(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0027597
(43) 공개일자 2025년02월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/20 (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
C07K 14/54 (2024.01) *C07K 14/55* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/20 (2013.01)
A61K 38/2013 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7039383
(22) 출원일자(국제) 2023년04월26일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년11월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/019989
(87) 국제공개번호 WO 2023/212056
국제공개일자 2023년11월02일
(30) 우선권주장
63/335,697 2022년04월27일 미국(US)

(71) 출원인
애셔 바이오테라퓨틱스, 인크.
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 게이트웨이 블러바드 650 스위트 100
(72) 발명자
드쥬레틱 이바나
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 게이트웨이 블러바드 650 스위트 100
그리어 르네 엘
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 게이트웨이 블러바드 650 스위트 100
영 이크 앤디
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 게이트웨이 블러바드 650 스위트 100
(74) 대리인
김진희, 김태홍

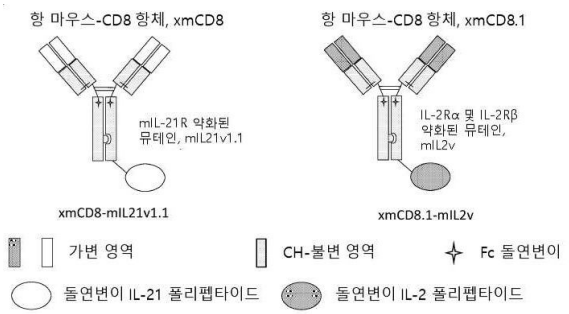
전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 **사이토카인 융합 단백질과 CD8 항원 결합 분자의 조합**

(57) 요 약

본 명세서에는 CD8 항원 결합 분자를 포함하는 IL-2 또는 IL-21을 갖는 항-CD8 항원 결합 분자 및 융합 폴리펩타이드가 제공되며, 이는 다른 면역 세포에 비해 CD8+ T 세포의 기능을 선택적으로 조절하기 위한 것이다. 본 개시는 질병을 치료하기 위해 IL-2 및 IL-21 융합 단백질을 병용하여 사용하는 방법을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 31/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/02 (2018.01)
C07K 14/54 (2013.01)
C07K 14/55 (2013.01)
C07K 16/2815 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
C07K 2319/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

질병을 앓고 있는 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 대상자에게 다음을 투여하는 것을 포함하는 방법:

(a) 다음을 포함하는 유효량의 IL-21 융합 단백질: (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-21 폴리펩타이드; 및

(b) 다음을 포함하는 유효량의 IL-2 융합 단백질: (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-2 폴리펩타이드.

청구항 2

질병을 앓고 있는 대상자를 치료하는 방법으로서, 대상자는 IL-21 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있고, 상기 방법은 다음을 포함하는 방법: 대상자에게 유효량의 IL-2 융합 단백질을 투여하는 단계, 여기서 IL-21 융합 단백질은 (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-21 폴리펩타이드를 포함하고, 그리고 여기서 IL-2 융합 단백질은 (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-2 폴리펩타이드를 포함함.

청구항 3

질병을 앓고 있는 대상자를 치료하는 방법으로서, 대상자는 IL-2 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있고, 상기 방법은 다음을 포함하는 방법: 대상자에게 유효량의 IL-21 융합 단백질을 투여하는 단계, 여기서 IL-21 융합 단백질은 (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-21 폴리펩타이드를 포함하고, 그리고 여기서 IL-2 융합 단백질은 (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, (ii) IL-2 폴리펩타이드를 포함함.

청구항 4

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, 질병은 암을 포함하는 방법.

청구항 5

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, 질병은 감염성 질병을 포함하는 방법.

청구항 6

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, 치료는 대상자에서 면역 반응을 유도하는 방법.

청구항 7

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, 치료는 대상자에서 T 세포 반응을 유도하는 방법.

청구항 8

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, 치료는 대상자에서 암 진행을 지연시키고, 종양 부피를 감소시키고, 및/또는 종양 성장을 감소시키거나 또는 억제하는 방법.

청구항 9

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, 치료는 대상자에서 IL-2 융합 단백질 또는 IL-21 융합 단백질만을 사용한 치료보다 대상자에서 암 진행을 지연시키고, 종양 부피를 줄이고, 및/또는 대상자에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하는 방법.

청구항 10

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 동일한 방법.

청구항 11

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서로 다른 방법.

청구항 12

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄와 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고; 그리고 경쇄는 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하고, 여기서 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서 다음과 같은 방법:

VH 도메인은 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 177의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 178의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 226의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 227의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며; 또는

VH 도메인은 SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 237의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함함.

청구항 13

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄와 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고, 그리고 경쇄는 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하고, 여기서 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서 다음과 같은 방법:

VH 도메인은 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 53의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 54의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 57의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 50의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 183의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 239의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며; 또는

VH 도메인은 SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 244의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함함.

청구항 14

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄와 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고, 그리고 경쇄는 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하고, 여기서 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH 및 VL 도메인은 다음의 아미노산 서열을 포함하는 방법:

(a) 각각 SEQ ID NO: 58 및 59;

(b) 각각 SEQ ID NO: 247 및 248;

(c) 각각 SEQ ID NO: 62 및 63;

(d) 각각 SEQ ID NO: 64 및 65;

(e) 각각 SEQ ID NO: 66 및 67;

(f) 각각 SEQ ID NO: 68 및 69;

(g) 각각 SEQ ID NO: 70 및 71;

(h) 각각 SEQ ID NO: 72 및 73;

(i) 각각 SEQ ID NO: 185 및 186;

(j) 각각 SEQ ID NO: 245 및 246;

(k) 각각 SEQ ID NO: 249 및 250;

(l) 각각 SEQ ID NO: 251 및 252;

(m) 각각 SEQ ID NO: 253 및 254;

(n) 각각 SEQ ID NO: 255 및 256; 또는

(o) 각각 SEQ ID NO: 257 및 258.

청구항 15

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄와 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고, 그리고 경쇄는 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하고, 여기서 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서 다음과 같은 방법:

VH 도메인은 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는

CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 177의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 178의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 226의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 227의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며; 또는

VH 도메인은 SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 237의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함함.

청구항 16

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄와 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고, 그리고 경쇄는 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하고, 여기서 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서 다음과 같은 방법:

VH 도메인은 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 53의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는

CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 54의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 57의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 50의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 183의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 239의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며; 또는

VH 도메인은 SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 244의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함함.

청구항 17

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄와 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고, 그리고 경쇄는 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하고, 여기서 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH 및 VL 도메인은 다음의 아미노산 서열을 포함하는 방법:

(a) 각각 SEQ ID NO: 58 및 59;

(b) 각각 SEQ ID NO: 247 및 248;

(c) 각각 SEQ ID NO: 62 및 63;

(d) 각각 SEQ ID NO: 64 및 65;

(e) 각각 SEQ ID NO: 66 및 67;

(f) 각각 SEQ ID NO: 68 및 69;

(g) 각각 SEQ ID NO: 70 및 71;

(h) 각각 SEQ ID NO: 72 및 73;

(i) 각각 SEQ ID NO: 185 및 186;

(j) 각각 SEQ ID NO: 245 및 246;

(k) 각각 SEQ ID NO: 249 및 250;

(l) 각각 SEQ ID NO: 251 및 252;

(m) 각각 SEQ ID NO: 253 및 254;

(n) 각각 SEQ ID NO: 255 및 256; 또는

(o) 각각 SEQ ID NO: 257 및 258.

청구항 18

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81을 포함하는 인간 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도와 비교하여, 50% 이상 감소된 IL-2Rα에 대한 결합 친화도를 갖는 방법.

청구항 19

청구항 18에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81을 포함하는 인간 IL-2 폴리펩타이드에 비해 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도를 감소시키는 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 포함하는 방법.

청구항 20

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81에 비해 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 SEQ ID NO: 81의 위치에서의 치환을 포함하는 방법: Q11, H16, L18, L19, D20, Q22, R38, F42, K43, Y45, E62, P65, E68, V69, L72, D84, S87, N88, V91, I92, T123, Q126, S127, I129, 및 S130.

청구항 21

청구항 20에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함하는 방법: R38E 및 F42A; R38D 및 F42A; F42A 및 E62Q; R38A 및 F42K; R38E, F42A, 및 N88S; R38E, F42A, 및 N88A; R38E, F42A, 및 N88G; R38E, F42A, 및 N88R; R38E, F42A, 및 N88T; R38E, F42A, 및 N88D; R38E, F42A, 및 V91E; R38E, F42A, 및 D84H; R38E, F42A,

및 D84K; R38E, F42A, 및 D84R; H16D, R38E 및 F42A; H16E, R38E 및 F42A; R38E, F42A 및 Q126S; R38D, F42A 및 N88S; R38D, F42A 및 N88A; R38D, F42A 및 N88G; R38D, F42A 및 N88R; R38D, F42A 및 N88T; R38D, F42A 및 N88D; R38D, F42A 및 V91E; R38D, F42A, 및 D84H; R38D, F42A, 및 D84K; R38D, F42A, 및 D84R; H16D, R38D 및 F42A; H16E, R38D 및 F42A; R38D, F42A 및 Q126S; R38A, F42K, 및 N88S; R38A, F42K, 및 N88A; R38A, F42K, 및 N88G; R38A, F42K, 및 N88R; R38A, F42K, 및 N88T; R38A, F42K, 및 N88D; R38A, F42K, 및 V91E; R38A, F42K, 및 D84H; R38A, F42K, 및 D84K; R38A, F42K, 및 D84R; H16D, R38A, 및 F42K; H16E, R38A, 및 F42K; R38A, F42K, 및 Q126S; F42A, E62Q, 및 N88S; F42A, E62Q, 및 N88A; F42A, E62Q, 및 N88G; F42A, E62Q, 및 N88R; F42A, E62Q, 및 N88T; F42A, E62Q, 및 N88D; F42A, E62Q, 및 V91E; F42A, E62Q, 및 D84H; F42A, E62Q, 및 D84K; 및 F42A, E62Q, 및 D84R.

청구항 22

청구항 20에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81에 비하여 C125 위치에 추가 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함하는 방법.

청구항 23

청구항 22에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함하는 방법: R38E, F42A, 및 C125A; R38D, F42A, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 C125A; R38A, F42K, 및 C125A; R38E, F42A, N88S, 및 C125A; R38E, F42A, N88A, 및 C125A; R38E, F42A, N88G, 및 C125A; R38E, F42A, N88R, 및 C125A; R38E, F42A, N88D, 및 C125A; R38E, F42A, N88T, 및 C125A; R38E, F42A, V91E, 및 C125A; R38E, F42A, D84H, 및 C125A; R38E, F42A, D84K, 및 C125A; R38E, F42A, D84R, 및 C125A; H16D, R38E, F42A, 및 C125A; H16E, R38E, F42A, 및 C125A; R38E, F42A, C125A 및 Q126S; R38D, F42A, N88S, 및 C125A; R38D, F42A, N88A, 및 C125A; R38D, F42A, N88G, 및 C125A; R38D, F42A, N88R, 및 C125A; R38D, F42A, N88T, 및 C125A; R38D, F42A, N88D, 및 C125A; R38D, F42A, V91E, 및 C125A; R38D, F42A, D84H, 및 C125A; R38D, F42A, D84K, 및 C125A; R38D, F42A, D84R, 및 C125A; H16D, R38D, F42A, 및 C125A; H16E, R38D, F42A, 및 C125A; R38D, F42A , C125A, 및 Q126S; R38A, F42K, N88S, 및 C125A; R38A, F42K, N88G, 및 C125A; R38A, F42K, N88R, 및 C125A; R38A, F42K, N88T, 및 C125A; R38A, F42K, N88D, 및 C125A; R38A, F42K, N88A, 및 C125A; R38A, F42K, V91E, 및 C125A; R38A, F42K, D84H, 및 C125A; R38A, F42K, D84K, 및 C125A; R38A, F42K, D84R, 및 C125A; H16D, R38A, F42K, 및 C125A; H16E, R38A, F42K, 및 C125A; R38A, F42K, C125A 및 Q126S; F42A, E62Q, N88S, 및 C125A; F42A, E62Q, N88A, 및 C125A; F42A, E62Q, N88G, 및 C125A; F42A, E62Q, N88R, 및 C125A; F42A, E62Q, N88T, 및 C125A; F42A, E62Q, N88D, 및 C125A; F42A, E62Q, V91E, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84H, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84K, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84R, 및 C125A; H16D, F42A, 및 E62Q, 및 C125A; H16E, F42A, E62Q, 및 C125A; F42A, E62Q, C125A 및 Q126S; F42A, N88S, 및 C125A; F42A, N88A, 및 C125A; F42A, N88G, 및 C125A; F42A, N88R, 및 C125A; F42A, N88T, 및 C125A; F42A, N88D, 및 C125A;F42A, V91E, 및 C125A; F42A, D84H, 및 C125A; F42A, D84K, 및 C125A; F42A, D84R, 및 C125A; H16D, F42A, 및 C125A; H16E, F42A, 및 C125A; 및 F42A, C125A 및 Q126S.

청구항 24

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80 또는 SEQ ID NO: 297의 아미노산 서열을 포함하는 방법.

청구항 25

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80, 85-155, 190-216, 297 및 354-383으로 구성된 그룹에서 선택된 서열을 포함하는 방법.

청구항 26

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드와 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 방법.

청구항 27

청구항 26에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 폴리펩타이드와 비교하여 적어도 약 0.6단위 내지 약 5단위 더 낮은 등전점을 갖는 방법.

청구항 28

청구항 27에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 아미노산 치환이 없는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 IL-21 폴리펩타이드의 등전점을 약 0.6단위 내지 약 5단위만큼 감소시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 방법.

청구항 29

청구항 27에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 아미노산 치환이 없는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 IL-21 폴리펩타이드의 등전점을 약 0.6단위 내지 약 5단위만큼 감소시키는 4개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 방법.

청구항 30

청구항 28 또는 29에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 등전점을 감소시키는 최대 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환을 포함하는 방법.

청구항 31

청구항 26에 있어서, 인간 IL-21 폴리펩타이드는 약 9.42의 등전점을 갖는 방법.

청구항 32

청구항 26에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 약 7.12 내지 약 8.72의 등전점을 갖는 방법.

청구항 33

청구항 26에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 대상자에게 투여한 후 노출이 개선되며, 곡선 아래 면적(AUC)이 최소 약 1.5배 더 크게 측정되는 방법.

청구항 34

청구항 26에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 변형된 영역을 포함하고, 여기서 약 2 내지 20개의 양전하 아미노산 잔기를 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드의 영역에 비해, 변형된 영역은 약 2 내지 20개의 양전하 아미노산 잔기의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 방법.

청구항 35

청구항 34에 있어서, 변형된 영역은 인간 IL-21 수용체에 결합하는 아미노산 잔기를 배제하는 방법.

청구항 36

청구항 34 또는 35에 있어서, 변형된 영역은 SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드의 S80 내지 T92에 위치한 아미노산 잔기를 포함하는 방법.

청구항 37

청구항 34에 있어서, 인간 IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 폴리펩타이드의 3차원 구조에서 인간 IL-21 폴리펩타이드의 표면에 하나 이상의 양전하 아미노산 잔기를 포함하고 IL-21 수용체에 결합하지 않으며, 여기서 IL-21 폴리펩타이드는 하나 이상의 양전하 아미노산 잔기의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 방법.

청구항 38

청구항 34에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드의 G84에서 아미노산 치환을 포함하지 않는 방법.

청구항 39

청구항 26에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81에 비해 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 위치에서 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 아미노산 치환을 포함하는 방법: SEQ ID NO: 390의 S80, T81, N82, A83, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91, 및 T92.

청구항 40

청구항 39에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 아미노산 치환을 포함하는 방법: S80G, T81G, N82G, N82E, A83G, A83E, A83S, R85G, R85E, R85S, R86G, R86E, Q87G, Q87E, Q87S, K88G, H89G, H89S, R90G, R90S, R90E, R90A, L91G, L91S, T92G, 및 T92S.

청구항 41

청구항 39에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 (a) R85G, R86G, K88G 및 R90E, 또는 (b) S80G, T81G, N82E, A83G, R85G, R86G, Q87G, K88G, H89G, R90E, L91G 및 T92G를 포함하는 방법.

청구항 42

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 다음 아미노산 서열을 포함하는 방법: QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$GX$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 554), 여기서 X$_1$ = G, S; X$_2$ = G, T; X$_3$ = G, E, N; X$_4$ = G, S, E, A; X$_5$ = G, E, S, R; X$_6$ = G, E, R; X$_7$ = S, G, E, Q; X$_8$ = G, K; X$_9$ = G, S, H; X$_{10}$ = A, E, S, G, R; X$_{11}$ = S, G, L; 및 X$_{12}$ = G, S, T, 단 X$_5$, X$_6$, X$_8$, X$_9$, 및 X$_{10}$ 중 적어도 하나는 SEQ ID NO: 390에 명시된 동일한 위치의 아미노산 잔기가 아니며, 선택적으로 여기서:

(i) X$_5$ = G, X$_6$ = G, X$_8$ = G, X$_{10}$ = A;

(ii) X_5 = G, X_6 = G, X_8 = G, X_{10} = E;

(iii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = S;

(iv) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E;

(v) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E;

(vi) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = S;

(vii) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E;

(viii) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G;

(ix) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = E, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G;

(x) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = S, X_{12} = G;

(xi) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = G;

(xii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = E, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = S, X_{12} = G;

(xiii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = E, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = E, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = S, X_{12} = G;

(xiv) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = S, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = S, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = S;

(xv) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = S, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = S;

(xvi) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = G;

(xvii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G;

(xviii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G;

(xix) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = S, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = S, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = S;

(xx) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G;

(xxi) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G;

(xxii) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G;

(xxiii) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = E, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G;

(xxiv) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G;

(xxv) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = E, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G; 또는

(xxvi) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = E, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G.

청구항 43

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, IL-12 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 391-421 중에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 방법.

청구항 44

청구항 43에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 391-421 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 방법.

청구항 45

청구항 44에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 421의 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

청구항 46

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합과 비교하여 IL-21 수용체에 대한 결합을 감소시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 방법.

청구항 47

청구항 46에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 390의 위치 R5, I8, R9, R11, L13, I14, I16, V17, D18, K72, K73, L74, K75, R76, K77, 또는 K117의 하나 이상의 아미노산 잔기에서 발생하는 방법.

청구항 48

구체에 47에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 다음 중에서 선택되는 방법: R5F, R5A, R5E, R5S, R5T, R5N, R5Q, R5V, R5I, R5L, R5Y, I8E, R9A, R9D, R9E, R9H, R9S, R9T, R9N, R9G, R9V, R9I, R9L, R9Y, R11D, R11E, L13F, L13R, I14D, I16A, I16S, I16R, V17I, V17A, D18A, K72A, K72E, K73A, K73E, K75A, K75E, L74I, L74F, L74M, L74V, R76E, R76F, R76A, R76N, R76D, R76S, R76T, R76Q, R76V, R76I, R76L, R76Y, R76M, K77A, K77E, 및 K117A.

청구항 49

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 422-491 중에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 방법.

청구항 50

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 422-491 중에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 방법.

청구항 51

청구항 50에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 422-491 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 방법.

청구항 52

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, IL-2 융합 단백질은 다음을 포함하는 방법:

SEQ ID NO: 156의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 157의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 158의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 159의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 161의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 162의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 164의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 165의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 166의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 167의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 168의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 170의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 171의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 173의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 175의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 176의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 187의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 189의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 298의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 299의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 300의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 302의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 303의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 304의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 306의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 307의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 308의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 310의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 311의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 312의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 314의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 315의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 316의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 318의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 319의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 320의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 322의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 324의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 326의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 327의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 328의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 330의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 331의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 332의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 336의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 340의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 342의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 343의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 344의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 346의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 347의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 348의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 350의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 351의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 352의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 156의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 157의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 217의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 159의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 218의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 162의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 219의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 165의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 166의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 220의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 168의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 221의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 171의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 222의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 175의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 223의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 187의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 224의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 298의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 299의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 301의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 302의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 303의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 305의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 306의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 307의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 309의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 310의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 311의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 313의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 314의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 315의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 317의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 318의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 319의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 321의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 322의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 325의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 326의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 327의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 329의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 330의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 331의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 333의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 337의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 341의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 342의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 343의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 345의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 346의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 347의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 349의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 또는

SEQ ID NO: 350의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 351의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 353의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄.

청구항 53

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, IL-2 융합 단백질은 4개의 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서 다음과 같은 방법:

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 336의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 337의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 340의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하며; 또는

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 341의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함한다.

청구항 54

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, IL-21 융합 단백질은 다음을 포함하는 방법:

SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 559의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 563의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 567의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 571의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 575의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 579의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 583의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 587의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 591의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 560의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 564의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 568의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 572의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 576의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 580의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 584의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 588의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 또는

SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 592의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄.

청구항 55

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, IL-21 융합 단백질은 4개의 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서 다음과 같은 방법:

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 559의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 560의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 563의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 564의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 567의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 568의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 571의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 572의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO:

574의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 575의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 576의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 579의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 580의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 583의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 584의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 587의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 588의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하며;

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 591의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하며; 또는

제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 592의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함한다.

청구항 56

청구항 1에 있어서, IL-21 융합 단백질은 IL-2 융합 단백질의 투여보다 먼저 투여되는 방법.

청구항 57

청구항 1에 있어서, IL-2 융합 단백질은 IL-21 융합 단백질의 투여보다 먼저 투여되는 방법.

청구항 58

청구항 1에 있어서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 함께, 순차적으로, 또는 동시에 투여되는 방법.

청구항 59

청구항 1에 있어서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 순차적으로 투여되는 방법.

청구항 60

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 단일 약제학적 조성물로 제형화되는 방법.

청구항 61

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 별도의 약제학적 조성물로 제형화되는 방법.

청구항 62

청구항 1-3 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 독립적으로 CD8ab 또는 CD8b를 표적으로 하는 방법.

청구항 63

청구항 62에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 CD8ab 또는 CD8b의 다른 에피토프를 표적으로 하는 방법.

청구항 64

청구항 62에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 CD8ab 또는 CD8b에 대한 결합을 위해 교차 경쟁하지 않는 방법.

청구항 65

(a) (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-21 폴리펩타이드를 포함하는 IL-21 융합 단백질; 및 (b) (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2 융합 단백질

을 포함하는 하나 이상의 용기, 선택적으로 약제학적으로 허용되는 담체, 선택적으로 이를 필요로 하는 대상자에게 IL-21 융합 단백질 및 IL-2 융합 단백질을 함께, 순차적으로, 또는 동시에 투여하기 위한 지침서를 포함하는 키트.

청구항 66

IL-21 융합 단백질을 포함하는 용기, 및 IL-2 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있는 이를 필요로 하는 대상자에게 IL-21 융합 단백질을 투여하기 위한 지침서, 선택적으로 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하며, 여기서 IL-21 융합 단백질은 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 IL-21 폴리펩타이드를 포함하고, 그리고 여기서 IL-2 융합 단백질은 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 키트.

청구항 67

IL-2 융합 단백질을 포함하는 용기, 및 IL-21 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있는 이를 필요로 하는 대상자에게 IL-2 융합 단백질을 투여하기 위한 지침서, 선택적으로 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하며, 여기서 IL-21 융합 단백질은 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 IL-21 폴리펩타이드를 포함하고, 그리고 여기서 IL-2 융합 단백질은 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 키트.

청구항 68

(a) (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-21 폴리펩타이드를 포함하는 IL-21 융합 단백질; 및 (b) (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2 융합 단백질;을 포함하는 조성물.

청구항 69

청구항 68의 조성물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원의 상호-참조**

[0002] 본 출원은 2022년 4월 27일에 출원된 미국 가특허출원 제63/335,697호의 이익을 주장하며, 해당 가특허출원은 여기에 전체적으로 참고로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] **배경**

[0004] 알파 베타 T 세포 수용체를 발현하는 CD8+ T 세포는 다양한 병원체와 암에 대한 적응 면역을 매개하는 주요 조직적합성(major histocompatibility, MHC) 클래스 I-제한 T 세포의 큰 하위 집합이다. 또한, 이들은 병원성이 있고 특정 자가면역 및 염증성 질환에서 질병을 일으킬 수도 있다. 감염 및 암의 맥락에서 기능을 활성화하거나 특정 자가면역 질환의 맥락에서 기능을 억제하여 CD8+ T 세포의 기능을 조절하면 치료적 이점이 있을 수 있다.

[0005] CD8+ T 세포의 활성화 및 분화는 대부분 사이토카인과 같은 가용성 면역 조절 단백질에 의해 제어된다. 사이토카인의 생물학적 활동은 세포 표면의 해당 사이토카인 수용체에 결합하여 매개되며, 일반적으로 매우 높은 친화성을 가지고 있어 수용체 하류의 신호 전달을 강력하게 자극하여 면역 세포 표현형과 기능을 조절하는 다양한 세포 과정을 유발한다. 사이토카인은 일반적으로 다중적 효과를 나타내며, 활성화, 증식, 생존, 세포사멸 및 다른 면역 조절 단백질의 분비와 같은 여러 하류 세포 현상을 유발한다. 또한, 사이토카인의 수용체가 여러 면역 세포 하위 집단에 발현되기 때문에 사이토카인은 CD8+ T 세포뿐만 아니라 수용체를 발현하는 다른 면역 및 비면역 세포에도 작용한다.

[0006] 사이토카인 면역 요법의 과제는 어떤 경우에는 면역 반응을 강화하기 위해 면역 세포를 활성화하는 동안 동일한 사이토카인이 IL-2 및 IFNɣ에서 예시된 것처럼 역조절 경로도 활성화할 수 있다는 것이다. 이러한 역조절 경로는 조절 T 세포 반응과 억제 경로를 활성화할 수 있다. 따라서 조절 T 세포 반응과 억제 경로를 활성화하지 않고 CD8+ T 세포를 표적으로 삼는 개선된 치료법에 대한 필요성이 여전히 있다.

발명의 내용

[0007] **개시의 개요**

[0008] 일부 측면에서, 본 개시는 대상자에서 질병을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: 대상자에게 유효량의 다음을 투여하는 단계:

[0009] (a) (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편; 및 (ii) IL-21 폴리펩타이드;를 포함하는 IL-21 융합 단백질; 및

[0010] (b) (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편; 및 (ii) IL-2 폴리펩타이드;를 포함하는 IL-2 융합 단백질,

[0011] 이에 따라 대상자를 치료하는 단계.

[0012] 일부 측면에서, 본 개시는 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편, 및 IL-21 폴리펩타이드를 포함하는 IL-21 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있는 대상자에서 질병을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음을 포함한다: 대상자에게 다음을 포함하는 유효량의 IL-2 융합 단백질을 투여하는 단계: (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편; 및 (ii) IL-2 폴리펩타이드, 이에 따라 대상자를 치료하는 단계.

[0013] 일부 측면에서, 본 개시는 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편, 및 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있는 대상자에서 질병을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음을 포함한다: 대상자에게 (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편; 및 (ii) IL-21 폴리펩타이드;를 포함하는 유효량의 IL-21 융합 단백질을 투여하여 대상자를 치료하는 단계.

[0014] 일부 측면에서, 본 개시는 (a) (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편; 및 (ii) IL-21 폴리펩타이드;를 포함하는 IL-21 융합 단백질; 및 (b) (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편; 및 (ii) IL-2 폴리펩타이드;를 포함하는 IL-2 융합 단백질을 포함하는 하나 이상의 용기, 그리고 선택적으로 약제학적으로 허용되는 담체, 그리고 이를 필요로 하는 대상자에게 IL-21 및 IL-2 융합 단백질을 함께(concurrently), 순차적으로, 또는 동시에(simultaneously) 투여하기 위한 지침서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0015] 일부 측면에서, 본 개시는 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편; 및 IL-21 폴리펩타이드;를 포함하는 IL-21 융합 단백질을 포함하는 하나 이상의 용기, 그리고 선택적으로 약학적으로 허용되는 담체, 그리고 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편; 및 IL-2 폴리펩타이드;를 포함하는 IL-2 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있는 이를 필요로 하는 대상자에게 IL-21 융합 단백질을 투여하여 대상자를 치료하기 위한 지침서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0016] 일부 측면에서, 본 개시는 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편; 및 IL-2 폴리펩타이드;를 포함하는 IL-2 융합 단백질을 포함하는 하나 이상의 용기, 그리고 선택적으로 약학적으로 허용되는 담체, 그리고 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편; 및 IL-21 폴리펩타이드;를 포함하는 IL-21 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있는 이를 필요로 하는 대상자에게 IL-2 융합 단백질을 투여하여 대상자를 치료하기 위한 지침서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0017] 일부 측면에서, 본 개시는 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 및 IL-21 폴리펩타이드를 포함하는 IL-21 융합 단백질을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하기 위한 용도를 제공하며, 여기서 대상자는 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편; 및 IL-2 폴리펩타이드;를 포함하는 IL-2 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있는 것이다.

[0018] 일부 측면에서, 본 개시는 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 및 IL-21 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2 융합 단백질을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하기 위한 용도를 제공하며, 여기서 대상자는 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편; 및 IL-21 폴리펩타이드;를 포함하는 IL-21 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있는 것이다.

[0019] 앞서 언급한 또는 관련된 측면 중 하나에서, 이를 필요로 하는 대상자는 질병을 앓고 있다. 일부 측면에서, 질병은 암이다. 일부 측면에서, 질병은 감염성 질환이다.

[0020] 앞서 언급한 또는 관련된 측면 중 하나에서, 치료는 대상자에서 면역 반응을 유도한다. 일부 측면에서, 면역 반응은 T 세포 반응이다.

[0021] 앞서 언급한 또는 관련된 측면 중 하나에서, 치료는 대상자에서 암 진행을 지연시킨다. 일부 측면에서, 치료는 대상자에서 종양 부피를 줄인다. 일부 측면에서, 치료는 대상자에서 종양 성장을 감소시키거나 억제한다. 일부 측면에서, 치료는 대상자에서 IL-2 융합 단백질 또는 IL-21 융합 단백질만을 사용한 치료보다 대상자에서 암 진

행을 지연시키고, 종양 부피를 줄이고, 및/또는 대상자에서 종양 성장을 감소시키거나 억제한다.

[0022] 앞서 언급한 또는 관련된 측면 중 하나에서, IL-21 및 IL-2 융합 단백질의 항체 또는 항원-결합 단편은 동일하다. 일부 측면에서, IL-21 및 IL-2 융합 단백질의 항체 또는 항원-결합 단편은 다르다. 일부 측면에서, IL-21 및 IL-2 융합 단백질의 항체 또는 항원-결합 단편은 표면에 인간 CD8ab 헤테로다이머를 발현하는 세포에 1000nM 미만의 EC50으로 결합한다. 일부 측면에서, IL-21 및 IL-2 융합 단백질의 항체 또는 항원-결합 단편은 인간 CD8+ T 세포에 결합한다.

[0023] 일부 측면에서, IL-21 및 IL-2 융합 단백질의 항체 또는 항원-결합 단편은 CD8ab 또는 CD8b의 다른 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, IL-21 및 IL-2 융합 단백질의 항체 또는 항원-결합 단편은 CD8ab 또는 CD8b에 대한 결합을 위해 경쟁하지 않는다. 일부 측면에서, IL-21 융합 단백질은 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, IL-2 융합 단백질은 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체, 또는 이의 항원-결합 단편를 포함하며, 여기서 제1 및 제2 항체는 CD8ab 또는 CD8b의 다른 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 항체는 CD8ab 또는 CD8b에 대한 결합을 위해 교차 경쟁하지 않는다.

[0024] 일부 측면에서, IL-21 및 IL-2 융합 단백질의 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 가변(VH) 도메인 및 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하며, 여기서:

[0025] VH 도메인은 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0026] VH 도메인은 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0027] VH 도메인은 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0028] VH 도메인은 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0029] VH 도메인은 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0030] VH 도메인은 SEQ ID NO: 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0031] VH 도메인은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0032] VH 도메인은 SEQ ID NO: 177의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 178의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0033] VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 226의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 227의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0034] VH 도메인은 SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0035] VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0036] VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며; 또는

[0037] VH 도메인은 SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 237의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0038] 일부 측면에서, IL-21 및 IL-2 융합 단백질의 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 가변(VH) 도메인 및 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하며, 그리고 여기서:

[0039] VH 도메인은 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0040] VH 도메인은 SEQ ID NO: 53의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0041] VH 도메인은 SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0042] VH 도메인은 SEQ ID NO: 54의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0043] VH 도메인은 SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0044] VH 도메인은 SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 57의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0045] VH 도메인은 SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 50의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0046] VH 도메인은 SEQ ID NO: 183의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0047] VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 239의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0048] VH 도메인은 SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0049] VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0050] VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며; 또는

[0051] VH 도메인은 SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 244의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0052] 일부 측면에서, VH 및 VL 도메인은 다음 그룹에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다:

[0053] (a) 각각 SEQ ID NO: 58 및 59;

[0054] (b) 각각 SEQ ID NO: 247 및 248;

[0055] (c) 각각 SEQ ID NO: 62 및 63;

[0056] (d) 각각 SEQ ID NO: 64 및 65;

[0057] (e) 각각 SEQ ID NO: 66 및 67;

[0058] (f) 각각 SEQ ID NO: 68 및 69;

[0059] (g) 각각 SEQ ID NO: 70 및 71;

[0060] (h) 각각 SEQ ID NO: 72 및 73;

[0061] (i) 각각 SEQ ID NO: 185 및 186;

[0062] (j) 각각 SEQ ID NO: 245 및 246;

[0063] (k) 각각 SEQ ID NO: 249 및 250;

[0064] (l) 각각 SEQ ID NO: 251 및 252;

[0065] (m) 각각 SEQ ID NO: 253 및 254;

[0066] (n) 각각 SEQ ID NO: 255 및 256;

[0067] (o) 각각 SEQ ID NO: 257 및 258.

[0068] 앞서 언급한 또는 관련된 측면 중 하나에서, (i) IL-2 폴리펩타이드는 항체 또는 항원 결합 단편에 직접 또는 링커를 통해 연결되고, 및/또는 (ii) IL-2 폴리펩타이드는 항체 또는 항원 결합 단편에 직접 또는 링커를 통해 연결된다. 일부 측면에서, (i) IL-2 폴리펩타이드는 Gly-Ser 링커에 의해 항체 또는 항원 결합 단편에 연결되고, 및/또는 (ii) IL-2 폴리펩타이드는 Gly-Ser 링커에 의해 항체 또는 항원 결합 단편에 연결된다.

[0069] 앞서 언급한 또는 관련된 측면 중 하나에서, IL-2 융합 단백질, IL-21 융합 단백질, 또는 IL-2와 IL-21 융합 단백질 둘 모두는 각각 다음을 포함한다:

[0070] N-말단에서 C-말단까지, 화학식 [I]에 따른 구조를 포함하는 두 개의 항체 중쇄 폴리펩타이드:

[0071] VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I]

[0072] 및 N-말단에서 C-말단까지, 화학식 [II]에 따른 구조를 포함하는 두 개의 항체 경쇄 폴리펩타이드:

[0073] VL-CL [II]

[0074] 여기서 VH는 VH 도메인이고, 여기서 CH1은 항체 CH1 도메인이고, 여기서 힌지는 항체 힌지 도메인이고, 여기서 CH2-CH3은 항체 Fc 도메인이고, 여기서 VL은 VL 도메인이고, 그리고 여기서 CL은 항체 불변 경쇄 도메인이며; 그리고

[0075] 여기서 IL-2 폴리펩타이드 또는 IL-21 폴리펩타이드의 N-말단은 두 CH3 도메인 중 하나의 C-말단에 융합된다.

[0076] 일부 측면에서, 항체 중쇄 폴리펩타이드 중 하나 또는 둘 모두 다음 아미노산 치환을 포함한다: L234A, L235A 및 G237A, EU 인덱스에 따른 번호부여. 일부 측면에서, 항체 중쇄 폴리펩타이드 중 첫 번째는 아미노산 치환 Y349C 및 T366W를 포함하고, 항체 중쇄 폴리펩타이드 중 두 번째는 아미노산 치환 S354C, T366S, L368A 및 Y407V를 포함하며, EU 인덱스에 따른 번호부여이다.

[0077] 앞서 언급한 또는 관련된 측면 중 하나에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81을 포함하는 인간 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도와 비교하여, 50% 이상 감소된 IL-2Rα에 대한 결합 친화도를 갖는다. 일부 측면에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81을 포함하는 인간 IL-2 폴리펩타이드에 비해 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도를 감소시키는 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 포함한다. 일부 측면에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81에 비해 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 SEQ ID NO: 81의 위치에서의 치환을 포함한다: Q11, H16, L18, L19, D20, Q22, R38, F42, K43, Y45, E62, P65, E68, V69, L72, D84, S87, N88, V91, I92, T123, Q126, S127, I129, 및 S130. 일부 측면에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음 아미노산 치환 세트 중 하나를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다(SEQ ID NO: 81의 서열에 비해): R38E 및 F42A; R38D 및 F42A; F42A 및 E62Q; R38A 및 F42K; R38E, F42A, 및 N88S; R38E, F42A, 및 N88A; R38E, F42A, 및 N88G; R38E, F42A, 및 N88R; R38E, F42A, 및 N88T; R38E, F42A, 및 N88D; R38E, F42A, 및 V91E; R38E, F42A, 및 D84H; R38E, F42A, 및 D84K; R38E, F42A, 및 D84R; H16D, R38E 및 F42A; H16E, R38E 및 F42A; R38E, F42A 및 Q126S; R38D, F42A 및 N88S; R38D, F42A 및 N88A; R38D, F42A 및 N88G; R38D, F42A 및 N88R; R38D, F42A 및 N88T; R38D, F42A 및 N88D; R38D, F42A 및 V91E; R38D, F42A, 및 D84H; R38D, F42A, 및 D84K; R38D, F42A, 및 D84R; H16D, R38D 및 F42A; H16E, R38D 및 F42A; R38D, F42A 및 Q126S; R38A, F42K, 및 N88S; R38A, F42K, 및 N88A; R38A, F42K, 및 N88G; R38A, F42K, 및 N88R; R38A, F42K, 및 N88T; R38A, F42K, 및 N88D; R38A, F42K, 및 V91E; R38A, F42K, 및 D84H; R38A, F42K, 및 D84K; R38A, F42K, 및 D84R; H16D, R38A, 및 F42K; H16E, R38A, 및 F42K; R38A, F42K, 및 Q126S; F42A, E62Q, 및 N88S; F42A, E62Q, 및 N88A; F42A, E62Q, 및 N88G; F42A, E62Q, 및 N88R; F42A, E62Q, 및 N88T; F42A, E62Q, 및 N88D; F42A, E62Q, 및 V91E; F42A, E62Q, 및 D84H; F42A, E62Q, 및 D84K; 및 F42A, E62Q, 및 D84R. 일부 측면에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81에 비하여 C125 위치에 추가 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다. 일부 측면에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음 아미노산 치환 세트 중 하나를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다(SEQ ID NO: 81의 서열에 비해): R38E, F42A, 및 C125A; R38D, F42A , 및 C125A; F42A, E62Q, 및 C125A; R38A, F42K, 및 C125A; R38E, F42A, N88S, 및 C125A; R38E, F42A, N88A, 및 C125A; R38E, F42A, N88G, 및 C125A; R38E, F42A, N88R, 및 C125A; R38E, F42A, N88D, 및 C125A; R38E, F42A, N88T, 및 C125A; R38E, F42A, V91E, 및 C125A; R38E, F42A, D84H, 및 C125A; R38E, F42A, D84K, 및 C125A; R38E, F42A, D84R, 및 C125A; H16D, R38E, F42A, 및 C125A; H16E, R38E, F42A,

및 C125A; R38E, F42A, C125A 및 Q126S; R38D, F42A, N88S, 및 C125A; R38D, F42A, N88A, 및 C125A; R38D, F42A, N88G, 및 C125A; R38D, F42A, N88R, 및 C125A; R38D, F42A, N88T, 및 C125A; R38D, F42A, N88D, 및 C125A; R38D, F42A, V91E, 및 C125A; R38D, F42A, D84H, 및 C125A; R38D, F42A, D84K, 및 C125A; R38D, F42A, D84R, 및 C125A; H16D, R38D, F42A, 및 C125A; H16E, R38D, F42A, 및 C125A; R38D, F42A , C125A, 및 Q126S; R38A, F42K, N88S, 및 C125A; R38A, F42K, N88G, 및 C125A; R38A, F42K, N88R, 및 C125A; R38A, F42K, N88T, 및 C125A; R38A, F42K, N88D, 및 C125A; R38A, F42K, N88A, 및 C125A; R38A, F42K, V91E, 및 C125A; R38A, F42K, D84H, 및 C125A; R38A, F42K, D84K, 및 C125A; R38A, F42K, D84R, 및 C125A; H16D, R38A, F42K, 및 C125A; H16E, R38A, F42K, 및 C125A; R38A, F42K, C125A 및 Q126S; F42A, E62Q, N88S, 및 C125A; F42A, E62Q, N88A, 및 C125A; F42A, E62Q, N88G, 및 C125A; F42A, E62Q, N88R, 및 C125A; F42A, E62Q, N88T, 및 C125A; F42A, E62Q, N88D, 및 C125A; F42A, E62Q, V91E, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84H, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84K, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84R, 및 C125A; H16D, F42A, 및 E62Q, 및 C125A; H16E, F42A, E62Q, 및 C125A; F42A, E62Q, C125A 및 Q126S; F42A, N88S, 및 C125A; F42A, N88A, 및 C125A; F42A, N88G, 및 C125A; F42A, N88R, 및 C125A; F42A, N88T, 및 C125A; F42A, N88D, 및 C125A;F42A, V91E, 및 C125A; F42A, D84H, 및 C125A; F42A, D84K, 및 C125A; F42A, D84R, 및 C125A; H16D, F42A, 및 C125A; H16E, F42A, 및 C125A; 및 F42A, C125A 및 Q126S. 일부 측면에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80 또는 SEQ ID NO: 297의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80, 85-155, 190-216, 297 및 354-383으로 구성된 그룹에서 선택된 서열을 포함한다.

[0078] 앞서 언급한 또는 관련된 측면 중 하나에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드와 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 폴리펩타이드와 비교하여 적어도 약 0.6단위 내지 약 5단위 더 낮은 등전점을 갖는다. 일부 측면에서, IL-21 폴리펩타이드는 아미노산 치환이 없는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 IL-21 폴리펩타이드의 등전점을 약 0.6단위 내지 약 5단위만큼 감소시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 측면에서, IL-21 폴리펩타이드는 아미노산 치환이 없는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 IL-21 폴리펩타이드의 등전점을 약 0.6단위 내지 약 5단위만큼 감소시키는 4개 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 측면에서, IL-21 폴리펩타이드는 등전점을 감소시키는 최대 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 측면에서, 인간 IL-21 폴리펩타이드는 약 9.42의 등전점을 갖는다. 일부 측면에서, IL-21 폴리펩타이드는 약 7.12 내지 약 8.72의 등전점을 갖는다. 일부 측면에서, IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 대상자에게 투여한 후 노출이 개선되는데, IL-21 폴리펩타이드의 곡선 아래 면적(AUC)이 최소 약 1.5배 더 크게 측정된다. 일부 측면에서, 인간 IL-21 폴리펩타이드는 약 2 내지 20개의 양전하 아미노산 잔기로 이루어진 영역을 포함하고, 여기서 IL-21 폴리펩타이드는 하나 이상의 양전하 아미노산 잔기의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 측면에서, 상기 영역은 IL-21 수용체에 결합하는 아미노산 잔기를 포함하지 않는다. 일부 측면에서, 상기 영역은 SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드의 아미노산 잔기 S80 내지 T92를 포함한다. 일부 측면에서, 인간 IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 폴리펩타이드의 3차원 구조에서 인간 IL-21 폴리펩타이드의 표면에 하나 이상의 양전하 아미노산 잔기를 포함하고 IL-21 수용체에 결합하지 않으며, 여기서 IL-21 폴리펩타이드는 하나 이상의 양전하 아미노산 잔기의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 측면에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드의 G84에서 아미노산 치환을 포함하지 않는다. 일부 측면에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 S80, T81, N82, A83, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91 또는 T92 중에서 선택된 위치에서 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 측면에서, IL-21 폴리펩타이드는 S80G, T81G, N82G, N82E, A83G, A83E, A83S, R85G, R85E, R85S, R86G, R86E, Q87G, Q87E, Q87S, K88G, H89G, H89S, R90G, R90S, R90E, R90A, L91G, L91S, T92G, T92S 중에서 선택된 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 측면에서, IL-21 폴리펩타이드는 (a) R85G, R86G, K88G 및 R90E, 또는 (b) S80G, T81G, N82E, A83G, R85G, R86G, Q87G, K88G, H89G, R90E, L91G 및 T92G를 포함한다. 일부 측면에서, IL-21 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$GX$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$ CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 554), 여기서 X_1 = G, S; X_2 = G, T; X_3 = G, E, N; X_4 = G, S, E, A; X_5 = G, E, S, R; X_6 = G, E, R; X_7 = S, G, E, Q; X_8 = G, K; X_9 = G, S, H; X_{10} = A, E, S, G, R; X_{11} = S, G, L; 및 X_{12} = G, S, T, 단 X_5, X_6, X_8, X_9, 및 X_{10} 중 적어도 하나는 SEQ ID NO: 390에 명시된 동일한 위치의 아미노산 잔기가 아니며, 선택적으로 여기서:

[0079] (i) X_5 = G, X_6 = G, X_8 = G, X_{10} = A;

[0080] (ii) X_5 = G, X_6 = G, X_8 = G, X_{10} = E;

[0081] (iii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = S;

[0082] (iv) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E;

[0083] (v) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E;

[0084] (vi) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = S;

[0085] (vii) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E;

[0086] (viii) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G;

[0087] (ix) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = E, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G;

[0088] (x) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = S, X_{12} = G;

[0089] (xi) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = G;

[0090] (xii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = E, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = S, X_{12} = G;

[0091] (xiii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = E, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = E, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = S, X_{12} = G;

[0092] (xiv) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = S, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = S, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = S;

[0093] (xv) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = S, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = S;

[0094] (xvi) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = G;

[0095] (xvii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G;

[0096] (xviii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G;

[0097] (xix) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = S, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = S, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = S;

[0098] (xx) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G;

[0099] (xxi) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G;

[0100] (xxii) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G;

[0101] (xxiii) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = E, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G;

[0102] (xxiv) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G;

[0103] (xxv) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = E, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G; 또는

[0104] (xxvi) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = E, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G.

[0105] 일부 측면에서, IL-12 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 391-421 중에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 391-421 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 421의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합과 비교하여 IL-21 수용체에 대한 결합을 감소시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 390의 위치 R5, I8, R9, R11, L13, I14, I16, V17, D18, K72, K73, L74, K75, R76, K77 또는 K117의 하나 이상의 아미노산 잔기에서 발생한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 다음 중에서 선택된다: R5F,

R5A, R5E, R5S, R5T, R5N, R5Q, R5V, R5I, R5L, R5Y, I8E, R9A, R9D, R9E, R9H, R9S, R9T, R9N, R9G, R9V, R9I, R9L, R9Y, R11D, R11E, L13F, L13R, I14D, I16A, I16S, I16R, V17I, V17A, D18A, K72A, K72E, K73A, K73E, K75A, K75E, L74I, L74F, L74M, L74V, R76E, R76F, R76A, R76N, R76D, R76S, R76T, R76Q, R76V, R76I, R76L, R76Y, R76M, K77A, K77E, 및 K117A. 일부 측면에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R76E 또는 R76Q이다. 일부 측면에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 422-491 중에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 422-491 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0106] 앞서 언급한 또는 관련된 측면 중 하나에서, IL-2 융합 단백질은 다음을 포함한다:

[0107] SEQ ID NO: 156의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 157의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 158의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0108] SEQ ID NO: 159의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 161의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0109] SEQ ID NO: 162의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 164의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0110] SEQ ID NO: 165의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 166의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 167의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0111] SEQ ID NO: 168의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 170의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0112] SEQ ID NO: 171의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 173의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0113] SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 175의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 176의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0114] SEQ ID NO: 187의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 189의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0115] SEQ ID NO: 298의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 299의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 300의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0116] SEQ ID NO: 302의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 303의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 304의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0117] SEQ ID NO: 306의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 307의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 308의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0118] SEQ ID NO: 310의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 311의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 312의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0119] SEQ ID NO: 314의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 315의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 316의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0120] SEQ ID NO: 318의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 319의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 320의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0121] SEQ ID NO: 322의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 324의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0122] SEQ ID NO: 326의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 327의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 328의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0123] SEQ ID NO: 330의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 331의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 332의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0124] SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함

하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 336의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0125] SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 340의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0126] SEQ ID NO: 342의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 343의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 344의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0127] SEQ ID NO: 346의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 347의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 348의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0128] SEQ ID NO: 350의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 351의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 352의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0129] SEQ ID NO: 156의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 157의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 217의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0130] SEQ ID NO: 159의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 218의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0131] SEQ ID NO: 162의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 219의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0132] SEQ ID NO: 165의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 166의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 220의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0133] SEQ ID NO: 168의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 221의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0134] SEQ ID NO: 171의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 222의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0135] SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 175의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 223의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0136] SEQ ID NO: 187의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 224의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0137] SEQ ID NO: 298의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 299의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 301의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0138] SEQ ID NO: 302의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 303의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 305의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0139] SEQ ID NO: 306의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 307의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 309의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0140] SEQ ID NO: 310의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 311의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 313의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0141] SEQ ID NO: 314의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 315의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 317의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0142] SEQ ID NO: 318의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 319의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 321의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0143] SEQ ID NO: 322의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 325의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0144] SEQ ID NO: 326의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 327의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 329의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0145] SEQ ID NO: 330의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 331의 아미노산 서열을 포함

하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 333의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0146] SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 337의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0147] SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 341의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0148] SEQ ID NO: 342의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 343의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 345의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0149] SEQ ID NO: 346의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 347의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 349의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 또는

[0150] SEQ ID NO: 350의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 351의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 353의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄.

[0151] 앞서 언급한 또는 관련된 측면 중 하나에서, IL-2 융합 단백질은 4개의 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서:

[0152] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 336의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하며;

[0153] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 337의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하며;

[0154] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 340의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하며; 또는

[0155] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 341의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함한다.

[0156] 앞서 언급한 또는 관련된 측면 중 하나에서, IL-21 융합 단백질은 다음을 포함한다:

[0157] SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 559의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0158] SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 563의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0159] SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 567의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0160] SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 571의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0161] SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 575의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0162] SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 579의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0163] SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 583의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0164] SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 587의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0165] SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함

하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 591의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0166] SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 560의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0167] SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 564의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0168] SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 568의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0169] SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 572의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0170] SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 576의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0171] SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 580의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0172] SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 584의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0173] SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 588의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 또는

[0174] SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 592의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄.

[0175] 앞서 언급한 또는 관련된 측면 중 하나에서, IL-21 융합 단백질은 4개의 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서:

[0176] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 559의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하며;

[0177] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 560의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하며;

[0178] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 563의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하며;

[0179] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 564의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하며;

[0180] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 567의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하며;

[0181] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 568의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하며;

[0182] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 571의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하며;

[0183] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO:

570의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 572의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하며;

[0184] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 575의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하며;

[0185] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 576의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하며;

[0186] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 579의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하며;

[0187] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 580의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하며;

[0188] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 583의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하며;

[0189] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 584의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하며;

[0190] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 587의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하며;

[0191] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 588의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하며;

[0192] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 591의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하며; 또는

[0193] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 592의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함한다.

[0194] 앞서 언급한 또는 관련된 측면 중 하나에서, IL-21 융합 단백질은 IL-2 융합 단백질의 투여보다 먼저 투여된다. 다른 측면에서, IL-2 융합 단백질은 IL-21 융합 단백질의 투여보다 먼저 투여된다. 일부 측면에서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 함께, 순차적으로, 또는 동시에 투여된다.

[0195] 앞서 언급한 또는 관련된 측면 중 하나에서, IL-21 융합 단백질은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로 제형화된다. 일부 측면에서, IL-2 융합 단백질은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로 제형화된다. 일부 측면에서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 동일한 약제학적 조성물로 제형화된다. 다른 측면에서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 별도의 약제학적 조성물로 제형화된다.

[0196] **참조에 의한 통합**

[0197] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로 포함된다고 표시된 것과 동일한 정도로 참조로 여기에 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0198] **도면의 간단한 설명**

도 1은 xmCD8-mIL21v1.1과 xmCD8.1-mIL2v 융합 단백질의 모식도를 보여준다. 두 융합 모두 항-마우스 CD8 IgG, 그리고 중쇄 중 하나의 C-말단에 융합된 사이토카인(mIL21v1.1 또는 mIL2v)의 단일 사본을 포함한다. 어떤 경우에는, 두 모식도의 Fc 영역은 놉-인-홀(knob-in-hole) 헤테로다이머화 돌연변이를 포함한다. 어떤 경우에는, 두 모식도의 Fc 영역은 놉-인-홀(knob-in-hole) 헤테로다이머화 돌연변이를 포함하지 않는다.

도 2A-2D는 단일 제제 대 xmCD8-mIL21v1.1 및 xmCD8.1-mIL2v의 병용제를 다른 용량 수준에서 동시에 투여한 것을 비교하는 MC38 효능 연구를 보여준다. 0.3mg/kg xmCD8.1-mIL2v 및 0.1mg/kg xmCD8-mIL21v1.1(**도 2A**), 0.3mg/kg xmCD8.1-mIL2v 및 0.03mg/kg xmCD8-mIL21v1.1(**도 2B**), 0.1mg/kg xmCD8.1-mIL2v 및 0.1mg/kg xmCD8-mIL21v1.1(**도 2C**), 0.1mg/kg xmCD8.1-mIL2v 및 0.03mg/kg xmCD8-mIL21v1.1(**도 2D**)에 대한 단일 제제 대 병용제가 표시된다.

도 3은 1시간 간격으로 다른 용량 수준으로 투여된 xmCD8-mIL21v1.1과 xmCD8.1-mIL2v의 단일 제제 대 병용제를 비교하는 MC38 효능 연구를 보여준다. 병용 치료를 위한 개별 그룹은 xmCD8-mIL21v1.1을 먼저 투여하거나 xmCD8.1-mIL2v를 먼저 투여하는 것으로 표시된다. 단일 제제 대 병용제가 0.1mg/kg xmCD8.1-mIL2v와 0.1mg/kg xmCD8-mIL21v1.1에 대해 표시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0199] **상세한 설명**

[0200] 본 개시는, 적어도 부분적으로, IL-2 융합 단백질과 IL-21 융합 단백질의 조합이, 각각의 융합 단백질이 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 경우, 어느 융합 단백질을 단독으로 투여하는 것에 비하여, 생체 내에서 종양 성장을 더 많이 감소시키거나 억제한다는 발견에 기초한다. 이론에 얽매이고 싶지는 않지만, 항-CD8 특이 항체로 IL-2 및 IL-21을 CD8+ T 세포에 표적화하는 것은 CD8+ T 세포를 선택적으로 활성화시켜 항종양 면역 반응을 유도한다. IL-2는 STAT5 인산화를 통해 CD8+ T 세포를 활성화하여 증식을 촉진하는 동시에 세포독성 기능을 강화하는 반면, IL-21은 STAT3 인산화를 통해 CD8+ T 세포를 활성화하여 T 세포 기능을 유지하고, 고갈을 방지하고, 기억 표현형을 촉진하고, 세포독성 기능을 강화하기 때문에, 이 두 개의 별개의 상보적인 비중복 경로를 표적으로 삼으면 CD8+ T 세포 활성화가 향상되고 따라서 치료 효능이 향상되는 것으로 여겨진다.

[0201] 본 개시는 포유류 대상자에서 암이나 감염과 같은 질병을 치료하는 방법을 비롯한 방법을 설명한다. 일부 구체예에서, 치료는 대상자에게 인간 CD8에 결합하는 융합 단백질의 조합을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 융합 단백질은 IL-21 또는 IL-2를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 융합 단백질 및 IL-2 융합 단백질은 인간 또는 인간화 항체, 항원 결합 단편, 또는 인간 CD8에 결합하는 융합 단백질을 포함한다.

[0202] ***정의***

[0203] 본 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용되는 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 내용에서 명확히 달리 명시하지 않는 한 복수 참조 대상을 포함한다. 따라서 예를 들어 "분자"에 대한 참조는 선택적으로 두 개 이상의 이러한 분자의 조합 등을 포함한다.

[0204] 본 개시의 측면 및 구체예에는 "포함하는", "구성되는" 및 "본질적으로 구성되는" 측면 및 구체예가 포함된다는 것이 이해된다.

[0205] 여기에서 사용되는 용어 "약"은 이 기술 분야의 통상의 기술자에게 쉽게 알려진 해당 값에 대한 일반적인 오차 범위를 나타낸다. 용어가 사용되는 맥락을 감안할 때 해당 용어의 용도가 통상의 기술자에게 명확하지 않은 경우 "약"은 특정 값의 최대 플러스 또는 마이너스 10%를 의미한다. 여기에서 값 또는 매개변수에 대한 "약" 참조는 그 값 또는 매개변수 자체에 대한 구체예를 포함(및 설명)한다.

[0206] 여기에서 사용되는 "곡선 아래의 면적" 또는 "AUC"는 약물(예: 본 명세서에 설명된 IL-21 폴리펩타이드 또는 융합 단백질)의 혈장 농도 플롯 아래의 면적을 나타내는 약동학적 매개변수로, 투여 후 시간에 대한 것이다. 일부 구체예에서, AUC는 환자의 약물 노출을 측정하며, 투여량, 생체이용률 및 청소율(clearance)에 따라 달라진다. AUC를 결정하는 방법은 해당 분야의 기술자에게 알려져 있으며, 사각형 방법, 사다리꼴 법칙, 심슨 법칙을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

[0207] 여기에서 사용되는 "면역 세포"는 숙주의 면역 체계에 이질적인 것으로 간주되는 유기체 또는 기타 개체에 반응하는 면역 체계의 세포이다. 이들은 숙주를 이질 병원체, 유기체 및 질병으로부터 보호한다. 면역 세포, 즉 백

혈구는 선천성, 적응성 및 면역 반응에 관여하여 병원체와 싸운다. 선천성 면역 반응은 추가적인 프라이밍이나 학습 과정 없이 병원체에 노출되자마자 즉시 발생한다. 적응성 면역 과정은 초기 프라이밍이 필요하고, 이어서 기억을 생성하여 동일한 병원체와의 후속 접촉 시 반응성이 향상된다. 선천성 면역 세포에는 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, 자연살해(NK) 세포를 포함한 선천성 림프구 세포(ILC), 호중구, 거핵구, 호산구 및 호염구가 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 적응성 면역 세포에는 B 및 T 림프구/세포가 포함된다. T 세포 하위 집합에는 알파 베타 CD4+ T(순수 CD4+, 메모리 CD4+, 효과기 메모리 CD4+, 효과기 CD4+, 조절 CD4+), 및 알파 베타 CD8+ T(순수 CD8+, 메모리 CD8+, 효과기 메모리 CD8+, 효과기 CD8+)가 포함되지만 이에 국한되지 않는다. B 세포 하위 집합에는 순수 B, 메모리 B 및 형질 세포가 포함되지만 이에 국한되지 않는다. NK T 세포 및 T 감마 델타(T γδ) 세포는 선천성 및 적응성 림프구의 특성을 모두 나타낸다.

[0208] "T 세포" 또는 "T 림프구"는 건강과 질병에서 면역 반응을 조율하는 데 중요한 역할을 하는 면역 세포이다. 고유한 기능과 특성을 가진 두 가지 주요 T 세포 하위 집합이 존재한다: CD8 항원을 발현하는 T 세포(CD8+ T 세포)는 세포독성 또는 킬러 T 세포로, 그란자임 및 퍼포린과 같은 세포독성 단백질을 사용하여 표적 세포를 분해할 수 있고; 그리고 CD4 항원을 발현하는 T 세포(CD4+ T 세포)는 CD8+ T 세포, B 세포, 대식세포 등을 포함한 많은 다른 면역 세포 유형의 기능을 조절할 수 있는 헬퍼 T 세포이다. 또한, CD4+ T 세포는, 면역 반응을 억제할 수 있는 T 조절(Treg) 세포, 그리고 사이토카인과 같은 면역 조절 단백질을 분비하여 다양한 유형의 면역 반응을 조절하는 T 헬퍼 1(Th1), T 헬퍼 2(Th2), 및 T 헬퍼 17(Th17) 세포 등 여러 하위 집단으로 세분화된다. T 세포는 고유한 항원 특이적 모티프에 결합하는 알파 베타 T 세포 수용체를 통해 표적을 인식하며, 이 인식 메커니즘은 일반적으로 세포독성 및 사이토카인 분비 기능을 유발하는 데 필요하다. "선천성 림프구"는 또한 세포독성 활동이나 Th1, Th2 및 Th17 사이토카인의 분비와 같은 CD8+ 및 CD4+ T 세포의 특성을 나타낼 수 있다. 이러한 선천성 림프구 하위 집합에는 NK 세포와 ILC1, ILC2 및 ILC3 세포; 그리고 Tγδ 세포와 같은 선천성 유사 T 세포; 그리고 NK T 세포가 포함된다. 일반적으로 이러한 세포는 면역 조절 사이토카인과 같은 감염되거나 손상된 조직의 염증 자극에 빠르게 반응할 수 있지만 알파 베타 T 세포와 달리 항원 특이적 패턴을 인식할 필요 없이 반응할 수 있다.

[0209] "사이토카인"은 개시/1차 세포와 표적/효과 세포 간의 교차 통신을 매개하는 면역 조절 폴리펩타이드의 한 형태이다. 이는 표적 면역 세포의 "사이토카인 수용체"에 결합하여 신호 전달을 활성화하는 가용성 형태 또는 세포 표면 연관 형태로 기능할 수 있다. 여기서 사용되는 "사이토카인 수용체"는 세포 외 세포 표면에서 사이토카인을 결합하여 세포 내 신호 전달을 활성화하는 세포 표면의 폴리펩타이드이다. 사이토카인에는 케모카인, 인터페론, 인터루킨, 림포카인 및 종양 괴사 인자가 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 사이토카인은 면역 세포, 내피세포, 섬유아세포 및 기질 세포를 포함한 광범위한 세포에서 생성된다. 주어진 사이토카인은 두 가지 이상의 세포 유형에서 생성될 수 있다. 사이토카인은 다중적 특성을 가지고 있으며; 수용체가 여러 면역 세포 하위 집합에 발현되기 때문에 하나의 사이토카인이 여러 세포에서 신호 전달 경로를 활성화할 수 있다. 그러나 세포 유형에 따라 사이토카인의 신호 전달 사건은 활성화, 증식, 생존, 세포 사멸, 효과기 기능 및 다른 면역 조절 단백질의 분비와 같은 다양한 하류 세포 사건을 초래할 수 있다.

[0210] 여기서 사용되는 "아미노산"은 알라닌(3글자 코드: ala, 1글자 코드: A), 아르기닌(arg, R), 아스파라긴(asn, N), 아스파르트산(asp, D), 시스테인(cys, C), 글루타민(gln, Q), 글루탐산(glu, E), 글리신(gly, G), 히스티딘(his, H), 이소류신(ile, I), 류신(leu, L), 리신(lys, K), 메티오닌(met, M), 페닐알라닌(phe, F), 프로린(pro, P), 세린(ser, S), 트레오닌(thr, T), 트립토판(trp, W), 티로신(tyr, Y), 및 발린(val, V)을 포함하는 자연적으로 발생하는 카르복시 α-아미노산을 말한다.

[0211] 여기에서 사용되는 "폴리펩타이드" 또는 "단백질"은 단량체(아미노산)가 펩타이드 결합(아마이드 결합이라고도 함)으로 선형적으로 연결된 분자를 말한다. "폴리펩타이드"라는 용어는 두 개 이상의 아미노산으로 이루어진 사슬을 말하며, 특정 길이의 생성물을 말하는 것이 아니다. 따라서 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 올리고펩타이드, "단백질", "아미노산 사슬" 또는 두 개 이상의 아미노산으로 이루어진 사슬을 말하는 데 사용되는 다른 용어는 "폴리펩타이드"의 정의에 포함되며, "폴리펩타이드"라는 용어는 이러한 용어 대신 또는 이와 상호 교환하여 사용될 수 있다. "폴리펩타이드"라는 용어는 또한 천연 생물학적 공급원에서 유래하거나 재조합 기술로 생산될 수 있지만 반드시 지정된 핵산 서열에서 번역된 것은 아닌 A 폴리펩타이드의 생성물을 말하는 것으로 의도된다. 화학 합성을 포함하여 어떤 방식으로든 생성될 수 있다. 폴리펩타이드는 일반적으로 정의된 3차원 구조를 갖지만 반드시 그러한 구조를 갖는 것은 아니다. 본 개시의 폴리펩타이드는 약 3개 이상, 5개 이상, 10개 이상, 20개 이상, 25개 이상, 50개 이상, 75개 이상, 100개 이상, 200개 이상, 500개 이상, 1,000개 이상 또는 2,000개 이상의 아미노산 크기일 수 있다. 정의된 3차원 구조를 갖는 폴리펩타이드는 접힌 것(folded)으로 지칭

되고, 정의된 3차원 구조를 갖지 않지만 많은 다른 형태를 취할 수 있는 폴리펩타이드는 펼쳐진 것(unfolded)으로 지칭된다. 폴리펩타이드는 또한 다이머, 트리머 및 더 큰 올리고머와 같은 멀티머를 형성할 수 있으며, 즉 둘 이상의 폴리펩타이드 분자로 구성된다. 이러한 다이머, 트리머 등을 형성하는 폴리펩타이드 분자는 동일하거나 동일하지 않을 수 있다. 따라서 이러한 멀티머의 해당 고차 구조는 호모- 또는 헤테로다이머, 호모- 또는 헤테로트라이머 등으로 불린다. "폴리펩타이드" 및 "단백질"이라는 용어는 또한 변형된 폴리펩타이드/단백질을 말하는데 여기서 발현 후 변형이 영향을 받으며 여기에는 당화, 아세틸화, 인산화, 아마이드화, 알려진 보호/차단 그룹에 의한 유도체화, 단백질 분해 절단, 또는 비자연적으로 발생하는 아미노산에 의한 변형을 비제한적으로 포함한다.

[0212] 본 명세서에서 사용되는 "동일성"은 참조 폴리펩타이드 서열에 대한 백분율(%) 서열 동일성을 의미하며, 이는 서열을 정렬하고 필요한 경우 갭을 도입하여 최대 백분율 서열 동일성을 달성한 후 참조 폴리펩타이드 서열의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열의 아미노산 잔기의 백분율이며, 서열 동일성의 일부로서 보존적 치환은 고려하지 않는다. 아미노산 서열 동일성 백분율을 결정하기 위한 정렬은 알려진 다양한 방법으로 달성할 수 있으며, 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용할 수 있다. 서열을 정렬하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있는데, 여기에는 비교되는 서열의 전체 길이에 대하여 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 알고리즘이 포함된다. 그러나 여기서의 목적을 위해 % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 Genentech, Inc.에서 작성했으며 소스 코드는 미국 저작권 사무소, 워싱턴 D.C., 20559의 사용자 문서와 함께 제출되었으며, 미국 저작권 등록 번호 TXU510087에 따라 등록되었다. ALIGN-2 프로그램은 캘리포니아주 사우스샌프란시스코의 Genentech, Inc.에서 공개적으로 제공되거나 소스 코드에서 컴파일할 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 포함한 UNIX 운영 체제에서 사용하도록 컴파일해야 한다. 모든 서열 비교 매개변수는 ALIGN-2 프로그램에서 설정되며 변경되지 않는다.

[0213] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교에 사용되는 상황에서, 주어진 아미노산 서열 A 대 주어진 아미노산 서열 B의 % 아미노산 서열 동일성은(대안적으로, 특정 % 아미노산 서열 동일성을 갖거나 포함하는 주어진 아미노산 서열 A 대 주어진 아미노산 서열 B로 기재할 수 있음) 다음과 같이 계산된다: 분수 X/Y의 100배, 여기서 X는 A와 B의 프로그램 정렬에서 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의해 동일한 일치로 평가된 아미노산 잔기의 수이고, Y는 B의 아미노산 잔기의 전체 수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 같지 않은 경우, A 대 B의 % 아미노산 서열 동일성은 B 대 A의 % 아미노산 서열 동일성과 같지 않음을 알 수 있다. 특별히 달리 명시되지 않는 한, 여기에서 사용된 모든 % 아미노산 서열 동일성 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 사용하여 바로 앞 문단에 설명된 대로 얻는다.

[0214] 본 명세서에서 사용되는 "잔기"는 단백질 내의 위치 및 이와 관련된 아미노산 동일성을 의미한다. 예를 들어, Leu 234(Leu234 또는 L234라고도 함)는 인간 항체 IgG1의 위치 234에 있는 잔기이다.

[0215] 본 명세서에서 "야생형"은 대립유전자 변형을 포함하여 자연에서 발견되는 아미노산 서열 또는 뉴클레오티드 서열을 의미한다. 야생형 단백질은 의도적으로 변형되지 않은 아미노산 서열 또는 뉴클레오티드 서열을 갖는다.

[0216] "치환"은 폴리펩타이드 또는 핵산을 인코딩하는 폴리펩타이드에 대한 변화를 의미하며, 폴리펩타이드 또는 핵산의 야생형 서열에서 자연적으로 발생하는 아미노산 또는 뉴클레오티드가 해당 폴리펩타이드 또는 핵산 서열의 동일한 위치에서 자연적으로 발생하지 않는 다른 아미노산 또는 뉴클레오티드로 치환된다. 일부 구체예에서, 치환 또는 치환들은 수용체에 대한 폴리펩타이드의 친화성을 수정하여 야생형 동족 폴리펩타이드의 친화성 및 활성과 다르게 되도록 활성을 변경하기 위해 도입된다. 일부 구체예에서, 치환은 폴리펩타이드의 생물학적 특성을 개선한다. 아미노산 치환은 당해 기술 분야에서 잘 알려진 유전적 또는 화학적 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 유전적 방법에는 부위-지향 돌연변이, PCR, 유전자 합성 등이 포함될 수 있다. 유전 공학 이외의 방법, 예를 들어 화학적 변형을 통해 아미노산의 측쇄 그룹을 변경하는 방법도 유용할 수 있다고 생각된다.

[0217] "돌연변이"는 다음과 같은 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산의 변화를 말하며, 여기서: i) 야생형 서열의 아미노산 및/또는 뉴클레오타이드가 다른 아미노산 또는 뉴클레오타이드로 치환되거나, ii) 야생형 서열의 아미노산 및/또는 뉴클레오타이드가 결실되거나, 및/또는 iii) 아미노산 및/또는 뉴클레오타이드가 삽입되었다.

[0218] 여기에서 사용된 "CD8"은 모든 천연 인간 CD8을 지칭한다. 달리 명시적으로 또는 맥락상 표시되지 않는 한, "CD8"에 대한 참조는 CD8aa 및/또는 CD8ab를 지칭한다. 인간 CD8의 베타 사슬인 예시적인 인간 CD8b의 아미노산 서열은 UniProt P10966(CD8B_HUMAN)에 설명되어 있다. "CD8a"는 인간 CD8의 알파 사슬을 지칭한다(예:

UniProt P01732(CD8A_HUMAN)에 설명되어 있음). "CD8aa"는 CD8a의 호모다이머를 지칭한다. "CD8ab"는 CD8a와 CD8b의 헤테로다이머를 지칭한다. "CD8", "CD8a", "CD8b", "CD8aa" 및 "CD8ab"는 세포에서 처리된 결과인 미처리 형태와 성숙한 형태를 포함한다. "CD8," "CD8a," "CD8b," "CD8aa," 및 "CD8ab"에는 또한 자연적으로 발생하는 변이체, 예를 들어 대립유전자 또는 스플라이스 변이체 또는 변이체가 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

[0219] 여기에서 사용되는 "인터루킨-2" 또는 "IL-2"는 달리 표시되지 않는 한 모든 천연 인간 IL-2 또는 그 변이체를 말한다. 어떤 경우에 "IL-2"는 미처리 IL-2와 세포에서 처리되어 생성되는 IL-2의 한 형태인 "성숙 IL-2"를 포함한다. 미처리 천연 인간 IL-2의 한 가지 예시적인 형태는 성숙 IL-2에 부착된 추가 N-말단 아미노산 신호 펩타이드를 포함한다."IL-2"에는 또한 자연적으로 발생하는 IL-2 변이체, 예를 들어 대립유전자 또는 스플라이스 변이체 또는 변이체가 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 예시적인 천연 인간 IL-2의 아미노산 서열은 UniProt P60568(IL2_HUMAN)에 설명되어 있다.

[0220] "친화도" 또는 "결합 친화도"는 분자(예: 항체)의 단일 결합 부위와 그 결합 파트너(예: 항원) 간의 비공유 상호작용의 합계 강도를 말한다. 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원(예: 항체와 항원) 간의 1:1 상호작용을 반영하는 내재적 결합 친화도를 말한다. 친화도는 일반적으로 해리 상수(K_D)로 표현할 수 있는데, 이는 해리 속도 상수와 결합 속도 상수(각각 koff 및 kon)의 비율이다. 따라서 속도 상수의 비율이 동일하게 유지되는 한 동등한 친화도는 다른 속도 상수를 포함할 수 있다. 친화도는 효소결합 면역 흡착 검사(ELISA), 표면 플라스몬 공명(SPR) 기술(예: BIAcore), BioLayer 간섭계(BLI) 기술(예: Octet) 및 기타 전통적인 결합 검사(Heeley, Endocr Res 28, 217-229(2002))와 같은 해당 기술 분야에서 알려진 일반적인 방법을 통해 측정할 수 있다.

[0221] 여기서 사용되는 "결합" 또는 "특이적 결합"은 폴리펩타이드 또는 항원 결합 분자가 폴리펩타이드 또는 표적 항원의 수용체와 선택적으로 상호 작용하는 능력을 말하며, 이 특정 상호 작용은 비-표적 또는 바람직하지 않은 또는 비-특이적 상호 작용과 구별될 수 있다. 특이적 결합의 예로는 IL-2 사이토카인이 특정 수용체(예: IL-2Rα, IL-2Rβ 및 IL-2Rɣ)에 결합하는 것과 항원 결합 분자가 특정 항원(예: CD8 또는 PD-1)에 결합하는 것이 포함된다.

[0222] "돌연변이 IL-2 폴리펩타이드"는 수용체에 대한 친화도가 감소된 IL-2 폴리펩타이드를 말하며, 이러한 감소된 친화도는 돌연변이체의 생물학적 활성을 감소시킨다. 친화도와 그에 따른 활성의 감소는 소수의 아미노산 돌연변이 또는 치환을 도입함으로써 얻을 수 있다. 돌연변이 IL-2 폴리펩타이드는 또한 아미노산 결실, 순열, 고리화, 이황화물 결합, 또는 폴리펩타이드의 번역-후 변형(예: 글리코실화 또는 변형된 탄수화물), 폴리펩타이드에 대한 화학적 또는 효소적 변형(예: 폴리펩타이드 백본에 PEG 부착), 펩타이드 태그 또는 라벨의 추가, 또는 단백질 또는 단백질 도메인에 융합하여 IL-2RβɣIL-2에 대한 친화도가 감소된 것과 같은 원하는 특성을 갖는 최종 구조를 생성하는 것을 포함하되 이에 국한되지 않는 펩타이드 백본에 대한 다른 변형을 가질 수 있다. 원하는 활성에는 야생형 IL-2 폴리펩타이드에 비해 향상된 생물물리적 특성도 포함될 수 있다. 여러 수정을 결합하여 친화도 감소 또는 생물물리적 특성 개선과 같은 원하는 활동 수정을 달성할 수 있다. 제한적이지 않은 예로, 합의된 N-링크 글리코실화를 위한 아미노산 서열을 폴리펩타이드에 통합하여 글리코실화를 허용할 수 있다. 제한적이지 않은 또 다른 예로는 리신을 폴리펩타이드에 통합하여 페길화를 가능하게 할 수 있다. 바람직하게는, 폴리펩타이드에 돌연변이 또는 돌연변이를 도입하여 그 활성을 수정한다.

[0223] 어떤 경우에, "돌연변이 IL-21 폴리펩타이드"는 수용체에 대한 친화도가 감소된 IL-21 폴리펩타이드를 말하며, 이러한 감소된 친화도는 돌연변이체의 생물학적 활성을 감소시킨다. 친화도와 그에 따른 활성의 감소는 소수의 아미노산 돌연변이 또는 치환을 도입함으로써 얻을 수 있다. 돌연변이 IL-21 폴리펩타이드는 또한 아미노산 결실, 순열, 고리화, 이황화물 결합, 또는 폴리펩타이드의 번역-후 변형(예: 글리코실화 또는 변형된 탄수화물), 폴리펩타이드에 대한 화학적 또는 효소적 변형(예: 폴리펩타이드 백본에 PEG 부착), 펩타이드 태그 또는 라벨의 추가, 또는 단백질 또는 단백질 도메인에 융합하여 IL-21R에 대한 친화도가 감소된 것과 같은 원하는 특성을 갖는 최종 구조를 생성하는 것을 포함하되 이에 국한되지 않는 펩타이드 백본에 대한 다른 변형을 가질 수 있다. 원하는 활성에는 야생형 IL-21 폴리펩타이드에 비해 향상된 생물물리적 특성도 포함될 수 있다. 여러 수정을 결합하여 친화도 감소 또는 생물물리적 특성 개선과 같은 원하는 활동 수정을 달성할 수 있다. 제한적이지 않은 예로, 합의된 N-링크 글리코실화를 위한 아미노산 서열을 폴리펩타이드에 통합하여 글리코실화를 허용할 수 있다. 제한적이지 않은 또 다른 예로는 리신을 폴리펩타이드에 통합하여 페길화를 가능하게 할 수 있다. 바람직하게는, 폴리펩타이드에 돌연변이 또는 돌연변이를 도입하여 그 활성을 수정한다.

[0224] "항체" 및 "면역글로불린"이라는 용어는 상호 교환적으로 사용되며, 본 명세서에서는 가장 광범위한 의미로 사용되며, 모노클로날 항체(예: 전체 길이 또는 손상되지 않은 모노클로날 항체), 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체(예: 이중특이적 항체), 항체 단편 및 단일 도메인 항체(본 명세서에서 더 자세히 설명됨)를 포함하되 이에 국한되지 않는 다양한 항체 구조를 포함하며, 원하는 항원 결합 활성을 나타내는 한 이에 국한되지 않는다.

[0225] 항체(면역글로불린)는 기본 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 가진 단백질을 말한다. "천연 항체"는 다양한 구조를 가진 자연적으로 발생하는 면역글로불린 분자를 말한다. 예를 들어, IgG 클래스의 천연 면역글로불린은 약 150,000달톤의 헤테로테트라머 당단백질로, 이황화물 결합된 두 개의 경쇄와 두 개의 중쇄로 구성된다. N-말단에서 C-말단까지, 각 중쇄는 가변 영역(VH)을 가지며, 이는 또한 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인이라고도 하며, 그 뒤에 세 개의 불변 도메인(CH1, CH2 및 CH3)이 이어지며, 이는 중쇄 불변 영역이라고도 한다. 마찬가지로, N-말단에서 C-말단까지 각 경쇄는 가변 영역(VL)을 가지며, 이는 또한 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인이라고도 하며, 그 뒤에 불변 경쇄(CL) 도메인이 이어지며, 이는 경쇄 불변 영역이라고도 한다. 다양한 종류의 면역글로불린의 하위단위 구조 및 3차원 구성은 잘 알려져 있으며, 예를 들어 Abbas et al., 2000, Cellular and Mol, and Kindt et al., Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)에 일반적으로 설명되어 있다. 항체(면역글로불린)는 중쇄 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라 다른 클래스에 할당된다. 항체에는 α(IgA), δ(IgD), ε(IgE), γ(IgG), μ(IgM)의 다섯 가지 주요 클래스가 있으며, 일부는 γ1(IgG1), γ2(IgG2), γ3(IgG3), γ4(IgG4), α1(IgA1) 및 α2(IgA2)와 같은 하위 유형으로 더 세분화될 수 있다. 면역글로불린의 경쇄는 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라 카파(κ) 및 람다(λ)라는 두 가지 유형 중 하나에 할당될 수 있다. 면역글로불린은 본질적으로 두 개의 Fab 분자와 면역글로불린 힌지 영역을 통해 연결된 Fc 도메인으로 구성된다.

[0226] 본 명세서에서 사용되는 "Fc" 또는 "Fc 영역" 또는 "Fc 도메인"은 불변 영역의 일부 이상을 포함하는 항체 중쇄의 C-말단 영역을 지칭한다. 이 용어에는 천연 서열 Fc 영역과 변형 Fc 영역이 포함된다. Fc는 IgA, IgD 및 IgG의 마지막 두 개의 불변 영역 면역글로불린 도메인(예: CH2 및 CH3), IgE와 IgM의 마지막 세 개의 불변 영역 면역글로불린 도메인, 그리고 선택적으로 이러한 도메인의 유연한 힌지 N-말단의 일부 또는 전부를 지칭할 수 있다. IgA 및 IgM의 경우 Fc는 J 사슬을 포함할 수 있다. IgG Fc 영역은 IgG CH2 및 IgG CH3 도메인을 포함하며, 어떤 경우에는 힌지도 포함한다. 여기에 달리 명시되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역의 아미노산 잔기 번호는 EU 번호부여 시스템(EU 인덱스라고도 함)에 따라 Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991에 설명되어 있다. "힌지" 영역은 일반적으로 약 216번 위치의 아미노산 잔기에서 약 230번 위치의 아미노산 잔기까지 확장된다. 본 명세서에서 힌지 영역은 천연 힌지 도메인 또는 변형 힌지 도메인일 수 있다. 인간 IgG Fc 영역의 "CH2 도메인"은 일반적으로 약 231번 위치의 아미노산 잔기에서 약 340번 위치의 아미노산 잔기까지 확장된다. 본 명세서에서 CH2 도메인은 천연 서열 CH2 도메인 또는 변형 CH2 도메인일 수 있다. "CH3 도메인"은 IgG의 약 341번 위치의 아미노산 잔기에서 약 447번 위치의 아미노산 잔기까지 Fc 영역의 CH2 도메인에 대한 C-말단 잔기 스트레치를 포함한다. 본 명세서에서 CH3 영역은 천연 서열 CH3 도메인 또는 변형 CH3 도메인(예: 한쪽 사슬에 도입된 "돌기"("놉(knob)")와 다른 사슬에 도입된 상응하는 "공동"("홀(hole)")을 갖는 CH3 도메인; 참조로 본원에 명시적으로 포함된 미국 특허 제5,821,333호 참조)일 수 있다. 따라서 "Fc 도메인"의 정의에는 아미노산 231-447(CH2-CH3) 또는 216-447(힌지-CH2-CH3) 또는 이들의 단편이 모두 포함된다. 이 맥락에서 "Fc 단편"은 N- 및 C- 말단 중 하나 또는 둘 다에서 더 적은 아미노산을 포함할 수 있지만 일반적으로 크기에 기반한 표준 방법(예: 비변성 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피 등)을 사용하여 검출할 수 있듯이 또 다른 Fc 도메인 또는 Fc 단편과 다이머를 형성하는 능력을 여전히 유지한다. 인간 IgG Fc 도메인은 본 개시에서 특히 유용하며 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4의 Fc 도메인일 수 있다.

[0227] "변이체 Fc 도메인" 또는 "Fc 변이체" 또는 "변이체 Fc"는 부모 Fc 도메인과 비교하여 아미노산 변형(예: 치환, 추가 및 삭제)을 포함한다. 이 용어에는 면역글로불린의 Fc 영역의 자연적으로 발생하는 대립유전자 변이체도 포함된다. 일반적으로, 변이체 Fc 도메인은 해당 부모 인간 IgG Fc 도메인과 적어도 약 80, 85, 90, 95, 97, 98 또는 99%의 동일성을 갖는다(아래에 논의된 동일성 알고리즘을 사용하며, 한 구체예는 당업계에 알려진 BLAST 알고리즘을 활용하고 기본 매개변수를 사용함). 또는, 변이체 Fc 도메인은 부모 Fc 도메인과 비교했을 때 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 변형을 가질 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산은 생물학적 기능을 실질적으로 잃지 않고 면역글로불린의 Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에서 결실될 수 있다. 또한, 여기에서 논의된 바와 같이, 여기에서 변이체 Fc 도메인은 비변성 젤 전기영동과 같은 여기에서 설명된 바와 같은 알려진 기술을 사용하여 측정할 때 또 다른

Fc 도메인과 다이머를 형성하는 능력을 여전히 유지한다.

[0228] 여기에서 사용되는 "Fc 감마 수용체", "FcγR" 또는 "Fc 감마 R"은 IgG 항체 Fc 영역에 결합하고 FcγR 유전자에 의해 인코딩되는 단백질 패밀리의 모든 구성원을 의미한다. 인간의 경우 이 패밀리는 동형체 FcγRIa, FcγRIb, 및 FcγRIc를 포함하는 FcγRI (CD64); 동형체 FcγRIIa (알로타입 H131 및 R131 포함), FcγRIIb (FcγRIIb-1 및 FcγRIIb-2 포함), 및 FcγRIIc를 포함하는 FcγRII (CD32); 그리고 동형체 FcγRIIIa (알로타입 V158 및 F158 포함) 및 FcγRIIIb (알로타입 FcγRIIb-NA1 및 FcγRIIb-NA2 포함)를 포함하는 FcγRIII (CD16)(Jefferis et al., 2002, Immunol Lett 82:57-65, 전체가 참고로 포함됨), 뿐만 아니라 발견되지 않은 인간 FcγR 또는 FcγR 동형체 또는 알로타입을 포함한다. FcγR은 인간, 생쥐, 래트, 토끼, 원숭이를 포함하되 이에 국한되지 않는 모든 유기체에서 유래될 수 있다. 생쥐 FcγR에는 FcγRI(CD64), FcγRII(CD32), FcγRIII(CD16), FcγRIII-2(CD16-2) 및 발견되지 않은 생쥐 FcγR 또는 FcγR 동형 또는 이형이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

[0229] 본 명세서에서 사용되는 "효과기 기능"은 항체 Fc 영역과 Fc 수용체 또는 리간드의 상호 작용으로 인해 발생하는 생화학적 사건을 의미하며, 이는 항체 동형에 따라 다르다. 효과기 기능에는 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC), 항체 의존성 세포 매개 식세포작용(ADCP), 보체 의존성 세포독성(CDC), 사이토카인 분비, 항원 제시 세포에 의한 면역 복합체 매개 항원 흡수, 세포 표면 수용체(예: B 세포 수용체)의 하향 조절 및 B 세포 활성화가 포함되지만 이에 국한되지 않는다. "항체 의존성 세포 매개 세포독성" 또는 "ADCC"는 FcR을 발현하는 비특이적 세포독성 세포(예: 자연 살해(NK) 세포, 호중구 및 대식세포)가 표적 세포에 결합된 항체를 인식하고 이어서 표적 세포를 용해시키는 세포 매개 반응을 말한다. ADCC는 FcγRIIIa 결합과 상관 관계가 있고; FcγRIIIa에 대한 결합이 증가하면 ADCC 활성이 증가한다. 관심 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위해 미국 특허 제5,500,362호 또는 제5,821,337호에 기술된 것과 같은 시험관 내 ADCC 분석을 수행할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "ADCP" 또는 항체 의존성 세포 매개 식세포작용은 FcγR을 발현하는 비특이적 세포독성 세포가 표적 세포에서 결합된 항체를 인식하고 이어서 표적 세포의 식세포작용을 유발하는 세포 매개 반응을 의미한다.

[0230] "Fc null" 및 "Fc null 변이체"는 상호 교환적으로 사용되며, 여기에서 효과기 기능이 감소되거나 없어진 변형된 Fc를 설명하는 데 사용된다. 이러한 Fc null 또는 Fc null 변이체는 FcγR 및/또는 보체 수용체로 감소되거나 없어졌다. 바람직하게는, 이러한 Fc null 또는 Fc null 변이체는 효과기 기능이 없어졌다. 변형을 위한 예시적인 방법에는 화학적 변형, 아미노산 잔기 치환, 삽입 및 결실이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 다음 위치에서 생성 변이체의 효과기 기능을 감소시키기 위해 하나 이상의 변형이 도입된 Fc 분자의 예시적 아미노산 위치(EU 번호부여 체계에 따른 번호 매기기) i) IgG1: C220, C226, C229, E233, L234, L235, G237, P238, S239 D265, S267, N297, L328, P331, K322, A327 및 P329, ii) IgG2: V234, G237, D265, H268, N297, V309, A330, A331, K322 및 iii) IgG4: L235, G237, D265 및 E318. 감소된 효과기 기능을 갖는 예시적인 Fc 분자는 다음 치환 중 하나 이상을 갖는 것들을 포함한다: i) IgG1: N297A, N297Q, N297G, D265A/N297A, D265A/N297Q, C220S/C226S/C229S/P238S, S267E/L328F, C226S/C229S/E233P/L234V/L235A, L234F/L235E/P331S, L234A/L235A, L234A/L235A/G237A, L234A/L235A/G237A/K322A, L234A/L235A/G237A/A330S/A331S, L234A/L235A/P329G,E233P/L234V/L235A/G236del/S239K, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G 및 E233P/L234V/L235A/G236del, L234A/L235A/G237결실됨; ii) IgG2: A330S/A331S, V234A/G237A, V234A/G237A/D265A, D265A/A330S/A331S, V234A/G237A/D265A/A330S/A331S, 및 H268Q/V309L/A330S/A331S; iii) IgG4: L235A/G237A/E318A, D265A, L235A/G237A/D265A 및 L235A/G237A/D265A/E318A.

[0231] 본 명세서에서 사용되는 "에피토프"는 파라토프로 알려진 항체 분자의 가변 영역에 특이적으로 결합할 수 있는 결정인자를 말한다. 에피토프는 아미노산이나 당 측쇄와 같은 분자의 그룹이며 일반적으로 특정 구조적 특성과 특정 전하 특성을 갖는다. 단일 항원은 두 개 이상의 에피토프를 가질 수 있다. 에피토프는 결합에 직접 관여하는 아미노산 잔기 및 결합에 직접 관여하지 않는 또 다른 아미노산 잔기, 예를 들어 항원 결합 펩타이드에 의해 효과적으로 차단되는 아미노산 잔기(즉, 아미노산 잔기는 항원 결합 펩타이드의 풋프린트 내에 있음)를 포함할 수 있다. 에피토프는 구조적이거나 선형적일 수 있다. 에피토프는 일반적으로 최소 3개, 더 일반적으로는 최소 5개 또는 8-10개의 아미노산을 포함한다. 동일한 에피토프를 인식하는 항체는 한 항체가 다른 항체가 표적 항원에 결합하는 것을 차단하는 능력을 보여주는 간단한 면역 검정에서 검증할 수 있다(예: "빈닝(binning)").

[0232] 본 명세서에서 사용되는 "링커"는 두 개의 폴리펩타이드 사슬을 연결하는 분자를 지칭한다. 링커는 폴리펩타이드 링커 또는 합성 화학 링커일 수 있다(예를 들어, Protein Engineering, 9(3), 299-305, 1996에 공개된 것을 참조). 폴리펩타이드 링커의 길이 및 서열은 특별히 제한되지 않으며, 당업자가 목적에 따라 선택할 수 있다.

폴리펩타이드 링커는 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 일부 구체예에서, 폴리펩타이드 링커는 적어도 5개 아미노산 길이, 바람직하게는 5~100개, 더 바람직하게는 10~50개 아미노산 길이를 갖는 펩타이드이다. 하나의 구체예에서, 상기 펩타이드 링커는 G, S, GS, SG, SGG, GGS 및 GSG(G=글리신, S=세린)이다. 또 다른 구체예에서, 상기 펩타이드 링커는 (GGGS)xGn (SEQ ID NO: 74) 또는 (GGGGS)xGn (SEQ ID NO: 75) 또는 (GGGGGS)xGn (SEQ ID NO: 76) 또는 S(GGGS)xGn (SEQ ID NO: 386) 또는 S(GGGGS)xGn (SEQ ID NO: 387) 또는 S(GGGGGS)xGn (SEQ ID NO: 388)이고, x=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이고, n=0, 1, 2 또는 3이다. 바람직하게는, 상기 링커는 x=2, 3 또는 4이고 n=0인 (GGGGS)xGn (SEQ ID NO: 77); 더욱 바람직하게는 상기 링커는 x=3이고 n=0인 (GGGGS)xGn (SEQ ID NO: 78)이다.. 일부 구체예에서, 상기 링커는 서열 GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 79) 또는 SGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 389)를 포함한다. 합성 화학 링커에는 펩타이드를 가교결합하는 데 일상적으로 사용되는 가교결합제를 포함하며, 예를 들어, N-하이드록시 숙신이미드(NHS), 디숙신이미딜 수베레이트(DSS), 비스(숙신이미딜) 수베레이트(BS3), 디티오비스(숙신이미딜 프로피오네이트)(DSP), 디티오비스(숙신이미딜 프로피오네이트)(DTSSP), 에틸렌 글리콜 비스(숙신이미딜 숙신네이트)(EGS), 에틸렌 글리콜 비스(설포숙신이미딜 숙신네이트)(설포-EGS), 디숙신이미딜 타르트레이트(DST), 디설포숙신이미딜 타르트레이트(설포-DST), 비스[2-(숙신이미옥시카보닐옥시)에틸] 설폰(BSOCOES), 및 비스[2-(숙신이미드옥시카보닐옥시)에틸] 설폰(설포-BSOCOES)이 있다.

[0233] "폴리뉴클레오타이드"라는 용어는 분리된 핵산 분자 또는 구성물, 예를 들어 메신저 RNA(mRNA), 바이러스 유래 RNA 또는 본 개시의 폴리펩타이드를 인코딩하는 플라스미드 DNA(pDNA)를 의미한다. 폴리뉴클레오타이드는 통상적인 인산디에스테르 결합 또는 비통상적인 결합(예: 펩타이드 핵산(PNA)에서 발견되는 아마이드 결합)을 포함할 수 있다. 용어 "핵산 분자"는 폴리뉴클레오타이드에 존재하는 하나 이상의 핵산 세그먼트, 예를 들어 DNA 또는 RNA 단편을 말한다. 일부 측면에서, 이러한 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터(특히 발현 벡터)가 제공된다. 하나의 측면에서, 본 개시의 폴리펩타이드를 만드는 방법이 제공되며, 여기서 이 방법은 폴리펩타이드를 발현하기에 적합한 조건 하에서 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계 및 숙주 세포에서 폴리펩타이드를 회수하는 단계를 포함한다. "재조합"은 단백질이 외인성 숙주 세포에서 재조합 핵산 기술을 사용하여 생성된다는 것을 의미한다. 숙주 세포에서 발현되는 재조합적으로 생성된 단백질은 본 개시의 목적을 위해 분리된 것으로 간주되며, 적절한 기술에 의해 분리, 분획 또는 부분적 또는 실질적으로 정제된 천연 또는 재조합 단백질도 마찬가지이다.

[0234] "분리된"은 여기에 공개된 다양한 폴리펩타이드를 설명하는 데 사용될 때, 발현된 세포 또는 세포 배양물로부터 확인 및 분리 및/또는 회수된 폴리펩타이드를 의미한다. 일반적으로 분리된 폴리펩타이드는 적어도 하나의 정제 단계를 거쳐 정제된다. 요구되는 순도 수준은 없으며; "정제" 또는 "정제된"은 출발 물질과 비교하여 조성물의 오염 물질 농도에 대한 표적 단백질 농도의 증가를 의미한다. 여기서 사용되는 "분리된 단백질"은 다른 결합 특이성을 갖는 다른 단백질이 실질적으로 없는 표적 단백질을 의미한다.

[0235] 용어 "암"은 포유류의 생리적 상태를 의미하며, 일반적으로 조절되지 않고 비정상적인 세포 성장이 특징이며 신체의 다른 부분으로 침습하거나 퍼질 가능성이 있다. 암의 예로는 암종, 림프종, 모세포종, 육종 및 백혈병이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 이러한 암의 보다 구체적인 예로는 폐암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암(NSCL) 암, 기관지폐포세포 폐암, 편평세포암, 폐선암, 폐편평세포암, 복막암, 두경부암, 뼈암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구 내 흑색종, 갑상선암, 자궁암, 위장암, 난소암, 직장암, 항문 부위 암, 위암, 위암, 대장암, 유방암, 자궁 내막암, 자궁암, 나팔관암, 자궁경부암, 질암, 외음암, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연부조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신세포암, 신우암, 중피종, 방광암, 간암, 간세포암, 간세포암, 자궁경부암, 타액선 암, 담관암, 중추신경계(CNS) 신생물, 척추축 종양, 뇌간 신경교종, 다형성 신경교모세포종, 성상세포종, 슈와노마, 상피세포종, 수질모세포종, 수막종, 편평세포암, 뇌하수체 선종 및 유잉 육종을 포함하며, 상기 암 중 어느 하나에 대한 내성 버전 또는 상기 암 중 하나 이상이 복합된 경우를 포함한다.

[0236] 어떤 경우에, "병용 치료" 또는 "병용 요법"이라는 용어는 두 가지 이상의 활성제 또는 요법을 조합의 유익한 효과를 제공하는 요법으로 투여하는 것을 의미하며, 여기에는 활성제 또는 요법을 실질적으로 동시에 공동 투여하는 것(예: 활성제의 고정 비율을 갖는 단일 제형 또는 각 활성제 또는 요법의 여러 개의 별도 제형과 같이 순차적으로 공동 투여하는 것)이 포함된다. 병용 요법에는 개별 요소(예: 활성 성분 또는 요법)가 다른 시간 및/또는 다른 경로로 투여될 수 있지만, 공동 작용 또는 각 작용제 또는 병용 요법의 치료 접근 방식의 약동학 및 약력학 효과에 의해 유익한 효과를 제공하기 위해 조합으로 작용하는 조합도 포함된다.

[0237] **융합 단백질**

[0238] 본 명세서에는 여기에 공개된 항-CD8 항체, 항원 결합 도메인, 또는 항체 단편 중 하나를 포함하는 IL-2 융합 단백질 및 IL-21 융합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 CD8에 특이적으로 결합하는 인간 또는 인간화 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 제1 부분(예: 아래에 설명된 항-CD8 항체 중 하나)과 IL-2 또는 IL-21을 포함하는 제2 부분을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 부분은 제2 부분에 직접 융합된다. 일부 구체예에서, 제1 부분은 링커를 통해 제2 부분에 융합된다.

[0239] 일부 구체예에서, 여기에 설명된 융합 단백질은 인간 CD8ab 헤테로다이머를 발현하는 세포의 활성화를 인간 CD8aa 호모다이머를 발현하는 세포의 활성화보다 적어도 2배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배 더 높은 효능으로 유도한다. 일부 구체예에서, 융합 단백질은 CD8+ T 세포의 활성화를 NK 세포의 활성화보다 적어도 2배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배 더 높은 효능으로 유도한다. 일부 구체예에서, 활성화의 효능은 세포 증식에 의해 평가되는 EC50에 의해 측정된다. 예시적인 분석법이 여기에 추가로 설명되어 있다.

[0240] ***융합 단백질 포맷***

[0241] 일부 구체예에서, 제1 부분은 항체(예: 본 개시의 항-CD8 항체)를 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 부분은 항체 단편(예: 본 개시의 항-CD8 항체 단편)을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 부분은 단일 사슬 항체 또는 단일 사슬 가변 단편(scFv)을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 부분은 VHH 항체를 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 부분은 하나 또는 두 개의 항체 중쇄 폴리펩타이드와 하나 또는 두 개의 항체 경쇄 폴리펩타이드(예: 본 개시의 항-CD8 항체)를 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 부분은 본 개시의 단일 항-CD8 항체의 3개의 중쇄 CDR 및/또는 3개의 경쇄 CDR을 포함하며, 예를 들어, **표 1-3**에 나타낸 바와 같다. 일부 구체예에서, 제1 부분은 본 개시의 단일 항-CD8 항체의 VH 및/또는 VL 도메인을 포함하며, 예를 들어, **표 3**에 나타낸 바와 같다. 일부 구체예에서, 제1 부분은 추가로 하나 또는 두 개의 인간 IgG Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 또는 두 개의 인간 IgG Fc 도메인은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 도메인이다. 일부 구체예에서, 하나 또는 두 개의 인간 IgG Fc 도메인은 C-말단 리신 잔기를 갖지 않는다. 일부 구체예에서, 하나 또는 두 개의 인간 IgG Fc 도메인은 아미노산 변형(예: 치환, 결실, 추가 등)을 포함한다. 일부 구체예에서, Fc 도메인 변형은 헤테로다이머 형성을 촉진한다(예: **표 4**에 나타낸 바와 같음). 일부 구체예에서, 하나 또는 두 개의 Fc 도메인은 Fc 감마-널 돌연변이(Fc gamma-null mutation)를 포함한다.

[0242] 일부 구체예에서, 제1 부분(first moiety)은 다음을 포함한다: N-말단에서 C-말단까지, 화학식 [I]에 따른 구조를 포함하는 두 개의 항체 중쇄 폴리펩타이드:

[0243] VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I]

[0244] 및 N-말단에서 C-말단까지, 화학식 [II]에 따른 구조를 포함하는 두 개의 항체 경쇄 폴리펩타이드:

[0245] VL-CL [II]

[0246] 여기서 VH는 VH 도메인이고, 여기서 CH1은 항체 CH1 도메인이고, 여기서 힌지는 항체 힌지 도메인이고, 여기서 CH2-CH3은 항체 Fc 도메인이고, 여기서 VL은 VL 도메인이고, 그리고 여기서 CL은 항체 불변 경쇄 도메인이다. 일부 구체예에서, 제2 부분(second moiety)의 N-말단은 두 CH3 도메인 중 하나의 C-말단에 융합된다.

[0247] 일부 구체예에서, 제1 부분은 다음을 포함한다: N-말단에서 C-말단까지, 화학식 [I]에 따른 구조를 포함하는 제1 항체 중쇄 폴리펩타이드:

[0248] VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I],

[0249] N-말단에서 C-말단까지, 화학식 [II]에 따른 구조를 포함하는 항체 경쇄 폴리펩타이드:

[0250] VL-CL [II],

[0251] 및 N-말단에서 C-말단까지, 화학식 [III]에 따른 구조를 포함하는 제2 항체 중쇄 폴리펩타이드:

[0252] 힌지-CH2-CH3 [III],

[0253] 여기서 VH는 VH 도메인이고, 여기서 CH1은 항체 CH1 도메인이고, 여기서 힌지는 항체 힌지 도메인이고, 여기서 CH2-CH3은 항체 Fc 도메인이고, 여기서 VL은 VL 도메인이고, 그리고 여기서 CL은 항체 불변 경쇄 도메인이다. 일부 구체예에서, 제2 부분의 N-말단은 제2 항체 중쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인의 C-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 제2 부분의 N-말단은 제1 항체 중쇄 폴리펩타이드의 CH3 도메인의 C-말단에 융합된다.

[0254] 일부 구체예에서, 제1 부분은 다음을 포함한다: N-말단에서 C-말단까지, 화학식 [I]에 따른 구조를 포함하는 제1 항체 중쇄 폴리펩타이드:

[0255] VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I],

[0256] N-말단에서 C-말단까지, 화학식 [II]에 따른 구조를 포함하는 항체 경쇄 폴리펩타이드:

[0257] VL-CL [II],

[0258] 및 N-말단에서 C-말단까지, 화학식 [III]에 따른 구조를 포함하는 제2 항체 중쇄 폴리펩타이드:

[0259] 힌지-CH2-CH3 [III],

[0260] 여기서 VH는 VH 도메인이고, 여기서 CH1은 항체 CH1 도메인이고, 여기서 힌지는 항체 힌지 도메인이고, 여기서 CH2-CH3은 항체 Fc 도메인이고, 여기서 VL은 VL 도메인이고, 그리고 여기서 CL은 항체 불변 경쇄 도메인이다. 일부 구체예에서, 제2 부분의 C-말단은 제2 항체 중쇄 폴리펩타이드의 힌지 도메인의 N-말단에 융합된다.

[0261] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 다중특이적(예: 이중특이적) 항체 또는 항체 단편이다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 다중특이적 항체(예: 이중특이적 항체)는 CD8에 결합하는 제1 항원 결합 도메인(예: 상기 설명한 바와 같음)과 관심 표적에 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 이중특이적 항체는 면역글로불린의 중쇄 또는 경쇄에 추가 결합 부위를 융합하여 생성될 수 있다. 추가 결합 부위의 예로는 가변 영역, scFv, Fab, VHH 및 펩타이드를 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

[0262] 일부 구체예에서, 여기에 공개된 재조합 이중특이 항체는 i) 가변 영역만의 조합으로 인해 발생하는 포맷 및 ii) 가변 영역과 Fc 도메인을 조합한 포맷의 두 가지 범주로 매우 대략적으로 분류될 수 있다. 첫 번째 범주의 대표는 탠덤 scFv(taFv), 디아바디(Db), DART, 단일 사슬 디아바디(scDbs), Fab-Fc, 탠덤 Fab, 이중 가변 영역 Fab 및 탠덤 dAb/VHH이다. 두 가변 영역은 공유 결합 또는 비공유 상호작용을 통해 서로 연결될 수 있다.

[0263] 비공유 상호작용은 류신 지퍼, cAMP-의존성 단백질 키나아제(PKA)의 조절 서브유닛과 A 키나아제 앵커 단백질(AKAP)의 앵커링 도메인 또는 놉-인투-홀 CH3 도메인을 사용하는 도크-앤-락 방법과 같은 헤테로다이머화 모듈을 사용하여 가변 영역을 쌍으로 묶는 것을 포함할 수 있다(미국 특허 제5,731,168호; 미국 특허 제7,695,936호; Ridgway et al., Prot Eng 9, 617-621(1996) 및 Carter, J Immunol Meth 248, 7-15(2001)).

[0264] 일부 구체예에서, 이중특이 항체는 각 쌍이 뚜렷한 결합 특이성을 갖는 중쇄와 경쇄의 두 쌍이 조합된 천연 면역글로불린 구조에서 생성된다. IgG의 두 중쇄의 호모다이머화는 CH3 상호 작용을 통해 매개된다. 헤테로다이머 형성을 촉진하기 위해 두 개의 해당 CH3 영역에 유전적 변형을 도입한다. 헤테로다이머화 돌연변이는 종종 입체 반발, 전하 조종 상호 작용, 또는 사슬 간 이황화물 결합 형성을 수반한다. 헤테로다이머화를 촉진하기 위한 예시적이고 제한적이지 않은 Fc 변형은 다음과 같다:

[0265] **표 4. 헤테로다이머화를 촉진하기 위한 예시적인 Fc 변형.**

표 4

[0266]

전략	CH3 도메인 1	CH3 도메인 2	참고문헌
놉-인투-홀(knobs-into-hole) 1	T366Y	Y407T	Brinkmann & Kontermann, MAbs. 2017 Feb-Mar; 9(2): 182-212; Atwell et al, J Mol Biol 1997; 270:26-35; Merchant et al, Nat Biotechnol 1998; 16:677-681
놉-인투-홀(knobs-into-hole) 2	T366W	T366S-L368A-Y407V	
놉-인투-홀(knobs-into-hole) 3	S354C, T366W	Y349C, T366S, L368A, Y407V	
놉-인투-홀(knobs-into-hole) 4	Y349C, T366W	S354C, T366S, L368A, Y407V	
HA-TF	S364H, F405A	Y349T, T394F	Moore et al, MAbs 2011; 3:546-557
ZW1	T350V, L351Y, F405A, Y407V	T350V, T366L, K392L, T394W	Von Kreudenstein et al, MAbs 2013; 5:646-54

CH3 전하 쌍 (DD-KK)	K392D, K409D	E356K, D399K	Gunasekaran et al, J BiolChem 2010; 285:19637-46
IgG1 힌지/CH3 전하 쌍 (EEE-RRR)	IgG1: D221E, P228E, L368E	IgG1: D221R, P228R, K409R	Strop P et al, J Mol Biol 2012; 420:204-19
IgG2 힌지/CH3 전하 쌍 (EEE-RRRR)	IgG2: C223E, P228E, L368E	IgG2: C223R, E225R, P228R, K409R	
EW-RVT	K360E, K409W,	Q347R, D399V, F405T	Choi et al, Mol Cancer Ther 2013; 12:2748-59
EW-RVT$_{S-S}$	K360E, K409W, Y349C	Q347R, D399V, F405T, S354C	Choi et al, MolImmunol 2015; 65:377-83
Biclonic	366K (+351K)	351D 또는 E 또는 D at 349, 368, 349, 또는 349 + 355	Geuijen et al, ournal of Clinical Oncology 2014; 32:suppl:560
DuoBody (L-R) 1	F405L	K409R	Labrijn et al, Nat Protoc 2014; 9:2450-63; Labrijn et al, PNAS 2013; 110(13):5145-50
DuoBody (L-R) 2	F405L-R409K	WT (R409)	
SEEDbody	IgG/A 키메라	IgG/A 키메라	Davis et al, Protein Eng Des Sel 2010; 23:195-202
BEAT	TCRα 인터페이스의 잔기	TCRβ 인터페이스의 잔기	Moretti et al, BMCProceedings 2013; 7(Suppl 6):09
혼합 인터페이스(MI) 헤테로다이머	IgG-CH3 변이체	igA/D/M CH3 변이체 또는 IgM CH4 변이체	Skegro et al, J Biol Chem. 2017 292(23): 9745-9759.
XmAb	E357Q-S364K	L368D-K370S	Moore et al, Methods. 2019 154:38-50
DEKK Fc	L351D-L368E	L351K-T366K	De Nardis et al., J Biol Chem. 2017; 292(35): 14706-14717.
전하 쌍	E356K 또는 E357K 또는 D399K	K370E, K409D, K439E	Igawa T, Tsunoda H. WO2006106905. 2006.
KKA-DDW	D356K-D399K-Y407A	K392D-K409D-T366W	Zhou et al, WO2014079000A1
전하 쌍	L368E-Y407E	E357K-D399K	Labrijn et al, NatReview Drug Discovery 2019; 18, 585-608
놉-홀-정전기(Knob-hole-electrostatic)	S354C-T366W-K409A	Y349C-T366S-L368A-Y407-F405K	Wei et al., Oncotarget. 2017; 8(31): 51037-51049
KA	F405K	K409A	Wei et al., Oncotarget. 2017; 8(31): 51037-51049
PPV-TPP	P395K-P396K-V397K, P395K-P396K-V397C 또는 P395R-P396R-V397R	T394D-P395D-P396D, T394C-P395D-P396D 또는 T394E-P395E-P396E	Wenjun Zhang US10538595B2

[0267] 일부 구체예에서, 이중특이적 항체는 반-항체(half-antibody)로부터 사후 생산 조립을 통해 생성될 수 있으며, 이를 통해 중쇄 및 경쇄 미스페어링(mispairing) 문제를 해결할 수 있다. 이러한 항체는 종종 반-항체의 헤테로다이머화를 선호하는 변형을 포함한다. 예시적인 시스템에는 놉-인투-홀(knob-into-hole), IgG1 (EEE - RRR), IgG2 (EEE - RRRR) (Strop et al. J Mol Biol (2012)) 및 DuoBody (F405L-K409R)가 포함되지만 이에 국한되지 않으며, **표 4**에 나열되어 있다. 이러한 경우, 반-항체는 별도의 세포주에서 개별적으로 생산되고 정제된다. 정제된 항체는 경미한 환원을 거쳐 반-항체를 얻은 다음, 이를 이중특이적 항체로 조립했다. 헤테로다이머 이중특이적 항체는 기존 정제 방법을 사용하여 혼합물에서 정제되었다.

[0268] 일부 구체예에서, 우선적 사슬 페어링에 의존하지 않는 이중특이적 항체 생성 전략도 사용할 수 있다. 이러한 전략은 일반적으로 헤테로다이머가 호모다이머와 다른 생화학적 또는 생물물리적 특성을 갖도록 항체에 유전적 변형을 도입하는 것을 포함하며; 이렇게 하면 조립 또는 발현된 헤테로다이머를 호모다이머로부터 선택적으로

정제할 수 있다. 한 가지 예는 IgG1 CH3 도메인에 H435R/Y436F를 도입하여 단백질 A 수지에 대한 Fc 결합을 없앤 다음 야생형 Fc와 H435R/Y436F 변이체를 공동 발현하는 것이다. H435R/Y436F의 두 사본을 포함하는 결과적인 호모다이머 항체는 단백질 A 컬럼에 결합할 수 없는 반면, H435R/Y436F 돌연변이의 사본 하나를 포함하는 헤테로다이머 항체는 호모다이머 야생형 항체의 강력한 상호 작용에 비해 단백질 A에 대한 친화도가 감소한다(Tustian et al Mabs 2016). 또 다른 예로는 카파/람다 항체(Fischer et al., Nature Communication 2015) 및 각 사슬에 차등 전하(E357Q, S267K 또는 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D)의 도입(US 2018/0142040 A1; (Strop et al. J Mol Biol (2012))이 있다.

[0269] 일부 구체예에서, 이중특이적 항체는 면역글로불린의 중쇄 또는 경쇄에 추가 결합 부위를 융합하여 생성될 수 있다. 추가 결합 부위의 예로는 가변 영역, scFv, Fab, VHH 및 펩타이드를 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

[0270] ***융합 단백질 Fc 영역***

[0271] 일부 구체예에서, 본 개시의 항체 또는 융합 단백질은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 FcɣR 결합 및/또는 효과기 기능을 감소 또는 제거하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, Fc 영역(예: IgG1 Fc 영역)은 다음 위치 중 하나 이상에서의 치환을 포함한다: C220, C226, C229, E233, L234, L235, G237, P238, S239 D265, S267, N297, L328, P331, K322, A327 및 P329. 일부 구체예에서, Fc 영역(예: IgG2 Fc 영역)은 다음 위치 중 하나 이상에서의 치환을 포함한다: V234, G237, D265, H268, N297, V309, A330, A331, K322. 일부 구체예에서, Fc 영역(예: IgG4 Fc 영역)은 다음 위치 중 하나 이상에서의 치환을 포함한다: L235, G237, D265 및 E318. 일부 구체예에서, Fc 영역(예: IgG1 Fc 영역)은 다음 돌연변이 또는 돌연변이 그룹 중 하나 이상을 포함한다: N297A, N297Q, N297G, D265A/N297A, D265A/N297Q, C220S/C226S/C229S/P238S, S267E/L328F, C226S/C229S/E233P/L234V/L235A, L234F/L235E/P331S, L234A/L235A, L234A/L235A/G237A, L234A/L235A/G237A/K322A, L234A/L235A/G237A/A330S/A331S, L234A/L235A/P329G,E233P/L234V/L235A/G236del/S239K, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G 및 E233P/L234V/L235A/G236del, L234A/L235A/G237결실됨. 일부 구체예에서, Fc 영역(예: IgG2 Fc 영역)은 다음 돌연변이 또는 돌연변이 그룹 중 하나 이상을 포함한다: A330S/A331S, V234A/G237A, V234A/G237A/D265A, D265A/A330S/A331S, V234A/G237A/D265A/A330S/A331S, 및 H268Q/V309L/A330S/A331S. 일부 구체예에서, Fc 영역(예: IgG4 Fc 영역)은 다음 돌연변이 또는 돌연변이 그룹 중 하나 이상을 포함한다: L235A/G237A/E318A, D265A, L235A/G237A/D265A 및 L235A/G237A/D265A/E318A. 일부 구체예에서, Fc 영역은 다음 돌연변이 중 하나, 둘, 셋 또는 전부를 포함한다: L234A, L235A 및 K322A, EU 인덱스에 따른 번호부여. 일부 구체예에서, Fc 영역은 다음 돌연변이 중 하나, 둘, 또는 전부를 포함한다: L234A, L235A 및 G237A, EU 인덱스에 따른 번호부여.

[0272] 일부 구체예에서, 융합 단백질의 상기 첫 번째 및 두 번째 Fc 도메인은 EU 번호부여에 따라 효과기 기능을 감소시키기 위해 다음 Fc 돌연변이 중 하나 이상을 포함한다: L234A, L235A, G237A, 및 K322A. 일부 구체예에서, 융합 단백질의 상기 첫 번째 및 두 번째 Fc 도메인은 EU 번호부여에 따라 효과기 기능을 감소시키기 위해 다음 Fc 돌연변이를 포함한다: L234A, L235A, 및 G237A. 일부 구체예에서, 융합 단백질의 상기 첫 번째 및 두 번째 Fc 도메인은 EU 번호부여에 따라 효과기 기능을 감소시키기 위해 다음 Fc 돌연변이를 포함한다: L234A, L235A, G237A, 및 K322A. 일부 구체예에서, 융합 단백질의 첫 번째 및 두 번째 Fc 도메인은 헤테로다이머 형성을 용이하게 하기 위해 다음 아미노산 치환을 포함한다: Y349C/T366W (놉) 및 S354C, T366S, L368A 및 Y407V (홀).

[0273] 일부 구체예에서, Fc 감마 수용체 결합을 수정하는 헤테로다이머 돌연변이 및/또는 돌연변이는 Fc 안정성의 감소를 초래했다. 따라서 안정성을 높이기 위해 Fc 영역에 추가 돌연변이를 추가했다. 예를 들어, A287C와 L306C, V259C와 L306C, R292C와 V302C, 그리고 V323C와 I332C와 같은 한 쌍 이상의 이황화물 결합을 Fc 영역에 도입한다. 또 다른 예로는 힌지 이황화물을 안정화하기 위해 S228P를 IgG4 기반 이중특이적 항체에 도입하는 것이다. 추가 예로는 Fc 안정성과 응집 저항성을 향상시키기 위해 K338I, A339K 및 K340S 돌연변이를 도입하는 것이 있다(Gao et al, 2019 Mol Pharm. 2019;16:3647).

[0274] ***항체 및 항원-결합 도메인***

[0275] 일부 구체예에서, 여기에 설명된 융합 단백질은 인간 CD8b 및/또는 인간 CD8ab에 특이적으로 결합하는 항체, 항체 단편 또는 항원 결합 도메인을 포함한다. 본 개시의 항-CD8 항체(예: 인간 CD8b 및/또는 인간 CD8ab에 특이적으로 결합하는 항체)는 여기에 공개된 융합 단백질, 방법 및 용도에서 사용될 수 있다.

[0276] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, 예를 들어, 자연 살해(NK) 세포(예를 들어, 인간 NK 세포)에 발현

될 때, 인간 CD8a 및/또는 인간 CD8aa에 대한 결합보다, 인간 CD8b 및/또는 인간 CD8ab에 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 적어도 100배, 또는 적어도 200배 더 높은 친화도로 특이적으로 결합한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, 예를 들어, 자연 살해(NK) 세포에 발현될 때, 인간 CD8a 및/또는 인간 CD8aa에 대한 결합보다, 인간 CD8b 및/또는 인간 CD8ab에 적어도 10배 더 높은 친화도로 특이적으로 결합한다. 일부 구체예에서, 인간 CD8b 및/또는 인간 CD8ab는 인간 세포, 예를 들어 인간 T 세포의 표면에 발현된다.

[0277] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 인간 CD8ab 헤테로다이머를 표면에 발현하는 세포(예를 들어, 인간 T 세포)에 EC50이 1000nM 미만으로 특이적으로 결합한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 인간 CD8+ T 세포에 특이적으로 결합한다.

[0278] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 인간 항체 또는 항체 단편이다. 일부 구체예에서, 인간 항체 또는 항체 단편은, 예를 들어 인간으로부터 분리되거나 인간 항체 서열(예: CDR 서열)이 있는 라이브러리를 사용하여 생성될 때, 가변 도메인에서 인간 유래 CDR 및 프레임워크 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 인간화된 항체 또는 항체 단편이다. 일부 구체예에서, 인간화된 항체 또는 항체 단편은 가변 도메인에 비인간 유래 CDR(예: 마우스, 토끼, 염소 등에서 유래)과 인간 유래 프레임워크 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 인간 또는 인간화 항체는 또한 인간 Fc 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 인간 Fc 영역은 또한 하나 이상의 Fc 돌연변이를 포함하며, 예를 들어, 여기에 공개된 바와 같다. 다섯 가지 주요 완전 항체 클래스가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM, 그리고 이들 중 몇몇은 하위 클래스(동형(isotype)), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA 및 IgA2로 더 세분화될 수 있다. 다양한 항체 클래스에 해당하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α, δ, ε, ɣ 및 μ라고 한다. 다양한 면역글로불린 클래스의 서브유닛 구조와 3차원 구성은 잘 알려져 있다.

[0279] 항체 가변 도메인의 CDR 서열에 대한 여러 정의는 해당 기술 분야에 알려져 있다. 달리 명시되지 않는 한, CDR 서열은 Kabat의 정의에 따라 여기에 설명되어 있다(참고, 예건대, Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3). 그러나 다른 정의도 알려져 있으며 사용이 고려되고 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서 CDR 시퀀스는 Chothia의 정의에 의해 설명될 수 있다(예를 들어, Chothia 및 Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917(1987) 참조). 사용된 특정 CDR 정의에 따라, 정확한 프레임워크 서열은 또한 변할 수 있으나 해당 기술 분야에서 알려진 바와 같으며, 제1 프레임워크 서열(FW-1)은 VH 또는 VL 도메인의 N-말단에서 CDR-H1/-L1의 시작까지의 서열을 말하고, 제2 프레임워크 서열(FW-2)은 CDR-H1/-L1의 말단에서 CDR-H2/-L2의 시작까지의 서열을 말하며, 제3 프레임워크 서열(FW-3)은 CDR-H2/-L2의 말단에서 CDR-H3/-L3의 시작까지의 서열을 말하며, 제4 프레임워크 서열(FW-4)은 CDR-H3/-L3의 말단에서 VH 또는 VL 도메인의 C-말단 경계까지의 서열을 말한다.

[0280] 본 기술 분야에서 알려져 있고 본 명세서에 설명된 VH 및/또는 VL 아미노산 서열의 CDR을 번호부여하는데 사용하기에 적합한 다른 번호부여 체계가 있다. 예를 들어, 가변 영역의 IMGT(INTERNATIONAL IMMUNOGENETICS INFORMATION SYSTEM) 번호부여는 IMGT의 방법에 따라 면역글로불린 가변 중쇄 또는 경쇄의 잔기를 번호부여하는 것이며, 이는 Lefranc, M.-P., "The IMGT unique numbering for immunoglobulins, T cell Receptors and Ig-like domains", The Immunologist, 7, 132-136 (1999)에 기재되어 있고 이는 그 전체가 여기에 명시적으로 참조로 포함된다. 본 명세서에 사용된 "IMGT 서열 번호부여" 또는 "IMGT에 따라 번호부여"는 IMGT에 따라 가변 영역을 인코딩하는 서열의 번호를 말한다. 중쇄 가변 도메인의 경우, IMGT에 따라 번호부여할 때, 초가변 영역은 CDR1의 경우 아미노산 위치 27 내지 38이고, CDR2의 경우 아미노산 위치 56 내지 65이고, 그리고 CDR3의 경우 아미노산 위치 105 내지 117 범위이다. 경쇄 가변 도메인의 경우, IMGT에 따라 번호부여할 때, 초가변 영역은 CDR1의 경우 아미노산 위치 27 내지 38이고, CDR2의 경우 아미노산 위치 56 내지 65이고, 그리고 CDR3의 경우 아미노산 위치 105 내지 117 범위이다. CDR이 IMGT에 따라 번호부여될 때, 중쇄 프레임워크(FR) 잔기는 중쇄 잔기에서 약 1-26(HC-FR1), 39-55(HC-FR2), 66-104(HC-FR3), 118-128(HCFR4) 잔기에 위치하고, 경쇄 FR 잔기는 약 1-26(LC-FR1), 39-55(LC-FR2), 66-104(LC-FR3), 118-128(LC-FR4) 잔기에 위치한다.

[0281] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v1의 1, 2 또는 3개의 중쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v1의 1, 2 또는 3개의 경쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구

체예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 SEQ ID NO: 58의 서열로부터의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 59의 서열로부터의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0282] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 177의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 178의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v8의 1, 2 또는 3개의 중쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v8의 1, 2 또는 3개의 경쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 SEQ ID NO: 185의 서열로부터의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 186의 서열로부터의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0283] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 SEQ ID NO: 62의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 VL 도메인은 SEQ ID NO: 63의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v2의 1, 2 또는 3개의 중쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v2의 1, 2 또는 3개의 경쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 SEQ ID NO: 62의 서열로부터의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 63의 서열로부터의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0284] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 SEQ ID NO: 64의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 VL 도메인은 SEQ ID NO: 65의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v3의 1, 2 또는 3개의 중쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v3의 1, 2 또는 3개의 경쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 SEQ ID NO: 64의 서열로부터의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 65의 서열로부터의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0285] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 SEQ ID NO: 66의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 VL 도메인은 SEQ ID NO: 67의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v4의 1, 2 또는 3개의 중쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v4의 1, 2 또는 3개의 경쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 SEQ ID NO: 66의 서열로부터의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 67의 서열로부터의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0286] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예

에서, VH 도메인은 SEQ ID NO: 68의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 VL 도메인은 SEQ ID NO: 69의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v5의 1, 2 또는 3개의 중쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v5의 1, 2 또는 3개의 경쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 SEQ ID NO: 68의 서열로부터의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 69의 서열로부터의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0287] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 SEQ ID NO: 70의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 VL 도메인은 SEQ ID NO: 71의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v6의 1, 2 또는 3개의 중쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v6의 1, 2 또는 3개의 경쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 인간이다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 SEQ ID NO: 70의 서열로부터의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 71의 서열로부터의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0288] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 SEQ ID NO: 72의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 VL 도메인은 SEQ ID NO: 73의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v7의 1, 2 또는 3개의 중쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v7의 1, 2 또는 3개의 경쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 인간이다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 SEQ ID NO: 72의 서열로부터의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 73의 서열로부터의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0289] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, X_1X_2AIS의 아미노산 서열을 포함하며 여기서 X_1은 S, K, G, N, R, D, T, 또는 G이고, 그리고 여기서 X_2는 Y, L, H, 또는 F인 CDR-H1(SEQ ID NO: 259), $X_1X_2X_3PX_4X_5X_6X_7X_8X_9YX_{10}QKFX_{11}G$의 아미노산 서열을 포함하며 여기서 X_1은 G 또는 H이고, X_2는 I 또는 F이고, X_3은 I, N, 또는 M이고, X_4는 G, N, H, S, R, I, 또는 A이고, X_5는 A, N, H, S, T, F, 또는 Y이고, X_6은 A, D, 또는 G이고, X_7은 T, E, K, V, Q, 또는 A이고, X_8은 A 또는 T이고, X_9는 N 또는 K이고, X_{10}은 A 또는 N이고, 그리고 X_{11}은 Q 또는 T인 CDR-H2(SEQ ID NO: 260), 그리고 $X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$의 아미노산 서열을 포함하며 여기서 X_1은 D 또는 A이고, X_2는 A, G, E, R, Y, K, N, Q, L, 또는 F이고, X_3은 A, L, P, 또는 Y이고, X_4는 I 또는 L이고, X_5는 R, A, Q, 또는 S이고, X_6은 A 또는 D이고, 그리고 X_7은 D, E, A, 또는 S인 CDR-H3(SEQ ID NO: 261)를 포함하는 VH 도메인 그리고 $X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$의 아미노산 서열을 포함하며 여기서 X_1은 R 또는 G이고, X_2는 A 또는 T이고, X_3은 Q 또는 E이고, X_4는 E, N, T, S, A, K, D, G, R, 또는 Q이고, X_5는 Y 또는 S이고, 그리고 X_6은 A 또는 V인 CDR-L1(SEQ ID NO: 262), $GX_1X_2X_3LX_4X_5$의 아미노산 서열을 포함하며 여기서 X_1은 A 또는 S이고, X_2는 T, S, E, Q, 또는 D이고, X_3은 N, R, A, E, 또는 H이고, X_4는 Q 또는 A이고, 그리고 X_5는 S 또는 D인 CDR-L2(SEQ ID NO: 263), 그리고 $QX_1X_2X_3X_4X_5$PWT의 아미노산 서열을 포함하며 여기서 X_1은 S, N, D, Q, A, 또는 E이고, X_2는 T, I, 또는 S이고, X_3은 Y, L, 또는 F이고, X_4는 D, G, T, E, Q, A, 또는 Y이고, 그리고 X_5는 A, T, R, S, K, 또는 Y인 CDR-L3(SEQ ID NO: 264)을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS(SEQ ID NO: 274)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGQGLEWMG(SEQ ID NO: 275)를 포함하는 FW-2, 서열 RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO: 276)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열

WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 277)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, VL 도메인은 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO: 289)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO: 290)를 포함하는 FW-2, 서열 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO: 291)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGGGTKVEIK(SEQ ID NO: 292)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다.

[0290] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 226의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 227의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 SEQ ID NO: 245의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 VL 도메인은 SEQ ID NO: 246의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v9의 1, 2 또는 3개의 중쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v9의 1, 2 또는 3개의 경쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 SEQ ID NO: 245의 서열로부터의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 246의 서열로부터의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS(SEQ ID NO: 274)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGQGLEWMG(SEQ ID NO: 275)를 포함하는 FW-2, 서열 RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO: 276)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 277)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, VL 도메인은 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO: 289)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO: 290)를 포함하는 FW-2, 서열 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO: 291)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGGGTKVEIK(SEQ ID NO: 292)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다.

[0291] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 SEQ ID NO: 251의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 VL 도메인은 SEQ ID NO: 252의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 SEQ ID NO: 251의 아미노산 서열을 포함하고; VL 도메인은 SEQ ID NO: 252의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v12의 1, 2 또는 3개의 중쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v12의 1, 2 또는 3개의 경쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 SEQ ID NO: 251의 서열로부터의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 252의 서열로부터의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS(SEQ ID NO: 274)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGQGLEWMG(SEQ ID NO: 275)를 포함하는 FW-2, 서열 RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO: 276)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 277)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, VL 도메인은 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO: 289)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO: 290)를 포함하는 FW-2, 서열 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO: 291)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGGGTKVEIK(SEQ ID NO: 292)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다.

[0292] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 SEQ ID NO: 253의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 VL 도메인은 SEQ ID NO: 254의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v13의 1, 2 또는 3개의 중쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v13의 1, 2 또는 3개의 경쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 SEQ ID NO: 253의 서열로부터의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID

NO: 254의 서열로부터의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS(SEQ ID NO: 274)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGQGLEWMG(SEQ ID NO: 275)를 포함하는 FW-2, 서열 RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO: 276)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 277)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, VL 도메인은 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO: 289)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO: 290)를 포함하는 FW-2, 서열 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO: 291)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGGGTKVEIK(SEQ ID NO: 292)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다.

[0293] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 다음을 포함한다: X_1YX_2MS의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 여기서 X_1는 S, D, E, A, 또는 Q이고 X_2는 A, G, 또는 T임(SEQ ID NO: 268), $DIX_1X_2X_3GX_4X_5TX_6YADSVKG$의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 여기서 X_1는 T, N, S, Q, E, H, R, 또는 A이고, X_2는 Y, W, F, 또는 H이고, X_3는 A, S, Q, E, 또는 T이고, X_4는 G 또는 E이고, X_5는 S 또는 I이고, 그리고 X_6는 A 또는 G임(SEQ ID NO: 269), 그리고 $X_1X_2X_3YX_4WX_5X_6AX_7DX_8$의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 여기서 X_1는 S 또는 A이고, X_2는 N, H, A, D, L, Q, Y, 또는 R이고, X_3는 A, N, S, 또는 G이고, X_4는 A, V, R, E, 또는 S이고, X_5는 D 또는 S이고, X_6는 D, N, Q, E, S, T, 또는 L이고, X_7는 L, F, 또는 M이고, 그리고 X_8는 I, Y, 또는 V임(SEQ ID NO: 270)을 포함하는 VH 도메인, 및 RASQSVSSNLA의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1(SEQ ID NO: 40), GASSRAT의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2(SEQ ID NO: 41), 그리고 QQYGSSPPVT의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3(SEQ ID NO: 42)을 포함하는 VL 도메인. 일부 구체예에서, VH 도메인은 서열 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS(SEQ ID NO: 281)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGKGLEWVS(SEQ ID NO: 282)를 포함하는 FW-2, 서열 RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(SEQ ID NO: 283)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTMVTVSS(SEQ ID NO: 284) 또는 WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 285)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, VL 도메인은 또한 서열 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO: 293)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO: 294)를 포함하는 FW-2, 서열 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO: 295)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGQGTKVEIK(SEQ ID NO: 296)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다.

[0294] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 SEQ ID NO: 247의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 VL 도메인은 SEQ ID NO: 248의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v10의 1, 2 또는 3개의 중쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v10의 1, 2 또는 3개의 경쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 SEQ ID NO: 247의 서열로부터의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 248의 서열로부터의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 서열 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS(SEQ ID NO: 281)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGKGLEWVS(SEQ ID NO: 282)를 포함하는 FW-2, 서열 RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(SEQ ID NO: 283)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTMVTVSS(SEQ ID NO: 284) 또는 WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 285)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, VL 도메인은 또한 서열 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO: 293)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO: 294)를 포함하는 FW-2, 서열 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO: 295)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGQGTKVEIK(SEQ ID NO: 296)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다.

[0295] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 SEQ ID NO: 249의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 VL 도메인은 SEQ ID NO: 250의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 SEQ ID NO: 249의 아미노산 서열을 포함하고; VL 도메인은 SEQ ID NO: 250의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v11의

1, 2 또는 3개의 중쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v11의 1, 2 또는 3개의 경쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 SEQ ID NO: 249의 서열로부터의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 250의 서열로부터의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 서열 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS(SEQ ID NO: 281)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGKGLEWVS(SEQ ID NO: 282)를 포함하는 FW-2, 서열 RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(SEQ ID NO: 283)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTMVTVSS(SEQ ID NO: 284) 또는 WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 285)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, VL 도메인은 또한 서열 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO: 293)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO: 294)를 포함하는 FW-2, 서열 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO: 295)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGQGTKVEIK(SEQ ID NO: 296)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다.

[0296] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 237의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 SEQ ID NO: 255의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 VL 도메인은 SEQ ID NO: 256의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v14의 1, 2 또는 3개의 중쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v14의 1, 2 또는 3개의 경쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 SEQ ID NO: 255의 서열로부터의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 256의 서열로부터의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 서열 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS(SEQ ID NO: 281)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGKGLEWVS(SEQ ID NO: 282)를 포함하는 FW-2, 서열 RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(SEQ ID NO: 283)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTMVTVSS(SEQ ID NO: 284) 또는 WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 285)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, VL 도메인은 또한 서열 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO: 293)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO: 294)를 포함하는 FW-2, 서열 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO: 295)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGQGTKVEIK(SEQ ID NO: 296)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다.

[0297] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 237의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 SEQ ID NO: 257의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 VL 도메인은 SEQ ID NO: 258의 서열과 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 항체 xhCD8v15의 1, 2 또는 3개의 중쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음) 및/또는 항체 xhCD8v15의 1, 2 또는 3개의 경쇄 CDR(예를 들어, **표 1-3**에 표시된 바와 같음)을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 인간화된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 SEQ ID NO: 257의 서열로부터의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 258의 서열로부터의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 서열 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS(SEQ ID NO: 281)를 포함하는 FW-1, 서열 WVRQAPGKGLEWVS(SEQ ID NO: 282)를 포함하는 FW-2, 서열 RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(SEQ ID NO: 283)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTMVTVSS(SEQ ID NO: 284) 또는 WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 285)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, VL 도메인은 또한 서열 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO: 293)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO: 294)를 포함하는 FW-2, 서열 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO: 295)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGQGTKVEIK(SEQ ID NO: 296)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다.

[0298] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 50의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노

산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 53의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 54의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 57의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 183의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0299] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 다음을 포함한다: $GX_1X_2FX_3X_4X_5$의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 여기서 X_1는 G, Y, S, 또는 A이고, X_2는 T, S, G, R, N, 또는 H이고, X_3는 S, T, R, H, Y, G, 또는 P이고, X_4는 S, K, G, N, R, D, T, 또는 G이고, 그리고 X_5는 Y, L, H, 또는 F임(SEQ ID NO: 265), $X_1PX_2X_3X_4X_5$의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 여기서 X_1는 I, N, 또는 M이고, X_2는 G, N, H, S, R, I, 또는 A이고, X_3는 A, N, H, S, T, F, 또는 Y이고, X_4는 A, D, 또는 G이고, 그리고 X_5는 T, E, K, V, Q, 또는 A임(SEQ ID NO: 266), 그리고 $X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 여기서 X_1는 D 또는 A이고, X_2는 A, G, E, R, Y, K, N, Q, L, 또는 F이고, X_3는 A, L, P, 또는 Y이고, X_4는 I 또는 L이고, X_5는 R, A, Q, 또는 S이고, X_6는 A 또는 D이고, 그리고 X_7는 D, E, A, 또는 S임(SEQ ID NO: 267)을 포함하는 VH 도메인 및 $X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 여기서 X_1는 R 또는 G이고, X_2는 A 또는 T이고, X_3는 Q 또는 E이고, X_4는 E, N, T, S, A, K, D, G, R, 또는 Q이고, X_5는 Y 또는 S이고, 그리고 X_6는 A 또는 V임(SEQ ID NO: 262), $GX_1X_2X_3LX_4X_5$의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 여기서 X_1는 A 또는 S이고, X_2는 T, S, E, Q, 또는 D이고, X_3는 N, R, A, E, 또는 H이고, X_4는 Q 또는 A이고, 그리고 X_5는 S 또는 D임(SEQ ID NO: 263), 그리고 $QX_1X_2X_3X_4X_5PWT$의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3, 여기서 X_1는 S, N, D, Q, A, 또는 E이고, X_2는 T, I, 또는 S이고, X_3는 Y, L, 또는 F이고, X_4는 D, G, T, E, Q, A, 또는 Y이고, 그리고 X_5는 A, T, R, S, K, 또는 Y임(SEQ ID NO: 264)을 포함하는 VL 도메인. 일부 구체예에서, VH 도메인은 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS(SEQ ID NO: 278)를 포함하는 FW-1, 서열 AISWVRQAPGQGLEWMGGI(SEQ ID NO: 279)를 포함하는 FW-2, 서열 ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO: 280)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 277)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, VL 도메인은 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO: 289)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO: 290)를 포함하는 FW-2, 서열 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO: 291)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열

FGGGTKVEIK(SEQ ID NO: 292)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다.

[0300] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 239의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS(SEQ ID NO: 278)를 포함하는 FW-1, 서열 AISWVRQAPGQGLEWMGGI(SEQ ID NO: 279)를 포함하는 FW-2, 서열 ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO: 280)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 277)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, VL 도메인은 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO: 289)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO: 290)를 포함하는 FW-2, 서열 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO: 291)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGGGTKVEIK(SEQ ID NO: 292)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다.

[0301] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS(SEQ ID NO: 278)를 포함하는 FW-1, 서열 AISWVRQAPGQGLEWMGGI(SEQ ID NO: 279)를 포함하는 FW-2, 서열 ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO: 280)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 277)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, VL 도메인은 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO: 289)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO: 290)를 포함하는 FW-2, 서열 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO: 291)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGGGTKVEIK(SEQ ID NO: 292)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다.

[0302] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS(SEQ ID NO: 278)를 포함하는 FW-1, 서열 AISWVRQAPGQGLEWMGGI(SEQ ID NO: 279)를 포함하는 FW-2, 서열 ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO: 280)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 277)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, VL 도메인은 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO: 289)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO: 290)를 포함하는 FW-2, 서열 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO: 291)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGGGTKVEIK(SEQ ID NO: 292)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다.

[0303] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는 다음을 포함한다: GFTFX_1X_2Y의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 여기서 X_1는 S, D, E, Q, S, 또는 A이고 그리고 X_2는 S, D, E, A, 또는 Q임(SEQ ID NO: 271), $X_1X_2X_3GX_4X_5$,의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 여기서 X_1는 T, N, S, Q, E, H, R 또는 A이고, X_2는 Y, W, F, 또는 H이고, X_3는 A, S, Q, E, 또는 T이고, X_4는 G 또는 E이고, 그리고 X_5는 S 또는 I임(SEQ ID NO: 272), 및 $X_1X_2X_3YX_4WX_5X_6AX_7DX_8$,의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 여기서 X_1는 S 또는 A이고, X_2는 N, H, A, D, L, Q, Y, 또는 R이고, X_3는 A, N, S, 또는 G이고, X_4는 A, V, R, E, 또는 S이고, X_5는 D 또는 S이고, X_6는 D, N, Q, E, S, T, 또는 L이고, X_7는 L, F, 또는 M이고, 그리고 X_8는 I, Y, 또는 V임(SEQ ID NO: 273)을 포함하는 VH 도메인 그리고 RASQSVSSNLA(SEQ ID NO: 40)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, GASSRAT(SEQ ID NO: 41)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 QQYGSSPPVT(SEQ ID NO: 42)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인. 일부 구체예에서, VH 도메인은 서열 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(서열 ID NO: 286)를 포함하는 FW-1, 서열 AMSWVRQAPGKGLEWVSDI(서열 ID NO: 287)를 포함하는 FW-2, 서열 TAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(서열 ID NO: 288)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTMVTVSS(서열 ID NO: 284) 또는 WGQGTLVTVSS(서열 ID NO: 285)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, VL 도메인은 또한 서열

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO: 293)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO: 294)를 포함하는 FW-2, 서열 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO: 295)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGQGTKVEIK(SEQ ID NO: 296)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다.

[0304] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 서열 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(서열 ID NO: 286)를 포함하는 FW-1, 서열 AMSWVRQAPGKGLEWVSDI(서열 ID NO: 287)를 포함하는 FW-2, 서열 TAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(서열 ID NO: 288)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTMVTVSS(서열 ID NO: 284) 또는 WGQGTLVTVSS(서열 ID NO: 285)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, VL 도메인은 또한 서열 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO: 293)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO: 294)를 포함하는 FW-2, 서열 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO: 295)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGQGTKVEIK(SEQ ID NO: 296)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다.

[0305] 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체는, SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 244의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인, 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, VH 도메인은 서열 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(서열 ID NO: 286)를 포함하는 FW-1, 서열 AMSWVRQAPGKGLEWVSDI(서열 ID NO: 287)를 포함하는 FW-2, 서열 TAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR(서열 ID NO: 288)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 WGQGTMVTVSS(서열 ID NO: 284) 또는 WGQGTLVTVSS(서열 ID NO: 285)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, VL 도메인은 또한 서열 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC(SEQ ID NO: 293)를 포함하는 FW-1, 서열 WYQQKPGQAPRLLIY(SEQ ID NO: 294)를 포함하는 FW-2, 서열 GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC(SEQ ID NO: 295)를 포함하는 FW-3, 및/또는 서열 FGQGTKVEIK(SEQ ID NO: 296)를 포함하는 FW-4를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시는 **표 1**에 열거된 단일 항체의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 서열을 포함하는 VH 도메인 그리고 **표 1**에 열거된 단일 항체의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 항-CD8 항체를 제공한다. 예를 들어, 항-CD8 항체는 **표 1**에 나타낸 항체 xhCD8v1, xhCD8v1.1, xhCD8v2, xhCD8v3, xhCD8v4, xhCD8v5, xhCD8v6, xhCD8v7, xhCD8v8, xhCD8v9, xhCD8v10, xhCD8v11, xhCD8v12, xhCD8v13, xhCD8v14, xhCD8v15, V9 패밀리, 또는 V11 피밀리의 6개 CDR을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시는 **표 2**에 열거된 단일 항체의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 서열을 포함하는 VH 도메인 그리고 **표 2**에 열거된 단일 항체의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 항-CD8 항체를 제공한다. 예를 들어, 항-CD8 항체는 **표 2**에 나타낸 항체 xhCD8v1, xhCD8v1.1, xhCD8v2, xhCD8v3, xhCD8v4, xhCD8v5, xhCD8v6, xhCD8v7, xhCD8v8, xhCD8v9, xhCD8v10, xhCD8v11, xhCD8v12, xhCD8v13, xhCD8v14, xhCD8v15, V9 패밀리, 또는 V11 피밀리의 6개 CDR을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시는 **표 1**에 열거된 단일 항체의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 서열을 포함하는 VH 도메인 그리고 **표 1**에 열거된 단일 항체의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 항-CD8 항체를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 예를 들어, 융합 단백질의 항-CD8 항체는 **표 1**에 나타낸 항체 xhCD8v1, xhCD8v1.1, xhCD8v2, xhCD8v3, xhCD8v4, xhCD8v5, xhCD8v6, xhCD8v7, xhCD8v8, xhCD8v9, xhCD8v10, xhCD8v11, xhCD8v12, xhCD8v13, xhCD8v14, xhCD8v15, V9 패밀리, 또는 V11 피밀리의 6개 CDR을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시는 **표 2**에 열거된 단일 항체의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 서열을 포함하는 VH 도메인 그리고 **표 2**에 열거된 단일 항체의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 항-CD8 항체를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 예를 들어, 융합 단백질의 항-CD8 항체는 **표 2**에 나타낸 항체 xhCD8v1, xhCD8v1.1, xhCD8v2, xhCD8v3, xhCD8v4, xhCD8v5, xhCD8v6, xhCD8v7, xhCD8v8, xhCD8v9, xhCD8v10, xhCD8v11, xhCD8v12, xhCD8v13, xhCD8v14, xhCD8v15, V9 패밀리, 또는 V11 피밀리의 6개 CDR을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시는 **표 3**에 나열된 VH 도메인의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열을 포함하는 VH 도메인과 **표 3**에 나열된 VL 도메인의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 항-CD8 항체를 제공한다(일부 구체예에서, VH 및 VL 도메인은 **표 3**에 나열된 동일한 단일 항체에서 유래한다). 예를 들어, 항-CD8 항체는 **표 3**에 표시된 항체 xhCD8v1, xhCD8v1.1, xhCD8v2, xhCD8v3, xhCD8v4, xhCD8v5, xhCD8v6, xhCD8v7, xhCD8v8, xhCD8v9, xhCD8v10, xhCD8v11, xhCD8v12, xhCD8v13, xhCD8v14, 또는 xhCD8v15의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시는 **표 3**에 나열된 VH 도메인의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열을 포함하는 VH 도메인과 **표 3**

에 나열된 VL 도메인의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 항-CD8 항체를 포함하는 융합 단백질을 제공한다(일부 구체예에서, VH 및 VL 도메인은 **표 3**에 나열된 동일한 단일 항체에서 유래한다). 일부 구체예에서, 본 개시는 **표 3**에 나열된 단일 항체에 대한 VH 도메인 서열 및 VL 도메인 서열을 포함하는 항-CD8 항체를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 개시는 **표 3**에 나열된 단일 항체에 대한 VH 도메인 서열 및 VL 도메인 서열을 포함하는 항-CD8 항체를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 예를 들어, 융합 단백질의 항-CD8 항체는 **표 3**에 표시된 항체 xhCD8v1, xhCD8v1.1, xhCD8v2, xhCD8v3, xhCD8v4, xhCD8v5, xhCD8v6, xhCD8v7, xhCD8v8, xhCD8v9, xhCD8v10, xhCD8v11, xhCD8v12, xhCD8v13, xhCD8v14, 또는 xhCD8v15의 VH 및 VL을 포함한다.

[0306] **표 1. 항-CD8 항체 CDR (카바트)**

표 1

[0307]

명칭	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3
xhCD8v1	KYTMH(SEQ ID NO: 1)	HFNPNNDETKYNQKFTG (SEQ ID NO: 2)	DGLGLRLFAD (SEQ ID NO: 3)	GASENIYGALN (SEQ ID NO: 4)	GATNLAD (SEQ ID NO: 5)	QNILDTPWT (SEQ ID NO: 6)
xhCD8v1.1	KYAIS(SEQ ID NO: 7)	HFNPNNDETKYNQKFQG (SEQ ID NO: 8)	DGLGLRLFAD (SEQ ID NO: 9)	RASENIYGALN (SEQ ID NO: 10)	GATNLAD (SEQ ID NO: 11)	QNILDTPWT (SEQ ID NO: 12)
xhCD8v2	NFAIS(SEQ ID NO: 13)	GIIPGHAKANYAQKFQG (SEQ ID NO: 14)	DGLGIRLFAD (SEQ ID NO: 15)	RASQEIYGALN (SEQ ID NO: 16)	GATNLQS (SEQ ID NO: 17)	QDIYDAPWT (SEQ ID NO: 18)
xhCD8v3	KFAIS(SEQ ID NO: 19)	GIIPGHAKANYAQKFQG (SEQ ID NO: 20)	DGLGIRLFAD (SEQ ID NO: 21)	RASQEIYGALN (SEQ ID NO: 22)	GATNLQS (SEQ ID NO: 23)	QDIYDAPWT (SEQ ID NO: 24)
xhCD8v4	KYAIS(SEQ ID NO: 25)	GIIPGHAKANYAQKFQG (SEQ ID NO: 26)	DGLGIRLFAD (SEQ ID NO: 27)	RASQKIYGALN (SEQ ID NO: 28)	GATNLQS (SEQ ID NO: 29)	QNTYDTPWT (SEQ ID NO: 30)
xhCD8v5	GHAIS(SEQ ID NO: 31)	GIIPGHAKANYAQKFQG (SEQ ID NO: 32)	DGLGIRLFAD (SEQ ID NO: 33)	RASQKIYGALN (SEQ ID NO: 34)	GATNLQS (SEQ ID NO: 35)	QNTYDTPWT (SEQ ID NO: 36)
xhCD8v6	DYGMS(SEQ ID NO: 37)	DINWSGEITAYADSVKG (SEQ ID NO: 38)	SNSYRWDDALDI (SEQ ID NO: 39)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPPVT (SEQ ID NO: 42)
xhCD8v7	DYAMH(SEQ ID NO: 43)	VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 44)	DRIGWYDYDAFDI (SEQ ID NO: 45)	RASHSVGSNLA (SEQ ID NO: 46)	DASNRAT (SEQ ID NO: 47)	QQRSNWPPT (SEQ ID NO: 48)
xhCD8v8	SYWMN (SEQ ID NO: 177)	QIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO: 178)	SGAAFSSYYAMDY (SEQ ID NO: 179)	RASENIYSNLA (SEQ ID NO: 180)	AATNLAD (SEQ ID NO: 181)	QHFWGTPWT (SEQ ID NO: 182)
xhCD8v9	SYAIS(SEQ ID NO: 225)	GIIPGAATANYAQKFQG (SEQ ID NO: 226)	DAAGIRLFAD (SEQ ID NO: 227)	RASQEIYGALN (SEQ ID NO: 16)	GATNLQS (SEQ ID NO: 17)	QSTYDAPWT (SEQ ID NO: 228)
xhCD8v10	SYAMS(SEQ ID NO: 229)	DITYAGGSTAYADSVKG (SEQ ID NO: 230)	SNAYAWDDALDI (SEQ ID NO: 231)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPPVT (SEQ ID NO: 42)
xhCD8v11	SYAMS(SEQ ID NO: 229)	DITYAGGSTAYADSVKG (SEQ ID NO: 230)	SNAYAWDDALDI (SEQ ID NO: 231)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPPVT (SEQ ID NO: 42)

xhCD8v12	SYAIS(SEQ ID NO: 225)	GIIPGYATANYAQKFQG (SEQ ID NO: 232)	DAAGIRLFAD (SEQ ID NO: 233)	RASQSIYGALN (SEQ ID NO: 234)	GASNLQS (SEQ ID NO: 235)	QSTYTAPWT (SEQ ID NO: 236)
xhCD8v13	SYAIS(SEQ ID NO: 225)	GIIPGYATANYAQKFQG (SEQ ID NO: 232)	DAAGIRLFAD (SEQ ID NO: 233)	RASQEIYGALN (SEQ ID NO: 16)	GATNLQS (SEQ ID NO: 17)	QSTYDAPWT (SEQ ID NO: 228)
xhCD8v14	SYAMS(SEQ ID NO: 229)	DISYAGGSTAYADSVKG (SEQ ID NO: 237)	SNAYAWDDALDI (SEQ ID NO: 231)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPPVT (SEQ ID NO: 42)
xhCD8v15	SYAMS(SEQ ID NO: 229)	DISYAGGSTAYADSVKG (SEQ ID NO: 237)	SNAYAWDDALDI (SEQ ID NO: 231)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPPVT (SEQ ID NO: 42)
V9 패밀리	X_1X_2AISX_1은 S, K, G, N, R, D, T, 또는 G X_2는 Y, L, H, 또는 F (SEQ ID NO: 259)	$X_1X_2X_3PX_4X_5X_6X_7X_8X_9YX_{10}QKFX_{11}G$ X_1는 G 또는 H, X_2는 I 또는 F, X_3는 I, N, 또는 M, X_4는 G, N, H, S, R, I, 또는 A, X_5는 A, N, H, S, T, F, 또는 Y, X_6는 A, D, 또는 G, X_7는 T, E, K, V, Q, 또는 A, X_8는 A 또는 T, X_9는 N 또는 K, X_{10}는 A 또는 N, X_{11}는 Q 또는 T (SEQ ID NO: 260)	$X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$ X_1는 D 또는 A, X_2는 A, G, E, R, Y, K, N, Q, L, 또는 F, X_3는 A, L, P, 또는 Y, X_4는 I 또는 L, X_5는 R, A, Q, 또는 S, X_6는 A 또는 D, X_7는 D, E, A, 또는 S (SEQ ID NO: 261)	$X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$ X_1는 R 또는 G, X_2는 A 또는 T, X_3는 Q 또는 E, X_4는 E, N, T, S, A, K, D, G, R, 또는 Q, X_5는 Y 또는 S, X_6는 A 또는 V (SEQ ID NO: 262)	$GX_1X_2X_3LX_4X_5$ X_1는 A 또는 S, X_2는 T, S, E, Q, 또는 D, X_3는 N, R, A, E, 또는 H, X_4는 Q 또는 A, X_5는 S 또는 D (SEQ ID NO: 263)	$QX_1X_2X_3X_4X_5PWT$ X_1는 S, N, D, Q, A, 또는 E, X_2는 T, I, 또는 S, X_3는 Y, L, 또는 F, X_4는 D, G, T, E, Q, A, 또는 Y, X_5는 A, T, R, S, K, 또는 Y (SEQ ID NO: 264)
V11 패밀리	$X_1YX_2MSX_1$는 S, D, E, A, 또는 Q X_2는 A, G, 또는 T (SEQ ID NO: 268)	$DIX_1X_2X_3GX_4X_5TX_6YADSVKG$ X_1는 T, N, S, Q, E, H, R, 또는 A, X_2는 Y, W, F, 또는 H, X_3는 A, S, Q, E, 또는 T, X_4는 G 또는 E, X_5는 S 또는 I, X_6는 A 또는 G (SEQ ID NO: 269)	$X_1X_2X_3YX_4WX_5X_6AX_7DX_8$ X_1는 S 또는 A, X_2는 N, H, A, D, L, Q, Y, 또는 R, X_3는 A, N, S, 또는 G, X_4는 A, V, R, E, 또는 S, X_5는 D 또는 S, X_6는 D, N, Q, E, S, T, 또는 L, X_7는 L, F, 또는 M, X_8는 I, Y, 또는 V (SEQ ID NO: 270)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPPVT (SEQ ID NO: 42)

[0308] **표 2. 항-CD8 항체 CDR (코티아)**

표 2

[0309]

명칭	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3
xhCD8v1	GYTFTKY(SEQ ID NO: 49)	NPNNDE (SEQ ID NO: 50)	DGLGLRLFAD (SEQ ID NO: 3)	GASENIYGALN (SEQ ID NO: 4)	GATNLAD (SEQ ID NO: 5)	QNILDTPWT (SEQ ID NO: 6)
xhCD8v1.1	GYTFTKY(SEQ ID NO: 49)	NPNNDE (SEQ ID NO: 50)	DGLGLRLFAD (SEQ ID NO: 9)	RASENIYGALN (SEQ ID NO: 10)	GATNLAD (SEQ ID NO: 11)	QNILDTPWT (SEQ ID NO: 12)
xhCD8v2	GYRFHNF(SEQ ID NO: 51)	IPGHAK (SEQ ID NO: 52)	DGLGIRLFAD (SEQ ID NO: 15)	RASQEIYGALN (SEQ ID NO: 16)	GATNLQS (SEQ ID NO: 17)	QDIYDAPWT (SEQ ID NO: 18)
xhCD8v3	GSRFYKF(SEQ ID NO: 53)	IPGHAK (SEQ ID NO: 52)	DGLGIRLFAD (SEQ ID NO: 21)	RASQEIYGALN (SEQ ID NO: 22)	GATNLQS (SEQ ID NO: 23)	QDIYDAPWT (SEQ ID NO: 24)
xhCD8v4	GYTFTKY(SEQ ID NO: 49)	IPGHAK (SEQ ID NO: 52)	DGLGIRLFAD (SEQ ID NO: 27)	RASQKIYGALN (SEQ ID NO: 28)	GATNLQS (SEQ ID NO: 29)	QNTYDTPWT (SEQ ID NO: 30)
xhCD8v5	GSGFRGH(SEQ ID NO: 54)	IPGHAK (SEQ ID NO: 52)	DGLGIRLFAD (SEQ ID NO: 33)	RASQKIYGALN (SEQ ID NO: 34)	GATNLQS (SEQ ID NO: 35)	QNTYDTPWT (SEQ ID NO: 36)
xhCD8v6	GFTFDDY(SEQ ID NO: 55)	NWSGEI (SEQ ID NO: 56)	SNSYRWDDALDI (SEQ ID NO: 39)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPPVT (SEQ ID NO: 42)
xhCD8v7	GFTFDDY(SEQ ID NO: 55)	SYDGSN (SEQ ID NO: 57)	DRIGWYDYDAFDI (SEQ ID NO: 45)	RASHSVGSNLA (SEQ ID NO: 46)	DASNRAT (SEQ ID NO: 47)	QQRSNWPPT (SEQ ID NO: 48)
xhCD8v8	GYAFSSY (SEQ ID NO: 183)	YPGDGD (SEQ ID NO: 184)	SGAAFSSYYAMDY (SEQ ID NO: 179)	RASENIYSNLA (SEQ ID NO: 180)	AATNLAD (SEQ ID NO: 181)	QHFWGTPWT (SEQ ID NO: 182)
xhCD8v9	GGTFSSY (SEQ ID NO: 238)	IPGAAT (SEQ ID NO: 239)	DAAGIRLFAD (SEQ ID NO: 233)	RASQEIYGALN(SEQ ID NO: 16)	GATNLQS (SEQ ID NO: 17)	QSTYDAPWT (SEQ ID NO: 228)
xhCD8v10	GFTFSSY (SEQ ID NO: 240)	TYAGGS (SEQ ID NO: 241)	SNAYAWDDALDI (SEQ ID NO: 242)	RASQSVSSNLA(SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPPVT (SEQ ID NO: 42)
xhCD8v11	GFTFSSY (SEQ ID NO: 240)	TYAGGS (SEQ ID NO: 241)	SNAYAWDDALDI (SEQ ID NO: 242)	RASQSVSSNLA(SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPPVT (SEQ ID NO: 42)
xhCD8v12	GGTFSSY (SEQ ID NO: 238)	IPGYAT (SEQ ID NO: 243)	DAAGIRLFAD (SEQ ID NO: 233)	RASQSIYGALN (SEQ ID NO: 234)	GASNLQS (SEQ ID NO: 235)	QSTYTAPWT (SEQ ID NO: 236)
xhCD8v13	GGTFSSY (SEQ ID NO: 238)	IPGYAT (SEQ ID NO: 243)	DAAGIRLFAD (SEQ ID NO: 233)	RASQEIYGALN(SEQ ID NO: 16)	GATNLQS (SEQ ID NO: 17)	QSTYDAPWT (SEQ ID NO: 228)
xhCD8v14	GFTFSSY (SEQ ID NO: 240)	SYAGGS (SEQ ID NO: 244)	SNAYAWDDALDI (SEQ ID NO: 242)	RASQSVSSNLA(SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPPVT (SEQ ID NO: 42)
xhCD8v15	GFTFSSY (SEQ ID NO: 240)	SYAGGS (SEQ ID NO: 244)	SNAYAWDDALDI (SEQ ID NO: 242)	RASQSVSSNLA(SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPPVT (SEQ ID NO: 42)

V9 패밀리	$GX_1X_2FX_3X_4X_5X_1$ X_1는 G, Y, S, 또는 A, X_2는 T, S, G, R, N, 또는 H, X_3는 S, T, R, H, Y, G, 또는 P, X_4는 S, K, G, N, R, D, T, 또는 G, X_5는 Y, L, H, 또는 F (SEQ ID NO: 265)	$X_1PX_2X_3X_4X_5$ X_1는 I, N, 또는 M, X_2는 G, N, H, S, R, I, 또는 A, X_3는 A, N, H, S, T, F, 또는 Y, X_4는 A, D, 또는 G, X_5는 T, E, K, V, Q, 또는 A (SEQ ID NO: 266)	$X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$ X_1는 D 또는 A, X_2는 A, G, E, R, Y, K, N, Q, L, 또는 F, X_3는 A, L, P, 또는 Y, X_4는 I 또는 L, X_5는 R, A, Q, 또는 S, X_6는 A 또는 D, X_7는 D, E, A, 또는 S (SEQ ID NO: 267)	$X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$ X_1는 R 또는 G, X_2는 A 또는 T, X_3는 Q 또는 E, X_4는 E, N, T, S, A, K, D, G, R, 또는 Q, X_5는 Y 또는 S, X_6는 A 또는 V (SEQ ID NO: 262)	$GX_1X_2X_3LX_4X_5$ X_1는 A 또는 S, X_2는 T, S, E, Q, 또는 D, X_3는 N, R, A, E, 또는 H, X_4는 Q 또는 A, X_5는 S 또는 D (SEQ ID NO: 263)	$QX_1X_2X_3X_4X_5PWT$ X_1는 S, N, D, Q, A, 또는 E, X_2는 T, I, 또는 S, X_3는 Y, L, 또는 F, X_4는 D, G, T, E, Q, A, 또는 Y, X_5는 A, T, R, S, K, 또는 Y (SEQ ID NO: 264)
V11 패밀리	$GFTFX_1X_2YX_1$는 S, D, E, Q, S, 또는 A X_2는 S, D, E, A, 또는 Q (SEQ ID NO: 271)	$X_1X_2X_3GX_4X_5$ X_1는 T, N, S, Q, E, H, R 또는 A, X_2는 Y, W, F, 또는 H, X_3는 A, S, Q, E, 또는 T, X_4는 G 또는 E, X_5는 S 또는 I (SEQ ID NO: 272)	$X_1X_2X_3YX_4WX_5X_6A$ X_7DX_8 X_1는 S 또는 A, X_2는 N, H, A, D, L, Q, Y, 또는 R, X_3는 A, N, S, 또는 G, X_4는 A, V, R, E, 또는 S, X_5는 D 또는 S, X_6는 D, N, Q, E, S, T, 또는 L, X_7는 L, F, 또는 M, X_8는 I, Y, 또는 V (SEQ ID NO: 273)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 40)	GASSRAT (SEQ ID NO: 41)	QQYGSSPPVT (SEQ ID NO: 42)

[0310] **표 3. 항-CD8 항체 가변 도메인 서열**

표 3

[0311]

명칭	VH	VL
xhCD8v1	QVHLQQSGPELVKPGASVKMSCKTSGYTFTKYTMHWVKQGHEESLEWIGHFNPNNDETKYNQKFTGKATLTVDKSSTTAYMELRSLTSDDSALYYCARDGLGLRLFADWGQGTLITVSA(SEQ ID NO: 58)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCGASENIYGALNWYQRKQGKSPQLLIFGATNLADGVSSRFSGSGSDRQYSLKISSLHPDDVATYYCQNILDTPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 59)
xhCD8v1.1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTKYAISWVRQAPGQGLEWMGHFNPNNDETKYNQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGLRLFADWGQGT LVTVSS(SEQ ID NO: 60)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNILDTPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 61)
xhCD8v2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYRFHNFAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 62)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQDIYDAPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 63)
xhCD8v3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGSRFYKFAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 64)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQDIYDAPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 65)

xhCD8v4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTKYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 66)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQKIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNTYDTPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 67)
xhCD8v5	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGSGFRGHAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 68)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQKIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNTYDTPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 69)
xhCD8v6	EVQLVESGGGAVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSDINWSGEITAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNSYRWDDALDIWGQGTMVTVSS(SEQ ID NO: 70)	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 71)
xhCD8v7	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRIGWYDYDAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 72)	EIVLTQSPATLSVTPGEGATLSCRASHSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDLAVYYCQQRSNWPPTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 73)
xhCD8v8	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARSGAAFSSYYAMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 185)	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQKQGKSPQLLVYAATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYCQHFWGTPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 186)
xhCD8v9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGAATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 245)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYDAPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 246)
xhCD8v10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 247)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 248)
xhCD8v11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 249)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 250)
xhCD8v12	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 251)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYTAPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 252)
xhCD8v13	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 253)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYDAPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 254)
xhCD8v14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 255)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 256)
xhCD8v15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 257)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 258)

[0312] ***융합 단백질 사이토카인***

[0313] 일부 구체예에서, 제2 부분은 CD8+ T 세포의 활성화를 유도한다. 일부 구체예에서, 제2 부분은 IL-2Rβγ를 통해 신호 전달을 유도하는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 구체예에서, 제2 부분은 IL-21R을 통해 신호 전달을 유도하는 폴리펩타이드를 포함한다.일부 구체예에서, 제2 부분은 IL-21 폴리펩타이드(예: 인간 IL-21 폴리펩타이드 또는 이의 유도체)를 포함한다. 일부 구체예에서, 제2 부분은 IL-2 폴리펩타이드(예: 인간 IL-2 폴리펩타이드 또는 이의 유도체)를 포함한다.

[0314] *IL-2 폴리펩타이드*

[0315] 일부 구체예에서, 제2 부분은 IL-2 폴리펩타이드(예: 인간 IL-2 폴리펩타이드 또는 이의 유도체)를 포함한다.

[0316] 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열을 포함하는 야생형 IL-2 폴리펩타이드의 IL-2Rα에 대한 결합 친화도와 비교하여, 50% 이상 감소된 IL-2Rα에 대한 결합 친화도를 갖는다. 일부 구체예에서, "

야생형 IL-2"와 "인간 IL-2"는 상호 교환 가능하게 사용되며 SEQ ID NO: 81의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 지칭한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열을 포함하는 야생형 IL-2 폴리펩타이드의 IL-2Rβ에 대한 결합 친화도와 비교하여, 50% 이상 감소된 IL-2Rβ에 대한 결합 친화도를 갖는다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열을 포함하는 야생형 IL-2 폴리펩타이드의 IL-2Rɣ에 대한 결합 친화도와 비교하여, 50% 이상 감소된 IL-2Rɣ에 대한 결합 친화도를 갖는다. 야생형 및 개시된 폴리펩타이드의 IL-2Rα 및 IL-2Rβ에 대한 결합 친화도 차이는 예를 들어, 당업자에게 친숙한 단백질-단백질 상호작용의 친화도를 측정하는 표준 표면 플라스몬 공명(SPR) 분석에서 측정할 수 있다. 야생형 및 개시된 폴리펩타이드의 IL-2Rɣ에 대한 결합 친화도 차이는 야생형 IL-2 폴리펩타이드의 IL-2Rɣ에 대한 친화도가 매우 낮기 때문에 SPR 분석으로는 신뢰할 수 있게 측정할 수 없다. 대신, IL-2Rɣ에 대한 감소된 친화도는, pSTAT5를 측정하고 그리고 IL-2R 발현 세포에서 IL-2Rɣ 친화도 감소 치환이 있는 경우와 없는 경우의 IL-2 폴리펩타이드의 활성을 비교하는 시험관 내 분석을 수행하여 추론할 수 있다. IL-2Rα, IL-2Rβ 및 IL-2Rɣ에 대한 예시적 서열은 아래에 제공된다.

[0317] IL-2Rα:

[0318] MDSYLLMWGLLTFIMVPGCQAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQVAVAGCVFLLISVLLLSGLTWQRRQRKSRRTI (SEQ ID NO: 82)

[0319] IL-2Rβ:

[0320] MAAPALSWRLPLLILLLPLATSWASAAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV (SEQ ID NO: 83)

[0321] IL-2Rɣ:

[0322] MLKPSLPFTSLLFLQLPLLGVGLNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET (SEQ ID NO: 84)

[0323] 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT(SEQ ID NO: 81)의 서열을 포함하는 인간 IL-2 폴리펩타이드에 비해 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 구체예에서, 본 개시의 IL-2 폴리펩타이드는, 예를 들어, SEQ ID NO: 81의 아미노산 서열을 갖는 야생형 성숙 IL-2 폴리펩타이드에 비해 하나 이상, 둘 이상 또는 세 개 이상의 친화도 감소 아미노산 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 하나 이상, 둘 이상 또는 세 개 이상의 치환된 잔기는 다음 그룹에서 선택된다: Q11, H16, L18, L19, D20, D84, S87, Q22, R38, F42, K43, Y45, E62, P65, E68, V69, L72, D84, S87, N88, V91, I92, T123, Q126, S127, I129, 및 S130. IL-2Rα에 대한 친화도 감소는 야생형 성숙 IL-2 폴리펩타이드 서열에서 다음 잔기 중 하나 이상을 치환하여 얻을 수 있다: R38, F42, K43, Y45, E62, P65, E68, V69, 및 L72. IL-2Rβ에 대한 친화도 감소는 다음 잔기 중 하나 이상을 치환하여 얻을 수 있다: E15, H16, L19, D20, D84, S87, N88, V91, 및 I92. IL-2Rɣ에 대한 친화도 감소는 야생형 성숙 IL-2 폴리펩타이드 서열에서 다음 잔기 중 하나 이상을 치환하여 얻을 수 있다: Q11, L18, Q22, T123, Q126, S127, I129, 및 S130.

[0324] 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 성숙 IL-2 아미노산 서열에 비해 F42A 또는 F42K 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 성숙 IL-2 아미노산 서열에 비해 F42A 또는 F42K 아미노산 치환과 R38A, R38D, R38E, E62Q, E68A, E68Q, E68K 또는 E68R 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 예컨대 SEQ ID NO: 81에 표시된 대로, 야생형 성숙 IL-2 아미노산 서열에 비해 F42A; R38A 및 F42A; R38D 및 F42A; R38E 및 F42A; F42A 및 E62Q; F42A 및 E68A; F42A 및 E68Q; F42A 및 E68K; F42A 및 E68R; 또는 R38A 및 F42K 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타

이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38E 및 F42A 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38D 및 F42A 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 F42A 및 E62Q 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38A 및 F42K 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38D 및 F42A 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38A 및 F42K 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 F42A 및 E62Q 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산에 비해 H16E, H16D, D20N, M23A, M23R, M23K, D84L, D84N, D84V, D84H, D84Y, D84R, D84K, S87K, S87A, N88A, N88D, N88G, N88S, N88T, N88R, N88I, V91A, V91T, V91E, I92A, E95S, E95A, E95R, T123A, T123E, T123K, T123Q, Q126A, Q126S, Q126T, Q126E, S127A, S127E, S127K, 또는 S127Q 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, 예컨대 SEQ ID NO: 81에 표시된 대로, 야생형 성숙 IL-2 아미노산에 비해 F42A; R38A 및 F42A; R38D 및 F42A; R38E 및 F42A; F42A 및 E62Q; F42A 및 E68A; F42A 및 E68Q; F42A 및 E68K; F42A 및 E68R; 또는 R38A 및 F42K 아미노산 치환 및 야생형 성숙 IL-2 아미노산에 비해 H16E, H16D, D20N, M23A, M23R, M23K, D84L, D84N, D84V, D84H, D84Y, D84R, D84K, S87K, S87A, N88A, N88D, N88G, N88S, N88T, N88R, N88I, V91A, V91T, V91E, I92A, E95S, E95A, E95R, T123A, T123E, T123K, T123Q, Q126A, Q126S, Q126T, Q126E, S127A, S127E, S127K, 또는 S127Q 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38E, F42A, 및 H16E 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38E, F42A, 및 H16D 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38E, F42A, 및 D84K 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38E, F42A, 및 D84R 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38E, F42A, 및 N88S 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38E, F42A, 및 N88A 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38E, F42A, 및 N88G 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38E, F42A, 및 N88R 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38E, F42A, 및 N88T 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38E, F42A, 및 N88D 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38E, F42A, 및 V91E 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 야생형 IL-2 아미노산 서열에 비해 R38E, F42A, 및 Q126S 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음 아미노산 치환 세트 중 하나를 갖는 SEQ ID NO: 81의 아미노산 서열을 포함한다(SEQ ID NO: 81의 서열에 비해): R38E 및 F42A; R38D 및 F42A; F42A 및 E62Q; R38A 및 F42K; R38E, F42A, 및 N88S; R38E, F42A, 및 N88A; R38E, F42A, 및 N88G; R38E, F42A, 및 N88R; R38E, F42A, 및 N88T; R38E, F42A, 및 N88D; R38E, F42A, 및 V91E; R38E, F42A, 및 D84H; R38E, F42A, 및 D84K; R38E, F42A, 및 D84R; H16D, R38E 및 F42A; H16E, R38E 및 F42A; R38E, F42A 및 Q126S; R38D, F42A 및 N88S; R38D, F42A 및 N88A; R38D, F42A 및 N88G; R38D, F42A 및 N88R; R38D, F42A 및 N88T; R38D, F42A 및 N88D; R38D, F42A 및 V91E; R38D, F42A, 및 D84H; R38D, F42A, 및 D84K; R38D, F42A, 및 D84R; H16D, R38D 및 F42A; H16E, R38D 및 F42A; R38D, F42A 및 Q126S; R38A, F42K, 및 N88S; R38A, F42K, 및 N88A; R38A, F42K, 및 N88G; R38A, F42K, 및 N88R; R38A, F42K, 및 N88T; R38A, F42K, 및 N88D; R38A, F42K, 및 V91E; R38A, F42K, 및 D84H; R38A, F42K, 및 D84K; R38A, F42K, 및 D84R; H16D, R38A, 및 F42K; H16E, R38A, 및 F42K; R38A, F42K, 및 Q126S; F42A, E62Q, 및 N88S; F42A, E62Q, 및 N88A; F42A, E62Q, 및 N88G; F42A, E62Q, 및 N88R; F42A, E62Q, 및 N88T; F42A, E62Q, 및 N88D; F42A, E62Q, 및 V91E; F42A, E62Q, 및 D84H; F42A, E62Q, 및 D84K; F42A, E62Q, 및 D84R; H16D, F42A, 및 E62Q; H16E, F42A, 및 E62Q; F42A, E62Q, 및 Q126S; R38E, F42A, 및 C125A; R38D, F42A , 및 C125A; F42A, E62Q, 및 C125A; R38A, F42K, 및 C125A; R38E, F42A, N88S, 및 C125A; R38E, F42A, N88A, 및 C125A; R38E, F42A, N88G, 및 C125A; R38E, F42A, N88R, 및 C125A; R38E, F42A, N88T, 및 C125A; R38E, F42A, N88D, 및 C125A; R38E, F42A, V91E, 및 C125A; R38E, F42A, D84H, 및 C125A; R38E, F42A, D84K, 및 C125A; R38E, F42A, D84R, 및 C125A; H16D, R38E, F42A, 및 C125A; H16E, R38E, F42A, 및 C125A; R38E, F42A, C125A 및 Q126S; R38D, F42A, N88S, 및 C125A; R38D, F42A, N88A, 및 C125A; R38D, F42A, N88G, 및 C125A; R38D, F42A, N88R, 및 C125A; R38D, F42A, N88T, 및 C125A; R38D, F42A, N88D, 및 C125A; R38D, F42A, V91E, 및 C125A; R38D, F42A, D84H, 및 C125A; R38D, F42A, D84K, 및 C125A; R38D, F42A, D84R, 및 C125A; H16D, R38D, F42A, 및 C125A; H16E, R38D, F42A, 및 C125A; R38D, F42A ,

C125A, 및 Q126S; R38A, F42K, N88S, 및 C125A; R38A, F42K, N88A, 및 C125A; R38A, F42K, N88G, 및 C125A; R38A, F42K, N88R, 및 C125A; R38A, F42K, N88T, 및 C125A; R38A, F42K, N88D, 및 C125A; R38A, F42K, V91E, 및 C125A; R38A, F42K, D84H, 및 C125A; R38A, F42K, D84K, 및 C125A; R38A, F42K, D84R, 및 C125A; H16D, R38A, F42K, 및 C125A; H16E, R38A, F42K, 및 C125A; R38A, F42K, C125A 및 Q126S; F42A, E62Q, N88S, 및 C125A; F42A, E62Q, N88A, 및 C125A; F42A, E62Q, N88G,및 C125A; F42A, E62Q, N88R,및 C125A; F42A, E62Q, N88T,및 C125A; F42A, E62Q, N88D,및 C125A; F42A, E62Q, V91E, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84H, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84K, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84R, 및 C125A; H16D, F42A, 및 E62Q, 및 C125A; H16E, F42A, E62Q, 및 C125A; F42A, E62Q, C125A 및 Q126S; F42A, N88S, 및 C125A; F42A, N88A, 및 C125A; F42A, N88G, 및 C125A; F42A, N88R, 및 C125A; F42A, N88T, 및 C125A; F42A, N88D, 및 C125A; F42A, V91E, 및 C125A; F42A, D84H, 및 C125A; F42A, D84K, 및 C125A; F42A, D84R, 및 C125A; H16D, F42A, 및 C125A; H16E, F42A, 및 C125A; 및 F42A, C125A 및 Q126S. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81에 비해 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함하고, 여기서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 SEQ ID NO: 81의 위치에서의 치환을 포함한다: Q11, H16, L18, L19, D20, Q22, R38, F42, K43, Y45, E62, P65, E68, V69, L72, D84, S87, N88, V91, I92, T123, Q126, S127, I129, 및 S130. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음 아미노산 치환 세트 중 하나를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다(SEQ ID NO: 81의 서열에 비해): R38E 및 F42A; R38D 및 F42A; F42A 및 E62Q; R38A 및 F42K; R38E, F42A, 및 N88S; R38E, F42A, 및 N88A; R38E, F42A, 및 N88G; R38E, F42A, 및 N88R; R38E, F42A, 및 N88T; R38E, F42A, 및 N88D; R38E, F42A, 및 V91E; R38E, F42A, 및 D84H; R38E, F42A, 및 D84K; R38E, F42A, 및 D84R; H16D, R38E 및 F42A; H16E, R38E 및 F42A; R38E, F42A 및 Q126S; R38D, F42A 및 N88S; R38D, F42A 및 N88A; R38D, F42A 및 N88G; R38D, F42A 및 N88R; R38D, F42A 및 N88T; R38D, F42A 및 N88D; R38D, F42A 및 V91E; R38D, F42A, 및 D84H; R38D, F42A, 및 D84K; R38D, F42A, 및 D84R; H16D, R38D 및 F42A; H16E, R38D 및 F42A; R38D, F42A 및 Q126S; R38A, F42K, 및 N88S; R38A, F42K, 및 N88A; R38A, F42K, 및 N88G; R38A, F42K, 및 N88R; R38A, F42K, 및 N88T; R38A, F42K, 및 N88D; R38A, F42K, 및 V91E; R38A, F42K, 및 D84H; R38A, F42K, 및 D84K; R38A, F42K, 및 D84R; H16D, R38A, 및 F42K; H16E, R38A, 및 F42K; R38A, F42K, 및 Q126S; F42A, E62Q, 및 N88S; F42A, E62Q, 및 N88A; F42A, E62Q, 및 N88G; F42A, E62Q, 및 N88R; F42A, E62Q, 및 N88T; F42A, E62Q, 및 N88D; F42A, E62Q, 및 V91E; F42A, E62Q, 및 D84H; F42A, E62Q, 및 D84K; 및 F42A, E62Q, 및 D84R. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A 및 N88S. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A 및 N88A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A 및 N88G. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A 및 N88R. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A 및 N88T. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A 및 N88D. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A 및 V91E. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A, 및 D84H. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A, 및 D84K. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A, 및 D84R. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: H16D, R38D 및 F42A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: H16E, R38D 및 F42A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A 및 Q126S. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, 및 N88S. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, 및 N88A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, 및 N88G. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, 및 N88R. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의

서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, 및 N88T. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, 및 N88D. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, 및 V91E. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, 및 D84H. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, 및 D84K. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, 및 D84R. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: H16D, R38A, 및 F42K. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: H16E, R38A, 및 F42K. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, 및 Q126S. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, 및 N88S. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, 및 N88A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, 및 N88G. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, 및 N88R. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, 및 N88T. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, 및 N88D. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, 및 V91E. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, 및 D84H. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, 및 D84K. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, 및 D84R.

[0325] 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81에 비하여 C125 위치에 추가 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음 아미노산 치환 세트 중 하나를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다(SEQ ID NO: 81의 서열에 비해): R38E, F42A, 및 C125A; R38D, F42A , 및 C125A; F42A, E62Q, 및 C125A; R38A, F42K, 및 C125A; R38E, F42A, N88S, 및 C125A; R38E, F42A, N88A, 및 C125A; R38E, F42A, N88G, 및 C125A; R38E, F42A, N88R, 및 C125A; R38E, F42A, N88D, 및 C125A; R38E, F42A, N88T, 및 C125A; R38E, F42A, V91E, 및 C125A; R38E, F42A, D84H, 및 C125A; R38E, F42A, D84K, 및 C125A; R38E, F42A, D84R, 및 C125A; H16D, R38E, F42A, 및 C125A; H16E, R38E, F42A, 및 C125A; R38E, F42A, C125A 및 Q126S; R38D, F42A, N88S, 및 C125A; R38D, F42A, N88A, 및 C125A; R38D, F42A, N88G, 및 C125A; R38D, F42A, N88R, 및 C125A; R38D, F42A, N88T, 및 C125A; R38D, F42A, N88D, 및 C125A; R38D, F42A, V91E, 및 C125A; R38D, F42A, D84H, 및 C125A; R38D, F42A, D84K, 및 C125A; R38D, F42A, D84R, 및 C125A; H16D, R38D, F42A, 및 C125A; H16E, R38D, F42A, 및 C125A; R38D, F42A , C125A, 및 Q126S; R38A, F42K, N88S, 및 C125A; R38A, F42K, N88G, 및 C125A; R38A, F42K, N88R, 및 C125A; R38A, F42K, N88T, 및 C125A; R38A, F42K, N88D, 및 C125A; R38A, F42K, N88A, 및 C125A; R38A, F42K, V91E, 및 C125A; R38A, F42K, D84H, 및 C125A; R38A, F42K, D84K, 및 C125A; R38A, F42K, D84R, 및 C125A; H16D, R38A, F42K, 및 C125A; H16E, R38A, F42K, 및 C125A; R38A, F42K, C125A 및 Q126S; F42A, E62Q, N88S, 및 C125A; F42A, E62Q, N88A, 및 C125A; F42A, E62Q, N88G, 및 C125A; F42A, E62Q, N88R, 및 C125A; F42A, E62Q, N88T, 및 C125A; F42A, E62Q, N88D, 및 C125A; F42A, E62Q, V91E, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84H, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84K, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84R, 및 C125A; H16D, F42A, 및 E62Q, 및 C125A; H16E, F42A, E62Q, 및 C125A; F42A, E62Q, C125A 및 Q126S; F42A, N88S, 및 C125A; F42A, N88A, 및 C125A; F42A, N88G, 및 C125A; F42A, N88R, 및 C125A; F42A, N88T, 및 C125A; F42A, N88D, 및 C125A;F42A, V91E, 및 C125A; F42A, D84H, 및 C125A; F42A, D84K, 및 C125A; F42A, D84R, 및 C125A; H16D, F42A, 및 C125A; H16E, F42A, 및 C125A; 및 F42A, C125A 및 Q126S. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38E, F42A, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비

하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38E, F42A, N88S, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38E, F42A, N88A, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38E, F42A, N88G, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38E, F42A, N88R, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38E, F42A, N88D, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38E, F42A, N88T, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38E, F42A, V91E, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38E, F42A, D84H, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38E, F42A, D84K, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38E, F42A, D84R, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: H16D, R38E, F42A, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: H16E, R38E, F42A, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38E, F42A, C125A 및 Q126S. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A, N88S, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A, N88A, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A, N88G, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A, N88R, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A, N88T, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A, N88D, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A, V91E, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A, D84H, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A, D84K, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A, D84R, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: H16D, R38D, F42A, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: H16E, R38D, F42A, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38D, F42A , C125A, 및 Q126S. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, N88S, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, N88G, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, N88R, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, N88T, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타

이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, N88D, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, N88A, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, V91E, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, D84H, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, D84K, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, D84R, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: H16D, R38A, F42K, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: H16E, R38A, F42K, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: R38A, F42K, C125A 및 Q126S. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, N88S, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, N88A, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, N88G, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, N88R, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, N88T, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, N88D, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, V91E, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, 및 D84H, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, 및 D84K, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, 및 D84R, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: H16D, F42A, 및 E62Q, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: H16E, F42A, E62Q, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, E62Q, C125A 및 Q126S. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, N88S, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, N88A, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, N88G, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, N88R, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, N88T, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, N88D, 및 C125A;F42A, V91E, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, D84H, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, D84K, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, D84R, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: H16D, F42A, 및 C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: H16E, F42A, 및

C125A. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함한다: F42A, C125A 및 Q126S.

[0326] 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 80). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 85). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 86). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 87). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 88). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 89). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 90). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 91). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 92). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 93). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 94). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCSSIISTLT (SEQ ID NO: 95). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 96). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 97). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 98). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 99). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산

서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 100). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 101). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCSSIISTLT (SEQ ID NO: 102). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 103). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 104). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 105). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 106). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 107). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 108). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCSSIISTLT (SEQ ID NO: 109). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 110). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 111). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 112). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 113). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 114). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 115). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCSSIISTLT (SEQ ID NO: 116). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산

서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 117). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 118). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 119). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 120). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 121). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 122). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 123). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 124). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 125). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 126). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFASSIISTLT (SEQ ID NO: 127). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 128). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 129). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 130). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 131). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 132). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 133). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산

서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFASSIISTLT (SEQ ID NO: 134). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 135). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 136). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 137). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 138). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 139). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 140). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFASSIISTLT (SEQ ID NO: 141). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 142). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 143). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 144). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 145). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 146). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 147). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFASSIISTLT (SEQ ID NO: 148). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 149). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 150). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노

산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 151). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 152). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 153). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 154). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFASSIISTLT (SEQ ID NO: 155). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 190). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 191). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 192). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 193). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 194). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 195). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 196). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 197). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 198). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 199). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 200). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 201). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산

서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 202). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 203). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 204). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 205). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 206). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 207). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 208). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 209). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 210). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 211). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 212). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 213). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 214). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 215). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 216). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 297). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산
서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 354). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산

서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 355). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 356). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 357). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 358). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 359). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 360). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 361). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 362). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 363). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 364). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 365). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 366). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 367). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 368). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 369). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 370). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 371). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노

산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 372). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 373). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTDMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 374). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 375). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 376). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTAMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 377). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 378). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 379). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEQLKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 380). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 381). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 382). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 383). 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 **표 6**에 나열된 IL-2 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 포함한다.

[0327] 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80, 85-155, 190-216, 297, 또는 354-383에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80, 85-155, 190-216, 297, 또는 354-383에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 80%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80, 85-155, 190-216, 297, 또는 354-383에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 85%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80, 85-155, 190-216, 297, 또는 354-383에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 90%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80, 85-155, 190-216, 297, 또는 354-383에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 95%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80, 85-155, 190-216, 297, 또는 354-383에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 96%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80, 85-155, 190-216, 297, 또는 354-383에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 97%의 동일성을 갖는 아미노산 서

열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80, 85-155, 190-216, 297, 또는 354-383에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 98%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80, 85-155, 190-216, 297, 또는 354-383에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 99%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80, 85-155, 190-216, 297, 또는 354-383에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나와 100%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0328] **표 6. 예시적인 IL-2 폴리펩타이드 서열**

표 6

[0329]

IL-2 ID	서열	SEQ ID NO
m1	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	80
m2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SSINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	121
m3	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	125
m4	APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	297
m5	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SGINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	202
m6	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	117
m7	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINEIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	123
m8	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	124
m9	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	203
m10	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	204
m11	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	354
m12	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI STINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	355
m13	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SRINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	356

[0330] 일부 구체예에서, 본 개시의 IL-2 폴리펩타이드는 또한 비제한적으로 돌연변이 및 결실을 포함하는 또 다른 변형을 함유하여 향상된 생물물리적 특성과 같은 추가적인 이점을 제공한다. 향상된 생물물리적 특성에는 향상된 열안정성, 응집 경향성, 산 가역성, 점도 및 포유류 또는 박테리아 또는 효모 세포에서의 생산이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 예를 들어, 잔기 C125는 세린, 알라닌, 트레오닌 또는 발린과 같은 중성 아미노산으로 대체될 수 있으며; N 말단 A1 잔기는 결실될 수 있으며, 둘 다 미국 특허 제4,518,584호에 기술되어 있다. IL-2 폴리펩타이드는 또한 미국 특허 제5,206,344호에 기술된 바와 같이 M104A와 같은 잔기 M104의 돌연변이를 포함할 수 있다. 따라서, 특정 구체에서 본 개시의 IL-2 폴리펩타이드는 아미노산 치환 C125A를 포함한다. 또 다른 구체예에서는, 하나, 둘 또는 세 개의 N-말단 잔기가 결실된다.

[0331] *예시적인 IL-2 융합 단백질*

[0332] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 **표 5**의 단일 융합 단백질에 대해 표시된 하나, 둘, 또는 세 개 모두의 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 **표 5**의 단일 융합 단백질에 대해 두 개의 경쇄, IL-2 융합을 포함하는 중쇄, 및 IL-2 융합을 포함하지 않는 중쇄를 포함한다. 해당 기술분야에 알려진 바와 같이, 일부 항체 중쇄 종(species)의 C-말단 리신은 분자의 일부 단편에서 절단될 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 **표 5**의 단일 융합 단백질에 대해 두 개의 경쇄, IL-2 융합을 포함하는 중쇄, 및 IL-2 융합을 포함하지 않는 중쇄를 포함하고, 여기서 IL-2 융합을 포함하지 않는 중쇄는 각각의 융합 단백질에 대해 SEQ ID NO:158, 161, 164, 167, 170, 173, 176, 189, 300, 304, 308, 312, 326, 320, 324,

328, 332, 336, 340, 344, 348 또는 352의 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 **표 5**의 단일 융합 단백질에 대해 두 개의 경쇄, IL-2 융합을 포함하는 중쇄, 및 IL-2 융합을 포함하지 않는 중쇄를 포함하고, 여기서 IL-2 융합을 포함하지 않는 중쇄는 각각의 융합 단백질에 대해 SEQ ID NO: 217-224, 301, 305, 309, 313, 317, 321, 325, 329, 333, 337, 341, 345, 349, 또는 353의 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시는 본 개시의 다수의 융합 단백질(예: 혼합물)을 제공하는데, 여기서 다수의 융합 단백질 각각은 **표 5**의 단일 융합 단백질에 대해 두 개의 경쇄, IL-2 융합을 포함하는 중쇄, 및 IL-2 융합을 포함하지 않는 중쇄를 포함하고, 여기서 IL-2 융합을 포함하지 않는 중쇄는 각각의 융합 단백질에 대해 SEQ ID NO: 158, 161, 164, 167, 170, 173, 176, 189, 300, 304, 308, 312, 326, 320, 324, 328, 332, 336, 340, 344, 348 또는 352의 서열, 또는 각각의 융합 단백질에 대해 SEQ ID NO: 217-224, 301, 305, 309, 313, 317, 321, 325, 329, 333, 337, 341, 345, 349 또는 353의 서열을 포함하거나, 또는 다수는 절단된(예: 각각의 융합 단백질에 대해 SEQ ID NO: 158, 161, 164, 167, 170, 173, 176, 189, 300, 304, 308, 312, 326, 320, 324, 328, 332, 336, 340, 344, 348 또는 352의 서열을 포함) 및 절단되지 않은(예: 각각의 융합 단백질에 대해 SEQ ID NO: 217-224, 301, 305, 309, 313, 317, 321, 325, 329, 333, 337, 341, 345, 349 또는 353의 서열을 포함) 종들을 표현하는 종들의 혼합을 포함한다.

[0333] 예를 들어, 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 156의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 157의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 158의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 159의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 161의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 162의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 164의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 165의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 166의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 167의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 168의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 170의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 171의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 173의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 175의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 176의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 187의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 189의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 298의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 299의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 300의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 302의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 303의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 304의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 306의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 307의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 308의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 310의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 311의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 312의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 314의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 315의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 316의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 318의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 319의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 320의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 322의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 324의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 326의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 327의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 328의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 336의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본

개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 340의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 342의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 343의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 344의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 346의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 347의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 348의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 350의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 351의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 352의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0334] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 156의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 157의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 217의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 159의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 218의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 162의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 219의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 165의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 166의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 220의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 168의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 221의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 171의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 222의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 175의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 223의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 187의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 224의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 298의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 299의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 301의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 302의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 303의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 305의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 306의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 307의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 309의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 310의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 311의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 313의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 314의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 315의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 317의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 318의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 319의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 321의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 322의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 325의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 326의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 327의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 329의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 330의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 331의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 333의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 337의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 341의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 342의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID

NO: 343의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 345의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 346의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 347의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 349의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 350의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 351의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 353의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0335] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 156의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 157의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 158 또는 217의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 159의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 161 또는 218의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 162의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 164 또는 219의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 165의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 166의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 167 또는 220의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 168의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 170 또는 221의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 171의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 173 또는 222의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 175의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 176 또는 223의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 187의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 189 또는 224의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 298의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 299의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 300 또는 301의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 302의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 303의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 304 또는 305의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 306의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 307의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 308 또는 309의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 310의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 311의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 312 또는 313의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 314의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 315의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 316 또는 317의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 318의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 319의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 320 또는 321의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 322의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 324 또는 325의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 326의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 327의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 328 또는 329의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 330의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 331의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 332 또는 333의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 336 또는 337의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 340 또는 341의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 342의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 343의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 344 또는 345의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 346의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 347의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 348 또는 349의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 350의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 351의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 352 또는 353의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0336] 일부 구체예에서, 본 개시는 **표 5**에 나열된 단일 융합 단백질의 두 개의 중쇄 서열과 두 개의 경쇄 서열을 포함하는 융합 단백질을 제공하며, 여기서 중쇄 서열 중 하나는 IL2 융합을 가지며 또 다른 중쇄 서열은 IL2 융합을 가지고 있지 않으며, 두 개의 경쇄 서열은 동일하다. 일부 구체예에서, IL2 융합이 없는 중쇄 서열은 C 말단에 리신을 포함한다. 일부 구체예에서, 융합 단백질은 도 7에 도시된 포맷 A이다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 융합 단백질은 4개의 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서 (1) 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 336의 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하거나; (2) 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 337의 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하거나; (3) 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 340의 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 (4) 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 341의 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함한다.

[0337] **표 5. 항-CD8:IL2 융합 단백질 서열**

표 5

[0338]

명칭	*경쇄 서열*	*중쇄 서열 (IL2 융합 포함)*	*중쇄 서열(IL2 융합 없음)*	*중쇄 서열(IL2 융합 없음) 및 C-말단 리신*
xhCD8v1-IL-2m1	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCGASENIYGALNWYQRKQGKSPQLLIFGATNLADGVSSRFSGSGSDRQYSLKISSLHPDDVATYYCQNILDTPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO: 156)	QVHLQQSGPELVKPGASVKMSCKTSGYTFTKYTMHWVKQGHEESLEWIGHFNPNNDETKYNQKFTGKATLTVDKSSTTAYMELRSLTSDDSALYYCARDGLGLRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO: 157)	QVHLQQSGPELVKPGASVKMSCKTSGYTFTKYTMHWVKQGHEESLEWIGHFNPNNDETKYNQKFTGKATLTVDKSSTTAYMELRSLTSDDSALYYCARDGLGLRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 158)	QVHLQQSGPELVKPGASVKMSCKTSGYTFTKYTMHWVKQGHEESLEWIGHFNPNNDETKYNQKFTGKATLTVDKSSTTAYMELRSLTSDDSALYYCARDGLGLRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO: 217)

xhCD8v2-IL-2m1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQDIYDAPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO: 159)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYRFHNFAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO: 160)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYRFHNFAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 161)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYRFHNFAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO: 218)
xhCD8v3-IL-2m1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQDIYDAPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO: 162)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGSRFYKFAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO: 163)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGSRFYKFAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 164)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGSRFYKFAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO: 219)

xhCD8v4-IL-2m1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQKIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNTYDTPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO: 165)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTKYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(SEQ ID NO: 166)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTKYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 167)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTKYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO: 220)
xhCD8v5-IL-2m1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQKIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNTYDTPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO: 168)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGSGFRGHAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 169)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGSGFRGHAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 170)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGSGFRGHAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO: 221)

xhCD8v6-IL-2m1	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO: 171)	EVQLVESGGGAVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSDINWSGEITAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNSYRWDDALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 172)	EVQLVESGGGAVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSDINWSGEITAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNSYRWDDALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 173)	EVQLVESGGGAVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSDINWSGEITAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNSYRWDDALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 222)
xhCD8v7-IL-2m1	EIVLTQSPATLSVTPGEGATLSCRASHSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDLAVYYCQQRSNWPPTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO: 174)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRIGWYDYDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 175)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRIGWYDYDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 176)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRIGWYDYDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 223)

xhCD8v8-IL-2m1	DIQMTQSPASLSVSVGETV TITCRASENIYSNLAWYQQ KQGKSPQLLVYAATNLADG VPSRFSGSGSGTQYSLKIN SLQSEDFGSYYCQHFWGTP WTFGGGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 187)	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKAS GYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQ IYPGDGDTNYNGKFKGKATLTADKS SSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARSG AAFSSYYAMDYWGQGTSVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTK KTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISAINVIVLELKGSETTFMCEYA DETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 188)	QVQLQQSGAELVRPGSSVKI SCKASGYAFSSYWMNWVKQR PGQGLEWIGQIYPGDGDTNY NGKFKGKATLTADKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYFCARSG AAFSSYYAMDYWGQGTSVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 189)	QVQLQQSGAELVRPGSSVK ISCKASGYAFSSYWMNWVK QRPGQGLEWIGQIYPGDGD TNYNGKFKGKATLTADKSS STAYMQLSSLTSEDSAVYF CARSGAAFSSYYAMDYWGQ GTSVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGAPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVCTLPPSRE EMTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 224)
xhCD8v9-IL-2m1	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQEIYGALNWYQQ KPGKAPKLLIYGATNLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQSTYDAP WTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 298)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGG IIPGAATANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDA AGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSG GGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQ LQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SAINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 299)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPGAATANY AQKFQGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARDA AGIRLFADWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVCTLPPSREEM TKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO: 300)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSCKASGGTFSSYAISWVR QAPGQGLEWMGGIIPGAAT ANYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDTAVYY CARDAAGIRLFADWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVCTLPPSREEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 301)

xhCD8v10-IL-2m1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 302)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 303)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 304)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 305)
xhCD8v11-IL-2m1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 306)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 307)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 308)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 309)

xhCD8v12-IL-2m1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYTAPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 310)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 311)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 312)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 313)
xhCD8v13-IL-2m1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYDAPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 314)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 315)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 316)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 317)

xhCD8v14-IL-2m1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 318)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 319)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 320)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 321)
xhCD8v15-IL-2m1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 322)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 323)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 324)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 325)

xhCD8v9-IL-2m4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYDAPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 326)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGAATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 327)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGAATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 328)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGAATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 329)
xhCD8v10-IL-2m4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 330)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 331)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 332)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 333)

xhCD8v11-IL-2m4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 334)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 335)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 336)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 337)
xhCD8v12-IL-2m4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYTAPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 338)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 339)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 340)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 341)

xhCD8v13-IL-2m4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYDAPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 342)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 343)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 344)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 345)
xhCD8v14-IL-2m4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 346)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 347)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 348)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 349)

xhCD8v15-IL-2m4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 350)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT (SEQ ID NO: 351)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 352)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 353)

[0339] *IL-2 융합 단백질의 특성*

[0340] 항원 발현 세포에서 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 표적 IL-2 융합 단백질의 우선적 활동은 항원 발현 세포와 항원 비발현 세포가 IL-2Rβɣ 또는 IL-2Rαβɣ을 발현하는 분석에서 입증된다. 이러한 분석 중 하나는 IL-2 폴리펩타이드에 노출될 때 인간 말초 혈액 및/또는 종양 침윤 면역 세포와 같은 인간 면역 세포에서 STAT5(pSTAT5) 인산화 및/또는 증식 마커 Ki-67의 발현을 측정하는 시험관 내 분석이다. 분석의 한 형식에서 표적 IL-2 융합 단백질의 활동은 항원 발현 세포와 비발현 세포에서 측정되어 항원 발현 세포에 대한 선택성을 입증한다. 분석의 또 다른 형식에서는, 항원 발현 세포에서 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 표적 IL-2 융합 단백질의 활성을, 동일한 IL-2 폴리펩타이드 및 항원 발현 세포에서 어떠한 항원도 인식하지 못하는 대조군 항체를 포함하는 비표적 IL-2 융합 단백질의 활성과 비교하여, 항원 결합 분자와 융합되었을 때 IL-2 폴리펩타이드의 신호 전달에서의 구제 규모를 입증한다.

[0341] 일부 구체예에서, CD8b 항원 결합 분자를 포함하는 본 개시의 융합 단백질은 CD8b- IL-2Rβ+ 세포보다 CD8b+ IL-2Rβ+ 세포를 최소 10배, 최소 50배 또는 최소 100배 활성화한다. 일부 구체예에서, 상기 융합 단백질은, 상기 IL-2 돌연변이 폴리펩타이드 및 상기 세포에 발현된 항원에 결합하지 않는 대조군 항체를 포함하는 융합 분자와 비교하여, CD8b+ IL-2Rβ+ 세포를 50배, 100배 또는 200배 이상 활성화한다. IL-2 융합 단백질에 의한 상기 세포 활성화는 상기 IL-2 융합 단백질로 처리한 후 상기 세포에서 pSTAT5 또는 세포 증식 마커 Ki67의 발현을 측정하여 결정한다.

[0342] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 다음 중 하나 이상을 나타낸다: 인간 CD8에 결합하고 CD8과 MHC 클래스 I의 상호작용을 차단하지 않으며; 그리고 예컨대 NK 세포의 활성화와 비교하여, CD8+ T 세포를 적어도 10배, 25배, 50배, 100배, 250배, 500배 또는 1000배 더 큰 효능으로 활성화한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 항-CD8 항체 또는 융합 단백질이 CD8과 MHC 클래스 I의 상호작용을 차단하는지 여부는 예를 들어 항-CD8 항체 또는 융합 단백질의 존재 또는 부재 하에서 CD8+ T 세포의 활성화 상태(예: 항원 자극 시)를 분석하여 분석할 수 있다. 일부 구체예에서, CD8+ T 세포 및/또는 NK 세포의 활성화는 예를 들어, 증식(예: Ki67), IL-2Rβ/ɣ 하류 신호 전달, 및/또는 STAT5 하류 신호 전달의 하나 이상의 마커(예: 하나 이상의 마커를 발현하는 처리된 세포의 비율)를 검정하여 측정할 수 있다.

[0343] *IL-21 폴리펩타이드*

[0344] 인터루킨-21(IL-21)은 T 세포, B 세포, NK 세포 및 골수 세포에 의해 발현될 수 있는 사이토카인이며, 선천성 및 적응성 면역 세포의 활동을 조절하고 T 세포 생존 및 효과기 기능을 개선한다. 여러 1상 및 2상 임상 시험은 IL-21을 흑색종, 신세포암, 급성 골수성 백혈병, 비호지킨 림프종, 난소암, 대장암, 전신성 홍반 루푸스, 크론

병 및 류마티스 관절염을 포함하는 암, 염증성 질환, 및 자가면역 질환의 치료를 위한 조사 제품으로 포함한다.

[0345] IL-21은 4개-나선 묶음 구조(four-helix bundle structure)를 가지고 있으며 단량체로 존재한다. 인간에서 IL-21의 두 가지 동형체가 알려져 있으며 각각은 전구체 분자에서 유래한다. 첫 번째 IL-21 동형체는 162개의 아미노산(aa)을 포함하며, 그 중 처음 29개는 신호 펩타이드를 구성하고; 그리고 두 번째 IL-21 동형체는 153개의 aa를 포함하며, 그 중 처음 29개는 첫 번째 동형체와 마찬가지로 신호 펩타이드를 구성한다.

[0346] IL-21은 IL-21 수용체(IL-21R)와 공통 감마 사슬(γc)로 구성된 헤테로다이머 IL-21 수용체 복합체에 결합한다. IL-21 수용체 복합체는 T, B, 및 NK 세포의 표면에 발현된다. IL-21 수용체 복합체는 IL-2 수용체 복합체와 구조가 유사하여, 이들 사이토카인 수용체 복합체 각각에 γc가 포함된다.

[0347] IL-21이 IL-21 수용체 복합체에 결합하면, JAK/STAT 신호 전달 경로가 활성화되어 표적 유전자가 활성화된다. IL-21 유도 신호 전달은 치료적으로 바람직할 수 있지만, IL-21의 광범위한 발현 프로필과 IL-21이 CD8+ T 세포 반응을 강화하고 항원 제시와 T 세포 프라이밍을 억제할 수 있는 능력이 있기 때문에, 신호 전달의 타이밍과 위치를 신중하게 고려해야 한다.

[0348] 본 개시는 일부 구체예에서, 인간 IL-21 아미노산 서열에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드를 제공하며, 이는 여기서 SEQ ID NO: 390으로 제공된다. 일부 구체예에서, "야생형 IL-21" 및 "인간 IL-21"은 상호 교환 가능하게 사용되며 SEQ ID NO: 390의 아미노산 서열을 지칭한다. SEQ ID NO: 390에 비해 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 이러한 IL-21 폴리펩타이드는 또한 여기서 IL-21 뮤테인으로 지칭된다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 IL-21 폴리펩타이드는 적어도 하나 이상 내지 X개 이하의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 X는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 또는 그 이상이다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 비교하여 적어도 35개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21(SEQ ID NO: 390)의 아미노산 서열과 10개 아미노산, 15개 아미노산, 20개 아미노산, 또는 25개 아미노산 차이가 나는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21(SEQ ID NO: 390)의 아미노산 서열과 16개 이하의 아미노산 차이가 나는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21(SEQ ID NO: 390)의 아미노산 서열과 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개 아미노산 차이가 나는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21(SEQ ID NO: 390)의 아미노산 서열과 7개 이하의 아미노산 또는 5개 이하의 아미노산 차이가 나는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는, 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 390)과 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 아미노산 차이가 나는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21(SEQ ID NO: 390)의 아미노산 서열과 3, 4, 5, 또는 6개의 아미노산 차이가 나는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21(SEQ ID NO: 390)의 아미노산 서열과 5 내지 16개 차이가 나는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21(SEQ ID NO: 390)의 아미노산 서열과 3 내지 6개의 아미노산 또는 1 내지 5개의 아미노산 차이가 나는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 설명된 IL-21은 인간 IL-21(SEQ ID NO: 390)의 아미노산 서열과 1개 또는 2개의 아미노산 차이가 나는 아미노산 서열을 포함한다.

[0349] *변화된 등전점 또는 전하 분포*

[0350] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 IL-21R과의 결합에 영향을 미치거나 미치지 않고 등전점을 변경하는 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 IL-21R과의 결합에 영향을 미치지 않고 등전점을 변경하는 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 단백질의 변화된 등전점은 표면 전하 분포를 변경하여 단백질 수율, 비특이적 결합 및 주어진 단백질의 혈액 또는 순환 반감기에 영향을 미칠 수 있다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드의 돌연변이는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스 ProtParam(SwissProt)으로 측정한 주어진 단위만큼 이론적 등전점을 감소시키며, 이는 여기에 참조로 포함된다.

[0351] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 등전점이 약 9.42인 SEQ ID NO: 390의 등전점과 비교하여 약 0.6 내지 약 5.0 단위의 등전점 차이를 갖는다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 약 6.0 내지 약 9.0의 등전점을 갖는다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 약 6 내지 약 9의 이론적 등전점을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 적어도 약 6의 이론적 등전점을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 최대 약 9의 이론적 등전점을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 다음의 이론적 등전점

을 포함한다: 약 9 내지 약 8.9, 약 9 내지 약 8.8, 약 9 내지 약 8.7, 약 9 내지 약 8.5, 약 9 내지 약 8.3, 약 9 내지 약 8.1, 약 9 내지 약 7.9, 약 9 내지 약 7.7, 약 9 내지 약 7.5, 약 9 내지 약 7.3, 약 9 내지 약 7, 약 9 내지 약 6.5, 약 9 내지 약 6.0, 약 8.9 내지 약 8.8, 약 8.9 내지 약 8.7, 약 8.9 내지 약 8.5, 약 8.9 내지 약 8.3, 약 8.9 내지 약 8.1, 약 8.9 내지 약 7.9, 약 8.9 내지 약 7.7, 약 8.9 내지 약 7.5, 약 8.9 내지 약 7.3, 약 8.9 내지 약 7, 약 8.9 내지 약 6.5, 약 8.9 내지 약 6.0, 약 8.8 내지 약 8.7, 약 8.8 내지 약 8.5, 약 8.8 내지 약 8.3, 약 8.8 내지 약 8.1, 약 8.8 내지 약 7.9, 약 8.8 내지 약 7.7, 약 8.8 내지 약 7.5, 약 8.8 내지 약 7.3, 약 8.8 내지 약 7, 약 8.8 내지 약 6.5, 약 8.8 내지 약 6.0, 약 8.7 내지 약 8.6, 약 8.7 내지 약 8.5, 약 8.7 내지 약 8.3, 약 8.7 내지 약 8.1, 약 8.7 내지 약 7.9, 약 8.7 내지 약 7.7, 약 8.7 내지 약 7.5, 약 8.7 내지 약 7.3, 약 8.7 내지 약 7, 약 8.7 내지 약 6.5, 약 8.7 내지 약 6.0, 약 8.5 내지 약 8.3, 약 8.5 내지 약 8.4, 약 8.5 내지 약 8.39, 약 8.5 내지 약 8.1, 약 8.5 내지 약 7.9, 약 8.5 내지 약 7.7, 약 8.5 내지 약 7.5, 약 8.5 내지 약 7.3, 약 8.5 내지 약 7, 약 8.5 내지 약 6.5, 약 8.5 내지 약 6.0, 약 8.39, 약 8.3 내지 약 8.1, 약 8.3 내지 약 7.9, 약 8.3 내지 약 7.7, 약 8.3 내지 약 7.5, 약 8.3 내지 약 7.3, 약 8.3 내지 약 7, 약 8.3 내지 약 6.5, 약 8.3 내지 약 6.0, 약 8.1 내지 약 7.9, 약 8.1 내지 약 7.7, 약 8.1 내지 약 7.5, 약 8.1 내지 약 7.3, 약 8.1 내지 약 7, 약 8.1 내지 약 6.5, 약 8.1 내지 약 6.0, 약 7.9 내지 약 7.7, 약 7.9 내지 약 7.5, 약 7.9 내지 약 7.3, 약 7.9 내지 약 7, 약 7.9 내지 약 6.5, 약 7.9 내지 약 6.0, 약 7.7 내지 약 7.5, 약 7.7 내지 약 7.3, 약 7.7 내지 약 7, 약 7.5 내지 약 7.3, 약 7.5 내지 약 7, 또는 약 7.3 내지 약 7, 약 7.3 내지 약 6.5, 약 7.3 내지 약 6.0, 약 7.0 내지 약 6.5, 약 7.0 내지 약 6.0, 또는 약 6.5 내지 약 6.0. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 약 9, 약 8.9, 약 8.8, 약 8.79, 약 8.7, 약 8.5, 약 8.39, 약 8.3, 약 8.1, 약 7.9, 약 7.7, 약 7.5, 약 7.3, 약 7, 약 6.5 또는 약 6.0의 이론적 등전점을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 9.0 미만의 이론적 등전점을 갖는다. 일부 구체예에서, 일부 실시예에서, IL-21 폴리펩타이드는 8.9 미만, 8.8 미만, 8.7 미만, 8.5 미만, 8.3 미만, 8.1 미만, 7.9 미만, 7.7 미만, 7.5 미만, 7.3 미만, 7.2 미만, 7.0 미만, 6.5 미만 또는 6.2 미만의 이론적 등전점을 갖는다.

[0352] 일부 경우에, 변형된 등전점은 인간 IL-21에 비해 정제 동안 IL-21 폴리펩타이드의 단백질 수율을 증가시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 증가된 단백질 수율은 인간 IL-21보다 적어도 5% 더 크다. 일부 구체예에서, 증가된 단백질 수율은 야생형 IL-21보다 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 225%, 250%, 275% 또는 300% 더 크다. 일부 구체예에서, 증가된 단백질 수율은 인간 IL-21보다 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 225%, 250%, 275% 또는 300% 더 크다. 일부 구체예에서, 증가된 단백질 수율은 5% 내지 10 %, 5 % 내지 15 %, 5 % 내지 20 %, 5 % 내지 25 %, 5 % 내지 50 %, 5 % 내지 75 %, 5 % 내지 100 %, 5 % 내지 125 %, 5 % 내지 150 %, 5 % 내지 175 %, 5 % 내지 200 %, 5 % 내지 225%, 5 % 내지 250 %, 5 % 내지 275 %, 5 % 내지 300 %, 10 % 내지 15 %, 10 % 내지 20 %, 10 % 내지 25 %, 10 % 내지 50 %, 10 % 내지 75 %, 10 % 내지 100 %, 10 % 내지 125 %, 10 % 내지 150 %, 10 % 내지 175 %, 10 % 내지 200 %, 10 % 내지 225%, 10 % 내지 250 %, 10 % 내지 275 %, 10 % 내지 300 %, 15 % 내지 20 %, 15 % 내지 25 %, 15 % 내지 50 %, 15 % 내지 75 %, 15 % 내지 100 %, 15 % 내지 125 %, 15 % 내지 150 %, 15 % 내지 175 %, 15 % 내지 200 %, 15 % 내지 225%, 15 % 내지 250 %, 15 % 내지 275 %, 15 % 내지 300 %, 20 % 내지 25 %, 20 % 내지 50 %, 20 % 내지 75 %, 20 % 내지 100 %, 20 % 내지 125 %, 20 % 내지 150 %, 20 % 내지 175 %, 20 % 내지 200 %, 20 % 내지 225%, 20 % 내지 250 %, 20 % 내지 275 %, 20 % 내지 300 %, 25 % 내지 50 %, 25 % 내지 75 %, 25 % 내지 100 %, 25 % 내지 125 %, 25 % 내지 150 %, 25 % 내지 175 %, 25 % 내지 200 %, 25 % 내지 225%, 25 % 내지 250 %, 25 % 내지 275 %, 25 % 내지 300 %, 50 % 내지 75 %, 50 % 내지 100 %, 50 % 내지 125 %, 50 % 내지 150 %, 50 % 내지 175 %, 50 % 내지 200 %, 75 % 내지 100 %, 75 % 내지 125 %, 75 % 내지 150 %, 75 % 내지 175 %, 75 % 내지 200 %, 75 % 내지 225%, 75 % 내지 250 %, 75 % 내지 275 %, 75 % 내지 300 %, 100 % 내지 125 %, 100 % 내지 150 %, 100 % 내지 175 %, 100 % 내지 200 %, 100 % 내지 225%, 100 % 내지 250 %, 100 % 내지 275 %, 100 % 내지 300 %, 125 % 내지 150 %, 125 % 내지 175 %, 125 % 내지 200 %, 125 % 내지 225%, 125 % 내지 250 %, 125 % 내지 275 %, 125 % 내지 300 %, 150 % 내지 175 %, 150 % 내지 200 %, 175 % 내지 200 %, 175 % 내지 225%, 175 % 내지 250 %, 175 % 내지 275 %, 175 % 내지 300 %, 200 % 내지 225%, 200 % 내지 250 %, 200 % 내지 275 %, 200 % 내지 300 %, 225 % 내지 250 %, 225 % 내지 275 %, 225 % 내지 300 %, 250 % 내지 275 %, 250 % 내지 300 %, 또는 275 % 내지 300 %이다. 일부 구체예에서, 증가된 단백질 수율은 인간 IL-21보다 약 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 50 %, 75 %, 100 %, 125 %, 150 %, 175 %, 200 %, 225%, 250%, 275% 또는 300% 더 크다.

[0353] 일부 구체예에서, 인간 IL-21은 2-20개의 양전하를 띤 아미노산 잔기의 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 상

기 영역은 2-3, 2-4, 2-5, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 3-11, 3-12, 3-13, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 4-12, 4-13, 4-14, 4-15, 4-16, 4-17, 4-18, 4-19, 4-20, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 5-11, 5-12, 5-13, 5-14, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-12, 6-13, 6-14, 6-15, 6-16, 6-17, 6-18, 6-19, 6-20, 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 7-12, 7-13, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17, 7-18, 7-19, 7-20, 8-9, 8-10, 8-11, 8-12, 8-13, 8-14, 8-15, 8-16, 8-17, 8-18, 8-19, 8-20, 9-10, 9-11, 9-12, 9-13, 9-14, 9-15, 9-16, 9-17, 9-18, 9-19, 9-20, 10-11, 10-12, 10-13, 10-14, 10-15, 10-16, 10-17, 10-18, 10-19, 10-20, 11-12,11-13, 11-14, 11-15, 11-16, 11-17, 11-18, 11-19, 11-20, 12-13, 12-14, 12-15, 12-16, 12-17, 12-18, 12-19, 12-20, 13-14, 13-15, 13-16, 13-17, 13-18, 13-19, 13-20, 14-15, 14-16, 14-17, 3-18, 14-19, 14-20, 15-16, 15-17, 15-18, 15-19, 15-20, 16-17, 16-18, 16-19, 16-20, 17-18, 17-19, 17-20 18-19, 18-20, 또는 19-20 개의 양전하를 띤 아미노산 잔기이다. 일부 구체예에서, 인간 IL-21은 12개의 양전하를 띤 아미노산 잔기의 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 인간 IL-21은 2-20개의 아미노산 잔기의 영역을 포함하고 그 중 적어도 하나의 아미노산은 양전하를 띠고 있다. 일부 구체예에서, 상기 영역은 2-3, 2-4, 2-5, 2-7. 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 3-11, 3-12, 3-13, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 4-12, 4-13, 4-14, 4-15, 4-16, 4-17, 4-18, 4-19, 4-20, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 5-11, 5-12, 5-13, 5-14, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-12, 6-13, 6-14, 6-15, 6-16, 6-17, 6-18, 6-19, 6-20, 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 7-12, 7-13, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17, 7-18, 7-19, 7-20, 8-9, 8-10, 8-11, 8-12, 8-13, 8-14, 8-15, 8-16, 8-17, 8-18, 8-19, 8-20, 9-10, 9-11, 9-12, 9-13, 9-14, 9-15, 9-16, 9-17, 9-18, 9-19, 9-20, 10-11, 10-12, 10-13, 10-14, 10-15, 10-16, 10-17, 10-18, 10-19, 10-20, 11-12,11-13, 11-14, 11-15, 11-16, 11-17, 11-18, 11-19, 11-20, 12-13, 12-14, 12-15, 12-16, 12-17, 12-18, 12-19, 12-20, 13-14, 13-15, 13-16, 13-17, 13-18, 13-19, 13-20, 14-15, 14-16, 14-17, 3-18, 14-19, 14-20, 15-16, 15-17, 15-18, 15-19, 15-20, 16-17, 16-18, 16-19, 16-20, 17-18, 17-19, 17-20 18-19, 18-20, 또는 19-20 개의 아미노산 잔기이고 여기서 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 개는 양전하를 띤 아미노산 잔기이다. 일부 구체예에서, 인간 IL-21은 12개의 아미노산 잔기의 영역을 포함하며 여기서 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12 개의 아미노산 잔기는 양전하를 띤다. 일부 구체예에서, 인간 IL-21은 12개의 아미노산 잔기의 영역을 포함하며 여기서 2, 3, 4, 5, 또는 6 개의 아미노산 잔기는 양전하를 띤다.

[0354] 일부 구체예에서, 영역 내의 아미노산은 인간 IL-21 수용체에 결합하지 않는다. 일부 구체예에서, 영역은 SEQ ID NO: 390의 아미노산 잔기 S80-T92를 포함한다. 일부 구체예에서, 영역은 양전하를 띤 아미노산 잔기 R85, R86, K88, H89 및 R90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 영역에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 S80-T92의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 S80-T92의 4개 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 S80-T92의 4개 이상의 아미노산 치환을 포함하며, 단 G84는 치환되지 않는다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 R85, R86, K88, H89 또는 R90에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 S80, T81, N82, A83, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91 및 T92 중 하나 이상에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 S80, T81, N82, A83, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91 및 T92에서 아미노산 치환을 포함한다.

[0355] 일부 구체예에서, 본 개시의 IL-21 폴리펩타이드는, 예를 들어, SEQ ID NO: 390의 아미노산 서열을 갖는 야생형 성숙 IL-21 폴리펩타이드에 비해 하나 이상, 둘 이상 또는 세 개 이상의 전하-감소 아미노산 치환을 갖는다. 일부 구체예에서, 하나 이상, 둘 이상 또는 세 개 이상의 치환된 잔기는 다음 그룹에서 선택된다: K56, S80, T81, N82, A83, G84, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91 및 T92.

[0356] 일부 구체예에서, 인간 IL-21(SEQ ID NO: 390)에 비해 변화된 등전점을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 K56, S80, T81, N82, A83, G84, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91 및 T92로 구성된 군에서 선택된 위치에 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 인간 IL-21(SEQ ID NO: 390)에 비해 변화된 등전점을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 S80, T81, N82, A83, G84, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91, 및 T92로 구성된 군에서 선택된 위치에서 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 인간 IL-21(SEQ ID NO: 390)에 비해 변화된 등전점을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 S80, T81, N82, A83, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91, 및 T92로 구성된 군에서 선택된 위치에서 돌연변이를 포함한다.

[0357] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 위치 K56에서 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 K56G, K56S, K56E, K56D 또는 K56A를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 위치 S80에서 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 S80G, S80A, S80D 또는 S80E를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 위치 T81에서 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 T81G, T81S, T81E, T81D, 또는 T81A를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 위치 N82에서 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 N82G, N82S, N82E, N82D, 또는 N82A를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 위치 A83에서 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 A83G, A83S, A83E, 또는 A83D를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 위치 G84에서 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 G84A, G84S, G84E, 또는G84D를 포함한다. 일부 구체예에서, G84는 돌연변이되지 않는다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 위치 R85에서 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 R85G, R85S, R85E, R85D, 또는 R85A를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 위치 R86에서 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 돌연변이는R86G, R86S, R86E, R86D, 또는 R86A를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 위치 Q87에서 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 돌연변이는Q87G, Q87S, Q87E, Q87D, 또는 Q87A를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 위치 K88에서 돌연변이를 포함한다. 어떤 경우에, 돌연변이는 K88G, K88S, K88E, K88D 또는 K88A를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 위치 H89에서 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 돌연변이는H89G, H89S, H89E, H89D, 또는 H89A를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 위치 R90에서 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 R90G, R90S, R90E, R90D, 또는 R90A를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 위치 L91에서 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 L91G, L91S, L91E, L91D, 또는 L91A를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390의 위치 T92에서 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 T92G, T92S, T92E, T92D, 또는 T92A를 포함한다.

[0358] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 다음 아미노산 치환 세트 중 하나를 갖는 SEQ ID NO: 390을 포함한다(SEQ ID NO: 390에 비해): G85, G86, G88, 및 A90; G85, G86, G88, 및 E90; A56, A75, G85, G86, G88, 및 E90; A56, E75, G85, G86, G88, 및 A90; E56, A75, G85, G86, G88, 및 A90; G80, G81, G82, S83, E85, G86, S87, G88, G89, 및 S90; G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, S90; G85, G86, S87, G88, G89, 및 E90; G85, G86, S87, G88, G89, 및 S90; G85, G86, G87, G88, G89, 및 E90; G85, G86, G87, G88, G89, 및 G90; G85, G86, E87, G88, G89, 및 G90; G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, G90, S91 및 G92; G80, G81, G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, G90, G91 및 G92; G80, G81, G82, S83, G85, G86, E87, G88, G89, G90, S91 및 G92; G80, G81, G82, E83, G85, G86, E87, G88, G89, G90, S91 및 G92; G82, G83, S85, G86, G87, G88, S89, G90, G91 및 S92; G82, G83, E85, G86, G87, G88, S89, G90, G91 및 S92; G80, G81, G82, G83, E85, G86, G87, G88, G89, G90, G91 및 G92; G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, E90, G91 및 G92; G80, G81, G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92; G82, G83, S85, G86, G87, G88, S89, E90, G91 및 S92; G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92; G85, G86, G87, G88, G89, E90, 및 G91; G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, 및 G91; G82, G83, G85, E86, G87, G88, G89, E90, 및 G91; G82, G83, E85, G86, G87, G88, G89, E90, 및 G91; G80, G81, G82, G83, E84, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92; G80, G81, G82, E83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92; 또는 G80, G81, E82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92.

[0359] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G85, G86, G88 및 A90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G85, G86, G88 및 A90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G85, G86, G88 및 E90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G85, G86, G88 및 E90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 A56, A75, G85, G86, G88, 및 E90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 A56, A75, G85, G86, G88, 및 E90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: A56, E75, G85, G86, G88, 및 A90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO:

390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 A56, E75, G85, G86, G88, 및 A90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: A56, A75, G85, G86, G88, 및 A90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 A56, A75, G85, G86, G88, 및 A90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: E56, A75, G85, G86, G88, 및 A90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 E56, A75, G85, G86, G88, 및 A90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, S83, E85, G86, S87, G88, G89, 및 S90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G80, G81, G82, S83, E85, G86, S87, G88, G89, 및 S90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, S90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, S90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, E90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, E90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G85, G86, S87, G88, G89, 및 E90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G85, G86, S87, G88, G89, 및 E90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G85, G86, S87, G88, G89, 및 S90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G85, G86, S87, G88, G89, 및 S90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G85, G86, G87, G88, G89, 및 E90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G85, G86, G87, G88, G89, 및 E90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G85, G86, G87, G88, G89, 및 G90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G85, G86, G87, G88, G89, 및 G90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G85, G86, E87, G88, G89, 및 G90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G85, G86, E87, G88, G89, 및 G90을 포함한다.

[0360] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, G90, S91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, G90, S91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, G90, G91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G80, G81, G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, G90, G91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, S83, G85, G86, E87, G88, G89, G90, S91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G80, G81, G82, S83, G85, G86, E87, G88, G89, G90, S91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, E83, G85, G86, E87, G88, G89, G90, S91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G80, G81, G82, E83, G85, G86, E87, G88, G89, G90, S91 및 G92

를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G82, G83, S85, G86, G87, G88, S89, G90, G91 및 S92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G82, G83, S85, G86, G87, G88, S89, G90, G91 및 S92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G82, G83, E85, G86, G87, G88, S89, G90, G91 및 S92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G82, G83, E85, G86, G87, G88, S89, G90, G91 및 S92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, G83, E85, G86, G87, G88, G89, G90, G91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G80, G81, G82, G83, E85, G86, G87, G88, G89, G90, G91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, E90, G91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, E90, G91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G80, G81, G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G82, G83, S85, G86, G87, G88, S89, E90, G91 및 S92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G82, G83, S85, G86, G87, G88, S89, E90, G91 및 S92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G85, G86, G87, G88, G89, E90, 및 G91. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G85, G86, G87, G88, G89, E90, 및 G91을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, 및 G91. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, 및 G91을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G82, G83, G85, E86, G87, G88, G89, E90, 및 G91. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G82, G83, G85, E86, G87, G88, G89, E90, 및 G91을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G82, G83, E85, G86, G87, G88, G89, E90, 및 G91. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G82, G83, E85, G86, G87, G88, G89, E90, 및 G91을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, G83, E84, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G80, G81, G82, G83, E84, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, E83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G80, G81, G82, E83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, E82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 아미노산 G80, G81, E82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92를

포함한다.

[0361] 일부 구체예에서 SEQ ID NO: 391-421로 구성된 그룹에서 선택된 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 전하 변이체 IL-21 폴리펩타이드 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체가 제공된다.

[0362] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 391-421로 구성된 그룹에서 선택된 서열과 약 75% 서열 동일성 내지 약 100% 서열 동일성을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 391-421로 구성된 그룹에서 선택된 서열과 적어도 약 75% 서열 동일성을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 391-421로 구성된 그룹에서 선택된 서열과 최대 약 100% 서열 동일성을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,13, 14 15, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 및 40으로 구성된 그룹에서 선택된 서열과 약 75% 서열 동일성 내지 약 80% 서열 동일성, 약 75% 서열 동일성 내지 약 85% 서열 동일성, 약 75% 서열 동일성 내지 약 90% 서열 동일성, 약 75% 서열 동일성 내지 약 95% 서열 동일성, 약 75% 서열 동일성 내지 약 96% 서열 동일성, 약 75% 서열 동일성 내지 약 97% 서열 동일성, 약 75% 서열 동일성 내지 약 98% 서열 동일성, 약 75% 서열 동일성 내지 약 99% 서열 동일성, 약 75% 서열 동일성 내지 약 100% 서열 동일성, 약 80% 서열 동일성 내지 약 85% 서열 동일성, 약 80% 서열 동일성 내지 약 90% 서열 동일성, 약 80% 서열 동일성 내지 약 95% 서열 동일성, 약 80% 서열 동일성 내지 약 96% 서열 동일성, 약 80% 서열 동일성 내지 약 97% 서열 동일성, 약 80% 서열 동일성 내지 약 98% 서열 동일성, 약 80% 서열 동일성 내지 약 99% 서열 동일성, 약 80% 서열 동일성 내지 약 100% 서열 동일성, 약 85% 서열 동일성 내지 약 90% 서열 동일성, 약 85% 서열 동일성 내지 약 95% 서열 동일성, 약 85% 서열 동일성 내지 약 96% 서열 동일성, 약 85% 서열 동일성 내지 약 97% 서열 동일성, 약 85% 서열 동일성 내지 약 98% 서열 동일성, 약 85% 서열 동일성 내지 약 99% 서열 동일성, 약 85% 서열 동일성 내지 약 100% 서열 동일성, 약 90% 서열 동일성 내지 약 95% 서열 동일성, 약 90% 서열 동일성 내지 약 96% 서열 동일성, 약 90% 서열 동일성 내지 약 97% 서열 동일성, 약 90% 서열 동일성 내지 약 98% 서열 동일성, 약 90% 서열 동일성 내지 약 99% 서열 동일성, 약 90% 서열 동일성 내지 약 100% 서열 동일성, 약 95% 서열 동일성 내지 약 96% 서열 동일성, 약 95% 서열 동일성 내지 약 97% 서열 동일성, 약 95% 서열 동일성 내지 약 98% 서열 동일성, 약 95% 서열 동일성 내지 약 99% 서열 동일성, 약 95% 서열 동일성 내지 약 100% 서열 동일성, 약 96% 서열 동일성 내지 약 97% 서열 동일성, 약 96% 서열 동일성 내지 약 98% 서열 동일성, 약 96% 서열 동일성 내지 약 99% 서열 동일성, 약 96% 서열 동일성 내지 약 100% 서열 동일성, 약 97% 서열 동일성 내지 약 98% 서열 동일성, 약 97% 서열 동일성 내지 약 99% 서열 동일성, 약 97% 서열 동일성 내지 약 100% 서열 동일성, 약 98% 서열 동일성 내지 약 99% 서열 동일성, 약 98% 서열 동일성 내지 약 100% 서열 동일성, 또는 약 99% 서열 동일성 내지 약 100% 서열 동일성을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 391-421로 구성된 그룹에서 선택된 서열과 약 75% 서열 동일성, 약 80% 서열 동일성, 약 85% 서열 동일성, 약 90% 서열 동일성, 약 95% 서열 동일성, 약 96% 서열 동일성, 약 97% 서열 동일성, 약 98% 서열 동일성, 약 99% 서열 동일성, 또는 약 100% 서열 동일성을 포함한다.

[0363] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 392와 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G85, G86, G88 및 A90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 392와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G85, G86, G88 및 A90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 391과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G85, G86, G88 및 E90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 391과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G85, G86, G88 및 E90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 393과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 A56, A75, G85, G86, G88, 및 E90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 393과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 A56, A75, G85, G86, G88, 및 E90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 394와 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: A56, E75, G85, G86, G88, 및 A90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 394와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 A56, E75, G85, G86, G88, 및 A90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 395와 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: A56, A75, G85,

G86, G88, 및 A90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 395와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 A56, A75, G85, G86, G88, 및 A90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 396과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: E56, A75, G85, G86, G88, 및 A90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 396과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 E56, A75, G85, G86, G88, 및 A90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 397과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, S83, E85, G86, S87, G88, G89, 및 S90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 397과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G80, G81, G82, S83, E85, G86, S87, G88, G89, 및 S90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 398과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, S90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 398과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, S90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 398과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, E90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 398과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, E90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 399와 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G85, G86, S87, G88, G89, 및 E90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 399와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G85, G86, S87, G88, G89, 및 E90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 400과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G85, G86, S87, G88, G89, 및 S90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 400과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G85, G86, S87, G88, G89, 및 S90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 401과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G85, G86, G87, G88, G89, 및 E90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 401과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G85, G86, G87, G88, G89, 및 E90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 402와 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G85, G86, G87, G88, G89, 및 G90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 402와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G85, G86, G87, G88, G89, 및 G90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 403과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G85, G86, E87, G88, G89, 및 G90. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체는 SEQ ID NO: 403과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G85, G86, E87, G88, G89, 및 G90을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 404와 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, G90, S91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 404와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, G90, S91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 405와 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, G90, G91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 405와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G80, G81, G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, G90, G91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 406과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, S83, G85, G86, E87, G88, G89, G90, S91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 406과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G80, G81, G82, S83, G85, G86, E87, G88, G89, G90, S91 및 G92를

포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 407과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, E83, G85, G86, E87, G88, G89, G90, S91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 407과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G80, G81, G82, E83, G85, G86, E87, G88, G89, G90, S91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 408과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G82, G83, S85, G86, G87, G88, S89, G90, G91 및 S92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 408과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G82, G83, S85, G86, G87, G88, S89, G90, G91 및 S92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 409와 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G82, G83, E85, G86, G87, G88, S89, G90, G91 및 S92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 409와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G82, G83, E85, G86, G87, G88, S89, G90, G91 및 S92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 410과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, G83, E85, G86, G87, G88, G89, G90, G91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 410과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G80, G81, G82, G83, E85, G86, G87, G88, G89, G90, G91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 411과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, E90, G91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 411과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G80, G81, G82, S83, G85, G86, S87, G88, G89, E90, G91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 412와 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 412와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G80, G81, G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 413과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G82, G83, S85, G86, G87, G88, S89, E90, G91 및 S92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 413과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G82, G83, S85, G86, G87, G88, S89, E90, G91 및 S92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 414와 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 414와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 415와 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G85, G86, G87, G88, G89, E90, 및 G91. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 415와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G85, G86, G87, G88, G89, E90, 및 G91을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 416과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, 및 G91. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 416과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, 및 G91을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 417과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G82, G83, G85, E86, G87, G88, G89, E90, 및 G91. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 417과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G82, G83, G85, E86, G87, G88, G89, E90, 및 G91을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 418과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G82, G83, E85, G86, G87, G88, G89, E90, 및 G91. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 418과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G82, G83, E85, G86, G87, G88, G89, E90, 및 G91을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 419와 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, G83, E84, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 419와 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G80, G81, G82, G83, E84, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 420과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, G82, E83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91

및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 420과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G80, G81, G82, E83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 421과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 다음 아미노산을 포함한다: G80, G81, E82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 421과 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 포함하고 및/또는 아미노산 G80, G81, E82, G83, G85, G86, G87, G88, G89, E90, G91 및 G92를 포함한다.

[0364] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 392의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 393의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 394의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 395의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 396의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 397의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 398의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 399의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 400의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 401의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 402의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 403의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 404의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 405의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 406의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 407의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 408의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 409의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 410의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 411의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 412의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 413의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 414의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 415의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 416의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 417의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 418의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 419의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 420의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 421의 아미노산 서열을 포함한다.

[0365] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLX$_1$SANTGNNERIINVSIKKLX$_2$RKPPX$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$X$_{14}$X$_{15}$CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 553)를 포함하며, 여기서 X_1 = A, E, K; X_2 = A, E, K; X_3 = G, S; X_4 = G, T; X_5 = G, E, N; X_6 = G, S, E, A; X_7 = E, G; X_8 = G, E, S, R; X_9 = G, E, R; X_{10} = S, G, E, Q; X_{11} = G, K; X_{12} = G, S, H; X_{13} = A, E, S, G, R; X_{14} = S, G, L; X_{15} = G, S, T이고; 그리고 여기서 하나 이상의 아미노산 잔기는 SEQ ID NO: 390에 명시된 동일한 위치의 아미노산 잔기가 아니다. 일부 구체예에서, X_8, X_9, X_{11}, X_{12}, 및 X_{13} 중 적어도 하나는 SEQ ID NO: 390에 명시된 동일한 위치의 아미노산 잔기가 아니다.

[0366] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$GX$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 554), 여기서 X_1 = G, S; X_2 = G, T; X_3 = G, E, N; X_4 = G, S, E, A; X_5 = G, E, S, R; X_6 = G, E, R; X_7 = S, G, E, Q; X_8 = G, K; X_9 = G, S, H; X_{10} = A, E, S, G, R; X_{11} = S, G, L; 및 X_{12} = G, S, T이고, 단 X_5, X_6, X_8, X_9, 및 X_{10} 중 적어도 하나는 SEQ ID NO: 390에 명시된 동일한 위치의 아미노산 잔기가 아니다. 일부 구체예에서, X_5 = G, X_6 = G, X_8 = G, X_{10} = A이다. 일부 구체예에서, X_5 = G, X_6 = G, X_8 = G, X_{10} = E이다. 일부 구체예에서, X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = S, X_8 =

G, X_9 = G, X_{10} = S이다. 일부 구체예에서, X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E이다. 일부 구체예에서, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E이다. 일부 구체예에서, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = S이다. 일부 구체예에서, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E이다. 일부 구체예에서, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G이다. 일부 구체예에서, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = E, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G이다. 일부 구체예에서, X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = S, X_{12} = G이다. 일부 구체예에서, X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = G이다. 일부 구체예에서, X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = E, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = S, X_{12} = G이다. 일부 구체예에서, X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = E, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = E, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = S, X_{12} = G이다. 일부 구체예에서, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = S, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = S, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = S이다. 일부 구체예에서, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = S, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = S이다. 일부 구체예에서, X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = G이다. 일부 구체예에서, X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G이다. 일부 구체예에서, X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G이다. 일부 구체예에서, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = S, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = S, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = S이다. 일부 구체예에서, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G이다. 일부 구체예에서, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G이다. 일부 구체예에서, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G이다. 일부 구체예에서, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = E, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G이다. 일부 구체예에서, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G이다. 일부 구체예에서, X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = E, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G이다. 일부 구체예에서, X_1 = G, X_2 = G, X_3 = E, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G이다.

[0367] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390에 의해 정의된 위치 78에서 시작하는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 서열은 $PPX_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}CP$ (SEQ ID NO: 555)이며, 여기서 X_1 = G, S; X_2 = G, T; X_3 = G, E, N; X_4 = G, S, E, A; X_5 = G, E, S, R; X_6 = G, E, R; X_7 = S, G, E, Q; X_8 = G, K; X_9 = G, S, H; X_{10} = A, E, S, G, R; X_{11} = S, G, L; 및 X_{12} = G, S, T이고, 단 X_5, X_6, X_8, X_9, 및 X_{10} 중 적어도 하나는 SEQ ID NO: 390에 명시된 동일한 위치의 아미노산 잔기가 아니다.

[0368] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390에 의해 정의된 위치 80에서 시작하는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 서열은 $X_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$이며, 여기서 X_1 = G, S; X_2 = G, T; X_3 = G, E, N; X_4 = G, S, E, A; X_5 = G, E, S, R; X_6 = G, E, R; X_7 = S, G, E, Q; X_8 = G, K; X_9 = G, S, H; X_{10} = A, E, S, G, R; X_{11} = S, G, L; 및 X_{12} = G, S, T이고, 단 X_5, X_6, X_8, X_9, 및 X_{10} 중 적어도 하나는 SEQ ID NO: 390에 명시된 동일한 위치의 아미노산 잔기가 아니다.

[0369] 등전점을 감소시키는 적어도 하나의 아미노산 돌연변이를 포함하는 예시적인 IL-21 폴리펩타이드가 **표 7**에 나와 있다.

[0370] **표 7: 등전점이 감소된 IL-21 폴리펩타이드**

표 7

[0371]

IL-21 변이체	아미노산 서열	이론적 pI	SEQ ID NO
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 1	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHALTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	392
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 2	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	391

예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 3	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLASA NTGNNERIINVSIKKLARKPPSTNAGGGQGHALTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	7.87	393
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 4	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLESA NTGNNERIINVSIKKLARKPPSTNAGGGQGHALTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	7.12	394
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 5	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLASA NTGNNERIINVSIKKLERKPPSTNAGGGQGHALTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	7.12	395
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 6	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLASA NTGNNERIINVSIKKLARKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	7.12	396
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 7	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGSGEGSGGSLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	397
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 8	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGSGGGSGGELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	398
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 9	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGSGGELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	399
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 10	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGSGGSLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	400
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 11	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGGGGELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	401
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 12	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGGGGGLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	402
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 13	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGEGGGLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	403
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 14	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGSGGGSGGGSGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	404
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 15	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGGGGGGGGGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	405
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 16	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGSGGGEGGGSGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	406
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 17	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGEGGGEGGGSGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	407
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 18	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTGGGSGGGSGGSCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	408
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 19	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTGGGEGGGSGGSCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	409
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 20	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGGGEGGGGGGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	410
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 21	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGSGGGSGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	411
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 22	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	412
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 23	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTGGGSGGGSEGSCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	413
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 24	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSA NTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTGGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ KMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	414

예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 25	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGGGGEGTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	415
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 26	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTGGGGGGGGEGTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	416
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 27	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTGGGGEGGGEGTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	417
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 28	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTGGGEGGGGEGTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	418
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 29	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGGEGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	419
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 30	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGEGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	420
예시적인 IL-21 폴리펩타이드 서열 31	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGEGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	421

[0372] *감소된 IL-21R 결합*

[0373] 일부 구체예에서, 본 개시는 IL-21R에 대한 결합 친화도가 감소된 IL-21 폴리펩타이드를 제공한다. 일부 구체예에서, IL-21은 IL-21R에 대한 결합 친화도를 감소시키는 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 이러한 돌연변이는 일부 구체예에서 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 위치에 존재한다: R5, I8, R9, R11, Q12, I14, D15, D18, Q19, Y23, R65, S70, K72, K73, K75, R76, K77, S80, Q116 및 K117, 여기서 위치 번호부여는 SEQ ID NO: 390의 아미노산 서열에 따른 번호이다. 일부 구체예에서, 이러한 돌연변이는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 위치에 존재한다: R5, I8, R9, R11, L13, I14, I16, V17, D18, K72, K73, L74, K75, R76, K77, 및 K117, 여기서 위치 번호부여는 SEQ ID NO: 390의 아미노산 서열에 따른 번호이다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 R5 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 I8 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 R9 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 R11 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 Q12 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 I14 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 D15 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 D18 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 Q19 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 Y23 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 R65 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 S70 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 K72 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 K73 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 K75 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 R76 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 K77 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 S80 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 Q116 위치에 있다. 일부 구체예에서, 돌연변이는 K117 위치에 있다. 일부 구체예에서, R5 위치의 돌연변이는 A, D, E, S, T, N, Q, V, I, L, Y, 또는 F로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, I8 위치의 돌연변이는 Q, H, E로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, R9 위치의 돌연변이는 A, D, E, S, T, N, Q, V, I, L, Y, 또는 F로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, R11 위치의 돌연변이는 D 또는 E로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, Q12 위치의 돌연변이는 L, I, 또는 Y로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, L13 위치의 돌연변이는 F 또는 R로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, I14 위치의 돌연변이는 D 또는 E로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, D15 위치의 돌연변이는 R, K, H, L, Y, 또는 F로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, I16 위치의 돌연변이는 A, S 또는 R로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, V17 위치의 돌연변이는 I 또는 A로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, D18 위치의 돌연변이는 A, K, 또는 R로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, Q19 위치의 돌연변이는 L, 또는 Y로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, Y23 위치의 돌연변이는 E의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, R65 위치의 돌연변이는 G, S, E, D 또는 A로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, S70 위치의 돌연변이는 H, Y, L, V 또는 F로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, K72 위치의 돌

연변이는 G, S, E, D 또는 A로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, K73 위치의 돌연변이는 A, Y, L, F, G, S, T, E, 또는 D로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, L74 위치의 돌연변이는 I, F, V, 또는 M로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, K75 위치의 돌연변이는 G, S, E, D 또는 A로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, R76 위치의 돌연변이는 A, D, E, S, T, N, Q, V, I, L, Y, 또는 F로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, K77 위치의 돌연변이는 G, S, E, D 또는 A로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, S80 위치의 돌연변이는 H, A, G, E, 또는 D의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, Q116 위치의 돌연변이는 Y의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, K117 위치의 돌연변이는 A, D, 또는 E로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환을 포함한다.

[0374] 본 개시의 IL-21 폴리펩타이드 또는 그 기능적 단편 또는 변이체의 예시적 서열은 다음과 같다: QGQDX$_1$HMX$_2$X$_3$MX$_4$X$_5$LX$_6$X$_7$IVX$_8$X$_9$LKNX$_{10}$VNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNEX$_{11}$IINVX$_{12}$IX$_{13}$X$_{14}$LX$_{15}$X$_{16}$X$_{17}$PPX$_{18}$TNAGR RQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLX$_{19}$X$_{20}$MIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 552). 일부 구체예에서, X$_1$ = R, A, D, E, S, T, N, Q, V, I, L, Y, 또는 F이다. 일부 구체예에서, X$_2$ = I, Q, H, E이다. 일부 구체예에서, X$_3$= R, A, D, E, S, T, N, Q, V, I, L, Y, 또는 F이다. 일부 구체예에서, X$_4$ = R, D 또는 E이다. 일부 구체예에서, X$_5$ = Q, L, I, 또는 Y이다. 일부 구체예에서, X$_6$ = I, D 또는 E이다. 일부 구체예에서, X$_7$ = D, R, K, H, L, Y, 또는 F이다. 일부 구체예에서, X$_8$ = D, A, K, 또는 R이다. 일부 구체예에서, X$_9$ = Q, L, 또는 Y이다. 일부 구체예에서, X$_{10}$ = Y 또는 E이다. 일부 구체예에서, X$_{11}$ = R, G, S, E, D, 또는 A이다. 일부 구체예에서, X$_{12}$= S, H, Y, L, V, 또는 F이다. 일부 구체예에서, X$_{13}$ = K, G, S, E, D, 또는 A이다. 일부 구체예에서, X$_{14}$ = K, A, Y, L, F, G, S, T, E, A, 또는 D이다. 일부 구체예에서, X$_{15}$ = K, G, S, E, D, 또는 A이다. 일부 구체예에서, X$_{16}$ = R, A, D, E, S, T, N, Q, V, I, L, Y, 또는 F이다. 일부 구체예에서, X$_{17}$ = K, G, S, E, D, 또는 A이다. 일부 구체예에서, X$_{18}$ = S, H, A, G, E, 또는 D이다. 일부 구체예에서, X$_{19}$ = Q 또는 Y이다. 일부 구체예에서, X$_{20}$ = K, A, D, 또는 E이다.

[0375] 일부 구체예에서, IL-21R에 대한 결합이 감소된 IL-21 폴리펩타이드 또는 기능적 단편 또는 그 변이체는 다음 서열을 포함한다: QGQDX$_1$HMX$_2$X$_3$MX$_4$QX$_5$X$_6$DX$_7$X$_8$X$_9$QLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIX$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$X$_{14}$X$_{15}$PPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ X$_{16}$MIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 551), 여기서 X$_1$ = F, A, E, S, T, N, Q, V, I, L, Y, R; X$_2$ = E, I; X$_3$ = A, D, E, H, S, T, N, G, V, I, L, Y, R; X$_4$ = D, E, R; X$_5$ = F, R, L; X$_6$ = D, I; X$_7$ = A, S, R, I; X$_8$ = I, A, V; X$_9$ = A, D; X$_{10}$ = A, E, K; X$_{11}$ = A, E, K; X$_{12}$ = I, F, M, L; X$_{13}$ = A, K, E; X$_{14}$ = E, F, A, N, D, S, T, Q, V, I, L, Y, M, R; X$_{15}$ = A, E, K; X$_{16}$ = A, K이고; 단 X$_1$-X$_{16}$ 중 적어도 하나는 SEQ ID NO: 390에 명시된 동일한 위치의 아미노산 잔기가 아니다.

[0376] 인간 IL-21 수용체에 대한 친화도를 감소시키는 적어도 하나의 아미노산 돌연변이를 포함하는 예시적인 IL-21 폴리펩타이드가 **표 8**에 나와 있다.

[0377] 일부 구체예에서, 본 개시는 SEQ ID NO: 492-550에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 개시는 SEQ ID NO: 492-550에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드를 제공한다.

[0378] **표 8: 친화도가 감소된 IL-21 폴리펩타이드**

표 8

[0379]

IL-21 뮤테인	아미노산 서열	25° C에서 K_D (nM)	SEQ ID NO
IL-21	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	0.25	390
IL-21 v0.1	QGQDRHMIRMDQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	0.54	492

IL-21 v0.2	QGQDRHMIRMEQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	0.37	493
IL-21 v0.3	QGQDRHMIRMRQLDDIVAQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQAMIHQHLSSRTHGSEDS	NB	494
IL-21 v0.4	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKEKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	> 10000	495
IL-21 v0.5	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	5.5	496
IL-21 v0.6	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKFKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	2205	497
IL-21 v0.7	QGQDRHMERMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	171.9	498
IL-21 v0.8	QGQDAHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	12.4	499
IL-21 v0.9	QGQDEHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	184.6	500
IL-21 v0.10	QGQDSHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	20.8	501
IL-21 v0.11	QGQDTHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	6.6	502
IL-21 v0.12	QGQDNHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	23.4	503
IL-21 v0.13	QGQDQHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.7	504
IL-21 v0.14	QGQDVHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	4.6	505
IL-21 v0.15	QGQDIHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	6.2	506
IL-21 v0.16	QGQDLHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	2.5	507
IL-21 v0.17	QGQDYHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.2	508
IL-21 v0.18	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKAKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	2976	509
IL-21 v0.19	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKNKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	3981	510
IL-21 v0.20	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKDKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	> 10000	511
IL-21 v0.21	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKSKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	3671	512
IL-21 v0.22	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKTKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	4085	513
IL-21 v0.23	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKQKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	3375	514
IL-21 v0.24	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKVKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	4351	515
IL-21 v0.25	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKIKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	3639	516
IL-21 v0.26	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKLKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	934.1	517
IL-21 v0.27	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKYKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	1353	518
IL-21 v0.28	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRAPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	0.77	519
IL-21 v0.29	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKREPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	0.69	520
IL-21 v0.30	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIAKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	0.72	521
IL-21 v0.31	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIEKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	2.3	522
IL-21 v0.32	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLARKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	0.78	523
IL-21 v0.33	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLERKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	1.2	524

IL-21 v0.34	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKALKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	1.81	525
IL-21 v0.35	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKELKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	511.4	526
IL-21 v0.36	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRAPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	40.2	527
IL-21 v0.37	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKREPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	46.4	528
IL-21 v0.38	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIAKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	35.0	529
IL-21 v0.39	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIEKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	265.1	530
IL-21 v0.40	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLARKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	31.9	531
IL-21 v0.41	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLERKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	86.9	532
IL-21 v0.42	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKALKFKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	>10000	533
IL-21 v0.43	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKELKFKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	NB	534
IL-21 v0.44	QGQDRHMIAMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	4982	535
IL-21 v0.45	QGQDRHMIDMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	>10000	536
IL-21 v0.46	QGQDRHMIEMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	> 10000	537
IL-21 v0.47	QGQDRHMIHMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	11.9	538
IL-21 v0.48	QGQDRHMISMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	3932	539
IL-21 v0.49	QGQDRHMITMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	11664	540
IL-21 v0.50	QGQDRHMINMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	4159	541
IL-21 v0.51	QGQDRHMIGMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7677	542
IL-21 v0.52	QGQDRHMIVMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	11082	543
IL-21 v0.53	QGQDRHMIIMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	>10000	544
IL-21 v0.54	QGQDRHMILMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7168	545
IL-21 v0.55	QGQDRHMIYMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	675.7	546
IL-21 v0.56	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIAKLKFKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	3431	547
IL-21 v0.57	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLAFKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	5041	548
IL-21 v0.58	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLKFAPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	4760	549
IL-21 v0.59	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINV SIKKLEFKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	NB	550

[0380] NB = 테스트된 최고 농도에서 결합 없음

[0381] *돌연변이의 조합*

[0382] 일부 구체예에서, 여기에 설명된 IL-21 폴리펩타이드는 (a) 인간 IL-21(SEQ ID NO: 390)에 비하여 등전점을 변경하는 돌연변이 및 (b) 인간 IL-21에 비하여 IL-21R에 대한 결합을 약화시키는 돌연변이의 조합을 포함한다.

[0383] 일부 구체예에서, 그룹 **(a)**의 돌연변이는 다음 위치에서 선택된 위치에 있고: K56, S80, T81, N82, A83, G84,

R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91, 및 T92; 그리고 그룹 (b)의 돌연변이는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 위치에 있고: R5, I8, R9, R11, Q12, I14, D15, D18, Q19, Y23, R65, S70, K72, K73, K75, R76, K77, Q116, 및 K117, 여기서 위치 번호부여는 SEQ ID NO: 390의 아미노산 서열에 따른다. 일부 구체예에서, 그룹 (a)의 돌연변이는 다음 위치에서 선택된 위치에 있고: K56, S80, T81, N82, A83, G84, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91, 및 T92; 그리고 그룹 (b)의 돌연변이는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 위치에 있고: R5, I8, R9, R11, L13, I14, I16, V17, D18, K72, K73, L74, K75, R76, K77, 및 K117, 여기서 위치 번호부여는 SEQ ID NO: 390의 아미노산 서열에 따른다.

[0384] 일부 구체예에서, 그룹 (a)의 돌연변이는 다음 위치에서 선택된 위치에 있고: S80, T81, N82, A83, G84, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91, 및 T92; 그리고 그룹 (b)의 돌연변이는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 위치에 있고: R5, I8, R9, R11, L13, I14, I16, V17, D18, K72, K73, L74, K75, R76, K77, 및 K117, 여기서 위치 번호부여는 SEQ ID NO: 390의 아미노산 서열에 따른다. 일부 구체예에서, 그룹 (a)의 돌연변이는 다음 위치에서 선택된 위치에 있고: S80, T81, N82, A83, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91, 및 T92; 그리고 그룹 (b)의 돌연변이는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 위치에 있고: R5, I8, R9, R11, L13, I14, I16, V17, D18, K72, K73, L74, K75, R76, K77, 및 K117, 여기서 위치 번호부여는 SEQ ID NO: 390의 아미노산 서열에 따른다. 일부 구체예에서, 그룹 (a)의 돌연변이는 다음 위치에서 선택된 위치에 있고: S80, T81, N82, A83, G84, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91, 및 T92; 그리고 그룹 (b)의 돌연변이는 위치 R76에 있고, 여기서 위치 번호부여는 SEQ ID NO: 390의 아미노산 서열에 따른다.

[0385] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 다음과 같은 공통 서열을 포함한다: QGQDX$_1$HMX$_2$X$_3$MX$_4$QX$_5$X$_6$DX$_7$X$_8$X$_9$QLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLX$_{10}$SANTGNNERIINVSIX$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$X$_{14}$X$_{15}$X$_{16}$PPX$_{17}$X$_{18}$X$_{19}$X$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$X$_{23}$X$_{24}$X$_{25}$X$_{26}$X$_{27}$X$_{28}$X$_{29}$CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQ X$_{30}$MIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 556), 여기서 X$_1$ = F, A, E, S, T, N, Q, V, I, L, Y, R; X$_2$ = E, I; X$_3$ = A, D, E, H, S, T, N, G, V, I, L, Y, R; X$_4$ = D, E, R; X$_5$ = F, R, L; X$_6$ = D, I; X$_7$ = A, S, R, I; X$_8$ = I, A, V; X$_9$ = A, D; X$_{10}$ = A, E, K; X$_{11}$ = A, E, K; X$_{12}$ = A, E, K; X$_{13}$ = I, F, M, L; X$_{14}$ = A, K, E; X$_{15}$ = E, F, A, N, D, S, T, Q, V, I, L, Y, M, R; X$_{16}$ = A, E, K; X$_{17}$ = G, S; X$_{18}$ = G, T; X$_{19}$ = G, E, N; X$_{20}$ = G, S, E, A; X$_{21}$ = E, G; X$_{22}$ = G, E, S, R; X$_{23}$ = G, E, R; X$_{24}$ = S, G, E, Q; X$_{25}$ = G, K; X$_{26}$ = G, S, H; X$_{27}$ = A, E, S, G, R; X$_{28}$ = S, G, L; X$_{29}$ = G, S, T; X$_{30}$ = A, K이고, 단 X$_1$-X$_9$ X$_{11}$-X$_{16}$ 및 X$_{30}$ 중 적어도 하나는 SEQ ID NO: 390에 명시된 동일한 위치의 아미노산 잔기가 아니며 IL-21과의 결합을 감소시키며, 그리고 단 X$_{10}$ 및 X$_{17}$-X$_{29}$ 중 적어도 하나는 SEQ ID NO: 390에 명시된 동일한 위치의 아미노산 잔기가 아니며 인간 IL-21(SEQ ID NO: 390)에 비해 등전점을 감소시킨다.

[0386] 일부 구체예에서, 돌연변이의 조합을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 391의 위치에 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 돌연변이의 조합을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드는 다음 위치로 구성된 그룹에서 선택된 위치에 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다: R5, I8, R9, R11, Q12, I14, D15, D18, Q19, Y23, R65, S70, K72, K73, K75, R76, K77, S80, Q116, 및 K117, 여기서 위치 번호부여는 SEQ ID NO: 391에 따른다. 일부 구체예에서, 돌연변이의 조합을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드는 다음 위치로 구성된 그룹에서 선택된 위치에 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다: R5, I8, R9, R11, L13, I14, I16, V17, D18, K72, K73, L74, K75, R76, K77, 및 K117, 여기서 위치 번호부여는 SEQ ID NO: 391에 따른다.

[0387] 일부 구체예에서, 돌연변이의 조합을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 421의 위치에 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 돌연변이의 조합을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드는 다음 위치로 구성된 그룹에서 선택된 위치에 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다: R5, I8, R9, R11, Q12, I14, D15, D18, Q19, Y23, R65, S70, K72, K73, K75, R76, K77, S80, Q116, 및 K117, 여기서 위치 번호부여는 SEQ ID NO: 421에 따른다. 일부 구체예에서, 돌연변이의 조합을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드는 다음 위치로 구성된 그룹에서 선택된 위치에 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다: R5, I8, R9, R11, L13, I14, I16, V17, D18, K72, K73, L74, K75, R76, K77, 및 K117, 여기서 위치 번호부여는 SEQ ID NO: 421에 따른다.

[0388] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 (i) SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 감소된 등전점을 제공하는 4개 이상의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 390의 S80 내지 T92 내에 있고, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 잔기 R85, R86, K88, H89, R90 또는 이들의 조합에 있으며, 그리고 (ii) 다음에서 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다: (a) R11D; (b) R11E; (c) I14D, D18A 및 K117A; (d) R76E; (e) R5F; (f) R76F; (g) I8E; (h) R5A; (i) R5E; (j) R5S; (k) R5T; (l)

R5N; (m) R5Q; (n) R5V; (o) R5I; (p) R5L; (q) R5Y; (r) R76A; (s) R76N; (t) R76D; (u) R76S; (v) R76T; (w) R76Q; (x) R76V; (y) R76I; (z) R76L; (aa) R76Y; (bb) K77A; (cc) K77E; (dd) K72A; (ee) K72E; (ff) K75A; (gg) K75E; (hh) K73A; (ii) K73E; (jj) R5F 및 K77A; (kk) R5F 및 K77E; (ll) R5F 및 K72A; (mm) R5F 및 K72E; (nn) R5F 및 K76A; (oo) R5F 및 K76E; (pp) K73A 및 K76F; (qq) K73E 및 K76F; (rr) R9A; (ss) R9D; (tt) R9E; (uu) R9H; (vv) R9S; (ww) R9T; (xx) R9N; (zz) R9G; (aaa) R9V; (bbb) R9I; (ccc) R9L; (ddd) R9Y; (eee) K72A 및 R76F; (fff) K75A 및 R76F; (ggg) R76F 및 K77A; (hhh) K75E 및 R76F; (iii) V17I 및 L74I; (jjj) I16A 및 L74F; (kkk) I16S, V17I, 및 L74V; (lll) I16R, V17I, 및 L74I; (mmm) L13F, I16A, V17A 및 L74M; 및 (nnn) L13R, I16A, V17I 및 L74I. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R11D이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R11E이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 I14D, D18A 및 K117A이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R76E이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5F이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R76F이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 I8E이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5A이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5E이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5S이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5T이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5N이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5Q이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5V이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5I이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5L이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5Y이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R76A이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R76N이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R76D이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R76S이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R76T이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R76Q이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R76V이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R76I이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R76L이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R76Y이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K77A이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K77E이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K72A이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K72E이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K75A이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K75E이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K73A이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K73E이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5F 및 K77A이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5F 및 K77E이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5F 및 K72A이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5F 및 K72E이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5F 및 K76A이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R5F 및 K76E이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K73A 및 K76F이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K73E 및 K76F이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R9A이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R9D이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R9E이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R9H이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R9S이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R9T이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R9N이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R9G이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R9V이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R9I이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R9L이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R9Y이다. 일부 측면에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K72A 및 R76F이다. 일부 측면에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K75A 및 R76F이다. 일부 측면에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R76F 및 K77A이다. 일부 측면에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 K75E 및 R76F이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 V17I 및 L74I이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 I16A 및 L74F이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 I16S, V17I, 및 L74V이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 I16R, V17I, 및 L74I이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은L13F, I16A, V17A 및 L74M이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은L13R, I16A, V17I 및 L74I이다.

[0389] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 (i) SEQ ID NO: 391-421에서 선택된 아미노산 서열 및 (ii) 다음에서 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다: (a) R11D; (b) R11E; (c) I14D, D18A 및 K117A; (d) R76E; (e) R5F; (f) R76F; (g) I8E; (h) R5A; (i) R5E; (j) R5S; (k) R5T; (l) R5N; (m) R5Q; (n) R5V; (o) R5I; (p) R5L; (q) R5Y; (r) R76A; (s) R76N; (t) R76D; (u) R76S; (v) R76T; (w) R76Q; (x) R76V; (y) R76I; (z) R76L; (aa) R76Y; (bb) K77A; (cc) K77E; (dd) K72A; (ee) K72E; (ff) K75A; (gg) K75E; (hh) K73A; (ii) K73E; (jj) R5F 및 K77A; (kk) R5F 및 K77E; (ll) R5F 및 K72A; (mm) R5F 및 K72E; (nn) R5F 및 K76A; (oo)

R5F 및 K76E; (pp) K73A 및 K76F; (qq) K73E 및 K76F; (rr) R9A; (ss) R9D; (tt) R9E; (uu) R9H; (vv) R9S; (ww) R9T; (xx) R9N; (zz) R9G; (aaa) R9V; (bbb) R9I; (ccc) R9L; (ddd) R9Y; (eee) K72A 및 R76F; (fff) K75A 및 R76F; (ggg) R76F 및 K77A; (hhh) K75E 및 R76F; (iii) V17I 및 L74I; (jjj) I16A 및 L74F; (kkk) I16S, V17I, 및 L74V; (lll) I16R, V17I, 및 L74I; (mmm) L13F, I16A, V17A 및 L74M; 및 (nnn) L13R, I16A, V17I 및 L74I.

[0390] 등전점을 감소시키는 적어도 하나의 아미노산 돌연변이 및 인간 IL-21 수용체에 대한 친화도를 감소시키는 적어도 하나의 아미노산 돌연변이를 포함하는 예시적인 IL-21 폴리펩타이드가 **표 9**에 나와 있다.

[0391] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 422-491 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 422-486 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 487-491 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0392] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 422-491에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 422-486에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 487-491에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0393] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 422의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 422와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0394] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 423의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 423과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0395] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 424의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 424와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0396] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 425의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 425와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0397] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 426의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 426과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0398] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 427의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 427과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0399] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 428의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 428과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0400] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 429의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 429와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0401] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 430의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 430과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0402] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 431의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 431과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또

는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0403] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 432의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 432과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0404] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 433의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 433과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0405] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 434의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 434와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0406] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 435의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 435와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0407] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 436의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 436과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0408] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 437의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 437과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0409] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 438의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 438과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0410] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 439의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 439와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0411] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 440의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 440과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0412] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 441의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 441와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0413] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 442의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 442과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0414] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 443의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 443과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0415] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 444의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 444와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0416] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 445의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 445과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0417] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 446의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21

폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 446과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0418] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 447의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 447과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0419] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 448의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 448과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0420] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 449의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 449와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0421] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 450의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 450과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0422] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 451의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 451과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0423] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 452의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 452와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0424] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 453의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 453와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0425] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 454의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 454과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0426] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 455의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 455과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0427] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 456의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 456과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0428] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 457의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 457과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0429] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 458의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 458과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0430] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 459의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 459와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0431] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 460의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 460과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0432] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 461과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0433] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 462의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 462과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0434] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 463의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 463과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0435] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 464의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 464와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0436] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 465의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 465와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0437] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 466의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 466과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0438] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 467의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 467과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0439] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 468의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 468과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0440] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 469의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 469와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0441] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 470의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 470과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0442] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 471의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 471과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0443] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 472의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 472와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0444] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 473의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 473과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0445] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 474의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 474과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0446] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 475의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 475과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또

는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0447] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 476의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 476과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0448] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 477의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 477과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0449] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 478의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 478과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0450] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 479의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 479와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0451] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 480의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 480과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0452] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 481의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 481와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0453] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 482의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 482과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0454] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 483의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 483와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0455] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 484의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 484와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0456] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 485의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 485와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0457] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 486의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 486과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0458] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 487의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 487과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0459] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 488의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 488과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0460] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 489의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 489와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0461] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 490의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21

폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 490과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0462] 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 491의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 491와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0463] **표 9: 감소된 등전점 및 감소된 친화도를 갖는 IL-21 폴리펩타이드**

표 9

[0464]

IL-21 뮤테인	아미노산 서열	37° C에서 K_D (nM)	SEQ ID NO
IL-21 v2.1	QGQDRHMIRMDQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	ND	422
IL-21 v2.2	QGQDRHMIRMEQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	ND	423
IL-21 v2.3	QGQDRHMIRMRQLDDIVAQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQAMIHQHLSSRTHGSED S	ND	424
IL-21 v2.4	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKEKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	>5000	425
IL-21 v2.5	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	ND	426
IL-21 v2.6	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKFKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	1700	427
IL-21 v2.7	QGQDRHMERMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	156	428
IL-21 v2.8	QGQDAHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	18.9	429
IL-21 v2.9	QGQDEHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	420	430
IL-21 v2.10	QGQDSHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	24.4	431
IL-21 v2.11	QGQDTHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	9.4	432
IL-21 v2.12	QGQDNHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	54.6	433
IL-21 v2.13	QGQDQHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	15.2	434
IL-21 v2.14	QGQDVHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	6.5	435
IL-21 v2.15	QGQDIHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	6.2	436
IL-21 v2.16	QGQDLHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	2.1	437
IL-21 v2.17	QGQDYHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	9.8	438

IL-21 v2.18	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKAKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	3180	439
IL-21 v2.19	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKNKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	2310	440
IL-21 v2.20	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKDKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	NB	441
IL-21 v2.21	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKSKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	3800	442
IL-21 v2.22	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKTKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	3030	443
IL-21 v2.23	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKQKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	2410	444
IL-21 v2.24	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKVKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	5180	445
IL-21 v2.25	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKIKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	2990	446
IL-21 v2.26	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKLKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	651	447
IL-21 v2.27	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKYKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	2150	448
IL-21 v2.28	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRAPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	0.693	449
IL-21 v2.29	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKREPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	2.8	450
IL-21 v2.30	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIAKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	0.419	451
IL-21 v2.31	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIEKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	3.4	452
IL-21 v2.32	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLARKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	0.236	453
IL-21 v2.33	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLERKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	1.3	454
IL-21 v2.34	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKALKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	2.0	455
IL-21 v2.35	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKELKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	449.0	456
IL-21 v2.36	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRAPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	125.0	457
IL-21 v2.37	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKREPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	601.0	458
IL-21 v2.38	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIAKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	66.9	459
IL-21 v2.39	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIEKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	614.0	460

IL-21 v2.40	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLARKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	54.7	461
IL-21 v2.41	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLERKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	104.0	462
IL-21 v2.42	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKALKFKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	NB	463
IL-21 v2.43	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKELKFKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	NB	464
IL-21 v2.44	QGQDRHMIAMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	3250	465
IL-21 v2.45	QGQDRHMIDMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	NB	466
IL-21 v2.46	QGQDRHMIEMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	NB	467
IL-21 v2.47	QGQDRHMIHMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	16.5	468
IL-21 v2.48	QGQDRHMISMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	4760	469
IL-21 v2.49	QGQDRHMITMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	>5000	470
IL-21 v2.50	QGQDRHMINMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	2880	471
IL-21 v2.51	QGQDRHMIGMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	4840	472
IL-21 v2.52	QGQDRHMIVMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	>5000	473
IL-21 v2.53	QGQDRHMIIMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	> 5000	474
IL-21 v2.54	QGQDRHMILMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	4690	475
IL-21 v2.55	QGQDRHMIYMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	394	476
IL-21 v2.56	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIAKLKFKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	156	477
IL-21 v2.57	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLAFKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	18.9	478
IL-21 v2.58	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKFAPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	420	479
IL-21 v2.59	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLEFKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	24.4	480
IL-21 v2.60	QGQDRHMIRMRQLIDIIDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKIKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	0.15	481
IL-21 v2.61	QGQDRHMIRMRQLIDAVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKFKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	11.9	482

IL-21 v2.62	QGQDRHMIRMRQLIDSIDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKVKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	13.6	483
IL-21 v2.63	QGQDRHMIRMRQLIDRIDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKIKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	1400	484
IL-21 v2.64	QGQDRHMIRMRQFIDAADQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKMKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	1050	485
IL-21 v2.65	QGQDRHMIRMRQRIDAIDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKIKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	5910	486
IL-21 v31.4	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKEKPPGGEGGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	>10000	487
IL-21 v31.6	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKFKPPGGEGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	-	488
IL-21 v31.23	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKQKPPGGEGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	6059	489
IL-21 v31.48	QGQDRHMISMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPGGEGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	-	490
IL-21 v31.51	QGQDRHMIGMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERI INVSIKKLKRKPPGGEGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	7730	491

[0465] ND = 검출되지 않음

[0466] *IL-21 융합 단백질 특성*

[0467] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 CD4+ T 세포 또는 NK 세포와 같은 또 다른 비-CD8+ 세포 유형에 비해 T 세포, 예를 들어 CD8+ T 세포의 선택적 활성화를 제공한다. IL-21은 일반적으로 조절 T 세포와 같은 광범위한 세포 클래스에 작용한다. IL-21을 통한 세포의 자극 및 후속 활성화는 STAT3의 인산화에 의해 측정될 수 있다. IL-21에 의한 세포 활성화는 STAT3 인산화(pSTAT3)의 EC50으로 보고될 수 있다. 일부 구체예에서, 접촉은, 동일한 IL-21 폴리펩타이드를 포함하지만 항원 결합 단백질 또는 그 기능적 단편을 포함하지 않는 참조 구성체와 세포 배양을 접촉시킬 때, CD8+ T 세포의 세포 독성 기능과 비교하여, 세포 배양에서 CD8+ T 세포의 세포 독성 기능의 선택적 증가를 초래한다.

[0468] 일부 구체예에서, CD8+ T 세포 및 또 다른 세포 유형의 활성화 효능은 STAT3 인산화에 의해 평가된 세포 활성화의 EC50에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 융합 단백질은 또 다른 세포 유형보다 CD8+ T 세포에 대한 STAT3 인산화의 EC50이 낮다. 일부 구체예에서, 또 다른 세포는 비-CD8+ 세포이다. 비-CD8+ 세포는 B 세포, CD4+ T 세포, 또는 NK 세포일 수 있지만 이에 국한되지 않는다. 일부 구체예에서, CD8+ T 세포의 선택적 활성화는 세포 배양에서 비-CD8+ 세포의 STAT3 인산화와 비교하여 CD8+ T 세포의 STAT3 인산화의 증가에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, STAT3 인산화의 증가는 세포 배양에서 비-CD8+ 세포의 STAT3 인산화와 비교하여 CD8+ T 세포의 경우 최소 5배, 최소 10배 또는 최소 100배 더 크다. 일부 구체예에서, 표적 사이토카인 구성체는 다른 세포 유형보다 CD8+ T 세포에 대한 STAT3 인산화의 EC50이 최소 5배, 최소 10배, 최소 50배, 최소 100배, 최소 1,000배, 최소 10,000배 또는 최소 100,000배 더 낮다.

[0469] 일부 구체예에서, 융합 단백질은 NK 세포의 활성화와 비교하여 CD8+ T 세포를 최소 약 10배 또는 그 이상의 효능으로 활성화한다. 일부 구체예에서, 융합 단백질은 NK 세포의 활성화와 비교하여 CD8+ T 세포를 최소 약 10배 내지 약 50배 더 높은 효능으로 활성화한다. 일부 구체예에서, 융합 단백질은 NK 세포의 활성화와 비교하여 CD8+ T 세포를 최소 약 10배 내지 약 15배, 15배 내지 약 20배, 20배 내지 약 25배, 25배 내지 약 30배, 30배 내지 약 35배, 35배 내지 약 40배, 40배 내지 약 45배, 45배 내지 약 50배, 50배 내지 약 100배, 100배 내지 약 1,000배, 1,000배 내지 약 10,000배, 10,000배 내지 약 100,000배, 약 10배, 15배, 20배, 25배, 30배, 35배, 40배, 45배, 50배, 100배, 1,000배, 10,000배 또는 약 100,000배 더 높은 효능으로 활성화한다.

[0470] 일부 구체예에서, 융합 단백질은 CD4+ T 세포의 활성화와 비교하여 CD8+ T 세포를 최소 약 10배 또는 그 이상의

효능으로 활성화한다. 일부 구체예에서, 융합 단백질은 CD4+ 세포의 활성화와 비교하여 CD8+ T 세포를 최소 약 10배 내지 약 50배 더 높은 효능으로 활성화한다. 일부 구체예에서, 융합 단백질은 CD4+ T 세포의 활성화와 비교하여 CD4+ T 세포를 최소 약 10배 내지 약 15배, 15배 내지 약 20배, 20배 내지 약 25배, 25배 내지 약 30배, 30배 내지 약 35배, 35배 내지 약 40배, 40배 내지 약 45배, 45배 내지 약 50배, 50배 내지 약 100배, 100배 내지 약 1,000배, 1,000배 내지 약 10,000배, 10,000배 내지 약 100,000배, 약 10배, 15배, 20배, 25배, 30배, 35배, 40배, 45배, 50배, 100배, 1,000배, 10,000배 또는 약 100,000배 더 높은 효능으로 활성화한다.

[0471] *예시적인 IL-21 융합 단백질*

[0472] 일부 구체예에서, 본 개시는 여기에 기술된 항-CD8 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 여기에 기술된 IL-21 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 제공한다.

[0473] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0474] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 감소된 등전점을 제공하는 하나 이상의 아미노산 치환, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 39의 S80 내지 T92 내에 있고, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 잔기 R85, R86, K88, H89, R90 또는 이들의 조합에 있고, 그리고 (ii) 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합에 비해 인간 IL-21 수용체에 대한 감소된 결합을 제공하는 하나 이상의 아미노산 치환; 및

[0475] b) 여기에서 기술한 바와 같이 CD8αβ 또는 CD8β에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0476] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0477] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 감소된 등전점을 제공하는 4개 이상의 아미노산 치환, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 390의 S80 내지 T92 내에 있고, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 잔기 R85, R86, K88, H89, R90 또는 이들의 조합에 있고, 그리고 (ii) 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합에 비해 인간 IL-21 수용체에 대한 감소된 결합을 제공하는 하나 이상의 아미노산 치환; 및

[0478] b) 여기에서 기술한 바와 같이 CD8αβ 또는 CD8β에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0479] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0480] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 감소된 등전점을 제공하는 4개 이상의 아미노산 치환, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 390의 S80 내지 T92 내에 있고, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 잔기 R85, R86, K88, H89, R90 또는 이들의 조합에 있고, 그리고 (ii) 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합에 비해 인간 IL-21 수용체에 대한 감소된 결합을 제공하는 하나 이상의 아미노산 치환, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 R5, I8, R9, R11, L13, I14, I16, V17, D18, K72, K73, L74, K75, R76, K77, K117 및 이들의 조합 중에서 선택된 잔기에 있음; 및

[0481] b) 여기에서 기술한 바와 같이 CD8αβ 또는 CD8β에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0482] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0483] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 감소된 등전점을 제공하는 4개 이상의 아미노산 치환, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 390의 S80 내지 T92 내에 있고, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 잔기 R85, R86, K88, H89, R90 또는 이들의 조합에 있고, 그리고 (ii) 다음에서 선택된 하나 이상의 아미노산 치환: (a) R11D; (b) R11E; (c) I14D, D18A 및 K117A; (d) R76E; (e) R5F; (f) R76F; (g) I8E; (h) R5A; (i) R5E; (j) R5S; (k) R5T; (l) R5N; (m) R5Q; (n) R5V; (o) R5I; (p) R5L; (q) R5Y; (r) R76A; (s) R76N; (t) R76D; (u) R76S; (v) R76T; (w) R76Q; (x) R76V; (y) R76I; (z) R76L; (aa) R76Y; (bb) K77A; (cc) K77E; (dd) K72A; (ee) K72E; (ff) K75A; (gg) K75E; (hh) K73A; (ii) K73E; (jj) R5F 및 K77A; (kk) R5F 및 K77E; (ll) R5F 및 K72A; (mm) R5F 및 K72E; (nn) R5F 및 K76A; (oo) R5F 및 K76E; (pp) K73A 및 K76F; (qq) K73E 및 K76F; (rr) R9A; (ss) R9D; (tt) R9E; (uu) R9H; (vv) R9S; (ww) R9T; (xx) R9N; (zz) R9G; (aaa) R9V; (bbb) R9I; (ccc) R9L; (ddd) R9Y; (eee) K72A 및 R76F; (fff) K75A 및 R76F; (ggg) R76F 및 K77A; (hhh) K75E 및 R76F; (iii) V17I 및 L74I; (jjj) I16A 및 L74F; (kkk) I16S, V17I, 및 L74V; (lll) I16R, V17I, 및 L74I; (mmm) L13F, I16A, V17A 및 L74M; 및 (nnn)

L13R, I16A, V17I 및 L74I; 및

[0484] b) 여기에서 기술한 바와 같이 CD8αβ 또는 CD8β에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0485] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0486] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 감소된 등전점을 제공하는 4개 이상의 아미노산 치환, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 잔기 S80, T81, N82, A83, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91, T92 또는 이들의 조합에 있고, 그리고 (ii) 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합에 비해 인간 IL-21 수용체에 대한 감소된 결합을 제공하는 하나 이상의 아미노산 치환, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 R5, I8, R9, R11, L13, I14, I16, V17, D18, K72, K73, L74, K75, R76, K77, K117 및 이들의 조합 중에서 선택된 잔기에 있음; 및

[0487] b) 여기에서 기술한 바와 같이 CD8αβ 또는 CD8β에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0488] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0489] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 감소된 등전점을 제공하는 4개 이상의 아미노산 치환, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 잔기 S80, T81, N82, A83, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91, T92 또는 이들의 조합에 있고, 그리고 (ii) 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합에 비해 인간 IL-21 수용체에 대한 감소된 결합을 제공하는 하나 이상의 아미노산 치환, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 잔기 R76에 있음; 및

[0490] b) 여기에서 기술한 바와 같이 CD8αβ 또는 CD8β에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0491] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0492] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 391-421에서 선택된 아미노산 서열, 및 (ii) 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합에 비해 인간 IL-21 수용체에 대한 감소된 결합을 제공하는 하나 이상의 아미노산 치환; 및

[0493] b) 여기에서 기술한 바와 같이 CD8αβ 또는 CD8β에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0494] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0495] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 391-421에서 선택된 아미노산 서열, 및 (ii) 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합에 비해 인간 IL-21 수용체에 대한 감소된 결합을 제공하는 하나 이상의 아미노산 치환, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 R5, I8, R9, R11, L13, I14, I16, V17, D18, K72, K73, L74, K75, R76, K77, K117 및 이들의 조합에서 선택된 잔기에 있음; 및

[0496] b) 여기에서 기술한 바와 같이 CD8αβ 또는 CD8β에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0497] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0498] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 391-421에서 선택된 아미노산 서열, 및 (ii) 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합에 비해 인간 IL-21 수용체에 대한 감소된 결합을 제공하는 하나 이상의 아미노산 치환, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 잔기 R76에 있음; 및

[0499] b) 여기에서 기술한 바와 같이 CD8αβ 또는 CD8β에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0500] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0501] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 감소된 등전점을 제공하는 4개 이상의 아미노산 치환, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 390의 S80 내지 T92 내에 있고, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 잔기 R85, R86, K88, H89, R90 또는 이들의 조합에 있고, 그리고 (ii) 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합에 비해 인간 IL-21 수용체에 대한 감소된 결합을 제공하는 하나 이상의 아미노산 치환; 및

[0502] b) CD8αβ 또는 CD8β에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함함:

[0503] (i) SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인;

[0504] (ii) SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인;

[0505] (iii) SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인; 또는

[0506] (iv) SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인.

[0507] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0508] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 감소된 등전점을 제공하는 4개 이상의 아미노산 치환, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 390의 S80 내지 T92 내에 있고, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 잔기 R85, R86, K88, H89, R90 또는 이들의 조합에 있고, 그리고 (ii) 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합에 비해 인간 IL-21 수용체에 대한 감소된 결합을 제공하는 하나 이상의 아미노산 치환, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 R5, I8, R9, R11, L13, I14, I16, V17, D18, K72, K73, L74, K75, R76, K77, K117 및 이들의 조합 중에서 선택된 잔기에 있음; 및

[0509] b) CD8αβ 또는 CD8ββ에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함함:

[0510] (i) SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인;

[0511] (ii) SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인;

[0512] (iii) SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인; 또는

[0513] (iv) SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인.

[0514] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0515] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 감소된 등전점을 제공하는 4개 이상의 아미노산 치환, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 390의 S80 내지 T92 내에 있고, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 잔기 R85, R86, K88, H89, R90 또는 이들의 조합에 있고, 그리고 (ii) 다음에서 선택된 하나 이상의 아미노산 치환: (a) R11D; (b) R11E; (c) I14D, D18A 및

K117A; (d) R76E; (e) R5F; (f) R76F; (g) I8E; (h) R5A; (i) R5E; (j) R5S; (k) R5T; (l) R5N; (m) R5Q; (n) R5V; (o) R5I; (p) R5L; (q) R5Y; (r) R76A; (s) R76N; (t) R76D; (u) R76S; (v) R76T; (w) R76Q; (x) R76V; (y) R76I; (z) R76L; (aa) R76Y; (bb) K77A; (cc) K77E; (dd) K72A; (ee) K72E; (ff) K75A; (gg) K75E; (hh) K73A; (ii) K73E; (jj) R5F 및 K77A; (kk) R5F 및 K77E; (ll) R5F 및 K72A; (mm) R5F 및 K72E; (nn) R5F 및 K76A; (oo) R5F 및 K76E; (pp) K73A 및 K76F; (qq) K73E 및 K76F; (rr) R9A; (ss) R9D; (tt) R9E; (uu) R9H; (vv) R9S; (ww) R9T; (xx) R9N; (zz) R9G; (aaa) R9V; (bbb) R9I; (ccc) R9L; (ddd) R9Y; (eee) K72A 및 R76F; (fff) K75A 및 R76F; (ggg) R76F 및 K77A; (hhh) K75E 및 R76F; (iii) V17I 및 L74I; (jjj) I16A 및 L74F; (kkk) I16S, V17I, 및 L74V; (lll) I16R, V17I, 및 L74I; (mmm) L13F, I16A, V17A 및 L74M; 및 (nnn) L13R, I16A, V17I 및 L74I; 및

[0516] b) CD8αβ 또는 CD8β에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함함:

[0517] (i) SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인;

[0518] (ii) SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인;

[0519] (iii) SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인; 또는

[0520] (iv) SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인.

[0521] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0522] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 감소된 등전점을 제공하는 4개 이상의 아미노산 치환, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 잔기 S80, T81, N82, A83, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91, T92 또는 이들의 조합에 있고, 그리고 (ii) 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합에 비해 인간 IL-21 수용체에 대한 감소된 결합을 제공하는 하나 이상의 아미노산 치환, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 R5, I8, R9, R11, L13, I14, I16, V17, D18, K72, K73, L74, K75, R76, K77, K117 및 이들의 조합 중에서 선택된 잔기에 있음; 및

[0523] b) CD8αβ 또는 CD8β에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함함:

[0524] (i) SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인;

[0525] (ii) SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인;

[0526] (iii) SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 40의 아

미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인; 또는

[0527] (iv) SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인.

[0528] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0529] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 감소된 등전점을 제공하는 4개 이상의 아미노산 치환, 여기서 4개 이상의 아미노산 치환은 잔기 S80, T81, N82, A83, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91, T92 또는 이들의 조합에 있고, 그리고 (ii) 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합에 비해 인간 IL-21 수용체에 대한 감소된 결합을 제공하는 하나 이상의 아미노산 치환, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 잔기 R76에 있음; 및

[0530] b) CD8αβ 또는 CD8β에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함함:

[0531] (i) SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인;

[0532] (ii) SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인;

[0533] (iii) SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인; 또는

[0534] (iv) SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인.

[0535] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0536] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 391-421에서 선택된 아미노산 서열, 및 (ii) 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합에 비해 인간 IL-21 수용체에 대한 감소된 결합을 제공하는 하나 이상의 아미노산 치환; 및

[0537] b) CD8αβ또는 CD8β에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함함:

[0538] (i) SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인;

[0539] (ii) SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인;

[0540] (iii) SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-

H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인; 또는

[0541] (iv) SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인.

[0542] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0543] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 391-421에서 선택된 아미노산 서열, 및 (ii) 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합에 비해 인간 IL-21 수용체에 대한 감소된 결합을 제공하는 하나 이상의 아미노산 치환, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 R5, I8, R9, R11, L13, I14, I16, V17, D18, K72, K73, L74, K75, R76, K77, K117 및 이들의 조합에서 선택된 잔기에 있음; 및

[0544] b) CD8αβ 또는 CD8β에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함함:

[0545] (i) SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인;

[0546] (ii) SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인;

[0547] (iii) SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인; 또는

[0548] (iv) SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인.

[0549] 일부 구체예에서, 본 개시는 다음을 포함하는 융합 단백질을 제공한다:

[0550] a) 다음을 포함하는 IL-21 폴리펩타이드: (i) SEQ ID NO: 391-421에서 선택된 아미노산 서열, 및 (ii) 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합에 비해 인간 IL-21 수용체에 대한 감소된 결합을 제공하는 하나 이상의 아미노산 치환, 여기서 하나 이상의 아미노산 치환은 잔기 R76에 있음; 및

[0551] b) CD8αβ 또는 CD8β에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함함:

[0552] (i) SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인;

[0553] (ii) SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인;

[0554] (iii) SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-

H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인; 또는

[0555] (iv) SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 도메인; 그리고 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 도메인.

[0556] 일부 구체예에서, 융합 단백질은 **표 10**의 단일 융합 단백질에 대해 표시된 하나, 둘, 또는 세 개 모두의 폴리펩타이드를 포함한다.

[0557] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 **표 10**의 단일 융합 단백질에 대해 두 개의 경쇄, IL-21 융합을 포함하는 중쇄, 및 IL-21 융합을 포함하지 않는 중쇄를 포함한다. 해당 기술분야에 알려진 바와 같이, 일부 항체 중쇄 종(species)의 C-말단 리신은 분자의 일부 단편에서 절단될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 **표 10**의 단일 융합 단백질에 대해 두 개의 경쇄, IL-21 융합을 포함하는 중쇄, 및 IL-21 융합을 포함하지 않는 중쇄를 포함하고, 여기서 IL-21 융합을 포함하지 않는 중쇄는 각각의 융합 단백질에 대해 SEQ ID NO: 559, 563, 567, 571, 575, 579, 583, 587 또는 589의 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 **표 10**의 단일 융합 단백질에 대해 두 개의 경쇄, IL-21 융합을 포함하는 중쇄, 및 IL-21 융합을 포함하지 않는 중쇄를 포함하고, 여기서 IL-21 융합을 포함하지 않는 중쇄는 각각의 융합 단백질에 대해 SEQ ID NO: 560, 564, 568, 572, 576, 580, 584, 588 또는 592의 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시는 본 개시의 다수의 융합 단백질(예: 혼합물)을 제공하는데, 여기서 다수의 융합 단백질 각각은 **표 10**의 단일 융합 단백질에 대해 두 개의 경쇄, IL-21 융합을 포함하는 중쇄, 및 IL-21 융합을 포함하지 않는 중쇄를 포함하고, 여기서 IL-21 융합을 포함하지 않는 중쇄는 각각의 융합 단백질에 대해 SEQ ID NO: 559, 563, 567, 571, 575, 579, 583, 587 또는 589의 서열, 또는 각각의 융합 단백질에 대해 SEQ ID NO: 560, 564, 568, 572, 576, 580, 584, 588, 또는 592의 서열을 포함하거나, 또는 다수는 절단된(예: 각각의 융합 단백질에 대해 SEQ ID NO: 559, 563, 567, 571, 575, 579, 583, 587 또는 589의 서열을 포함) 및 절단되지 않은(예: 각각의 융합 단백질에 대해 SEQ ID NO: 560, 564, 568, 572, 576, 580, 584, 588, 또는 592의 서열을 포함) 종들을 표현하는 종들의 혼합을 포함한다.

[0558] 일부 구체예에서, 본 개시는 **표 10**에 나열된 단일 융합 단백질의 두 개의 중쇄 서열과 두 개의 경쇄 서열을 포함하는 융합 단백질을 제공하며, 여기서 중쇄 서열 중 하나는 IL21 융합을 가지며 또 다른 중쇄 서열은 IL21 융합을 가지고 있지 않으며, 두 개의 경쇄 서열은 동일하다. 일부 구체예에서, IL21 융합이 없는 중쇄 서열은 C 말단에 리신을 포함한다.

[0559] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 559의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0560] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 563의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0561] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 567의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0562] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 571의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0563] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 575의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0564] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 579의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를

포함한다.

[0565] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 583의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0566] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 587의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0567] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 1590의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 591의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0568] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 560의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0569] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 564의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0570] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 568의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0571] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 572의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0572] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 576의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0573] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 580의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0574] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 584의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0575] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 588의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0576] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 592의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0577] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 559 또는 SEQ ID NO: 560의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0578] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 563 또는 SEQ ID NO: 564의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0579] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경

쇄, SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 567 또는 SEQ ID NO: 568의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0580] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 571 또는 SEQ ID NO: 572의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0581] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 575 또는 SEQ ID NO: 576의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0582] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 579 또는 SEQ ID NO: 580의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0583] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 583 또는 SEQ ID NO: 584의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0584] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 587 또는 SEQ ID NO: 588의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0585] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 591 또는 SEQ ID NO: 592의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0586] **표 10: 예시적인 IL-21:항-CD8 융합 단백질**

표 10

[0587]

명칭	*경쇄 서열*	*중쇄 서열 (IL-21 융합 포함)*	*중쇄 서열(IL-21 융합 없음)*	*중쇄 서열(IL-21 융합 없음) 및 C-말단 리신*
xhCD8.1-hIL21v31.4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYTAPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 557)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSQGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKEKPPGGEGGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 558)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 559)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 560)

xhCD8.1-hIL21 v31.6	DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQSIYGALN WYQQKPGKAPKLLIYGA SNLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFAT YYCQSTYTAPWTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 561)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGG IIPGYATANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDA AGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSG GGGSGGGGSGGGGSQGQDRHMIRMR QLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPE DVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTG NNERIINVSIKKLKFKPPGGEGGGG GGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERF KSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 562)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPGYATANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDAAGIRL FADWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVCTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG (SEQ ID NO: 563)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPGYATANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDAAGIRL FADWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVCTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 564)
xhCD8.1-hIL21 v31.23	DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQSIYGALN WYQQKPGKAPKLLIYGA SNLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFAT YYCQSTYTAPWTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 565)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGG IIPGYATANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDA AGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSG GGGSGGGGSGGGGSQGQDRHMIRMR QLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPE DVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTG NNERIINVSIKKLKQKPPGGEGGGG GGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERF KSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 566)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPGYATANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDAAGIRL FADWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVCTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG (SEQ ID NO: 567)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPGYATANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDAAGIRL FADWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVCTLPPSR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 568)

xhCD8.1-hIL21v31.48	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYTAPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 569)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGGSGGGGSQGQDRHMISMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGEGGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 570)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 571)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 572)
xhCD8.1-hIL21v31.51	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYTAPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 573)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGGSGGGGSQGQDRHMIGMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGEGGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 574)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 575)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 576)

xhCD8v11-hIL21 v31.4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 577)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSQGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKEKPPGGEGGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 578)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 579)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 580)
xhCD8v11-hIL21 v31.6	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 581)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSQGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKFKPPGGEGGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 582)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 583)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 584)

xhCD8v11-hIL21 v31.23	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 585)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSQGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKQKPPGGEGGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 586)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 587)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 588)
xhCD8v11-hIL21 v31.51	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 589)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 590)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 592)

[0588]

[0589] **폴리펩타이드 제조 방법**

[0590] 또한, 본 명세서에서는 여기서 기술된 항체, 항체 단편, 및 융합 단백질 중 하나를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드(예: 분리된 폴리뉴클레오티드)를 제공한다. 또한, 본 명세서에서는 여기서 기술된 항체, 항체 단편, 및 융합 단백질 중 하나를 인코딩하는 벡터(예: 발현 벡터)를 제공한다.

[0591] 또한, 본 명세서에서는 여기서 기술된 폴리뉴클레오티드 또는 벡터 중 하나를 포함하는 숙주 세포(예: 분리된 숙주 세포 또는 숙주 세포주)를 제공한다.

[0592] 또한, 본 명세서에서는 여기서 기술된 항체, 항체 단편, 및 융합 단백질 중 하나를 생산하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 항체, 항체 단편, 또는 융합 단백질을 생산하는 데 적합한 조건 하에서 본 개시의 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 항체, 항체 단편, 또는 융합 단백질

을 회수하는 단계를 더 포함한다.

[0593] 항체, 항체 단편, 및 융합 단백질은 예컨대 아래에 예시된 바와 같이, 재조합 방법을 사용하여 생산될 수 있다. 일부 구체예에서, 항체/융합 단백질을 인코딩하는 핵산은 분리되어 추가 클로닝 또는 발현을 위해 복제 가능한 벡터에 삽입될 수 있다. 항체/융합 단백질을 인코딩하는 DNA는 기존 절차(예: 항체/단편의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 통해)를 사용하여 쉽게 분리되고 시퀀싱될 수 있다. 많은 벡터가 해당 기술 분야에 알려져 있으며; 벡터 구성요소는 일반적으로 다음 중 하나 이상을 포함하지만 이에 국한되지 않는다: 신호 서열, 복제 기점, 하나 이상의 마커 유전자, 인핸서 요소, 프로모터, 및 전사 종료 서열. 여기서 벡터의 DNA를 클로닝하거나 발현하는 데 적합한 숙주 세포는 원핵생물, 효모, 또는 고등 진핵생물 세포이다. 재조합 기술을 사용할 때 항체/융합 단백질은 세포 내, 주변 세포질 공간에서 생성되거나, 또는 배지로 직접 분비될 수 있다. 항체/단편이 세포 내에서 생성되는 경우, 숙주 세포이거나 또는 분해된 단편인 입자 파편은 원심분리 또는 초여과 등을 통해 제거된다. 항체/융합 단백질이 배지로 분비되는 경우, 이러한 발현 시스템의 상층액은 일반적으로 시중에서 판매하는 단백질 농축 필터를 사용하여 먼저 농축된다.

[0594] **약제학적 조성물**

[0595] 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 약제학적 조성물의 일부이며, 예를 들어, 융합 단백질과 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본 명세서에 설명된 바와 같은 약제학적 조성물 및 제형은 원하는 순도의 활성 성분(예: 융합 단백질)을 하나 이상의 선택적인 약제학적으로 허용되는 담체(*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))와 혼합하여 동결 건조 제형 또는 수용액 형태로 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 일반적으로 사용된 복용량 및 농도에서 수용자에게 무독성이며, 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다: 포스페이트, 시트레이트, 및 기타 유기산과 같은 완충액; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함한 항산화제; 방부제; 저분자량(잔기 약 10개 미만) 폴리펩타이드; 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 아미노산; 포도당, 만노스, 또는 덱스트린을 포함한 단당류, 이당류, 및 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로오스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 당; 나트륨과 같은 염-형성 짝-이온; 금속 착물(예: Zn-단백질 착물); 및/또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 비이온성 계면활성제. 일부 구체예에서, 본 개시의 융합 단백질은 동결 건조된다.

[0596] 일부 구체예에서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 동일한 약제학적 조성물로 제형화된다. 일부 구체예에서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 별도의 약제학적 조성물로 제형화된다. 일부 구체예에서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 동일한 투여 경로를 통해 투여된다. 일부 구체예에서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 서로 다른 투여 경로로 투여된다.

[0597] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물의 투여 경로는 공지된 방법, 예를 들어 경구, 정맥내, 복강내, 뇌내(실질내), 뇌실내, 근육내, 피하, 안구내, 동맥내, 문맥내 또는 병변내 주사를 통하여; 지속 방출 시스템 또는 이식 장치에 의한 것이다. 일부 구체예에서, 조성물은 볼러스 주사 또는 연속 주입 또는 이식 장치에 의해 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 병용 요법의 개별 요소는 다른 경로로 투여될 수 있다.

[0598] 일부 구체예에서, 조성물은 원하는 분자가 흡수되거나 캡슐화된 막, 스펀지 또는 다른 적절한 재료의 이식을 통해 국소적으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이식 장치가 사용되는 경우, 장치는 임의의 적합한 조직 또는 장기에 이식될 수 있으며, 원하는 분자의 전달은 확산, 지연 방출 볼러스, 또는 연속 투여를 통해 이루어질 수 있다. 특정 실시예에서, IL-21 융합 단백질 및/또는 IL-2 융합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물을 체외 방식으로 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 경우, 환자로부터 제거된 세포, 조직 및/또는 장기는 IL-21 융합 단백질 및/또는 IL-2 융합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물에 노출되고, 그 후 세포, 조직 및/또는 장기는 환자에게 다시 이식된다.

[0599] 일부 구체예에서, IL-21 융합 단백질 및/또는 IL-2 융합 단백질은 본 명세서에서 기술한 것과 같은 방법을 사용하여 폴리펩타이드를 발현하고 분비하도록 유전적으로 조작된 특정 세포를 이식함으로써 전달될 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 세포는 동물 또는 인간 세포일 수 있으며, 자가(autologous), 이종(heterologous), 또는 이종발생(xenogeneic)일 수 있다. 일부 구체예에서, 세포는 불멸화될 수 있다. 일부 구체예에서, 면역 반응의 가능성을 줄이기 위해, 세포를 캡슐화하여 주변 조직의 침투를 피할 수 있다. 일부 구체예에서, 캡슐화 재료는 일반적으로 생체적합성, 반투과성 중합체성 외피 또는 막으로, 단백질 제품의 방출을 허용하면서도 환자의 면역 체계나 주변 조직의 다른 해로운 요인에 의한 세포 파괴를 방지한다.

[0600] **병용 방법**

[0601] 일부 구체예에서, 본 개시는 여기에 기술된 바와 같이 IL-2 융합 단백질과 IL-21 융합 단백질을 병용하여 사용하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, IL-2 융합 단백질과 IL-21 융합 단백질은 함께, 순차적으로, 또는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서, IL-2 융합 단백질과 IL-21 융합 단백질은 함께 투여된다. 일부 구체예에서, IL-2 융합 단백질과 IL-21 융합 단백질은 순차적으로 투여된다. 일부 구체예에서, IL-2 융합 단백질과 IL-21 융합 단백질은 동시에 투여된다.

[0602] 일부 구체예에서, 상기 방법은 여기에 설명된 IL-2 융합 단백질과 여기에 설명된 IL-21 융합 단백질을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 여기에 설명된 IL-2 융합 단백질을 여기에 설명된 IL-21 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있는 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 여기에 설명된 IL-21 융합 단백질을 여기에 설명된 IL-2 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있는 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0603] 일부 구체예에서, 상기 방법은 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 추가 치료제는 세포 치료제(예: 입양 세포 치료제, T세포 치료제, 예컨대 CAR-T 세포 치료제, TCR-T 세포 치료제, 종양 침윤 림프구(tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 치료제), 암 백신, 항-혈관신생제, 항체 약물 접합체, 화학요법제, 면역 자극제, 면역 프라이밍제 또는 면역 체크포인트 억제제(mmune checkpoint inhibitor, ICI)이다. 일부 구체예에서, 화학요법제는 키나제 억제제, 항대사제, 세포독소 또는 세포증식 억제제, 항호르몬제, 백금 기반 화학요법제, 메틸전이효소 억제제, 항체, 또는 항암 펩타이드이다.

[0604] 일부 구체예에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-L1, PD-1, CTLA-4, CEACAM, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, CD276, VTCN1, HVEM, KIR, A2AR, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, GALS, 아데노신, TGFR, OX40, CD137, CD40, CD47, TREM1, TREM2, HLA-G, CCR4, CCR8, CD39, CD73, IDO, CSF1R, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, TIGIT, IDO, MICA/B, LILRB4, SIGLEC-15, 또는 아르기나제를 표적으로 하며, 여기에는 PD-1(예: 항-PD-1 항체), PD-L1(예: 항-PD-L1 항체), 또는 CTLA-4(예: 항-CTLA-4 항체)의 억제제가 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

[0605] 항-PD-1 항체의 예로는 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 짐베렐리맙(Arcus), 사산리맙(Pfizer), JTX-4014, 스파르탈리주맙(PDR001; Novartis), 캄렐리주맙(SHR1210; Jiangsu HengRui Medicine), 신틸리맙(IBI308; Innovent 및 Eli Lilly), 티스렐리주맙(BGB-A317), 토리팔리맙(JS 001), 도스탈리맙(TSR-042, WBP-285), INCMGA00012(MGA012), AMP-224 및 AMP-514(MEDI0680)가 포함되나 이에 국한되지 않는다. 항-PD-L1 항체의 예로는 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, KN035, CK-301(체크포인트 테라퓨틱스)이 포함되나 이에 국한되지 않는다. PD-L1 억제제(비항체 기반)의 예로는 AUNP12, CA-170, BMS-986189 등이 포함되나 이에 국한되지 않는다. 항-CTLA-4 항체의 예로는 이필리무맙, 트레멜리무맙, BMS-986218, BMS-986249, BMS-986288, HBM4003, ONC-392, KN044, ADG116, ADU-1604, AGEN1181, AGEN1884, MK-1308 및 REGN4659가 포함되나 이에 국한되지 않는다.

[0606] 일부 구체예에서, 본 명세서에 기술된 방법은 대상자의 질병을 치료한다. 일부 구체예에서, 질병은 암이다. 일부 구체예에서, 질병은 만성 감염이다. 일부 실시예에서 질병은 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택된다: 자가면역질환, 염증, 자가면역질환, 아토피 질환, 부신생물 자가면역질환, 연골 염증, 관절염, 류마티스 관절염, 소아 관절염, 소아 류마티스 관절염, 소수관절 소아 류마티스 관절염, 다관절 소아 류마티스 관절염, 전신성 소아 류마티스 관절염, 소아 강직성 척추염, 소아 장병성 관절염, 소아 반응성 관절염, 소아 라이터 증후군, SEA 증후군(혈청 음성, 엔테소파시, 관절병 증후군), 소아 피부근염, 소아 건선성 관절염, 소아 경화증, 소아 전신성 홍반 루푸스, 소아 혈관염, 소수관절 류마티스 관절염, 다관절 류마티스 관절염, 전신성 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 장병성 관절염, 반응성 관절염, 라이터 증후군, SEA 증후군(혈청 음성, 엔테소파시, 관절병 증후군), 피부근염, 건선성 관절염, 경화증, 혈관염, 척수염, 다발성 근염, 피부근염, 결절성 다발동맥염, 베게너 과립종증, 동맥염, 류마티스성 식도염, 육아종증, 경화증, 원발성 담관 경화증, 경화성 담관염, 쇼그렌 증후군, 건선, 판상 건선, 점상 건선, 역위 건선, 농포성 건선, 홍피성 건선, 피부염, 아토피성 피부염, 죽상 경화증, 루푸스, 스틸 증후군 질병, 전신성 홍반 루푸스(SLE), 중증 근무력증, 염증성 장 질환(IBD), 크론병, 궤양성 대장염, 복강 질환, 다발성 경화증(MS), 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 비강염, 폴립이 있는 비강염, 호산구성 식도염, 호산구성 기관지염, 길랭-바레 병, 1형 당뇨병, 갑상선염(예: 그레이브스병), 애디슨병, 레이노 현상, 자가면역성 간염, GVHD, 이식 거부, 신장 손상, C형 간염 유발 혈관염 또는 자연 유산.

[0607] 일부 구체예에서, 질병은 암이다. 일부 구체예에서, 암은 다음과 같다: 급성 림프모구 백혈병(ALL)(비 T세포 ALL 포함), 급성 골수성 백혈병, B세포 전림프구성 백혈병, B세포 급성 림프성 백혈병("BALL"), 모세포 형질세

포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수성 백혈병, 만성 또는 급성 백혈병, 확산성 대형 B세포 림프종(DLBCL), 모낭성 림프종(FL), 유모세포 백혈병, 호지킨병, 악성 림프증식성 질환, MALT 림프종, 맨틀세포 림프종, 변연대 림프종, 미확인 의미의 단일클론성 감마병(MGUS), 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비호지킨 림프종(NHL), 형질세포 증식성 질환(무증상 포함) 골수종, 급성 다발성 골수종 또는 무증상 골수종), 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 형질세포종(형질세포 이형성증, 고립성 골수종, 고립성 형질세포종, 골수외 형질세포종 및 다발성 형질세포종 포함), POEMS 증후군(Crow-Fukase 증후군, Takatsuki 질환, PEP 증후군으로도 알려짐), 원발성 종격동 대세포 B 세포 림프종(PMBC), 소세포 또는 대세포 모낭 림프종, 비장 변연부 림프종(SMZL), 전신성 아밀로이드 경쇄 아밀로이드증, T 세포 급성 림프성 백혈병("TALL"), T 세포 림프종, 변형 모낭 림프종 또는 Waldenstrom 거대 글로불린혈증, 맨틀 세포 림프종(MCL), 변형 모낭 림프종(TFL), 원발성 종격동 B 세포 림프종(PMBCL), 다발성 골수종, 유모세포 림프종/백혈병, 폐암, 소세포 폐암, 비소세포 폐(NSCL) 암, 기관지폐포 세포 폐암, 편평세포암, 폐선암, 폐편평세포암, 복막암, 두경부암, 뼈암, 췌장암 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구 내 흑색종, 갑상선암, 자궁암, 위장암, 난소암, 직장암, 항문암, 위암, 위암, 대장암, 유방암, 자궁내막암, 자궁암, 나팔관암, 자궁경부암, 질암, 외음암, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연부조직육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신세포암, 신우암, 중피종, 방광암, 간암, 간세포암(hepatoma), 간세포 암(hepatocellular cancer), 자궁경부암, 타액선암, 담관암, 중추신경계(CNS) 신생물, 척추축 종양, 뇌간 신경교종, 다형성 신경교모세포종, 성상세포종, 슈반종, 상피세포종, 수막종, 편평세포암, 뇌하수체 선종 및 유잉 육종, 위에 나열된 암 중 어느 하나의 내성이 있는 경우, 또는 위에 나열된 암 중 하나 이상이 결합된 경우를 포함한다.

[0608] 일부 구체예에서, 본 개시는 대상자의 종양 성장을 감소 또는 억제하는 방법을 제공하며, 이는 대상자에게 여기에 설명된 IL-21 융합 단백질 및 IL-2 융합 단백질을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-21 융합 단백질은 IL-2 융합 단백질보다 먼저 투여된다. 일부 구체예에서, IL-2 융합 단백질은 IL-21 융합 단백질보다 먼저 투여된다. 일부 구체예에서, IL-2 융합 단백질과 IL-21 융합 단백질은 순차적으로, 함께, 또는 동시에 투여된다.

[0609] **키트**

[0610] 일부 구체예에서, 본 개시는 본 명세서에 개시된 바와 같이 IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질을 포함하는 키트, 및 사용 설명서를 제공한다. 키트는 적합한 용기에, IL-2 융합 단백질, IL-21 융합 단백질, 하나 이상의 대조군, 및 다양한 완충액, 시약, 효소 및 해당 기술 분야에서 잘 알려진 기타 표준 성분을 포함할 수 있다. 특정 구체예에는 동일한 바이알에 IL-2 융합 단백질과 IL-21 융합 단백질이 들어 있는 키트가 포함된다. 특정 구체예에서, 키트는 별도의 바이알에 IL-2 융합 단백질과 IL-21 융합 단백질을 포함한다.

[0611] 일부 구체예에서, 본 개시는 본 명세서에 공개된 바와 같은 IL-21 융합 단백질, 및 IL-2 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있는 이를 필요로 하는 환자에게 IL-21 융합 단백질을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 개시는 본 명세서에 공개된 바와 같은 IL-2 융합 단백질, 및 IL-21 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있는 이를 필요로 하는 환자에게 IL-2 융합 단백질을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0612] 용기는 IL-21 융합 단백질 및/또는 IL-2 융합 단백질을 넣을 수 있고, 어떤 경우에는 적절하게 분주할 수 있는 적어도 하나의 바이알, 웰, 시험관, 플라스크, 병, 주사기 또는 기타 용기 수단을 포함할 수 있다. 추가 구성 요소가 제공되는 경우, 키트는 이 구성 요소를 넣을 수 있는 추가 용기를 포함할 수 있다. 키트는 또한 IL-2 융합 단백질 및/또는 IL-21 융합 단백질을 담는 수단, 및 상업적 판매를 위해 밀폐된 다른 시약 용기를 포함할 수 있다. 이러한 용기는 원하는 바이알이 보유되는 주입 또는 블로우-성형 플라스틱 용기를 포함할 수 있다. 용기 및/또는 키트에는 사용 지침 및/또는 경고가 포함된 라벨이 포함될 수 있다.

[0613] **실시예**

[0614] 이하의 실시예는 본 개시의 일부 구체예를 더욱 자세히 설명하기 위해 제공되지만, 본 개시의 범위를 제한하려는 것은 아니며; 이러한 실시예는 예시적인 성격으로 인해 해당 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려진 다른 절차, 방법론 또는 기술을 대안으로 사용할 수 있다는 점을 이해할 수 있을 것이다.

[0615] **실시예 1: cis-표적화된 IL-21 및 IL-2의 마우스 대용체 구축**

[0616] 재료 및 방법

[0617] *쥐 융합 구조체의 복제*

[0618] 구조체의 쥐 IL-21 또는 IL-2 부분이 마우스 IgG2a 중쇄의 C-말단과 IL-21의 N-말단 사이에 $(G4S)_3$ 15-머 링커를 사용하여 중쇄가 있는 프레임 내에서 복제되었다. IgG 중쇄의 C-말단 리신 잔기는 IL-21 부분을 융합한 후 제거되었다. 비대칭 기하 구조체를 생성하기 위해 Fc 영역의 CH3 도메인에 정전기적 변형을 도입하여 헤테로다이머화를 용이하게 했다. 구체적으로, 양전하 변형은 CH3 도메인에서 E356K 및 D399K 돌연변이를 가지고 있는 반면, 음전하 변형은 CH3 도메인에서 K409E 및 K439D 돌연변이를 가지고 있다(EU 번호부여). FcγR 결합/효과기 기능을 폐지하고 FcR 공동-활성화를 방지하기 위해, 돌연변이 L234A/L235A/P329G(EU 번호부여)를 각 IgG 중쇄의 CH2 도메인 또는 Fc 영역에 도입했다. 항체-IL-21 융합 구조체의 발현은 CMV 프로모터에 의해 구동되고 전사는 코딩 시퀀스 하류에 위치한 합성 폴리A 신호 시퀀스에 의해 종결되었다.

[0619] *IL-21 및 IL-2 폴리펩타이드가 있는 융합 단백질의 정제*

[0620] 실시예시에서 사용된 IL-21 폴리펩타이드가 있는 융합 단백질을 인코딩하는 구조체는 폴리에틸렌이민(PEI)을 사용하여 지수적으로 성장하는 Expi293 세포를 포유류 발현 벡터와 공동-형질 전환하여 생성되었다. 상층액을 배양 5일 후에 수집했다. IL-21 융합 구조체를 단백질 A 매트릭스를 사용하여 친화 크로마토그래피로 먼저 정제했다. 단백질 A 컬럼을 평형화시키고 인산 완충 식염수(PBS)로 세척했다. 융합 구조체를 pH 3.6의 100 mM 시트르산 나트륨을 사용하여 pH 9 중화 완충액인 1 M 트리스-HCl으로 직접 용출했다. 용출된 분획물을 모아 20 mM MES, 25 mM 염화 나트륨, pH 5.5에 희석하여 이온 교환 크로마토그래피(Mono-S, Cytiva)로 추가 정제하여 헤테로다이머와 호모다이머를 분리했다. 단백질을 로딩한 후, 컬럼을 20 mM MES, pH 5.5로 세척했다. 그런 다음 단백질을 20 mM MES, pH 5.5 완충액에서, 25 mM NaCl에서부터 IL-21 융합 단백질의 경우 500 mM NaCl로, 또는 IL-2 융합 단백질의 경우 300 mM NaCl로 염화나트륨 구배로 용출했다. 헤테로다이머에 해당하는 주요 용출액 피크를 수집하여 분석적 크기 배제 크로마토그래피(Superdex 200 Increase 5/150 GL, Cytiva)로 분석했다. 시험관 내 연구의 경우, % 단량체가 ≥98%인 경우 단백질을 PBS로 투석했다. 그렇지 않은 경우, 모든 생체 내 연구의 경우, 이온 교환 용출액 피크를 PBS에서 크기 배제 크로마토그래피(HiLoad Superdex 200 pg 16/600 또는 26/600, Cytiva)로 연마했다.

[0621] 정제된 융합 구조체의 단백질 농도를 아미노산 서열을 기준으로 계산된 몰 흡광 계수를 사용하여 280nm에서 광학 밀도(OD)를 측정하여 결정했다. 융합 구조체의 순도, 무결성 및 단량체 상태를 환원제(5mM 1,4-디티오트레이톨)의 존재 및 부존재 하에 SDS-PAGE로 분석하고 쿠마시 블루(SimpleBlue™ SafeStain, Invitrogen)로 염색했다. NuPAGE®Pre-Cast 겔 시스템(Invitrogen)을 제조업체의 지침에 따라 사용하였다(4-20% 트리스-글리신 겔 또는 3-12% 비스-트리스). 면역 접합체 샘플의 응집체 함량을 Superdex 200 5/150 GL 분석 크기 배제 컬럼(Cytiva)을 사용하여 분석했다.

[0622] *MC38 마우스 종양 모델*

[0623] 8-10주령의 C57BL6 암컷 마우스(잭슨 랩스)를 동물 사육 시설에 수용하고 적응시켰다. 배양된 MC38 세포를 수확하여 무혈청 배지(1x DMEM, Sigma D6429)에 $1.5x10^7$ 세포/mL로 재현탁하여 이식했다. 마우스를 면도하고 $1.5x10^6$ 세포(100 μL)를 뒷다리 위 피하 이식했다. 종양을 이식 후 약 8일째에 종양 부피가 60-120mm^3에 도달할 때까지 측정했다(TV=너비*너비*길이*0.5). 그런 다음 마우스를 종양 부피에 따라 무작위로 그룹으로 나누었다. 무작위로 나눈 후 각 마우스의 무게를 측정하고 목덜미 아래에 치료제를 피하로 투여했다. 종양 부피와 체중을 연구 종료(초기 투여 후 30-40일) 또는 최대 종양 부피(2000 mm^3)에 도달할 때까지 3-4일마다 측정했다. 연구 종료 시 마우스를 CO_2로 안락사시키고 적절한 2차 안락사를 시행했다.

[0624] 결과

[0625] 마우스 CD8-cis 표적화된 IL-21 및 IL-2 융합 단백질 대용체는 이전에 설명된 바와 같이 설계되었다(2020년 6월 5일에 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/US20/36454, 2021년 10월 22일에 출원된 PCT/US21/56312, 2022년 4월 27일에 출원된 PCT/US2022/026584에 설명된 대로, 각각은 여기에 전체적으로 참조로 포함됨). **도 1**은 이러한 융합 단백질의 개략도를 보여준다. xmCD8-mIL21v1.1은 친화도가 약화된 마우스 IL-21 변이체, mIL21v1.1에 융합된 항-마우스 CD8 항체를 함유한다. xmCD8.1-mIL2v는 친화도가 약화된 마우스 IL-2, mIL2v에 융합된 대체 항-마우스 CD8 항체를 함유한다. **표 11**은 마우스 IL-2 및 IL-21 뮤테인의 서열을 보여준다. xmCD8 및 xmCD8.1 항체는 동일한 에피토프(CD8ab 및 CD8b를 표적으로 함)를 표적으로 하지만 결합 친화도가 다르다. 각 항체는 CD8ab 또는 CD8b에 결합하는 것으로 PCT/US20/36454에 설명된 부모 항체에서 유래되었으며, 이는 CD8+ T 세포

활성화를 차단하지 않는 것으로 보고되었다.

[0626] 도 2A-2D는 단일 대용체 또는 다른 용량 수준에서 동시에 투여된 두 대용체의 조합에 대한 MC38 모델에서의 효능 데이터를 보여준다. 0.3mg/kg xmCD8.1-mIL2v 및 0.1mg/kg xmCD8-mIL21v1.1(**도 2A**), 0.3mg/kg xmCD8.1-mIL2v 및 0.03mg/kg xmCD8-mIL21v1.1(**도 2B**), 0.1mg/kg xmCD8.1-mIL2v 및 0.1mg/kg xmCD8-mIL21v1.1(**도 2C**), 0.1mg/kg xmCD8.1-mIL2v 및 0.03mg/kg xmCD8-mIL21v1.1(**도 2D**)에 대한 단일 제제 대 병용제가 표시된다. 모든 경우에, 병용제는 평균 종양 부피와 완전 반응(CR) 수에 따라 각 단일 제제 치료에 비해 더 큰 효능을 보여준다.

[0627] 도 3은 단일 대체 요법 또는 두 대체 요법의 병용에 대한 MC38 모델의 효능 데이터를 순차적으로 투여한 것이다. 별도의 그룹은 먼저 xmCD8-mIL21v1.1을 투여하거나 먼저 xmCD8.1-mIL2v를 투여하여 테스트했다. 모든 경우에 투여는 1시간씩 지연되었다. 단일 제제 대 병용제 치료가 0.1mg/kg xmCD8.1-mIL2v 및 0.1mg/kg xmCD8-mIL21v1.1에 대해 표시된다.**도 3**은 순서에 관계없이 병용제가 상승 효과를 나타내는 것을 보여주고, 병용제는 평균 종양 부피와 완전 반응(CR) 수에 따라 각 단일 제제 치료에 비해 더 큰 효능을 보여준다.

[0628] **표 11: 조작된 마우스 IL-21 및 IL-2 뮤테인**

표 11

[0629]

마우스 사이토카인 뮤테인	아미노산 서열	SEQ ID NO
mIL-21 v1.1	QGPDRLLIRLRHLIDIVEQLKIYENDLDPELLSAPQDVKGHCEHAAFACFQKAKLKPSNPGNNKTFIIDLVAQLEERLPAGEGGEGQEHIAKCPSCDSYEKRTPKEFLERLKWLLQKMIHQHLS	593
mIL-2v	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPEMLTAKFALPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISSIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFAQSIISTSPQ	594

[0630] **특정 구체예**

[0631] 구체예 1. 질병을 앓고 있는 대상자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 대상자에게 다음을 투여하는 것을 포함하는 방법:

[0632] (a) 다음을 포함하는 유효량의 IL-21 융합 단백질: (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-21 폴리펩타이드; 및

[0633] (b) 다음을 포함하는 유효량의 IL-2 융합 단백질: (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-2 폴리펩타이드.

[0634] 구체예 2. 질병을 앓고 있는 대상자를 치료하는 방법으로서, 대상자는 IL-21 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있고, 상기 방법은 다음을 포함하는 방법: 대상자에게 유효량의 IL-2 융합 단백질을 투여하는 단계, 여기서 IL-21 융합 단백질은 (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-21 폴리펩타이드를 포함하고, 그리고 여기서 IL-2 융합 단백질은 (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-2 폴리펩타이드를 포함함.

[0635] 구체예 3. 질병을 앓고 있는 대상자를 치료하는 방법으로서, 대상자는 IL-2 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있고, 상기 방법은 다음을 포함하는 방법: 대상자에게 유효량의 IL-21 융합 단백질을 투여하는 단계, 여기서 IL-21 융합 단백질은 (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-21 폴리펩타이드를 포함하고, 그리고 여기서 IL-2 융합 단백질은 (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, (ii) IL-2 폴리펩타이드를 포함함.

[0636] 구체예 4. 구체예 1-3 중 어느 하나에 있어서, 질병은 암을 포함하는 방법.

[0637] 구체예 5. 구체예 1-3 중 어느 하나에 있어서, 질병은 감염성 질병을 포함하는 방법.

[0638] 구체예 6. 전술한 구체예 중 어느 하나에 있어서, 치료는 대상자에서 면역 반응을 유도하는 방법.

[0639] 구체예 7. 구체예 6에 있어서, 치료는 대상자에서 T 세포 반응을 유도하는 방법.

[0640] 구체예 8. 구체예 1-4 및 6-7 중 어느 하나에 있어서, 치료는 대상자에서 암 진행을 지연시키는 방법.

[0641] 구체예 9. 구체예 1-4 및 6-8 중 어느 하나에 있어서, 치료는 대상자에서 종양 부피를 감소시키는 방법.

[0642] 구체예 10. 구체예 1-4 및 6-9 중 어느 하나에 있어서, 치료는 대상자에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하는 방법.

[0643] 구체예 11. 구체예 1-4 및 6-10 중 어느 하나에 있어서, 치료는 대상자에게 IL-2 융합 단백질만을 사용하여 치료하는 것보다 대상자에서 암 진행을 지연시키고, 종양 부피를 감소시키고, 및/또는 종양 성장을 감소시키거나 또는 억제하는 방법.

[0644] 구체예 12. 구체예 1-4 및 6-10 중 어느 하나에 있어서, 치료는 대상자에게 IL-21 융합 단백질만을 사용하여 치료하는 것보다 대상자에서 암 진행을 지연시키고, 종양 부피를 감소시키고, 및/또는 종양 성장을 감소시키거나 또는 억제하는 방법.

[0645] 구체예 13. 구체예 1-12 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 동일한 방법.

[0646] 구체예 14. 구체예 1-12 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서로 다른 방법.

[0647] 구체예 15. 구체예 1-14 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 모두 세포 표면에 인간 CD8ab 헤테로다이머를 발현하는 세포에 EC50이 1000nM 미만으로 결합하는 방법.

[0648] 구체예 16. 구체예 1-15 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 모두 인간 CD8+ T 세포에 결합하는 방법.

[0649] 구체예 17. 구체예 1-16 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄와 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 가변(VH) 도메인을 포함하고; 그리고 경쇄는 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하고, 여기서 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서 다음과 같은 방법:

[0650] VH 도메인은 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0651] VH 도메인은 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0652] VH 도메인은 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0653] VH 도메인은 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0654] VH 도메인은 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0655] VH 도메인은 SEQ ID NO: 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 48의

아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0656] VH 도메인은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0657] VH 도메인은 SEQ ID NO: 177의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 178의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0658] VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 226의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 227의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0659] VH 도메인은 SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0660] VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0661] VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며; 또는

[0662] VH 도메인은 SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 237의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함함.

[0663] 구체예 18. 구체예 1-16 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄와 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고, 그리고 경쇄는 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하고, 여기서 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서 다음과 같은 방법:

[0664] VH 도메인은 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0665] VH 도메인은 SEQ ID NO: 53의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0666] VH 도메인은 SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0667] VH 도메인은 SEQ ID NO: 54의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 34

의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0668] VH 도메인은 SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0669] VH 도메인은 SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 57의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0670] VH 도메인은 SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 50의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0671] VH 도메인은 SEQ ID NO: 183의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0672] VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 239의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0673] VH 도메인은 SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0674] VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0675] VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며; 또는

[0676] VH 도메인은 SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 244의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함함.

[0677] 구체예 19. 구체예 17 또는 18에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH 및 VL 도메인은 다음의 아미노산 서열을 포함하는 방법:

[0678] (a) 각각 SEQ ID NO: 58 및 59;

[0679] (b) 각각 SEQ ID NO: 247 및 248;

[0680] (c) 각각 SEQ ID NO: 62 및 63;

[0681] (d) 각각 SEQ ID NO: 64 및 65;

[0682] (e) 각각 SEQ ID NO: 66 및 67;

[0683] (f) 각각 SEQ ID NO: 68 및 69;

[0684] (g) 각각 SEQ ID NO: 70 및 71;

[0685] (h) 각각 SEQ ID NO: 72 및 73;

[0686] (i) 각각 SEQ ID NO: 185 및 186;

[0687] (j) 각각 SEQ ID NO: 245 및 246;

[0688] (k) 각각 SEQ ID NO: 249 및 250;

[0689] (l) 각각 SEQ ID NO: 251 및 252;

[0690] (m) 각각 SEQ ID NO: 253 및 254;

[0691] (n) 각각 SEQ ID NO: 255 및 256; 또는

[0692] (o) 각각 SEQ ID NO: 257 및 258.

[0693] 구체예 20. 구체예 1-19 중 어느 하나에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄와 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 가변(VH) 도메인을 포함하고; 그리고 경쇄는 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하고, 여기서 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서 다음과 같은 방법:

[0694] VH 도메인은 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0695] VH 도메인은 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0696] VH 도메인은 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0697] VH 도메인은 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0698] VH 도메인은 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0699] VH 도메인은 SEQ ID NO: 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0700] VH 도메인은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0701] VH 도메인은 SEQ ID NO: 177의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 178의 아미노산 서열을 포함하는

CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0702] VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 226의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 227의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0703] VH 도메인은 SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0704] VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0705] VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며; 또는

[0706] VH 도메인은 SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 237의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0707] 구체예 21. 구체예 1-19 중 어느 하나에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄와 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고, 그리고 경쇄는 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하고, 여기서 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서 다음과 같은 방법:

[0708] VH 도메인은 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0709] VH 도메인은 SEQ ID NO: 53의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0710] VH 도메인은 SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0711] VH 도메인은 SEQ ID NO: 54의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0712] VH 도메인은 SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0713] VH 도메인은 SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 57의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0714] VH 도메인은 SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 50의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0715] VH 도메인은 SEQ ID NO: 183의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0716] VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 239의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0717] VH 도메인은 SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0718] VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0719] VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며; 또는

[0720] VH 도메인은 SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 244의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함함.

[0721] 구체예 22. 구체예 20 또는 21에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH 및 VL 도메인은 다음의 아미노산 서열을 포함하는 방법:

[0722] (a) 각각 SEQ ID NO: 58 및 59;

[0723] (b) 각각 SEQ ID NO: 247 및 248;

[0724] (c) 각각 SEQ ID NO: 62 및 63;

[0725] (d) 각각 SEQ ID NO: 64 및 65;

[0726] (e) 각각 SEQ ID NO: 66 및 67;

[0727] (f) 각각 SEQ ID NO: 68 및 69;

[0728] (g) 각각 SEQ ID NO: 70 및 71;

[0729] (h) 각각 SEQ ID NO: 72 및 73;

[0730] (i) 각각 SEQ ID NO: 185 및 186;

[0731] (j) 각각 SEQ ID NO: 245 및 246;

[0732] (k) 각각 SEQ ID NO: 249 및 250;

[0733] (l) 각각 SEQ ID NO: 251 및 252;

[0734] (m) 각각 SEQ ID NO: 253 및 254;

[0735] (n) 각각 SEQ ID NO: 255 및 256; 또는

[0736] (o) 각각 SEQ ID NO: 257 및 258.

[0737] 구체예 23. 구체예 1-22 중 어느 하나에 있어서, (i) IL-21 폴리펩타이드는 제1 항체 또는 항원 결합 단편에 직접 또는 링커를 통해 연결되고, 및/또는 (ii) IL-2 폴리펩타이드는 제2 항체 또는 항원 결합 단편에 직접 또는 링커를 통해 연결되는 방법.

[0738] 구체예 24. 구체예 23에 있어서, (i) IL-21 폴리펩타이드는 Gly-Ser 링커에 의해 제1 항체 또는 항원 결합 단편에 연결되고, 및/또는 (ii) IL-2 폴리펩타이드는 Gly-Ser 링커에 의해 제2 항체 또는 항원 결합 단편에 연결되는 방법.

[0739] 구체예 25. 구체예 1-24 중 어느 하나에 있어서, IL-2 융합 단백질, IL-21 융합 단백질, 또는 IL-2 융합 단백질과 IL-21 융합 단백질 둘 모두는 각각 다음을 포함하는 방법:

[0740] N-말단에서 C-말단까지, 화학식 [I]에 따른 구조를 포함하는 두 개의 항체 중쇄 폴리펩타이드:

[0741] VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I]

[0742] 및 N-말단에서 C-말단까지, 화학식 [II]에 따른 구조를 포함하는 두 개의 항체 경쇄 폴리펩타이드:

[0743] VL-CL [II]

[0744] 여기서 VH는 VH 도메인이고, 여기서 CH1은 항체 CH1 도메인이고, 여기서 힌지는 항체 힌지 도메인이고, 여기서 CH2-CH3은 항체 Fc 도메인이고, 여기서 VL은 VL 도메인이고, 그리고 여기서 CL은 항체 불변 경쇄 도메인이며; 그리고

[0745] 여기서 IL-2 폴리펩타이드 또는 IL-21 폴리펩타이드의 N-말단은 두 CH3 도메인 중 하나의 C-말단에 융합된다.

[0746] 구체예 26. 구체예 25에 있어서, 두 개의 항체 중쇄 폴리펩타이드 중 하나 또는 둘 모두 다음 아미노산 치환을 포함하는 방법: L234A, L235A 및 G237A, EU 인덱스에 따른 번호부여.

[0747] 구체예 27. 구체예 25 또는 26에 있어서, 두 개의 항체 중쇄 폴리펩타이드 중 첫 번째는 아미노산 치환 Y349C 및 T366W를 포함하고, 두 개의 항체 중쇄 폴리펩타이드 중 두 번째는 아미노산 치환 S354C, T366S, L368A 및 Y407V를 포함하며, EU 인덱스에 따른 번호부여인 방법.

[0748] 구체예 28. 구체예 1-25 중 어느 하나에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81을 포함하는 인간 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도와 비교하여, 50% 이상 감소된 IL-2Rα에 대한 결합 친화도를 갖는 방법.

[0749] 구체예 29. 구체예 28에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81을 포함하는 인간 IL-2 폴리펩타이드에 비해 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도를 감소시키는 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 포함하는 방법.

[0750] 구체예 30. 구체예 1-29 중 어느 하나에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81에 비해 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 SEQ ID NO: 81의 위치에서의 치환을 포함하는 방법: Q11, H16, L18, L19, D20, Q22, R38, F42, K43, Y45, E62, P65, E68, V69, L72, D84, S87, N88, V91, I92, T123, Q126, S127, I129, 및 S130.

[0751] 구체예 31. 구체예 30에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함하는 방법: R38E 및 F42A; R38D 및 F42A; F42A 및 E62Q; R38A 및 F42K; R38E, F42A, 및 N88S; R38E, F42A, 및 N88A; R38E, F42A, 및 N88G; R38E, F42A, 및 N88R; R38E, F42A, 및 N88T; R38E, F42A, 및 N88D; R38E, F42A, 및 V91E; R38E, F42A, 및 D84H; R38E, F42A, 및 D84K; R38E, F42A, 및 D84R; H16D, R38E 및 F42A; H16E, R38E 및 F42A; R38E, F42A 및 Q126S; R38D, F42A 및 N88S; R38D, F42A 및 N88A; R38D, F42A 및 N88G; R38D, F42A 및 N88R; R38D, F42A 및

N88T; R38D, F42A 및 N88D; R38D, F42A 및 V91E; R38D, F42A, 및 D84H; R38D, F42A, 및 D84K; R38D, F42A, 및 D84R; H16D, R38D 및 F42A; H16E, R38D 및 F42A; R38D, F42A 및 Q126S; R38A, F42K, 및 N88S; R38A, F42K, 및 N88A; R38A, F42K, 및 N88G; R38A, F42K, 및 N88R; R38A, F42K, 및 N88T; R38A, F42K, 및 N88D; R38A, F42K, 및 V91E; R38A, F42K, 및 D84H; R38A, F42K, 및 D84K; R38A, F42K, 및 D84R; H16D, R38A, 및 F42K; H16E, R38A, 및 F42K; R38A, F42K, 및 Q126S; F42A, E62Q, 및 N88S; F42A, E62Q, 및 N88A; F42A, E62Q, 및 N88G; F42A, E62Q, 및 N88R; F42A, E62Q, 및 N88T; F42A, E62Q, 및 N88D; F42A, E62Q, 및 V91E; F42A, E62Q, 및 D84H; F42A, E62Q, 및 D84K; 및 F42A, E62Q, 및 D84R.

[0752] 구체예 32. 구체예 30에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81에 비하여 C125 위치에 추가 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함하는 방법.

[0753] 구체예 33. 구체예 32에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함하는 방법: R38E, F42A, 및 C125A; R38D, F42A, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 C125A; R38A, F42K, 및 C125A; R38E, F42A, N88S, 및 C125A; R38E, F42A, N88A, 및 C125A; R38E, F42A, N88G, 및 C125A; R38E, F42A, N88R, 및 C125A; R38E, F42A, N88D, 및 C125A; R38E, F42A, N88T, 및 C125A; R38E, F42A, V91E, 및 C125A; R38E, F42A, D84H, 및 C125A; R38E, F42A, D84K, 및 C125A; R38E, F42A, D84R, 및 C125A; H16D, R38E, F42A, 및 C125A; H16E, R38E, F42A, 및 C125A; R38E, F42A, C125A 및 Q126S; R38D, F42A, N88S, 및 C125A; R38D, F42A, N88A, 및 C125A; R38D, F42A, N88G, 및 C125A; R38D, F42A, N88R, 및 C125A; R38D, F42A, N88T, 및 C125A; R38D, F42A, N88D, 및 C125A; R38D, F42A, V91E, 및 C125A; R38D, F42A, D84H, 및 C125A; R38D, F42A, D84K, 및 C125A; R38D, F42A, D84R, 및 C125A; H16D, R38D, F42A, 및 C125A; H16E, R38D, F42A, 및 C125A; R38D, F42A , C125A, 및 Q126S; R38A, F42K, N88S, 및 C125A; R38A, F42K, N88G, 및 C125A; R38A, F42K, N88R, 및 C125A; R38A, F42K, N88T, 및 C125A; R38A, F42K, N88D, 및 C125A; R38A, F42K, N88A, 및 C125A; R38A, F42K, V91E, 및 C125A; R38A, F42K, D84H, 및 C125A; R38A, F42K, D84K, 및 C125A; R38A, F42K, D84R, 및 C125A; H16D, R38A, F42K, 및 C125A; H16E, R38A, F42K, 및 C125A; R38A, F42K, C125A 및 Q126S; F42A, E62Q, N88S, 및 C125A; F42A, E62Q, N88A, 및 C125A; F42A, E62Q, N88G, 및 C125A; F42A, E62Q, N88R, 및 C125A; F42A, E62Q, N88T, 및 C125A; F42A, E62Q, N88D, 및 C125A; F42A, E62Q, V91E, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84H, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84K, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84R, 및 C125A; H16D, F42A, 및 E62Q, 및 C125A; H16E, F42A, E62Q, 및 C125A; F42A, E62Q, C125A 및 Q126S; F42A, N88S, 및 C125A; F42A, N88A, 및 C125A; F42A, N88G, 및 C125A; F42A, N88R, 및 C125A; F42A, N88T, 및 C125A; F42A, N88D, 및 C125A;F42A, V91E, 및 C125A; F42A, D84H, 및 C125A; F42A, D84K, 및 C125A; F42A, D84R, 및 C125A; H16D, F42A, 및 C125A; H16E, F42A, 및 C125A; 및 F42A, C125A 및 Q126S.

[0754] 구체예 34. 구체예 1-33 중 어느 하나에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80 또는 SEQ ID NO: 297의 아미노산 서열을 포함하는 방법.

[0755] 구체예 35. 구체예 1-33 중 어느 하나에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80, 85-155, 190-216, 297 및 354-383으로 구성된 그룹에서 선택된 서열을 포함하는 방법.

[0756] 구체예 36. 구체예 1-35 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드와 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 방법.

[0757] 구체예 37. 구체예 36에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 폴리펩타이드와 비교하여 적어도 약 0.6단위 내지 약 5단위 더 낮은 등전점을 갖는 방법.

[0758] 구체예 38. 구체예 37에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 아미노산 치환이 없는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 IL-21 폴리펩타이드의 등전점을 약 0.6단위 내지 약 5단위만큼 감소시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 방법.

[0759] 구체예 39. 구체예 38에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 아미노산 치환이 없는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 IL-21 폴리펩타이드의 등전점을 약 0.6단위 내지 약 5단위만큼 감소시키는 4개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 방법.

[0760] 구체예 40. 구체예 38 또는 39에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 등전점을 감소시키는 최대 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환을 포함하는 방법.

[0761] 구체예 41. 구체예 36-40 중 어느 하나에 있어서, 인간 IL-21 폴리펩타이드는 약 9.42의 등전점을 갖는 방

법.

[0762] 구체예 42. 구체예 36-41 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 약 7.12 내지 약 8.72의 등전점을 갖는 방법.

[0763] 구체예 43. 구체예 36-42 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 대상자에게 투여한 후 노출이 개선되며, 곡선 아래 면적(AUC)이 최소 약 1.5배 더 크게 측정되는 방법.

[0764] 구체예 44. 구체예 37-40 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 변형된 영역을 포함하고, 여기서 약 2 내지 20개의 양전하 아미노산 잔기를 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드의 영역에 비해, 변형된 영역은 약 2 내지 20개의 양전하 아미노산 잔기의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 방법.

[0765] 구체예 45. 구체예 44에 있어서, 변형된 영역은 인간 IL-21 수용체에 결합하는 아미노산 잔기를 배제하는 방법.

[0766] 구체예 46. 구체예 44 또는 45에 있어서, 변형된 영역은 SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드의 S80 내지 T92에 위치한 아미노산 잔기를 포함하는 방법.

[0767] 구체예 47. 구체예 44-46 중 어느 하나에 있어서, 인간 IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 폴리펩타이드의 3차원 구조에서 인간 IL-21 폴리펩타이드의 표면에 하나 이상의 양전하 아미노산 잔기를 포함하고 IL-21 수용체에 결합하지 않으며, 여기서 IL-21 폴리펩타이드는 하나 이상의 양전하 아미노산 잔기의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 방법.

[0768] 구체예 48. 구체예 44-47 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드의 G84에서 아미노산 치환을 포함하지 않는 방법.

[0769] 구체예 49. 구체예 37-48 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81에 비해 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 위치에서 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 아미노산 치환을 포함하는 방법: SEQ ID NO: 390의 S80, T81, N82, A83, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91, 및 T92.

[0770] 구체예 50. 구체예 49에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 아미노산 치환을 포함하는 방법: S80G, T81G, N82G, N82E, A83G, A83E, A83S, R85G, R85E, R85S, R86G, R86E, Q87G, Q87E, Q87S, K88G, H89G, H89S, R90G, R90S, R90E, R90A, L91G, L91S, T92G, 및 T92S.

[0771] 구체예 51. 구체예 50에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 (a) R85G, R86G, K88G 및 R90E, 또는 (b) S80G, T81G, N82E, A83G, R85G, R86G, Q87G, K88G, H89G, R90E, L91G 및 T92G를 포함하는 방법.

[0772] 구체예 52. 구체예 1-51 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 다음 아미노산 서열을 포함하는 방법:

QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$GX$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$

CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 554), 여기서 X_1 = G, S; X_2 = G, T; X_3 = G, E, N; X_4 = G, S, E, A; X_5 = G, E, S, R; X_6 = G, E, R; X_7 = S, G, E, Q; X_8 = G, K; X_9 = G, S, H; X_{10} = A, E, S, G, R; X_{11} = S, G, L; 및 X_{12} = G, S, T, 단 X_5, X_6, X_8, X_9, 및 X_{10} 중 적어도 하나는 SEQ ID NO: 390에 명시된 동일한 위치의 아미노산 잔기가 아니며, 선택적으로 여기서:

[0773] (i) X_5 = G, X_6 = G, X_8 = G, X_{10} = A;

[0774] (ii) X_5 = G, X_6 = G, X_8 = G, X_{10} = E;

[0775] (iii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = S;

[0776] (iv) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E;

[0777] (v) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E;

[0778] (vi) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = S;

[0779] (vii) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E;

[0780] (viii) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G;

[0781] (ix) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = E, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G;

[0782] (x) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = S, X_{12} = G;

[0783] (xi) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = G;

[0784] (xii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = E, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = S, X_{12} = G;

[0785] (xiii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = E, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = E, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = S, X_{12} = G;

[0786] (xiv) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = S, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = S, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = S;

[0787] (xv) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = S, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = S;

[0788] (xvi) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = G;

[0789] (xvii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G;

[0790] (xviii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G;

[0791] (xix) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = S, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = S, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = S;

[0792] (xx) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G;

[0793] (xxi) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G;

[0794] (xxii) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G;

[0795] (xxiii) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = E, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G;

[0796] (xxiv) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G;

[0797] (xxv) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = E, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G; 또는

[0798] (xxvi) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = E, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G.

[0799] 구체예 53. 구체예 1-52 중 어느 하나에 있어서, IL-12 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 391-421 중에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 방법.

[0800] 구체예 54. 구체예 53에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 391-421 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 방법.

[0801] 구체예 55. 구체예 54에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 421의 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

[0802] 구체예 56. 구체예 1-55 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합과 비교하여 IL-21 수용체에 대한 결합을 감소시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 방법.

[0803] 구체예 57. 구체예 56에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 390의 위치 R5, I8, R9, R11, L13, I14, I16, V17, D18, K72, K73, L74, K75, R76, K77 또는 K117의 하나 이상의 아미노산 잔기에서 발생하는 방법.

[0804] 구체예 58. 구체에 57에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 다음 중에서 선택되는 방법: R5F, R5A, R5E, R5S, R5T, R5N, R5Q, R5V, R5I, R5L, R5Y, I8E, R9A, R9D, R9E, R9H, R9S, R9T, R9N, R9G, R9V, R9I, R9L, R9Y, R11D, R11E, L13F, L13R, I14D, I16A, I16S, I16R, V17I, V17A, D18A, K72A, K72E, K73A, K73E, K75A, K75E, L74I, L74F, L74M, L74V, R76E, R76F, R76A, R76N, R76D, R76S, R76T, R76Q, R76V, R76I, R76L,

R76Y, R76M, K77A, K77E, 및 K117A.

[0805] 구체예 59. 구체에 57 또는 58에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R76E 또는 R76Q인 방법.

[0806] 구체예 60. 구체예 1-59 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 422-491 중에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 방법.

[0807] 구체예 61. 구체예 60에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 422-491 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 방법.

[0808] 구체예 62. 구체예 1-61 중 어느 하나에 있어서, IL-2 융합 단백질은 다음을 포함하는 방법:

[0809] SEQ ID NO: 156의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 157의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 158의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0810] SEQ ID NO: 159의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 161의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0811] SEQ ID NO: 162의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 164의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0812] SEQ ID NO: 165의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 166의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 167의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0813] SEQ ID NO: 168의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 170의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0814] SEQ ID NO: 171의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 173의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0815] SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 175의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 176의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0816] SEQ ID NO: 187의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 189의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0817] SEQ ID NO: 298의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 299의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 300의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0818] SEQ ID NO: 302의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 303의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 304의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0819] SEQ ID NO: 306의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 307의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 308의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0820] SEQ ID NO: 310의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 311의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 312의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0821] SEQ ID NO: 314의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 315의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 316의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0822] SEQ ID NO: 318의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 319의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 320의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0823] SEQ ID NO: 322의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 324의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0824] SEQ ID NO: 326의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 327의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 328의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0825] SEQ ID NO: 330의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 331의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 332의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0826] SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함

하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 336의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0827] SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 340의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0828] SEQ ID NO: 342의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 343의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 344의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0829] SEQ ID NO: 346의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 347의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 348의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0830] SEQ ID NO: 350의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 351의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 352의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0831] SEQ ID NO: 156의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 157의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 217의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0832] SEQ ID NO: 159의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 218의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0833] SEQ ID NO: 162의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 219의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0834] SEQ ID NO: 165의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 166의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 220의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0835] SEQ ID NO: 168의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 221의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0836] SEQ ID NO: 171의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 222의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0837] SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 175의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 223의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0838] SEQ ID NO: 187의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 224의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0839] SEQ ID NO: 298의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 299의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 301의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0840] SEQ ID NO: 302의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 303의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 305의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0841] SEQ ID NO: 306의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 307의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 309의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0842] SEQ ID NO: 310의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 311의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 313의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0843] SEQ ID NO: 314의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 315의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 317의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0844] SEQ ID NO: 318의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 319의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 321의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0845] SEQ ID NO: 322의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 325의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0846] SEQ ID NO: 326의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 327의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 329의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0847] SEQ ID NO: 330의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 331의 아미노산 서열을 포함

하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 333의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0848] SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 337의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0849] SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 341의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0850] SEQ ID NO: 342의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 343의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 345의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0851] SEQ ID NO: 346의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 347의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 349의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 또는

[0852] SEQ ID NO: 350의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 351의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 353의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄.

[0853] 구체예 63. 구체예 1-62 중 어느 하나에 있어서, IL-2 융합 단백질은 4개의 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서 다음과 같은 방법:

[0854] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 336의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하며;

[0855] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 337의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하며;

[0856] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 340의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하며; 또는

[0857] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 341의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함한다.

[0858] 구체예 64. 구체예 1-63 중 어느 하나에 있어서, IL-21 융합 단백질은 다음을 포함하는 방법:

[0859] SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 559의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0860] SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 563의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0861] SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 567의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0862] SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 571의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0863] SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 575의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0864] SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 579의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0865] SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 583의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0866] SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 587의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0867] SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 591의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0868] SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 560의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0869] SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 564의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0870] SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 568의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0871] SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 572의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0872] SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 576의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0873] SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 580의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0874] SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 584의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[0875] SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 588의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 또는

[0876] SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 592의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄.

[0877] 구체예 65. 구체예 1-64 중 어느 하나에 있어서, IL-21 융합 단백질은 4개의 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서 다음과 같은 방법:

[0878] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 559의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하며;

[0879] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 560의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하며;

[0880] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 563의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하며;

[0881] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 564의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하며;

[0882] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 567의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하며;

[0883] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 568의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하며;

[0884] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 571의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하며;

[0885] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 572의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하며;

[0886] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 575의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하며;

[0887] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 576의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하며;

[0888] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 579의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하며;

[0889] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 580의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하며;

[0890] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 583의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하며;

[0891] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 584의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하며;

[0892] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 587의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하며;

[0893] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 588의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하며;

[0894] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 591의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하며; 또는

[0895] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 592의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함한다.

[0896] 구체예 66. 구체예 1 또는 4-65 중 어느 하나에 있어서, IL-21 융합 단백질은 IL-2 융합 단백질의 투여보다 먼저 투여되는 방법.

[0897] 구체예 67. 구체예 1 또는 4-65 중 어느 하나에 있어서, IL-2 융합 단백질은 IL-21 융합 단백질의 투여보다 먼저 투여되는 방법.

[0898] 구체예 68. 구체예 1 또는 4-65 중 어느 하나에 있어서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 함께, 순차적으로, 또는 동시에 투여되는 방법.

[0899] 구체예 69. 구체예 1 또는 4-65 중 어느 하나에 있어서, IL-21 융합 단백질은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로 제형화되는 방법.

[0900] 구체예 70. 구체예 1 또는 4-69 중 어느 하나에 있어서, IL-2 융합 단백질은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로 제형화되는 방법.

[0901] 구체예 71. 구체예 69 또는 70에 있어서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 단일 약제학적 조성물

로 제형화되는 방법.

[0902] 구체예 72. 구체예 69 또는 70에 있어서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 별도의 약제학적 조성물로 제형화되는 방법.

[0903] 구체예 73. 구체예 1-72 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 CD8ab 또는 CD8b를 표적으로 하는 방법.

[0904] 구체예 74. 구체예 73에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 CD8ab 또는 CD8b의 다른 에피토프를 표적으로 하는 방법.

[0905] 구체예 75. 구체예 73 또는 74에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 CD8ab 또는 CD8b에 대한 결합을 위해 교차 경쟁하지 않는 방법.

[0906] 구체예 76. (a) (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-21 폴리펩타이드를 포함하는 IL-21 융합 단백질; 및 (b) (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2 융합 단백질

[0907] 을 포함하는 하나 이상의 용기, 선택적으로 약제학적으로 허용되는 담체, 선택적으로 이를 필요로 하는 대상자에게 IL-21 융합 단백질 및 IL-2 융합 단백질을 함께, 순차적으로, 또는 동시에 투여하기 위한 지침서를 포함하는 키트.

[0908] 구체예 77. IL-21 융합 단백질을 포함하는 용기, 및 IL-2 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있는 이를 필요로 하는 대상자에게 IL-21 융합 단백질을 투여하기 위한 지침서, 선택적으로 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하며, 여기서 IL-21 융합 단백질은 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 IL-21 폴리펩타이드를 포함하고, 그리고 여기서 IL-2 융합 단백질은 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 키트.

[0909] 구체예 78. IL-2 융합 단백질을 포함하는 용기, 및 IL-21 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있는 이를 필요로 하는 대상자에게 IL-2 융합 단백질을 투여하기 위한 지침서, 선택적으로 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하며, 여기서 IL-21 융합 단백질은 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 IL-21 폴리펩타이드를 포함하고, 그리고 여기서 IL-2 융합 단백질은 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 키트.

[0910] 구체예 79. 구체예 76-78 중 어느 하나에 있어서, 이를 필요로 하는 대상자는 질병을 앓고 있으며, 선택적으로 질병은 암 또는 감염인 키트.

[0911] 구체예 80. 구체예 76-79 중 어느 하나에 있어서, 키트는 대상자에서 면역 반응을 유도하는 키트.

[0912] 구체예 81. 구체예 80에 있어서, 면역 반응은 T 세포 반응인 키트.

[0913] 구체예 82. 구체예 76-81 중 어느 하나에 있어서, 키트는 대상자에서 암 진행을 지연시키는 키트.

[0914] 구체예 83. 구체예 76-82 중 어느 하나에 있어서, 키트는 대상자에서 종양 부피를 감소시키는 키트.

[0915] 구체예 84. 구체예 76-83 중 어느 하나에 있어서, 키트는 대상자에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하는 키트.

[0916] 구체예 85. 구체예 76-84 중 어느 하나에 있어서, 키트는 대상자에서 IL-2 융합 단백질 또는 IL-21 융합 단백질만을 사용한 치료보다 대상자에서 암 진행을 지연시키고, 종양 부피를 줄이고, 및/또는 대상자에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하는 키트.

[0917] 구체예 86. (a) (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-21 폴리펩타이드를 포함하는 IL-21 융합 단백질; 및 (b) (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2 융합 단백질;을 포함하는 조성물.

[0918] 구체예 87. 구체예 76-85 중 어느 하나의 키트, 또는 청구항 86의 조성물에서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 동일한 키트 또는 조성물.

[0919] 구체예 88. 구체예 76-87 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서로 다른 키트 또는 조성물.

[0920] 구체예 89. 구체예 76-88 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 모두 세포 표면에 인간 CD8ab 헤테로다이머를 발현하는 세포에 EC50이 1000nM 미만으로 결합하는 키트 또는 조성물.

[0921] 구체예 90. 구체예 76-89 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 모두 인간 CD8+ T 세포에 결합하는 키트 또는 조성물.

[0922] 구체예 91. 구체예 76-90 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄와 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 가변(VH) 도메인을 포함하고; 그리고 경쇄는 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하고, 여기서 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서 다음과 같은 키트 또는 조성물:

[0923] VH 도메인은 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0924] VH 도메인은 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0925] VH 도메인은 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0926] VH 도메인은 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0927] VH 도메인은 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0928] VH 도메인은 SEQ ID NO: 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0929] VH 도메인은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0930] VH 도메인은 SEQ ID NO: 177의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 178의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0931] VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 226의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 227의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0932] VH 도메인은 SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO:

40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0933] VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0934] VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며; 또는

[0935] VH 도메인은 SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 237의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0936] 구체예 92. 구체예 76-91 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄와 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고, 그리고 경쇄는 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하고, 여기서 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서 다음과 같은 방법:

[0937] VH 도메인은 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0938] VH 도메인은 SEQ ID NO: 53의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0939] VH 도메인은 SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0940] VH 도메인은 SEQ ID NO: 54의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0941] VH 도메인은 SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0942] VH 도메인은 SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 57의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0943] VH 도메인은 SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 50의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0944] VH 도메인은 SEQ ID NO: 183의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는

CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0945] VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 239의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0946] VH 도메인은 SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0947] VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0948] VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며; 또는

[0949] VH 도메인은 SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 244의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함함.

[0950] 구체예 93. 구체예 91 또는 92에 있어서, VH 및 VL 도메인은 다음의 아미노산 서열을 포함하는 키트:

[0951] (a) 각각 SEQ ID NO: 58 및 59;

[0952] (b) 각각 SEQ ID NO: 247 및 248;

[0953] (c) 각각 SEQ ID NO: 62 및 63;

[0954] (d) 각각 SEQ ID NO: 64 및 65;

[0955] (e) 각각 SEQ ID NO: 66 및 67;

[0956] (f) 각각 SEQ ID NO: 68 및 69;

[0957] (g) 각각 SEQ ID NO: 70 및 71;

[0958] (h) 각각 SEQ ID NO: 72 및 73;

[0959] (i) 각각 SEQ ID NO: 185 및 186;

[0960] (j) 각각 SEQ ID NO: 245 및 246;

[0961] (k) 각각 SEQ ID NO: 249 및 250;

[0962] (l) 각각 SEQ ID NO: 251 및 252;

[0963] (m) 각각 SEQ ID NO: 253 및 254;

[0964] (n) 각각 SEQ ID NO: 255 및 256; 또는

[0965] (o) 각각 SEQ ID NO: 257 및 258.

[0966] 구체예 94. 구체예 76-93 중 어느 하나에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄와 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 가변(VH) 도메인을 포함하고; 그리고 경쇄는 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하고, 여기

서 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서 다음과 같은 키트 또는 조성물:

[0967] VH 도메인은 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0968] VH 도메인은 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0969] VH 도메인은 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0970] VH 도메인은 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0971] VH 도메인은 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0972] VH 도메인은 SEQ ID NO: 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0973] VH 도메인은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0974] VH 도메인은 SEQ ID NO: 177의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 178의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0975] VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 226의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 227의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0976] VH 도메인은 SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0977] VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0978] VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는

CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며; 또는

[0979] VH 도메인은 SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 237의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함함.

[0980] IL-21 및 IL-2 융합 단백질 각각의 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 가변(VH) 도메인 및 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하고, 여기서:

[0981] VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며; 또는

[0982] VH 도메인은 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 여기서 VL 도메인은 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함함.

[0983] 구체예 95. 구체예 76-94 중 어느 하나에 있어서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄와 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 중쇄 가변(VH) 도메인을 포함하고, 그리고 경쇄는 경쇄 가변(VL) 도메인을 포함하고, 여기서 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서 다음과 같은 키트 또는 조성물:

[0984] VH 도메인은 SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0985] VH 도메인은 SEQ ID NO: 53의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0986] VH 도메인은 SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0987] VH 도메인은 SEQ ID NO: 54의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0988] VH 도메인은 SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0989] VH 도메인은 SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 57의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0990] VH 도메인은 SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 50의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 4의

아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0991] VH 도메인은 SEQ ID NO: 183의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0992] VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 239의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0993] VH 도메인은 SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0994] VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며;

[0995] VH 도메인은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며; 또는

[0996] VH 도메인은 SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, SEQ ID NO: 244의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하며; 그리고 VL 도메인은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함함.

[0997] 구체예 96. 구체예 94 또는 95의 키트 또는 조성물에서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH 및 VL 도메인은 다음의 아미노산 서열을 포함하는 키트 또는 조성물:

[0998] (a) 각각 SEQ ID NO: 58 및 59;

[0999] (b) 각각 SEQ ID NO: 247 및 248;

[1000] (c) 각각 SEQ ID NO: 62 및 63;

[1001] (d) 각각 SEQ ID NO: 64 및 65;

[1002] (e) 각각 SEQ ID NO: 66 및 67;

[1003] (f) 각각 SEQ ID NO: 68 및 69;

[1004] (g) 각각 SEQ ID NO: 70 및 71;

[1005] (h) 각각 SEQ ID NO: 72 및 73;

[1006] (i) 각각 SEQ ID NO: 185 및 186;

[1007] (j) 각각 SEQ ID NO: 245 및 246;

[1008] (k) 각각 SEQ ID NO: 249 및 250;

[1009] (l) 각각 SEQ ID NO: 251 및 252;

[1010] (m) 각각 SEQ ID NO: 253 및 254;

[1011] (n) 각각 SEQ ID NO: 255 및 256; 또는

[1012] (o) 각각 SEQ ID NO: 257 및 258.

[1013] 구체예 97. 구체예 76-96 중 어느 하나에 있어서, (i) IL-21 폴리펩타이드는 제1 항체 또는 항원 결합 단편에 직접 또는 링커를 통해 연결되고, 및/또는 (ii) IL-2 폴리펩타이드는 제2 항체 또는 항원 결합 단편에 직접 또는 링커를 통해 연결되는 키트 또는 조성물.

[1014] 구체예 98. 구체예 97에 있어서, (i) IL-21 폴리펩타이드는 Gly-Ser 링커에 의해 제1 항체 또는 항원 결합 단편에 연결되고, 및/또는 (ii) IL-2 폴리펩타이드는 Gly-Ser 링커에 의해 제2 항체 또는 항원 결합 단편에 연결되는 키트.

[1015] 구체예 99. 구체예 76-98 중 어느 하나에 있어서, IL-2 융합 단백질, IL-21 융합 단백질, 또는 IL-2와 IL-21 융합 단백질 둘 모두는 각각 다음을 포함하는 키트 또는 조성물:

[1016] N-말단에서 C-말단까지, 화학식 [I]에 따른 구조를 포함하는 두 개의 항체 중쇄 폴리펩타이드:

[1017] VH-CH1-힌지-CH2-CH3 [I]

[1018] 및 N-말단에서 C-말단까지, 화학식 [II]에 따른 구조를 포함하는 두 개의 항체 경쇄 폴리펩타이드:

[1019] VL-CL [II]

[1020] 여기서 VH는 VH 도메인이고, 여기서 CH1은 항체 CH1 도메인이고, 여기서 힌지는 항체 힌지 도메인이고, 여기서 CH2-CH3은 항체 Fc 도메인이고, 여기서 VL은 VL 도메인이고, 그리고 여기서 CL은 항체 불변 경쇄 도메인이며; 그리고

[1021] 여기서 IL-2 폴리펩타이드 또는 IL-21 폴리펩타이드의 N-말단은 두 CH3 도메인 중 하나의 C-말단에 융합된다.

[1022] 구체예 100. 구체예 99에 있어서, 두 개의 항체 중쇄 폴리펩타이드 중 하나 또는 둘 모두 다음 아미노산 치환을 포함하는 키트: L234A, L235A 및 G237A, EU 인덱스에 따른 번호부여; 선택적으로 두 개의 항체 중쇄 폴리펩타이드 중 첫 번째는 아미노산 치환 Y349C 및 T366W를 포함하고, 두 개의 항체 중쇄 폴리펩타이드 중 두 번째는 아미노산 치환 S354C, T366S, L368A 및 Y407V를 포함하고, EU 인덱스에 따른 번호부여.

[1023] 구체예 101. 구체예 76-100 중 어느 하나에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81을 포함하는 인간 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도와 비교하여, 50% 이상 감소된 IL-2Rα에 대한 결합 친화도를 갖는 키트 또는 조성물.

[1024] 구체예 102. 구체예 101에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81을 포함하는 인간 IL-2 폴리펩타이드에 비해 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도를 감소시키는 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 포함하는 키트.

[1025] 구체예 103. 구체예 76-100 중 어느 하나에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81에 비해 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 SEQ ID NO: 81의 위치에서의 치환을 포함하는 키트 또는 조성물: Q11, H16, L18, L19, D20, Q22, R38, F42, K43, Y45, E62, P65, E68, V69, L72, D84, S87, N88, V91, I92, T123, Q126, S127, I129, 및 S130.

[1026] 구체예 104. 구체예 103에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함하는 키트: R38E 및 F42A; R38D 및 F42A; F42A 및 E62Q; R38A 및 F42K; R38E, F42A, 및 N88S; R38E, F42A, 및 N88A; R38E, F42A, 및 N88G; R38E, F42A, 및 N88R; R38E, F42A, 및 N88T; R38E, F42A, 및 N88D; R38E, F42A, 및 V91E; R38E, F42A, 및 D84H; R38E, F42A, 및 D84K; R38E, F42A, 및 D84R; H16D, R38E 및 F42A; H16E, R38E 및 F42A; R38E, F42A 및 Q126S; R38D, F42A 및 N88S; R38D, F42A 및 N88A; R38D, F42A 및 N88G; R38D, F42A 및 N88R; R38D, F42A 및 N88T; R38D, F42A 및 N88D; R38D, F42A 및 V91E; R38D, F42A, 및 D84H; R38D, F42A, 및 D84K; R38D, F42A, 및 D84R; H16D, R38D 및 F42A; H16E, R38D 및 F42A; R38D, F42A 및 Q126S; R38A, F42K, 및 N88S; R38A, F42K, 및 N88A; R38A, F42K, 및 N88G; R38A, F42K, 및 N88R; R38A, F42K, 및 N88T; R38A, F42K, 및 N88D; R38A, F42K, 및 V91E; R38A, F42K, 및 D84H; R38A, F42K, 및 D84K; R38A, F42K, 및 D84R; H16D, R38A, 및 F42K; H16E, R38A, 및 F42K; R38A, F42K, 및 Q126S; F42A, E62Q, 및 N88S; F42A, E62Q, 및 N88A; F42A, E62Q, 및 N88G; F42A, E62Q, 및 N88R; F42A, E62Q, 및 N88T; F42A, E62Q, 및 N88D; F42A, E62Q, 및 V91E; F42A, E62Q, 및 D84H; F42A, E62Q, 및 D84K; 및 F42A, E62Q, 및 D84R.

[1027] 구체예 105. 구체예 103에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81에 비하여 C125 위치에 추가 아미노산 치환을 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함하는 키트.

[1028] 구체예 106. 구체예 105에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는, SEQ ID NO: 81의 서열에 비하여 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 치환 세트를 갖는 SEQ ID NO: 81의 서열을 포함하는 키트: R38E, F42A, 및 C125A; R38D, F42A, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 C125A; R38A, F42K, 및 C125A; R38E, F42A, N88S, 및 C125A; R38E, F42A, N88A, 및 C125A; R38E, F42A, N88G, 및 C125A; R38E, F42A, N88R, 및 C125A; R38E, F42A, N88D, 및 C125A; R38E, F42A, N88T, 및 C125A; R38E, F42A, V91E, 및 C125A; R38E, F42A, D84H, 및 C125A; R38E, F42A, D84K, 및 C125A; R38E, F42A, D84R, 및 C125A; H16D, R38E, F42A, 및 C125A; H16E, R38E, F42A, 및 C125A; R38E, F42A, C125A 및 Q126S; R38D, F42A, N88S, 및 C125A; R38D, F42A, N88A, 및 C125A; R38D, F42A, N88G, 및 C125A; R38D, F42A, N88R, 및 C125A; R38D, F42A, N88T, 및 C125A; R38D, F42A, N88D, 및 C125A; R38D, F42A, V91E, 및 C125A; R38D, F42A, D84H, 및 C125A; R38D, F42A, D84K, 및 C125A; R38D, F42A, D84R, 및 C125A; H16D, R38D, F42A, 및 C125A; H16E, R38D, F42A, 및 C125A; R38D, F42A , C125A, 및 Q126S; R38A, F42K, N88S, 및 C125A; R38A, F42K, N88G, 및 C125A; R38A, F42K, N88R, 및 C125A; R38A, F42K, N88T, 및 C125A; R38A, F42K, N88D, 및 C125A; R38A, F42K, N88A, 및 C125A; R38A, F42K, V91E, 및 C125A; R38A, F42K, D84H, 및 C125A; R38A, F42K, D84K, 및 C125A; R38A, F42K, D84R, 및 C125A; H16D, R38A, F42K, 및 C125A; H16E, R38A, F42K, 및 C125A; R38A, F42K, C125A 및 Q126S; F42A, E62Q, N88S, 및 C125A; F42A, E62Q, N88A, 및 C125A; F42A, E62Q, N88G, 및 C125A; F42A, E62Q, N88R, 및 C125A; F42A, E62Q, N88T, 및 C125A; F42A, E62Q, N88D, 및 C125A; F42A, E62Q, V91E, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84H, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84K, 및 C125A; F42A, E62Q, 및 D84R, 및 C125A; H16D, F42A, 및 E62Q, 및 C125A; H16E, F42A, E62Q, 및 C125A; F42A, E62Q, C125A 및 Q126S; F42A, N88S, 및 C125A; F42A, N88A, 및 C125A; F42A, N88G, 및 C125A; F42A, N88R, 및 C125A; F42A, N88T, 및 C125A; F42A, N88D, 및 C125A;F42A, V91E, 및 C125A; F42A, D84H, 및 C125A; F42A, D84K, 및 C125A; F42A, D84R, 및 C125A; H16D, F42A, 및 C125A; H16E, F42A, 및 C125A; 및 F42A, C125A 및 Q126S.

[1029] 구체예 107. 구체예 76-106 중 어느 하나에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80 또는 SEQ ID NO: 297의 아미노산 서열을 포함하는 키트 또는 조성물.

[1030] 구체예 108. 구체예 76-106 중 어느 하나에 있어서, IL-2 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 80, 85-155, 190-216, 297 및 354-383으로 구성된 그룹에서 선택된 서열을 포함하는 키트 또는 조성물.

[1031] 구체예 109. 구체예 76-108 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드와 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 키트 또는 조성물.

[1032] 구체예 110. 구체예 109에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 폴리펩타이드와 비교하여 적어도 약 0.6단위 내지 약 5단위 더 낮은 등전점을 갖는 키트 또는 조성물.

[1033] 구체예 111. 구체예 110에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 아미노산 치환이 없는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 IL-21 폴리펩타이드의 등전점을 약 0.6단위 내지 약 5단위만큼 감소시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 키트.

[1034] 구체예 112. 구체예 110에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 아미노산 치환이 없는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 IL-21 폴리펩타이드의 등전점을 약 0.6단위 내지 약 5단위만큼 감소시키는 4개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 키트.

[1035] 구체예 113. 구체예 111 또는 112에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 등전점을 감소시키는 최대 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환을 포함하는 키트.

[1036] 구체예 114. 구체예 109-113 중 어느 하나에 있어서, 인간 IL-21 폴리펩타이드는 약 9.42의 등전점을 갖는 키트 또는 조성물.

[1037] 구체예 115. 구체예 109-114 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 약 7.12 내지 약 8.72의 등전점을 갖는 키트 또는 조성물.

[1038] 구체예 116. 구체예 109-115 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 비해 대상자에게 투여한 후 노출이 개선되며, 곡선 아래 면적(AUC)이 최소 약 1.5배 더 크게 측정되는 키트 또는 조성물.

[1039] 구체예 117. 구체예 110-114 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 변형된 영역을 포함하고, 여기서 약 2 내지 20개의 양전하 아미노산 잔기를 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드의 영역에 비해, 변형된 영역은 약 2 내지 20개의 양전하 아미노산 잔기의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 키트 또는 조성물.

[1040] 구체예 118. 구체예 117에 있어서, 변형된 영역은 인간 IL-21 수용체에 결합하는 아미노산 잔기를 배제하는 키트.

[1041] 구체예 119. 구체예 117 또는118에 있어서, 변형된 영역은 SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드의 S80 내지 T92에 위치한 아미노산 잔기를 포함하는 키트.

[1042] 구체예 120. 구체예 117-119 중 어느 하나에 있어서, 인간 IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 폴리펩타이드의 3차원 구조에서 인간 IL-21 폴리펩타이드의 표면에 하나 이상의 양전하 아미노산 잔기를 포함하고 IL-21 수용체에 결합하지 않으며, 여기서 IL-21 폴리펩타이드는 하나 이상의 양전하 아미노산 잔기의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 키트 또는 조성물.

[1043] 구체예 121. 구체예 117-120 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 390을 포함하는 인간 IL-21 폴리펩타이드의 G84에서 아미노산 치환을 포함하지 않는 키트 또는 조성물.

[1044] 구체예 122. 구체예 110-121 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 81에 비해 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 위치에서 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 아미노산 치환을 포함하는 키트 또는 조성물: SEQ ID NO: 390의 S80, T81, N82, A83, R85, R86, Q87, K88, H89, R90, L91, 및 T92.

[1045] 구체예 123. 구체예 122에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 다음으로 구성된 그룹에서 선택된 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 아미노산 치환을 포함하는 키트: S80G, T81G, N82G, N82E, A83G, A83E, A83S, R85G, R85E, R85S, R86G, R86E, Q87G, Q87E, Q87S, K88G, H89G, H89S, R90G, R90S, R90E, R90A, L91G, L91S, T92G, 및 T92S.

[1046] 구체예 124. 구체예 122에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 (a) R85G, R86G, K88G 및 R90E, 또는 (b) S80G, T81G, N82E, A83G, R85G, R86G, Q87G, K88G, H89G, R90E, L91G 및 T92G를 포함하는 키트.

[1047] 구체예 125. 구체예 76-124 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 다음 아미노산 서열을 포함하는 키트 또는 조성물: QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$GX$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$ CPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (SEQ ID NO: 554), 여기서 X$_1$ = G, S; X$_2$ = G, T; X$_3$ = G, E, N; X$_4$ = G, S, E, A; X$_5$ = G, E, S, R; X$_6$ = G, E, R; X$_7$ = S, G, E, Q; X$_8$ = G, K; X$_9$ = G, S, H; X$_{10}$ = A, E, S, G, R; X$_{11}$ = S, G, L; 및 X$_{12}$ = G, S, T, 단 X$_5$, X$_6$, X$_8$, X$_9$, 및 X$_{10}$ 중 적어도 하나는 SEQ ID NO: 390에 명시된 동일한 위치의 아미노산 잔기가 아니며, 선택적으로 여기서:

[1048] (i) X$_5$ = G, X$_6$ = G, X$_8$ = G, X$_{10}$ = A;

[1049] (ii) X$_5$ = G, X$_6$ = G, X$_8$ = G, X$_{10}$ = E;

[1050] (iii) X$_1$ = G, X$_2$ = G, X$_3$ = G, X$_4$ = S, X$_5$ = E, X$_6$ = G, X$_7$ = S, X$_8$ = G, X$_9$ = G, X$_{10}$ = S;

[1051] (iv) X$_1$ = G, X$_2$ = G, X$_3$ = G, X$_4$ = S, X$_5$ = G, X$_6$ = G, X$_7$ = S, X$_8$ = G, X$_9$ = G, X$_{10}$ = E;

[1052] (v) X$_5$ = G, X$_6$ = G, X$_7$ = S, X$_8$ = G, X$_9$ = G, X$_{10}$ = E;

[1053] (vi) X$_5$ = G, X$_6$ = G, X$_7$ = S, X$_8$ = G, X$_9$ = G, X$_{10}$ = S;

[1054] (vii) X$_5$ = G, X$_6$ = G, X$_7$ = G, X$_8$ = G, X$_9$ = G, X$_{10}$ = E;

[1055] (viii) X$_5$ = G, X$_6$ = G, X$_7$ = G, X$_8$ = G, X$_9$ = G, X$_{10}$ = G;

[1056] (ix) X$_5$ = G, X$_6$ = G, X$_7$ = E, X$_8$ = G, X$_9$ = G, X$_{10}$ = G;

[1057] (x) X$_1$ = G, X$_2$ = G, X$_3$ = G, X$_4$ = S, X$_5$ = G, X$_6$ = G, X$_7$ = S, X$_8$ = G, X$_9$ = G, X$_{10}$ = G, X$_{11}$ = S, X$_{12}$ = G;

[1058] (xi) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = G;

[1059] (xii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = E, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = S, X_{12} = G;

[1060] (xiii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = E, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = E, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = S, X_{12} = G;

[1061] (xiv) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = S, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = S, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = S;

[1062] (xv) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = S, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = S;

[1063] (xvi) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = G, X_{11} = G, X_{12} = G;

[1064] (xvii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = S, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = S, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G;

[1065] (xviii) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G;

[1066] (xix) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = S, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = S, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = S;

[1067] (xx) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G;

[1068] (xxi) X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G;

[1069] (xxii) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G;

[1070] (xxiii) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = E, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G;

[1071] (xxiv) X_3 = G, X_4 = G, X_5 = E, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G;

[1072] (xxv) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = G, X_4 = E, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G; 또는

[1073] (xxvi) X_1 = G, X_2 = G, X_3 = E, X_4 = G, X_5 = G, X_6 = G, X_7 = G, X_8 = G, X_9 = G, X_{10} = E, X_{11} = G, X_{12} = G.

[1074] 구체예 126. 구체예 76-125 중 어느 하나에 있어서, IL-12 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 391-421 중에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 키트 또는 조성물.

[1075] 구체예 127. 구체예 126에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 391-421 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 키트.

[1076] 구체예 128. 구체예 127에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 421의 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

[1077] 구체예 129. 구체예 76-128 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 인간 IL-21 폴리펩타이드에 의한 결합과 비교하여 IL-21 수용체에 대한 결합을 감소시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 키트 또는 조성물.

[1078] 구체예 130. 구체예 129에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 390의 위치 R5, I8, R9, R11, L13, I14, I16, V17, D18, K72, K73, L74, K75, R76, K77 또는 K117의 하나 이상의 아미노산 잔기에서 발생하는 키트.

[1079] 구체예 131. 구체에 130에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 다음 중에서 선택되는 키트: R5F, R5A, R5E, R5S, R5T, R5N, R5Q, R5V, R5I, R5L, R5Y, I8E, R9A, R9D, R9E, R9H, R9S, R9T, R9N, R9G, R9V, R9I, R9L, R9Y, R11D, R11E, L13F, L13R, I14D, I16A, I16S, I16R, V17I, V17A, D18A, K72A, K72E, K73A, K73E, K75A, K75E, L74I, L74F, L74M, L74V, R76E, R76F, R76A, R76N, R76D, R76S, R76T, R76Q, R76V, R76I, R76L, R76Y, R76M, K77A, K77E, 및 K117A.

[1080] 구체예 132. 구체에 130 또는 131에 있어서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R76E 또는 R76Q인 키트.

[1081] 구체예 133. 구체예 76-132 중 어느 하나에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 422-491 중에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 키트 또는 조성물.

[1082] 구체예 134. 구체예 133에 있어서, IL-21 폴리펩타이드는 SEQ ID NO: 422-491 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 키트.

[1083] 구체예 135. 구체예 76-134 중 어느 하나에 있어서, IL-2 융합 단백질은 다음을 포함하는 키트 또는 조성물:

[1084] SEQ ID NO: 156의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 157의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 158의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1085] SEQ ID NO: 159의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 161의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1086] SEQ ID NO: 162의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 164의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1087] SEQ ID NO: 165의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 166의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 167의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1088] SEQ ID NO: 168의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 170의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1089] SEQ ID NO: 171의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 173의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1090] SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 175의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 176의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1091] SEQ ID NO: 187의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 189의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1092] SEQ ID NO: 298의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 299의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 300의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1093] SEQ ID NO: 302의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 303의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 304의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1094] SEQ ID NO: 306의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 307의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 308의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1095] SEQ ID NO: 310의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 311의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 312의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1096] SEQ ID NO: 314의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 315의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 316의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1097] SEQ ID NO: 318의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 319의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 320의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1098] SEQ ID NO: 322의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 324의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1099] SEQ ID NO: 326의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 327의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 328의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1100] SEQ ID NO: 330의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 331의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 332의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1101] SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 336의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1102] SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 340의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1103] SEQ ID NO: 342의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 343의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 344의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1104] SEQ ID NO: 346의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 347의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 348의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1105] SEQ ID NO: 350의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 351의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 352의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1106] SEQ ID NO: 156의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 157의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 217의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1107] SEQ ID NO: 159의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 218의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1108] SEQ ID NO: 162의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 219의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1109] SEQ ID NO: 165의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 166의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 220의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1110] SEQ ID NO: 168의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 221의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1111] SEQ ID NO: 171의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 222의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1112] SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 175의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 223의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1113] SEQ ID NO: 187의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 224의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1114] SEQ ID NO: 298의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 299의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 301의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1115] SEQ ID NO: 302의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 303의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 305의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1116] SEQ ID NO: 306의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 307의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 309의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1117] SEQ ID NO: 310의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 311의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 313의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1118] SEQ ID NO: 314의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 315의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 317의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1119] SEQ ID NO: 318의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 319의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 321의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1120] SEQ ID NO: 322의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 325의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1121] SEQ ID NO: 326의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 327의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 329의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1122] SEQ ID NO: 330의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 331의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 333의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1123] SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 337의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1124] SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 341의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1125] SEQ ID NO: 342의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 343의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 345의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1126] SEQ ID NO: 346의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 347의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 349의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 또는

[1127] SEQ ID NO: 350의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 351의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 353의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄.

[1128] 구체예 136. 구체예 76-135 중 어느 하나에 있어서, IL-2 융합 단백질은 4개의 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서 다음과 같은 키트 또는 조성물:

[1129] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 336의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하며;

[1130] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 335의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 337의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 334의 아미노산 서열을 포함하며;

[1131] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 340의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하며; 또는

[1132] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 339의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 341의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 338의 아미노산 서열을 포함한다.

[1133] 구체예 137. 구체예 76-136, 또는 107-134 중 어느 하나에 있어서, IL-21 융합 단백질은 다음을 포함하는 키트 또는 조성물:

[1134] SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 559의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1135] SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 563의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1136] SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 567의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1137] SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 571의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1138] SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 575의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1139] SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 579의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1140] SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 583의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1141] SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 587의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1142] SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 591의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1143] SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함

하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 560의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1144] SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 564의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1145] SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 568의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1146] SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 572의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1147] SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 576의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1148] SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 580의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1149] SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 584의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

[1150] SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 588의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 또는

[1151] SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하는 하나 또는 두 개의 경쇄, SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 592의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄.

[1152] 구체예 138. 구체예 76-137, 또는 107-134 중 어느 하나에 있어서, IL-21 융합 단백질은 4개의 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 여기서 다음과 같은 키트 또는 조성물:

[1153] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 559의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하며;

[1154] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 560의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함하며;

[1155] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 563의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하며;

[1156] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 564의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함하며;

[1157] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 567의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하며;

[1158] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 568의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함하며;

[1159] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 571의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하며;

[1160] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 572의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하며;

[1161] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 575의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하며;

[1162] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 576의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하며;

[1163] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 579의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하며;

[1164] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 578의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 580의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 577의 아미노산 서열을 포함하며;

[1165] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 583의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하며;

[1166] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 582의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 584의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 581의 아미노산 서열을 포함하며;

[1167] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 587의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하며;

[1168] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 586의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 588의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 585의 아미노산 서열을 포함하며;

[1169] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 591의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하며; 또는

[1170] 제1 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 590의 아미노산 서열을 포함하고, 제3 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 592의 아미노산 서열을 포함하고, 제4 폴리펩타이드 사슬은 SEQ ID NO: 589의 아미노산 서열을 포함한다.

[1171] 구체예 139. 구체예 76 또는 79-138 중 어느 하나에 있어서, IL-21 융합 단백질은 IL-2 융합 단백질의 투여보다 먼저 투여되는 키트 또는 조성물.

[1172] 구체예 140. 구체예 76 또는 79-138 중 어느 하나에 있어서, IL-2 융합 단백질은 IL-21 융합 단백질의 투여보다 먼저 투여되는 키트 또는 조성물.

[1173] 구체예 141. 구체예 76 또는 79-138 중 어느 하나에 있어서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 함께, 순차적으로, 또는 동시에 투여되는 키트 또는 조성물.

[1174] 구체예 142. 구체예 76 또는 79-141 중 어느 하나에 있어서, IL-21 융합 단백질은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로 제형화되는 키트 또는 조성물.

[1175] 구체예 143. 구체예 76 또는 79-142 중 어느 하나에 있어서, IL-2 융합 단백질은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로 제형화되는 키트 또는 조성물.

[1176] 구체예 144. 구체예 142 또는 143에 있어서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 단일 약제학적 조성물로 제형화되는 키트.

[1177] 구체예 145. 구체예 142 또는 1430에 있어서, IL-21 융합 단백질과 IL-2 융합 단백질은 별도의 약제학적 조성물로 제형화되는 키트.

[1178] 구체예 146. 구체예 76-145 중 어느 하나에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 CD8ab 또는 CD8b를 표적으로 하는 키트 또는 조성물.

[1179] 구체예 147. 구체예 146에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 CD8ab 또는 CD8b의 다른 에피토프를 표적으로 하는 키트.

[1180] 구체예 148. 구체예 146 또는 147에 있어서, 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 CD8ab 또는 CD8b에 대한 결합을 위해 교차 경쟁하지 않는 키트.

[1181] 구체예 149. 치료를 필요로 하는 대상자를 치료하는 데 사용하기 위한 IL-21 융합 단백질로서, 여기서 대상자는 IL-2 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있으며, 여기서 IL-21 융합 단백질은 (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-21 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 IL-2 융합 단백질은 (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2 융합 단백질.

[1182] 구체예 150. 치료를 필요로 하는 대상자를 치료하는 데 사용하기 위한 IL-2 융합 단백질로서, 여기서 대상자는 IL-21 융합 단백질로 치료를 받았거나 받고 있으며, 여기서 IL-21 융합 단백질은 (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-21 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 IL-2 융합 단백질은 (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2 융합 단백질.

[1183] 구체예 151. 치료를 필요로 하는 대상자를 치료하는 데 사용하기 위한 IL-2 융합 단백질 및 IL-21 융합 단백질로서, 여기서 다음과 같은 IL-2 융합 단백질 및 IL-21 융합 단백질:

[1184] (a) IL-21 융합 단백질은 (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-21 폴리펩타이드를 포함하고; 및

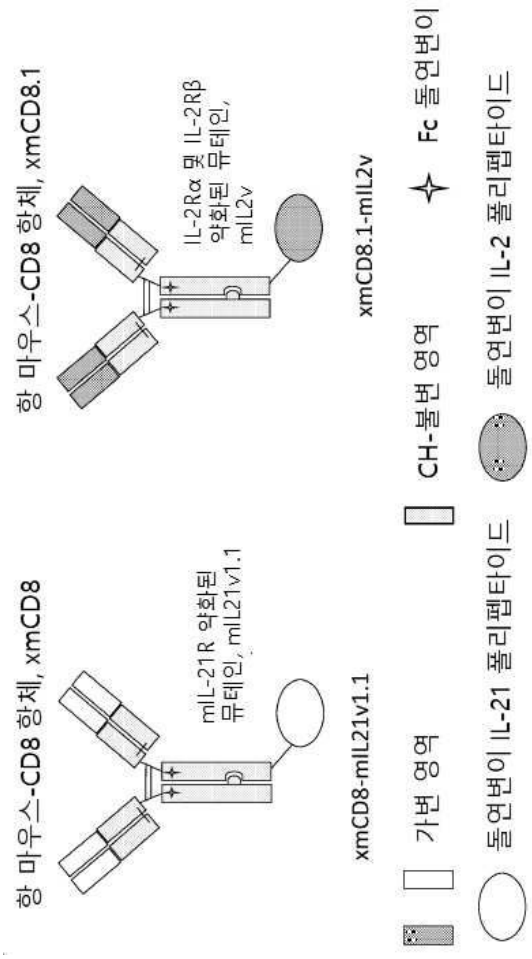
[1185] (b) IL-2 융합 단백질은 (i) 인간 CD8에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (ii) IL-2 폴리펩타이드를 포함함.

[1186] 구체예 152. 구체예 86-148 중 어느 하나의 조성물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

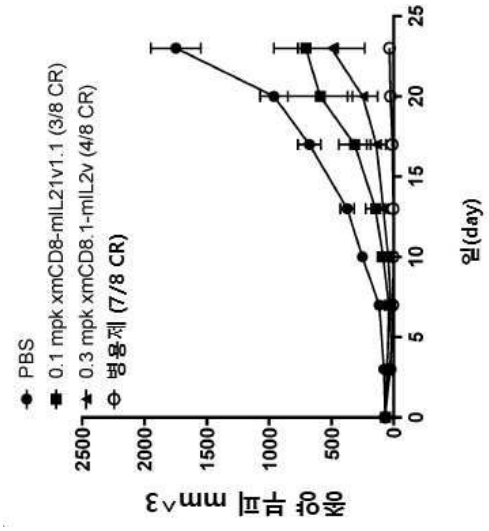
[1187] 본 개시의 바람직한 실시예가 여기에 표시되고 설명되었지만, 이러한 실시예가 단지 예시로 제공된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 이제 당업자는 본 개시에서 벗어나지 않고도 수많은 변형, 변경 및 대체를 할 수 있을 것이다. 본 개시의 구체예에 대한 다양한 대안이 본 개시를 실시하는 데 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 다음 청구항은 본 개시의 범위를 정의하고 이러한 청구항의 범위 내의 방법 및 구조와 그 균등물이 이에 포함되도록 의도된다.

도면

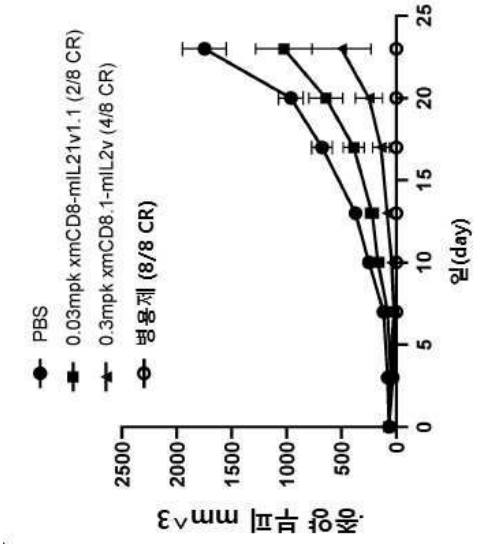
도면1


항 마우스-CD8 항체, xmCD8.1
IL-2Rα 및 IL-2Rβ
약화된 뮤테인,
mIL2v
xmCD8.1-mIL2v
항 마우스-CD8 항체, xmCD8
mIL-21R 약화된
뮤테인, mIL21v1.1
xmCD8-mIL21v1.1
가변 영역
CH-불변 영역
Fc 돌연변이
돌연변이 IL-21 폴리펩타이드
돌연변이 IL-2 폴리펩타이드

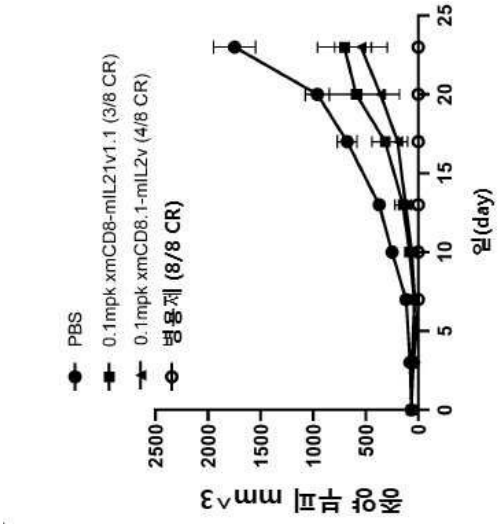
도면2a


PBS
0.1 mpk xmCD8-mIL21v1.1 (3/8 CR)
0.3 mpk xmCD8.1-mIL2v (4/8 CR)
병용제 (7/8 CR)
종양 부피 mm^3
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
일(day)

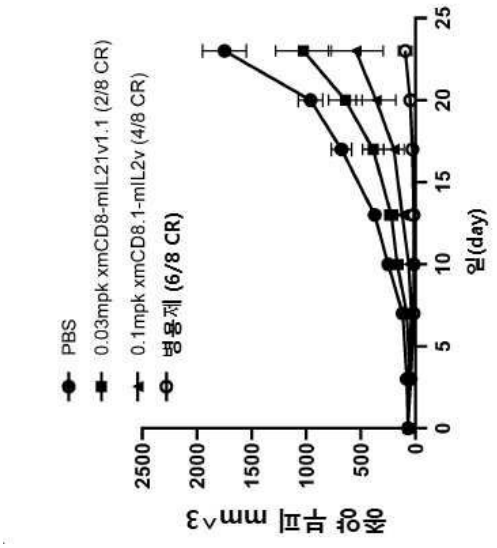
도면2b


PBS
0.03mpk xmCD8-mIL21v1.1 (2/8 CR)
0.3mpk xmCD8.1-mIL2v (4/8 CR)
병용제 (8/8 CR)
종양 부피 mm^3
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
일(day)

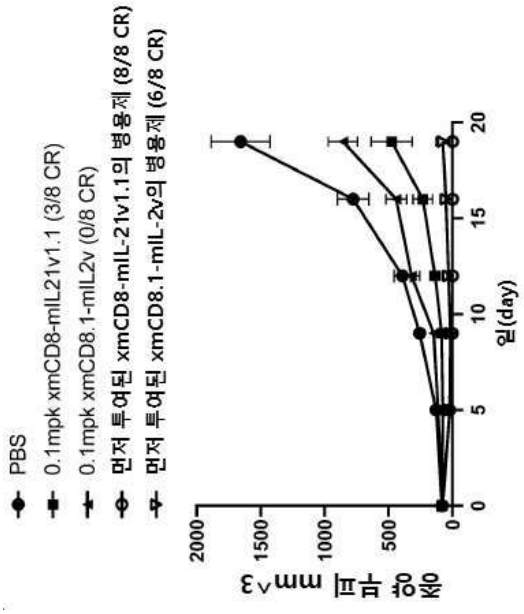
도면2c


PBS
0.1mpk xmCD8-mIL21v1.1 (3/8 CR)
0.1mpk xmCD8.1-mIL2v (4/8 CR)
병용제 (8/8 CR)
종양 부피 mm^3
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
일(day)

도면2d


PBS
0.03mpk xmCD8-mIL21v1.1 (2/8 CR)
0.1mpk xmCD8.1-mIL2v (4/8 CR)
병용제 (6/8 CR)
종양 부피 mm^3
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
일(day)

도면3


PBS
0.1mpk xmCD8-mIL21v1.1 (3/8 CR)
0.1mpk xmCD8.1-mIL2v (0/8 CR)
먼저 투여된 xmCD8-mIL-21v1.1의 병용제 (8/8 CR)
먼저 투여된 xmCD8.1-mIL-2v의 병용제 (6/8 CR)
종양 부피 mm^3
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
일(day)

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.