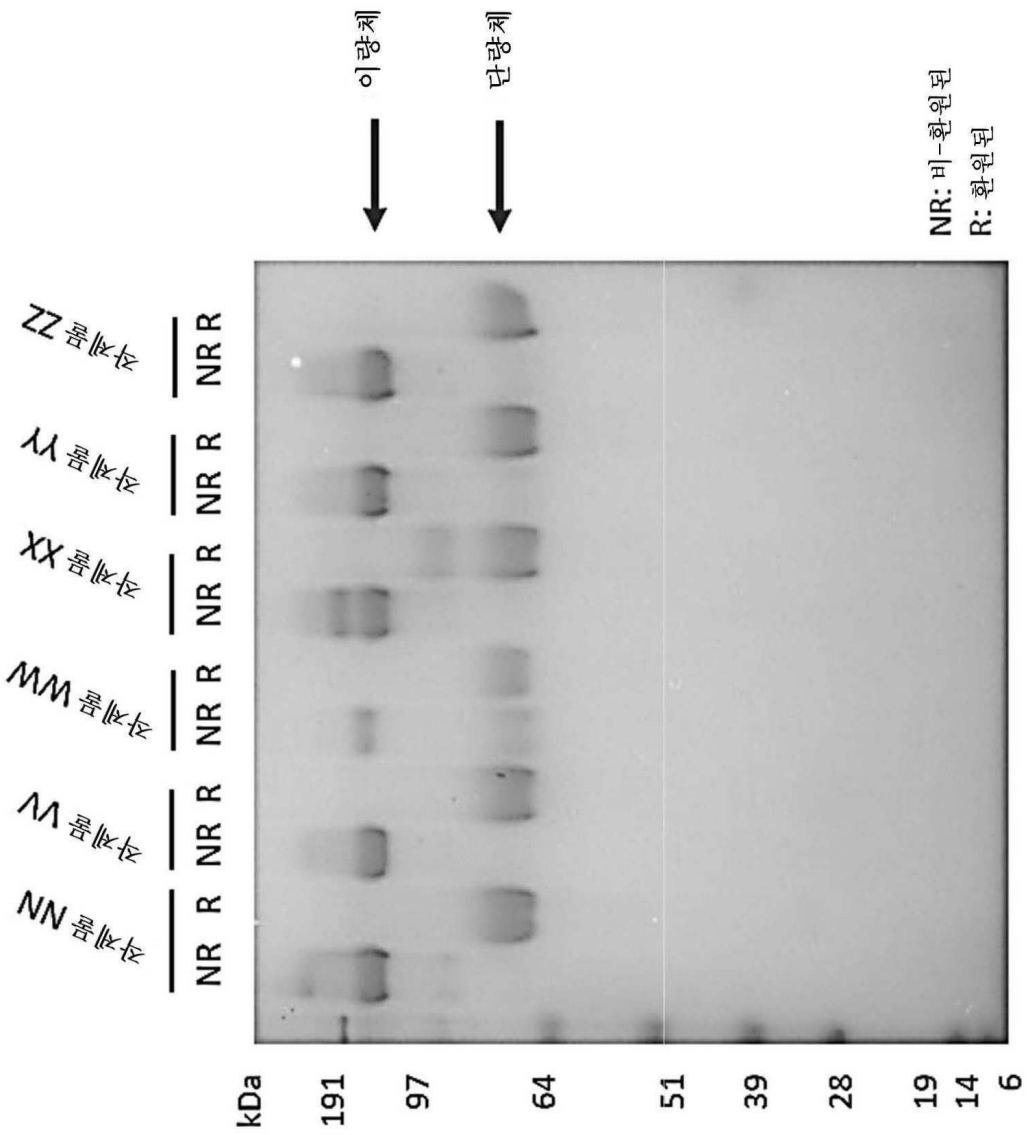
도면1a


이량체
단량체
작제물 II
작제물 GG
작제물 EE
작제물 CC
NR R
NR R
NR R
NR R
kDa
191
97
64
51
39
28
19
14
6
NR: 비-환원된
R: 환원된
사이토킨
억제제
리더
절단가능한 링커
mIL-2
mIL-2Rα
pK 연장제
링커 + 표적화 서열

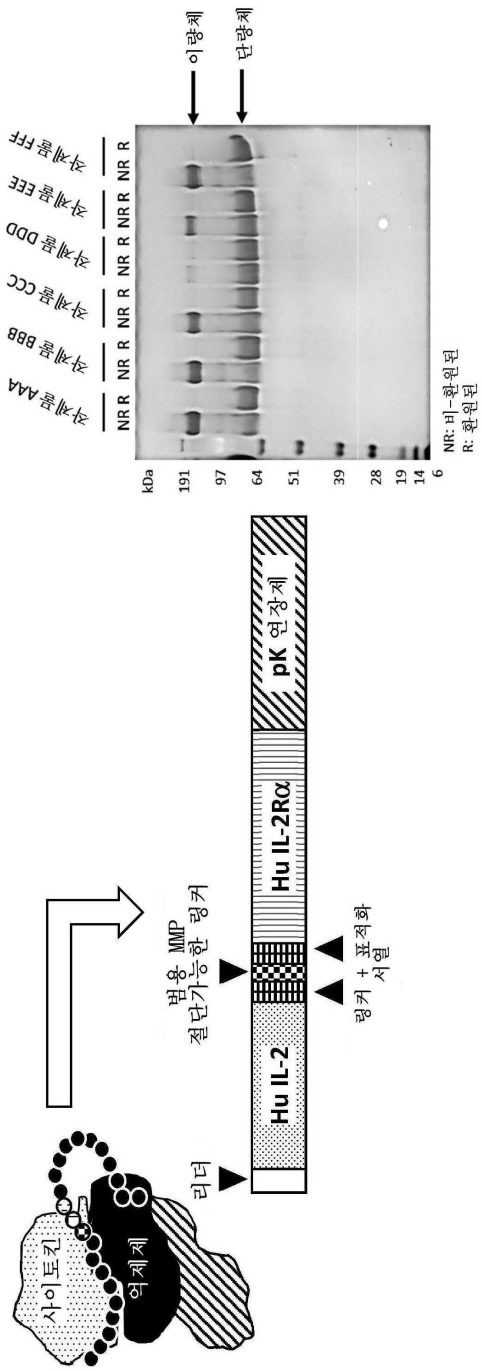
도면1b


이량체
단량체
NR: 비-환원된
R: 환원된
작제물 LLL
NR R
작제물 JJJ
R
작제물 III
NR R
작제물 HHH
NR R
작제물 UUU
NR R
작제물 RR
NR R
kDa
191
97
64
51
39
28
19
14
6

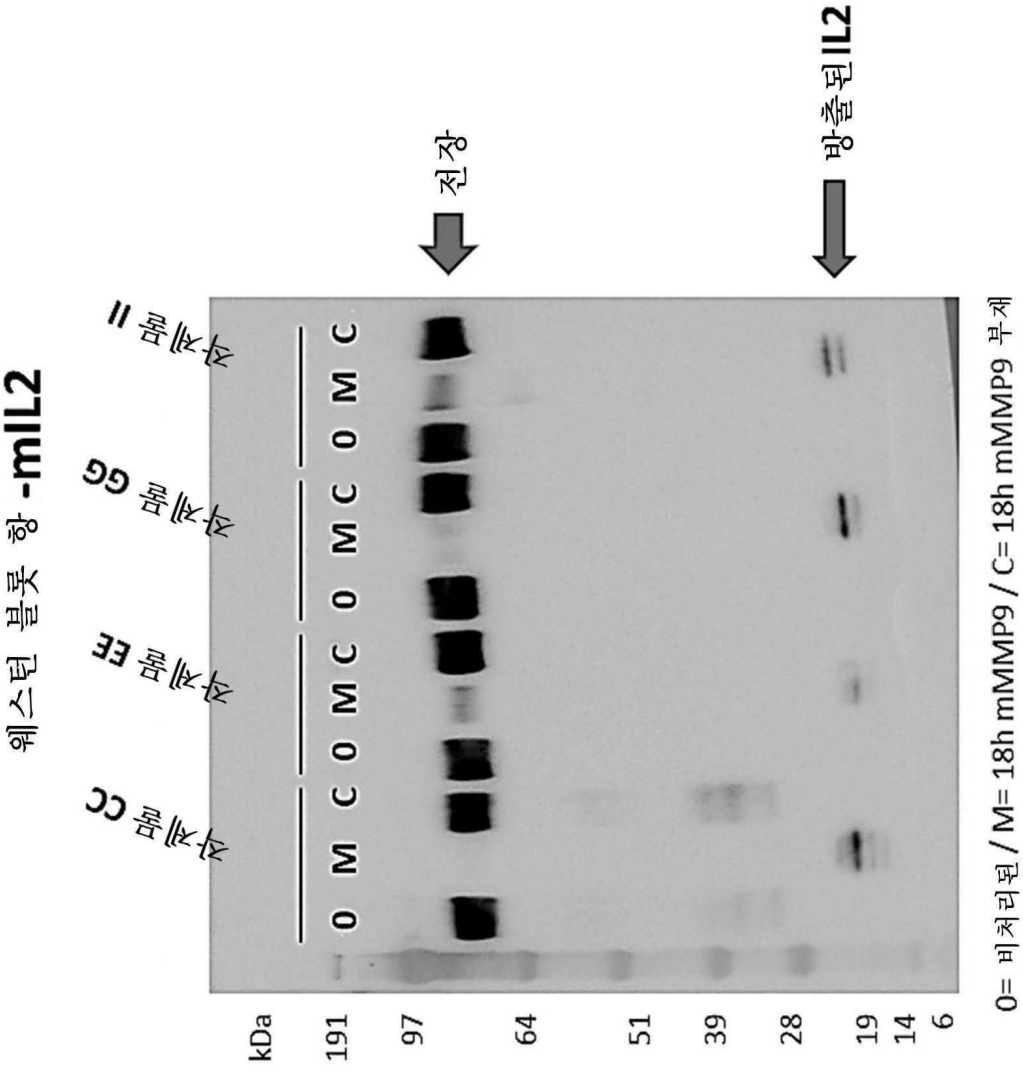
도면1c


이량체
단량체
NR: 비-환원된
R: 환원된
kDa
191
97
64
51
39
28
19
14
6
NR R
NN 항체
NR R
VV 항체
NR R
WW 항체
NR R
XX 항체
NR R
YY 항체
NR R
ZZ 항체

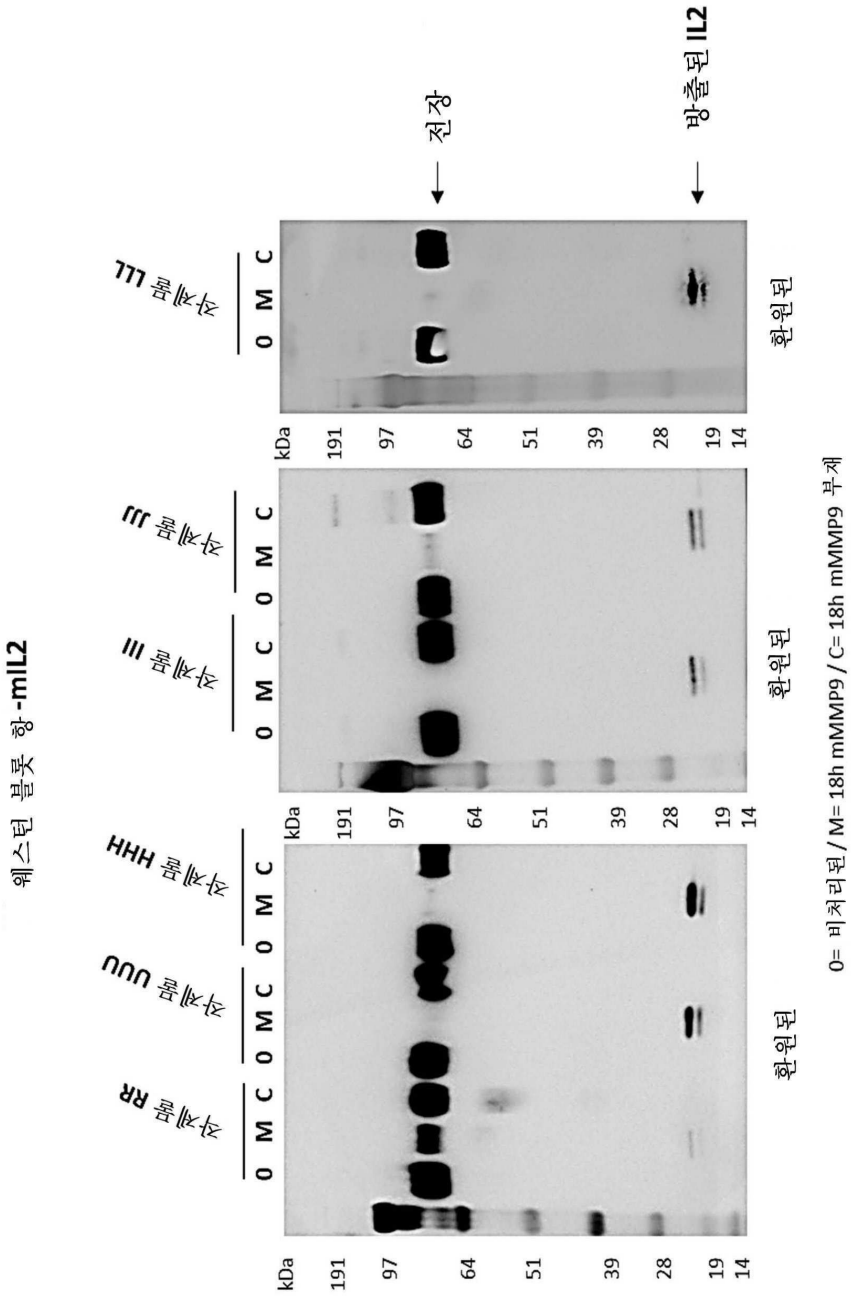
도면1d


이량체
단량체
작제물 AAA
작제물 BBB
작제물 CCC
작제물 DDD
작제물 EEE
작제물 FFF
NR R
kDa
191
97
64
51
39
28
19
14
6
NR: 비-환원된
R: 환원된
사이토킨
억제제
리더
범용 MMP
절단가능한 링커
Hu IL-2
Hu IL-2Rα
pK 연장제
링커 + 표적화
서열

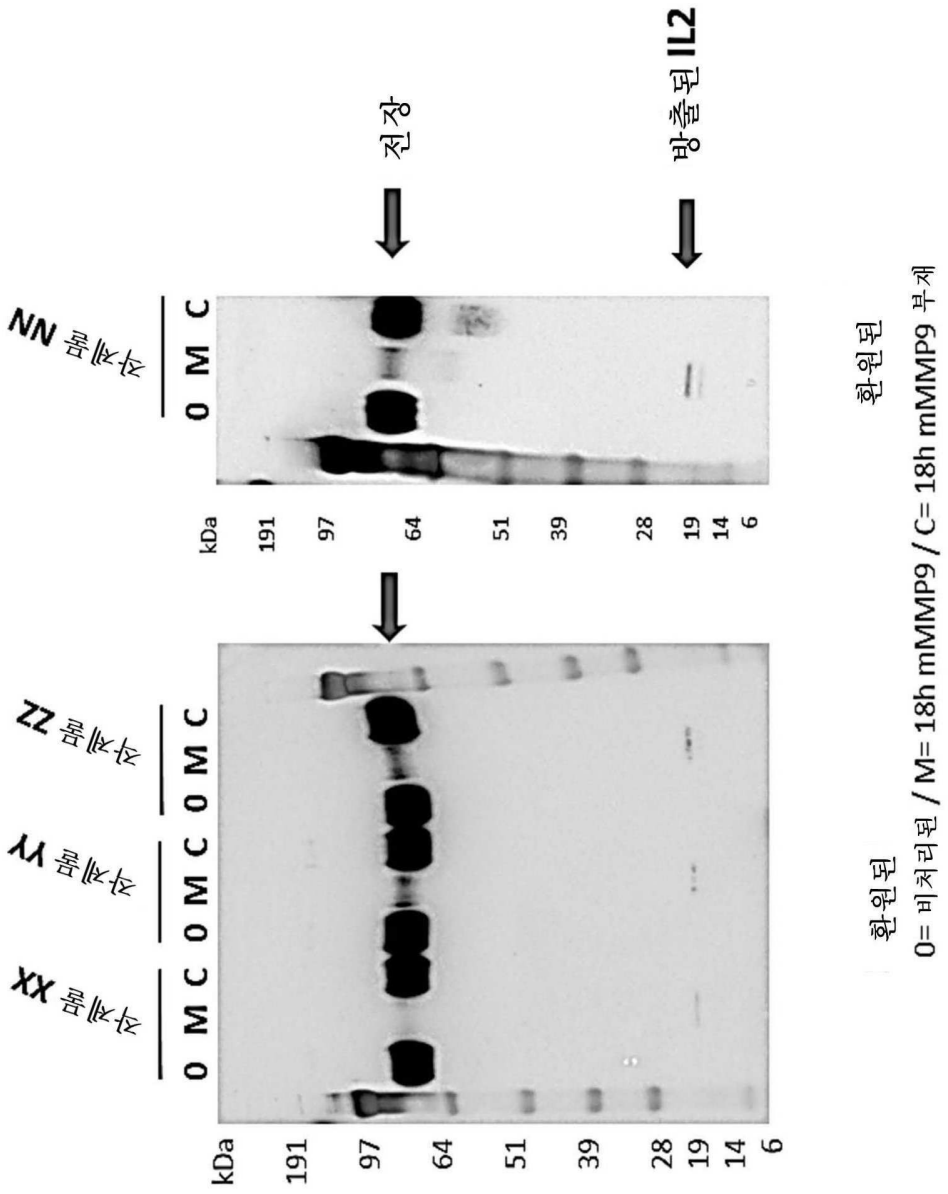
도면2a


웨스턴 블롯 항 -mIL2
세포주 CC
세포주 EE
세포주 GG
세포주 II
0 M C 0 M C 0 M C 0 M C
kDa
191
97
64
51
39
28
19
14
6
전장
방출된IL2
0= 비처리된 / M= 18h mMMP9 / C= 18h mMMP9 부재

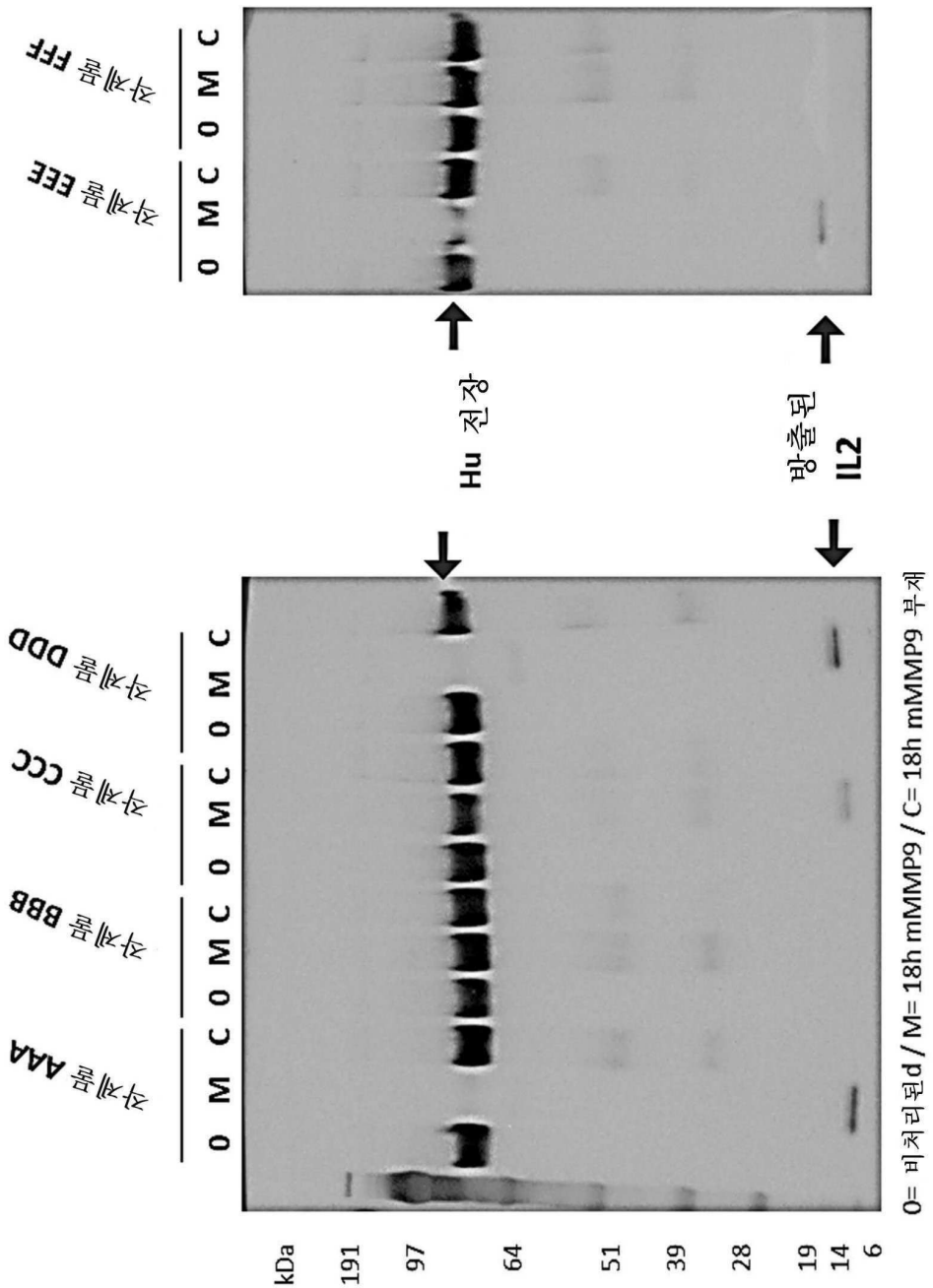
도면2b


웨스턴 블롯 항-mIL2
항체물 RR
항체물 UUU
항체물 HHH
항체물 III
항체물 JJJ
항체물 LLL
0 M C 0 M C 0 M C
kDa
191
97
64
51
39
28
19
14
환원된
전장
방출된 IL2
0= 비처리된 / M= 18h mMMP9 / C= 18h mMMP9 부재

도면2c

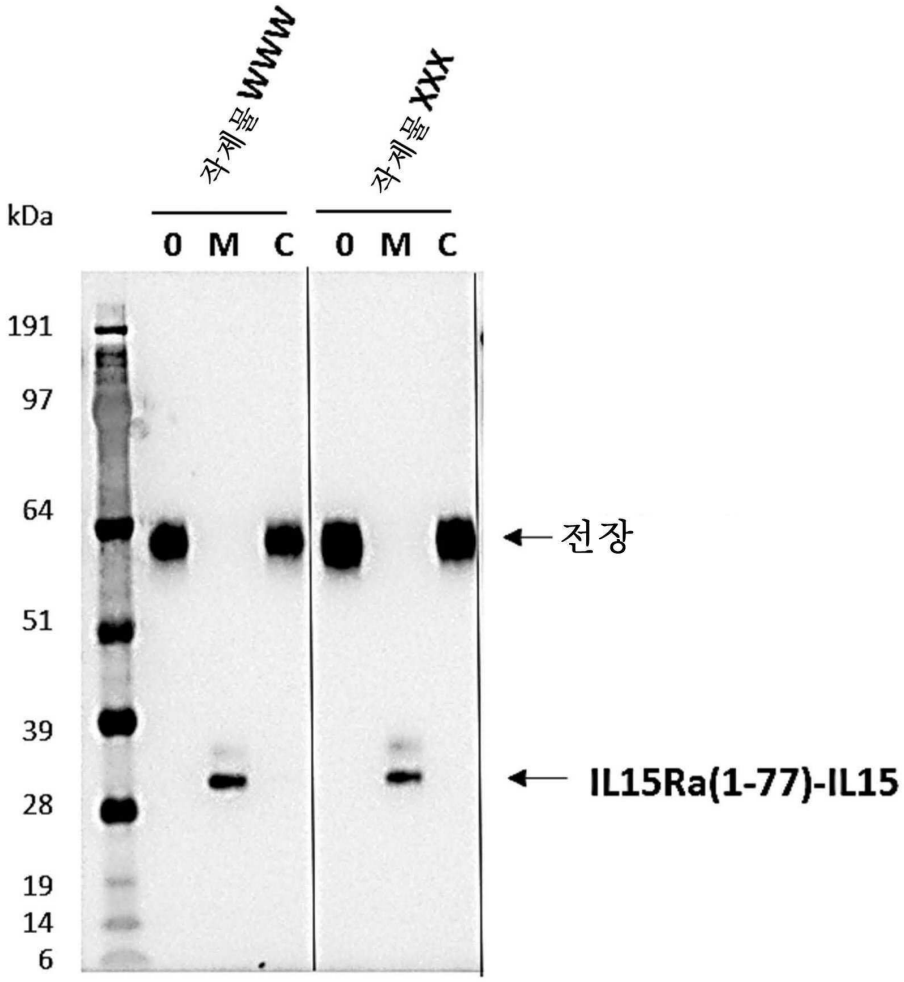

전장
방출된 IL2
작제물 NN
작제물 YY
작제물 ZZ
작제물 XX
0 M C
kDa
191
97
64
51
39
28
19
14
6
환원된
환원된
0= 비처리된 / M= 18h mMMP9 / C= 18h mMMP9 부재

도면2d


작제물 AAA
작제물 BBB
작제물 CCC
작제물 DDD
작제물 EEE
작제물 FFF
0 M C 0 M C 0 M C 0 M C
Hu 전장
방출된 IL2
kDa
191
97
64
51
39
28
19
14
6
0= 비처리된d / M= 18h mMMP9 / C= 18h mMMP9 부재

도면2e

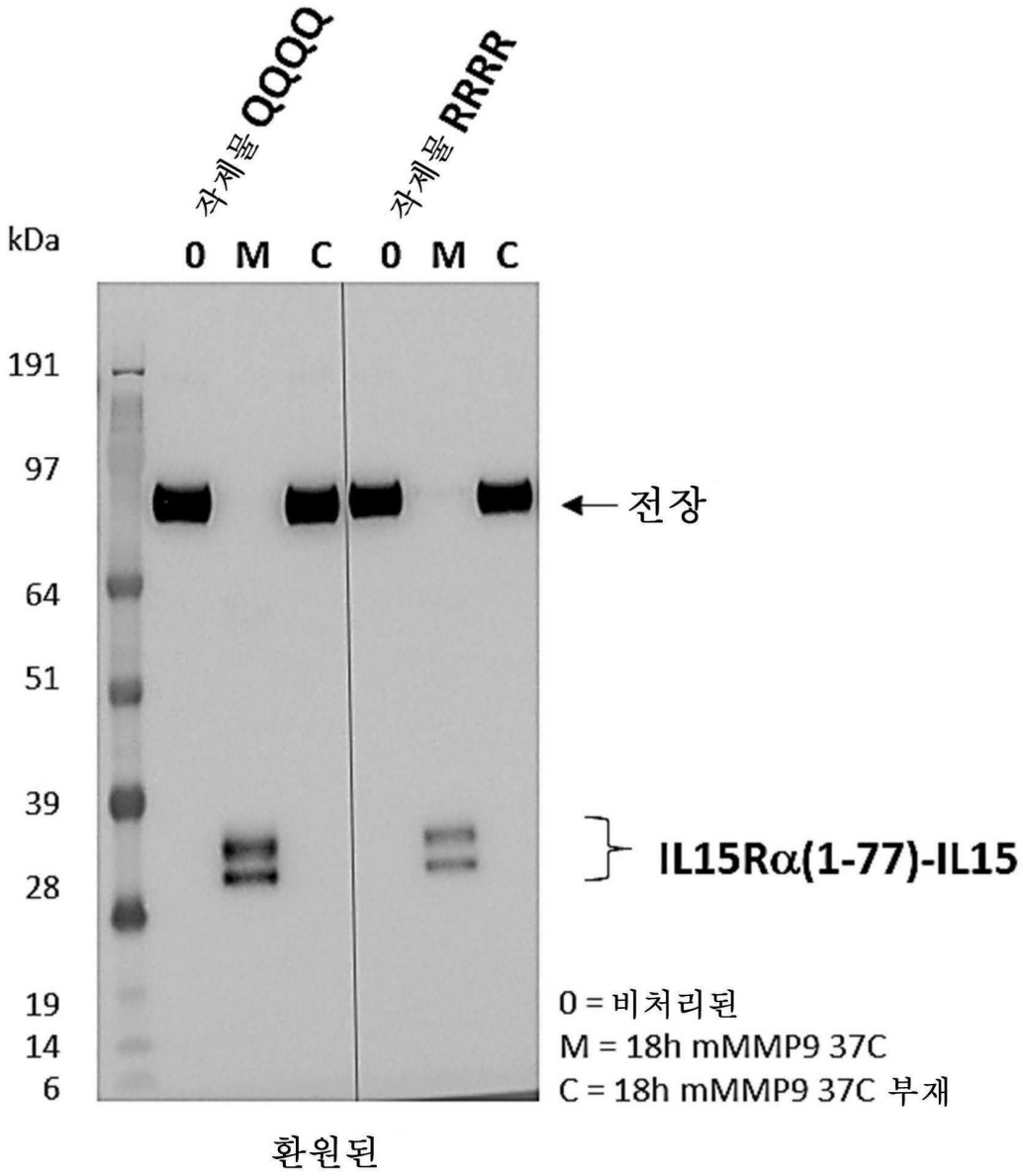
웨스턴 블롯
항-hu IL-15



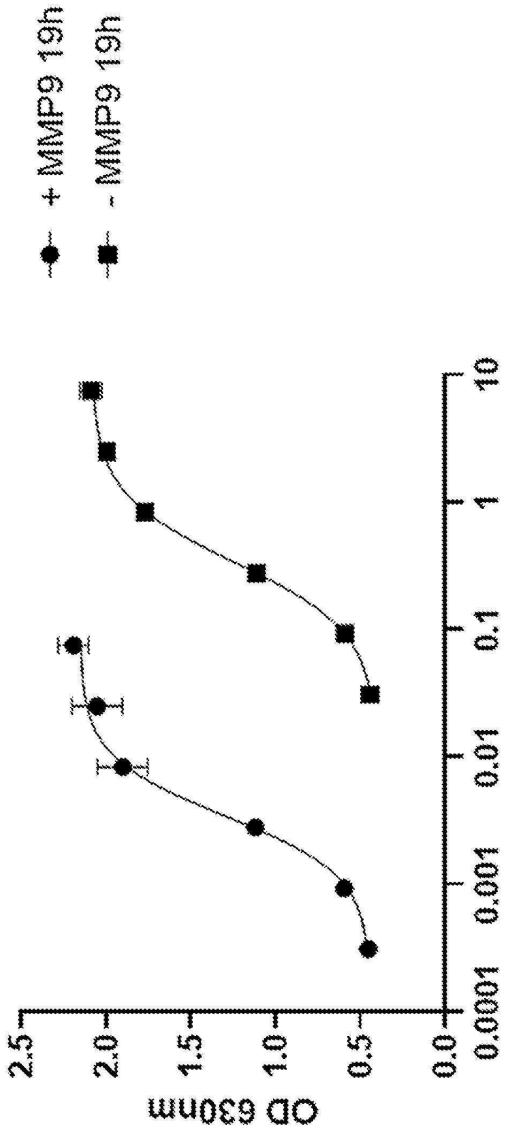
환원된

0= 비처리된 / M= 18h mMMP9 / C= 18h mMMP9 부재

도면2f

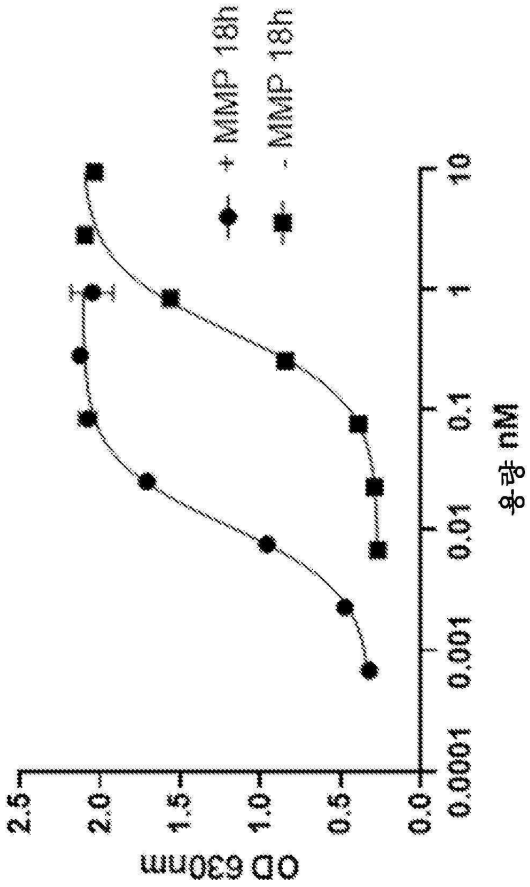

작제물 QQQQ
작제물 RRRR
kDa
0 M C 0 M C
191
97
64
51
39
28
19
14
6
← 전장
IL15Rα(1-77)-IL15
0 = 비처리된
M = 18h mMMP9 37C
C = 18h mMMP9 37C 부재
환원된

도면3a



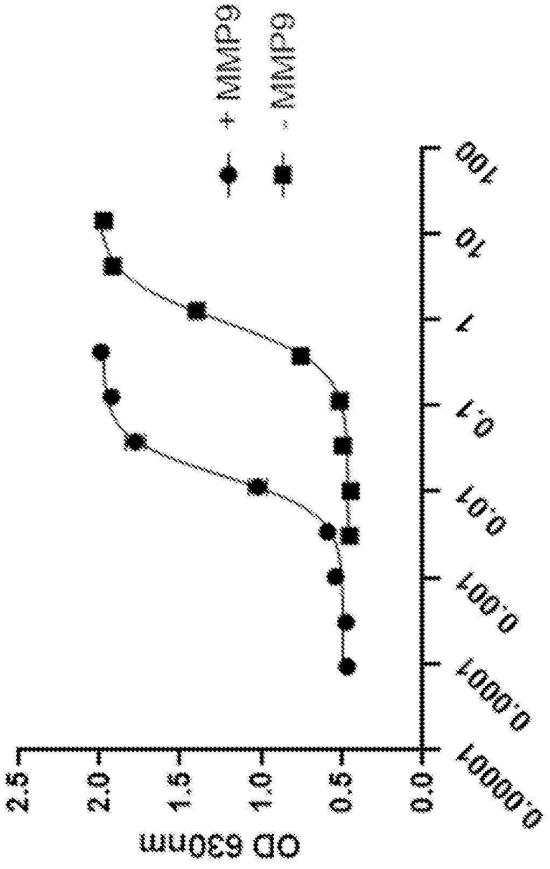
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 B	0.0034	0.335

도면3b



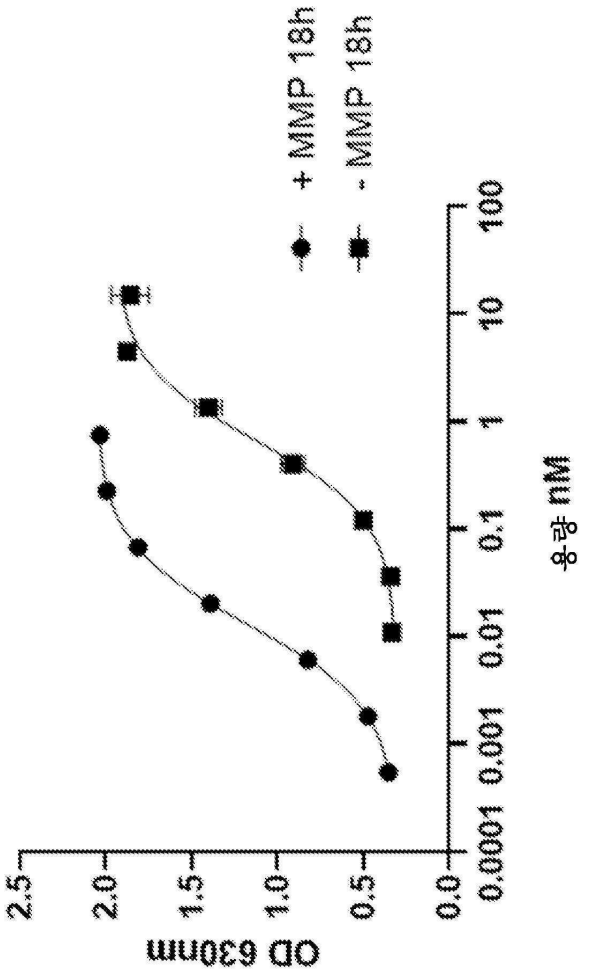
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 AA	0.01088	0.4423

도면3c



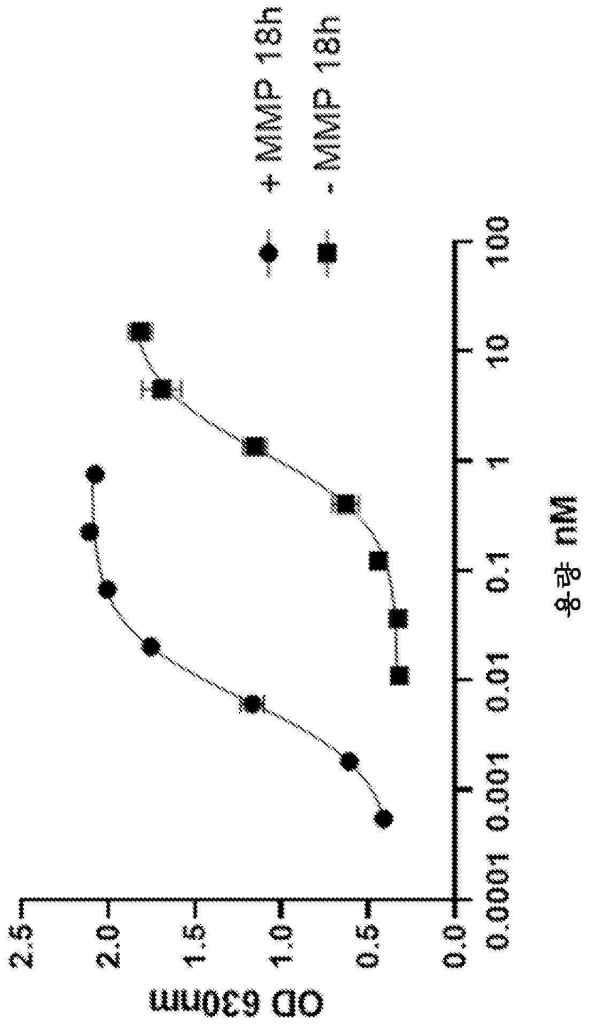
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 Y	0.0109	1.232

도면3d



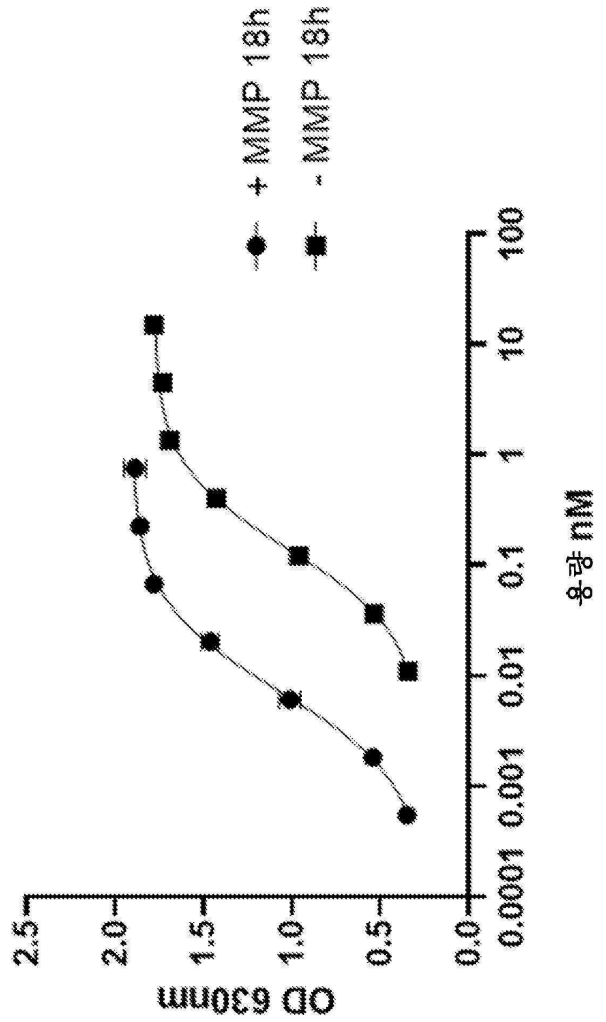
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
착체물 CC	0.013	0.66

도면3e



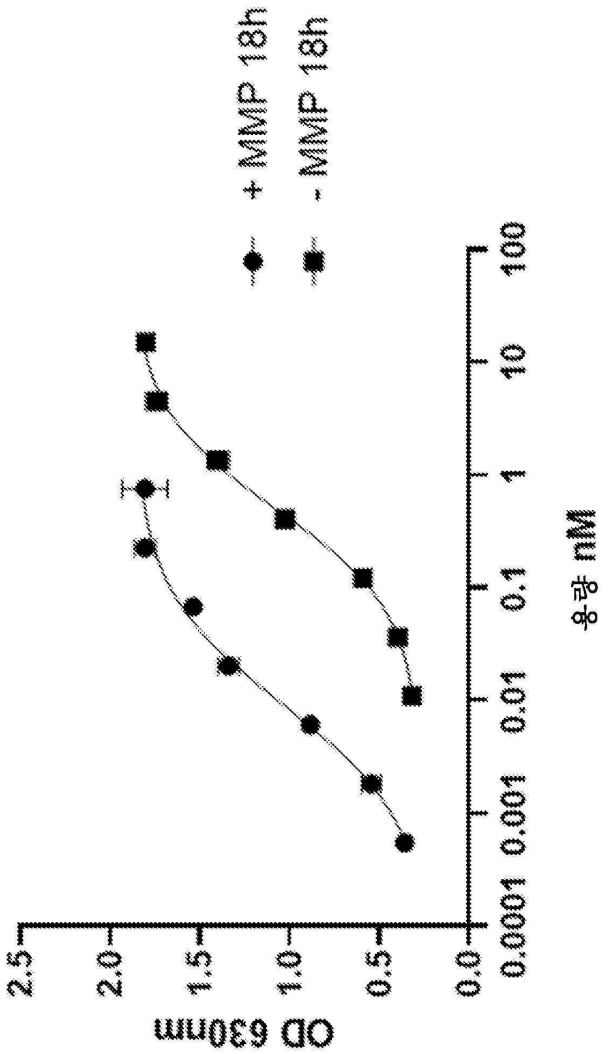
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 EE	0.0066	1.18

도면3f



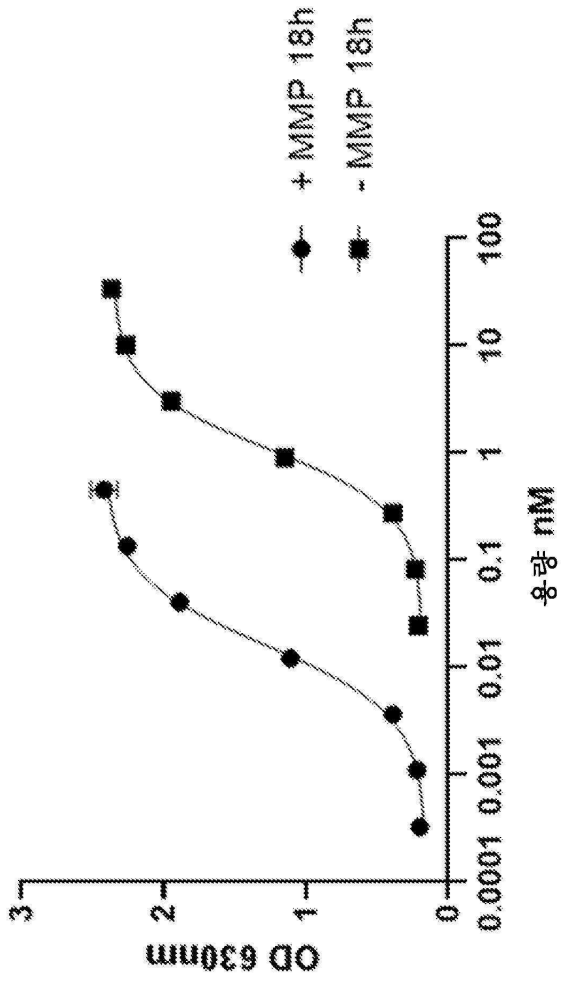
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 GG	0.0072	0.14

도면3g



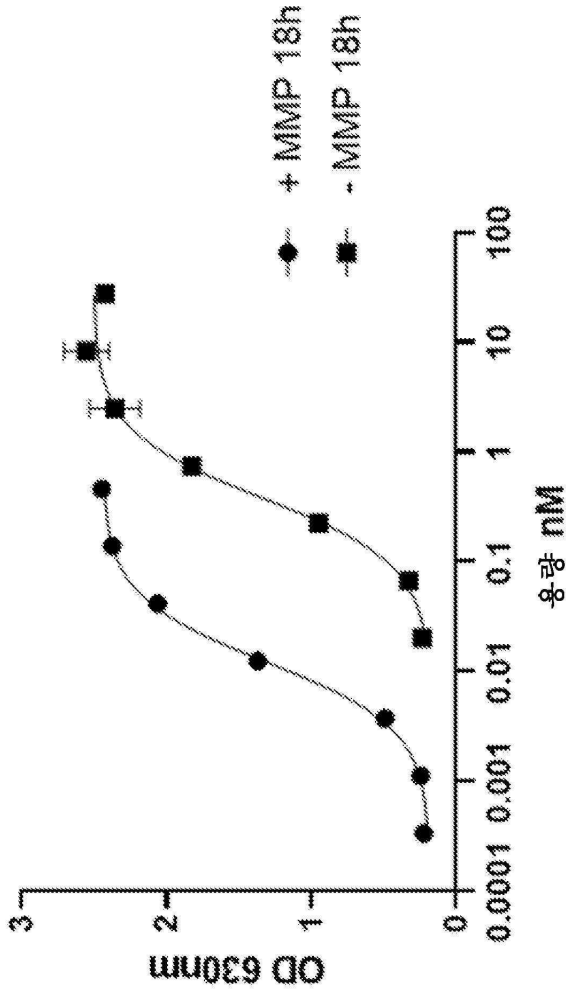
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 II	0.009	0.489

도면3h



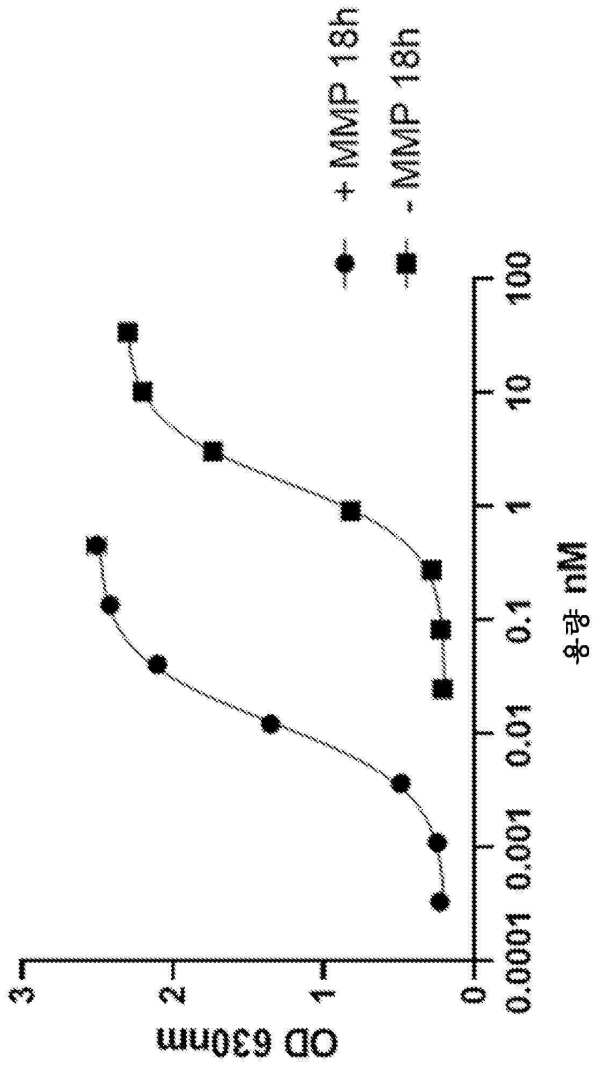
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 RR	0.01596	1.082

도면3i



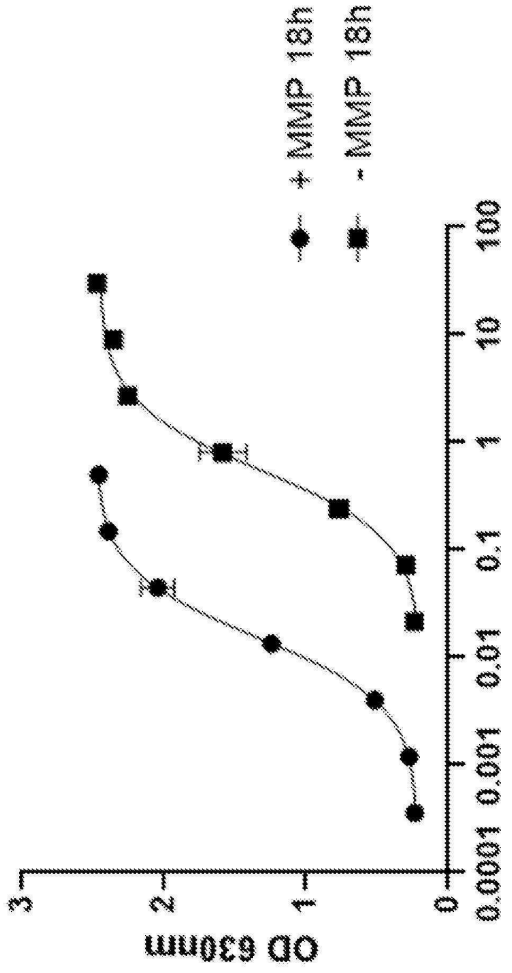
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 UUU	0.01212	0.3793

도면3j



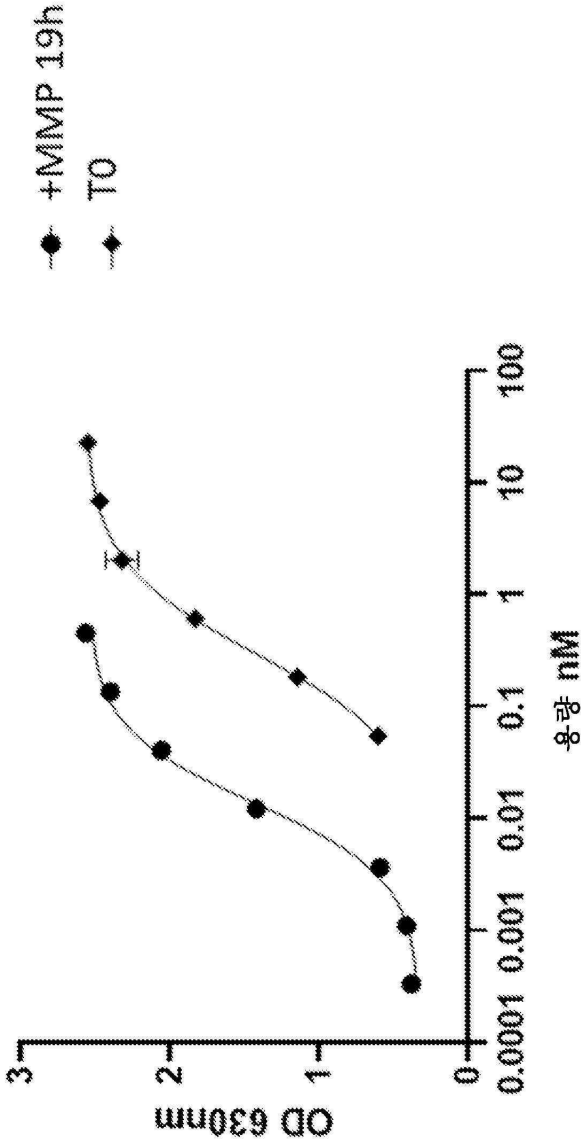
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 **HHH**	0.01245	1.611

도면3k



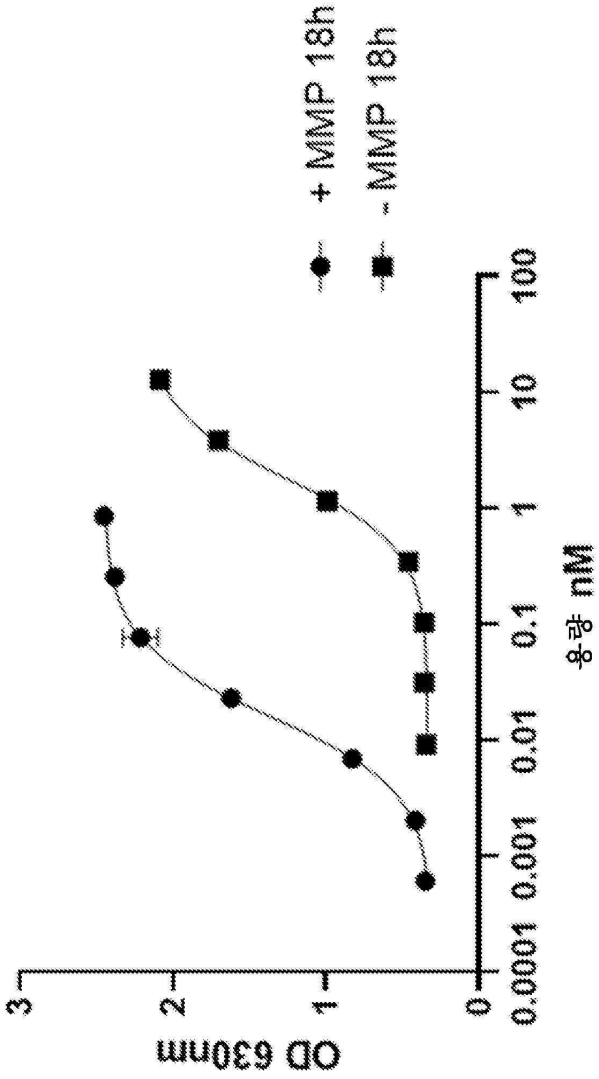
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 III	0.01505	0.5361

도면31



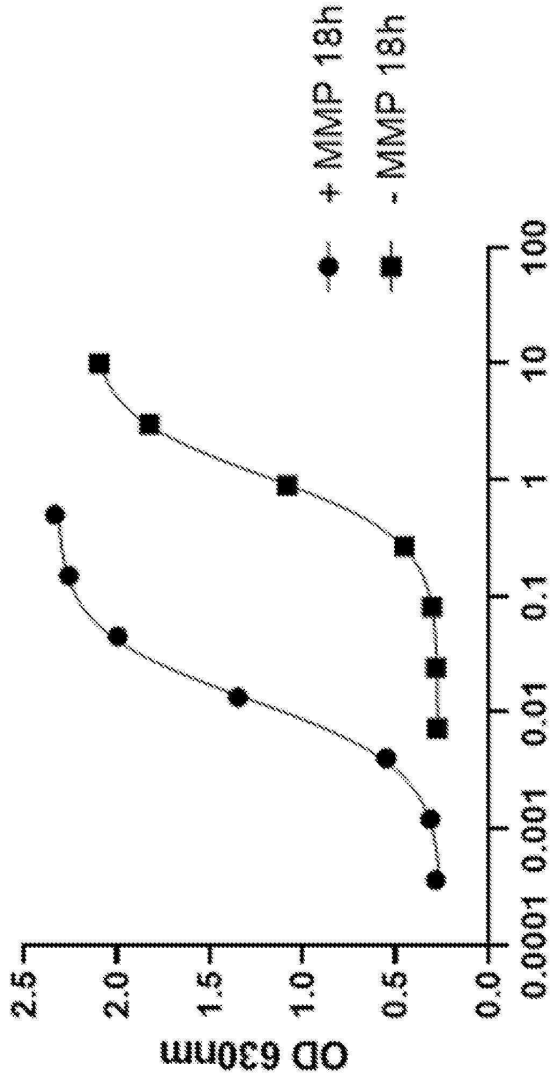
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 LLL	0.0136	0.29

도면3m



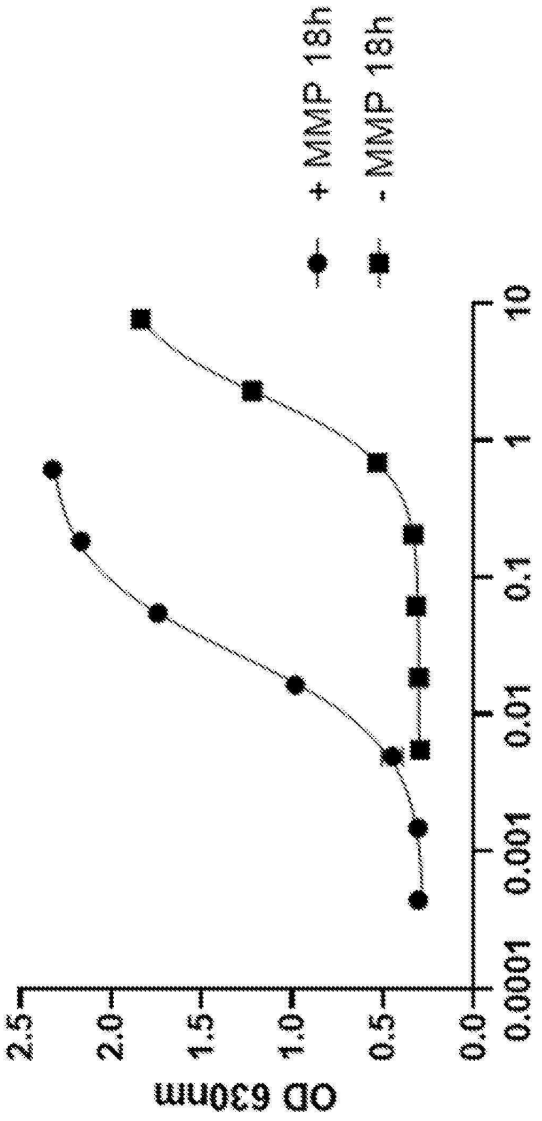
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 NN	0.01613	1.772

도면3n



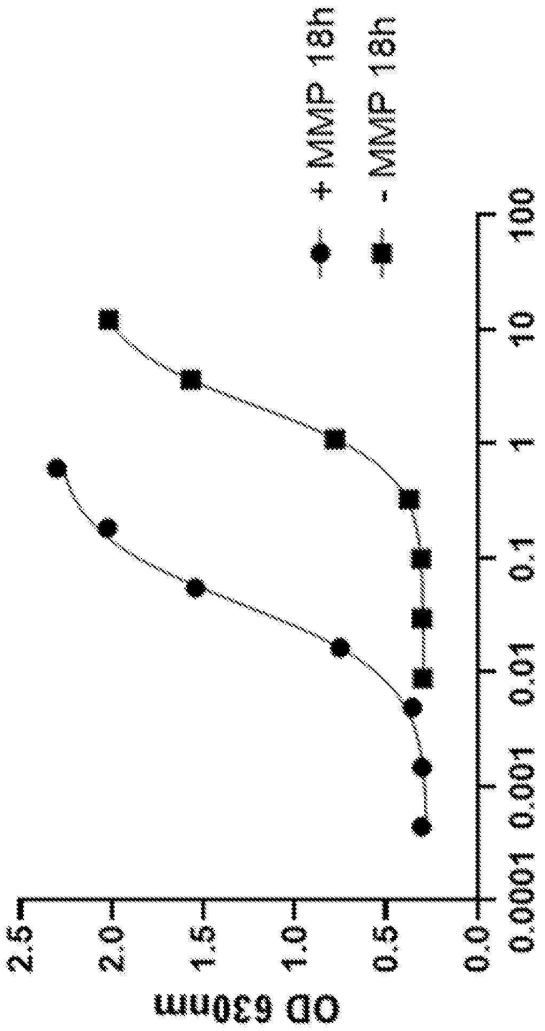
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 VV	0.01282	1.068

도면30



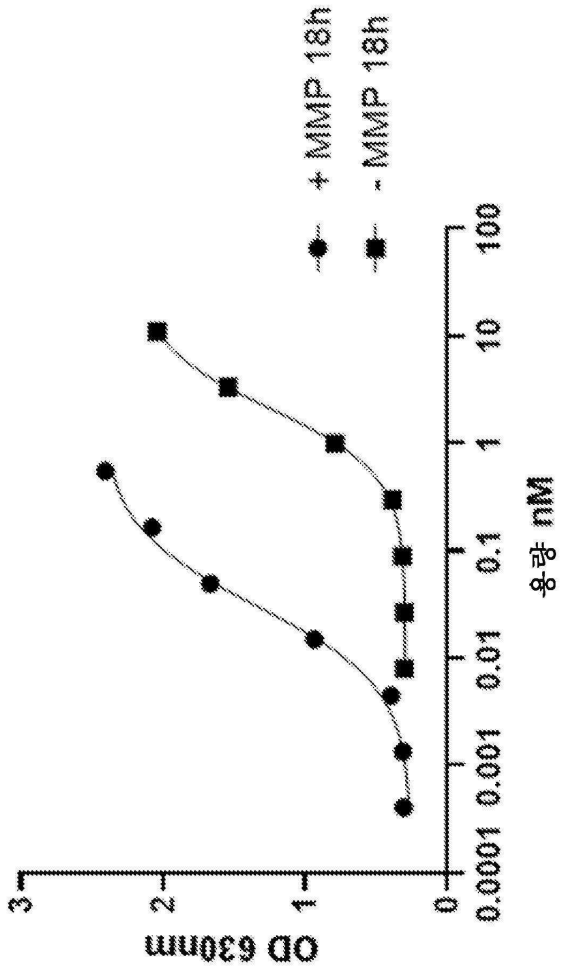
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 WW	0.02754	2.074

도면3p



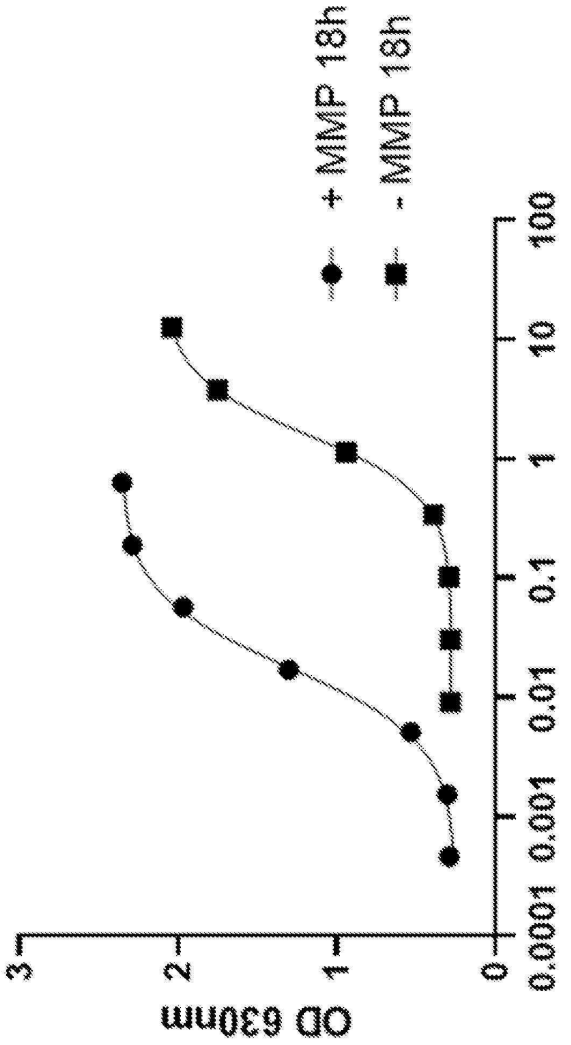
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 XX	0.03906	2.107

도면3q



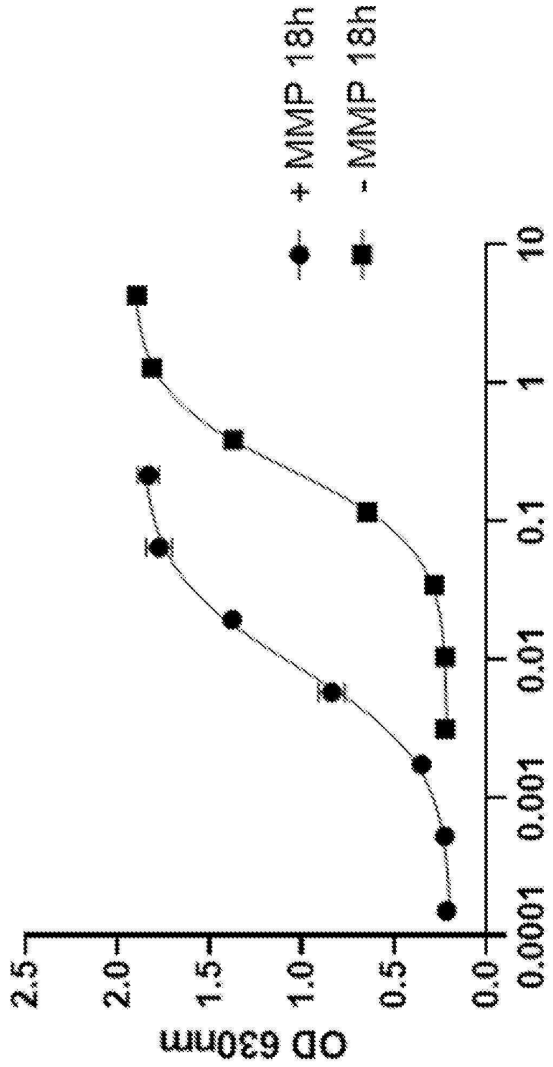
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 YY	0.03039	2.092

도면3r



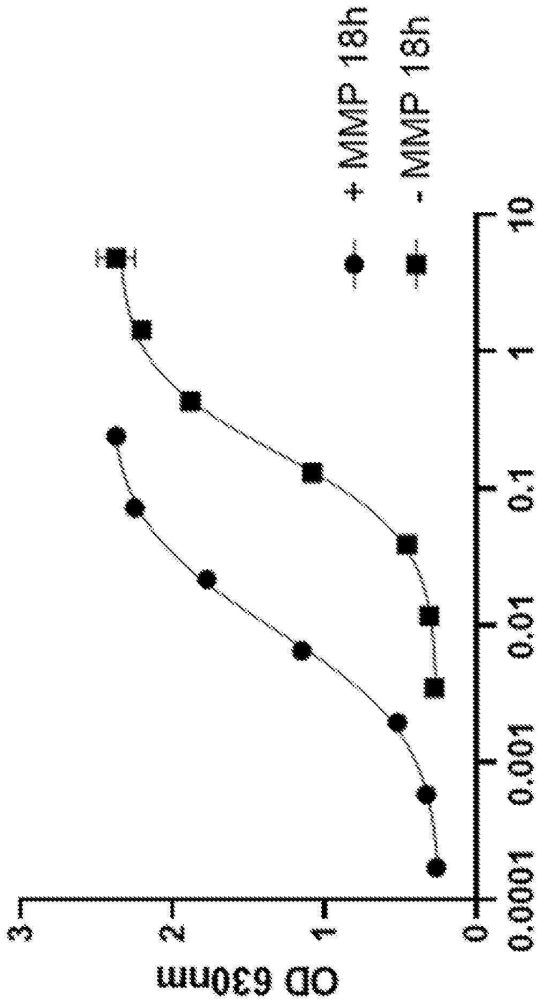
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 ZZ	0.01782	1.57

도면3s



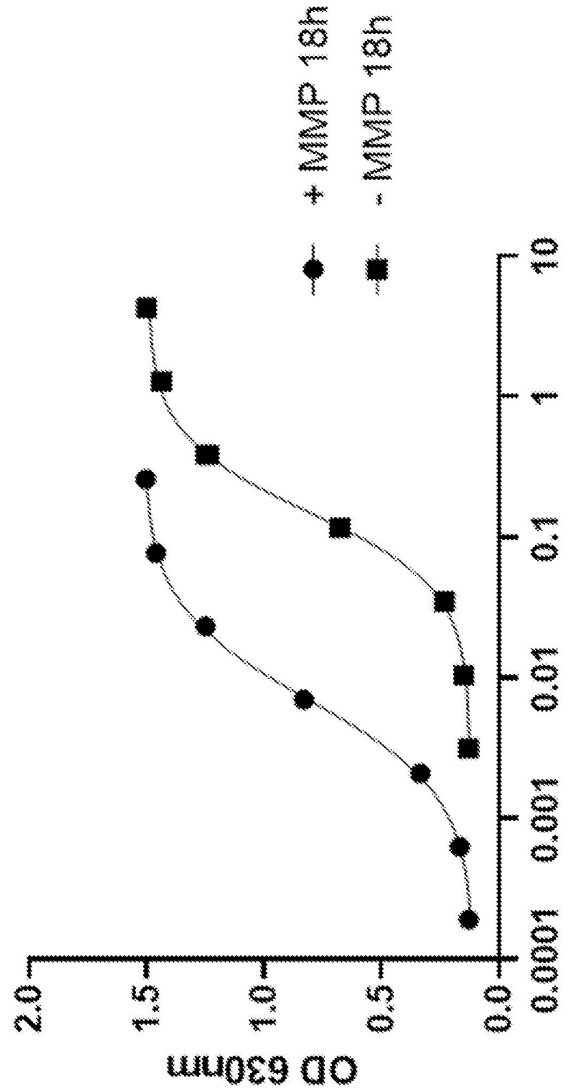
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 AAA	0.0089	0.23

도면3t



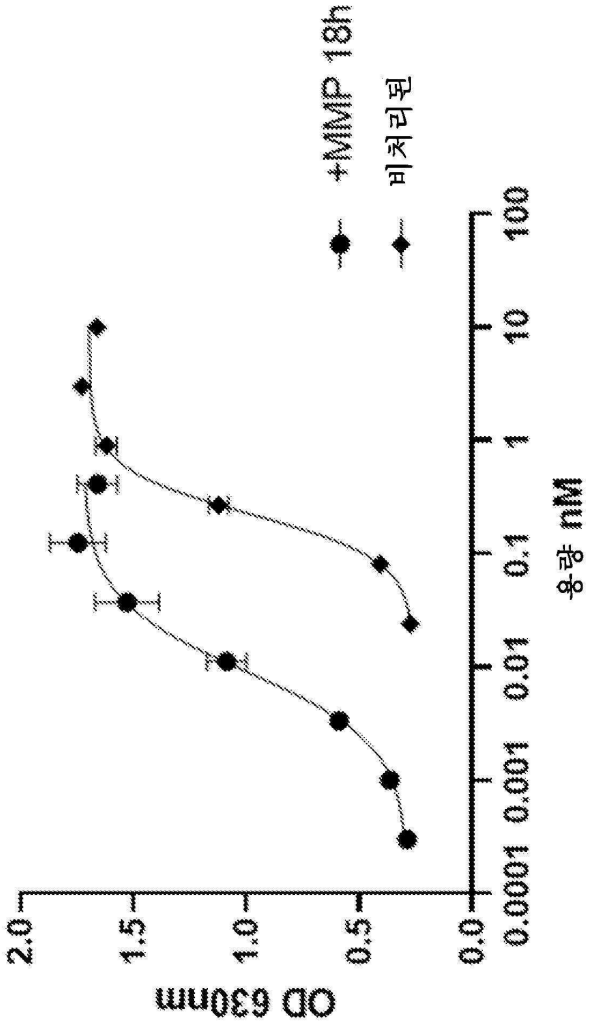
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 DDD	0.0094	0.181

도면3u



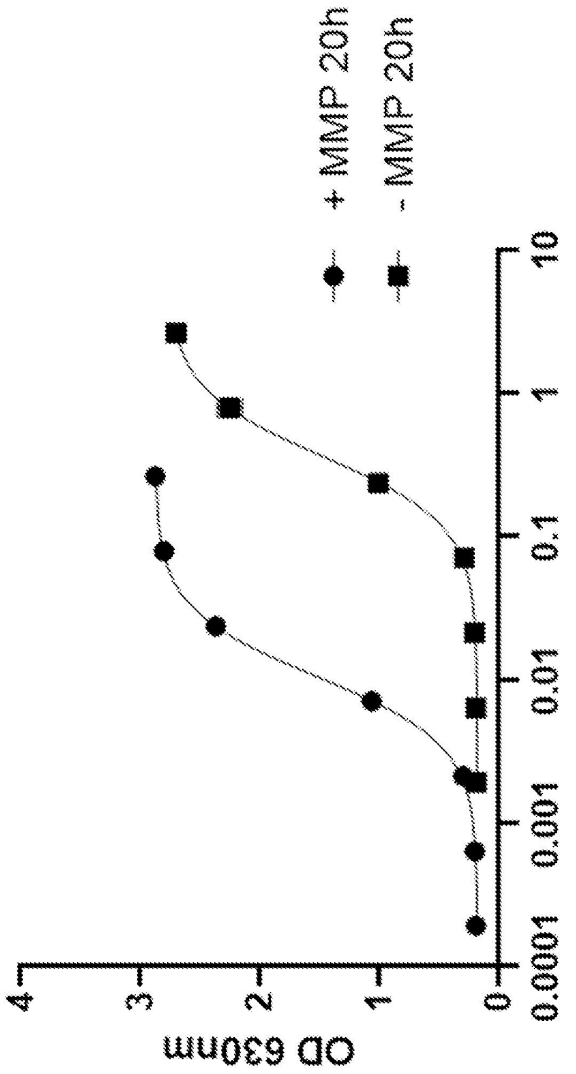
EC50 nM	+ MMP9	- MMP9
작제물 EEE	0.0069	0.149

도면3v



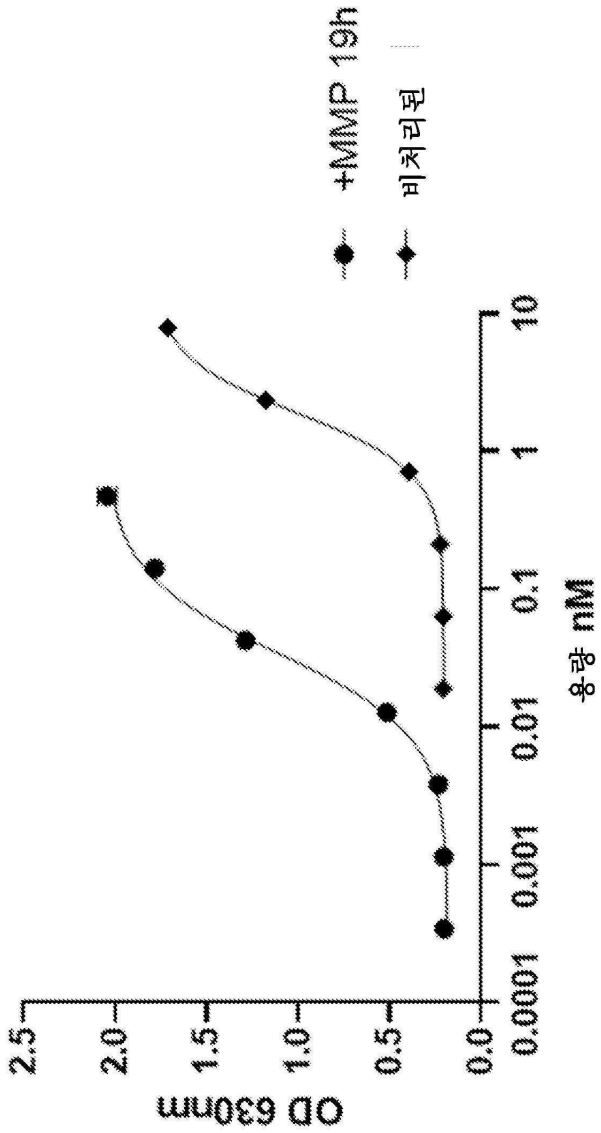
EC50 nM	+ MMP9	비처리된
작제물 NNN	0.00909	0.2204

도면3w



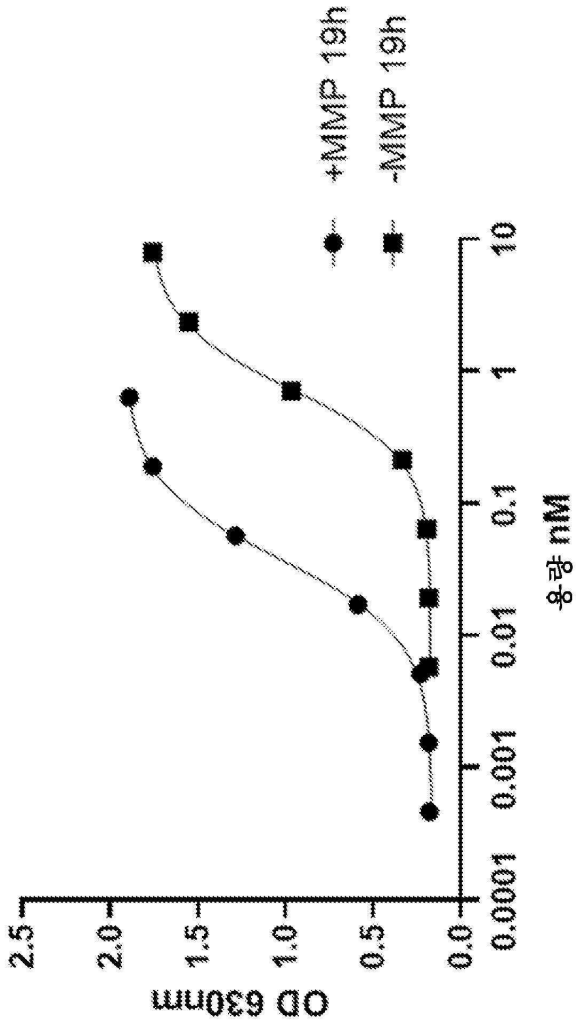
EC50 nM	+ MMP9	MMP9 부재
작제물 VVV	0.01052	0.3606

도면3x



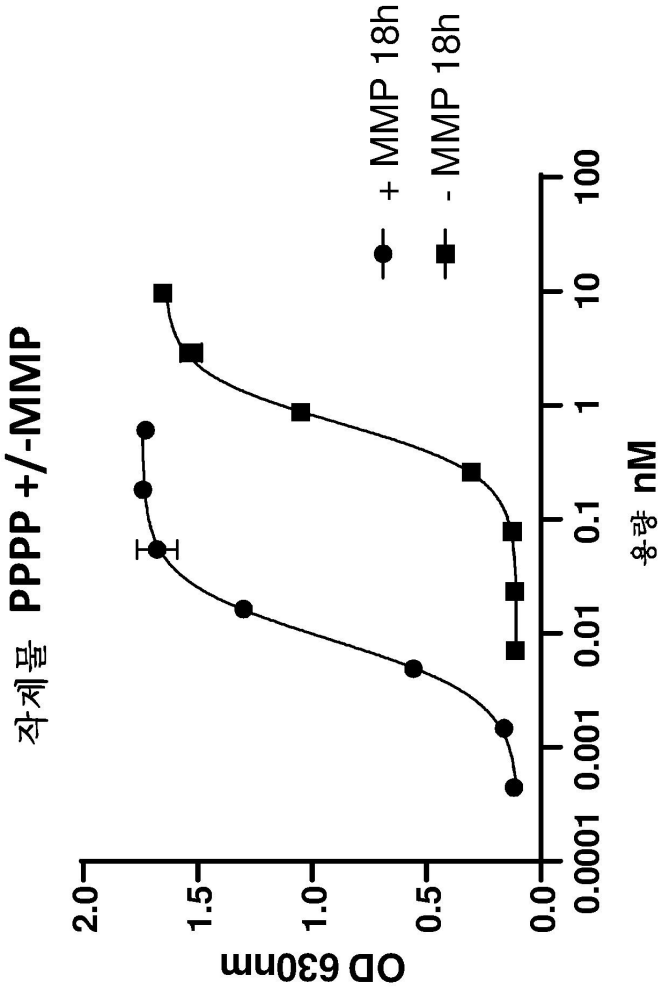
EC50 nM	+ MMP9	MMP9 부재
작제물 WWW	0.038	0.733

도면3y



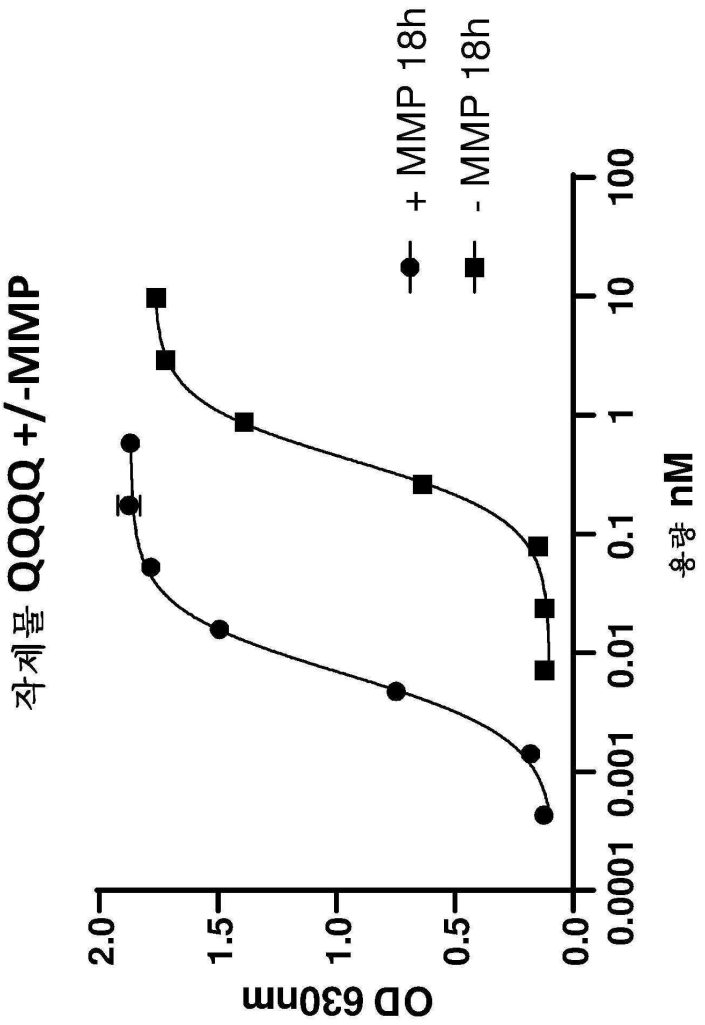
EC50 nM	+ MMP9	MMP9 부재
작제물 XXX	0.034	1.87

도면3z



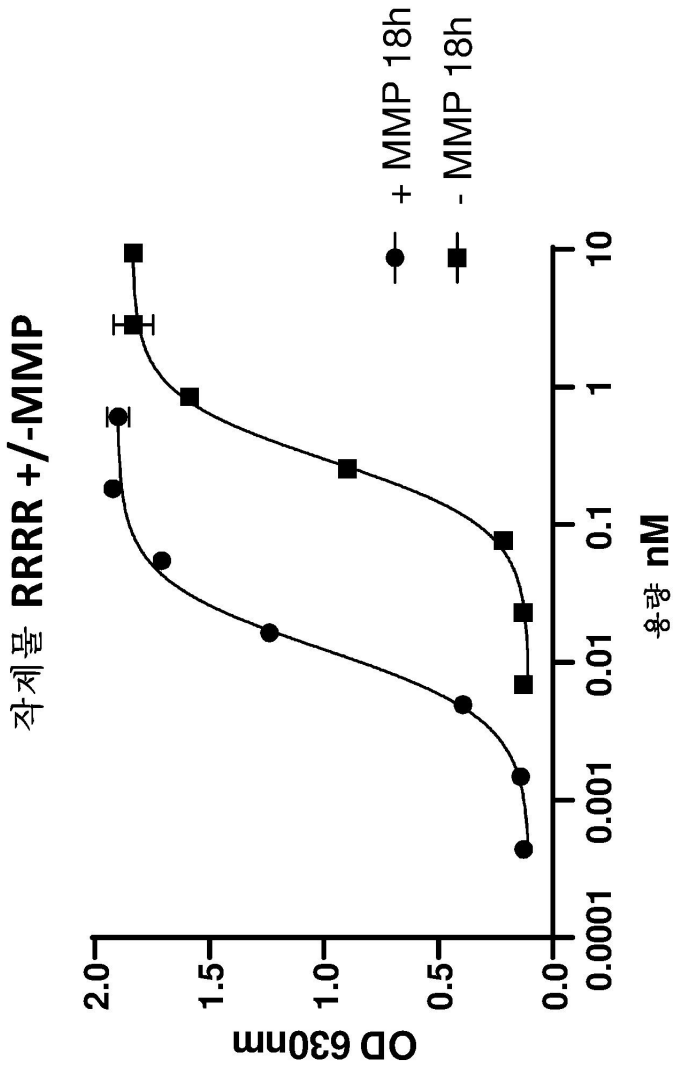
EC50 nM	MMP	CTL
작제물 PPPP	0.008765	0.6917

도면3aa



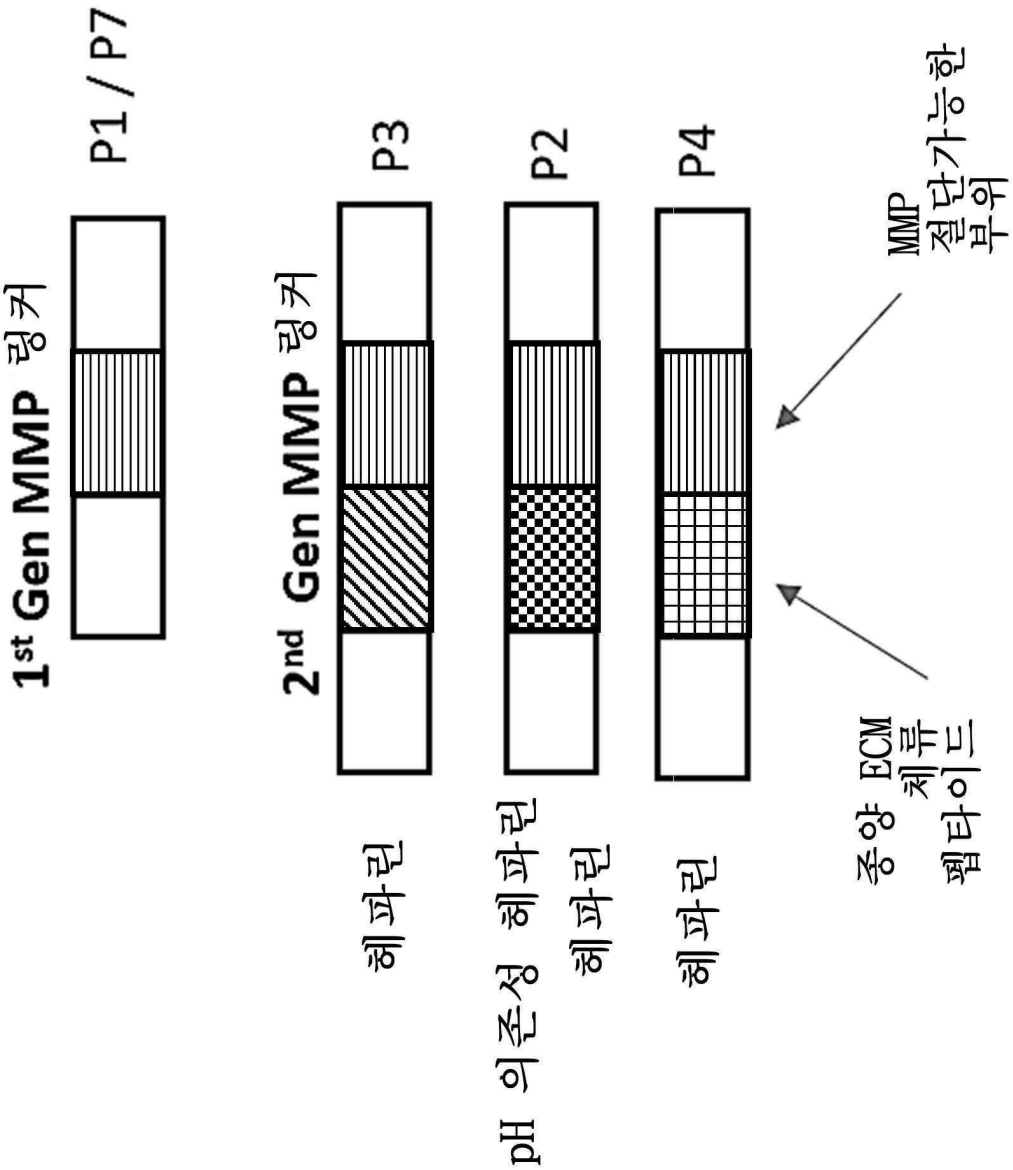
EC50 nM	MMP	CTL
작제물 QQQQ	0.006715	0.4185

도면3bb

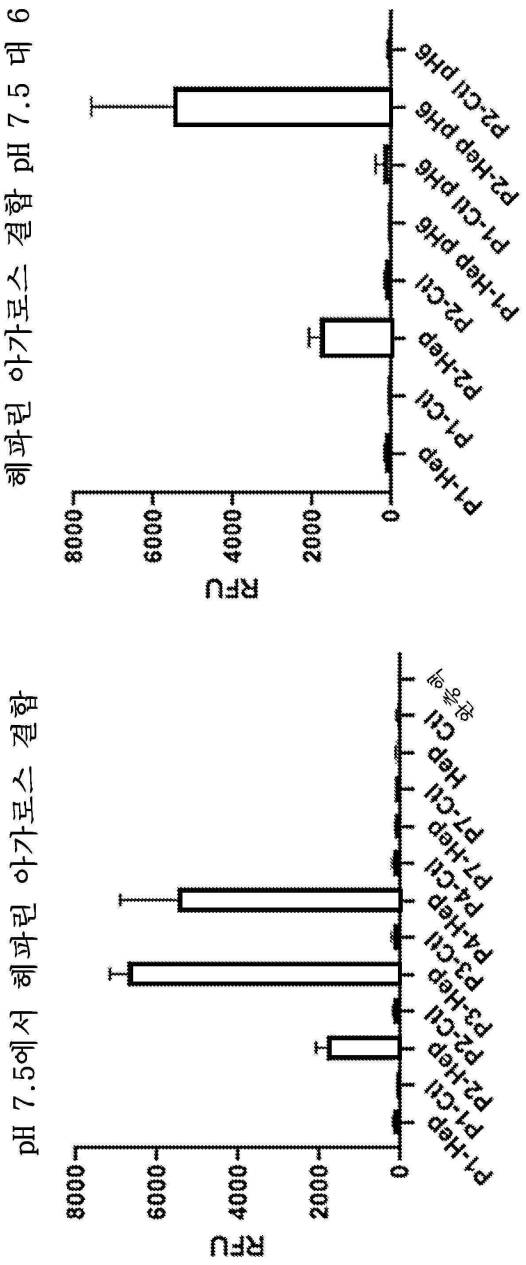


EC50 nM	MMP	CTL
작제물 RRRR	0.01245	0.2901

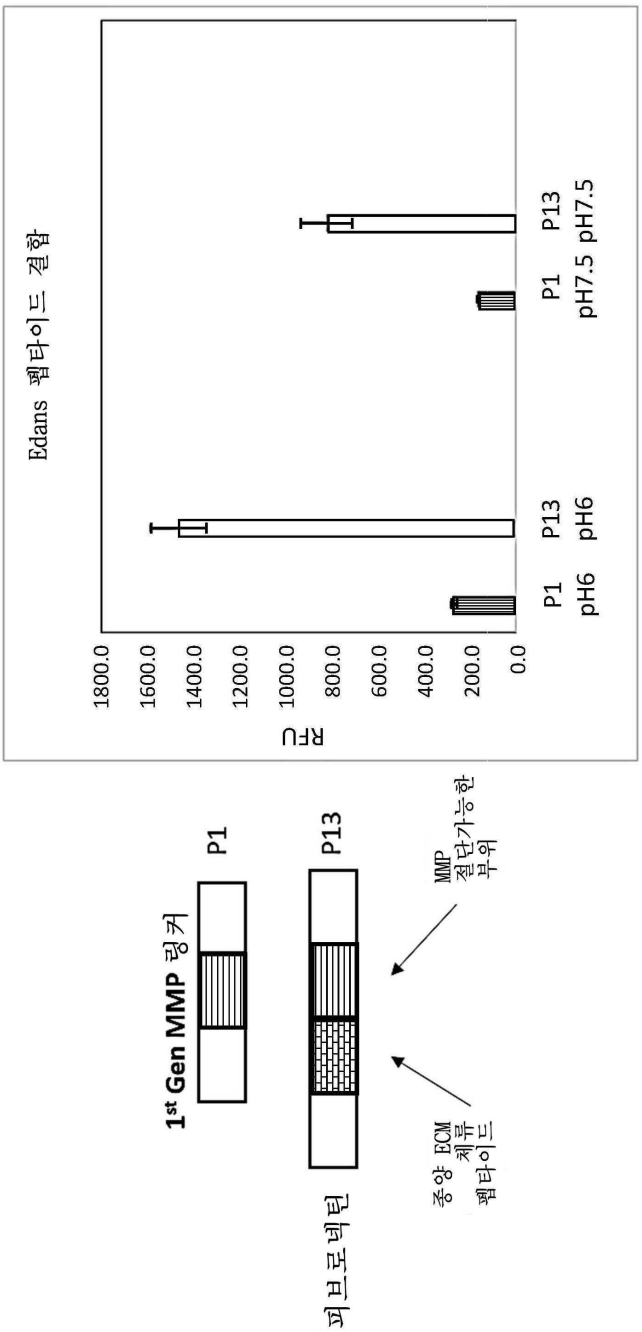
도면4a


1st Gen MMP 링커
P1 / P7
2nd Gen MMP 링커
P3
P2
P4
MMP 절단가능한 부위
헤파린
pH 의존성 헤파린
헤파린
헤파린
중양 ECM 체류 펩타이드

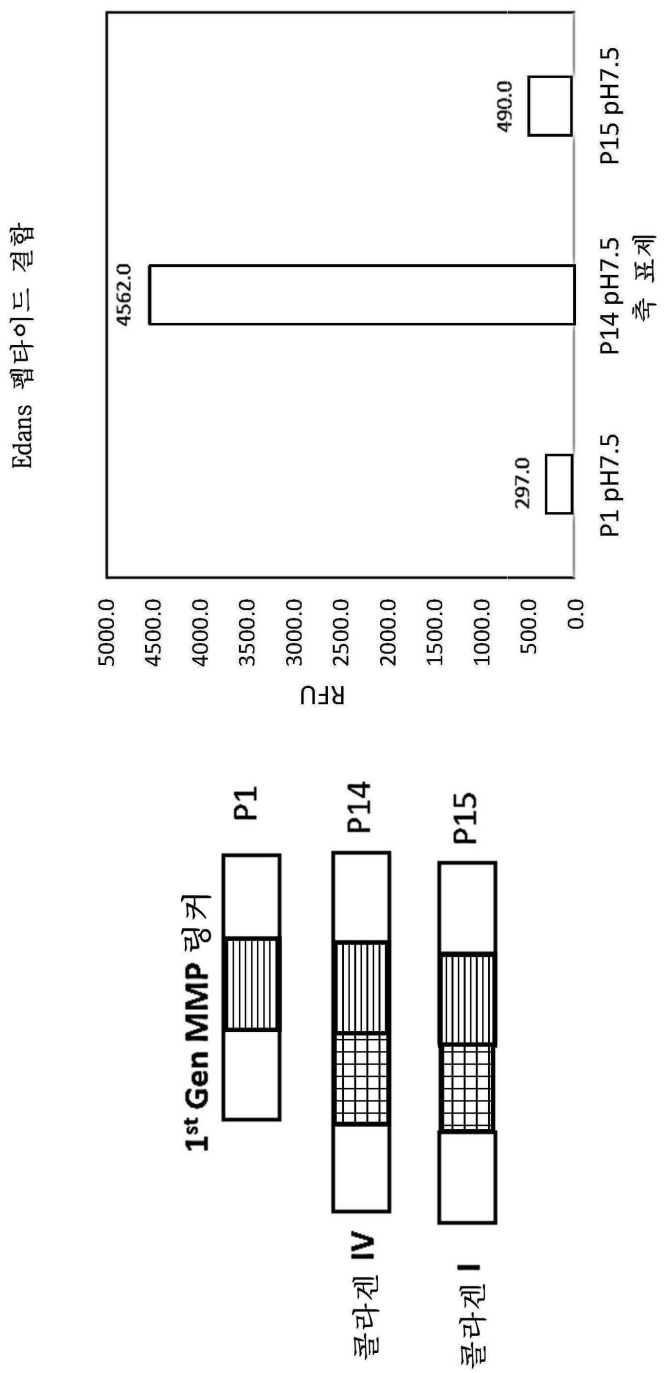
도면4b


헤파린 아가로스 결합 pH 7.5 대 6
RFU
8000
6000
4000
2000
0
P1-Hep
P1-Cli
P2-Hep
P2-Cli
P1-Hep pH6
P1-Cli pH6
P2-Hep pH6
P2-Cli pH6
pH 7.5에서 헤파린 아가로스 결합
RFU
8000
6000
4000
2000
0
P1-Hep
P1-Cli
P2-Hep
P2-Cli
P3-Hep
P3-Cli
P4-Hep
P4-Cli
P7-Hep
P7-Cli
Hep
Cli
농축액

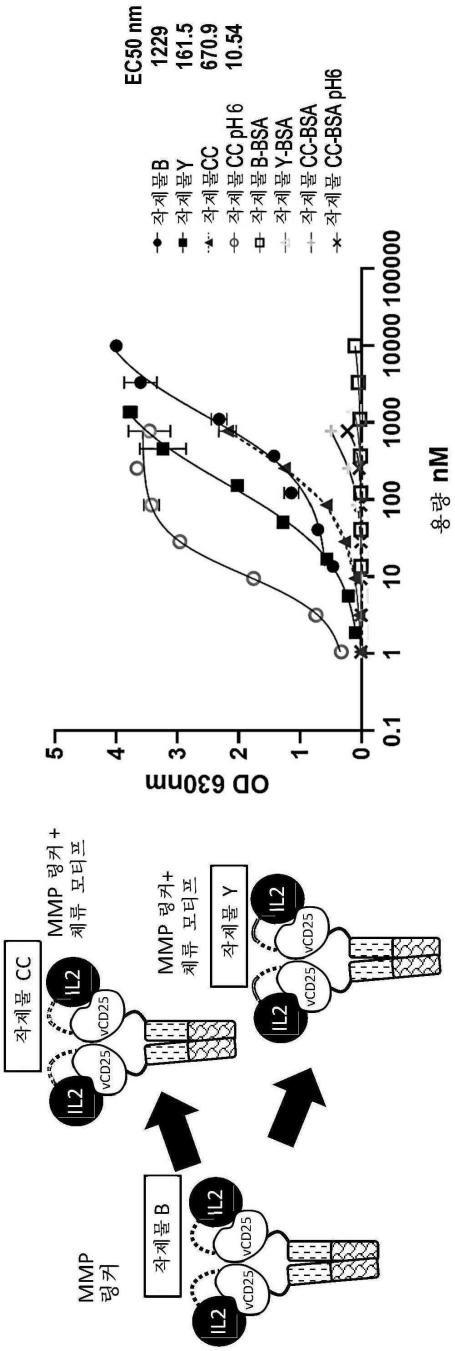
도면4c


Edans 퀜타이드 결합
RFU
1800.0
1600.0
1400.0
1200.0
1000.0
800.0
600.0
400.0
200.0
0.0
P1 pH6
P13 pH6
P1 pH7.5
P13 pH7.5
1st Gen MMP 링커
P1
P13
퍼브로넥틴
중앙 ECM 체류 퀜타이드
MMP 절단가능한 부위

도면4d

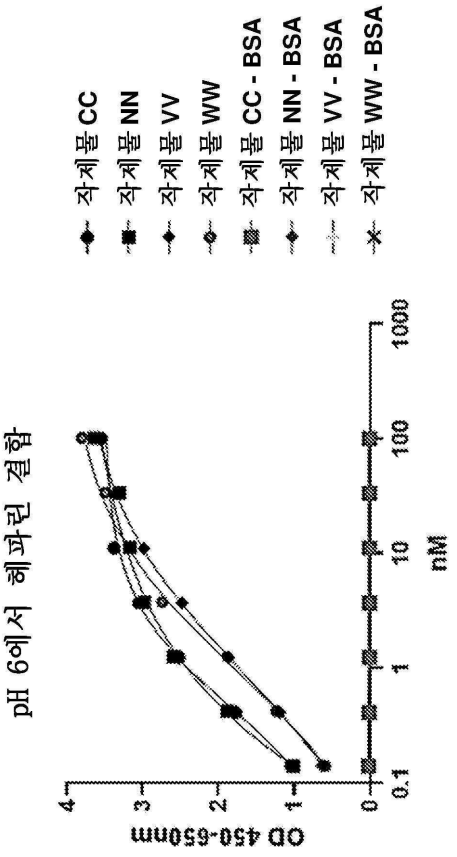

Edans 펩타이드 결합
RFU
5000.0
4500.0
4000.0
3500.0
3000.0
2500.0
2000.0
1500.0
1000.0
500.0
0.0
4562.0
297.0
490.0
P1 pH7.5
P14 pH7.5
P15 pH7.5
축 표제
1st Gen MMP 링커
P1
P14
P15
콜라겐 IV
콜라겐 I

도면4e


MMP
링커
작제물 B
IL2
vCD25
MMP 링커 +
체류 모티프
작제물 CC
MMP 링커+
체류 모티프
작제물 Y
OD 630nm
0
1
2
3
4
5
0.1
1
10
100
1000
10000
100000
용량 nM
EC50 nm
작제물B 1229
작제물Y 161.5
작제물CC 670.9
작제물CC pH6 10.54
작제물B-BSA
작제물Y-BSA
작제물 CC-BSA
작제물 CC-BSA pH6

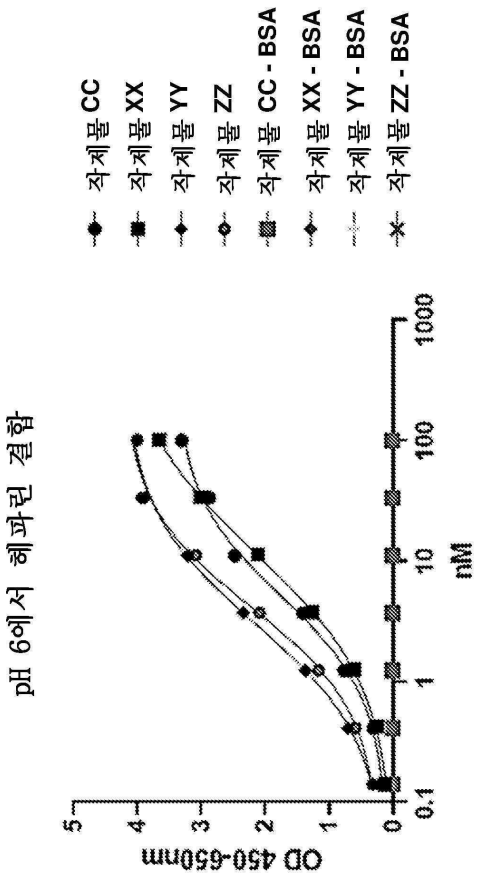
도면4f

EC50 nM	pH6
작제물 CC	0.448
작제물 NN	NA *
작제물 VV	0.944
작제물 WW	0.994



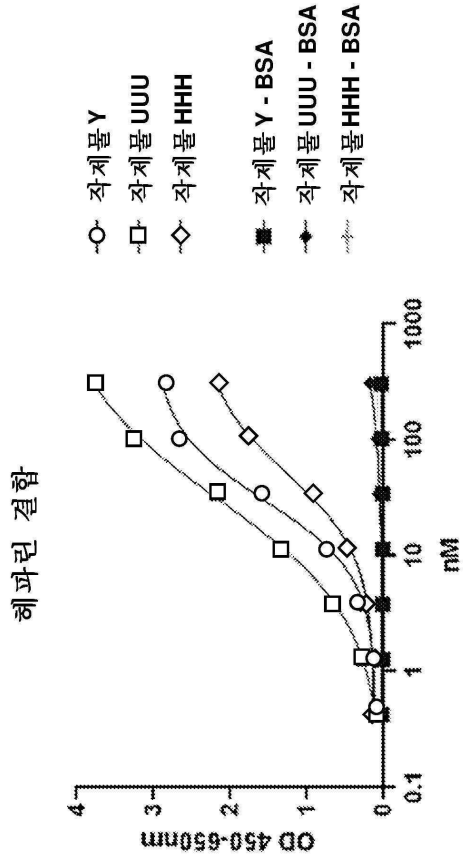
도면4g

EC50 nM	pH6
작제물 CC	5.06
작제물 XX	11.57
작제물 VV	3.0
작제물 ZZ	4.12



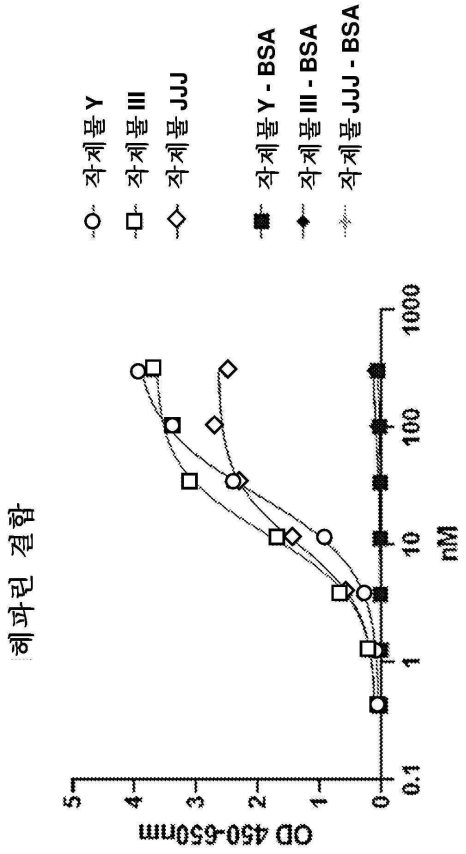
도면4h

EC50 nM	
작제물 Y	29.52
작제물 UUU	30.44
작제물 HHH	50.15

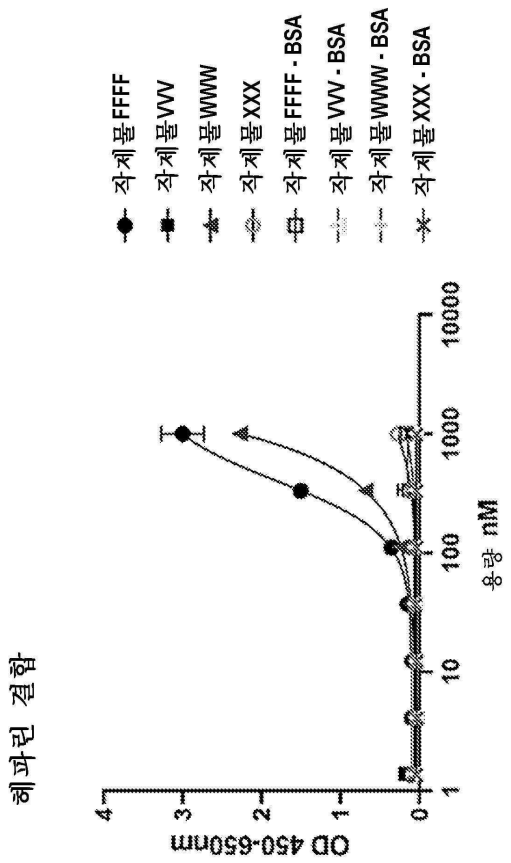


도면4i

EC50 nM	
작제물 Y	26.73
작제물 III	12.32
작제물 JJJ	10.25

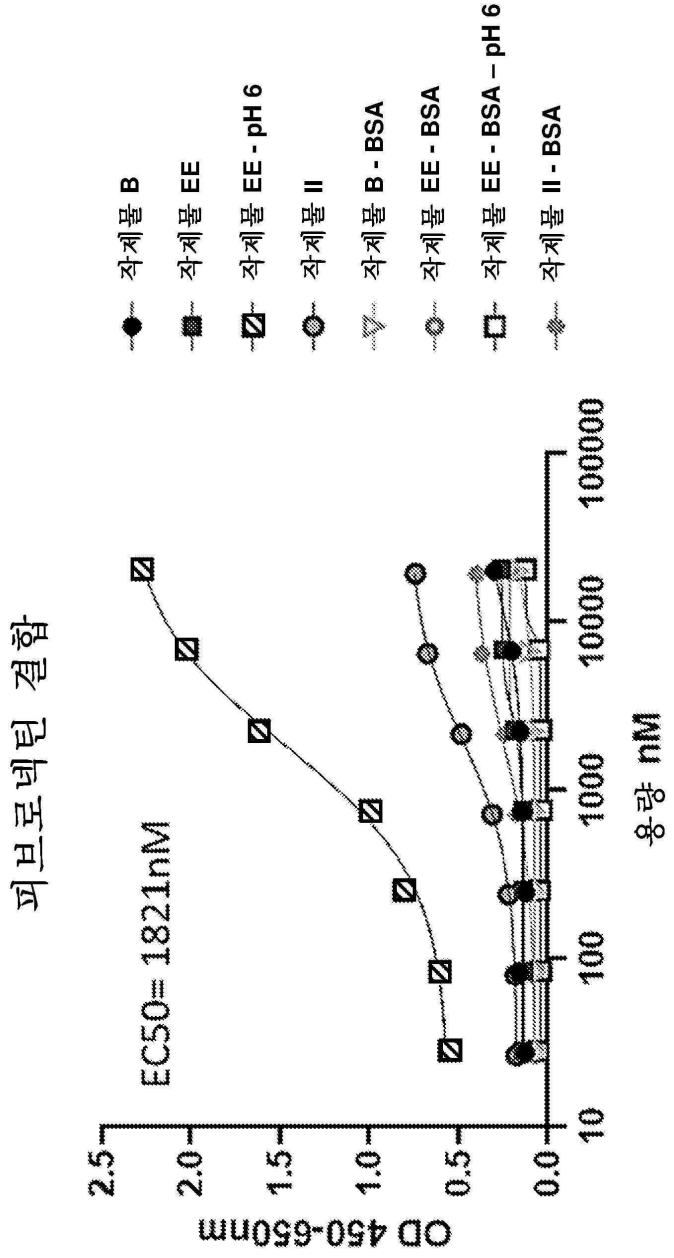


도면4j



단백질	EC50 nM
작제물 **FFFF**	399.2
작제물 **VVV**	N/A
작제물 **WWW**	N/A
작제물 **XXX**	N/A

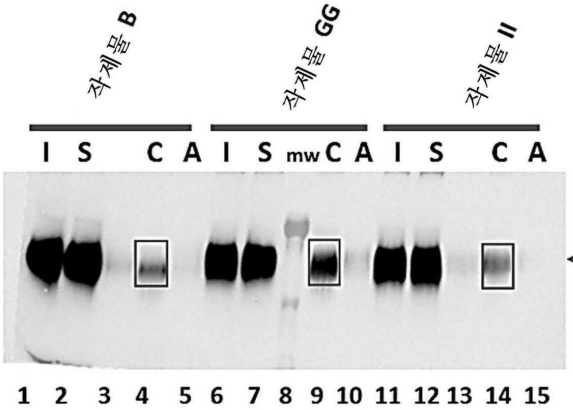
도면4k


퍼브로넥틴 결합
EC50= 1821nM
OD 450-650nm
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10
100
1000
10000
100000
용량 nM
작제물 B
작제물 EE
작제물 EE - pH 6
작제물 II
작제물 B - BSA
작제물 EE - BSA
작제물 EE - BSA – pH 6
작제물 II - BSA

도면41

콜라겐 아가로스 풀다운

	인풋 (2%)	결합된	결합된 (% 인풋)	정규화된
작제물 B	16707	2306	0.3%	1
작제물 GG	15267	5191	0.7%	2.5
작제물 II	12094	2277	0.4%	1.4



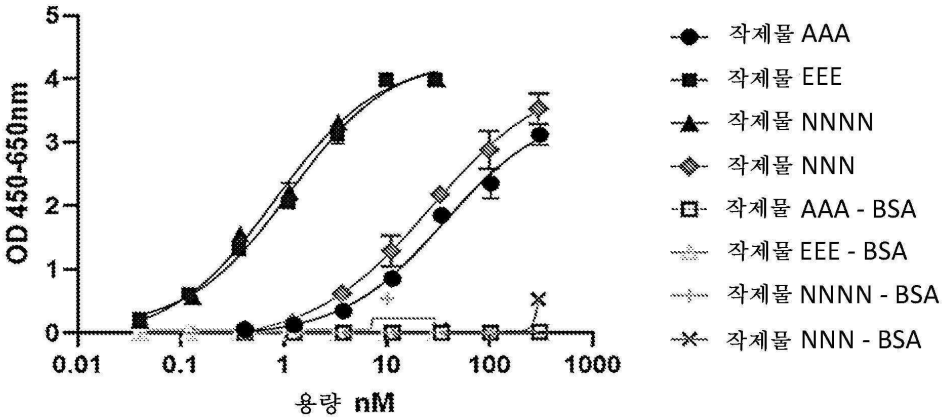
전장
변이체

I: 2% 인풋
S: 2% 상등액
C= 콜라겐 결합된
A= 대조군 아가로스 결합된

도면4m

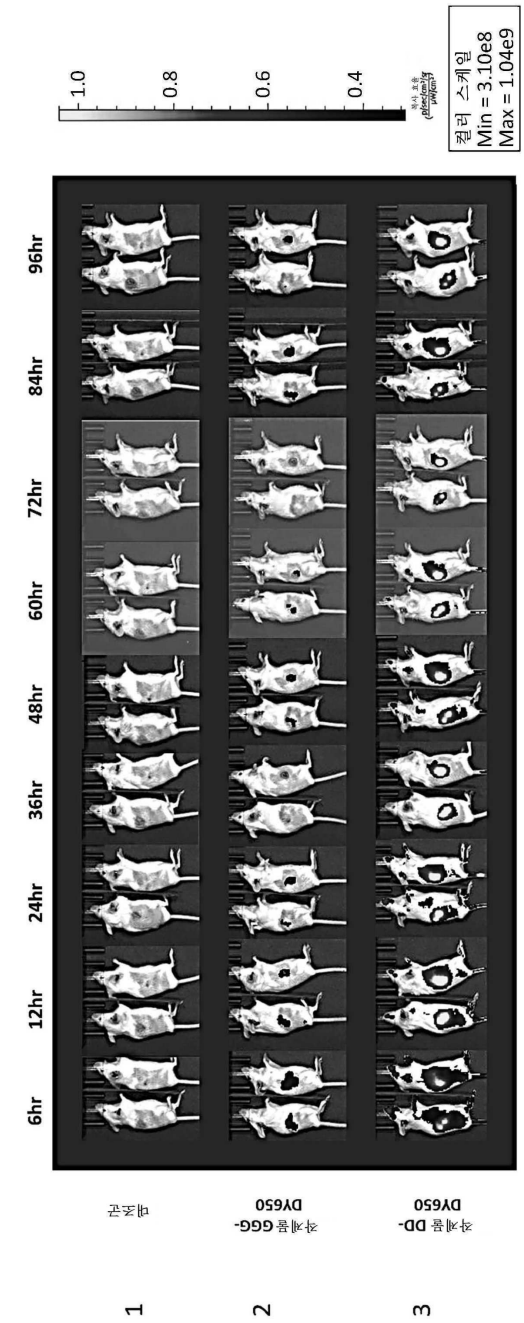
	마스크	TME 결합 부위
작제물 AAA	IL2Ra (1-219)	부재
작제물 EEE	IL2Ra (1-219)	헤파린 VRIQRKKEKMKET
작제물 NNN	IL2Ra (1-219)	콜라겐 IV KLWVLPK
작제물 NNNN	IL2Ra (1-219)	헤파린 + 콜라겐 IV

헤파린 결합

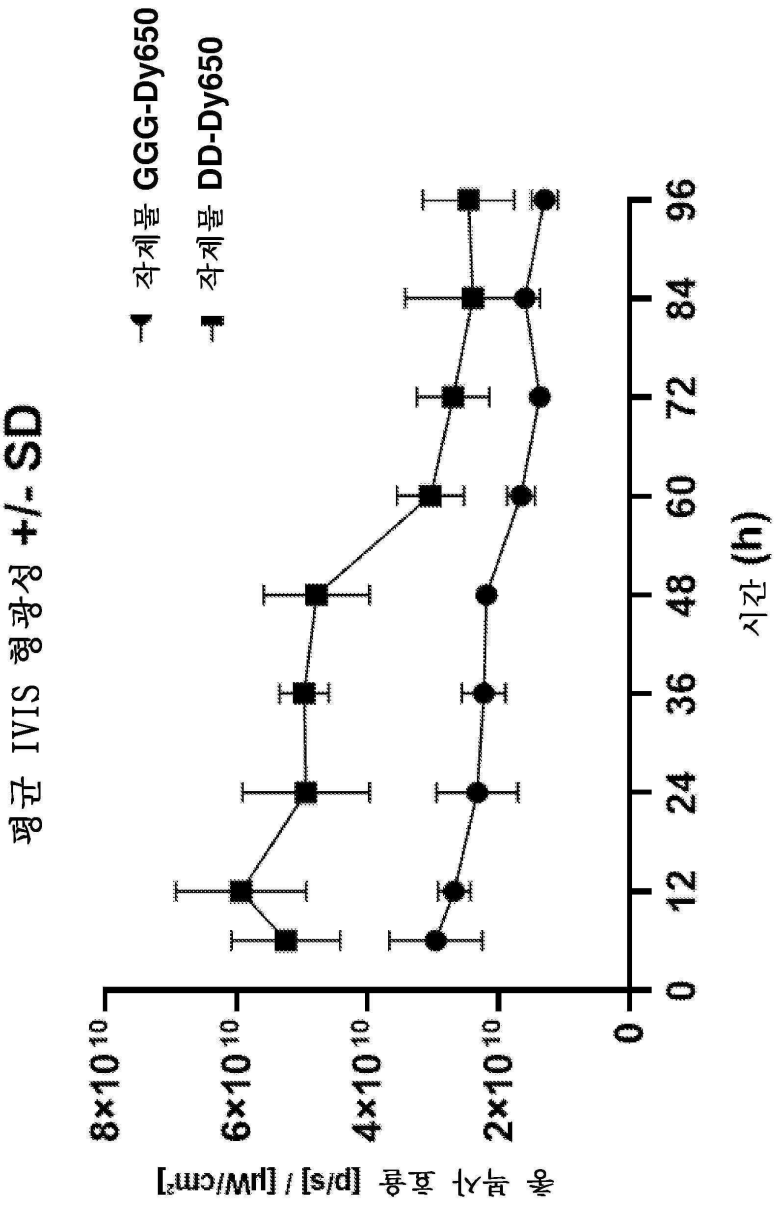


단백질	EC50 (nM)
작제물 AAA	36.38
작제물 EEE	1.144
작제물 NNN	26.85
작제물 NNNN	0.821

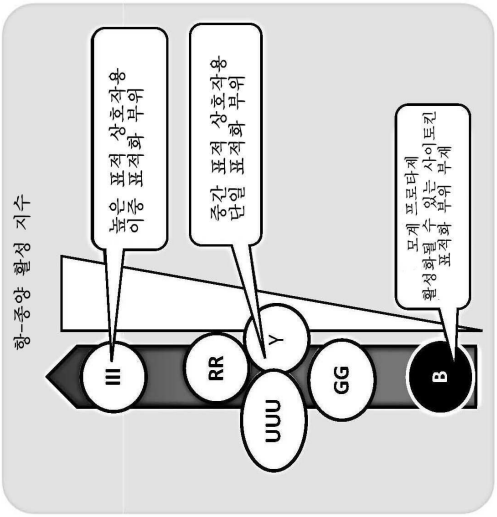
도면5a

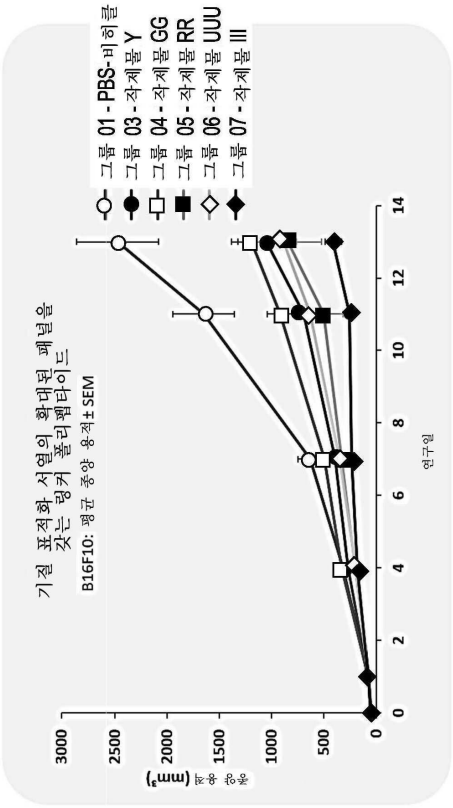

컬러 스케일
Min = 3.10e8
Max = 1.04e9
1.0
0.8
0.6
0.4
6hr
12hr
24hr
36hr
48hr
60hr
72hr
84hr
96hr
1
2
3
대조군
착제물 GGG-DY650
착제물 DD-DY650

도면5b

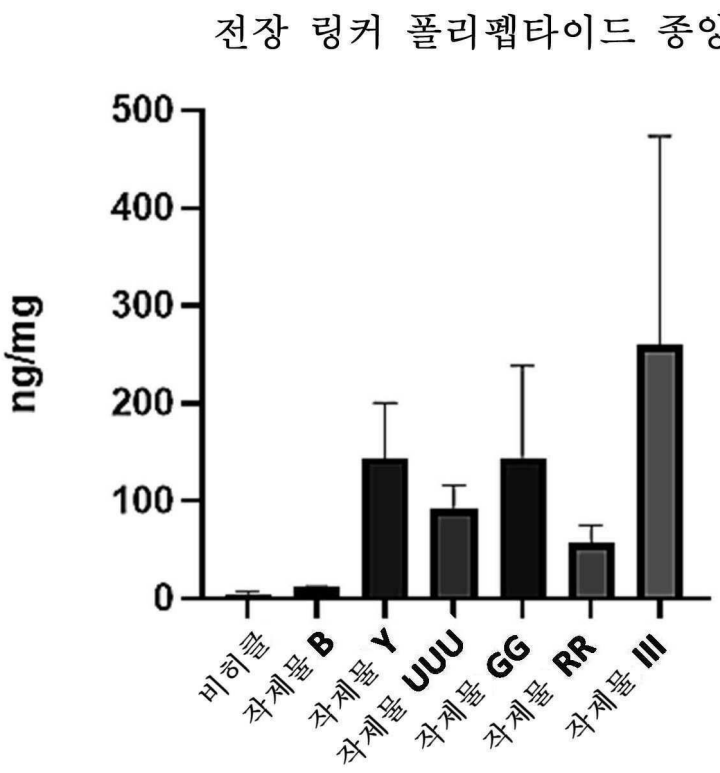

평균 IVIS 형광성 +/- SD
작제물 GGG-Dy650
작제물 DD-Dy650
총 복사 효율 [p/s] / [µW/cm²]
8×10¹⁰
6×10¹⁰
4×10¹⁰
2×10¹⁰
0
0
12
24
36
48
60
72
84
96
시간 (h)

도면6

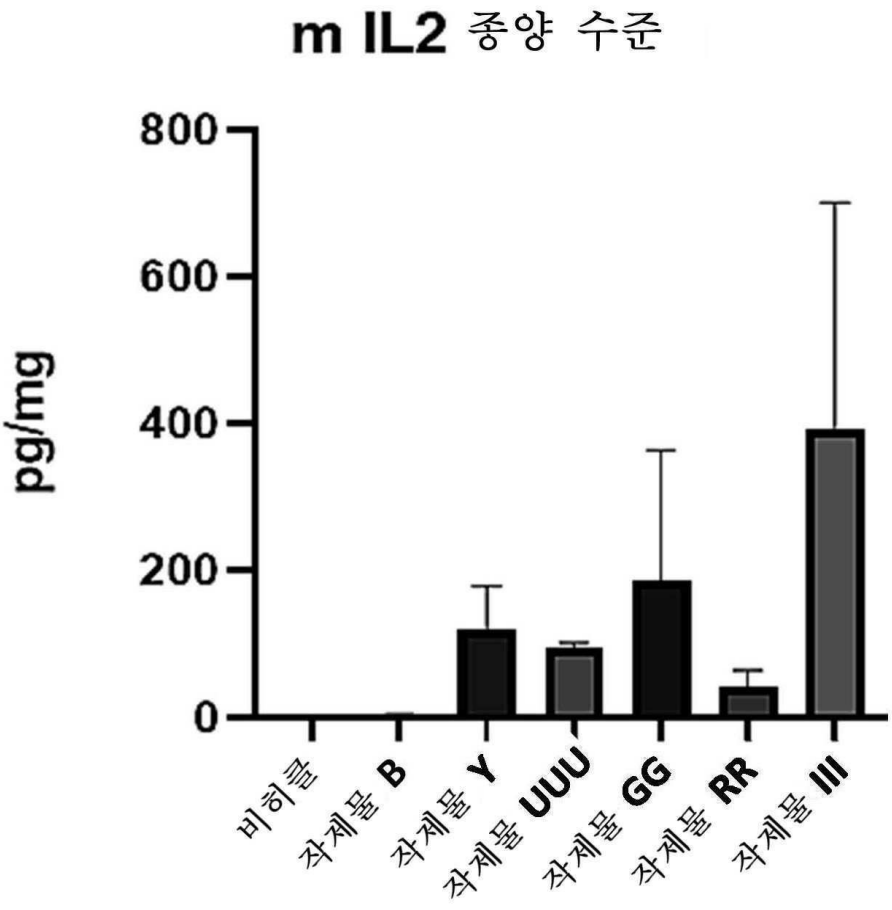

항-종양 활성 지수
높은 표적 상호작용
이중 표적화 부위
중간 표적 상호작용
단일 표적화 부위
모계 프로타겍
활성화될 수 있는 사이토킨
표적화 부위 부재
III
RR
Y
UUU
GG
B


기질 표적화 서열의 확대된 패널을
갖는 링커 폴리펩타이드
B16F10: 평균 종양 용적 ± SEM
그룹 01 - PBS-비히클
그룹 03 - 작제물 Y
그룹 04 - 작제물 GG
그룹 05 - 작제물 RR
그룹 06 - 작제물 UUU
그룹 07 - 작제물 III
종양 용적 (mm³)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
2
4
6
8
10
12
14
연구일

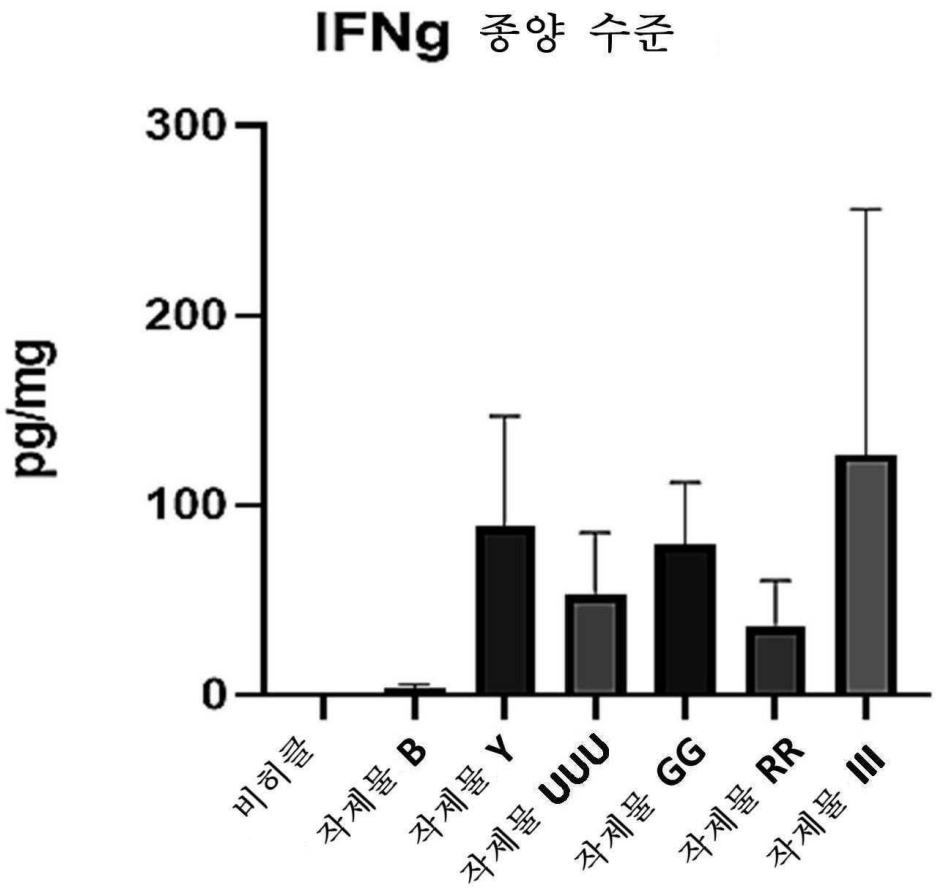
도면7a


전장 링커 폴리펩타이드 종양 수준
ng/mg
500
400
300
200
100
0
비히클
작제물 B
작제물 Y
작제물 UUU
작제물 GG
작제물 RR
작제물 III

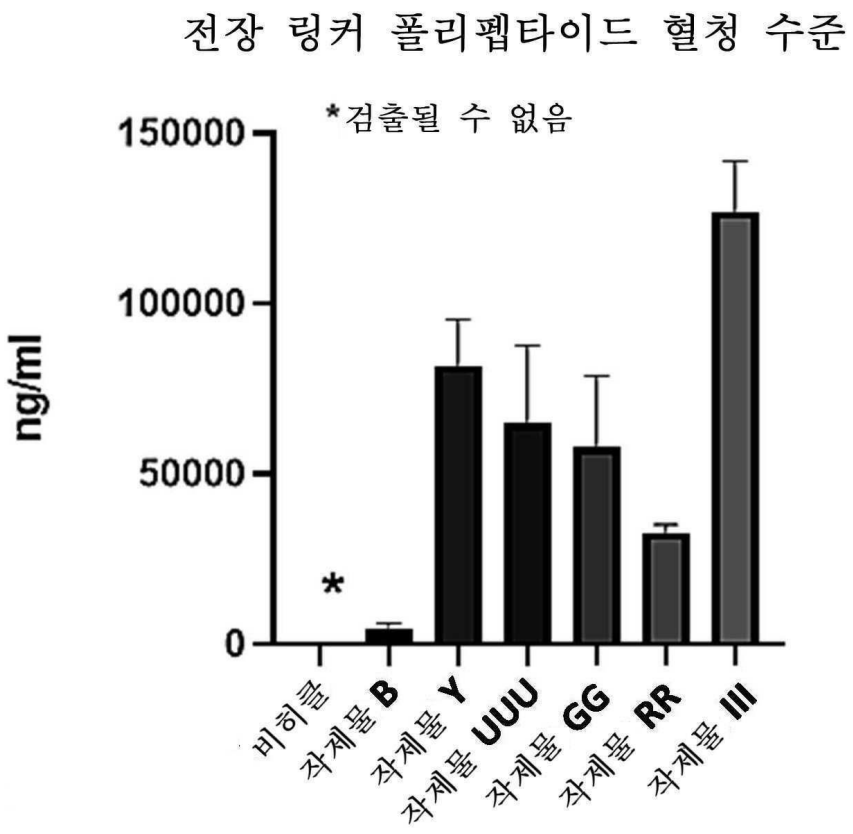
도면7b


m IL2 종양 수준
pg/mg
800
600
400
200
0
비히클
작제물 B
작제물 Y
작제물 UUU
작제물 GG
작제물 RR
작제물 III

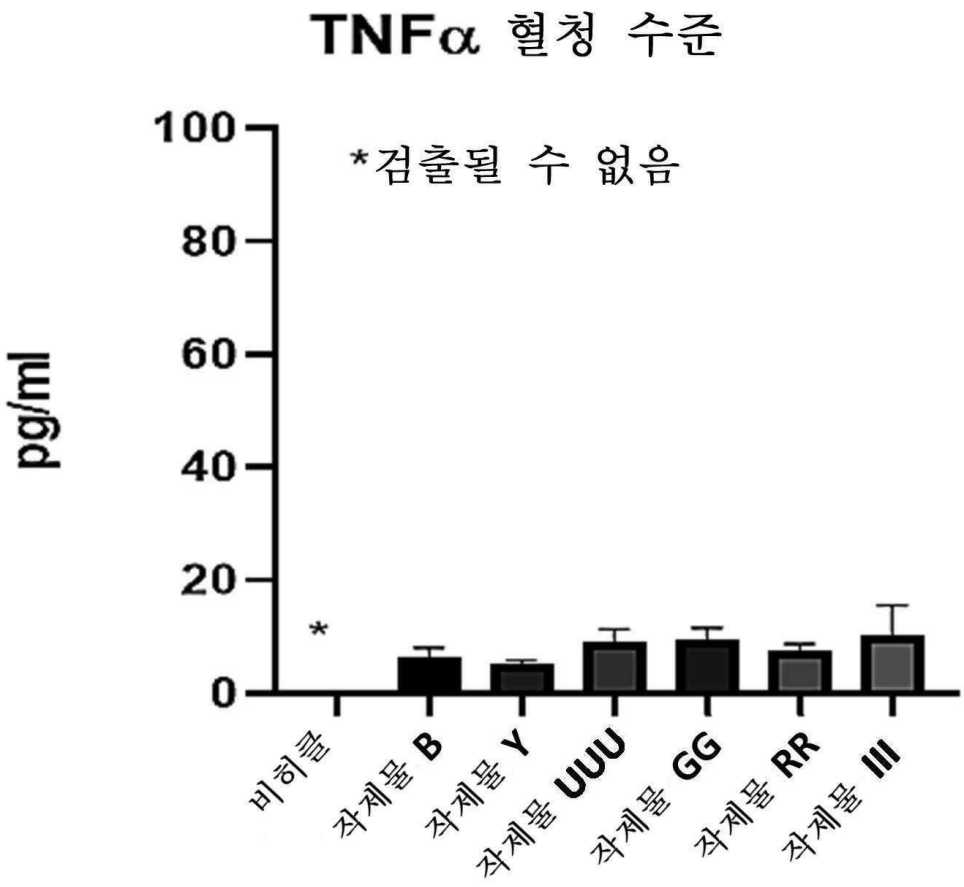
도면7c


IFNg 종양 수준
300
200
100
0
pg/mg
비히클
작제물 B
작제물 Y
작제물 UUU
작제물 GG
작제물 RR
작제물 III

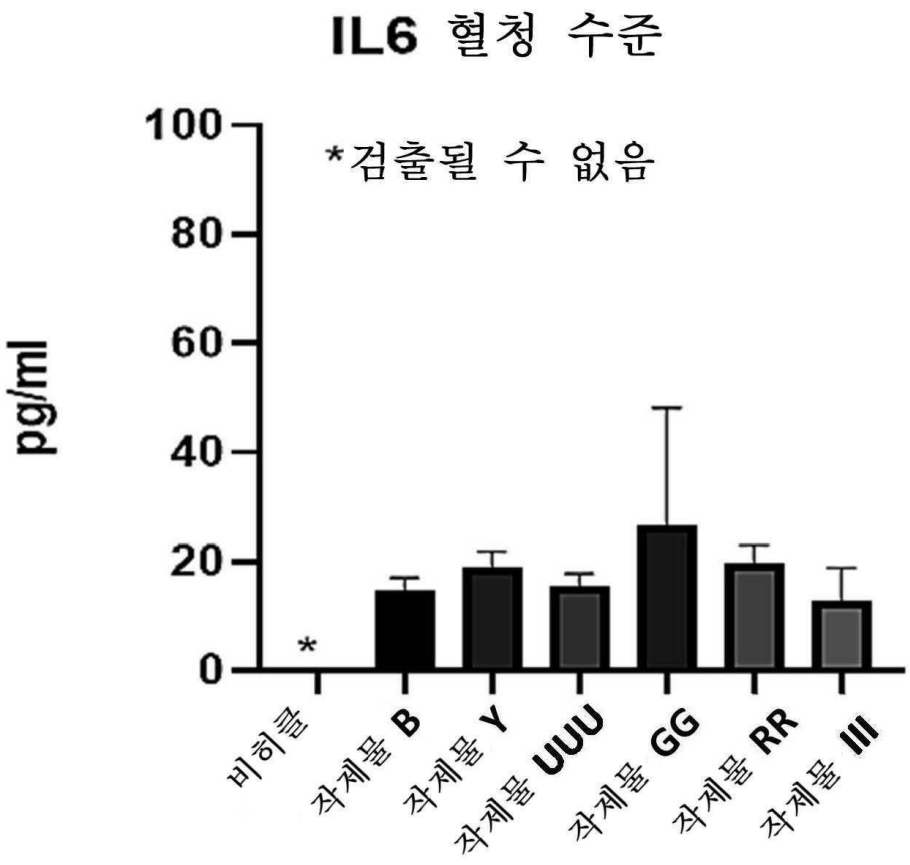
도면7d


전장 링커 폴리펩타이드 혈청 수준
*검출될 수 없음
ng/ml
150000
100000
50000
0
*
비히클
작제물 B
작제물 Y
작제물 UUU
작제물 GG
작제물 RR
작제물 III

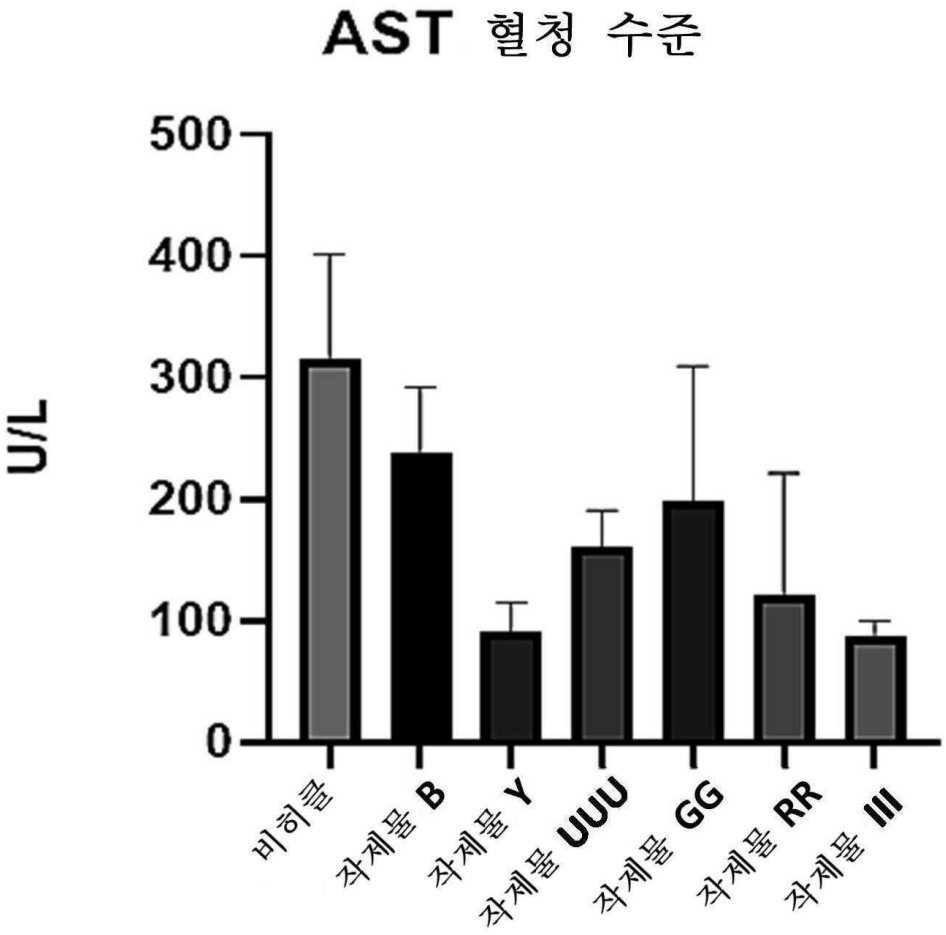
도면8a


TNFα 혈청 수준
*검출될 수 없음
pg/ml
100
80
60
40
20
0
*
비히클
작제물 B
작제물 Y
작제물 UUU
작제물 GG
작제물 RR
작제물 III

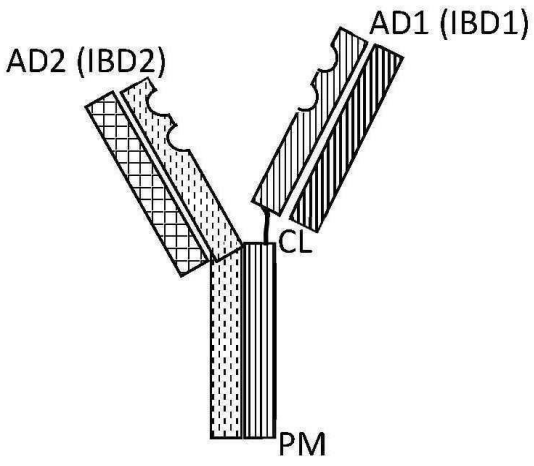
도면8b


IL6 혈청 수준
*검출될 수 없음
pg/ml
100
80
60
40
20
0
*
비히클
작제물 B
작제물 Y
작제물 UUU
작제물 GG
작제물 RR
작제물 III

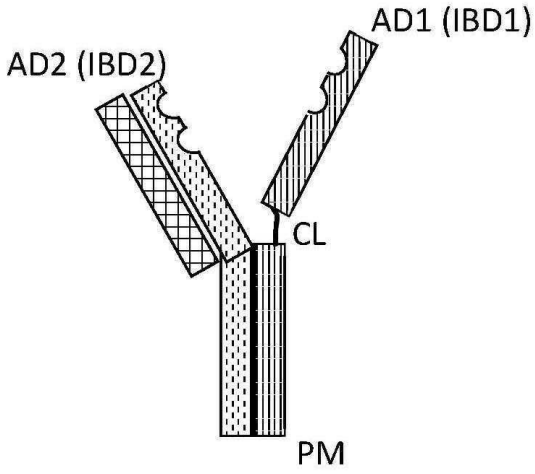
도면8c


AST 혈청 수준
U/L
500
400
300
200
100
0
비히클
작제물 B
작제물 Y
작제물 UUU
작제물 GG
작제물 RR
작제물 III

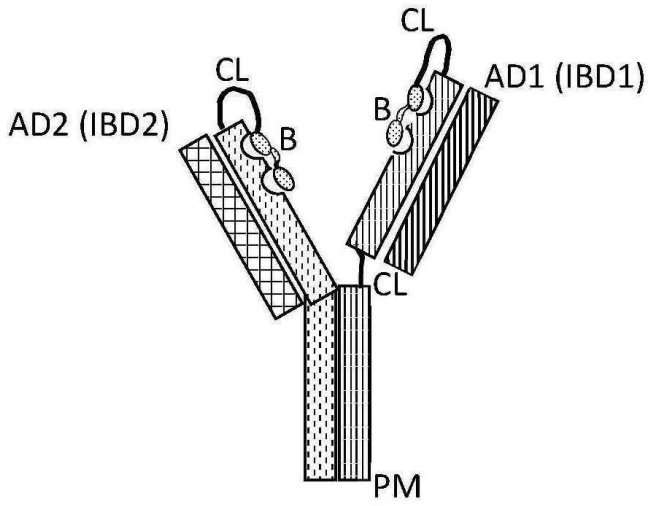
도면9a


AD1 (IBD1)
AD2 (IBD2)
CL
PM

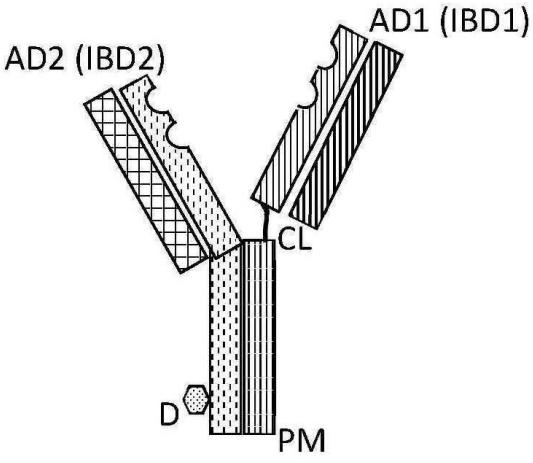
도면9b



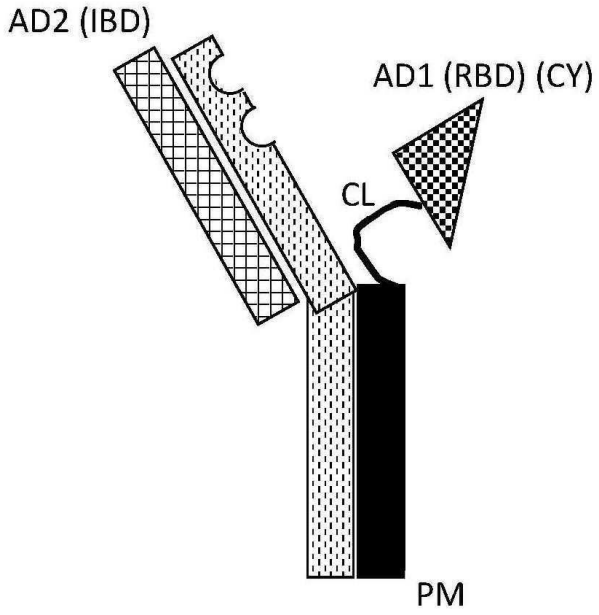
도면9c



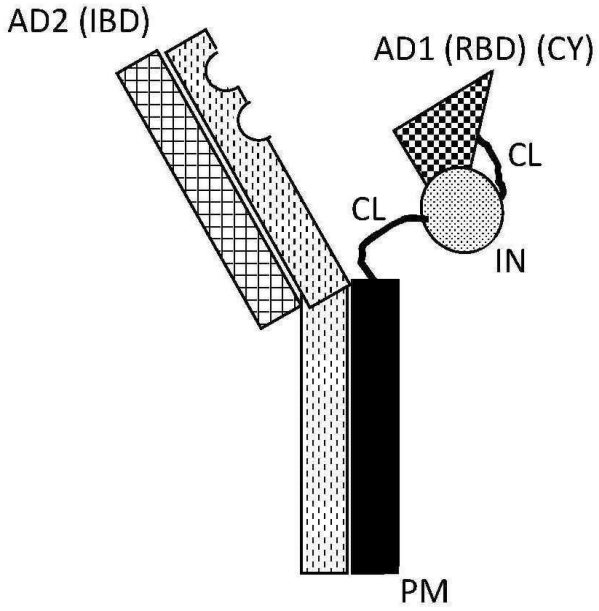
도면9d



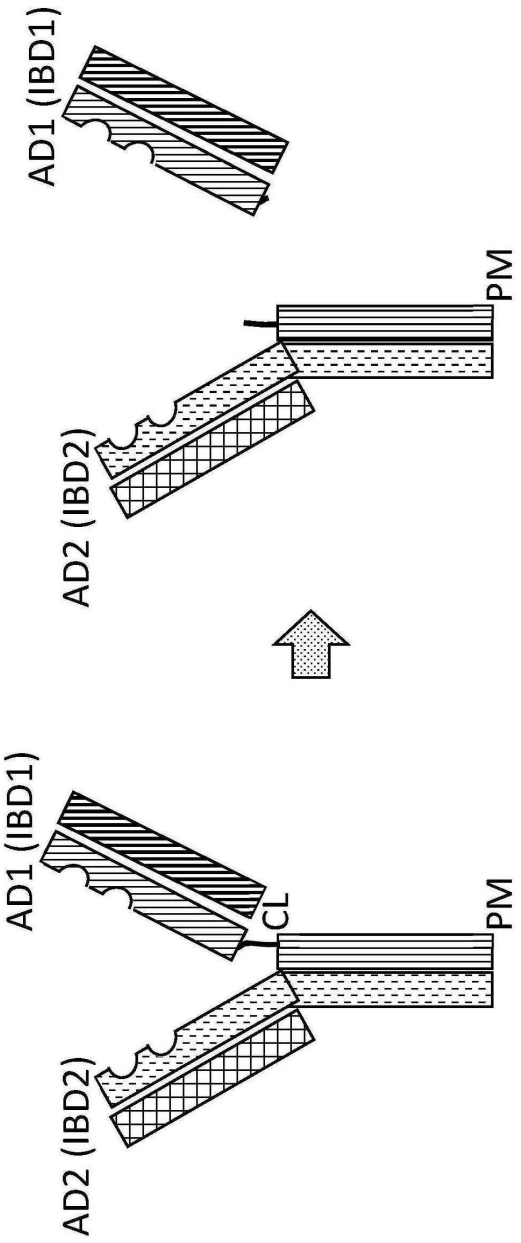
도면10a



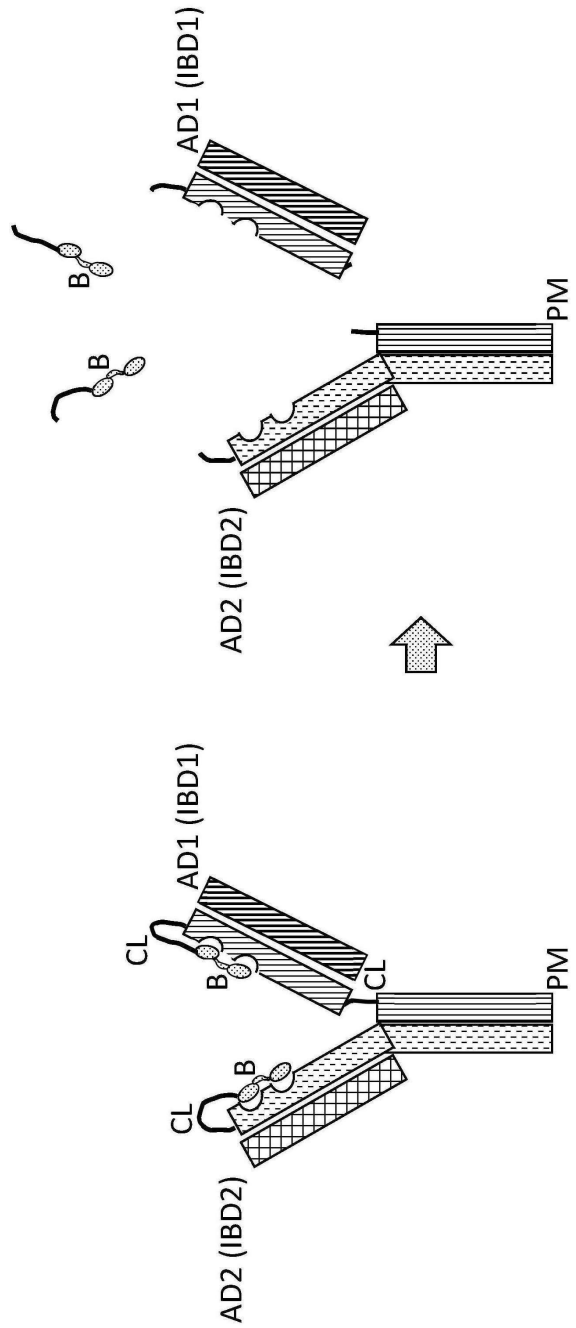
도면10b



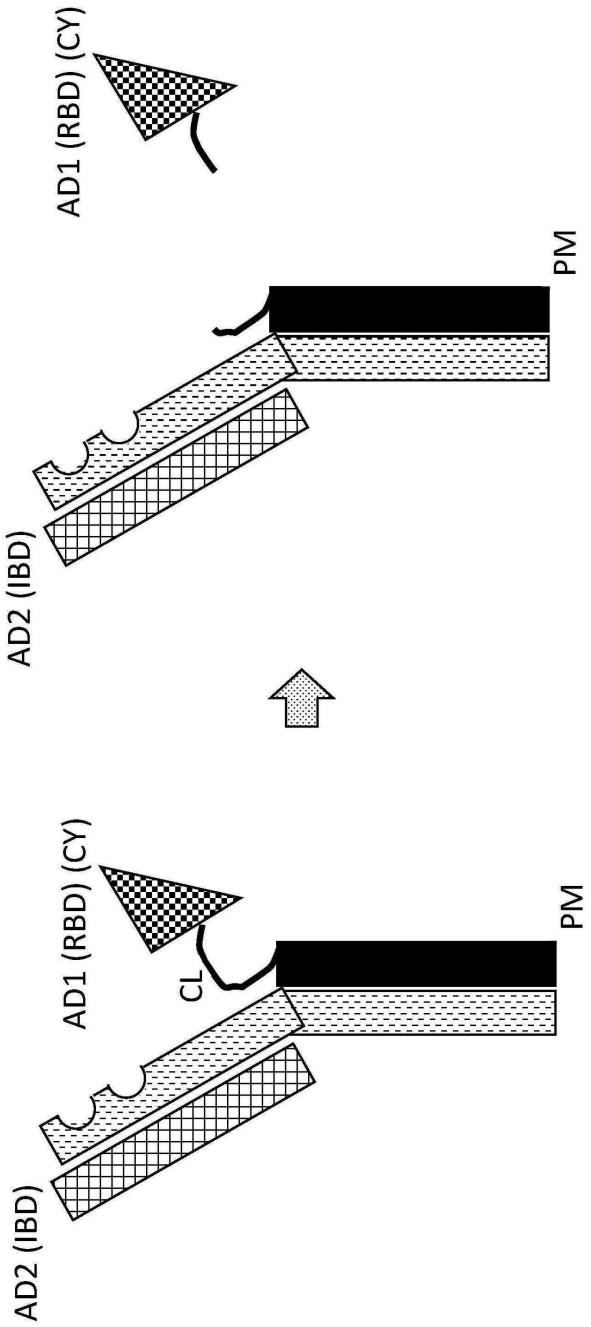
도면11a



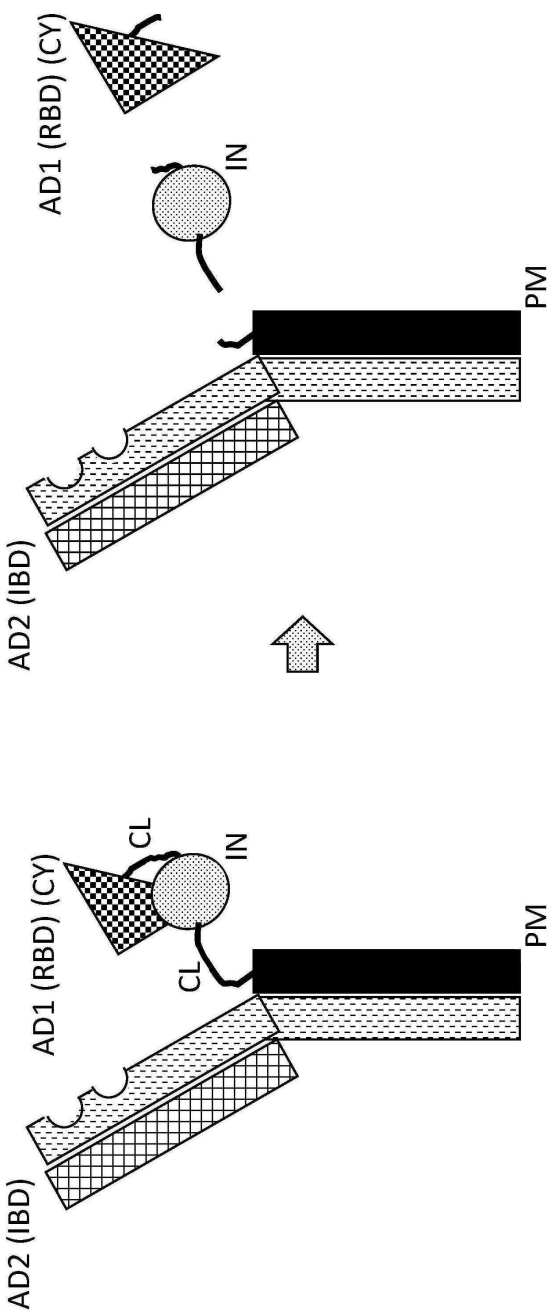
도면11b



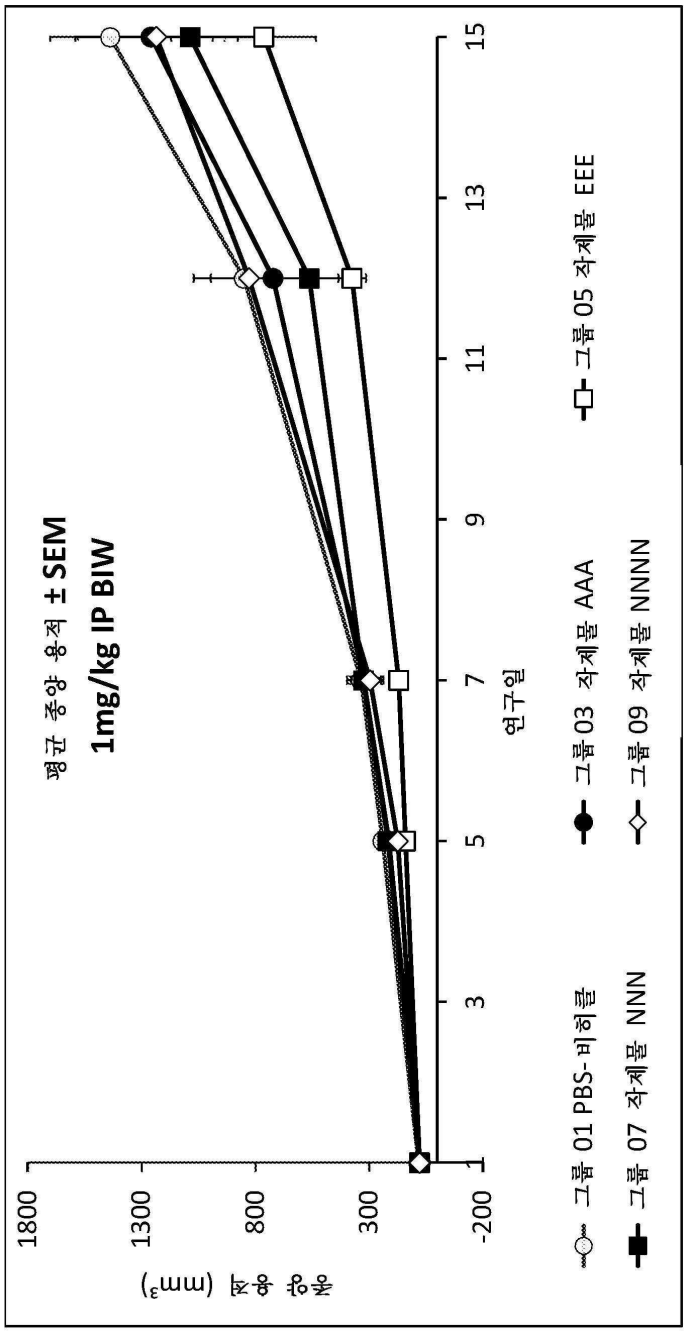
도면12a



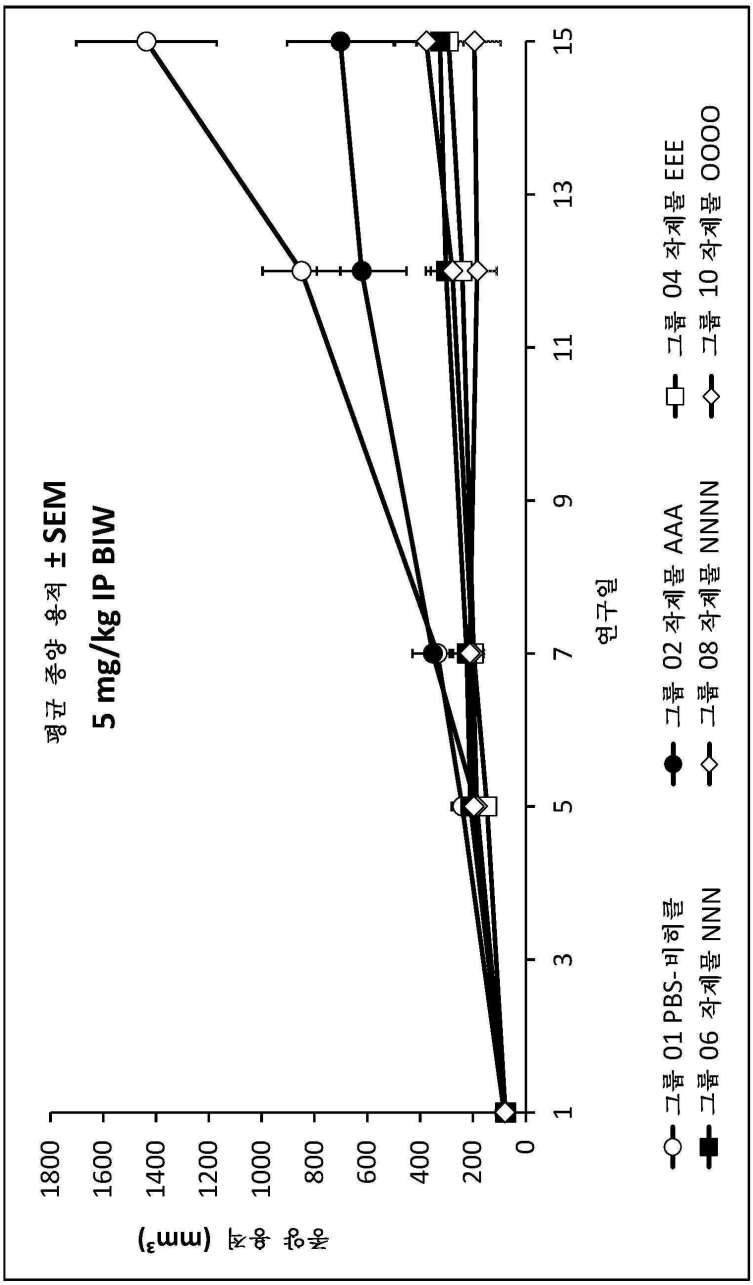
도면12b



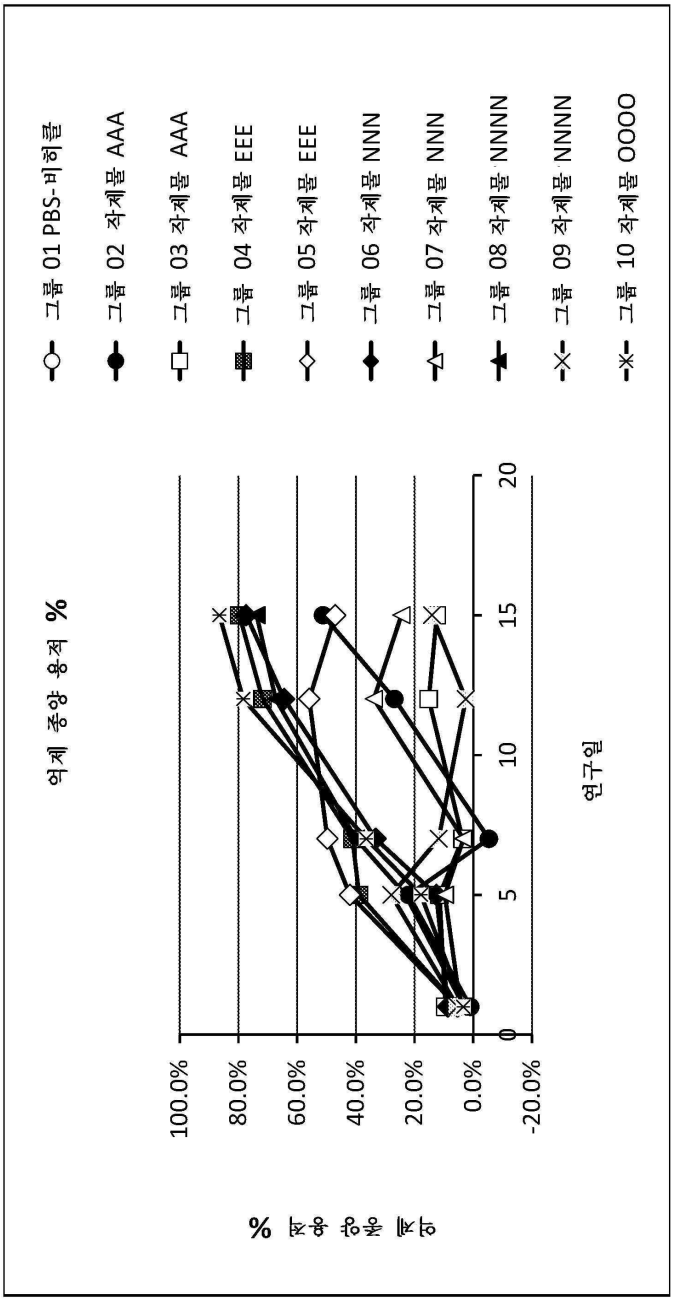
도면13a


평균 종양 용적 ± SEM
1mg/kg IP BIW
종양 용적 (mm³)
1800
1300
800
300
-200
1
3
5
7
9
11
13
15
연구일
그룹 01 PBS-비히클
그룹 03 작제물 AAA
그룹 05 작제물 EEE
그룹 07 작제물 NNN
그룹 09 작제물 NNNN

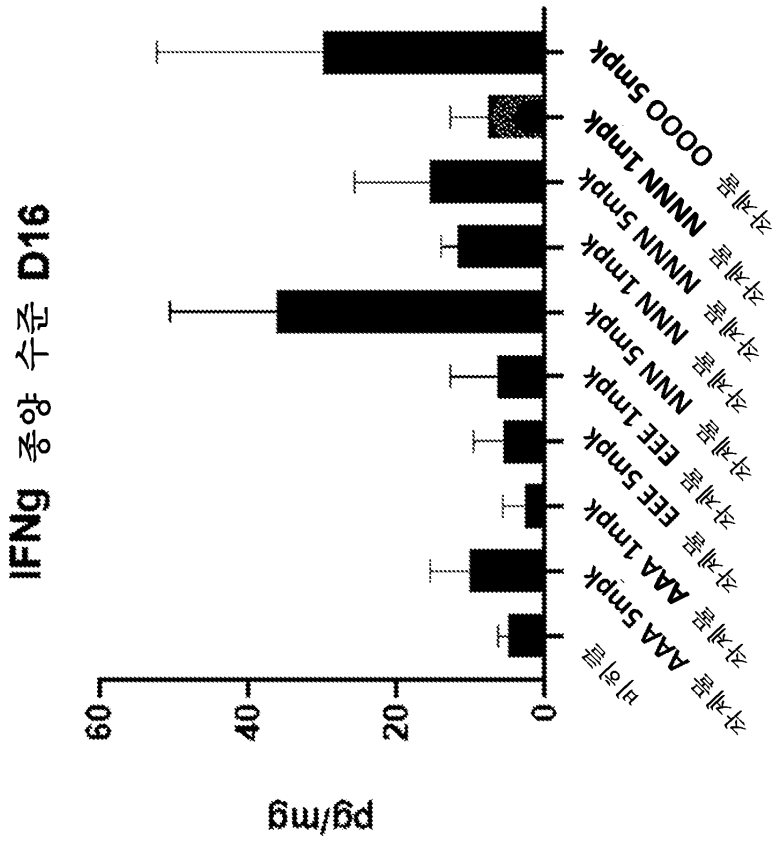
도면13b


평균 종양 용적 ± SEM
5 mg/kg IP BIW
종양 용적 (mm³)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
1
3
5
7
9
11
13
15
연구일
그룹 01 PBS-비히클
그룹 02 차제물 AAA
그룹 04 차제물 EEE
그룹 06 차제물 NNN
그룹 08 차제물 NNNN
그룹 10 차제물 OOOO

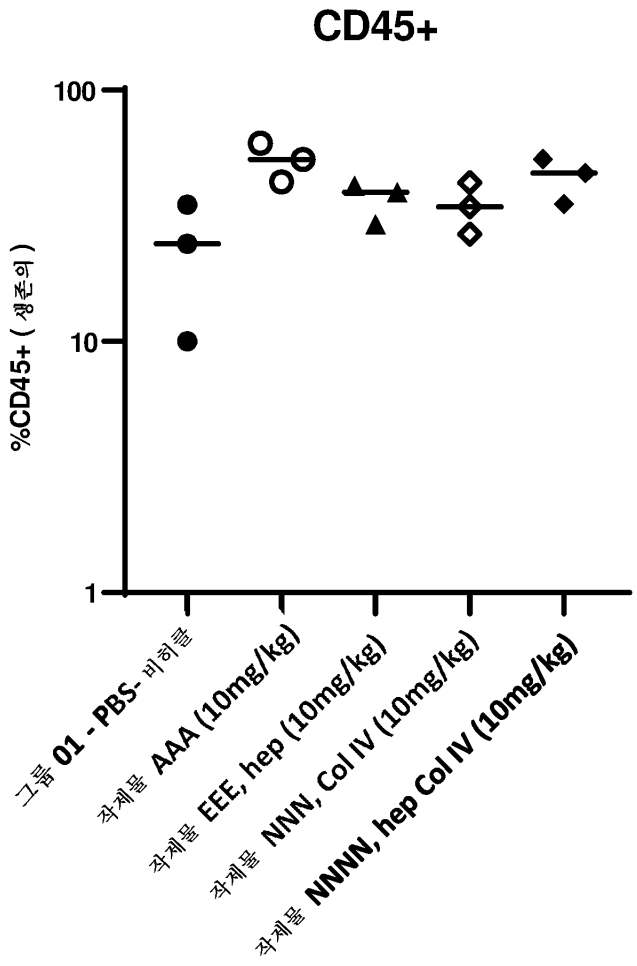
도면13c


억제 종양 용적 %
100.0%
80.0%
60.0%
40.0%
20.0%
0.0%
-20.0%
0
5
10
15
20
연구일
억제 종양 용적 %
그룹 01 PBS-비히클
그룹 02 작제물 AAA
그룹 03 작제물 AAA
그룹 04 작제물 EEE
그룹 05 작제물 EEE
그룹 06 작제물 NNN
그룹 07 작제물 NNN
그룹 08 작제물 NNNN
그룹 09 작제물 NNNN
그룹 10 작제물 OOOO

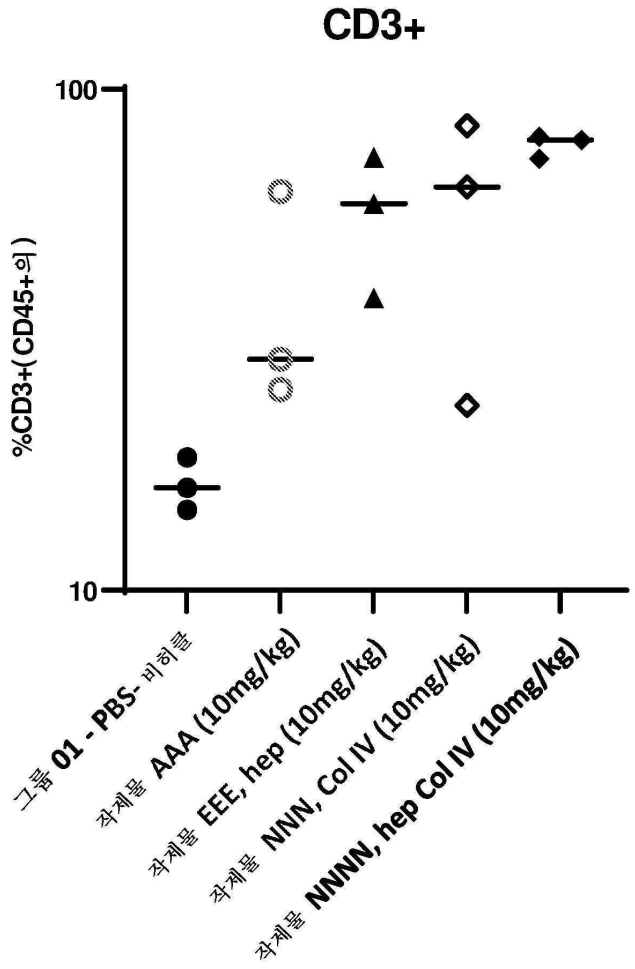
도면13d


IFNg 중앙 수준 D16
pg/mg
60
40
20
0
비히클
작제물 AAA 5mpk
작제물 AAA 1mpk
작제물 EEE 5mpk
작제물 EEE 1mpk
작제물 NNN 5mpk
작제물 NNN 1mpk
작제물 NNNN 5mpk
작제물 NNNN 1mpk
작제물 OOOO 5mpk

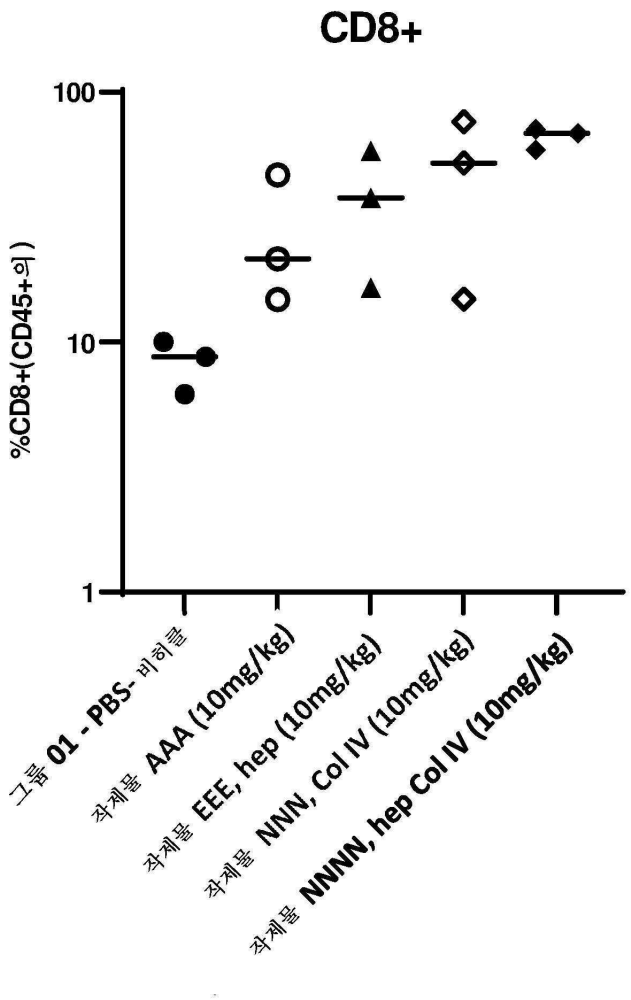
도면14a


CD45+
100
10
1
%CD45+ (생존의)
그룹 01 - PBS- 비히클
작제물 AAA (10mg/kg)
작제물 EEE, hep (10mg/kg)
작제물 NNN, Col IV (10mg/kg)
작제물 NNNN, hep Col IV (10mg/kg)

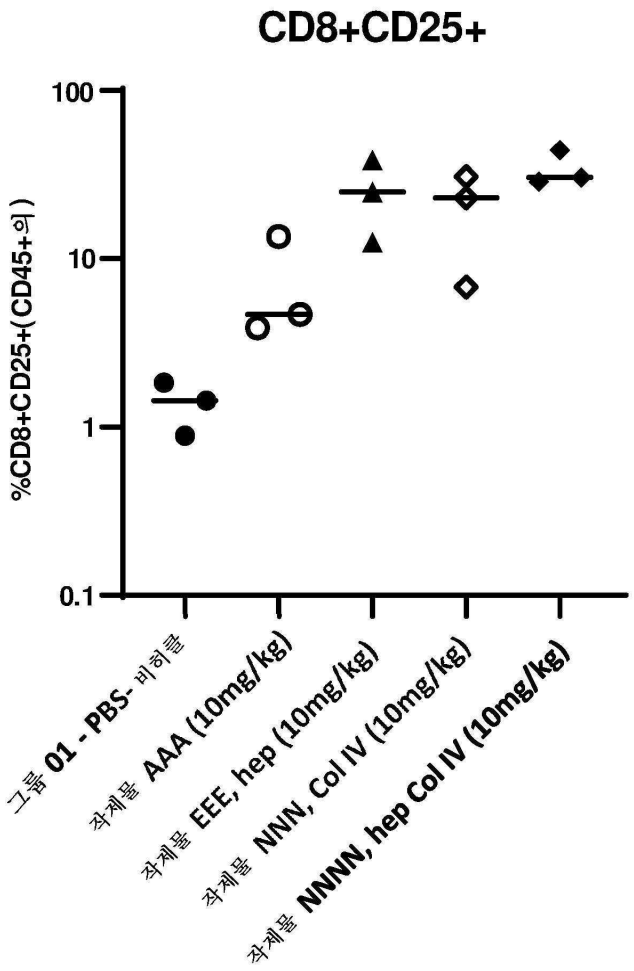
도면14b


CD3+
100
10
%CD3+(CD45+의)
그룹 01 - PBS- 비히클
작제물 AAA (10mg/kg)
작제물 EEE, hep (10mg/kg)
작제물 NNN, Col IV (10mg/kg)
작제물 NNNN, hep Col IV (10mg/kg)

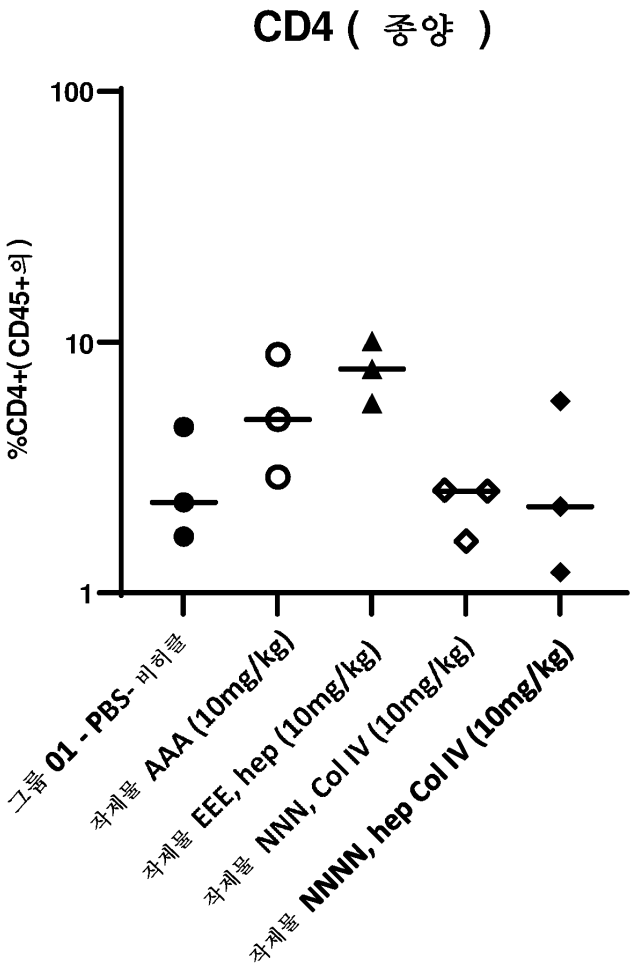
도면14c


CD8+
100
10
1
%CD8+(CD45+의)
그룹 01 - PBS- 비히클
작제물 AAA (10mg/kg)
작제물 EEE, hep (10mg/kg)
작제물 NNN, Col IV (10mg/kg)
작제물 NNNN, hep Col IV (10mg/kg)

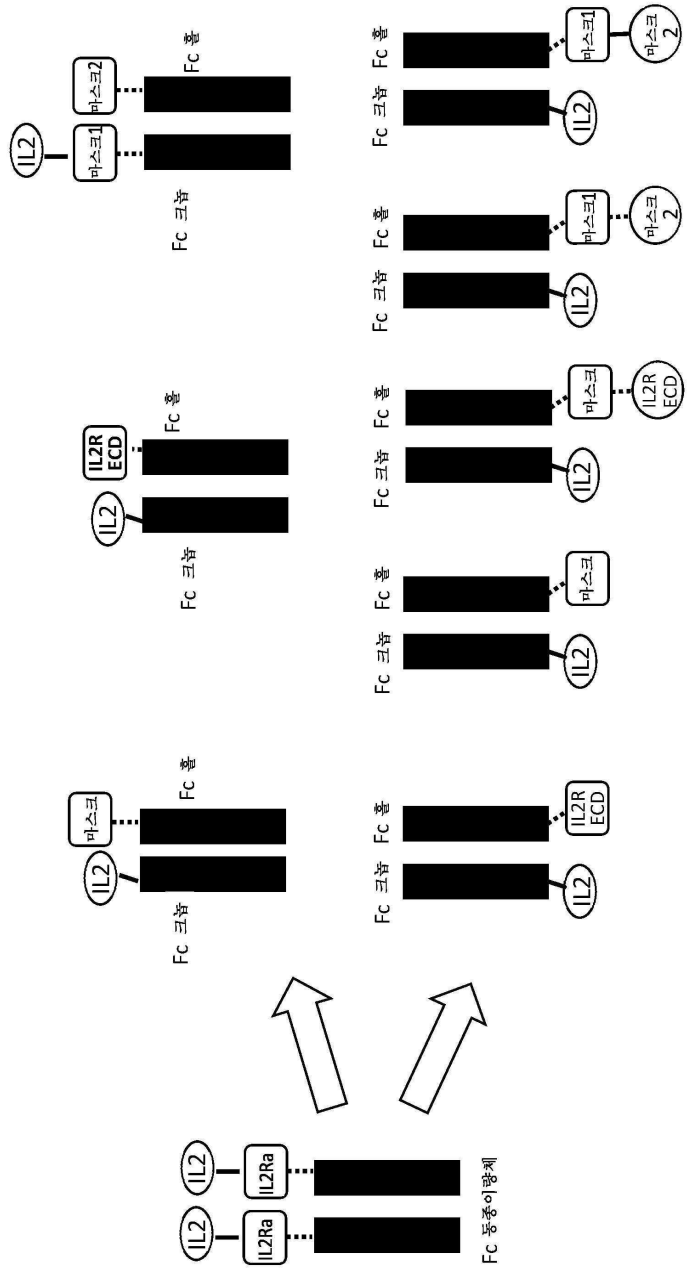
도면14d


CD8+CD25+
100
10
1
0.1
%CD8+CD25+(CD45+의)
그룹 01 - PBS- 비히클
작제물 AAA (10mg/kg)
작제물 EEE, hep (10mg/kg)
작제물 NNN, Col IV (10mg/kg)
작제물 NNNN, hep Col IV (10mg/kg)

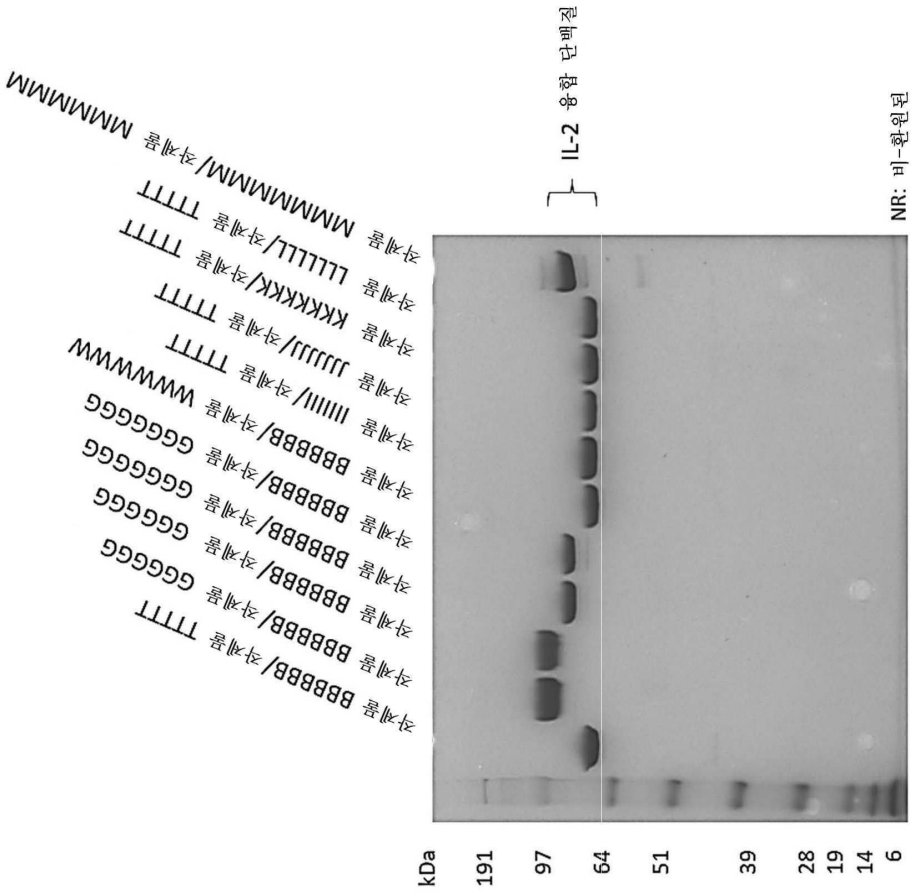
도면14e


CD4 (종양)
100
10
1
%CD4+(CD45+의)
그룹 01 - PBS- 비히클
작제물 AAA (10mg/kg)
작제물 EEE, hep (10mg/kg)
작제물 NNN, Col IV (10mg/kg)
작제물 NNNN, hep Col IV (10mg/kg)

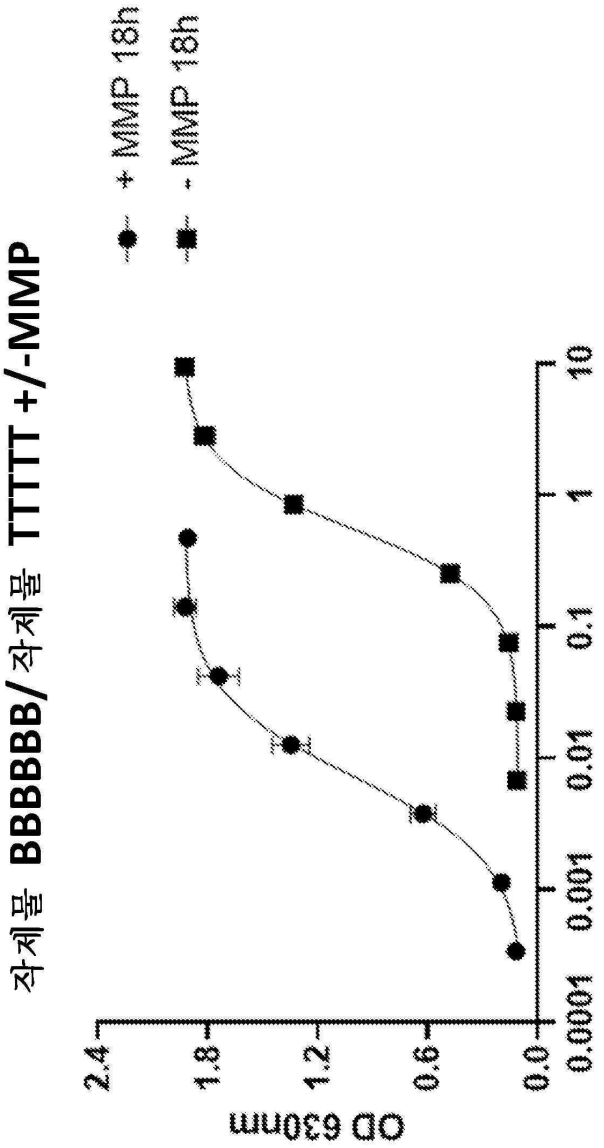
도면15a



도면15b

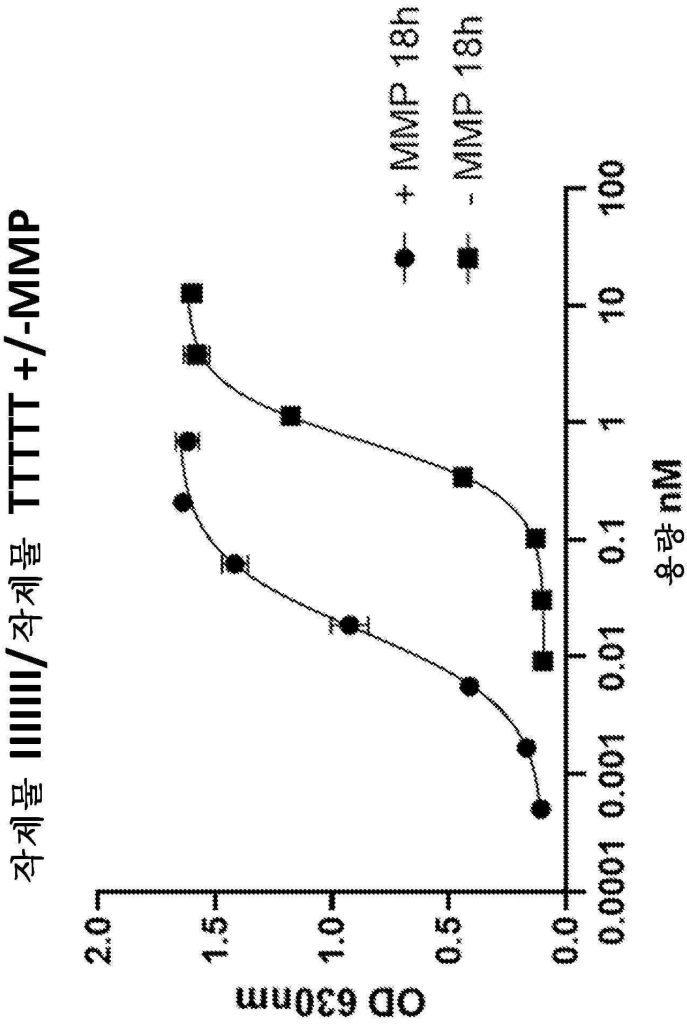

kDa
191
97
64
51
39
28
19
14
6
IL-2 융합 단백질
NR: 비-환원된
작제물 BBBBBB/작제물 TTTTT
작제물 BBBBBB/작제물 GGGGGG
작제물 BBBBBB/작제물 GGGGGG
작제물 BBBBBB/작제물 GGGGGG
작제물 BBBBBB/작제물 WWWWWW
작제물 IIIIIII/작제물 TTTTT
작제물 JJJJJJJ/작제물 TTTTT
작제물 KKKKKKK/작제물 TTTTT
작제물 LLLLLLL/작제물 TTTTT
작제물 MMMMMMM/작제물 MMMMMM

도면15c



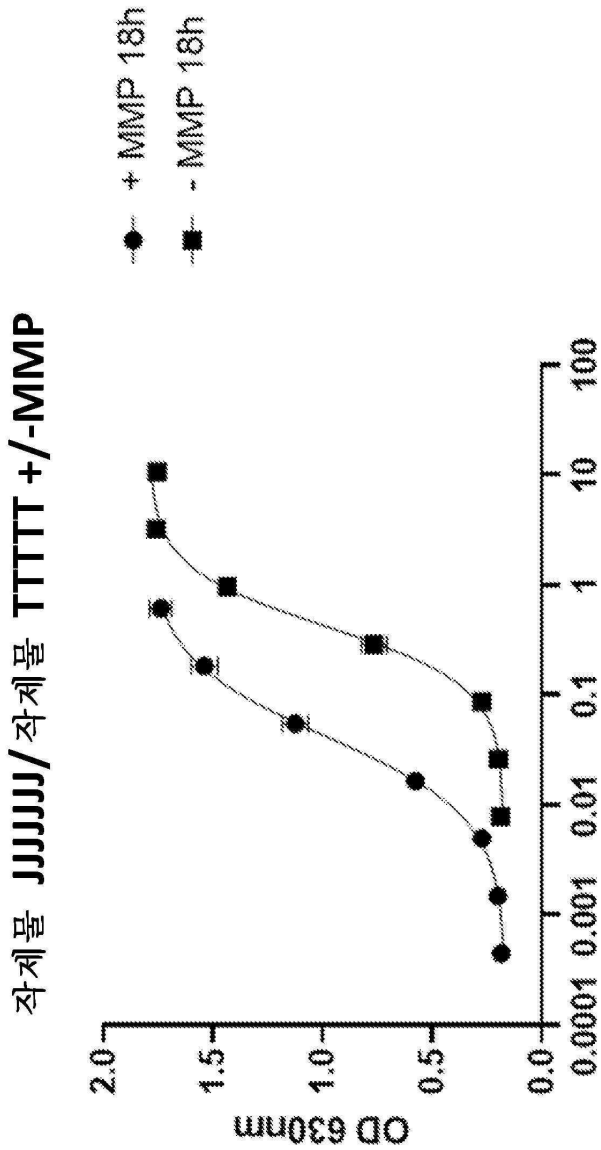
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.007173	0.5573

도면15d



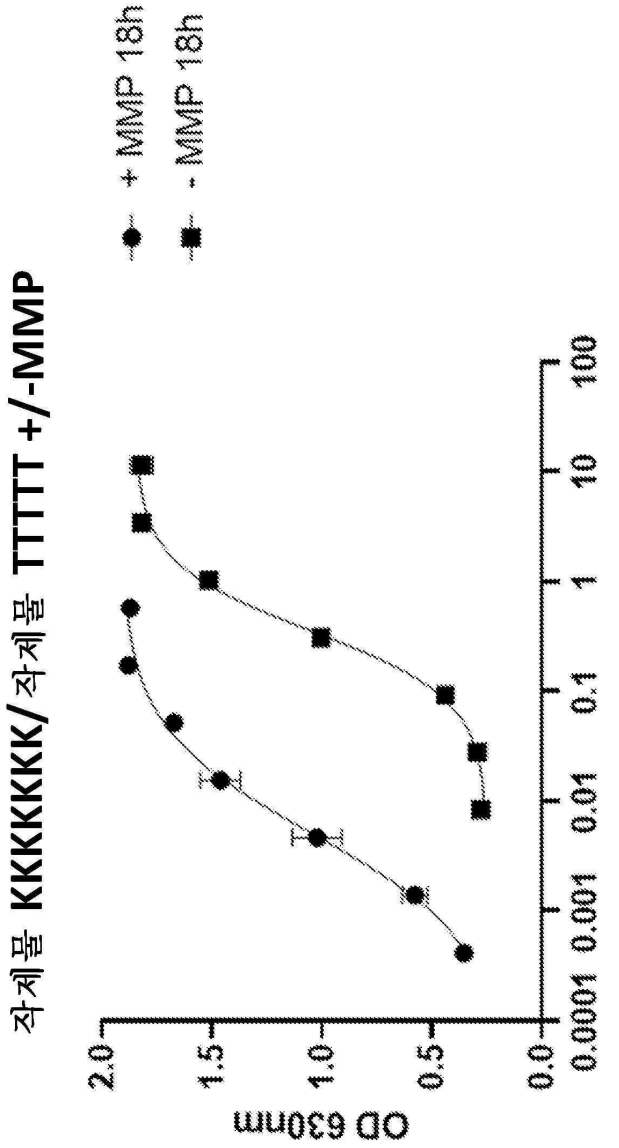
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.01658	0.6828

도면15e



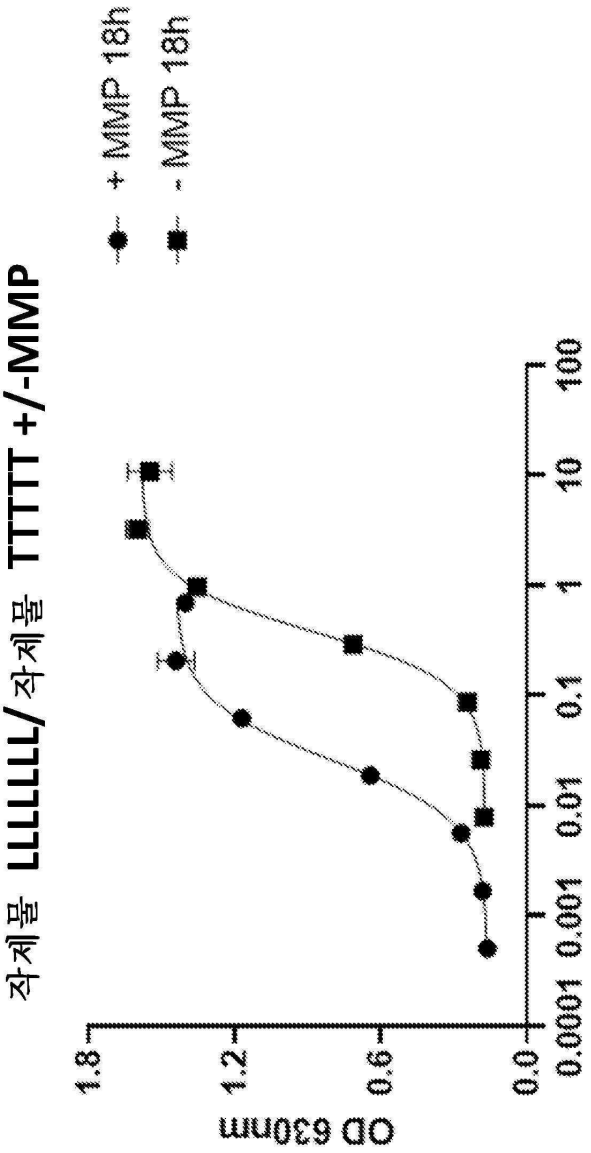
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.04129	0.4156

도면15f



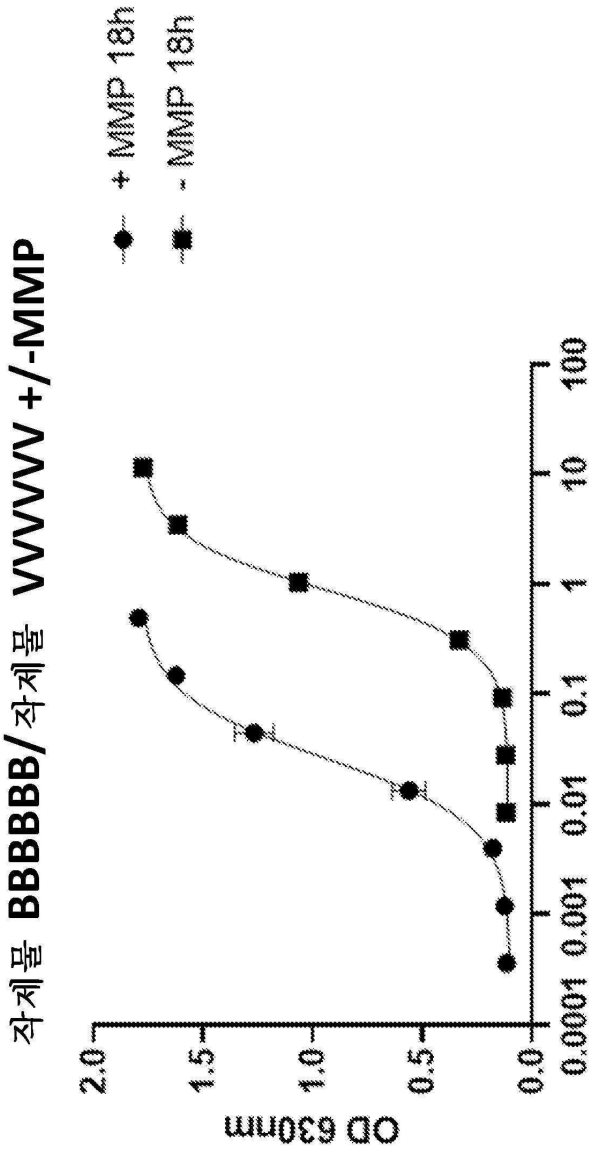
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.00499	0.3519

도면15g



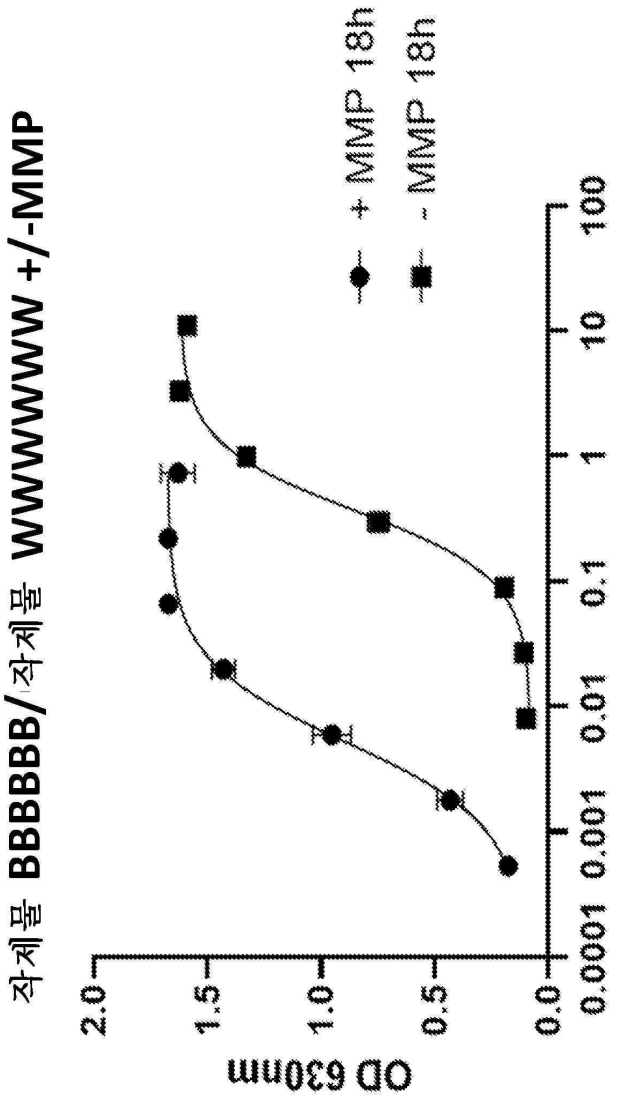
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.02572	0.3757

도면15h



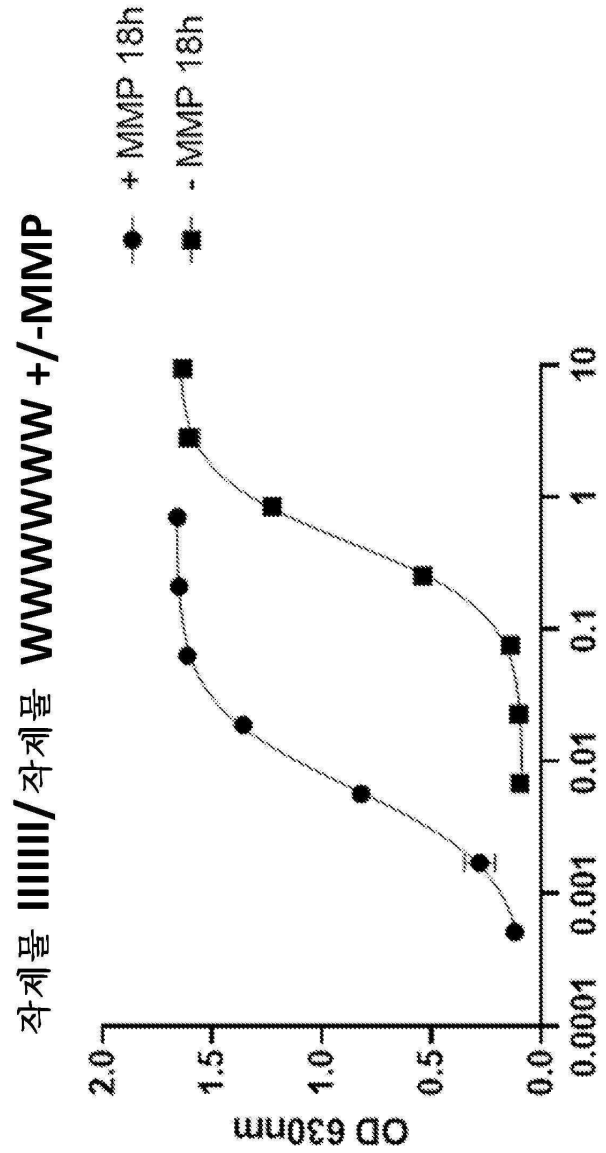
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.026	0.8825

도면15i



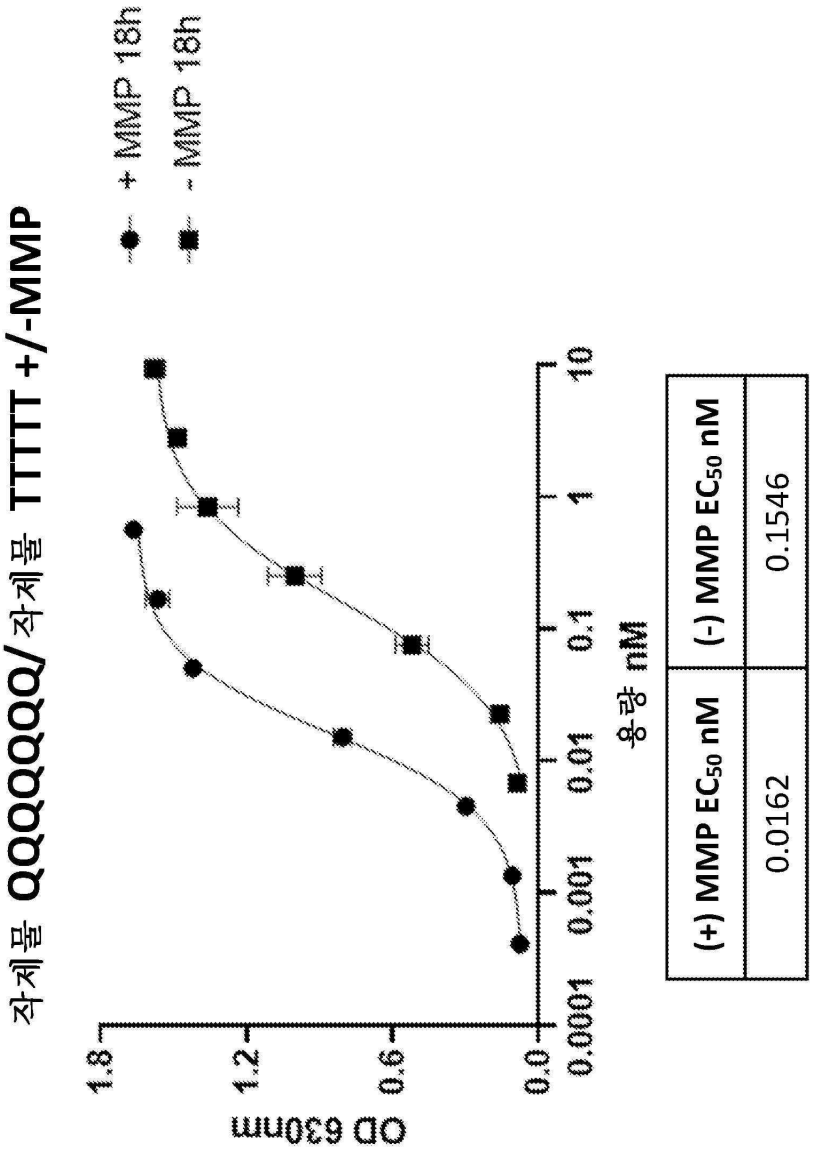
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.00518	0.3635

도면15j



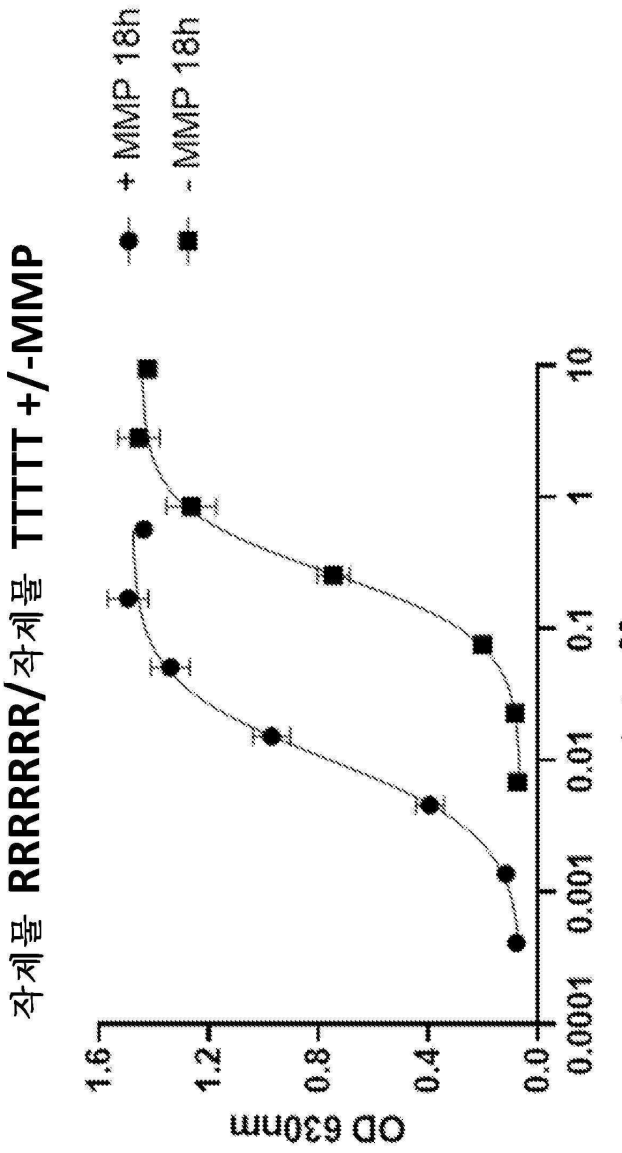
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.006262	0.4481

도면15k



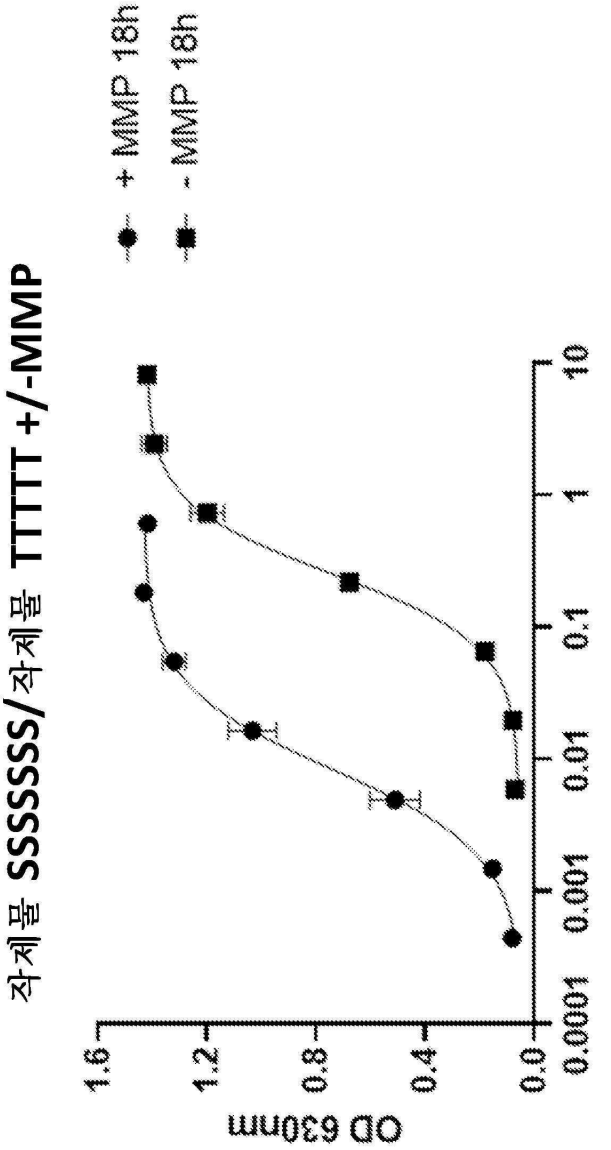
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.0162	0.1546

도면151



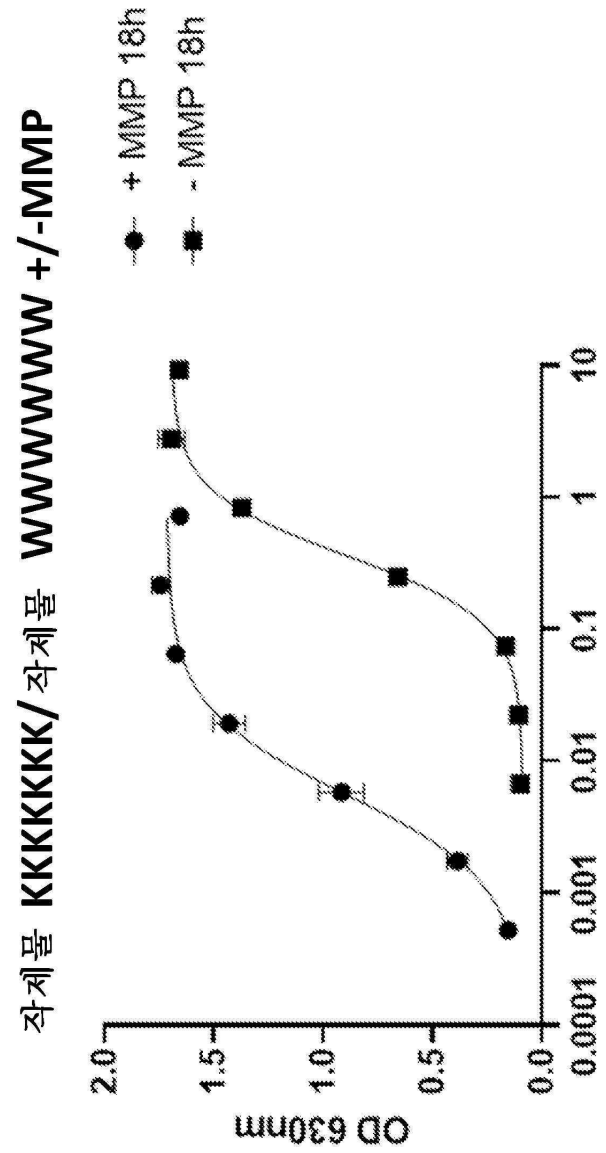
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.01017	0.2598

도면15m



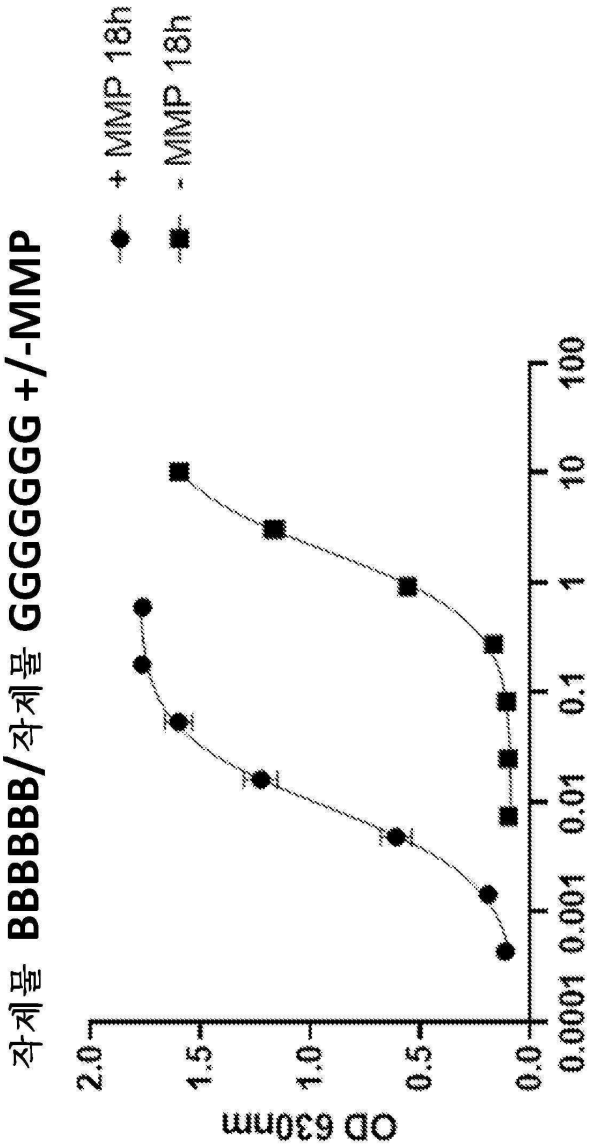
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.008295	0.25

도면15n



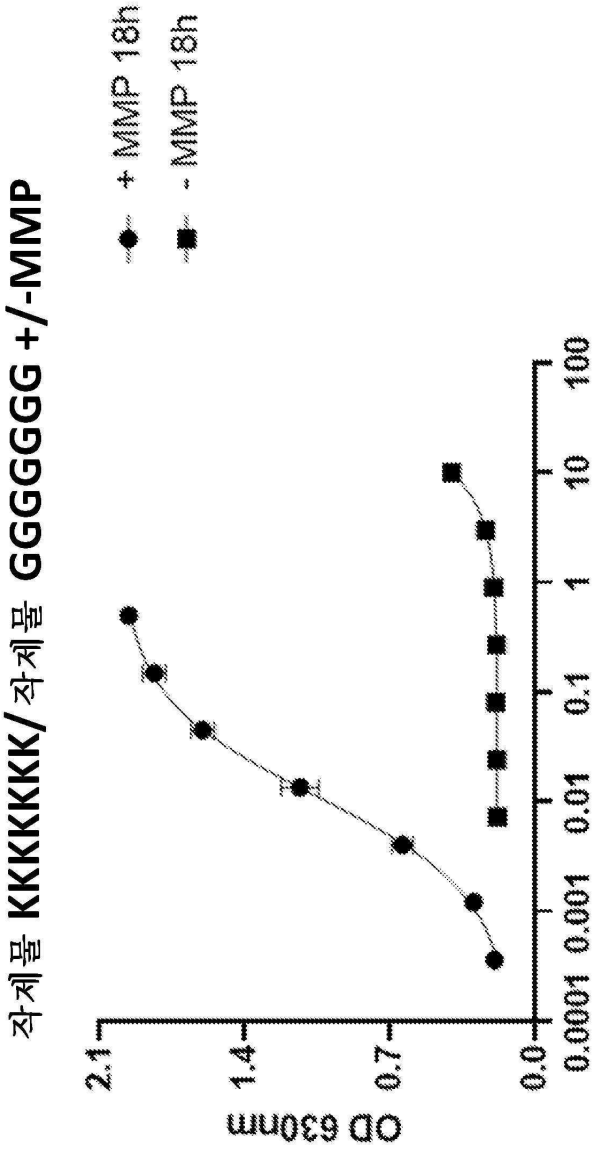
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.005597	0.3558

도면15o



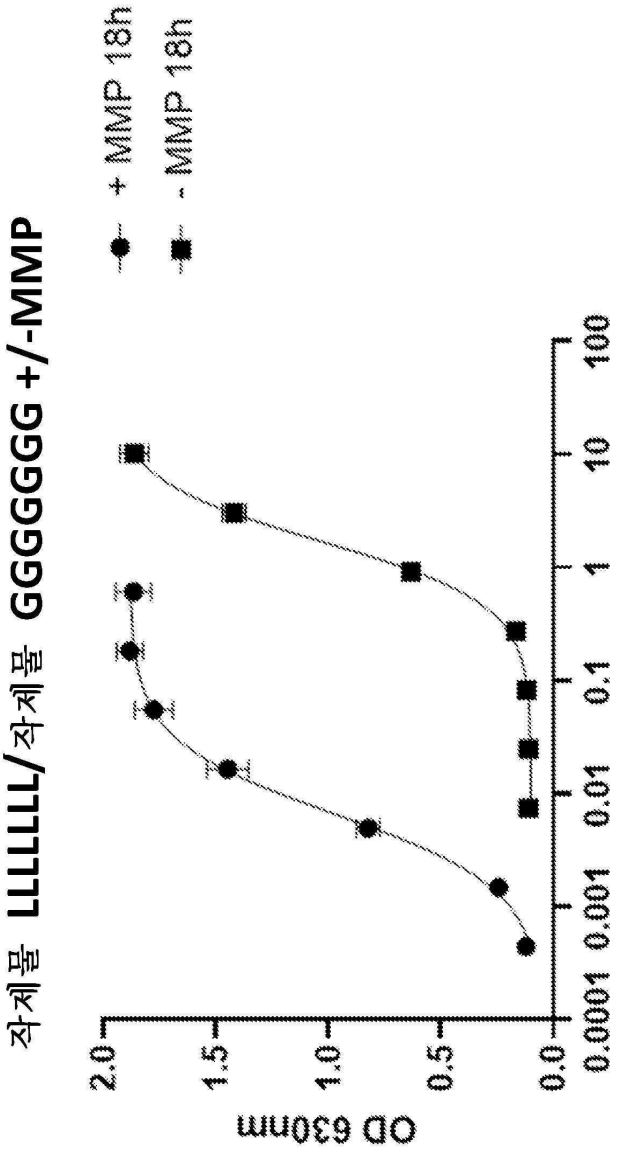
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.008886	1.88

도면15p



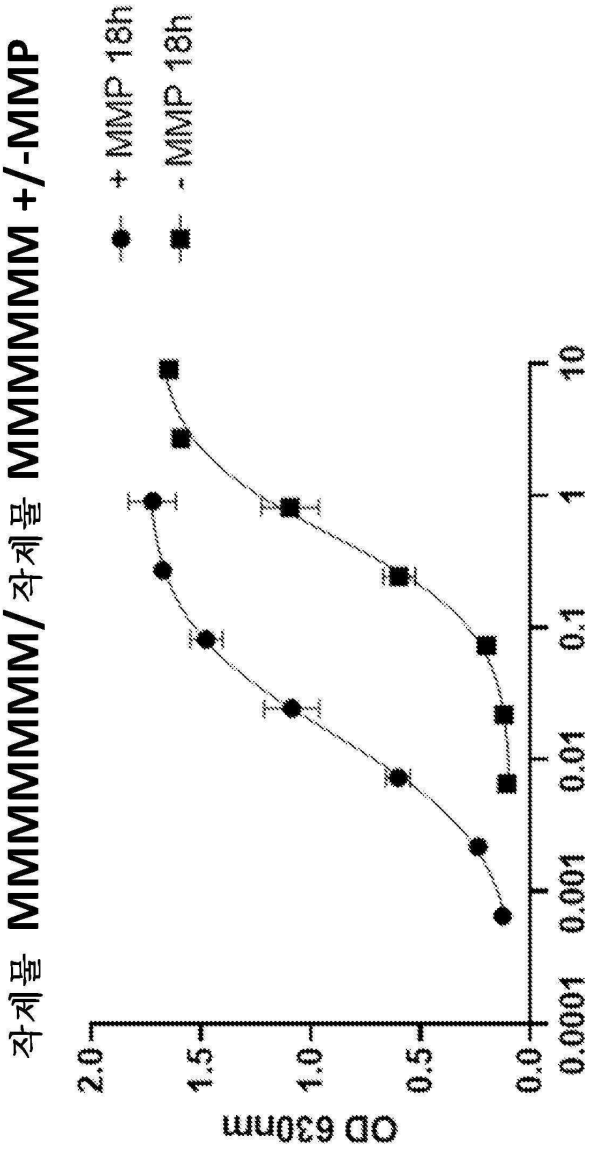
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.0113	N/A

도면15q



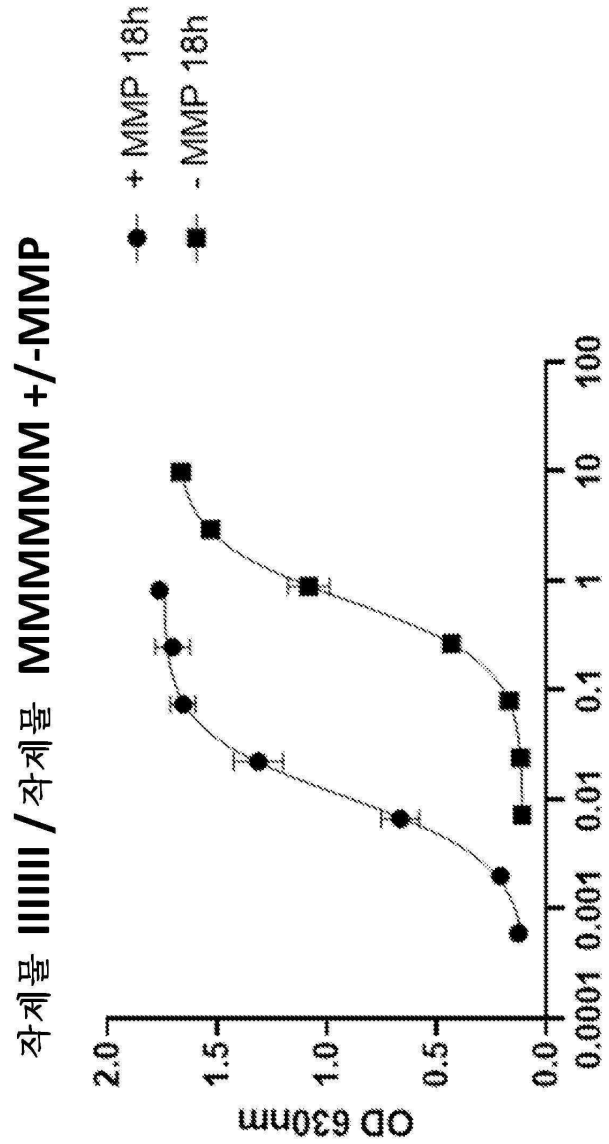
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.01285	1.549

도면15r



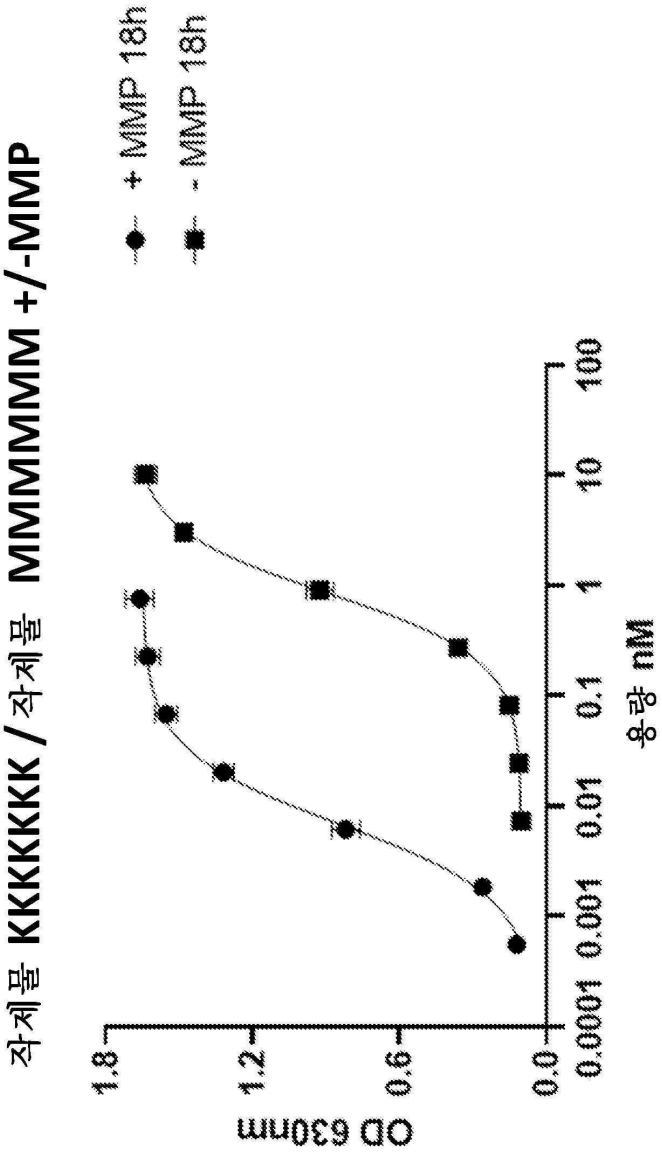
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.01567	0.4879

도면15s



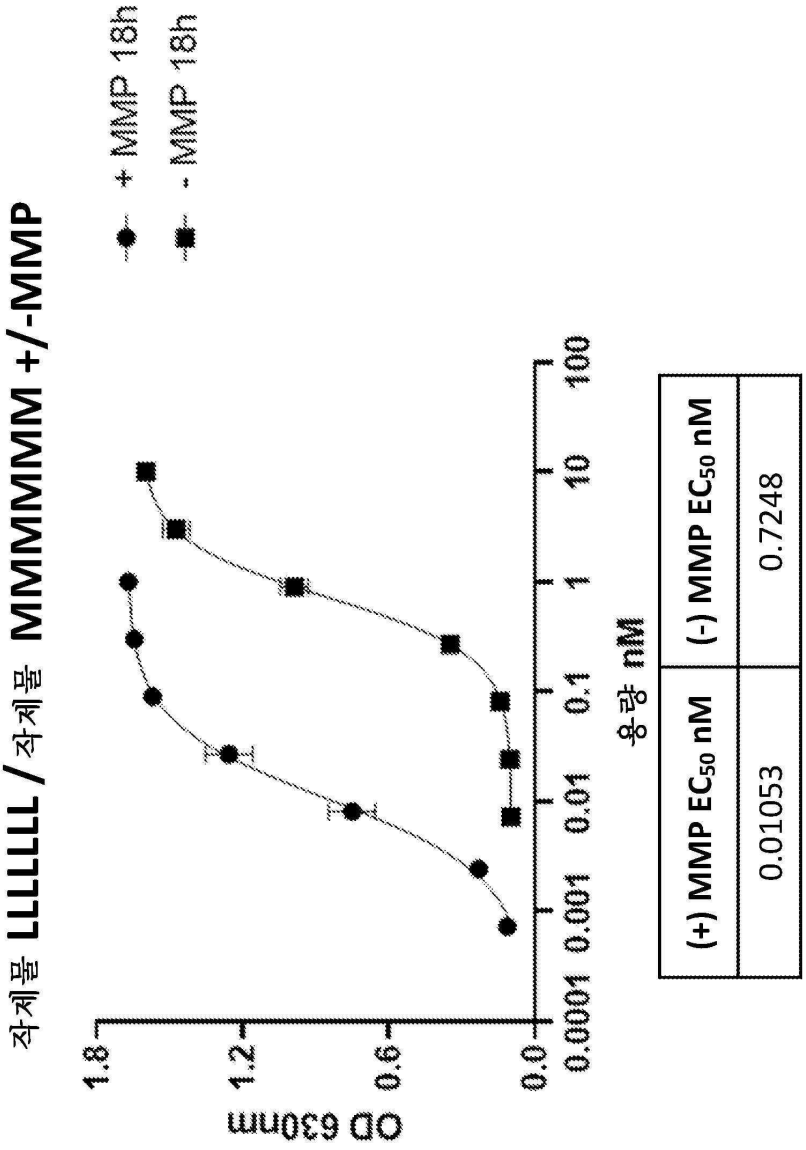
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.01046	0.6426

도면15t



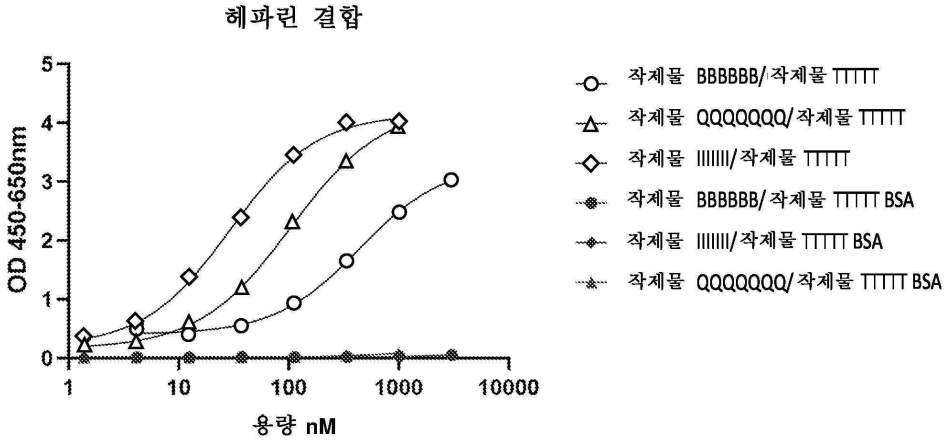
(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.006847	0.8019

도면15u

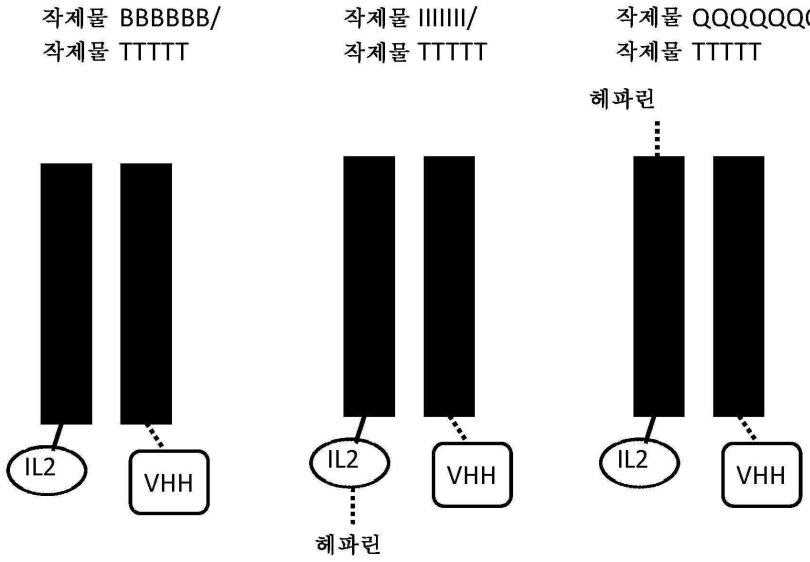


(+) MMP EC_{50} nM	(-) MMP EC_{50} nM
0.01053	0.7248

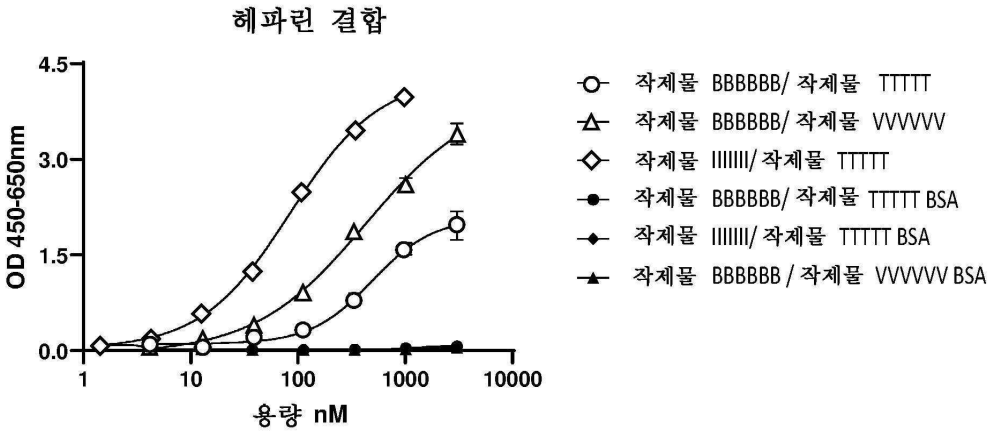
도면15v



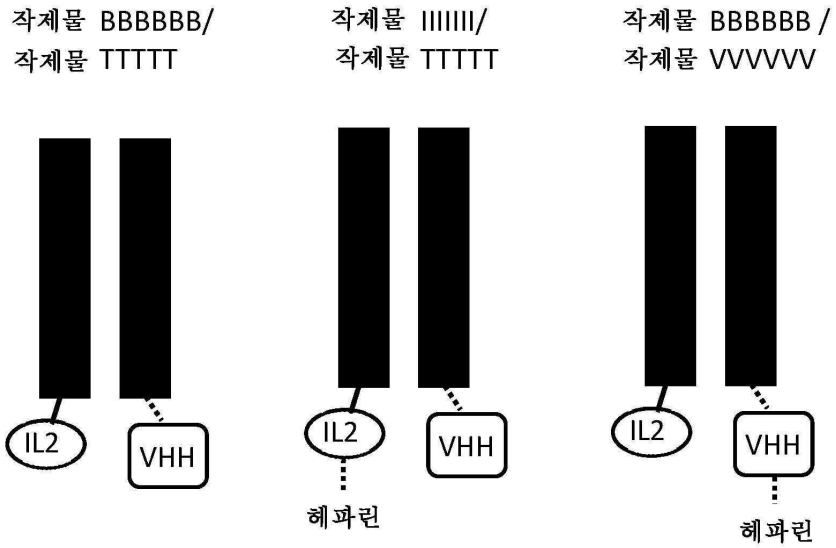
단백질	EC50 (nM)
작제물 **BBBBBB/** 작제물 **TTTTT**	**436.9**
작제물 **QQQQQQQ/** 작제물 **TTTTT**	**104.3**
작제물 **IIIIIII/** 작제물 **TTTTT**	**29.1**



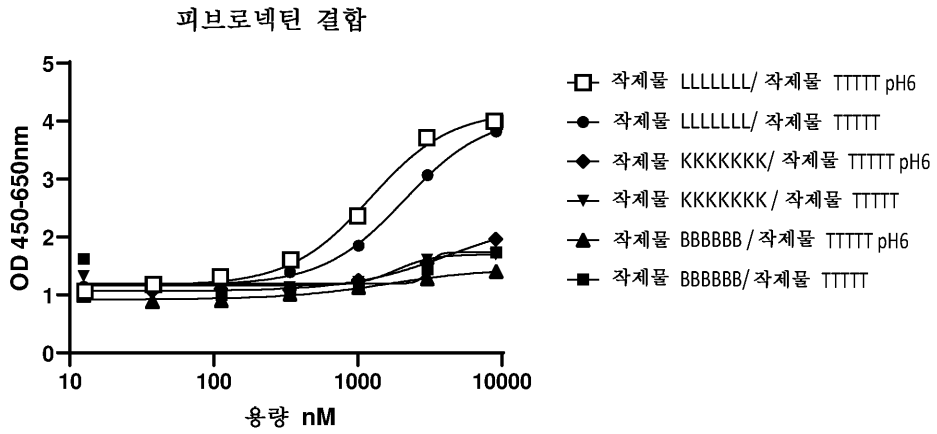
도면15w



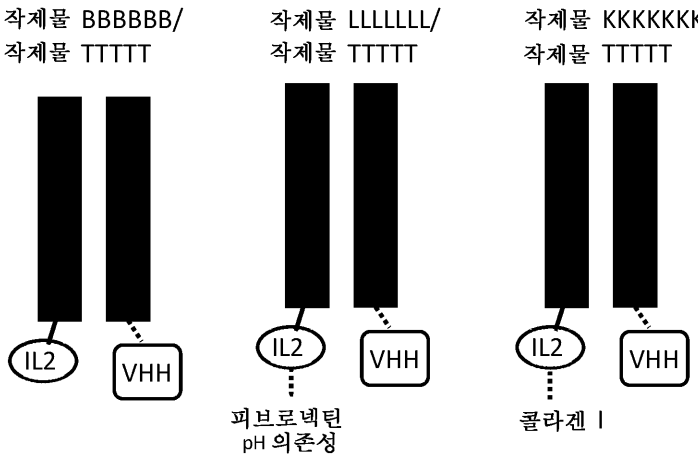
단백질	EC50 (nM)
작제물 **BBBBBB**/작제물 **TTTTT**	**491.8**
작제물 **IIIIIII**/작제물 **TTTTT**	**84.3**
작제물 **BBBBBB**/작제물 **VVVVVV**	**424.8**



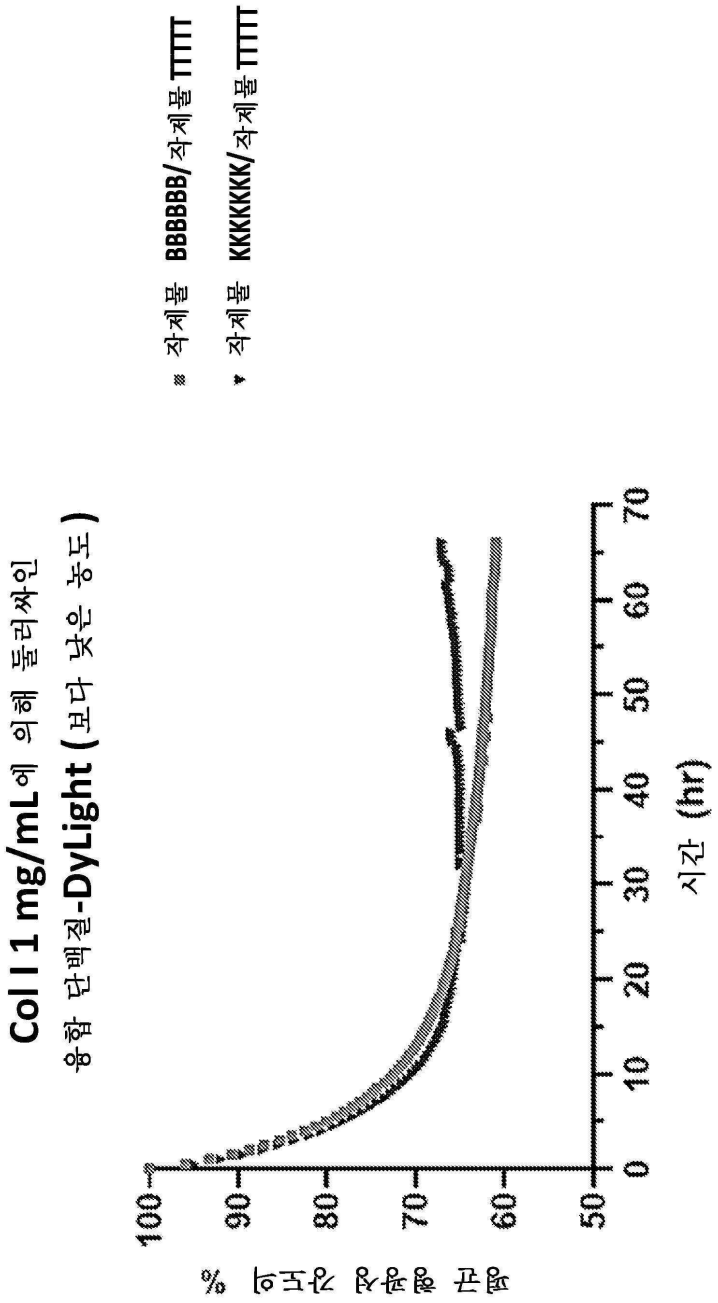
도면15x



단백질	EC50 (nM)	서열
작제물 BBBBBB/작제물 TTTTT	N/A	Fc 크놉 – MMP-huIL2 (C125S) / Fc 홀-B2G1
작제물 KKKKKKK/작제물 TTTTT	N/A	Fc 크놉 – MMP-huIL2 (C125S)- 콜라겐 I / Fc 홀- B2G1
작제물 LLLLLLL/작제물 TTTTT	pH 7.4 2102 pH 6 1219	Fc 크놉 – MMP-huIL2 (C125S)- 피브로넥틴 /Fc 홀 - B2G1



도면15y


Col I 1 mg/mL에 의해 둘러싸인
융합 단백질-DyLight (보다 낮은 농도)
작제물 BBBBBB/작제물 TTTTT
작제물 KKKKKKK/작제물 TTTTT
평균 형광성 강도의 %
100
90
80
70
60
50
0
10
20
30
40
50
60
70
시간 (hr)

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.