



등록특허 10-2777015



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월10일

(11) 등록번호 10-2777015

(24) 등록일자 2025년02월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/715 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 14/7156 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7007881
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월22일
심사청구일자 2021년08월20일
- (85) 번역문제출일자 2020년03월18일
- (65) 공개번호 10-2020-0039778
- (43) 공개일자 2020년04월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/047614
- (87) 국제공개번호 WO 2019/040674
국제공개일자 2019년02월28일
- (30) 우선권주장
62/548,737 2017년08월22일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
Protein Sci, 22(8):1100-1108(2013.05.23. 온라인 게재)*
mAbs, 5(5):646-654(2013)*
Front Immunol, 7:394 p.1-16(2016.10.06. 온라인 게재)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
사나바이오, 엘엘씨
미국 33701 플로리다주 세인트 피터즈버그 1에스
티 애비뉴 노스 721
- (72) 발명자
포사다, 제임스 아서
미국 33701 플로리다주 세인트 피터즈버그 1에스
티 애비뉴 엔 721
스몰락, 파멜라
미국 98115 워싱턴주 시애틀 36티에이치 애비뉴
엔이 6049
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 50 항

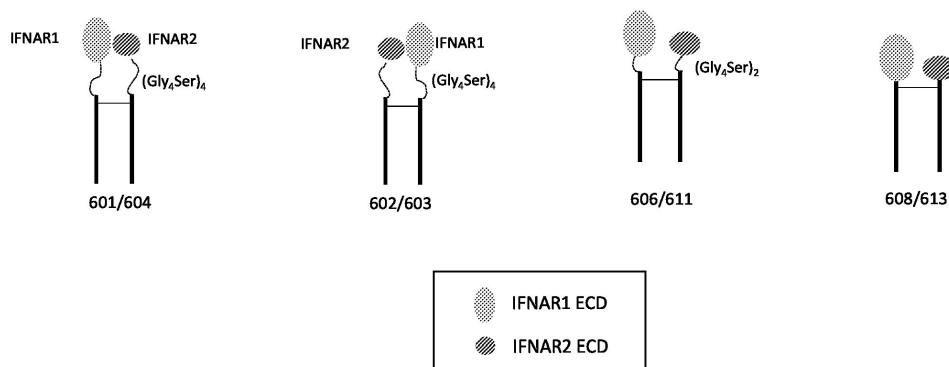
심사관 : 정지혜

(54) 발명의 명칭 가용성 인터페론 수용체 및 그의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 가용성 인터페론 수용체를 제공한다. 본 개시내용의 방법은 비정상적 면역 반응과 연관된 상태를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류
C07K 2319/30 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 인터페론 수용체 1 (IFNAR1) 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 인터페론 수용체 2 (IFNAR2) 도메인을 포함하며, 여기서

(a) 제1 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인이 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하고, 제2 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인이 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 것이거나,

(b) 제1 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인이 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하고, 제2 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인이 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 것이고;

여기서 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인이 Fc 도메인의 안정성을 촉진, 증가 또는 증진시키고 Fc 수용체에 대한 결합을 감소시키는 돌연변이를 더 포함하고, 여기서 돌연변이는 C220S, P238S 및 P331S를 포함하는 것인

이중이량체.

청구항 2

제1항에 있어서, 돌연변이체 Fc 도메인이 돌연변이 C226S 및 C229S를 더 포함하는 것인 이중이량체.

청구항 3

제1항에 있어서, 돌연변이체 Fc 도메인이 돌연변이체 인간 이뮤노글로불린 IgG1 Fc 도메인을 포함하는 것인 이중이량체.

청구항 4

제2항에 있어서, 돌연변이체 Fc 도메인이 돌연변이체 인간 이뮤노글로불린 IgG1 Fc 도메인을 포함하는 것인 이중이량체.

청구항 5

제1항에 있어서, 하기 중 하나 이상을 포함하는 이중이량체:

- (i) 제1 폴리펩티드의 IFNAR1 도메인이 링커 도메인 없이 돌연변이체 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 것;
- (ii) 제2 폴리펩티드의 IFNAR2 도메인이 링커 도메인 없이 돌연변이체 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 것; 및
- (iii) 이중이량체가 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드가 폴리펩티드 링커 도메인을 포함하는 이중이량체에 비해 제I형 인터페론에 대한 증가된 결합을 가지며, 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드가 폴리펩티드 링커 도메인을 포함하는 이중이량체에 비해 IFN α 에 대한 증가된 결합을 갖는 것.

청구항 6

제1항에 있어서, 하기 중 하나 이상을 포함하는 이중이량체:

- (i) 제1 폴리펩티드가 폴리펩티드 링커를 포함하고, 폴리펩티드 링커가 Gly/Ser 링커인 것;
- (ii) 제2 폴리펩티드가 폴리펩티드 링커를 포함하고, 폴리펩티드 링커가 Gly/Ser 링커인 것;

(iii) 폴리펩티드 링커가 1-50, 5-40, 10-30 또는 15-20개 아미노산 길이인 것;

(iv) 폴리펩티드 링커가 20개 이하의 아미노산, 15개 이하의 아미노산, 10개 이하의 아미노산 또는 5개 이하의 아미노산 길이인 것; 및

(v) 폴리펩티드 링커가 1, 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 또는 30개 아미노산 길이인 것.

청구항 7

제1항에 있어서, 하기 중 하나 이상을 포함하는 이중이량체:

(i) 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인이 CH2 도메인에 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 것;

(ii) 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인이 CH3 도메인에 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 것; 및

(iii) 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인이 CH2 도메인에 1개 이상의 돌연변이 및 CH3 도메인에 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 것.

청구항 8

제1항에 있어서, 1개 이상의 Fc 돌연변이가, IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하고 각각이 야생형 Fc 도메인을 포함하는 이중이량체에 비해 이중이량체의 형성을 촉진, 증가 또는 증진시키는 것인 이중이량체.

청구항 9

제5항에 있어서, 1개 이상의 Fc 돌연변이가, IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하고 각각이 야생형 Fc 도메인을 포함하는 이중이량체에 비해 이중이량체의 형성을 촉진, 증가 또는 증진시키는 것인 이중이량체.

청구항 10

제6항에 있어서, 1개 이상의 Fc 돌연변이가, IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하고 각각이 야생형 Fc 도메인을 포함하는 이중이량체에 비해 이중이량체의 형성을 촉진, 증가 또는 증진시키는 것인 이중이량체.

청구항 11

제7항에 있어서, 1개 이상의 Fc 돌연변이가, IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하고 각각이 야생형 Fc 도메인을 포함하는 이중이량체에 비해 이중이량체의 형성을 촉진, 증가 또는 증진시키는 것인 이중이량체.

청구항 12

제1항에 있어서, IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드가 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 것이고; IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드가 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 것인 이중이량체.

청구항 13

제5항에 있어서, IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드가 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 것이고; IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드가 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 것인 이중이량체.

청구항 14

제6항에 있어서, IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드가 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 것이고; IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드가 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 것

인 이중이량체.

청구항 15

제7항에 있어서, IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드가 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 것이고; IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드가 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 것인 이중이량체.

청구항 16

하기로부터 선택된 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체:

- (i) 서열식별번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 43의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- (ii) 서열식별번호: 41의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- (iii) 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- (iv) 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- (v) 서열식별번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 43, 서열식별번호: 55 및 서열식별번호: 59로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- (vi) 서열식별번호: 43의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 40, 서열식별번호: 53 및 서열식별번호: 57로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- (vii) 서열식별번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 41, 서열식별번호: 45 및 서열식별번호: 47로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- (viii) 서열식별번호: 41의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 42, 서열식별번호: 49 및 서열식별번호: 51로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- (ix) 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 43, 서열식별번호: 55 및 서열식별번호: 59로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- (x) 서열식별번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 40, 서열식별번호: 53 및 서열식별번호: 57로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- (xi) 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 43, 서열식별번호: 55 및 서열식별번호: 59로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- (xii) 서열식별번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 40, 서열식별번호: 53 및 서열식별번호: 57로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- (xiii) 서열식별번호: 45의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 42, 서열식별번호: 49 및 서열식별번호: 51로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- (xiv) 서열식별번호: 47의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 42, 서열식별번호: 49 및 서열식별번호: 51로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- (xv) 서열식별번호: 49의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 41, 서열식별번호: 45 및 서열식별번호: 47로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및
- (xvi) 서열식별번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 41, 서열식별번호: 45 및 서열식별번호: 47로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드.

청구항 17

- (i) 서열식별번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 43의 아미노산 서열을 포

합하는 제2 폴리펩티드;

(ii) 서열식별번호: 41의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;

(iii) 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 또는

(iv) 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드

를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체.

청구항 18

제1항에 있어서, 하기 중 하나 이상인 이중이량체:

(i) 이중이량체가 인터페론- α (INF α), 인터페론- β (INF β), 또는 INF α 및 INF β 둘 다로부터 선택된 제I형 인터페론에 결합하는 것;

(ii) 이중이량체가 INF α 의 활성을 억제하는 것;

(iii) 이중이량체가 INF β 의 활성을 억제하는 것; 및

(iv) 이중이량체가 제I형 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 유도를 억제하는 것.

청구항 19

제5항에 있어서, 하기 중 하나 이상인 이중이량체:

(i) 이중이량체가 인터페론- α (INF α), 인터페론- β (INF β), 또는 INF α 및 INF β 둘 다로부터 선택된 제I형 인터페론에 결합하는 것;

(ii) 이중이량체가 INF α 의 활성을 억제하는 것;

(iii) 이중이량체가 INF β 의 활성을 억제하는 것; 및

(iv) 이중이량체가 제I형 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 유도를 억제하는 것.

청구항 20

제6항에 있어서, 하기 중 하나 이상인 이중이량체:

(i) 이중이량체가 인터페론- α (INF α), 인터페론- β (INF β), 또는 INF α 및 INF β 둘 다로부터 선택된 제I형 인터페론에 결합하는 것;

(ii) 이중이량체가 INF α 의 활성을 억제하는 것;

(iii) 이중이량체가 INF β 의 활성을 억제하는 것; 및

(iv) 이중이량체가 제I형 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 유도를 억제하는 것.

청구항 21

제7항에 있어서, 하기 중 하나 이상인 이중이량체:

(i) 이중이량체가 인터페론- α (INF α), 인터페론- β (INF β), 또는 INF α 및 INF β 둘 다로부터 선택된 제I형 인터페론에 결합하는 것;

(ii) 이중이량체가 INF α 의 활성을 억제하는 것;

(iii) 이중이량체가 INF β 의 활성을 억제하는 것; 및

(iv) 이중이량체가 제I형 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 유도를 억제하는 것.

청구항 22

제16항에 있어서,

- (i) 인터페론- α (INF α), 인터페론- β (INF β), 또는 INF α 및 INF β 둘 다로부터 선택된 제I형 인터페론에 결합하고;
- (ii) INF α 의 활성을 억제하고;
- (iii) INF β 의 활성을 억제하고;
- (iv) 제I형 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 유도를 억제하는 이중이량체.

청구항 23

제17항에 있어서,

- (i) 인터페론- α (INF α), 인터페론- β (INF β), 또는 INF α 및 INF β 둘 다로부터 선택된 제I형 인터페론에 결합하고;
- (ii) INF α 의 활성을 억제하고;
- (iii) INF β 의 활성을 억제하고;
- (iv) 제I형 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 유도를 억제하는 이중이량체.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 자가면역 질환을 치료 또는 예방하기 위한 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 자가면역 질환은 인슐린-의존성 당뇨병, 다발성 경화증, 실험적 자가면역 뇌척수염, 류마티스 관절염, 실험적 자가면역 관절염, 중증 근無力증, 갑상선염, 실험 형태의 포도막망막염, 하시모토 갑상선염, 원발성 점액수종, 갑상선중독증, 악성 빈혈, 자가면역 위축성 위염, 애디슨병, 조기 폐경, 남성 불임증, 유년성 당뇨병, 굿패스처 증후군, 심상성 천포창, 유천포창, 교감신경성 안염, 수정체성 포도막염, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 백혈구감소증, 원발성 담즙성 간경변증, 활성 만성 간염 Hbs-ve, 잠재성 간경변증, 폐양성 결장염, 쇼그렌 증후군, 경피증, 베게너 육아종증, 다발근염, 피부근염, 원판상 홍반성 루푸스(LE), 전신 홍반성 루푸스(SLE), 또는 결합 조직 질환인 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 자가면역 질환이 SLE인 조성물.

청구항 27

제25항에 있어서, 자가면역 질환이 쇼그렌 증후군인 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 이중이량체의 제1 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자.

청구항 29

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 이중이량체의 제2 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자.

청구항 30

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 이중이량체의 제1 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 및 제2 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자.

청구항 31

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 이중이량체를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자.

청구항 32

제28항에 따른 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터.

청구항 33

제29항에 따른 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터.

청구항 34

제30항에 따른 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터.

청구항 35

제31항에 따른 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터.

청구항 36

하기 중 하나 이상을 갖는 단리된 숙주 세포:

(i) 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 이중이량체의 제1 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자를 포함하는 재조합 발현 벡터; 및

(ii) 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 이중이량체의 제2폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자를 포함하는 재조합 발현 벡터.

청구항 37

제34항의 재조합 발현 벡터로 형질전환된 단리된 숙주 세포.

청구항 38

제35항의 재조합 발현 벡터로 형질전환된 단리된 숙주 세포.

청구항 39

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 이중이량체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포를 배양하는 단계; 및 이중이량체를 수득하는 단계를 추가로 포함하는, 이중이량체를 생산하기 위한 방법.

청구항 40

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 이중이량체를 포함하는, 자가면역 질환을 갖는 대상체에서 인터페론 (IFN) 유전자 발현을 감소시켜 자가면역 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, 자가면역 질환은 인슐린-의존성 당뇨병, 다발성 경화증, 실험적 자가면역 뇌척수염, 류마티스 관절염, 실험적 자가면역 관절염, 중증 근무력증, 갑상선염, 실험 형태의 포도막망막염, 하시모토 갑상선염, 원발성 점액수종, 갑상선중독증, 악성 빈혈, 자가면역 위축성 위염, 애디슨병, 조기 폐경, 남성 불임증, 유년성 당뇨병, 굿패스처 증후군, 심상성 천포창, 유천포창, 교감신경성 안염, 수정체성 포도막염, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 백혈구감소증, 원발성 담즙성 간경변증, 활성 만성 간염 Hbs-ve, 잠재성 간경변증, 폐양성 결장염, 쇼그렌 증후군, 경피증, 베게너 육아종증, 다발근염, 피부근염, 원판상 LE, SLE, 또는 결합 조직 질환인 제약 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 자가면역 질환은 SLE인 제약 조성물.

청구항 43

제41항에 있어서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군인 제약 조성물.

청구항 44

제40항에 있어서, 제I형 인터페론이 INF α 및 INF β 인 제약 조성물.

청구항 45

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 자가면역 질환의 치료 또는 그의 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하거나 그의 진행을 지연시키기 위한 제약 조성물로서, 여기서 치료는 그를 필요로 하는 대상체에 대한 의학의 투여를 포함하는 것인, 제약 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서, 자가면역 질환은 인슐린-의존성 당뇨병, 다발성 경화증, 실험적 자가면역 뇌척수염, 류마티스 관절염, 실험적 자가면역 관절염, 중증 근무력증, 갑상선염, 실험 형태의 포도막망막염, 하시모토 갑상선염, 원발성 점액수종, 갑상선중독증, 악성 빈혈, 자가면역 위축성 위염, 애디슨병, 조기 폐경, 남성 불임증, 유년성 당뇨병, 굿패스처 증후군, 심상성 천포창, 유천포창, 교감신경성 안염, 수정체성 포도막염, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 백혈구감소증, 원발성 담즙성 간경변증, 활성 만성 간염 Hbs-ve, 잠재성 간경변증, 폐양성 결장염, 쇼그렌 증후군, 경피증, 베게너 육아종증, 다발근염, 피부근염, 원판상 LE, SLE, 또는 결합 조직 질환인 제약 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서, 자가면역 질환은 SLE인 제약 조성물.

청구항 48

제46항에 있어서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군인 제약 조성물.

청구항 49

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 의학, 및 자가면역 질환의 치료 또는 그의 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하거나 그의 진행을 지연시키기 위한 의학의 투여에 대한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트.

청구항 50

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 용기, 및 자가면역 질환의 치료 또는 그의 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하거나 그의 진행을 지연시키기 위한 이중이량체의 투여에 대한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트.

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 8월 22일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/548,737을 우선권 주장한다. 상기-참조된 특허 가출원의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 전신 홍반성 루푸스 (SLE)는 피부, CNS, 관절, 혈관계 및 신장을 포함한 다수의 기관에 영향을 미치는 다양한 질환 징후를 특징으로 하는 만성, 다기관, 자가면역 질환이다. 인터페론 (IFN)이 SLE를 갖는 대상체에서 과다 생산되고 SLE의 특징인 전신 염증에 기여한다는 것을 시사하는 증거가 존재한다. 특히, 제I형 인터페론이 SLE에서 현저한 시토카인이고, 질환 활성화 및 신염과 강한 상관관계가 있다. 제I형 인터페론은 IFN- α , IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ , IFN- τ , IFN- ζ , IFN- ω , IFN- ν 를 포함하는 인터페론 단백질의 하위군이고; 이들 모두는 2개의 별개의 폴리펩티드 쇠인 IFNAR1 및 IFNAR2로 구성되어 있는 IFN- α 수용체 (IFNAR)에 결합한다. 따라서, 인터페론의 제거 및/또는 염증의 감소를 필요로 하는 대상체에서 인터페론을 제거하고/거나 염증을 감소시키는 수단에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0004] 본 개시내용은 부분적으로 인터페론 (예를 들어, IFN- α , IFN- β)에 결합할 수 있는 가용성 인터페론 수용체에 관한 것이다. 이러한 가용성 인터페론 수용체는 인터페론 활성을 억제하는데 유용하다. 일부 측면에서, 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체는 이중이량체 구조물이다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론을 특징으로 하는 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료에 유익한 가용성 인터페론 수용체에 관한 것이다.

[0005] 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 인터페론 수용체 1 (IFNAR1) 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 인터페론 수용체 2 (IFNAR2) 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다.

[0006] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드가 돌연변이체 Fc 도메인에 직접 (링커 없이) 연결된 본 개시내용의 이중이량체는 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드가 폴리펩티드 링커 도메인을 포함하는 이중이량체에 비해 제I형 인터페론에 대한 증가된 결합을 갖는다.

[0007] 일부 측면에서, 본 개시내용의 이중이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 제1 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커)과 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커)과 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 본 개시내용의 이중이량

체는 제1 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 제1 폴리펩티드는 폴리펩티드 링커 (예를 들어, Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)를 포함한다. 일부 측면에서, 본 개시내용의 이중이량체는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 제2 폴리펩티드는 폴리펩티드 링커 (예를 들어, Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)를 포함한다. 일부 측면에서, 폴리펩티드 링커는 약 1-50, 약 5-40, 약 10-30 또는 약 15-20개 아미노산 길이이다. 일부 측면에서, 폴리펩티드 링커는 약 20개 이하의 아미노산, 약 15개 이하의 아미노산, 약 10개 이하의 아미노산 또는 약 5개 이하의 아미노산 길이이다. 일부 측면에서, 폴리펩티드 링커는 1, 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 또는 30개 아미노산 길이이다.

[0008] 일부 측면에서, 본 개시내용의 이중이량체는 인터페론- α (INF α), 인터페론- β (INF β), 또는 INF α 및 INF β 둘 다로부터 선택된 제I형 인터페론에 결합한다. 일부 측면에서, 제I형 인터페론은 INF α 이다. 일부 측면에서, 제I형 인터페론은 INF β 이다. 일부 측면에서, 제I형 인터페론은 INF α 및 INF β 둘 다이다. 다른 측면에서, 본 개시내용의 이중이량체는 INF α 의 활성을 억제한다. 일부 측면에서, 본 개시내용의 이중이량체는 INF β 의 활성을 억제한다. 일부 측면에서, 본 개시내용의 이중이량체는 INF α 및 INF β 둘 다의 활성을 억제한다. 일부 측면에서, 본 개시내용의 이중이량체는 제I형 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 유도를 억제한다.

[0009] 일부 측면에서, 본 개시내용의 이중이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 제1 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인은 돌연변이체 인간 이뮤노글로불린 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인은 CH2 도메인에 1개 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 측면에서, 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인은 CH3 도메인에 1개 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 측면에서, 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인은 돌연변이체 인간 IgG1 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인은 돌연변이체 인간 IgG4 도메인을 포함한다.

[0010] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제1형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366Y를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 돌연변이체 인간 IgG1 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 돌연변이체 인간 IgG4 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 폴리펩티드 링커를 포함하며, 여기서 폴리펩티드 링커는 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$ 이고, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0011] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제1형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366Y를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 돌연변이체 인간 IgG1 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 돌연변이체 인간 IgG4 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 폴리펩티드 링커를 포함하며, 여기서 폴리펩티드 링커는 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$ 이고, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

- [0012] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제1형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366W를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 돌연변이체 인간 IgG1 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 폴리펩티드 링커를 포함하며, 여기서 폴리펩티드 링커는 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$ 이고, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.
- [0013] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제1형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366W를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 돌연변이체 인간 IgG1 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 폴리펩티드 링커를 포함하며, 여기서 폴리펩티드 링커는 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$ 이고, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.
- [0014] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제1형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 돌연변이체 인간 IgG1 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 폴리펩티드 링커를 포함하며, 여기서 폴리펩티드 링커는 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$ 이고, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.
- [0015] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제1형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 돌연변이체 인간 IgG1 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 폴리펩티드 링커를 포함하며, 여기서 폴리펩티드 링커는 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$ 이고, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.
- [0016] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제1형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366Y를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인

(예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 돌연변이체 인간 IgG4 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 폴리펩티드 링커를 포함하며, 여기서 폴리펩티드 링커는 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$ 이고, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0017] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제1형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366Y를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 돌연변이체 인간 IgG4 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 폴리펩티드 링커를 포함하며, 여기서 폴리펩티드 링커는 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$ 이고, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0018] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제1형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 돌연변이체 인간 IgG4 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 폴리펩티드 링커를 포함하며, 여기서 폴리펩티드 링커는 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$ 이고, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0019] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제1형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커, 예를 들어 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 돌연변이체 인간 IgG4 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 각각 폴리펩티드 링커를 포함하며, 여기서 폴리펩티드 링커는 Gly/Ser 링커, 예를 들어 $(G_4S)_n$ 이고, 여기서 n 은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0020] 임의의 상기 또는 관련 측면에서, 본 개시내용의 이중이량체는 IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드는 1개 이상의 돌연변이 (예를 들어, 1개 이상의 CH2 돌연변이, 1개 이상의 CH3 돌연변이, 또는 1개 이상의 CH2 및 CH3 돌연변이)를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커와 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링되고, 여기서 1개 이상의 Fc 돌연변이는, IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하고 각각이 야생형 Fc 도메인 (예를 들어, 1개 이상의 Fc 돌연변이를 갖지 않는 동일한 이소형 (예를 들어, 인간 IgG1 또는 인간 IgG4)의 Fc 도메인)을 포함하는 이중이량체에 비해 이중이량체의 형성을 촉진, 증가 또는 증진시킨다. 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 돌연변이체 인간 IgG1 Fc 도메인이다. 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 돌연변이체 인간 IgG4 도메인이다.

[0021] 임의의 상기 또는 관련 측면에서, 본 개시내용의 이중이량체는 IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드는 1개 이상의 돌

연변이 (예를 들어, 1개 이상의 CH2 돌연변이, 1개 이상의 CH3 돌연변이, 또는 1개 이상의 CH2 및 CH3 돌연변이)를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커와 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링되고, 여기서 제1 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인 및/또는 제2 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인은 Fc 도메인의 안정성을 촉진, 증가 또는 증진시키고/거나 Fc 수용체에 대한 결합을 감소시키는 1개 이상의 돌연변이를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이는 EU 넘버링에 따른 C220S, C226S, C229S, P238S 및 P331S 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 돌연변이는 C220S, P238S 및 P331S를 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이는 C220S, C226S, C229S, P238S 및 P331S를 포함한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드는 각각 돌연변이 C220S, P238S 및 P331S를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드는 각각 돌연변이 C220S, C226S, C229S, P238S 및 P331S를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함한다.

[0022] 임의의 상기 또는 관련 측면에서, 본 개시내용의 이중이량체는 IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커와 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링되고, 여기서 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다.

[0023] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366Y를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 106에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 107에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0024] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T336Y를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 106에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 107에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0025] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366W를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 108에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 109에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0026] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T336W를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 108에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 109에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

을 포함한다.

[0027] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0028] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0029] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366Y를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중 이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 122에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 123에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0030] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T336Y를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중 이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 122에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 123에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0031] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366W를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 124에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 125에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0032] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이 체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T336W를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하

는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 124에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 125에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0033] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 120에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 121에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0034] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 120에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 121에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0035] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366Y를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 106에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 107에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0036] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T336Y를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 106에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 107에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0037] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366W를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일

부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 108에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 109에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0038] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T336W를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 108에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 109에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0039] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0040] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0041] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366Y를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 122에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 123에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0042] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T336Y를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서,

돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 122에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 123에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0043] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366W를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 124에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 125에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0044] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T336W를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 124에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 125에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0045] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 120에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 121에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0046] 일부 측면에서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중 이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 120에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 121에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0047] 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기로부터 선택된 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체를 제공한다:

[0048] (i) 서열식별번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 43의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;

[0049] (ii) 서열식별번호: 41의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;

- [illegible]

- [0071] (xxiv) 서열식별번호: 75의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 61, 서열식별번호: 69 및 서열식별번호: 77로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0072] (xxv) 서열식별번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 67, 서열식별번호: 75 및 서열식별번호: 82로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0073] (xxvi) 서열식별번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 65, 서열식별번호: 73 및 서열식별번호: 81로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0074] (xxvii) 서열식별번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 63, 서열식별번호: 71 및 서열식별번호: 79로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0075] (xxviii) 서열식별번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 61, 서열식별번호: 69 및 서열식별번호: 77로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0076] (xxix) 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 89, 서열식별번호: 97 및 서열식별번호: 105로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0077] (xxx) 서열식별번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 87, 서열식별번호: 95 및 서열식별번호: 103으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0078] (xxxi) 서열식별번호: 87의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 85, 서열식별번호: 93 및 서열식별번호: 101로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0079] (xxxii) 서열식별번호: 89의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 84, 서열식별번호: 91 및 서열식별번호: 99로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0080] (xxxiii) 서열식별번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 89, 서열식별번호: 97 및 서열식별번호: 105로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0081] (xxxiv) 서열식별번호: 93의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 87, 서열식별번호: 95 및 서열식별번호: 103으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0082] (xxxv) 서열식별번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 85, 서열식별번호: 93 및 서열식별번호: 101로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0083] (xxxvi) 서열식별번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 84, 서열식별번호: 91 및 서열식별번호: 99로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0084] (xxxvii) 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 89, 서열식별번호: 97 및 서열식별번호: 105로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0085] (xxxviii) 서열식별번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 87, 서열식별번호: 95 및 서열식별번호: 103으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0086] (xxxix) 서열식별번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 85, 서열식별번호: 93 및 서열식별번호: 101로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및
- [0087] (xl) 서열식별번호: 105의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 84, 서열식별번호: 91 및 서열식별번호: 99로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드.
- [0088] 일부 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 43의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체를 제공한다.
- [0089] 일부 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 41의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체를 제공한다.
- [0090] 일부 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체를

제공한다.

- [0091] 일부 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체를 제공한다.
- [0092] 임의의 상기 또는 관련 측면에서, 본 개시내용은 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체를 제공하며, 여기서 제I형 인터페론은 인터페론- α (INF α), 인터페론- β (INF β), 또는 INF α 및 INF β 둘 다로부터 선택된다. 일부 측면에서, 제I형 인터페론은 INF α 이다. 일부 측면에서, 제I형 인터페론은 INF β 이다. 일부 측면에서, 제I형 인터페론은 INF α 및 INF β 둘 다이다. 일부 측면에서, 이중이량체는 INF α 의 활성을 억제한다. 일부 측면에서, 이중이량체는 INF β 의 활성을 억제한다. 일부 측면에서, 이중이량체는 INF α 및 INF β 둘 다의 활성을 억제한다. 일부 측면에서, 이중이량체는 제I형 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 유도를 억제한다.
- [0093] 임의의 상기 또는 관련 측면에서, 본 개시내용은 제1 및 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인에 직접 (링커 없이) 연결되는 것인, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드가 폴리펩티드 링커 도메인을 포함하는 이중이량체에 비해 제I형 인터페론에 대한 결합을 증가시키는 이중이량체를 제공한다.
- [0094] 임의의 상기 또는 관련 측면에서, 본 개시내용은 IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드는 1개 이상의 돌연변이 (예를 들어, 1개 이상의 CH2 돌연변이, 1개 이상의 CH3 돌연변이, 또는 1개 이상의 CH2 및 CH3 돌연변이)를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링되고, 여기서 1개 이상의 Fc 돌연변이는, IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하고 각각이 야생형 Fc 도메인을 포함하는 이중이량체에 비해 이중이량체의 형성을 촉진, 증가 또는 증진시키는 것인 이중이량체를 제공한다.
- [0095] 임의의 상기 또는 관련 측면에서, 본 개시내용의 이중이량체는 IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 각각의 제1 및 제2 폴리펩티드는 1개 이상의 돌연변이 (예를 들어, 1개 이상의 CH2 돌연변이, 1개 이상의 CH3 돌연변이, 또는 1개 이상의 CH2 및 CH3 돌연변이)를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커와 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링되고, 여기서 제1 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인 및/또는 제2 폴리펩티드의 돌연변이체 Fc 도메인은 Fc 도메인의 안정성을 촉진, 증가 또는 증진시키고/거나 Fc 수용체에 대한 결합을 감소시키는 1개 이상의 돌연변이를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이는 EU 넘버링에 따른 C220S, C226S, C229S, P238S 및 P331S 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 돌연변이는 C220S, P238S 및 P331S를 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이는 C220S, C226S, C229S, P238S 및 P331S를 포함한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드는 각각 돌연변이 C220S, P238S 및 P331S를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드는 각각 돌연변이 C220S, C226S, C229S, P238S 및 P331S를 포함하는 돌연변이체 Fc 도메인을 포함한다.
- [0096] 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0097] 다른 측면에서, 본 개시내용은 이중이량체의 제1 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인 (예를 들어, 돌연변이체 인간 IgG1 Fc 도메인 또는 돌연변이체 인간 IgG4 Fc 도메인)에 링커 (예를 들어, Gly/Ser 링커 (예를 들어, (G₄S)_n 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임))와 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하는 것인 핵산을 제공한다. 일부 측면에서, IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0098] 다른 측면에서, 본 개시내용은 이중이량체의 제2 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산이며, 여기서 제2 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인 (예를 들어, 돌연변이체 인간 IgG1 Fc 도메인 또는 돌연변이체 인간 IgG4 Fc 도메인)에 링커 (예를 들어, Gly/Ser 링커 (예를 들어, (G₄S)_n 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임))와 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 핵산을 제공한다. 일부 측면에서, IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0099] 본 개시내용의 다른 측면은 본 개시내용의 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터 및 숙주 세포를 제공한다. 일부 측면에서, 재조합 발현 벡터 및 숙주 세포는 이중이량체의 제1 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인 (예를 들어, 돌연변이체 인간 IgG1 Fc 도메인 또는 돌연변이체 인간 IgG4 Fc 도메인)에 링커 (예를 들어, Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n 은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임))와 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하는 것인 핵산을 포함한다. 일부 측면에서, 재조합 발현 벡터 및 숙주 세포는 이중이량체의 제2 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산이며, 여기서 제2 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인 (예를 들어, 돌연변이체 인간 IgG1 Fc 도메인 또는 돌연변이체 인간 IgG4 Fc 도메인)에 링커 (예를 들어, Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n 은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임))와 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 핵산을 포함한다. 일부 측면에서, 재조합 발현 벡터 및 숙주 세포는 이중이량체의 제1 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 및 이중이량체의 제2 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 둘 다를 포함한다. 일부 측면에서, IFNAR1 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, IFNAR2 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0100] 본 개시내용의 다른 측면은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제에 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이중이량체, 또는 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법을 제공한다.
- [0101] 본 개시내용의 다른 측면은 제I형 인터페론의 감소, 저하 또는 억제에 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이중이량체, 또는 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제I형 인터페론은 $INF\alpha$ 이다. 일부 측면에서, 제I형 인터페론은 $INF\beta$ 이다. 일부 측면에서, 제I형 인터페론은 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다이다.
- [0102] 본 개시내용의 다른 측면은 제I형 인터페론을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 그의 진행의 억제 및 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이중이량체, 또는 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 제I형 인터페론을 특징으로 하는 질환을 치료하거나 그의 진행을 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제I형 인터페론은 $INF\alpha$ 이다. 일부 측면에서, 제I형 인터페론은 $INF\beta$ 이다. 일부 측면에서, 제I형 인터페론은 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.
- [0103] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$, 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이중이량체, 또는 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366Y를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 106에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 107에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.
- [0104] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$, 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이중이량체, 또는 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체

IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T336Y를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 106에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 107에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0105] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, INF α , INF β , 또는 INF α 및 INF β 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이종이량체, 또는 이종이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366W를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 108에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 109에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0106] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, INF α , INF β , 또는 INF α 및 INF β 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이종이량체, 또는 이종이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T336W를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 108에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 109에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0107] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, INF α , INF β , 또는 INF α 및 INF β 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이종이량체, 또는 이종이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0108] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$, 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이중이량체, 또는 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0109] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$, 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이중이량체, 또는 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366Y를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 122에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 123에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0110] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$, 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이중이량체, 또는 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T336Y를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 122에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 123에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0111] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$, 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이중이량체, 또는 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366W를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따

른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 124에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 125에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0112] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, INF α , INF β , 또는 INF α 및 INF β 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이종이량체, 또는 이종이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T336W를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 124에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 125에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, INF α , INF β , 또는 INF α 및 INF β 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이종이량체, 또는 이종이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 120에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 121에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0113] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, INF α , INF β , 또는 INF α 및 INF β 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이종이량체, 또는 이종이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 120에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 121에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

- [0114] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$, 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이종이량체, 또는 이종이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366Y를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n 은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동 가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 106에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 107에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.
- [0115] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$, 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이종이량체, 또는 이종이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n 은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동 가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T336Y를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 106에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 107에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.
- [0116] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$, 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이종이량체, 또는 이종이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366W를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n 은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동 가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 108에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 109에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.
- [0117] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$, 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이종이량체, 또는 이종이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체는 제1 폴리펩티드 및

제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T336W를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 108에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 109에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0118] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$, 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이종이량체, 또는 이종이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0119] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$, 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이종이량체, 또는 이종이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0120] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$, 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이종이량체, 또는 이종이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366Y를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, $(G_4S)_n$ 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포

합하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 122에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 123에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0121] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, INF α , INF β , 또는 INF α 및 INF β 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이종이량체, 또는 이종이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 Y407T를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, (G₄S)_n 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T336Y를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 122에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 123에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0122] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, INF α , INF β , 또는 INF α 및 INF β 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이종이량체, 또는 이종이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366W를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, (G₄S)_n 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 124에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 125에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0123] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, INF α , INF β , 또는 INF α 및 INF β 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이종이량체, 또는 이종이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이종이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, (G₄S)_n 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T336W를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산

서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 124에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 125에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0124] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, INF α , INF β , 또는 INF α 및 INF β 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이중이량체, 또는 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, (G₄S)_n 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 120에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 121에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0125] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, INF α , INF β , 또는 INF α 및 INF β 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이중이량체, 또는 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중이량체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 Gly/Ser 링커 (예를 들어, (G₄S)_n 링커, 여기서 n은 1-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)와 함께 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 11에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR1 도메인을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 12에서의 아미노산 서열을 포함하는 IFNAR2 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 120에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 서열식별번호: 121에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0126] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, INF α , INF β , 또는 INF α 및 INF β 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이중이량체, 또는 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중이량체는 하기로부터 선택된 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다:

[0127] (i) 서열식별번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 43의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;

[0128] (ii) 서열식별번호: 41의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;

[0129] (iii) 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;

[0130] (iv) 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 59의 아미노산 서열을 포

및 서열식별번호: 82로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;

- [0152] (xxvi) 서열식별번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 65, 서열식별번호: 73 및 서열식별번호: 81로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0153] (xxvii) 서열식별번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 63, 서열식별번호: 71 및 서열식별번호: 79로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0154] (xxviii) 서열식별번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 61, 서열식별번호: 69 및 서열식별번호: 77로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0155] (xxix) 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 89, 서열식별번호: 97 및 서열식별번호: 105로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0156] (xxx) 서열식별번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 87, 서열식별번호: 95 및 서열식별번호: 103으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0157] (xxxi) 서열식별번호: 87의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 85, 서열식별번호: 93 및 서열식별번호: 101로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0158] (xxxii) 서열식별번호: 89의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 84, 서열식별번호: 91 및 서열식별번호: 99로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0159] (xxxiii) 서열식별번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 89, 서열식별번호: 97 및 서열식별번호: 105로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0160] (xxxiv) 서열식별번호: 93의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 87, 서열식별번호: 95 및 서열식별번호: 103으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0161] (xxxv) 서열식별번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 85, 서열식별번호: 93 및 서열식별번호: 101로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0162] (xxxvi) 서열식별번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 84, 서열식별번호: 91 및 서열식별번호: 99로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0163] (xxxvii) 서열식별번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 89, 서열식별번호: 97 및 서열식별번호: 105로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0164] (xxxviii) 서열식별번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 87, 서열식별번호: 95 및 서열식별번호: 103으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드;
- [0165] (xxxix) 서열식별번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 85, 서열식별번호: 93 및 서열식별번호: 101로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및
- [0166] (x1) 서열식별번호: 105의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 84, 서열식별번호: 91 및 서열식별번호: 99로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.
- [0167] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$, 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이중이량체, 또는 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중이량체는 서열식별번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 43의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.
- [0168] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$ 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이중이량체, 또는 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중이량체는 서열식별번호: 41의

아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE 이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0169] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$ 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이중이량체, 또는 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중이량체는 서열식별번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE 이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0170] 일부 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$ 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 자가면역 질환 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 개시내용의 이중이량체, 또는 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 본 개시내용의 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 이중이량체는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열식별번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 것인, 상기 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 SLE 이다. 일부 측면에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0171] 본 개시내용의 다른 측면은 자가면역 질환의 치료 또는 그의 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하거나 그의 진행을 지연시키기 위한 의약의 제조에 있어서의 본 개시내용의 이중이량체 및 임의적인 제약상 허용되는 담체의 용도를 제공하며, 여기서 치료는 그를 필요로 하는 대상체에 대한 의약의 투여를 포함한다.

[0172] 본 개시내용의 다른 측면은 본 개시내용의 이중이량체 및 임의적인 제약상 허용되는 담체를 포함하는 의약, 및 자가면역 질환의 치료 또는 그의 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하거나 그의 진행을 지연시키기 위한 의약의 투여에 대한 지침서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다.

[0173] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 이중이량체 및 임의적인 제약상 허용되는 담체를 포함하는 용기, 및 자가면역 질환의 치료 또는 그의 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하거나 그의 진행을 지연시키기 위한 이중이량체의 투여에 대한 지침서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0174] 본 발명의 이들 및 다른 특색, 측면 및 이점은 하기 설명 및 첨부 도면과 관련하여 더 잘 이해될 것이다:

도 1은 예시적인 가용성 인터페론 수용체 RSLV 601-604, RSLV 602-603, RSLV 606-611 및 RSLV 608-613을 도시한다.

도 2는 억제제 RSLV 601-604, RSLV 602-603 및 항-인간 $INF\alpha$ 양성 대조군에 의한 HEK-블루 α/β 세포에서의 $INF\alpha$ 유도된 SEAP 생산의 억제를 그래프로 도시한다. 인간 IgG를 음성 대조군으로서 사용하였다.

도 3은 억제제 RSLV 601-604, RSLV 602-603 및 항-인간 $INF\beta$ 양성 대조군에 의한 HEK-블루 α/β 세포에서의 $INF\beta$ 유도된 SEAP 생산의 억제를 그래프로 도시한다. 인간 IgG를 음성 대조군으로서 사용하였다.

도 4는 HEK-블루 α/β 세포에서의 $INF\alpha$ 유도된 SEAP 생산의 억제에 대한 링커 길이의 영향을 그래프로 도시한다.

도 5는 HEK-블루 α/β 세포에서의 $INF\beta$ 유도된 SEAP 생산의 억제에 대한 링커 길이의 영향을 그래프로 도시한다.

도 6은 가용성 인터페론 수용체 RSLV 601-604를 사용한 PBMC에서의 SLE 혈청 유도된 인터페론 유전자 발현의 억제를 도시한다.

도 7은 가용성 인터페론 수용체 RSLV 608-613을 사용한 PBMC에서의 SLE 혈청 유도된 인터페론 유전자 발현의 억제제를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0175] 본 개시내용은 제I형 인터페론에 결합하는 가용성 이중이량체, 및 인터페론 (IFN) 유전자 발현의 감소, 저하 또는 억제, 제I형 인터페론 및/또는 제I형 인터페론 활성 (예를 들어, $INF\alpha$, $INF\beta$, 또는 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 둘 다)의 감소, 저하 또는 억제 및 제I형 인터페론 생산을 특징으로 하는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 IFN 유전자 발현을 감소, 저하 또는 억제하는 방법, 제I형 인터페론 및/또는 제I형 인터페론 활성을 감소, 저하 또는 억제하는 방법 및 제I형 인터페론 생산을 특징으로 하는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0176] 본 개시내용은 적어도 부분적으로, 각각 돌연변이체 Fc 도메인에 작동가능하게 연결된 IFNAR1 도메인 및 IFNAR2 도메인을 포함하는 이중이량체가 $INF\alpha$ 및 $INF\beta$ 활성을 강력하게 억제하고 SLE 혈청 유도된 인터페론 유전자 발현을 억제한다는 발견에 기초한다. 이들 결과는 본 개시내용의 이중이량체가 자가면역 상태, 예컨대 SLE를 갖는 대상체에서 제I형 인터페론에 결합하여 그의 활성을 억제할 수 있다는 것을 나타낸다.
- [0177] 또한, 각각 돌연변이체 Fc 도메인에 직접 (즉, 폴리펩티드 링커 없이) 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인 및 IFNAR2 도메인을 포함하는 이중이량체는 IFNAR1 도메인 및 IFNAR2 도메인이 각각 폴리펩티드 링커와 함께 돌연변이체 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 이중이량체에 비해 제I형 인터페론, 예컨대 $INF\alpha$ 에 대한 증가된 결합 친화도 및 효력을 갖는다는 것이 발견되었다. 이론에 얽매이지는 않지만, IFNAR1 및 IFNAR2는 제I형 인터페론과 상호작용하기 위한 포켓을 형성하는 정도의 가요성을 필요로 하는 것으로 여겨졌다. IFNAR1 및 IFNAR2의 세포외 도메인은 제I형 인터페론에 결합하여 3원 복합체를 형성하고, 이는 세포내 도메인을 매우 근접하게 가져와 수용체를 통한 신호전달을 조절하는 것으로 공지되었다 (Li et al., J. Mol. Biol. (2017) 429, 2571-2589). 또한, 수용체 성분에 대한 리간드 유도된 입체형태 변화는 IFNAR1의 막-근접 Ig 도메인으로 전파되며, 이 도메인이 리간드와 상호작용하지는 않는 것으로 밝혀졌다 (동일 문헌, 2572에서). 주목할 만하게, IFNAR1, IFNAR2 및 $INF\alpha$ 의 이중삼량체 복합체의 결정 구조는 IFNAR 둘 다의 세포외 도메인과 막횡단 도메인 사이의 링커-유사 도메인을 도시한다. (문헌 [Li et al., Fig. 1; also see Piehler et al., Immunological Reviews (2012) 250, 317-334, Fig. 5] 참조). 이론에 얽매이지는 않지만, 이러한 링커-유사 도메인은 리간드 결합 및 신호전달을 위한 적절한 입체형태의 3원 복합체의 형성을 용이하게 하는 정도의 가요성을 제공할 수 있는 것으로 가정되었다. 따라서, IFNAR1 및 IFNAR2 리간드 결합에 대한 다양한 폴리펩티드 링커 길이의 효과를 조사하기 위해 연구를 설계하였다. 예상외로, 돌연변이체 Fc 도메인에 직접, 링커 없이 각각 커플링된 IFNAR1 도메인 및 IFNAR2 도메인을 포함하는 이중이량체는 IFNAR1 도메인 및 IFNAR2 도메인이 돌연변이체 Fc 도메인에 폴리펩티드 링커 (예를 들어, 10 또는 20개 아미노산 길이)와 함께 각각 작동가능하게 커플링된 이중이량체에 비해 제I형 인터페론에 대한 증가된 결합 친화도 및 효력을 나타낸 것으로 발견되었다. 특히, 상이한 폴리펩티드 링커 길이를 갖는 구축물과 비교하였을 때, 링커 길이가 감소함에 따라 $INF-\alpha$ 결합 친화도 및 효력이 증가한 것으로 관찰되었다.
- [0178] 따라서, 본 개시내용은 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 도메인을 포함하는 것인 이중이량체를 제공한다. 본 개시내용의 이중이량체는 본원에 기재된 바와 같이, 제I형 인터페론 유전자 발현을 억제하는 방법, 제I형 인터페론 활성을 억제하는 방법 및 자가면역 질환을 치료하는 방법에 유용하다.
- [0179] 정의
- [0180] 청구범위 및 명세서에서 사용된 용어들은 달리 명시되지 않는 한 하기 제시된 바와 같이 정의된다.
- [0181] 용어 "아미노산"은 자연 발생 및 합성 아미노산, 뿐만 아니라 자연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체를 지칭한다. 자연 발생 아미노산은 유전자 코드에 의해 코딩되는 것, 뿐만 아니라 나중에 변형되는 아미노산, 예를 들어 히드록시프롤린, γ -카르복시글루타메이트 및 O-포스포세린이다. 아미노산 유사체는 자연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조, 즉 수소, 카르복실 기, 아미노 기 및 R 기에 결합된 탄소를 갖는 화합물, 예를 들어 호모세린, 노르류신, 메티오닌 술폭시드, 메티오닌 메틸 술포늄을 지칭한다. 이러한 유사체는 변형된 R 기 (예를 들어, 노르류신) 또는 변형된 펩티드 백본을 갖지만, 자연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 보유한다. 아미노산 모방체는 아미노산의 일반 화학 구조와 상이한 구조

를 갖지만 자연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 화학적 화합물을 지칭한다.

- [0182] 아미노산은 IUPAC-IUB 생화학적 명명 위원회에 의해 권장되는 그의 통상적으로 공지된 3 문자 기호 또는 1-문자 기호에 의해 본원에서 지칭된다. 마찬가지로, 뉴클레오티드는 그의 통상적으로 허용되는 단일-문자 코드에 의해 지칭될 수 있다.
- [0183] "아미노산 치환"은 미리 결정된 아미노산 서열 (출발 폴리펩티드의 아미노산 서열) 내의 적어도 1개의 기존 아미노산 잔기를 제2의 상이한 "대체" 아미노산 잔기로 대체하는 것을 지칭한다. "아미노산 삽입"은 적어도 1개의 추가의 아미노산을 미리 결정된 아미노산 서열 내로 혼입시키는 것을 지칭한다. 삽입은 통상적으로 1 또는 2개의 아미노산 잔기의 삽입으로 이루어질 것이지만, 보다 큰 "펩티드 삽입", 예를 들어 약 3개 내지 약 5개 또는 심지어 최대 약 10개, 15개 또는 20개의 아미노산 잔기의 삽입이 이루어질 수 있다. 삽입된 잔기(들)는 상기 개시된 바와 같은 자연 발생 또는 비-자연 발생일 수 있다. "아미노산 결실"은 미리 결정된 아미노산 서열로부터 적어도 1개의 아미노산 잔기를 제거하는 것을 지칭한다.
- [0184] "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하는 것으로 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 용어는 1개 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공 화학적 모방체, 뿐만 아니라 자연 발생 아미노산 중합체 및 비-자연 발생 아미노산 중합체인 아미노산 중합체에 적용된다.
- [0185] "핵산"은 단일- 또는 이중-가닥 형태의 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드 및 그의 중합체를 지칭한다. 구체적으로 제한되지 않는 한, 용어는 참조 핵산과 유사한 결합 특성을 갖고 자연 발생 뉴클레오티드와 유사한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오티드의 공지된 유사체를 함유하는 핵산을 포괄한다. 달리 나타내지 않는 한, 특정한 핵산 서열은 또한 그의 보존적으로 변형된 변이체 (예를 들어, 축중성 코돈 치환) 및 상보적 서열, 뿐만 아니라 명백하게 나타낸 서열을 함축적으로 포괄한다. 구체적으로, 축중성 코돈 치환은 1개 이상의 선택된 (또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다 (Batzer et al., Nucleic Acid Res 1991;19:5081; Ohtsuka et al., JBC 1985;260:2605-8; Rossolini et al., Mol Cell Probes 1994;8:91-8). 아르기닌 및 류신의 경우, 제2 염기에서의 변형은 또한 보존적일 수 있다. 용어 핵산은 유전자, cDNA 및 유전자에 의해 코딩되는 mRNA와 상호교환가능하게 사용된다.
- [0186] 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 임의의 폴리리보뉴클레오티드 또는 폴리데옥시리보뉴클레오티드로 구성될 수 있고, 이는 비변형 RNA 또는 DNA 또는 변형된 RNA 또는 DNA일 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드는 단일- 및 이중-가닥 DNA, 단일- 및 이중-가닥 영역의 혼합물인 DNA, 단일- 및 이중-가닥 RNA, 단일- 및 이중-가닥 영역의 혼합물인 RNA, 및 단일-가닥 또는 보다 전형적으로 이중-가닥이거나 단일- 및 이중-가닥 영역의 혼합물일 수 있는 DNA 및 RNA를 포함하는 하이브리드 분자로 구성될 수 있다. 추가로, 폴리뉴클레오티드는 RNA 또는 DNA 또는 RNA 및 DNA 둘 다를 포함하는 삼중-가닥 영역으로 구성될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 또한 안정성 또는 다른 이유로 변형된 1개 이상의 변형된 염기 또는 DNA 또는 RNA 백본을 함유할 수 있다. "변형된" 염기는, 예를 들어 트리틸화 염기 및 비통상적 염기, 예컨대 이노신을 포함한다. DNA 및 RNA에 대해 다양한 변형이 이루어질 수 있고; 따라서, "폴리뉴클레오티드"는 화학적으로, 효소적으로 또는 대사적으로 변형된 형태를 포괄한다.
- [0187] 본원에 사용된 용어 "작동가능하게 연결된" 또는 "작동가능하게 커플링된"은 기재된 성분들이 그들의 의도된 방식으로 기능하도록 허용하는 관계에 있는 병렬배치를 지칭한다.
- [0188] 본원에 사용된 용어 "글리코실화" 또는 "글리코실화된"은 당 모이어티를 분자에 부가하는 과정 또는 결과를 지칭한다.
- [0189] 본원에 사용된 용어 "변경된 글리코실화"는 비-글리코실화된, 탈글리코실화된 또는 과소글리코실화된 분자를 지칭한다.
- [0190] 본원에 사용된 "글리코실화 부위(들)"는 잠재적으로 탄수화물 모이어티를 수용할 수 있는 부위, 뿐만 아니라 탄수화물 모이어티가 실제로 부착된 단백질 내의 부위 둘 다를 지칭하고, 올리고사카라이드 및/또는 탄수화물에 대한 수용자로서 작용할 수 있는 임의의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0191] 본원에 사용된 용어 "비-글리코실화" 또는 "비-글리코실화된"은 글리코실화되지 않은 형태의 분자의 생산을 지칭한다 (예를 들어, 글리코실화의 수용자로서의 역할을 하는 아미노산 잔기가 결여되도록 단백질 또는 폴리펩티드를 조작함으로써). 대안적으로, 단백질 또는 폴리펩티드는 이. 콜라이(*E. coli*)에서 발현되어 비-글리코실화된 단백질 또는 폴리펩티드를 생산할 수 있다.
- [0192] 본원에 사용된 용어 "탈글리코실화" 또는 "탈글리코실화된"은 분자 상의 당 모이어티의 효소적 제거의 과정 또

는 결과를 지칭한다.

- [0193] 본원에 사용된 용어 "과소글리코실화" 또는 "과소글리코실화된"은 포유동물 세포에서 생산되는 경우에 정상적으로 존재하는 1개 이상의 탄수화물 구조가 생략, 제거, 변형 또는 차폐된 분자를 지칭한다.
- [0194] 본원에 사용된 용어 "Fc 영역" 및 "Fc 도메인"은 항원에 결합하는 가변 영역 없이 그의 2개의 중쇄의 각각의 Fc 도메인 (또는 Fc 모이어티)에 의해 형성된 천연 이뮤노글로불린의 부분이다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인은 파파인 절단 부위의 바로 상류에 있는 힌지 영역에서 시작되어 항체의 C-말단에서 끝난다. 따라서, 완전 Fc 도메인은 적어도 힌지 도메인, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, Fc 도메인은 힌지 (예를 들어, 상부, 중간 및/또는 하부 힌지 영역) 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인, CH4 도메인, 또는 그의 변이체, 부분 또는 단편 중 적어도 하나를 포함한다. 다른 실시양태에서, Fc 도메인은 완전 Fc 도메인 (즉, 힌지 도메인, CH2 도메인 및 CH3 도메인)을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 도메인은 CH3 도메인 (또는 그의 부분)에 융합된 힌지 도메인 (또는 그의 부분)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, Fc 도메인은 CH3 도메인 (또는 그의 부분)에 융합된 CH2 도메인 (또는 그의 부분)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, Fc 도메인은 CH3 도메인 또는 그의 부분으로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, Fc 도메인은 힌지 도메인 (또는 그의 부분) 및 CH3 도메인 (또는 그의 부분)으로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, Fc 도메인은 CH2 도메인 (또는 그의 부분) 및 CH3 도메인으로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, Fc 도메인은 힌지 도메인 (또는 그의 부분) 및 CH2 도메인 (또는 그의 부분)으로 이루어진다. 한 실시양태에서, Fc 도메인은 CH2 도메인의 적어도 한 부분 (예를 들어, CH2 도메인의 모두 또는 일부)이 결여된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 Fc 도메인은 FcRn 결합에 요구되는 관련 기술분야에 공지된 Fc 분자의 적어도 일부분을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 Fc 도메인은 단백질 A 결합에 요구되는 관련 기술분야에 공지된 Fc 분자의 적어도 일부분을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 Fc 도메인은 단백질 G 결합에 요구되는 관련 기술분야에 공지된 Fc 분자의 적어도 일부분을 포함한다. 본원에서 Fc 도메인은 일반적으로 이뮤노글로불린 중쇄의 Fc 도메인의 모두 또는 일부를 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 이는 전체 CH1, 힌지, CH2 및/또는 CH3 도메인을 포함하는 폴리펩티드, 뿐만 아니라 단지, 예를 들어 힌지, CH2 및 CH3 도메인만을 포함하는 상기 펩티드의 단편을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. Fc 도메인은 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE 또는 IgM 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 중 및/또는 임의의 하위유형의 이뮤노글로불린으로부터 유래될 수 있다. Fc 도메인은 천연 Fc 및 Fc 변이체 분자를 포괄한다. Fc 변이체 및 천연 Fc에서와 같이, 용어 Fc 도메인은 전체 항체로부터 소화된 것이든 또는 다른 수단에 의해 생산된 것이든 단량체 또는 다량체 형태의 분자를 포함한다.
- [0195] 본원에 제시된 바와 같이, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 임의의 Fc 도메인이 자연 발생 이뮤노글로불린 분자의 천연 Fc 도메인과 아미노산 서열에 있어서 달라지도록 변형될 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0196] 본 개시내용의 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 상이한 이뮤노글로불린 분자로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 IgG1 분자로부터 유래된 CH2 및/또는 CH3 도메인 및 IgG3 분자로부터 유래된 힌지 영역을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, Fc 도메인은 부분적으로 IgG1 분자로부터 및 부분적으로 IgG3 분자로부터 유래된 키메라 힌지 영역을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, Fc 도메인은 부분적으로 IgG1 분자로부터 및 부분적으로 IgG4 분자로부터 유래된 키메라 힌지를 포함할 수 있다. 야생형 인간 IgG1 Fc 도메인은 서열식별번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0197] 본원에 사용된 용어 "혈청 반감기"는 생체내 혈청 가용성 인터페론 수용체 농도가 50%만큼 감소하는데 요구되는 시간을 지칭한다. 가용성 인터페론 수용체의 혈청 반감기가 더 짧을수록 치료 효과를 발휘하는데 더 짧은 시간이 걸릴 것이다.
- [0198] 본원에 사용된 용어 "가용성 인터페론 수용체" 또는 "이중이량체"는 제1 IFNAR 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편 및 제2 IFNAR 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편을 포함하는 분자를 지칭한다. 일부 실시양태에서, IFNAR 도메인은 IFNAR의 세포외 도메인이다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드는 IFNAR의 세포외 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편을 포함하고, 제2 폴리펩티드는 IFNAR의 세포외 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 상호작용하여 이량체 (예를 들어, 이중이량체)를 형성한다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 이뮤노글로불린 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 연결된 IFNAR 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 이뮤노글로불린 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 연결된 IFNAR 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및 이러한 폴리펩티드를 코딩하는

핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리펩티드는 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 연결된 INFAR1 또는 그의 변이체 또는 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 폴리펩티드는 변이체 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 연결된 INFAR2 또는 그의 변이체 또는 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 이량체화되어 이중이량체 구축물을 형성한다. 일부 실시양태에서, 제1 및/또는 제2 폴리펩티드는 리더 서열을 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 리더 서열을 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 2개 이상의 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 제I형 인터페론, 예를 들어 IFN- α , INF- β , IFN- ϵ , - κ , - τ , - ζ , IFN- ω , IFN- ν 에 결합한다.

[0199] 본원에 사용된 용어 "인터페론 수용체 Fc 구축물"은 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 연결된 IFNAR 도메인 (예를 들어, IFNAR1 또는 IFNAR2) 또는 그의 변이체 또는 단편을 포함하는 폴리펩티드, 및 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 지칭한다. 일부 실시양태에서, IFNAR 도메인은 IFNAR의 세포외 도메인이다. 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 인터페론 수용체 Fc 구축물은 또한 "인터페론 수용체 Fc 단백질"로서 지칭될 수 있다.

[0200] 본원에 사용된 용어 "제I형 인터페론" 또는 "제I형 IFN"은 이중이량체 세포 표면 수용체인 IFN- α 수용체 (IFNAR) (IFNAR1 및 IFNAR2를 포함함)에 결합하는 염증유발 시토카인을 지칭한다. 인간에는 IFN- α , INF- β , IFN- ϵ , - κ , - τ , - ζ , IFN- ω , IFN- ν 를 포함한 16종의 제I형 IFN이 존재한다. 제I형 IFN은 다수의 상이한 세포 유형에서 신속하게 생산되고 매우 다양한 효과를 갖는 것으로 공지되어 있다. 모든 제I형 IFN이 동일한 수용체에 결합하여 구조적으로 매우 유사한 3원 복합체를 형성하지만, 각각의 수용체 측에 대한 상이한 수명 및 리간드 친화도로부터 차등 IFN 활성이 유발되며, 이는 신호전달 복합체의 조립 및 역학을 지시한다 (Piehler, J. et al. (2012) Immunological Reviews 250: 317-334; Li, H. et al. (2017) J Mol Biol 429: 2571-2589).

[0201] 본원에 사용된 용어 "제I형 IFN 활성"은 제I형 IFN이 본원에 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 수용체 (IFNAR)에 대한 상호작용시에 생성되는 생물학적 활성을 지칭한다. 생체내 제I형 IFN 생산의 정규 결과는 항미생물 세포 프로그램의 활성화 및 선천성 및 적응성 면역 반응의 발생이다. 제I형 IFN은 선천성 면역 세포 활성화 (예를 들어, 수지상 세포의 성숙)를 조정하여 항원 제시 및 자연 킬러 세포 기능을 촉진한다. 제I형 IFN은 또한 고친화도 항원-특이적 T 및 B 세포 반응 및 면역학적 기억의 발생을 촉진한다 (Ivashkiv and Donlin (2014) Nat Rev Immunol 14(1):36-49).

[0202] 제I형 IFN은 수지상 세포 (DC)를 활성화시키고 자가분비 신호전달을 통해 그의 T 세포 자극 능력을 촉진하는 것으로 밝혀졌다 (Montoya et al., (2002) Blood 99:3263-3271). 제I형 IFN 노출은 DC의 성숙을, 케모카인 수용체 및 부착 분자 (예를 들어, 배액 림프절로의 DC 이동을 촉진하기 위함), 공동-자극 분자의 발현, 및 MHC 부류 I 및 부류 II 항원 제시의 증가를 통해 용이하게 한다. 제I형 IFN 노출 후 성숙한 DC는 보조 T 세포 반응을 효과적으로 프라이밍할 수 있다 (문헌 [Wijesundara et al., (2014) Front Immunol 29(412)] 및 그 안의 참고문헌). 따라서, 일부 실시양태에서, 제I형 IFN 활성은 DC 활성화 및/또는 성숙의 증가 또는 유도이다. 일부 실시양태에서, 제I형 IFN 활성은 배액 림프절로의 DC 이동의 증가 또는 유도이다.

[0203] 추가로, 제I형 IFN은 T 세포 활성화, 증식, 분화 및 생존을 촉진할 수 있다 (Crouse et al., (2015) Nat Rev Immunol 15:231-242). 초기 연구는 MHC-I 발현이 다중 세포 유형에서 제I형 IFN에 반응하여 상향조절된다는 것을 밝혀냈으며 (Lindh et al., (1976), J Infect Dis 133(Suppl):A66-A68; Lindahl et al., (1976) Proc Natl Acad Sci USA 17:1284-1287), 이는 최적 T 세포 자극, 분화, 확장 및 세포용해 활성을 위한 요건이다. 추가로, 제I형 IFN은 CD8 T 세포에 대해 강력한 공동-자극 효과를 발휘하여, CD8 T 세포 증식 및 분화를 증진시킬 수 있다 (Curtsinger et al., (2005) J Immunol 174:4465-4469; Kolumam et al., (2005) J Exp Med 202:637-650). 따라서, 일부 실시양태에서, 제I형 IFN 활성은 T 세포 증식의 증가 또는 유도이다. 일부 실시양태에서, 제I형 IFN 활성은 CD8+ T 세포 증식의 증가 또는 유도이다. 일부 실시양태에서, 제I형 IFN 활성은 T 세포 분화의 증가 또는 유도이다. 일부 실시양태에서, 제I형 IFN 활성은 CD8+ T 세포 분화의 증가 또는 유도이다.

[0204] B 세포와 관련하여, 제I형 IFN 노출은 바이러스 감염 후 또는 실험적 면역화 후 B 세포 활성화, 항체 생산 및 이소형 전환을 촉진하는 것으로 나타났다 (Le Bon et al., (2006) J Immunol 176:4:2074-2078; Swanson et al., (2010) J Exp Med 207:1485-1500). 따라서, 일부 실시양태에서, 제I형 IFN 활성은 항체 생산의 증가 또는 유도이다.

- [0205] 일부 실시양태에서, 제I형 IFN 활성은 IFN α 가 IFNAR에 결합할 때 생성된다. 일부 실시양태에서, 제I형 IFN 활성은 IFN β 가 IFNAR에 결합할 때 생성된다. 일부 실시양태에서, 제I형 IFN 활성은 (i) T 세포 증식 (예를 들어, CD8+ T 세포 증식)의 증가 또는 유도; (ii) DC 성숙의 증가 또는 유도; (iii) 배액 림프절로의 DC 이동의 증가 또는 유도; (iv) T 세포 분화 (예를 들어, CD8+ T 세포 분화)의 증가 또는 유도; (v) 항체 생산의 증가 또는 유도; 및 (vi) (i)-(v)의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제I형 IFN 활성은 시험관내에서 결정된다. 일부 실시양태에서, 제I형 IFN 활성은 생체내에서 결정된다.
- [0206] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 이종이량체는 제I형 IFN 활성을 억제 또는 감소시킨다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 이종이량체는 (i) T 세포 증식 (예를 들어, CD8+ T 세포 증식)을 억제 또는 감소시키거나; (ii) DC 성숙을 억제 또는 감소시키거나; (iii) 배액 림프절로의 DC 이동을 억제 또는 감소시키거나; (iv) T 세포 분화 (예를 들어, CD8+ T 세포 분화)를 억제 또는 감소시키거나; (v) IFN-매개된 항체 생산을 억제 또는 감소시키거나; 또는 (vi) (i) - (v)의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 이종이량체에 의한 제I형 IFN 활성의 억제 또는 감소는 이종이량체의 부재 하의 활성에 비교한 것이다. T 세포 증식, DC 성숙, DC 이동, T 세포 분화 및 IFN-매개된 항체 생산의 억제 또는 감소를 결정하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다.
- [0207] 본원에 사용된 용어 "이량체"는 2개의 거대분자 (예를 들어, 폴리펩티드)에 의해 형성된 거대분자 복합체를 지칭한다. "동종이량체"는 2개의 동일한 거대분자 (예를 들어, 폴리펩티드)에 의해 형성된 이량체를 지칭한다. "이종이량체"는 2개의 상이한 거대분자 (예를 들어, 폴리펩티드)에 의해 형성된 이량체를 지칭한다.
- [0208] 본원에 사용된 용어 "변이체"는 야생형 인터페론 수용체 또는 Fc 도메인으로부터 유래된 폴리펩티드를 지칭하고, 이는 1개 이상의 위치에서 1개 이상의 변경(들), 즉 치환, 삽입 및/또는 결실에 의해 야생형과 상이하다. 치환은 위치를 점유하는 아미노산을 상이한 아미노산으로 대체하는 것을 의미한다. 결실은 위치를 점유하는 아미노산의 제거를 의미한다. 삽입은 위치를 점유하는 아미노산에 바로 인접하게 1개 이상, 예컨대 1-3개의 아미노산을 부가하는 것을 의미한다. 변이체 폴리펩티드는 야생형 폴리펩티드와 반드시 100% 미만의 서열 동일성 또는 유사성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 변이체 폴리펩티드는 야생형 폴리펩티드의 아미노산 서열과 약 75% 내지 100% 미만의 아미노산 서열 동일성 또는 유사성, 또는 예를 들어 변이체 폴리펩티드의 길이에 걸쳐 약 80% 내지 100% 미만 또는 약 85% 내지 100% 미만 또는 약 90% 내지 100% 미만 (예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%) 또는 약 95% 내지 100% 미만의 아미노산 서열 동일성 또는 유사성을 갖는 아미노산 서열을 가질 것이다.
- [0209] 특정 측면에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 1개 이상의 "링커 도메인", 예컨대 폴리펩티드 링커를 사용한다. 본원에 사용된 용어 "링커 도메인"은 선형 폴리펩티드 서열 내의 2개 이상의 펩티드 도메인을 연결하는 1개 이상의 아미노산을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "폴리펩티드 링커"는 단백질의 선형 아미노산 서열 내의 2개 이상의 폴리펩티드 도메인을 연결하는 펩티드 또는 폴리펩티드 서열 (예를 들어, 합성 펩티드 또는 폴리펩티드 서열)을 지칭한다. 예를 들어, 폴리펩티드 링커는 Fc 도메인에 인터페론 수용체를 작동가능하게 연결시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 폴리펩티드 링커는 일부 실시양태에서 폴리펩티드 분자에 가요성을 제공한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드 링커는, 예를 들어 IFNAR1 도메인을 Fc 도메인에 및/또는 IFNAR2 도메인을 Fc 도메인에 연결시키기 위해 (예를 들어, 유전자적으로 융합시키기 위해) 사용된다. 인터페론 수용체 Fc 구축물은 1개 초과와 링커 도메인 또는 펩티드 링커를 포함할 수 있다. 다양한 펩티드 링커가 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0210] 본원에 사용된 용어 "gly-ser 폴리펩티드 링커"는 글리신 및 세린 잔기로 이루어진 펩티드를 지칭한다. 예시적인 gly/ser 폴리펩티드 링커는 아미노산 서열 (Gly₄Ser)_n을 포함한다. 일부 실시양태에서, n은 1 이상, 예컨대 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상, 6 이상, 7 이상, 8 이상, 9 이상 또는 10 이상 (예를 들어, (Gly₄Ser)₁₀)이다. 또 다른 예시적인 gly/ser 폴리펩티드 링커는 아미노산 서열 Ser(Gly₄Ser)_n을 포함한다. 일부 실시양태에서, n은 1 이상, 예컨대 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상, 6 이상, 7 이상, 8 이상, 9 이상 또는 10 이상 (예를 들어, Ser(Gly₄Ser)₁₀)이다.
- [0211] 본원에 사용된 용어 "커플링된", "접합된", "연결된", "융합된" 또는 "융합"은 상호교환가능하게 사용된다. 이들 용어는 화학적 접합 또는 재조합 수단을 포함한 모든 수단에 의해 2개 이상의 요소 또는 성분 또는 도메인을 함께 연결하는 것을 지칭한다. 화학적 접합 방법 (예를 들어, 이종이관능성 가교제를 사용함)은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

- [0212] 지정된 폴리펩티드 또는 단백질"로부터 유래된" 폴리펩티드 또는 아미노산 서열은 폴리펩티드의 기원을 지칭한다. 바람직하게는, 특정한 서열로부터 유래된 폴리펩티드 또는 아미노산 서열은 그러한 서열 또는 그의 한 부분에 대해 본질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖고, 여기서 부분은 적어도 10-20개의 아미노산, 바람직하게는 적어도 20-30개의 아미노산, 보다 바람직하게는 적어도 30-50개의 아미노산으로 이루어지거나 또는 달리 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 서열에 기원을 갖는 것으로 확인가능한 것이다. 또 다른 폴리펩티드로부터 유래된 폴리펩티드는 출발 폴리펩티드에 비해 1개 이상의 돌연변이, 예를 들어 또 다른 아미노산 잔기로 치환되거나 또는 1개 이상의 아미노산 잔기 삽입 또는 결실을 갖는 1개 이상의 아미노산 잔기를 가질 수 있다.
- [0213] 한 실시양태에서, 출발 폴리펩티드 서열과 그로부터 유래된 서열 사이에 1개의 아미노산 차이가 존재한다. 이러한 서열에 관한 동일성 또는 유사성은, 서열을 정렬하고 필요하다면 갭을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성한 후, 출발 아미노산 잔기와 동일한 (즉, 동일 잔기인) 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 백분율로서 본원에서 정의된다.
- [0214] 한 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드는 본원에 개시된 서열 목록 또는 서열 표에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 및 그의 기능적 활성 변이체로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함한다. 한 실시양태에서, 폴리펩티드는 본원에 개시된 서열 목록 또는 서열 표에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 예컨대 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 본원에 개시된 서열 목록 또는 서열 표에 제시된 인접 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 예컨대 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 인접 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 본원에 개시된 서열 목록 또는 서열 표에 제시된 아미노산 서열의 적어도 10개, 예컨대 적어도 15개, 적어도 20개, 적어도 25개, 적어도 30개, 적어도 35개, 적어도 40개, 적어도 45개, 적어도 50개, 적어도 55개, 적어도 60개, 적어도 65개, 적어도 70개, 적어도 75개, 적어도 80개, 적어도 85개, 적어도 90개, 적어도 95개, 적어도 100개, 적어도 200개, 적어도 300개, 적어도 400개 또는 적어도 500개 (또는 이들 수 내의 임의의 정수)의 인접 아미노산을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0215] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 인터페론 수용체 Fc 구축물은 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 본 개시내용의 뉴클레오티드 서열은 클로닝, 유전자 요법, 단백질 발현 및 정제, 돌연변이 도입, DNA 백신접종을 필요로 하는 숙주의 DNA 백신접종, 예를 들어 수동 면역화, PCR, 프라이머 및 프로브 생성을 위한 항체 생성, siRNA 설계 및 생성 (예를 들어, [the Dharmacon siDesign website] 참조) 등을 포함한 다수의 적용에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 뉴클레오티드 서열은 서열 표 또는 서열 목록으로부터 선택된 인터페론 수용체 Fc 구축물의 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오티드 서열은 본원에 개시된 서열 목록 또는 서열 표의 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80%, 예컨대 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오티드 서열은 본원에 개시된 서열 목록 또는 서열 표에 제시된 아미노산 서열을 코딩하는 인접 뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80%, 예컨대 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 인접 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오티드 서열은 본원에 개시된 서열 목록 또는 서열 표에 제시된 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열의 적어도 10개, 예컨대 적어도 15개, 적어도 20개, 적어도 25개, 적어도 30개, 적어도 35개, 적어도 40개, 적어도 45개, 적어도 50개, 적어도 55개, 적어도 60개, 적어도 65개, 적어도 70개, 적어도 75개, 적어도 80개, 적어도 85개, 적어도 90개, 적어도 95개, 적어도 100개, 적어도 200개, 적어도 300개, 적어도 400개 또는 적어도 500개 (또는 이들 수 내의 임의의 정수)의 인접 뉴클레오티드를 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0216] 또한, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 인터페론 수용체 Fc 구축물이 그의 성분 (예를 들어, 인터페론 수용체 도메인, 링커 도메인 및 Fc 도메인)이 유래된 자연 발생 또는 천연 서열과 서열에 있어서 달라지지만 천연 서열의 바람직한 활성을 보유하도록 변경될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, "비-필수" 아미노산 잔기에

서의 보존적 치환 또는 변화를 유도하는 뉴클레오티드 또는 아미노산 치환이 이루어질 수 있다. 비-천연 변이체를 코딩하는 단리된 핵산 분자는, 코딩되는 단백질 내로 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실이 도입되도록 인터페론 수용체 Fc 구축물의 뉴클레오티드 서열 내로 1개 이상의 뉴클레오티드 치환, 부가 또는 결실을 도입함으로써 생성될 수 있다. 돌연변이는 표준 기술, 예컨대 부위-지정 돌연변이유발 및 PCR-매개된 돌연변이유발에 의해 도입될 수 있다.

- [0217] 인터페론 수용체 Fc 구축물은 1개 이상의 아미노산 잔기, 예를 들어 필수 또는 비-필수 아미노산 잔기에서의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것이다. 염기성 측쇄 (예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전 극성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄 (예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신), 및 방향족 측쇄 (예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 포함한, 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리가 관련 기술분야에서 정의되었다. 따라서, 인터페론 수용체 Fc 구축물 내의 비필수 아미노산 잔기는 바람직하게는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 또 다른 아미노산 잔기로 대체된다. 또 다른 측면에서, 아미노산의 스트링은 측쇄 패밀리 구성원의 순서 및/또는 조성이 상이한 구조적으로 유사한 스트링으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 또 다른 실시양태에서, 돌연변이는, 예컨대 포화 돌연변이유발에 의해 코딩 서열의 모두 또는 일부를 따라 무작위로 도입될 수 있으며, 생성된 돌연변이체는 인터페론 수용체 Fc 구축물 내로 혼입될 수 있고 목적하는 표적에 결합하는 그의 능력에 대해 스크리닝될 수 있다.
- [0218] 용어 "호전시키는"은 질환 상태, 예를 들어 자가면역 질환 상태 (예를 들어, SLE, 쇼그렌 증후군)의 치료에 있어서의 임의의 치료상 유익한 결과, 예컨대 그의 예방, 중증도 또는 진행의 경감, 완화 또는 치유를 지칭한다.
- [0219] 용어 "계내"는 살아있는 유기체와 별개로 성장하는, 예를 들어 조직 배양에서 성장하는, 살아있는 세포에서 발생하는 과정을 지칭한다.
- [0220] 용어 "생체내"는 살아있는 유기체에서 발생하는 과정을 지칭한다.
- [0221] 본원에 사용된 용어 "포유동물" 또는 "대상체" 또는 "환자"는 인간 및 비-인간 둘 다를 포함하고, 인간, 비-인간 영장류, 개, 고양이, 뮌, 소, 말 및 돼지를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0222] 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열의 문맥에서 용어 퍼센트 "동일성"은 2개 이상의 서열 또는 하위서열이 하기 기재된 서열 비교 알고리즘 (예를 들어, BLASTP 및 BLASTN 또는 통상의 기술자에게 이용가능한 다른 알고리즘) 중 하나를 사용하여 또는 시각적 검사에 의해 측정시, 최대 상응도로 비교 및 정렬되었을 때, 명시된 핵분율의 동일한 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기를 갖는 것을 지칭한다. 적용에 따라, 퍼센트 "동일성"은 비교되는 서열의 영역에 걸쳐, 예를 들어 기능적 도메인에 걸쳐 존재하거나, 또는 대안적으로 비교되는 2개 서열의 전체 길이에 존재할 수 있다.
- [0223] 서열 비교를 위해, 전형적으로 1개의 서열은 시험 서열과 비교되는 참조 서열로서 작용한다. 서열 비교 알고리즘을 사용하는 경우에, 시험 및 참조 서열이 컴퓨터 내로 입력되고, 필요하다면 하위서열 좌표가 지정되며, 서열 비교 프로그램 파라미터가 지정된다. 이어서 서열 비교 알고리즘은 지정된 프로그램 파라미터에 기초하여 참조 서열 대비 시험 서열(들)에 대한 퍼센트 서열 동일성을 계산한다.
- [0224] 비교를 위한 서열의 최적 정렬은, 예를 들어 문헌 [Smith & Waterman, Adv Appl Math 1981;2:482]의 국부 상동성 알고리즘에 의해, 문헌 [Needleman & Wunsch, J Mol Biol 1970;48:443]의 상동성 정렬 알고리즘에 의해, 문헌 [Pearson & Lipman, PNAS 1988;85:2444]의 유사성 방법에 대한 검색에 의해, 이들 알고리즘의 컴퓨터 구현에 의해 (위스콘신주 매디슨 사이언스 드라이브 575 소재 제네틱스 컴퓨터 그룹의 위스콘신 제네틱스 소프트웨어 패키지 내의 GAP, BESTFIT, FASTA 및 TFASTA), 또는 시각적 검사 (일반적으로, 하기 문헌 [Ausubel et al.] 참조)에 의해 수행될 수 있다.
- [0225] 퍼센트 서열 동일성 및 서열 유사성을 결정하는데 적합한 알고리즘의 한 예는 BLAST 알고리즘이고, 이는 문헌 [Altschul et al., J Mol Biol 1990;215:403-10]에 기재되어 있다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 미국 국립 생물 정보 센터의 웹사이트를 통해 공중 이용가능하다.
- [0226] 용어 "충분한 양"은 목적하는 효과를 가져오기에 충분한 양을 의미한다.
- [0227] 용어 "치료 유효량"은 질환의 증상을 호전시키는데 효과적인 양이다. 치료 유효량은 예방이 요법으로 간주될

수 있으므로 "예방 유효량"일 수 있다.

- [0228] 용어 "약"은 통상의 기술자에 의해 이해될 것이고, 그것이 사용되는 문맥에 따라 어느 정도 달라질 것이다. 용어가 사용되는 문맥에 비추어 통상의 기술자에게 명백하지 않은 용어가 사용되는 경우에는, "약"은 특정한 값의 플러스 또는 마이너스 10%까지를 의미할 것이다.
- [0229] 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함하는 것임을 주목해야 한다.
- [0230] 가용성 인터페론 수용체
- [0231] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 각각의 폴리펩티드는 리더 서열을 갖거나 갖지 않는 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함한다. 인터페론 수용체 Fc 구축물은 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된, 리더 서열 또는 그의 변이체 또는 단편을 갖거나 갖지 않는 인터페론 수용체 도메인 (예를 들어, IFNAR1 또는 IFNAR2)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 이량체화되어 이량체; 예를 들어 이중이량체를 형성한다.
- [0232] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 가용성 인터페론 수용체를 포함한다.
- [0233] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 도메인은 링커 도메인 없이 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편에 작동가능하게 커플링된다.
- [0234] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 도메인은 링커 도메인을 통해 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편에 작동가능하게 커플링된다. 일부 실시양태에서, 링커 도메인은 링커 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 링커 도메인은 링커 뉴클레오타이드이다.
- [0235] 일부 실시양태에서, 링커 도메인은 링커의 길이를 5개 아미노산 증분씩 변경시키는 (gly4ser) 2, 3, 4 또는 5 변이체를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 링커 도메인은 대략 18개 아미노산 길이이고, 생체내 프로테아제 절단에 감수성일 수 있는 N-연결된 글리코실화 부위를 포함한다. 일부 실시양태에서, N-연결된 글리코실화 부위는 링커 도메인 내의 절단으로부터 가용성 인터페론 수용체를 보호할 수 있다. 일부 실시양태에서, N-연결된 글리코실화 부위는 링커 도메인에 의해 분리되어 있는 독립적인 기능적 도메인의 폴딩을 분리하는데 보조할 수 있다.
- [0236] 일부 실시양태에서, 링커 도메인은 NLG 링커 (VDGASSPVNVSSPSVQDI) (서열식별번호: 18)이다.
- [0237] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 분자, 예를 들어 리더 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 리더 분자는 인터페론 수용체 도메인의 N-말단에 위치하는 리더 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 인터페론 수용체 Fc 구축물은 분자의 N-말단에 리더 펩티드를 포함하고, 여기서 리더 펩티드는 나중에 인터페론 수용체 Fc 구축물로부터 절단된다. 재조합 단백질에 융합된 리더 펩티드를 코딩하는 핵산 서열을 생성하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 임의의 인터페론 수용체 Fc 구축물은 그의 N-말단에 융합된 리더를 갖거나 갖지 않으면서 발현 또는 합성될 수 있다. 융합된 리더 펩티드의 절단 후의 본 개시내용의 인터페론 수용체 Fc 구축물의 단백질 서열은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 예측되고/거나 추론될 수 있다.
- [0238] 일부 실시양태에서, 리더 펩티드는 아미노산 서열: MDWTWRILFLVAAATGTHA (서열식별번호: 13)를 포함한다. 일부 실시양태에서 리더는 아미노산 서열: METPAQLLFLLLLWLPDTTG (서열식별번호: 14)를 포함하는 VK3 리더 펩티드 (VK3LP)이다. 일부 실시양태에서, 리더 펩티드는 인터페론 수용체 Fc 구축물의 N-말단에 융합된다. 이러한 리더 서열은 포유동물 세포에서 인터페론 수용체 Fc 구축물의 합성 및 분비 수준을 개선시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 리더는 절단되어, 인터페론 수용체 Fc 구축물을 생성한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 인터페론 수용체 Fc 구축물은 그의 N-말단에 융합된 리더 펩티드를 갖지 않으면서 발현되고, 생성된 인터페론 수용체 Fc 구축물은 N-말단 메티오닌을 갖는다.
- [0239] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체는 제1 및 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 각각의 폴리펩티드는 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편의 N- 또는 C-말단에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된, 리더 서열 또는 그의 변이체 또는 단편을 갖거나 갖지 않는 인터페론 수용체 도메인 (예를 들어, IFNAR1, IFNAR2)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 2개의 폴리펩티드의 인터페론 수용체 도메인은 상이하고, 예를 들어 IFNAR1 및 IFNAR2이다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 이량체 분

자이다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 폴리펩티드는 이량체화되어 이중이량체를 형성한다.

- [0240] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 인터페론 수용체의 실질적으로 모든 또는 적어도 활성 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체는 IFNAR1, 예를 들어 인간 IFNAR1 (서열식별번호: 11)의 세포 외 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편이다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체는 IFNAR2, 예를 들어 인간 IFNAR2 (서열식별번호: 12)의 세포 외 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편이다. 일부 실시양태에서, 20 또는 25 aa 링커 도메인을 함유하는 IFNAR-링커-Fc가 제조된다. 일부 실시양태에서, 10 aa 링커 도메인을 함유하는 IFNAR-링커-Fc가 제조된다. 일부 실시양태에서, 5 aa 링커 도메인을 함유하는 IFNAR-링커-Fc가 제조된다. 일부 실시양태에서, 링커 도메인이 없는 IFNAR-Fc가 제조된다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체는 리더 서열을 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다.
- [0241] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 IFNAR-링커-Fc를 포함하고, 여기서 IFNAR 도메인은 Fc의 COOH 측면에 위치한다. 다른 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 IFNAR-링커-Fc를 포함하고, 여기서 IFNAR 도메인은 Fc의 NH2 측면에 위치한다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 IFNAR1-Fc 및 IFNAR2-Fc; IFNAR1-링커-Fc 및 IFNAR2-링커-Fc; Fc-IFNAR1 및 Fc-IFNAR2; Fc-링커-IFNAR1 및 Fc-링커-IFNAR2를 포함한다. 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다.
- [0242] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물의 인터페론 수용체 도메인과 다른 도메인 사이의 융합 접합부는 최적화된다.
- [0243] 도 1은 가용성 인터페론 수용체의 예시적인 구성을 나타내고, 서열 표는 다양한 구성의 예시적인 인터페론 수용체 Fc 구축물의 서열을 제공한다.
- [0244] 한 실시양태에서, 인터페론 수용체 도메인은 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편의 N-말단에 작동가능하게 커플링된다 (예를 들어, 화학적으로 접합되거나 또는 유전자적으로 융합됨 (예를 들어, 직접 또는 링커, 예컨대 폴리펩티드 링커를 통해)). 또 다른 실시양태에서, 인터페론 수용체 도메인은 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편의 C-말단에 작동가능하게 커플링된다 (예를 들어, 화학적으로 접합되거나 또는 유전자적으로 융합됨 (예를 들어, 직접 또는 링커, 예컨대 폴리펩티드 링커를 통해)). 다른 실시양태에서, 인터페론 수용체 도메인은 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편의 아미노산 측쇄를 통해 작동가능하게 커플링된다 (예를 들어, 화학적으로 접합되거나 또는 유전자적으로 융합됨 (예를 들어, 직접 또는 링커, 예컨대 폴리펩티드 링커를 통해)).
- [0245] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 적어도 2개의 동일하거나 상이한 인터페론 수용체 도메인 (예를 들어, IFNAR1 및 IFNAR2) 또는 그의 변이체 또는 단편, 및 적어도 2개의 동일하거나 상이한 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편을 포함하며, 인터페론 수용체 도메인과 Fc 도메인 사이에 임의적인 링커 도메인을 갖는다.
- [0246] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 이중이량체를 형성한다.
- [0247] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체는 본원에 기재된 바와 같은 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편을 포함하여 가용성 인터페론 수용체의 혈청 반감기 및 생체이용률을 증가시킨다.
- [0248] 통상의 기술자는 인터페론 수용체 도메인과 Fc 도메인 사이에 임의적인 링커의 포함으로, 인터페론 수용체 도메인 및 Fc 도메인의 다른 구성이 가능하다는 것을 이해할 것이다. 또한, 인터페론 수용체 도메인이 시험된 특정한 구성에서 활성인 한, 도메인 배향이 변경될 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0249] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체는 생물학적 효과를 매개하는 표적 분자에 대해 특이적인 적어도 1개의 인터페론 수용체 도메인을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체의 표적 분자, 예컨대 제I형 인터페론 (예를 들어 IFN- α , IFN- β , IFN- ϵ , κ , τ , ζ , IFN- ω , IFN- ν)에 대한 결합은, 예를 들어 세포, 조직 또는 순환으로부터의 표적 분자의 감소 또는 제거를 유발한다.
- [0250] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 인터페론 수용체 Fc 구축물은 함께 조립되거나 다른 인터페론 수용체 Fc 구축물 또는 폴리펩티드와 조립되어 2개 이상의 폴리펩티드 ("다량체")를 갖는 결합 단백질을 형성할 수 있고, 여기서 다량체 중 적어도 1개의 폴리펩티드는 본 개시내용의 인터페론 수용체 Fc 구축물이다. 예시적인 다량체 형태는 이량체, 삼량체, 사량체 및 육량체의 변경된 결합 단백질 등을 포함한다. 한 실시양태에서, 다량체의 폴리펩티드는 동일하다 (즉, 동형체 결합 단백질, 예를 들어 동종이량체, 동종사량체). 또 다른 실시양태에서, 다량체의 폴리펩티드는 상이하다 (예를 들어, 이형체 결합 단백질, 예를 들어 이중이량체).
- [0251] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 Fc 도메인에 융합되지 않은 상응하는 인터페론 수용체 분자 또는 그의 변이체 또는 단편에 비해 적어도 약 1.5배, 예컨대 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 약

20배, 적어도 약 50배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 적어도 약 600배, 적어도 약 700배, 적어도 약 800배, 적어도 약 900배, 적어도 약 1000배 또는 1000배 이상 증가된 혈청 반감기를 갖는다. 다른 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 Fc 도메인에 융합되지 않은 상응하는 인터페론 수용체 분자 또는 그의 변이체 또는 단편에 비해 적어도 약 1.5배, 예컨대 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 약 20배, 적어도 약 50배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배 또는 500배 이하 감소된 혈청 반감기를 갖는다. 관련 기술분야에서 인식되는 상용 방법을 사용하여 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체의 혈청 반감기를 결정할 수 있다.

[0252] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체 내의 인터페론 수용체 (예를 들어, IFNAR1 또는 IFNAR2)의 활성은 자연 발생 야생형 인터페론 수용체 분자의 활성보다 약 10배 이상 더 작거나, 예컨대 9배 더 작거나, 8배 더 작거나, 7배 더 작거나, 6배 더 작거나, 5배 더 작거나, 4배 더 작거나, 3배 더 작거나 또는 2배 더 작다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체 내의 인터페론 수용체의 활성은 자연 발생 야생형 인터페론 수용체 분자의 활성과 거의 동일하다.

[0253] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 인터페론에 결합하여 그의 효과를 감소시킬 수 있다.

[0254] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체의 활성은 시험관내 및/또는 생체내에서 검출가능하다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체 구축물은 세포, 이화된 세포, 악성 세포 또는 암 세포에 결합하여 그의 생물학적 활성을 방해한다.

[0255] 또 다른 측면에서, 결합 특이성을 갖는 효소 또는 항체, 예컨대 제I형 인터페론에 표적화된 scFv에 부착된 다중 기능적 가용성 인터페론 수용체가 제공된다. 예를 들어, 제I형 인터페론은 IFN- α , INF- β , IFN- ϵ , - κ , - τ , - ζ , IFN- ω , IFN- ν 를 포함한다.

[0256] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체의 IFNAR 도메인의 표적은 주로 세포외 제I형 인터페론이다. 예를 들어, IFN- α , INF- β , IFN- ϵ , - κ , - τ , - ζ , IFN- ω , IFN- ν . 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 세포내이입 소포의 산성 환경에서 활성이다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편을 포함하는 가용성 인터페론 수용체는 세포외 및 세포내이입 환경 둘 다에서 활성이도록 적합화된다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체의 IFNAR 도메인은 세포의 세포질에서 활성이 아니다.

[0257] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 IFNAR1 및 IFNAR2 둘 다를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이들 가용성 인터페론 수용체는 이들이 인터페론 (IFN), 예를 들어 IFN α 또는 IFN β 에 결합하여 시토키인의 염증 효과를 무효화 또는 감소시키기 때문에 SLE의 요법을 개선시킨다.

[0258] 인터페론 수용체 도메인

[0259] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 인터페론 수용체 Fc 구축물은 이뮤노글로불린 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 1개 이상의 인터페론 수용체 도메인 (IFNAR) 또는 그의 변이체 또는 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 도메인은 인터페론 수용체 도메인의 변이체 또는 단편이다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 도메인은 인터페론 수용체의 세포외 도메인을 포함한다. 예를 들어, IFNAR1의 세포외 도메인 또는 IFNAR2의 세포외 도메인. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 도메인은 리더 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 도메인은 리더 서열을 포함하지 않는다.

[0260] 적합한 IFNAR 도메인은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, IFNAR1 및 IFNAR2를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, IFNAR 도메인은 문헌 [deWeerd et al., Type I Interferon Receptors: Biochemistry and Biological Functions, J. of Biol. Chem., Vol. 282, No. 28, 20053-20057 (2007)]에 논의되어 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0261] 제I형 인터페론- α/β 수용체 (IFNAR)는 다중 성분으로 구성된 이형체 세포 표면 수용체이며, IFNAR1 및 IFNAR2로 명명된다. INFAR 복합체는, 예를 들어 인터페론 (IFN)- α 및 IFN- β , 여러 IFN α 하위유형, IFN- ω , IFN- ϵ , IFN- κ 등을 포함한 15종 초과 상이하지만 관련된 제I형 인터페론 (IFN) 리간드에 결합하고/거나 그에 의한 신호전달을 매개하므로 시토키인 수용체 중에서 특유하다. 제I형 IFN의 결합시에, IFNAR은 JAK-STAT 신호전달 경로를 활성화시킨다.

[0262] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 인터페론 수용체 Fc 구축물은 또 다른 인터페론 수용체 Fc 구축물과 이중이량체 형태로 복합체화되었을 때 인터페론 (예를 들어, IFN- α , INF- β , IFN- ϵ , - κ , - τ , - ζ , IFN- ω , IFN-

v)에 결합한다. 예를 들어, 인터페론에 결합할 수 있는 본 개시내용의 이중이량체는 IFNAR이 IFNAR1인 제1 인터페론 수용체 Fc 구축물 및 IFNAR이 IFNAR2인 제2 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함한다.

- [0263] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물의 IFNAR 도메인은 서열식별번호: 5로 제시된 아미노산 서열을 갖는 자연 발생 야생형 IFNAR1 단백질이다. 일부 실시양태에서, IFNAR 도메인은 IFNAR1 단백질의 변이체 또는 단편이다. 일부 실시양태에서, IFNAR 도메인은 서열식별번호: 5로 제시된 아미노산 서열의 50-100, 100-150, 150-200, 200-250, 250-300, 300-350, 350-400, 400-450, 450-500 또는 450-557 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, IFNAR 도메인은 서열식별번호: 5로 제시된 아미노산 서열의 350-360, 360-370, 370-380, 380-390, 390-400, 400-410, 410-420, 420-430, 430-440, 440-450, 450-470, 460-470, 470-480, 480-490 또는 490-500 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, IFNAR1 도메인은 서열식별번호: 5로 제시된 아미노산 서열의 아미노산 28-436을 포함한다.
- [0264] 일부 실시양태에서, IFNAR 도메인은 서열식별번호: 5로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 70% 동일한, 예컨대 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 적어도 99.5% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0265] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물의 IFNAR 도메인은 서열식별번호: 7로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, IFNAR 도메인은 서열식별번호: 11로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, IFNAR 도메인은 서열식별번호: 7 또는 서열식별번호: 11로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한, 예컨대 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 적어도 99.5% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0266] 일부 실시양태에서, IFNAR 도메인은 서열식별번호: 6으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 자연 발생 인간 야생형 IFNAR2 단백질이다. 일부 실시양태에서, IFNAR 도메인은 IFNAR2 단백질의 변이체 또는 단편이다. 일부 실시양태에서, IFNAR 도메인은 서열식별번호: 6으로 제시된 아미노산 서열의 50-100, 100-150, 150-200, 200-250, 250-300, 300-350, 350-400, 400-450, 450-500 또는 450-515 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, IFNAR 도메인은 서열식별번호: 6으로 제시된 아미노산 서열의 150-160, 160-170, 170-180, 180-190, 190-200, 200-210, 210-220, 220-230, 230-240, 240-250, 250-260, 260-270, 270-280, 280-290, 290-300 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, IFNAR2 도메인은 서열식별번호: 6으로 제시된 아미노산 서열의 아미노산 27-243을 포함한다.
- [0267] 일부 실시양태에서, IFNAR 도메인은 서열식별번호: 6으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 70% 동일한, 예컨대 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 적어도 99.5% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0268] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물의 IFNAR 도메인은 서열식별번호: 8로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, IFNAR 도메인은 서열식별번호: 12로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, IFNAR 도메인은 서열식별번호: 8 또는 서열식별번호: 12로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한, 예컨대 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 적어도 99.5% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0269] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 도메인은 인터페론 수용체의 세포외 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 도메인은 IFNAR1의 세포외 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 도메인은 IFNAR2의 세포외 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 (예를 들어, IFNAR1 또는 IFNAR2)의 세포외 도메인은 막횡단 및 세포질 도메인이 본질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 (예를 들어, IFNAR1 또는 IFNAR2)의 세포외 도메인은 막횡단 및 세포질 도메인보다 더 작은 것이다.
- [0270] 일부 실시양태에서, IFNAR1의 세포외 도메인은 서열식별번호: 7 또는 서열식별번호: 11로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, IFNAR1의 세포외 도메인은 서열식별번호: 5로 제시된 아미노산 서열의 아미노산 28-436을 포함한다. 일부 실시양태에서, IFNAR1의 세포외 도메인은 서열식별번호: 5로 제시된 아미노산 서열의 아미노산 1-436을 포함한다.
- [0271] 일부 실시양태에서, IFNAR2의 세포외 도메인은 서열식별번호: 8 또는 서열식별번호: 12로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, IFNAR2 도메인의 세포외 도메인은 서열식별번호: 6으로 제시된 아미노산 서열의 아미노산 27-243을 포함한다. 일부 실시양태에서, IFNAR2 도메인의 세포외 도메인은 서열식별번호: 6으로 제시된 아미노산 서열의 아미노산 1-243을 포함한다.

- [0272] 일부 실시양태에서, IFNAR 도메인은, 예를 들어 아미노산 부가, 결실 또는 치환을 유발하는 돌연변이에 의해 변경 또는 변형된다. 본원에 사용된 용어 "IFNAR 도메인 변이체"는 IFNAR 도메인이 유래된 야생형 IFNAR 또는 그의 단편과 비교하여 적어도 1개의 아미노산 변형, 예컨대 아미노산 치환을 갖는 IFNAR 도메인을 지칭한다. 예를 들어, IFNAR 도메인이 인간 야생형 IFNAR로부터 유래된 경우, 변이체는 인간 야생형 IFNAR의 상응하는 위치에서의 야생형 아미노산과 비교하여 적어도 1개의 아미노산 돌연변이 (예를 들어, 치환)를 포함한다. 예를 들어, IFNAR 도메인이 인간 IFNAR의 세포의 도메인으로부터 유래된 경우, 변이체는 세포의 IFNAR의 상응하는 위치에서의 아미노산과 비교하여 적어도 1개의 아미노산 돌연변이 (예를 들어, 치환)를 포함한다.
- [0273] 일부 실시양태에서, IFNAR 변이체는 IFNAR의 세포의 도메인에 위치한 아미노산 위치(들)에서의 1개 이상의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0274] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 1개 이상의 IFNAR 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 2개의 IFNAR 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체의 IFNAR 도메인은 상이하다 (예를 들어, IFNAR1 및 IFNAR2).
- [0275] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드 둘 다는 인터페론 수용체 Fc 구축물을 구성한다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물의 IFNAR 도메인은 IFNAR1 또는 그의 변이체 또는 단편이다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물의 IFNAR 도메인은 IFNAR2 또는 그의 변이체 또는 단편이다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체의 제1 폴리펩티드의 IFNAR 도메인은 IFNAR1 또는 그의 변이체 또는 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체의 제2 폴리펩티드의 IFNAR 도메인은 IFNAR2 또는 그의 변이체 또는 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물의 IFNAR 도메인은 인간 IFNAR1 또는 인간 IFNAR2이다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물의 IFNAR 도메인은 IFNAR1의 단편 또는 변이체 또는 IFNAR2의 단편 또는 변이체이다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물의 IFNAR 도메인은 인간 IFNAR1의 세포의 도메인 또는 인간 IFNAR2의 세포의 도메인이다.
- [0276] 링커 도메인
- [0277] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 링커 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 복수의 링커 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커 도메인은 폴리펩티드 링커이다. 특정 측면에서, Fc 또는 그의 변이체 또는 단편을 1개 이상의 인터페론 수용체 도메인과 융합시키는 폴리펩티드 링커를 사용하여 인터페론 수용체 Fc 구축물을 형성하는 것이 바람직하다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 링커 도메인을 포함하지 않는다.
- [0278] 한 실시양태에서, 폴리펩티드 링커는 합성이다. 본원에 사용된 바와 같이, 폴리펩티드 링커에 관한 용어 "합성"은 자연에서 자연 연결되지 않는 서열 (자연 발생일 수 있거나 아닐 수 있음) (예를 들어, Fc 서열)에 선형 아미노산 서열로 연결되는 아미노산 서열 (자연 발생일 수 있거나 아닐 수 있음)을 포함하는 펩티드 (또는 폴리펩티드)를 포함한다. 예를 들어, 폴리펩티드 링커는 자연 발생 폴리펩티드의 변형된 형태 (예를 들어, 부가, 치환 또는 결실과 같은 돌연변이를 포함함)이거나 또는 제1 아미노산 서열 (자연 발생일 수 있거나 아닐 수 있음)을 포함하는 비-자연 발생 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드 링커는, 예를 들어 기능성 Fc 또는 그의 변이체 또는 단편의 적절한 폴딩 및 형성을 보장하도록 Fc 또는 그의 변이체 또는 단편이 병렬 배치되는 것을 보장하기 위해 사용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명과 상용성인 폴리펩티드 링커는 비교적 비-면역원성일 것이고, 결합 단백질의 단량체 서브유닛 사이의 임의의 비-공유 회합을 억제하지 않을 것이다.
- [0279] 특정 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 서열식별번호: 18에 제시된 바와 같은 NLG 링커를 사용한다.
- [0280] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 인터페론 수용체 Fc 구축물은 임의의 2개 이상의 도메인을 인 프레임으로 단일 폴리펩티드 채로 연결시키기 위해 폴리펩티드 링커를 사용한다. 한 실시양태에서, 2개 이상의 도메인은 독립적으로 본원에 논의된 임의의 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편 또는 인터페론 수용체 도메인으로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 폴리펩티드 링커는 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편을 IFNAR에 융합시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커는 IFNAR의 C-말단을 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편의 N-말단에 유전자적으로 융합시켜 인터페론 수용체 Fc 구축물을 형성하기 위해 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커는 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편의 C-말단을 IFNAR의 N-말단에 유전자적으로 융합시켜 인터페론 수용체 Fc 구축물을 형성하기 위해 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커는 IFNAR의 C-말단을 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또

는 단편의 C-말단에 유전자적으로 융합시켜 인터페론 수용체 Fc 구축물을 형성하기 위해 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커는 IFNAR의 N-말단을 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편의 N-말단에 유전자적으로 융합시켜 인터페론 수용체 Fc 구축물을 형성하기 위해 사용될 수 있다.

[0281] 한 실시양태에서, 폴리펩티드 링커는 Fc 도메인의 한 부분 또는 그의 변이체 또는 단편을 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 폴리펩티드 링커는 Fc 단편 (예를 들어, C 또는 N 도메인), 또는 Fc 도메인 또는 그의 변이체의 상이한 부분을 포함할 수 있다.

[0282] 또 다른 실시양태에서, 폴리펩티드 링커는 gly-ser 링커를 포함하거나 또는 그로 이루어진다. 본원에 사용된 용어 "gly-ser 링커"는 글리신 및 세린 잔기로 이루어진 펩티드를 지칭한다. 예시적인 gly/ser 링커는 화학식 (Gly₄Ser)_n의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 n은 양의 정수 (예를 들어, 1-10, 1, 2, 3, 4 또는 5)이다. 바람직한 gly/ser 링커는 (Gly₄Ser)₁이다. 또 다른 바람직한 gly/ser 링커는 (Gly₄Ser)₂이다. 또 다른 바람직한 gly/ser 링커는 (Gly₄Ser)₃이다. 또 다른 바람직한 gly/ser 링커는 (Gly₄Ser)₄이다. 또 다른 바람직한 gly/ser 링커는 (Gly₄Ser)₅이다. 특정 실시양태에서, gly-ser 링커는 2개의 다른 폴리펩티드 링커 서열 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 폴리펩티드 링커 서열) 사이에 삽입될 수 있다. 다른 실시양태에서, gly-ser 링커는 또 다른 폴리펩티드 링커 서열 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 폴리펩티드 링커 서열)의 한쪽 또는 양쪽 말단에 부착된다. 또 다른 실시양태에서, 2개 이상의 gly-ser 링커는 연속으로 폴리펩티드 링커에 혼입된다.

[0283] 다른 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커는 생물학적으로 관련된 펩티드 서열 또는 그의 서열 부분을 포함한다. 예를 들어, 생물학적으로 관련된 펩티드 서열은 항-거부 또는 항-염증 펩티드로부터 유래된 서열을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 상기 항-거부 또는 항-염증 펩티드는 시토카인 억제 펩티드, 세포 부착 억제 펩티드, 트롬빈 억제 펩티드 및 혈소판 억제 펩티드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 폴리펩티드 링커는 IL-1 억제 또는 길항제 펩티드 서열, 에리트로포이에틴 (EPO)-모방체 펩티드 서열, 트롬보포이에틴 (TPO)-모방체 펩티드 서열, G-CSF 모방체 펩티드 서열, TNF-길항제 펩티드 서열, 인테그린-결합 펩티드 서열, 선택된 길항제 펩티드 서열, 항-병원성 펩티드 서열, 혈관활성 장 펩티드 (VIP) 모방체 펩티드 서열, 칼모듈린 길항제 펩티드 서열, 비만 세포 길항제, SH3 길항제 펩티드 서열, 우로키나제 수용체 (UKR) 길항제 펩티드 서열, 소마토스타틴 또는 코르티스타틴 모방체 펩티드 서열, 및 대식세포 및/또는 T-세포 억제 펩티드 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 펩티드 서열을 포함한다. 어느 하나가 폴리펩티드 링커로서 사용될 수 있는 예시적인 펩티드 서열이 미국 특허 번호 6,660,843에 개시되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[0284] 인터페론 수용체 Fc 구축물에서 사용하기에 적합한 다른 링커는 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 세린-풍부 링커가 US 5,525,491에 개시되어 있고, 헬릭스 형성 펩티드 링커 (예를 들어, A(EAAAK)_nA (n=2-5))가 문헌 [Arai et al., Protein Eng 2001;14:529-32]에 개시되어 있고, 안정한 링커, 즉 디펩티드 링커 LE, 트롬빈-감수성 디설파이드 시클로펩티드 링커 및 알파-헬릭스 형성 링커 LEA(EAAAK)₄LEA(EAAAK)₄LE (서열식별번호: 19)가 문헌 [Chen et al., Mol Pharm 2011;8:457-65]에 개시되어 있다.

[0285] 다른 예시적인 링커는 GS 링커 (즉, (GS)_n), GGSG (서열식별번호: 27) 링커 (즉, (GGSG)_n), GSAT 링커 (서열식별번호: 28), SEG 링커, 및 GGS 링커 (즉, (GGSGGS)_n)를 포함하며, 여기서 n은 양의 정수 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5)이다. 인터페론 수용체 Fc 구축물에 사용하기 위한 다른 적합한 링커는 공중 이용가능한 데이터베이스, 예컨대 링커 데이터베이스 (ibi.vu.nl/programs/linkerdbwww)를 사용하여 찾아볼 수 있다. 링커 데이터베이스는 신규 융합 단백질에서 잠재적 링커로서의 역할을 하는 다중기능적 효소 내의 도메인간 링커의 데이터베이스이다 (예를 들어, 문헌 [George et al., Protein Engineering 2002;15:871-9] 참조).

[0286] 이들 예시적인 폴리펩티드 링커의 변이체 형태는, 폴리펩티드 링커 내로 1개 이상의 아미노산 치환, 부가 또는 결실이 도입되도록 폴리펩티드 링커를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 내로 1개 이상의 뉴클레오티드 치환, 부가 또는 결실을 도입함으로써 생성될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 돌연변이는 표준 기술, 예컨대 부위-지정 돌연변이유발 및 PCR-매개된 돌연변이유발에 의해 도입될 수 있다.

[0287] 본 개시내용의 폴리펩티드 링커는 적어도 1개의 아미노산 길이이고, 다양한 길이를 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커는 약 1 내지 약 50개 아미노산 길이이다. 이러한 문맥에서 사용된 용어 "약"은 +/- 2개의 아미노산 잔기를 나타낸다. 링커 길이는 양의 정수이어야 하므로, 길이가 약 1 내지 약 50개 아미노산인 길이는 길이가 1 내지 48-52개 아미노산인 길이를 의미한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드 링커는 약 5-10개 아미노산 길이이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드 링커

는 약 10-20개 아미노산 길이이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드 링커는 약 15-30개 아미노산 길이이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드 링커는 약 15 내지 약 50개 아미노산 길이이다.

[0288] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드 링커는 약 20 내지 약 45개 아미노산 길이이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드 링커는 약 15 내지 약 25개 아미노산 길이이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리펩티드 링커는 1, 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, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60 또는 61개 또는 그 초과개의 아미노산 길이이다.

[0289] 폴리펩티드 링커는 관련 기술분야에 공지된 기술을 사용하여 폴리펩티드 서열 내로 도입될 수 있다. 변형은 DNA 서열 분석에 의해 확인될 수 있다. 플라스미드 DNA는 생산되는 폴리펩티드의 안정한 생산을 위해 숙주 세포를 형질전환시키기 위해 사용될 수 있다.

[0290] Fc 도메인

[0291] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 인터페론 수용체 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편을 포함하는 폴리펩티드는, 스캐폴드로서 뿐만 아니라 폴리펩티드의 혈청 반감기를 증가시키는 수단으로서의 역할을 하는 Fc 도메인에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 인터페론 수용체 도메인 및/또는 Fc 도메인은 비-글리코실화되거나, 탈글리코실화되거나 또는 저코실화된다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인은 돌연변이체 또는 변이체 Fc 도메인 또는 Fc 도메인의 단편이다.

[0292] 적합한 Fc 도메인은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, Fc 및 Fc 변이체, 예컨대 W02011/053982, W02/060955, W02/096948, W005/047327, W005/018572, 및 US 2007/0111281 (상기의 내용은 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 개시된 인터페론 수용체 Fc 구축물 (변경된 글리코실화를 갖거나 갖지 않음) 내로 Fc 도메인을 도입하는 상용 방법 (예를 들어, 클로닝, 접합)을 사용하는 것은 통상의 기술자의 능력 내에 있다.

[0293] 일부 실시양태에서, Fc 도메인은 야생형 인간 IgG1 Fc이고, 예컨대 서열식별번호: 26에 제시된다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인은 야생형 인간 IgG4 Fc이고, 예컨대 서열식별번호: 112에 제시된다.

[0294] 일부 실시양태에서, Fc 도메인은, 예를 들어 아미노산 부가, 결실 또는 치환을 유발하는 돌연변이에 의해 변경 또는 변형된다. 본원에 사용된 용어 "Fc 도메인 변이체"는 Fc 도메인이 유래된 야생형 Fc와 비교하여 적어도 1개의 아미노산 변형, 예컨대 아미노산 치환을 갖는 Fc 도메인을 지칭한다. 예를 들어, Fc 도메인이 인간 IgG1 항체로부터 유래된 경우, 변이체는 인간 IgG1 Fc 영역의 상응하는 위치에서의 야생형 아미노산과 비교하여 적어도 1개의 아미노산 돌연변이 (예를 들어, 치환)를 포함한다. Fc 변이체의 아미노산 치환(들)은 항체 내의 Fc 영역에서 해당 잔기에 제공되었을 위치 번호 (EU 인덱스에 따른 넘버링)에 상응하게 지칭되는 Fc 도메인 내의 위치에 위치할 수 있다.

[0295] 한 실시양태에서, Fc 변이체는 힌지 영역 또는 그의 부분에 위치한 아미노산 위치(들)에서 1개 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, Fc 변이체는 CH2 도메인 또는 그의 부분에 위치한 아미노산 위치(들)에서 1개 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, Fc 변이체는 CH3 도메인 또는 그의 부분에 위치한 아미노산 위치(들)에서 1개 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, Fc 변이체는 CH4 도메인 또는 그의 부분에 위치한 아미노산 위치(들)에서 1개 이상의 아미노산 치환을 포함한다.

[0296] 일부 실시양태에서, Fc 변이체는 하기 아미노산 치환 중 1개 이상을 포함한다: T350V, L351Y, F405A 및 Y407V. 일부 실시양태에서, Fc 변이체는 하기 아미노산 치환 중 1개 이상을 포함한다: T350V, T366L, K392L 및 T394W. 일부 실시양태에서, Fc 영역은 N83 (즉, 카바트 넘버링에 의해 N297)에서 돌연변이를 가져, 비-글리코실화된 Fc 영역 (예를 들어, Fc N83S)을 생성한다.

[0297] 일부 실시양태에서, Fc 도메인은 3개의 힌지 영역 시스테인 (잔기 220, 226 및 229, EU 인덱스에 따른 넘버링) 중 1개 이상에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인 내의 3개의 힌지 시스테인 중 1개 이상은 SCC (서열식별번호: 20) 또는 SSS (서열식별번호: 21)로 돌연변이될 수 있고, 여기서 "S"는 시스테인이 세린으로 아미노산 치환된 것을 나타낸다 (여기서 CCC는 야생형 힌지 도메인에 존재하는 3개의 시스테인을 지칭함). 따라서, "SCC"는 3개의 힌지 영역 시스테인 (잔기 220, 226 및 229, EU 인덱스에 따른 넘버링) 중 제1 시스테인만이 세린으로 아미노산 치환된 것을 나타내고, 반면 "SSS"는 힌지 영역 내의 모든 3개의 시스테인 (잔기 220,

226 및 229, EU 인덱스에 따른 넘버링)이 세린으로 치환된 것을 나타낸다.

[0298] 일부 측면에서, Fc 도메인은 돌연변이체 인간 IgG1 Fc 도메인이다.

[0299] 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 힌지, CH2 및/또는 CH3 도메인에 1개 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0300] 일부 측면에서, Fc 도메인은 돌연변이체 인간 IgG4 Fc 도메인이다. 일부 실시양태에서, IgG4 Fc 도메인 내의 돌연변이는 하기 돌연변이 군: F296Y, E356K, R409K 및 H345R로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, IgG4 Fc 도메인 내의 돌연변이는 하기 돌연변이 군: F296Y, R409K 및 K439E로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 가용성 인터페론 수용체는, Fc 도메인이 돌연변이 F296Y, E356K, R409K 및 H345R을 포함하는 것인 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 CH3 도메인이 돌연변이 F296Y, R409K 및 K439E를 포함하는 것인 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인은 힌지, CH2 및/또는 CH3 도메인에 1개 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0301] A. CH2 치환

[0302] 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 P238S 돌연변이를 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 P331S 돌연변이를 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 P238S 돌연변이 및 P331S 돌연변이를 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 P238S 및/또는 P331S를 포함하고, 3개의 힌지 시스테인 (잔기 220, 226 및 229) 중 1개 이상에서 돌연변이를 포함할 수 있다 (EU 인덱스에 따른 넘버링). 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 P238S 및/또는 P331S, 및/또는 3개의 힌지 시스테인 (잔기 220, 226 및 229) 중 1개 이상의 돌연변이를 포함한다 (EU 인덱스에 따른 넘버링). 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 P238S 및/또는 P331S, 및/또는 1개의 힌지 시스테인에서 SCC로의 돌연변이 또는 3개의 힌지 시스테인에서 SSS로의 돌연변이를 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 P238S 및 P331S 및 3개의 힌지 시스테인 중 적어도 1개에서의 돌연변이를 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 P238S 및 P331S 및 SCC를 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 P238S 및 P331S 및 SSS를 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 P238S 및 SCC 또는 SSS를 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 P331S 및 SCC 또는 SSS를 포함한다. (모두 EU 인덱스에 따른 넘버링).

[0303] 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 N-연결된 글리코실화 부위, 예컨대 N297에서 돌연변이를 포함하고, 예를 들어 아스파라긴이 또 다른 아미노산, 예컨대 세린으로 치환된다, 예를 들어 N297S. 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 N-연결된 글리코실화 부위, 예컨대 N297에서 돌연변이를 포함하고, 예를 들어 아스파라긴이 또 다른 아미노산, 예컨대 세린으로 치환되고, 예를 들어 N297S, 3개의 힌지 시스테인 중 1개 이상에서 돌연변이를 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 N-연결된 글리코실화 부위, 예컨대 N297에서 돌연변이를 포함하고, 예를 들어 아스파라긴이 또 다른 아미노산, 예컨대 세린으로 치환되고, 예를 들어 N297S, 3개의 힌지 시스테인 중 1개에서 SCC로의 돌연변이 또는 모든 3개의 시스테인에서 SSS로의 돌연변이를 포함한다. 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 N-연결된 글리코실화 부위, 예컨대 N297에서 돌연변이를 포함하고, 예를 들어 아스파라긴이 또 다른 아미노산, 예컨대 세린으로 치환되고, 예를 들어 N297, 및 Fc γ R 결합 및/또는 보체 활성화를 감소시키는 CH2 도메인 내의 1개 이상의 돌연변이, 예컨대 P238 또는 P331 또는 둘 다에서의 돌연변이, 예를 들어 P238S 또는 P331S 또는 P238S 및 P331S 둘 다를 포함한다. 일부 측면에서, 이러한 돌연변이체 Fc 도메인은 힌지 영역에서 돌연변이, 예를 들어 SCC 또는 SSS를 추가로 포함할 수 있다. (모두 EU 인덱스에 따른 넘버링.) 일부 측면에서, 돌연변이체 Fc 도메인은 본원의 서열 표 또는 서열 목록에 제시된 바와 같다.

[0304] B. CH3 치환

[0305] 일부 실시양태에서, 이중이량체는 본원에 개시된 인터페론 수용체 Fc 구축물 상의 Fc 도메인의 CH3 도메인 내의 돌연변이에 의해 형성된다. 중쇄는 "노브-인트루-홀" 전략 (문헌 [Rigway B, et al., Protein Eng., 9 (1996) pp. 617-621], 본원에 참조로 포함됨)을 사용하여 이중이량체화를 위해 처음으로 조작되었다. 용어 "노브-인트루-홀"은 돌출부 (노브)를 하나의 폴리펩티드 내로 및 함몰부 (홀)를 다른 폴리펩티드 내로 이들이 상호작용하는 계면에서 도입함으로써 시험관내에서 또는 생체내에서 2개의 폴리펩티드를 함께 쌍형성하도록 유도하는 기술을 지칭한다. 예를 들어, WO 96/027011, WO 98/050431, US 5,731,168, US2007/0178552, W02009089004, US 20090182127을 참조한다. 특히, CH3 도메인 내의 돌연변이의 조합, 예를 들어 "노브" 중쇄 내의 S354C, T366W 및 "홀" 중쇄 내의 Y349C, T366S, L368A, Y407V를 사용하여 이중이량체를 형성할 수 있다. 또 다른 예에서,

"노브" 중쇄 내의 T366Y 및 "홀" 중쇄 내의 Y407T. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 가용성 인터페론 수용체는 노브 돌연변이 T366W를 갖는 제1 CH3 도메인 및 홀 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 갖는 제2 CH3 도메인을 포함한다. (EU 인덱스에 따른 넘버링.) 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 가용성 인터페론 수용체는 노브 돌연변이 T366Y를 갖는 제1 CH3 도메인 및 홀 돌연변이 Y407T를 갖는 제2 CH3 도메인을 포함한다.

[0306] 일부 실시양태에서, CH3 돌연변이는 US 2012/0149876 A1, US 2017/0158779, US 9574010 및 US 9562109 (이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨); 및 문헌 [Von Kreudenstein, T.S. et al. mABs, 5 (2013), pp. 646-654] (본원에 참조로 포함됨)에 개시된 것들이고, 하기 돌연변이를 포함한다: T350V, L351Y, F405A 및 Y407V (제1 CH3 도메인); 및 T350V, T366L, K392L, T394W (제2 CH3 도메인). 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 가용성 인터페론 수용체는 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V 돌연변이를 갖는 제1 CH3 도메인 및 T350V, T366L, K392L, T394W 돌연변이를 갖는 제2 CH3 도메인을 포함한다. (EU 인덱스에 따른 넘버링.)

[0307] 일부 실시양태에서, 이중이량체는 본원에 개시된 인터페론 수용체 Fc 구축물 상의 Fc 도메인의 CH3 도메인 내의 돌연변이에 의해 형성된다. 특히, CH3 도메인 내의 돌연변이의 조합은 높은 이중이량체 안정성 및 순도를 갖는 이중이량체를 형성하기 위해 사용될 수 있으며; 예를 들어, 예컨대 문헌 [Von Kreudenstein et al., mAbs 5:5, 646-654; September-October 2013], 및 US 2012/0149876 A1, US 2017/0158779, US 9574010 및 US 9562109 (이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)를 참조한다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인 내의 돌연변이는 하기 돌연변이 군: T350V, L351Y, F405A 및 Y407V로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인 내의 돌연변이는 하기 돌연변이 군: T350V, T366L, K392L 및 T394W로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 인터페론 수용체 Fc 구축물은 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 갖는 CH3 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 인터페론 수용체 Fc 구축물은 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 갖는 CH3 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 가용성 인터페론 수용체는, CH3 도메인이 돌연변이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 것인 돌연변이체 Fc 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 CH3 도메인이 돌연변이 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 것인 돌연변이체 Fc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다.

[0308] 이중이량체를 우선적으로 형성하기 위해 Fc 도메인의 CH3 도메인 내의 다른 돌연변이가 고려된다. 예를 들어, 예컨대 문헌 [Von Kreudenstein et al., mAbs 5:5, 646-654; September-October 2013] (본원에 참조로 포함됨)을 참조한다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리펩티드의 Fc 도메인 내의 돌연변이는 하기 돌연변이 군: T350V, L351Y, F405A 및 Y407V로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하고, 제2 폴리펩티드의 Fc 도메인 내의 돌연변이는 하기 돌연변이 군: T350V, T366L, K392M 및 T394W로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리펩티드의 Fc 도메인 내의 돌연변이는 하기 돌연변이 군: L351Y, F405A 및 Y407V로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하고, 제2 폴리펩티드의 Fc 도메인 내의 돌연변이는 하기 돌연변이 군: T366L, K392M 및 T394W로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0309] 일부 실시양태에서, CH3 돌연변이는 문헌 [Moore, G.L. et al. (mABs, 3 (2011), pp. 546-557)]에 기재된 것들이고, 하기 돌연변이를 포함한다: S364H 및 F405A (제1 CH3 도메인); 및 Y349T 및 T394F (제2 CH3 도메인). 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 인터페론 수용체 Fc 구축물은 S364H 및 F405A 돌연변이를 갖는 제1 CH3 도메인 및 Y349T 및 T394F 돌연변이를 갖는 제2 CH3 도메인을 포함한다. (EU 인덱스에 따른 넘버링.)

[0310] 일부 실시양태에서, CH3 돌연변이는 문헌 [Gunasekaran, K. et al. (J. Biol. Chem., 285 (2010), pp. 19637-19646)]에 기재된 것들이고, 하기 돌연변이를 포함한다: K409D 및 K392D (제1 CH3 도메인); 및 D399K 및 E365K (제2 CH3 도메인). 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 인터페론 수용체 Fc 구축물은 K409D 및 K392D 돌연변이를 갖는 제1 CH3 도메인 및 D399K 및 E365K 돌연변이를 갖는 제2 CH3 도메인을 포함한다. (EU 인덱스에 따른 넘버링.)

[0311] 본 개시내용의 인터페론 수용체 Fc 구축물은 이펙터 기능 및/또는 FcR 결합에 변경을 부여하는 것으로 공지된 관련 기술분야에서 인식되는 Fc 변이체를 사용할 수 있다. 예를 들어, 국제 PCT 공개 W088/07089A1, W096/14339A1, W098/05787A1, W098/23289A1, W099/51642A1, W099/58572A1, W000/09560A2, W000/32767A1, W000/42072A2, W002/44215A2, W002/060919A2, W003/074569A2, W004/016750A2, W004/029207A2, W004/035752A2, W004/063351 A2, W004/074455A2, W004/099249A2, W005/040217A2, W004/044859, W005/070963A1, W005/077981A2, W005/092925A2, W005/123780A2, W006/019447A1, W006/047350A2, 및 W006/085967A2; 미국 특허 공개 번호 US2007/0231329, US2007/0231329, US2007/0237765, US2007/0237766, US2007/0237767, US2007/0243188, US20070248603, US20070286859, US20080057056; 또는 미국 특허 번호 5,648,260; 5,739,277;

5,834,250; 5,869,046; 6,096,871; 6,121,022; 6,194,551; 6,242,195; 6,277,375; 6,528,624; 6,538,124; 6,737,056; 6,821,505; 6,998,253; 7,083,784; 및 7,317,091 (이들 각각은 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 아미노산 위치 중 1개 이상에서의 변화 (예를 들어, 치환). 한 실시양태에서, 개시된 아미노산 위치 중 1개 이상에서 특정 변화 (예를 들어, 관련 기술분야에 개시된 1개 이상의 아미노산의 특정 치환)가 이루어질 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 개시된 아미노산 위치 중 1개 이상에서 상이한 변화 (예를 들어, 관련 기술분야에 개시된 1개 이상의 아미노산 위치의 상이한 치환)가 이루어질 수 있다.

[0312] Fc 감마 수용체 및 Fc 감마 수용체 하위유형에 대한 결합을 감소시키기 위해 Fc 도메인 내의 다른 아미노산 돌연변이가 고려된다. Fc 도메인에 대한 아미노산 잔기 번호의 배정은 카바트 정의에 따른다. 예를 들어, 문헌 [Sequences of Proteins of Immunological Interest (Table of Contents, Introduction and Constant Region Sequences sections), 5th edition, Bethesda, MD:NIH vol. 1:647-723 (1991); Kabat et al., "Introduction" Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept of Health and Human Services, NIH, 5th edition, Bethesda, MD vol. 1:xiii-xcvi (1991); Chothia & Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987); Chothia et al., Nature 342:878-883 (1989)] (이들 각각은 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함됨)을 참조한다.

[0313] 예를 들어, Fc 영역의 위치 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 279, 280, 283, 285, 298, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 312, 315, 322, 324, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 356, 360, 373, 376, 378, 379, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 또는 439에서의 돌연변이는 2004년 5월 18일에 허여된 미국 특허 번호 6,737,056 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같이 결합을 변경시킬 수 있다. 이 특허는 IgG3에서 Pro331을 Ser으로 변화시키는 것이 돌연변이되지 않은 IgG3과 비교하여 6배 더 낮은 친화도를 유발하였고, 이는 Fc 감마 RI 결합에 있어서 Pro331의 관여를 나타낸다는 것을 보고하였다. 추가로, 위치 234, 235, 236 및 237, 297, 318, 320 및 322에서의 아미노산 변형은 1997년 4월 29일에 허여된 미국 특허 5,624,821 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에서 수용체 결합 친화도를 잠재적으로 변경시키는 것으로 개시되어 있다. (EU 인덱스에 따른 넘버링.)

[0314] 사용을 위해 고려되는 추가의 돌연변이는, 예를 들어 2006년 10월 19일에 공개된 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0235208 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것들을 포함한다. 이 공개는 Fc 감마 수용체에 대한 감소된 결합, 감소된 항체 의존성 세포-매개된 세포독성 또는 감소된 보체 의존성 세포독성을 나타내며, 232G, 234G, 234H, 235D, 235G, 235H, 236I, 236N, 236P, 236R, 237K, 237L, 237N, 237P, 238K, 239R, 265G, 267R, 269R, 270H, 297S, 299A, 299I, 299V, 325A, 325L, 327R, 328R, 329K, 330I, 330L, 330N, 330P, 330R 및 331L (넘버링은 EU 인덱스에 따름), 뿐만 아니라 이중 돌연변이체 236R/237K, 236R/325L, 236R/328R, 237K/325L, 237K/328R, 325L/328R, 235G/236R, 267R/269R, 234G/235G, 236R/237K/325L, 236R/325L/328R, 235G/236R/237K 및 237K/325L/328R을 포함한 Fc 영역 내의 적어도 1개의 아미노산 변형을 포함하는 Fc 변이체를 기재한다. 이 공개에 기재된 바와 같이 사용하기 위해 고려된 다른 돌연변이는 227G, 234D, 234E, 234G, 234I, 234Y, 235D, 235I, 235S, 236S, 239D, 246H, 255Y, 258H, 260H, 264I, 267D, 267E, 268D, 268E, 272H, 272I, 272R, 281D, 282G, 283H, 284E, 293R, 295E, 304T, 324G, 324I, 327D, 327A, 328A, 328D, 328E, 328F, 328I, 328M, 328N, 328Q, 328T, 328V, 328Y, 330I, 330L, 330Y, 332D, 332E, 335D, 위치 235와 236 사이의 G의 삽입, 위치 235와 236 사이의 A의 삽입, 위치 235와 236 사이의 S의 삽입, 위치 235와 236 사이의 T의 삽입, 위치 235와 236 사이의 N의 삽입, 위치 235와 236 사이의 D의 삽입, 위치 235와 236 사이의 V의 삽입, 위치 235와 236 사이의 L의 삽입, 위치 235와 236 사이의 G의 삽입, 위치 235와 236 사이의 A의 삽입, 위치 235와 236 사이의 S의 삽입, 위치 235와 236 사이의 T의 삽입, 위치 235와 236 사이의 N의 삽입, 위치 235와 236 사이의 D의 삽입, 위치 235와 236 사이의 V의 삽입, 위치 235와 236 사이의 L의 삽입, 위치 297과 298 사이의 G의 삽입, 위치 297과 298 사이의 A의 삽입, 위치 297과 298 사이의 S의 삽입, 위치 297과 298 사이의 D의 삽입, 위치 326과 327 사이의 G의 삽입, 위치 326과 327 사이의 A의 삽입, 위치 326과 327 사이의 T의 삽입, 위치 326과 327 사이의 D의 삽입, 및 위치 326과 327 사이의 E의 삽입 (넘버링은 EU 인덱스에 따름)을 포함한다. 추가적으로, 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0235208에 기재된 돌연변이, 예를 들어 227G/332E, 234D/332E, 234E/332E, 234Y/332E, 234I/332E, 234G/332E, 235I/332E, 235S/332E, 235D/332E, 235E/332E, 236S/332E, 236A/332E, 236S/332D, 236A/332D, 239D/268E, 246H/332E, 255Y/332E, 258H/332E, 260H/332E, 264I/332E, 267E/332E, 267D/332E, 268D/332D, 268E/332D, 268E/332E, 268D/332E, 268E/330Y, 268D/330Y, 272R/332E, 272H/332E, 283H/332E, 284E/332E, 293R/332E, 295E/332E, 304T/332E, 324I/332E, 324G/332E, 324I/332D, 324G/332D, 327D/332E, 328A/332E, 328T/332E, 328V/332E, 328I/332E, 328F/332E, 328Y/332E, 328M/332E, 328D/332E, 328E/332E,

328N/332E, 328Q/332E, 328A/332D, 328T/332D, 328V/332D, 328I/332D, 328F/332D, 328Y/332D, 328M/332D, 328D/332D, 328E/332D, 328N/332D, 328Q/332D, 330L/332E, 330Y/332E, 330I/332E, 332D/330Y, 335D/332E, 239D/332E, 239D/332E/330Y, 239D/332E/330L, 239D/332E/330I, 239D/332E/268E, 239D/332E/268D, 239D/332E/327D, 239D/332E/284E, 239D/268E/330Y, 239D/332E/268E/330Y, 239D/332E/327A, 239D/332E/268E/327A, 239D/332E/330Y/327A, 332E/330Y/268E/327A, 239D/332E/268E/330Y/327A, 삽입 G>297-298/332E, 삽입 A>297-298/332E, 삽입 S>297-298/332E, 삽입 D>297-298/332E, 삽입 G>326-327/332E, 삽입 A>326-327/332E, 삽입 T>326-327/332E, 삽입 D>326-327/332E, 삽입 E>326-327/332E, 삽입 G>235-236/332E, 삽입 A>235-236/332E, 삽입 S>235-236/332E, 삽입 T>235-236/332E, 삽입 N>235-236/332E, 삽입 D>235-236/332E, 삽입 V>235-236/332E, 삽입 L>235-236/332E, 삽입 G>235-236/332D, 삽입 A>235-236/332D, 삽입 S>235-236/332D, 삽입 T>235-236/332D, 삽입 N>235-236/332D, 삽입 D>235-236/332D, 삽입 V>235-236/332D, 및 삽입 L>235-236/332D (EU 인덱스에 따른 넘버링)가 사용하기 위해 고려된다. 돌연변이체 L234A/L235A는, 예를 들어 2003년 6월 12일에 공개된 미국 특허 출원 공개 번호 2003/0108548 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다. 실시양태에서, 기재된 변형은 개별적으로 또는 조합으로 포함된다. (EU 인덱스에 따른 넘버링.)

[0315] C. 대안적 스캐폴드

[0316] 대안적 스캐폴드를 생성하는데 이뮤노글로불린의 모듈 아키텍처가 이용될 수 있다. 예를 들어, 대안적 스캐폴드는 대안적 Fc 포맷일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이중이량체 구축물을 생성하는데 대안적 스캐폴드가 이용될 수 있다.

[0317] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 대안적 Fc 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대안적 Fc 도메인은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 대안적 Fc 포맷이다. 예를 들어, Fc 도메인은 문헌 [Spiess et al. Molecular Immunology, 2015, Oct; 67 (2 Pt A)95-106] (이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함됨)에 논의된 임의의 대안적 Fc 포맷을 포함할 수 있다. 예를 들어, 대안적 Fc 포맷은 하기 포맷 중 어느 하나로부터 선택될 수 있다: (i) 이중특이적 IgG (BsIgG), (ii) 부가된 IgG, (iii) 이중특이적 단편, (iv) 이중특이적 융합 단백질, (v) 이중특이적 접합체, (vi) IgG4 Fab 아암 교환, 및 (vii) 대안적 스캐폴드.

[0318] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 이중이량체는 대안적 Fc 포맷을 이용함으로써 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인은 이중이량체화를 용이하게 하도록 조작될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이중이량체는 본원에 개시된 가용성 인터페론 수용체의 Fc 도메인의 CH3 도메인 내의 돌연변이에 의해 형성된다.

[0319] (i) 이중특이적 IgG (BsIgG)

[0320] 이중특이적 IgG는 2개의 Fc 도메인의 이중이량체화를 용이하게 하고 동종이량체화를 극복하기 위해 이용될 수 있는 대안적 Fc 포맷이다. 일부 실시양태에서, 이중이량체화를 용이하게 하기 위해 Fc의 CH3 도메인이 돌연변이될 수 있다.

[0321] 일부 실시양태에서, Fc 도메인의 이중이량체화를 용이하게 하기 위해 "노브-인트루-홀"이 사용될 수 있다. 이중이량체를 형성하기 위해 CH3 도메인 내의 돌연변이의 조합이 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, "노브"는 CH3 도메인들 사이의 계면에서 작은 아미노산 측쇄를 더 큰 아미노산 측쇄로 대체함으로써 생성되고, "홀"은 CH3 도메인들 사이의 계면에서 큰 아미노산 측쇄를 작은 아미노산 측쇄로 대체함으로써 생성된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체는 노브 돌연변이 T366W를 갖는 제1 CH3 도메인을 포함하는 제1 인터페론 수용체 Fc 구축물 및 홀 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 갖는 제2 CH3 도메인을 포함하는 제2 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함한다. (문헌 [Ridgeway et al., (1996) Prot. Eng. 9, 617-621 and Atwell et al., (1997) J. Mol. Biol. 270, 26-35], 이들 둘 다는 본원에 참조로 포함됨). 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체는 노브 돌연변이 T366Y를 갖는 제1 CH3 도메인을 포함하는 제1 인터페론 수용체 Fc 구축물 및 홀 돌연변이 Y407V를 갖는 제2 CH3 도메인을 포함하는 제2 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함한다 (Ridgeway et al., (1996) Prot. Eng. 9, 617-621). Fc 도메인의 이중이량체화를 촉진하기 위해 "홀" 돌연변이가 "노브" 돌연변이와 효율적인 쌍형성을 제공한다.

[0322] 특정 실시양태에서, "듀오바디"가 또한 Fc 도메인의 이중이량체화를 용이하게 하기 위해 사용될 수 있다 (문헌 [Labrijn et al., (2013) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 110, 5145-5150], 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함됨). 예를 들어, 제1 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 F405L 돌연변이를 포함할 수 있고, 제2 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 K409R 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0323] 다른 실시양태에서, "비대칭 돌연변이"가 이중이량체의 형성을 촉진하기 위해 인터페론 수용체 Fc 구축물 내로

도입될 수 있다. (문헌 [Von Kreudenstein et al., (2013) mAbs 5, 646-654] (이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함됨), 및 US 2012/0149876 A1, US 2017/0158779, US 9574010 및 US 9562109 (이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)). 일부 실시양태에서, 비대칭 돌연변이는 제1 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인 내의 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V, 및 제2 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인 내의 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함한다.

[0324] 일부 실시양태에서, 정전기적 스테어링 돌연변이의 합리적인 설계에 의해 확인된 "전하 쌍" 돌연변이가 또한 이종이량체화를 촉진하기 위해 인터페론 수용체 Fc 구축물 내로 도입될 수 있다 (문헌 [Gunasekaran et al., (2010) J. Biol. Chem. 285, 19637-19646, 및 Strop et al., (2012) J. Mol. Biol. 420, 204-219], 이들 둘 다는 본원에 참조로 포함됨). "전하 쌍" 돌연변이는 정전기적으로 매칭되는 Fc쇄의 공동-발현이 유리한 매력적인 상호작용을 지지하여 Fc 이종이량체 형성을 촉진하도록 Fc쇄 계면을 가로질러 변경된 전하 극성을 생성한다. 불리한 반발 전하 상호작용은 동종이량체 형성을 억제한다 (Gunasekaran et al., (2010)). 예를 들어, 일부 실시양태에서, 제1 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 K409D 및 K392D를 포함할 수 있고, 제2 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 D399K 및 E356K를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 제1 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 D221E, P228E, L368E를 포함할 수 있고, 제2 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 D221R, P228R 및 K409R을 포함할 수 있다.

[0325] 적어도 2개의 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인의 이종이량체화는 또한 "HA-TF" 돌연변이의 도입에 의해 용이해질 수 있다. (문헌 [Moore et al., (2011) mAbs 3, 546-557], 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함됨). 예를 들어, 일부 실시양태에서, 제1 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 S364H 및 F405A를 포함하고, 제2 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 Y349T 및 T394F를 포함한다.

[0326] 이종이량체 가용성 인터페론 수용체의 형성은 또한 상이한 부류로부터의 이뮤노글로불린들 사이의 구조적 유사성 및 서열 차이를 이용함으로써 촉진될 수 있다. 예를 들어, SEED 플랫폼은 IgG 및 IgA의 CH3 도메인의 구조적 유사성 외에 서열 차이를 사용한다 (문헌 [Davis et al., (2010) Protein Eng. Des. Sel. 23, 195-202], 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함됨). 일부 실시양태에서, 제1 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 IgG/A 키메라를 포함하고, 제2 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 IgA/G 키메라를 포함한다.

[0327] 다른 실시양태에서, IgG3이 단백질 A에 결합할 수 없다는 것은 이종이량체의 효율적인 정제를 가능하게 하기 위해 Fc 도메인의 차등 태그부착을 위해 사용될 수 있다 (미국 특허 번호 8,586,713 (Davis et al., 2013), 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함됨). 예를 들어, 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 H354R 돌연변이를 포함한다.

[0328] 일부 실시양태에서, CH3 도메인 돌연변이가 이종이량체화를 촉진하기 위해 IgG1, IgG2 및 IgG4 불변 영역 내로 도입될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 407A 치환을 포함할 수 있고, 제2 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 366V 또는 366M 치환 및 409V 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 407A 치환, 뿐만 아니라 하기 치환 군: 356G, 357D, 360D, 364Q, 364R 및 399M으로부터 선택된 1개 이상의 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 366V 또는 366M 치환 및 409V 치환, 뿐만 아니라 하기 치환 군: 345R, 347R, 349S, 366V, 370Y 및 399M으로부터 선택된 1개 이상의 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 366V 및 409V 치환, 뿐만 아니라 하기 치환 군: 345R, 347R, 349S, 366V, 370Y 및 399M으로부터 선택된 1개 이상의 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 인터페론 수용체 Fc 구축물의 Fc 도메인은 366M 및 409V 치환, 뿐만 아니라 하기 치환 군: 345R, 347R, 349S, 366V, 370Y 및 399M으로부터 선택된 1개 이상의 치환을 포함할 수 있다. (US2018/0009908 및 문헌 [Lewis et al., nature Biotechnology (2014) 32(2), 191-198] 참조, 이들 둘 다는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨).

[0329] (ii) 부가된 IgG

[0330] 일부 실시양태에서, Fc 도메인은 Fc 도메인의 아미노 및/또는 카르복실 말단을 1개 이상의 결합 도메인에 부가시킴으로써 2개의 상이한 결합 도메인을 포함하도록 조작될 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 결합 도메인은 펩티드 링커를 통해 Fc 도메인에 부가될 수 있다.

[0331] 일부 실시양태에서, 결합 도메인은 IFNAR (예를 들어, IFNAR1 또는 IFNAR2), 또는 그의 변이체 또는 단편이다. 일부 실시양태에서, 결합 도메인은 IFNAR1 또는 IFNAR2의 세포의 도메인이다.

[0332] (iii) 이중특이적 단편

- [0333] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 Fc 도메인의 일부 또는 모두가 결합될 수 있다. 일부 실시양태에서, Fc 도메인의 일부 또는 모두가 결합된 가용성 인터페론 수용체의 결합 도메인 및 부분 Fc 도메인은 펩티드 링커를 통해 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 가용성 인터페론 수용체의 각각의 도메인 (예를 들어, 결합 도메인, Fc 도메인)을 연결하기 위해 폴리펩티드 링커를 사용하여 생성될 수 있고, 이에 의해 단일 폴리펩티드쇄를 생성한다.
- [0334] 일부 실시양태에서, 결합 도메인은 IFNAR (예를 들어, IFNAR1 또는 IFNAR2), 또는 그의 변이체 또는 단편이다. 일부 실시양태에서, 결합 도메인은 IFNAR1 또는 IFNAR2의 세포외 도메인이다.
- [0335] (iv) 이중특이적 융합 단백질
- [0336] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체의 결합 도메인은 다른 단백질에 연결되어 특이성이라는 추가의 기능을 부가한다. 일부 실시양태에서, 결합 도메인은 IFNAR (예를 들어, IFNAR1 또는 IFNAR2), 또는 그의 변이체 또는 단편이다. 일부 실시양태에서, 결합 도메인은 IFNAR1 또는 IFNAR2의 세포외 도메인이다.
- [0337] (v) 이중특이적 항체
- [0338] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체의 결합 도메인은 서로 및/또는 Fc 도메인에 화학적으로 접합된다. 일부 실시양태에서, 결합 도메인은 IFNAR (예를 들어, IFNAR1 또는 IFNAR2), 또는 그의 변이체 또는 단편이다. 일부 실시양태에서, 결합 도메인은 IFNAR1 또는 IFNAR2의 세포외 도메인이다.
- [0339] (vi) IgG4 Fab 아암 교환
- [0340] 일부 실시양태에서, Fab 아암 교환은 Fc 도메인의 이중이량체화를 용이하게 하기 위해 사용될 수 있다. Fab 아암 교환은 IgG4의 힌지 영역 이외에 IgG4의 제3 불변 도메인을 포함하고 활성화될 환원 환경을 필요로 하는 IgG4 항체의 변형후 변형이다. (문헌 [van der Neut Kolfshoten et al. (2007) Science 317, 1554-1557], 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함됨). IgG4 항체는 중쇄 및 부착된 경쇄를 또 다른 분자로부터의 중쇄 쌍으로 스와핑함으로써 Fab 아암을 교환하여, 이중특이적 항체를 생성한다. (van der Neut Kolfshoten et al. (2007)). 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체의 이중이량체화는 IgG1 Fc 내의 CH3 도메인을 IgG4 Fc로부터의 CH3 도메인으로 대체할 뿐만 아니라 IgG1 코어 힌지 서열을 IgG4 서열로 대체함으로써 (즉, Pro228을 Ser (P228S)로 대체함으로써) 촉진될 수 있다.
- [0341] (vii) 추가의 대안적 스캐폴드
- [0342] 일부 실시양태에서, 조작된 단백질 스캐폴드 (예를 들어, 아피바디, DARPIn, 애드넥틴)가 적어도 2개의 IFNAR 결합 도메인을 갖는 분자를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 결합 도메인은 IFNAR1 또는 IFNAR2의 세포외 도메인이다.
- [0343] PK 모이어티
- [0344] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 스캐폴드뿐만 아니라 가용성 인터페론 수용체의 혈청 반감기를 증가시키는 수단으로서의 역할을 하는 PK 모이어티에 작동가능하게 커플링된다.
- [0345] 적합한 PK 모이어티는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 알부민, 트랜스페린, Fc 및 그의 변이체, 및 폴리 에틸렌 글리콜 (PEG) 및 그의 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 PK 모이어티는 HSA 또는 그의 변이체 또는 단편, 예컨대 US 5,876,969, WO 2011/124718 및 WO 2011/0514789에 개시된 것들; Fc 및 Fc 변이체, 예컨대 WO2011/053982, WO 02/060955, WO 02/096948, WO05/047327, WO05/018572 및 US 2007/0111281에 개시된 것들; US 7,176,278 및 US 8,158,579에 개시된 바와 같은 트랜스페린 또는 그의 변이체 또는 단편; 및 PEG 또는 유도체, 예컨대 문헌 [Zalipsky et al. ("Use of Functionalized Poly(Ethylene Glycols) for Modification of Polypeptides" in Polyethylene Glycol Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications, J. M. Harris, Plenus Press, New York (1992)), 및 Zalipsky et al. Advanced Drug Reviews 1995:16: 157-182], 및 미국 특허 번호 4,640,835, 4,496,689, 4,301,144, 4,670,417, 4,791,192, 4,179,337 및 5,932,462에 개시된 것들 (상기 문헌의 내용은 본원에 참조로 포함됨)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 가용성 인터페론 수용체 내로 PK 모이어티를 도입하기 위한 상용 방법 (예를 들어, 클로닝, 접합)을 사용하는 것은 통상의 기술자의 능력 내에 있다.
- [0346] 일부 실시양태에서, PK 모이어티는 자연 비-글리코실화된 HSA이다.

- [0347] 일부 실시양태에서, PK 모이어티는 야생형 Fc (서열식별번호: 26)이다.
- [0348] 특정 실시양태에서, Fc 도메인은, 예를 들어 아미노산 돌연변이 (예를 들어, 부가, 결실 또는 치환)에 의해 변경 또는 변형된다. 본원에 사용된 용어 "Fc 도메인 변이체"는 Fc 도메인이 유래된 야생형 Fc와 비교하여 적어도 1개의 아미노산 변형, 예컨대 아미노산 치환을 갖는 Fc 도메인을 지칭한다. 예를 들어, Fc 도메인이 인간 IgG1 항체로부터 유래된 경우, 변이체는 인간 IgG1 Fc 영역의 상응하는 위치에서의 야생형 아미노산과 비교하여 적어도 1개의 아미노산 돌연변이 (예를 들어, 치환)를 포함한다.
- [0349] 일부 실시양태에서, PK 모이어티는 본원에 기재된 임의의 Fc 변이체이다.
- [0350] 일부 실시양태에서, PK 모이어티는 야생형 HST이다. 다른 실시양태에서, PK 모이어티는 N413 및/또는 N611 및/또는 S12 (S12는 잠재적 O-연결된 글리코실화 부위임)에서의 돌연변이를 갖는 HST이므로, 변경된 글리코실화를 갖는 HST (즉, HST N413S, HST N611S, HST N413S/N611S 및 HST S12A/N413S/N611S)를 생성한다.
- [0351] 예시적인 가용성 인터페론 수용체
- [0352] 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체는 다양한 인터페론 수용체 Fc 구축물을 혼입시키도록 구성될 수 있다. 마찬가지로, 본 발명의 인터페론 수용체 Fc 구축물은 다양한 도메인을 혼입시키도록 구성될 수 있다.
- [0353] 예를 들어, 한 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 (서열식별번호: 11)에 제시된 IFNAR1 도메인을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 (서열식별번호: 12)에 제시된 IFNAR2 도메인을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 링커 도메인을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, IFNAR1 도메인은 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커)과 함께 작동가능하게 커플링된다. 일부 실시양태에서, IFNAR2 도메인은 돌연변이체 Fc 도메인에 링커 도메인 (예를 들어, 폴리펩티드 링커)과 함께 작동가능하게 커플링된다. 일부 실시양태에서, 링커 도메인은 폴리펩티드 링커 (예를 들어, Gly/Ser 링커, 예를 들어 (G₄S)_n, 여기서 n은 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4 또는 5임)이다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드 링커는 약 1-50, 약 5-40, 약 10-30 또는 약 15-20개 아미노산 길이이다. 일부 측면에서, 폴리펩티드 링커는 약 20개 이하의 아미노산, 약 15개 이하의 아미노산, 약 10개 이하의 아미노산 또는 약 5개 이하의 아미노산 길이이다. 일부 측면에서, 폴리펩티드 링커는 1, 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 또는 30개 아미노산 길이이다. 또 다른 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 서열식별번호: 15에 제시된 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 서열식별번호: 38에 제시된 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 링커 도메인을 포함하지 않는다.
- [0354] 또 다른 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 서열식별번호: 13에 제시된 리더 서열을 포함할 수 있다.
- [0355] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 (서열식별번호: 10)에 제시된 바와 같은 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 IgG1 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 (서열식별번호: 9)에 제시된 바와 같은 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 IgG1 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인터페론 Fc 수용체 구축물은 서열식별번호: 106에 제시된 바와 같은 돌연변이 T366Y 및 임의로, C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인터페론 Fc 수용체 구축물은 서열식별번호: 107에 제시된 바와 같은 돌연변이 Y407T 및 임의로, C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인터페론 Fc 수용체 구축물은 서열식별번호: 108에 제시된 바와 같은 돌연변이 T366W 및 임의로, C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인터페론 Fc 구축물은 서열식별번호: 109에 제시된 바와 같은 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V 및 임의로, C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인을 포함할 수 있다.
- [0356] 일부 실시양태에서, 인터페론 Fc 수용체 구축물은 EU 넘버링에 따른 돌연변이 S228P, F296Y, E356K, R409K, H435R 및 L445P를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중이량체는 EU 넘버링에 따른 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 돌연변이체 IgG4 Fc 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인터페론 Fc 구축물은 서열식별번호: 113에 제시된 바와 같은 돌연변이 S228P, F234A, L235A, L445P (EU) 및 K478del (카바트)을 포함하는 IgG4 Fc 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인터페론 Fc 구축물은

서열식별번호: 116에 제시된 바와 같은 돌연변이 F296Y, E356K, R409K 및 H435R (EU)을 갖는 IgG4 Fc 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인터페론 Fc 구축물은 서열식별번호: 117에 제시된 바와 같은 돌연변이 F296Y, R409K 및 K439E (EU)를 갖는 IgG4 Fc 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인터페론 Fc 구축물은 서열식별번호: 118에 제시된 바와 같은 돌연변이 S228P, F296Y, E356K, R409K, H435R, L445P, G446del (EU) 및 K478del (카바트)을 갖는 IgG4 Fc 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인터페론 Fc 구축물은 서열식별번호: 119에 제시된 바와 같은 돌연변이 S228P, F296Y, R409K, K439E, L445P, G446del (EU) 및 K478del (카바트)을 갖는 IgG4 Fc 도메인을 포함한다.

[0357] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이들 개별 도메인이 효소적으로 활성인 인터페론 수용체 Fc 구축물을 형성하기 위해 임의의 순서로 서로 작동가능하게 커플링될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 하기 구체적인 예에서 상세화된 바와 같이, IFNAR1 세포외 도메인은 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링될 수 있다. 또 다른 예에서, IFNAR2 세포외 도메인은 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링될 수 있다. 또 다른 예에서, IFNAR1 세포외 도메인은 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링될 수 있다. 또 다른 예에서, IFNAR2 세포외 도메인은 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링될 수 있다. 또 다른 예에서, IFNAR1 세포외 도메인은 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링될 수 있다. 또 다른 예에서, IFNAR2 세포외 도메인은 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링될 수 있다. 다양한 다른 구성이 가능하며, 비제한적 예시적인 구성이 본원, 도 1 및 서열 표에 개시되어 있다.

[0358] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.

[0359] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.

[0360] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.

[0361] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.

[0362] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.

[0363] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.

[0364] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.

[0365] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.

[0366] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.

- [0367] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.
- [0368] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.
- [0369] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.
- [0370] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 T366Y 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.
- [0371] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 T366Y 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.
- [0372] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 T366Y 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.
- [0373] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 T366Y 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.
- [0374] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 T366Y 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.
- [0375] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인이 없이 돌연변이 T366Y 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.
- [0376] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 Y407T 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.
- [0377] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 Y407T 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.
- [0378] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 Y407T 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.
- [0379] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 Y407T 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.
- [0380] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 Y407T 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.

- [0381] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 Y407T 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동 가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.
- [0382] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 T366W 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.
- [0383] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 T366W 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.
- [0384] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 T366W 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동 가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.
- [0385] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 T366W 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.
- [0386] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 T366W 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.
- [0387] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 T366W 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동 가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.
- [0388] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.
- [0389] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.
- [0390] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.
- [0391] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.
- [0392] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.
- [0393] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V 및 임의로 C220S, P238S 및 P331S로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.

- [0394] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 F296Y, E356K, R409K 및 H435R을 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1을 포함한다.
- [0395] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 F296Y, E356K, R409K 및 H435R을 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1을 포함한다.
- [0396] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 F296Y, E356K, R409K 및 H435R을 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함한다.
- [0397] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 F296Y, E356K, R409K 및 H435R을 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2를 포함한다.
- [0398] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 F296Y, E356K, R409K 및 H435R을 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2를 포함한다.
- [0399] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 F296Y, E356K, R409K 및 H435R을 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함한다.
- [0400] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 F296Y, R409K 및 K439E를 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1을 포함한다.
- [0401] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 F296Y, R409K 및 K439E를 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1을 포함한다.
- [0402] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 F296Y, R409K 및 K439E를 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1을 포함한다.
- [0403] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 F296Y, R409K 및 K439E를 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2를 포함한다.
- [0404] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 F296Y, R409K 및 K439E를 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2를 포함한다.
- [0405] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 F296Y, R409K 및 K439E를 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2를 포함한다.
- [0406] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 서열식별번호: 1로 제시된 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 1로 제시된 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함한다.
- [0407] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 서열식별번호: 2로 제시된 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 2로 제시된 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함한다.
- [0408] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 서열식별번호: 3으로 제시된 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 3으로 제시된 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함한다.
- [0409] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 서열식별번호: 4로 제시된 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 4로 제시된 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함한다.

- [0410] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 서열식별번호: 52로 제시된 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 52로 제시된 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함한다.
- [0411] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 서열식별번호: 54로 제시된 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 54로 제시된 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함한다.
- [0412] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 서열식별번호: 56으로 제시된 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 56으로 제시된 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함한다.
- [0413] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 서열식별번호: 58로 제시된 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 58로 제시된 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함한다.
- [0414] 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 이량체화되어 가용성 인터페론 수용체, 예컨대 이중이량체 가용성 인터페론 수용체를 형성한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포의 도메인을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물, 및 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포의 도메인을 포함하는 이중이량체를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포의 도메인을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물, 및 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포의 도메인을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함하는 이중이량체를 포함한다.
- [0415] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포의 도메인을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물, 및 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포의 도메인을 포함하는 이중이량체를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포의 도메인을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물, 및 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포의 도메인을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함하는 이중이량체를 포함한다.
- [0416] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포의 도메인을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물, 및 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포의 도메인을 포함하는 이중이량체를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, T366L, K392L 및 T394W를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포의 도메인을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물, 및 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 C220S, P238S, P331S 및 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포의 도메인을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함하는 이중이량체를 포함한다.
- [0417] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄

의 도메인을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물, 및 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 T366W를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함하는 이중이량체를 포함한다.

[0422] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 T366W를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물, 및 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함하는 이중이량체를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1 세포외 도메인을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물, 및 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 T366W를 포함하는 IgG1 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2 세포외 도메인을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함하는 이중이량체를 포함한다.

[0423] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 F296Y, E356K, R409K 및 H435R을 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물, 및 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 F296Y, R409K 및 K439E를 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2를 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함하는 이중이량체를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 F296Y, R409K 및 K439E를 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물, 및 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₄ 링커 도메인을 통해 돌연변이 F296Y, E356K, R409K 및 H435R을 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2를 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함하는 이중이량체를 포함한다.

[0424] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 F296Y, E356K, R409K 및 H435R을 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물, 및 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 F296Y, R409K 및 K439E를 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2를 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함하는 이중이량체를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 F296Y, R409K 및 K439E를 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물, 및 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인, 예컨대 (Gly₄Ser)₂ 링커 도메인을 통해 돌연변이 F296Y, E356K, R409K 및 H435R을 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2를 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함하는 이중이량체를 포함한다.

[0425] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 F296Y, E356K, R409K 및 H435R을 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물, 및 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 F296Y, R409K 및 K439E를 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2를 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함하는 이중이량체를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 F296Y, R409K 및 K439E를 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR1을 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물, 및 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 링커 도메인 없이 돌연변이 F296Y, E356K, R409K 및 H435R을 포함하는 IgG4 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 IFNAR2를 포함하는 인터페론 수용체 Fc 구축물을 포함하는 이중이량체를 포함한다.

[0426] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 서열식별번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열식별번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 이중이량체이다.

[0427] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 서열식별번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 이중이량체이다.

- [illegible]

98%, 99% 또는 적어도 99.5% 동일한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 서열식별번호: 59의 아미노산 서열에 대해 적어도 70% 동일한, 예컨대 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 적어도 99.5% 동일한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 1-4, 52, 54, 56, 58, 40, 43, 41, 42, 43, 55, 57 또는 59 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0435] 일부 실시양태에서, 상기 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 인터페론 수용체 Fc 구축물은 리더 서열을 갖지 않는다.

[0436] 리더 및 링커 서열은 임의적이고 상기 실시양태에 기재된 것들에 제한되지는 않는다는 것이 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, IFNAR 도메인 (예를 들어, IFNAR1, IFNAR2)은 Fc 도메인 또는 그의 변이체 또는 단편의 N- 및/또는 C-말단에 직접 융합될 수 있고; 리더 도메인은 그의 의도된 목적, 예를 들어 단백질 발현 및/또는 분비를 증가시키는데 유용한 것으로 관련 기술분야에 공지된 것들 중 임의의 것 (예를 들어, MDWTWRILFLVAAATGTHA; 서열식별번호: 13)일 수 있고; 링커는 관련 기술분야에 공지된 임의의 링커, 예를 들어 (Gly,Ser)_n, NLG (VDGASSPVNVSSPSVQDI; 서열식별번호: 18), LE, 트롬빈-감수성 디설피드 시클로펩티드 링커, LEA(EAAAK)₄AEA(EAAAK)₄ (서열식별번호: 19), 또는 본원에 기재된 바와 같은 생체내 절단가능한 디설피드 링커 일 수 있다. 상용 클로닝 및 재조합 방법을 사용하여 인터페론 수용체 Fc 구축물의 아미노산 서열에 상응하는 변화를 만드는 것은 통상의 기술자의 능력 내에 있는 것으로 또한 이해될 것이다.

[0437] 가용성 인터페론 수용체의 제조 방법

[0438] 본 개시내용의 인터페론 수용체 Fc 구축물은 주로 재조합 DNA 기술을 사용하여 형질전환 또는 형질감염된 숙주 세포에서 이루어질 수 있다. 이를 위해, 펩티드를 코딩하는 재조합 DNA 분자가 제조된다. 이러한 DNA 분자의 제조 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 인터페론 수용체 Fc 구축물을 코딩하는 서열은 적합한 제한 효소를 사용하여 DNA로부터 절제될 수 있다. 대안적으로, DNA 분자는 화학적 합성 기술, 예컨대 포스포라미데이트 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 또한, 이들 기술의 조합이 사용될 수 있다.

[0439] 본 발명은 또한 적절한 숙주에서 인터페론 수용체 Fc 구축물을 발현할 수 있는 벡터를 포함한다. 벡터는 적절한 발현 제어 서열에 작동가능하게 커플링된 인터페론 수용체 Fc 구축물을 코딩하는 DNA 분자를 포함한다. DNA 분자가 벡터 내로 삽입되기 전 또는 후에 이러한 작동가능한 연결에 영향을 주는 방법은 널리 공지되어 있다. 발현 제어 서열은 프로모터, 활성화제, 인핸서, 오퍼레이터, 리보솜 뉴클레아제 도메인, 개시 신호, 정지 신호, 캡 신호, 폴리아데닐화 신호, 및 전사 또는 번역의 제어와 관련된 다른 신호를 포함한다.

[0440] 생성된 DNA 분자를 갖는 벡터가 적절한 숙주를 형질전환 또는 형질감염시키는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체는 인터페론 수용체 Fc 구축물을 코딩하는 DNA를 포함하는 2개 이상의 발현 벡터를 적절한 숙주 내로 공동-형질감염 또는 공동-형질전환시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 형질전환 또는 형질감염은 관련 기술분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0441] 임의의 다수의 이용가능하고 널리 공지된 숙주 세포가 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다. 특정한 숙주의 선택은 관련 기술분야에 의해 인식되는 다수의 인자에 좌우된다. 이들은, 예를 들어 선택된 발현 벡터와의 상용성, DNA 분자에 의해 코딩되는 인터페론 수용체 Fc 구축물의 독성, 형질전환율 또는 형질감염율, 인터페론 수용체 Fc 구축물의 회수의 용이성, 발현 특징, 생체-안전성 및 비용을 포함한다. 모든 숙주가 특정한 DNA 서열의 발현에 동등하게 효과적일 수 있는 것은 아님을 이해하기 위해 이들 인자들의 균형이 이루어져야 한다. 이들 일반 가이드라인 내에서, 유용한 미생물 숙주는 박테리아 (예컨대 이. 콜라이(E. coli)), 효모 (예컨대 사카로미세스(Saccharomyces)) 및 다른 진균, 배양물 내의 곤충, 식물, 포유동물 (인간 포함) 세포, 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 숙주를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 CHO 세포에서 생산된다.

[0442] 이어서, 형질전환 또는 형질감염된 숙주는 배양 및 정제된다. 숙주 세포는 목적하는 화합물이 발현되도록 통상적인 발효 또는 배양 조건 하에 배양될 수 있다. 이러한 발효 및 배양 조건은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 최종적으로, 인터페론 수용체 Fc 구축물은 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 배양물로부터 정제된다.

[0443] 화합물은 또한 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 고체 상 합성 기술이 사용될 수 있다. 적합한 기술은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 문헌 [Merrifield (1973), Chem. Polypeptides, pp. 335-61 (Katsoyannis and Panayotis eds.); Merrifield (1963), J. Am. Chem. Soc. 85: 2149; Davis et al., Biochem

Intl 1985;10: 394-414; Stewart and Young (1969), Solid Phase Peptide Synthesis; 미국 특허 번호 3,941,763; Finn et al. (1976), The Proteins (3rd ed.) 2: 105-253; 및 Erickson et al. (1976), The Proteins (3rd ed.) 2: 257-527]에 기재된 것들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유도체화된 펩티드를 함유하거나 비-펩티드 기를 함유하는 화합물은 널리 공지된 유기 화학 기술에 의해 합성될 수 있다.

[0444] 다른 방법은 분자 발현/합성의 것이며 일반적으로 관련 기술분야에서 통상의 기술자에게 공지되어 있다.

[0445] 변경된 글리코실화를 갖는 가용성 인터페론 수용체

[0446] 글리코실화 (예를 들어, O-연결 또는 N-연결된 글리코실화)는, 예를 들어 만노스 및 아시알로당단백질 수용체 및 다른 렉틴-유사 수용체에 의한 순환으로부터의 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체의 제거를 최소화함으로써 그의 혈청 반감기에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체는 비-글리코실화된, 탈글리코실화된 또는 과소글리코실화된 형태로 제조된다. 바람직하게는, N-연결된 글리코실화는 변경되고, 가용성 인터페론 수용체는 비-글리코실화된다.

[0447] 일부 실시양태에서, Asn-X-Ser/Thr (X는 Pro를 제외한 임의의 다른 자연 발생 아미노산일 수 있음)에 부합하는 가용성 인터페론 수용체 내의 모든 아스파라긴 잔기는 N-연결된 글리코실화의 수용자로서의 역할을 하지 않는 잔기 (예를 들어, 세린, 글루타민)로 돌연변이되고, 이에 의해 단백질을 글리코실화하는 세포에서 합성될 때 가용성 인터페론 수용체의 글리코실화를 제거한다.

[0448] 일부 실시양태에서, N-연결된 글리코실화 부위가 결여된 가용성 인터페론 수용체는 포유동물 세포에서 생산된다. 한 실시양태에서, 포유동물 세포는 CHO 세포이다. 따라서, 구체적 실시양태에서, 비-글리코실화된 가용성 인터페론 수용체는 CHO 세포에서 생산된다.

[0449] 다른 실시양태에서, N-글리코실화의 감소 또는 결여는, 예를 들어 가용성 인터페론 수용체를 숙주 (예를 들어, 박테리아, 예컨대 이. 콜라이), 글리코실화에 중요한 1종 이상의 효소가 결여되도록 조작된 포유동물 세포, 또는 글리코실화를 방지하는 작용제, 예컨대 튜니카마이신 (DoI-PP-GlcNAc 형성의 억제제)으로 처리된 포유동물 세포에서 생산함으로써 달성된다.

[0450] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 고 만노스 유형 당보다는 복합 N-글리칸을 갖는 당단백질을 생산하도록 조작된 저급 진핵생물에서 생산된다 (예를 들어, US2007/0105127 참조).

[0451] 일부 실시양태에서, 글리코실화된 가용성 인터페론 수용체 (예를 들어, 포유동물 세포, 예컨대 CHO 세포에서 생산된 것)는 화학적으로 또는 효소적으로 처리되어 1개 이상의 탄수화물 잔기 (예를 들어, 1개 이상의 만노스, 푸코스 및/또는 N-아세틸글루코사민 잔기)를 제거하거나 또는 1개 이상의 탄수화물 잔기를 변형 또는 차폐시킨다. 이러한 변형 또는 차폐는 가용성 인터페론 수용체가 만노스 수용체, 및/또는 아시알로당단백질 수용체, 및/또는 다른 렉틴-유사 수용체에 결합하는 것을 감소시킬 수 있다. 화학적 탈글리코실화는 가용성 인터페론 수용체를, 예를 들어 문헌 [Sojar et al., JBC 1989;264:2552-9 및 Sojar et al., Methods Enzymol 1987;138:341-50]에 개시된 바와 같이 트리플루오로메탄 술폰산 (TFMS)으로 처리하거나 또는 문헌 [Sojar et al. (1987, 상기 문헌)]에 개시된 바와 같이 플루오린화수소로 처리함으로써 달성될 수 있다. 가용성 인터페론 수용체로부터의 N-연결된 탄수화물의 효소적 제거는 가용성 인터페론 수용체를 문헌 [Thotakura et al. (Methods Enzymol 1987;138:350-9)]에 개시된 바와 같이 단백질 N-글리코시다제 (PNGase) A 또는 F로 처리함으로써 달성될 수 있다. 사용하기에 적합한 다른 관련 기술분야에서 인식되는 상업적으로 입수가능한 탈글리코실화 효소는 엔도-알파-N-아세틸-갈락토사미니다제, 엔도글리코시다제 F1, 엔도글리코시다제 F2, 엔도글리코시다제 F3 및 엔도글리코시다제 H를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이들 효소 중 1종 이상이 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체를 탈글리코실화하는데 사용될 수 있다. 대안적 탈글리코실화 방법은, 예를 들어 US 8,198,063에 개시되어 있다.

[0452] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 부분적으로 탈글리코실화된다. 부분 탈글리코실화는 가용성 인터페론 수용체를 엔도글리코시다제 (예를 들어, 엔도글리코시다제 H)로 처리함으로써 달성될 수 있으며, 이는 N-연결된 고 만노스 탄수화물을 절단하지만 복합 유형 탄수화물은 절단하지 않아, 아스파라긴에 연결된 단일 GlcNAc 잔기를 남긴다. 엔도글리코시다제 H로 처리된 가용성 인터페론 수용체는 고 만노스 탄수화물이 결여되어, 간 만노스 수용체와의 상호작용이 감소될 것이다. 이러한 수용체가 말단 GlcNAc를 인식하지만, 단백질 표면 상의 단일 GlcNAc와의 생산적 상호작용의 확률은 무손상 고 만노스 구조와 같이 크지는 않다.

[0453] 다른 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체의 글리코실화는 혈액으로부터 가용성 인터페론 수용체의 클리어런스를 감소시키기 위해, 예를 들어 산화, 환원, 탈수, 치환, 에스테르화, 알킬화, 시알릴화, 탄소-탄소 결합 절

단 등에 의해 변형된다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 탄수화물 구조를 변형시키기 위해 퍼아 이오데이트 및 수소화붕소나트륨으로 처리된다. 퍼아이오데이트 처리는 이웃자리 디올을 산화시키고, 탄소-탄소 결합을 절단하고, 히드록실 기를 알데히드 기로 대체하고; 보로히드라이드는 알데히드를 히드록실로 환원시킨다. 많은 당 잔기는 이웃자리 디올을 포함하고, 따라서 이러한 처리에 의해 절단된다. 퍼아이오데이트 및 수소화붕소나트륨에 의한 연장된 혈청 반감기는 리소솜 효소 β -글루쿠로니다제를 이들 작용제로 순차적으로 처리함으로써 예시된다 (예를 들어, 문헌 [Houba et al. (1996) *Bioconj Chem* 1996;7:606-11; Stahl et al. *PNAS* 1976;73:4045-9; Achord et al. *Pediat. Res* 1977;11:816-22; Achord et al. *Cell* 1978;15:269-78] 참조). 퍼아이오데이트 및 수소화붕소나트륨을 사용한 처리 방법은 문헌 [Hickman et al., *BBRC* 1974;57:55-61]에 개시되어 있다. 리신의 혈청 반감기 및 조직 분포를 증가시키는, 퍼아이오데이트 및 시아노보로히드라이드를 사용한 처리 방법은 문헌 [Thorpe et al. *Eur J Biochem* 1985;147:197-206]에 개시되어 있다.

[0454] 한 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체의 탄수화물 구조는 만노스 또는 아시알로당단백질 수용체 또는 다른 렉틴-유사 수용체에 의한 구조의 인식을 방해하는 1개 이상의 추가의 모이어티 (예를 들어, 탄수화물 기, 포스페이트 기, 알킬 기 등)의 부가에 의해 차폐될 수 있다.

[0455] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 잠재적 글리코실화 부위는 가용성 인터페론 수용체를 코딩하는 핵산의 돌연변이에 의해 제거되고, 이에 의해 단백질을 글리코실화하는 세포, 예를 들어 포유동물 세포, 예컨대 CHO 세포에서 합성될 때 가용성 인터페론 수용체의 글리코실화가 감소된다 (과소글리코실화). 일부 실시양태에서, 예를 들어 과소글리코실화된 가용성 인터페론 수용체가 증가된 활성을 나타내거나 증가된 혈청 반감기에 기여할 수 있는 경우, 내부의 잠재적 N-연결된 글리코실화 부위를 돌연변이시킴으로써 가용성 인터페론 수용체를 선택적으로 과소글리코실화하는 것이 바람직할 수 있다. 다른 실시양태에서, 예를 들어 이러한 변형이 가용성 인터페론 수용체의 혈청 반감기를 개선시키는 경우, 특정 도메인에 N-글리코실화가 결여되도록 가용성 인터페론 수용체의 부분을 과소글리코실화하는 것이 바람직할 수 있다. 대안적으로, 글리코실화 수용체 부근의 다른 아미노산은 정상적으로 글리코실화된 아미노산을 반드시 변화시키지는 않으면서 글리코실화 효소에 대한 인식 모티프를 파괴하도록 변형될 수 있다.

[0456] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체의 글리코실화는 글리코실화 부위를 도입함으로써 변경될 수 있다. 예를 들어, 가용성 인터페론 수용체의 아미노산 서열은 Asn-X-Ser/Thr (X는 프롤린 이외의 임의의 아미노산임)의 N-연결된 글리코실화에 대한 컨센서스 서열을 도입하도록 변형될 수 있다. 추가의 N-연결된 글리코실화 부위는 가용성 인터페론 수용체의 아미노산 서열 전반에 걸쳐 임의의 위치에 부가될 수 있다. 바람직하게는, 글리코실화 부위는 가용성 인터페론 수용체의 활성을 실질적으로 감소시키지 않는 아미노산 서열 내의 위치에 도입된다.

[0457] O-연결된 글리코실화 부위의 부가는 단백질, 예컨대 성장 호르몬, 여포-자극 호르몬, IGFBP-6, 인자 IX 및 많은 다른 것들의 혈청 반감기를 변경시키는 것으로 보고되었다 (예를 들어, 문헌 [Okada et al., *Endocr Rev* 2011;32:2-342; Weenen et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5204-12; Marinaro et al., *European Journal of Endocrinology* 2000;142:512-6]; US 2011/0154516에 개시된 바와 같음). 따라서, 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체의 O-연결된 글리코실화 (세린/트레오닌 잔기 상)가 변경된다. O-연결된 글리코실화를 변경시키는 방법은 관련 기술분야에서 상용적이고, 예를 들어 베타-제거에 의해 (예를 들어, 문헌 [Huang et al., *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2002;16:1199-204; Conrad, *Curr Protoc Mol Biol* 2001; Chapter 17:Unit17.15A; Fukuda, *Curr Protoc Mol Biol* 2001;Chapter 17:Unit 17.15B; Zachara et al., *Curr Protoc Mol Biol* 2011; Unit 17.6] 참조); 상업적으로 입수가 가능한 키트 (예를 들어, 글리코프로파일 (GlycoProfile)TM 베타-제거 키트, 시그마(Sigma))를 사용함으로써; 또는 가용성 인터페론 수용체를 일련의 엑소글리코시다제, 예컨대 비제한적으로, β 1-4 갈락토시다제 및 β -N-아세틸글루코사미니다제를 사용한 처리에, 단지 Gal β 1-3GalNAc 및/또는 GlcNAc β 1-3GalNAc만이 남을 때까지 적용하고, 이어서 예를 들어 엔도- α -N-아세틸갈락토사미니다제 (즉, O-글리코시다제)를 사용한 처리에 적용함으로써 달성될 수 있다. 이러한 효소는, 예를 들어 뉴 잉글랜드 바이오랩스(New England Biolabs)로부터 상업적으로 입수가 가능하다. 또 다른 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는, 예를 들어 문헌 [Okada et al. (상기 문헌), Weenen et al. (상기 문헌)], US2008/0274958 및 US2011/0171218에 개시된 바와 같이 가용성 인터페론 수용체에 O-연결된 글리코실화를 도입하도록 변경된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 O-연결된 글리코실화 컨센서스 부위, 예컨대 CXXGGT/S-C (서열식별번호: 29) (van den Steen et al., In *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, Michael Cox, ed., 1998;33:151-208), NST-E/D-A (서열식별번호: 30), NITQS (서열식별번호: 31), QSTQS (서열식별번호: 32), D/E-FT-R/K-V (서열식별번호: 33), C-E/D-SN (서열식별번호: 34), 및 GGSC-K/R (서열식별번호:

35)가 가용성 인터페론 수용체 내로 도입된다. 추가의 O-연결된 글리코실화 부위는 가용성 인터페론 수용체의 아미노산 서열 전반에 걸쳐 임의의 위치에 부가될 수 있다. 바람직하게는, 글리코실화 부위는 가용성 인터페론 수용체의 활성을 실질적으로 감소시키지 않는 아미노산 서열 내의 위치에 도입된다. 대안적으로, O-연결된 당 모이어티는, 예를 들어 WO 87/05330 및 문헌 [Aplin et al., CRC Crit Rev Biochem 1981;259-306]에 기재된 바와 같이 가용성 인터페론 수용체 내의 아미노산을 화학적으로 변형시킴으로써 도입된다.

[0458] 일부 실시양태에서, N-연결된 및 O-연결된 글리코실화 부위는 둘 다 가용성 인터페론 수용체 내로, 바람직하게는 가용성 인터페론 수용체의 활성을 실질적으로 감소시키지 않는 아미노산 서열 내의 위치에 도입된다.

[0459] 가용성 인터페론 수용체에 글리코실화 (예를 들어, N-연결된 또는 O-연결된 글리코실화)를 도입하거나, 감소시키거나 또는 제거하고, 관련 기술분야에서 상용적인 방법을 사용하여 글리코실화 상태의 이러한 변형이 가용성 인터페론 수용체의 활성 또는 혈청 반감기를 증가 또는 감소시키는지 여부를 결정하는 것은 통상의 기술자의 능력 내에 있다.

[0460] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 변경된 당형태 (예를 들어, 저푸코실화 또는 푸코스-무함유 글리칸)를 포함할 수 있다.

[0461] 일부 실시양태에서, 변경된 글리코실화를 갖는 가용성 인터페론 수용체는 상응하는 글리코실화 가용성 인터페론 수용체 (예를 들어, 잠재적 N-연결된 글리코실화 부위가 돌연변이되지 않은 가용성 인터페론 수용체)에 비해 적어도 약 1.5배, 예컨대 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 약 20배, 적어도 약 50배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 적어도 약 600배, 적어도 약 700배, 적어도 약 800배, 적어도 약 900배, 적어도 약 1000배 또는 1000배 이상 증가된 큰 혈청 반감기를 갖는다. 관련 기술분야에서 인식되는 상용 방법을 사용하여 변경된 글리코실화 상태를 갖는 가용성 인터페론 수용체의 혈청 반감기를 결정할 수 있다.

[0462] 일부 실시양태에서, 변경된 글리코실화를 갖는 가용성 인터페론 수용체 (예를 들어, 비-글리코실화된, 탈글리코실화된 또는 과소글리코실화된 가용성 인터페론 수용체)는 상응하는 글리코실화된 가용성 인터페론 수용체 (예를 들어, 잠재적 N-연결된 글리코실화 부위가 돌연변이되지 않은 가용성 인터페론 수용체)의 활성의 적어도 50%, 예컨대 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5% 또는 100%를 보유한다.

[0463] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체의 글리코실화 상태를 변경시키는 것은 활성을 직접 증가시키거나 또는 생체이용률 (예를 들어, 혈청 반감기)을 증가시킴으로써 활성을 증가시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 변경된 글리코실화를 갖는 가용성 인터페론 수용체의 활성은 상응하는 글리코실화된 가용성 인터페론 수용체 (예를 들어, 잠재적 N-연결된 글리코실화 부위가 돌연변이되지 않은 가용성 인터페론 수용체)에 비해 적어도 1.3배, 예컨대 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 3배, 적어도 3.5배, 적어도 4배, 적어도 4.5배, 적어도 5배, 적어도 5.5배, 적어도 6배, 적어도 6.5배, 적어도 7배, 적어도 7.5배, 적어도 8배, 적어도 8.5배, 적어도 9배, 적어도 9.5배 또는 10배 이상 증가된다.

[0464] 통상의 기술자는 관련 기술분야에서 인식되는 방법을 사용하여 가용성 인터페론 수용체의 글리코실화 상태를 용이하게 결정할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 글리코실화 상태는 질량 분광측정법을 사용하여 결정된다. 다른 실시양태에서, 콘카나발린 A (Con A)와의 상호작용은 가용성 인터페론 수용체가 과소글리코실화된 것인지 여부를 결정하기 위해 평가될 수 있다. 과소글리코실화된 가용성 인터페론 수용체는 상응하는 글리코실화된 가용성 인터페론 수용체와 비교하였을 때 Con A-세파로스에 대한 감소된 결합을 나타낼 것으로 예상된다. 또한, SDS-PAGE 분석을 사용하여 과소글리코실화된 단백질 및 상응하는 글리코실화된 단백질의 이동성을 비교할 수 있다. 과소글리코실화된 단백질은 글리코실화된 단백질과 비교하여 SDS-PAGE에서 더 큰 이동성을 가질 것으로 예상된다. 단백질 글리코실화 상태를 분석하기 위한 다른 적합한 관련 기술분야에서 인식되는 방법은, 예를 들어 문헌 [Roth et al., International Journal of Carbohydrate Chemistry 2012;1-10]에 개시되어 있다.

[0465] 상이한 글리코실화 상태를 갖는 가용성 인터페론 수용체의 약동학, 예컨대 혈청 반감기는 상용 방법을 사용하여, 예를 들어 마우스에 가용성 인터페론 수용체를, 예를 들어 정맥내로 도입하고, 혈액 샘플을 미리 결정된 시점에 취하고, 샘플 내의 가용성 인터페론 수용체의 수준 및/또는 활성을 검정 및 비교함으로써 검정될 수 있다.

[0466] 제약 조성물

- [0467] 특정 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 단독으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 적어도 1종의 다른 치료제의 투여 전에 투여된다. 특정 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 적어도 1종의 다른 치료제의 투여 후에 투여된다. 다른 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 적어도 1종의 다른 치료제의 투여 전에 투여된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인지할 바와 같이, 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 다른 작용제/화합물과 조합된다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체 및 다른 작용제는 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체 및 다른 작용제는 동시에 투여되지 않고, 가용성 인터페론 수용체는 다른 작용제가 투여되기 전 또는 투여된 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 동일한 예방, 장애 발생 기간 및/또는 치료 기간 동안 가용성 인터페론 수용체 및 다른 작용제 둘 다를 받는다.
- [0468] 본 개시내용의 제약 조성물은 조합 요법으로, 즉 다른 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조합 요법은 가용성 인터페론 수용체를 적어도 1종의 다른 작용제와 조합하여 포함한다. 작용제는 시험관내에서 합성적으로 제조된 화학적 조성물, 항체, 항원 결합 영역 및 그의 조합물 및 접합체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 작용제는 효능제, 길항제, 알로스테릭 조절제 또는 독소로서 작용할 수 있다.
- [0469] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 가용성 인터페론 수용체를 제약상 허용되는 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 보존제 및/또는 아주반트와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0470] 특정 실시양태에서, 본 발명은 가용성 인터페론 수용체 및 치료 유효량의 적어도 1종의 추가의 치료제를 제약상 허용되는 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 보존제 및/또는 아주반트와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0471] 특정 실시양태에서, 허용되는 제제화 물질은 바람직하게는 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이다. 일부 실시양태에서, 제제화 물질(들)은 피하 및/또는 정맥내 투여를 위한 것이다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은, 예를 들어 조성물의 pH, 오스몰랄농도, 점도, 선명도, 색상, 등장성, 냄새, 멸균, 안정성, 해리 또는 방출 속도, 흡착 또는 침투를 변형, 유지 또는 보존하기 위한 제제화 물질을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 적합한 제제화 물질을 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 아미노산 (예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신); 항미생물제; 항산화제 (예컨대 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 아황산수소나트륨); 완충제 (예컨대 보레이트, 비카르보네이트, 트리스-HCl, 시트레이트, 포스페이트 또는 다른 유기 산); 벌크제 (예컨대 만니톨 또는 글리신); 킬레이트화제 (예컨대 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA)); 착물화제 (예컨대 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-시클로덱스트린 또는 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린); 충전제; 모노사카라이드; 디사카라이드; 및 다른 탄수화물 (예컨대 글루코스, 만노스 또는 텍스트린); 단백질 (예컨대 젤라틴); 착색제, 향미제 및 희석제; 유화제; 친수성 중합체 (예컨대 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩티드; 염-형성 반대이온 (예컨대 나트륨); 보존제 (예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 페네틸 알콜, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화수소); 용매 (예컨대 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당 알콜 (예컨대 만니톨 또는 소르비톨); 현탁화제; 계면활성제 또는 습윤제 (예컨대 플루로닉스, PEG, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 킬록사몰); 안정성 증진제 (예컨대 수크로스 또는 소르비톨); 장성 증진제 (예컨대 알칼리 금속 할로겐화물, 바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨, 만니톨 소르비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 제약 아주반트. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1995)). 일부 실시양태에서, 제제는 PBS; 20 mM NaOAc, pH 5.2, 50 mM NaCl; 및/또는 10 mM NaOAc, pH 5.2, 9% 수크로스를 포함한다.
- [0472] 특정 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체 및/또는 치료 분자는 관련 기술분야에 공지된 반감기 연장 비히클에 연결된다. 이러한 비히클은 폴리에틸렌 글리콜, 글리코젠 (예를 들어, 가용성 인터페론 수용체의 글리코실화) 및 텍스트란을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 비히클은, 예를 들어 미국 출원 일련 번호 09/428,082인, 현재 미국 특허 번호 6,660,843 및 공개된 출원 번호 WO 99/25044에 기재되어 있다.
- [0473] 특정 실시양태에서, 최적 제약 조성물은, 예를 들어 의도된 투여 경로, 전달 포맷 및 목적하는 투여량에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 것이다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 상기 문헌]을 참조한다. 특정 실시양태에서, 이러한 조성물은 본 발명의 항체의 물리적 상태, 안정성, 생체내 방출 속도 및 생체내 클리어런스 속도에 영향을 미칠 수 있다.
- [0474] 특정 실시양태에서, 제약 조성물 내의 1차 비히클 또는 담체는 수성 또는 비-수성 성질일 수 있다. 예를 들어,

특정 실시양태에서, 적합한 비히클 또는 담체는, 가능하게는 비경구 투여용 조성물에 통상적인 다른 물질을 보충한 주사용수, 생리학적 염수 용액 또는 인공 뇌척수액일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염수는 등장성 포스페이트-완충 염수를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 pH 7.0-8.5의 트리스 완충제 또는 약 pH 4.0-5.5의 아세테이트 완충제를 포함하며, 이는 소르비톨 또는 그에 적합한 대체물을 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체를 적어도 1종의 추가의 치료제와 함께 또는 그 없이 포함하는 조성물은 목적하는 순도를 갖는 선택된 조성물을 임의적인 제제화 작용제 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 상기 문헌)와 동결건조 케이크 또는 수용액의 형태로 혼합함으로써 저장을 위해 제조될 수 있다. 추가로, 특정 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체를 적어도 1종의 추가의 치료제와 함께 또는 그 없이 포함하는 조성물은 수크로스나 같은 적절한 부형제를 사용하여 동결건조물로서 제제화될 수 있다.

[0475] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 비경구 전달을 위해 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 흡입을 위해 또는 소화관을 통한 전달, 예컨대 경구 전달을 위해 선택될 수 있다. 이러한 제약상 허용되는 조성물의 제조는 관련 기술분야의 통상의 기술자의 능력 내에 있다.

[0476] 특정 실시양태에서, 제제화 성분은 투여 부위에 허용되는 농도로 존재한다. 특정 실시양태에서, 완충제는 조성물을 생리학적 pH 또는 약간 더 낮은 pH, 전형적으로 약 5 내지 약 8의 pH 범위 내에서 유지하기 위해 사용된다.

[0477] 특정 실시양태에서, 비경구 투여가 고려되는 경우, 치료 조성물은 제약상 허용되는 비히클 내에 추가의 치료제와 함께 또는 그 없이, 목적하는 가용성 인터페론 수용체를 포함하는 발열원-무함유의 비경구로 허용가능한 수용액의 형태일 수 있다. 특정 실시양태에서, 비경구 주사를 위한 비히클은 멸균 증류수이고, 여기서 가용성 인터페론 수용체는 적어도 1종의 추가의 치료제와 함께 또는 그 없이, 적절하게 보존된 멸균 등장성 용액으로서 제제화된다. 특정 실시양태에서, 제조는 데포 주사를 통해 전달될 수 있는 제품의 제어 또는 지속 방출을 제공할 수 있는 주사가능한 마이크로스피어, 생침식성 입자, 중합체 화합물 (예컨대 폴리락트산 또는 폴리글리콜산), 비드 또는 리포솜과 같은 작용제를 사용하여 목적하는 분자를 제제화하는 것을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 히알루론산이 또한 사용될 수 있고, 순환계에서 지속 기간을 촉진하는 효과를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 이식형 약물 전달 장치가 목적하는 분자를 도입하기 위해 사용될 수 있다.

[0478] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 흡입을 위해 제제화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 적어도 1종의 추가의 치료제와 함께 또는 그 없이, 흡입을 위한 건조 분말로서 제제화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체를 적어도 1종의 추가의 치료제와 함께 또는 그 없이 포함하는 흡입 용액은 에어로졸 전달을 위한 추진제를 사용하여 제제화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 용액은 연무화될 수 있다. 폐 투여가 추가로 PCT 출원 번호 PCT/US94/001875에 기재되어 있으며, 이는 화학적으로 변형된 단백질의 폐 전달을 기재한다.

[0479] 특정 실시양태에서, 제제가 경구로 투여될 수 있는 것으로 고려된다. 특정 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는, 이러한 방식으로 투여되는 적어도 1종의 추가의 치료제와 함께 또는 그 없이, 고체 투여 형태, 예컨대 정제 및 캡슐의 배합에 통상적으로 사용되는 담체를 사용하거나 사용하지 않고 제제화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 캡슐은 생체이용률이 최대화되고 전신 투여전 분해가 최소화되는 위장관 내의 지점에서 제제의 활성 부분을 방출하도록 설계될 수 있다. 특정 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체 및/또는 임의의 추가의 치료제의 흡수를 용이하게 하기 위해 적어도 1종의 추가의 작용제가 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, 희석제, 향미제, 저융점 왁스, 식물성 오일, 윤활제, 현탁화제, 정제 붕해제 및 결합제가 또한 사용될 수 있다.

[0480] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 유효량의 가용성 인터페론 수용체를 적어도 1종의 추가의 치료제와 함께 또는 그 없이, 정제의 제조에 적합한 비-독성 부형제와의 혼합물로 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 정제를 멸균수 또는 또 다른 적절한 비히클 중에 용해시킴으로써, 용액이 단위 투여 형태로 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 적합한 부형제는 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨 또는 중탄산나트륨, 락토스 또는 인산칼슘; 또는 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 또는 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0481] 가용성 인터페론 수용체를 적어도 1종의 추가의 치료제(들)와 함께 또는 그 없이, 지속- 또는 제어-전달 제제 내에 포함하는 제제를 비롯한 추가의 제약 조성물이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 특정 실시양태에서, 다양한 다른 지속- 또는 제어-전달 수단, 예컨대 리포솜 담체, 생침식성 마이크로입자 또는 다공성 비드 및 데포 주사를 제제화하기 위한 기술도 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 제약 조성물의 전달을 위한 다공성 중합체 마이크로입자의 제어 방출을 기재하는 PCT 출원 번호

PCT/US93/00829를 참조한다. 특정 실시양태에서, 지속-방출 제제는 성형 물품, 예를 들어 필름 또는 마이크로 캡슐 형태의 반투과성 중합체 매트릭스를 포함할 수 있다. 지속 방출 매트릭스는 폴리에스테르, 히드로겔, 폴리락티드 (미국 특허 번호 3,773,919 및 EP 058,481), L-글루탐산과 감마 에틸-L-글루타메이트의 공중합체 (Sidman et al., Biopolymers, 22:547-556 (1983)), 폴리 (2-히드록시에틸-메타크릴레이트) (Langer et al., J Biomed Mater Res, 15: 167-277 (1981) 및 Langer, Chem Tech, 12:98-105 (1982)), 에틸렌 비닐 아세테이트 (Langer et al., 상기 문헌) 또는 폴리-D(-)-3-히드록시부티르산 (EP 133,988)을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 지속 방출 조성물은 또한 관련 기술분야에 공지된 임의의 여러 방법에 의해 제조될 수 있는 리포솜을 포함할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Eppstein et al., PNAS, 82:3688-3692 (1985)]; EP 036,676; EP 088,046 및 EP 143,949를 참조한다.

[0482] 생체내 투여를 위해 사용되는 제약 조성물은 전형적으로 멸균된다. 특정 실시양태에서, 이는 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 달성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물이 동결건조되는 경우에, 이러한 방법을 사용하는 멸균은 동결건조 및 재구성 전 또는 후에 수행될 수 있다. 특정 실시양태에서, 비경구 투여를 위한 조성물은 동결건조 형태 또는 용액으로 저장될 수 있다. 특정 실시양태에서, 비경구 조성물은 일반적으로 멸균 접근 포트가 있는 용기, 예를 들어 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개가 있는 정맥내 용액 백 또는 바이알 내에 배치된다.

[0483] 특정 실시양태에서, 제약 조성물이 제제화되면, 이는 멸균 바이알 내에 용액, 현탁액, 겔, 에멀전, 고체로서 또는 탈수 또는 동결건조 분말로서 저장될 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 제제는 즉시 사용가능한 형태로 또는 투여 전에 재구성되는 형태 (예를 들어, 동결건조 형태)로 저장될 수 있다.

[0484] 특정 실시양태에서, 단일-용량 투여 단위를 생산하기 위한 키트가 제공된다. 특정 실시양태에서, 키트는 건조된 단백질을 갖는 제1 용기 및 수성 제제를 갖는 제2 용기 둘 다를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 단일 및 다중-챔버의 사전-충전된 시린지 (예를 들어, 액체 시린지 및 리오시린지)를 함유하는 키트가 포함된다.

[0485] 특정 실시양태에서, 치료적으로 사용될, 가용성 인터페론 수용체를 적어도 1종의 추가의 치료제와 함께 또는 그 없이 포함하는 제약 조성물의 유효량은, 예를 들어 치료 상황 및 목적에 좌우될 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 따라서, 특정 실시양태에 따른 치료를 위한 적절한 투여량 수준이, 부분적으로, 전달되는 분자, 가용성 인터페론 수용체가 적어도 1종의 추가의 치료제와 함께 또는 그 없이 사용되는 적응증, 투여 경로, 및 환자의 크기 (체중, 체표면적 또는 기관 크기) 및/또는 상태 (연령 및 전반적 건강)에 따라 달라질 것임을 인지할 것이다. 특정 실시양태에서, 임상적의 최적의 치료 효과를 얻기 위해 투여량을 적정하고 투여 경로를 변형시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 전형적인 투여량은 상기 언급된 인자에 따라 약 0.1 µg/kg 내지 최대 약 100 mg/kg 또는 그 초과인 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.1 µg/kg 내지 약 100 mg/kg; 또는 1 µg/kg 내지 약 100 mg/kg; 또는 5 µg/kg 내지 약 100 mg/kg의 범위일 수 있다.

[0486] 특정 실시양태에서, 투여 빈도는 사용되는 제제에서 가용성 인터페론 수용체 및/또는 임의의 추가의 치료제의 약동학적 파라미터를 고려할 것이다. 특정 실시양태에서, 임상적의 목적하는 효과를 달성하는 투여량에 도달될 때까지 조성물을 투여할 것이다. 특정 실시양태에서, 조성물은 단일 용량으로서 또는 시간 경과에 따라 2회 이상의 용량 (이는 동일한 양의 목적하는 분자를 함유할 수 있거나 함유하지 않을 수 있음)으로서 또는 이식 장치 또는 카테터를 통한 연속 주입으로서 투여될 수 있다. 적절한 투여량의 추가 정밀화는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 상용적으로 이루어지고, 이들이 상용적으로 수행하는 업무 영역 내에 있다. 특정 실시양태에서, 적절한 투여량은 적절한 용량-반응 데이터의 사용을 통해 확인될 수 있다.

[0487] 특정 실시양태에서, 제약 조성물의 투여 경로는 공지된 방법에 따르며, 예를 들어 경구로, 정맥내, 복강내, 뇌내 (실질내), 뇌실내, 근육내, 피하, 안내, 동맥내, 문맥내 또는 병변내 경로에 의한 주사를 통해; 지속 방출 시스템에 의해; 또는 이식 장치에 의해 투여된다. 특정 실시양태에서, 조성물은 볼루스 주사에 의해 또는 주입에 의해 연속적으로 또는 이식 장치에 의해 투여될 수 있다.

[0488] 특정 실시양태에서, 조성물은 목적하는 분자가 흡수되거나 캡슐화된 막, 스폰지 또는 또 다른 적절한 물질의 이식을 통해 국부로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 이식 장치가 사용되는 경우, 장치는 임의의 적합한 조직 또는 기관 내로 이식될 수 있고, 목적하는 분자의 전달은 확산, 시한-방출 볼루스 또는 연속 투여를 통해 이루어질 수 있다.

[0489] 특정 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체를 적어도 1종의 추가의 치료제와 함께 또는 그 없이 포함하는 제약 조성물을 생체의 방식으로 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 경우에, 환자로부터 제거된 세포, 조직 및

/또는 기관은 가용성 인터페론 수용체를 적어도 1종의 추가의 치료제와 함께 또는 그 없이 포함하는 제약 조성물에 노출되고, 이 후 세포, 조직 및/또는 기관은 후속적으로 환자 내로 다시 이식된다.

[0490] 특정 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체 및/또는 임의의 추가의 치료제는 폴리펩티드를 발현 및 분비하도록 본원에 기재된 것과 같은 방법을 사용하여 유전자 조작된 특정 세포를 이식함으로써 전달될 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 세포는 동물 또는 인간 세포일 수 있고, 자가, 이종 또는 이종성일 수 있다. 특정 실시양태에서, 세포는 불멸화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 면역학적 반응의 가능성을 감소시키기 위해, 세포는 캡슐화되어 주위 조직의 침윤을 피할 수 있다. 특정 실시양태에서, 캡슐화 물질은 전형적으로 단백질 생성물(들)의 방출을 허용하지만 환자의 면역계에 의한 또는 주위 조직으로부터의 다른 유해 인자에 의한 세포의 파괴를 방지하는 생체적합성의 반투과성 중합체 봉입물 또는 막이다.

[0491] 시험관내 검정

[0492] 관련 기술분야에 공지된 다양한 시험관내 검정을 사용하여 본 발명의 가용성 인터페론 수용체의 효능을 평가할 수 있다.

[0493] 예를 들어, 가용성 인터페론 수용체를 HEK-블루 α/β 세포에서 IFN- α 및/또는 IFN- β 유도된 분비된 알칼리성 포스파타제 (SEAP) 생산을 억제하는 그의 능력에 대해 평가할 수 있다. HEK-블루 IFN- α/β 세포 (인비보젠 (Invivogen), 카탈로그#hkb-ifnab)는 IFN- α 또는 IFN- β 에 의한 자극에 반응하여 SEAP를 생산 및 분비한다.

[0494] IFN- α 및/또는 IFN- β 활성을 억제하는 가용성 인터페론 수용체의 능력을 평가하기 위해, IFN- α 및/또는 IFN- β 를 조직 배양 플레이트 내의 억제제 (예를 들어, 가용성 인터페론 수용체 (예를 들어, RSLV-601-604, RSLV-602-603) 뿐만 아니라 대조군 분자, 예컨대 항-IFN- α , 항-IFN- β 및 인간 IgG에 첨가할 수 있다. 이어서, HEK-블루 IFN- α/β 세포를 플레이트에 첨가하고, 37°C에서 미리 결정된 양의 시간 동안 인큐베이션할 수 있다. 이어서, SEAP 활성을 평가하기 위해, 세포 상청액을 퀀티(QUANTI)-블루 시약에 첨가하고, 37°C에서 미리 결정된 양의 시간 동안 인큐베이션할 수 있다. 620nm에서의 흡광도를 측정함으로써 SEAP 활성을 검출할 수 있다.

[0495] 가용성 인터페론 수용체의 유효성은 본원에 개시된 가용성 인터페론 수용체로 처리된 세포로부터의 검정의 결과를 대조군으로 처리된 세포로부터의 검정 결과와 비교함으로써 입증된다. 효과적인 가용성 인터페론 수용체를 사용한 처리 후 IFN- α 및/또는 IFN- β 의 수준은 항-IFN- α 또는 항-IFN- β 대조군을 사용한 처리 후 측정된 수준과 일반적으로 대등하다. 효과적인 가용성 인터페론 수용체를 사용한 처리 후 IFN- α 및/또는 IFN- β 의 수준은 인간 IgG와 같은 음성 대조군을 사용한 처리 후 측정된 수준에 비해 일반적으로 감소된다.

[0496] 치료 방법

[0497] 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체는 자가면역 장애 또는 비정상적 면역 반응의 치료에 특히 효과적이다. 이와 관련하여, 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체는 인터페론의 과량 생산으로부터 초래되는 조절이상 면역 반응을 제어, 억제, 조정, 치료 또는 제거하는데 사용될 수 있는 것으로 인지될 것이다.

[0498] 또 다른 측면에서, 가용성 인터페론 수용체는 질환 또는 장애, 예컨대 자가면역 질환의 예방 (예방적) 또는 치료 (치료적)를 필요로 하는 포유동물에게 가용성 인터페론 수용체를 치료 유효량 또는 충분량으로 투여함으로써 질환이 예방 또는 치료되는, 포유동물에서 질환 또는 장애, 예컨대 자가면역 질환을 예방 (예방적) 또는 치료 (치료적)하는데 적합화된다. 목적하는 효과를 달성하기에 적합한 임의의 투여 경로 (예를 들어, 정맥내, 근육내, 피하)가 본 발명에 의해 고려된다. 질환 상태의 치료는 상태와 연관된 증상의 감소를 유발할 수 있으며, 이는 장기 또는 단기 또는 심지어 일시적인 유익한 효과일 수 있다.

[0499] 수많은 질환 상태가 본 개시내용의 가용성 인터페론 수용체를 사용한 치료에 적합하다. 예를 들어, 일부 측면에서, 질환 또는 장애는 자가면역 질환 또는 암이다. 일부 이러한 측면에서, 자가면역 질환은 인슐린-의존성 당뇨병, 다발성 경화증, 실험적 자가면역 뇌척수염, 류마티스 관절염, 실험적 자가면역 관절염, 중증 근무력증, 갑상선염, 실험 형태의 포도막망막염, 하시모토 갑상선염, 원발성 점액수종, 갑상선중독증, 악성 빈혈, 자가면역 위축성 위염, 애디슨병, 조기 폐경, 남성 불임증, 유년성 당뇨병, 굿패스처 증후군, 심상성 천포창, 유전포창, 교감신경성 안염, 수정체성 포도막염, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 백혈구감소증, 원발성 담즙성 간경변증, 활성 만성 간염 Hbs-ve, 잠재성 간경변증, 케양성 결장염, 쇼그렌 증후군, 경피증, 베게너 육아종증, 다발근염, 피부근염, 원판상 LE, SLE, 또는 결합 조직 질환이다.

[0500] 구체적 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체는 SLE 또는 쇼그렌 증후군을 예방 또는 치료하기 위해 사용된다. 가용성 인터페론 수용체의 유효성은 본원에 개시된 가용성 인터페론 수용체로 처리된 포유동물에서의 특정 공지

된 IFN 조절된 유전자의 발현 수준을 대조군 제제로 처리된 포유동물에 비교함으로써 입증된다. 일부 실시양태에서, 1, 2, 3, 4, 5종 또는 그 초과 IFN 조절된 유전자의 발현 수준이 측정된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 3종 이상의 IFN 조절된 유전자 (예를 들어, HERC5, EPSTI, CMPK2)의 발현 수준이 측정된다. 일부 실시양태에서, IFN 조절된 유전자는 문헌 [Bennett et al., J. Exp. Med., Vol. 197, No. 6, 711-723, March 2003. 및 Kennedy et al. Lupus Science and Medicine, 2015; 2:e00080. Doi:10.1136/lupus-2014-000080.] (이들 둘 다는 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것들을 포함한다.

[0501] 예를 들어, 치료를 필요로 하는 인간 대상체 (예를 들어, SLE에 대한 미국 류마티스 학회 기준을 충족하는 환자 또는 미국-유럽 합의 쇼그렌 분류 기준을 충족하는 환자)가 선택되거나 확인된다. 대상체는, 예를 들어 SLE 또는 쇼그렌 증후군의 원인 또는 증상의 감소를 필요로 할 수 있다. 대상체의 확인은 임상 세팅 또는 다른 곳에서, 예를 들어 대상체의 가정에서 대상체 자신이 자기-시험 키트를 사용함으로써 이루어질 수 있다.

[0502] 제0 시점에서, 적합한 제1 용량의 가용성 인터페론 수용체가 대상체에게 투여된다. 가용성 인터페론 수용체는 본원에 기재된 바와 같이 제제화된다. 제1 용량 후 소정 기간, 예를 들어 7일, 14일 및 21일 후에, 예를 들어 IFN 조절된 유전자 발현을 측정함으로써 대상체의 상태가 평가된다. 예를 들어, 인터페론 자극된 유전자인 HERC5, EPSTI 및 CMPK2 중 1종 이상의 발현이 평가될 수 있다. 다른 관련 기준이 또한 측정될 수 있다. 용량의 횟수 및 강도는 대상체의 필요에 따라 조정된다. 치료의 진행은 IFN 조절된 유전자 발현의 변화에 대해 검정함으로써 모니터링될 수 있다. 치료 후에, 치료 전 IFN 조절된 유전자 발현에 비해, 또는 유사하게 앓고 있지만 비치료/대조군 대상체에서 측정된 수준에 비해, 대상체의 IFN 조절된 유전자 발현의 발현 감소 및/또는 개선이 주목될 수 있다. 예를 들어, 인터페론 자극된 유전자인 HERC5, EPSTI 및/또는 CMPK2의 발현은 치료 전 이들 3종의 유전자의 발현에 비해, 또는 유사하게 앓고 있는 비치료/대조군 대상체에서의 이들 유전자의 수준에 비해 감소될 것이다.

[0503] 일부 실시양태에서, IFN 조절된 유전자 발현은 대상체로부터 전혈을 채혈하고, RNA를 추출하고, 관련 기술분야에 널리 공지된 기술, 예컨대 PCR을 사용하여 인터페론 조절된 유전자 (예를 들어, HERC5, EPSTI 및/또는 CMPK2)의 발현을 분석함으로써 측정된다. IFN 조절된 유전자 발현을 검정하는 방법은 문헌 [Kennedy et al. Lupus Science and Medicine, 2015; 2:e00080. Doi:10.1136/lupus-2014-000080 및 Furie et al., Arthritis & Rheumatology, Vol. 69, No. 2, Feb 2017, 376-386] (이들 둘 다는 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0504] 또 다른 예에서, 치료를 필요로 하는 설치류 대상체가 선택되거나 확인된다. 대상체의 확인은 실험실 세팅 또는 다른 곳에서 이루어질 수 있다. 제0 시점에서, 적합한 제1 용량의 가용성 인터페론 수용체가 대상체에게 투여된다. 가용성 인터페론 수용체는 본원에 기재된 바와 같이 제제화된다. 제1 용량 후 소정 기간, 예를 들어 7일, 14일 및 21일 후에, 예를 들어 IFN 조절된 유전자 발현을 측정함으로써 대상체의 상태가 평가된다. 다른 관련 기준이 또한 측정될 수 있다. 용량의 횟수 및 강도는 대상체의 필요에 따라 조정된다. 치료의 진행은 IFN 조절된 유전자 발현의 변화에 대해 검정함으로써 모니터링될 수 있다.

[0505] 치료 후에, 치료 전 IFN 조절된 유전자 발현에 비해, 또는 유사하게 앓고 있지만 비치료/대조군 대상체에서 측정된 수준에 비해, 대상체의 IFN 조절된 유전자 발현이 저하되고/거나 개선된다.

[0506] 일부 실시양태에서, 자가면역 장애 (예를 들어, SLE)에서 상향조절될 수 있는 IFN 조절된 유전자는 IFP35 IFN 유도성, IRF7B, MX1, MX2, XIAP 보조 인자, GS3686, P69 2'5' 올리고A 신테타제, hep-C 보조 미세관 응집 단백질, 마우스 Ly6과 유사한 RIGE/TSA1, 아그린 prec, IFI-56 IFN 유도성, IFN ind 17kD 단백질과 유사한 EST, cig 5, ISG 15, TRIP 14 2'5' 올리고A 신테타제-유사, cig49, MCP-1 단백질 화학유인물질, PCTAIRE를 갖는 Tudor 반복 연관자(Tudor rpt ass with PCTAIRE), MMTRA 1B 인지질 스크램블라제, FAC1 지방산 조효소-A 리가제, TRAIL, 2'5' 올리고A 신테타제 E18 이소형, GBP-1 구아닐레이트 결합 단백질 1, C1-INH CC1 억제제, IgG의 Fc 단편에 대한 CD64 수용체, C2 보체 성분, hPD-ECGF 세포내이입 혈소판 유도체(end. platelet der.) GF1, ISGF3, EST hute1, TSC403 DC LAMP, MAC2-BP 스캐빈저 수용체, 1-8U, TAP1, IFI 6-16, 신규 포볼린-유사 유전자, G6PD 구아노신 모노P 리덕타제, HERC5, EPSTI, 및 CMPK2를 포함한다.

[0507] 일부 실시양태에서, 자가면역 장애 (예를 들어, SLE)에서 하향조절될 수 있는 IFN 조절된 유전자는 TCR γ T-세포 수용체 델타, LEU 1 백혈병 보조 유전자1, COX11P cyt C 옥시다제 보조 단백질, JKTBP nuc 리보핵단백질 D-유사, TPRD 테트라 트리코펩티드 반복부, DAP3 사멸 보조 단백질, mRNA U90916, PRIP 프리온 단백질, ANT 3 ADP.ATP 트랜스카제, E1F-4B 번역 개시 인자, PABP4 폴리A 결합 단백질, RAB 4A GTP 결합 단백질, 및 CD3 γ 를 포함한다.

- [0508] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체의 유효성은 대조군 제제로 치료된 포유동물과 비교하였을 때, 본원에 개시된 가용성 인터페론 수용체로 치료된 포유동물에서 피부 홍반성 루푸스 질환 면적 및 중증도 지수 (CLASI), 영국 제도 루푸스 평가 그룹 (BILAG) 지수, 전신 홍반성 루푸스 (SLE) 반응자 지수 (SRI-4) 및/또는 만성 질병 요법의 기능적 평가 (FACIT) 피로 척도를 평가함으로써 입증된다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체로 치료된 포유동물은 치료 전 포유동물의 CLASI 중증도 지수, BILAG 지수, SRI-4 지수 및/또는 FACIT 피로 척도와 비교하였을 때, 또는 대조군 제제로 치료된 포유동물과 비교하였을 때, CLASI 중증도 지수, BILAG 지수, SRI-4 지수 및/또는 FACIT 피로 척도의 개선을 입증할 것이다.
- [0509] 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체의 유효성은 대조군 제제로 치료된 포유동물과 비교하였을 때 본원에 개시된 가용성 인터페론 수용체로 치료된 포유동물에서 스테로이드 사용의 감소를 평가함으로써 입증된다. 일부 실시양태에서, 가용성 인터페론 수용체로 치료된 포유동물은 치료 전 포유동물의 스테로이드 사용과 비교하였을 때 또는 대조군 제제로 치료된 포유동물과 비교하였을 때 스테로이드 사용의 감소를 입증할 것이다.
- [0510] 예를 들어, 치료를 필요로 하는 인간 대상체 (예를 들어, SLE에 대한 미국 류마티스 학회 기준을 충족하는 환자 또는 미국-유럽 합의 쇼그렌 분류 기준을 충족하는 환자)가 선택되거나 확인된다. 대상체는, 예를 들어 SLE 또는 쇼그렌 증후군의 원인 또는 증상의 감소를 필요로 할 수 있다. 대상체의 확인은 임상 세팅 또는 다른 곳에서, 예를 들어 대상체의 가정에서 대상체 자신이 자기-시험 키트를 사용함으로써 이루어질 수 있다.
- [0511] 제0 시점에서, 적합한 제1 용량의 가용성 인터페론 수용체가 대상체에게 투여된다. 가용성 인터페론 수용체는 본원에 기재된 바와 같이 제제화된다. 제1 용량 후 소정 기간, 예를 들어 7일, 14일 및 21일 후에, 예를 들어 CLASI 중증도 지수, BILAG 지수, SRI-4 지수, FACIT 피로 척도 및/또는 스테로이드 사용의 감소에 의해 대상체의 상태가 평가된다. 다른 관련 기준이 또한 측정될 수 있다. 용량의 횟수 및 강도는 대상체의 필요에 따라 조정된다. 치료 후에, 하기 결과 중 1개 이상의 개선이 주목될 수 있다: (1) 치료 전 CLASI 중증도 지수에 비해 또는 유사하게 낮고 있지만 비치료/대조군 대상체에 비해 CLASI 중증도 지수의 개선, (2) 치료 전 BILAG 지수에 비해 또는 유사하게 낮고 있지만 비치료/대조군 대상체에 비해 BILAG 지수의 개선, (3) 치료 전 SRI-4 지수에 비해 또는 유사하게 낮고 있지만 비치료/대조군 대상체에 비해 SRI-4 지수의 개선, (4) 치료 전 FACIT 피로 척도에 비해 또는 유사하게 낮고 있지만 비치료/대조군 대상체에 비해 FACIT 피로 척도의 개선, (5) 치료 전 스테로이드 사용에 비해 또는 유사하게 낮고 있지만 비치료/대조군 대상체에 비해 스테로이드 사용의 감소.
- [0512] 또 다른 예에서, 치료를 필요로 하는 설치류 대상체가 선택되거나 확인된다. 대상체의 확인은 실험실 세팅 또는 다른 곳에서 이루어질 수 있다. 제0 시점에서, 적합한 제1 용량의 가용성 인터페론 수용체가 대상체에게 투여된다. 가용성 인터페론 수용체는 본원에 기재된 바와 같이 제제화된다. 제1 용량 후 소정 기간, 예를 들어 7일, 14일 및 21일 후에, 예를 들어 CLASI 중증도 지수, BILAG 지수, SRI-4 지수, FACIT 피로 척도 및/또는 스테로이드 사용의 감소에 의해 대상체의 상태가 평가된다. 다른 관련 기준이 또한 측정될 수 있다. 용량의 횟수 및 강도는 대상체의 필요에 따라 조정된다.
- [0513] 치료 후에, 하기 결과 중 1개 이상의 개선이 주목될 수 있다: (1) 치료 전 CLASI 중증도 지수에 비해 또는 유사하게 낮고 있지만 비치료/대조군 대상체에 비해 CLASI 중증도 지수의 개선, (2) 치료 전 BILAG 지수에 비해 또는 유사하게 낮고 있지만 비치료/대조군 대상체에 비해 BILAG 지수의 개선, (3) 치료 전 SRI-4 지수에 비해 또는 유사하게 낮고 있지만 비치료/대조군 대상체에 비해 SRI-4 지수의 개선, (4) 치료 전 FACIT 피로 척도에 비해 또는 유사하게 낮고 있지만 비치료/대조군 대상체에 비해 FACIT 피로 척도의 개선, (5) 치료 전 스테로이드 사용에 비해 또는 유사하게 낮고 있지만 비치료/대조군 대상체에 비해 스테로이드 사용의 감소.
- [0514] 본 발명의 또 다른 측면은 1종 이상의 가용성 인터페론 수용체를 사용하여 장애, 질환 및 상태를 치료 또는 예방하기 위한 유전자 요법 방법을 사용하는 것이다. 유전자 요법 방법은 본 개시내용의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드들의 발현을 달성하기 위해 인터페론 수용체 Fc 구축물 핵산 (DNA, RNA 및 안티센스 DNA 또는 RNA) 서열을 그를 필요로 하는 동물 내로 도입하는 것에 관한 것이다. 이러한 방법은 프로모터 및 표적 조직에 의한 폴리펩티드의 발현에 필요한 임의의 다른 유전자 요소에 작동가능하게 커플링된 본 개시내용의 인터페론 수용체 Fc 구축물을 코딩하는 1개 이상의 폴리뉴클레오티드의 도입을 포함할 수 있다.
- [0515] 유전자 요법 적용에서, 치료상 유효한 유전자 산물의 생체내 합성을 달성하기 위해 인터페론 수용체 Fc 구축물 유전자가 세포 내로 도입된다. "유전자 요법"은 단일 치료에 의해 지속적인 효과가 달성되는 통상적인 유전자 요법 및 치료상 유효한 DNA 또는 mRNA의 1회 또는 반복 투여를 포함하는 유전자 치료제의 투여 둘 다를 포함한다. 올리고뉴클레오티드는, 예를 들어 음으로 하전된 포스포디에스테르 기를 비하전 기로 치환함으로써 변형되

어 그의 흡수를 증진시킬 수 있다.

- [0516] 다른 실시양태
- [0517] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 이중이량체 및 그의 용도를 특색으로 하는 하기 실시양태에 관한 것이다. 이 섹션 전반에 걸쳐, 용어 실시양태는 'E'에 이은 서수로 약칭된다. 예를 들어, E1은 실시양태 1과 동등하다.
- [0518] E1. 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 이중이량체이며, 여기서 제1 폴리펩티드는 변이체 Fc 도메인에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 인터페론 수용체 1 (IFNAR1) 도메인을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드는 변이체 Fc 도메인에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 인터페론 수용체 2 (IFNAR2) 도메인을 포함하는 것인 이중이량체.
- [0519] E2. 제E1항에 있어서, 제1 또는 제2 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인이 야생형과 비교하여 이중이량체의 형성을 증가시키는 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인 이중이량체.
- [0520] E3. 제E2항에 있어서, 제1 또는 제2 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인 이중이량체.
- [0521] E4. 제E2항에 있어서, 제1 또는 제2 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인이 T350V, T366L, K392L 및 T394W로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인 이중이량체.
- [0522] E5. 제E1항에 있어서, 제1 또는 제2 폴리펩티드의 Fc 도메인이 인간 이뮤노글로불린 Fc 도메인, 예컨대 인간 IgG1 Fc 도메인을 포함하는 것인 이중이량체.
- [0523] E6. 제E5항에 있어서, 제1 또는 제2 폴리펩티드의 Fc 도메인이 힌지 도메인, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는 것인 이중이량체.
- [0524] E7. 제E5항에 있어서, Fc 도메인이 아미노산 치환 P238S, P331S, SCC, SSS (잔기 220, 226 및 229), G236R, L328R, L234A 및 L235A 중 1개 이상을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인 이중이량체.
- [0525] E8. 제E1항에 있어서, 제1 또는 제2 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인이 C220S, P238S 및 P331S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 추가로 포함하는 것인 이중이량체.
- [0526] E9. 제E1항 내지 제E4항 중 어느 한 항에 있어서, 변이체 Fc 도메인이 C220S, P238S 및 P331S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 추가로 포함하는 것인 이중이량체.
- [0527] E10. 제E1항에 있어서, 제1 폴리펩티드의 인터페론 수용체 1 (IFNAR1) 도메인이 링커 도메인을 통해 변이체 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 것인 이중이량체.
- [0528] E11. 제E1항에 있어서, 제2 폴리펩티드의 인터페론 수용체 2 (IFNAR2) 도메인이 링커 도메인을 통해 변이체 Fc 도메인에 작동가능하게 커플링된 것인 이중이량체.
- [0529] E12. 제E10항 또는 제E11항에 있어서, 링커 도메인이 폴리펩티드 링커인 이중이량체.
- [0530] E13. 제E12항에 있어서, 링커 도메인이 Gly-Ser 링커인 이중이량체.
- [0531] E14. 제E1항에 있어서, 제1 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인이 제2 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인과 상이한 것인 이중이량체.
- [0532] E15. 제E14항에 있어서, 제1 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하고, 제2 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인이 T350V, T366L, K392L 및 T394W로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인 이중이량체.
- [0533] E16. 제E14항에 있어서, 제1 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인이 T350V, T366L, K392L 및 T394W로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하고, 제2 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인이 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인 이중이량체.
- [0534] E17. 제E15항 또는 제E16항에 있어서, 제1 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인이 C220S, P238S 및 P331S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 추가로 포함하고, 제2 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인이 C220S, P238S 및 P331S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 추가로 포함하는 것인 이중이량체.

- [0535] E18. 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 이중이량체이며,
- [0536] 여기서 제1 폴리펩티드는 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 Fc 도메인에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 인터페론 수용체 2 (IFNAR2) 도메인을 포함하고,
- [0537] 여기서 제2 폴리펩티드는 T350V, T366L, K392L 및 T394W로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 Fc 도메인에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 인터페론 수용체 1 (IFNAR1) 도메인을 포함하는 것인 이중이량체.
- [0538] E19. 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 이중이량체이며,
- [0539] 여기서 제1 폴리펩티드는 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 Fc 도메인에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 인터페론 수용체 1 (IFNAR1) 도메인을 포함하고,
- [0540] 여기서 제2 폴리펩티드는 T350V, T366L, K392L 및 T394W로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 Fc 도메인에 링커 도메인과 함께 또는 그 없이 작동가능하게 커플링된 인터페론 수용체 2 (IFNAR2) 도메인을 포함하는 것인 이중이량체.
- [0541] E20. 제E18항 또는 제E19항에 있어서, 제1 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인이 C220S, P238S 및 P331S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 추가로 포함하고, 제2 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인이 C220S, P238S 및 P331S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 추가로 포함하는 것인 이중이량체.
- [0542] E21. 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 이중이량체이며,
- [0543] 여기서 제1 폴리펩티드는 변이체 Fc 도메인에 Gly-Ser 링커 도메인을 통해 작동가능하게 커플링된 인터페론 수용체 2 (IFNAR2) 도메인을 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인은 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인은 C220S, P238S 및 P331S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 추가로 포함하고;
- [0544] 여기서 제2 폴리펩티드는 변이체 Fc 도메인에 Gly-Ser 링커 도메인을 통해 작동가능하게 커플링된 인터페론 수용체 1 (IFNAR1)을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인은 T350V, T366L, K392L 및 T394W로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인은 C220S, P238S 및 P331S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 추가로 포함하는 것인 이중이량체.
- [0545] E22. 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 이중이량체이며,
- [0546] 여기서 제1 폴리펩티드는 변이체 Fc 도메인에 Gly-Ser 링커 도메인을 통해 작동가능하게 커플링된 인터페론 수용체 1 (IFNAR1) 도메인을 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인은 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 제1 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인은 C220S, P238S 및 P331S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 추가로 포함하고;
- [0547] 여기서 제2 폴리펩티드는 변이체 Fc 도메인에 Gly-Ser 링커 도메인을 통해 작동가능하게 커플링된 인터페론 수용체 2 (IFNAR2)를 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인은 T350V, T366L, K392L 및 T394W로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 제2 폴리펩티드의 변이체 Fc 도메인은 C220S, P238S 및 P331S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 돌연변이를 추가로 포함하는 것인 이중이량체.
- [0548] E23. 제E1항 내지 제E22항 중 어느 한 항의 이중이량체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물.
- [0549] E24. 제E1항에 따른 이중이량체의 제1 폴리펩티드를 코딩하는 핵산.
- [0550] E25. 제E1항에 따른 이중이량체의 제2 폴리펩티드를 코딩하는 핵산.
- [0551] E26. 제E24항에 따른 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터.
- [0552] E27. 제E25항에 따른 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터.
- [0553] E28. 제E26항의 재조합 발현 벡터 및 제E27항의 재조합 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포.

- [0554] E29. 제1 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열 및 제2 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공하고, 제1 및 제2 폴리펩티드가 발현되는 조건 하에 숙주 세포를 유지하는 것을 포함하는, 제E1항의 이중이량체의 제조 방법.
- [0555] E30. 제E1항에 있어서, 비정상적 면역 반응과 연관된 상태를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 이중이량체.
- [0556] E31. 제E30항에 있어서, 상태가 자가면역 질환인 이중이량체.
- [0557] E32. 제E31항에 있어서, 자가면역 질환이 SLE인 이중이량체.
- [0558] E33. 제E1항에 있어서, 비정상적 면역 반응과 연관된 상태를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 이중이량체.
- [0559] E34. 제E33항에 있어서, 상태가 자가면역 질환인 이중이량체.
- [0560] E35. 제E34항에 있어서, 자가면역 질환이 SLE인 이중이량체.
- [0561] E36. 제E1항에 있어서, 제I형 인터페론에 결합하는 이중이량체.
- [0562] E37. 제E36항에 있어서, 제I형 인터페론이 인터페론 α 인 이중이량체.
- [0563] E38. 제E36항에 있어서, 제I형 인터페론이 인터페론 β 인 이중이량체.
- [0564] E39. 제E1항에 있어서, 대조군 항-IFN α 항체와 유사한 정도로 인터페론 α 에 결합하는 이중이량체.
- [0565] E40. 제E1항에 있어서, 대조군 항-IFN β 항체와 유사한 정도로 인터페론 β 에 결합하는 이중이량체.
- [0566] 실시예
- [0567] 하기는 본 발명을 수행하기 위한 구체적 실시양태의 실시예이다. 실시예는 예시의 목적으로만 제공되고, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 사용된 숫자 (예를 들어, 양, 온도 등)에 관한 정확도를 보장하려는 노력이 이루어졌으나, 일부 실험 오차 및 편차는 물론 허용되어야 한다.
- [0568] 본 발명의 실시는, 달리 나타내지 않는 한, 관련 분야의 기술 내의 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학의 통상적인 방법을 사용할 것이다. 이러한 기술은 문헌에 완전히 설명되어 있다. 예를 들어, 문헌 [T.E. Creighton, Proteins: Structures and Molecular Properties (W.H. Freeman and Company, 1993); A.L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., current addition); Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2nd Edition, 1989); Methods In Enzymology (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey and Sundberg Advanced Organic Chemistry 3rd Ed. (Plenum Press) Vols A and B (1992)]을 참조한다.
- [0569] 실시예 1
- [0570] 가용성 인터페론 수용체의 생성
- [0571] 가용성 인터페론 수용체의 다양한 실시양태가 도 1에 제시되며, 각각의 아미노산 서열은 표 1에 제시된다. 하기 인터페론 수용체 세포외 도메인 (ECD)-이뮤노글로불린 Fc 융합 단백질을 구축하였다: RSLV-601, RSLV-602, RSLV-603, RSLV-604, RSLV-606, RSLV-608, RSLV-611 및 RSLV-613 (도 1). 상업적으로 입수가능한 서비스를 사용하여 직접 합성을 통해 구축물을 생성하였다. 아미노산 서열을 진아트(GeneArt)에 제공하고, 코돈 이용을 최적화하고, 유전자를 합성하여 포유동물 세포 발현 벡터 pcDNA3.1⁺ 내로 삽입하였다.
- [0572] RSLV-601 (서열식별번호: 1)은 다음 구성을 갖는다:
- [0573] 리더 서열 (MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR1 ECD-(Gly₄Ser)₄-돌연변이 C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W를 갖는 Fc 도메인 (216-447), 여기서 IFNAR1 ECD는 돌연변이 C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W를 갖는 Fc 도메인 (216-447)에 (Gly₄Ser)₄ 서열을 통해 작동가능하게 커플링된다.
- [0574] RSLV-602 (서열식별번호: 2)는 다음 구성을 갖는다:

- [0575] 리더 서열 (MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR2 ECD-(Gly₄Ser)₄-돌연변이 C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W를 갖는 Fc 도메인 (216-447), 여기서 IFNAR2 ECD는 돌연변이 C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W를 갖는 Fc 도메인 (216-447)에 (Gly₄Ser)₄ 서열을 통해 작동가능하게 커플링된다.
- [0576] RSLV-603 (서열식별번호: 3)은 다음 구성을 갖는다:
- [0577] 리더 서열 (MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR1 ECD-(Gly₄Ser)₄-돌연변이 C220S/P238S/P331S/T350V/L351Y/F405A/Y407V를 갖는 Fc 도메인 (216-447), 여기서 IFNAR1 ECD는 돌연변이 C220S/P238S/P331S/T350V/L351Y/F405A/Y407V를 갖는 Fc 도메인 (216-447)에 (Gly₄Ser)₄ 서열을 통해 작동가능하게 커플링된다.
- [0578] RSLV-604 (서열식별번호: 4)는 다음 구성을 갖는다:
- [0579] 리더 서열 (MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR2 ECD-(Gly₄Ser)₄-돌연변이 C220S/P238S/P331S/T350V/L351Y/F405A/Y407V를 갖는 Fc 도메인 (216-447), 여기서 IFNAR2 ECD는 돌연변이 C220S/P238S/P331S/T350V/L351Y/F405A/Y407V를 갖는 Fc 도메인 (216-447)에 (Gly₄Ser)₄ 서열을 통해 작동가능하게 커플링된다.
- [0580] RSLV-606 (서열식별번호: 52)은 다음 구성을 갖는다:
- [0581] 리더 서열 (MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR1 ECD-(Gly₄Ser)₂-돌연변이 C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W를 갖는 Fc 도메인 (216-447), 여기서 IFNAR1 ECD는 돌연변이 C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W를 갖는 Fc 도메인 (216-447)에 (Gly₄Ser)₂ 서열을 통해 작동가능하게 커플링된다.
- [0582] RSLV-608 (서열식별번호: 56)은 다음 구성을 갖는다:
- [0583] 리더 서열 (MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR1 ECD-돌연변이 C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W를 갖는 Fc 도메인 (216-447), 여기서 IFNAR1 ECD는 돌연변이 C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W를 갖는 Fc 도메인 (216-447)에 작동가능하게 커플링된다.
- [0584] RSLV-611 (서열식별번호: 54)은 다음 구성을 갖는다:
- [0585] 리더 서열 (MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR2 ECD-(Gly₄Ser)₂-돌연변이 C220S/P238S/P331S/T350V/L351Y/F405A/Y407V를 갖는 Fc 도메인 (216-447), 여기서 IFNAR2 ECD는 돌연변이 C220S/P238S/P331S/T350V/L351Y/F405A/Y407V를 갖는 Fc 도메인 (216-447)에 (Gly₄Ser)₂ 서열을 통해 작동가능하게 커플링된다.
- [0586] RSLV-613 (서열식별번호: 58)은 다음 구성을 갖는다:
- [0587] 리더 서열 (MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR2 ECD-돌연변이 C220S/P238S/P331S/T350V/L351Y/F405A/Y407V를 갖는 Fc 도메인 (216-447), 여기서 IFNAR2 ECD는 돌연변이 C220S/P238S/P331S/T350V/L351Y/F405A/Y407V를 갖는 Fc 도메인 (216-447)에 (Gly₄Ser) 서열을 통해 작동가능하게 커플링된다.
- [0588] 본 발명의 인터페론 수용체 Fc 구축물은 또한 관련 기술분야에 널리 공지된 통상적인 클로닝 기술을 사용하여, 예를 들어 서틀링 및 도메인 스와핑을 가능하게 하는 적합한 제한 효소 부위를 이용해 인터페론 수용체 Fc 구축물의 각각의 성분 (예를 들어, INFAR ECD, 링커 도메인, Fc)의 모듈 카세트를 제조함으로써 생성될 수 있다. 인터페론 수용체 Fc 구축물의 각각의 성분 (예를 들어, INFAR ECD, 링커 도메인, 이뮤노글로불린 Fc)을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 적절한 cDNA 라이브러리로부터 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)을 사용하여 관심 성분을 증폭시킴으로써 용이하게 획득될 수 있다. 예를 들어, 인간 INFAR ECD, 링커 도메인 및 이뮤노글로불린 Fc의 전장 뉴클레오티드 서열은 증폭될 성분의 공개된 서열을 기초로 서열 특이적 5' 및 3' 프라이머를 사용하여 상업적으로 입수가능한 인간 체장 총 RNA로부터 유래된 무작위 프라이밍된 및 올리고 dT 프라이밍된 cDNA로부터 증폭될 수 있다.
- [0589] 링커 (예를 들어, (Gly₄Ser)₄ 링커)는 상용 방법을 사용하여 증폭 PCR에 의해 생성될 수 있거나 또는 상업적으로

입수가능한 서비스를 사용하여 직접 합성을 통해 생성될 수 있고, 다른 관심 도메인과의 융합을 가능하게 하는 후속 클로닝을 용이하게 하기 위해 오버행을 갖거나 평활되도록 설계될 수 있다.

- [0590] 실시예 2
- [0591] 가용성 인터페론 수용체의 일시적 발현
- [0592] 일시적 발현을 위해, 실시예 1로부터의 인터페론 수용체 ECD - Fc 구축물을 함유하는 발현 벡터 쌍을 CHO-S 세포 내로 공동-형질감염시켰다. 예를 들어, RSLV-601과 RSLV-604; RSLV-602와 RSLV-603; RSLV-606과 RSLV-611; 및 RSLV-608과 RSLV-613을 CHO-S 세포 내로 공동-형질감염시켰다.
- [0593] 진아트로부터 입수한 플라스미드를 DH10B 적격 이. 콜라이 내로 형질전환시키고, 배양물을 압피실린 선택 하에 증식시켰다. 후속적으로 퀴아젠(QIAGEN) 플라스미드 플러스 맥시 키트를 사용하여 배양물로부터 플라스미드 DNA를 단리하였다.
- [0594] 라이프 테크놀로지스(Life Technologies)로부터 입수한 프리스타일 MAX CHO 발현 시스템을 사용하여 형질감염을 수행하였다. 형질감염 1일 전에, CHO-S 세포를 8mM L-글루타민이 보충된 프리스타일 CHO 발현 배지 100ml 중 5×10^5 개 세포/ml의 밀도로 시딩하고; 후속적으로 플라스크를 120-135 rpm에서 회전하는 오비탈 진탕기 상에 배치하고, 8% CO₂ 인큐베이터 내 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 형질감염 당일에, CHO-S 세포를 수거한 다음, 8mM L-글루타민이 보충된 프리스타일 CHO 발현 배지 100 ml 중 1×10^6 개 세포/ml의 밀도로 재-시딩하였다. 1:1 공동-형질감염을 수행하였다. 62.5 µg의 RSLV-601 및 62.5 µg의 RSLV-604; 및 62.5 µg의 RSLV-602 및 62.5 µg의 RSLV-603을 2ml의 최종 부피로 옵티프로 SFM에 첨가하고, 반복된 반전에 의해 혼합하였다. 별도의 튜브에서, 125 µl의 프리스타일 MAX 형질감염 시약을 1875 µl의 옵티프로 SFM과 혼합하고, 반복된 반전에 의해 혼합하였다. 이어서, 희석된 프리스타일 MAX 형질감염 시약을 즉시 희석된 플라스미드 DNA 용액에 첨가하고 (총 부피 = 4 ml); 생성된 용액을 반전에 의해 서서히 혼합하고, 복합체를 실온에서 10분 동안 형성되도록 하였다. 이어서, 형질감염 혼합물을 CHO-S 세포의 100ml 배양물에 플라스크를 서서히 스월링하면서 천천히 첨가하였다. 유사하게, 37.5 µg RSLV-606 및 37.5 µg RSLV-611; 및 37.5 µg RSLV-608 및 37.5 µg RSLV-613을 60 ml의 CHO-S 배양물 내로 공동-형질감염시켰다.
- [0595] 배양물을 8% CO₂ 인큐베이터 내 37°C에서 오비탈 진탕기 플랫폼 (120-135 rpm) 상에서 인큐베이션하였다. 7일의 성장 후에, 세포를 원심분리 (10분 동안 1000 rpm)에 의해 수거하고, 조건화 배지를 회수하고, 0.22µm 막에 통과시켜 여과하였다.
- [0596] 각각의 정화된 배양 배지 (공동-형질감염된 RSLV-601/604, RSLV-602/603, RSLV-606/611 및 RSLV-608/613)를 단백질-A 칼럼 (바이오-라드 바이오스케일 미니 단백질 A(Bio-Rad BioScale Mini Protein A), 카탈로그 # 7324600) 상에 통과시켜 정제하고, 10 칼럼 부피의 PBS 완충제 (pH 7.2)로 세척하였다. 결합된 물질을 5 칼럼 부피의 시트레이트 완충제 (pH 3.6)로 용리시키고, 각각의 분획을 트리스 (pH 11)로 중화시켰다. 단백질을 함유하는 분획을 폴링하고, 10k MWCO 투석 유닛을 사용하는 투석에 의해 PBS 내로 평형화시켰다.
- [0597] 웨스턴 블롯 분석: 표준 웨스턴 블롯 분석에 의해 가용성 인터페론 수용체의 발현을 검정하였다. 추정된 단백질 농도에 기초하여, 4 µg의 단백질을 각각의 레인에 로딩하고, 샘플을 변성 조건 +/- 환원제 (R, NR) 하에 노박스 4-20% 트리스 글리신 구배 겔 상에서 전기영동하였다. 정제된 rhu IFNAR1 및 rhu IFNAR2 샘플 (시노 바이올로지칼(Sino Biological), 카탈로그#13222-H08H 및 #10359-H08H)을 대조군으로서 전개시켰다. 이중 겔을 제조하였으며, 각각의 겔은 분자량 표준물의 단일 레인을 함유하였다. 전기영동 후에, 단백질을 니트로셀룰로스 상에 블롯팅하고, 후속적으로 블롯을 오디세이 차단 완충제 중에서 1시간 동안 인큐베이션함으로써 차단하였다. 이어서 블롯 1을 0.1 µg/ml의 폴리클로날 염소 항 인간 IFNAR1 항체 (알앤디 시스템즈(R&D Systems), 카탈로그 #AF245), 및 다이라이트 800 접합된 당나귀 항 염소 IgG (록랜드(Rockland), 카탈로그#605-745-002)의 1:10,000 희석물에 순차적으로 노출시켰다. 블롯 2를 1 µg/ml의 폴리클로날 양 항 인간 IFNAR2 (알앤디 시스템즈, 카탈로그# AF4015), 및 알렉사 플루오르 680-접합된 아피니퓨어 당나귀 항-양 IgG (잭슨(Jackson), 카탈로그#713-625-147)의 1:50,000 희석물에 순차적으로 노출시켰다. 블롯을 리코르 오디세이를 사용하여 영상화하였다.
- [0598] RSLV 601-604 및 RSLV 602-603 가용성 인터페론 수용체의 발현은, 가능하게는 단백질의 글리코실화로 인해 예상되는 분자량 (데이터는 제시되지 않음)보다 약간 더 높게 전개되는 것으로 관찰되었다.
- [0599] SDS-PAGE, 쿠마시 블루: 가용성 인터페론 수용체를 정제하고, 전기영동하고, 쿠마시 블루를 사용하여 시각화하

였다. CHO-S 세포에서 RSLV 601-604, RSLV 602-603 및 RSLV 608-613 공동-형질감염으로부터 수거된 조건화 배지의 단백질 A 정제 동안 생성된 분획을 쿠마시 블루 염색을 사용한 SDS-PAGE에 의해 시각화하였다. 15 μ l의 각각의 샘플을 5 μ l의 4X 단백질 로딩 완충제로 희석하고, 열 변성시켰다. 샘플을 노백스 4-20% 트리스 글리신 구배 겔에 적용하고, 전기영동 후 심플리 블루 세이프 염색으로 염색하고, 리코르 오디세이를 사용하여 영상화하였다. 각각의 겔은 참조에 대한 MW 표준물의 단일 레인을 가졌다.

[0600] 확인된 양성 분획을 폴링하고, 10k MWC0 투석 카세트를 사용하는 투석에 의해 PBS 내로 평형화시켰다. 단백질 농도 추정치를 OD₂₈₀ 값에 의해 결정하였다. 500 ng의 각각의 가용성 인터페론 수용체 (RSLV 601-604, RSLV 602-603 및 RSLV 608-613) +/- 환원제를 노백스 4-20% 트리스 글리신 구배 겔에 적용하고, 전기영동 후 심플리 블루 세이프 염색으로 염색하고, 리코르 오디세이를 사용하여 영상화하였다.

[0601] 출발 물질 및 정제된 RSLV 602-603 가용성 인터페론 수용체의 분획 2-5에서 주요 밴드가 검출되었다 (데이터는 제시되지 않음). RSLV-602-603 가용성 인터페론 수용체의 이론적 질량은 130,754 달톤이고, 가능하게는 글리코실화로 인해 SDS-PAGE 상에서 예측되는 것보다 더 높게 전개된다. 마찬가지로, 출발 물질 및 정제된 RSLV 601-604 가용성 인터페론 수용체의 분획 2-4에서 주요 밴드가 검출되었다 (데이터는 제시되지 않음). RSLV-601-604 가용성 인터페론 수용체의 이론적 질량은 130,754 달톤이고, 가능하게는 글리코실화로 인해 SDS-PAGE 상에서 예측되는 것보다 더 높게 전개된다. RSLV-608-613 뿐만 아니라 RSLV-606 및 RSLV-611에 대해서도 유사한 결과가 수득되었다 (데이터는 제시되지 않음). 단백질 A 정제된 RSLV 608-613의 환원 및 비-환원 분획을 SDS-PAGE 분석에 적용하고, CHO 상청액에서 발현된 RSLV 608-613의 정제 및 분자량을 항-IFNAR 항체를 사용하는 웨스턴 블롯에 의해 확인하였다 (데이터는 제시되지 않음).

[0602] 실시예 3

[0603] IFN α 활성의 억제

[0604] 가용성 인터페론 수용체를 HEK-블루 α/β 세포에서 IFN α 유도된 분비된 알칼리성 포스파타제 (SEAP) 생산을 억제하는 그의 능력에 대해 평가하였다.

[0605] HEK-블루 IFN- α/β 세포 (인비보젠, 카탈로그#hkb-ifnab)는 IFN- α 또는 IFN- β 에 의한 자극에 반응하여 SEAP를 생산 및 분비한다. IFN- α 활성의 억제를 평가하기 위해, 억제제 (RSLV 601-604, RSLV 602-603 및 항-인간 IFN α 대조군)의 반복 적정물을 96 웰 플레이트 내에 제조하였다. 고정 농도의 IFN α (0.2 ng/ml 최종 농도)를 웰에 첨가하였다. 이어서, HEK-블루 IFN- α/β 세포를 50,000개 세포/웰로 플레이트에 첨가하고, 플레이트를 5% CO₂ 하에 37°C에서 20-24시간 인큐베이션하였다. 이어서, 20 μ l의 세포 상청액을 96 웰 조직 배양 플레이트 내 180 μ l의 퀀티-블루 시약에 첨가하고, 37°C에서 1-3시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서 620nm에서의 흡광도를 측정함으로써 SEAP 활성을 검출하였다.

[0606] IFN α 활성의 억제 검정을 삼중으로 수행하였다. 도 2에 제시된 바와 같이, RSLV 601-604 및 RSLV 602-603은 둘 다 IFN α 유도된 SEAP 생산을 항-IFN α 대조군 분자와 유사한 정도로 억제할 수 있었다. RSLV 601-604는 0.534 nM의 IC₅₀ 값을 가졌고, RSLV 602-603은 0.461 nM의 IC₅₀ 값을 가졌고, 항-IFN α 대조군은 0.138 nM의 IC₅₀ 값을 가졌다.

[0607] 실시예 4

[0608] IFN β 활성의 억제

[0609] 가용성 인터페론 수용체를 HEK-블루 α/β 세포에서 IFN β 유도된 분비된 알칼리성 포스파타제 (SEAP) 생산을 억제하는 그의 능력에 대해 평가하였다.

[0610] HEK-블루 IFN- α/β 세포 (인비보젠, 카탈로그#hkb-ifnab)는 IFN- α 또는 IFN- β 에 의한 자극에 반응하여 SEAP를 생산 및 분비한다. IFN- β 활성의 억제를 평가하기 위해, 억제제 (RSLV 601-604, RSLV 602-603 및 항-인간 IFN β 대조군)의 반복 적정물을 96 웰 플레이트 내에 제조하였다. 고정 농도의 IFN β (5 pg/ml 최종 농도)를 웰에 첨가하였다. 이어서, HEK-블루 IFN- α/β 세포를 50,000개 세포/웰로 플레이트에 첨가하고, 플레이트를 5% CO₂ 하에 37°C에서 20-24시간 인큐베이션하였다. 이어서, 20 μ l의 세포 상청액을 96 웰 조직 배양 플레이트 내 180 μ l의 퀀티-블루 시약에 첨가하고, 37°C에서 1-3시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서 620nm에서의 흡광도를 측정함으로써 SEAP 활성을 검출하였다.

- [0611] IFN β 활성의 억제 검정의 4회 반복실험을 수행하였다. 도 3에 제시된 바와 같이, RSLV 601-604 및 RSLV 602-603은 둘 다 IFN β 유도된 SEAP 생산을 항-IFN β 대조군 분자보다 더 큰 정도로 억제할 수 있었다. RSLV 601-604는 0.020 nM의 IC₅₀ 값을 가졌고, RSLV 602-603은 0.015 nM의 IC₅₀ 값을 가졌고, 항-IFN β 대조군은 0.059 nM의 IC₅₀ 값을 가졌다.
- [0612] 실시예 5
- [0613] IFN- α 활성의 억제에 대한 링커 길이의 영향
- [0614] IFN- α 를 억제하는 가용성 인터페론 수용체의 능력에 대한 링커 길이의 영향을 실시예 3에 기재된 방법에 따라 검정하였다. 검정에 사용된 억제제는 RSLV 601-604, RSLV 606-611, RSLV 608-613 및 항-인간 IFN α 대조군이였다. RSLV 601-604는 (Gly₄Ser)₄ 링커를 갖고; RSLV 606-611은 (Gly₄Ser)₂ 링커를 갖고, RSLV 608-613은 링커 도메인을 포함하지 않는다.
- [0615] IFN α 활성의 억제 검정을 2회 수행하였다. 도 4에 제시된 바와 같이, 모든 구축물은 IFN α 유도된 SEAP 생산을 억제할 수 있었지만, 링커가 없거나 단축된 링커를 갖는 구축물이 보다 강력한 것으로 보인다. 예를 들어, RSLV 601-604는 1.051 nM의 IC₅₀ 값을 가졌고, RSLV 606-611은 0.835 nM의 IC₅₀ 값을 가졌고, RSLV 608-613은 0.375의 IC₅₀ 값을 가졌다. 항-인간 IFN α 대조군은 0.640 nM의 IC₅₀ 값을 가졌다. 상이한 링커를 갖는 구축물을 서로 비교하였을 때, 링커 길이가 감소함에 따라 IFN- α 결합 친화도 및 효력이 증가한 것으로 관찰되었다.
- [0616] 실시예 6
- [0617] IFN- β 활성의 억제에 대한 링커 길이의 영향
- [0618] IFN- β 를 억제하는 가용성 인터페론 수용체의 능력에 대한 링커 길이의 영향을 실시예 4에 기재된 방법에 따라 검정하였다. 검정에 사용된 억제제는 RSLV 601-604, RSLV 606-611, RSLV 608-613 및 항-인간 IFN α 대조군이였다. RSLV 601-604는 (Gly₄Ser)₄ 링커를 갖고; RSLV 606-611은 (Gly₄Ser)₂ 링커를 갖고, RSLV 608-613은 링커 도메인을 포함하지 않는다.
- [0619] IFN β 활성의 억제 검정을 2회 수행하였다. 도 5에 제시된 바와 같이, 모든 구축물은 IFN β 유도된 SEAP 생산을 항-IFN β 대조군 분자보다 더 큰 정도로 억제할 수 있었다. RSLV 601-604는 0.011 nM의 IC₅₀ 값을 가졌고, RSLV 606-611은 0.015 nM의 IC₅₀ 값을 가졌고, RSLV 608-613은 0.010의 IC₅₀ 값을 가졌다. 항-인간 IFN β 대조군은 0.043 nM의 IC₅₀ 값을 가졌다. 상이한 링커를 갖는 구축물을 서로 비교하였을 때, 링커 길이는 IFN- β 결합 친화도 및 효력에 영향을 미치지 않은 것으로 관찰되었다.
- [0620] 실시예 7
- [0621] PBMC에서 SLE 혈청 유도된 인터페론 유전자 발현의 억제에 대한 가용성 인터페론 수용체 구축물의 영향
- [0622] 인터페론 (IFN) 유전자 발현이 가용성 인터페론 수용체 구축물에 의해 억제될 수 있는지 여부를 평가하기 위해, 이전에 IFN 유전자 시그너처 양성으로 확인된 환자로부터의 전신 홍반성 루푸스 (SLE) 혈청을 사용하여, 건강 지원자로부터 수득된 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)에서 인터페론 조절된 유전자를 유도하였다. 예를 들어, 인터페론 시그너처 (IS)에 대한 3종의 유전자 (HERC5, EPSTI 및 CMPK2) 대용물 (인터페론 시그너처 매트릭스 (ISM))이 혈청학적 특징에 기초하여 SLE를 갖는 환자를 구별하기 위한 바이오마커로서 사용될 수 있다 (문헌 [Kennedy et al., Lupus Science and Medicine, 2015; 2:e000080. Doi10.1136/lupus-2014-000080], 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함됨).
- [0623] PBMC의 해동
- [0624] 단일 건강한 지원자로부터의 PBMC를 하기 프로토콜에 따라 해동시켰다: 10% 열-불활성화 FBS 및 1% pen/strep을 첨가함으로써 RPMI 완전 배지를 제조하였다. 9 ml의 RPMI 완전 배지를 해동시킬 각각의 15-ml 원추형 크리오바이알 내로 분취하였다. 각각의 크리오바이알을 37°C 수조 내에 부분적으로 침지시키고, 앞뒤로 이동시켜 바이알을 부분적으로 해동시켰다. 이어서 바이알을 수조로부터 꺼내고, 외부에 70% 에탄올을 분무하였다. 이어서 크리오바이알의 캡을 열고, 1 ml의 RPMI 완전 배지를 바이알에 적가하였다. 이어서 해동된 PMBC를 RPMI 완전 배지의 9 ml 분취물로 옮겼다. 이어서 RPMI 완전 배지 중의 PBMC 세포를 실온에서 7-10분 동안 300xg에서 원심

분리하였다. 상청액을 세포로부터 분리해내고, 세포를 RPMI 완전 배지 중에 2×10^6 개 세포/ml로 현탁시켰다. 이어서 세포를 25 ml 조직 배양 플라스크로 옮기고, 37°C에서 5% CO₂ 하에 밤새 휴지시켰다.

[0625] SLE 환자 혈청 +/- RSLV 억제제를 사용한 PBMC의 자극

[0626] 하기 프로토콜에 따라 6명의 환자로부터의 SLE 환자 혈청으로 (RSLV 608-613 억제제를 사용하거나 사용하지 않거나 또는 RSLV 601-604 억제제를 사용하거나 사용하지 않으면서) PBMC를 자극하였다: 24-웰 플레이트의 이중 웰 내의 200 μ l SLE 환자 혈청에 15 μ g RSLV 608-613 (555 μ g/ml의 RSLV-608-613 27 μ l) 또는 15 μ g RSLV 601-604 (306 μ g/ml의 RSLV 601-604 50 μ l)를 첨가함으로써 SLE 환자 혈청을 RSLV 억제제와 함께 사전-인큐베이션하였다. 억제제가 없는 SLE 환자 혈청의 경우, 24-웰 플레이트의 이중 웰에 200 μ l의 SLE 환자 혈청에 27 μ l의 RPMI 완전 배지를 첨가하였다. 샘플을 서서히 혼합하고, 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 30분 인큐베이션 동안, PBMC를 25 ml 조직 배양 플라스크로부터 수거하고, 원심분리하여 펠릿화하였다. PBMC를 계수하고, RPMI 완전 배지 중에 2×10^7 개 세포/ml로 재현탁시켰다. 재현탁된 PBMC를 SLE 혈청 함유 웰에 첨가하고, 37°C에서 5% CO₂ 하에 6시간 동안 인큐베이션하였다.

[0627] RN이지 플러스 미니 키트를 사용하는 자극된 PBMC로부터의 RNA의 제조

[0628] RSLV 구축물의 존재 또는 부재 하의 PBMC 인큐베이션 후에, 제조업체의 프로토콜에 따라 퀴아젠(Qiagen)®으로부터의 RN이지(RNeasy)® 플러스 미니 키트를 사용하여 자극된 PBMC로부터 RNA를 제조하였다. PBMC를 24-웰 플레이트의 각각의 웰로부터 1.5ml 에펜도르프 튜브 내로 수거하고, 1000xg에서 2분 동안 원심분리하여 세포를 펠릿화하였다. 상청액을 튜브로부터 흡인하고, 펠릿화된 세포를 보유하였다. 24-웰 플레이트의 웰 내의 임의의 잔류 PBMC를 350 ml 완충제 RLT 플러스로 용해시켰다. 이어서 세포 용해물을 적절한 세포 펠릿에 첨가하고, 30초 동안 볼텍싱하였다. 균질화된 용해물을 gDNA 엘리미네이터 스핀 칼럼으로 옮기고, 2 ml 수집 튜브에 넣었다. 튜브를 ≥ 8000 xg ($\geq 10,000$ rpm)에서 30초 동안 원심분리하였다. 통과물을 보관하고, 칼럼을 폐기하였다. 350 μ l의 70% 에탄올을 통과물에 첨가하고, 피펫팅에 의해 잘 혼합하였다. 임의의 침전물을 포함한 샘플 700 μ l를 즉시 RN이지 스핀 칼럼으로 옮기고, 2ml 수집 튜브에 넣었다. 튜브를 $\geq 8,000$ xg에서 15초 동안 원심분리하고, 통과물을 폐기하였다. 700 μ l의 완충제 RW1을 RN이지 미니 스핀 칼럼 (2 ml 수집 튜브 내)에 첨가하고, 뚜껑을 닫고, 튜브를 $\geq 8,000$ xg에서 15초 동안 원심분리하였다. 통과물을 폐기하였다. 500 μ l의 완충제 RPE를 RN이지 미니 스핀 칼럼 (2 ml 수집 튜브 내)에 첨가하고, 뚜껑을 닫고, 튜브를 $\geq 8,000$ xg에서 15초 동안 원심분리하였다. 통과물을 폐기하였다. 500 μ l의 완충제 RPE를 RN이지 미니 스핀 칼럼 (2 ml 수집 튜브 내)에 첨가하고, 뚜껑을 닫고, 튜브를 $\geq 8,000$ xg에서 2분 동안 원심분리하였다. 통과물을 폐기하였다. 이어서 RN이지 스핀 칼럼을 새로운 2 ml 수집 튜브에 넣고, 막을 추가로 건조시키기 위해 1분 동안 최대 속도로 원심분리하였다. 이어서 RN이지 스핀 칼럼을 새로운 1.5 ml 수집 튜브에 넣고, 30 μ l의 RN아제-무함유 물을 스핀 칼럼 막에 직접 첨가하였다. 뚜껑을 닫은 다음, 튜브를 $\geq 8,000$ xg에서 1분 동안 원심분리하여 RNA를 용리시켰다.

[0629] cDNA 합성

[0630] RSLV 구축물을 사용하거나 사용하지 않으면서 처리된 PBMC로부터 유래된 RNA를 하기와 같이 cDNA로 전환시켰다: 단리된 RNA (상기 기재된 바와 같음)로부터 슈퍼스크립트 VILO cDNA 합성 키트 (라이프 테크놀로지스)를 사용하여 제1-가닥 cDNA를 생성하였다. 20 μ l 반응물 중 10 ng의 RNA로부터 cDNA를 합성하였다. 또한 각각의 샘플에 대해 리버스 트랜스크립타제 없이 대조군을 수행하였다. 1_{A260} = 40 μ g/ml의 전환 인자를 사용하여 나노드롭 2000 분광광도계 (써모피셔(ThermoFisher)) 상에서 260 nm에서의 흡광도에 기초하여 RNA를 정량화하였다. cDNA 합성을 위한 투입물로서 10 ng RNA를 사용하였다.

[0631] 실행시킬 모든 반응에 대해 cDNA 반응 혼합물을 제조하였다. 단일 반응을 위한 믹스는 4 μ l 5X VILO 반응 믹스, 2 μ l 10X 슈퍼스크립트 효소 믹스 및 10 μ l 분자 등급 물로 이루어진다. 각각의 샘플로부터의 하나의 RNA 샘플 (RSLV 억제제가 존재 또는 부재하는 환자 샘플, IFN 양성 RNA 대조군 및 IFN 음성 RNA 대조군)에 사용하기 위해 10X 효소 믹스가 결합된 충분한 반응 믹스를 제조하였다. cDNA 반응 플레이트를 얼음 상에 놓고, 각각의 반응에 대해 16 μ l의 적절한 반응 믹스를 96 웰 QPCR 플레이트의 목적하는 웰에 첨가하였다. 4 μ l의 RNA를 각각의 반응 웰에 첨가하고, 수회 상하로 피펫팅하여 혼합하였다. 웰을 캡핑하고, 플레이트를 썬더 사이클러로 옮기고, 25°C에서 10분 동안, 이어서 42°C에서 1시간 동안, 이어서 80°C에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 80 μ l의 RN아제 무함유 물을 각각의 cDNA 반응물에 첨가하고, 수회 상하로 피펫팅하여 혼합하였다.

[0632] 인터페론 시그너처의 QPCR 측정

[0633] QPCR (택만(Taqman))을 사용하여 상기 제조된 cDNA에 존재하는 3종의 인터페론-유도성 유전자 (HERC5, EPSTI1 및 CMPK2) 및 3종의 참조 유전자 (HPRT1, GUSB 및 TFRC)의 수준을 측정하였다. 1 μ l의 1 mM ROX 참조 염료 (브릴리언트 멀티플렉스 마스터 믹스가 제공됨)를 500 μ l 물에 첨가하여 2 μ M 원액을 생성하였다. 모든 반응을 위해 QPCR 반응 믹스를 제조하였다.

[0634] QPCR 반응 믹스를 6개의 프라이머/프로브 세트 (하기 제시된 서열) 각각에 대해 충분한 반응 믹스 플러스 RT 부재 대조군 세트에 대한 믹스의 추가 분취물로, 7개의 분취물로 나누었다. 단일 프라이머/프로브 세트를 각각의 분취물에 첨가하였다. 프라이머 프로브 세트의 원액 농도는 40X였다. 따라서, 0.625 μ l의 프라이머/프로브를 각각의 25 μ l 반응물에 사용하였다. 6종의 유전자 각각에 대해 프라이머 및 프로브 세트를 제조하고, RT 부재 대조군 웰에 대해 단일 프라이머/프로브 세트를 제조하였다. 20 μ l의 각각의 반응 혼합물을 QPCR 96 웰 플레이트의 웰로 옮겼다. 5 μ l의 각각의 cDNA 샘플을 각각의 프라이머/프로브 믹스 함유 QPCR 웰 내로 로딩하고, 상하로 피펫팅하여 철저하게 혼합하였다. 모든 웰을 QPCR 스트립 캡으로 캡핑하고, 플레이트를 1000 rpm에서 간단히 회전시켰다. 플레이트를 Mx3005p QPCR 기기 내로 로딩하고, 하기 사이클링 조건에 따라 실행시켰다: 95°C에서 10분 동안, 이어서 다음 40회 사이클: 95°C에서 15초 동안 및 60°C에서 1분 동안. 하기 검출 세팅을 사용하였다: 각각의 60°C 단계의 종료시에 FAM 및 ROX 필터 세트 (필터 획득 세팅: ROX x 1, FAM x 8)를 사용하여 데이터를 수집하였다.

TFRC 프로브	/56-FAM/CCA TTG TCA /ZEN/TAT ACC CGG TTC AGC CT/3IABkFQ/
TFRC 프라이머 1	ATC TAC AGC AAG TTT CAT CTC CA
TFRC 프라이머 2	TCA AGC TAG ATC AGC ATT CTC TAA C
HPRT1 프로브	/56-FAM/TCC ATT CCT /ZEN/ATG ACT GTA GAT TTT ATC AGA CTG AAG A/3IABkFQ/
HPRT1 프라이머 1	CCA ATT ACT TTT ATG TCC CCT GTT
HPRT1 프라이머 2	CAT CAA AGC ACT GAA TAG AAA TAG TGA
GUSB 프로브	/56-FAM/TGC AGG GTT /ZEN/TCA CCA GGA TCC AC/3IABkFQ/
GUSB 프라이머 1	GTT TTT GAT CCA GAC CCA GAT G
GUSB 프라이머 2	GCC CAT TAT TCA GAG CGA GTA
CMPK2 프로브	/56-FAM/ATG CCA CGG /ZEN/GTA AAA CCA CGG T/3IABkFQ/
CMPK2 프라이머 1	AGG ACA GCC TTA AGT GAA TCT G
CMPK2 프라이머 2	GCC CAA AAC AGA TCC AGA AAG
HERC5 프로브	/56-FAM/ATA CCC AAC /ZEN/AAG CTC AGC CAC CA/3IABkFQ/
HERC5 프라이머 1	CCC AAA TCA GAA ACA TAG GCA AG
HERC5 프라이머 2	TCA ACA CAG AAT GAG CTA AGA CC
EPSTI1 프로브	/56-FAM/AGA GCC AAA /ZEN/ATC CAC CAG ACT GAA CA/3IABkFQ/
EPSTI1 프라이머 1	TCC AAC AGC CTC CAG ATT G
EPSTI1 프라이머 2	GTG AAT TAC TGG AAC TGA AAC GG

[0635]

[0636] 데이터 분석

[0637] 이어서 QPCR 데이터를 분석하였다. MxPro 버전 4.10 소프트웨어를 사용하여 각각의 QPCR 반응에 대한 사이클 임계 (Ct) 값을 획득하였다. 증폭-기반 임계값, 적응 기준선 및 이동 평균 옵션을 체크하는 소프트웨어에 의해 임계 형광 값을 자동으로 설정하였다. 각각의 샘플에 대해, 3종의 IFN-조절된 유전자 (CMPK2, HERC5 및 EPSTI1)의 평균 Ct 마이너스 3종의 참조 유전자 (GUSB, HPRT1 및 TFRC)의 평균 Ct로서 IFN-조절된 유전자의 log₂ 척도 상대 발현을 계산하였다. 이 양에 -1을 곱하여 값에 정확한 방향성을 제공하였다.

[0638] 요약

[0639] 도 6에 제시된 바와 같이, RSLV-601-604는 각각의 6명의 SLE 환자로부터의 PBMC에서 SLE 혈청 유도된 인터페론 유전자 발현을 억제하였다. 유사하게, RSLV 608-613은 또한 SLE 환자 혈청 유도된 인터페론 유전자 자극을 억제하였다 (도 7). 이들 데이터는 가용성 인터페론 수용체 구축물이 인터페론 유전자 발현의 유도를 담당하는 SLE 혈청 내의 시토카인을 억제하는데 효과적이라는 것을 입증한다.

[0640] 본 발명을 특히 바람직한 실시양태 및 다양한 대안적 실시양태와 관련하여 나타내고 기재하였지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 형태 및 세부사항의 다양한 변화가 이

루어질 수 있음을 이해할 것이다.

[0641]

본 명세서 본문 내에 인용된 모든 참고문헌, 허여된 특허 및 특허 출원은 모든 목적에 대해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0642]

표 1: 서열 목록

SEQ ID NO:	설명	서열
1	RSLV-601 리더-IFNAR1 (aa28-436) - (Gly4Ser) 4- 돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W를 갖는 IgG1 Fc (aa216-447)	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTFSEFDYQKTGMDNWKLSGCGNITSTKCNFSSLKLNVEE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSTFPFRKAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIEIYSRHK IYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPE NIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSEWSEEIK FDTEIQAFLLPPVFENIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLI YEIIFWENTSNAERKIIIEKKTDTVTPNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGSGGGSGGGGSEP KSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYVLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPV LSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
2	RSLV-602 리더-IFNAR2 (aa27-243) - (Gly4Ser) 4- 돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W를 갖는 IgG1 Fc (aa 216-447)	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVKNCAANTTRSFCDLTD EWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP GQESESAESAAGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEPKSSDKTHTCPPC PAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYVLP SRDELTKNQVS LLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPV L DSDSGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
3	RSLV-603 리더-IFNAR1 (aa28-436) - (Gly4Ser) 4- 돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V를 갖는 IgG1 Fc (aa 216-447)	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTFSEFDYQKTGMDNWKLSGCGNITSTKCNFSSLKLNVEE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSTFPFRKAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIEIYSRHK IYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPE NIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSEWSEEIK FDTEIQAFLLPPVFENIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLI YEIIFWENTSNAERKIIIEKKTDTVTPNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGSGGGSGGGGSEP KSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYVYP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LSDSGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
4	RSIV-604 리더-IFNAR2 (aa27-243) - (Gly4Ser) 4- 돌연변이 C220S, P238S, P331S,	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVKNCAANTTRSFCDLTD EWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP GQESESAESAAGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEPKSSDKTHTCPPC PAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVK

[0643]

	및 ZW1 체 A 돌연변이 T350V, L351Y, F405A, Y407V를 갖는 IgG1 Fc (aa 216-447)	FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIIEKTIISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSL TCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSK LTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
5	IFNAR1 등록 NP_000620	MMVVLGATTLVLVAVAPWVLSAAAGGKNLKSPOKVEVDIIDDNF ILRWNRSDSVGNVTFSDYQKTGMNDWIKLSGCQNITSTKCNFS SLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHL EAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERI ENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTV ENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRN GNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNT SFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIIYIGAPKQSGNTP VIQDYPLIYEII FWENTSNAERKII EKKTDTVPNLKPLTVYCVK ARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKIWLIVGICIAFAL PFVIYAAKVFLRCINIVFFPSLKPSSSIDEYFSEQPLKNLLSTS EEQIEKCFIIENISTIAVTEETNQTDDEHKKYSSQTSQDSGNYSN EDESESKTSEELQQDFV
6	IFNAR2 등록 NP_997468	MLLSQNAFIFRSLNVLVMYISLVFGISYDSDPYTDESCTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVKNCAANTTR SFCDLTDEWRSTHEAYVTLEGFSGNNTLFSCSHNFWLAIDMSFE PPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVEEQSEGIVKK HKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPL KCTLLPPGQESAEASAKIGGIITVFLIALVLTSTIVTLKWIGYI CLRNSLPKVLNHNFLAWPPFNLPPLAAMDMEVYIYNRKKVWD YNYDDESDDTEAAPRTSGGGYTMHGLTVRPLGQASATSTESQLI DPSEEEEDLPEVDVDELPTMPKDSPPQLELLSGPCERRKSPLQDP FPEEDYSSTEGSGGRITFNVDLNSVFLRVLDDESDDLAFLMLS SHLEEMVDPEDPDNVQSNHLLASGEGTQPTFPSPSSEGLWSEADP SDQSDTSESDDVLGDGYIMR
7	IFNAR1 세포외 도메인 (신호 서열 존재)	MMVVLGATTLVLVAVAPWVLSAAAGGKNLKSPOKVEVDIIDDNF ILRWNRSDSVGNVTFSDYQKTGMNDWIKLSGCQNITSTKCNFS SLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHL EAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERI ENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTV ENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRN GNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNT SFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIIYIGAPKQSGNTP VIQDYPLIYEII FWENTSNAERKII EKKTDTVPNLKPLTVYCVK ARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSK
8	IFNAR2 세포외 도메인 (신호 서열 존재)	MLLSQNAFIFRSLNVLVMYISLVFGISYDSDPYTDESCTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVKNCAANTTR SFCDLTDEWRSTHEAYVTLEGFSGNNTLFSCSHNFWLAIDMSFE PPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVEEQSEGIVKK HKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPL KCTLLPPGQESAEASAK
9	돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V를	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTIISKAKGQPREPQVYV YPPSRDELTKNQVSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP

[0644]

	맞는 IgG1 Fc (aa 216-447)	PVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
10	돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W를 갖는 IgG1 Fc (aa216-447)	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTISKAKGQPREPQVYV LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWTP PVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
11	IFNAR1 (aa28-436)	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSFDYQKTGMDN WIKLSGCQNITSTKCNFSSILKNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTPFKRAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLSLVIWNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALL TSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVPFQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIIRSL SDSFHIYIGAPKQSGNTFVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEK KTDVTVPNLKLPTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSADAVCEKTKPG NTSK
12	IFNAR2 (aa27-243)	ISYDSPDYTDECTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYT IMSKPEDLVVKNCANTRSFCDLTDEWRSTHEAYTVLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNNHINVMVKFSPIVEEE LQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMGNFTYIIDKLIPNTNY CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAK
13	리더 서열	MDWTWRILFLVAAATGTHA
14	VK3LP 리더 서열	METPAQLFLFLLLWLPDTTG
15	(Gly4Ser) 4	GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
16	(Gly4Ser) 3	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
17	(Gly4Ser) 5	GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
18	NLG 링커	VDGASSPVNVSSPSVQDI
19	링커	LEA (EAAAK) ₄ ALEA (EAAAK) ₄ ALE
20	IgG1 Fc (SCC 현지)	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
21	IgG1 Fc 도메인 (SSS 현지)	EPKSSDKTHTSPFSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
22	P238S를 갖는 IgG1 Fc 도메인 (SCC 현지)	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
23	P331S를 갖는 IgG1 Fc 도메인	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK

[0645]

24	SSS, P238S, 및 P331S를 갖는 IgG1 Fc 도메인	EPKSSDKTHTSPSPAPPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKS LSLSPGK
25	SCC, P238S, 및 P331S를 갖는 IgG1 Fc 도메인	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKS LSLSPGK
26	인간 IgG1 Fc 도메인 (야생형)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTIKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKS LSLSPGK
27	링커	GGSG
28	링커	GSAT
29	O-연결된 글리코실화 컨센서스 부위	CXXGGT/S-C
30	O-연결된 글리코실화 컨센서스 부위	NST-E/D-A
31	O-연결된 글리코실화 컨센서스 부위	NITQS
32	O-연결된 글리코실화 컨센서스 부위	QSTQS
33	O-연결된 글리코실화 컨센서스 부위	D/E-FT-R/K-V
34	O-연결된 글리코실화 컨센서스 부위	C-E/D-SN
35	O-연결된 글리코실화 컨센서스 부위	GGSC-K/R
36	IFNAR1 (신호 서열 부재)	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSFDYQKTGMDN WIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTPFKKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSGVEERIEINISRHKIYKLSPEPTYCLKVKAALL TSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSL SDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEK KTDVTVPNLKLPTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPG NTSKIWLIVIGICIALFALPFVIYAAKVFLRCINYVFFPSLKPSSS IDEYFSEQPLKNLLSTSEEQIEKCFIENISTIAATVEETNQTD DHKKYSSQTSQDSGNYSDNESESKTSEELQQDFV
37	IFNAR2 (신호 서열 부재)	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYT IMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEE LQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYI IDKLIPTNTY CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAKIGGIITVF LIALVLTSTIVTLKWIGYICLRNSLPKVLNFHFLAWFFPNLPPL

[0646]

		EAMDMVEVIYINRKKKVWDYNYDDESDSDTEAAPRTSGGGYTMHG LTVRPLGQASATSTESQLIDPESEEEEDLPEVDVELPTMPKDSQ QLELLSGPCERRKSPLODPFPEEDYSSTEGSGGRITFNVDLNSVF LRVLDDDESDDLAPLMLSSHLEEMVDPEDPDNVQSNHLLASGEG TQPTTFPSPSSEGLWSEDAPSDQSDTSESDDVLGDGYIMR
38	(Gly4Ser) 2	GGGGSGGGGS
39	(Gly4Ser) 1	GGGS
40	RSLV-601 리더 서열 부재	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDYQKTGMDN WIKLSGCQNITSTKCNFSSKLNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALL TSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNI RSL SDSFHIIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEK KTDVTPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPG NTSKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLG GSSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
41	RSLV-602 리더 서열 부재	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTY IMSKPEDLKVVKNCAANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFSPIVEEE LQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNTY CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESAESEAKGGGGSGGG SGGGSGGGSGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGSSVFLFPPKPK DTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SK AKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVM EALHNHYTQKSLSLSPGK
42	RSLV-603 리더 서열 부재	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDYQKTGMDN WIKLSGCQNITSTKCNFSSKLNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALL TSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNI RSL SDSFHIIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEK KTDVTPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPG NTSKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLG GSSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSR WQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
43	RSLV-604 리더 서열 부재	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTY IMSKPEDLKVVKNCAANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFSPIVEEE LQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNTY

[0647]

		CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESAESAAGGGGGGGG GSGGGGGGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGSSVFLFPPKPK DTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SK AKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
44	리더-IFNAR2 (aa27-243) - (Gly4Ser)2- 돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W를 갖는 IgG1 Fc (aa 216-447)	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDECTFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCAANTTRSFCDLTD EWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNFTYIIDKLIPTNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP GQSESAESAAGGGGGGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGSS VFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP ASIEKTI SKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS SDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
45	IFNAR2 (aa27- 243) - (Gly4Ser)2- 돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W를 갖는 IgG1 Fc (aa 216-447), 리더 서열 부재	ISYDSPDYTDECTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYT IMSKPEDLKVVKNCAANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGN TLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEE LQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNTNY CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESAESAAGGGGGGGGG GSEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMI SRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQV YVLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLT WPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
46	리더-IFNAR2 (aa27-243) - 돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W를 갖는 IgG1 Fc (aa 216-447)	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDECTFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCAANTTRSFCDLTD EWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNFTYIIDKLIPTNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP GQSESAESAAGGGGGGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGSSVFLFPPKPKD TLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKA KGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
47	IFNAR2 (aa27- 243) - 돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W를 갖는 IgG1 Fc (aa 216-447), 리더 서열 부재	ISYDSPDYTDECTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYT IMSKPEDLKVVKNCAANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGN TLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEE LQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNTNY CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESAESAAGGGGGGGGG HTCPPCPAPPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYVLPSPRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0648]

48	리더-IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- 돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V를 갖는 IgG1 Fc (aa 216-447)	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTFSDYQKTGMDNWKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVEE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSTFPFRKAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHK IYKLSPETTYCLVKKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPE NIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIK FDTEIQAFLLPPVFNIIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLI YEIIFWENTSNAERKIEKKTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGSEPKSSDKTHTCP PCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIIEKTSKAKGQPREPQVYVPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
49	IFNAR1 (aa28- 436)- (Gly4Ser)2- 돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V를 갖는 IgG1 Fc (aa 216-447), 리더 서열 부재	KNLKSQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDYQKTGMDN WIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTFPFRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLVKKAALL TSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIIRSL SDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEK KTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPG NTSKGGGGSGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTI SKAKGQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
50	리더-IFNAR1 (aa28-436)- 돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V를 갖는 IgG1 Fc (aa 216-447)	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTFSDYQKTGMDNWKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVEE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSTFPFRKAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHK IYKLSPETTYCLVKKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPE NIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIK FDTEIQAFLLPPVFNIIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLI YEIIFWENTSNAERKIEKKTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG SSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPASIEKTSKAKGQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
51	IFNAR1 (aa28- 436)- 돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V를 갖는 IgG1 Fc (aa	KNLKSQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDYQKTGMDN WIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTFPFRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLVKKAALL TSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIIRSL SDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEK

[0649]

	216-447), 리더 서열 부제	KTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPG NTSKEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREP QVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSGDSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
52	RSLV-606 리더-IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- 돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W를 갖는 Fc (aa216- 447)	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTFSFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHK IYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCICKTTVENELPPPE NIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEEK FDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLI YEIIFWENTSNAERKIIIEKKTDTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGGGGGSEPKSSDKTHTCP PCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
53	RSLV-606 리더 서열 부제	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSFDYQKTGMDN WIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALL TSWKIGVYSPVHCICKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEEKFDTEIQAFLLPPVFNIRSL SDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIIIEK KTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPG NTSKGGGGGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYLTWPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQ VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
54	RSLV-611 리더-IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- 돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V를 갖는 Fc (aa 216-447)	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTLTYIMSKPEDLVVKNCANTRSFCDLTD EWRSTHEAYVTLEGFSGNITLFSCHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNFTYIIDKLIPTNTYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKTLTLLP GQESAEASAKGGGGGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP ASIEKTIKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGDSFALVSKLTVDKSRWQQ GNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
55	RSLV-611 리더 서열 부제	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTY IMSKPEDLVVKNCANTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTLEGFSGN ITLFSCHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEE LQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNTY

[0650]

		CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESAESAAGGGGGGG GSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQV YVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGDSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYTQ KSLSLSPGK
56	RSLV-608 리더-IFNAR1 (aa28-436)- 돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W를 갖는 Fc (aa216- 447)	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTFSFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHK IYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPE NIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLEKRNPGNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIK FDTEIQAFLLPPVFNI RSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLI YEIIFWENTSNAERKII EKKTDTVPNLKLPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFS DAVCEKTKPGNTSKEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG SSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPASIEKTI SKAKGQPREPQVYVLPVPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNYTQKSLSLSPGK
57	RSLV-608 리더 서열 부제	KNLKSPPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSFDYQKTGMDN WIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALL TSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAFLEKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNI RSL SDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKII EK KTDVTVPNLKLPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFS DAVCEKTKPG NTSKEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREP QVYVLPVPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY LTWPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNY TQKSLSLSPGK
58	RSLV-613 리더-IFNAR2 (aa27-243)- 돌연변이 C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V를 갖는 Fc (aa 216-447)	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTLTYIMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTD EWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNFTYIIDKLIPTNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP GQSESAESAESAEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKA KGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSGDSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH EALHNYTQKSLSLSPGK
59	RSLV-613 리더 서열 부제	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTY IMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNNHINVMVKFPSIVEE LQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNTNY

[0651]

		CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAKEPKSSDKT HTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVYVPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FALVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
60	리더-IFNAR1 (aa28-436) - (Gly4Ser) 4- T366Y 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRI LFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDI I DDNFILRWNRSD ESVGNVTF SFDYQKTGMDNWKLSGCGQNTSTKCNFSSLKLNVE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTFPRKAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHK IYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPE NIEVSVQONQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKLRNPGNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIK FDTEIQAFLLPPVFNI RSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLI YEIIFWENTSNAERKIEKKT DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFS DAVCEKTKPGNTSKGGGSGGGGSGGGGSGGGSEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTL P PSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
61	IFNAR1 (aa28- 436) - (Gly4Ser) 4- T366Y 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	KNLKSPQKVEVDI I DDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDN WIKLSGCGQNTSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTFPRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALL TSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQONQNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAFKLRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNI RSL SDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEK KTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFS DAVCEKTKPG NTSKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSEP KSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLYCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
62	리더-IFNAR2 (aa27-243) - (Gly4Ser) 4- T366Y 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRI LFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLVVKNCANTTRSFCDLTD EWRSTHEAYVTLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNFTYI I DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP GQSESESAESAKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSEP KSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVS LYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
63	IFNAR2 (aa27- 243) - (Gly4Ser) 4- T366Y 돌연변이를	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYT IMSKPEDLVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEE LQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYI I DKLIPNTNY

[0652]

	갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESSESAESAKGGGGSGGG GSGGGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMI ¹ SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
64	리더-IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- Y407T 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTFSFDYQKTGMDNWKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFKAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHK IYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPE NIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF ¹ LKRNPGNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEEK FDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPV ¹ IQDYPLI YEIIFWENTSNAERKII ¹ EKKT ¹ DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFS ¹ DAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGSGGGSGGGSGSE KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI ¹ SRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL ¹ P PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT ¹ PPV LSDSGSFFLT ¹ SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
65	IFNAR1 (aa28- 436)- (Gly4Ser)4- Y407T 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ¹ ESVGNVTFSFDYQKTGMDN WIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTPFKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALL TSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAF ¹ LKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEEKFDTEIQAFLLPPVFNIRSL SDSFHIYIGAPKQSGNTPV ¹ IQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEK KT ¹ DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFS ¹ DAVCEKTKPG NTSKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMI ¹ SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT ¹ PPVLDSDGSFFLT ¹ SKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
66	리더-IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)4- Y407T 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTLTYIMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTD EWRSTHEAYTVLEGFSGN ¹ TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNF ¹ TYIIDKLI ¹ PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP GQESSESAESAKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI ¹ SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT ¹ PPVLDSDGSFFLT ¹ SK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
67	IFNAR2 (aa27- 243)- (Gly4Ser)4- Y407T 돌연변이를	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTY IMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTDEWRSTHEAYTVLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEE LQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNF ¹ TYIIDKLI ¹ PNTNY

[0653]

	갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAKGGGGSGGG GSGGGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
68	리더-IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- T366Y 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTFSFDYQKTGMNDWIKLSGCQNIITSTKCNFSSSLKLNVE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHK IYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTIVENELPPPE NIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQLHAFILKRNPGNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEEK FDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLI YEIIFWENTSNAERKIIIEKTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGSEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
69	IFNAR1 (aa28- 436)- (Gly4Ser)2- T366Y 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSFDYQKTGMND WIKLSGCQNIITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALL TSWKIGVYSPVHCIKTIVENELPPPEENIEVSVQNQNYVLKWDYTY ANMTFQVQLHAFILKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEEKFDTEIQAFLLPPVFNIRSL SDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEK KTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPG NTSKGGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
70	리더-IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- T366Y 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTLTYIMSKPEDLVVKNCANTRSFCDLTD EWRSTHEAYVTLEGFSGNITLFSCHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNFTYIIDKLIPTNTYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP GQSESESAESAKGGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
71	IFNAR2 (aa27- 243)- (Gly4Ser)2- T366Y 돌연변이를	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTY IMSKPEDLVVKNCANTRSFCDLTDWRSTHEAYVTLEGFSGN ITLFSCHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEE LQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNTY

[0654]

	갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESASESAKGGGSGGG GSEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
72	리더-IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- Y407T 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTFSFDYQKTGMNWKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHK IYKLSPETTYCLVKAAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPE NIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVPFQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEEK FDTEIQAFLLPPVFENIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLI YEIIFWENTSNAERKIIIEKKTDTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCP PCPAPPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGDSFFLT SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
73	IFNAR1 (aa28- 436)- (Gly4Ser)2- Y407T 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	KNLKSPOKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSFDYQKTGMN WIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLVKAAALL TSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVPFQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEEKFDTEIQAFLLPPVFENIRSL SDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEK KTDTVTPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPG NTSKGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSGDSFFLTQSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
74	리더-IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- Y407T 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTLTYIMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTD EWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNFYIIDKLIPTNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP GQESASESAKGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPS VFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGDSFFLTQSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
75	IFNAR2 (aa27- 243)- (Gly4Ser)2- Y407T 돌연변이를	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTY IMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEE LQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFYIIDKLIPTNTNY

[0655]

	갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESASESAKGGGSGGG GSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLT ¹ SKLTVDKSRWQQGNVFS ² CSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
76	리더-IFNAR1 (aa28-436)- T366Y 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTF ³ FDYQKTGM ⁴ DNWIKLSGCQ ⁵ NITSTKCNFSS ⁶ LKLN ⁷ VYE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFT ⁸ PF ⁹ RKAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENTY ¹⁰ SRHK IYKLSPETTYCLKVKAA ¹¹ LLTSWKIGVYSPVHC ¹² IKTTVENELPPPE NIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF ¹³ LKRNP ¹⁴ GNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEEK FDTEIQAFLLPPVF ¹⁵ NIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNT ¹⁶ PVIQDYPLI YEIIFWENTSNAERK ¹⁷ IEKKT ¹⁸ DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFS ¹⁹ DAVCEKTKPGNTSKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFS ²⁰ CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
77	IFNAR1 (aa28- 436)- T366Y 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF ³ FDYQKTGM ⁴ DN WIKLSGCQ ⁵ NITSTKCNFSS ⁶ LKLN ⁷ VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFT ⁸ PF ⁹ RKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENTY ¹⁰ SRHKIYKLSPETTYCLKVKAA ¹¹ LL TSWKIGVYSPVHC ¹² IKTTVENELPPPE ¹³ NIEVSVQNQNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAF ¹⁴ LKRNP ¹⁵ GNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEEKFDTEIQAFLLPPVF ¹⁶ NIRSL SDSFHIYIGAPKQSGNT ¹⁷ PVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERK ¹⁸ IEK KT ¹⁹ DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFS ²⁰ DAVCEKTKPG NTSKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS ²¹ CSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
78	리더-IFNAR2 (aa27-243)- T366Y 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESC ¹ TFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTL ² LYTIMSKPEDLKVVKNCAN ³ TRSFCDLTD EWRSTHEAYVTVLEGFSGN ⁴ TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKG NMMSGNFTYIIDKLI ⁵ PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP GQESASESAKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPD TLMI ⁶ SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS ⁷ CSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
79	IFNAR2 (aa27- 243)- T366Y 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	ISYDSPDYTDESC ¹ TFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTL ² LYT IMSKPEDLKVVKNCAN ³ TRSFCDLTD ⁴ EWRSTHEAYVTVLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEE LQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI ⁵ PNTNY

[0656]

	리더 서열 부제	CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESAESAKEPKSCDKT HTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
80	리더-IFNAR1 (aa28-436)- Y407T 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTFSDYQKTGMDNWKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVEE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHK IYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPE NIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFILKRNPGNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIK FDTEIQAFLLPPVFENIRSLSDSFHIIYGAPKQSGNTPIQDYPLI YEIIFWENTSNAERKIIIEKKTDTVTPNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGG PSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLT ₁ SKLTVDKSRW QQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	IFNAR1 (aa28- 436)- Y407T 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부제	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDYQKTGMDN WIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALL TSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAFILKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFENIRSL SDSFHIIYGAPKQSGNTPIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIIIEK KTDTVTPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPG NTSKEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLT ₁ SKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
	리더-IFNAR2 (aa27-243)- Y407T 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVKNCAANTTRSFCDLTD EWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNFTYIIDKLIPTNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP GQSESAESAKEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPPKPD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLT ₁ SKLTVDKSRWQQGNVFSQVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
82	IFNAR2 (aa27- 243)- Y407T 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부제	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYT IMSKPEDLKVVKNCAANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEE LQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNTNY CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESAESAKEPKSCDKT

[0657]

		HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLTSLKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
83	리더-IFNAR1 (aa28-436) - (Gly4Ser) 4- T366W 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRI LFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTFSDYQKTGMDNWKLSGCGNITSTKCNFSSLKLNVE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHK IYKLSPETTYCLVKAAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPE NIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIK FDTEIQAFLLPPVFNIIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLI YEII FWENTSNAERKII EKKTDVTPVNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNNHYTQKSL LSPGK
84	IFNAR1 (aa28- 436) - (Gly4Ser) 4- T366W 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDYQKTGMDN WIKLSGCGNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLVKAAALL TSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIIRSL SDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEII FWENTSNAERKII E KTDVTPVNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPG NTSKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEP KSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVSCSVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
	리더-IFNAR2 (aa27-243) - (Gly4Ser) 4- T366W 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRI LFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTD EWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP GQESESAESAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEP KSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
85	IFNAR2 (aa27- 243) - (Gly4Ser) 4- T366W 돌연변이를	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYT IMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEE LQFDLSLVEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNTNY CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAAGGGGSGGG

[0658]

	갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	GSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMI ⁸⁶ SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL ⁸⁷ CLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
86	리더-IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTF ⁸⁶ SFDYQKTGMDNWKLSGCGQNTSTKCNFSSSLKLNVE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSTF ⁸⁷ FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIE ⁸⁸ NIYSRHK IYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHC ⁸⁹ IKTTVENELPPPE NIEVSVQ ⁸⁶ QNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF ⁸⁷ LKRNP ⁸⁸ GNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIK FDTEIQAFLLPPVFNI ⁸⁹ RLSDSFHIYIGAPKQSGNT ⁸⁶ PVIQDYPLI YEIIFWENTSNAERKIEKKT ⁸⁷ DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFS ⁸⁸ DAVCEKTKPGNTSKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI ⁸⁹ SRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL ⁸⁶ P PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT ⁸⁷ PPV LSDSGSFFLV ⁸⁸ SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
87	IFNAR1 (aa28- 436)- (Gly4Ser)4- T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ⁸⁶ ESVGNVTF ⁸⁷ SFDYQKTGMDN WIKLSGCGQNTSTKCNFSSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFT ⁸⁸ PF ⁸⁹ KAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIE ⁸⁶ NIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALL TSWKIGVYSPVHC ⁸⁷ IKTTVENELPPPE ⁸⁸ NI ⁸⁹ EVSVQ ⁸⁶ QNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAF ⁸⁷ LKRNP ⁸⁸ GNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNI ⁸⁹ RLS SDSFHIYIGAPKQSGNT ⁸⁶ PVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEK KT ⁸⁷ DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFS ⁸⁸ DAVCEKTKPG NTSKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMI ⁸⁹ SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTT ⁸⁶ PPVLDSGGSFFLV ⁸⁷ SKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
88	리더-IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)4- T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTL ⁸⁶ LYTIMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTD EWRSTHEAYVTLEGFSGN ⁸⁷ TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNFTYIIDKLI ⁸⁸ PNTNYCVSVYLEHSD ⁸⁹ QAVIKSPLKCTL ⁸⁶ LLPP GQES ⁸⁷ ESAESA ⁸⁸ AKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI ⁸⁹ SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT ⁸⁶ PPVLDSGGSFFLV ⁸⁷ SK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
89	IFNAR2 (aa27- 243)- (Gly4Ser)4- T366S, L368A,	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTL ⁸⁶ LYT IMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEE LQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI ⁸⁸ PNTNY

[0659]

	및 Y407V 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESAESAAGGGGGSGGGGGGGGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
90	리더-IFNAR1 (aa28-436) - (Gly4Ser) 2- T366W 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFDYQKTGMDNWIKLSGCQNTSTKCNFSSSLKLNVEYEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIIYGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIIKKTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
91	IFNAR1 (aa28-436) - (Gly4Ser) 2- T366W 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSFDYQKTGMDNWIKLSGCQNTSTKCNFSSSLKLNVEYEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIIYGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIIKKTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
92	리더-IFNAR2 (aa27-243) - (Gly4Ser) 2- T366W 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTD EWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHNINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIKVKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESAESAAGGGGGGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
93	IFNAR2 (aa27-243) - (Gly4Ser) 2- T366W 돌연변이를	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHNINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIKVKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNTNY

[0660]

	갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESAESAKGGGSGGG GSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQ KSLSLSPGK
94	리더-IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTFSFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFKAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHK IYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPE NIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIK FDTEIQAFLLPPVFNI RSLSDSFHIIYGAPKQSGNTPVIQDYPLI YEII FWENTSNAERKII EKKTDTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFS DAVCEKTKPGNTSKGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
95	IFNAR1 (aa28- 436)- (Gly4Ser)2- T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSFDYQKTGMDN WIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTPFKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALL TSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPE NIEVSVQNQNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNI RSL SDSFHIIYGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEII FWENTSNAERKII EK KTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFS DAVCEKTKPG NTSKGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
96	리더-IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSDPYTDESCTFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTLTYIMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTD EWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNHNINVMVKFP SIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP GQSESAESAKGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
97	IFNAR2 (aa27- 243)- (Gly4Ser)2- T366S, L368A,	ISYDSDPYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTY IMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGN TLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHNINVMVKFP SIVEE EQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNTNY

[0661]

	및 Y407V 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESAESAAGGGGSGGG GSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNNHYTQ KSLSLSPGK
98	리더-IFNAR1 (aa28-436) - T366W 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTFSDYQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTFPRKAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHK IYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTIVENELPPPE NIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIK FDTEIQAFLLPPVFNIIRSLSDSFHIIYGAPKQSGNTPVIQDYPLI YEII FWENTSNAERKII EKKTDVTPNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
99	IFNAR1 (aa28-436) - T366W 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDYQKTGMDN WIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTFPRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALL TSWKIGVYSPVHCIKTIVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIIRSL SDSFHIIYGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEII FWENTSNAERKII E KTDVTPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPG NTSKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNNHY TQKSLSLSPGK
100	리더-IFNAR2 (aa27-243) - T366W 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTLTYIMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTD EWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP GQSESAESAEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMH EALHNNHYTQKSLSLSPGK
101	IFNAR2 (aa27-243) - T366W 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTY IMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEE LQFDLSLVEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNY

[0662]

	리더 서열 부재	CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESASESAKEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
102	리더-IFNAR1 (aa28-436)- T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTFSFDYQKTGMDNWKLSGCQNITSTKCNFSSSLKNVYE EIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTFPRKAQIGPPEVHLEAEDKAIV IHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHK IYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPE NIEVSVQONQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFILKRNPGNHLYKWK QIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIK FDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLI YEIIFWENTSNAERKIEKKTDTVVPNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
103	IFNAR1 (aa28- 436)- T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 리더 서열 부재	KNLKSQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSFDYQKTGMDN WIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEV DSFTFPRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALL TSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQONQNYVLKWDYTY ANMTFQVQWLHAFILKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNV FQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSL SDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEK KTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPG NTSKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHY TQKSLSLSPGK
104	리더-IFNAR2 (aa27-243)- T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSIL SWELKNHSIVPTHYTLTYIMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTD EWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIV GFTNNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNFYIIDKLIPTNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPP GQESASESAKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQFENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH EALHNNHYTQKSLSLSPGK
105	IFNAR2 (aa27- 243)- T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYT IMSKPEDLKVVKNCANTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNNHINVMVKFPSIVEEE LQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFYIIDKLIPTNTNY CVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESASESAKEPKSCDKT

[0663]

	리더 서열 부재	HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGS FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
106	T366Y 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 (노브 홀 1)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
107	Y407T 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 (노브 홀 1)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLT ₁ SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
108	T366W 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 (노브 홀 2)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
109	T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인 (노브 홀 2)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
110	인간 IgG4	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSQGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCSPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK
111	인간 IgG4 Fc 도메인	PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
112	인간 IgG4 힌지 + Fc 도메인	ESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSGGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK
113	돌라글루트드로부 터 기원한 대표적인 Fc 도메인 (S228P, F234A, L235A, L445P	AESKYGPPCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSGGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG-

[0664]

	(EU) 및 K478del (카바트)	
114	돌연변이 K196Q, S228P, F296Y, E356K, R409K, 및 H435R을 갖는 인간 IgG4 에미시주맙으로부터의 돌연변이	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYTCNVDPKPS NTKVDKRVESKYGPCCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNR YTQKSLSLSLGK
115	돌연변이 K196Q, S228P, F296Y, R409K, 및 K439E를 갖는 인간 IgG4 에미시주맙으로부터의 돌연변이	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYTCNVDPKPS NTKVDKRVESKYGPCCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNH YTQESLSLSLGK
116	돌연변이 F296Y, E356K, R409K, 및 H435R을 갖는 인간 IgG4 Fc 도메인 에미시주맙으로부터의 돌연변이	PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNR ~~Y~~ YTQKSLSLSLGK
117	돌연변이 F296Y, R409K, 및 K439E를 갖는 인간 IgG4 Fc 도메인 에미시주맙으로부터의 돌연변이	PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNHYTQESLSLSLGK
118	인간 IgG4 힌지 + 돌연변이 S228P, F296Y, E356K, R409K, H435R, L445P, G446del (EU) 및 K478del (카바트) 을 갖는 Fc 도메인 에미시주맙으로부터의 돌연변이	ESKYGPCCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQ VYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NR ~~Y~~ YTQKSLSLSP--
119	인간 IgG4 힌지 + 돌연변이 S228P, F296Y, R409K, K439E, L445P, G446del (EU) 및 K478del (카바트) 을 갖는 Fc 도메인	ESKYGPCCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQ VYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNNHYTQESLSLS ~~P~~ --

[0665]

	에미시주맵으로부터의 돌연변이	
120	인간 IgG4 힌지 + 돌연변이 T350V, T366L, K392L, T394W를 갖는 Fc 도메인 (자임웁스)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQ VYVLPSPQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YLTWPPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
121	인간 IgG4 힌지 + 돌연변이 T350V, L351Y, F405A, Y407V를 갖는 Fc 도메인 (자임웁스)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQ VYVYPPSPQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFALVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
122	인간 IgG4 힌지 + 돌연변이 T366Y를 갖는 Fc 도메인 (노브 홀 1)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQ VYTLPPSPQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
123	인간 IgG4 힌지 + 돌연변이 Y407T를 갖는 Fc 도메인 (노브 홀 1)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQ VYTLPPSPQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
124	인간 IgG4 힌지 + 돌연변이 T336W를 갖는 Fc 도메인 (노브 홀 2)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQ VYTLPPSPQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
125	인간 IgG4 힌지 + 돌연변이 T366S, L368A, Y407V를 갖는 Fc 도메인 (노브 홀 2)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQ VYTLPPSPQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
126	인간 IgG4 힌지 + 돌연변이 S228P를 갖는 Fc 도메인 (안정성: 감소된 Fab 아암 교환)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQ VYTLPPSPQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
127	인간 IgG4 힌지 + 돌연변이 L235E를 갖는 Fc 도메인 (FcR 결합 감소) 문헌 [Alegre et al 1992]	ESKYGPPCPSCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQ VYTLPPSPQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK

[0666]

128	인간 IgG4 힌지 돌연변이 F234A, L235A를 갖는 + Fc 도메인 (FcR 결합 감소) 문헌 [Xu et al Cell Immunol 2000 200 (1):16-26]	ESKYGPCCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKAGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
129	인간 IgG4 힌지 + 돌연변이 S228P, L235E를 갖는 Fc 도메인 (FcR 결합 감소) 문헌 [Reddy et al., J Immunol 2000 164 (4):1925-33]	ESKYGPCCPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKAGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
130	인간 IgG4 힌지 + 돌연변이 N297A를 갖는 Fc 도메인 (글리코실화, 이에 따라 FcR 결합에 영향을 미침) 문헌 [Borrok et al ACS Chem Biol 2012 7 (9):1596-1602]	ESKYGPCCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKAGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK

[0667]

[0668]

참고문헌

- Von Kreudenstein *et al.*, mAbs 5:5, 646-654; September-October 2013.
- Bennett *et al.*, J. Exp. Med., Vol. 197, No. 6, 711-723, March 2003.
- Kennedy *et al.* Lupus Science and Medicine, 2015; 2:e00080. Doi:10.1136/lupus-2014-000080.
- Spiess *et al.* Molecular Immunology, 2015, Oct; 67 (2 Pt A)95-106.
- Ridgeway *et al.*, (1996) Prot. Eng. 9, 617-621.
- Atwell *et al.*, (1997) J. Mol. Biol. 270, 26-35.
- Labrijn *et al.*, (2013) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 110, 5145-5150.
- Gunasekaran *et al.*, (2010) J. Biol. Chem. 285, 19637-19646.
- Strop *et al.*, (2012) J. Mol. Biol. 420, 204-219.
- Moore *et al.*, (2011) mAbs 3, 546-557.
- Davis *et al.*, (2010) Protein Eng. Des. Sel. 23, 195-202
- Davis *et al.*, (2013), U.S. Patent No. 8,586,713
- Doedens *et al.*, J. immunol., August 17, 2016, doi:10.4049/jimmunol.1601142.
- Khamashta *et al.*, Ann Rheum Dis 2016; 0:1-8. Doi:10.1136/annrheumdis-2015-208562.
- deWeerd *et al.*, J. Biol. Chem., (2007) Vol. 282, No. 28, 20053-20057.
- Furie *et al.*, Arthritis & Rheumatology, Vo. 69, No. 2, Feb 2017, 376-386.

[0669]

[0670]

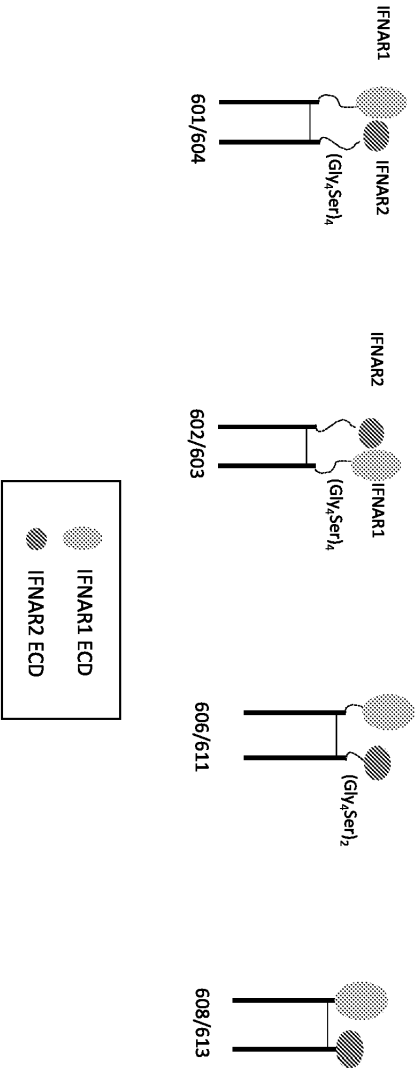
등가물

[0671]

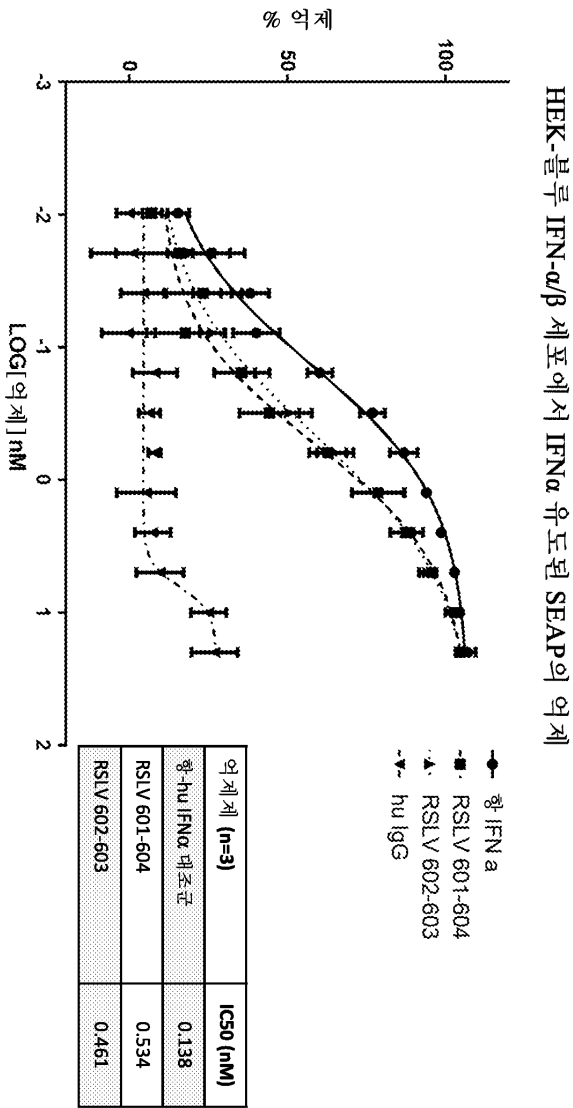
관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용에 지나지 않는 실험을 사용하여 본원에 기재된 구체적 실시양태의 많은 등가물을 인식하거나 그를 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위에 포괄되는 것으로 의도된다.

도면

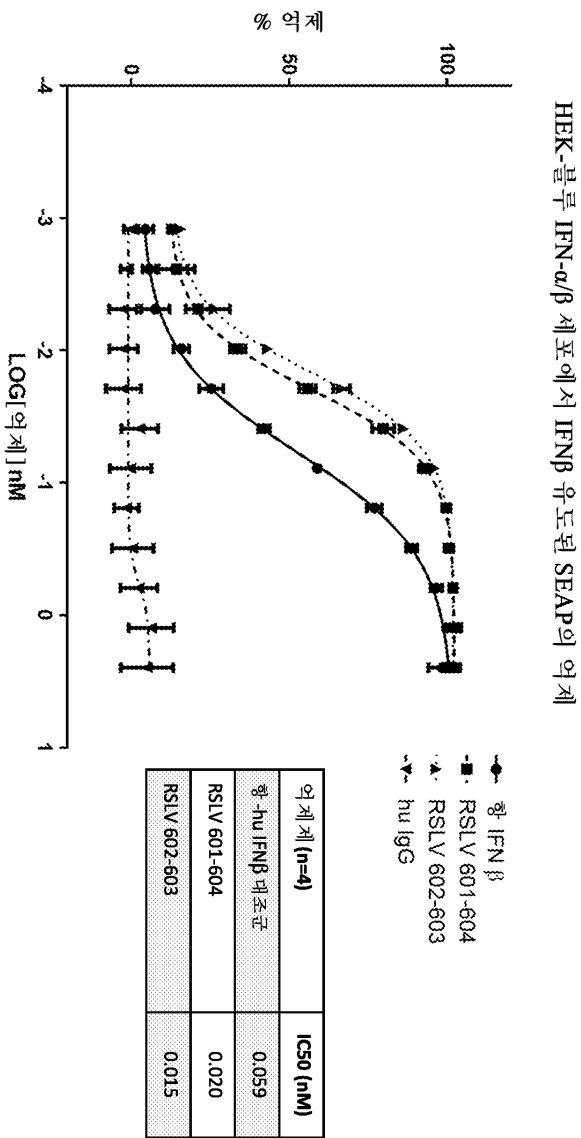
도면1



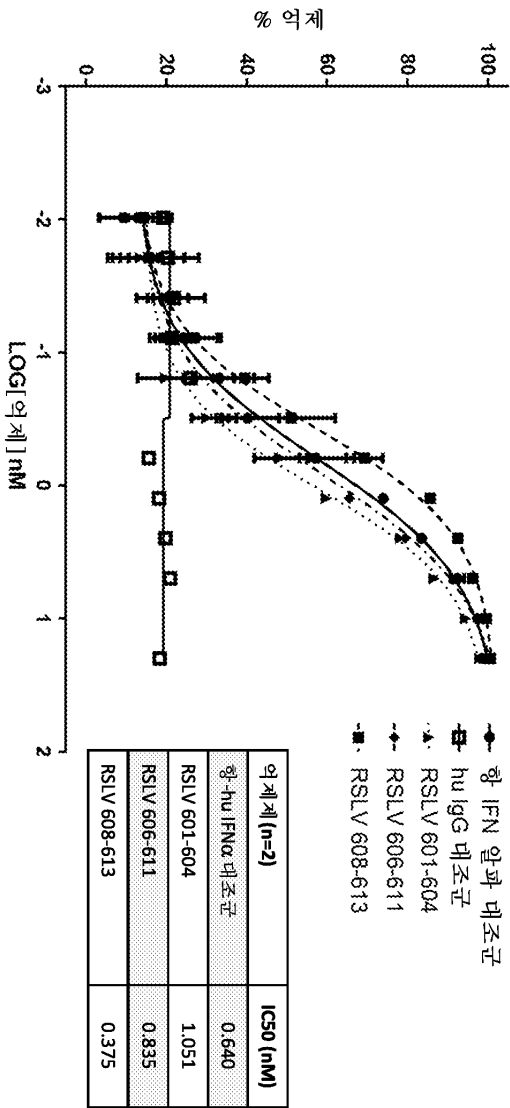
도면2



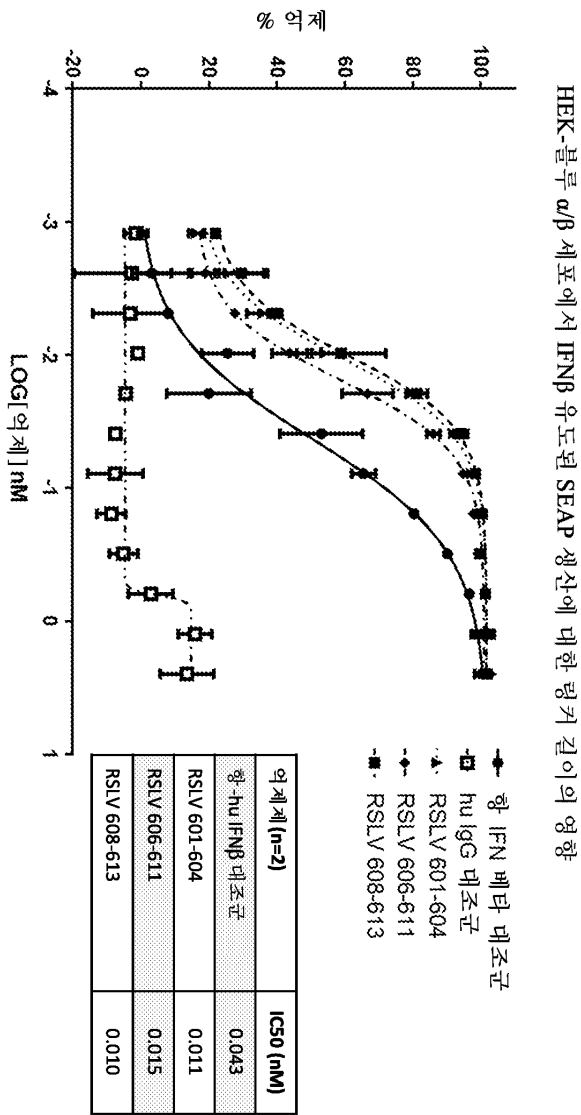
도면3



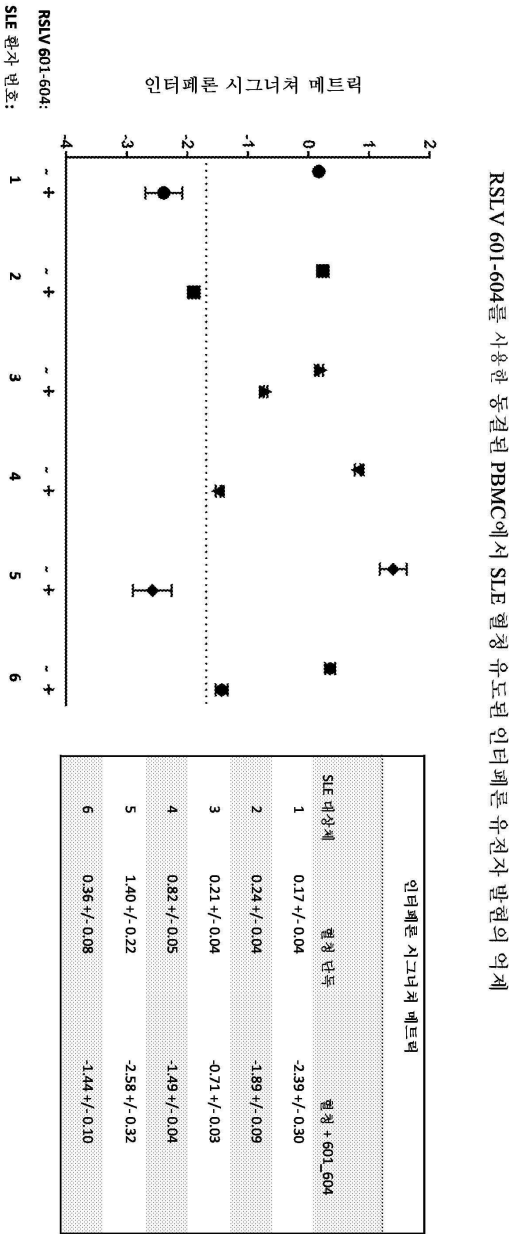
도면4



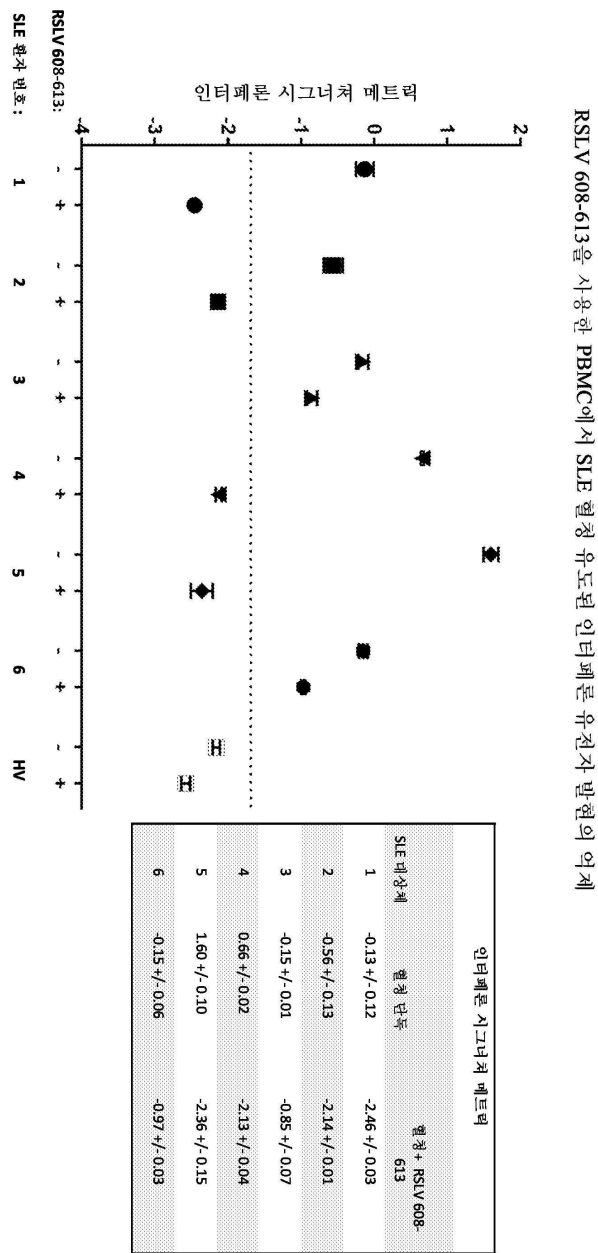
도면5



도면6



도면7



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> SANABIO, LLC
- <120> SOLUBLE INTERFERON RECEPTORS AND USES THEREOF
- <130> SBN-001PC
- <140> PCT/US2018/047614
- <141> 2018-08-22
- <150> US 62/548,737

<151> 2017-08-22

<160> 155

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 680

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: RSLV-601 Leader-IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc
(aa216-447)with mutations C220S, P238S, P331S,T350V, T366L,
K392L, T394W

<400> 1

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15
Thr His Ala Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile

20 25 30
Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val

35 40 45
Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn

50 55 60
Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn

65 70 75 80
Phe Ser Ser Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile

85 90 95
Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe

100 105 110
Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu

115 120 125
Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp

130 135 140
Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val

145 150 155 160
Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr

165 170 175
 Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu
 180 185 190
 Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser

 195 200 205
 Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro
 210 215 220
 Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp
 225 230 235 240
 Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala
 245 250 255
 Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile

 260 265 270
 Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn
 275 280 285
 Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly
 290 295 300
 Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile
 305 310 315 320
 Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp

 325 330 335
 Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro
 340 345 350
 Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn
 355 360 365
 Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr
 370 375 380
 Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala

 385 390 395 400
 His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala
 405 410 415

Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly
420 425 430
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
435 440 445
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
450 455 460
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
465 470 475 480
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
485 490 495
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
500 505 510
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
515 520 525
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
530 535 540
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
545 550 555 560
Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
565 570 575
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
580 585 590
Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
595 600 605
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
610 615 620
Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
625 630 635 640
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
645 650 655
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

660 665 670
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 675 680
 <210> 2
 <211> 488
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: RSLV-602 Leader-IFNAR2 (aa27-243) (Gly4Ser)4- IgG1 Fc
 (aa 216-447)with mutations C220S, P238S, P331S,T350V, T366L,
 K392L, T394W
 <400> 2

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Thr His Ala Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys
 20 25 30
 Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu
 35 40 45
 Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr
 50 55 60

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

Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met
 130 135 140
 Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser
 145 150 155 160
 Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro

				165				170				175			
Glu	Ile	Lys	Gly	Asn	Met	Ser	Gly	Asn	Phe	Thr	Tyr	Ile	Ile	Asp	Lys
				180				185				190			
Leu	Ile	Pro	Asn	Thr	Asn	Tyr	Cys	Val	Ser	Val	Tyr	Leu	Glu	His	Ser
				195				200				205			
Asp	Glu	Gln	Ala	Val	Ile	Lys	Ser	Pro	Leu	Lys	Cys	Thr	Leu	Leu	Pro
				210				215				220			
Pro	Gly	Gln	Glu	Ser	Glu	Ser	Ala	Glu	Ser	Ala	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly
225				230				235				240			
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
				245				250				255			
Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala
				260				265				270			
Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Ser	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro
				275				280				285			
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val
290				295				300							
Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val
305				310				315				320			
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln
				325				330				335			
Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln
				340				345				350			
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala
				355				360				365			
Leu	Pro	Ala	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro
370				375				380							
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr
385				390				395				400			
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Leu	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser
				405				410				415			

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
420 425 430

Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
435 440 445

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
450 455 460

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
465 470 475 480

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 3

<211> 680

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: RSLV-603 Leader-IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc
(aa 216-447)with mutations C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y,

F405A, Y407V

<400> 3

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15
Thr His Ala Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile
20 25 30
Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val
35 40 45
Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn
50 55 60

Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn
65 70 75 80
Phe Ser Ser Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile
85 90 95
Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe
100 105 110

Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp
130 135 140

Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val
145 150 155 160

Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr
165 170 175

Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu
180 185 190

Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser
195 200 205

Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro
210 215 220

Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp
225 230 235 240

Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala
245 250 255

Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile
260 265 270

Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn
275 280 285

Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly
290 295 300

Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile
305 310 315 320

Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp
325 330 335

Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro
340 345 350

Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn

355	360	365
Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr		
370	375	380
Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala		
385	390	395
400		
His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala		
405	410	415
Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly		
420	425	430
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
435	440	445
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
450	455	460
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
465	470	475
480		
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
485	490	495
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
500	505	510
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
515	520	525
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
530	535	540
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
545	550	555
560		
Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
565	570	575
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr		
580	585	590
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
595	600	605

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
610 615 620
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val
625 630 635 640

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
645 650 655
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
660 665 670

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
675 680

<210> 4

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: RSLV-604 Leader-IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc
(aa 216-447) with mutations C220S, P238S, P331S, and ZW1 Chain A

mutations T350V, L351Y, F405A, Y407V

<400> 4

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15
Thr His Ala Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys
20 25 30
Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu
35 40 45
Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr
50 55 60
Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn
65 70 75 80
Thr Thr Arg Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser Thr His
85 90 95
Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu
100 105 110

Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu

115 120 125

Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met

130 135 140

Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser

145 150 155 160

Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro

165 170 175

Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys

180 185 190

Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser

195 200 205

Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro

210 215 220

Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

245 250 255

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

260 265 270

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

275 280 285

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

290 295 300

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

305 310 315 320

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

325 330 335

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

340 345 350

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

355 360 365
Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

370 375 380
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
385 390 395 400
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
405 410 415
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
420 425 430
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val

435 440 445
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
450 455 460
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
465 470 475 480
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 5
<211> 557
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> misc_feature
<223> IFNAR1
<400> 5

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

50	55	60	
Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln			
65	70	75	80
Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser Leu Lys Leu Asn Val			
	85	90	95
Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser			
	100	105	110
Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile			
	115	120	125
Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile			
	130	135	140
His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly			
145	150	155	160
Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val			
	165	170	175
Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu			
	180	185	190
Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr			
	195	200	205
Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr			
	210	215	220
Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln			
225	230	235	240
Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr			
	245	250	255
Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn			
	260	265	270
His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr			
	275	280	285
Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu			
	290	295	300

Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu
305 310 315 320

Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val
325 330 335

Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala
340 345 350

Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile
355 360 365

Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile
370 375 380

Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr
385 390 395 400

Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn
405 410 415

Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly
420 425 430

Asn Thr Ser Lys Ile Trp Leu Ile Val Gly Ile Cys Ile Ala Leu Phe
435 440 445

Ala Leu Pro Phe Val Ile Tyr Ala Ala Lys Val Phe Leu Arg Cys Ile
450 455 460

Asn Tyr Val Phe Phe Pro Ser Leu Lys Pro Ser Ser Ser Ile Asp Glu
465 470 475 480

Tyr Phe Ser Glu Gln Pro Leu Lys Asn Leu Leu Leu Ser Thr Ser Glu
485 490 495

Glu Gln Ile Glu Lys Cys Phe Ile Ile Glu Asn Ile Ser Thr Ile Ala
500 505 510

Thr Val Glu Glu Thr Asn Gln Thr Asp Glu Asp His Lys Lys Tyr Ser
515 520 525

Ser Gln Thr Ser Gln Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Asn Glu Asp Glu Ser
530 535 540

Glu Ser Lys Thr Ser Glu Glu Leu Gln Gln Asp Phe Val

545 550 555
 <210> 6
 <211> 515
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature
 <223> IFNAR2
 <400> 6

 Met Leu Leu Ser Gln Asn Ala Phe Ile Phe Arg Ser Leu Asn Leu Val

 1 5 10 15
 Leu Met Val Tyr Ile Ser Leu Val Phe Gly Ile Ser Tyr Asp Ser Pro
 20 25 30
 Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe
 35 40 45
 Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr
 50 55 60
 His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys

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

 130 135 140
 Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu
 145 150 155 160
 Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly
 165 170 175
 Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn
 180 185 190

Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val

195 200 205

Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro

210 215 220

Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu

225 230 235 240

Ser Ala Lys Ile Gly Gly Ile Ile Thr Val Phe Leu Ile Ala Leu Val

245 250 255

Leu Thr Ser Thr Ile Val Thr Leu Lys Trp Ile Gly Tyr Ile Cys Leu

260 265 270

Arg Asn Ser Leu Pro Lys Val Leu Asn Phe His Asn Phe Leu Ala Trp

275 280 285

Pro Phe Pro Asn Leu Pro Pro Leu Glu Ala Met Asp Met Val Glu Val

290 295 300

Ile Tyr Ile Asn Arg Lys Lys Lys Val Trp Asp Tyr Asn Tyr Asp Asp

305 310 315 320

Glu Ser Asp Ser Asp Thr Glu Ala Ala Pro Arg Thr Ser Gly Gly Gly

325 330 335

Tyr Thr Met His Gly Leu Thr Val Arg Pro Leu Gly Gln Ala Ser Ala

340 345 350

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

355 360 365

Asp Leu Pro Glu Val Asp Val Glu Leu Pro Thr Met Pro Lys Asp Ser

370 375 380

Pro Gln Gln Leu Glu Leu Leu Ser Gly Pro Cys Glu Arg Arg Lys Ser

385 390 395 400

Pro Leu Gln Asp Pro Phe Pro Glu Glu Asp Tyr Ser Ser Thr Glu Gly

405 410 415

Ser Gly Gly Arg Ile Thr Phe Asn Val Asp Leu Asn Ser Val Phe Leu

420 425 430

Arg Val Leu Asp Asp Glu Asp Ser Asp Asp Leu Glu Ala Pro Leu Met

435 440 445
Leu Ser Ser His Leu Glu Glu Met Val Asp Pro Glu Asp Pro Asp Asn

450 455 460
Val Gln Ser Asn His Leu Leu Ala Ser Gly Glu Gly Thr Gln Pro Thr

465 470 475 480
Phe Pro Ser Pro Ser Ser Glu Gly Leu Trp Ser Glu Asp Ala Pro Ser

485 490 495
Asp Gln Ser Asp Thr Ser Glu Ser Asp Val Asp Leu Gly Asp Gly Tyr

500 505 510
Ile Met Arg

515

<210> 7

<211> 436

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR1 Extracellular domain (with signal sequence)

<400> 7

Met Met Val Val Leu Leu Gly Ala Thr Thr Leu Val Leu Val Ala Val

1 5 10 15

Ala Pro Trp Val Leu Ser Ala Ala Ala Gly Gly Lys Asn Leu Lys Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp

50 55 60

Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser

100 105 110

Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile
 115 120 125
 Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile
 130 135 140
 His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly
 145 150 155 160
 Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Leu Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val
 165 170 175

 Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu
 180 185 190
 Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr
 195 200 205
 Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr
 210 215 220
 Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln
 225 230 235 240

 Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr
 245 250 255
 Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn
 260 265 270
 His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr
 275 280 285
 Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu
 290 295 300

 Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu
 305 310 315 320
 Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val
 325 330 335
 Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala
 340 345 350
 Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile

355 Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile
 370 375 380
 Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr
 385 390 395 400
 Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn
 405 410 415
 Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly
 420 425 430

 Asn Thr Ser Lys
 435
 <210> 8
 <211> 243
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IFNAR2 Extracellular domain (with signal sequence)
 <400> 8
 Met Leu Leu Ser Gln Asn Ala Phe Ile Phe Arg Ser Leu Asn Leu Val
 1 5 10 15
 Leu Met Val Tyr Ile Ser Leu Val Phe Gly Ile Ser Tyr Asp Ser Pro
 20 25 30
 Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe
 35 40 45
 Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr
 50 55 60
 His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys
 65 70 75 80
 Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg Ser Phe Cys Asp Leu Thr
 85 90 95
 Asp Glu Trp Arg Ser Thr His Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly
 100 105 110

Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu
 115 120 125
 Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe
 130 135 140
 Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu
 145 150 155 160
 Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly

165 170 175
 Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn
 180 185 190
 Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val
 195 200 205
 Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro
 210 215 220
 Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu

225 230 235 240
 Ser Ala Lys

<210> 9

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 Fc (aa 216-447)with mutations C220S, P238S,
 P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V

<400> 9

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110
 Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 10

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 Fc (aa216-447)with mutations C220S, P238S, P331S,
 T350V, T366L, K392L, T394W

<400> 10

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

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

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 11

<211> 409

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR1 (aa28-436)

<400> 11

Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp Asp

1 5 10 15

Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val

20 25 30

Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys

35 40 45

Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser

50 55 60

Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu

65 70 75 80

Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe

85 90 95

Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp

100 105 110

Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met

115 120 125

Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys

130 135 140

Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His

145 150 155 160

Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys

165 170 175

Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His

180 185 190

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

195 200 205

Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr

210 215 220

Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys

225 230 235 240

Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys

245 250 255

Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln

260 265 270

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

275 280 285

Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe

290 295 300

Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His

305 310 315 320

Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln

325 330 335

Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn

340 345 350

Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn

355 360 365

Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met

370 375 380

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

385 390 395 400

Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys

405

<210> 12

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR2 (aa27-243)

<400> 12

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys

1 5 10 15
 Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn
 20 25 30
 His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser
 35 40 45
 Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg
 50 55 60

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

Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile
 130 135 140
 Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys
 145 150 155 160
 Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro
 165 170 175
 Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln
 180 185 190

Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln
 195 200 205
 Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys
 210 215

<210> 13

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader Sequence

<400> 13

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

Thr His Ala

<210> 14

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VK3LP leader sequence

<400> 14

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly

20

<210> 15

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 16

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 17

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 17

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 18

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: NLG linker

<400> 18

Val Asp Gly Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln

1 5 10 15

Asp Ile

<210> 19

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 19

Leu Glu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala

1 5 10 15

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Leu Glu Ala Glu Ala Ala Ala Lys

20 25 30

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala

35 40 45

Leu Glu

50

<210> 20

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 Fc (SCC hinge)

<400> 20

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 21

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 Fc domain (SSS hinge)

<400> 21

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205

 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 22
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG1 Fc domain with P238S (SCC hinge)
 <400> 22

 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

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

 85 90 95
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 23
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG1 Fc domain with P331S
 <400> 23
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30

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

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 24

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 Fc domain with SSS, P238S, and P331S

<400> 24

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 25

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 Fc domain with SCC, P238S, and P331S

<400> 25

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

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

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 26
<211> 232
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Human IgG1 Fc domain (wild-type)

<400> 26

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 27

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 27

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 28

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 28

Gly Ser Ala Thr

1

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: O-linked glycosylation consensus site

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> X = T/S

<400> 29

Cys Xaa Xaa Gly Gly Xaa Cys

1

5

<210> 30
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: O-linked glycosylation consensus site
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> X = E/D
 <400> 30
 Asn Ser Thr Xaa Ala
 1 5
 <210> 31
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: O-linked glycosylation consensus site
 <400> 31
 Asn Ile Thr Gln Ser
 1 5
 <210> 32
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: O-linked glycosylation consensus site
 <400> 32
 Gln Ser Thr Gln Ser
 1 5
 <210> 33
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: O-linked glycosylation consensus site
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)

<223> X = D/E
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> X = R/K
 <400> 33
 Xaa Phe Thr Xaa Val
 1 5
 <210> 34
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: O-linked glycosylation consensus site
 <220><221> misc_feature

 <222> (2)..(2)
 <223> X = E/D
 <400> 34
 Cys Xaa Ser Asn
 1
 <210> 35
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: O-linked glycosylation consensus site
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> X = K/R
 <400> 35
 Gly Gly Ser Cys Xaa
 1 5
 <210> 36
 <211> 530
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IFNAR1 (without signal sequence)

<400> 36

Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp Asp

1 5 10 15
Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val
20 25 30
Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys
35 40 45
Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser
50 55 60
Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu

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

130 135 140
Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His
145 150 155 160
Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys
165 170 175
Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His
180 185 190
Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro Glu Asn Ile

195 200 205
Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr
210 215 220
Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys
225 230 235 240

Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys
 245 250 255
 Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln
 260 265 270
 Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr
 275 280 285
 Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe
 290 295 300
 Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His
 305 310 315 320
 Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln
 325 330 335
 Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn
 340 345 350
 Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn
 355 360 365
 Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met
 370 375 380
 Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu
 385 390 395 400
 Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Ile Trp Leu Ile Val Gly Ile
 405 410 415
 Cys Ile Ala Leu Phe Ala Leu Pro Phe Val Ile Tyr Ala Ala Lys Val
 420 425 430
 Phe Leu Arg Cys Ile Asn Tyr Val Phe Phe Pro Ser Leu Lys Pro Ser
 435 440 445
 Ser Ser Ile Asp Glu Tyr Phe Ser Glu Gln Pro Leu Lys Asn Leu Leu
 450 455 460
 Leu Ser Thr Ser Glu Glu Gln Ile Glu Lys Cys Phe Ile Ile Glu Asn
 465 470 475 480
 Ile Ser Thr Ile Ala Thr Val Glu Glu Thr Asn Gln Thr Asp Glu Asp

485 490 495
His Lys Lys Tyr Ser Ser Gln Thr Ser Gln Asp Ser Gly Asn Tyr Ser
500 505 510
Asn Glu Asp Glu Ser Glu Ser Lys Thr Ser Glu Glu Leu Gln Gln Asp

515 520 525

Phe Val

530

<210> 37

<211> 489

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR2 (without signal sequence)

<400> 37

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys

1 5 10 15

Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn

20 25 30

His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser

35 40 45

Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu Phe Ser Cys

85 90 95

Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu

100 105 110

Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe

115 120 125

Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile

130 135 140

Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys

145 150 155 160
 Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro

 165 170 175
 Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln
 180 185 190
 Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln
 195 200 205
 Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Ile Gly Gly Ile Ile Thr Val
 210 215 220
 Phe Leu Ile Ala Leu Val Leu Thr Ser Thr Ile Val Thr Leu Lys Trp

 225 230 235 240
 Ile Gly Tyr Ile Cys Leu Arg Asn Ser Leu Pro Lys Val Leu Asn Phe
 245 250 255
 His Asn Phe Leu Ala Trp Pro Phe Pro Asn Leu Pro Pro Leu Glu Ala
 260 265 270
 Met Asp Met Val Glu Val Ile Tyr Ile Asn Arg Lys Lys Lys Val Trp
 275 280 285
 Asp Tyr Asn Tyr Asp Asp Glu Ser Asp Ser Asp Thr Glu Ala Ala Pro

 290 295 300
 Arg Thr Ser Gly Gly Gly Tyr Thr Met His Gly Leu Thr Val Arg Pro
 305 310 315 320
 Leu Gly Gln Ala Ser Ala Thr Ser Thr Glu Ser Gln Leu Ile Asp Pro
 325 330 335
 Glu Ser Glu Glu Glu Pro Asp Leu Pro Glu Val Asp Val Glu Leu Pro
 340 345 350
 Thr Met Pro Lys Asp Ser Pro Gln Gln Leu Glu Leu Leu Ser Gly Pro

 355 360 365
 Cys Glu Arg Arg Lys Ser Pro Leu Gln Asp Pro Phe Pro Glu Glu Asp
 370 375 380
 Tyr Ser Ser Thr Glu Gly Ser Gly Gly Arg Ile Thr Phe Asn Val Asp
 385 390 395 400

Leu Asn Ser Val Phe Leu Arg Val Leu Asp Asp Glu Asp Ser Asp Asp
405 410 415
Leu Glu Ala Pro Leu Met Leu Ser Ser His Leu Glu Glu Met Val Asp
420 425 430
Pro Glu Asp Pro Asp Asn Val Gln Ser Asn His Leu Leu Ala Ser Gly
435 440 445
Glu Gly Thr Gln Pro Thr Phe Pro Ser Pro Ser Ser Glu Gly Leu Trp
450 455 460
Ser Glu Asp Ala Pro Ser Asp Gln Ser Asp Thr Ser Glu Ser Asp Val
465 470 475 480
Asp Leu Gly Asp Gly Tyr Ile Met Arg
485

<210> 38

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 38

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 39

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<400> 39

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 40

<211> 661

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: RSLV-601 Without a leader sequence

<400> 40

Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp Asp

1 5 10 15

Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val

20 25 30

Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys

35 40 45

Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser

50 55 60

Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu

65 70 75 80

Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe

85 90 95

Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp

100 105 110

Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met

115 120 125

Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys

130 135 140

Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His

145 150 155 160

Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys

165 170 175

Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His

180 185 190

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

195 200 205

Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr

210 215 220

Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys

225 230 235 240

Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys
 245 250 255
 Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln
 260 265 270
 Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr
 275 280 285
 Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe
 290 295 300
 Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His
 305 310 315 320
 Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln
 325 330 335
 Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn
 340 345 350
 Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn
 355 360 365
 Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met
 370 375 380
 Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu
 385 390 395 400
 Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys
 420 425 430
 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 435 440 445
 Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 450 455 460
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 465 470 475 480
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

485 490 495
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 500 505 510
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

515 520 525
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 530 535 540
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 545 550 555 560
 Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 565 570 575
 Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

580 585 590
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp
 595 600 605
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 610 615 620
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 625 630 635 640
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

645 650 655
 Leu Ser Pro Gly Lys

660

<210> 41

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: RSLV-602 Without a leader sequence

<400> 41

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys
 1 5 10 15
 Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn

20	25	30
His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser		
35	40	45
Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg		
50	55	60
Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser Thr His Glu Ala Tyr		
65	70	75
Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu Phe Ser Cys		
85	90	95
Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu		
100	105	110
Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe		
115	120	125
Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile		
130	135	140
Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys		
145	150	155
Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro		
165	170	175
Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln		
180	185	190
Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln		
195	200	205
Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
210	215	220
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys		
225	230	235
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu		
245	250	255
Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
260	265	270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
340 345 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro Gly Lys
465

<210> 42

<211> 661

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: RSLV-603 Without a leader sequence

<400> 42

Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp Asp

1 5 10 15

Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val

20 25 30

Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys

35 40 45

Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser

50 55 60

Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu

65 70 75 80

Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe

85 90 95

Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp

100 105 110

Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met

115 120 125

Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys

130 135 140

Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His

145 150 155 160

Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys

165 170 175

Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His

180 185 190

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

195 200 205

Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr

210 215 220

Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys

225 230 235 240

Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys

245 250 255
Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln
260 265 270
Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr
275 280 285
Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe
290 295 300
Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His

305 310 315 320
Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln
325 330 335
Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn
340 345 350
Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn
355 360 365
Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met

370 375 380
Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu
385 390 395 400
Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
405 410 415
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys
420 425 430
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

435 440 445
Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
450 455 460
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
465 470 475 480
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

485 490 495
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

500 505 510
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

515 520 525
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

530 535 540
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

545 550 555 560
Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

565 570 575
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

580 585 590
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

595 600 605
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu

610 615 620
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

625 630 635 640
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

645 650 655
Leu Ser Pro Gly Lys

660

<210> 43

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: RSLV-604 without a leader sequence

<400> 43

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys

1 5 10 15

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

 Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu Phe Ser Cys
 85 90 95
 Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu
 100 105 110
 Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe
 115 120 125
 Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile
 130 135 140

 Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys
 145 150 155 160
 Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro
 165 170 175
 Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln
 180 185 190
 Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln
 195 200 205

 Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 210 215 220
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys
 225 230 235 240
 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 245 250 255
 Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

260	265	270
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
275	280	285
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
290	295	300
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
305	310	315
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
325	330	335
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
340	345	350
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
355	360	365
Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln		
370	375	380
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
385	390	395
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
405	410	415
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu		
420	425	430
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
435	440	445
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
450	455	460
Leu Ser Pro Gly Lys		
465		
<210> 44		
<211> 478		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		

<220><223> Synthetic: Leader-IFNAR2 (aa27-243) (Gly4Ser)2- IgG1 Fc (aa
216-447)with mutations C220S, P238S, P331S,T350V, T366L, K392L,
T394W

<400> 44

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

Thr His Ala Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys

20 25 30

Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu

35 40 45

Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr

50 55 60

Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu

100 105 110

Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu

115 120 125

Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met

130 135 140

Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser

145 150 155 160

Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro

165 170 175

Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys

180 185 190

Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser

195 200 205

Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro

210	215	220	
Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly			
225	230	235	240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr			
	245	250	255
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe			
	260	265	270
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
	275	280	285
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
	290	295	300
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
305	310	315	320
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
	325	330	335
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
	340	345	350
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
	355	360	365
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro			
370	375	380	
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val			
385	390	395	400
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly			
	405	410	415
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp			
	420	425	430
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			
	435	440	445
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His			
450	455	460	

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 45

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR2 (aa27-243) (Gly4Ser)2- IgG1 Fc (aa
216-447)with mutations C220S, P238S, P331S,T350V, T366L, K392L,
T394W, without a leader sequence

<400> 45

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys

1 5 10 15

Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn

20 25 30

His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser

35 40 45

Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu Phe Ser Cys

85 90 95

Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu

100 105 110

Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe

115 120 125

Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile

130 135 140

Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys

145 150 155 160

Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro

165	170	175
Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln		
180	185	190
Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln		
195	200	205
Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
210	215	220
Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro		
225	230	235
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro		
245	250	255
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
260	265	270
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn		
275	280	285
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
290	295	300
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
305	310	315
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
325	330	335
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys		
340	345	350
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp		
355	360	365
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe		
370	375	380
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
385	390	395
Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
405	410	415

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 46

<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader-IFNAR2 (aa27-243) IgG1 Fc (aa 216-447)with
mutations C220S, P238S, P331S,T350V, T366L, K392L, T394W

<400> 46

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Thr His Ala Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys
20 25 30

Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu
35 40 45

Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr
50 55 60

Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn
65 70 75 80

Thr Thr Arg Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser Thr His
85 90 95

Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu
100 105 110

Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu
115 120 125

Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met
130 135 140

Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser

145	150	155	160
Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro			
	165	170	175
Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys			
	180	185	190
Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser			
	195	200	205
Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro			
	210	215	220
Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Glu Pro Lys Ser			
225	230	235	240
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu			
	245	250	255
Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
	260	265	270
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
	275	280	285
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
	290	295	300
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
305	310	315	320
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
	325	330	335
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser			
	340	345	350
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
	355	360	365
Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val			
	370	375	380
Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
385	390	395	400

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro
405 410 415

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Ser Pro Gly Lys

465

<210> 47

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR2 (aa27-243) IgG1 Fc (aa 216-447)with mutations

C220S, P238S, P331S,T350V, T366L, K392L, T394W, without a leader

sequence

<400> 47

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys

1 5 10 15

Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn

20 25 30

His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser

35 40 45

Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu Phe Ser Cys

85 90 95

Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu

100 105 110

Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe
 115 120 125
 Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile
 130 135 140

 Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys
 145 150 155 160
 Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro
 165 170 175
 Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln
 180 185 190
 Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln
 195 200 205

 Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu

355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 48

<211> 670

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- IgG1 Fc (aa

216-447)with mutations C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A,

Y407V

<400> 48

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

50 55 60
Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn
65 70 75 80
Phe Ser Ser Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile

85 90 95
 Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe
 100 105 110
 Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu

 115 120 125
 Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp
 130 135 140
 Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val
 145 150 155 160
 Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr
 165 170 175
 Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu

 180 185 190
 Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser
 195 200 205
 Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro
 210 215 220
 Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp
 225 230 235 240
 Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala

 245 250 255
 Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile
 260 265 270
 Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn
 275 280 285
 Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly
 290 295 300
 Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile

 305 310 315 320
 Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp
 325 330 335

Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro
340 345 350

Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn
355 360 365

Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr
370 375 380

Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala
385 390 395 400

His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala
405 410 415

Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly
420 425 430

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
435 440 445

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe
450 455 460

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
465 470 475 480

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
485 490 495

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
500 505 510

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
515 520 525

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
530 535 540

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
545 550 555 560

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro
565 570 575

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

580 585 590
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 595 600 605
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 610 615 620
 Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

 625 630 635 640
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 645 650 655
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 660 665 670
 <210> 49
 <211> 651
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- IgG1 Fc (aa
 216-447)with mutations C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A,

 Y407V, without a leader sequence
 <400> 49
 Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp Asp
 1 5 10 15
 Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val
 20 25 30
 Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys
 35 40 45
 Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser

 50 55 60
 Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu
 65 70 75 80
 Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe
 85 90 95
 Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp

100 105 110
 Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met

 115 120 125
 Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys
 130 135 140
 Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His
 145 150 155 160
 Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys
 165 170 175
 Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His

 180 185 190
 Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro Glu Asn Ile
 195 200 205
 Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr
 210 215 220
 Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys
 225 230 235 240
 Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys

 245 250 255
 Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln
 260 265 270
 Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr
 275 280 285
 Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe
 290 295 300
 Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His

 305 310 315 320
 Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln
 325 330 335
 Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn
 340 345 350

Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn
355 360 365
Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met
370 375 380
Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu
385 390 395 400
Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
405 410 415
Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
420 425 430
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro
435 440 445
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
450 455 460
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
465 470 475 480
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
485 490 495
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
500 505 510
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
515 520 525
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
530 535 540
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp
545 550 555 560
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
565 570 575
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
580 585 590
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

595 600 605
 Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 610 615 620
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

 625 630 635 640
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 645 650
 <210> 50
 <211> 660
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Leader- IFNAR1 (aa28-436)- IgG1 Fc (aa 216-447)with
 mutations C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V
 <400> 50
 Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15

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

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

130	135	140	
Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val			
145	150	155	160
Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr			
	165	170	175
Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu			
	180	185	190
Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser			
195	200	205	
Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro			
210	215	220	
Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp			
225	230	235	240
Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala			
	245	250	255
Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile			
	260	265	270
Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn			
275	280	285	
Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly			
290	295	300	
Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile			
305	310	315	320
Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp			
	325	330	335
Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro			
340	345	350	
Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn			
355	360	365	
Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr			
370	375	380	

Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala
385 390 395 400

His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala
405 410 415

Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Glu Pro Lys Ser
420 425 430

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
435 440 445

Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
450 455 460

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
465 470 475 480

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
485 490 495

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
500 505 510

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
515 520 525

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
530 535 540

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
545 550 555 560

Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
565 570 575

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
580 585 590

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
595 600 605

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr
610 615 620

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

625 630 635 640
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
645 650 655

Ser Pro Gly Lys
660

<210> 51

<211> 641

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR1 (aa28-436)- IgG1 Fc (aa 216-447)with mutations
C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V, without a leader
sequence

<400> 51

Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp Asp
1 5 10 15
Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val
20 25 30

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

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

145	150	155	160
Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys			
	165	170	175
Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His			
	180	185	190
Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro Glu Asn Ile			
	195	200	205
Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr			
210	215	220	
Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys			
225	230	235	240
Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys			
	245	250	255
Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln			
	260	265	270
Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr			
275	280	285	
Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe			
290	295	300	
Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His			
305	310	315	320
Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln			
	325	330	335
Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn			
340	345	350	
Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn			
355	360	365	
Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met			
370	375	380	
Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu			
385	390	395	400

Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
405 410 415

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser
420 425 430

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
435 440 445

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
450 455 460

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
465 470 475 480

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
485 490 495

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
500 505 510

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
515 520 525

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val
530 535 540

Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
545 550 555 560

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
565 570 575

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
580 585 590

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
595 600 605

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
610 615 620

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
625 630 635 640

Lys

<210> 52

<211> 670

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: RSLV-606 Leader- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- Fc
(aa216-447)with mutations C220S, P238S, P331S, T350V, T366L,
K392L, T394W

<400> 52

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

Thr His Ala Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile

20 25 30

Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val

35 40 45

Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn

50 55 60

Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe

100 105 110

Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu

115 120 125

Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp

130 135 140

Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val

145 150 155 160

Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr

165 170 175

Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu

180	185	190	
Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser			
195	200	205	
Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro			
210	215	220	
Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp			
225	230	235	240
Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala			
245	250	255	
Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile			
260	265	270	
Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn			
275	280	285	
Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly			
290	295	300	
Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile			
305	310	315	320
Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp			
325	330	335	
Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro			
340	345	350	
Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn			
355	360	365	
Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr			
370	375	380	
Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala			
385	390	395	400
His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala			
405	410	415	
Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly			
420	425	430	

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
435 440 445

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe
450 455 460

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
465 470 475 480

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
485 490 495

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
500 505 510

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
515 520 525

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
530 535 540

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
545 550 555 560

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro
565 570 575

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val
580 585 590

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
595 600 605

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
610 615 620

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
625 630 635 640

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
645 650 655

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
660 665 670

<210> 53

<211> 651

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: RSLV-606 Without a leader sequence

<400> 53

Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp Asp

1 5 10 15

Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val

20 25 30

Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys

35 40 45

Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser

50 55 60

Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu

65 70 75 80

Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe

85 90 95

Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp

100 105 110

Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met

115 120 125

Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys

130 135 140

Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His

145 150 155 160

Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys

165 170 175

Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His

180 185 190

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

195 200 205

Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr
 210 215 220
 Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys
 225 230 235 240
 Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys
 245 250 255
 Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln
 260 265 270

 Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr
 275 280 285
 Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe
 290 295 300
 Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His
 305 310 315 320
 Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln
 325 330 335

 Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn
 340 345 350
 Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn
 355 360 365
 Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met
 370 375 380
 Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu
 385 390 395 400

 Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 420 425 430
 Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro
 435 440 445
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

450	455	460																	
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn				
465					470					475					480				
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg				
				485					490						495				
Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val				
			500					505						510					
Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser				
515						520								525					

Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys
530						535					540				
Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp
545					550					555					560
Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Leu	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe
				565					570					575	
Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu
			580					585					590		

Asn	Asn	Tyr	Leu	Thr	Trp	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe
595					600					605					
Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly
610					615					620					
Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr
625					630					635					640
Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys					
645					650										

<210> 54

<211> 478

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: RSLV-611 Leader- IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- Fc (aa 216-447) with mutations C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A,

Y407V

<400> 54

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

Thr His Ala Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys

20 25 30

Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu

35 40 45

Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr

50 55 60

Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu

100 105 110

Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu

115 120 125

Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met

130 135 140

Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser

145 150 155 160

Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro

165 170 175

Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys

180 185 190

Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser

195 200 205

Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro

210 215 220

Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
 245 250 255
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe
 260 265 270
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 275 280 285
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

 290 295 300
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 305 310 315 320
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 325 330 335
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 340 345 350
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

 355 360 365
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro
 370 375 380
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 385 390 395 400
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 405 410 415
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

 420 425 430
 Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 435 440 445
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 450 455 460
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470 475
 <210> 55

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: RSLV-611 Without a leader sequence

<400> 55

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys

1 5 10 15

Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn

20 25 30

His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser

35 40 45

Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu Phe Ser Cys

85 90 95

Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu

100 105 110

Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe

115 120 125

Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile

130 135 140

Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys

145 150 155 160

Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro

165 170 175

Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln

180 185 190

Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln

195 200 205

Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 210 215 220
 Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 225 230 235 240
 Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro
 245 250 255
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 260 265 270
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 275 280 285
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 290 295 300
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 305 310 315 320
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 325 330 335
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 340 345 350
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp
 355 360 365
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 370 375 380
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 385 390 395 400
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 405 410 415
 Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 420 425 430
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 435 440 445
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450	455
<210>	56
<211>	660
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	Synthetic: RSLV-608 Leader- IFNAR1 (aa28-436)- Fc (aa216-447)with mutations C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W
<400>	56
Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly	
1	5 10 15
Thr His Ala Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile	
20 25 30	
Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val	
35 40 45	
Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn	
50 55 60	
Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn	
65 70 75 80	
Phe Ser Ser Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile	
85 90 95	
Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe	
100 105 110	
Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu	
115 120 125	
Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp	
130 135 140	
Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val	
145 150 155 160	
Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr	
165 170 175	
Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu	
180 185 190	

Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser
195 200 205

Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro
210 215 220

Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp
225 230 235 240

Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala
245 250 255

Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile
260 265 270

Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn
275 280 285

Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly
290 295 300

Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile
305 310 315 320

Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp
325 330 335

Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro
340 345 350

Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn
355 360 365

Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr
370 375 380

Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala
385 390 395 400

His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala
405 410 415

Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Glu Pro Lys Ser
420 425 430

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

435 440 445
 Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 450 455 460

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 465 470 475 480

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 485 490 495

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 500 505 510

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 515 520 525

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
 530 535 540

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 545 550 555 560

Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 565 570 575

Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 580 585 590

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro
 595 600 605

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 610 615 620

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 625 630 635 640

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 645 650 655

Ser Pro Gly Lys
 660

<210> 57

<211> 641

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: RSLV-608 Without a leader sequence

<400> 57

Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp Asp

1 5 10 15

Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val

20 25 30

Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys

35 40 45

Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser

50 55 60

Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu

65 70 75 80

Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe

85 90 95

Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp

100 105 110

Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met

115 120 125

Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys

130 135 140

Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His

145 150 155 160

Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys

165 170 175

Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His

180 185 190

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

195 200 205

Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr

210 215 220

Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys
225 230 235 240

Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys
245 250 255

Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln
260 265 270

Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr
275 280 285

Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe
290 295 300

Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His
305 310 315 320

Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln
325 330 335

Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn
340 345 350

Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn
355 360 365

Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met
370 375 380

Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu
385 390 395 400

Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
405 410 415

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser
420 425 430

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
435 440 445

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
450 455 460

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

465 470 475 480
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 485 490 495

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 500 505 510
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
 515 520 525
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val
 530 535 540
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu
545 550 555 560

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 565 570 575
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu
 580 585 590
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 595 600 605
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 610 615 620

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
625 630 635 640
Lys

<210> 58

<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: RSLV-613 Leader- IFNAR2 (aa27-243)- Fc (aa 216-447)

with mutations C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V

<400> 58

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Thr His Ala Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys

20 25 30

Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu

35 40 45

Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr

50 55 60

Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu

100 105 110

Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu

115 120 125

Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met

130 135 140

Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser

145 150 155 160

Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro

165 170 175

Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys

180 185 190

Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser

195 200 205

Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro

210 215 220

Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Glu Pro Lys Ser

225 230 235 240

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

245 250 255

Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

260 265 270
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

275 280 285
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

290 295 300
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

305 310 315 320
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

325 330 335
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser

340 345 350
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

355 360 365
Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

370 375 380
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

385 390 395 400
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

405 410 415
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr

420 425 430
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

435 440 445
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

450 455 460
Ser Pro Gly Lys

465

<210> 59

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: RSLV-613 Without a leader sequence

<400> 59

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys

1 5 10 15

Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn

20 25 30

His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser

35 40 45

Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu Phe Ser Cys

85 90 95

Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu

100 105 110

Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe

115 120 125

Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile

130 135 140

Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys

145 150 155 160

Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro

165 170 175

Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln

180 185 190

Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln

195 200 205

Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser

225					230					235					240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
245				250				255							
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
260				265				270							
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
275				280				285							
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
290				295				300							
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
305				310				315				320			
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Ser	Ile	Glu	Lys
325				330				335							
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Val
340				345				350							
Tyr	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
355				360				365							
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
370				375				380							
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
385				390				395				400			
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Ala	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
405				410				415							
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
420				425				430							
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
435				440				445							
Lys															

<210> 60

<211> 680

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc domain
with T366Y mutation

<400> 60

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

Thr His Ala Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile

20 25 30

Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val

35 40 45

Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn

50 55 60

Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe

100 105 110

Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu

115 120 125

Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp

130 135 140

Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val

145 150 155 160

Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr

165 170 175

Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu

180 185 190

Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser

195 200 205

Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro

210 215 220

Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp

225 230 235 240

Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala

245 250 255

Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile

260 265 270

Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn

275 280 285

Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly

290 295 300

Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile

305 310 315 320

Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp

325 330 335

Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro

340 345 350

Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn

355 360 365

Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr

370 375 380

Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala

385 390 395 400

His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala

405 410 415

Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly

420 425 430

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

435 440 445

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

450 455 460
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

465 470 475 480
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

485 490 495
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

500 505 510
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

515 520 525
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

530 535 540
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

545 550 555 560
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

565 570 575
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

580 585 590
Lys Asn Gln Val Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

595 600 605
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

610 615 620
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

625 630 635 640
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

645 650 655
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

660 665 670
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

675 680

<210> 61

<211> 661

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc domain with
T366Y mutation without a leader sequence

<400> 61

Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp Asp

1 5 10 15

Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val

20 25 30

Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys

35 40 45

Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser

50 55 60

Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu

65 70 75 80

Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe

85 90 95

Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp

100 105 110

Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met

115 120 125

Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys

130 135 140

Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His

145 150 155 160

Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys

165 170 175

Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His

180 185 190

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

195 200 205

Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr

210 215 220

Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys

225 230 235 240

Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys

245 250 255

Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln

260 265 270

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

275 280 285

Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe

290 295 300

Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His

305 310 315 320

Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln

325 330 335

Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn

340 345 350

Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn

355 360 365

Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met

370 375 380

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

385 390 395 400

Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

405 410 415

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys

420 425 430

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

435 440 445

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

450 455 460
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

465 470 475 480
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

485 490 495
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

500 505 510
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

515 520 525
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

530 535 540
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

545 550 555 560
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

565 570 575
Val Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

580 585 590
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

595 600 605
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

610 615 620
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

625 630 635 640
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

645 650 655
Leu Ser Pro Gly Lys

660

<210

> 62

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR2 (aa27-243) (Gly4Ser)4- IgG1 Fc domain
with T366Y mutation

<400> 62

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15
Thr His Ala Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys
20 25 30
Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu
35 40 45
Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr
50 55 60
Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn
65 70 75 80
Thr Thr Arg Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser Thr His
85 90 95
Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu
100 105 110
Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu
115 120 125
Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met
130 135 140
Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser
145 150 155 160
Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro
165 170 175
Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys
180 185 190
Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser
195 200 205
Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro
210 215 220

Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

245 250 255

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

260 265 270

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

275 280 285

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

290 295 300

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

305 310 315 320

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

325 330 335

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

340 345 350

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

355 360 365

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

370 375 380

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

420 425 430

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

435 440 445

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

450 455 460

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

465 470 475 480

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

485

<210> 63

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR2 (aa27-243) (Gly4Ser)4- IgG1 Fc domain with

T366Y mutation without a leader sequence

<400> 63

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys

1 5 10 15

Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn

20 25 30

His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser

35 40 45

Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu Phe Ser Cys

85 90 95

Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu

100 105 110

Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe

115 120 125

Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile

130 135 140

Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys

145 150 155 160

Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro

165	170	175	
Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln			
180	185	190	
Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln			
195	200	205	
Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
210	215	220	
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys			
225	230	235	240
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
245	250	255	
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
260	265	270	
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
275	280	285	
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
290	295	300	
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
305	310	315	320
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
325	330	335	
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
340	345	350	
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
355	360	365	
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
370	375	380	
Val Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
385	390	395	400
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
405	410	415	

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

450 455 460

Leu Ser Pro Gly Lys

465

<210> 64

<211> 680

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc domain

with Y407T mutation

<400> 64

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

Thr His Ala Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile

20 25 30

Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val

35 40 45

Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn

50 55 60

Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe

100 105 110

Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu

115 120 125

Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp
130 135 140
Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val
145 150 155 160
Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr
165 170 175
Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu
180 185 190

Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser
195 200 205
Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro
210 215 220
Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp
225 230 235 240
Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala
245 250 255

Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile
260 265 270
Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn
275 280 285
Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly
290 295 300
Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile
305 310 315 320

Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp
325 330 335
Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro
340 345 350
Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn
355 360 365
Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr

370	375	380	
Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala			
385	390	395	400
His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala			
	405	410	415
Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly			
	420	425	430
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser			
	435	440	445
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala			
	450	455	460
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro			
465	470	475	480
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val			
	485	490	495
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val			
	500	505	510
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
	515	520	525
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln			
	530	535	540
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala			
545	550	555	560
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro			
	565	570	575
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr			
	580	585	590
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser			
	595	600	605
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr			
610	615	620	

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr
625 630 635 640

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
645 650 655

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
660 665 670

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
675 680

<210> 65

<211> 661

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc domain with
Y407T mutation without a leader sequence

<400> 65

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

Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val
20 25 30

Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys
35 40 45

Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser
50 55 60

Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu
65 70 75 80

Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe
85 90 95

Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp
100 105 110

Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met
115 120 125

Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys
 130 135 140
 Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His
 145 150 155 160
 Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys
 165 170 175
 Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His
 180 185 190

 Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro Glu Asn Ile
 195 200 205
 Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr
 210 215 220
 Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys
 225 230 235 240
 Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys
 245 250 255

 Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln
 260 265 270
 Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr
 275 280 285
 Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe
 290 295 300
 Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His
 305 310 315 320

 Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln
 325 330 335
 Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn
 340 345 350
 Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn
 355 360 365
 Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met

370 375 380
 Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu
 385 390 395 400
 Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys
 420 425 430
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 435 440 445

 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 450 455 460
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 465 470 475 480
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 485 490 495
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 500 505 510

 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 515 520 525
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 530 535 540
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 545 550 555 560
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 565 570 575

 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 580 585 590
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 595 600 605
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu
 610 615 620

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
625 630 635 640

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
645 650 655

Leu Ser Pro Gly Lys
660

<210> 66

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc domain
with Y407T mutation

<400> 66

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Thr His Ala Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys

20 25 30

Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu
35 40 45

Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr
50 55 60

Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn
65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu
100 105 110

Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu
115 120 125

Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met
130 135 140

Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser

145 150 155 160

Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro

165 170 175

Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys

180 185 190

Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser

195 200 205

Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro

210 215 220

Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

245 250 255

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

260 265 270

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

275 280 285

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

290 295 300

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

305 310 315 320

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

325 330 335

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

340 345 350

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

355 360 365

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

370 375 380

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

405 410 415

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

420 425 430

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr

435 440 445

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

450 455 460

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

465 470 475 480

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

485

<210> 67

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc domain with Y407T mutation without a leader sequence

<400> 67

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys

1 5 10 15

Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn

20 25 30

His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser

Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg

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

65 70 75 80

Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu Phe Ser Cys

85	90	95	
Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu			
100	105	110	
Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe			
115	120	125	
Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile			
130	135	140	
Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys			
145	150	155	160
Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro			
165	170	175	
Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln			
180	185	190	
Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln			
195	200	205	
Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
210	215	220	
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys			
225	230	235	240
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
245	250	255	
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
260	265	270	
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
275	280	285	
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
290	295	300	
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
305	310	315	320
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
325	330	335	

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

340 345 350
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
370 375 380
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

405 410 415
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu
420 425 430
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460
Leu Ser Pro Gly Lys

465

<210

> 68

<211> 670

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- IgG1 Fc domain
with T366Y mutation

<400> 68

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15
Thr His Ala Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile
20 25 30
Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val

35

40

45

Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn
 50 55 60
 Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn
 65 70 75 80
 Phe Ser Ser Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile
 85 90 95
 Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe
 100 105 110
 Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu
 115 120 125
 Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp
 130 135 140
 Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val
 145 150 155 160
 Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr
 165 170 175
 Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu
 180 185 190
 Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser
 195 200 205
 Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro
 210 215 220
 Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp
 225 230 235 240
 Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala
 245 250 255
 Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile
 260 265 270
 Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn
 275 280 285
 Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly

290 295 300
 Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile
 305 310 315 320
 Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp
 325 330 335
 Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro
 340 345 350
 Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn

 355 360 365
 Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr
 370 375 380
 Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala
 385 390 395 400
 His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala
 405 410 415
 Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly

 420 425 430
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 435 440 445
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 450 455 460
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 465 470 475 480
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

 485 490 495
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 500 505 510
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 515 520 525
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 530 535 540

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

545 550 555 560

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

565 570 575

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Tyr Cys Leu Val

580 585 590

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

595 600 605

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

610 615 620

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

625 630 635 640

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

645 650 655

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

660 665 670

<210> 69

<211> 651

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- IgG1 Fc domain with

T366Y mutation without a leader sequence

<400> 69

Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp Asp

1 5 10 15

Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val

20 25 30

Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys

35 40 45

Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser

50 55 60

Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu
65 70 75 80
Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe
85 90 95
Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp
100 105 110

Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met
115 120 125
Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys
130 135 140
Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His
145 150 155 160
Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys
165 170 175

Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His
180 185 190
Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro Glu Asn Ile
195 200 205
Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr
210 215 220
Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys
225 230 235 240

Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys
245 250 255
Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln
260 265 270
Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr
275 280 285
Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe
290 295 300

Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His

305 310 315 320
 Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln
 325 330 335
 Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn
 340 345 350
 Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn
 355 360 365

 Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met
 370 375 380
 Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu
 385 390 395 400
 Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 420 425 430

 Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 435 440 445
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 450 455 460
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 465 470 475 480
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 485 490 495

 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 500 505 510
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 515 520 525
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 530 535 540
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 545 550 555 560

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe
565 570 575
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
580 585 590
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
595 600 605
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
610 615 620

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
625 630 635 640
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
645 650

<210> 70

<211> 478

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- IgG1 Fc domain
with T366Y mutation

<400> 70

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Thr His Ala Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys
20 25 30

Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu
35 40 45

Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr
50 55 60

Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn
65 70 75 80

Thr Thr Arg Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser Thr His
85 90 95

Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu

100	105	110	
Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu			
115	120	125	
Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met			
130	135	140	
Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser			
145	150	155	160
Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro			
165	170	175	
Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys			
180	185	190	
Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser			
195	200	205	
Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro			
210	215	220	
Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly			
225	230	235	240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr			
245	250	255	
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe			
260	265	270	
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
275	280	285	
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
290	295	300	
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
305	310	315	320
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
325	330	335	
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
340	345	350	

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 355 360 365
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 370 375 380
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Tyr Cys Leu Val
 385 390 395 400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 405 410 415
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 420 425 430
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 435 440 445
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 450 455 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470 475

<210> 71

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR2 (aa27-243)-(Gly4Ser)2- IgG1 Fc domain with
 T366Y mutation without a leader sequence

<400> 71

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys
 1 5 10 15
 Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn

20 25 30
 His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser
 35 40 45
 Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg
 50 55 60
 Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser Thr His Glu Ala Tyr

65				70				75				80			
Val	Thr	Val	Leu	Glu	Gly	Phe	Ser	Gly	Asn	Thr	Thr	Leu	Phe	Ser	Cys
85				90				95							
Ser	His	Asn	Phe	Trp	Leu	Ala	Ile	Asp	Met	Ser	Phe	Glu	Pro	Pro	Glu
100				105				110							
Phe	Glu	Ile	Val	Gly	Phe	Thr	Asn	His	Ile	Asn	Val	Met	Val	Lys	Phe
115				120				125							
Pro	Ser	Ile	Val	Glu	Glu	Glu	Leu	Gln	Phe	Asp	Leu	Ser	Leu	Val	Ile
130				135				140							
Glu	Glu	Gln	Ser	Glu	Gly	Ile	Val	Lys	Lys	His	Lys	Pro	Glu	Ile	Lys
145				150				155				160			
Gly	Asn	Met	Ser	Gly	Asn	Phe	Thr	Tyr	Ile	Ile	Asp	Lys	Leu	Ile	Pro
165				170				175							
Asn	Thr	Asn	Tyr	Cys	Val	Ser	Val	Tyr	Leu	Glu	His	Ser	Asp	Glu	Gln
180				185				190							
Ala	Val	Ile	Lys	Ser	Pro	Leu	Lys	Cys	Thr	Leu	Leu	Pro	Pro	Gly	Gln
195				200				205							
Glu	Ser	Glu	Ser	Ala	Glu	Ser	Ala	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
210				215				220							
Gly	Gly	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro
225				230				235				240			
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro
245				250				255							
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr
260				265				270							
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn
275				280				285							
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg
290				295				300							
Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val
305				310				315				320			

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
325 330 335

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

340 345 350

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

355 360 365

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe

370 375 380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

405 410 415

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 72

<211> 670

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- IgG1 Fc domain

with Y407T mutation

<400> 72

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

Thr His Ala Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile

20 25 30

Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val

35 40 45

Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn

50	55	60
Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn		
65	70	75
Phe Ser Ser Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile		80
	85	90
Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe		95
	100	105
Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu		110
	115	120
		125
Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp		
130	135	140
Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val		
145	150	155
Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr		160
	165	170
Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu		175
	180	185
		190
Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser		
195	200	205
Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro		
210	215	220
Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp		
225	230	235
Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala		240
	245	250
		255
Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile		
260	265	270
Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn		
275	280	285
Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly		
290	295	300

Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile
305 310 315 320

Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp
325 330 335

Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro
340 345 350

Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn
355 360 365

Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr
370 375 380

Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala
385 390 395 400

His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala
405 410 415

Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly
420 425 430

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
435 440 445

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
450 455 460

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
465 470 475 480

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
485 490 495

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
500 505 510

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
515 520 525

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
530 535 540

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

545 550 555 560
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
565 570 575

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
580 585 590
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
595 600 605
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
610 615 620
Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
625 630 635 640

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
645 650 655
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
660 665 670

<210> 73

<211> 651

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- IgG1 Fc domain with
Y407T mutation without a leader sequence

<400> 73

Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp Asp

1 5 10 15
Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val
20 25 30
Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys
35 40 45
Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser
50 55 60
Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu

65	70	75	80
Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe			
	85	90	95
Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp			
	100	105	110
Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met			
	115	120	125
Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys			
	130	135	140
Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His			
145	150	155	160
Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys			
	165	170	175
Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His			
	180	185	190
Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro Glu Asn Ile			
	195	200	205
Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr			
210	215	220	
Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys			
225	230	235	240
Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys			
	245	250	255
Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln			
	260	265	270
Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr			
275	280	285	
Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe			
290	295	300	
Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His			
305	310	315	320

Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln

325 330 335

Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn

340 345 350

Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn

355 360 365

Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met

370 375 380

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

385 390 395 400

Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

405 410 415

Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

420 425 430

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

435 440 445

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

450 455 460

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

465 470 475 480

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

485 490 495

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

500 505 510

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

515 520 525

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

530 535 540

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

545 550 555 560

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

565 570 575
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

580 585 590
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

595 600 605
Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

610 615 620
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

625 630 635 640
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

645 650

<210> 74

<211> 478

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- IgG1 Fc domain
with Y407T mutation

<400> 74

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

Thr His Ala Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys

20 25 30

Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu

35 40 45

Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr

50 55 60

Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu

100	105	110	
Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu			
115	120	125	
Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met			
130	135	140	
Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser			
145	150	155	160
Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro			
165	170	175	
Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys			
180	185	190	
Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser			
195	200	205	
Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro			
210	215	220	
Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly			
225	230	235	240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr			
245	250	255	
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe			
260	265	270	
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
275	280	285	
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
290	295	300	
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
305	310	315	320
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
325	330	335	
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
340	345	350	

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

355 360 365
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

370 375 380
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

385 390 395 400
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

405 410 415
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

420 425 430
Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

435 440 445
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

450 455 460
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 75

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- IgG1 Fc domain with
Y407T mutation without a leader sequence

<400> 75

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys

1 5 10 15

Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn

20 25 30

His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser

35 40 45

Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg

50 55 60

Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser Thr His Glu Ala Tyr
65 70 75 80

Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu Phe Ser Cys
85 90 95

Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu
100 105 110

Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe
115 120 125

Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile
130 135 140

Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys
145 150 155 160

Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro
165 170 175

Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln
180 185 190

Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln
195 200 205

Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
225 230 235 240

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
290 295 300

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

305 310 315 320
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 325 330 335
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 340 345 350
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 355 360 365

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 370 375 380
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 385 390 395 400
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 405 410 415
 Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 435 440 445
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 76

<211> 660

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR1 (aa28-436)- IgG1 Fc domain with T366Y
 mutation

<400> 76

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Thr His Ala Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile
 20 25 30
 Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val
 35 40 45

Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn
50 55 60

Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn
65 70 75 80

Phe Ser Ser Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile
85 90 95

Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe
100 105 110

Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp
130 135 140

Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val
145 150 155 160

Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr
165 170 175

Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu
180 185 190

Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser
195 200 205

Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro
210 215 220

Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp
225 230 235 240

Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala
245 250 255

Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile
260 265 270

Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn
275 280 285

Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly

290	295	300	
Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile			
305	310	315	320
Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp			
	325	330	335
Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro			
	340	345	350
Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn			
	355	360	365
Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr			
	370	375	380
Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala			
385	390	395	400
His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala			
	405	410	415
Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Glu Pro Lys Ser			
	420	425	430
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu			
	435	440	445
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
	450	455	460
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
465	470	475	480
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
	485	490	495
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
	500	505	510
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
	515	520	525
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro			
	530	535	540

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 545 550 555 560
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 565 570 575
 Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 580 585 590

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 595 600 605
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 610 615 620
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 625 630 635 640
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 645 650 655

Ser Pro Gly Lys
 660

<210> 77

<211> 641

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR1 (aa28-436)- IgG1 Fc domain with T366Y mutation
 without a leader sequence

<400> 77

Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp Asp
 1 5 10 15
 Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val
 20 25 30
 Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys
 35 40 45
 Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser
 50 55 60
 Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu

65				70				75				80							
Lys	Glu	Asn	Thr	Ser	Ser	Trp	Tyr	Glu	Val	Asp	Ser	Phe	Thr	Pro	Phe				
				85				90				95							
Arg	Lys	Ala	Gln	Ile	Gly	Pro	Pro	Glu	Val	His	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp				
				100				105				110							
Lys	Ala	Ile	Val	Ile	His	Ile	Ser	Pro	Gly	Thr	Lys	Asp	Ser	Val	Met				
				115				120				125							
Trp	Ala	Leu	Asp	Gly	Leu	Ser	Phe	Thr	Tyr	Ser	Leu	Val	Ile	Trp	Lys				
				130				135				140							
Asn	Ser	Ser	Gly	Val	Glu	Glu	Arg	Ile	Glu	Asn	Ile	Tyr	Ser	Arg	His				
145				150				155				160							
Lys	Ile	Tyr	Lys	Leu	Ser	Pro	Glu	Thr	Thr	Tyr	Cys	Leu	Lys	Val	Lys				
				165				170				175							
Ala	Ala	Leu	Leu	Thr	Ser	Trp	Lys	Ile	Gly	Val	Tyr	Ser	Pro	Val	His				
				180				185				190							
Cys	Ile	Lys	Thr	Thr	Val	Glu	Asn	Glu	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	Asn	Ile				
				195				200				205							
Glu	Val	Ser	Val	Gln	Asn	Gln	Asn	Tyr	Val	Leu	Lys	Trp	Asp	Tyr	Thr				
				210				215				220							
Tyr	Ala	Asn	Met	Thr	Phe	Gln	Val	Gln	Trp	Leu	His	Ala	Phe	Leu	Lys				
				225				230				235				240			
Arg	Asn	Pro	Gly	Asn	His	Leu	Tyr	Lys	Trp	Lys	Gln	Ile	Pro	Asp	Cys				
				245				250				255							
Glu	Asn	Val	Lys	Thr	Thr	Gln	Cys	Val	Phe	Pro	Gln	Asn	Val	Phe	Gln				
				260				265				270							
Lys	Gly	Ile	Tyr	Leu	Leu	Arg	Val	Gln	Ala	Ser	Asp	Gly	Asn	Asn	Thr				
				275				280				285							
Ser	Phe	Trp	Ser	Glu	Glu	Ile	Lys	Phe	Asp	Thr	Glu	Ile	Gln	Ala	Phe				
				290				295				300							
Leu	Leu	Pro	Pro	Val	Phe	Asn	Ile	Arg	Ser	Leu	Ser	Asp	Ser	Phe	His				
305				310				315				320							

Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln
 325 330 335
 Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn
 340 345 350
 Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn
 355 360 365
 Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met
 370 375 380
 Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu
 385 390 395 400
 Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 405 410 415
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 420 425 430
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 435 440 445
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 450 455 460
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 465 470 475 480
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 485 490 495
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 500 505 510
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 515 520 525
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 530 535 540
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Tyr
 545 550 555 560
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

565 570 575
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 580 585 590
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 595 600 605
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

610 615 620
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 625 630 635 640
 Lys

<210> 78

<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR2 (aa27-243)- IgG1 Fc domain with T366Y
 mutation

<400> 78

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Thr His Ala Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys
 20 25 30

Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu
 35 40 45

Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr
 50 55 60

Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn
 65 70 75 80

Thr Thr Arg Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser Thr His
 85 90 95

Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu
 100 105 110

Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu
 115 120 125
 Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met
 130 135 140

 Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser
 145 150 155 160
 Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro
 165 170 175
 Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys
 180 185 190
 Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser
 195 200 205

 Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro
 210 215 220
 Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Glu Pro Lys Ser
 225 230 235 240
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 245 250 255
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 260 265 270

 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 275 280 285
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 290 295 300
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 305 310 315 320
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 325 330 335

 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 340 345 350
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

355 360 365
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

370 375 380
Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
385 390 395 400

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
405 410 415

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Ser Pro Gly Lys

465

<210> 79

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR2 (aa27-243)- IgG1 Fc domain with T366Y mutation
without a leader sequence

<400> 79

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys

1 5 10 15

Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn

20 25 30

His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser

35 40 45
Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu Phe Ser Cys
85 90 95
Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu
100 105 110
Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe
115 120 125
Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile
130 135 140
Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys
145 150 155 160
Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro
165 170 175
Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln
180 185 190
Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln
195 200 205
Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Tyr

355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 80

<211> 660

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR1 (aa28-436)- IgG1 Fc domain with Y407T
 mutation

<400> 80

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Thr His Ala Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile
 20 25 30
 Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val
 35 40 45
 Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn
 50 55 60

Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn
65 70 75 80

Phe Ser Ser Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile
85 90 95

Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe
100 105 110

Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp
130 135 140

Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val
145 150 155 160

Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr
165 170 175

Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu
180 185 190

Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser
195 200 205

Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro
210 215 220

Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp
225 230 235 240

Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala
245 250 255

Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile
260 265 270

Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn
275 280 285

Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly
290 295 300

Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile

305 310 315 320
 Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp
 325 330 335

 Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro
 340 345 350
 Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn
 355 360 365
 Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr
 370 375 380
 Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala
 385 390 395 400

 His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala
 405 410 415
 Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Glu Pro Lys Ser
 420 425 430
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 435 440 445
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 450 455 460

 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 465 470 475 480
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 485 490 495
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 500 505 510
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 515 520 525

 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 530 535 540
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 545 550 555 560

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
565 570 575

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
580 585 590

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
595 600 605

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr
610 615 620

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
625 630 635 640

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
645 650 655

Ser Pro Gly Lys
660

<210> 81

<211> 641

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR1 (aa28-436)- IgG1 Fc domain with Y407T mutation
without a leader sequence

<400> 81

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

Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val
20 25 30

Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys

35 40 45

Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser
50 55 60

Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu
65 70 75 80

Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe

85 90 95
 Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp

 100 105 110
 Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met
 115 120 125
 Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys
 130 135 140
 Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His
 145 150 155 160
 Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys

 165 170 175
 Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His
 180 185 190
 Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro Glu Asn Ile
 195 200 205
 Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr
 210 215 220
 Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys

 225 230 235 240
 Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys
 245 250 255
 Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln
 260 265 270
 Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr
 275 280 285
 Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe

 290 295 300
 Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His
 305 310 315 320
 Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln
 325 330 335

Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn
 340 345 350
 Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn
 355 360 365
 Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met
 370 375 380
 Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu
 385 390 395 400
 Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 405 410 415
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 420 425 430
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 435 440 445
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 450 455 460
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 465 470 475 480
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 485 490 495
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 500 505 510
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 515 520 525
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 530 535 540
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 545 550 555 560
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 565 570 575
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

580 585 590
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 595 600 605
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

610 615 620
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 625 630 635 640
 Lys

<210> 82

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR2 (aa27-243)- IgG1 Fc domain with Y407T mutation
 without a leader sequence

<400> 82

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys
 1 5 10 15

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

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

Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile
130 135 140

Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys
145 150 155 160

Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro
165 170 175

Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln
180 185 190

Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln
195 200 205

Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 83

<211> 680

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc domain

with T366W mutation

<400> 83

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Thr His Ala Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile
 20 25 30
 Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val
 35 40 45
 Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn
 50 55 60

Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn
 65 70 75 80
 Phe Ser Ser Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile
 85 90 95
 Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe
 100 105 110

Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu
115 120 125

Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp
130 135 140

Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val
145 150 155 160

Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr
165 170 175

Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu
180 185 190

Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser
195 200 205

Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro
210 215 220

Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp
225 230 235 240

Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala
245 250 255

Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile
260 265 270

Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn
275 280 285

Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly
290 295 300

Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile
305 310 315 320

Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp
325 330 335

Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro
340 345 350

Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn

355	360	365
Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr		
370	375	380
Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala		
385	390	395
400		
His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala		
405	410	415
Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly		
420	425	430
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
435	440	445
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
450	455	460
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
465	470	475
480		
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
485	490	495
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
500	505	510
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
515	520	525
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
530	535	540
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
545	550	555
560		
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
565	570	575
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr		
580	585	590
Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
595	600	605

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 610 615 620
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 625 630 635 640

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 645 650 655
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 660 665 670

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 675 680

<210> 84

<211> 661

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc domain with
 T366W mutation without a leader sequence

<400> 84

Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp Asp
 1 5 10 15
 Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val
 20 25 30
 Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys
 35 40 45
 Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser
 50 55 60

Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu
 65 70 75 80
 Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe
 85 90 95
 Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp
 100 105 110
 Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met

115	120	125	
Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys			
130	135	140	
Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His			
145	150	155	160
Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys			
165	170	175	
Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His			
180	185	190	
Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro Glu Asn Ile			
195	200	205	
Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr			
210	215	220	
Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys			
225	230	235	240
Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys			
245	250	255	
Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln			
260	265	270	
Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr			
275	280	285	
Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe			
290	295	300	
Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His			
305	310	315	320
Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln			
325	330	335	
Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn			
340	345	350	
Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn			
355	360	365	

Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met
370 375 380

Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu
385 390 395 400

Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
405 410 415

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys
420 425 430

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
435 440 445

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
450 455 460

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
465 470 475 480

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
485 490 495

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
500 505 510

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
515 520 525

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
530 535 540

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
545 550 555 560

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
565 570 575

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
580 585 590

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
595 600 605

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

610 615 620
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 625 630 635 640

 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 645 650 655
 Leu Ser Pro Gly Lys
 660
 <210> 85
 <211> 469
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IFNAR2 (aa27-243) (Gly4Ser)4- IgG1 Fc domain with
 T366W mutation without a leader sequence
 <400> 85
 Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys
 1 5 10 15

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

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

130	135	140	
Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys			
145	150	155	160
Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro			
	165	170	175
Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln			
	180	185	190
Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln			
195	200	205	
Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
210	215	220	
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys			
225	230	235	240
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
	245	250	255
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
260	265	270	
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
275	280	285	
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
290	295	300	
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
305	310	315	320
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
	325	330	335
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
340	345	350	
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
355	360	365	
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
370	375	380	

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro Gly Lys

465

<210> 86

<211> 680

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc domain
with T366S, L368A, and Y407V mutations

<400> 86

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

Thr His Ala Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile

20 25 30

Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val

35 40 45

Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn

50 55 60

Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe
 100 105 110
 Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu
 115 120 125
 Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp
 130 135 140
 Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val
 145 150 155 160

 Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr
 165 170 175
 Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu
 180 185 190
 Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser
 195 200 205
 Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro
 210 215 220

 Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp
 225 230 235 240
 Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala
 245 250 255
 Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile
 260 265 270
 Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn
 275 280 285

 Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly
 290 295 300
 Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile
 305 310 315 320
 Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp
 325 330 335
 Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro

340	345	350
Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn		
355	360	365
Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr		
370	375	380
Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala		
385	390	395
His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala		
405	410	415
Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly		
420	425	430
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
435	440	445
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
450	455	460
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
465	470	475
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
485	490	495
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
500	505	510
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
515	520	525
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
530	535	540
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
545	550	555
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
565	570	575
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr		
580	585	590

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
595 600 605

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
610 615 620

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
625 630 635 640

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
645 650 655

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
660 665 670

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
675 680

<210> 87

<211> 661

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc domain with
T366S, L368A, and Y407V mutations without a leader sequence

<400> 87

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

Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val
20 25 30

Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys
35 40 45

Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser
50 55 60

Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu
65 70 75 80

Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe
85 90 95

Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp
 100 105 110
 Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met
 115 120 125
 Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys
 130 135 140
 Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His
 145 150 155 160

 Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys
 165 170 175
 Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His
 180 185 190
 Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro Glu Asn Ile
 195 200 205
 Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr
 210 215 220

 Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys
 225 230 235 240
 Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys
 245 250 255
 Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln
 260 265 270
 Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr
 275 280 285

 Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe
 290 295 300
 Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His
 305 310 315 320
 Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln
 325 330 335
 Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn

340	345	350	
Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn			
355	360	365	
Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met			
370	375	380	
Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu			
385	390	395	400
Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
405	410	415	
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys			
420	425	430	
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
435	440	445	
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
450	455	460	
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
465	470	475	480
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
485	490	495	
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
500	505	510	
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
515	520	525	
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
530	535	540	
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
545	550	555	560
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
565	570	575	
Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
580	585	590	

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
595 600 605

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
610 615 620

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
625 630 635 640

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
645 650 655

Leu Ser Pro Gly Lys
660

<210> 88

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: Leader- IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc domain
with T366S, L368A, and Y407V mutations

<400> 88

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Thr His Ala Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys
20 25 30

Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu
35 40 45

Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr
50 55 60

Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn
65 70 75 80

Thr Thr Arg Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser Thr His
85 90 95

Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu
100 105 110

Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu
 115 120 125
 Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met
 130 135 140
 Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser
 145 150 155 160
 Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro
 165 170 175

 Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys
 180 185 190
 Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser
 195 200 205
 Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro
 210 215 220
 Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240

 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 260 265 270
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 275 280 285
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 290 295 300

 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 305 310 315 320
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 325 330 335
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 340 345 350
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

355	360	365
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
370	375	380
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr		
385	390	395
Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
405	410	415
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
420	425	430

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
435 440 445

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
450 455 460

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
465 470 475 480

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 89

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc domain with T366S, L368A, and Y407V mutations without a leader sequence

<400> 89

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

Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg

50	55	60	
Ser Phe Cys Asp Leu Thr	Asp Glu Trp Arg Ser Thr	His Glu Ala Tyr	
65	70	75	80
Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr	Thr Leu Phe Ser Cys		
	85	90	95
Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu			
	100	105	110
Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe			
	115	120	125
Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile			
	130	135	140
Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys			
145	150	155	160
Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro			
	165	170	175
Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln			
	180	185	190
Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln			
	195	200	205
Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
	210	215	220
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys			
225	230	235	240
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
	245	250	255
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
	260	265	270
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
	275	280	285
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
	290	295	300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460

Leu Ser Pro Gly Lys

465

<210> 90

<211> 670

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- IgG1 Fc domain
 with T366W mutation

<400> 90

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

Thr His Ala Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile

20 25 30
 Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val
 35 40 45
 Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn
 50 55 60
 Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn

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

 130 135 140
 Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val
 145 150 155 160
 Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr
 165 170 175
 Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu
 180 185 190
 Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser

 195 200 205
 Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro
 210 215 220
 Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp
 225 230 235 240
 Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala
 245 250 255
 Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile

 260 265 270

Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn
275 280 285

Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly
290 295 300

Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile
305 310 315 320

Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp
325 330 335

Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro
340 345 350

Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn
355 360 365

Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr
370 375 380

Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala
385 390 395 400

His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala
405 410 415

Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly
420 425 430

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
435 440 445

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
450 455 460

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
465 470 475 480

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
485 490 495

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
500 505 510

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

515 520 525
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 530 535 540
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 545 550 555 560
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 565 570 575
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val

580 585 590
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 595 600 605
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 610 615 620
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 625 630 635 640
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

645 650 655
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 660 665 670

<210> 91

<211> 651

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- IgG1 Fc domain with
 T366W mutation without a leader sequence

<400> 91

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

Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val
 20 25 30
 Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys
 35 40 45

Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser
 50 55 60
 Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu
 65 70 75 80

 Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe
 85 90 95
 Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp
 100 105 110
 Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met
 115 120 125
 Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys
 130 135 140

 Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His
 145 150 155 160
 Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys
 165 170 175
 Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His
 180 185 190
 Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro Glu Asn Ile
 195 200 205

 Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr
 210 215 220
 Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys
 225 230 235 240
 Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys
 245 250 255
 Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln
 260 265 270

 Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr
 275 280 285
 Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe

290 295 300
 Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His
 305 310 315 320
 Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln
 325 330 335

 Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn
 340 345 350
 Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn
 355 360 365
 Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met
 370 375 380
 Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu
 385 390 395 400

 Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 420 425 430
 Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 435 440 445
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 450 455 460

 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 465 470 475 480
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 485 490 495
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 500 505 510
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 515 520 525

 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 530 535 540

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 545 550 555 560
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
 565 570 575
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 580 585 590

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 595 600 605
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 610 615 620
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 625 630 635 640
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 645 650

<210> 92

<211> 478

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- IgG1 Fc domain
 with T366W mutation

<400> 92

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

Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr
 50 55 60
 Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn
 65 70 75 80
 Thr Thr Arg Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser Thr His

				85				90				95			
Glu	Ala	Tyr	Val	Thr	Val	Leu	Glu	Gly	Phe	Ser	Gly	Asn	Thr	Thr	Leu
100				105				110							
Phe	Ser	Cys	Ser	His	Asn	Phe	Trp	Leu	Ala	Ile	Asp	Met	Ser	Phe	Glu
115				120				125							
Pro	Pro	Glu	Phe	Glu	Ile	Val	Gly	Phe	Thr	Asn	His	Ile	Asn	Val	Met
130				135				140							
Val	Lys	Phe	Pro	Ser	Ile	Val	Glu	Glu	Glu	Leu	Gln	Phe	Asp	Leu	Ser
145				150				155				160			
Leu	Val	Ile	Glu	Glu	Gln	Ser	Glu	Gly	Ile	Val	Lys	Lys	His	Lys	Pro
165				170				175							
Glu	Ile	Lys	Gly	Asn	Met	Ser	Gly	Asn	Phe	Thr	Tyr	Ile	Ile	Asp	Lys
180				185				190							
Leu	Ile	Pro	Asn	Thr	Asn	Tyr	Cys	Val	Ser	Val	Tyr	Leu	Glu	His	Ser
195				200				205							
Asp	Glu	Gln	Ala	Val	Ile	Lys	Ser	Pro	Leu	Lys	Cys	Thr	Leu	Leu	Pro
210				215				220							
Pro	Gly	Gln	Glu	Ser	Glu	Ser	Ala	Glu	Ser	Ala	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly
225				230				235				240			
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
245				250				255							
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
260				265				270							
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
275				280				285							
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
290				295				300							
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
305				310				315				320			
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
325				330				335							

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 340 345 350
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 355 360 365

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 370 375 380
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
 385 390 395 400
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 405 410 415
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 420 425 430

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 435 440 445
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 450 455 460
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470 475

<210> 93

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR2 (aa27-243)-(Gly4Ser)2- IgG1 Fc domain with

T366W mutation without a leader sequence

<400> 93

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

Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg

50

55

60

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

65

70

75

80

Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu Phe Ser Cys

85

90

95

Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu

100

105

110

Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe

115

120

125

Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile

130

135

140

Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys

145

150

155

160

Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro

165

170

175

Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln

180

185

190

Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln

195

200

205

Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

210

215

220

Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

225

230

235

240

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

245

250

255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

260

265

270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

275

280

285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

290 295 300
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

305 310 315 320
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

325 330 335
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

340 345 350
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

355 360 365
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe

370 375 380
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

385 390 395 400
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

405 410 415
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

420 425 430
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 94

<211> 670

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- IgG1 Fc domain
with T366S, L368A, and Y407V mutations

<400> 94

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

Thr His Ala Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile

20	25	30	
Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val			
35	40	45	
Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn			
50	55	60	
Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn			
65	70	75	80
Phe Ser Ser Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile			
85	90	95	
Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe			
100	105	110	
Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu			
115	120	125	
Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp			
130	135	140	
Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val			
145	150	155	160
Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr			
165	170	175	
Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu			
180	185	190	
Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser			
195	200	205	
Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro			
210	215	220	
Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp			
225	230	235	240
Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala			
245	250	255	
Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile			
260	265	270	

Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn

275 280 285

Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly

290 295 300

Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile

305 310 315 320

Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp

325 330 335

Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro

340 345 350

Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn

355 360 365

Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr

370 375 380

Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala

385 390 395 400

His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala

405 410 415

Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly

420 425 430

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

435 440 445

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

450 455 460

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

465 470 475 480

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

485 490 495

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

500 505 510

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

515 520 525
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

 530 535 540
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 545 550 555 560
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 565 570 575
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
 580 585 590
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

 595 600 605
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 610 615 620
 Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 625 630 635 640
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 645 650 655
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 660 665 670
 <210> 95
 <211> 651
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- IgG1 Fc domain with
 T366S, L368A, and Y407V mutations without a leader sequence
 <400> 95
 Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp Asp
 1 5 10 15
 Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val
 20 25 30
 Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys

35	40	45
Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser		
50	55	60
Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu		
65	70	75
Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe		
85	90	95
Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp		
100	105	110
Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met		
115	120	125
Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys		
130	135	140
Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His		
145	150	155
Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys		
165	170	175
Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His		
180	185	190
Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro Glu Asn Ile		
195	200	205
Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr		
210	215	220
Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys		
225	230	235
Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys		
245	250	255
Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln		
260	265	270
Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr		
275	280	285

Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe
290 295 300

Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His
305 310 315 320

Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln
325 330 335

Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn
340 345 350

Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn
355 360 365

Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met
370 375 380

Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu
385 390 395 400

Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
405 410 415

Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
420 425 430

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
435 440 445

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
450 455 460

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
465 470 475 480

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
485 490 495

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
500 505 510

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
515 520 525

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

530						535											540
Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp		
545						550					555						560
Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe		
				565					570					575			
Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu		
			580					585					590				
Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe		
		595					600						605				
Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly		
	610					615					620						
Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr		
625					630					635					640		
Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
				645					650								
<210>	96																
<211>	478																
<212>	PRT																
<213>	Artificial Sequence																
<220><223>	Synthetic: Leader-	IFNAR2	(aa27-243)-	(Gly4Ser)2-	IgG1 Fc domain												
	with T366S,	L368A,	and Y407V mutations														
<400>	96																
Met	Asp	Trp	Thr	Trp	Arg	Ile	Leu	Phe	Leu	Val	Ala	Ala	Ala	Thr	Gly		
1				5					10					15			
Thr	His	Ala	Ile	Ser	Tyr	Asp	Ser	Pro	Asp	Tyr	Thr	Asp	Glu	Ser	Cys		
				20					25					30			
Thr	Phe	Lys	Ile	Ser	Leu	Arg	Asn	Phe	Arg	Ser	Ile	Leu	Ser	Trp	Glu		
		35						40					45				
Leu	Lys	Asn	His	Ser	Ile	Val	Pro	Thr	His	Tyr	Thr	Leu	Leu	Tyr	Thr		
	50					55						60					
Ile	Met	Ser	Lys	Pro	Glu	Asp	Leu	Lys	Val	Val	Lys	Asn	Cys	Ala	Asn		

65	70	75	80
Thr Thr Arg Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser Thr His			
	85	90	95
Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu			
	100	105	110
Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu			
	115	120	125
Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met			
	130	135	140
Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser			
	145	150	155
Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro			
	165	170	175
Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys			
	180	185	190
Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser			
	195	200	205
Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro			
	210	215	220
Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly			
	225	230	235
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr			
	245	250	255
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe			
	260	265	270
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
	275	280	285
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
	290	295	300
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
	305	310	315
			320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
325 330 335
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
340 345 350
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
355 360 365
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
370 375 380

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
385 390 395 400
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
405 410 415
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
420 425 430
Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
435 440 445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
450 455 460
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 97

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- IgG1 Fc domain with
T366S, L368A, and Y407V mutations without a leader sequence

<400> 97

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys

1 5 10 15
Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn
20 25 30
His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser

35 40 45
 Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg
 50 55 60
 Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser Thr His Glu Ala Tyr

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

 130 135 140
 Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys
 145 150 155 160
 Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro
 165 170 175
 Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln
 180 185 190
 Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln

 195 200 205
 Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 210 215 220
 Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 225 230 235 240
 Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 245 250 255
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

 260 265 270
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 290 295 300
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 305 310 315 320
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 325 330 335
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 340 345 350
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 355 360 365
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe
 370 375 380
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 385 390 395 400
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 405 410 415
 Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 420 425 430
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 435 440 445
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

 <210> 98
 <211> 660
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Leader- IFNAR1 (aa28-436)- IgG1 Fc domain with T366W
 mutation
 <400> 98
 Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Thr His Ala Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile

20	25	30
Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val		
35	40	45
Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn		
50	55	60
Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn		
65	70	75
Phe Ser Ser Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile		
85	90	95
Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe		
100	105	110
Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu		
115	120	125
Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp		
130	135	140
Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val		
145	150	155
Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr		
165	170	175
Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu		
180	185	190
Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser		
195	200	205
Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro		
210	215	220
Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp		
225	230	235
Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala		
245	250	255
Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile		
260	265	270

Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn
275 280 285

Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly
290 295 300

Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile
305 310 315 320

Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp
325 330 335

Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro
340 345 350

Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn
355 360 365

Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr
370 375 380

Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala
385 390 395 400

His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala
405 410 415

Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Glu Pro Lys Ser
420 425 430

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
435 440 445

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
450 455 460

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
465 470 475 480

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
485 490 495

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
500 505 510

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

515 520 525
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

530 535 540
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
545 550 555 560

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

565 570 575
Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

580 585 590
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
595 600 605

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
610 615 620

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

625 630 635 640
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
645 650 655

Ser Pro Gly Lys

660

<210> 99

<211> 641

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR1 (aa28-436)- IgG1 Fc domain with T366W mutation
without a leader sequence

<400> 99

Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp Asp

1 5 10 15
Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val

20 25 30
Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys

35 40 45

Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser
 50 55 60
 Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu

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

 130 135 140
 Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His
 145 150 155 160
 Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys
 165 170 175
 Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His
 180 185 190
 Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro Glu Asn Ile

 195 200 205
 Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr
 210 215 220
 Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys
 225 230 235 240
 Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys
 245 250 255
 Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln

 260 265 270
 Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr
 275 280 285
 Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe

290 295 300
 Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His
 305 310 315 320
 Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln

 325 330 335
 Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn
 340 345 350
 Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn
 355 360 365
 Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met
 370 375 380
 Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu

 385 390 395 400
 Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 405 410 415
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 420 425 430
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 435 440 445
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

 450 455 460
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 465 470 475 480
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 485 490 495
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 500 505 510
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

 515 520 525
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 530 535 540

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
545 550 555 560
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
565 570 575
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
580 585 590
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
595 600 605
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
610 615 620
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
625 630 635 640
Lys

<210> 100

<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR2 (aa27-243)- IgG1 Fc domain with T366W
mutation

<400> 100

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

Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr
50 55 60
Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn
65 70 75 80
Thr Thr Arg Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser Thr His

				85				90				95			
Glu	Ala	Tyr	Val	Thr	Val	Leu	Glu	Gly	Phe	Ser	Gly	Asn	Thr	Thr	Leu
100				105				110							
Phe	Ser	Cys	Ser	His	Asn	Phe	Trp	Leu	Ala	Ile	Asp	Met	Ser	Phe	Glu
115				120				125							
Pro	Pro	Glu	Phe	Glu	Ile	Val	Gly	Phe	Thr	Asn	His	Ile	Asn	Val	Met
130				135				140							
Val	Lys	Phe	Pro	Ser	Ile	Val	Glu	Glu	Glu	Leu	Gln	Phe	Asp	Leu	Ser
145				150				155				160			
Leu	Val	Ile	Glu	Glu	Gln	Ser	Glu	Gly	Ile	Val	Lys	Lys	His	Lys	Pro
165				170				175							
Glu	Ile	Lys	Gly	Asn	Met	Ser	Gly	Asn	Phe	Thr	Tyr	Ile	Ile	Asp	Lys
180				185				190							
Leu	Ile	Pro	Asn	Thr	Asn	Tyr	Cys	Val	Ser	Val	Tyr	Leu	Glu	His	Ser
195				200				205							
Asp	Glu	Gln	Ala	Val	Ile	Lys	Ser	Pro	Leu	Lys	Cys	Thr	Leu	Leu	Pro
210				215				220							
Pro	Gly	Gln	Glu	Ser	Glu	Ser	Ala	Glu	Ser	Ala	Lys	Glu	Pro	Lys	Ser
225				230				235				240			
Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
245				250				255							
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
260				265				270							
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
275				280				285							
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
290				295				300							
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
305				310				315				320			
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
325				330				335							

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
340 345 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
355 360 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
370 375 380

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
385 390 395 400

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
405 410 415

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Ser Pro Gly Lys
465

<210> 101

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR2 (aa27-243)- IgG1 Fc domain with T366W mutation
without a leader sequence

<400> 101

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys

1 5 10 15
Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn
20 25 30

His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser
35 40 45

Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg

50 55 60
 Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser Thr His Glu Ala Tyr

 65 70 75 80
 Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu Phe Ser Cys

 85 90 95
 Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu

 100 105 110
 Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe

 115 120 125
 Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile

 130 135 140
 Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys

 145 150 155 160
 Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro

 165 170 175
 Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln

 180 185 190
 Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln

 195 200 205
 Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 102

<211> 660

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR1 (aa28-436)- IgG1 Fc domain with T366S,
 L368A, and Y407V mutations

<400> 102

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Thr His Ala Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile
 20 25 30
 Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val

35 40 45
 Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn
 50 55 60
 Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn
 65 70 75 80
 Phe Ser Ser Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile
 85 90 95
 Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe
 100 105 110

 Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu
 115 120 125
 Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp
 130 135 140
 Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val
 145 150 155 160
 Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr
 165 170 175

 Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu
 180 185 190
 Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser
 195 200 205
 Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro
 210 215 220
 Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp
 225 230 235 240

 Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala
 245 250 255
 Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile
 260 265 270
 Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn
 275 280 285

Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly
290 295 300

Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile
305 310 315 320

Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp
325 330 335

Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro
340 345 350

Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn
355 360 365

Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr
370 375 380

Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala
385 390 395 400

His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala
405 410 415

Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Glu Pro Lys Ser
420 425 430

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
435 440 445

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
450 455 460

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
465 470 475 480

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
485 490 495

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
500 505 510

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
515 520 525

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

530 535 540
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 545 550 555 560

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 565 570 575
 Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 580 585 590
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 595 600 605
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
 610 615 620

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 625 630 635 640
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 645 650 655
 Ser Pro Gly Lys
 660

<210> 103

<211> 641

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR1 (aa28-436)- IgG1 Fc domain with T366S, L368A,
 and Y407V mutations without a leader sequence

<400> 103

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

50	55	60
Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu		
65	70	75 80
Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe		
	85	90 95
Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu Asp		
	100	105 110
Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met		
	115	120 125
Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys		
	130	135 140
Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His		
145	150	155 160
Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys		
	165	170 175
Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val His		
	180	185 190
Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro Glu Asn Ile		
	195	200 205
Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr		
	210	215 220
Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys		
225	230	235 240
Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys		
	245	250 255
Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln		
	260	265 270
Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr		
	275	280 285
Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe		
	290	295 300

Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His
305 310 315 320

Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln
325 330 335

Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn
340 345 350

Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn
355 360 365

Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met
370 375 380

Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu
385 390 395 400

Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
405 410 415

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
420 425 430

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
435 440 445

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
450 455 460

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
465 470 475 480

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
485 490 495

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
500 505 510

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
515 520 525

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
530 535 540

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser

545 550 555 560
Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
565 570 575

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
580 585 590
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
595 600 605
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
610 615 620
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
625 630 635 640

Lys

<210> 104

<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR2 (aa27-243)- IgG1 Fc domain with T366S,
L368A, and Y407V mutations

<400> 104

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

Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu

100 105 110

Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu

115 120 125

Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met

130 135 140

Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser

145 150 155 160

Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro

165 170 175

Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys

180 185 190

Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser

195 200 205

Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro

210 215 220

Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Glu Pro Lys Ser

225 230 235 240

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

245 250 255

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

260 265 270

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

275 280 285

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

290 295 300

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

305 310 315 320

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

325 330 335

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

340 345 350
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

355 360 365
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

370 375 380
Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

385 390 395 400
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

405 410 415
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr

420 425 430
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

435 440 445
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

450 455 460
Ser Pro Gly Lys

465

<210> 105

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IFNAR2 (aa27-243)- IgG1 Fc domain with T366S, L368A,

and Y407V mutations without a leader sequence

<400> 105

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys

1 5 10 15

Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu Leu Lys Asn

20 25 30

His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr Ile Met Ser

35 40 45

Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn Thr Thr Arg

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

 115 120 125
 Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile
 130 135 140
 Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys
 145 150 155 160
 Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro
 165 170 175
 Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln

 180 185 190
 Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln
 195 200 205
 Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser

355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 106

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 Fc domain with T366Y mutation (knob hole 1)

<400> 106

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

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

100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 107

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 Fc domain with Y407T mutation (knob hole 1)

<400> 107

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1	5	10	15												
Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro
	20		25		30										
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val
	35		40		45										
Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val
	50		55		60										
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln
65			70		75										80
Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln
			85		90										95
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala
	100		105		110										
Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro
	115		120		125										
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr
	130		135		140										
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser
145			150		155										160
Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr
			165		170										175
Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Thr
	180		185		190										
Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe
	195		200		205										
Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys
	210		215		220										
Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys								
225			230												
<210>	108														
<211>	232														
<212>	PRT														

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 Fc domain with T366W mutation (knob hole 2)

<400> 108

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 109

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 Fc domain with T366S, L368A, and Y407V mutations

(knob hole 2)

<400> 109

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val

180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 110
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature
 <223> Human IgG4
 <400> 110
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

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

130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 111

<211> 218

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Human IgG4 Fc domain

<400> 111

Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
35 40 45
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
50 55 60
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
65 70 75 80
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
85 90 95
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
100 105 110
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
115 120 125
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
130 135 140
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
145 150 155 160
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
165 170 175
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
180 185 190
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
195 200 205
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
210 215
<210> 112
<211> 229
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Human IgG4 Hinge + Fc domain

<400> 112

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 113

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Representative Fc domain sourced from Dulaglutide
(S228P, F234A, L235A, L445P (EU) and K478del (Kabat))

<400> 113

Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

1	5	10	15
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
20	25	30	
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
35	40	45	
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
50	55	60	
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn			

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

130	135	140
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
145	150	155
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
165	170	175
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg		

180 185 190
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

195 200 205
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

210 215 220
Ser Leu Ser Leu Gly

225

<210> 114

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG4 with mutations K196Q, S228P, F296Y, E356K,
R409K, and H435R mutations from emicizumab

<400> 114

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 115

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG4 with mutations K196Q, S228P, F296Y, R409K,
 and K439E mutations from emicizumab

<400> 115

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 116

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG4 Fc domain with mutations F296Y, E356K,
 R409K, and H435R mutations from emicizumab

<400> 116

Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

1 5 10 15
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 20 25 30
 Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
 35 40 45
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 50 55 60
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

65 70 75 80
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 85 90 95
 Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 100 105 110

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu

115 120 125

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

130 135 140

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

145 150 155 160

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

165 170 175

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn

180 185 190

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr

195 200 205

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

210 215

<210> 117

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG4 Fc domain with mutations F296Y, R409K, and

K439E mutations from emicizumab

<400> 117

Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

1 5 10 15

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

20 25 30

Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp

35 40 45

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

50 55 60

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

65 70 75 80

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

85 90 95

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

100 105 110

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu

115 120 125

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

130 135 140

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

145 150 155 160

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

165 170 175

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn

180 185 190

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

195 200 205

Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

210 215

<210> 118

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG4 Hinge + Fc domain with mutations S228P,

F296Y, E356K, R409K, H435R, L445P, G446del (EU) and

K478del(Kabat) mutations from emicizumab

<400> 118

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

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

 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 100 105 110
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 115 120 125
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln
 130 135 140
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145 150 155 160

 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 165 170 175
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 180 185 190
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 195 200 205
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220

Leu Ser Pro

225

<210> 119

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG4 Hinge + Fc domain with mutations S228P,

F296Y, R409K, K439E, L445P, G446del (EU)and K478del(Kabat)

mutations from emicizumab

<400> 119

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Pro

225

<210> 120

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG4 Hinge + Fc domain with mutations T350V,
T366L, K392L, T394W (zymeworks)

<400> 120

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Gly Lys
 225
 <210
 > 121
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Human IgG4 Hinge + Fc domain with mutations T350V,
 L351Y, F405A, Y407V (zymeworks)
 <400> 121
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 1 5 10 15
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 20 25 30
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

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

 100 105 110
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 115 120 125
 Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 130 135 140
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210

> 122

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG4 Hinge + Fc domain with mutation T366Y (knob
hole 1)

<400> 122

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140
Val Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 123

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: Human IgG4 Hinge + Fc domain with mutation Y407T (knob
hole 1)

<400> 123

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65	70					75					80				
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
85					90					95					
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser
100					105					110					
Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro

115				120				125							
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln
130				135				140							
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
145				150				155				160			
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
				165				170				175			
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu

[illegible]

225

<210> 124

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG4 Hinge + Fc domain with mutation T336W (knob

hole 2)

<400> 124

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 35 40 45
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 50 55 60

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

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 130 135 140
 Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145 150 155 160
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 165 170 175
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 195 200 205
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
 225

<210> 125

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG4 Hinge + Fc domain with mutations T366S,
 L368A, Y407V (knob hole 2)

<400> 125

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 126

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG4 Hinge + Fc domain with mutation S228P

(stability: reduced Fab arm exchange)

<400> 126

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140
Val Ser Leu Tyr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195

200

205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210

215

220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 127

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG4 Hinge + Fc domain with mutation L235E

(decrease FcR binding) (Alegre et al 1992)

<400> 127

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1

5

10

15

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20

25

30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35

40

45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50

55

60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65

70

75

80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85

90

95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100

105

110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115

120

125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130

135

140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145 150 155 160
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 165 170 175
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 180 185 190
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 128

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG4 Hinge + Fc domain with mutation F234A,
 L235A (decrease FcR binding) Xu et al Cell Immunol 2000
 200(1):16-26)

<400> 128

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Ala

1 5 10 15
 Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 20 25 30
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 35 40 45
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 50 55 60
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 129

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG4 Hinge + Fc domain with mutation S228P,
L235E (decrease FcR binding) Reddy et al., J Immunol 2000
164(4):1925-33)

<400> 129

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15
Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 130

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG4 Hinge + Fc domain with mutation N297A

(affects glycosylation, thus FcR binding) Borrok et al ACS Chem
Biol 2012 7(9):1596-1602

<400> 130

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 131

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(50)

<223> "Gly Gly Gly Gly Ser" is present at least once, and may repeat up to 10 times

<400> 131

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1	5	10	15
Gly Gly Gly Ser	Gly Gly Gly Gly Ser	Gly Gly Gly Gly Ser	Gly Gly
20	25	30	
Gly Gly Ser Gly	Gly Gly Gly Ser	Gly Gly Gly Ser	Gly Gly Gly
35	40	45	
Gly Ser			
50			

<210> 132

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: linker

<220><221> misc_feature

<223> "Gly Gly Gly Gly Ser" is present at least once, and may repeat up to 5 times

<400> 132

Gly Gly Gly Gly Ser	Gly Gly Gly Gly Ser	Gly Gly Gly Gly Ser	Gly
1	5	10	15
Gly Gly Gly Ser	Gly Gly Gly Ser		
20	25		

<210> 133

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: linker
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(26)
 <223> "Glu Ala Ala Ala Lys" repeats at least twice and up to 5 times
 <400> 133

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala

20 25

<210> 134
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: linker
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 <223> "Gly Gly Ser Gly" is present at least once and may repeat up to 5
 times
 <400> 134

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly

20

<210> 135
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: linker
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(30)
 <223> "Gly Gly Ser Gly Gly Ser" is present at least once and may repeat
 up to 5 times

<400> 135

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 136

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: TFRC Probe

<220><221> misc_feature

<223> 56-FAM at 5' end, ZEN modification mid-sequence, 3IABkFQ at 3'

end

<400> 136

ccattgtcat ataccggtt cagcct

26

<210> 137

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: TFRC Primer 1

<400> 137

atctacagca agtttcattct cca

23

<210> 138

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: TFRC Primer 2

<400> 138

tcaagctaga tcagcattct ctaac

25

<210> 139

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

```

<220><223> Synthetic: HPRT1 Probe
<220><221> misc_feature
<223> 56-FAM at 5' end, ZEN modification mid-sequence, 3IABkFQ at 3'
      end
<400> 139
tccattccta tgactgtaga tttatcaga ctgaaga
<210> 140
<211> 24
37

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: HPRT1 Primer 1
<400> 140
ccaattactt ttatgtcccc tggt
<210> 141
<211> 27
24

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: HPRT1 Primer 2
<400> 141
catcaaagca ctgaatagaa atagtga
<210> 142
<211> 23
27

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: GUSB Probe
<220><221> misc_feature
<223> 56-FAM at 5' end, ZEN modification mid-sequence, 3IABkFQ at 3'
      end
<400> 142
tgcagggttt caccaggatc cac
<210> 143
<211> 22
23

<212> DNA

```

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: GUSB Primer 1

<400> 143

gtttttgatc cagacccaga tg 22

<210> 144

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: GUSB Primer 2

<400> 144

gcccattatt cagagcgagt a 21

<210> 145

<211>

22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CMPK2 Probe

<220><221> misc_feature

<223> 56-FAM at 5' end, ZEN modification mid-sequence, 3IABkFQ at 3'

end

<400> 145

atgccacggg taaaaccacg gt 22

<210> 146

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CMPK2 Primer 1

<400> 146

aggacagcct taagtgaatc tg 22

<210> 147

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CMPK2 Primer 2

<400> 147
 gcccaaaaca gatccagaaa g 21
 <210> 148
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: HERC5 Probe
 <220><221> misc_feature
 <223> 56-FAM at 5' end, ZEN modification mid-sequence, 3IABkFQ at 3'
 end
 <400> 148
 atacccaaca agctcagcca cca 23
 <210> 149
 <211> 23
 <212> DNA
 <
 213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: HERC5 Primer 1
 <400> 149
 cccaaatcag aaacataggc aag 23
 <210> 150
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: HERC5 Primer 2
 <400> 150
 tcaacacaga atgagctaag acc 23
 <210> 151
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: EPSTI1 Probe
 <220><221> misc_feature
 <223> 56-FAM at 5' end, ZEN modification mid-sequence, 3IABkFQ at 3'

end

<400> 151
agagccaaaa tccaccagac tgaaca 26

<210> 152
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: EPSTI1Primer 1

<400> 152
tccaacagcc tccagattg 19

<210> 153
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: EPSTI1 Primer 2

<400> 153
gtgaattact ggaactgaaa cgg 23

<210> 154
<211>
> 468
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR2 (aa27-243)- IgG1 Fc domain with Y407T
mutation

<400> 154

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

Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr
50 55 60
Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn

65	70	75	80
Thr Thr Arg Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser Thr His			
	85	90	95
Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu			
	100	105	110
Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu			
	115	120	125
Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met			
	130	135	140
Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser			
145	150	155	160
Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro			
	165	170	175
Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys			
	180	185	190
Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser			
	195	200	205
Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro			
	210	215	220
Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Glu Pro Lys Ser			
225	230	235	240
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu			
	245	250	255
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
	260	265	270
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
	275	280	285
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
	290	295	300
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
305	310	315	320

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
325 330 335
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
340 345 350
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
355 360 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
370 375 380
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
385 390 395 400
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
405 410 415
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr
420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
435 440 445
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Ser Pro Gly Lys

465

<210> 155

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Leader- IFNAR2 (aa27-243) (Gly4Ser)4- IgG1 Fc domain
with T366W mutation

<400> 155

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15
Thr His Ala Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys
20 25 30
Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser Trp Glu

35 40 45
 Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu Tyr Thr
 50 55 60
 Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala Asn

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

 130 135 140
 Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser
 145 150 155 160
 Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro
 165 170 175
 Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys
 180 185 190
 Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser

 195 200 205
 Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro
 210 215 220
 Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

 260 265 270
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 275 280 285

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 290 295 300
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 305 310 315 320
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 325 330 335
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 340 345 350
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 355 360 365
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 370 375 380
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 385 390 395 400
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 405 410 415
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 420 425 430
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 435 440 445
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 450 455 460
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 465 470 475 480
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485