(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월03일
(11) 등록번호 10-2760578
(24) 등록일자 2025년01월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/55 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61P 31/20* (2006.01)
C07K 14/74 (2024.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/55 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7020836
(22) 출원일자(국제) 2017년12월20일
심사청구일자 2020년12월10일
(85) 번역문제출일자 2019년07월17일
(65) 공개번호 10-2019-0111022
(43) 공개일자 2019년10월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/067663
(87) 국제공개번호 WO 2018/119114
국제공개일자 2018년06월28일
(30) 우선권주장
62/438,272 2016년12월22일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020050044862 A
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 23 항

(73) 특허권자
큐 바이오파마, 인크.
미국 매사추세츠 02135 보스턴 게스트 스트리트 40
(72) 발명자
사이델 로날드 디. 3세
미국 매사추세츠 02139 캠브리지 이리 스트리트 21
차파로 로돌포
미국 매사추세츠 02139 캠브리지 이리 스트리트 21
(74) 대리인
특허법인와이에스장

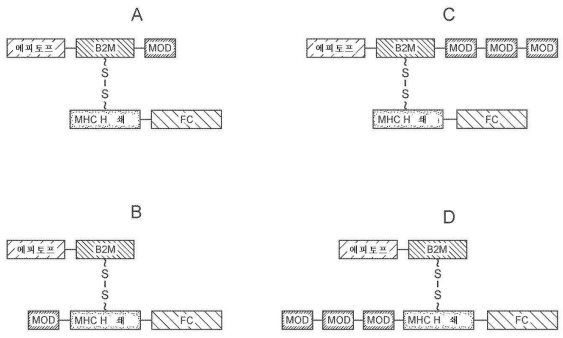
심사관 : 김수진

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

(57) 요 약

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

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 39/12 (2013.01)
A61P 31/20 (2018.01)
C07K 14/70539 (2013.01)
A61K 2039/55533 (2013.01)
C07K 2319/00 (2013.01)
C07K 2319/30 (2013.01)
C07K 2319/50 (2013.01)
C12N 2710/16134 (2013.01)
C12N 2710/20034 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌
WO2015195531 A2*
Cell Signal, 16(11), pp.1239-47(2004.11.16.) 1부.*
Plos One, "Design, Immune Responses and Anti-Tumor", 10(9), 2015.09.21. 1부.*
US20060269515 A1
KR1020180132070 A
KR1020200040860 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(30) 우선권주장
62/470,774 2017년03월13일 미국(US)
62/555,435 2017년09월07일 미국(US)
62/582,132 2017년11월06일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

다량체 폴리펩타이드로서,

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 아미노산 서열 YMLDLQPETT(서열번호 13)를 포함하고 10개의 아미노산의 길이를 갖는 펩타이드 에피토프; 및

ii) 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드인 제1 주조직 적합 복합체 (MHC) 폴리펩타이드;

를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및

b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드인 제1 면역조절 폴리펩타이드;

ii) 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드인 제2 면역조절 폴리펩타이드;

iii) 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

iv) 서열번호 81, 서열번호 82 및 서열번호 83으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 (Ig) Fc 폴리펩타이드;

를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하고;

제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 이황화 결합을 통해서 서로 공유적으로 결합되고, 이황화 결합은 β2M 폴리펩타이드의 아미노산 잔기 12에서의 Cys가 MHC 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 잔기 236에서의 Cys에 연결된, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 2

제1 항에 있어서,

제1 폴리펩타이드는 에피토프와 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드 사이에 링커를 포함하고,

제2 폴리펩타이드는

a) 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 제1 복제물과 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 제2 복제물 사이;

b) 변이체 IL-2 폴리펩타이드와 MHC 중쇄 폴리펩타이드 사이; 및

c) MHC 중쇄 폴리펩타이드와 IgG1 Fc 폴리펩타이드 사이

중 하나 이상에 펩타이드 링커를 포함하는 것을 특징으로 하는 다량체 폴리펩타이드.

청구항 3

제2 항에 있어서,

펩타이드 링커는 $(GGGGS)_3$, $(GGGGS)_4$, 및 AAAGG로부터 선택된 것을 특징으로 하는 다량체 폴리펩타이드.

청구항 4

제1 항에 있어서,

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 아미노산 서열 YMLDLQPETT(서열번호 13)를 포함하는 에피토프;

ii) 아미노산 서열 $(GGGGS)_n$을 포함하는 링커로서, n은 3(서열번호 89)인 링커; 및

iii) 서열번호 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드;

를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및

b) 서열번호 69에 제시된 아미노산 서열, 서열번호 72에 제시된 아미노산 서열, 및 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 다량체 폴리펩타이드.

청구항 5

제1 항 내지 제4 항 중 어느 한 항의 다량체 폴리펩타이드 중 2개를 포함하는 단백질로서, 2개의 다량체 폴리펩타이드는 각각 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 단백질.

청구항 6

제5 항에 있어서, 2개의 이형이량체는 이형이량체에 존재하는 Fc 폴리펩타이드를 통해 서로 이황화 결합된 것을 특징으로 하는 단백질.

청구항 7

제1 항 내지 제4 항 중 어느 한 항의 다량체 폴리펩타이드의 제1 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산.

청구항 8

제7 항의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 9

제8 항의 발현 벡터에 의해 유전적으로 변형된 숙주 세포.

청구항 10

단백질을 생산하는 방법으로서, 방법은 숙주 세포가 다량체 폴리펩타이드를 합성하는 조건 하에 배양 배지 내 시험관내에서(*in vitro*) 제9 항의 숙주 세포를 배양시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 11

에피토프-특이적 T 세포를 선택적으로 활성화시키는 방법으로서, 방법은 T 세포를 제5 항의 단백질과 시험관내에서(*in vitro*) 접촉시키는 단계를 포함하며, 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포를 선택적으로 활성화시키는, 방법.

청구항 12

a) 제1 항 내지 제4 항 중 어느 한 항의 다량체 폴리펩타이드; 및

b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제

를 포함하는, 개체에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 13

제5 항의 단백질을 포함하는, 개체에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 14

제13 항에 있어서, 의약은 피하로, 정맥내로, 또는 종양주변으로 투여되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 15

제13 항에 있어서, 의약은 전신으로, 치료 부위에 대해 원위로, 국소적으로, 또는 치료 부위 또는 그 근처로 투여되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 16

제14 항에 있어서, 의약은 정맥내로 투여되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 17

제1 핵산 및 제2 핵산으로서, 제1 및 제2 핵산은 제1 항 내지 제4 항 중 어느 한 항의 다량체 폴리펩타이드의 제1 및 제2 폴리펩타이드를 각각 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 것인, 제1 핵산 및 제2 핵산.

청구항 18

제17 항의 제1 및 제2 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 19

제1 발현 벡터 및 제2 발현 벡터로서, 제1 발현 벡터는 제17 항의 제1 핵산을 포함하고, 제2 발현 벡터는 제17 항의 제2 핵산을 포함하는 것인, 제1 발현 벡터 및 제2 발현 벡터.

청구항 20

제18 항의 발현 벡터에 의해 유전적으로 변형된 숙주 세포.

청구항 21

제19 항의 제1 및 제2 발현 벡터에 의해 유전적으로 변형된 숙주 세포.

청구항 22

단백질을 제조하는 방법으로서, 방법은 숙주 세포가 다량체 폴리펩타이드를 합성하는 조건 하에 배양 배지 내 시험관내에서(*in vitro*) 제20 항의 숙주 세포를 배양시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 23

단백질을 제조하는 방법으로서, 방법은 숙주 세포가 다량체 폴리펩타이드를 합성하는 조건 하에 배양 배지 내 시험관내에서(*in vitro*) 제21 항의 숙주 세포를 배양시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은 2016년 12월 22일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/438,272호, 2017년 3월 13일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/470,774호, 2017년 9월 7일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/555,435호 및 2017년 11월 6일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/582,132호의 유익을 주장하며, 이 기초출원은 그의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] **텍스트 파일로서 제공된 서열목록의 참고에 의한 편입**

[0004] 서열목록은 2017년 11월 14일자로 생성되었고, 용량이 153KB인 텍스트 파일, "CUEB-107WO_SEQ_LISTING_171133_ST25.txt"로서 본 명세서와 함께 제공된다. 텍스트 파일의 내용은 본 명세서에 전체가 참고로 편입된다.

배 경 기 술

[0005] 적응 면역 반응은 주조직 적합 복합체(major histocompatibility complex: MHC; 또한 인간에서 인간 백혈구 항원(human leukocyte antigen: HLA) 복합체로서 지칭됨)에 의해 항원 제시 세포(antigen presenting cell: APC) 표면 상에 비공유적으로 제시되는 작은 펩타이드 항원과, T 세포 표면 상에 존재하는 T 세포 수용체(TCR)의 맞물림을 수반한다. 이 맞물림은 면역계의 표적화 메커니즘을 나타내고, T 세포 조절(활성화 또는 저해)을 위한 필수 분자 상호작용 및 효과기 기능이다. 에피토프-특이적 세포 표적화 후에, 표적화된 T 세포는 APC 상에서 발견되는 공자극 단백질과 T 세포의 상대 공자극 단백질의 맞물림을 통해 활성화된다. 신호는 둘 다 - T 세포 공자극 단백질과 APC 공자극 단백질의 에피토프/TCR 결합 및 맞물림 - T 세포 특이성 및 활성화 또는 저해를 유도하는 데 필요하다. TCR은 주어진 에피토프에 대해 특이적이지만; 그러나, 공자극 단백질은 에피토프 특이적이지 않으며 대신에 모든 T 세포 상에서 또는 거대 T 세포 서브세트 상에서 일반적으로 발현된다.

선행기술문헌

특허문헌

(특허문헌 0001) 미국 공개특허: US 2006/0269515 A1 (2006.11.30)

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 변이체 면역조절 폴리펩타이드, 및 변이체 면역조절 펩타이드를 포함하는 융합 폴리펩타이드를 제공한다. 본 개시내용은 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드, 및 이를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산, 및 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 본 개시내용은 T 세포의 활성을 조절하는 방법을 제공하며; 상기 방법은 T 세포를 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0007] 도 1A 내지 도 1D는 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 다양한 실시형태를 개략적으로 도시하는 도면. 이들 실시형태에서, 이황화 결합은 별개의 폴리펩타이드에 존재하는 MHC(예를 들어, HLA) 폴리펩타이드 사이에 형성된다.

도 2A 내지 도 2Q는 야생형 인간 IL-2의 아미노산 서열(도 2A); 및 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 아미노산 서열(도 2B 내지 도 2q)을 제공하는 도면.

도 3A 내지 도 3C는 IL-2 수용체 알파쇄(도 3A), 베타쇄(도 3B) 및 감마쇄(도 3c)의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 4A 내지 도 4C는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

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

도 6은 호모 사피엔스(*Homo sapiens*)(NP_004039.1; 서열번호 95), 판 트로글로다이츠(*Pan troglodytes*)(NP_001009066.1; 서열번호 96), 마카카 물라타(*Macaca mulatta*)(NP_001040602.1; 서열번호 97), 보스 타우루스(Bos Taurus)(NP_776318.1; 서열번호 98) 및 무스 무수스쿨루스(Mus musculus)(NP_033865.2; 서열번호 99)로부터의 베타-2 마이크로글로불린(β2M) 전구체(즉, 리더 서열을 포함)의 다중 아미노산 서열 정렬을 제공하는 도면. 아미노산 1 내지 20은 신호 펩타이드이다.

도 7A 내지 도 7B는 일시적 형질감염 후 본 개시내용의 IL-2/synTac("Cue-IL-2-a" 및 Cue-IL-2-b")의 생산을 도시한 도면. 도 7A는 비정제 수율을 도시하고; 도 7B는 정제된 생성물을 도시한다.

도 8A 내지 도 8B는 본 개시내용의 IL-2/synTac의 생성을 도시한 도면, 여기서, IL-2 폴리펩타이드는 경쇄(MHC 클래스 I 분자의 경쇄(예를 들어, β2M)를 갖는 폴리펩타이드 쇄) 상에 또는 중쇄(MHC 클래스 I 분자의 중쇄를 갖는 폴리펩타이드) 상에 존재한다.

도 9는 IL-2/syn-Tac의 발현 수준을 도시한 도면, 여기서 IL-2는 야생형(wt)이거나, F42A, D20K, Q126A, E15A, Y45A 및 H16A의 다양한 조합을 포함한다.

도 10는 본 개시내용의 IL-2/synTac의 발현을 도시한 도면, 여기서 IL-2는 synTac에서 1개의 복제물(1X), 2개의 복제물(2X) 또는 3개의 복제물(3X)에 존재한다.

도 11은 본 개시내용의 IL-2/synTac에 의한 항원-특이적 $CD8^+$ T 세포 및 비-특이적 $CD8^+$ T 세포의 시험관내 자극을 도시한 도면, 여기서 F42A 및 H16A 치환을 포함하는 IL-2 변이체는 2개의 복제물로 synTac에 존재한다.

도 12는 특이적(림프구성 맥락수막염 바이러스(lymphocytic choriomeningitis virus); LCMV) 또는 비-특이적(OT1; 인식 오발부민) $CD8^+$ T 세포에 대한 IL-2/synTac 결합을 도시한 도면.

도 13은 항원-특이적(LCMV) 또는 비-특이적(BL6) $CD8^+$ T 세포에서 IL-2/synTac-매개 신호전달을 도시한 도면.

도 14A 내지 도 14F는 다양한 IL-2/synTac 농도에서 본 개시내용의 IL-2/synTac에 의한 $CD8^+$ 항원-특이적(LCMV) 또는 비-특이적(BL6) 세포의 자극 후 포스포-신호 변환기 및 전사5의 활성제(pSTAT5)-양성 세포의 퍼센트를 도

시한 도면.

도 15는 본 개시내용의 IL-2/synTac의 생체내 활성을 도시한 도면. 좌측 패널은 인산염 완충 식염수(PBS), 본 개시내용의 재조합 IL-2(rIL-2) 또는 IL-2/synTac의 투여 후 항원-특이적 $CD8^+$ T 세포 수의 변화 배수를 도시한다. 우측 패널은 본 개시내용의 PBS, rIL-2 또는 IL-2/synTac의 투여 후 항원-특이적 및 비-항원 특이적 반응을 도시한다.

도 16A 내지 도 16B는 용량 상승(도 16A) 및 투여 경로(도 16B) 효과를 도시한 도면.

도 17A 내지 도 17B는 종양에 대한 생체내 효능에 대한 IL-2 복제수의 효과를 도시한 도면.

도 18은 10mg/kg 양으로 IL-2/synTac의 복강내 투여 후 본 개시내용의 IL-2/synTac의 혈청 반감기를 도시한 도면.

도 19는 10mg/kg의 양으로 IL-2/synTac의 복강내 투여 2시간 후에 본 개시내용의 IL-2/synTac의 안정성을 도시한 도면.

도 20은 4℃ 또는 37℃에서 5일 동안 IL-2/synTac을 유지한 후에 본 개시내용의 IL-2/synTac에 대한 크기 배제 크로마토그래피 데이터를 도시한 도면.

도 21은 리더 펩타이드가 있는 본 개시내용의 IL-2/synTac 중쇄의 아미노산 서열을 제공하는 도면, 여기서 IL-2/synTac 중쇄는 N297A 치환을 갖는 IgG1 Fc를 포함한다.

도 22는 리더 펩타이드가 없는 본 개시내용의 IL-2/synTac의 아미노산 서열을 제공하는 도면, 여기서 IL-2/synTac 중쇄는 N297A 치환이 있는 IgG1 Fc를 포함한다.

도 23A 내지 도 23B는 도 21에 도시된 IL-2/synTac 중쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(도 23A); 및 서열에 대한 열쇠(도 23B)를 제공하는 도면.

도 24는 리더 펩타이드가 있는 본 개시내용의 IL-2/synTac 중쇄의 아미노산 서열을 제공한 도면, 여기서 IL-2/synTac 중쇄는 L234A 및 L235A 치환이 있는 IgG1 Fc를 포함한다.

도 25는 리더 펩타이드가 없는 본 개시내용의 IL-2/synTac 중쇄의 아미노산 서열을 제공한 도면, IL-2/synTac 중쇄는 L234A 및 L235A 치환이 있는 IgG1 Fc를 포함한다.

도 26A 내지 도 26B는 도 24에 도시된 IL-2/synTac 중쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(도 26A); 및 서열에 대한 열쇠(도 26B)를 제공한 도면.

도 27은 리더 펩타이드가 있는 본 개시내용의 IL-2/synTac 중쇄의 아미노산 서열을 제공한 도면, 여기서 IL-2/synTac 중쇄는 L234F, L235E 및 P331S 치환을 갖는 IgG1 Fc를 포함한다.

도 28은 리더 펩타이드가 없는 본 개시내용의 IL-2/synTac 중쇄의 아미노산 서열을 제공한 도면, 여기서 IL-2/synTac 중쇄는 L234F, L235E 및 P331S 치환이 있는 IgG1 Fc를 포함한다.

도 29A 내지 도 29B는 도 27에 도시된 IL-2/synTac 중쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(도 29A); 및 서열에 대한 열쇠(도 29B)를 제공한 도면.

도 30은 리더 펩타이드가 있는 본 개시내용의 IL-2/synTac 경쇄의 아미노산 서열을 제공한 도면, 여기서 IL-2/synTac 경쇄는 인유두종 바이러스(HPV) E7 에피토프를 포함한다.

도 31은 리더 펩타이드가 없는 본 개시내용의 IL-2/synTac 경쇄의 아미노산 서열을 제공한 도면, 여기서 IL-2/synTac 경쇄는 HPV E7 에피토프를 포함한다.

도 32는 도 30에 도시된 IL-2/synTac 경쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 제공한 도면.

도 33A 내지 도 33D는 야생형 인간 IgG1 Fc(도 33A), L234F, L235E 및 P331S 치환이 있는 IgG1 Fc(도 33B), N297A 치환이 있는 IgG1 Fc(도 33C) 및 L234A 및 L235A 치환이 있는 IgG1 Fc(도 33D)의 아미노산 서열을 제공한 도면.

도 34A 내지 도 34C는 β2-마이크로글로불린(R12C) 폴리펩타이드(도 34A), 변이체 IL-2(H16A; F42A) 폴리펩타이드(도 34B) 및 클래스 I MHC-H 쇄 A0201(Y84A; A236C)(도 34C)의 아미노산 서열을 제공한 도면.

도 35는 인간 CMV-특이적 $CD8^+$ T 세포의 IL-2/synTac-매개 확장을 도시한 도면.

도 36은 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 갖는 synTac에 대한 발현 데이터 및 수용체 결합 데이터를 제공한 도면.

도 37은 유세포분석에 의해 검출한 바와 같은 1차 인간 HPV16 E7(11-20)-특이적 $CD8^+$ T 세포에 대한 IL-2/synTac의 결합을 도시한 도면.

도 38은 SLP76의 인산화에 대한 1차 인간 HPV16 E7(11-20)-특이적 $CD8^+$ T 세포에 대한 변이체 IL-2/synTac의 결합 효과를 도시한 도면.

도 39는 CD25, 그랜자임 B 및 CD107α의 생산에 대해 1차 인간 HPV16 E7(11-20)-특이적 T 세포에 대한 변이체 IL-2/synTac의 결합 효과를 도시한 도면.

도 40은 IFN-γ의 생산에 대해 1차 인간 HPV16 E7(11-20)-특이적 $CD8^+$ T 세포에 대한 변이체 IL-2/synTac의 결합 효과를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] **정의**

[0009] 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용되는 용어 "폴리뉴클레오타이드" 및 "핵산"은 리보뉴클레오타이드 또는 데옥시리보뉴클레오타이드 중 하나인 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체 형태를 지칭한다. 따라서, 이 용어는 단일-, 이중-, 또는 다중-가닥 DNA 또는 RNA, 게놈 DNA, cDNA, DNA-RNA 혼성체, 또는 퓨린 및 피리미딘 염기 또는 다른 천연, 화학적 또는 생화학적으로 변형된, 비천연 또는 유도체화된 뉴클레오타이드 염기를 포함하는 중합체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0010] 용어 "펩타이드", "폴리펩타이드" 및 "단백질"은 본 명세서에서 상호호환적으로 사용되며, 암호 및 비암호 아미노산, 화학적으로 또는 생화학적으로 변형된 또는 유도체화된 아미노산, 및 변형된 펩타이드 골격을 갖는 폴리펩타이드를 포함할 수 있는 임의의 길이의 아미노산의 중합체 형태를 지칭한다.

[0011] 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드는 다른 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드에 대해 "서열 동일성"의 특정 백분율을 갖는데, 이는 정렬될 때, 염기 또는 아미노산의 백분율이 동일하고, 두 서열을 비교할 때 동일한 상대적 위치에 있다는 것을 의미한다. 서열 동일성은 다수의 상이한 방법으로 결정될 수 있다. 서열 동일성을 결정하기 위해, 서열은 월드 와이드 웹 상에서 ncbi.nlm.nili.gov/BLAST, ebi.ac.uk/Tools/msa/tcoffee/, ebi.ac.uk/Tools/msa/muscle/, mafft.cbrc.jp/alignment/software/를 포함하는 사이트에서 이용 가능한 다양한 편리한 방법 및 컴퓨터 프로그램(예를 들어, BLAST, T-COFFEE, MUSCLE, MAFFT 등)을 이용하여 정렬할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Altschul et al. (1990), J. Mol. Bioi. 215:403-10] 참조.

[0012] 용어 "보존적 아미노산 치환"은 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 단백질에서의 상호 호환성을 지칭한다. 예를 들어, 지방족 측쇄를 갖는 아미노산 그룹은 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 아이소류신으로 이루어지고; 지방족-하이드록실 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 세린 및 트레오닌으로 이루어지며; 아마이드 함유 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 아스파라긴 및 글루타민으로 이루어지고; 방향족 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 페닐알라닌, 타이로신 및 트립토판으로 이루어지며; 염기성 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 라이신, 알기닌 및 히스티딘으로 이루어지고; 산성 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 글루타메이트 및 아스파르테이트로 이루어지며; 그리고 황 함유 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 시스테인 및 메티오닌으로 이루어진다. 예시적인 보존적 아미노산 치환기는 발린-류신-아이소류신, 페닐알라닌-타이로신, 라이신-알기닌, 알라닌-발린-글리신 및 아스파라긴-글루타민이다.

[0013] 본 명세서에서 사용되는 "결합"은 (예를 들어, T 세포 상에서 폴리펩타이드(예를 들어, T-세포 수용체)에 대한 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 결합에 대해) 그 사이의 비공유적 상호작용을 지칭한다. 결합 상호작용은 일반적으로 10^{-6} M 미만, 10^{-7} M 미만, 10^{-8} M 미만, 10^{-9} M 미만, 10^{-10} M 미만, 10^{-11} M 미만, 10^{-12} M 미만, 10^{-13} M 미만, 10^{-14} M 미만 또는 10^{-15} M 미만의 해리 상수(K_D)를 특징으로 한다. "친화도"는 결합 강도를 지칭하며, 증가된 결합 친화도는 더 낮은 K_D와 상호 관련된다.

[0014] 본 명세서에서 사용되는 용어 "면역학적 시냅스" 또는 "면역 시냅스"는 일반적으로 적응 면역 반응의 두 상호작

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

[0015] "T 세포"는 T-헬퍼 세포($CD4^+$ 세포), 세포독성 T-세포($CD8^+$ 세포), T-조절 세포(Treg) 및 NK-T 세포를 포함하는 CD3을 발현시키는 모든 유형의 면역 세포를 포함한다.

[0016] 본 명세서에서 사용되는 용어 "공자극 폴리펩타이드"는 T 세포 상에서 동족 공자극 폴리펩타이드에 특이적으로 결합함으로써, 예를 들어, 펩타이드가 부하된 주조직 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드와의 TCR/CD3 복합체의 결합에 의해 제공되는 1차 신호에 추가로, 증식, 활성화, 분화 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 T 세포 반응을 매개하는 신호를 제공하는 항원 제시 세포(APC)(예를 들어, 수지상 세포, B 세포 등) 상의 폴리펩타이드를 포함한다. 공자극 리간드는 CD7, B7-1(CD80), B7-2(CD86), PD-L1, PD-L2, 4-1BBL, OX40L, Fas 리간드(FasL), 유도성 공자극 리간드(ICOS-L), 세포내 부착 분자(ICAM), CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, MICB, HVEM, 림포톡신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4, HVEM, Toll 리간드 수용체에 결합하는 작용제 또는 항체 및 B7-H3에 특이적으로 결합하는 리간드를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 공자극 리간드는 또한, 특히, T 세포 상에 존재하는 공자극 분자(예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능-관련 항원-1(LFA-1), CD2, LIGHT, NKG2C, B7-H3, 및 CD83에 특이적으로 결합하는 리간드)에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다.

[0017] 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 "조절 도메인"(modulatory domain: "MOD")은 공자극 폴리펩타이드, 예를 들어, IL-2 폴리펩타이드, 예컨대 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0018] 본 명세서에서 사용되는 "이종성"은 각각 천연 핵산 또는 단백질에서 발견되지 않는 뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드를 의미한다.

[0019] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "재조합체"는 특정 핵산(DNA 또는 RNA)이 천연 시스템에서 발견되는 내인성 핵산과 구별되는 구조적 암호 또는 비암호 서열을 갖는 작제물을 야기하는 클로닝, 제한, 중합효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction: PCR) 및/또는 결찰 단계의 다양한 조합물의 산물이라는 것을 의미한다. 폴리펩타이드를 암호화하는 DNA 서열은 cDNA 단편으로부터 또는 일련의 합성 올리고뉴클레오타이드로부터 조립되어, 세포에서 또는 무 세포 전사 및 번역 시스템에서 함유된 재조합 전사 단위로부터 발현될 수 있는 합성 핵산을 제공할 수 있다.

[0020] 용어 "재조합 발현 벡터" 또는 "DNA 작제물"은 벡터 및 하나의 삽입물을 포함하는 DNA 분자를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용된다. 재조합 발현 벡터는 보통 삽입물(들)을 발현 및/또는 증식시킬 목적을 위해, 또는 다른 재조합 뉴클레오타이드 서열의 구성을 위해 생성된다. 삽입물(들)은 프로모터 서열에 작동 가능하게 연결될 수도 있거나 연결되지 않을 수도 있고, DNA 조절 서열에 작동 가능하게 연결될 수도 있고 연결되지 않을 수도 있다.

[0021] 외인성 DNA가 세포 내부에 도입되었을 때, 세포는 외인성 DNA, 예를 들어, 재조합 발현 벡터에 의해 "유전자 변형"되거나 또는 "형질전환"되거나 또는 "형질감염"되었다. 외인성 DNA의 존재는 영구적 또는 일시적 유전자 변화를 초래한다. 형질전환 DNA는 세포 게놈 내로 통합(공유 결합)될 수도 있거나 또는 되지 않을 수도 있다. 원핵생물, 효모 및 포유류 세포에서, 예를 들어, 형질전환 DNA는 에피솜 요소, 예컨대 플라스미드 상에서 유지될 수 있다. 진핵 세포에 대해, 안정하게 형질전환된 세포는 염색체 복제를 통해 딸세포에 의해 유전되도록 형질전환 DNA가 염색체 내로 통합된 것이다.

[0022] 본 명세서에서 사용되는 "숙주 세포"는 생체내 또는 시험관내 진핵 세포 또는 단세포 독립체로서 배양된 다세포 유기체로부터의 세포(예를 들어, 세포주)를 의미하는데, 이 진핵 세포는 핵산에 대한 수용자(예를 들어, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터)로서 사용될 수 있거나 또는 사용되었고, 핵산에 의해 유전자 변형된 본래 세포의 자손을 포함한다. 단일 세포의 자손은 천연, 우연적 또는 의도적 돌연변이에 기인하여 형태가 또는 본래의 모체로서 게놈 또는 총 DNA 상보체가 반드시 완전히 동일하지 않을 수도 있다는 것이 이해된다. "재조합 숙주 세포"(또한 "유전자 변형된다 숙주 세포"로서 지칭됨)는 이종성 핵산, 예를 들어, 발현 벡터가 도입된 숙주 세포이다. 예를 들어, 유전자 변형된 진핵 숙주 세포는 적합한 진핵 숙주 세포 내로 이종성 핵산, 예를 들어, 진핵 숙주 세포에 대해 외래인 외인성 핵산, 또는 진핵 숙주

세포에서 정상적으로 발견되지 않은 재조합 핵산의 도입에 의해 유전자 변형된다.

[0023] 용어 "치료", 치료하는" 등은 본 명세서에서 요망되는 약학적 및/또는 생리적 효과를 얻는 것을 의미하기 위해 사용된다. 상기 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 방지하는 데 예방적일 수 있고/있거나 질환 및/또는 질환에 기인하는 유해 효과에 대한 부분적 또는 완전한 치유에 관해 치료적일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "치료"는 포유류에서 질환 또는 증상의 임의의 치료를 아우르며, (a) 질환 또는 증상을 획득하는 성향이 있을 수 있지만 그것을 갖는 것으로 아직 진단되지 않은 대상체에서 질환 또는 증상이 생기는 것을 방지하는 것; (b) 질환 또는 증상을 저해하는 것, 즉, 그의 발생을 저지하는 것; 또는 (c) 질환을 완화시키는 것, 즉, 질환의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다. 치료제는 질환 또는 손상의 개시 전에, 개시 동안에 또는 개시 후에 투여될 수 있다. 진행 중인 질환의 치료에 특히 관심이 있으며, 치료는 환자의 원치 않는 임상 증상을 안정화시키거나 또는 감소시킨다. 이러한 치료는 영향 받은 조직에서 기능의 완전한 상실 전에 바람직하게 수행된다. 대상 요법은 질환의 증상 단계 동안, 일부 경우에 질환의 증상 단계 후에 바람직하게 투여될 것이다.

[0024] 용어 "개체", "대상체", "숙주" 및 "환자"는 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용되고, 진단, 치료 또는 요법이 요망되는 임의의 포유류 대상체를 지칭한다. 포유류는, 예를 들어, 인간, 비인간 영장류, 설치류(예를 들어, 래트, 마우스), 토끼목(예를 들어, 토끼), 유제류(예를 들어, 소, 양, 돼지, 말, 염소 등) 등을 포함한다.

[0025] 본 발명을 추가로 설명하기 전에, 본 발명은 물론 변할 수 있는 기재된 특정 실시형태로 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 또한 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 기재하는 목적을 위한 것이며, 제한되는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 하는데, 본 발명의 범주는 첨부하는 청구범위에 의해서만 제한될 것이기 때문이다.

[0026] 수치 범위가 제공되는 경우, 문맥에서 달리 명확하게 표시되지 않는 한, 하한 단위의 1/10까지 각각의 개재 값, 해당 범위의 상한과 하한 사이 및 언급된 범위 내 임의의 다른 언급된 또는 개재된 값은 본 발명 내에 포함된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 제외된 한계까지 대상으로 본 발명 내에 포함된다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 한계를 포함하는 것 중 하나 또는 둘 다를 제외하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.

[0027] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 기재된 것과 유사한 또는 동등한 임의의 방법 및 물질이 또한 본 발명의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이해 기재된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 간행물이 인용하는 것과 관련한 방법 및/또는 물질을 개시하고 기재하기 위해 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0028] 본 명세서에서 그리고 첨부하는 청구범위에서 사용되는 단수의 형태는 명확하게 달리 표시되지 않는 한 복수의 대상을 포함하는 것으로 언급되어야 한다. 따라서, 예를 들어, "변이체 IL-2 폴리펩타이드"에 대한 언급은 복수의 이러한 폴리펩타이드를 포함하고, "클래스 I HLA 중쇄 폴리펩타이드"에 대한 언급은 하나 이상의 클래스 I HLA 중쇄 폴리펩타이드 및 당업자에게 공지된 이의 동등물 등에 대한 언급을 포함한다. 청구범위는 임의의 선택적 요소를 제외하도록 초안이 작성될 수 있다는 것을 추가로 주목한다. 이렇게 해서, 이 언급은 청구범위 요소의 인용과 관련하여 "유일하게", "단지" 등으로서 이러한 제외하는 용어의 사용 또는 "부정적" 제한의 사용을 위한 선행 사건 기반으로서 작용하는 것으로 의도된다.

[0029] 명확함을 위해, 별개의 실시형태와 관련하여 기재된 본 발명의 특정 특징은 또한 단일 실시형태와 조합하여 제공될 수 있다는 것을 인식한다. 대조적으로, 간단함을 위해, 단일 실시형태와 관련하여 기재된 본 발명의 다양한 특징은 또한 별개로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다. 본 발명이 속하는 실시형태의 모든 조합은 본 발명에 의해 구체적으로 포괄되며, 각각의 그리고 모든 조합이 개별적으로 그리고 명확하게 개시되는 것과 같이 본 명세서에 개시된다. 추가로, 다양한 실시형태 및 이의 요소의 모든 하위 조합은 또한 본 발명에 의해 구체적으로 포함되며, 각각의 그리고 모든 이러한 하위 조합이 본 명세서에서 개별적으로 그리고 명확하게 개시되는 것과 같이 본 명세서에 개시된다.

[0030] 본 명세서에 논의되는 간행물은 본 출원의 출원일 전의 그들의 개시내용에 대해서만 제공된다. 본 명세서의 어떤 것도 본 발명이 선행 발명 때문에 이러한 간행물보다 선행한다는 자격이 부여되지 않는다는 용인으로서 해석되어서는 안 된다. 추가로, 제공되는 간행물의 날짜는 독립적으로 확인할 필요가 있을 수 있는 실제 공개일과 상이할 수 있다.

[0031] **발명의 상세한 설명**

[0032] 본 개시내용은 변이체 면역조절 폴리펩타이드, 및 변이체 면역조절 펩타이드를 포함하는 융합 폴리펩타이드를 제공한다. 본 개시내용은 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드, 및 이를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산, 및 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 본 개시내용은 T 세포의 활성을 조절하는 방법을 제공하며; 상기 방법은 T 세포를 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0033] 본 명세서에 기재된 실시형태에서, 다량체 폴리펩타이드는 대리 APC로서 작용하고, 적응 면역 반응을 모방한다. 다량체 폴리펩타이드는 다량체 폴리펩타이드에 제시된 MHC와 복합체화된 에피토프-제시 펩타이드와 T 세포 표면 상에 존재하는 TCR이 맞물림으로써 그렇게 된다. 이 맞물림은 에피토프-특이적 세포 표적화를 달성하는 능력을 갖는 다량체 폴리펩타이드를 제공한다. 본 명세서에 기재된 실시형태에서, 다량체 폴리펩타이드는 또한 T 세포 상에서 상대 공자극 단백질(또한 본 명세서에서 "면역조절 폴리펩타이드", "동족 면역조절 폴리펩타이드" 또는 "동족 공자극 단백질" 등으로서 지칭됨)과 맞물리는 적어도 하나의 면역조절 단백질(또한 본 명세서에서 "조절 도메인" 또는 "MOD"로서 지칭됨)을 가진다. 이어서, 신호 둘 다 - TCR에 대한 에피토프/MHC 결합과 동족 공자극 폴리펩타이드에 대한 면역조절 폴리펩타이드 결합 - 목적으로 하는 T 세포 특이성과 저해 또는 활성화/증식 중 하나를 둘 다 유도한다. 본 명세서에 추가로 기재하는 바와 같이, 적어도 하나의 면역조절 단백질은 천연 유래 면역조절 단백질의 변이체(예를 들어, 천연 유래 IL-2)일 수 있으며, 천연 유래 면역조절 단백질의 상대 공자극 단백질에 대한 친화도에 비해, 이 변이체는 T 세포(예를 들어, IL-2R) 상에서 그의 상대 공자극 단백질에 대해 감소된 친화도를 나타낸다.

[0034] 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 또한 "synTac 폴리펩타이드"로서 지칭된다. 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 변이체 조절 도메인이 면역조절 폴리펩타이드(동족 공자극 폴리펩타이드, 예를 들어, T 세포 표면 상의 동족 공자극 폴리펩타이드)에 대한 야생형 조절 도메인의 친화도에 비해 면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 결합 친화도를 나타내는 변이체 조절 도메인이다. 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 표적 T-세포의 활성을 조절할 수 있다. 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 향상된 표적 세포 특이성을 제공한다.

[0035] **변이체 면역조절 폴리펩타이드**

[0036] 본 개시내용은 변이체 IL-2 조절 폴리펩타이드를 제공한다. 인간 IL-2의 야생형 아미노산 서열은 도 2a에 제공된다. 인간 IL-2 폴리펩타이드의 야생형 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

[0037] APTSSSTKKT QLQL**EH**LLL**D** LQMILNGINN
YKNPKLTRML T**F**KF**Y**MPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN
VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNRWITFC**Q**SIIS TLT (서열번호 1) .

[0038] 야생형 IL-2는 세포 표면 상의 IL-2 수용체(IL-2R)에 결합한다. IL-2 수용체는 일부 경우에 알파쇄(IL-2Rα; 또한 CD25로서 지칭됨), 베타쇄(IL-2Rβ; 또한 CD122로서 지칭됨) 및 감마쇄(IL-2Rγ; 또한 CD132로서 지칭됨)를 포함하는 이형삼량체 폴리펩타이드이다. 인간 IL-2Rα, IL-2Rβ 및 IL-2Rγ의 아미노산 서열은 도 3A 내지 도 3c에서 제공된다.

[0039] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는, IL-2R에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해, IL-2R에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL-2R 폴리펩타이드에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 더 적은 결합 친화도로 IL-2R에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL-2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)를 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL-2R)에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL-2R에 결합한다. 이러한 경우에, 결합 친화도는 이하에 기재된 절차를 이용하여 결정된다.

[0040] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 100nM 내지 100μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 다른 예로서, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM

내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL-2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL-2R)에 대한 결합 친화도를 가진다. 이러한 경우에, 결합 친화도는 이하에 기재하는 절차를 이용하여 결정된다.

[0041] 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 단일 아미노산 치환을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0042] 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 길이가 120개의 아미노산 내지 140개의 아미노산, 예를 들어, 120개의 아미노산 내지 125개의 아미노산, 125개의 아미노산 내지 130개의 아미노산, 130개의 아미노산 내지 135개의 아미노산, 또는 135개의 아미노산 내지 140개의 아미노산일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 길이가 133개의 아미노산이다.

[0043] ***E15 치환***

[0044] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2D에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 15는 글루탐산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 15는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2D에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 15는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2D에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 15는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2D에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 15는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2D에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성

을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 15는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2D에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 15는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2D에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 15는 Ile이다. 일부 경우에, 상기 기재된 E15 치환 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL-2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL-2R)에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과 수 미만인 결합 친화도로 IL-2R에 결합한다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0045] ***H16 치환***

[0046] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 히스티딘 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 16은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 16은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고,

여기서 아미노산 16은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Tyr이다. 일부 경우에, 상기 기재한 H16 치환 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μM, 내지 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 5 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 15 μM, 약 15 μM 내지 약 20 μM, 약 20 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 또는 약 75 μM 내지 약 100 μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL-2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL-2R)에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL-2R에 결합한다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0047] ***D20 치환***

[0048] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2C에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2C에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 20은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2C에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 20은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2C에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 20은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2C에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 20은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2C에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 20은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2C에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 20은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2C에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2C에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 20은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2C에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 20은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2C에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 20은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2C에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어

도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 20은 His이다. 일부 경우에, 상기 기재된 D20 치환 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL-2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL-2R)에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL-2R에 결합한다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0049] ***F42 치환***

[0050] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2B에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 여기서 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2B에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2B에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2B에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2B에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2B에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2B에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이다. 일부 경우에, 상기 기재된 F42 치환 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL2R)에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL2R에 결합한다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0051] ***Y45 치환***

[0052] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2F에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 45는 타이로신 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 45는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변

이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2F에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2F에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 45는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2F에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 45는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2F에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 45는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2F에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 45는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2F에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 45는 Ile이다. 일부 경우에, 상기 기재한 Y45 치환 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μM, 내지 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 5 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 15 μM, 약 15 μM 내지 약 20 μM, 약 20 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 또는 약 75 μM 내지 약 100 μM인 IL2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL2R)에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL2R에 결합한다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0053] ***Q126 치환***

[0054] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2G에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 글루타민 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 126은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2G에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2G에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2G에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2G에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2G에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2G에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Ile이다. 일부 경우에, 상기 기재한 Q126 치환 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μM, 내지 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 5 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 15 μM, 약 15 μM 내지 약 20 μM, 약 20 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 또는 약 75 μM 내지 약 100 μM인 IL2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을

포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL2R)에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL2R에 결합한다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0055] ***F42 및 H16 치환***

[0056] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2H에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 여기서 아미노산 16은 히스티딘 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 16은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2H에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2H에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2H에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2H에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이고, 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2H에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2H에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 상기 기재한 F42/H16 치환 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μM, 내지 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 5 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 15 μM, 약 15 μM 내지 약 20 μM, 약 20 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 또는 약 75 μM 내지 약 100 μM인 IL2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL2R)에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL2R에 결합한다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0057] ***F42 및 D20 치환***

[0058] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산

20은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이고, 아미노산 20은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 20은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 20은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 His이다. 일부 경우에, 상기 기재한 F42/D20 치환 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL2R)에 대한 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL2R에 결합하다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0059] ***F42, D20 및 E15 치환***

[0060] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이고; 그리고 아미노산 15는 글루탐산 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 15는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열

을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이며; 그리고 아미노산 15는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이며; 그리고 아미노산 15는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Ala이며, 아미노산 15는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gly이며, 그리고 아미노산 15는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이고, 아미노산 20은 Ala이며, 아미노산 15는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 20은 Ala이며, 아미노산 15는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 20은 Ala이며, 아미노산 15는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Asn이며, 아미노산 15는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gln이고, 아미노산 15는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Lys이며, 아미노산 15는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Arg이고, 그리고 아미노산 15는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 His이며, 그리고 아미노산 15는 Ala이다. 일부 경우에, F42/D20/상기 기재된 E15 치환 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL2R)에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL2R에 결합한다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0061] ***F42, D20 및 H16 치환***

[0062] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met,

Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이며; 그리고 아미노산 16은 히스티딘 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 16은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이며; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이며; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gly이며, 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Asn이고, 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gln이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Lys이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Arg이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 His이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 상기 기재한 F42/D20/H16 치환 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL2R)에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL2R에 결합한다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0063] ***F42, D20 및 Q126 치환***

[0064] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적

어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이고; 그리고 아미노산 126은 글루타민 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 여기서 아미노산 126은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 126은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이며; 그리고 아미노산 126은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Ala이고, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gly이고, 그리고 아미노산 126은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Asn이고, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gln이고, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Lys이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Arg이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 His이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 상기 기재된 F42/D20/Q126 치환 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL2R)에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는

95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL2R에 결합한다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0065] ***F42, D20 및 Y45 치환***

[0066] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 여기서 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이며; 그리고 아미노산 45는 타이로신 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 45는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이며; 그리고 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이며; 그리고 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 45는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gly이며, 그리고 아미노산 45는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 45는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 45는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 45는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Asn이며, 그리고 아미노산 45는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gln이고, 그리고 아미노산 45는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Lys이며, 그리고 아미노산 45는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Arg이고, 그리고 아미노산 45는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 His이며, 그리고 아미노산 45는 Ala이다. 일부 경우에, 상기 기재한 F42/D20/Y45 치환 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 이러한 변

이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL2R)에 대한 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL2R에 결합한다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0067] ***F42, D20, Y45 및 H16 치환***

[0068] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이며; 아미노산 45는 타이로신 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 45는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 아미노산 16은 히스티딘 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 16은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이며; 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이며; 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gly이며, 아미노산 45는 Gly이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이며, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Gly이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이며, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Gly이며, 그리고 아미노산 16은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이며, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Asn이며, 아미노산 45는 Ala이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gln이며, 아미노산 45는 Ala이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Lys이며, 아미노산 45는 Ala이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산

42는 Ala이고, 아미노산 20은 Arg이며, 아미노산 45는 Ala이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 His이며, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 상기 기재한 F42/D20/Y45/H16 치환 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL2R)에 대한 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL2R에 결합한다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0069] ***F42, D20, Y45 및 Q126 치환***

[0070] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이며; 아미노산 45는 타이로신 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 45는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 아미노산 126는 글루타민 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 126은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이며; 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 126은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이며; 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 126은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gly이며, 아미노산 45는 Gly이고, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, 아미노산 42는 Val이며, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Gly이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이며, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Gly이고, 그리고 아미노산 126은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, 아미노산 42는 Ile이며, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열

을 포함하며, 여기서, 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Asn이며, 아미노산 45는 Ala이고, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gln이며, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Lys이며, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Arg이며, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 His이며, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 상기 기재한 F42/D20/Y45/Q126 치환 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL2R)에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL2R에 결합한다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0071] ***F42, D20, Y45, H16 및 Q126 치환***

[0072] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이며; 아미노산 45는 타이로신 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 45는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 아미노산 126은 글루타민 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 126은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 아미노산 16은 히스티딘 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 16은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이며; 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 126은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이며; 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 126은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이며; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Ala이며, 아미노산 45 Ala이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도

시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gly이며, 아미노산 45는 Gly이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이며, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Gly이며, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이며, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Gly이며, 아미노산 126은 Val이고, 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ile이며, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45 Ala이며, 아미노산 126은 Gly이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Asn이며, 아미노산 45 Ala이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gln이며, 아미노산 45 Ala이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Lys이며, 아미노산 45 Ala이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Arg이며, 아미노산 45 Ala이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 His이며, 아미노산 45 Ala이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 상기 기재한 F42/D20/Y45/H16/Q126 치환 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL2R)에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL2R에 결합한다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0073] ***F42, Q126 및 H16 치환***

[0074] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 아미노산 126은 글루타민 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 126은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 아미노산 16은 히스티딘 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 16은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포

함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 126은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이며; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 126은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이며; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 126은 Gly이고, 그리고 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Val이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 126은 Asn이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 126은 Lys이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 126은 Arg이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 126은 His이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, F42/Q126/H16 치환 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL2R에 대해 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마쇄를 포함하는 IL2R)에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL2R에 결합한다. 일부 경우에, 이러한 변이체 IL-2 폴리펩타이드 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0075] **융합 폴리펩타이드**

[0076] 본 개시내용은 IL-2 융합 폴리펩타이드를 제공한다. 본 개시내용의 융합 폴리펩타이드는 a) 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드; 및 b) 이종성 융합 상대를 포함한다. 일부 경우에, 이종성 융합 상대는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 N-말단에 융합된다. 일부 경우에, 이종성 융합 상대는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 C-말단에 융합된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2 융합 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 N-말단에 융합된 제1 이종성 융합 상대, 및 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 C-말단에 융합된 제2 이종성 융합 상대를 포함한다.

[0077] 본 개시내용의 IL-2 융합 폴리펩타이드의 총 길이는 135개의 아미노산 내지 2000개의 아미노산의 범위일 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 IL-2 융합 폴리펩타이드는 135는 개의 아미노산 내지 150개의 아미노산, 150개의 아미노산 내지 175개의 아미노산, 175개의 아미노산 내지 200개의 아미노산, 200개의 아미노산 내지 225개의 아미노산, 225개의 아미노산 내지 250개의 아미노산, 250개의 아미노산 내지 275개의 아미노산, 275개의 아미노산 내지 300개의 아미노산, 300개의 아미노산 내지 350개의 아미노산, 350개의 아미노산, 350개의 아미노산 내지 400개의 아미노산, 400개의 아미노산, 400개의 아미노산 내지 450개의 아미노산, 450개의 아미노산 내지 500개의 아미노산, 500개의 아미노산 내지 600개의 아미노산, 600개의 아미노산 내지 700개의 아미노산, 700개의 아미노산 내지 800개의 아미노산, 800개의 아미노산 내지 900개의 아미노산, 900개의 아미노산 내지 1000개의 아미노산, 1000개의 아미노산 내지 1250개의 아미노산, 1250개의 아미노산 내지 1500개의 아미노산, 1500개의 아미노산 내지 1750개의 아미노산, 또는 1750개의 아미노산 내지 2000개의 아미노산의 범위일 수 있다.

[0078] 적합한 융합 상대는 막관통 도메인; 항체 Fc 영역; 항체의 항원-결합 영역; 사이토카인; (IL-2 이외); 면역조절 도메인; 세포내 신호전달 도메인 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0079] **T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드**

[0080] 본 개시내용은 다량체(예를 들어, 이형이량체, 이형삼량체) 폴리펩타이드를 제공한다. 다량체 폴리펩타이드는 T 세포 조절 폴리펩타이드, 또한 본 명세서에서 "T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드" 또는 "synTac"("T 세포 활성화를 위한 면역학적 시냅스(immunological synapse for T cell activation)")로서 지칭된다. 도 1A 내지 1D는 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 개략적 도시를 제공한다. 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 또한 "IL-2/synTac", "synTac 폴리펩타이드" 또는 "다량체 폴리펩타이드"로서 지칭된다.

[0081] 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드의 단일 복제물을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드의 3개의 복제물을 포함한다. 일부 경우에, 야생형 IL-2 폴리펩타이드는 도 2A에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0082] 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함한다. 상기 언급한 바와 같이, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는, 야생형 IL-2 내지 IL-2R의 결합 친화도에 비해, IL-2R에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 또한 IL-2R에 대한 야생형 IL-2를 포함하는 대조군 다량체 폴리펩타이드(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2R)에 비해, IL-2R에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다.

[0083] 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는, IL-2R에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해, IL-2R에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2R에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 대조군 synTac 폴리펩타이드의 결합 친화도 미만인 결합 친화도로 IL-2R에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 IL-2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2R)에 대해 도 2A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 대조군 synTac 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL-2R에 결합한다.

[0084] 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 100nM 내지 약 100μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 500nM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 450 nM, 또는 약 450nM 내지 약 500 nM인 IL-2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2R)에 대해 결합 친

화도를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 약 500nM 내지 1μM인 IL-2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2R)에 대해 결합 친화도를 가진다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900 nM, 또는 약 900nM 내지 약 1μM인 IL-2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2R)에 대해 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 약 1μM 내지 10μM인 IL-2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2R)에 대해 결합 친화도를 가진다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 약 1μM 내지 2μM, 약 2μM 내지 약 3μM, 약 3μM 내지 약 4μM, 약 4μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 6μM, 약 6μM 내지 약 7μM, 약 7μM 내지 약 8μM, 약 8μM 내지 약 9μM, 또는 약 9μM 내지 약 10μM인 IL-2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2R)에 대해 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 약 10μM 내지 100μM인 IL-2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2R)에 대해 결합 친화도를 가진다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 약 10μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 30μM, 약 30μM 내지 약 40μM, 약 40μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 60μM, 약 60μM 내지 약 70μM, 약 70μM 내지 약 80μM, 약 80μM 내지 약 90μM, 또는 약 90μM 내지 약 100μM인 IL-2R(예를 들어, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열(성숙 형태)을 포함하는 알파, 베타 및 감마 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2R)에 대해 결합 친화도를 가진다.

[0085] **결합 친화도 결정**

[0086] 면역조절 폴리펩타이드와 그의 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드 사이의 결합 친화도는 정제된 면역조절 폴리펩타이드 및 정제된 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드를 이용하는 생체층 간섭 측정(bio-layer interferometry: BLI)에 의해 결정될 수 있다. 본 개시내용의 synTac과 그의 동종 공동 면역조절 폴리펩타이드 사이의 결합 친화도는 또한 정제된 synTac 및 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드를 이용하여 BLI에 의해 결정될 수 있다. BLI 방법은 당업자에게 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Lad et al. (2015) *J. Biomol. Screen.* 20(4):498-507; 및 Shah and Duncan (2014) *J. Vis. Exp.* 18:e51383] 참조. 면역조절 폴리펩타이드와 그의 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드 사이, 또는 synTac과 그의 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드 사이의 본 개시내용에 기재된 특이적 그리고 상대적인 결합 친화도는 다음의 절차를 이용하여 결정될 수 있다.

[0087] 본 개시내용의 synTac과 그의 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드 사이의 결합 친화도를 결정하기 위해, 다음과 같이 옥텟 레드 96(Octet RED 96)(Pal FortéBio) 기기 또는 유사한 기기를 이용하여 BLI 분석을 수행할 수 있다. T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 synTac; 또는 대조군 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(대조군 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드가 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우))의 결합 친화도를 결정하기 위해, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 불용성 지지체("바이오센서") 상에 고정된다. 고정된 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 "표적"이다. 고정은 불용성 지지체 상에 포획 항체를 고정시킴으로써 달성될 수 있으며, 여기서 포획 항체는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 고정시킨다. 예를 들어, 고정은 항-Fc(예를 들어, 항-인간 IgG Fc) 항체를 불용성 지지체 상에 고정시킴으로써 달성될 수 있고, 여기서 고정된 항-Fc 항체는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드에 결합하고 고정시킨다(T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드가 IgFc 폴리펩타이드를 포함하는 경우). 공동-면역조절 폴리펩타이드는 고정된 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드에 대해 몇몇 상이한 농도에서 적용되고, 기기의 반응을 기록하였다. 분석을 25mM HEPES pH 6.8, 5% 폴리(에틸렌 글리콜) 6000, 50mM KCl, 0.1% 소 혈청 알부민 및 0.02% 트윈(Tween) 20 비이온성 계면활성제를 포함하는 액체 배지에서 수행한다. 고정된 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드에 대한 공동 면역조절 폴리펩타이드의 결합을 30℃에서 수행한다. 결합 친화도에 대한 양성 대조군으로서, 항-MHC 클래스 I 단클론성 항체가 사용될 수 있다. 예를 들어, K_D가 7nM인 항-HLA 클래스 I 단클론성 항체 W6/32(American Type Culture Collection No. HB-95; Parham et al. (1979) *J. Immunol.* 123:342)가 사용될 수 있다. 표준 곡선은 항-MHC 클래스 I 단클론성 항체의 연속 희석을 이용하여 생성될 수 있다. 공동-면역조절 폴리펩타이드, 또는 항-MHC 클래스 I mAb는 "분석물"이다. BLI는 2개의 표면: i) 고정된 폴리펩타이드("표적"); 그리고 ii) 내부 기준층, 에서 반사된 백색광의 간섭 패턴을 분석한다. 바이오센서 팁에 결합된 분자("분석물"; 예를 들어, 공동-면역조절 폴리펩타이드; 항-HLA 항체)의 수 변화는 계면 패턴에서의 이동을 야기하며; 계면 패턴에서의 이러한 이동은 실시간으로 측정

될 수 있다. 표적/분석물 상호작용의 친화도를 기재하는 두 역학 용어는 결합상수(k_a) 및 해리상수(k_d)이다. 두 용어의 비($k_d/_a$)는 친화도 상수 K_D가 생기게 한다.

[0088] 상기 언급한 바와 같이, 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, IL-2 또는 IL-2 변이체)와 그의 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, IL-2R) 사이의 결합 친화도 결정은 또한 BLI에 의해 결정될 수 있다. 분석은 synTac 다량체 폴리펩타이드에 대해 상기 기재한 것과 유사하다. BLI 분석은 다음과 같이 옥텟 레드 96(Pal ForteBio) 기기 또는 유사한 기기를 이용하여 수행될 수 있다. 본 개시내용의 synTac의 성분 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드); 및 대조군 면역조절 폴리펩타이드(대조군 면역조절 폴리펩타이드가 야생형 면역조절 폴리펩타이드, 예를 들어, 야생형 IL-2를 포함하는 경우))는 불용성 지지체("바이오센서") 상에 고정된다. 면역조절 폴리펩타이드는 "표적"이다. 고정은 불용성 지지체 상에 포획 항체를 고정시킴으로써 달성될 수 있으며, 여기서 포획 항체는 면역조절 폴리펩타이드를 고정시킨다. 예를 들어, 표적이 면역 친화도 태그(예를 들어, FLAG, 인간 IgG Fc)에 융합된다면, 고정은 불용성 지지체 상에 면역-친화도 태그(예를 들어, 항-인간 IgG Fc)에 적절한 항체로 고정시킴으로써 달성될 수 있으며, 여기서, 고정된 항체는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하고 고정한다(여기서, 면역조절 폴리펩타이드는 IgFc 폴리펩타이드를 포함한다). 공동-면역조절 폴리펩타이드(또는 폴리펩타이드)는 고정된 면역조절 폴리펩타이드에 몇몇 상이한 농도로 적용되고, 기기의 반응을 기록하였다. 대안적으로, 공동-면역조절 폴리펩타이드(또는 폴리펩타이드)는 바이오센서에 (예를 들어, IL-2 수용체 이형삼량체에 대해, 단량체 서브유닛, 이형이량체 서브복합체 또는 완전한 이형삼량체로서) 고정되고, 면역조절 폴리펩타이드는 고정된 공동면역조절 폴리펩타이드(들)에 몇몇 상이한 농도로 적용되고, 기기의 반응을 기록한다. 25mM HEPES pH 6.8, 5% 폴리(에틸렌 글리콜) 6000, 50mM KCl, 0.1% 소 혈청 알부민, 및 0.02% 트윈 20 비이온성 세정제를 포함하는 액체 배지 중에서 분석을 수행한다. 고정된 면역조절 폴리펩타이드에 대한 공동면역조절 폴리펩타이드의 결합을 30℃에서 수행한다. 결합 친화도에 대한 양성 대조군으로서, 항-MHC 클래스 I 단클론성 항체가 사용될 수 있다. 예를 들어, K_D가 7nM인 항-HLA 클래스 I 단클론성 항체 W6/32(American Type Culture Collection No. HB-95; Parham et al. (1979) *J. Immunol.* 123:342)가 사용될 수 있다. 항-MHC 클래스 I 단클론성 항체의 연속 희석을 이용하여 표준 곡선이 생성될 수 있다. 공동-면역조절 폴리펩타이드, 또는 항-MHC 클래스 I mAb는 "분석물"이다. BLI는 2개의 표면으로부터의: i) 고정된 폴리펩타이드("표적"); 그리고 ii) 내부 기준층으로부터의 반사된 백색광의 간섭 패턴을 분석한다. 바이오센서 팁에 결합된 분자("분석물"; 예를 들어, 공동-면역조절 폴리펩타이드; 항-HLA 항체)의 수 변화는 계면 패턴에서의 이동을 야기하며; 계면 패턴에서의 이러한 이동은 실시간으로 측정될 수 있다. 표적/분석물 상호작용의 친화도를 기재하는 두 역학 용어는 결합상수(k_a) 및 해리상수(k_d)이다. 두 용어의 비($k_d/_a$)는 친화도 상수 K_D가 생기게 한다. 야생형 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, IL-2)의 그의 수용체(예를 들어, IL-2R)에 대한 그리고 변이체 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-2 변이체)의 그의 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 그의 수용체)(예를 들어, IL-2R)에 대한 결합 친화도의 결정은 따라서 야생형 공동-면역조절 폴리펩타이드에 비교하여, 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대해 변이체 공동 면역조절 폴리펩타이드의 상대적 결합 친화도를 결정하도록 허용한다. 즉, 변이체 면역조절 폴리펩타이드와 그의 수용체(그의 동족 공동 면역조절 폴리펩타이드)의 결합 친화도가 동일한 동족 공동 면역조절 폴리펩타이드에 대한 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 감소되는지의 여부를 결정할 수 있으며, 만약에 그렇다면, 야생형 공동-면역조절 폴리펩타이드의 결합 친화도로부터의 백분율 감소이다.

[0089] BLI 분석은 다중-웰 플레이트에서 수행된다. 분석을 실행하기 위해, 플레이트 레이아웃을 정하고, 분석 단계를 정하고 나서, 옥텍 데이터 획득 소프트웨어에바이오센서를 배치한다. 바이오센서 어셈블리를 수화시킨다. 수화된 바이오센서 어셈블리 및 분석 플레이트를 옥텟 기기 상에서 10분 동안 평형상태로 둔다. 일단 데이터가 획득되면, 획득된 데이터를 옥텟 데이터 분석 소프트웨어에 로딩시킨다. 데이터를 기준 차감, y-축 정렬, 내부 단계 보정 및 사비츠키-골레이 필터링(Savitzky-Golay filtering)에 대한 방법을 구체화함으로써 처리창에서 처리한다. 분석을 위한 단계의 구체화(결합 및 해리), 곡선 적합화 모델의 선택(1:1), 적합화 방법(전체) 및 관심 대상의 창(초)에 의해 분석 창에서 데이터를 분석한다. 적합화 품질을 평가한다. 각각의 데이터 추적(분석물 농도)에 대한 K_D 값은 3배 범위 내라면 평균낼 수 있다. K_D 오차값은 친화도 상수값의 10배 내이어야 하며; R^2 값은 0.95 초과이어야 한다. 예를 들어, 문헌[Abdiche et al. (2008) *J. Anal. Biochem.* 377:209] 참조.

[0090] 일부 경우에, i) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, IL-2R)에 대한 대조군 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(대조군이 야생형 면역조절 폴리펩타이드, 예를 들어, 야생형 IL-2를 포함하는 경우)의 결합 친화도 대

ii) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, IL-2R)에 대한 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체(예를 들어, 변이체 IL-2)를 포함하는 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도의 비는, BLI(상기 기재한 바와 같음)에 의해 측정할 때, 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 10^2:1, 적어도 5 x 10^2:1, 적어도 10^3:1, 적어도 5 x 10^3:1, 적어도 10^4:1, 적어도 10^5:1, 또는 적어도 10^6:1이다. 일부 경우에, i) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 대조군 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(대조군이 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우)의 결합 친화도 대 ii) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정될 때, 1.5:1 대 10^6:1, 예를 들어, 1.5:1 대 10:1, 10:1 대 50:1, 50:1 대 10^2:1, 10^2:1 대 10^3:1, 10^3:1 대 10^4:1, 10^4:1 대 10^5:1, 또는 10^5:1 대 10^6:1의 범위에 있다.

[0091] 일부 경우에, i) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, IL-2R)에 대한 대조군 면역조절 폴리펩타이드(대조군이 야생형 면역조절 폴리펩타이드, 예를 들어, 야생형 IL-2를 포함하는 경우)의 결합 친화도 대 ii) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드 (예를 들어, IL-2R)에 대한 야생형 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 변이체 IL-2) 변이체를 포함하는 본 개시내용의 면역조절 폴리펩타이드의 결합 친화도의 비는, BLI(상기 기재한 바와 같음)에 의해 측정할 때, 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 10^2:1, 적어도 5 x 10^2:1, 적어도 10^3:1, 적어도 5 x 10^3:1, 적어도 10^4:1, 적어도 10^5:1 또는 적어도 10^6:1이다. 일부 경우에, i) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 대조군 면역조절 폴리펩타이드(대조군이 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우)의 결합 친화도 대 ii) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 본 개시내용의 면역조절 폴리펩타이드의 결합 친화도의 비는 BLI에 의해 측정할 때, 1.5:1 대 10^6:1, 예를 들어, 1.5:1 대 10:1, 10:1 대 50:1, 50:1 대 10^2:1, 10^2:1 대 10^3:1, 10^3:1 대 10^4:1, 10^4:1 대 10^5:1 또는 10^5:1 대 10^6:1의 범위이다.

[0092] 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 단일 아미노산 치환을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실

시형태에서, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드)에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0093] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 제1 폴리펩타이드 아미노 말단(N-말단)으로부터 카복실 말단(C-말단)의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); b) 제1 주조직 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드 및 c) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드)를 포함하며; 그리고 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 b) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 다른 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 포함하며, 제1 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); 및 b) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는); b) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 c) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 예에서, 제1 및 제2 MHC 폴리펩타이드는 클래스 I MHC 폴리펩타이드이며; 예를 들어, 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I β2-마이크로글로불린(B2M 또는 β2M) 폴리펩타이드이고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄(H 쇄)이거나; 또는 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I H 쇄이고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC클래스 I β2M 폴리펩타이드)이다. 다른 경우에, 제1 및 제2 MHC 폴리펩타이드는 클래스 II MHC 폴리펩타이드이고; 예를 들어, 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 IIα-쇄 폴리펩타이드이며, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 IIβ-쇄 폴리펩타이드이다. 다른 경우에, 제1 폴리펩타이드는 MHC 클래스 IIβ-쇄 폴리펩타이드이고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II α-쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 다량체 폴리펩타이드는 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 면역조절 폴리펩타이드의 적어도 하나는 본 개시내용의 변이체 IL-2 면역조절 폴리펩타이드이다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 일부 경우에, 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 폴리펩타이드 쇄에 존재하며, 나란히 있을 수 있다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 일부 경우에, 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드는 별개의 폴리펩타이드에 존재한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 이형이량체이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 삼량체 폴리펩타이드이다.

[0094] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및 iii) 면역조절 도메인(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드)를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 면역조절 도메인(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드)를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 면역조절 도메인(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드); 및 ii) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 면역조절 도메인(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드)를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 비-Ig 스캐폴드를 포함하는 경우, 비-Ig 스캐폴드는 XTEN 펩타이드, 트랜스페린 폴리펩타이드, Fc 수용체 폴리펩타이드, 엘라스틴-유사 폴리펩타이드, 실크-유사 폴리펩타이드, 또는 실크-엘라스틴-유사 폴리펩타이드이다.

[0095] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 1가이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 다가이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다가 다량체 폴리펩타이드는 제1 또는 제2 폴리펩타이드 중 하나 상에서 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 Fc 폴리펩타이드에 따라서, 다량체 폴리펩타이드는 동종이량체일 수 있으며, 여기서 다량체 폴리펩타이드의 2개 분자는 동종이량체에 존재하고, 다량체 폴리펩타이드의 2개 분자는, 예를 들어, 2개 분자에 존재하는 Fc 폴리펩타이드를 통해 서로 이황화 결합될 수 있다. 다른 예로서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 다량체 폴리펩타이드의 3, 4 또는 5개의 분자를 포함할 수 있으며, 다량체 폴리펩타이드의 분자는, 예를 들어, 분자에 존재하는

Fc 폴리펩타이드를 통해 서로 이황화결합될 수 있다.

[0096] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β2M 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드; ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 IL-2 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 IL-2 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1, 제2 및 제3 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가진다. 일부 경우에, 제1, 제2 및 제3 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 아미노산 서열이 서로 상이하다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 IL-2 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 IL-2 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 IL-2 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1, 제2 및 제3 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가진다. 일부 경우에, 제1, 제2 및 제3 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 아미노산 서열이 서로 상이하다.

[0097] **링커**

[0098] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는, 예를 들어, 에피토프와 MHC 폴리펩타이드 사이에; MHC 폴리펩타이드와 면역조절 폴리펩타이드 사이에; MHC 폴리펩타이드와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이에; 제1 변이체 IL-2 폴리펩타이드와 제2 변이체 IL-2 폴리펩타이드 사이에; 또는 제2 변이체 IL-2 폴리펩타이드와 제3 변이체 IL-2 폴리펩타이드 사이에 개재된 링커 펩타이드를 포함할 수 있다.

[0099] 적합한 링커(또한 "스페이서"로서 지칭됨)는 용이하게 선택될 수 있고, 임의의 다수의 적합한 길이, 예컨대 1개의 아미노산 내지 25개의 아미노산, 3개의 아미노산 내지 20개의 아미노산, 2개의 아미노산 내지 15개의 아미노산, 3개의 아미노산 내지 12개의 아미노산(4개의 아미노산 내지 10개의 아미노산, 5개의 아미노산 내지 9개의 아미노산, 6개의 아미노산 내지 8개의 아미노산, 또는 7개의 아미노산 내지 8개의 아미노산을 포함)을 가질 수 있다. 적합한 링커는 길이가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 아미노산일 수 있다.

[0100] 예시적인 링커는 글리신 중합체$(G)_n$, 글리신-세린 중합체(예를 들어, $(GS)_n$, $(GSGGS)_n$(서열번호 89) 및 $(GGGS)_n$(서열번호 86)을 포함하며, n은 적어도 1인 정수임), 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체 및 당업계에 공지된 다른 유연한 링커를 포함한다. 글리신 및 글리신-세린 중합체가 사용될 수 있으며; Gly과 Ser은 둘 다 상대적으로 불포화이고, 따라서 성분 사이의 중성 테더(tether)로서 작용할 수 있다. 글리신 중합체가 사용될 수 있으며; 글리신은 심지어 알라닌보다 상당히 더 많은 파이-프사이 공간에 접근하고, 더 긴 측쇄를 갖는 잔기보다 훨씬 덜 제한되어 있다(문헌[Scheraga, *Rev. Computational Chem.* 11173-142 (1992)] 참조). 예시적인 링커는 GGSG(서열번호 2), GGSGG(서열번호 3), GSGSG(서열번호 4), GSGGG(서열번호 5), GGGSG(서열번호 6), GSSSG(서열번호 7) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 예시적인 링커는, 예를 들어, $Gly(Ser_4)n$일 수 있으며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 (GSSSS)n(서열번호 93)을 포함하며, n은 4이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 (GSSSS)n(서열번호 94)을 포함하며, n은 5이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 9)을 포함하며, 여기서, n은 1이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열(GGGGS)n(서열번호 92)을 포함하며, 여기서, n은 2이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 89)을 포함하며, 여기서, n은 3이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열(GGGGS)n (서열번호 90)을 포함하며, n은 4이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열(GGGGS)n(서열번호 91)을 포함하며, n은 5이다.

[0101] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드에 존재하는 링커 폴리펩타이드는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드에 존재하는 시스테인 잔기와 이황화 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기를 포함한다. 일부 경우에, 예를 들어, 적합한 링커는 아미노산 서열 GCGASGGGGSGGGGS(서열번호 1

0)를 포함한다.

[0102] **에피토프**

[0103] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프는 길이가 약 4개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산일 수 있으며, 예를 들어, 에피토프는 길이가 4개의 아미노산(aa) 내지 10 aa, 10 aa 내지 15 aa, 15 aa 내지 20 aa, 또는 20 aa 내지 25 aa일 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프는 길이가 4개의 아미노산(aa), 5 aa, 6 aa, 7, aa, 8 aa, 9 aa, 10 aa, 11 aa, 12 aa, 13 aa, 14 aa, 15 aa, 16 aa, 17 aa, 18 aa, 19 aa, 20 aa, 21 aa, 22 aa, 23 aa, 24 aa 또는 25 aa일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프는 길이가 5개의 아미노산 내지 10개의 아미노산, 예를 들어, 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa 또는 10 aa이다.

[0104] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프는 T-세포에 의해 특이적으로 결합되고, 즉, 에피토프는 에피토프-특이적 T 세포에 의해 특이적으로 결합된다. 에피토프-특이적 T 세포는 기준 아미노산 서열을 갖는 에피토프에 결합하지만, 기준 아미노산 서열과 상이한 에피토프에 실질적으로 결합하지 않는다. 예를 들어, 에피토프-특이적 T 세포는 기준 아미노산 서열을 갖는 에피토프에 결합하고, 적어도 친화도가 10^{-6} M 미만, 10^{-5} M 미만, 또는 10^{-4} M 미만이라면 기준 아미노산 서열과 상이한 에피토프에 결합한다. 에피토프-특이적 T 세포는 적어도 10^{-7} M, 적어도 10^{-8} M, 적어도 10^{-9} M 또는 적어도 10^{-10} M의 친화도로 특이적인 에피토프에 결합할 수 있다.

[0105] 적합한 에피토프는 암-관련 항원에 존재하는 에피토프를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 암-관련 항원은 α-엽산 수용체; 탄산무수화 효소 IX(CAIX); CD19; CD20; CD22; CD30; CD33; CD44v7/8; 암배 항원(CEA); 상피 당단백-2(EGP-2); 상피 당단백-40(EGP-40); 엽산 결합 단백질(FBP); 태아 아세틸콜린 수용체; 강글리오사이드 항원 GD2; Her2/neu; IL-13R-a2; 카파 경쇄; LeY; L1 세포 부착 분자; 흑색종-관련 항원(MAGE); MAGE-A1; 메소텔린; MUC1; NKG2D 리간드; 종양 태아 항원(h5T4); 전립선 줄기 세포 항원(PSCA); 전립선-특이적 막 항원(PSMA); 종양-관련 당단백질-72(TAG-72); 및 혈관 내피세포 성장인자 수용체-2(VEGF-R2)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Vigneron et al. (2013) *Cancer Immunity* 13:15; 및 Vigneron (2015) *BioMed Res. Int'l* Article ID 948501] 참조. 일부 경우에, 에피토프는 인유두종 바이러스 E7 항원 에피토프이다; 예를 들어, 문헌[Ramos et al. (2013) *J. Immunother*. 36:66] 참조.

[0106] 일부 경우에, 에피토프는 HPV16E7/82-90(LLMGTLGIV; 서열번호 11)이다. 일부 경우에, 에피토프는 HPV16E7/86-93(TLGIVCPI; 서열번호 12)이다. 일부 경우에, 에피토프는 HPV16E7/11-20(YMLDLQPETT; 서열번호 13)이다. 일부 경우에, 에피토프는 HPV16E7/11-19(YMLDLQPET; 서열번호 87)이다. 예를 들어, 추가적인 적합한 HPV 에피토프에 대해 문헌[Ressing et al. ((1995) *J. Immunol.* 154:5934)] 참조.

[0107] **MHC 폴리펩타이드**

[0108] 상기 언급한 바와 같이, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 MHC 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 본 개시내용의 목적을 위해, 용어 "주조직 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드"는 인간 MHC(또한 인간 백혈구 항원(HLA)으로 지칭됨) 폴리펩타이드, 설치류(예를 들어, 마우스, 래트 등) MHC 폴리펩타이드 및 다른 포유류 종(예를 들어, 토끼목, 비인간 영장류, 갯과, 고양잇과, 유제류(예를 들어, 말, 소, 양, 염소 등) 등의 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 다양한 종의 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 것을 의미한다. 용어 "MHC 폴리펩타이드"는 클래스 I MHC 폴리펩타이드(예를 들어, β-2 마이크로글로불린 및 MHC 클래스 I 중쇄) 및 MHC 클래스 II 폴리펩타이드(예를 들어, MHC 클래스 II α 폴리펩타이드 및 MHC 클래스 II β 폴리펩타이드)를 포함하는 것을 의미한다.

[0109] 상기 언급한 바와 같이, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 MHC 폴리펩타이드는 클래스 I MHC 폴리펩타이드이고; 예를 들어, 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I β2-마이크로글로불린(β2M) 폴리펩타이드이며, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄(H 쇄)이다. 다른 경우에, 제1 및 제2 MHC 폴리펩타이드는 클래스 II MHC 폴리펩타이드이고; 예를 들어, 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II α쇄 폴리펩타이드이며, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II β-쇄 폴리펩타이드이다. 다른 경우에, 제1 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II β-쇄 폴리펩타이드이고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II α쇄 폴리펩타이드이다.

[0110] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 폴리펩타이드는 인간 MHC 폴리펩타이드이며, 여기서 인

간 MHC 폴리펩타이드는 또한 "인간 백혈구 항원"("HLA") 폴리펩타이드로서 지칭된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 폴리펩타이드는 클래스 I HLA 폴리펩타이드, 예를 들어, β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드, 또는 클래스 I HLA 중쇄 폴리펩타이드이다. 클래스 I HLA 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드, HLA-B 중쇄 폴리펩타이드, HLA-C 중쇄 폴리펩타이드, HLA-E 중쇄 폴리펩타이드, HLA-F 중쇄 폴리펩타이드, 및 HLA-G 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 폴리펩타이드는 클래스 II HLA 폴리펩타이드, 예를 들어, 클래스 II HLA α 쇄 또는 클래스 II HLA β 쇄이다. MHC 클래스 II 폴리펩타이드는 MCH 클래스 II DP α 및 β 폴리펩타이드, DM α 및 β 폴리펩타이드, DOA α 및 β 폴리펩타이드, DOB α 및 β 폴리펩타이드, DQ α 및 β 폴리펩타이드, 및 DR α 및 β 폴리펩타이드를 포함한다.

[0111] 예로서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5A에 도시된 인간 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 365에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0112] 예로서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A 중쇄 아미노산 서열의 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 365에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEY
WDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQ
YAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRY
LENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTE

[0113] LVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 14).

[0114] 다른 예로서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5B에 도시된 인간 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 362에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0115] 다른 예로서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5c에 도시된 인간 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 362에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0116] 다른 예로서, 본개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GPHSLRYFVTAVSRPGLGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDADNPRFEPRAPWMEQ
EGPEYWEEQTQRAKSDEQWFRVSLRTAQRYYNQSKGGSHTFQRMFGCDVGSDWRLLR
GYQQFAYDGRDYIALNEDLKTWTAADTAALITRRKWEQAGDAEYYRAYLEGECVEWL
RRYLELGNETLLRTDSPKAHVTYHPRSQVDVTLRCWALGFYPADITLTWQLNGEDLTQ

[0117] DMELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPLGKEQNYTCHVHHKGLPEPLTLRW (서열번호 15).

[0118] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 β2-마이크로글로불린(β2M) 폴리펩타이드는 인간 β2M 폴리펩타이드, 비인간 영장류 β2M 폴리펩타이드, 뮤린 β2M 폴리펩타이드 등일 수 있다. 일부 예에서, β2M 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 β2M 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 예에서, β2M 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 β2M 아미노산 서열의 아미노산 21 내지 119에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0119] 일부 경우에, MHC 폴리펩타이드는 기준 MHC 폴리펩타이드에 비해 단일 아미노산 치환을 포함하며(여기서, 기준

MHC 폴리펩타이드는 야생형 MHC 폴리펩타이드일 수 있음), 단일 아미노산 치환은 아미노산을 시스테인(Cys) 잔기로 치환한다. 이러한 시스테인 잔기는, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드의 MHC 폴리펩타이드에 존재할 때, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드에 존재하는 시스테인 잔기와 이황화 결합을 형성할 수 있다.

[0120] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 내 제1 MHC 폴리펩타이드 및/또는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드 내 제2 MHC 폴리펩타이드는 아미노산을 시스테인으로 치환하는 아미노산 치환을 포함하며, 제1 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인은 제2 MHC 폴리펩타이드에서 시스테인과의 이황화 결합을 형성하며, 제1 MHC 폴리펩타이드 내 시스테인은 제2 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인과의 이황화 결합을 형성하거나, 또는 제1 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인은 제2 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인과의 이황화 결합을 형성한다.

[0121] 예를 들어, 일부 경우에, HLA β2-마이크로글로불린 및 HLA 클래스 I 중쇄에서 다음의 잔기 쌍 중 하나는 시스테인으로 치환된다(여기서 잔기 수는 성숙 폴리펩타이드의 수임): 1) β2M 잔기 12, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 236; 2) β2M 잔기 12, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 237; 3) β2M 잔기 8, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 234; 4) β2M 잔기 10, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 235; 5) β2M 잔기 24, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 236; 6) β2M 잔기 28, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 232; 7) β2M 잔기 98, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 192; 8) β2M 잔기 99, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 234; 9) β2M 잔기 3, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 120; 10) β2M 잔기 31, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 96; 11) β2M 잔기 53, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 35; 12) β2M 잔기 60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 96; 13) β2M 잔기 60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 122; 14) β2M 잔기 63, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 27; 15) β2M 잔기 Arg3, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gly120; 16) β2M 잔기 His31, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gln96; 17) β2M 잔기 Asp53, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Arg35; 18) β2M 잔기 Trp60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gln96; 19) β2M 잔기 Trp60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Asp122; 20) β2M 잔기 Tyr63, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Tyr27; 21) β2M 잔기 Lys6, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Glu232; 22) β2M 잔기 Gln8, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Arg234; 23) β2M 잔기 Tyr10, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Pro235; 24) β2M 잔기 Ser11, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gln242; 25) β2M 잔기 Asn24, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Ala236; 26) β2M 잔기 Ser28, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Glu232; 27) β2M 잔기 Asp98, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 His192; 및 28) β2M 잔기 Met99, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Arg234. MHC/HLA 클래스 I 중쇄의 아미노산 넘버링은 신호 펩타이드가 없는 성숙 MHC/HLA 클래스 I 중쇄에 관한 것이다. 예를 들어, 신호 펩타이드를 포함하는 도 5A에 도시된 아미노산 서열에서, Gly120은 Gly144이고; Gln96은 Gln120 등이다. 일부 경우에, β2M 폴리펩타이드는 R12C 치환을 포함하고, HLA 클래스 I 중쇄는 A236C 치환을 포함하며; 이러한 경우에, 이황화 결합은 β2M 폴리펩타이드의 Cys-12와 HLA 클래스 I 중쇄의 Cys-236을 형성한다. 예를 들어, 일부 경우에, 성숙 HLA-A 아미노산 서열의 잔기 236(즉, 도 5A에 도시된 아미노산 서열의 잔기 260)은 Cys으로 치환된다. 일부 경우에, 성숙 HLA-B 아미노산 서열의 잔기 236(즉, 도 5B에 도시된 아미노산 서열의 잔기 260)은 Cys으로 치환된다. 일부 경우에, 성숙 HLA-C 아미노산 서열의 잔기 236(즉, 도 5c에 도시된 아미노산 서열의 잔기 260)은 Cys으로 치환된다. 일부 경우에, 도 6에 도시된 아미노산 서열의 잔기 32(성숙 β2M의 Arg-12에 대응)는 Cys으로 치환된다.

[0122] 일부 경우에, β2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

IQRTPKIQVY

S**R**HPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE HSDLSFSKDW

SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSQP KIVKWDRDM (서열번호 16).

[0123] 일부 경우에, β2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

IQRTPKIQVY S**C**HPAENGKS

NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF

TPTEKDEYAC RVNHVTLSQP KIVKWDRDM (서열번호 17).

[0124]

[0125] 일부 경우에, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGET
RKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKE
DLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHH
AVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**A**GDGTFQKWAAVVVPSGQEQR
YTCHVQHEGLPKPLTLRWEP **(서열번호 14).**

[0126]

[0127] 일부 경우에, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEY
WDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDY
IALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKT
HMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**C**GDGTFQKWAAVVVPS
GQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP **(서열번호 18).**

[0128]

[0129] 일부 경우에, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGET
RKVKAHSQTHRVDLGTLRG**A**YNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKE
DLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHH
AVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**C**GDGTFQKWAAVVVPSGQEQR
YTCHVQHEGLPKPLTLRWE **(서열번호 19).**

[0130]

[0131] 일부 경우에, β2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열:

IQRTPKIQVY S**C**HPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE
HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSQP KIVKWDRDM
(서열번호 17)

[0132] 을 포함하고; 그리고 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEY
WDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDY
IALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKT
HMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**C**GDGTFQKWAAVVVPS
GQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP **(서열번호 18),**

[0133] 여기서 밑줄 표시되고 볼드체인 Cys 잔기는 다량체 폴리펩타이드에서 서로 이황화 결합을 형성한다.

[0134] 일부 경우에, β2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

IQRTPKIQVYS**C**HPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYL
LYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM **(서열번호 17).**

[0135]

[0136] **면역조절 폴리펩타이드**

[0137] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 천연 유래 공자극 단백질의 변이체인 상기 기재한 바와 같은 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함하며, 이 변이체는 상대 공자극 단백질(IL-2R)에 대한 천연 유래 IL-2 폴리펩타이드의 친화도에 비해 T 세포 상의 그의 상대(동족) 공자극 단백질(예를 들어, IL-2R)에 대한 감소된 친화도를 나타낸다. 따라서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0138] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 히스티딘 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 16은

Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Ile. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2E에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 Tyr이다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μM, 내지 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 5 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 15 μM, 약 15 μM 내지 약 20 μM, 약 20 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 또는 약 75 μM 내지 약 100 μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0139] *F42 치환*

[0140] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2B에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2B에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2B에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2B에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2B에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2B에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2B에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 단일 복제물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 여기서 2개의 복제물은 2개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 직렬이며, 링커 펩타이드에 의해 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 3개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 여기서 3개의 복제물은 3개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 직렬이고, 링커 펩타이드에 의해 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac가 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 HLA 클래스 I 중쇄를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac가 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 β2M 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드, 또는 이를 포함하는 synTac은 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0141] *Y45 치환*

[0142] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2F에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 45는 타이로신 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 45는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2F에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2F에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 45는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2F에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 45는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량

체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2F에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 45는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2F에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 45는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2F에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 45는 Ile이다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 단일 복제물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 여기서 2개의 복제물은 2개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 3개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 여기서 3개의 복제물은 3개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 HLA 클래스 I 중쇄를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 β2M 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드, 또는 이를 포함하는 synTac은 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0143] *Q126 치환*

[0144] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2G에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 글루타민 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 126은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2G에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2G에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2G에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2G에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2G에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2G에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Ile이다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 단일 복제물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 2개의 복제물은 2개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 3개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 3개의 복제물은 3개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 HLA 클래스 I 중쇄를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 본

개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M인 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 β2M 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드, 또는 이를 포함하는 synTac은 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0145] ***F42 및 H16 치환***

[0146] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2H에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 아미노산 16은 히스티딘 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 16은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2H에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2H에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2H에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2H에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 42는 Val이며, 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2H에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2H에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 단일 복제물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 두 복제물은 두 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 3개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 3개의 복제물은 3개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac은 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 HLA 클래스 I 중쇄를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 β2M 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 F42A 및 H16A 치환을 포함하는 IL-2 변이체의 2개의 복제물을 포함하며, 여기서 다량체 폴리펩타이드는 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M 폴리펩타이드를 포함하고, 그리고 IL-2의 2개의 복제물(F42A, H16A)은 HLA 클래스 I 중쇄를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드, 또는 이를 포함하는 synTac은 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드

는 133개의 아미노산 길이를 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 34B에 도시된 아미노산 서열(H16A 및 F42A 치환을 포함)을 포함한다.

[0147] ***F42 및 D20 치환***

[0148] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 20 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이고, 아미노산 20은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 20은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 20은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고 아미노산 20은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고 아미노산 20은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고 아미노산 20은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고 아미노산 20은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고 아미노산 20은 His이다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 단일 복제물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 여기서 2개의 복제물은 2개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 3개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 3개의 복제물은 3개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 HLA 클래스 I 중쇄를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우,

IL-2 폴리펩타이드(들)는 β2M 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드, 또는 이를 포함하는 synTac은 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0149] ***F42, D20 및 E15 치환***

[0150] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이며; 그리고 아미노산 15는 글루탐산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 15는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고;아미노산 20은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 15는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이며; 그리고 아미노산 15는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 15는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gly이고, 그리고 아미노산 15는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 15는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 15는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 15는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Asn이며, 그리고 아미노산 15는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gln이고, 그리고 아미노산 15는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Lys이며, 그리고 아미노산 15는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2J에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산

42는 Ala이고, 아미노산 20은 Arg이고, 그리고 아미노산 15는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2I에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 His이며, 그리고 아미노산 15는 Ala이다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 단일 복제물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 2개의 복제물은 2개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 HLA 클래스 I 중쇄를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 β2M 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 3개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 여기서 3개의 복제물은 3개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드, 또는 이를 포함하는 synTac는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0151] ***F42, D20 및 H16 치환***

[0152] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 여기서 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이며; 그리고 아미노산 16은 히스티딘 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 16은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이며; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gly이고, 그리고 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은

Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Asn이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gln이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Lys이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Arg이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2K에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 His이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 단일 복제물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 2개의 복제물은 2개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 3개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 3개의 복제물은 3개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 HLA 클래스 I 중쇄를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 β2M 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드, 또는 이를 포함하는 synTac은 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0153] ***F42, D20 및 Q126 치환***

[0154] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이며; 그리고 아미노산 126은 글루타민 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 126은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 126은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이며; 그리고 아미노산 126은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일

부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gly이고, 그리고 아미노산 126은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Asn이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gln이고, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Lys이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Arg이고, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2L에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 His이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 단일 복제물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 2개의 복제물은 2개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 3개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 여기서 3개의 복제물은 3개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 HLA 클래스 I 중쇄를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 β2M 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드, 또는 이를 포함하는 synTac은 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0155] ***F42, D20 및 Y45 치환***

[0156] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이며; 그리고 아미노산 45는 타이

로신 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 여기서 아미노산 45는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 45 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이며; 그리고 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 45는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gly이고, 그리고 아미노산 45는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 45는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 45는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 20은 Ala이며, 그리고 아미노산 45는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Asn이며, 그리고 아미노산 45는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gln이고, 그리고 아미노산 45는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Lys이며, 그리고 아미노산 45는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Arg이고, 그리고 아미노산 45는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2M에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 His이며, 그리고 아미노산 45는 Ala이다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 단일 복제물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 2개의 복제물은 2개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 3개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 여기서 3개의 복제물은 3개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 HLA 클래스 I 중쇄를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 β2M 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드, 또는 이를 포함하는 synTac은 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μ

M, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0157] ***F42, D20, Y45 및 H16 치환***

[0158] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이며; 아미노산 45는 타이로신 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 여기서 아미노산 45는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 아미노산 16은 히스티딘 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 16은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이며; 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이며; 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gly이며, 아미노산 45는 Gly이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이고, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Gly이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Gly이고, 그리고 아미노산 16은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Asn이며, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gln이며, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Lys이며, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%

의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Arg이며, 아미노산 45는 Ala이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2N에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 His이며, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 단일 복제물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 2개의 복제물은 2개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 3개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 여기서 3개의 복제물은 3개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 HLA 클래스 I 중쇄를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 β2M 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드, 또는 이를 포함하는 synTac는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0159] ***F42, D20, Y45 및 Q126 치환***

[0160] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이고; 아미노산 45는 타이로신 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 여기서 아미노산 45는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 아미노산 126은 글루타민 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 126은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이며; 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 126은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이며; 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 126은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gly이며, 아미노산 45는 Gly이고, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이고, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Gly이고, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또

는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Gly이고, 그리고 아미노산 126은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Asn이며, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gln이며, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Lys이며, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Arg이며, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 20에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 His이며, 아미노산 45는 Ala이며, 그리고 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 단일 복제물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 2개의 복제물은 2개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 3개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 여기서 3개의 복제물은 3개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 HLA 클래스 I 중쇄를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 β2M 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드, 또는 이를 포함하는 synTac은 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM은 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0161] ***F42, D20, Y45, H16 및 Q126 치환***

[0162] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 아미노산 20은 아스파르트산 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 20은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이고; 아미노산 45는 타이로신 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 여기서 아미노산 45는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 아미노산 126은 글루타민 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 126은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 아미노산 16은 히스티딘 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 16은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된

아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이며; 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 126은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 20은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이며; 아미노산 45는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 126은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45 Ala이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gly이며, 아미노산 45는 Gly이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이고, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Gly이며, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45는 Gly이며, 아미노산 126은 Val이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 20은 Ala이고, 아미노산 45 Ala이고, 아미노산 126은 Gly이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Asn이며, 아미노산 45 Ala이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Gln이며, 아미노산 45 Ala이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Lys이며, 아미노산 45는 Ala이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 Arg이며, 아미노산 45 Ala이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2P에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 20은 His이며, 아미노산 45 Ala이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 단일 복제물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 2개의 복제물은 2개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 3개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 여기서 3개의 복제물은 3개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 HLA 클래스 I 중쇄를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 β2M 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일

부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드 또는 이를 포함하는 synTac은 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0163] ***F42, Q126 및 H16 치환***

[0164] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 페닐알라닌 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 42는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 아미노산 126은 글루타민 이외의 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 126은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 아미노산 16은 히스티딘 이외의 아미노산이고, 예를 들어, 여기서 아미노산 16은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 126은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이고; 아미노산 126은 Asn, Gln, Lys, Arg 또는 His이며; 그리고 아미노산 16은 Ala, Gly, Val, Leu 또는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 126은 Gly이고, 그리고 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Val이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Leu이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ile이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 126은 Asn이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 126은 Ala이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 126은 Lys이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 126은 Arg이고, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일

부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 Ala이고, 아미노산 126은 His이며, 그리고 아미노산 16은 Ala이다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 단일 복제물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 2개의 복제물은 2개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 3개의 복제물을 포함하며, 예를 들어, 3개의 복제물은 3개의 복제물 사이에 링커 없이 직렬이거나, 또는 링커 펩타이드에 의해 직렬이고 분리된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 HLA 클래스 I 중쇄를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac이 HLA 클래스 I 중쇄 및 β2M을 포함하는 경우, IL-2 폴리펩타이드(들)는 β2M 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드, 또는 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 synTac은 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM인 IL-2R에 대한 결합 친화도를 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 133개의 아미노산 길이를 가진다.

[0165] **다중 면역조절 도메인**

[0166] 상기 언급한 바와 같이, 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 2 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하며, 2 이상의 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 하나는 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다.

[0167] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2 이상의 복제물을 포함한다. 일부 경우에, 2 이상의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 동일한 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 2 이상의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 별개의 폴리펩타이드 쇄 상에 있다.

[0168] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 제1 면역조절 폴리펩타이드 및 적어도 제2 면역조절 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 제1 면역조절 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드이고, 제2 면역조절 폴리펩타이드는 IL-2 폴리펩타이드가 아니다. 예를 들어, 일부 경우에, 제2 면역조절 폴리펩타이드는 종양 괴사 인자(TNF) 슈퍼패밀리의 구성원; 예를 들어, FasL 폴리펩타이드, 4-1BBL 폴리펩타이드, CD40 폴리펩타이드, OX40L 폴리펩타이드, CD30L 폴리펩타이드, CD70 폴리펩타이드 등이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 면역조절 폴리펩타이드는 T-세포 공자극 폴리펩타이드이고, 면역글로불린(Ig) 슈퍼패밀리의 구성원; 예를 들어, CD7 폴리펩타이드, CD86 폴리펩타이드, ICAM 폴리펩타이드 등이다. 일부 경우에, 제2 면역조절 폴리펩타이드는 4-1BBL, OX40L, ICOS-L, ICAM, PD-L1, CD86, FasL 및 PD-L2이다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 적합한 면역조절 폴리펩타이드는, 예를 들어, CD7, CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, MICB, HVEM, 림포톡신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4 또는 HVEM을 포함한다. 일부 경우에, 제2 면역조절 폴리펩타이드는 천연 유래 공자극 단백질(면역조절 폴리펩타이드)의 그의 상대(동족) 공자극 단백질에 대한 친화도에 비해 감소된 T 세포 상에서 발견된 그의 상대 공자극 단백질에 대해 친화도(상기 기재한 바와 같이 결정)를 나타내는 변이체(예를 들어, 천연 유래 4-1BBL의 변이체)이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 제1 면역조절 폴리펩타이드, 및 적어도 제2 면역조절 폴리펩타이드를 포함하되, 둘 중 어떤 것도 변이체 IL-2 폴리펩타이드가 아니다. 본 개시내용은 일반적으로 천연 유래 면역조절 폴리펩타이드의 변이체인 면역조절 폴리펩타이드의 용도에 관하나 것이며, 천연 유래 공자극 단백질(면역조절 폴리펩타이드)의 상대(동족) 공자극 단백질에 대한 친화도에 비해 이 변이체는 상대 공자극 단백질에 대해 (상기 기재한 바와 같이 결정된) 감소된 친화도를 나타낸다는 것이 이해되어야 한다.

[0169] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 포함될 수 있는 추가적인 T 세포 조절 도메인(MOD)은 고전적 및 비고전적(예를 들어, FGF2, IL1, S100A4) 분비 메커니즘으로부터 생기는 모든 분비된 단백질, 및 천연 유래 유전자 암호화된 단백질 세그먼트(단일 또는 다중 막 스팬(span)) 또는 번역후 변형, 예컨대 GPI 결합)에 의해 앵커링된 모든 세포 표면 단백질의 엑토-도메인을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 인간 유전자 산물을 표적화하는 천연 유래 또는 합성 인간 유전자 산물(단백질), 친화도 시약(예를 들어, 항체, 항체 단편, 단일쇄 Fv, 앱타머, 나노바디)을 포함한다. 세포 표면 글리칸 또는 다른 번역후 변형(예를 들어, 황산화)을 표적화하는 임의의 천연 유

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

[0170] **스캐폴드 폴리펩타이드**

[0171] T-세포 조절 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드, 또는 다른 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드를 포함한다.

[0172] 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드는 항체-기반 스캐폴드 폴리펩타이드및 비-항체-기반 스캐폴드를 포함한다. 비-항체-기반 스캐폴드는, 예를 들어, 알부민, XTEN(연장된 재조합체) 폴리펩타이드, 트랜스페린, Fc 수용체 폴리펩타이드, 엘라스틴-유사 폴리펩타이드(예를 들어, 문헌[Hassouneh et al. (2012) *Methods Enzymol.* 502:215]; 예를 들어, (Val-Pro-Gly-X-Gly; 서열번호 100)의 펜타펩타이드 반복 단위를 포함하는 폴리펩타이드, 여기서, X는 프롤린이 아닌 임의의 아미노산임), 알부민-결합 폴리펩타이드, 실크-유사 폴리펩타이드(예를 들어, 문헌[Valluzzi et al. (2002) *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 357:165] 참조), 실크-엘라스틴-유사 폴리펩타이드(SELP; 예를 들어, 문헌[Megeed et al. (2002) *Adv Drug Deliv Rev.* 54:1075]) 등을 포함한다. 적합한 XTEN 폴리펩타이드는, 예를 들어, WO 2009/023270, WO 2010/091122, WO 2007/103515, 미국 특허 제2010/0189682호 및 미국 특허 제2009/0092582호에 개시된 것을 포함하고; 또한 문헌[Schellenberger et al. (2009) *Nat Biotechnol.* 27:1186)] 참조. 적합한 알부민 폴리펩타이드는, 예를 들어, 인간 혈청 알부민을 포함한다.

[0173] 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드는 일부 경우에 반감기 연장 폴리펩타이드일 수 있다. 따라서, 일부 경우에, 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드는 스캐폴드 폴리펩타이드가 없는 대조군 다량체 폴리펩타이드에 비해 다량체 폴리펩타이드의 생체내 반감기(예를 들어, 혈청 반감기)를 증가시킨다. 예를 들어, 일부 경우에, 스캐폴드 폴리펩타이드는 스캐폴드 폴리펩타이드가 없는 대조군 다량체 폴리펩타이드에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 2-배, 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 25-배, 적어도 약 50-배, 적어도 약 100-배, 또는 100-배 초과만큼 다량체 폴리펩타이드의 생체내 반감기(예를 들어, 혈청 반감기)를 증가시킨다. 예로서, 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드가 없는 대조군 다량체 폴리펩타이드에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 2-배, 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 25-배, 적어도 약 50-배, 적어도 약 100-배, 또는 100-배 초과만큼 다량체 폴리펩타이드의 생체내 반감기(예를 들어, 혈청 반감기)를 증가시킨다.

[0174] ***Fc 폴리펩타이드***

[0175] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc, 인간 IgG2 Fc, 인간 IgG3 Fc, 인간 IgG4 Fc 등일 수 있다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4a 내지 도 4c에 도시된 Fc 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 영역은 도 4a에 도시된 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖

는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 영역은 도 4a에 도시된 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 N77의 치환을 포함하며; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 N77A 치환을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4a에 도시된 인간 IgG2 Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 4a에 도시된 인간 IgG2 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 99 내지 325에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4a에 도시된 인간 IgG3 Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 4a에 도시된 인간 IgG3 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 19 내지 246에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4b에 도시된 인간 IgM Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 4b에 도시된 인간 IgM Fc 폴리펩타이드의 아미노산 1 내지 276에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4c에 도시된 인간 IgA Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 4c에 도시된 인간 IgA Fc 폴리펩타이드의 아미노산 1 내지 234에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0176] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 33A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 아스파라긴 이외의 아미노산으로의 N297의 치환을 제외하고, 도 33A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 33C에 도시된 아미노산 서열(N297A 치환을 포함하는 인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 류신 이외의 아미노산으로의 L234의 치환을 제외하고, 도 33A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 류신 이외의 아미노산으로의 L235의 치환을 제외하고, 도 33A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 33D에 도시된 아미노산 서열(L234A 치환 및 L235A 치환을 포함하는 인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 프롤린 이외의 아미노산으로의 P331의 치환을 제외하고, 도 33A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함하고; 일부 경우에, 치환은 P331S 치환이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 류신 이외의 아미노산으로의 L234 및 L235의 치환을 제외하고, 도 33A(인간 IgG1 Fc)에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 류신 이외의 아미노산으로의 L234 및 L235의 치환, 및 프롤린 이외의 아미노산으로의 P331의 치환을 제외하고, 도 33A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 33B에 도시된 아미노산 서열(L234F, L235E 및 P331S 치환을 포함하는 인간 IgG1 Fc)을 포함한다.

[0177] **추가적인 폴리펩타이드**

[0178] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 폴리펩타이드 쇄는 상기 기재한 것에 추가로 하나 이상의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 적합한 추가적인 폴리펩타이드는 에피토프 태그 및 친화도 도메인을 포함한다. 하나 이상의 추가적인 폴리펩타이드는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 폴리펩타이드 쇄의 C-말단에서, 또는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 폴리펩타이드 쇄 내에서 내부로 또는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 폴리펩타이드의 N-말단에 포함될 수 있다.

[0179] *에피토프 태그*

[0180] 적합한 에피토프 태그는 혈구응집소(HA; 예를 들어, YPYDVPDYA(서열번호 20); FLAG(예를 들어, DYKDDDDK(서열번호 21); c-myc(예를 들어, EQKLISEEDL; 서열번호 22) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0181] *친화 도메인*

[0182] 친화도 도메인은 동정 또는 정제에 유용한 결합 상대, 예를 들어, 고체 지지체 상에 고정된 것과 상호작용할 수 있는 펩타이드 서열을 포함한다. 다중 연속적 단일 아미노산, 예컨대 히스티딘을 암호화하는 DNA 서열은 발현된 단백질에 융합될 때, 수지 칼럼, 예컨대 니켈 세파로스에 대해 고친화도 결합에 의해 재조합 단백질의 1단계 정제를 위해 사용될 수 있다. 예시적인 친화도 도메인은 His5(HHHHH)(서열번호 23), HisX6(HHHHHH)(서열번호 24), C-myc(EQKLISEEDL)(서열번호 22), Flag (DYKDDDDK)(서열번호 21), Strep 태그(WSHPQFEK)(서열번호 25), 혈구응집소, 예를 들어, HA 태그(YPYDVPDYA)(서열번호 20), 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST), 티오레독신, 셀룰로스 결합 도메인, RYIRS(서열번호 26), Phe-His-His-Thr(서열번호 88), 키틴 결합 도메인, S-펩타이드, T7 펩타이드, SH2 도메인, C-말단 RNA 태그, WEAAAREACCRECCARA(서열번호 27), 금속 결합 도메인, 예를 들어, 아연 결합 도메인 또는 칼슘 결합 도메인, 예컨대 칼슘-결합 단백질로부터의 도메인, 예를 들어, 칼모듈린, 트로포닌 C, 칼시네우린 B, 마이오신 경쇄, 리커버린, S-모듈린, 비시닌, VILIP, 뉴로칼신, 히포칼신, 프레쿼닌, 칼트락틴, 칼파인 거대 서브유닛, S100 단백질, 파브알부민, 칼빈딘 D9K, 칼빈딘 D28K, 및 칼레티닌, 인테인, 바이오틴, 스트렙타비딘, MyoD, Id, 류신 지퍼 서열 및 말토스 결합 단백질을 포함한다.

[0183] **<u>본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 예</u>**

[0184] 다음은 본 개시내용의 IL-2/synTac 다량체 폴리펩타이드의 비제한적 실시형태이다.

[0185] 일부 경우에, 본 개시내용의 IL-2/synTac 다량체 폴리펩타이드는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 도 34A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 β2-마이크로글로불린(β2M) 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드; ii) 도 34C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 주조직 적합 복합체(MHC) 중쇄 폴리펩타이드; 및 iii) N297A, L234A, L235A, L234F, L235E 및 P331S로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 H16A 및 F42A 치환을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 N297A 치환을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 L234A 치환 및 L235A 치환을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 L234F 치환 및 L235E 치환을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 L234F 치환, L235E 치환, 및 P331S 치환을 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드는 에피토프와 β2M 폴리펩타이드 사이에 펩타이드 링커를 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드는 a) 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 제1 복제물과 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 제2 복제물 사이; b) 변이체 IL-2 폴리펩타이드와 MHC 중쇄 폴리펩타이드 사이; 그리고 c) MHC 중쇄 폴리펩타이드와 IgG1 Fc 폴리펩타이드 사이 중 하나 이상에 펩타이드 링커를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 $(GGGGS)_3$(서열번호 89), $(GGGGS)_4$(서열번호 90) 및 AAAGG(서열번호 28)로부터 선택된다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 33B에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 33C에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 33D에 도시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0186] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 도 34A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 34B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드; ii) 도 34C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 주조직 적합 복합체(MHC) 중쇄 폴리펩타이드; 및 iii) N297A, L234A, L235A, L234F, L235E 및 P331S로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 N297A 치환을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 L234A 치환 및 L235A 치환을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 L234F 치환 및 L235E 치환을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 L234F 치환, L235E 치환, 및 P331S 치환을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 33B에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 33C에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 33D에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드에서 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드는 에피토프와 β2M 폴리펩타

이드 사이에 펩타이드 링커를 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드는: a) 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 제1 복제물과 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 제2 복제물 사이; b) 변이체 IL-2 폴리펩타이드와 MHC 중쇄 폴리펩타이드 중 하나 이상의 사이; 및 c) MHC 중쇄 폴리펩타이드와 IgG1 Fc 폴리펩타이드 사이 중 하나 이상에 펩타이드 링커를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 $(GGGGS)_3$(서열번호 89), $(GGGGS)_4$(서열번호 90) 및 AAAGG(서열번호 28)로부터 선택된다.

[0187] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 아미노산 서열 YMLDLQPETT(서열번호 13)를 포함하는 에피토프; ii) 도 34A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 도 34B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드; ii) 도 34C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 주조직 적합 복합체(MHC) 중쇄 폴리펩타이드; 및 iii) 도 33A, 도 33B, 도 33C 또는 도 33D에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 33B에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 33C에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 33D에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드는 에피토프와 β2M 폴리펩타이드 사이에 펩타이드 링커를 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드는: a) 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 제1 복제물과 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 제2 복제물 사이; b) 변이체 IL-2 폴리펩타이드와 MHC 중쇄 폴리펩타이드 사이; 및 c) MHC 중쇄 폴리펩타이드와 IgG1 Fc 폴리펩타이드 사이 중 하나 이상에 펩타이드 링커를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 $(GGGGS)_3$(서열번호 89), $(GGGGS)_4$(서열번호 90) 및 AAAGG(서열번호 28)로부터 선택된다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 33B에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 33C에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 33D에 도시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0188] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는: a) 도 31에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) 도 22에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0189] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는: a) 도 31에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) 도 25에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0190] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는: a) 도 31에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 ab) 도 28에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0191] **핵산**

[0192] 본 개시내용은 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 IL-2 융합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다.

[0193] 본 개시내용은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 개개 폴리펩타이드 쇄는 별개의 핵산에서 암호화된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 모든 폴리펩타이드 쇄는 단일 핵산에서 암호화된다. 일부 경우에, 제1 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고; 그리고 제2 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 단일 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 및 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0194] 본 개시내용의 핵산의 비제한적 예는 도 23a, 도 26a, 도 29a 및 도 32에 도시된다.

[0195] **다량체 폴리펩타이드의 개개 폴리펩타이드 쇄를 암호화하는 별개의 핵산**

[0196] 본 개시내용은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 상기 언급한 바와 같이, 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 개개 폴리펩타이드 쇄는 별개의 핵산에서 암호화된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 별개의 폴리펩타이드 쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소, 예를 들어, 프로모터, 예컨대 진핵 세포에서 기능성인 프로모터에 작동가능하게 연결되며, 프로모터는 구성적 프로모터 또는 유도성 프로모터일 수 있다.

[0197] 본 개시내용은 제1 핵산 및 제2 핵산을 제공하며, 제1 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 제1 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); b) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 c) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드)를 포함하며; 그리고 제2 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 b) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 적합한 T-세포 에피토프, MHC 폴리펩타이드, 면역조절 폴리펩타이드 및 Ig Fc 폴리펩타이드는 상기 기재한 바와 같다. 일부 경우에, 제1 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에, 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터이다. 일부 경우에, 핵산은 별개의 발현 벡터에서 제공된다.

[0198] 본 개시내용은 제1 핵산 및 제2 핵산을 제공하며, 제1 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하며, 제1 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); 및 b) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 제2 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하며, 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는); b) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 c) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 적합한 T-세포 에피토프, MHC 폴리펩타이드, 면역조절 폴리펩타이드 및 Ig Fc 폴리펩타이드는 상기 기재한 바와 같다. 일부 경우에, 제1 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에, 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터이다. 일부 경우에, 핵산은 별개의 발현 벡터에서 제공된다.

[0199] **다량체 폴리펩타이드에 존재하는 2 이상의 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산**

[0200] 본 개시내용은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 적어도 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 제1, 제2 및 제3 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 핵산은 제1, 제2 및 제3 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 제2 폴리펩타이드를 암호하하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 단백질 분해로 절단 가능한 링커를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 제2 폴리펩타이드를 암호하하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 내부 리보솜 유입 부위(IRES)를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 제2 폴리펩타이드를 암호하하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 리보솜 스키핑 신호(또는 시스-작용성 가수분해효소 요소, CHYSEL)를 포함한다. 핵산의 예를 이하에 기재하며, 여기서 단백질 분해로 절단 가능한 링커는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 제공되고; 임의의 이들 실시형태에서, IRES 또는 리보솜 스키핑 신호는 단백질 분해로 절단 가능한 링커를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 대신에 사용될 수 있다.

[0201] 일부 경우에, 제1 핵산(예를 들어, 재조합 발현 벡터, mRNA, 바이러스 RNA 등)은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고; 그리고 제2 핵산(예를 들어, 재조합 발현 벡터, mRNA, 바이러스 RNA 등)은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드 쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열, 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 제2 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소, 예를 들어, 프로모터, 예컨대 진핵 세포에서 기능성인 프로모터에 각각 작동 가능하게 연결되며, 프로모터는 구성적 프로모터 또는 유도성 프로모터일 수 있다.

[0202] 본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하며, 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); b) 제1 MHC 폴리펩타이드; c) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드); d) 단백질 분해로 절단 가능한 링커; e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 f) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하며, 여기서 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 제1 리더 펩타이드; b) 에피토프; c) 제1 MHC 폴리펩타

이드; d) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드); e) 단백질 분해로 절단 가능한 링커; f) 제2 리더 펩타이드; g) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 h) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하며, 여기서 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프; b) 제1 MHC 폴리펩타이드; c) 단백질 분해로 절단 가능한 링커; d) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드); e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 f) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 리더 펩타이드 및 제2 리더 펩타이드는 β2-M 리더 펩타이드이다. 일부 경우에, 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에, 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터이다.

[0203] 적합한 MHC 폴리펩타이드는 상기 기재한 바와 같다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이며; 그리고 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드는 도 6에 제시된 아미노산 서열 중 하나에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-K 또는 HLA-L 중쇄이다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5A 내지 도 5c 중 하나에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 알파쇄 폴리펩타이드이고; 그리고 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 베타쇄 폴리펩타이드이다.

[0204] 적합한 Fc 폴리펩타이드는 상기 기재한 바와 같다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드, IgG2 Fc 폴리펩타이드, IgG3 Fc 폴리펩타이드, IgG4 Fc 폴리펩타이드, IgA Fc 폴리펩타이드, 또는 IgM Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4a 내지 도 4c에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0205] 적합한 면역조절 폴리펩타이드는 상기 기재한 바와 같다.

[0206] 적합한 단백질 분해로 절단 가능한 링커는 상기 기재되어 있다. 일부 경우에, 단백질 분해로 절단 가능한 링커는: a) LEVLFQGP(서열번호 29); b) ENLYTQS(서열번호 30); c) DDDDK(서열번호 31); d) LVPR(서열번호 32); 및 e) GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP(서열번호 33)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0207] 일부 경우에, 제1 Cys과 제2 Cys 잔기가 링커와 제2 MHC 폴리펩타이드 사이의 이황화 결합을 제공하도록 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 포함하고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하기 위한 아미노산 치환을 포함한다. 일부 경우에, 제1 Cys 잔기와 제2 Cys 잔기가 제1 MHC 폴리펩타이드와 제2 MHC 폴리펩타이드 사이의 이황화 결합을 제공하도록 제1 MHC 폴리펩타이드는 제1 Cys 잔기를 제공하기 위한 아미노산 치환을 포함하고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하기 위한 아미노산 치환을 포함한다.

[0208] **재조합 발현 벡터**

[0209] 본 개시내용은 본 개시내용의 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다. 일부 경우에, 재조합 발현 벡터는 비-바이러스 벡터이다. 일부 실시형태에서, 재조합 발현 벡터는 바이러스 작제물, 예를 들어, 재조합 아데노-관련 바이러스 작제물(예를 들어, 미국 특허 제7,078,387호 참조), 재조합 아데노바이러스 작제물, 재조합 렌티바이러스 작제물, 재조합 레트로바이러스 작제물, 비통합 바이러스 벡터 등이다.

[0210] 적합한 발현 벡터는 바이러스 벡터(예를 들어, 백시니아 바이러스; 폴리오바이러스; 아데노바이러스(예를 들어, 문헌[Li et al., Invest Opthalmol Vis Sci 35:2543 2549, 1994; Borras et al., Gene Ther 6:515 524, 1999; Li and Davidson, PNAS 92:7700 7704, 1995; Sakamoto et al., H Gene Ther 5:1088 1097, 1999]; WO 94/12649, WO 93/03769; WO 93/19191; WO 94/28938; WO 95/11984 및 WO 95/00655); 아데노-관련 바이러스(예를 들어, 문헌[Ali et al., Hum Gene Ther 9:81 86, 1998, Flannery et al., PNAS 94:6916 6921, 1997; Bennett et al., Invest Opthalmol Vis Sci 38:2857 2863, 1997; Jomary et al., Gene Ther 4:683 690, 1997, Rolling et al., Hum Gene Ther 10:641 648, 1999; Ali et al., Hum Mol Genet 5:591 594, 1996]; Srivastava WO 93/09239, 문헌[Samulski et al., J. Vir. (1989) 63:3822-3828; Mendelson et al., Virol. (1988) 166:154-165; 및 Flotte et al., PNAS (1993) 90:10613-10617]); SV40; 단순포진 바이러스; 인간 면여결핍 바이러스(예를 들어, 문헌[Miyoshi et al., PNAS 94:10319 23, 1997; Takahashi et al., J Virol 73:7812 7816, 1999] 참조)에 기반한 바이러스 벡터; 레트로바이러스 벡터(예를 들어, 뮤린 백혈병 바이러스, 비장 괴사 바이러스, 및 레트로바이러스, 예컨대 라우스 육종 바이러스, 하비 육종 바이러스, 조류백혈증 바이러스, 렌티바이러스, 인간

면역결핍 바이러스, 골수증식성 육종 바이러스, 및 유선 종양 바이러스로부터 유래된 벡터) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0211] 수많은 적합한 발현 벡터는 당업자에게 공지되어 있고, 다수는 상업적으로 입수 가능하다. 다음의 벡터는, 예로서, 진핵 숙주 세포에 대해 제공된다: pXT1, pSG5(스트라타겐(Stratagene)), pSVK3, pBPV, pMSG 및 pSVLSV40(파마시아(Pharmacia)). 그러나, 숙주 세포에 적합하다면, 임의의 다른 벡터가 사용될 수 있다.

[0212] 이용되는 숙주/벡터 시스템에 따라서, 임의의 다수의 적합한 전사 및 번역 제어 요소(구성적 및 유도성 프로모터, 전사 인핸서 요소, 전사 종결자 등)가 발현 벡터에서 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Bitter et al. (1987) *Methods in Enzymology*, 153:516-544] 참조).

[0213] 일부 실시형태에서, DNA-표적화 RNA 및/또는 부위 지정 변형 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제어 요소, 예를 들어, 전사 제어 요소, 예컨대 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 전사 제어 요소는 진핵 세포, 예를 들어, 포유류 세포; 또는 원핵 세포(예를 들어, 박테리아 또는 고세균 세포) 중 하나에서 기능성일 수 있다. 일부 실시형태에서, DNA-표적화 RNA 및/또는 부위-지정 변형 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 원핵과 진핵 세포 둘 다에서 DNA-표적화 RNA 및/또는 부위-지정 변형 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열의 발현을 허용하는 다중 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다.

[0214] 적합한 진핵 프로모터(진핵 세포에서 기능성인 프로모터)의 비제한적 예는 거대세포바이러스(CMV) 급초기, 단순 포진 바이러스(HSV) 티미딘 키나제, 초기 및 후기 SV40, 레트로바이러스로부터의 긴 말단 반복부(LTR), 및 마우스 메탈로티오네인-I로부터의 진핵 프로모터를 포함한다. 적절한 벡터 및 프로모터의 선택은 당업자의 수준 내에서 용이하다. 발현 벡터는 또한 번역 개시 및 전사 종결자를 위한 리보솜 결합 부위를 함유할 수 있다. 발현 벡터는 발현을 증식시키기 위한 적절한 서열을 포함할 수 있다.

[0215] **유전적으로 변형된 숙주 세포**

[0216] 본 개시내용은 유전자 변형된 숙주 세포를 제공하며, 여기서 숙주 세포는 본 개시내용의 핵산에 의해 유전자 변형된다.

[0217] 적합한 숙주 세포는 진핵 세포, 예컨대, 효모 세포, 곤충 세포 및 포유류 세포를 포함한다. 일부 경우에, 숙주 세포는 포유류 세포주의 세포이다. 적합한 포유류 세포주는 인간 세포주, 비인간 영장류 세포주, 설치류(예를 들어, 마우스, 래트) 세포주 등을 포함한다. 적합한 포유류 세포주는 HeLa 세포(예를 들어, 미국 미생물 보존센터(American Type Culture Collection: ATCC) No. CCL-2), CHO 세포(예를 들어, ATCC 번호 CRL9618, CCL61, CRL9096), 293 세포(예를 들어, ATCC 번호 CRL-1573), Vero 세포, NIH 3T3 세포(예를 들어, ATCC 번호 CRL-1658), Huh-7 세포, BHK 세포(예를 들얼, ATCC 번호 CCL10), PC12 세포(ATCC 번호 CRL1721), COS 세포, COS-7 세포(ATCC 번호 CRL1651), RAT1 세포, 마우스 L 세포(ATCC 세포 CCLI.3), 인간 배아 신장(HEK) 세포 (ATCC 번호 CRL1573), HLHepG2 세포 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0218] 일부 경우에, 숙주 세포는 내인성 MHC β2-M을 합성하지 않도록 유전자 변형된 포유류 세포이다.

[0219] **다량체 폴리펩타이드를 생산하는 방법**

[0220] 본 개시내용은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 생산하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 일반적으로 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 재조합 발현 벡터에 의해 유전자 변형된 숙주 세포를 배양 배지에서 배양시키는 단계; 및 유전자 변형된 숙주 세포 및/또는 배양 배지로부터 다량체 폴리펩타이드를 단리시키는 단계를 수반한다. 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 재조합 발현 벡터에 의해 유전자 변형된 숙주 세포는 또한 "발현 숙주"로서 지칭된다. 상기 언급한 바와 같이, 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 개개 폴리펩타이드 쇄는 별개의 재조합 발현 벡터에서 암호화된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 모든 폴리펩타이드 쇄는 단일 재조합 발현 벡터에서 암호화된다.

[0221] 발현 숙주 세포(예를 들어, 발현 숙주 세포의 용해물로부터의) 발현 숙주 세포 및/또는 숙주 세포가 배양되는 배양 배지로부터 다량체 폴리펩타이드의 단리는 단백질 정제의 표준 방법을 이용하여 수행될 수 있다.

[0222] 예를 들어, 용해물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 배제 크로마토그래피, 겔전기영동, 친화도 크로마토그래피 또는 다른 정제 기법을 이용하여 정제된 발현 숙주 및 용해물로 제조될 수 있다. 대안적으로, 다량체 폴리펩타이드가 발현 숙주 세포로부터 배양 배지 내로 분비되는 경우, 다량체 폴리펩타이드는 HPLC, 배제 크로마토그래피, 겔 전기영동, 친화도 크로마토그래피 또는 다른 정제 기법을 이용하여 배양 배지로부터 정제될 수

있다. 일부 경우에, 사용되는 조성물은 생성물의 제조 및 그의 정제 방법과 관련된 오염물질에 관해 적어도 80 중량%의 원하는 생성물, 적어도 약 85중량%, 적어도 약 95중량% 또는 적어도 약 99.5중량%를 포함한다. 백분율은 총 단백질을 기준으로 할 수 있다.

[0223] 일부 경우에, 예를 들어, 다량체 폴리펩타이드가 친화도 태그를 포함하는 경우, 다량체 폴리펩타이드는 친화도 태그의 고정된 결합 상대를 이용하여 정제될 수 있다.

[0224] **조성물**

[0225] 본 개시내용은 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 포함하는, 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는, 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0226] **다량체 폴리펩타이드를 포함하는 조성물**

[0227] 본 개시내용의 조성물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 추가로: 염, 예를 들어, NaCl, $MgCl_2$, KCl, $MgSO_4$ 등; 완충제, 예를 들어, 트리스 완충제, N-(2-하이드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄설폰산)(HEPES), 2-(N-몰폴리노)에탄설폰산(MES), 2-(N-몰폴리노)에탄설폰산 나트륨염(MES), 3-(N-몰폴리노)프로판설폰산(MOPS), N-트리스[하이드록시메틸]메틸-3-아미노프로판설폰산(TAPS) 등; 가용화제; 세정제, 예를 들어, 비이온성 세정제, 예컨대 트윈-20 등; 프로테아제 저해제; 글리세롤 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0228] 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있으며, 이 중 다수는 당업계에 공지되어 있고 본 명세서에서 상세하게 논의할 필요가 없다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는, 예를 들어, 문헌["Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 19th Ed. (1995), 또는 최종판, Mack Publishing Co; A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc]을 포함하는 다양한 간행물에 충분히 기재되어 있다.

[0229] 약제학적 조성물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 대상 약제학적 조성물은 대상체에 대한 투여에 적합할 것이며, 예를 들어, 멸균일 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대상 약제학적 조성물은 인간 대상체에 대한 투여에 적합할 것이며, 예를 들어, 조성물은 멸균이며 검출 가능한 발열원 및/또는 다른 독소가 없다.

[0230] 단백질 조성물은 다른 성분, 예컨대 약제학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 사카린나트륨, 탤컴, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스, 마그네슘, 탄산염 등을 포함할 수 있다. 조성물은 생리적 조건에 근접하게 하는데 필요한 약제학적으로 허용 가능한 보조 물질, 예컨대 pH 조절 및 완충제, 독성 조절제 등, 예를 들어, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 락트산나트륨, 염산, 황산염, 용매화물(예를 들어, 혼합된 이온성염, 물, 유기물), 수화물(예를 들어, 물) 등을 함유할 수 있다.

[0231] 예를 들어, 조성물은 수용액, 분말 형태, 과립, 정제, 알약, 좌약, 캡슐, 현탁액, 스프레이 등을 포함할 수 있다. 조성물은 이하에 기재되는 다양한 투여 경로에 따라 제형화될 수 있다.

[0232] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 조직 내로 직접 주사 가능한 경우(예를 들어, 피하로, 복강내, 근육내 및/또는 정맥내), 제형은 바로 사용 가능한 투약 형태로서, 또는 비수성 형태(예를 들어, 재구성 가능한 저장-안정성 분말) 또는 수성 형태, 예컨대 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제로 구성된 액체로서 제공될 수 있다. 단백질-함유 제형은 또한 투여 후 대상 단백질의 혈청 반감기를 향상시키기 위해 제공될 수 있다. 예를 들어, 단백질은 리포좀 제형에서 제공될 수 있고, 콜로이드 또는 혈청 반감기를 연장시키기 위한 다른 통상적인 기법으로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Szoka et al. 1980 *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 9:467], 미국 특허 제4,235,871호, 제4,501,728호 및 제4,837,028호에 기재된 리포좀을 제조하기 위한 다양한 방법이 이용 가능하다. 제제는 또한 제어 방출 또는 서방출 형태로 제공될 수 있다.

[0233] 비경구 투여에 적합한 제형의 다른 예는 등장성 멸균 주사 용액, 항산화제, 제균제, 및 의도된 수용자의 혈액과 등장성인 제형을 제공하는 용질, 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정제 및 보존제를 포함한다. 예를 들어, 대상 약제학적 조성물은 용기, 예를 들어, 멸균 용기, 예컨대 주사기에 제공될 수 있다. 제형은 단일 용량 또는 다회

용량 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알에 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 부형제, 예를 들어, 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조(동결건조) 조건에서 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0234] 제형 내 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 농도는 크게 다를 수 있고(예를 들어, 약 0.1중량% 미만으로부터, 보통 또는 적어도 약 2중량%에서 20% 내지 50% 이상만큼 많이) 보통 유체 용적, 점성도 및 선택된 특정 투여 방식 및 환자의 필요에 따르는 환자 기반 인자일 것이다.

[0235] 본 개시내용은 본 개시내용의 조성물, 예를 들어, 액체 조성물을 포함하는 용기를 제공한다. 용기는, 예를 들어, 주사기, 앰플 등일 수 있다. 일부 경우에, 용기는 멸균이다. 일부 경우에, 용기와 조성물 둘 다 멸균이다.

[0236] 본 개시내용은 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물은 a) 본 개시내용의 변이체 IL-2 폴리펩타이드; 및 b) 다량체 폴리펩타이드에 대해 상기 기재한 바와 같은 부형제를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 부형제는 약제학적으로 허용 가능한 부형제이다.

[0237] **핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 조성물**

[0238] 본 개시내용은 조성물, 예를 들어, 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는, 약제학적 조성물을 제공한다. 매우 다양한 약제학적으로 허용 가능한 부형제가 당업계에 공지되어 있으며, 본 명세서에서 상세하게 논의할 필요는 없다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는, 예를 들어, 문헌[A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H. C. Ansel et al., eds 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc]을 포함하는 다양한 간행물에 다양하게 기재되었다.

[0239] 본 개시내용의 조성물은 a) 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터; 및 b) 완충제, 계면활성제, 항산화제, 친수성 중합체, 덱스트린, 킬레이트제, 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정제, 제균제, 습윤제 및 보존제 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 적합한 완충제는 (예컨대 N,N-비스(2-하이드록시에틸)-2-아미노에탄설폰산(BES), 비스(2-하이드록시에틸)아미노-트리스(하이드록시메틸)메탄 (BIS-트리스), N-(2-하이드록시에틸)피페라진-N'3-프로판설폰산(EPPS 또는 HEPPS), 글리실글리신, N-2-하이드록시에틸피페라진-N'-2-에탄설폰산(HEPES), 3-(N-몰폴리노)프로판설폰산(MOPS), 피페라진-N,N'-비스(2-에탄-설폰산)(PIPES), 중탄산나트륨, 3-(N-트리스(하이드록시메틸)-메틸-아미노)-2-하이드록시-프로판설폰산) TAPSO, (N-트리스(하이드록시메틸)메틸-2-아미노에탄설폰산(TES), N-트리스(하이드록시메틸)메틸-글리신(트리신), 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄(트리스) 등)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 염은, 예를 들어, NaCl, $MgCl_2$, KCl, $MgSO_4$ 등을 포함한다.

[0240] 본 개시내용의 약제학적 제형은 약 0.001% 내지 약 90%(w/w)의 양으로 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함할 수 있다. 제형의 설명에서, 이하의 "대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터"는 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대상 제형은 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함한다.

[0241] 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터는 다른 화합물 또는 화합물의 혼합물과 혼합, 캡슐화, 접합 또는 달리 결합될 수 있고; 이러한 화합물은, 예를 들어 리포좀 또는 수용체 표적화 분자를 포함할 수 있다. 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터는 섭취, 분포 및/또는 흡수를 돕는 1종 이상의 성분과 제형에서 조합될 수 있다.

[0242] 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터 조성물은 임의의 다수의 가능한 투약 형태, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 정제, 캡슐, 젤 캡슐, 액체 시럽, 연질젤, 좌약 및 관장제로 제형화될 수 있다. 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터 조성물은 또한 수성, 비수성 또는 혼합 배지에서 현탁액으로서 제형화될 수 있다. 수성 현탁액은, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스나트륨, 솔비톨 및/또는 덱스트란을 포함하는 현탁액의 점성도를 증가시키는 물질을 추가로 함유할 수 있다. 현탁액은 또한 안정제를 함유할 수 있다.

[0243] 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 제형은 리포좀 제형일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "리포좀"은 구형 이중층 또는 이중층들에 배열된 양친매성 지질로 구성된 소수포를 의미한다. 리포좀은 전달될 조성물을 함유하는 친유성 물질 및 수성 내부로부터 형성된 막을 갖는 단일층 또는 다층 소수포이다. 양이온성 리포좀은 음으로 하전된 DNA 분자와 상호작용하여 안정한 복합체를 형성할 수 있는 양으로 하전된 리포좀이다. pH 민감성 또는 음으로 하전된 리포좀은 그것과의 복합체보다는 DNA를 붙잡는 것으로 여겨진다. 양이온성 리포좀과

비양이온성 리포좀은 둘 다 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 전달하기 위해 사용될 수 있다.

[0244] 리포좀은 또한 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 리포좀 내로 혼입될 때 전문화된 지질이 없는 리포좀에 비해 향상된 순환 수명을 초래하는 1종 이상의 전문화된 지질을 포함하는 리포좀을 지칭하는 용어인 "입체적으로 안정화된" 리포좀을 포함한다. 입체적으로 안정화된 리포좀의 예는 리포좀의 소수포-형성 지질 부분이 1종 이상의 당지질을 포함하거나 또는 1종 이상의 친수성 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티에 의해 유도체화된다. 리포좀 및 그들의 용도는 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다.

[0245] 본 개시내용의 제형 및 조성물은 또한 계면활성제를 포함할 수 있다. 약물 제품, 제형 중의 그리고 에멀션 중의 계면활성제의 용도는 당업계에 잘 공지되어 있다. 계면활성제 및 그들의 용도는 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다.

[0246] 일 실시형태에서, 핵산의 효율적인 전달을 달성하기 위한 다양한 침투 향상제가 포함된다. 세포막을 가로지르는 비친수성 약물의 확산을 돕는 것에 추가로, 침투 향상제는 또한 친유성 약물의 투과성을 향상시킨다. 침투 인핸서는 5가지 넓은 범주, 즉, 계면활성제, 지방산, 담즙염, 킬레이트제, 및 비킬레이트 비계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다. 침투 향상제 및 그들의 용도는 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다.

[0247] 경구 투여를 위한 조성물 및 제형은 분말 또는 과립, 마이크로미립자, 나노미립자, 현탁액 또는 수 중 또는 비수성 배지 중의 용액, 캡슐, 겔 캡슐, 사쉐, 정제 또는 미니정제를 포함한다. 증점제, 향미제, 희석제, 유화제, 분산 보조제 또는 결합제가 바람직할 수 있다. 적합한 경구 제형은 대상 안티센스 핵산이 1종 이상의 향상제 계면활성제 및 킬레이터와 함께 투여되는 것을 포함한다. 적합한 계면활성제는, 지방산 및/또는 에스터 또는 이들의 염, 담즙산 및/또는 이들의 염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 담즙산/염 및 지방산 및 그들의 용도는 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다. 또한 침투 향상제, 예를 들어, 지방산/담즙산/염과 조합한 염의 조합물이 적합하다. 예시적인 적합한 조합은 라우르산, 카프르산 및 UDCA의 나트륨염이다. 추가 침투 향상제는 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에터 및 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에터를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 침투 향상제는 또한 프로필렌 글리콜, 다이메틸설폭사이드, 트라이에타노이아민, N,N-다이메틸아세트아마이드, N,N-다이메틸폼아마이드, 2-피롤리돈 및 이들의 유도체, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올 및 아존(AZONE)(상표명)을 포함한다.

[0248] **T 세포 활성을 조절하는 방법**

[0249] 본 개시내용은 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 T 세포를 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, T 세포를 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절한다. 일부 경우에, 접촉시키는 단계는 시험관내에서 일어난다. 일부 경우에, 접촉시키는 단계는 생체내에서 일어난다. 일부 경우에, 접촉시키는 단계는 생체외에서 일어난다.

[0250] 일부 경우에, 예를 들어, 표적 T 세포가 $CD8^+$ T 세포인 경우, 다량체 폴리펩타이드는 클래스 I MHC 폴리펩타이드(예를 들어, β2-마이크로글로불린 및 클래스 I MHC 중쇄)를 포함한다. 일부 경우에, 예를 들어, 표적 T 세포가 $CD4^+$ T 세포인 경우, 다량체 폴리펩타이드는 클래스 II MHC 폴리펩타이드(예를 들어, 클래스 II MHC α 쇄; 클래스 II MHC β 쇄)를 포함한다.

[0251] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 활성화 폴리펩타이드인 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우, T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 암 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 암 세포에 대한 T 세포의 세포독성 활성을 증가시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 암 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 수를 증가시킨다.

[0252] 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스 감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 바이러스 감염 세포에 대한 T 세포의 세포독성 활성을 증가시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스-감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적

T 세포의 수를 증가시킨다.

[0253] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 저해성 폴리펩타이드인 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우, T 세포를 다량체와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포를 저해시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 자기 항원에 존재하는 에피토프에 특이적인 자기-반응성 T 세포이고, 접촉시키는 단계는 자기-반응성 세포의 수를 감소시킨다.

[0254] **공자극 폴리펩타이드(예를 들어, IL-2)를 선택적으로 전달하는 방법**

[0255] 본 개시내용은, 예를 들어, 주어진 에피토프에 특이적인 TCR이 표적화되는 방식으로, 선택된 T 세포 또는 선택된 T 세포 집단에 대해 공자극 폴리펩타이드, 예컨대 IL-2, 또는 천연 유래 공자극 폴리펩타이드의 감소된 친화도 변이체, 예컨대 본 명세서에 개시된 IL-2 변이체를 전달하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프에 특이적인 TCR을 보유하는 표적 T 세포에 선택적으로 공자극 폴리펩타이드, 예컨대 IL-2, 또는 천연 유래 공자극 폴리펩타이드, 예컨대 본 명세서에 개시된 IL-2 변이체의 감소된 친화도 변이체를 전달하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 T 세포의 집단을 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함한다. T 세포의 집단은 i) 표적 T 세포; 및 ii) 에피토프에 특이적이지 않은 비-표적 T 세포(예를 들어, 에피토프-특이적 T 세포가 결합하는 에피토프 이외의 에피토프(들)에 특이적인 T 세포)를 포함하는 혼합된 집단일 수 있다. 에피토프-특이적 T 세포는 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프-제시 펩타이드에 특이적이고, 다량체 폴리펩타이드에 의해 제공되는 펩타이드 HLA 복합체 또는 펩타이드 MHC 복합체에 결합한다. T 세포 집단을 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포(들)에 선택적으로 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 공자극 폴리펩타이드(예를 들어, IL-2 또는 IL-2의 감소된-친화도 변이체)를 전달한다.

[0256] 따라서, 본 개시내용은 공자극 폴리펩타이드, 예컨대 IL-2, 또는 천연 유래 공자극 폴리펩타이드의 감소된 친화도 변이체, 예컨대 본 명세서에 개시된 IL-2 변이체 또는 둘 다의 조합을 표적 T 세포에 선택적으로 전달하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 T 세포의 혼합된 집단을 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함한다. T 세포의 혼합된 집단은 표적 T 세포 및 비표적 T 세포를 포함한다. 표적 T 세포는 다량체 폴리펩타이드 내에 존재하는 에피토프에 특이적이다. T 세포의 혼합된 집단을 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 것은 표적 T 세포에 대해 다량체 폴리펩타이드 내에 존재하는 공자극 폴리펩타이드(들)를 전달한다.

[0257] 예를 들어, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는: i) 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프에 특이적인 표적 T 세포(들); 및 ii) 비-표적 T 세포(들), 예를 들어, 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프가 아닌 제2 에피토프(들)에 특이적인 T 세포(들)를 포함하는, T 세포의 집단과 접촉된다. 집단을 접촉시키는 것은 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 공자극 폴리펩타이드(들)(예를 들어, 천연 유래 공자극 폴리펩타이드(예를 들어, 천연 유래 IL-2) 또는 천연 유래 공자극 폴리펩타이드의 감소된-친화도 변이체(예를 들어, 본 명세서에 개시된 IL-2 변이체))의 표적 T 세포에 대한 선택적 전달을 야기한다. 따라서, 예를 들어, 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만 또는 4%, 3%, 2% 또는 1% 미만의 비-표적 T 세포는 다량체 폴리펩타이드에 결합하고, 그 결과 공자극 폴리펩타이드(예를 들어, IL-2 또는 IL-2 변이체)는 비표적 T 세포에 전달되지 않는다.

[0258] 일부 경우에, T 세포의 집단은 시험관내이다. 일부 경우에, T 세포의 집단은 시험관내이고, 시험관내 배양물과 관련하여 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 대한 표적 T 세포 집단의 생물학적 반응(예를 들어, T 세포 활성화 및/또는 확장 및/또는 표현형 분화)이 유발된다. 예를 들어, 혼합된 T 세포의 집단은 개체로부터 얻을 수 있고, 시험관내 다량체 폴리펩타이드와 접촉될 수 있다. 이러한 접촉은 정해진 용량(들) 및/또는 노출 스케줄(들)에 대한 T 세포 집단의 단일 또는 다중 노출을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 상기 접촉은 T 세포의 집단 내에서 표적 T 세포의 선택적 결합/활성화 및/또는 확장시키는 것을 초래하고, 활성화되고/되거나 확장된 표적 T 세포 집단의 생성을 초래한다. 예로서, 혼합된 T 세포의 집단은 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC)일 수 있다. 예를 들어, 환자로부터의 PBMC는 표준 림프구 배양 조건 하에 0.1 내지 1000 nM의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 노출되기 전에 표준 혈액 채취 및 PBMC 농축 기법에 의해 얻을 수 있다. 정해진 용량 및 스케줄로 혼합된 T 세포 집단의 노출 전의, 동안의 그리고 후의 시점에, 시험관내 배양물에서 표적 T 세포의 존재비는 특정 펩타이드-MHC 다량체 및/또는 표현형 마커 및/또는 기능성 활성(예를 들어, 사이토카인 ELISpot 분석)에 의해 모니터링될 수 있다. 일부 경우에, 시험관내 항원 특이적 세포의 최적의 존재비 및/또는 표현형의 달성 시, 활성화된 그리고/또는 확장된 표적 T 세포 집단의 모두 또는 일부는 개체(혼합된 T 세포의 집단을 얻은 개체)에게 투여된다.

[0259] 일부 경우에, T 세포의 집단은 시험관내이다. 예를 들어, 혼합된 T 세포의 집단은 개체로부터 얻으며, 시험관내에서 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드와 접촉된다. 시험관내 세포 배양물과 관련하여 정해진 용량(들) 및/또는 노출 스케줄(들)에 대한 T 세포의 단일 또는 다중 노출을 포함할 수 있는 이러한 접촉은 혼합된 T 세포의 집단이 다량체 폴리펩타이드에 의해 제시되는 에피토프에 특이적인 T 세포를 포함하는지의 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 다량체 폴리펩타이드의 에피토프에 특이적인 T 세포의 존재는 혼합된 T 세포의 집단을 포함하는 샘플을 분석함으로써 결정될 수 있으며, 이런 T 세포의 집단은 에피토프에 특이적이지 않은 T 세포(비-표적 T 세포)를 포함하고, 에피토프(표적 T 세포)에 특이적인 T 세포를 포함할 수 있다. 표적 T 세포의 활성화 및/또는 증식을 검출하기 위해 공지된 분석이 사용될 수 있고, 이에 의해 특정 다량체 폴리펩타이드(synTac)는 개체에 존재하는 T 세포에 결합하는 에피토프를 소유하는지의 여부 및 따라서 다량체 폴리펩타이드가 해당 개체에 대한 치료적 조성물로서 잠재적 용도를 갖는지의 여부를 결정할 수 있는 생체외 분석을 제공한다. 표적 T 세포의 활성화 및/또는 증식 검출을 위한 적합한 공지된 분석은, 예를 들어, T 세포 표현형의 유세포 측정 특성규명 및/또는 항원 특이성 및/또는 증식을 포함한다. 에피토프-특이적 T 세포의 존재를 검출하기 위한 이러한 분석, 예를 들어, 동반 진단은 다량체 폴리펩타이드가 표적 T 세포의 선택적 결합/활성화 및/또는 확장인지의 여부를 결정하기 위한 추가적인 분석(예를 들어, 효과기 사이토카인 ELISpot 분석) 및/또는 적절한 대조군(예를 들어, 항원-특이적 및 항원-비특이적 다량체 펩타이드-HLA 염색 시약)을 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본 개시내용은 개체로부터 얻은 혼합된 T 세포의 집단에서 관심 대상의 에피토프에 결합하는 표적 T 세포의 존재를 검출하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: a) 시험관내 혼합된 T 세포의 집단을 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계로서, 다량체 폴리펩타이드는 관심 대상의 에피토프를 포함하는, 상기 접촉시키는 단계; 및 b) 상기 접촉에 반응한 T 세포의 활성화 및/또는 증식을 검출하는 단계로서, 활성화 및/또는 증식된 T 세포는 표적 T 세포의 존재를 나타내는, 상기 검출하는 단계를 포함한다. 대안적으로, 그리고/또는 추가로, 목적으로 하는 T 세포 집단의 활성화 및/또는 확장(증식)은 다량체 폴리펩타이드를 이용하여 얻어지고, 이어서, 활성화/확장된 T 세포를 포함하는 T 세포의 집단의 모두 또는 일부는 요법으로서 개체에게 다시 투여될 수 있다.

[0260] 일부 예에서, T 세포의 집단은 개체에서 생체내이다. 이러한 예에서, 공자극 폴리펩타이드(예를 들어, IL-2 또는 감소된 친화도 IL-2)를 에피토프-특이적 T 세포에 선택적으로 전달하기 위한 본 개시내용의 방법은 다량체 폴리펩타이드를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0261] 공자극 폴리펩타이드(예를 들어, IL-2 또는 감소된-친화도 IL-2)가 선택적으로 전달되는 에피토프-특이적 T 세포는 또한 본 명세서에서 "표적 T 세포"로서 지칭된다. 일부 경우에, 표적 T 세포는 조절 T 세포(Treg)이다. 일부 경우에, Treg는 자가반응성 T 세포의 활성을 저해하거나 또는 억제한다.

[0262] 일부 경우에, 표적 T 세포는 세포독성 T 세포이다. 예를 들어, 표적 T 세포는 암 에피토프(예를 들어, 암 세포에 의해 제시된 에피토프)에 특이적인 세포독성 T 세포일 수 있다.

[0263] **치료 방법**

[0264] 본 개시내용은 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 데 효과적인 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 한 가지 이상의 핵산의 양을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 재조합 발현 벡터를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 mRNA 분자를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함한다.

[0265] 본 개시내용은 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산(예를 들어, 발현 벡터; mRNA 등)을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 다량체 폴리펩타이드는 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절한다. 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 것은 개체에서 질환 또는 장애를 치료할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 치료가 필요한 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0266] 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, 다량체 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세

포를 활성화시킨다. 일부 경우에, 에피토프는 암-관련 에피토프이며, 다량체 폴리펩타이드는 암 관련 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 증가시킨다.

[0267] 본 개시내용은 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산(예를 들어, 발현 벡터; mRNA 등)을 투여하는 단계를 포함하되, 다량체 폴리펩타이드는 암 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고, 다량체 폴리펩타이드는 하나 이상의 본 명세서에 기재된 바와 같은 자극 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 암 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 암 세포 수를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 암 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여 전에, 또는 다량체 폴리펩타이드가 있는 투여의 부재 하에서 개체에서의 암 세포 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 암 세포 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 암 세포수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 암 세포 수를 검출 가능하지 않은 수준으로 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 암 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 종양 덩어리를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 종양 덩어리의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여 전에, 또는 다량체 폴리펩타이드가 있는 투여의 부재 하에서 개체에서의 종양 덩어리에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 종양 덩어리를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 암 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체의 생존 시간을 증가시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 생존 시간의 증가가 필요한 개체에 대해 1회 이상의 용량이 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여가 없는 개체의 예상되는 생존 시간에 비해 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 3개월 내지 6개월, 6개월 내지 1년, 1년 내지 2년, 2년 내지 5년, 5년 내지 10년 또는 10년 초과만큼 개체의 생존 시간을 증가시키는 양이다.

[0268] 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스 감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 바이러스 감염 세포에 대한 T 세포의 세포독성 활성을 증가시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스-감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 수를 증가시킨다.

[0269] 본 개시내용은 개체에서 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산을 투여하는 단계를 포함하되, 다량체 폴리펩타이드는 바이러스 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고, 다량체 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 자극 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 바이러스 감염된 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 바이러스 감염된 세포 수를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 바이러스 감염된 세포수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여 전에, 또는 다량체 폴리펩타이드가 있는 투여의 부재 하에서 개체에서의 바이러스 감염된 세포 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 바이러스 감염된 세포 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 바이러스 감염된 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 바이러스 감염된 세포 수를 검출 가능하지 않은 수준으로 감소시키는 양이다.

[0270] 따라서, 본 개시내용은 개체에서 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산을 투여하는 단계를 포함하되, 다량체 폴리펩타이드는 병원균-관련 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고, 다량체 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 자극 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 병원균 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 병원균 수를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 "유효량"의

다량체 폴리펩타이드는 병원균 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여 전에, 또는 다량체 폴리펩타이드가 있는 투여의 부재 하에서 개체에서의 병원균 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 병원균 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 바이러스 병원균 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 병원균 수를 검출 가능하지 않은 수준으로 감소시키는 양이다. 병원균은 바이러스, 박테리아, 원생동물 등을 포함한다.

[0271] 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 저해성 폴리펩타이드이며, 다량체 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 저해한다. 일부 경우에, 에피토프는 자기-에피토프이며, 다량체 폴리펩타이드는 선택적으로 자기-에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 저해한다.

[0272] 본 개시내용은 개체에서 자가면역 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산을 투여하는 단계를 포함하되, 다량체 폴리펩타이드는 자기 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고, 다량체 폴리펩타이드는 저해 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 세포수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여 전에, 또는 다량체 폴리펩타이드가 있는 투여의 부재 하에서 개체에서의 자기 반응성 T-세포 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 자기 반응성 T-세포 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 Th2 사이토카인 생성의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 Th2 사이토카인 생성을 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 자가면역 질환과 관련된 하나 이상의 증상의 개선이 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 자가면역 질환과 관련된 하나 이상의 증상을 개선시키는 양이다.

[0273] 상기 언급한 바와 같이, 일부 경우에, 대상 치료를 수행함에 있어서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 폴리펩타이드 그 자체로서 치료가 필요한 개체에게 투여된다. 다른 예에서, 대상 치료 방법을 수행함에 있어서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산은 치료가 필요한 개체에게 투여 중이다. 따라서, 다른 예에서, 본 개시내용의 한 가지 이상의 핵산, 예를 들어, 본 개시내용의 하나 이상의 재조합 발현 벡터는 이것이 필요한 개체에게 투여된다.

[0274] 제형

[0275] 적합한 제형은 상기 기재되어 있으며, 여기서 적합한 제형은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 적합한 제형은 a) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 적합한 제형은 a) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하며; 일부 예에서, 핵산은 mRNA이다. 일부 경우에, 적합한 제형은 a) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산; b) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 핵산; 및 c) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 적합한 제형은 a) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 재조합 발현 벡터; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 적합한 제형은 a) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 재조합 발현 벡터; b) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 재조합 발현 벡터; 및 c) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

[0276] 적합한 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 상기 기재되어 있다.

[0277] 투약량

[0278] 적합한 투약량은 다양한 임상 인자에 기반하여 담당 의사 또는 다른 자격있는 의료인에 의해 결정될 수 있다. 의학 분야에 잘 공지되어 있는 바와 같이, 임의의 한 명의 환자에 대한 투약량은 환자의 크기, 신체 표면적, 연령, 투여될 특정 폴리펩타이드 또는 핵산, 환자의 성별, 시간 투여 경로, 일반적 건강상태 및 동시에 투여 중인 다른 약물을 포함하는 다수의 인자에 의존한다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 1ng/kg 체중 내지 20mg/kg 체중/용량, 예를 들어, 0.1mg/kg 체중 내지 10mg/kg 체중, 예를 들어, 0.5mg/kg 체중 내지 5mg/kg 체중의 양

으로 투여될 수 있지만; 그러나, 특히 앞서 언급한 인자를 고려하여 이 범위 미만의 또는 초과의 용량이 생각된다. 요법이 연속 주입이라면, 이는 또한 1㎍ 내지 10mg/체중 킬로그램/분의 범위일 수 있다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 약 1mg/kg 체중 내지 50mg/kg 체중, 예를 들어, 약 1mg/kg 체중 내지 약 5mg/kg 체중, 약 5mg/kg 체중 내지 약 10mg/kg 체중, 약 10mg/kg 체중 내지 약 15mg/kg 체중, 약 15mg/kg 체중 내지 약 20mg/kg 체중, 약 20mg/kg 체중 내지 약 25mg/kg 체중, 약 25mg/kg 체중 내지 약 30mg/kg 체중, 약 30mg/kg 체중 내지 약 35mg/kg 체중, 약 35mg/kg 체중 내지 약 40mg/kg 체중, 또는 약 40mg/kg 체중 내지 약 50mg/kg 체중의 양으로 투여될 수 있다.

[0279] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 적합한 용량은 0.01㎍ 내지 100g/체중 kg, 0.1㎍ 내지 10g/체중 kg, 1㎍ 내지 1g/체중 kg, 10㎍ 내지 100mg/체중 kg, 100㎍ 내지 10mg/체중 kg, 또는 100㎍ 내지 1mg/체중 kg이다. 당업자는 체액 또는 조직 내 투여된 제제의 측정된 체류 시간 및 농도에 기반하여 투약에 대한 반복 속도를 용이하게 추정할 수 있다. 성공적인 치료 후에, 환자는 질환 상태의 재발을 방지하기 위한 유지 요법을 받는 것이 바람직할 수 있되, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 0.01㎍ 내지 100g/체중 kg, 0.1㎍ 내지 10g/체중 kg, 1㎍ 내지 1g/체중 kg, 10㎍ 내지 100mg/체중 kg, 100㎍ 내지 10mg/체중 kg, 또는 100㎍ 내지 1mg/체중 kg 범위의 유지 용량으로 투여된다.

[0280] 당업자는 용량 수준이 특정 다량체 폴리펩타이드, 증상의 중증도 및 대상체의 부작용에 대한 감수성의 함수로서 다를 수 있다는 것을 용이하게 인식할 것이다. 주어진 화합물의 바람직한 투약량은 다양한 수단에 의해 당업자에 의해 용이하게 결정 가능하다.

[0281] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다회 용량의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 투여된다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 투여 빈도, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 임의의 다양한 인자, 예를 들어, 증상의 중증도 등에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 1개월당 1회, 1개월당 2회, 1개월당 3회, 격주(qow), 주당 1회(qw), 주당 2회(biw), 주당 3회(tiw), 주당 4회, 주당 5회, 주당 6회, 격일(qod), 매일(qd), 1일 2회(qid), 또는 1일 3회(tid)로 투여된다.

[0282] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터의 투여의 지속 기간, 예를 들어, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 투여되는 시간 기간은 임의의 다양한 인자, 예를 들어, 환자 반응 등에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 약 1일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1개월 내지 약 2개월, 약 2개월 내지 약 4개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 1년, 약 1년 내지 약 2년, 또는 약 2년 내지 약 4년 또는 그 이상의 범위의 시간 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.

[0283] 투여 경로

[0284] 활성제(본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터)는 생체내 및 생체외 방법을 포함하는 약물 전달에 적합한 임의의 이용 가능한 방법 및 투여 경로뿐만 아니라 전신 및 국소화된 투여 경로를 이용하여 개체에게 투여된다.

[0285] 통상적인 및 약제학적으로 허용 가능한 투여 경로는 종양내, 종양 주위, 근육내, 기관내, 두개내, 피하, 진피내, 국소 적용, 정맥내, 동맥내, 직장, 비강, 경구 및 다른 장 및 비경구 투여 경로를 포함한다. 투여 경로는 원한다면 조합될 수 있고, 또는 다량체 폴리펩타이드 및/또는 원하는 효과에 따라 조절될 수 있다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터는 단일 용량으로 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다.

[0286] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 근육내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 국소로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 종양내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 종양주위로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 두개내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체

폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 피하로 투여된다.

[0287] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 근육내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 국소로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 종양내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 종양주위로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 두개내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 다량체 폴리펩타이드는 피하로 투여된다.

[0288] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 임의의 이용 가능한 통상적인 방법 및 전신 또는 국소화된 경로를 포함하는 통상적인 약물의 전달에 적합한 경로를 이용하여 숙주에게 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 개시내용의 방법에서 사용하기 위해 상정된 투여 경로는 장, 비경구 및 흡입 경로를 포함하지만, 반드시 이들로 제한되지는 않는다.

[0289] 흡입 투여 이외의 비경구 투여 경로는 국소, 경피, 피하, 근육내, 안와내, 낭내, 척수내, 흉골내, 종양내, 종양주위, 및 정맥내 경로, 즉, 소화관을 통하는 것 이외의 임의의 투여 경로를 포함하지만, 반드시 이들로 제한되지는 않는다. 비경구 투여는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터의 전신 또는 국소 전달을 달성하기 위해 수행될 수 있다. 전신 전달이 요망되는 경우, 투여는 전형적으로 약제학적 제제의 침습성 또는 전신으로 흡수된 국소 또는 점막 투여를 수반한다.

[0290] 치료에 적합한 대상체

[0291] 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 암이 있는 것으로 진단된 개체, 암에 대해 치료되었지만, 치료에 대한 반응이 없는 개체, 및 암에 대해 치료되고 초기에 반응하였지만, 후속적으로 치료에 대해 난치성이 된 개체를 포함하는, 암이 있는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 감염으로 진단된 개체, 및 감염에 대해 치료되었지만 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는 감염(예를 들어, 병원균, 예컨대 박테리아, 바이러스, 원생동물 등에 의한 감염)을 갖는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 박테리아 감염을 갖는 것으로 진단된 개체, 및 박테리아 감염에 대해 치료되었지만, 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는, 박테리아 감염을 갖는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 바이러스 감염을 갖는 것으로 진단된 개체, 및 바이러스 감염에 대해 치료되었지만, 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는, 바이러스 감염을 갖는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 자가면역 질환을 갖는 것으로 진단된 개체, 및 자가면역 질환에 대해 치료되었지만, 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는, 자가면역 질환을 갖는 개체를 포함한다.

[0292] 일부 경우에, 예를 들어, 에피토프가 HPV 에피토프인 경우, 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 HPV-관련암 또는 HPV에 기인하는 암을 갖는 것으로 진단된 개체이다. HPV-관련암 또는 HPV에 기인하는 암은, 예를 들어, 두경부암; 자궁경부암; 및 생식기암을 포함한다.

[0293] **개시내용의 비제한적 양상의 예**

[0294] 상기 기재한 본 대상의 실시형태를 포함하는 양상은 단독으로 하나 이상의 다른 양상 또는 실시형태와 조합하여 유리할 수 있다. 앞서 언급하나 설명으로 제한하는 일 없이, 개시내용의 넘버링된 1 내지 132의 소정의 비제한적 양상을 이하에 제공한다. 본 개시내용을 읽을 때 당업자에게 분명하게 되는 바와 같이, 각각의 개개로 넘버링된 양상이 사용될 수 있거나 또는 앞의 또는 이후의 개개로 넘버링된 양상 중 어떤 것과 조합될 수 있다. 이는 양상의 모든 이러한 조합에 대한 근거를 제공하는 것으로 의도되며, 이하에 명확하게 제공하는 양상의 조합으로 제한되지 않는다:

[0295] 양상 1. 서열번호 1에 제시된 것에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드로서, 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 것에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 갖고, 그리고 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL-2R에 대해 서열번호 1에 제시된 IL-2 아미노산 서열의 결합 친화도에 비해, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열을 갖는 알파, 베타 및 감마 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2 수용체(IL-2R)에 대해 감소된 결합 친화도를 나타내는, 변이체 IL-2 폴리펩타이드.

[0296] 양상 2. 양상 1에 있어서, 상기 변이체는 E15, H16, D20, F42, Y45 및 Q126 중 하나 이상의 치환을 포함하는, 변이체 IL-2 폴리펩타이드.

[0297] 양상 3. 양상 1 또는 양상 2에 있어서, 상기 변이체는 IL-2R에 대한 서열번호 1에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 의해 나타나는 결합 친화도의 10% 미만 내지 50% 미만을 나타내는, 변이체 IL-2 폴리펩타이드.

[0298] 양상 4. 양상 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 변이체는 F42의 Ala, Gly, Val, Ile 또는 Leu으로의 치환을 포함하는, 변이체 IL-2 폴리펩타이드.

[0299] 양상 5. 양상 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 변이체는 F42 및 D20의 치환 또는 F42 및 H16의 치환을 포함하는, 변이체 IL-2 폴리펩타이드.

[0300] 양상 6. 양상 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 변이체는 F42, D20 및 Y45의 치환을 포함하거나; 또는 상기 변이체는 F42, H16 및 Q126의 치환을 포함하는, 변이체 IL-2 폴리펩타이드.

[0301] 양상 7. 다량체 폴리펩타이드로서,

[0302] a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0303] i) 에피토프;

[0304] ii) 제1 주조직 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드

[0305] 를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및

[0306] b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0307] i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0308] ii) 선택적으로 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드

[0309] 를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하되,

[0310] 상기 다량체 폴리펩타이드는 하나 이상의 면역조절 도메인을 포함하고, 상기 하나 이상의 면역조절 도메인은:

[0311] A) 상기 제1 폴리펩타이드의 C-말단에;

[0312] B) 상기 제2 폴리펩타이드의 N-말단에;

[0313] C) 상기 제2 폴리펩타이드의 C-말단에; 또는

[0314] D) 상기 제1 폴리펩타이드의 C-말단에 그리고 상기 제2 폴리펩타이드의 N-말단에 있고, 그리고

[0315] 상기 면역조절 도메인의 적어도 하나는 천연 유래 공자극 단백질의 변이체이고, 상기 천연 유래 공자극 단백질의 상대 공자극 단백질에 대한 친화도에 비해 상기 변이체는 그의 상대 공자극 단백질에 대해 감소된 친화도를 나타내는, 다량체 폴리펩타이드.

[0316] 양상 8. 다량체 폴리펩타이드로서,

[0317] a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0318] i) 에피토프;

[0319] ii) 제1 주조직 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드

[0320] 를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및

[0321] b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0322] i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0323] ii) 선택적으로 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드

[0324] 를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하되,

[0325] 상기 다량체 폴리펩타이드는 하나 이상의 면역조절 도메인을 포함하고, 상기 하나 이상의 면역조절 도메인은:

[0326] A) 상기 제1 폴리펩타이드의 C-말단에;

[0327] B) 상기 제2 폴리펩타이드의 N-말단에;

[0328] C) 상기 제2 폴리펩타이드의 C-말단에; 또는

[0329] D) 상기 제1 폴리펩타이드의 C-말단에 그리고 상기 제2 폴리펩타이드의 N-말단에 있고, 그리고

[0330] 상기 하나 이상의 면역조절 도메인 중 적어도 하나는 양상 1 내지 6 중 어느 하나의 변이체 IL-2 폴리펩타이드이며, 그리고

[0331] 상기 다량체 폴리펩타이드는 IL-2R 폴리펩타이드에 대해 서열번호 1에 제시된 IL-2 아미노산 서열을 포함하는 대조군 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해, 도 3A 내지 도 3c에 도시된 아미노산 서열을 갖는 알파, 베타 및 감마 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2 수용체(IL-2R)에 대해 감소된 결합 친화도를 나타내는, 다량체 폴리펩타이드.

[0332] 양상 9. 양상 8에 있어서,

[0333] a) 상기 제1 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0334] i) 상기 에피토프;

[0335] ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

[0336] iii) 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0337] b) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0338] i) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0339] ii) 상기 Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0340] 양상 10. 양상 8에 있어서,

[0341] a) 상기 제1 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0342] i) 상기 에피토프; 및

[0343] ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0344] b) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0345] i) 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드;

[0346] ii) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0347] iii) 상기 Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0348] 양상 11. 양상 8에 있어서,

[0349] a) 상기 제1 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0350] i) 상기 에피토프; 및

[0351] ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0352] b) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0353] i) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0354] ii) 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0355] 양상 12. 양상 8에 있어서,

[0356] a) 상기 제1 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0357] i) 상기 에피토프; 및

[0358] ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0359] b) 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0360] i) 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드; 및

[0361] ii) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0362] 양상 13. 양상 8에 있어서,

[0363] a) 상기 제1 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0364] i) 상기 에피토프;

[0365] ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

[0366] iii) 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0367] b) 상기 제2 폴리펩타이드는 상기 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0368] 양상 14. 양상 7 또는 8에 있어서, 상기 비-Ig 스캐폴드는 XTEN 폴리펩타이드, 트랜스페린 폴리펩타이드, 엘라스틴-유사 폴리펩타이드, 실크-유사 폴리펩타이드, 또는 실크-엘라스틴-유사 폴리펩타이드인, 다량체 폴리펩타이드.

[0369] 양상 15. 양상 7 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이고; 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, 다량체 폴리펩타이드.

[0370] 양상 16. 양상 15에 있어서, 상기 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드는 도 6에 제시된 아미노산 서열 중 하나에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0371] 양상 17. 양상 15에 있어서, 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A, HLA-B 또는 HLA-C 중쇄인, 다량체 폴리펩타이드.

[0372] 양상 18. 양상 15에 있어서, 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5A 내지 도 5c 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0373] 양상 19. 양상 7 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 알파쇄 폴리펩타이드이고; 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 베타쇄 폴리펩타이드인, 다량체 폴리펩타이드.

[0374] 양상 20. 양상 7 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 상기 에피토프는 T-세포 에피토프인, 다량체 폴리펩타이드.

[0375] 양상 21. 양상 7 내지 13 및 15 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, 다량체 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드, IgG2 Fc 폴리펩타이드, IgG3 Fc 폴리펩타이드, IgG4 Fc 폴리펩타이드, IgA Fc 폴리펩타이드, 또는 IgM Fc 폴리펩타이드인, 다량체 폴리펩타이드.

[0376] 양상 22. 양상 21에 있어서, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4a 내지 도 4c에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0377] 양상 23. 양상 7 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 및 상기 제2 폴리펩타이드는 비공유 결합된, 다량체 폴리펩타이드.

[0378] 양상 24. 양상 7 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 및 상기 제2 폴리펩타이드는 공유 결합된, 다량체 폴리펩타이드.

[0379] 양상 25. 양상 24에 있어서, 상기 공유 결합은 이황화 결합을 통하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0380] 양상 26. 양상 25에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 상기 에피토프와 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하며, 상기 이황화 결합은 상기 제1 Cys과 상기 제2 Cys 잔기 사이에 있는, 다량체 폴리펩타이드.

[0381] 양상 27. 양상 7 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 상기 에피토프와 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 사이에 개재된 링커를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0382] 양상 28. 양상 7 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 상기 MHC 폴리펩타이드와 상기 면역조절 폴리펩타이드 사이에 개재된 링커를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0383] 양상 29. 양상 7 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 2개의 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0384] 양상 30. 양상 8 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 3개의 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0385] 양상 31. 양상 29 또는 양상 30에 있어서, 상기 2 또는 3개의 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 직렬이고, 상기 다량체 폴리펩타이드는 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드 사이에 링커를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0386] 양상 32. 양상 8 내지 양상 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 변이체 IL-2는 E15, H16, D20, F42, Y45 및 Q126 중 하나 이상의 치환을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0387] 양상 33. 양상 8 내지 양상 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 변이체 IL-2는 F42의 Ala, Gly, Val, Ile 또는 Leu으로의 치환을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0388] 양상 34. 양상 33에 있어서, 상기 변이체 IL-2는 F42 및 D20의 치환, 또는 F42 및 H16의 치환을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0389] 양상 35. 양상 33에 있어서, 상기 변이체 IL-2는 F42, D20 및 Y45의 치환을 포함하거나; 또는 상기 변이체 IL-2는 F42, H16 및 Q126의 치환을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0390] 양상 36. 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산으로서,

[0391] i) 상기 재조합 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

[0392] a) 에피토프;

[0393] b) 제1 주조직 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드;

[0394] c) 면역조절 폴리펩타이드;

[0395] d) 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스키핑 신호(ribosome skipping signal);

[0396] e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0397] f) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드

[0398] 를 포함하되,

[0399] 상기 면역조절 폴리펩타이드는 천연 유래 공자극 단백질의 변이체이고, 천연 유래 공자극 단백질의 상대 공자극 단백질에 대한 친화도에 비해, 상기 변이체는 그의 공자극 단백질에 대해 감소된 친화도를 나타내거나; 또는

[0400] ii) 상기 재조합 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

[0401] a) 에피토프;

[0402] b) 제1 MHC 폴리펩타이드;

[0403] c) 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스키핑 신호;

[0404] d) 면역조절 폴리펩타이드

[0405] e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0406] f) Ig Fc 폴리펩타이드

[0407] 를 포함하되,

[0408] 상기 면역조절 폴리펩타이드는 천연 유래 공자극 단백질의 변이체이고, 천연 유래 공자극 단백질의 상대 공자극 단백질에 대한 친화도에 비해, 상기 변이체는 그의 공자극 단백질에 대해 감소된 친화도를 나타내는, 핵산.

[0409] 양상 37. 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산으로서,

[0410] i) 상기 재조합 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

[0411] a) 에피토프;

[0412] b) 제1 주조직 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드;

[0413] c) 면역조절 폴리펩타이드;

[0414] d) 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스키핑 신호;

[0415] e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0416] f) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드

[0417] 를 포함하되,

[0418] 상기 면역조절 폴리펩타이드는 양상 1 내지 6 중 어느 하나의 변이체 면역조절 폴리펩타이드이거나; 또는

[0419] ii) 상기 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0420] a) 에피토프;

[0421] b) 제1 MHC 폴리펩타이드;

[0422] c) 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스키핑 신호;

[0423] d) 면역조절 폴리펩타이드

[0424] e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0425] f) Ig Fc 폴리펩타이드

[0426] 를 포함하되,

[0427] 상기 면역조절 폴리펩타이드는 양상 1 내지 6 중 어느 하나의 변이체 면역조절 폴리펩타이드인, 핵산.

[0428] 양상 38. 양상 36 또는 37에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이고; 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, 핵산.

[0429] 양상 39. 양상 38에 있어서, 상기 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드는 도 6에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산.

[0430] 양상 40. 양상 38에 있어서, 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A, HLA-B 또는 HLA-C 중쇄인, 핵산.

[0431] 양상 41. 양상 40에 있어서, 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5A 내지 도 5c 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산.

[0432] 양상 42. 양상 36 또는 37에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 알파쇄 폴리펩타이드이고; 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 베타쇄 폴리펩타이드인, 핵산.

[0433] 양상 43. 양상 36 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 상기 에피토프는 T-세포 에피토프인, 핵산.

[0434] 양상 44. 양상 36 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드, IgG2 Fc 폴리펩타이드, IgG3 Fc 폴리펩타이드, IgG4 Fc 폴리펩타이드, IgA Fc 폴리펩타이드, 또는 IgM Fc 폴리펩타이드인, 핵산.

[0435] 양상 45. 양상 44에 있어서, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4a 내지 도 4c에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산.

[0436] 양상 46. 양상 37 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 상기 변이체 IL-2 면역조절 폴리펩타이드는 E15, H16, D20, F42, Y45 및 Q126 중 하나 이상의 치환을 포함하는, 핵산.

[0437] 양상 47. 양상 36 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 CD7, CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, MICB, HVEM, 림포톡신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4 및 HVEM으로부터 선택되는 제2 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 핵산.

[0438] 양상 48. 양상 36 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 상기 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스키핑 신호는 하기 a) 내지 h)로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산:

[0439] a) LEVLFQGP(서열번호 29);

[0440] b) ENLYTQS(서열번호 30);

[0441] c) 퓨린 절단 부위;

[0442] d) LVPR(서열번호 32);

[0443] e) GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP(서열번호 33);

[0444] f) GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP(서열번호 34);

[0445] g) GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP(서열번호 35); 및

[0446] h) GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP(서열번호 36).

[0447] 양상 49. 양상 36 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 상기 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0448] a) 제1 리더 펩타이드;

[0449] b) 상기 에피토프;

[0450] c) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드;

[0451] d) 상기 면역조절 폴리펩타이드;

[0452] e) 상기 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스키핑 신호;

[0453] f) 제2 리더 펩타이드;

[0454] g) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0455] h) 상기 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드

[0456] 를 포함하는, 핵산.

[0457] 양상 50. 양상 49에 있어서, 상기 제1 리더 펩타이드 및 상기 제2 리더 펩타이드는 β2-M 리더 펩타이드인, 핵산.

[0458] 양상 51. 양상 36 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된, 핵산.

[0459] 양상 52. 양상 51에 있어서, 상기 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터인, 핵산.

[0460] 양상 53. 양상 36 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 상기 에피토프와 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하며, 상기 제1 Cys과 상기 제2 Cys 잔기는 상기 제1 MHC 폴리펩타이드와 상기 제2 MHC 폴리펩타이드 사이에 이황화 결합을 제공하는, 핵산.

[0461] 양상 54. 양상 36 내지 52 중 어느 하나의 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터로서, 상기 벡터는 선택적으로 바이러스 벡터 또는 비-바이러스 벡터인, 핵산.

[0462] 양상 55. 양상 54의 재조합 발현 벡터에 의해 유전자 변형된 숙주 세포.

[0463] 양상 56. 양상 55에 있어서, 상기 숙주 세포는 시험관내이고, 상기 세포가 내인성 MHC β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드를 생성하지 않도록 상기 숙주 세포가 선택적으로 유전자 변형된, 숙주 세포.

[0464] 양상 57. 조성물로서,

[0465] a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

[0466] i) 에피토프;

[0467] ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

[0468] iii) 면역조절 도메인

[0469] 을 포함하는 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산으로서,

[0470] 상기 면역조절 폴리펩타이드는 천연 유래 공자극 단백질의 변이체이고, 상기 천연 유래 공자극 단백질의 상대 공자극 단백질에 대한 친화도에 비해, 상기 면역조절 폴리펩타이드는 그의 상대 공자극 단백질에 대해 감소된 친화도를 나타내는, 상기 제1 핵산; 및

[0471] b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

[0472] i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0473] ii) Ig Fc 폴리펩타이드

[0474] 를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산

[0475] 을 포함하는, 조성물.

[0476] 양상 58. 조성물로서,

[0477] a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

[0478] i) 에피토프;

[0479] ii) 제1 MHC 폴리펩타이드

[0480] 를 포함하는 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산; 및

[0481] b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0482] i) 면역조절 도메인으로서, 상기 면역조절 도메인은 천연 유래 공자극 단백질의 변이체이고, 상기 천연 유래 공자극 단백질의 상대 공자극 단백질에 대한 친화도에 비해, 상기 변이체는 그의 상대 공자극 단백질에 대해 감소된 친화도를 나타내는, 상기 면역조절 도메인;

[0483] ii) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0484] iii) Ig Fc 폴리펩타이드

[0485] 를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산

[0486] 을 포함하는, 조성물.

[0487] 양상 59. 조성물로서,

[0488] a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0489] i) 에피토프;

[0490] ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

[0491] iii) 면역조절 도메인

[0492] 을 포함하는 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산으로서,

[0493] 상기 면역조절 도메인은 양상 1 내지 6 중 어느 하나의 변이체 IL-2 폴리펩타이드인, 상기 제1 핵산; 및

[0494] b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0495] i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0496] ii) Ig Fc 폴리펩타이드

[0497] 를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산

[0498] 을 포함하는, 조성물.

[0499] 양상 60. 조성물로서,

[0500] a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0501] i) 에피토프; 및

[0502] ii) 제1 MHC 폴리펩타이드

[0503] 를 포함하는 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산; 및

[0504] b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0505] i) 면역조절 도메인으로서, 상기 면역조절 도메인은 양상 1 내지 6 중 어느 하나의 변이체 IL-2 폴리펩타이드인, 상기 면역조절 도메인;

[0506] ii) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0507] iii) Ig Fc 폴리펩타이드

[0508] 를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산

[0509] 을 포함하는, 조성물.

[0510] 양상 61. 양상 57 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 및/또는 제2 핵산은 재조합 발현 벡터에 존재하는, 조성물.

[0511] 양상 62. 양상 57 내지 61 중 어느 하나의 조합물로 유전자 변형된 숙주 세포.

[0512] 양상 63. 양상 7 내지 36 중 어느 하나의 다량체 폴리펩타이드의 생산 방법으로서,

[0513] a) 숙주 세포가 상기 다량체 폴리펩타이드를 합성하는 조건 하에 배양 배지 내 시험관내에서 제55항, 제56항 또는 제62항 중 어느 한 항의 숙주 세포를 배양시키는 단계; 및

[0514] b) 상기 숙주 세포로부터 그리고/또는 상기 배양 배지로부터 상기 다량체 폴리펩타이드를 단리시키는 단계

[0515] 를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드의 생산 방법.

[0516] 양상 64. 양상 63에 있어서, 상기 제2 폴리펩타이드는 친화도 태그를 포함하고, 그리고 상기 단리시키는 단계는 상기 세포에 의해 생산된 상기 다량체 폴리펩타이드를 상기 친화도 태그에 대한 결합 상대와 접촉시키는 것을 포함하되, 상기 결합 상대가 고정됨으로써 상기 다량체 폴리펩타이드를 고정시키는, 다량체 폴리펩타이드의 생산 방법.

[0517] 양상 65. 양상 64에 있어서, 상기 고정시킨 다량체 폴리펩타이드를 용출시키는 단계를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드의 생산 방법.

[0518] 양상 66. 에피토프-특이적 T 세포를 선택적으로 활성화시키는 방법으로서, 상기 T 세포를 양상 7 내지 35 중 어느 하나의 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 접촉시키는 단계는 상기 에피토프-특이적 T 세포를 선택적으로 활성화시키는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

[0519] 양상 67. 양상 66에 있어서, 상기 접촉시키는 단계는 시험관내에서인, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

[0520] 양상 68. 양상 66에 있어서, 상기 접촉시키는 단계는 생체내에서인, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

[0521] 양상 69. 양상 66에 있어서, 상기 에피토프는 암-관련 에피토프이며, 상기 투여하는 단계는 선택적으로 상기 암 관련 에피토프에 특이적인 T 세포의 상기 활성을 증가시키는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

[0522] 양상 70. 개체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 개체에게 유효량의,

[0523] a) 양상 7 내지 35 중 어느 하나의 다량체 폴리펩타이드; 또는

[0524] b) 양상 7 내지 35 중 어느 하나의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 재조합 발현 벡터; 또는

[0525] c) 양상 7 내지 35 중 어느 하나의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 mRNA

[0526] 를 투여하는 단계를 포함하되,

[0527] 상기 에피토프는 암-관련 에피토프이고, 상기 투여하는 단계는 개체에서 암-관련 에피토프-특이적 T 세포를 선택적으로 활성화시키는 데 효과적인, 암을 치료하는 방법.

[0528] 양상 71. 양상 70에 있어서, 상기 투여는 피하인, 방법.

[0529] 양상 72. 양상 70에 있어서, 상기 투여는 정맥내인, 방법.

[0530] 양상 73. 양상 70에 있어서, 상기 투여는 종양주변인, 방법.

[0531] 양상 74. 양상 70에 있어서, 상기 투여는 전신인, 방법.

[0532] 양상 75. 양상 70에 있어서, 상기 투여는 치료 부위에 대해 원위인, 방법.

[0533] 양상 76. 양상 70에 있어서, 상기 투여는 국소인, 방법.

[0534] 양상 77. 양상 70에 있어서, 상기 투여는 치료 부위이거나 또는 근처인, 방법.

[0535] 양상 78. 조성물로서,

[0536] a) 양상 7 내지 35 중 어느 하나의 다량체 폴리펩타이드; 및

[0537] b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제

[0538] 를 포함하는, 조성물.

[0539] 양상 79. 조성물로서,

[0540] a) 양상 36 내지 53 중 어느 하나의 핵산 또는 양상 54의 재조합 발현 벡터; 및

[0541] b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제

[0542] 를 포함하는, 조성물.

[0543] 양상 80. 다량체 폴리펩타이드로서,

[0544] a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0545] i) 에피토프;

[0546] ii) 도 34A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 β2-마이크로글로불린(β2M) 폴리펩타이드

[0547] 를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및

[0548] b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0549] i) 천연 유래 공자극 단백질의 변이체로서, 상기 천연 유래 공자극 단백질의 상대 공자극 단백질에 대한 친화도에 비해, 상기 변이체는 그의 상대 공자극 단백질에 대해 감소된 친화도를 나타내며, 이 변이체는 선택적으로 양상 1 내지 6 중 어느 하나의 변이체 IL-2 폴리펩타이드일 수 있는, 상기 천연 유래 공자극 단백질의 변이체;

[0550] ii) 도 34C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 주조직 적합 복합체(MHC) 중쇄 폴리펩타이드; 및

[0551] iii) N297A, L234A, L235A, L234F, L235E 및 P331S(도 33A에 도시된 아미노산 넘버링에 기반하여 각각 N77A, L14A, L15A, L14F, L15E 및 P111S)로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드

[0552] 를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0553] 양상 81. 양상 80에 있어서, 상기 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 N297A 치환(도 33A에 도시된 아미노산 넘버링에 기반한 N77A)을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0554] 양상 82. 양상 80에 있어서, 상기 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 L234A 치환 및 L235A 치환(도 33A에 도시된 아미노산 넘버링에 기반한 L14A 및 L15A)을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0555] 양상 83. 양상 80에 있어서, 상기 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 L234F 치환 및 L235E 치환(도 33A에 도시된 아미노산 넘버링에 기반한 L14F 및 L15E)을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0556] 양상 84. 양상 80에 있어서, 상기 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 L234F 치환, L235E 치환, 및 P331S(도 33A에 도시된 아미노산 넘버링에 기반한 L14F, L15E 및 P111S)을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0557] 양상 85. 양상 80 내지 84 중 어느 하나에 있어서, 상기 제2 폴리펩타이드는 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0558] 양상 86. 양상 80 내지 85 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드는 상기 에피토프와 상기 β2M 폴리펩타이드 사이에 펩타이드 링커를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0559] 양상 87. 양상 80 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 상기 제2 폴리펩타이드는:

[0560] a) 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 제1 복제물과 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 제2 복제물 사이;

[0561] b) 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드와 상기 MHC 중쇄 폴리펩타이드 사이; 및

[0562] c) 상기 MHC 중쇄 폴리펩타이드와 상기 IgG1 Fc 폴리펩타이드 사이

[0563] 중 하나 이상에 펩타이드 링커를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0564] 양상 88. 양상 86 또는 양상 87에 있어서, 상기 펩타이드 링커는 $(GGGGS)_3$, $(GGGGS)_4$ 및 AAAGG로부터 선택된, 다량체 폴리펩타이드.

[0565] 양상 89. 다량체 폴리펩타이드로서,

[0566] a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0567] i) 에피토프;

[0568] ii) 도 34A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드

[0569] 를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및

[0570] b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0571] i) 도 34B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드;

[0572] ii) 도 34C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 주조직 적합 복합체(MHC) 중쇄 폴리펩타이드; 및

[0573] iii) N297A, L234A, L235A, L234F, L235E 및 P331S(도 33A에 도시된 아미노산 넘버링에 기반하여 각각 N77A, L14A, L15A, L14F, L15E 및 P111S)로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드

[0574] 를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0575] 양상 90. 양상 89에 있어서, 상기 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 N297A 치환(도 33A에 도시된 아미노산 넘버링에 기반한 N77A)을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0576] 양상 91. 양상 89에 있어서, 상기 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 L234A 치환 및 L235A 치환(도 33A에 도시된 아미노산 넘버링에 기반한 L14A 및 L15A)을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0577] 양상 92. 양상 89에 있어서, 상기 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 L234F 치환 및 L235E 치환(도 33A에 도시된 아미노산 넘버링에 기반한 L14F 및 L15E)을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0578] 양상 93. 양상 89에 있어서, 상기 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 L234F 치환, L235E 치환 및 P331S 치환(도 33A에 도시된 아미노산 넘버링에 기반한 L14F, L15E 및 P111S)을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0579] 양상 94. 양상 89 내지 93 중 어느 하나에 있어서, 상기 제2 폴리펩타이드는 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0580] 양상 95. 양상 89 내지 94 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드는 상기 에피토프와 상기 β2M 폴리펩타이드 사이에 펩타이드 링커를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0581] 양상 96. 양상 89 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 상기 제2 폴리펩타이드는

[0582] a) 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 제1 복제물과 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 제2 복제물 사이;

[0583] b) 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드와 상기 MHC 중쇄 폴리펩타이드 사이; 및

[0584] c) 상기 MHC 중쇄 폴리펩타이드와 상기 IgG1 Fc 폴리펩타이드 사이

[0585] 중 하나 이상에 펩타이드 링커를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0586] 양상 97. 양상 95 또는 양상 96에 있어서, 상기 펩타이드 링커는 $(GGGGS)_3$, $(GGGGS)_4$ 및 AAAGG로부터 선택된, 다량체 폴리펩타이드.

[0587] 양상 98. 다량체 폴리펩타이드로서,

[0588] a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0589] i) 아미노산 서열 YMLDLQPETT(서열번호 13)를 포함하는 에피토프;

[0590] ii) 도 34A에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드

[0591] 를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및

[0592] b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0593] i) 도 34B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드;

[0594] ii) 도 34C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 주조직 적합 복합체(MHC) 중쇄 폴리펩타이드; 및

[0595] iii) 도 33A, 도 33B, 도 33C 또는 도 33D에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드

[0596] 를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0597] 양상 99. 양상 98에 있어서, 상기 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 33B에 도시된 아미노산 서열을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0598] 양상 100. 양상 98에 있어서, 상기 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 33C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0599] 양상 101. 양상 98에 있어서, 상기 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 도 33D에 도시된 아미노산 서열을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0600] 양상 102. 양상 98 내지 양상 101 중 어느 하나에 있어서, 상기 제2 폴리펩타이드는 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0601] 양상 103. 양상 98 내지 양상 102 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드는 상기 에피토프와 상기 β2M 폴리펩타이드 사이에 펩타이드 링커를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0602] 양상 104. 양상 98 내지 양상 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 제2 폴리펩타이드는:

[0603] a) 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 제1 복제물과 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 제2 복제물 사이;

[0604] b) 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드와 상기 MHC 중쇄 폴리펩타이드 사이; 및

[0605] c) 상기 MHC 중쇄 폴리펩타이드와 상기 IgG1 Fc 폴리펩타이드 사이

[0606] 중 하나 이상에 펩타이드 링커를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0607] 양상 105. 양상 103 또는 양상 104에 있어서, 상기 펩타이드 링커는 $(GGGGS)_3$, $(GGGGS)_4$ 및 AAAGG로부터 선택된, 다량체 폴리펩타이드.

[0608] 양상 106. 다량체 폴리펩타이드로서,

[0609] a) 도 31에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드;

[0610] b) 도 22에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드

[0611] 를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0612] 양상 107. 다량체 폴리펩타이드로서,

[0613] a) 도 31에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드;

[0614] b) 도 25에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드

[0615] 를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

[0616] 양상 108. 다량체 폴리펩타이드로서,

[0617] a) 도 31에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드;

[0618] b) 도 28에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드

[0619] 를 포함하는 다량체 폴리펩타이드.

[0620] 양상 109. 약제학적 조성물로서,

[0621] a) 양상 80 내지 108 중 어느 하나에 따른 다량체 폴리펩타이드; 및

[0622] b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제

[0623] 를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0624] 양상 110. 양상 80 내지 108 중 어느 하나에 따른 다량체 폴리펩타이드의 상기 제1 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산.

[0625] 양상 111. 양상 110에 있어서, 상기 핵산(들)은 재조합 발현 벡터에 존재하는 하나 이상의 핵산.

[0626] 양상 112. 에피토프-특이적 T 세포를 선택적으로 활성화시키는 방법으로서, 상기 T 세포를 양상 80 내지 108 중 어느 하나의 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 접촉시키는 단계는 상기 에피토프-특이적 T 세포를 선택적으로 활성화시키는, 에피토프-특이적 T 세포를 선택적으로 활성화시키는 방법.

[0627] 양상 113. 양상 112에 있어서, 상기 접촉시키는 단계는 시험관내인, 에피토프-특이적 T 세포를 선택적으로 활성화시키는 방법.

[0628] 양상 114. 양상 112에 있어서, 상기 접촉시키는 단계는 생체내인, 에피토프-특이적 T 세포를 선택적으로 활성화시키는 방법.

[0629] 양상 115. 방법으로서, 개체에게, 유효량의,

[0630] a) 양상 80 내지 108 중 어느 하나의 다량체 폴리펩타이드; 또는

[0631] b) 양상 80 내지 108 중 어느 하나의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 재조합 발현 벡터; 또는

[0632] c) 양상 80 내지 108 중 어느 하나의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 mRNA를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 투여하는 단계는 상기 개체에서 에피토프에 대해 T 세포 반응을 유도하는, 방법.

[0633] 양상 116. 양상 115에 있어서, 상기 투여하는 단계는 피하인, 방법.

[0634] 양상 117. 양상 115에 있어서, 상기 투여하는 단계는 정맥내인, 방법.

[0635] 양상 118. 양상 115에 있어서, 상기 투여하는 단계는 전신인, 방법.

[0636] 양상 119. 양상 115에 있어서, 상기 투여하는 단계는 근육내인, 방법.

[0637] 양상 120. 양상 115에 있어서, 상기 투여하는 단계는 치료 부위에 대해 원위인, 방법.

[0638] 양상 121. 양상 115에 있어서, 상기 투여하는 단계는 국소인, 방법.

[0639] 양상 122. 양상 115에 있어서, 상기 투여하는 단계는 치료 부위이거나 또는 근처인, 방법.

[0640] 양상 123. 표적 T 세포에 선택적으로 공자극 폴리펩타이드를 전달하는 방법으로서, 혼합된 T 세포의 집단을 양상 7 내지 35 및 80 내지 108 중 어느 하나의 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 혼합된 T 세포의 집단은 상기 표적 T 세포 및 비-표적 T 세포를 포함하고, 상기 표적 T 세포는 상기 다량체 폴리펩타이드 내에 존재하는 상기 에피토프에 특이적이고, 상기 접촉시키는 단계는 상기 표적 T 세포에 상기 다량체 폴리펩타이드 내에 존재하는 상기 공자극 폴리펩타이드를 전달하는, 방법.

[0641] 양상 124. 표적 T 세포에 선택적으로 IL-2 또는 IL-2 변이체를 전달하는 방법으로서, 혼합된 T 세포의 집단을 양상 8 내지 35 및 80 내지 108 중 어느 하나의 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 혼합된 T 세포의 집단은 상기 표적 T 세포 및 비-표적 T 세포를 포함하고, 상기 표적 T 세포는 상기 다량체 폴리펩타이드 내에 존재하는 상기 에피토프에 특이적이며, 상기 접촉시키는 단계는 상기 표적 T 세포에 상기 다량체 폴리펩타이드 내에 존재하는 상기 IL-2 또는 IL-2 변이체를 전달하는, 방법.

[0642] 양상 125. 양상 123 또는 124에 있어서, 상기 T 세포의 집단은 시험관내인, 방법.

[0643] 양상 126. 양상 123 또는 124에 있어서, 상기 T 세포의 집단은 개체에서 생체내인, 방법.

[0644] 양상 127. 양상 126에 있어서, 상기 개체에게 상기 다량체 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0645] 양상 128. 양상 123 내지 127 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 T 세포는 조절 T 세포인, 방법.

[0646] 양상 129. 양상 123 내지 127 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 T 세포는 세포독성 T 세포인, 방법.

[0647] 양상 130. 양상 123 또는 124에 있어서, 상기 혼합된 T 세포의 집단은 개체로부터 얻은 혼합된 T 세포의 시험관내 집단이고, 상기 접촉시키는 단계는 상기 표적 T 세포의 활성화 및/또는 증식을 초래하여, 활성화 및/또는 증식된 표적 T 세포의 집단을 생성하는, 방법.

[0648] 양상 131. 제130항에 있어서, 상기 개체에 활성화 및/또는 증식된 표적 T 세포의 집단을 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0649] 양상 132. 개체로부터 얻은 혼합된 T 세포의 집단에서 관심 대상의 에피토프에 결합하는 표적 T 세포의 존재를 검출하는 방법으로서, a) 시험관내에서 상기 혼합된 T 세포의 집단을 제7항 내지 제35항 및 제80항 내지 제108항 중 어느 한 항의 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계로서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 관심 대상의 상기 에피토프를 포함하는, 상기 접촉시키는 단계; 및 b) 상기 접촉시키는 단계에 반응한 T 세포의 활성화 및/또는 증식을 검출하는 단계로서, 활성화 및/또는 증식된 T 세포는 상기 표적 T 세포의 존재를 나타내는, 상기 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

[0650] **실시예**

[0651] 다음의 실시예는 당업자에게 본 발명을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시하며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 것의 범주를 제한하는 것으로 의도하지도 또는 이하의 실험이 모든 또는 단지 수행되는 실험이라는 것을 나타내는 것으로 의도되지도 않는다. 사용한 수(예를 들어, 양, 온도 등)에 대한 정확성을 보장하기 위한 노력을 하였지만, 일부 실험 오차 및 편차를 고려하여야 한다. 달리 표시되지 않는 한, 부분은 중량부이며, 분자량은 평균분자량이고, 온도는 섭씨이며, 그리고 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다. 표준 약어, 예를 들어, bp, 염기쌍(들); kb, 킬로염기(들); pl, 피코리터(들); s 또는 sec, 초(들); 분, 분(들); h 또는 hr, 시간(들); aa, 아미노산(들); kb, 킬로염기(들); bp, 염기쌍(들); nt, 뉴클레오타이드(들); 킬로달톤(s), kDa; i.m., 근육내(로); i.p., 복강내(로); s.c., 피하(로) 등이 사용될 수 있다.

[0652] 실시예 1: IL-2/synTac의 생산

[0653] 일시적으로 형질감염된 포유류 세포에 의해 IL-2/synTac의 생산을 분석하였다. 도 7a에 나타낸 바와 같이, 세포의 일시적 형질감염 후 6 내지 7일에 두 상이한 IL-2/synTac의 생산 수준(배양 배지 중 mg/ℓ)은 90mg/ℓ 초과였다.

[0654] 포유류 세포에 의해 생산된 IL-2/synTac를 정제하고 나서, 환원 및 비환원 폴리아크릴아마이드 겔 전기영동법을 실시하였다. 결과를 도 7b에서 도시한다. 크기를 kDa으로 제공한다.

[0655] IL-2/synTac를 생산하였고, 이때 IL-2 폴리펩타이드는 "경쇄"(즉, MHC 클래스 I 경쇄를 포함하는 폴리펩타이드; 예를 들어, β2M)에 또는 "중쇄"(즉, MHC 클래스 I 중쇄를 포함하는 폴리펩타이드)에 있었다. IL-2/synTac의 발현 수준 및 안정성을 분석하였다.

[0656] 포유류 세포에서 synTac를 생산하였다. 도 8a에 나타낸 바와 같이, 중쇄 상에서 IL-2를 포함하는 IL-2/synTac는 경쇄 상에서 IL-2를 포함하는 IL-2/synTac의 수준보다 약 25배 수준으로 생산되었다.

[0657] 포유류 세포에 의해 생산된 IL-2/synTac에 환원 및 비환원 폴리아크릴아마이드 겔 전기영동법을 실시하였고; 그리고 겔을 쿠마씨 블루로 염색하였다. 도 8b에 나타낸 바와 같이, 중쇄 상에 IL-2를 포함하는 IL-2/synTac은 경쇄 상에서 IL-2를 포함하는 IL-2/synTac보다 더 안정하였다. 크기를 kDa으로 제공한다.

[0658] 변이체 IL-2를 포함하는 IL-2/synTac의 발현 수준을 평가하였다. 도 9는 IL-2/syn-Tac의 발현 수준을 도시하며, 이때 IL-2는 야생형(wt)이거나, 또는 F42A, D20K, Q126A, E15A, Y45A 및 H16A의 다양한 조합을 포함한다. 발현 수준은 야생형 IL-2에 의한 synTac의 발현 수준에 대한 변화 백분율로서 표현한다.

[0659] 발현 수준에 대한 IL-2/synTac에서 IL-2의 복제물 수의 효과를 평가하였다. IL-2/synTac는 synTac에서 1개의

복제물(1X), 2개의 복제물(2X) 또는 3개의 복제물(3X)을 포함한다. 다양한 IL-2/synTac을 포유류 세포에서 생산하였고, 발현 수준을 분석하였다. 데이터를 도 10에 도시한다. IL-2의 1 또는 2개의 복제물을 갖는 IL-2/synTac은 유사한 발현 수준을 나타내는 반면, IL-2의 3개의 복제물을 갖는 IL-2/synTac은 더 낮은 발현 수준을 나타내었다. 발현 수준은 IL-2의 단일 복제물을 갖는 IL-2/synTac의 발현 수준에 대한 변화 배수로서 표현한다.

[0660] 실시예 2: IL-2/synTac의 시험관내 활성

[0661] T-세포 수용체를 통한 표적화의 최대 특이성을 달성하기 위해, 공자극 폴리펩타이드의 그의 리간드에 대한 친화도는 TCR에 대한 MHC의 친화도보다 더 낮아야만한다. TCR에 대한 펩타이드/MHC 친화도는 약 10 μM일 수 있다.

[0662] F42A 및 H16A 치환을 포함하는 변이체 IL-2의 2개 복제물을 포함하는 IL-2/synTac을 생성하였다. IL-2/synTac에 의해 유도된 공자극 신호전달을 항원-특이적 $CD8^+$ T 세포 및 비-특이적 $CD8^+$ T 세포에 대해 시험하였다. 항원-특이적 $CD8^+$ T 세포 및 비-특이적 $CD8^+$ T 세포를 IL-2/synTac의 다양한 농도로 접촉하였다.

[0663] 도 11에 나타낸 바와 같이, IL-2/synTac은 비-특이적 $CD8^+$ T 세포에서보다 훨씬 더 낮은 농도에서 항원-특이적 $CD8^+$ T 세포에서의 공자극 신호전달을 유도하였다.

[0664] IL-2/synTac 결합의 선택성을 시험하였다. LCMV 또는 OT1 마우스의 비장으로부터 $CD8^+$ T 세포를 단리하였다. $CD8^+$ T 세포를 다양한 농도에서 IL-2/synTac과 함께 인큐베이션시켰고, 20분 동안 결합시켰다. IL-2/synTac은 IgG2a Fc를 포함한다. 피코에리트린(PE)-표지된 항-IgG2a 항체를 이용하여 $CD8^+$ T 세포에 대한 IL-2/synTac의 결합을 검출하였다. IL-2/synTac에 결합된 세포의 백분율을 결정하기 위해 유세포분석을 이용하여 PE 형광을 검출하였다.

[0665] 도 12에 나타내는 바와 같이, IL-2/synTac은 LCMV $CD8^+$ T 세포에 항원-특이적 방식으로 결합하지만, OT1 $CD8^+$ T 세포에 대해 상당한 결합을 나타내지 않는다. 따라서, IL-2/synTac은 IL-2/synTac에 존재하는 에피토프에 특이적인 $CD8^+$ T 세포에 선택적으로 결합한다.

[0666] IL-2/synTac이 표적 T 세포를 선택적으로 활성화시키는지의 여부를 결정하였다. LCMV 또는 OT1 마우스의 비장으로부터 $CD8^+$ T 세포를 단리시켰다. 사용한 IL-2/synTac은 F42A 단일 아미노산 치환, 또는 F42A 및 H16A 치환 중 하나를 포함하였다. $CD8^+$ T 세포를 20분 동안 다양한 농도에서 IL-2/synTac으로 자극하였다. 이어서, 세포를 PE-표지된 항-포스포-STAT5 항체로 염색하였다. 포스포-STAT5 양성인 세포의 백분율을 결정하기 위해 유세포분석을 이용하여 PE 형광을 검출하였고, 여기서, 포스포-STAT5는 활성화의 마커이다.

[0667] 도 13에 나타낸 바와 같이, IL-2/synTac은 비-특이적(BL6) $CD8^+$ T 세포보다 훨씬 더 낮은 농도로 항원-특이적(LCMV) $CD8^+$ T 세포에서 $CD8^+$ 자극(포스포-STAT5-양성 세포%에 의해 나타냄)을 유도하였다.

[0668] 다양한 IL-2/synTac의 특이적 활성을 분석하였다. IL-2가 F42A, D20K, Q126A, E15A, H16A 및 Y45A 치환의 다양한 조합을 포함하는, IL-2의 단일 복제물, IL-2의 2개의 복제물 또는 IL-2의 3개의 복제물을 포함하는 IL-2/synTac을 $CD8^+$ 항원-특이적(LCMV) 또는 비-특이적(BL6) 세포의 자극에 대해 다양한 농도에서 시험하였다. 포스포-신호 변환기 및 전사 5의 활성체(pSTAT5)-양성의 백분율을 결정하였다. 데이터를 도 14a 내지 도 14f에 도시한다.

[0669] 실시예 3: IL-2/synTac의 생체내 활성

[0670] IL-2/synTac의 생체내 활성을 시험하였다. 인산염 완충 식염수(PBS), 재조합 IL-2(rIL-2) 또는 본 개시내용의 IL-2/synTac의 투여 후 항원-특이적 $CD8^+$ T 세포에서 생체내 변화 배수를 검사하였다. 데이터를 도 15, 좌측 패널에 나타낸다. 데이터는 IL-2/synTac이 rIL-2보다 10배 더 강하다는 것을 나타낸다.

[0671] IL-2/synTac의 생체내 특이성을 시험하였다. PBS, rIL-2 또는 IL-2/synTac의 투여 후 항원-특이적 및 비-항원-특이적 반응을 평가하였다. PBS, rIL-2 또는 IL-2/synTac의 투여 후 항원-특이적 또는 항원 비특이적인 림프절 세포의 백분율로서 데이터를 표현한다. 도 15, 우측 패널에 도시하는 바와 같이, IL-2/synTac은 항원-특이적 반응(카복시플루오레세인 숙신이미딜 에스터(CFSE)의 최대 희석%로서 표현, T 세포 증식의 지표)을 유도하였다.

대조적으로, rIL-2에 의해 유도된 반응은 항원-특이적이지 않았다.

[0672] 용량 반응 분석을 수행하였다. IL-2/synTac(F42A, H16A)을 4mg/kg, 8mg/kg 및 16mg/kg의 농도로 복강내로 투여하였다. 결과를 도 16a에 나타낸다. 도 16a에 나타낸 바와 같이, 4mg/kg 또는 8mg/kg으로 투여한 IL-2/synTac은 유사한 결과를 제공하였고; 16mg/kg으로 투여한 IL-2/synTac는 가장 강한 면역자극 활성을 유도하였다.

[0673] IL-2/synTac의 투여 경로 효과를 시험하였다. IL-2/synTac(F42A, H16A)를 피하로(SubQ) 또는 복강내로(IP) 4mg/kg으로 투여하였다. 도 16b에 나타낸 바와 같이, 피하 투여는 IP 투여보다 더 강한 면역자극 활성을 야기하였다.

[0674] 효능에 대한 IL-2 복제수의 효과를 결정하였다. IL-2의 단일 복제물(F42A, H16A) 또는 IL-2의 2개의 복제물(F42A, H16A)을 포함하는 IL-2/synTac을 HPV E7 에피토프를 보유하는 종양을 갖는 마우스에 주사하였다. IL-2/synTac에 포함된 에피토프는 HPV E7 에피토프였다. 도 17a 및 도 17b에 나타낸 바와 같이, IL-2의 2개 복제물(F42A, H16A)을 포함하는 IL-2/synTac은 IL-2의 단일 복제물(F42A, H16A)만을 포함하는 IL-2/synTac보다 종양 크기의 감소보다 더 효과적이었다.

[0675] 실시예 4: IL-2/synTac의 PK/PD 및 안정성 연구

[0676] IL-2/synTac의 약물동태학적(PK) 분석을 수행하였다. IL-2/synTac(F42A, D20K, H16A)을 IP로 10mg/kg으로 투여하였다. 투여 후 다양한 시점에, 혈청 샘플을 얻었고, 혈청 샘플에서 IL-2/synTac 수준을 측정하였다. 도 18에 나타낸 바와 같이, IL-2/synTac의 혈청 반감기는 약 4시간이었다.

[0677] IL-2/synTac은 10mg/kg으로 IP에 의해 C57BL/6 마우스에 주사하였고, 주사 2시간 후에 혈청을 수집하였다. IL-2/synTac은 His_6 태그를 포함하였다. 100ng의 유입 단백질 또는 등가의 40㎕의 혈청에 도데실황산나트륨-폴리아크릴아마이드 겔 전기영동법(SDS-PAGE)을 실시하였고, 항-$(His)_6$ 항체 또는 항-β-2M 항체로 프로빙하였다. 도 19에 도시한 결과는 IL-2/synTac이 적어도 2시간 동안 생체내에서 안정하고 무손상으로 남아있다는 것을 나타낸다.

[0678] IL-2/synTac는 4℃ 또는 37℃에서 5일 동안 유지하였다. 0.5mg의 각각의 샘플(10mg/㎖)을 크기 배제 크로마토그래피에 의해 분석하였다. 도 20에 나타낸 바와 같이, IL-2/synTac은 4℃ 또는 37℃에서 적어도 5일 동안 안정하고 무손상이다.

[0679] 실시예 5: 인간 CMV-특이적 $CD8^+$ T 세포의 IL-2/synTac-매개 확장

[0680] 인간 공여자로부터의 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC)를 IFN-감마 효소-결합 이뮤노스팟(enzyme-linked immunospot: ELISPOT) 분석을 이용하여 거대세포바이러스(CMV)-펩타이드 풀에 대한 반응성에 대해 선별하였다. CMV-전구체 그룹이 높거나, 중간이거나, 낮거나 또는 없는 스팟 형성 계수(spot forming count: SFC)에 의해 PBMC를 범주화하였다. 각각의 그룹으로부터의 PBMC를 30nM 내지 2nM 범위의 IL-2/synTac("CUE:IL-2"; H16A 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 MOD의 2개 복제물을 포함하는 synTac) 용량으로 자극하였다. 조건화된 배지의 50%를 제5일에 신선한 배지로 대체하였다. 제7일에, 샘플을 항체 패널로 염색하고 나서, 유세포분석에 의해 분석하였다. CMV 펩타이드 NLVPMVATV(서열번호 37)를 표적화하는 5량체 염색을 사용하여 항원-특이적 $CD8^+$ 세포의 빈도를 결정하였다. 데이터를 도 35에 제시한다. IL-2/synTac의 EC_{50}을 약 1nM 내지 약 5nM 범위에서 결정하였다. 도 35는 비처리 대조군에 비해 항원-특이적 $CD8^+$ 세포의 확장 배수를 나타낸다. X-축에 대한 수치적 값은 각각의 공여자 PBMC의 SFC 계수를 나타낸다. 오차 막대는 각각의 데이터 지점의 기술적 복제물로부터의 평균+/-SD 값을 나타낸다.

[0681] 도 35에 나타낸 데이터는 IL-2/synTac이 에피토프-특이적 $CD8^+$ T 세포 수를 확장하는 데 효과적이라는 것을 나타내며, 여기서 이러한 에피토프-특이적 $CD8^+$ T 세포의 (예를 들어, 5량체 염색에 의해 또는 SFC에 의해) 측정 가능한 전구체 집단이 있다.

[0682] 실시예 6: H16에서 아미노산 치환이 있는 IL-2/synTac.

[0683] H16에서 치환이 있는 IL-2/synTac 변이체를 생성하였다. 발현 수준 및 IL-2R에 대한 친화도를 결정하였다. BLI를 이용하여 IL-2 R에 대한 친화도를 결정하였다. 데이터를 도 36에 제시한다.

[0684] 실시예 7: 1차 인간 항원-특이적 $CD8^+$ T 세포에 대한 IL-2/synTac 효과.

[0685] 변이체 IL-2/synTac를 인간 대상체로부터의 1차 $CD8^+$ T 세포와 접촉하였다. 변이체 IL-2/synTac는 i) 에피토프-제시 펩타이드로서 HPV16 E7(11-20)(YMLDLQPETT; 서열번호 13); 및 ii) H16A 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 MOD의 2개 복제물)을 포함한다. HPV16 E7(11-20)에 특이적인 $CD8^+$ T 세포에 대한, 또는 벌크 $CD8^+$ T 세포에 대한 변이체 IL-2/synTac의 결합을 평가하였다. 데이터를 도 37에 나타낸다.

[0686] 도 37은 유세포분석에 의해 검출한 바와 같이 1차 인간 HPV16 E7(11-20)-특이적 $CD8^+$ T 세포에 대한 변이체 본 개시내용의 IL-2/synTac의 결합을 도시한다. HPV16 E7(11-20)에 특이적인 $CD8^+$ T 세포에 대한 결합에 대한 EC_{50}은 2.6 nM이었다. 따라서, 변이체 IL-2/synTac은 종양 항원-특이적 1차 인간 T 세포와의 고친화도 상호작용을 나타내었다. 결합은 비-표적(벌크) $CD8^+$ T 세포에 대한 결합에 비해 항원-특이적 T 세포에 고도로 선택적이었다.

[0687] T-세포 수용체(TCR)-근위 마커 SLP76의 인산화에 대한 1차 인간 HPV16 E7(11-20)-특이적 $CD8^+$ T 세포에 대한 변이체 IL-2/synTac의 결합 효과를 평가하였다. 데이터를 도 38에 나타낸다.

[0688] 도 38은 SLP76의 인산화에 대한 1차 인간 HPV16 E7(11-20)-특이적 $CD8^+$ T 세포에 대한 변이체 IL-2/synTac의 결합 효과를 도시한다. 1차 인간 HPV16 E7(11-20)-특이적 $CD8^+$ T 세포에 대한 변이체 IL-2/synTac의 결합은 SLP76의 인산화의 빠른 증가를 초래하였다. 효과는 강력하였다(EC_{50} = 65nM). 효과는 또한 HPV16 E7(11-20) 대신에 CMV 펩타이드를 포함한 대조군 IL-2/synTac이 낮은 수준의 SLP76 인산화만을 초래하기 때문에 선택적이었다.

[0689] T-세포 활성화 및 세포독성 활성의 중요한 마커를 평가하였다. 1차 인간 HPV16 E7(11-20)-특이적 T 세포를 0nM 또는 100nM 변이체 IL-2/synTac과 함께 2일 동안 인큐베이션시켰다. 변이체 IL-2/synTac은: i) 에피토프-제시 펩타이드로서 HPV16 E7(11-20); 및 ii) H16A 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 MOD의 2개의 복제물을 포함한다. i) CD25($CD8^+$ T 세포 활성화의 마커); ii) 그랜자임 B(과립-매개 경로를 통한 표적 세포사의 중요한 매개체); 및 iii) CD107α($CD8^+$ T 세포 탈과립화 마커)의 생산을 평가하였다. 데이터를 도 39에 나타낸다.

[0690] 도 39는 CD25, 그랜자임 B 및 CD107α의 생산에 대해 1차 인간 HPV16 E7(11-20)-특이적 T 세포에 대한 변이체 IL-2/synTac의 결합 효과를 도시한다. CD25, 그랜자임 B 및 CD107α의 증가된 발현에 의해 입증되는 바와 같이, 데이터는 1차 인간 HPV16 E7(11-20)-특이적 T 세포에 대한 변이체 IL-2/synTac의 결합이 T 세포의 세포용해 효과기 세포로의 분화를 유도한다는 것을 나타낸다.

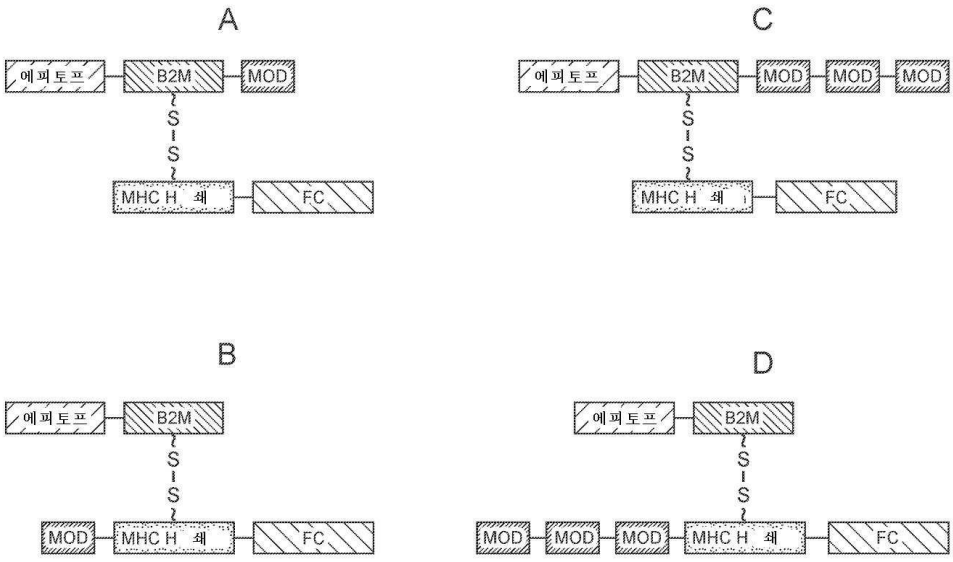
[0691] IFN-γ의 생산에 대해 1차 인간 HPV16 E7(11-20)-특이적 $CD8^+$ T 세포에 대한 변이체 IL-2/synTac의 결합 효과를 평가하였다. ELISpot 분석을 사용하여 IFN-γ 생산을 검출하였다. 데이터를 도 40에 나타낸다.

[0692] 도 40은 IFN-γ의 생산에 대해 1차 인간 HPV16 E7(11-20)-특이적 $CD8^+$ T 세포에 대한 변이체 IL-2/synTac의 결합 효과를 도시한다. 데이터는 1차 인간 HPV16 E7(11-20)-특이적 $CD8^+$ T 세포에 대한 변이체 IL-2/synTac의 결합이 IFN-γ의 용량 의존적 분비를 초래하였다는 것을 나타낸다. HPV16 E7(11-20) 대신에 CMV 펩타이드를 포함하는 대조군 IL-2/synTac에 의한 IFN-γ 생산은 관찰되지 않았다.

[0693] 본 발명은 이의 구체적 실시형태에 대해 기재하였지만, 본 발명의 진정한 정신과 범주로부터 벗어나는 일 없이 다양한 변화가 만들어질 수 있고, 동등물이 치환될 수 있다는 것은 당업자에 의해 이해되어야 한다. 추가로, 본 발명의 목적, 정신 및 범주에 대해 특정 상황, 물질, 물질의 조성, 공정, 공정 단계 또는 단계들을 적합화시키기 위한 다수의 변형이 이루어질 수 있다. 모든 이러한 변형은 본 명세서에 첨부하는 청구범위의 범주 내인 것으로 의도된다.

도면

도면1


A
에피토프
B2M
MOD
S
S
MHC H 쇄
FC
C
에피토프
B2M
MOD
MOD
MOD
S
S
MHC H 쇄
FC
B
에피토프
B2M
S
S
MOD
MHC H 쇄
FC
D
에피토프
B2M
S
S
MOD
MOD
MOD
MHC H 쇄
FC

도면2ad

A

IL2 – 호모 사피엔스

APTSSSTKKT QLQL**EH**LLL**D** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**F**KF**Y**MPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFC**Q**SIIS TLT (서열번호 1)

B

IL2 (F42X) (서열번호 38)

APTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X**KFYMPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFCQSIIS TLT

C

IL2 (D20X) (서열번호 39)

APTSSSTKKT QLQLEHLLL**X** LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFCQSIIS TLT

D

IL2 (E15X) (서열번호 40)

APTSSSTKKT QLQL**X**HLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFCQSIIS TLT

도면2eh

E

IL2 (H16X) (서열번호 41)

APTSSSTKKT QLQLEXLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFCQSIIS TLT

F

IL2 (Y45X) (서열번호 42)

APTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFXMPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFCQSIIS TLT

G

IL2 (Q126X) (서열번호 43)

APTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFCXSIIS TLT

H

IL2 (F42X; H16X) (서열번호 44)

APTSSSTKKT QLQLEXLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TXKFYMPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFCQSIIS TLT

도면2i1

I

IL2 (F42X; D20X) (서열번호 45)

APTSSSTKKT QLQLEHLLLX LQMILNGINN YKNPKLTRML TXKFYMPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFCQSIIS TLT

J

IL2 (F42X; D20X; E15X) (서열번호 46)

APTSSSTKKT QLQLXHLLLX LQMILNGINN YKNPKLTRML TXKFYMPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFCQSIIS TLT

K

IL2 (F42X; D20X; H16X) (서열번호 47)

APTSSSTKKT QLQLEXLLLX LQMILNGINN YKNPKLTRML TXKFYMPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFCQSIIS TLT

L

IL2 (F42X; D20X; Q126X) (서열번호 48)

APTSSSTKKT QLQLEHLLLX LQMILNGINN YKNPKLTRML TXKFYMPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFCXSIIS TLT

도면2mp

M

IL2 (F42X; D20X; Y45X) **(서열번호 49)**

APTSSSTKKT QLQLEHLLLX LQMILNGINN YKNPKLTRML TXKFXMPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFCQSIIS TLT

N

IL2 (F42X; D20X; Y45X; H16X) **(서열번호 50)**

APTSSSTKKT QLQLEXLLLX LQMILNGINN YKNPKLTRML TXKFXMPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFCQSIIS TLT

O

IL2 (F42X; D20X; Y45X; Q126X) **(서열번호 51)**

APTSSSTKKT QLQLEHLLLX LQMILNGINN YKNPKLTRML TXKFXMPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFCXSIIS TLT

P

IL2 (F42X; D20X; Y45X; H16X; Q126X) **(서열번호 52)**

APTSSSTKKT QLQLEXLLLX LQMILNGINN YKNPKLTRML TXKFXMPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFCXSIIS TLT

도면2q

IL2 – (F42X, H16X, Q126X) **(서열번호 53)**

APTSSSTKKT QLQLEXLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TXKFYMPKKA TELKHLQCLE

EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR

WITFCXSIIS TLT

도면3ab

A

IL2R-알파쇄 (서열번호 54)

호모 사피엔스

```
  1 MDSYLLMWGL LTFIMVPGCQ AELCDDDPPE IPHATFKAMA YKEGTMLNCE CKRGFRRIKS
 61 GSLYMLCTGN SSHSSWDNQC QCTSSATRNT TKQVTPQPEE QKERKTTEMQ SPMQPVDQAS
121 LPGHCREPPP WENEATERIY HFVVGQMVYY QCVQGYRALH RGPAESVCKM THGKTRWTQP
181 QLICTGEMET SQFPGEEKPQ ASPEGRPESE TSCLVTTTDF QIQTEMAATM ETSIFTTEYQ
241 VAVAGCVFLL ISVLLLSGLT WQRRQRKSRR TI
```

성숙 = 아미노산 22-272

B

IL2R-베타쇄 (서열번호 55)

호모 사피엔스

```
  1 MAAPALSWRL PLLILLLPLA TSWASAAVNG TSQFTCFYNS RANISCVWSQ DGALQDTSCQ
 61 VHAWPDRRRW NQTCELLPVS QASWACNLIL GAPDSQKLTT VDIVTLRVLC REGVRWRVMA
121 IQDFKPFENL RLMAPISLQV VHVETHRCNI SWEISQASHY FERHLEFEAR TLSPGHTWEE
181 APLLTLKQKQ EWICLETLTP DTQYEFQVRV KPLQGEFTTW SPWSQPLAFR TKPAALGKDT
241 IPWLGHLLVG LSGAFGFIIL VYLLINCRNT GPWLKKVLKC NTPDPSKFFS QLSSEHGGDV
301 QKWLSSPFPS SSFSPGGLAP EISPLEVLER DKVTQLLLQQ DKVPEPASLS SNHSLTSCFT
361 NQGYFFFHLP DALEIEACQV YFTYDPYSEE DPDEGVAGAP TGSSPQPLQP LSGEDDAYCT
421 FPSRDDLLLF SPSLLGGPSP PSTAPGGSGA GEERMPPSLQ ERVPRDWDPQ PLGPPTPGVP
481 DLVDFQPPPE LVLREAGEEV PDAGPREGVS FPWSRPPGQG EFRALNARLP LNTDAYLSLQ
541 ELQGQDPTHL V
```

성숙 = 아미노산 27-551

도면3c

IL2R-감마쇄 (서열번호 56)

호모 사피엔스

```
  1 MLKPSLPFTS LLFLQLPLLG VGLNTTILTP NGNEDTTADF FLTTMPTDSL SVSTLPLPEV
 61 QCFVFNVEYM NCTWNSSSEP QPTNLTLHYW YKNSDNDKVQ KCSHYLFSEE ITSGCQLQKK
121 EIHLYQTFVV QLQDPREPRR QATQMLKLQN LVIPWAPENL TLHKLSESQL ELNWNNRFLN
181 HCLEHLVQYR TDWDHSWTEQ SVDYRHKFSL PSVDGQKRYT FRVRSRFNPL CGSAQHWSEW
241 SHPIHWGSNT SKENPFLFAL EAVVISVGSM GLIISLLCVY FWLERTMPRI PTLKNLEDLV
301 TEYHGNFSAW SGVSKGLAES LQPDYSERLC LVSEIPPKGG ALGEGPGASP CNQHSPYWAP
361 PCYTLKPET
```

성숙 = 아미노산 23-369

도면4a

젠뱅크 3S7G_A (서열번호 57)
호모 사피엔스 **IgG1** Fc
227 aa

```
  1 dkthtcppcp apellggpsv flfppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvshed pevkfnwyvd
 61 gvevhnaktk preeqynsty rvvsvltvlh qdwlngkeyk ckvsnkalpa piektiskak
121 gqprepqvyt lppsrdeltk nqvsltclvk gfypsdiave wesngqpenn ykttppvlds
181 dgsfflyskl tvdksrwqqg nvfscsvmhe alhnhytqks lslspgk
```

젠뱅크 AAN76044 (서열번호 58)
호모 사피엔스 **IgG2** Fc (아미노산 99-325)
227 aa

```
  1 stkgpsvfpl apcsrstses taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh tfpavlqssg
 61 lyslssvvtv pssnfgtqty tcnvdhkpsn tkvdktverk ccvecppcpa ppvagpsvfl
121 fppkpkdtlm isrtpevtcv vvdvshedpe vqfnwyvdgv evhnaktkpr eeqfnstfrv
181 vsvltvvhqd wlngkeykck vsnkglpapi ektisktkgq prepqvytlp psreemtknq
241 vsltclvkgf ypsdiavewe sngqpennyk ttppmldsdg sfflyskltv dksrwqqgnv
301 fscsvmheal hnhytqksls lspgk
```

젠뱅크 AAW65947 (서열번호 59)
호모 사피엔스 **IgG3** Fc (아미노산 19-246)
238 aa

```
  1 hkpsntkvdk rvelktplgd tthtcppcpa pellggpsvf lfppkpkdtl misrtpevtc
 61 vvvdvshedp evkfnwyvdg vevhnaktkp reeqynstyr vvsvltvlhq dwlngkeykc
121 kvsnkalpap iektiskakg qprepqvytl ppsrdeltkn qvsltclvkg fypsdiavew
181 esngqpenny kttppvldsd gsfflysklt vdksrwqqgn vfscsvmhea lhnhytqksl
241 slspgk
```

도면4b

젠뱅크 AAA52770 (서열번호 60)
호모 사피엔스 **IgD** Fc (아미노산 162-383)
222 aa

```
  1 ptkapdvfpi isgcrhpkdn spvvlaclit gyhptsvtvt wymgtqsqpq rtfpeiqrrd
 61 syymtssqls tplqqwrqge ykcvvqhtas kskkeifrwp espkaqassv ptaqpqaegs
121 lakattapat trntgrggee kkkekekeeq eeretktpec pshtqplgvy lltpavqdlw
181 lrdkatftcf vvgsdlkdah ltwevagkvp tggveeglle rhsngsqsqh srltlprslw
241 nagtsvtctl nhpslppqrl malrepaaqa pvklslnlla ssdppeaasw llcevsgfsp
301 pnillmwled qrevntsgfa parpppqprs ttfwawsvlr vpappspqpa tytcvvshed
361 srtllnasrs levsyvtdhg pmk
```

젠뱅크 0308221A (서열번호 61)
호모 사피엔스 **IgM** Fc
276 aa

```
  1 vtstltikzs dwlgesmftc rvdhrgltfq qnassmcvpd qdtairvfai ppsfasiflt
 61 kstkltclvt dlttybsvti swtreengav kthtnisesh pnatfsavge asicedbdws
121 gerftctvth tdlpsplkqt isrpkgvalh rpbvyllppa rzzlnlresa titclvtgfs
181 padvfvewmq rgeplspqky vtsapmpepq apgryfahsi ltvseeewnt ggtytcvvah
241 ealpnrvter tvdkstgkpt lynvslvmsd tagtcy
```

도면4c

젠뱅크 P01876 (서열번호 62)
호모 사피엔스 **IgA** Fc (아미노산 120-353)
234 aa

```
  1 asptspkvfp lslcstqpdg nvviaclvqg ffpqeplsvt wsesgqgvta rnfppsqdas
 61 gdlyttssql tlpatqclag ksvtchvkhy tnpsqdvtvp cpvpstpptp spstpptpsp
121 scchprlslh rpaledlllg seanltctlt glrdasgvtf twtpssgksa vqgpperdlc
181 gcysvssvlp gcaepwnhgk tftctaaype sktpltatls ksgntfrpev hllpppseel
241 alnelvtltc largfspkdv lvrwlqgsqe lprekyltwa srqepsqgtt tfavtsilrv
301 aaedwkkgdt fscmvgheal plaftqktid rlagkpthvn vsvvmaevdg tcy
```

젠뱅크 1F6A_B (서열번호 63)
호모 사피엔스 **IgE** Fc (아미노산 6-222)
212 aa

```
  1 adpcdsnprg vsaylsrpsp fdlfirkspt itclvvdlap skgtvnltws rasgkpvnhs
 61 trkeekqrng tltvtstlpv gtrdwieget yqcrvthphl pralmrsttk tsgpraapev
121 yafatpewpg srdkrtlacl iqnfmpedis vqwlhnevql pdarhsttqp rktkgsgffv
181 fsrlevtrae weqkdeficr avheaaspsq tvqravsvnp gk
```

젠뱅크 P01861 (서열번호 64)
호모 사피엔스 **IgG4** Fc (아미노산 100-327)
228 aa

```
  1 astkgpsvfp lapcsrstse staalgclvk dyfpepvtvs wnsgaltsgv htfpavlqss
 61 glyslssvvt vpssslgtkt ytcnvdhkps ntkvdkrves kygppcpscp apeflggpsv
121 flfppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvsqed pevqfnwyvd gvevhnaktk preeqfnsty
181 rvvsvltvlh qdwlngkeyk ckvsnkglps siektiskak gqprepqvyt lppsqeemtk
241 nqvsltclvk gfypsdiave wesngqpenn ykttppvlds dgsfflysrl tvdksrwqeg
301 nvfscsvmhe alhnhytqks lslslgk
```

도면5ab

A
호모 사피엔스 (서열번호 65)
젠뱅크 NP_001229687
HLA-A
아미노산 25-365

```
  1 mavmaprtll lllsgalalt qtwagshsmr yfftsvsrpg rgeprfiavg yvddtqfvrf
 61 dsdaasqkme prapwieqeg peywdqetrn mkahsqtdra nlgtlrgyyn qsedgshtiq
121 imygcdvgpd grflrgyrqd aydgkdyial nedlrswtaa dmaaqitkrk weavhaaeqr
181 rvylegrcvd glrrylengk etlqrtdppk thmthhpisd heatlrcwal gfypaeitlt
241 wqrdgedqtq dtelvetrpa gdgtfqkwaa vvvpsgeeqr ytchvqhegl pkpltlrwel
301 ssqptipivg iiaglvllga vitgavvaav mwrrkssdrk ggsytqaass dsaqgsdvsl
361 tackv
```

B
호모 사피엔스 (서열번호 66)
젠뱅크 NP_005505
HLA-B
아미노산 25-362

```
  1 mlvmaprtvl lllsaalalt etwagshsmr yfytsvsrpg rgeprfisvg yvddtqfvrf
 61 dsdaaspree prapwieqeg peywdrntqi ykaqaqtdre slrnlrgyyn qseagshtlq
121 smygcdvgpd grllrghdqy aydgkdyial nedlrswtaa dtaaqitqrk weaareaeqr
181 raylegecve wlrrylengk dkleradppk thvthhpisd heatlrcwal gfypaeitlt
241 wqrdgedqtq dtelvetrpa gdrtfqkwaa vvvpsgeeqr ytchvqhegl pkpltlrwep
301 ssqstvpivg ivaglavlav vvigavvaav mcrrkssggk ggsysqaacs dsaqgsdvsl
361 ta
```

도면5c

호모 사피엔스
젠뱅크 NP_001229971 (서열번호 67)
HLA-C
아미노산 25-366

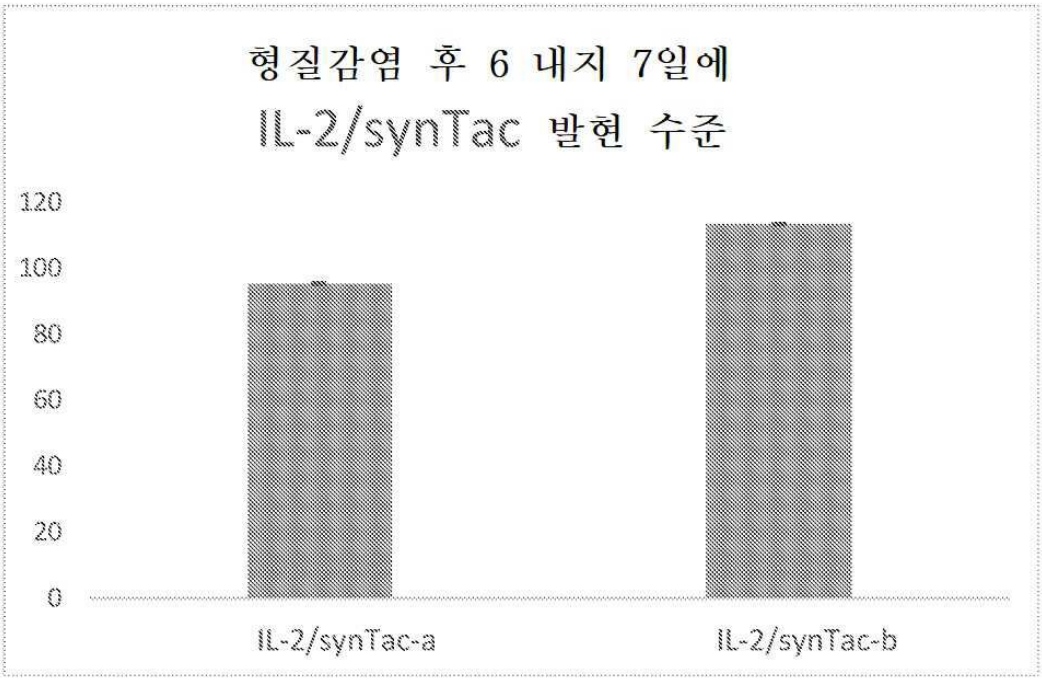
```
  1 mrvmaprall lllsgglalt etwacshsmr yfdtavsrpg rgeprfisvg yvddtqfvrf
 61 dsdaasprge prapwveqeg peywdretqn ykrqaqadrv slrnlrgyyn qsedgshtlq
121 rmygcdlgpd grllrgydqs aydgkdyial nedlrswtaa dtaaqitqrk leaaraaeql
181 raylegtcve wlrrylengk etlqraeppk thvthhplsd heatlrcwal gfypaeitlt
241 wqrdgedqtq dtelvetrpa gdgtfqkwaa vvvpsgqeqr ytchmqhegl qepltlswep
301 ssqptipimg ivaglavlvv lavlgavvta mmcrrkssgg kggscsqaac snsaqgsdes
361 litcka
```

도면6

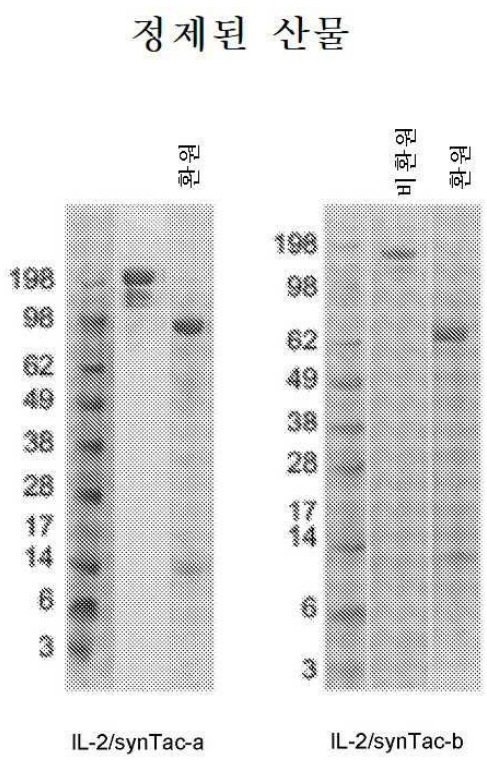
```
NP_004039.1          MSRSVALAVLALLSLSGLEAIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLL 60
NP_001009066.1       MSRSVALAVLALLSLSGLEAIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLL 60
NP_001040602.1       MSRSVALAVLALLSLSGLEAIQRTPKIQVYSRHPPENGKPNFLNCYVSGFHPSDIEVDLL 60
NP_776318.1          MARFVALVLLGLLSLSGLDAIQRPPKIQVYSRHPPEDGKPNYLNCYVYGFHPPQIEIDLL 60
NP_033865.2          MARSVTLVFLVLVSLTGLYAIQKTPQIQVYSRHPPENGKPNILNCYVTQFHPPHIEIQML 60
                     *:* *:*..* *:**:** ***:.*:********.*:**.* *****  ***..**:::*

NP_004039.1          KNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM 119
NP_001009066.1       KNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM 119
NP_001040602.1       KNGEKMGKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPNEKDEYACRVNHVTLSGPRTVKWDRDM 119
NP_776318.1          KNGEKI-KSEQSDLSFSKDWSFYLLSHAEFTPNSKDQYSCRVKHVTLEQPRIVKWDRDL 118
NP_033865.2          KNGKKIPKVEMSDMSFSKDWSFYILAHTEFTPTETDTYACRVKHASMAEPKTVYWDRDM 119
                     ***::: * * **:**********:* :;****...* *:***:*.::  *: * ****:
```

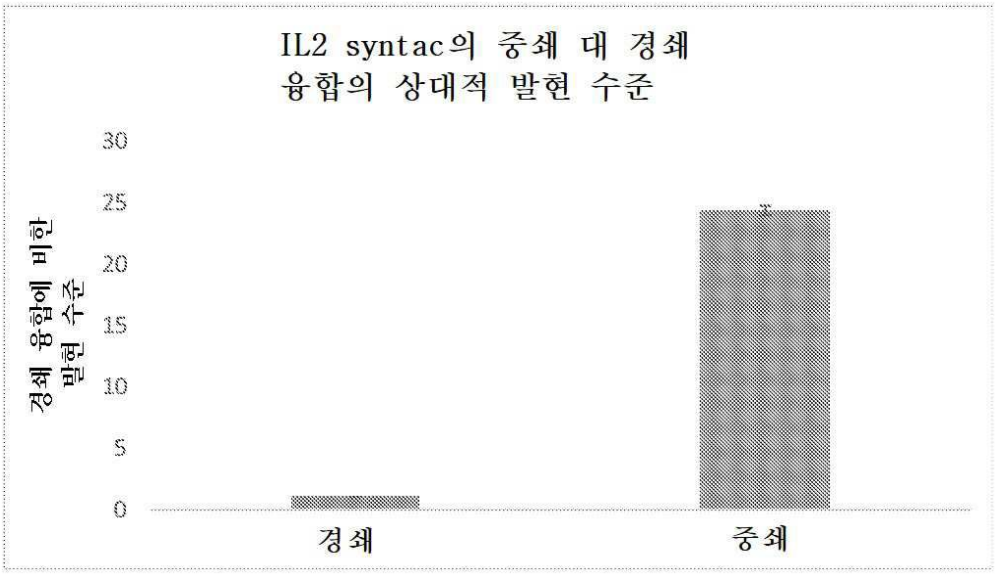
도면7a



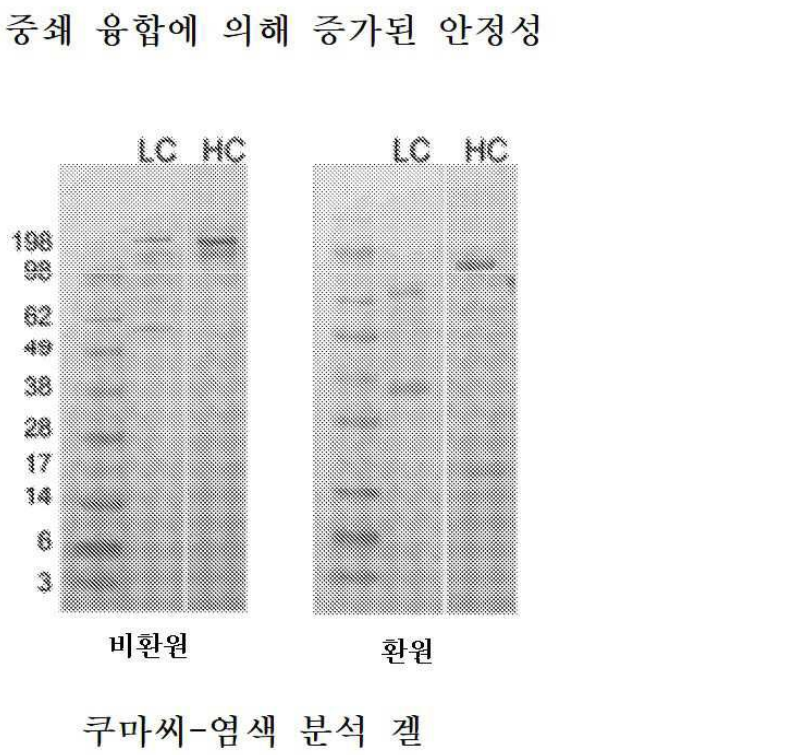
도면7b


정제된 산물
환원
198
98
62
49
38
28
17
14
6
3
IL-2/synTac-a
비 환원
환원
198
98
62
49
38
28
17
14
6
3
IL-2/synTac-b

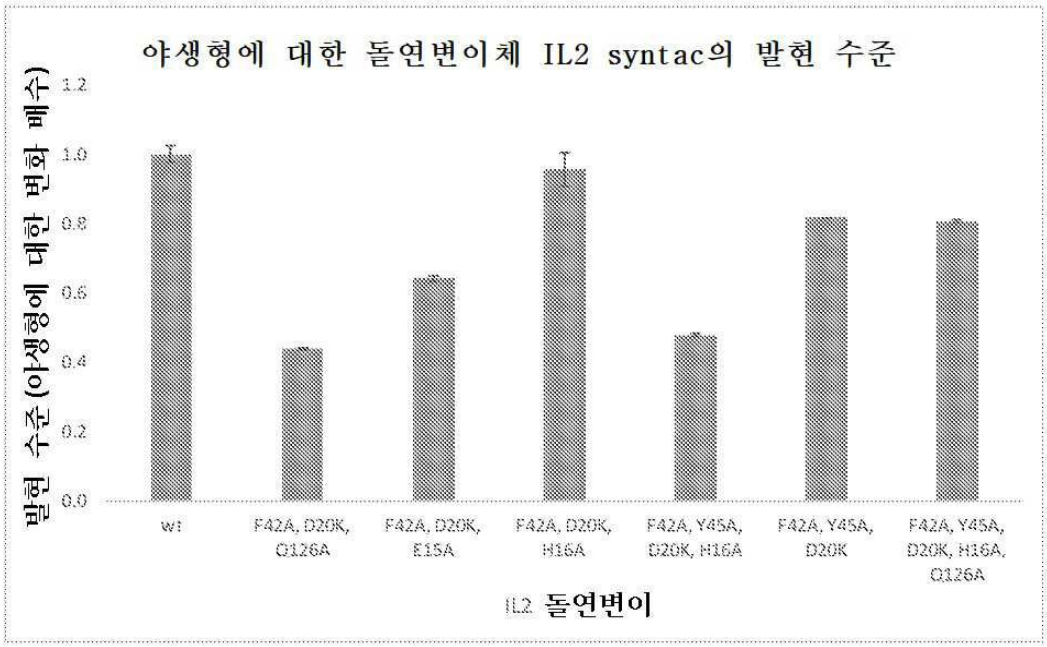
도면8a


IL2 syntac의 중쇄 대 경쇄
융합의 상대적 발현 수준
경쇄 융합에 비한
발현 수준
30
25
20
15
10
5
0
경쇄
중쇄

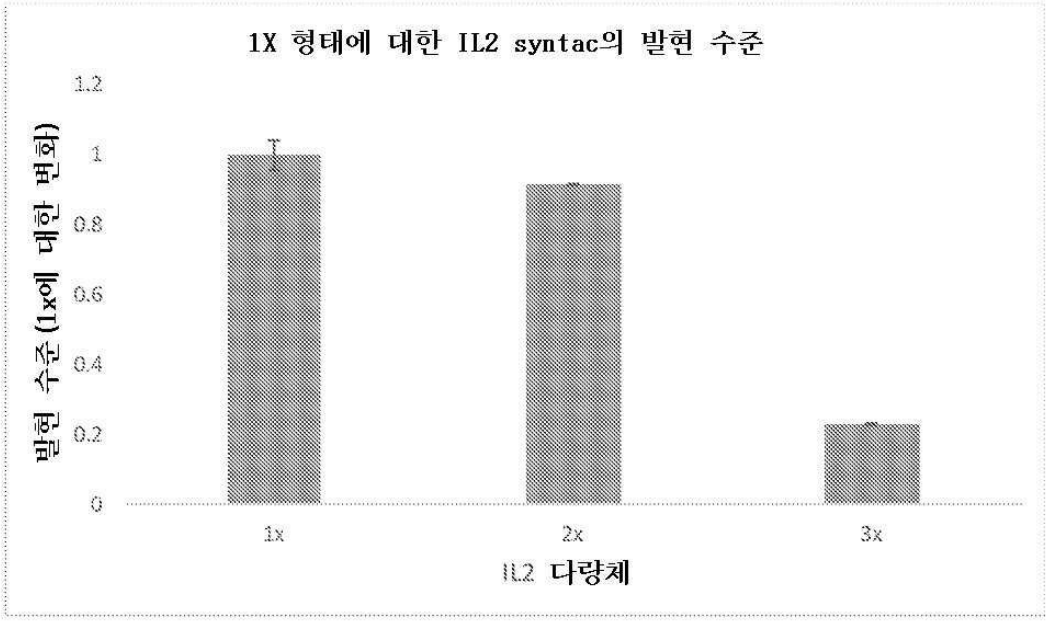
도면8b


중쇄 융합에 의해 증가된 안정성
LC HC
LC HC
198
98
62
49
38
28
17
14
6
3
비환원
환원
쿠마씨-염색 분석 겔

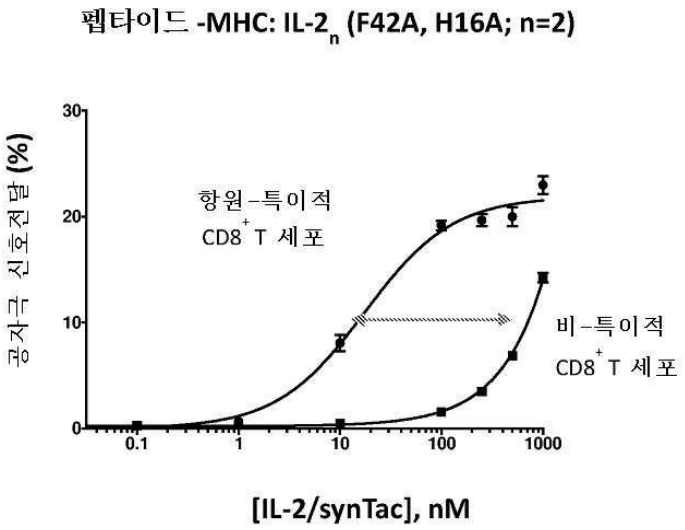
도면9


야생형에 대한 돌연변이체 IL2 syntac의 발현 수준
발현 수준 (야생형에 대한 변화 배수)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
wt
F42A, D20K, Q126A
F42A, D20K, E15A
F42A, D20K, H16A
F42A, Y45A, D20K, H16A
F42A, Y45A, D20K
F42A, Y45A, D20K, H16A, Q126A
IL2 돌연변이

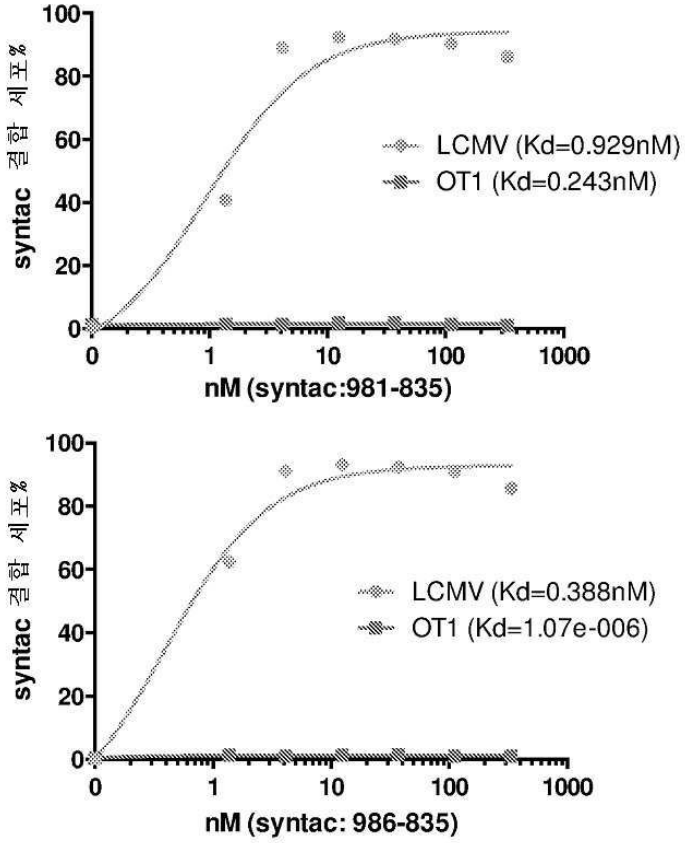
도면10


1X 형태에 대한 IL2 syntac의 발현 수준
발현 수준 (1x에 대한 변화)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
1x
2x
3x
IL2 다량체

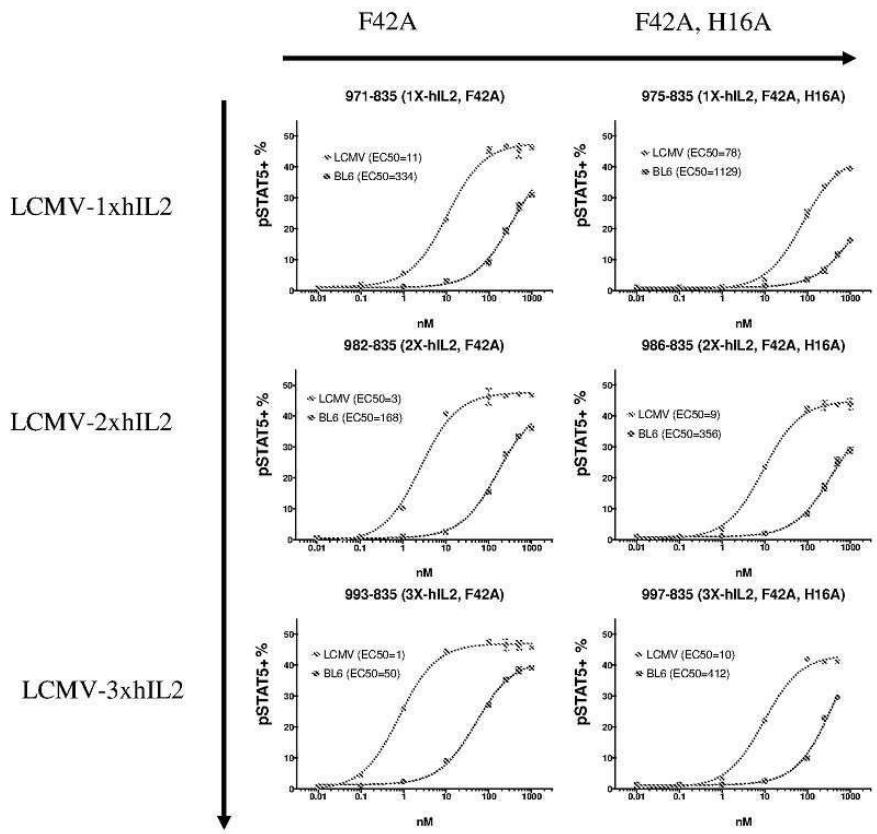
도면11


펩타이드 -MHC: IL-2n (F42A, H16A; n=2)
공자극 신호전달 (%)
30
20
10
0
항원-특이적
CD8+ T 세포
비-특이적
CD8+ T 세포
0.1
1
10
100
1000
[IL-2/synTac], nM

도면12


100
80
60
40
20
0
syntac 결합 세포%
0
1
10
100
1000
nM (syntac:981-835)
LCMV (Kd=0.929nM)
OT1 (Kd=0.243nM)
100
80
60
40
20
0
syntac 결합 세포%
0
1
10
100
1000
nM (syntac: 986-835)
LCMV (Kd=0.388nM)
OT1 (Kd=1.07e-006)

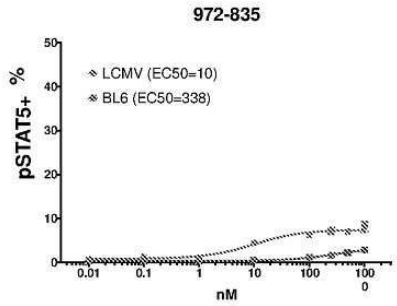
도면13


IL-2 반복부 대 돌연변이의 수
F42A
F42A, H16A
LCMV-1xhIL2
LCMV-2xhIL2
LCMV-3xhIL2
971-835 (1X-hIL2, F42A)
975-835 (1X-hIL2, F42A, H16A)
982-835 (2X-hIL2, F42A)
986-835 (2X-hIL2, F42A, H16A)
993-835 (3X-hIL2, F42A)
997-835 (3X-hIL2, F42A, H16A)
pSTAT5+ %
nM
LCMV (EC50=11)
BL6 (EC50=334)
LCMV (EC50=78)
BL6 (EC50=1129)
LCMV (EC50=3)
BL6 (EC50=168)
LCMV (EC50=9)
BL6 (EC50=356)
LCMV (EC50=1)
BL6 (EC50=50)
LCMV (EC50=10)
BL6 (EC50=412)

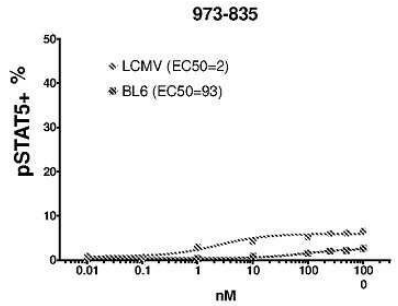
도면14a

IL-2 의 하나의 복제물

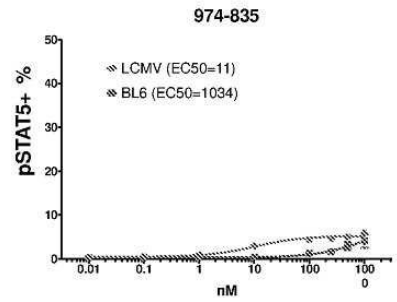
돌연변이 : F42A, D20K



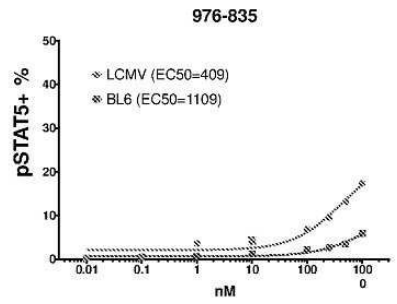
돌연변이 : F42A, D20K, Q126A



돌연변이 : F42A, D20K, E15A



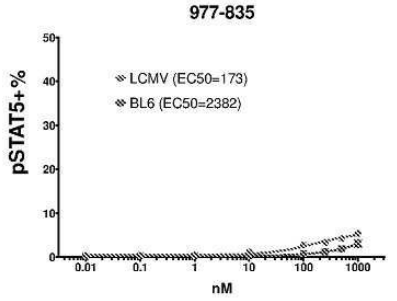
돌연변이 : F42A, D20K, H16A



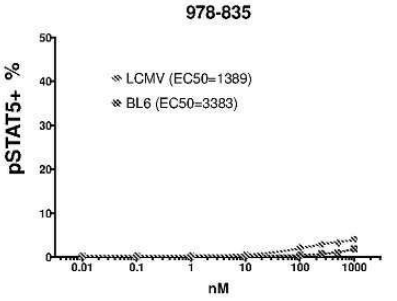
도면14b

IL-2 의 하나의 복제물

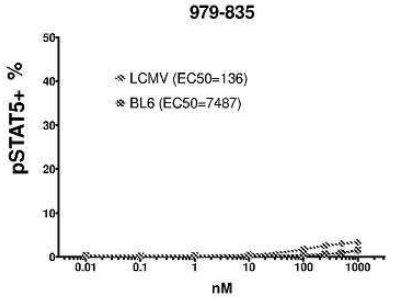
돌연변이 : F42A, Y45A, D20K, H16A



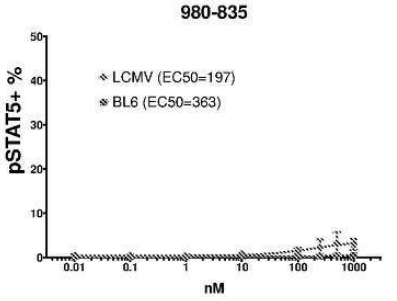
돌연변이 : F42A, Y45A, D20K



돌연변이 : F42A, Y45A, D20K, H16A, Q126A



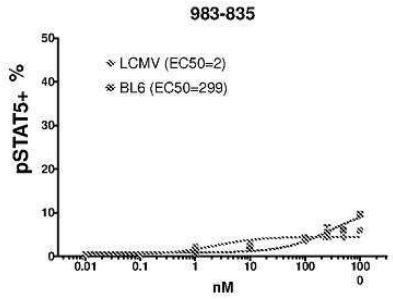
돌연변이 : F42A, Y45A, D20K, Q126A



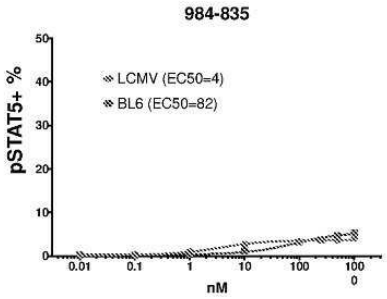
도면14c

IL-2 의 2개의 복제물

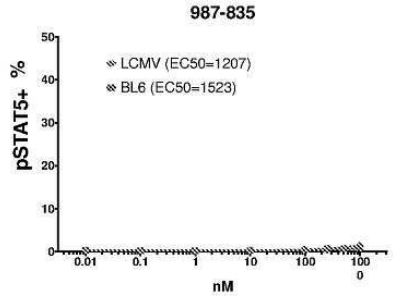
돌연변이: F42A, D20K



돌연변이: F42A, D20K, Q126A



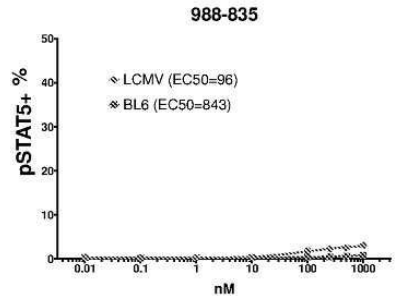
돌연변이: F42A, D20K, H16A



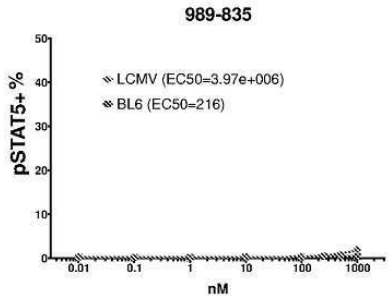
도면14d

IL-2 의 2개의 복제물

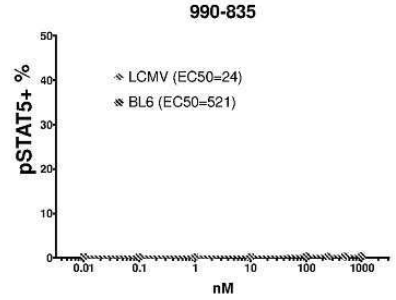
돌연변이: F42A, Y45A, D20K, H16A



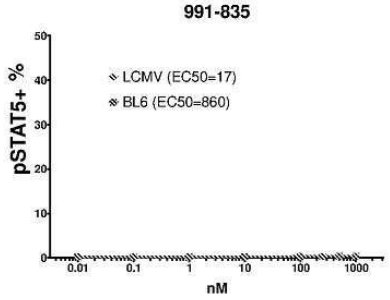
돌연변이: F42A, Y45A, D20K



돌연변이: F42A, Y45A, D20K, H16A, Q126A



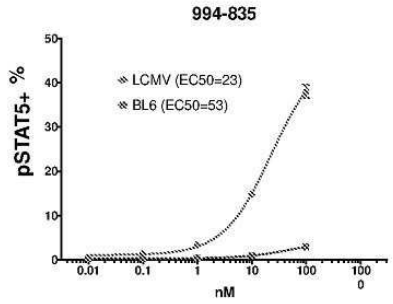
돌연변이: F42A, Y45A, D20K, Q126A



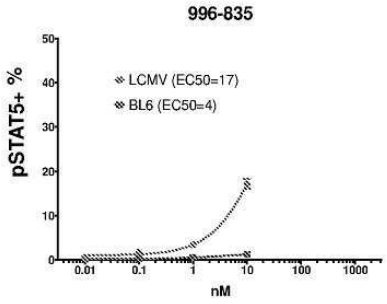
도면14e

IL-2 의 3개의 복제물

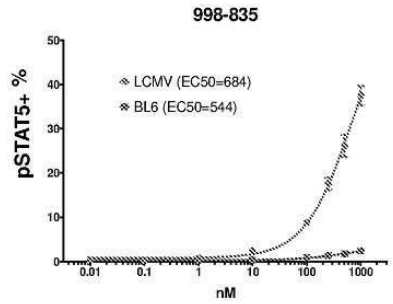
돌연변이 : F42A, D20K



돌연변이 : F42A, D20K, E15A



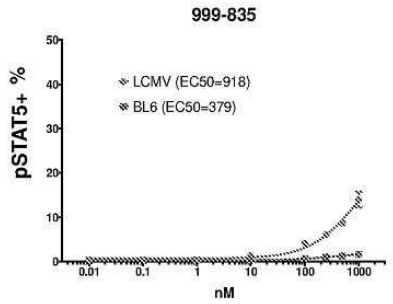
돌연변이 : F42A, D20K, H16A



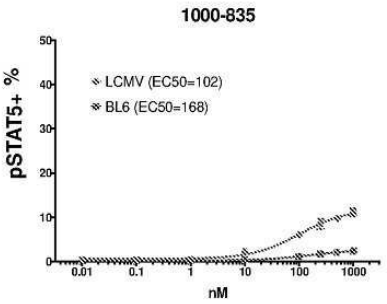
도면14f

IL-2 의 3개의 복제물

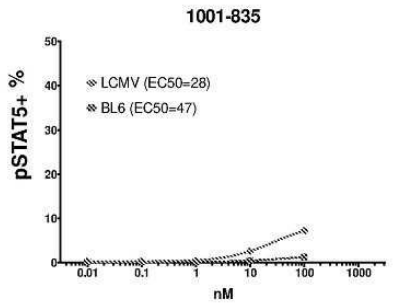
돌연변이: F42A, Y45A, D20K, H16A



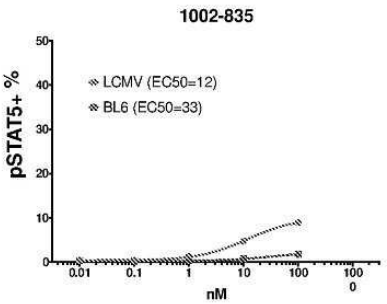
돌연변이: F42A, Y45A, D20K



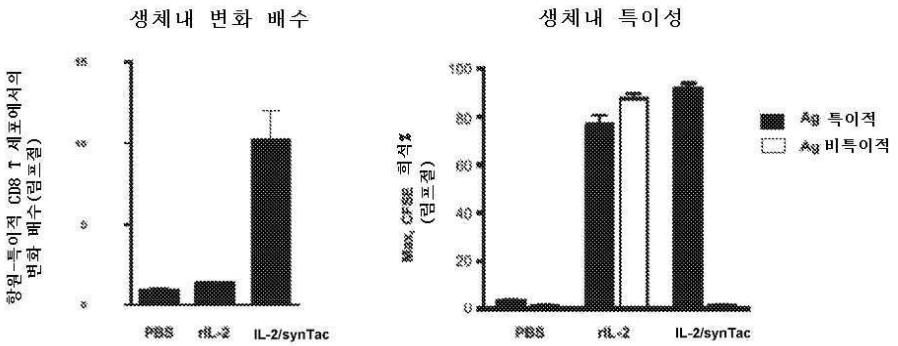
돌연변이: F42A, Y45A, D20K, H16A, Q126A



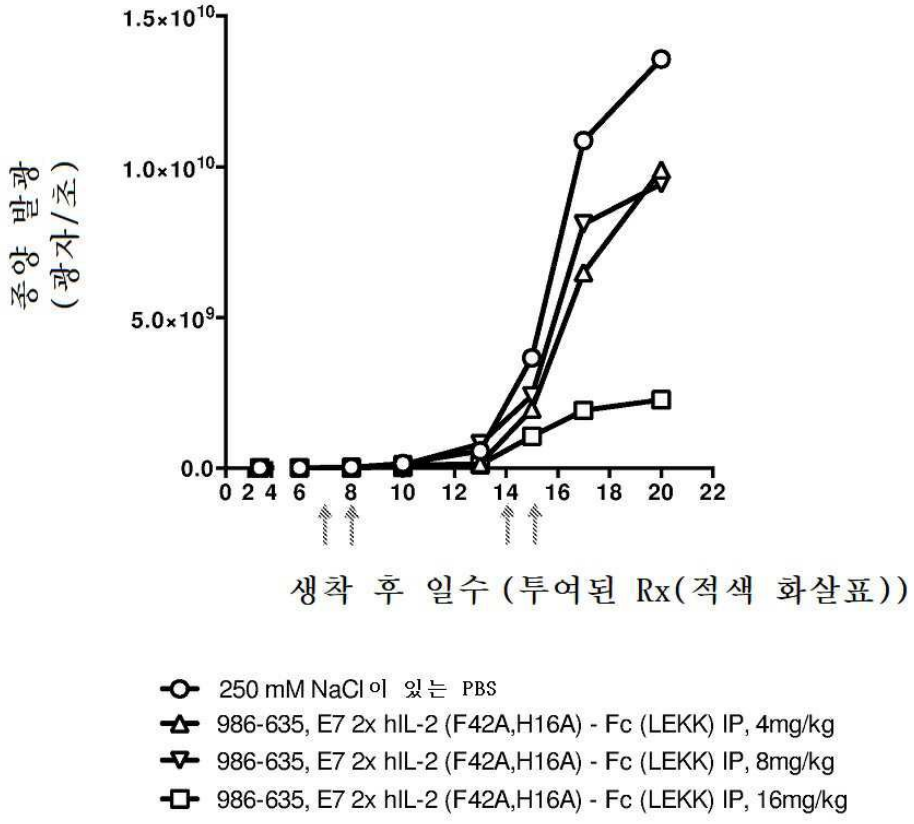
돌연변이: F42A, Y45A, D20K, Q126A



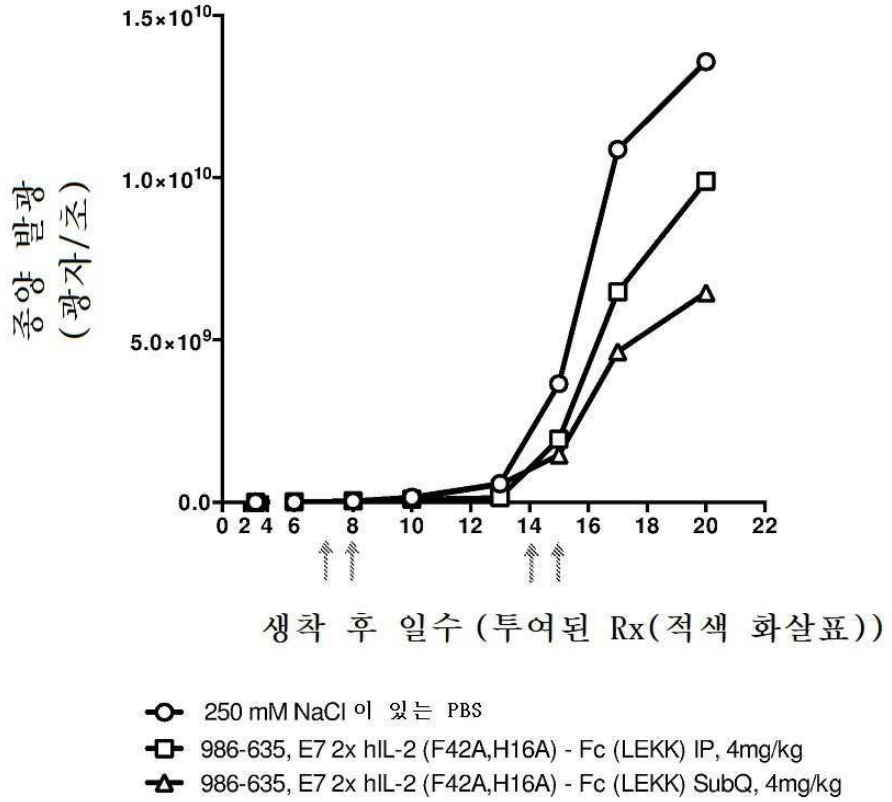
도면15


생체내 변화 배수
생체내 특이성
항원-특이적 CD8 T 세포에서의 변화 배수(림프절)
PBS
rIL-2
IL-2/synTac
Ag 특이적
Ag 비특이적

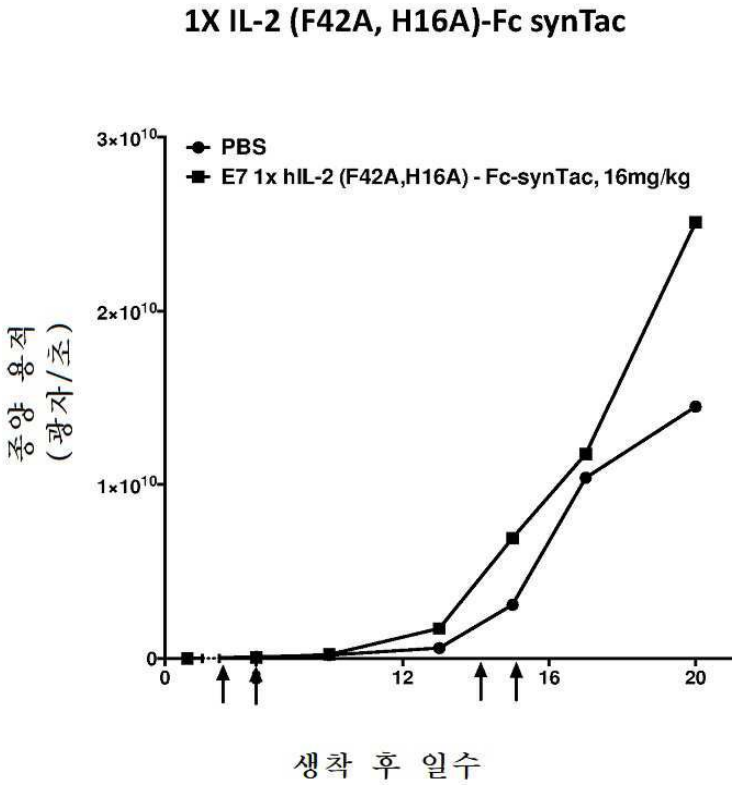
도면16a


1.5×10^10
1.0×10^10
5.0×10^9
0.0
중앙 발광 (광자/초)
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22
생착 후 일수 (투여된 Rx(적색 화살표))
250 mM NaCl이 있는 PBS
986-635, E7 2x hIL-2 (F42A,H16A) - Fc (LEKK) IP, 4mg/kg
986-635, E7 2x hIL-2 (F42A,H16A) - Fc (LEKK) IP, 8mg/kg
986-635, E7 2x hIL-2 (F42A,H16A) - Fc (LEKK) IP, 16mg/kg

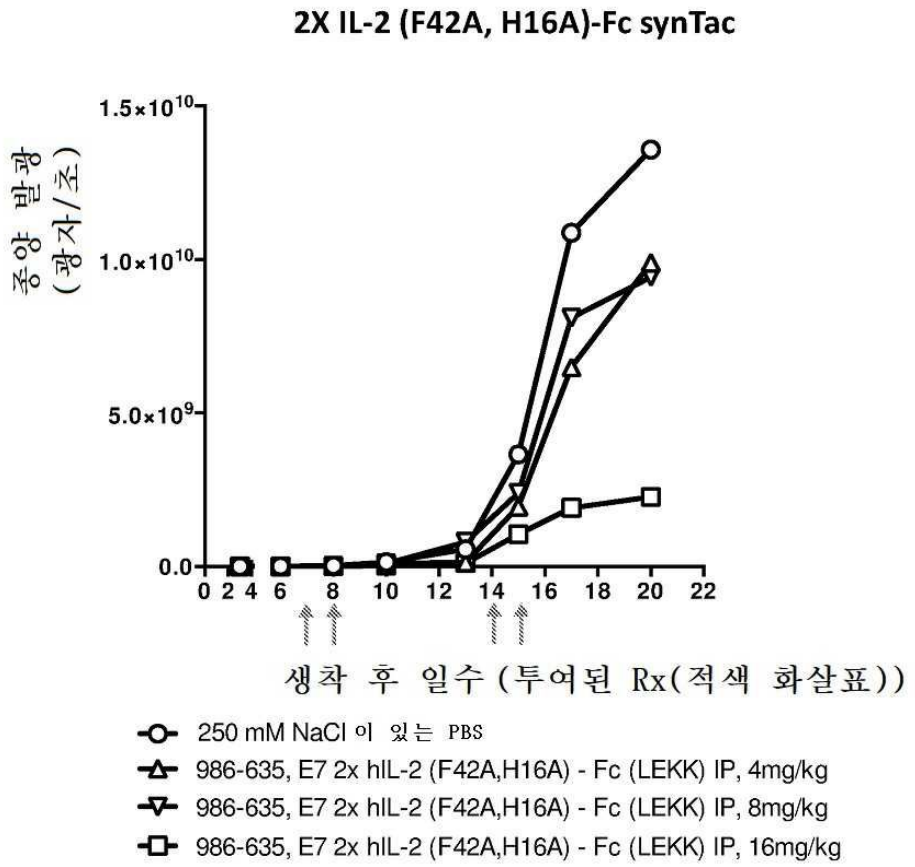
도면16b


1.5×10^10
1.0×10^10
5.0×10^9
0.0
종양 발광 (광자/초)
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22
생착 후 일수 (투여된 Rx(적색 화살표))
250 mM NaCl 이 있는 PBS
986-635, E7 2x hIL-2 (F42A,H16A) - Fc (LEKK) IP, 4mg/kg
986-635, E7 2x hIL-2 (F42A,H16A) - Fc (LEKK) SubQ, 4mg/kg

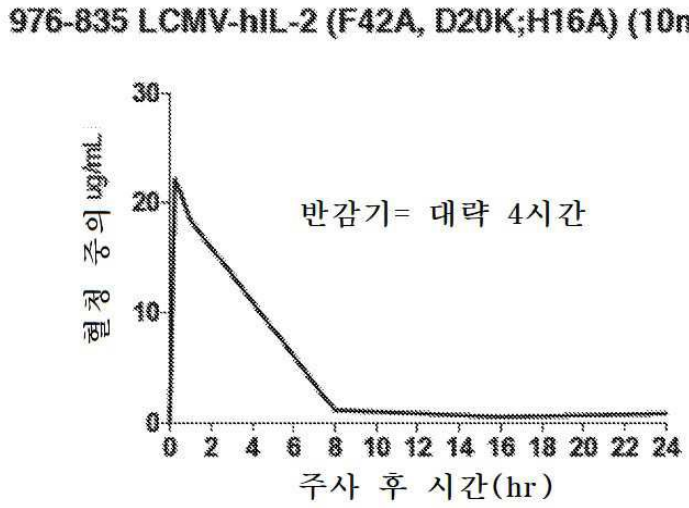
도면17a


1X IL-2 (F42A, H16A)-Fc synTac
3×10^10
2×10^10
1×10^10
0
종양 용적 (광자/초)
PBS
E7 1x hIL-2 (F42A,H16A) - Fc-synTac, 16mg/kg
0 12 16 20
생착 후 일수

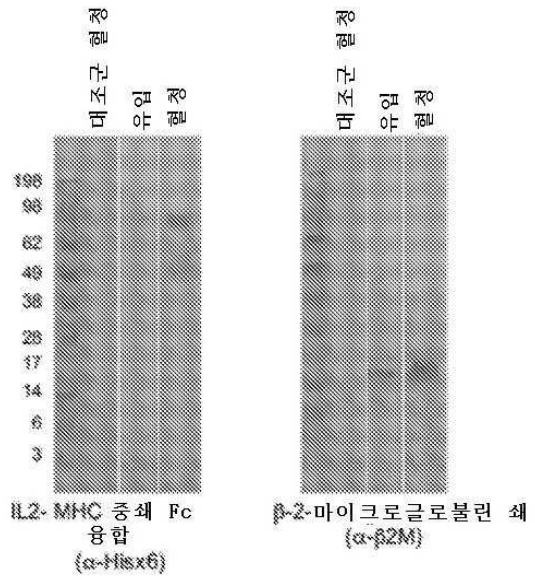
도면17b


2X IL-2 (F42A, H16A)-Fc synTac
종양 발광 (광자/초)
1.5×10^10
1.0×10^10
5.0×10^9
0.0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22
생착 후 일수 (투여된 Rx(적색 화살표))
250 mM NaCl 이 있는 PBS
986-635, E7 2x hIL-2 (F42A,H16A) - Fc (LEKK) IP, 4mg/kg
986-635, E7 2x hIL-2 (F42A,H16A) - Fc (LEKK) IP, 8mg/kg
986-635, E7 2x hIL-2 (F42A,H16A) - Fc (LEKK) IP, 16mg/kg

도면18

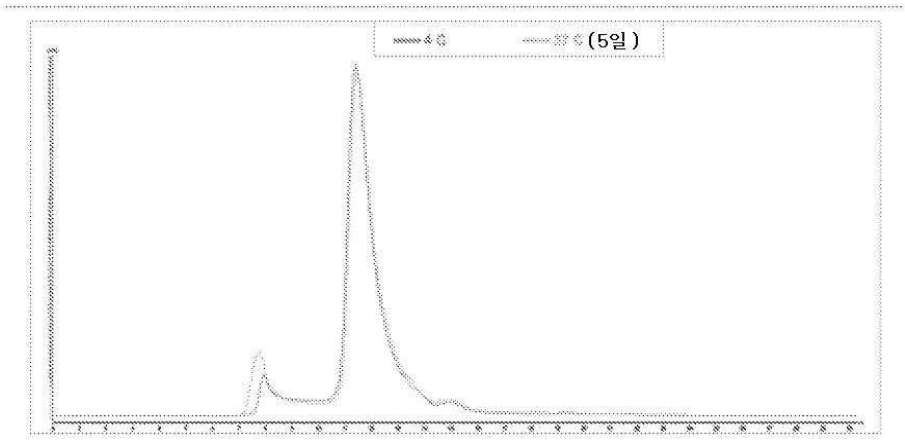

976-835 LCMV-hIL-2 (F42A, D20K;H16A) (10mg/kg, IP)
혈청 중의 ug/mL
30
20
10
0
반감기= 대략 4시간
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
주사 후 시간(hr)

도면19



웨스턴 블롯 분석

도면20



도면21

리더 서열을 갖는 CUE101-N297A (서열번호 68)

*MYRMQLLSCIALSLALVTNS*APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRML
TAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE
TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSST
KKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE
EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQS
IISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFV
RFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGAYNQSEAGSHT
VQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAE
QLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEIT
LTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRW
EAAAGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

인간 IL2 리더 서열-이탤릭
IL-2 (H16A/F42A) – 볼드체 (H16 및 F42는 밑줄)
(G4S)4 링커- 단일선 밑줄
MHC H 쇄 Y84A; A236C– 이중 밑줄 (Y84A 및 A236C는 볼드체)
AAAGG 링커-단일 밑줄
인간 IgG1 Fc; N297A – (볼드체 및 밑줄, N297A는 볼드체 아님)

도면22

리더 펩타이드가 없는 CUE101-N297A (서열번호 69)

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRML
TAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE
TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSST
KKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE
EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQS
IISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFV
RFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGAYNQSEAGSHT
VQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAE
QLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEIT
LTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRW
EAAAGG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IL-2 (H16A/F42A) – 볼드체 (H16 및 F42는 밑줄)
(G4S)4 링커-단일 밑줄
MHC H 쇄 Y84A; A236C– 이중 밑줄 (Y84A 및 A236C는 볼드체)
AAAGG 링커-단일 밑줄
인간 IgG1 Fc; N297A – (볼드 및 밑줄, N297A는 볼드체 아님)

도면23a

CUE101-N297A (서열번호 70)
1360:
*ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTCACAAACAGT***GCACCTACTTC**
AAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAACTGGAGGCA**TTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATG**
GAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCACAGCA**AAGTTTTACATGCCCAAGAAG**
GCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTT
AGCTCAAAGCAAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGA
ACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTC
TGAACAGATGGATTACCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGTG
GAGGTTCTGGTGGTGGGGGATCTGGAGGCGGAGGATCT**GCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACA**
CAGCTACAACTGGAGGCA**TTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAATTACAAGAAT**
CCCAAACTCACCAGGATGCTCACAGCA**AAGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTT**
CAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACTTTCA
CTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAA
CATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTT
GTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGTGGAGGTTCTGGTGGTGGGGGA
TCTGGAGGCGGAGGATCTGGCTCTCACTCCATGAGGTATTTCTTCACATCCGTGTCCCGGCCCGGCCGCG
GGGAGCCCCGCTTCATCGCAGTGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACGCCG
CGAGCCAGAGGATGGAGCCGCGGGCGCCGTGGATAGAGCAGGAGGGTCCGGAGTATTGGGACGGGGA
GACACGGAAAGTGAAGGCCCACTCACAGACTCACCGAGTGGACCTGGGGACCCTGCGCGGC**GCC**TACA
ACCAGAGCGAGGCCGGTTCTCACACCGTCCAGAGGATGTATGGCTGCGACGTGGGGTCGGACTGGCGC
TTCCTCCGCGGGTACCACCAGTACGCCTACGACGGCAAGGATTACATCGCCCTGAAAGAGGACCTGCGCT
CTTGGACCGCGGCGGACATGGCAGCTCAGACCACCAAGCACAAGTGGGAGGCGGCCCATGTGGCGGAG
CAGTTGAGAGCCTACCTGGAGGGCACGTGCGTGGAGTGGCTCCGCAGATACCTGGAGAACGGGAAGGA
GACGCTGCAGCGCACGGACGCCCCCAAAACGCATATGACTCACCACGCTGTCTCTGACCATGAAGCCACC
CTGAGGTGCTGGGCCCTGAGCTTCTACCCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGA
CCAGACCCAGGACACGGAGCTCGTGGAGACCAGGCCT**TGC**GGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCGG
CTGTGGTGGTGCCTTCTGGACAGGAGCAGAGATACACCTGCCATGTGCAGCATGAGGGTTTGCCCAAGC
CCCTCACCCTGAGATGGGAGGCAGCTGCGGGTGGC**GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCA**
CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC
GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTG
GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCA**AGCAC**
GTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTG
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC
AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
ACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGTCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAGTGA

도면23b

인간 IL2 리더 서열-이탤릭
인간 IL2; H16A=GCA; F42A=GCA – 볼드체 (GCA 밑줄 있음)
(G4S)4 링커-단일 밑줄
인간 A0201; Y84A=**GCC**; A236C=**TGC**
AAAGG 링커-단일 밑줄
인간 IgG1 Fc; N297A= GCA; AGG 내지 **AGA** (여전히 R) 및 AGC 내지 **TCC** (여전히 S) – (볼드체 및 밑줄 , GCA는 이탤릭체임)
정지 코돈 (TAGTGA)

도면24

리더 펩타이드가 있는 CUE101-LALA (서열번호 71)

*MYRMQLLSCIALSLALVTNS*APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRML
TAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE
TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSST
KKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE
EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQS
IISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFV
RFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGAYNQSEAGSHT
VQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAE
QLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEIT
LTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRW
EAAAGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

리더 펩타이드-이탤릭체
IL-2 (H16A/F42A) – 볼드체(H16 및 F42는 밑줄)
(G4S)4 링커- 단일 밑줄
MHC H 쇄 Y84A; A236C– 이중 밑줄 (Y84A 및 A236C는 볼드체)
AAAGG 링커- 단일 밑줄
인간 IgG1 Fc; L234A; L235A – (볼드체 및 밑줄, L234A 및 L235A는 볼드체 아님)

도면25

리더 펩타이드가 없는 CUE101-LALA (서열번호 72)

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRML
TAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE
TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSST
KKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE
EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQS
IISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFV
RFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGAYNQSEAGSHT
VQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAE
QLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEIT
LTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRW
EAAAGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IL-2 (H16A/F42A) – 볼드체(H16 및 F42는 밑줄)
(G4S)4 링커-단일 밑줄
MHC H 쇄 Y84A; A236C– 이중 밑줄(Y84A 및 A236C는 볼드체)
AAAGG 링커-단일 밑줄
인간 IgG1 Fc; L234A; L235A – (볼드 및 밑줄, L234A 및 L235A는 볼드체 아님)

도면26a

(서열번호 73)

CUE101-LALA: 리더 펩타이드가 있는 CUE101-LALA 를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열

*ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTCACAAACAGT***GCACCTACTTC**
AAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAACTGGAGGCA**TTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATG**
GAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCACAGCA**AAGTTTTACATGCCCAAGAAG**
GCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTT
AGCTCAAAGCAAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGA
ACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTC
TGAACAGATGGATTACCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGTG
GAGGTTCTGGTGGTGGGGGATCTGGAGGCGGAGGATCT**GCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACA**
CAGCTACAACTGGAGGCA**TTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAATTACAAGAAT**
CCCAAACTCACCAGGATGCTCACAGCA**AAGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTT**
CAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACTTTCA
CTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAA
CATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTT
GTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGTGGAGGTTCTGGTGGTGGGGGA
TCTGGAGGCGGAGGATCTGGCTCTCACTCCATGAGGTATTTCTTCACATCCGTGTCCCGGCCCGGCCGCG
GGGAGCCCCGCTTCATCGCAGTGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACGCCG
CGAGCCAGAGGATGGAGCCGCGGGCGCCGTGGATAGAGCAGGAGGGTCCGGAGTATTGGGACGGGGA
GACACGGAAAGTGAAGGCCCACTCACAGACTCACCGAGTGGACCTGGGGACCCTGCGCGGC**GCC**TACA
ACCAGAGCGAGGCCGGTTCTCACACCGTCCAGAGGATGTATGGCTGCGACGTGGGGTCGGACTGGCGC
TTCCTCCGCGGGTACCACCAGTACGCCTACGACGGCAAGGATTACATCGCCCTGAAAGAGGACCTGCGCT
CTTGGACCGCGGCGGACATGGCAGCTCAGACCACCAAGCACAAGTGGGAGGCGGCCCATGTGGCGGAG
CAGTTGAGAGCCTACCTGGAGGGCACGTGCGTGGAGTGGCTCCGCAGATACCTGGAGAACGGGAAGGA
GACGCTGCAGCGCACGGACGCCCCCAAAACGCATATGACTCACCACGCTGTCTCTGACCATGAAGCCACC
CTGAGGTGCTGGGCCCTGAGCTTCTACCCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGA
CCAGACCCAGGACACGGAGCTCGTGGAGACCAGGCCT**TGC**GGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCGG
CTGTGGTGGTGCCTTCTGGACAGGAGCAGAGATACACCTGCCATGTGCAGCATGAGGGTTTGCCCAAGC
CCCTCACCCTGAGATGGGAGGCAGCTGCGGGTGGC**GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCA**
CCTGAAGCCGCC**GGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC**
GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTG
GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC**AGCAC**
GTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTG
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC
AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
ACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGTCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAGTGA

도면26b

인간 IL2 리더 서열-이탤릭
인간 IL2; H16A=GCA; F42A=GCA – 볼드체 (GCA는 밑줄)
(G4S)4 링커-단일 밑줄
인간 A0201; Y84A=**GCC**; A236C=**TGC** – 이중 밑줄 (GCC 및 TGC는 볼드체)
AAAGG 링커-단일 밑줄
인간 IgG1 Fc; L234A, L235A = GCCGCC
N297= AAC; AGG 내지 **AGA** (여전히 R) 및 AGC 내지 **TCC** (여전히 S)-(볼드 및 밑줄, GCCGCC 이탤릭체)
정지 코돈 (TAGTGA)

도면27

(서열번호 74)

리더 펩타이드가 있는 **CUE101-TM**

*MYRMQLLSCIALSLALVTNS*APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRML
TAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE
TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSST
KKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE
EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQS
IISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFV
RFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGAYNQSEAGSHT
VQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAE
QLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEIT
LTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRW
EAAAGGDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

리더 펩타이드-이탤릭

IL-2 (H16A/F42A) – 볼드체(H16 및 F42는 밑줄)

(G4S)4 링커-단일 밑줄

MHC H 쇄 Y84A; A236C– 이중 밑줄(Y84A 및 A236C는 볼드체)

AAAGG 링커-단일 밑줄

인간 IgG1 Fc; L234F; L235E; P331S – (볼드 및 밑줄, L234F, L235E 및 P331S 는 볼드체 아님)

도면28

리더 펩타이드가 없는 **CUE101-TM** (서열번호 75)

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRML
TAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE
TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSST
KKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLE
EVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQS
IISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFV
RFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGAYNQSEAGSHT
VQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAE
QLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEIT
LTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRW
EAAAGG DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IL-2 (H16A/F42A) – 볼드체(H16 및 F42는 밑줄)

(G4S)4 링커-단일 밑줄

MHC H 쇄 Y84A; A236C– 이중 밑줄(Y84A 및 A236C는 볼드체)

AAAGG 링커-단일 밑줄

인간 IgG1 Fc; L234F; L235E; P331S – (볼드 및 밑줄, L234F, L235E 및 P331S는 볼드체 아님)

도면29a

(서열번호 76)

CUE101-TM: 리더 서열을 갖는 CUE101-TM을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열

*ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTCACAAACAGT***GCACCTACTTC**
AAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAACTGGAGGCA**TTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATG**
GAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCACAGCA**AAGTTTTACATGCCCAAGAAG**
GCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTT
AGCTCAAAGCAAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGA
ACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTC
TGAACAGATGGATTACCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGTG
GAGGTTCTGGTGGTGGGGGATCTGGAGGCGGAGGATCT**GCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACA**
CAGCTACAACTGGAGGCA**TTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAATTACAAGAAT**
CCCAAACTCACCAGGATGCTCACAGCA**AAGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTT**
CAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACTTTCA
CTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAA
CATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTT
GTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGTGGAGGTTCTGGTGGTGGGGGA
TCTGGAGGCGGAGGATCTGGCTCTCACTCCATGAGGTATTTCTTCACATCCGTGTCCCGGCCCGGCCGCG
GGGAGCCCCGCTTCATCGCAGTGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACGCCG
CGAGCCAGAGGATGGAGCCGCGGGCGCCGTGGATAGAGCAGGAGGGTCCGGAGTATTGGGACGGGGA
GACACGGAAAGTGAAGGCCCACTCACAGACTCACCGAGTGGACCTGGGGACCCTGCGCGGC**GCC**TACA
ACCAGAGCGAGGCCGGTTCTCACACCGTCCAGAGGATGTATGGCTGCGACGTGGGGTCGGACTGGCGC
TTCCTCCGCGGGTACCACCAGTACGCCTACGACGGCAAGGATTACATCGCCCTGAAAGAGGACCTGCGCT
CTTGGACCGCGGCGGACATGGCAGCTCAGACCACCAAGCACAAGTGGGAGGCGGCCCATGTGGCGGAG
CAGTTGAGAGCCTACCTGGAGGGCACGTGCGTGGAGTGGCTCCGCAGATACCTGGAGAACGGGAAGGA
GACGCTGCAGCGCACGGACGCCCCCAAAACGCATATGACTCACCACGCTGTCTCTGACCATGAAGCCACC
CTGAGGTGCTGGGCCCTGAGCTTCTACCCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGA
CCAGACCCAGGACACGGAGCTCGTGGAGACCAGGCCT**TGC**GGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCGG
CTGTGGTGGTGCCTTCTGGACAGGAGCAGAGATACACCTGCCATGTGCAGCATGAGGGTTTGCCCAAGC
CCCTCACCCTGAGATGGGAGGCAGCTGCGGGTGGC**GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCA**
CCTGAATTCGAG**GGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC**
GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTG
GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC**AGCAC**
GTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCAGC**ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA**
GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTG
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC
AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
ACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGTCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAGTGA

도면29b

인간 IL2 리더 서열-이탤릭
인간 IL2; H16A=GCA; F42A=GCA – 볼드체 (GCA 밑줄)
(G4S)4 링커-단일 밑줄
인간 A0201; Y84A=**GCC**; A236C=**TGC** – 이중 밑줄 (GCC 및 TGC는 볼드체)
AAAGG 링커-단일 밑줄
인간 IgG1 Fc; L234F=TTC; L235E=GAG; P331S=AGC
N297= AAC; AGG 내지 **AGA** (여전히 R) 및 AGC 내지 **TCC** (여전히 S)- (볼드체 및 밑줄, TTC, GAG, AAC 및 AGC 이탤릭체)
정지 코돈 (TAGTGA)

도면30

1274: (서열번호 77)
*MSRSVALAVLALLSLSGLEA***YMLDLQPETT**GGGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYS**C**HPA
ENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEK
DEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM

인간 β2M 리더 서열-이탤릭체
E7(11-20)- 볼드체 및 밑줄
(G4S)3 링커-단일 밑줄
인간 β2M; R12C- 이중 밑줄 (R12C 볼드체)

도면31

리더 펩타이드가 없는 1274(서열번호 78)

YMLDLQPETTGGGGSGGGGSGGGGSIQYMLDLQPETTGGGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCH
PAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEY
ACRVNHVTLSQPKIVKWDRDMRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGEPI
EKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM

E7(11-20)- 볼드체 및 밑줄 (YMLDLQPETT; 서열번호 13)
(G4S)3 링커-단일 밑줄 (GGGGSGGGGSGGGGS ; 서열번호 89)
인간 β2M; R12C- 이중 밑줄

도면32

(서열번호 79)
리더 펩타이드를 갖는 1274를 암호화하는 1274 뉴클레오타이드 서열

*ATGTCTCGCTCCGTGGCCTTAGCTGTGCTCGCGCTACTCTCTCTTTCTGGCCTGGAGGCC***TACATGCTCGA**
TTTGCAGCCCGAAACGACGGGTGGAGGTGGTTCTGGAGGAGGCGGTTCGGGCGGAGGTGGTAGTATC
CAGCGTACTCCAAAGATTCAGGTTTACTCA**TGC**CATCCAGCAGAGAATGGAAAGTCAAATTTCCTGAATT
GCTATGTGTCTGGGTTTCATCCATCCGACATTGAAGTTGACTTACTGAAGAATGGAGAGAGAATTGAAAA
AGTGGAGCATTCAGACTTGTCTTTCAGCAAGGACTGGTCTTTCTATCTCTTGTATTATACTGAATTCACCCC
CACTGAAAAAGATGAGTATGCCTGCCGTGTGAACCACGTGACTTTGTCACAGCCCAAGATAGTTAAGTG
GGATCGAGACATGTAGTGA

인간 β2M 리더 서열-이탤릭체
E7(11-20)- 볼드체 및 밑줄
(G4S)3 링커-단일 밑줄
인간 β2M; R12C=TGC - 이중 밑줄 (TGC 볼드체)
정지 코돈 TAGTGA

도면33

A

WT 인간 IgG1 Fc 서열 : (서열번호 80)

DKTHTCPPCPAPE**LL**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQY**N**STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA**P**IEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

B

인간 IgG1 Fc 돌연변이체 L234F/L235E/P331S (삼중 돌연변이체 "TM") (서열번호 81)

DKTHTCPPCPAPE**FE**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQY**N**STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA**S**IEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

C

인간 IgG1 Fc 돌연변이체: N297A (서열번호 82)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQY**A**STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

D

인간 IgG1 Fc 돌연변이체 : L234A/L235A ("LALA") (서열번호 83)

DKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

EU 지표에 따라 넘버링된 잔기 (카바트 넘버링)

도면34

A

B2M R12C (서열번호 17)

IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLL
YYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM

B

IL-2 (H16A; F42A) (서열번호 84)

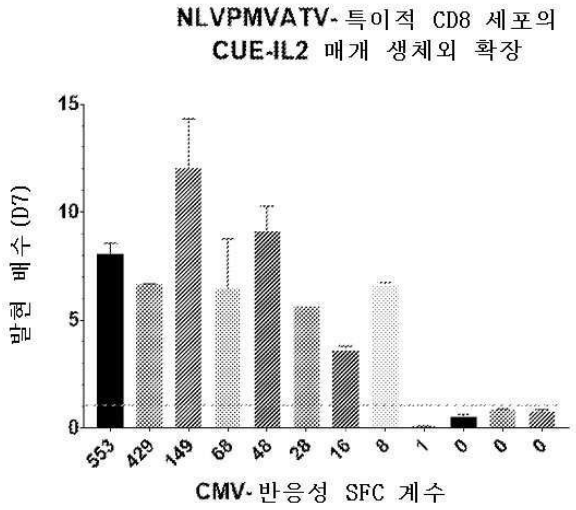
APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIS
TLT

C

클래스 I MHC-H 쇄 A0201 (Y84A; A236C) (서열번호 19)

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETR
KVKAHSQTHRVDLGTLRGAYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDL
RSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVS
DHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCH
VQHEGLPKPLTLRWE

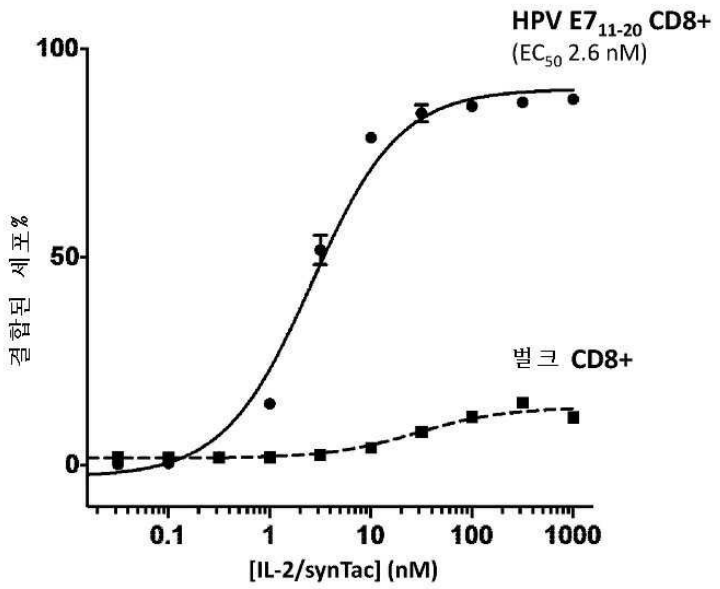
도면35



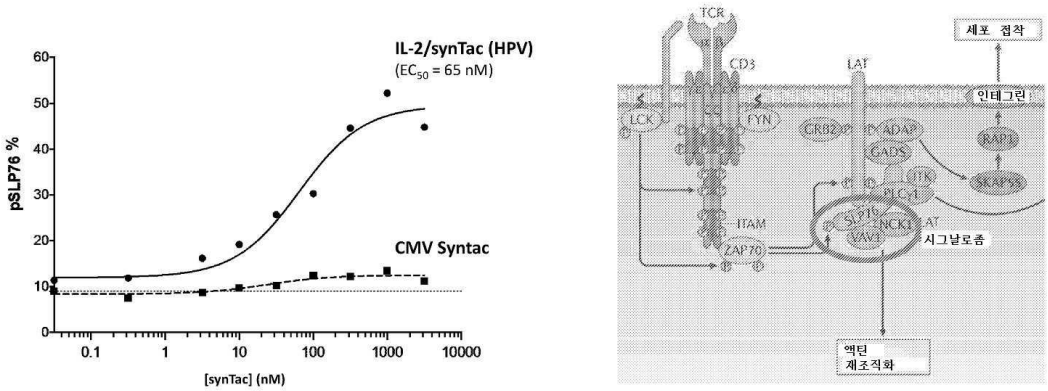
도면36

아미노산	Syntac 번호	발현 수준 (mg/L)	옥텟에 의한 수용체 결합(KD(nM))			세포 결합에 대한 EC50(nM)		pSTAT5에 대한 EC50(nM)		
			αβγ	βγ	β	LCMV	Black6	LCMV	Black6	B6/LCMV
H	982	77	14.9			0.25	>100	5.019	57.05	11
A	986	89	16.5			0.22	>100	20.09	543.8	27
R	1284	81	ND			0.29	>100	>1000	>1000	ND
N	1285	50	9.0			0.48	>100	35.19	1041	30
D	1286	31	12.3			0.28	>100	0.6365	15.71	25
C	1287	37	7.6			0.50	>100	59.98	1152	19
Q	1288	66	13.8			0.23	>100	21.64	530.1	24
E	1289	66	12.7			0.31	>100	3.899	117.2	30
G	1290									
I	1291	61	8.4			0.31	>100	>1000	>1000	ND
L	1292	50	12.5			0.36	>100	>1000	>1000	ND
K	1293	74	ND			0.27	>100	>1000	>1000	ND
M	1294	81	19.2			0.41	>100	34.88	674.5	19
F	1295	32	19.6			0.46	>100	4.864	69.1	14
P	1296	2								
S	1297	77	21.2			0.28	>100	14.42	113.4	8
T	1298	123	29.5			0.31	>100	29.66	>1000	>34
W	1299	24	18.6			0.59	>100	70.95	>1000	>14
Y	1300	31	29.4			0.49	>100	16.82	188	11
V	1301	87	7.8			0.28	>100	230.4	>1000	>4

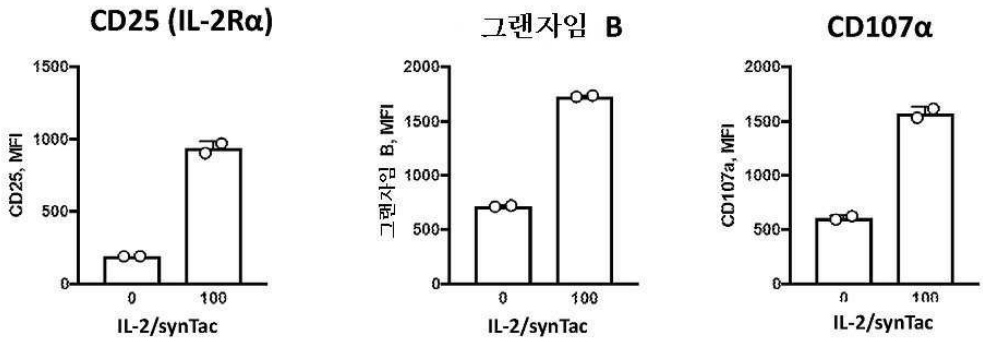
도면37



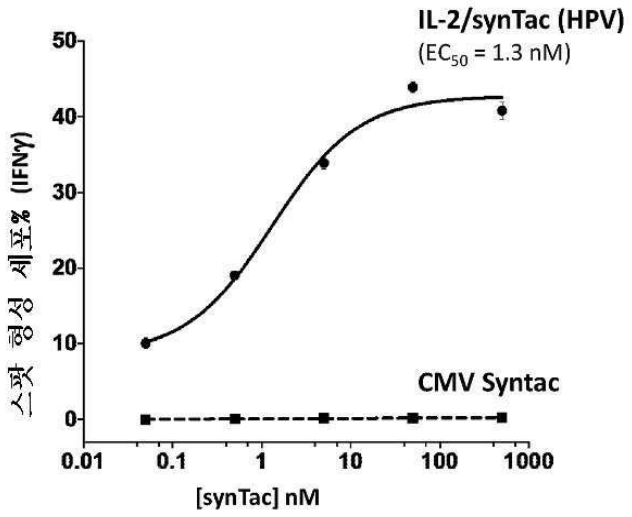
도면38



도면39



도면40



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Cue Biopharma, Inc.

<120> T-Cell Modulatory Polypeptides and Methods of Use Thereof

<130> WO/2018/119114

<140> PCT/US2017/067663

<141> 2017-12-20

<150> US 62/438,272

<151> 2016-12-22

<150> US 62/470,774

<151> 2017-03-13

<150> US 62/555,434

<151> 2017-09-07

<150> US 62/582,132

<151> 2017-11-06

<160> 100

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 2

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 2

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 3

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 4

Gly Ser Gly Ser Gly

1 5

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 5

Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 6

Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 7

Gly Ser Ser Ser Gly

1 5

<210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 8

Gly Ser Ser Ser Ser

1 5

<210> 9

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 9

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 10

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 10

Gly Cys Gly Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 11

Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val

1 5

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 12

Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile

1 5

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 13

Tyr Met Leu Asp Leu Gln Pro Glu Thr Thr

1 5 10

<210> 14

<211> 276

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 15

<211> 274

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 15

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

1 5 10 15

Leu Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Asp Asn Pro Arg Phe Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Gln Thr

50 55 60

Gln Arg Ala Lys Ser Asp Glu Gln Trp Phe Arg Val Ser Leu Arg Thr

65 70 75 80

Ala Gln Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Lys Gly Gly Ser His Thr Phe Gln

85 90 95

Arg Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Gln Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Arg Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

Asp Leu Lys Thr Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Leu Ile Thr Arg

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Gln Ala Gly Asp Ala Glu Tyr Tyr Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Leu Gly Asn

165 170 175

Glu Thr Leu Leu Arg Thr Asp Ser Pro Lys Ala His Val Thr Tyr His

180 185 190

Pro Arg Ser Gln Val Asp Val Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Asp Ile Thr Leu Thr Trp Gln Leu Asn Gly Glu Asp Leu

210 215 220

Thr Gln Asp Met Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Leu Gly Lys Glu Gln Asn

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val His His Lys Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp

<210> 16

<211> 99

<212

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 16

Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu

1 5 10 15

Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro

20 25 30

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

35 40 45

Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu

50 55 60

Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys

65 70 75 80

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp

85 90 95

Arg Asp Met

<210> 17

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 17

Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu

1 5 10 15

Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro

20 25 30

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

35 40 45

Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu

50 55 60

Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys

65 70 75 80

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp

85 90 95

Arg Asp Met

<210> 18

<211> 276

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys

130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 19

<211> 275

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys

130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu

275

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 20

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

<210> 21

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 21

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 22

<211> 10

<212

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 22

Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu

1 5 10

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 23

His His His His His

1 5

<210> 24

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 24

His His His His His His

1 5

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 25

Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys

1 5

<210> 26

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 26

Arg Tyr Ile Arg Ser

1 5

<210> 27

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 27

Trp Glu Ala Ala Ala Arg Glu Ala Cys Cys Arg Glu Cys Cys Ala Arg

1 5 10 15

Ala

<210> 28

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 28

Ala Ala Ala Gly Gly

1 5

<210> 29

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 29

Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro

1 5

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223>

Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 30

Glu Asn Leu Tyr Thr Gln Ser

1 5

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 31

Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 32

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 32

Leu Val Pro Arg

1

<210> 33

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 33

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 34

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 34

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu

1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 35

<211

> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 35

Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp

1 5 10 15

Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20

<210> 36

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 36

Gly Ser Gly Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala

1 5 10 15

Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20 25

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 37

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

1 5

<210> 38

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa is an amino acid other than a phenylalanine

<400> 38

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 39

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an amino acid other than an aspartic acid

<400> 39

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 40

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is an amino acid other than a glutamic acid

<400> 40

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Xaa His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 41

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is an amino acid other than a histidine

<400> 41

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 42

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (45)..(45)

<223> Xaa is an amino acid other than a tyrosine

<400> 42

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Xaa Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 43

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (126)..(126)

<223> Xaa is an amino acid other than a glutamine

<400> 43

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Xaa Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 44

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is an amino acid other than a histidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa is an amino acid other than a phenylalanine

<400> 44

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 45

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an amino acid other than an aspartic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa is an amino acid other than a phenylalanine

<400> 45

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 46

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is an amino acid other than a glutamic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an amino acid other than a aspartic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa is an amino acid other than a phenylalanine

<400> 46

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Xaa His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 47

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is an amino acid other than a histidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an amino acid other than an aspartic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa is an amino acid other than a phenylalanine

<400> 47

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 48

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an amino acid other than an aspartic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa is an amino acid other than a phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (126)..(126)

<223> Xaa is an amino acid other than a glutamine

<400> 48

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Xaa Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 49

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an amino acid other than an aspartic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa is an amino acid other than a phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (45)..(45)

<223> Xaa is an amino acid other than a tyrosine

<400> 49

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 50

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is an amino acid other than a histidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an amino acid other than an aspartic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa is an amino acid other than a phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (45)..(45)

<223> Xaa is an amino acid other than a tyrosine

<400> 50

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 51

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an amino acid other than an aspartic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa is an amino acid other than a phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (45)..(45)

<223> Xaa is an amino acid other than a tyrosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (126)..(126)

<223> Xaa is an amino acid other than a glutamine

<400> 51

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Xaa Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 52

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is an amino acid other than a histidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is an amino acid other than an aspartic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa is an amino acid other than a phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (45)..(45)

<223> Xaa is an amino acid other than a tyrosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (126)..(126)

<223> Xaa is an amino acid other than a glutamine

<400> 52

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Xaa Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 53

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is an amino acid other than a histidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa is an amino acid other than a phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (126)..(126)

<223> Xaa is an amino acid other than a glutamine

<400> 53

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Xaa Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 54

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Met Asp Ser Tyr Leu Leu Met Trp Gly Leu Leu Thr Phe Ile Met Val
1 5 10 15

Pro Gly Cys Gln Ala Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro
20 25 30

His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn
35 40 45

Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr
50 55 60

Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys
65 70 75 80

Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro
85 90 95

Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro
100 105 110

Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
130 135 140

Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
145 150 155 160

Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg
165 170 175

Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln
180 185 190

Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu
195 200 205

Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr
210 215 220
Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
225 230 235 240

Val Ala Val Ala Gly Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu
245 250 255
Ser Gly Leu Thr Trp Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
260 265 270

<210> 55
<211> 491
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 55

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

Glu Phe Gln Val Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr Thr Trp

145 150 155 160

Ser Pro Trp Ser Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala Ala Leu

165 170 175

Gly Lys Asp Thr Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu Ser

180 185 190

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

195 200 205

Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp

210 215 220

Pro Ser Lys Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val

225 230 235 240

Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly

245 250 255

Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys

260 265 270

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

275 280 285

Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln Gly Tyr

290 295 300

Phe Phe Phe His Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys Gln Val

305 310 315 320

Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu Gly Val

325 330 335

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

340 345 350

Gly Glu Asp Asp Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp Leu Leu

355 360 365

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

370 375 380

Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser Leu Gln

385 390 395 400

Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro Pro Thr

405 410 415

Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu Leu Val

420 425 430

Leu Arg Glu Ala Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg Glu Gly

435 440 445

Val Ser Phe Pro Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe Arg Ala

450 455 460

Leu Asn Ala Arg Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln

465 470 475 480

Glu Leu Gln Gly Gln Asp Pro Thr His Leu Val

485 490

<210> 56

<211> 369

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Met Leu Lys Pro Ser Leu Pro Phe Thr Ser Leu Leu Phe Leu Gln Leu

1 5 10 15

Pro Leu Leu Gly Val Gly Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly

20 25 30

Asn Glu Asp Thr Thr Ala Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp

35 40 45

Ser Leu Ser Val Ser Thr Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val

50 55 60

Phe Asn Val Glu Tyr Met Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro

65 70 75 80

Gln Pro Thr Asn Leu Thr Leu His Tyr Trp Tyr Lys Asn Ser Asp Asn

85 90 95

Asp Lys Val Gln Lys Cys Ser His Tyr Leu Phe Ser Glu Glu Ile Thr

100 105 110

Ser Gly Cys Gln Leu Gln Lys Lys Glu Ile His Leu Tyr Gln Thr Phe

115 120 125

Val Val Gln Leu Gln Asp Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln

130 135 140

Met Leu Lys Leu Gln Asn Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu

145 150 155 160

Thr Leu His Lys Leu Ser Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn

165 170 175

Arg Phe Leu Asn His Cys Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp

180 185 190

Trp Asp His Ser Trp Thr Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe

195 200 205

Ser Leu Pro Ser Val Asp Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg

210 215 220

Ser Arg Phe Asn Pro Leu Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp

225 230 235 240

Ser His Pro Ile His Trp Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe

245 250 255

Leu Phe Ala Leu Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu

260 265 270

Ile Ile Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro

275 280 285

Arg Ile Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His

290 295 300

Gly Asn Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser

305 310 315 320

Leu Gln Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro

325 330 335

Pro Lys Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn

340 345 350

Gln His Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu

355 360 365

Thr

<210> 57

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

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

<210> 58
<211> 325
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 58
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

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

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

130 135 140
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

145 150 155 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu

180 185 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala

195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

245 250 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

275 280 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

290 295 300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

305 310 315 320

Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210

> 59

<211> 246

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Leu Lys Thr

1 5 10 15

Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

20 25 30

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
35 40 45
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

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

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

180 185 190
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
195 200 205
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
210 215 220
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
225 230 235 240
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

<210> 60
<211> 383
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Pro Thr Lys Ala Pro Asp Val Phe Pro Ile Ile Ser Gly Cys Arg His
1 5 10 15

Pro Lys Asp Asn Ser Pro Val Val Leu Ala Cys Leu Ile Thr Gly Tyr
20 25 30

His Pro Thr Ser Val Thr Val Thr Trp Tyr Met Gly Thr Gln Ser Gln
35 40 45

Pro Gln Arg Thr Phe Pro Glu Ile Gln Arg Arg Asp Ser Tyr Tyr Met

50 55 60

Thr Ser Ser Gln Leu Ser Thr Pro Leu Gln Gln Trp Arg Gln Gly Glu
65 70 75 80

Tyr Lys Cys Val Val Gln His Thr Ala Ser Lys Ser Lys Lys Glu Ile
85 90 95

Phe Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr
100 105 110

Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro

115 120 125

Ala Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu
130 135 140

Lys Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys
145 150 155 160

Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val
165 170 175

Gln Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val

180 185 190

Gly Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys
195 200 205

Val Pro Thr Gly Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn
210 215 220

Gly Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp
225 230 235 240

Asn Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro

245 250 255

Pro Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val

260 265 270

Lys Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala

275 280 285

Ser Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu

290 295 300

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

305 310 315 320

Pro Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Arg Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp

325 330 335

Ser Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr

340 345 350

Thr Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser

355 360 365

Arg Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His Gly Pro Met Lys

370 375 380

<210> 61

<211> 276

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glx Ser Asp Trp Leu Gly Glu Ser

1 5 10 15

Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln Asn

20 25 30

Ala Ser Ser Met Cys Val Pro Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val Phe

35 40 45

Ala Ile Pro Pro Ser Phe Ala Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr Lys

50 55 60

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

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

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

Glu Ala Leu Pro Asn Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr
245 250 255
Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala
260 265 270
Gly Thr Cys Tyr
275

<210> 62
<211> 353
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

Ala Ser Pro Thr Ser Pro Lys Val Phe Pro Leu Ser Leu Cys Ser Thr
1 5 10 15
Gln Pro Asp Gly Asn Val Val Ile Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe

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

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

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

210 215 220
Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu
225 230 235 240

Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly Phe Ser
245 250 255
Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu Leu Pro
260 265 270
Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser Gln Gly

275 280 285
Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala Glu Asp
290 295 300
Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu Ala Leu
305 310 315 320
Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly Lys Pro
325 330 335
Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys

340 345 350
Tyr

<210> 63
<211> 222
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 63
Ala Asp Pro Cys Asp Ser Asn Pro Arg Gly Val Ser Ala Tyr Leu Ser
1 5 10 15
Arg Pro Ser Pro Phe Asp Leu Phe Ile Arg Lys Ser Pro Thr Ile Thr
20 25 30
Cys Leu Val Val Asp Leu Ala Pro Ser Lys Gly Thr Val Asn Leu Thr
35 40 45

Trp Ser Arg Ala Ser Gly Lys Pro Val Asn His Ser Thr Arg Lys Glu
50 55 60
Glu Lys Gln Arg Asn Gly Thr Leu Thr Val Thr Ser Thr Leu Pro Val
65 70 75 80
Gly Thr Arg Asp Trp Ile Glu Gly Glu Thr Tyr Gln Cys Arg Val Thr

85 90 95

His Pro His Leu Pro Arg Ala Leu Met Arg Ser Thr Thr Lys Thr Ser

100 105 110

Gly Pro Arg Ala Ala Pro Glu Val Tyr Ala Phe Ala Thr Pro Glu Trp

115 120 125

Pro Gly Ser Arg Asp Lys Arg Thr Leu Ala Cys Leu Ile Gln Asn Phe

130 135 140

Met Pro Glu Asp Ile Ser Val Gln Trp Leu His Asn Glu Val Gln Leu

145 150 155 160

Pro Asp Ala Arg His Ser Thr Thr Gln Pro Arg Lys Thr Lys Gly Ser

165 170 175

Gly Phe Phe Val Phe Ser Arg Leu Glu Val Thr Arg Ala Glu Trp Glu

180 185 190

Gln Lys Asp Glu Phe Ile Cys Arg Ala Val His Glu Ala Ala Ser Pro

195 200 205

Ser Gln Thr Val Gln Arg Ala Val Ser Val Asn Pro Gly Lys

210 215 220

<210> 64

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

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

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 65

<211> 365

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Leu Leu Leu Leu Ser Gly Ala
1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe
20 25 30

Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala
35 40 45

Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala

50 55 60

Ala Ser Gln Lys Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly
65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr Arg Asn Met Lys Ala His Ser Gln
85 90 95

Thr Asp Arg Ala Asn Leu Gly Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser
100 105 110

Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly

115 120 125

Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly
130 135 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala
145 150 155 160

Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys Arg Lys Trp Glu Ala Val His Ala
165 170 175

Ala Glu Gln Arg Arg Val Tyr Leu Glu Gly Arg Cys Val Asp Gly Leu

180 185 190

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro

195 200 205

Pro Lys Thr His Met Thr His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr

210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr

225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu

245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val

260 265 270

Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu

275 280 285

Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Leu Ser Ser Gln Pro

290 295 300

Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala

305 310 315 320

Val Ile Thr Gly Ala Val Val Ala Ala Val Met Trp Arg Arg Lys Ser

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

<210> 66

<211> 362

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Met Leu Val Met Ala Pro Arg Thr Val Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala

1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe

20 25 30

Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser

35 40 45

Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala

50 55 60

Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser

100 105 110

Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala

145 150 155 160

Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu

165 170 175

Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu

180 185 190

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro

195 200 205

Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr

210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr

225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu

245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val

260 265 270

Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu

275 280 285

Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Ser

290 295 300

Thr Val Pro Ile Val Gly Ile Val Ala Gly Leu Ala Val Leu Ala Val

305 310 315 320

Val Val Ile Gly Ala Val Val Ala Ala Val Met Cys Arg Arg Lys Ser

325 330 335

Ser Gly Gly Lys Gly Gly Ser Tyr Ser Gln Ala Ala Cys Ser Asp Ser

340 345 350

Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu Thr Ala

355 360

<210> 67

<211> 366

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

Met Arg Val Met Ala Pro Arg Ala Leu Leu Leu Leu Leu Ser Gly Gly

1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Glu Thr Trp Ala Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe

20 25 30

Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser

35 40 45

Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala

50 55 60

Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly

65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr Gln Asn Tyr Lys Arg Gln Ala Gln

85 90 95

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

100 105 110

Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly

115 120 125

Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly

130 135 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala

145 150 155 160

Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala

165 170 175

Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu

180 185 190

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro

195 200 205

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

210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr

225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu

245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val

260 265 270

Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu

275 280 285

Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu Ser Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro

290 295 300

Thr Ile Pro Ile Met Gly Ile Val Ala Gly Leu Ala Val Leu Val Val

305 310 315 320

Leu Ala Val Leu Gly Ala Val Val Thr Ala Met Met Cys Arg Arg Lys

325 330 335

Ser Ser Gly Gly Lys Gly Gly Ser Cys Ser Gln Ala Ala Cys Ser Asn

340 345 350

Ser Ala Gln Gly Ser Asp Glu Ser Leu Ile Thr Cys Lys Ala

355 360 365

<210> 68

<211> 833

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30

Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe
50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
165 170 175

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu
180 185 190

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
195 200 205

Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
210 215 220

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu

225 230 235 240

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg

245 250 255

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

260 265 270

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

275 280 285

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr

290 295 300

Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr

325 330 335

Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly

340 345 350

Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser

355 360 365

Gln Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu

370 375 380

Tyr Trp Asp Gly Glu Thr Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His

385 390 395 400

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

405 410 415

Gly Ser His Thr Val Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp

420 425 430

Trp Arg Phe Leu Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp

435 440 445

Tyr Ile Ala Leu Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met

450 455 460

Ala Ala Gln Thr Thr Lys His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu

465 470 475 480

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

Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg
545 550 555 560
Pro Cys Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro
565 570 575
Ser Gly Gln Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu
580 585 590
Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys
595 600 605

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
610 615 620
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
625 630 635 640
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
645 650 655
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
660 665 670

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
675 680 685
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
690 695 700
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
705 710 715 720
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

725 730 735

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
740 745 750
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
755 760 765
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
770 775 780
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
785 790 795 800

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
805 810 815
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
820 825 830
Lys

<210> 69
<211> 813
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 69
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

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

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met

165 170 175

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met

180 185 190

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His

195 200 205

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn

210 215 220

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn

260 265 270

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly

275 280 285

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

290 295 300

Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg

305 310 315 320

Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp

325 330 335

Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu

340 345 350

Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly

355 360 365

Glu Thr Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu

370 375 380

Gly Thr Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr

385 390 395 400

Val Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu

405 410 415

Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu

420 425 430

Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr

435 440 445

Thr Lys His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala

450 455 460

Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn

465 470 475 480

Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr

485 490 495

His His Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu

500 505 510

Ser Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu

515 520 525

Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp

530 535 540

Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu

545 550 555 560

Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu

565 570 575

Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

580 585 590

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

595 600 605

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

610 615 620

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

625 630 635 640

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

645 650 655

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

660 665 670

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

675 680 685

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

690 695 700

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

705 710 715 720

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

725 730 735

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

740 745 750

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

755 760 765

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

770 775 780

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

785 790 795 800

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

805 810

<210> 70

<211> 2505

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 70

atgtacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60

gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggaggcatt actgctggat 120

ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180

acagcaaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240

gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300

agacccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360

acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420

tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gaggcggagg atctggtggt 480

ggaggttctg gtggtggggg atctggaggc ggaggatctg cacctacttc aagttctaca 540

aagaaaacac agctacaact ggaggcatta ctgctggatt tacagatgat tttgaatgga 600

attaataatt acaagaatcc caaactcacc aggatgctca cagcaaagtt ttacatgccc 660

aagaaggcca cagaactgaa acatcttcag tgtctagaag aagaactcaa acctctggag 720

gaagtgctaa atttagctca aagcaaaaac tttcacttaa gacccaggga cttaatcagc 780

aatatcaacg taatagttct ggaactaaag ggatctgaaa caacattcat gtgtgaatat 840

gctgatgaga cagcaaccat tgtagaattt ctgaacagat ggattacctt ttgtcaaagc 900

atcatctcaa cactgactgg aggcggagga tctggtggtg gaggttctgg tggtggggga 960

tctggaggcg gaggatctgg ctctcactcc atgaggtatt tcttcacatc cgtgtcccgg 1020

cccggccgcg gggagccccg cttcatcgca gtgggctacg tggacgacac gcagttcgtg 1080

cggttcgaca gcgacgccgc gagccagagg atggagccgc gggcgccgtg gatagagcag 1140

gagggtccgg agtattggga cggggagaca cggaaagtga aggcccactc acagactcac 1200

cgagtggacc tggggaccct gcgcggcgcc tacaaccaga gcgaggccgg ttctcacacc 1260

gtccagagga tgtatggctg cgacgtgggg tcggactggc gcttcctccg cgggtaccac 1320

cagtacgcct acgacggcaa ggattacatc gccctgaaag aggacctgcg ctcttggacc 1380

gcggcggaca tggcagctca gaccaccaag cacaagtggg aggcggccca tgtggcggag 1440

cagttgagag cctacctgga gggcacgtgc gtggagtggc tccgcagata cctggagaac 1500

gggaaggaga cgctgcagcg cacggacgcc cccaaaacgc atatgactca ccacgctgtc 1560

tctgaccatg aagccaccct gaggtgctgg gccctgagct tctaccctgc ggagatcaca 1620

ctgacctggc agcgggatgg ggaggaccag acccaggaca cggagctcgt ggagaccagg 1680

ccttgcgggg atggaacctt ccagaagtgg gcggctgtgg tggtgccttc tggacaggag 1740

cagagataca cctgccatgt gcagcatgag ggtttgccca agcccctcac cctgagatgg 1800

gaggcagctg cgggtggcga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 1860

ctgggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 1920

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 1980

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 2040

cagtacgcaa gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 2100

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 2160

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 2220

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 2280

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 2340

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 2400

agcagatggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcacgaggc tctgcacaac 2460

cactacacgc agaagtccct ctccctgtct ccgggtaaat agtga 2505

<210> 71

<211> 833

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30

Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe
50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
165 170 175
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu
180 185 190
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
195 200 205
Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
210 215 220

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
225 230 235 240
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
245 250 255
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
260 265 270
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
275 280 285

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr
290 295 300
Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr
325 330 335
Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly

340 345 350

Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser
355 360 365
Gln Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu
370 375 380
Tyr Trp Asp Gly Glu Thr Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His
385 390 395 400
Arg Val Asp Leu Gly Thr Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala
405 410 415

Gly Ser His Thr Val Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp
420 425 430
Trp Arg Phe Leu Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp
435 440 445
Tyr Ile Ala Leu Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met
450 455 460
Ala Ala Gln Thr Thr Lys His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu
465 470 475 480

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

Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg
545 550 555 560
Pro Cys Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro
565 570 575
Ser Gly Gln Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu
580 585 590

Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys
595 600 605

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
610 615 620
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
625 630 635 640
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
645 650 655
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
660 665 670

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
675 680 685
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
690 695 700
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
705 710 715 720
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
725 730 735

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
740 745 750
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
755 760 765
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
770 775 780
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
785 790 795 800

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
805 810 815
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
820 825 830
Lys

<210> 72

<211> 813

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met

165 170 175

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
180 185 190

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
195 200 205

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn

210 215 220

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

275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300
Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg
305 310 315 320
Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp
325 330 335
Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu

340 345 350

Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly
355 360 365
Glu Thr Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu
370 375 380
Gly Thr Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr
385 390 395 400
Val Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu

405 410 415

Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu
420 425 430
Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr
435 440 445
Thr Lys His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala

450 455 460

Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn

465 470 475 480

Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr

485 490 495

His His Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu

500 505 510

Ser Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu

515 520 525

Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp

530 535 540

Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu

545 550 555 560

Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu

565 570 575

Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

580 585 590

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

595 600 605

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

610 615 620

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

625 630 635 640

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

645 650 655

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

660 665 670

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

675 680 685

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

690 695 700

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
705 710 715 720
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

725 730 735
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
740 745 750
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
755 760 765
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
770 775 780
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

785 790 795 800
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
805 810

<210> 73
<211> 2505
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 73
atgtacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggaggcatt actgctggat 120
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
acagcaaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240

gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300
agacccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gaggcggagg atctggtggt 480
ggaggttctg gtggtggggg atctggaggc ggaggatctg cacctacttc aagttctaca 540
aagaaaacac agctacaact ggaggcatta ctgctggatt tacagatgat tttgaatgga 600
attaataatt acaagaatcc caaactcacc aggatgctca cagcaaagtt ttacatgccc 660

aagaaggcca cagaactgaa acatcttcag tgtctagaag aagaactcaa acctctggag 720

gaagtgctaa atttagctca aagcaaaaac tttcacttaa gacccaggga cttaatcagc 780

aatatcaacg taatagttct ggaactaaag ggatctgaaa caacattcat gtgtgaatat 840

gctgatgaga cagcaaccat tgtagaattt ctgaacagat ggattacctt ttgtcaaagc 900

atcatctcaa cactgactgg aggcggagga tctggtggtg gaggttctgg tggtggggga 960

tctggaggcg gaggatctgg ctctcactcc atgaggtatt tcttcacatc cgtgtcccgg 1020

cccggccgcg gggagccccg cttcatcgca gtgggctacg tggacgacac gcagttcgtg 1080

cggttcgaca gcgacgccgc gagccagagg atggagccgc gggcgccgtg gatagagcag 1140

gagggtccgg agtattggga cggggagaca cggaaagtga aggcccactc acagactcac 1200

cgagtggacc tggggaccct gcgcggcgcc tacaaccaga gcgaggccgg ttctcacacc 1260

gtccagagga tgtatggctg cgacgtgggg tcggactggc gcttcctccg cgggtaccac 1320

cagtacgcct acgacggcaa ggattacatc gccctgaaag aggacctgcg ctcttggacc 1380

gcggcggaca tggcagctca gaccaccaag cacaagtggg aggcggccca tgtggcggag 1440

cagttgagag cctacctgga gggcacgtgc gtggagtggc tccgcagata cctggagaac 1500

gggaaggaga cgctgcagcg cacggacgcc cccaaaacgc atatgactca ccacgctgtc 1560

tctgaccatg aagccaccct gaggtgctgg gccctgagct tctaccctgc ggagatcaca 1620

ctgacctggc agcgggatgg ggaggaccag acccaggaca cggagctcgt ggagaccagg 1680

ccttgcgggg atggaacctt ccagaagtgg gcggctgtgg tggtgccttc tggacaggag 1740

cagagataca cctgccatgt gcagcatgag ggtttgccca agcccctcac cctgagatgg 1800

gaggcagctg cgggtggcga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 1860

gccgggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 1920

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 1980

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 2040

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 2100

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 2160

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 2220

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 2280

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 2340

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 2400

agcagatggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcacgaggc tctgcacaac 2460

cactacacgc agaagtccct ctccctgtct ccgggtaaat agtga 2505

<210> 74

<211> 833

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30

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

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
165 170 175
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu
180 185 190
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
195 200 205
Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr

210 215 220

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
225 230 235 240
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
245 250 255
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
260 265 270
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
275 280 285

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr
290 295 300
Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr
325 330 335
Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly
340 345 350

Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser
355 360 365
Gln Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu
370 375 380
Tyr Trp Asp Gly Glu Thr Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His
385 390 395 400
Arg Val Asp Leu Gly Thr Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala
405 410 415

Gly Ser His Thr Val Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp
420 425 430
Trp Arg Phe Leu Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp
435 440 445
Tyr Ile Ala Leu Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met
450 455 460

Ala Ala Gln Thr Thr Lys His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu
465 470 475 480

Gln Leu Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg
485 490 495

Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys
500 505 510

Thr His Met Thr His His Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg
515 520 525

Cys Trp Ala Leu Ser Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln
530 535 540

Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg
545 550 555 560

Pro Cys Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro
565 570 575

Ser Gly Gln Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu
580 585 590

Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys
595 600 605

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro
610 615 620

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
625 630 635 640

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
645 650 655

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
660 665 670

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
675 680 685

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
690 695 700

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys

705 710 715 720

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

725 730 735

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

740 745 750

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

755 760 765

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

770 775 780

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

785 790 795 800

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

805 810 815

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

820 825 830

Lys

<210> 75

<211> 813

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met

165 170 175

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met

180 185 190

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His

195 200 205

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn

210 215 220

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn

260 265 270

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly

275 280 285

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

290 295 300

Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg

305 310 315 320

Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp

325 330 335

Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu

340 345 350

Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly

355 360 365

Glu Thr Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu

370 375 380

Gly Thr Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr

385 390 395 400

Val Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu

405 410 415

Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu

420 425 430

Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr

435 440 445

Thr Lys His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala

450 455 460

Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn

465 470 475 480

Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr

485 490 495

His His Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu

500 505 510

Ser Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu

515 520 525

Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp

530 535 540

Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu

545 550 555 560

Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu

565 570 575

Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
580 585 590
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

595 600 605
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
610 615 620
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
625 630 635 640
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
645 650 655
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

660 665 670
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
675 680 685
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
690 695 700
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
705 710 715 720
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

725 730 735
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
740 745 750
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
755 760 765
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
770 775 780
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

785 790 795 800
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
805 810

<210> 76

<211> 2505

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 76

atgtacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60

gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggaggcatt actgctggat 120

ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180

acagcaaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240

gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300

agacccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360

acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420

tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gaggcggagg atctggtggt 480

ggaggttctg gtggtggggg atctggaggc ggaggatctg cacctacttc aagttctaca 540

aagaaaacac agctacaact ggaggcatta ctgctggatt tacagatgat tttgaatgga 600

attaataatt acaagaatcc caaactcacc aggatgctca cagcaaagtt ttacatgccc 660

aagaaggcca cagaactgaa acatcttcag tgtctagaag aagaactcaa acctctggag 720

gaagtgctaa atttagctca aagcaaaaac tttcacttaa gacccaggga cttaatcagc 780

aatatcaacg taatagttct ggaactaaag ggatctgaaa caacattcat gtgtgaatat 840

gctgatgaga cagcaaccat tgtagaattt ctgaacagat ggattacctt ttgtcaaagc 900

atcatctcaa cactgactgg aggcggagga tctggtggtg gaggttctgg tggtggggga 960

tctggaggcg gaggatctgg ctctcactcc atgaggtatt tcttcacatc cgtgtcccgg 1020

cccggccgcg gggagccccg cttcatcgca gtgggctacg tggacgacac gcagttcgtg 1080

cggttcgaca gcgacgccgc gagccagagg atggagccgc gggcgccgtg gatagagcag 1140

gagggtccgg agtattggga cggggagaca cggaaagtga aggcccactc acagactcac 1200

cgagtggacc tggggaccct gcgcggcgcc tacaaccaga gcgaggccgg ttctcacacc 1260

gtccagagga tgtatggctg cgacgtgggg tcggactggc gcttcctccg cgggtaccac 1320

cagtacgcct acgacggcaa ggattacatc gccctgaaag aggacctgcg ctcttggacc 1380

gcggcggaca tggcagctca gaccaccaag cacaagtggg aggcggccca tgtggcggag 1440

cagttgagag cctacctgga gggcacgtgc gtggagtggc tccgcagata cctggagaac 1500

gggaaggaga cgctgcagcg cacggacgcc cccaaaacgc atatgactca ccacgctgtc 1560

tctgaccatg aagccaccct gaggtgctgg gccctgagct tctaccctgc ggagatcaca 1620

ctgacctggc agcgggatgg ggaggaccag acccaggaca cggagctcgt ggagaccagg 1680

ccttgcgggg atggaacctt ccagaagtgg gcggctgtgg tggtgccttc tggacaggag 1740

cagagataca cctgccatgt gcagcatgag ggtttgccca agcccctcac cctgagatgg 1800

gaggcagctg cgggtggcga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaattc 1860

gaggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 1920

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 1980

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 2040

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 2100

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagccag catcgagaaa 2160

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 2220

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 2280

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 2340

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 2400

agcagatggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcacgaggc tctgcacaac 2460

cactacacgc agaagtccct ctccctgtct ccgggtaaat agtga 2505

<210> 77

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 77

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

Gly Leu Glu Ala Tyr Met Leu Asp Leu Gln Pro Glu Thr Thr Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg

35 40 45

Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys

50 55 60

Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile

65 70 75 80

Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His

85 90 95

Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr

100 105 110

Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn

115 120 125

His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

130 135 140

<210> 78

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide Sequence

<400> 78

Tyr Met Leu Asp Leu Gln Pro Glu Thr Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Tyr Met Leu Asp Leu

20 25 30

Gln Pro Glu Thr Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

35 40 45

Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Cys

50 55 60

His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp

100 105 110

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp

115 120 125

Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile

130 135 140

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser

145 150 155 160

Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val

165 170 175

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

180 185 190

Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp

195 200 205

Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys

210 215 220

Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys

225 230 235 240

Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

245

<210> 79

<211> 438

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide Sequence

<400> 79

atgtctcgct ccgtggcctt agctgtgctc gcgctactct ctctttctgg cctggaggcc 60

tacatgctcg atttgcagcc cgaaacgacg ggtggaggtg gttctggagg aggcggttcg 120

ggcggaggtg gtagtatcca gcgtactcca aagattcagg tttactcatg ccatccagca 180

gagaatggaa agtcaaattt cctgaattgc tatgtgtctg ggtttcatcc atccgacatt 240

gaagttgact tactgaagaa tggagagaga attgaaaaag tggagcattc agacttgtct 300

ttcagcaagg actggtcttt ctatctcttg tattatactg aattcacccc cactgaaaaa 360

gatgagtatg cctgccgtgt gaaccacgtg actttgtcac agcccaagat agttaagtgg 420

gatcgagaca tgtagtga 438

<210> 80

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 81

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile
100 105 110

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225
<210> 82
<211> 227
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 82
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

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

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

145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 83

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

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

<210> 84
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 84
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

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

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

130

<210

> 85

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 85

Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 86

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 86

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 87

Tyr Met Leu Asp Leu Gln Pro Glu Thr

1 5

<210> 88

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 88

Phe His His Thr

1

<210> 89

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 89

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

1 5 10 15

<210> 90

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 90

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 91

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 91

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 92

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 92

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 93

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 93

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

1 5 10 15

Ser Ser Ser Ser

20

<210> 94

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<400> 94

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

1 5 10 15

Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser

20 25

<210> 95

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

Gly Leu Glu Ala Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg

20 25 30

His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser

35 40 45

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

50 55 60

Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp

65 70 75 80

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp

85 90 95

Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile

100 105 110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115

<210> 96

<211> 119

<212> PRT

<213> Pan troglodytes

<400> 96

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

Gly Leu Glu Ala Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg

20 25 30

His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser

35 40 45

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

50 55 60

Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp

65 70 75 80

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp

85 90 95

Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile

100 105 110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115

<210> 97

<211> 119

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<400> 97

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

Gly Leu Glu Ala Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg

20 25 30

His Pro Pro Glu Asn Gly Lys Pro Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser

35 40 45

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

50 55 60

Lys Met Gly Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp

65 70 75 80

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Asn Glu Lys Asp

85 90 95

Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gly Pro Arg Thr

100 105 110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115

<210> 98

<211> 118

<212> PRT

<213> Bos Taurus

<400> 98

Met Ala Arg Phe Val Ala Leu Val Leu Leu Gly Leu Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

His Pro Pro Glu Asp Gly Lys Pro Asn Tyr Leu Asn Cys Tyr Val Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ile Lys Ser Glu Gln Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser

65 70 75 80

Phe Tyr Leu Leu Ser His Ala Glu Phe Thr Pro Asn Ser Lys Asp Gln

85 90 95

Tyr Ser Cys Arg Val Lys His Val Thr Leu Glu Gln Pro Arg Ile Val

100 105 110

Lys Trp Asp Arg Asp Leu

115

<210> 99

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 99

Met Ala Arg Ser Val Thr Leu Val Phe Leu Val Leu Val Ser Leu Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

His Pro Pro Glu Asn Gly Lys Pro Asn Ile Leu Asn Cys Tyr Val Thr

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ile Pro Lys Val Glu Met Ser Asp Met Ser Phe Ser Lys Asp Trp

65 70 75 80

Ser Phe Tyr Ile Leu Ala His Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Thr Asp

85 90 95

Thr Tyr Ala Cys Arg Val Lys His Ala Ser Met Ala Glu Pro Lys Thr

100 105 110

Val Tyr Trp Asp Arg Asp Met

115

<210> 100

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Sequence

<220><221> Misc_Feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is an amino acid other than Proline

<400> 100

Val Pro Gly Xaa Gly

1 5