202208414

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202208414 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：110116616 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 05 月 07 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/705 (2006.01)* *A61K38/17 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/05/08 美國 63/022,373
2020/06/03 美國 63/034,361
2020/09/18 美國 63/080,643

(71)申請人：美商艾爾潘免疫科學有限公司 (美國) ALPINE IMMUNE SCIENCES, INC. (US) 美國

(72)發明人：狄倫 史黛西 DILLON, STACEY (US)；瑞克森 馬克 RIXON, MARK (US)；艾凡思 羅倫斯 EVANS, LAWRENCE (US)；德夢特 丹尼爾 威廉 DEMONTE, DANIEL WILLIAM (US)；庫吉帕 約瑟夫 L KUIJPER, JOSEPH L. (US)；彭 史丹佛 L PENG, STANFORD L. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：119 項 圖式數：17 共 433 頁

(54)名稱

APRIL 及 BAFF 抑制性免疫調節蛋白及其使用方法

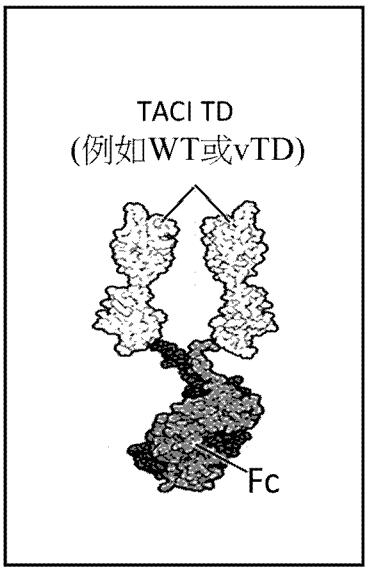
(57)摘要

本文提供展現 BAFF 及 APRIL (或 BAFF/APRIL 異三聚體)之中和活性的免疫調節蛋白。本文提供之免疫調節蛋白包括跨膜活化物及 CAML 相互作用物(TACI)之變異域。所提供之免疫調節蛋白包括 TACI-Fc 融合蛋白。亦提供編碼該等免疫調節蛋白之核酸分子。該等免疫調節蛋白為多種免疫疾病、病症或病況提供治療效用。亦提供用於製備及使用此類蛋白質之組合物及方法。

Provided herein are immunomodulatory proteins that exhibit neutralizing activity of BAFF and APRIL (or BAFF/APRIL heterotrimers). The immunomodulatory proteins provided herein include variant domains of Transmembrane Activator and CAML Interactor (TACI). Among provided immunodulatory proteins are TACI-Fc fusion proteins. Also provided are nucleic acid molecules encoding the immunomodulatory proteins. The immunomodulatory proteins provide therapeutic utility for a variety of immunological diseases, disorders or conditions. Also provided are compositions and methods for making and using such proteins.

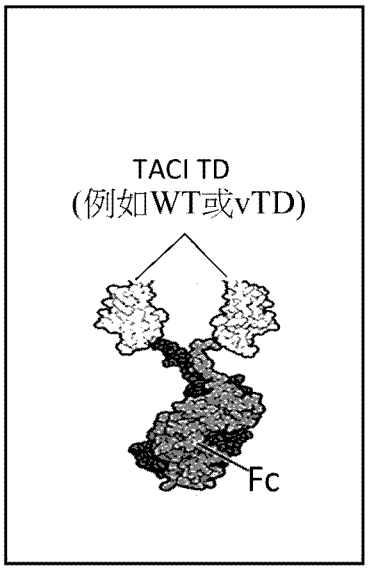
指定代表圖：

可溶性TACI-Fc



【圖8A】

可溶性TACI-Fc



【圖8B】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

APRIL及BAFF抑制性免疫調節蛋白及其使用方法

【英文發明名稱】

APRIL AND BAFF INHIBITORY IMMUNOMODULATORY PROTEINS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本文提供展現BAFF及APRIL (或BAFF/APRIL異三聚體)之中和活性的免疫調節蛋白。本文提供之免疫調節蛋白包括跨膜活化物及CAML相互作用物(TACI)之變異域。所提供之免疫調節蛋白包括TACI-Fc融合蛋白。亦提供編碼該等免疫調節蛋白之核酸分子。該等免疫調節蛋白為多種免疫疾病、病症或病況提供治療效用。亦提供用於製備及使用此類蛋白質之組合物及方法。

【英文】

Provided herein are immunomodulatory proteins that exhibit neutralizing activity of BAFF and APRIL (or BAFF/APRIL heterotrimers). The immunomodulatory proteins provided herein include variant domains of Transmembrane Activator and CAML Interactor (TACI). Among provided immunodulatory proteins are TACI-Fc fusion proteins. Also provided are nucleic acid molecules encoding the immunomodulatory proteins. The immunomodulatory proteins provide therapeutic utility for a variety of immunological diseases, disorders or conditions. Also provided are compositions and methods for making and

using such proteins.

【指定代表圖】

圖8A及8B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

APRIL及BAFF抑制性免疫調節蛋白及其使用方法

【英文發明名稱】

APRIL AND BAFF INHIBITORY IMMUNOMODULATORY PROTEINS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明提供表現出BAFF及APRIL (或BAFF/APRIL異三聚體)中和活性之免疫調節蛋白。該等免疫調節蛋白包括跨膜活化物及CAML相互作用物(TACI)之變異域。所提供之免疫調節蛋白包括TACI-Fc融合蛋白。本發明亦提供編碼該等免疫調節蛋白之核酸分子。該等免疫調節蛋白為多種免疫疾病、病症或病況提供治療效用。提供製造及使用此類蛋白質之組合物及方法。

【先前技術】

【0002】 藉由干預涉及可溶性配體與其受體之間相互作用的過程來調節免疫反應在醫學上愈來愈受到關注。目前，用於增強或抑制免疫反應之生物製劑一般僅限於抗體(例如抗PD-1抗體)或針對單一細胞表面分子之可溶性受體(例如Fc- CTLA-4)。需要可調節免疫反應且尤其B細胞免疫反應之改良治療劑。提供滿足此類需要之實施例。

【發明內容】

【0003】 本文提供一種免疫調節蛋白，其含有至少一個TACI多肽，該多肽為截短的野生型TACI胞外域或為其變異體，其中截短的野生型TACI胞外域含有富含半胱胺酸之域2 (CRD2)，但缺少整個富含半胱胺酸

之域1 (CRD1)，其中變異TACI多肽在截短的野生型TACI胞外域中包含一或多個胺基酸取代。

【0004】 本文提供一種免疫調節蛋白，其含有至少一個TACI多肽，該多肽為截短的野生型TACI胞外域或為其變異體，其中參考SEQ ID NO: 122中所列之位置，截短的野生型TACI胞外域由胺基酸殘基67-118內所包含之連續序列組成，該序列由胺基酸殘基71-104組成，其中變異TACI多肽在截短的野生型TACI胞外域中包含一或多個胺基酸取代。在任何實施例中之一些中，截短的野生型TACI胞外域之長度為35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或51個胺基酸。在任何實施例中之一些中，截短的野生型TACI胞外域由SEQ ID NO: 122中所列之胺基酸殘基68-110組成。在任何實施例中之一些中，TACI多肽由SEQ ID NO: 13中所列之胺基酸序列組成，或為其在SEQ ID NO: 13中所列之序列中含有一或多個胺基酸取代的變異體。

【0005】 本文提供一種免疫調節蛋白，其含有至少一個TACI多肽，該多肽為由SEQ ID NO: 13中所列之胺基酸序列組成的截短的TACI多肽或其在SEQ ID NO: 13中所列之序列中含有一或多個胺基酸取代的變異體。在任何實施例中之一些中，截短的TACI多肽或其變異體與APRIL、BAFF或BAFF/APRIL異三聚體結合。在任何實施例中之一些中，TACI多肽為由SEQ ID NO: 1中所列之序列組成的截短的野生型TACI胞外域。在任何實施例中之一些中，TACI多肽為由SEQ ID NO: 13中所列之序列組成的截短的野生型TACI胞外域。

【0006】 本文提供一種免疫調節蛋白，其含有由SEQ ID NO: 13中所列之序列組成的截短的TACI多肽。在任何實施例中之一些中，TACI多

肽為變異TACI多肽，其中變異TACI多肽與截短的TACI多肽相比，對APRIL及BAFF中之一或兩者的結合親和力增加。在任何實施例中之一些中，變異TACI多肽在選自以下之位置處包含一或多個胺基酸取代：74、75、76、77、78、79、82、83、84、85、86、87、88、92、95、97、98、99、101、102及103，對應於SEQ ID NO: 122中所列之編號。

【0007】在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代係選自E74V、Q75E、Q75R、G76S、K77E、F78Y、Y79F、L82H、L82P、L83S、R84G、R84L、R84Q、D85E、D85V、C86Y、I87L、I87M、S88N、I92V、Q95R、P97S、K98T、Q99E、A101D、Y102D、F103S、F103V、F103Y或其保守胺基酸取代。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含E74V、K77E、Y79F、L82H、L82P、R84G、R84L、R84Q、D85V或C86Y中之至少一者。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代為D85E/K98T、I87L/K98T、L82P/I87L、G76S/P97S、K77E/R84L/F103Y、Y79F/Q99E、L83S/F103S、K77E/R84Q、K77E/A101D、K77E/F78Y/Y102D、Q75E/R84Q、Q75R/R84G/I92V、K77E/A101D/Y102D、R84Q/S88N/A101D、R84Q/F103V、K77E/Q95R/A101D或I87M/A101D。在一些實施例中，一或多個胺基酸取代為K77E/F78Y/Y102D。在一些實施例中，一或多個胺基酸取代為Q75E/R84Q。在一些實施例中，變異TACI多肽在SEQ ID NO: 26中列出。在一些實施例中，變異TACI多肽在SEQ ID NO: 27中列出。

【0008】在任何實施例中之一些中，TACI多肽為變異TACI多肽，其在參考TACI多肽之胞外域(ECD)或其特異性結合片段中在選自以下之

位置處包含一或多個胺基酸取代：40、59、60、61、74、75、76、77、78、79、82、83、84、85、86、87、88、92、95、97、98、99、101、102及103，對應於SEQ ID NO: 122中所列之位置編號。

【0009】 本文提供一種免疫調節蛋白，其含有至少一個變異TACI多肽，其中至少一個變異TACI多肽在參考TACI多肽之胞外域(ECD)或其特異性結合片段中在選自以下之位置處包含一或多個胺基酸取代：40、59、60、61、74、75、76、77、78、79、82、83、84、85、86、87、88、92、95、97、98、99、101、102及103，對應於SEQ ID NO: 122中所列之位置編號。

【0010】 本文提供一種免疫調節蛋白，其為含有變異TACI多肽、Fc區及TACI多肽與Fc區之間之連接子的變異TACI-Fc融合蛋白，其中變異TACI多肽在參考TACI多肽之胞外域(ECD)或其特異性結合片段中在選自以下之位置處包含一或多個胺基酸取代：40、59、60、61、74、75、76、77、78、79、82、83、84、85、86、87、88、92、95、97、98、99、101、102及103，對應於SEQ ID NO: 122中所列之位置編號。

【0011】 在任何實施例中之一些中，參考TACI多肽為由TACI之胞外域或其特異性結合部分組成的截短的多肽，其與APRIL、BAFF或BAFF/APRIL異三聚體結合。

【0012】 在任何實施例中之一些中，參考TACI多肽包含(i) SEQ ID NO: 122中所列之胺基酸序列，(ii)與SEQ ID NO: 122具有至少95%序列一致性之胺基酸序列；或(iii)含有CRD1域及CRD2域中之一或兩者的(i)或(ii)之一部分，其與APRIL、BAFF或BAFF/APRIL異三聚體結合。

【0013】 在任何實施例中之一些中，參考TACI多肽缺少N端甲硫胺

酸。

【0014】在任何實施例中之一些中，參考TACI多肽包含CRD1域及CRD2域。

【0015】在任何實施例中之一些中，參考TACI多肽包含SEQ ID NO: 1中所列之序列。在任何實施例中之一些中，參考TACI多肽由SEQ ID NO: 1中所列之序列組成。

【0016】在任何實施例中之一些中，參考TACI多肽基本上由CRD2域組成。

【0017】在任何實施例中之一些中，參考TACI多肽包含SEQ ID NO: 13中所列之序列。在任何實施例中之一些中，參考TACI多肽由SEQ ID NO: 13中所列之序列組成。

【0018】在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代係選自W40R、Q59R、R60G、T61P、E74V、Q75E、Q75R、G76S、K77E、F78Y、Y79F、L82H、L82P、L83S、R84G、R84L、R84Q、D85E、D85V、C86Y、I87L、I87M、S88N、I92V、Q95R、P97S、K98T、Q99E、A101D、Y102D、F103S、F103V、F103Y或其保守胺基酸取代。

【0019】在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含E74V、K77E、Y79F、L82H、L82P、R84G、R84L、R84Q、D85V或C86Y中之至少一者。

【0020】在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含選自由以下組成之群的胺基酸取代：Q75E、K77E、F78Y、R84G、R84Q、A101D及Y102D或其任何組合。

【0021】在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代Q75E。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代K77E。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代F78Y。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代R84G。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代R84Q。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代A101D。

【0022】在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含Q75E/R84Q。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含Q75E/K77E。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含Q75E/F78Y。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含Q75E/A101D。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含Q75E/Y102D。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含F77E/F78Y。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含K77E/R84Q。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含K77E/A101D在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含K77E/Y102D。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含F78Y/R84Q。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含F78Y/A101D。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含F78Y/Y102D。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含R84Q/A101D。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含R84Q/Y102D。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含A101D/Y102D。

【0023】在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代為D85E/K98T、I87L/K98T、R60G/Q75E/L82P、R60G/C86Y、W40R/L82P/F103Y、W40R/Q59R/T61P/K98T、L82P/I87L、G76S/P97S、K77E/R84L/F103Y、Y79F/Q99E、L83S/F103S、K77E/R84Q、K77E/A101D、K77E/F78Y/Y102D、Q75E/R84Q、Q75R/R84G/I92V、K77E/A101D/Y102D、R84Q/S88N/A101D、R84Q/F103V、K77E/Q95R/A101D或I87M/A101D。

【0024】在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代為R84G、A101D、K77E/R84Q、K77E/A101D、K77E/F78Y、K77E/F78Y/Y102D、Q75E/R84Q、K77E/A101D/Y102D、R84Q、K77E、A101D、Q75E、K77E/F78Y/R84Q、F78Y、F78Y/R84Q、F78Y/A101D、F78Y/Y102D或K77E/Y102D。

【0025】在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代為K77E/F78Y/Y102D。

【0026】在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代為Q75E/R84Q。

【0027】在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代為K77E/A101D/Y102D。

【0028】在任何實施例中之一些中，變異TACI多肽與參考TACI多肽相比具有至多10個胺基酸修飾。在任何實施例中之一些中，變異TACI多肽與參考TACI多肽相比具有至多5個胺基酸修飾。

【0029】在任何實施例中之一些中，變異TACI多肽與SEQ ID NO: 122或其包含CRD1域及/或CRD2域之特異性結合片段具有至少90%序列

一致性。在一些實施例中，變異TACI多肽與SEQ ID NO: 122或其包含CRD1域及/或CRD2域之特異性結合片段具有至少95%序列一致性。在一些實施例中，特異性結合片段在SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 130或SEQ ID NO: 131中列出。

【0030】在任何實施例中之一些中，變異TACI多肽與SEQ ID NO: 13具有至少90%序列一致性。在任何實施例中之一些中，變異TACI多肽與SEQ ID NO: 13具有至少95%序列一致性。

【0031】在任何實施例中之一些中，與參考TACI多肽相比，變異TACI多肽對APRIL及BAFF中之一或兩者的結合親和力增加。在任何實施例中之一些中，變異TACI多肽對APRIL之結合親和力增加。在任何實施例中之一些中，變異TACI多肽對BAFF之結合親和力增加。在任何實施例中之一些中，變異TACI多肽對APRIL及BAFF之結合親和力增加。

【0032】在任何實施例中之一些中，增加的對BAFF或APRIL之結合親和力獨立地增加超過約1.2倍、約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍或約60倍。

【0033】在任何實施例中之一些中，變異TACI多肽包含SEQ ID NO: 2-12、21、22、101-120中之任一者中所列之序列；或變異TACI多肽包含SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100或177-192中之任一者中所列之序列。

【0034】在任何實施例中之一些中，變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 2-12、21、22、101-120中之任一者中所列之序列組成；或變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100或177-

192中之任一者中所列之序列組成。

【0035】在任何實施例中之一些中，變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 26中所列之序列組成。在任何實施例中之一些中，變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 27中所列之序列組成。在任何實施例中之一些中，變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 107中所列之序列組成。在任何實施例中之一些中，變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 20中所列之序列組成。

【0036】在任何實施例中之一些中，連接子包含肽連接子且肽連接子係選自GSGGS (SEQ ID NO: 76)、GGGGS (G4S；SEQ ID NO: 77)、GSGGGGS (SEQ ID NO: 74)、GGGGSGGGGS (2×GGGGS；SEQ ID NO: 78)、GGGGSGGGGSGGGGS (3×GGGGS；SEQ ID NO: 79)、GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (4×GGGGS；SEQ ID NO:84)、GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (5×GGGGS；SEQ ID NO: 91)、GGGGSSA (SEQ ID NO: 80) 或 GSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:194)或其組合。

【0037】在任何實施例中之一些中，免疫調節蛋白含有與至少一個TACI多肽連接之異源部分。在任何實施例中之一些中，異源部分為半衰期延長部分、多聚化域、與細胞表面上之分子結合的靶向部分或可偵測標記。在任何實施例中之一些中，半衰期延長部分包含多聚化域、白蛋白、白蛋白結合多肽、Pro/Ala/Ser (PAS)、人絨毛膜促性腺激素β次單元之C端肽(CTP)、聚乙二醇(PEG)、胺基酸之長非結構化親水性序列(XTEN)、羥乙基澱粉(HES)、白蛋白結合小分子或其組合。在任何實施例中之一些中，至少一個TACI多肽與免疫球蛋白之Fc區連接。在一些實施例中，本

文提供之任何實施例之免疫調節蛋白為TACI-Fc融合蛋白，包括與免疫球蛋白之Fc區連接之至少一個TACI多肽。

【0038】在一些實施例中，本文提供之免疫調節蛋白不包括與另一個與細胞表面上之分子結合的靶向部分連接的TACI多肽。在一些實施例中，本文提供之免疫調節蛋白不包括與作為T細胞刺激受體之結合搭配物或T細胞刺激受體之配體之靶向部分連接的TACI多肽。在一些實施例中，本文提供之免疫調節蛋白不包括與作為CD28之結合搭配物或CD28之配體(例如CD80或CD86)之靶向部分連接的TACI多肽。在一些實施例中，本文提供之免疫調節蛋白不包括與CTLA-4多肽或CTLA-4之胞外域或結合部分或其變異體連接的TACI多肽。舉例而言，在所提供之態樣中，本文提供之免疫調節蛋白不包括與野生型CTLA-4多肽或其胞外域或結合部分連接的TACI多肽。在所提供之態樣中，本文提供之免疫調節蛋白不包括與變異CTLA-4多肽或其胞外域或結合部分連接的TACI多肽，諸如變異CTLA-4或其結合部分在CTLA-4之胞外域中含有一或多個胺基酸修飾(例如取代)，例如以增加對一或多個同源結合搭配物之結合親和力。

【0039】在任何實施例中之一些中，免疫球蛋白Fc為IgG4 Fc域，或為其變異體。在一些實施例中，IgG4 Fc域具有SEQ ID NO: 139中所列之胺基酸序列。在一些實施例中，IgG4 Fc域為其含有突變S228P之變異體。在一些實施例中，IgG4 Fc域具有SEQ ID NO: 140或SEQ ID NO: 220中所列之胺基酸序列。

【0040】在任何實施例中之一些中，TACI-Fc之Fc融合蛋白為二聚體。在任何實施例中之一些中，免疫球蛋白Fc區為同二聚體Fc區。

【0041】在任何實施例中之一些中，免疫球蛋白Fc為IgG1 Fc域，

或為視情況與野生型IgG1 Fc域相比，表現出對Fc受體之結合親和力降低及/或效應功能降低的變異Fc。在任何實施例中之一些中，免疫球蛋白Fc在SEQ ID NO: 71中列出。在一些實施例中，免疫球蛋白Fc為IgG1 Fc域，且Fc包括SEQ ID NO: 81中所列之胺基酸序列。在任何實施例中之一些中，免疫球蛋白Fc為含有一或多個選自以下之胺基酸取代的變異IgG1 Fc域：按EU編號之L234A、L234V、L235A、L235E、G237A、S267K、R292C、N297G及V302C。在任何實施例中之一些中，免疫球蛋白Fc區含有按EU編號之胺基酸取代L234A、L235E及G237A或按EU編號之胺基酸取代R292C、N297G及V302C。在一些實施例中，Fc區包含按EU編號之胺基酸取代L234A、L235E及G237A。在一些實施例中，Fc區在SEQ ID NO: 73、75、83、136或221中列出。在一些實施例中，免疫球蛋白Fc區進一步包含胺基酸取代A330S及P331S。在一些實施例中，免疫球蛋白Fc區在SEQ ID NO: 175或SEQ ID NO: 176中列出。

【0042】在一些實施例中，Fc為包括SEQ ID NO: 73中所列之胺基酸序列的變異Fc。

【0043】在任何實施例中之一些中，免疫調節蛋白為異二聚體，其中二聚體之各多肽與各自在野生型Fc域中含有一或多個胺基酸修飾之免疫球蛋白Fc域連接，以實現多肽之間的異二聚體形成。在任何實施例中之一些中，野生型免疫球蛋白Fc為IgG1 Fc域。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸修飾係選自杵-臼修飾及電荷突變，以減少或防止因電荷排斥所致之自締合。

【0044】在任何實施例中之一些中，視情況與野生型IgG1 Fc域相比，免疫調節蛋白含有一或多個胺基酸取代，以降低對Fc受體之結合親和

力及/或降低效應功能。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代係選自按EU編號之L234A、L234V、L235A、L235E、G237A、S267K、R292C、N297G及V302C。在任何實施例中之一些中，免疫球蛋白Fc區含有按EU編號之胺基酸取代L234A、L235E及G237A或按EU編號之胺基酸取代R292C、N297G及V302C。

【0045】在任何實施例中之一些中，TACI-Fc融合蛋白包含以下結構：TACI多肽(TACI)-連接子-Fc區。在一些實施例中，TACI-Fc融合蛋白在SEQ ID NO: 168中列出。在一些實施例中，TACI-Fc融合蛋白在SEQ ID NO: 170中列出。在一些實施例中，TACI-Fc融合蛋白在SEQ ID NO: 167中列出。在一些實施例中，TACI-Fc融合蛋白在SEQ ID NO: 169中列出。在一些實施例中，免疫調節蛋白為包含TACI-Fc融合蛋白之兩個相同複本的同二聚體。

【0046】本文提供一種免疫調節TACI-Fc融合蛋白，其為包含由共價二硫鍵連接之SEQ ID NO: 167中所列之TACI-Fc融合蛋白之兩個相同複本的同二聚體。

【0047】本文提供一種免疫調節TACI-Fc融合蛋白，其為包含由共價二硫鍵連接之SEQ ID NO: 168中所列之TACI-Fc融合蛋白之兩個相同複本的同二聚體。

【0048】本文提供一種免疫調節TACI-Fc融合蛋白，其為包含由共價二硫鍵連接之SEQ ID NO: 169中所列之TACI-Fc融合蛋白之兩個相同複本的同二聚體。

【0049】本文提供一種免疫調節TACI-Fc融合蛋白，其為包含由共價二硫鍵連接之SEQ ID NO: 170中所列之TACI-Fc融合蛋白之兩個相同

複本的同二聚體。

【0050】在任何實施例中之一些中，TACI-Fc融合蛋白包含以下結構：(TACI)-連接子-Fc區-連接子-(TACI)。在一些實施例中，TACI-Fc融合蛋白在SEQ ID NO: 201中列出。在一些實施例中，TACI-Fc融合蛋白在SEQ ID NO: 202中列出。在一些實施例中，免疫調節蛋白為包含TACI-Fc融合蛋白之兩個相同複本的同二聚體。

【0051】在任何實施例中之一些中，TACI-Fc融合蛋白包含以下結構：(TACI)-連接子-(TACI)-連接子-Fc區。在一些實施例中，TACI-Fc融合蛋白在SEQ ID NO: 198中列出。在一些實施例中，免疫調節蛋白為包含TACI-Fc融合蛋白之兩個相同複本的同二聚體。

【0052】在任何實施例中之一些中，免疫調節蛋白(例如Fc融合蛋白)阻斷APRIL、BAFF或APRIL/BAFF異三聚體與BCMA或TACI之結合；且免疫調節蛋白在向個體投與後降低血液中循環APRIL、BAFF或APRIL/BAFF之量。在任何實施例中之一些中，免疫調節蛋白(例如Fc融合蛋白)阻斷APRIL、BAFF或APRIL/BAFF異三聚體與BCMA或TACI之結合。在任何實施例中之一些中，免疫調節蛋白(例如Fc融合蛋白)在向個體投與後降低血液中循環APRIL、BAFF或APRIL/BAFF之量。

【0053】在任何實施例中之一些中，免疫調節蛋白(例如Fc融合蛋白)減少或抑制B細胞成熟、分化及增殖。在任何實施例中之一些中，免疫調節蛋白減少或抑制B細胞成熟、分化或增殖。

【0054】在一些實施例中，Fc融合蛋白中和APRIL及BAFF。在一些實施例中，中和APRIL之IC50小於100 pM、小於50 pM、小於40 pM、小於30 pM、小於20 pM、小於10 pM、小於5 pM或小於1 pM，或為前述

任一者之間的任何值；及/或中和BAFF之IC50小於400 pM、小於300 pM、小於200 pM、小於100 pM、小於75 pM、小於50 pM、小於25 pm或小於10 pM，或為前述任一者之間的任何值。

【0055】 本文提供編碼本文所述之任何實施例之免疫調節蛋白(例如Fc融合蛋白)的核酸分子。在任何實施例中之一些中，核酸分子為合成核酸。在任何實施例中之一些中，核酸分子為cDNA。

【0056】 本文提供一種載體，其含有本文所述之任何實施例之核酸分子。在任何實施例中之一些中，載體為表現載體。在任何實施例中之一些中，載體為哺乳動物表現載體或病毒載體。

【0057】 本文提供一種細胞，其含有本文所述之任何實施例之核酸或本文所述之任何實施例之載體。在任何實施例中之一些中，細胞為哺乳動物細胞。在任何實施例中之一些中，細胞為人類細胞。

【0058】 本文提供一種產生免疫調節蛋白之方法，其包含在一定條件下將本文所述之任何實施例之核酸分子或本文所述之任何實施例之載體引入宿主細胞中以在細胞中表現該蛋白質。在任何實施例中之一些中，該方法包括自細胞分離或純化免疫調節蛋白(例如Fc融合蛋白)。本文提供一種產生Fc融合蛋白之方法，其包括在一定條件下將本文提供之任何實施例之核酸分子或本文提供之任何實施例之載體引入宿主細胞中以在細胞中表現該蛋白質。

【0059】 本文提供藉由本文所述之任何實施例之方法產生的免疫調節蛋白(例如Fc融合蛋白)。本文提供藉由本文所述之任何實施例之方法產生的Fc融合蛋白。

【0060】 本文提供一種醫藥組合物，其含有本文所述之任何實施例

之免疫調節蛋白(例如Fc融合蛋白)。在任何實施例中之一些中，醫藥組合物含有醫藥學上可接受之賦形劑。在任何實施例中之一些中，醫藥組合物為無菌的。

【0061】 本文提供一種製品，其包括在小瓶或容器中之本文所述之任何實施例之醫藥組合物。在任何實施例中之一些中，小瓶或容器為密封的。

【0062】 本文提供一種套組，其含有本文提供之任何實施例之醫藥組合物及使用說明書。在任何實施例中之一些中，套組包括本文所述之任何實施例之製品及使用說明書。

【0063】 本文提供一種降低個體之免疫反應的方法，其包含向有需要之個體投與本文所述之任何實施例之免疫調節蛋白。

【0064】 本文提供一種降低個體之免疫反應的方法，其包含向有需要之個體投與本文所述之任何實施例之Fc融合蛋白。

【0065】 本文提供一種降低個體之免疫反應的方法，其包含向有需要之個體投與本文所述之任何實施例之醫藥組合物。在任何實施例中之一些中，個體之B細胞免疫反應降低，由此減少或抑制B細胞成熟、分化及/或增殖。在任何實施例中之一些中，個體之APRIL、BAFF或APRIL/BAFF異三聚體的循環量降低。

【0066】 本文提供一種降低個體之APRIL、BAFF或APRIL/BAFF異三聚體之循環量的方法，其包含向個體投與本文所述之任何實施例之醫藥組合物。在任何實施例中之一些中，個體之T細胞免疫反應降低，由此減少或抑制T細胞共刺激。在任何實施例中之一些中，降低免疫反應治療個體之疾病或病況。

【0067】本文提供一種治療個體之疾病、病症或病況的方法，其包含向有需要之個體投與本文所述之任何實施例之免疫調節蛋白。

【0068】本文提供一種治療個體之疾病、病症或病況的方法，其含有向有需要之個體投與本文所述之任何實施例之Fc融合蛋白。

【0069】本文提供一種治療個體之疾病、病症或病況的方法，其包含向有需要之個體投與本文所述之任何實施例之醫藥組合物。在任何實施例中之一些中，該疾病、病症或病況為自體免疫疾病、發炎性病況、B細胞癌、抗體介導之病變、腎病、移植排斥、移植物抗宿主病或病毒感染。在任何實施例中之一些中，該疾病、病症或病況係選自由以下組成之群：全身性紅斑狼瘡(SLE)；休格倫氏症候群(Sjögren's syndrome)、硬皮病、多發性硬化症、糖尿病、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、IgA腎病變、IgA血管炎、視神經炎、澱粉樣變性、抗磷脂抗體症候群(APS)、自體免疫性多腺症候群II型(APS II)、自體免疫性甲狀腺病(AITD)、葛瑞夫茲氏病(Graves' disease)、自體免疫性腎上腺炎及尋常型天疱瘡。在任何實施例中之一些中，該疾病、病症或病況為B細胞癌且該癌症為骨髓瘤。

【0070】本文亦提供用於降低個體之免疫反應的醫藥組合物。

【0071】本文亦提供任何所提供之免疫調節蛋白(例如Fc融合蛋白)或任何所提供之醫藥組合物在製造用於降低個體之免疫反應之藥物中的用途。

【0072】在本文提供之供使用之醫藥組合物或用途的一些實施例中，免疫反應為B細胞免疫反應，其中降低免疫反應減少或抑制B細胞成熟、分化及/或增殖。在一些實施例中，降低免疫反應降低個體之APRIL、BAFF或APRIL/BAFF異三聚體之循環量。在一些實施例中，降

低免疫反應治療個體之疾病或病況。

【0073】 本文亦提供用於治療個體之疾病、病症或病況的醫藥組合物。

【0074】 本文亦提供任何所提供之免疫調節蛋白或醫藥組合物在製造用於治療個體之疾病、病症或病況之藥物中的用途。

【0075】 在本文提供之供使用之醫藥組合物或用途的任何實施例中之一些中，該疾病、病症或病況為自體免疫疾病、發炎性病況、B細胞癌、抗體介導之病變、腎病、移植排斥、移植物抗宿主病或病毒感染。在一些實施例中，該疾病、病症或病況係選自由以下組成之群：全身性紅斑狼瘡(SLE)；休格倫氏症候群、硬皮病、多發性硬化症、糖尿病、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、IgA腎病變、IgA血管炎、視神經炎、澱粉樣變性、抗磷脂抗體症候群(APS)、自體免疫性多腺症候群II型(APS II)、自體免疫性甲狀腺病(AITD)、葛瑞夫茲氏病、自體免疫性腎上腺炎及尋常型天疱瘡。在一些實施例中，該疾病、病症或病況為B細胞癌且該癌症為骨髓瘤。

【圖式簡單說明】

【0076】 **圖1**展示藉由TACI之涉及重組APRIL及BAFF之功能抑制分析的示意圖。在該分析中，Jurkat細胞經基於螢光素酶之NF-κB報導基因轉導，且在細胞表面表現時穩定表現小鼠或人類TACI。在藉由重組APRIL或BAFF活化後，內源性NF-κB轉錄因子與控制螢火蟲螢光素酶基因轉錄之DNA反應元件結合。可監測螢光素酶表現，諸如藉由用Bio-Glo™試劑偵測且使用Cytation 3讀取器量測。

【0077】 **圖2**展示用於阻斷人類APRIL (上圖)及BAFF (下圖)介導之

信號傳導的例示性人類TACI TD Fc融合分子。將TACI TD Fc融合物與APRIL或BAFF一起培育20分鐘(室溫震盪)，且隨後添加至含有150,000個Jurkat/TACI/NFκB-螢光素酶細胞之孔中5小時。

【0078】 **圖3**展示例示性TACI TD Fc融合分子用於阻斷APRIL (該圖之上圖)或BAFF (該圖之下圖)之功能。

【0079】 **圖4**展示用於阻斷小鼠APRIL (左圖)及BAFF (右圖)介導之信號傳導的人類TACI TD Fc融合分子。

【0080】 **圖5**展示相對於TACI 13-118-Fc、TACI 30-110-Fc及貝利單抗(belimumab)，用於阻斷人類APRIL (上圖)及BAFF (下圖)介導之信號傳導的人類TACI TD Fc融合分子。

【0081】 **圖6A-6I**展示對人類SLE之NZB/NZW鼠類模型中評定之參數的分析。自20週齡開始評定蛋白尿評分(**圖6A**)、體重之平均變化百分比(**圖6B**)及存活百分比(**圖6C**)。分析血清之抗雙股DNA IgG效價(**圖6D**)及血尿素氮(BUN) (**圖6E**) (對於抗dsDNA IgG，****，藉由學生t檢驗相對於Fc之p<0.0001；對於BUN-4，***，藉由學生t檢驗相對於Fc之p=0.0008)。對腎臟進行處理且在一式多份的過碘酸-希夫(Periodic acid-Schiff，PAS)染色切片中進行組織學分析，其中個別組分及總組織學評分描繪於**圖6F**中。亦將冷凍的腎臟切片且染色以用於小鼠IgG及補體C3腎絲球沈積之免疫組織化學分析，分別如**圖6G**及**圖6H**所示。**圖6I**展示組織學評分±SEM。

【0082】 **圖7**展示TACI突變(K77E/F78Y/Y102D)抑制APRIL (左圖)及BAFF (右圖)介導之信號傳導的能力，其藉由Jurkat/NF-κB/TACI細胞中之螢光素酶產生來量化。

【0083】 **圖8A及圖8B**描繪例示性TACI-Fc融合蛋白之示意圖。圖8A描繪含有兩個富含半胱胺酸之偽重複序列(CRD)的例示性TACI-Fc融合蛋白。圖8B描繪含有一個富含半胱胺酸之偽重複序列(CRD，例如CRD2)的例示性TACI-Fc融合蛋白。

【0084】 **圖9**描繪例示性序列比對以鑑別與參考序列相比之序列中的對應殘基。兩個比對的胺基酸之間的符號「*」表示比對的胺基酸為一致的。符號「-」表示比對中之空位。本文所述之胺基酸取代的例示性非限制性位置用粗體字表示。基於兩個具有共同一致殘基之類似序列的比對，熟習此項技術者可使用保守及一致的胺基酸殘基作為指導，藉由與參考序列進行比較來鑑別序列中之「對應」位置。圖9提供SEQ ID NO: 122中所列之參考TACI胞外域序列(含有完整胞外域，具有CRD1及CRD2及起始甲硫胺酸殘基)與SEQ ID NO: 13中所列之TACI胞外域序列(僅含有單一CRD，CRD2)之例示性比對；比對一致的殘基表明，例如SEQ ID NO: 13中之胺基酸殘基E7對應於SEQ ID NO: 122中之殘基E74，SEQ ID NO: 13中之胺基酸殘基K10對應於SEQ ID NO: 122中之殘基K77，SEQ ID NO: 13中之胺基酸殘基Y12對應於SEQ ID NO: 122中之Y79，SEQ ID NO: 13中之胺基酸殘基L15對應於SEQ ID NO: 122之L82，SEQ ID NO: 13中之胺基酸殘基R17對應於SEQ ID NO: 122中之R84；及SEQ ID NO: 13中之胺基酸殘基D16對應於SEQ ID NO: 122中之D85。在兩個類似的蛋白序列之間進行類似的比對以鑑別對應殘基在熟習此項技術者之技能範圍內，包括基於本文之例證及描述。

【0085】 **圖10A-10D**展示對評定鼠類匙孔螺血氰蛋白(KLH)模型之參數的分析。將血清-KLH IgM OD量評定為初級反應(**圖10A**)及次級反應

(**圖10B**)。類似地，將血清抗KLH IgG1 OD量評定為初級反應(**圖10C**)及次級反應(**圖10D**)。

【0086】 **圖11A-11B**展示對自鼠類匙孔螺血氰蛋白(KLH)免疫模型收穫之評定脾臟的分析。對脾臟進行處理且按重量(**圖11A**)以及總細胞數(**圖11B**)進行分析。

【0087】 **圖12**描繪對來自鼠類匙孔螺血氰蛋白(KLH)模型之脾臟評定之細胞亞型群體組成的分析，且展示相對於組平均值之B細胞子集數目的結果。

【0088】 **圖13**描繪對來自鼠類匙孔螺血氰蛋白(KLH)模型之脾臟評定之細胞亞型表型組成的分析，且展示生發中心B細胞及漿細胞數目的結果(**圖13**)。

【0089】 **圖14A-D**描繪鼠類匙孔螺血氰蛋白(KLH)模型中之T細胞數目。脾臟CD3+、CD8+、CD4+及濾泡性輔助T細胞分別描繪於**圖14A**、**圖14B**、**圖14C**及**圖14D**中。

【0090】 **圖15**描繪鼠類匙孔螺血氰蛋白(KLH)模型之Tcm及Tem細胞群體。

【0091】 **圖16A-16B及圖17A-17B**描繪用測試分子處理後，易患糖尿病之小鼠的涎腺炎(**圖16A-16B**)及胰島炎(**圖17A-17B**)的總體發病率及程度。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0092】 本申請案主張2020年5月8日申請之名稱為「APRIL AND BAFF INHIBITORY IMMUNOMODULATORY PROTEINS WITH AND

WITHOUT A T CELL INHIBITORY PROTEIN AND METHODS OF USE THEREOF」之美國臨時申請案63/022,373、2020年6月3日申請之名稱為「APRIL AND BAFF INHIBITORY IMMUNOMODULATORY PROTEINS WITH AND WITHOUT A T CELL INHIBITORY PROTEIN AND METHODS OF USE THEREOF」之美國臨時申請案63/034,361及2020年9月18日申請之名稱為「APRIL AND BAFF INHIBITORY IMMUNOMODULATORY PROTEINS WITH AND WITHOUT A T CELL INHIBITORY PROTEIN AND METHODS OF USE THEREOF」之美國臨時申請案63/080,643的優先權，該等臨時申請案中之每一者的內容以全文引用之方式併入用於所有目的。

【0093】本文提供免疫調節蛋白，其與例如作為可溶性因子產生之一或多個配體接合，以抑制或降低B細胞反應或活性。所提供之免疫調節蛋白包括與BAFF或APRIL配體結合以中和其活性且阻斷或拮抗B細胞刺激受體之活性的蛋白質，諸如TACI或BCMA。所提供之免疫調節蛋白可為TACI胞外域或其結合部分(下文稱為TACI ECD)及多聚化域(諸如免疫球蛋白Fc)之融合蛋白。舉例而言，本文提供TACI-Fc融合蛋白。在一些實施例中，本文提供之免疫調節蛋白可用於治療與免疫反應失調相關，諸如與炎症或自體免疫症狀相關之疾病、病症或病況，包括發炎性疾病或自體免疫疾病。

【0094】免疫系統依賴於免疫檢查點來防止自體免疫(亦即自體耐受)，且在免疫反應期間，例如在針對病原性感染之攻擊期間保護組織免受過度損害。然而，在一些情況下，免疫系統可能會失調，且可能會對正常身體部位或組織產生異常免疫反應，從而導致自體免疫疾病或病況或自

體免疫症狀。在其他情況下，可能會對外來組織(諸如移植物)產生不想要的免疫反應，導致移植排斥。

【0095】在一些態樣中，改變免疫細胞活性(諸如B細胞活性)之免疫療法可治療免疫反應失調之某些疾病、病症及病況。特定言之，抑制或減弱免疫反應，諸如B細胞反應，可能為減少或預防不想要的炎症、自體免疫症狀及/或移植排斥所需的。然而，尋求調節配體與其受體之間介導免疫反應之相互作用的治療方法並不完全令人滿意。在一些情況下，干預及改變免疫細胞(例如B細胞)活化之免疫調節作用的療法受空間定向要求以及免疫突觸範圍強加之尺寸限制的約束。在一些態樣中，現有治療藥物，包括抗體藥物，可能無法同時與參與調節此等相互作用之多種目標蛋白相互作用。舉例而言，可溶性受體及抗體一般競爭性地結合(例如一次不超過一個目標物種)，且因此缺少同時結合多個目標之能力。另外，獨立地靶向此等受體中之一者的藥物之間的藥物動力學差異可能會在整個治療過程中適當地維持靶向兩個不同目標之藥物組合的所需血液濃度方面產生困難。

【0096】BAFF及APRIL為TNF超家族成員，其結合B細胞上之TACI及BCMA；BAFF亦結合第3種受體BAFF-R。BAFF及APRIL共同支持B細胞發育、分化及存活，特別是漿母細胞及漿細胞，且在B細胞相關自體免疫疾病之發病機制中起作用。其共同中和顯著降低B細胞功能，包括抗體產生，而單獨抑制BAFF或APRIL介導相對溫和的效果。野生型(WT) TACI之Fc融合物(例如阿塞西普(atacicept)及泰它西普(telitacicept))靶向BAFF及APRIL，且已在例如全身性紅斑狼瘡(SLE)及IgA腎病變中展現出有前景的臨床潛力，但尚未明確表現出長期及/或完全

的疾病緩解。雖然B細胞靶向療法已展現出有前景的治療潛力，但其並不完全令人滿意。舉例而言，可溶性重組TACI作為治療劑展現出相當大的前景，但其效用似乎受到對APRIL之低至中等親和力的阻礙。

【0097】 所提供之實施例包括提供改良的中和活性及抑制或減少B細胞反應之實施例。在一些實施例中，改良的活性係藉由增加或改良所提供之免疫調節蛋白與BAFF及/或APRIL之結合或相互作用來介導。所提供之實施例係關於在TACI之跨越殘基68-110之第二富含半胱胺酸之域(CRD2)的隨機突變誘發及定向進化後，鑑別經工程改造以對APRIL及/或BAFF具有改良的親和力的變異TACI多肽。如本文所示，親和力成熟包括在APRIL與BAFF之間交替進行的五次選擇，同時降低選擇試劑濃度以維持選擇壓力。結果表明，與野生型TACI相比，變異TACI多肽對BAFF及APRIL表現出實質上增強的親和力。舉例而言，本文提供之變異TACI多肽含有一或多個胺基酸取代(置換或突變)，其賦予蛋白質對BAFF及/或APRIL之改良的結合親和力。特定言之，所提供之實施例包括提供改良的組合BAFF及APRIL抑制之實施例。因此，所提供之免疫調節蛋白在自體免疫或發炎性疾病之治療中，包括在嚴重的B細胞相關自體免疫疾病如SLE中提供有效及持久的疾病抑制。

【0098】 舉例而言，所提供之實施例係基於以下發現：藉由對TACI胞外域之TNFR域(TD)的親和力修飾進行定向進化，有助於開發對APRIL及/或BAFF具有改良的親和力的分子。因此，親和力修飾產生含有變異TNFR域(vTD)之變異TACI。此類分子與免疫球蛋白Fc之融合產生抑制B細胞活性及反應的免疫調節蛋白。舉例而言，重新型式化為可溶性Fc融合蛋白，親和力成熟之TACI變異輸出物表現出對APRIL及BAFF之抑制，如

本文在TACI依賴性報導體分析中所示，且IC_{50}值低於野生型TACI-Fc及貝利單抗比較物。此外，在所評估之動物模型中，結果表明包括漿細胞、生發中心B細胞及濾泡性T輔助細胞之關鍵淋巴球子集快速且顯著減少。此外，所測試之變異分子在小鼠模型中表現出改良的活性，包括在自發性SjS模型中顯著減少自體抗體及涎腺炎，在bm12誘導之狼瘡模型中抑制腎絲球IgG沈積，及在NZB/W狼瘡模型中強效抑制抗dsDNA自體抗體、血尿素氮量、蛋白尿、涎腺炎、腎臟病變及腎臟免疫複合體沈積。此外，與野生型TACI-Fc相比，所測試之TACI-Fc融合物表現出更高的血清暴露且顯著及持續地降低小鼠血清IgM、IgG及IgA抗體之效價。本文之研究結果表明，此等免疫調節蛋白在活體外及活體內始終表現出強效的免疫抑制活性及功效，似乎優於現有及/或經批准之免疫調節劑，如貝利單抗、阿巴西普(abatacept)、阿塞西普或泰它西普。因此，此類生物製劑可為治療嚴重的自體免疫及/或發炎疾病，包括B細胞相關疾病，諸如SLE、休格倫氏症候群及其他結締組織疾病之有吸引力的開發候選物。

【0099】 本申請案中所提及之所有出版物，包括專利文件、科學論文及資料庫，均以全文引用之方式併入用於所有目的，其引用程度就如同每一個別出版物以引用之方式個別地併入一般。若本文所闡述之定義與以引用方式併入本文中之專利、申請案、公開申請案及其他出版物中所闡述之定義相反或不一致，則本文所闡述之定義優先於以引用方式併入本文之定義。

【0100】 本文所用之各部分標題僅用於組織目的而不應解釋為限制所述主題。

I.定義

【0101】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術術語、符號及其他技術及科學術語意欲具有與一般熟習所主張主題所屬技術者通常所理解相同的含義。在一些情況下，為了清楚及/或便於參考，本文定義具有通常所理解之含義的術語，且本文中包括此類定義不應必然解釋為表示與此項技術中一般理解之內容存在實質性差異。

【0102】 除非上下文另外明確指示，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。

【0103】 如本文所用，術語「約」係指此技術領域之技術人員易於知曉之各別值的常見誤差範圍。本文提及「約」某一值或參數包括(且描述)針對該值或參數本身之實施例。舉例而言，提及「約X」之描述包括「X」之描述。

【0104】 如蛋白質域之上下文中所用，術語「經親和力修飾」意謂哺乳動物蛋白質在胞外域或其特異性結合部分(相對於相應野生型親本或未經修飾之域)中具有改變的胺基酸序列，以使其與親本野生型或未經修飾(亦即非經親和力修飾之域)之蛋白質相比，對其結合搭配物(或者「反結構」)中之至少一者的結合活性(諸如結合親和力)增加或減少。在一些實施例中，經親和力修飾之域可在野生型或未經修飾之域中含有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或更多的胺基酸差異，諸如胺基酸取代。結合活性(例如結合親和力)之增加或降低可使用眾所周知的結合分析(包括流動式細胞測量術)來確定。Larsen等人, American Journal of Transplantation, 第5卷: 443-453 (2005)。亦參見Linsley等人, Immunity, 1: 7930801 (1994)。蛋白質對其結合搭配物之結合活性(例如

親和力)增加至比野生型對照大至少10%，且在一些實施例中比野生型對照值大至少20%、30%、40%、50%、100%、200%、300%、500%、1000%、5000%或10000%之值。蛋白質對其結合搭配物中之至少一者的結合活性(例如親和力)降低至不大於對照之90%但不小於野生型對照值之10%，且在一些實施例中不大於野生型對照值之80%、70%、60%、50%、40%、30%或20%但不小於10%之值。經親和力修飾之蛋白質係藉由胺基酸殘基之取代、添加或缺失來改變胞外域或其特異性結合部分之一級胺基酸序列。術語「經親和力修飾」不應解釋為對產生經親和力修飾之蛋白質的任何特定起始組合物或方法強加任何條件。因此，經親和力修飾之蛋白質不限於隨後藉由任何特定親和力修飾方法轉化為經親和力修飾之域的野生型蛋白質域。經親和力修飾之域多肽可例如自野生型哺乳動物域序列資訊開始生成，隨後經電腦模擬模型化以與其結合搭配物結合，且最後重組或化學合成以產生主題之經親和力修飾之域組合物。在僅有的一個替代實例中，經親和力修飾之域可藉由野生型域之定點突變誘發產生。因此，經親和力修飾之TD域表示一種產物，且不一定為藉由任何給定方法產生之產物。可採用包括重組方法、化學合成或其組合之多種技術。

【0105】 術語「經親和力修飾之TD域」係指腫瘤壞死受體超家族(TNFRSF)蛋白之成員或其TNF配體的經親和力修飾之域，其分別具有TNFR域或其中TNF域之胺基酸序列的改變。舉例而言，TNFRSF蛋白之經親和力修飾之TD域具有由TNFRSF蛋白之胞外域或其特異性結合部分內的至少一個富含半胱胺酸之域(CRD)構成之TNFR域之胺基酸序列的改變(相對於相應野生型親本或未經修飾之域)，以使其與含有非經親和力修飾或未經修飾之TD域的親本野生型或未經修飾之蛋白質相比，對其結合

搭配物(或者「反結構」)中之至少一者的結合活性(諸如結合親和力)增加或減少。

【0106】「經親和力修飾之TACI (亦稱為變異TACI)係指拮抗或阻斷B細胞刺激受體之活性的TACI蛋白分子。舉例而言，TACI與APRIL及/或BAFF結合，其為B細胞刺激受體B細胞成熟抗原(BCMA)、B細胞活化因子受體(BAFF-R)以及跨膜活化物及鈣調節物及親環蛋白配體相互作用物(TACI)之配體。在特定實施例中，BIM包括TACI之胞外域，或TACI之胞外域的一部分，其含有與同源配體APRIL及/或BAFF以及APRIL及BAFF之異三聚體結合的TNF受體家族域(例如TD，例如CRD)。TACI之胞外域或其部分的經親和力修飾之變異體可包括TD中之一或多個胺基酸修飾(例如胺基酸取代)，其增加對同源配體(例如APRIL及/或BAFF，以及APRIL及BAFF之異三聚體)之結合親和力。

【0107】如本文所用，「B細胞刺激受體」係指B細胞成熟抗原(BCMA)、B細胞活化因子受體(BAFF-R)以及跨膜活化物及鈣調節物及親環蛋白配體相互作用物(TACI)中之一或多者，其為B細胞上表現之相關腫瘤壞死因子(TNFR)超家族受體。此等相關受體藉由其同源配體BAFF及/或APRIL或APRIL及BAFF之異三聚體接合或連接，調節B細胞穩態，包括B細胞存活、B細胞成熟及分化以及免疫球蛋白類別轉換。B細胞刺激受體一般含有胞外部分、跨膜域及細胞質區，其中細胞質區含有一或多個TNF受體相關因子(TRAF)結合位點。多種TRAF分子募集至細胞質域可活化多種轉錄因子，諸如NF-κB (例如NF-κB1或NF-κB2)，以介導調節B細胞穩態之B細胞信號傳導路徑。

【0108】如本文所用，「結合(bind/bound)」或其文法變化形式係指

分子參與與另一分子之任何吸引性相互作用，從而產生穩定的締合，其中兩個分子彼此極為接近。結合包括但不限於非共價鍵、共價鍵(諸如可逆及不可逆共價鍵)，且包括分子間之相互作用，該等分子諸如但不限於蛋白質、核酸、碳水化合物、脂質及小分子，諸如包括藥物之化合物。

【0109】 如本文所用，結合活性係指分子(例如多肽)之特徵，與其是否及如何結合一或多個結合搭配物有關。結合活性可包括一個分子與結合搭配物之結合的任何量度。結合活性包括結合結合搭配物之能力、與結合搭配物結合之親和力(例如高親和力)、與結合搭配物結合之親合力、與結合搭配物結合之強度及/或與結合搭配物結合之特異性或選擇性。

【0110】 如本文所用，術語「結合親和力」意謂蛋白質在特異性結合條件下對其結合搭配物(亦即其反結構)之特異性結合親和力。結合親和力係指兩個或更多個分子(諸如結合搭配物)之間的相互作用強度，通常為兩個結合搭配物之間的非共價相互作用強度。經親和力修飾之域或含有經親和力修飾之域的免疫調節蛋白對結合搭配物之結合親和力的增加或減弱係相對於未經修飾之域(例如原生或野生型TD域)之結合親和力來確定。確定結合親和力或相對結合親和力之方法為此項技術中已知的，例如固相ELISA免疫分析、ForteBio Octet、Biacore量測或流動式細胞測量術。參見例如Larsen等人, American Journal of Transplantation, 第5卷: 443-453 (2005)；Linsley等人, Immunity, 第1卷 (9): 793-801 (1994)。在一些實施例中，結合親和力可藉由流動式細胞量測術量測，諸如基於流動結合分析中之平均螢光強度(MFI)。

【0111】 如本文所用，術語「結合親合力」意謂蛋白質在特異性結合條件下對其結合搭配物(亦即其反結構)之特異性結合親合力。在生化動

力學中，親合力係指諸如蛋白質對其結合搭配物(亦即其反結構)之間的個別非共價結合相互作用之多個親和力的累積強度。因此，親合力不同於親和力，其描述單一相互作用之強度。

【0112】 術語「生物半衰期」係指物質(諸如免疫調節蛋白)失去其藥理或生理活性或濃度之一半所需的時間量。生物半衰期可受物質之消除、排泄、降解(例如酶促降解/消化)或體內某些器官或組織中之吸收及濃度影響。在一些實施例中，生物半衰期可藉由確定物質之血漿濃度達到其穩態量之一半所需的時間(「血漿半衰期」)來評估。可用於衍生及增加蛋白質之生物半衰期的結合物為此項技術中已知的，且包括但不限於多聚化域(例如Fc免疫球蛋白域)、聚乙二醇(PEG)、羥乙基澱粉(HES)、XTEN(延伸重組肽；參見WO2013130683)、人類血清白蛋白(HSA)、牛血清白蛋白(BSA)、脂質(醯化)及聚Pro-Ala-Ser (PAS)、聚麩胺酸(麩胺醯化)。

【0113】 如本文所用，術語「細胞表面反結構」(或者「細胞表面結合搭配物」)為哺乳動物細胞上表現之反結構(或者為結合搭配物)。通常，細胞表面結合搭配物為跨膜蛋白。在一些實施例中，細胞表面結合搭配物為受體。

【0114】 在提及蛋白質，諸如受體、可溶性配體或其胞外域或部分或其經親和力修飾之變異體時，術語「結合搭配物」或「反結構」係指所提及之蛋白質在特異性結合條件下特異性結合的至少一個分子(通常為原生哺乳動物蛋白質)。在一些態樣中，經親和力修飾之域或含有經親和力修飾之域的免疫調節蛋白與原生或野生型蛋白質之相應域的結合搭配物特異性結合，但親和力增加或減弱。「細胞表面結合搭配物」為哺乳動物細胞上表現之結合搭配物。通常，細胞表面結合搭配物為跨膜蛋白。在一些

實施例中，細胞表面結合搭配物為受體，或在形成免疫突觸(例如免疫細胞)之細胞(諸如哺乳動物細胞)上表現及由該等細胞表現之受體的配體。

【0115】 關於與細胞表面分子結合之術語「順式」係指與兩個或更多個不同細胞表面分子結合，其中之每一者存在於同一細胞之表面上。在一些實施例中，順式意謂兩個或更多個細胞表面分子完全在形成IS之兩個哺乳動物細胞中之一者上或完全在另一者(而非兩者)上。

【0116】 如本文所用，術語「保守胺基酸取代」意謂胺基酸殘基經具有化學特性(例如電荷或疏水性)類似之側鏈R基團之另一胺基酸殘基取代的胺基酸取代。具有化學特性類似之側鏈之胺基酸組的實例包括1)脂族側鏈：甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸及異白胺酸；2)脂族羥基側鏈：絲胺酸及蘇胺酸；3)含醯胺側鏈：天冬醯胺及麩醯胺酸；4)芳族側鏈：苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸；5)鹼性側鏈：離胺酸、精胺酸及組胺酸；6)酸性側鏈：天冬胺酸及麩胺酸；及7)含硫側鏈：半胱胺酸及甲硫胺酸。保守胺基酸取代組為：纈胺酸-白胺酸-異白胺酸、苯丙胺酸-酪胺酸、離胺酸-精胺酸、丙胺酸-纈胺酸、麩胺酸-天冬胺酸及天冬醯胺-麩醯胺酸。

【0117】 關於蛋白質位置之術語「對應於」，諸如敍述核苷酸或胺基酸位置「對應於」所揭示序列(諸如序列表中所列)中之核苷酸或胺基酸位置，係指基於結構序列比對或使用標準比對算法(諸如GAP算法)與所揭示序列比對後鑑別之核苷酸或胺基酸位置。藉由比對序列，熟習此項技術者可例如使用保守及一致的胺基酸殘基作為指導來鑑別對應的殘基。圖9例示藉由比對兩個序列鑑別對應的殘基。

【0118】 如本文所用，「域」(通常為三個或更多個，一般5或7個或更多個胺基酸，諸如10至200個胺基酸殘基之序列)係指分子(諸如蛋白質

或編碼核酸)之一部分，其在結構上及/或功能上與分子之其他部分不同且為可鑑別的。舉例而言，域包括可在由一或多個結構模體構成之蛋白質內形成獨立摺疊結構及/或藉助於功能活性，諸如結合活性識別之多肽鏈的彼等部分。蛋白質可具有一個或多於一個不同域。舉例而言，域可藉由一級序列或結構與相關家族成員之同源性，諸如與模體之同源性來鑑別、界定或區分。在另一個實例中，域可藉由其功能，諸如與生物分子(諸如同源結合搭配物)相互作用之能力來區分。域可獨立地展現生物功能或活性，使得域獨立地或與另一分子融合可表現活性，諸如結合。域可為線性胺基酸序列或非線性胺基酸序列。許多多肽含有複數個域。此類域為已知的，且可由熟習此項技術者鑑別。為了在本文中進行例證，提供定義，但應理解，藉由名稱識別特定域完全在此項技術之技能範圍內。若需要，可使用適當軟體鑑別域。應理解，提及胺基酸，包括作為用於描述域組織(例如TD域)之SEQ ID NO所列之特定序列係用於說明目的，且不意謂限制所提供之實施例的範疇。應理解，多肽及其域之描述係基於同源性分析及與類似分子之比對而在理論上得出的。另外，在一些情況下，給定域(例如TD)之相鄰N端及/或C端胺基酸亦可包括於序列中，以確保域在表現時正確摺疊。因此，精確基因座可變化，且對於各蛋白質未必相同。舉例而言，特定TD域，諸如特定CRD域可長或短數個胺基酸(1-10，諸如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸)。

【0119】術語「胞外域(ectodomain)」、「胞外域(extracellular domain)」或「ECD」在本文中可互換使用，係指當由細胞表現全長形式之膜蛋白時，位於囊泡膜外(例如細胞外之空間)之膜蛋白(諸如跨膜蛋白)區。出於本文之目的，應理解提及ECD係指構成此區之序列及域，且不要

求含有ECD之蛋白質為膜蛋白或該域存在於細胞外。舉例而言，可溶性免疫調節蛋白可含有與另一部分，諸如多聚化域，例如Fc區融合之膜蛋白的ECD序列。胞外域通常與特定配體或特定細胞表面受體相互作用，諸如經由與配體或細胞表面受體特異性結合之結合域。結合域之實例包括富含半胱胺酸之域(CRD)。TNFR超家族成員之胞外域含有TD域(例如CRD域)。因此，本文提及之ECD包括膜蛋白之ECD的全長序列以及其含有與配體或同源結合搭配物結合之CRD的特異性結合片段。

【0120】 術語「有效量」或「治療有效量」係指諸如含有免疫調節蛋白或Fc融合蛋白之治療組合物的數量及/或濃度，當單獨(亦即作為單一療法)或與額外治療劑組合離體(藉由與患者之細胞接觸)或活體內(藉由向患者投與)投與時，產生對疾病進展之統計學顯著抑制，例如藉由改善或消除疾病之症狀及/或病因。治療疾病、病況或病症，諸如免疫系統疾病、病況或病症之有效量可為減輕、減少或緩解至少一種與疾病、病況或病症相關之症狀或生物反應或效應，防止疾病、病況或病症之進展或改善患者之身體機能的量。在細胞療法之情況下，有效量為向患者投與之有效劑量或細胞數目。在一些實施例中，患者為人類患者。

【0121】 如本文所用，融合蛋白係指由含有兩種或更多種蛋白質，在一些情況下2、3、4、5或更多種蛋白質之編碼序列之核酸序列編碼的多肽，其中編碼序列處於同一閱讀框架中，使得當融合構築體在宿主細胞中轉錄及轉譯時，產生含有兩種或更多種蛋白質之蛋白質。兩種或更多種蛋白質中之每一者可與構築體中之另一種蛋白質相鄰或由連接子多肽隔開，該連接子多肽含有1、2、3或更多個，但通常少於20、15、10、9、8、7或6個胺基酸。由融合構築體編碼之蛋白質產物稱為融合多肽。根據

所提供實施例之融合蛋白之實例為含有與免疫球蛋白Fc域連接之經親和力修飾之域(例如TACI胞外域之變異體或其含有CRD之部分)的Fc融合蛋白。

【0122】 術語「半衰期延長部分」係指多肽融合物或化學結合物之部分，與未與該部分結合之蛋白質的半衰期相比，延長哺乳動物血清中循環之蛋白質的半衰期。在一些實施例中，半衰期延長大於或約1.2倍、約1.5倍、約2.0倍、約3.0倍、約4.0倍、約5.0倍或約6.0倍。在一些實施例中，與不含半衰期延長部分之蛋白質相比，在活體內投與後，半衰期延長超過6小時、超過12小時、超過24小時、超過48小時、超過72小時、超過96小時或超過1週。半衰期係指蛋白質失去其一半濃度、量或活性所需之時間量。半衰期可例如藉由使用ELISA分析或活性分析來確定。例示性半衰期延長部分包括Fc域、多聚化域、聚乙二醇(PEG)、羥乙基澱粉(HES)、XTEN (延伸重組肽；參見WO2013130683)、人類血清白蛋白(HSA)、牛血清白蛋白(BSA)、脂質(醯化)及聚Pro-Ala-Ser (PAS)及聚麩胺酸(麩胺醯化)。

【0123】 免疫球蛋白分子之Fc (可結晶片段)區或域(亦稱為Fc多肽)主要對應於免疫球蛋白重鏈之恆定區，且在一些情況下負責多種功能，包括抗體之效應功能。Fc域含有免疫球蛋白分子之部分或全部鉸鏈域加CH2及CH3域。在一些情況下，為了包括於所提供之融合蛋白中，Fc鉸鏈序列之全部或一部分可缺失。Fc域可形成藉由一或多個二硫鍵接合之兩個多肽鏈的二聚體。在一些實施例中，Fc為變異Fc，其表現出降低(例如降低大於約30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多)的活性以促進效應功能。在一些實施例中，除非參考特定SEQ ID NO來描述，否則對Fc

區中之胺基酸取代的提及係藉由EU編號系統進行。EU編號為已知的，且係根據最近更新的IMGT科學圖表(IMGT®，the international ImMunoGeneTics information system®，http://www.imgt.org/IMGTScientificChart/Numbering/Hu_IGHGnber.html (創建時間：2001年5月17日，最後更新時間：2013年1月10日)及如Kabat, E.A.等人 Sequences of Proteins of Immunological interest. 第5版. US Department of Health and Human Services, NIH出版物編號91-3242 (1991)中報導之EU指數。

【0124】 免疫球蛋白Fc融合物(「Fc融合物」)，諸如免疫調節Fc融合蛋白，為包含一或多個可操作地連接於免疫球蛋白之Fc區之多肽的分子。Fc融合物可包含例如可操作地連接於TACI胞外域或其含有CRD之部分的Fc區，包括所提供之其經親和力修飾之變異體中之任一者。免疫球蛋白Fc區可間接或直接連接至一或多個多肽。各種連接子為此項技術中已知的且可視情況用於連接Fc與融合搭配物以產生Fc融合物。相同物種之Fc融合物可經二聚化以形成Fc融合物同二聚體。不相同物種之Fc融合物(例如杵-臼工程改造)可用於形成Fc融合物異二聚體。在一些實施例中，Fc為哺乳動物Fc，諸如鼠類或人類Fc。

【0125】 術語「宿主細胞」係指可用於表現由重組表現載體編碼之蛋白質的任何細胞。宿主細胞可為原核生物，例如大腸桿菌，或其可為真核生物，例如單細胞真核生物(例如酵母或其他真菌)、植物細胞(例如菸草或番茄植物細胞)、動物細胞(例如人類細胞、猴細胞、倉鼠細胞、大鼠細胞、小鼠細胞或昆蟲細胞)或融合瘤。宿主細胞之實例包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或其衍生物，諸如在無血清培養基中生長之Veggie CHO及

相關細胞株或DHFR缺陷型CHO菌株DX-B11。

【0126】如本文所用，術語「免疫突觸(immunological synapse/immune synapse)」(縮寫為「IS」)意謂表現MHC I (主要組織相容性複合體)或MHC II之哺乳動物細胞，諸如抗原呈現細胞或腫瘤細胞，與哺乳動物淋巴球，諸如效應T細胞或自然殺手(NK)細胞之間的介面。

【0127】如本文所用，術語「免疫球蛋白」(縮寫為「Ig」)與術語「抗體」(縮寫為「Ab」)同義，且係指哺乳動物免疫球蛋白，包括五種人類類別中之任一者：IgA (其包括子類IgA1及IgA2)、IgD、IgE、IgG (其包括子類IgG1、IgG2、IgG3及IgG4)及IgM。該術語亦包括小於全長之免疫球蛋白，無論是全部或部分合成的(例如重組或化學合成)抑或天然產生的，包括其含有免疫球蛋白分子之可變重鏈(VH)及/或可變輕鏈(VL)區之至少一部分的片段，該片段足以形成抗原結合位點且在組裝時特異性結合抗原。抗體亦可包括恆定區之全部或一部分。此類片段包括抗原結合片段(Fab)、含有VH及VL之可變片段(Fv)、含有一起連接成一條鏈之VH及VL的單鏈可變片段(scFv)以及其他抗體V區片段，諸如Fab'、F(ab)2、F(ab')2、dsFv雙功能抗體、Fc及Fd多肽片段。因此，應理解，本文提及之抗體包括全長抗體及抗原結合片段。術語抗體亦包括具有多抗原決定基特異性之抗體組合物、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)、雙功能抗體及單鏈分子。雙特異性抗體(同雙特異性及異雙特異性)均包括於該術語之含義內。抗體包括多株抗體或單株抗體。抗體亦包括合成抗體或重組產生之抗體。對於不同類別之抗體的結構及特性，參見例如*Basic and Clinical Immunology*, 第8版, Daniel P. Sties, Abba I. Terr and Tristram G. Parsolw (編), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, 第71頁及第6章。

【0128】術語「全長抗體」、「完整抗體」或「全抗體」可互換使用，係指基本上完整形式之抗體，而非抗體片段。全長抗體為通常具有兩條全長重鏈(例如VH-CH1-CH2-CH3或VH-CH1-CH2-CH3-CH4)及兩條全長輕鏈(VL-CL)及鉸鏈區之抗體，諸如由哺乳動物物種(例如人類、小鼠、大鼠、兔、非人類靈長類動物等)藉由分泌抗體之B細胞產生的抗體及以合成方式產生之具有相同域的抗體。特定言之，全抗體包括具有重鏈及輕鏈之抗體，包括Fc區。恆定域可為天然序列恆定域(例如人類天然序列恆定域)或其胺基酸序列變異體。在一些情況下，完整抗體可具有一或多種效應功能。

【0129】「抗體片段」包含完整抗體之一部分、完整抗體之抗原結合區及/或可變區。抗體片段包括但不限於Fab片段、Fab'片段、$F(ab')_2$片段、Fv片段、二硫鍵連接之Fv (dsFv)、Fd片段、Fd'片段；雙功能抗體；線性抗體(參見美國專利第5,641,870號實例2；Zapata等人, *Protein Eng.* 8(10): 1057-1062 [1995])；單鏈抗體分子，包括單鏈Fv (scFv)或單鏈Fab (scFab)；上述任一者之抗原結合片段及來自抗體片段之多特異性抗體。

【0130】「Fv」由藉由非共價締合連接之一個重鏈可變區域及一個輕鏈可變區域構成。自此兩個域之摺疊產生六個互補決定區(CDR) (重鏈及輕鏈各3個)，其提供用於抗原結合之胺基酸殘基且賦予抗體抗原結合特異性。然而，即使單一可變域(或僅包含三個對抗原具有特異性之CDR之Fv之一半)能夠識別及結合抗原，但在一些情況下，其親和力低於整個結合位點。

【0131】「dsFv」係指具有經工程改造之分子間二硫鍵的Fv，該二硫鍵穩定V_H-V_L對。

【0132】「Fd片段」為含有抗體重鏈之可變域(V_H)及一個恆定區域(C_H1)的抗體片段。

【0133】「Fab片段」為用番木瓜蛋白酶消化全長免疫球蛋白產生之抗體片段，或例如藉由重組方法以合成方式產生之具有相同結構的片段。Fab片段含有一條輕鏈(含有V_L及C_L)及另一條含有重鏈之可變域(V_H)及重鏈之一個恆定區域(C_H1)的鏈。

【0134】「$F(ab')_2$片段」為用胃蛋白酶在pH 4.0-4.5下消化免疫球蛋白產生之抗體片段，或例如藉由重組方法以合成方式產生之具有相同結構的片段。$F(ab')_2$片段本質上含有兩個Fab片段，其中各重鏈部分含有額外的幾個胺基酸，包括形成接合兩個片段之二硫鍵的半胱胺酸殘基。

【0135】「Fab'片段」為含有$F(ab')_2$片段之一半(一條重鏈及一條輕鏈)的片段。

【0136】「Fd'片段」為含有$F(ab')_2$片段之一個重鏈部分的抗體片段。

【0137】「Fv'片段」為僅含有抗體分子之V_H及V_L域的片段。

【0138】「scFv片段」係指含有藉由多肽連接子以任何順序共價連接之可變輕鏈(V_L)及可變重鏈(V_H)的抗體片段。連接子之長度使得兩個可變域在沒有實質性干擾之情況下橋接。例示性連接子為$(Gly\text{-}Ser)_n$殘基，其中一些Glu或Lys殘基分散在各處以增加溶解度。

【0139】「雙功能抗體」為二聚體scFv；雙功能抗體通常具有比scFv短的肽連接子，且優先二聚化。

【0140】如本文所用，術語「免疫活性」係指免疫細胞，諸如T細胞或B細胞之一或多種活性，包括例如活化、細胞存活、細胞增殖、細胞

介素產生(例如干擾素-γ)、細胞毒性活性或活化NF-κB通路或其他導致免疫細胞中轉錄因子活化之信號級聯的能力。評定免疫調節蛋白之免疫活性的分析可與具有已知活性之對照蛋白進行比較。

【0141】「免疫調節蛋白」或「免疫調節多肽」為調節免疫活性之蛋白質。「調節(modulation/modulating)」免疫反應意謂增強或抑制免疫活性。此類調節包括免疫細胞(諸如B細胞或T細胞)之免疫活性的任何誘導或程度改變或抑制。舉例而言，本文之可溶性Fc融合蛋白可抑制B細胞之免疫活性。免疫調節蛋白可為單一多肽鏈或至少兩條多肽鏈藉由例如鏈間二硫鍵彼此共價鍵結之多聚體(二聚體或高階多聚體)。因此，單體、二聚體及高階多聚體蛋白均在定義術語之範疇內。多聚體蛋白可為同多聚體(相同多肽鏈)或異多聚體(不同多肽鏈)。

【0142】如本文所用，修飾係指對多肽之胺基酸序列或核酸分子中之核苷酸序列的修飾，且分別包括序列之胺基酸或核苷酸的改變。胺基酸修飾或變化可分別為胺基酸或核苷酸之缺失、插入或置換(取代)。修飾多肽之方法對於熟習此項技術者而言為常規的，諸如藉由使用重組DNA方法。

【0143】術語「多聚化域」係指促進兩個或更多個多肽形成多聚體之胺基酸序列。多聚化域包括促進多肽分子與一或多個額外多肽分子之穩定相互作用的序列，各多肽分子含有互補的多聚化域(例如第一多聚化域及第二多聚化域)，其可為相同或不同的多聚化域。互補多聚化域之間的相互作用，例如第一多聚化域與第二多聚化域之間的相互作用形成穩定的蛋白質-蛋白質相互作用，從而產生多肽分子與額外多肽分子之多聚體。在一些情況下，多聚化域為相同的且與自身相互作用，以在兩條多肽鏈之

間形成穩定的蛋白質-蛋白質相互作用。一般而言，多肽直接或間接地接合至多聚化域。例示性多聚化域包括免疫球蛋白序列或其部分、白胺酸拉鏈、疏水區、親水區及相容的蛋白質-蛋白質相互作用域。舉例而言，多聚化域可為免疫球蛋白恆定區或域，諸如來自IgG (包括IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亞型)、IgA、IgE、IgD及IgM及其經修飾形式之Fc域或其部分。

【0144】 術語「核酸」及「多核苷酸」可互換使用，係指單股或雙股形式之核酸殘基(例如去氧核糖核苷酸或核糖核苷酸)的聚合物。除非特別限制，否則該等術語涵蓋含有天然核苷酸之已知類似物的核酸，該等類似物具有類似的結合特性且以類似於天然存在之核苷酸的方式代謝。除非另外指明，否則特定核酸序列亦隱含地涵蓋其經保守修飾之變異體(例如簡併密碼子取代)及互補核苷酸序列以及明確指出之序列。特定言之，簡併密碼子取代可藉由產生如下序列來達成，其中一或多個所選(或所有)密碼子之第三位置經混合鹼基及/或去氧肌苷殘基取代。術語核酸或多核苷酸涵蓋由基因編碼之cDNA或mRNA。

【0145】 如本文所用，術語「以可操作的組合」、「以可操作的順序」及「可操作地連接」係指核酸序列以一定的方式或方向連接，使得區段經排列以使其協同作用用於其預期目的。在一些實施例中，該術語係指核酸連接以產生能夠指導給定基因轉錄及/或產生具有功能的所需蛋白質分子之核酸分子。舉例而言，DNA序列之區段，例如編碼序列及調控序列以一定方式連接，以使得當適當分子(例如轉錄活化蛋白)與調控序列結合時，允許基因表現。

【0146】 術語「醫藥組合物」係指適用於哺乳動物個體(通常人類)

之醫藥用途的組合物。醫藥組合物通常包含有效量之活性劑(例如免疫調節蛋白)及載劑、賦形劑或稀釋劑。載劑、賦形劑或稀釋劑通常分別為醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

【0147】 術語「多肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用且係指經由肽鍵連接之兩個或更多個胺基酸之分子鏈。該等術語並不指代產物之特定長度。因此，「肽」及「寡肽」均包括於多肽之定義內。該等術語包括多肽之轉譯後修飾，例如糖基化、乙醯化、磷酸化及其類似者。該等術語亦包括其中包括一或多個胺基酸類似物或非典型或非天然胺基酸之分子，其可合成或使用已知的蛋白質工程改造技術重組表現。另外，蛋白質可藉由眾所周知的有機化學技術如本文所述進行衍生化。

【0148】 應用於核酸(諸如編碼免疫調節蛋白)或蛋白質(例如免疫調節蛋白)之術語「經純化」一般表示如藉由此項技術中熟知的分析技術所測定，基本上不含其他組分之核酸或多肽(例如，經純化之多肽或多核苷酸在電泳凝膠、層析溶離液及/或進行密度梯度離心之介質中形成離散條帶)。舉例而言，在電泳凝膠中基本上產生一個條帶之核酸或多肽為「純化的」。經純化之核酸或蛋白質的純度為至少約50%，通常純度為至少約75%、80%、85%、90%、95%、96%、99%或更高(例如重量百分比或以莫耳計)。

【0149】 術語「重組」表示材料(例如核酸或多肽)已藉由人工干預進行人工(亦即非天然)改變。改變可對天然環境或狀態內或自天然環境或狀態移出之材料進行。舉例而言，「重組核酸」為例如在選殖、親和力修飾、DNA改組或其他熟知分子生物程序期間藉由重組核酸製得之核酸。「重組DNA分子」由藉助於此類分子生物技術接合在一起的DNA區段組

成。如本文所用，術語「重組蛋白」或「重組多肽」係指使用重組DNA分子表現之蛋白質分子(例如免疫調節蛋白)。「重組宿主細胞」為含有及/或表現重組核酸之細胞，或另外藉由基因工程改造改變之細胞，諸如藉由將編碼重組蛋白，諸如本文提供之免疫調節蛋白的核酸分子引入細胞中。真核生物中之轉錄控制信號包含「啟動子」及「強化子」元件。啟動子及強化子由與參與轉錄之細胞蛋白質特異性相互作用之DNA序列的短陣列組成。啟動子及強化子元件已自多種真核生物來源(包括酵母、昆蟲及哺乳動物細胞)及病毒中之基因分離(原核生物中亦發現類似的控制元件，亦即啟動子)。特定啟動子及強化子之選擇取決於待用於表現所關注蛋白質之細胞類型。

【0150】 如本文所用，術語「重組表現載體」係指含有所需編碼序列(例如編碼免疫調節蛋白)及在特定細胞中表現可操作地連接之編碼序列所必需之適當核酸序列的DNA分子。在原核生物中表現所必需之核酸序列包括啟動子、視情況存在之操縱序列、核糖體結合位點及可能的其他序列。已知真核細胞利用啟動子、強化子以及終止及多腺苷酸化信號。分泌信號肽序列亦可視情況由重組表現載體編碼，可操作地連接於編碼序列以使得所表現之蛋白質可由重組宿主細胞分泌，諸如用於表現為可分泌之蛋白質或必要時自細胞更便捷地分離或純化免疫調節蛋白。該術語包括呈自我複製核酸結構之載體以及併入其已引入之宿主細胞之基因體中的載體。載體包括病毒載體，諸如慢病毒載體。

【0151】 如本文所用，術語「序列一致性」係指基因或蛋白質之間分別在核苷酸或胺基酸層面上的序列一致性。「序列一致性」為蛋白質之間在胺基酸層面上的一致性的量度及核酸之間在核苷酸層面上的一致性的

量度。蛋白質序列一致性可藉由在序列比對時比較各序列中給定位置的胺基酸序列來確定。類似地，核酸序列一致性可藉由在序列比對時比較各序列中給定位置的核苷酸序列來確定。用於比較之序列比對方法為此項技術中眾所周知的，此類方法包括GAP、BESTFIT、BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR)軟體、FASTA及TFASTA。BLAST算法計算序列一致性百分比且對兩個序列之間的相似性進行統計分析。用於進行BLAST分析之軟體可經由國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information，NCBI)網站公開獲得。在一些情況下，序列一致性百分比可確定為在比對序列且必要時引入空位以實現最大序列一致性百分比之後，候選序列中與參考序列中之胺基酸殘基(或核苷酸殘基)一致的胺基酸殘基(或核苷酸殘基)之百分比。對序列一致性之參考包括所比較序列中之每一者之全長上的序列一致性。熟習此項技術者可確定適用於比對序列之參數，包括在所比較序列之全長上實現最大比對所需的任何算法。

【0152】 如本文關於蛋白質所用之術語「可溶性」意謂蛋白質不為膜蛋白或不錨定於細胞膜中。蛋白質可藉由僅包含胞外域或其部分且不含跨膜域而構築為可溶性蛋白質。在一些情況下，蛋白質之溶解度可藉由直接地或經由連接子間接地連接或附接至Fc域或其他半衰期延長分子來改良，在一些情況下，此舉亦可改良蛋白質之穩定性及/或半衰期。在一些態樣中，可溶性蛋白質為Fc融合蛋白。

【0153】 如本文所用，術語「特異性結合」意謂蛋白質在特異性結合條件下與目標蛋白結合之能力，使其親和力或親合力為同一蛋白質對具有足夠統計規模之隨機肽或多肽集合的平均親和力或親合力的至少10倍，

但視情況50、100、250或500倍，或甚至至少1000倍。特異性結合蛋白不需要專門與單一目標分子結合，而是可與超過一個目標分子特異性結合。在一些情況下，特異性結合蛋白可與在結構構形上與目標蛋白具有相似性之蛋白質(例如旁系同源物或直系同源物)結合。熟習此項技術者應認識到，與不同動物物種(亦即直系同源物)中具有相同功能之分子或與目標分子具有實質上類似抗原決定基之分子(例如旁系同源物)特異性結合係可能的，且不會減損相對於獨特非目標(例如隨機多肽)之統計有效集合確定的結合特異性。因此，由於交叉反應性，本發明之免疫調節蛋白可與多於一種不同物種之目標分子特異性結合。固相ELISA免疫分析、ForteBio Octet或Biacore量測可用於確定兩種蛋白質之間的特異性結合。一般而言，兩種結合蛋白之間的相互作用的解離常數(Kd)小於約1×10^{-5} M，且通常低至約1×10^{-12} M。在本發明之某些態樣中，兩種結合蛋白之間的相互作用的解離常數小於約1×10^{-6} M、1×10^{-7} M、1×10^{-8} M、1×10^{-9} M、1×10^{-10} M或1×10^{-11} M或更小。

【0154】 如本文關於蛋白質所用之術語「特異性結合片段」或「片段」意謂比全長蛋白質或其特定域或區短且活體外及/或活體內與全長蛋白質或特定域或區之結合搭配物特異性結合的多肽。特異性結合片段係指多肽之全長胞外域或多肽之結合域的片段，但仍與結合域之結合搭配物結合。舉例而言，特異性結合片段係指全長TNFR家族成員之胞外域或其全長TNFR域(TD) (例如CRD)之片段，但仍與TNFR家族成員或TNFR家族成員之CRD的結合搭配物結合。在一些實施例中，特異性結合片段為胞外域或胞外域之域或區之全長序列之序列長度的至少約20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或

99%。在一些實施例中，特異性結合片段可具有至少50個胺基酸，諸如至少60、70、80、90、100或110個胺基酸之胺基酸長度。在一些實施例中，特異性結合片段包括CRD1及/或CRD2域。在一些實施例中，特異性結合片段包括CRD2域。

【0155】如本文所用，「個體」為哺乳動物，諸如人類或其他動物，且通常為人類。個體可為雄性或雌性且可為任何適合的年齡，包括嬰兒、幼年、青年、成年及老年個體。

【0156】如本文所用，關於例如合成核酸分子或合成基因或合成肽之「合成」係指藉由重組方法及/或藉由化學合成方法產生的核酸分子或多肽分子。

【0157】如本文所用，術語「TNF受體超家族」或「TNFRSF」意謂細胞表面細胞介素受體群，其均為I型(N端胞外)跨膜糖蛋白，在其胞外域中含有一至六個富含半胱胺酸之域(CRD)。分子基於共有的結構特徵而歸類為此超家族之成員，該等特徵包括存在於其N端胞外區中之一或多個富含半胱胺酸之域(CRD)，其通常在其同源結合搭配物或配體之蛋白質結合中起作用。TNFRSF蛋白可僅具有一個或若干個CRD (例如CRD1、CRD2等)。通常，TNFRSF成員之ECD或胞外域含有1至6個CRD之偽重複序列。舉例而言，BAFF受體及BCMA各含有一個CRD，而TACI含有兩個CRD (CRD1及CRD2)。TNFRSF成員通常為三聚體或多聚體複合物，其藉由其半胱胺酸內二硫鍵穩定。TNFRSF蛋白與其配體之結合促進細胞中之各種生物活性，諸如誘導凋亡細胞死亡或細胞存活及增殖。

【0158】術語「TD」係指TNFRSF蛋白或TNF家族配體之一或多個結構域。舉例而言，TNFRSF蛋白之TD為含有六(6)個保守半胱胺酸之約

40個胺基酸的富含半胱胺酸之域(CRD)模組。因此，提及CRD亦可與提及TNFRSF蛋白之TD時之術語TD互換使用。六個半胱胺酸參與形成鏈內二硫鍵。TNFRSF成員之胞外域(ECD)含有一或多個CRD域；因此，術語TD亦用於指此類蛋白質分子之ECD。提及變異TD (vTD)係指TD之變異或修飾序列。

【0159】關於與細胞表面分子結合之術語「反式」係指與兩個不同細胞表面分子結合，其中之每一者存在於不同細胞之表面上。在一些實施例中，反式意謂對於兩個不同的細胞表面分子，第一個完全存在於形成IS之兩個哺乳動物細胞中之一者上，而第二個完全存在於形成IS之兩個哺乳動物細胞中之第二者上。

【0160】如本文所用，術語「跨膜蛋白」意謂基本上或完全跨越脂質雙層之膜蛋白，諸如在生物膜(諸如哺乳動物細胞)或人工構築體(諸如脂質體)中發現之彼等脂質雙層。跨膜蛋白包含跨膜域(「跨膜域」)，跨膜蛋白藉由跨膜域整合至脂質雙層中且整合在生理條件下為熱力學穩定的。跨膜域一般可經由任何數目之市售生物資訊學軟體應用程式，基於其相對於與水性環境(例如胞質液、細胞外液)相互作用之蛋白質區的疏水性升高而自其胺基酸序列預測。跨膜域通常為跨越膜之疏水性α螺旋。跨膜蛋白可一次或多次穿過脂質雙層之兩層。

【0161】如本文所用，術語疾病、病況或病症之「治療(treating/treatment)」或「療法」意謂藉由單獨或與如本文所述之另一化合物組合投與本發明之免疫調節蛋白或經工程改造之細胞，減緩、停止或逆轉疾病或病症進展，表現為臨床或診斷症狀之減少、停止或消除。「治療(treating/treatment)」或「療法」亦意謂急性或慢性疾病、病況或病症

之症狀嚴重程度的降低，或例如在復發或緩解的自體免疫疾病病程或發炎性病況之情況下的復發率降低，或在自體免疫疾病或發炎性病況之發炎性態樣之情況下的炎症減少。如在本發明之上下文中所用，疾病、病況或病症之「預防(Preventing/prophylaxis/prevention)」係指單獨或與另一化合物組合投與本發明之免疫調節蛋白，以預防疾病、病況或病症或疾病、病況或病症之一些或全部症狀的發生或發作，或減少疾病、病況或病症發作的可能性。

【0162】 如在提及變異蛋白質或多肽時使用之術語「變異」(亦稱為「經修飾」或突變」，其可互換使用)意謂藉由人工干預形成之蛋白質，諸如哺乳動物(例如人類或鼠類)蛋白質。變異體為相對於未經修飾或野生型蛋白質或其域，具有改變或經修飾之胺基酸序列的多肽，諸如藉由一或多個胺基酸取代、缺失、添加或其組合。變異多肽可含有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個或更多個胺基酸差異，諸如胺基酸取代。變異多肽一般表現出與野生型或未經修飾之蛋白質的相應形式，諸如其成熟序列(缺少信號序列)或其含有其胞外域或結合域之部分至少約50%、60%、70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性。非天然存在之胺基酸以及天然存在之胺基酸均包括於可容許的取代或添加的範疇內。變異蛋白不限於任何特定製造方法，且包括例如化學合成、重組DNA技術或其組合。本發明之變異蛋白與至少一或多個結合搭配物特異性結合。在一些實施例中，改變的胺基酸序列導致對一或多個結合搭配物之結合活性，諸如結合親和力或親合力的改變(亦即增加或減

少)。因此，變異蛋白可為如本文所述之「經親和力修飾」之蛋白質。

【0163】 如本文所用，術語「野生型」或「天然」或「原生」可互換使用，與諸如核酸分子、蛋白質、宿主細胞及其類似物之生物材料結合使用，該等生物材料在自然界中發現且未經人工干預修飾。

II.TACI免疫調節蛋白及變異TACI多肽

【0164】 本文提供含有TACI受體之胞外域(ECD)之一部分的TACI免疫調節蛋白或其變異體，其與至少一個TACI同源結合搭配物結合。本文亦提供變異TACI多肽，其對TACI同源結合搭配物中之一或多者表現出改變(例如增加)的結合活性或親和力。在一些實施例中，TACI同源結合搭配物為BAFF或APRIL中之一或多者，或為BAFF/APRIL異三聚體。所提供之TACI免疫調節蛋白及多肽包括其可溶性融合蛋白，其中胞外域之TACI部分或其變異體與另一部分，諸如免疫球蛋白Fc或其他多聚化域或半衰期延長部分連接。因此，在一些實施例中，免疫調節蛋白為TACI-Fc融合蛋白。在一些實施例中，提供一種TACI-Fc融合蛋白，其含有(1)由TACI受體之胞外域或其一部分構成之TACI多肽或其變異TACI多肽，其與至少一個TACI同源結合搭配物結合，及(2) Fc域。TACI多肽或變異TACI多肽可直接地或間接地(例如經由肽連接子)與Fc域連接。

【0165】 TACI為腫瘤壞死因子受體家族成員，其特徵在於具有含有富含半胱胺酸之偽重複域(CRD)的胞外域(ECD)。TACI為膜結合受體，其具有含有兩個富含半胱胺酸之偽重複序列(CRD1及CRD2)的胞外域、跨膜域及與CAML (鈣調節物及親環蛋白配體)相互作用之細胞質域，CAML為一種位於細胞內囊泡處之整合膜蛋白，當在Jurkat細胞中過度表現時，其為NF-AT活化之共誘導物。TACI與B細胞及T細胞之子集相關聯。TACI受

體結合腫瘤壞死因子(TNF)配體家族之兩個成員。一種配體命名為BAFF (TNF家族之B細胞活化因子)，且亦不同地命名為ZTNF4、「neutrokine-α」、「BLyS」、「TALL-1」及「THANK」(Yu等人，國際公開案第WO98/18921號 (1998)；Moore等人，Science 285:269 (1999)；Mukhopadhyay等人, J. Biol. Chem. 274:15978 (1999)；Schneider等人, J. Exp. Med. 189:1747 (1999)；Shu等人，J. Leukoc. Biol. 65:680 (1999))。另一種配體已命名為APRIL，且亦不同地命名為「ZTNF2」及「TNRF死亡配體1」(Hahne等人, J. Exp. Med. 188:1185 (1998)；Kelly等人，Cancer Res. 60:1021 (2000))。兩種配體亦與B細胞成熟受體(BCMA)結合(Gross等人, Nature 404:995 (2000))。TACI受體與其配體BAFF或APRIL之結合刺激B細胞反應，包括T細胞非依賴性B細胞抗體反應、同型轉換及B細胞穩態。

【0166】全長TACI之胺基酸序列在SEQ ID NO: 88中列出。該蛋白質為III型膜蛋白且缺少信號肽；在真核細胞中表現後，N端甲硫胺酸被移除。在一些實施例中，成熟TACI蛋白不含有如SEQ ID NO: 88中所列之N端甲硫胺酸。TACI之胞外域(SEQ ID NO: 88之胺基酸殘基1-166；SEQ ID NO: 122中所列之ECD)含有兩個富含半胱胺酸之域(CRD，下文亦稱為腫瘤壞死家族受體域或TD)，其中之每一者表現出與BAFF及APRIL結合之親和力。第一個富含半胱胺酸之域(CRD1)含有SEQ ID NO: 122中所列之序列的胺基酸殘基34-66。第二個富含半胱胺酸之域(CRD2)對應於SEQ ID NO: 122中所列之序列的胺基酸71-104。TACI亦含有胞外域中第二個半胱胺酸重複序列後之約60個胺基酸的莖區，對應於SEQ ID NO: 122中所列之序列的胺基酸殘基105-165。

【0167】在一些實施例中，本文提供之變異TACI多肽在參考TACI多肽，諸如含有CRD (下文亦稱為TD)之野生型或未經修飾之TACI多肽之胞外域中含有一或多個胺基酸修飾，諸如一或多個取代(或者，「突變」或「置換」)、缺失或添加。因此，所提供之變異TACI多肽為或包含變異TD(「vTD」)，其中一或多個胺基酸修飾(例如取代)係在CRD中。在一些實施例中，一或多個胺基酸修飾，諸如一或多個取代(或者，「突變」或「置換」)、缺失或添加係在CRD1區中。在一些實施例中，一或多個胺基酸修飾，諸如一或多個取代(或者，「突變」或「置換」)、缺失或添加係在CRD2區中。在一些實施例中，一或多個胺基酸修飾，諸如一或多個取代(或者，「突變」或「置換」)、缺失或添加係在CRD1及CRD2區內之胺基酸中。

【0168】在一些實施例中，參考(例如未經修飾之) TACI序列為野生型TACI序列或其含有一個或兩個CRD之部分。在一些實施例中，參考(例如未經修飾之) TACI為或包含TACI之胞外域(ECD)或其含有一個或兩個CRD域之部分。在一些實施例中，參考(例如未經修飾之) TACI多肽之胞外域包含CRD1及CRD2。然而，變異TACI多肽不需要包含CRD1及CRD2兩者。在一些實施例中，變異TACI多肽包含或基本上由CRD1或其特異性結合片段組成。在一些實施例中，變異TACI多肽包含或基本上由CRD2或其特異性結合片段組成。在一些實施例中，變異TACI為可溶性多肽且缺少跨膜域。在一些實施例中，變異TACI多肽進一步包含跨膜域，且在一些情況下亦包含細胞質域。

【0169】在一些實施例中，參考(例如未經修飾之) TACI序列為哺乳動物TACI序列。在一些實施例中，參考(例如未經修飾之) TACI序列可為

哺乳動物TACI，包括但不限於人類、小鼠、食蟹獼猴或大鼠的。在一典實施例中，參考(例如未經修飾之) TACI序列為人類的。例示性人類TACI序列之胞外域在SEQ ID NO: 122中列出。

[0170] 在一典實施例中，參考(例如未經修飾之) TACI序列具有(i) SEQ ID NO: 122中所列之胺基酸序列或其缺少N端甲硫胺酸之序列，(ii)與SEQ ID NO: 122表現出至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性且與APRIL、BAFF或APRIL/BAFF異三聚體結合的胺基酸序列，或(iii) (i)或(ii)之含有CRD1及/或CRD2之片段或部分，其中該部分與APRIL、BAFF或APRIL/BAFF異三聚體結合。在一典實施例中，參考(例如未經修飾之) TACI序列缺少如SEQ ID NO: 122中所列之N端甲硫胺酸。

TACI胞外域(ECD)：SEQ ID NO: 122
MSGLGRSRRGGRSRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCMSCKTIC
NHQSQRTCAAFCRSLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLR
SPVNLPPELRRQRSGEVENNSDNSGRYQGLEHRGSEASPALPGLKLSADQVALVY
ST

[0171] 在一典實施例中，參考(例如未經修飾之) TACI序列為TACI之胞外域序列，其為相對於SEQ ID NO: 122中所列之胺基酸序列含有N端缺失之ECD的一部分。在一典實施例中，N端缺失為缺失對應於SEQ ID NO: 122中所列之殘基的N端胺基酸殘基1-28。在一典實施例中，N端缺失為缺失對應於SEQ ID NO: 122中所列之殘基的N端胺基酸殘基1-29。在一典實施例中，N端缺失為缺失對應於SEQ ID NO: 122中所列之殘基的N端胺基酸殘基1-30。在一典實施例中，N端缺失為缺失對應於SEQ ID NO: 122中所列之殘基的N端胺基酸殘基1-31。在一典實施例中，

N端缺失為缺失對應於SEQ ID NO: 122中所列之殘基的N端胺基酸殘基1-32。在一些實施例中，N端缺失為缺失對應於SEQ ID NO: 122中所列之殘基的N端胺基酸殘基1-33。

【0172】 在任何所提供實施例中之一些中，參考(例如未經修飾之) TACI序列為含有TACI胞外域之莖部分之一或多個殘基缺失的ECD部分。在一些實施例中，參考(例如未經修飾之) TACI序列為對應於SEQ ID NO: 122中所列之ECD序列的殘基，缺少自殘基105開始且直至或包括胺基酸殘基166之一或多個連續C端胺基酸殘基的ECD部分。在一些實施例中，缺失ECD序列之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、61或62。

【0173】 在一些實施例中，參考(例如未經修飾之) TACI序列含有具有連續胺基酸序列之ECD部分，該序列包括CRD1及/或CRD2 (例如CRD1及CRD2或僅CRD2)及僅莖序列之區段或部分。適合之莖區段包括SEQ ID NO: 122之胺基酸殘基105至154的一或多個胺基酸。舉例而言，參考SEQ ID NO: 122，莖區段可由以下組成：胺基酸殘基105、胺基酸殘基105至106、胺基酸殘基105至107、胺基酸殘基105至108、胺基酸殘基105至109、胺基酸殘基105至110、胺基酸殘基105至111、胺基酸殘基105至112、胺基酸殘基105至113、胺基酸殘基105至114、胺基酸殘基105至115、胺基酸殘基105至116、胺基酸殘基105至117、胺基酸殘基105至118、胺基酸殘基105至119、胺基酸殘基105至120、胺基酸殘基105至

121、胺基酸殘基105至122、胺基酸殘基105至123、胺基酸殘基105至124、胺基酸殘基105至125、胺基酸殘基105至126、胺基酸殘基105至127、胺基酸殘基105至128、胺基酸殘基105至129、胺基酸殘基105至130、胺基酸殘基105至131、胺基酸殘基105至132、胺基酸殘基105至133、胺基酸殘基105至134、胺基酸殘基105至135、胺基酸殘基105至136、胺基酸殘基105至137、胺基酸殘基105至138、胺基酸殘基105至139、胺基酸殘基105至140、胺基酸殘基105至141、胺基酸殘基105至142、胺基酸殘基105至143、胺基酸殘基105至144、胺基酸殘基105至145、胺基酸殘基105至146、胺基酸殘基105至147、胺基酸殘基105至148、胺基酸殘基105至149、胺基酸殘基105至150、胺基酸殘基105至151、胺基酸殘基105至152、胺基酸殘基105至153及胺基酸殘基105至154。

【0174】在一些實施例中，參考(例如未經修飾之) TACI序列缺少一或多個潛在弗林蛋白酶裂解位點或在一或多個潛在弗林蛋白酶裂解位點中發生突變。在一些情況下，參考(例如未經修飾之) TACI序列為119位之精胺酸殘基發生突變(例如R119G)之ECD或部分。在一些情況下，參考(例如未經修飾之) TACI序列為121位之麩醯胺酸殘基發生突變(例如Q121P)之ECD或部分。在一些情況下，參考(例如未經修飾之) TACI序列為122位之精胺酸殘基發生突變(例如R122Q)之ECD或部分。

【0175】在一些實施例中，參考TACI序列為如國際PCT公開案第WO2000/067034號、第WO2002/094852號或第WO2008/154814號中所列之TACI ECD序列。

【0176】在一些實施例中，參考TACI序列為具有或由SEQ ID NO:

131中所列之序列組成的TACI ECD序列。

TACI ECD (CRD1/CRD2)：SEQ ID NO:131
SRVDQEER FPQGLWTGVA MRSCPEEQYW DPLLGTCMSCKTICNHQSQR TCAAFCRSLS CRKEQGKFYD HLLRDCISCA SICGQHPKQCAYFCENKLRS PVNLPPEL

[0177] 在一典實施例中，參考TACI序列為具有或由SEQ ID NO: 130中所列之序列組成的TACI ECD序列。

TACI ECD (CRD1/CRD2)：SEQ ID NO:130
AMRSCPEEQYWDPLLGTCMSCKTICNHQSQRTCAAFCRSLSCRKEQGKFYDHLL RDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRS

[0178] 在一典實施例中，參考TACI序列為具有或由SEQ ID NO: 1中所列之序列組成的TACI ECD序列(由SEQ ID NO: 36中所列之核苷酸序列編碼)。

TACI ECD (CRD1/CRD2)：SEQ ID NO:1
VAMRSCPEEQYWDPLLGTCMSCKTICNHQSQRTCAAFCRSLSCRKEQGKFYDHLLR DCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRS

[0179] 在一典實施例中，參考TACI序列為TACI之胞外域區，其基本上僅由CRD2序列組成且缺失或缺少CRD1之全部序列及基本上所有萃區。儘管先前的研究已表明萃區中之殘基可能含有蛋白酶裂解位點，但咸信至少CRD1及CRD2為TACI之充分表現及/或對其同源配體之結合活性所必需的。舉例而言，國際PCT公開案第WO2002/094852號表明，含有CRD1及CRD2但缺失全胺基端區及萃區之部分序列的TACI分子在表現時表現出蛋白質降解的減少。其他研究表明，CRD1之前的N端區之至少一部分為TACI對其同源配體之充分結合活性所必需的，參見例如國際公開案第WO2008/154814號，其中TACI胞外區之殘基13-118或13-108經確定為生物活性所必需的，同時使TACI在表現期間之降解降至最低。令人驚

訝的是，本文(例如實例3)發現，與含有CRD1及CRD2之較長TACI分子相比，基本上僅由CRD2與小部分莖區組成之TACI胞外區表現出實質上改良之同源結合活性。

【0180】本文提供一種免疫調節蛋白(例如TACI-Fc融合蛋白)，其含有TACI多肽，該多肽為TACI胞外域(ECD)區之含有CRD2的部分，缺失N端區及CRD1且缺失TACI胞外域之莖部分的一或多個殘基，例如相對於SEQ ID NO: 122中所列之胺基酸序列。在一些實施例中，TACI胞外域之含有CRD2的部分包括對應於SEQ ID NO: 122中所列之殘基的胺基酸殘基71-104。在所提供之實施例中，免疫調節蛋白之TACI多肽含有對應於SEQ ID NO: 122中所列之殘基之N端胺基酸殘基1-66的缺失。在所提供之實施例中，免疫調節蛋白之TACI多肽含有對應於SEQ ID NO: 122中所列之殘基之N端胺基酸殘基1-67的缺失。在所提供之實施例中，免疫調節蛋白之TACI多肽含有對應於SEQ ID NO: 122中所列之殘基之N端胺基酸殘基1-68的缺失。在所提供之實施例中，免疫調節蛋白之TACI多肽含有對應於SEQ ID NO: 122中所列之殘基之N端胺基酸殘基1-69的缺失。在所提供之實施例中，免疫調節蛋白之TACI多肽含有對應於SEQ ID NO: 122中所列之殘基之N端胺基酸殘基1-70的缺失。在任何此類實施例中之一些中，免疫調節蛋白之TACI多肽缺少一或多個連續C端胺基酸殘基，其對應於SEQ ID NO: 122中所列之ECD序列的殘基自殘基105開始且直至或包括胺基酸殘基166。在一些實施例中，缺失ECD序列之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、61或62。

【0181】在一些實施例中，本文提供之免疫調節蛋白(例如TACI-Fc融合蛋白)具有TACI多肽，其序列含有ECD部分，該部分具有包括CRD2之TACI ECD的連續胺基酸序列(例如參考SEQ ID NO: 122之殘基71-104)，但缺失N端區及CRD1且缺失TACI胞外域之莖部分的一或多個殘基，例如相對於SEQ ID NO: 122中所列之胺基酸序列。舉例而言，參考SEQ ID NO: 122中所列之胺基酸殘基，TACI ECD部分可由以下組成：胺基酸殘基67至118、胺基酸殘基67至117、胺基酸殘基67至116、胺基酸殘基67至115、胺基酸殘基67至114、胺基酸殘基67至113、胺基酸殘基67至112、胺基酸殘基67至111、胺基酸殘基67至110、胺基酸殘基67至109、胺基酸殘基67至108、胺基酸殘基67至107、胺基酸殘基67至106、胺基酸殘基67至105或胺基酸殘基67至104。在一些實例中，參考SEQ ID NO: 122中所列之殘基，TACI ECD部分可由以下組成：胺基酸殘基68至118、胺基酸殘基68至117、胺基酸殘基68至116、胺基酸殘基68至115、胺基酸殘基68至114、胺基酸殘基68至113、胺基酸殘基68至112、胺基酸殘基68至111、胺基酸殘基68至110、胺基酸殘基68至109、胺基酸殘基68至108、胺基酸殘基68至107、胺基酸殘基68至106、胺基酸殘基68至105或胺基酸殘基68至104。在一些實例中，參考SEQ ID NO: 122中所列之殘基，TACI ECD部分可由以下組成：胺基酸殘基69至118、胺基酸殘基69至117、胺基酸殘基69至116、胺基酸殘基69至115、胺基酸殘基69至114、胺基酸殘基69至113、胺基酸殘基69至112、胺基酸殘基69至111、胺基酸殘基69至110、胺基酸殘基69至109、胺基酸殘基69至108、胺基酸殘基69至107、胺基酸殘基69至106、胺基酸殘基69至105或胺基酸殘基69

至104。在一典實例中，參考SEQ ID NO: 122中所列之殘基，TACI ECD部分可由以下組成：胺基酸殘基70至118、胺基酸殘基70至117、胺基酸殘基70至116、胺基酸殘基70至115、胺基酸殘基70至114、胺基酸殘基70至113、胺基酸殘基70至112、胺基酸殘基70至111、胺基酸殘基70至110、胺基酸殘基70至109、胺基酸殘基70至108、胺基酸殘基70至107、胺基酸殘基70至106、胺基酸殘基70至105或胺基酸殘基70至104。在一典實例中，參考SEQ ID NO: 122中所列之殘基，TACI ECD部分可由以下組成：胺基酸殘基71至118、胺基酸殘基71至117、胺基酸殘基71至116、胺基酸殘基71至115、胺基酸殘基71至114、胺基酸殘基71至113、胺基酸殘基71至112、胺基酸殘基71至111、胺基酸殘基71至110、胺基酸殘基71至109、胺基酸殘基71至108、胺基酸殘基71至107、胺基酸殘基71至106、胺基酸殘基71至105或胺基酸殘基71至104。上述TACI ECD序列中之任一者亦可為符合本文提供之免疫調節蛋白的TACI參考序列，其中此類免疫調節蛋白含有變異TACI多肽，其與此類TACI參考序列相比，經如本文所述之一或多個胺基酸修飾(例如取代)修飾。

[0182] 特定言之，本文提供之TACI多肽包括TACI ECD序列，其具有或由SEQ ID NO: 13中所列之序列組成(由SEQ ID NO: 48中所列之核苷酸序列編碼。在一典實施例中，參考TACI序列具有或由SEQ ID NO: 13中所列之序列組成，其中所提供之變異TACI多肽與此類參考TACI序列相比，經如本文所述之一或多個胺基酸修飾(例如取代)修飾。

TACI ECD序列(CRD2)：SEQ ID NO:13

SLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRS

[0183] 所提供之TACI多肽包括變異TACI多肽。亦提供含有所提

供之變異TACI多肽的免疫調節蛋白，諸如TACI-Fc融合蛋白。在任何所提供實施例中之一些中，變異TACI序列具有參考(例如未經修飾之) TACI序列的序列，諸如上述任何序列，但另外含有一或多個胺基酸修飾，諸如一或多個胺基酸取代。特定言之，本文提供變異TACI多肽，其含有至少一個經親和力修飾之TD域(例如CRD1及/或CRD2)或其特異性結合片段，其在參考(例如未經修飾或野生型) TACI多肽之TD域中含有一或多個胺基酸取代，使得與參考(例如未經修飾或野生型) TACI多肽相比，變異TACI多肽對APRIL或BAFF中之一或兩者表現出改變(例如增加)的結合活性或親和力。在一些實施例中，變異TACI多肽對APRIL及/或BAFF之結合親和力不同於參考(例如未經修飾或野生型) TACI多肽對照序列，如藉由例如固相ELISA免疫分析、流動式細胞測量術或Biacore分析所測定。對同源結合搭配物中之每一者的結合親和力為獨立的；亦即，在一些實施例中，相對於參考(例如未經修飾或野生型) TACI多肽，變異TACI多肽對APRIL及BAFF中之一者或兩者的結合親和力增加，且對APRIL或BAFF中之另一者的結合親和力降低或不變。

【0184】 在一些實施例中，相對於參考(未經修飾或野生型) TACI多肽，變異TACI多肽對BAFF之結合親和力增加。在一些實施例中，相對於參考(未經修飾或野生型) TACI多肽，變異TACI多肽對APRIL之結合親和力增加。在一些實施例中，相對於參考(未經修飾或野生型) TACI多肽，變異TACI多肽對APRIL及BAFF之結合親和力增加。同源配體BAFF及/或APRIL可為哺乳動物蛋白質，諸如人類蛋白質或鼠類蛋白質。在一些實施例中，相對於參考(例如未經修飾或野生型) TACI多肽對照，對APRIL及/或BAFF具有增加或更大結合親和力之變異TACI多肽的結合親和力將增加

至少約5%，諸如至少約10%、15%、20%、25%、35%或50%。在一些實施例中，相對於參考(例如未經修飾或野生型) TACI多肽之結合親和力增加超過約1.2倍、約1.5倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約20倍、約30倍、約40倍或約50倍。在任何實例中，參考(例如未經修飾或野生型) TACI多肽具有與變異TACI多肽相同的序列，不同之處在於其不含有一或多個胺基酸修飾(例如取代)。

【0185】 在一些實施例中，前述實施例中之任一者對BAFF的平衡解離常數(K_d)可小於1×10^{-5} M、1×10^{-6} M、1×10^{-7} M、1×10^{-8} M、1×10^{-9} M、1×10^{-10} M或1×10^{-11} M或1×10^{-12} M。在一些實施例中，前述實施例中之任一者對BAFF的K_d小於或小於約1×10^{-9} M、1×10^{-10} M或1×10^{-11} M或1×10^{-12} M。在一些實施例中，前述實施例中之任一者對BAFF的K_d在1×10^{-9} M與或與約1×10^{-12} M之間。在一些實施例中，前述實施例中之任一者對BAFF的K_d為或約為1×10^{-9} M、為或約為2×10^{-9} M、為或約為4×10^{-9} M、為或約為6×10^{-9} M、為或約為8×10^{-9} M、為或約為1×10^{-10} M、為或約為2×10^{-10} M、為或約為4×10^{-10} M、為或約為6×10^{-10} M、為或約為8×10^{-10} M、為或約為1×10^{-11} M、為或約為2×10^{-11} M、為或約為4×10^{-11} M、為或約為6×10^{-11} M、為或約為8×10^{-11} M或為或約為1×10^{-12} M，或前述任一者之間的任何值。在一些實施例中，所提供之實施例包括如上所述之變異TACI多肽，且對BAFF之K_d降低(較高結合親和力)大於或大於約1.5倍，諸如大於或約2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍或更多。

【0186】 在一些實施例中，前述實施例中之任一者對APRIL的平衡解離常數(K_d)可小於1×10^{-5} M、1×10^{-6} M、1×10^{-7} M、1×10^{-8} M、1×10^{-9}

M、1×10^{-10} M或1×10^{-11} M或1×10^{-12} M。在一些實施例中，前述實施例中之任一者對APRIL的K_d小於或小於約1×10^{-9} M、1×10^{-10} M或1×10^{-11} M或1×10^{-12} M。在一些實施例中，前述實施例中之任一者對APRIL的K_d在1×10^{-9} M與或與約1×10^{-12} M之間。在一些實施例中，前述實施例中之任一者對APRIL的K_d為或約為1×10^{-9} M、為或約為2×10^{-9} M、為或約為4×10^{-9} M、為或約為6×10^{-9} M、為或約為8×10^{-9} M、為或約為1×10^{-10} M、為或約為2×10^{-10} M、為或約為4×10^{-10} M、為或約為6×10^{-10} M、為或約為8×10^{-10} M、為或約為1×10^{-11} M、為或約為2×10^{-11} M、為或約為4×10^{-11} M、為或約為6×10^{-11} M、為或約為8×10^{-11} M或為或約為1×10^{-12} M，或前述任一者之間的任何值。在一些實施例中，所提供之實施例包括如上所述之變異TACI多肽，且對APRIL之K_d降低(較高結合親和力)大於或大於約1.5倍，諸如大於或約2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍或更多。

【0187】 參考(例如未經修飾或野生型) TACI序列不一定必須用作起始組分來產生本文所述之變異TACI多肽。因此，使用術語「修飾」，諸如「取代」並不意味著本發明實施例限於製造變異TACI多肽或含有其之免疫調節蛋白的特定方法。變異TACI多肽可例如藉由從頭肽合成製得，且因此不一定需要在改變密碼子以編碼修飾(例如取代)之意義上的修飾，諸如「取代」。此原理亦延伸至術語胺基酸殘基之「添加」及「缺失」，其同樣不意味著特定製造方法。設計或創建變異TACI多肽之手段不限於任何特定方法。然而，在一些實施例中，參考(例如未經修飾或野生型) TACI編碼核酸係自參考(例如未經修飾或野生型) TACI基因物質突變誘發，且針對所需特異性結合親和力或其他功能活性進行篩選。在一些實施例中，

變異TACI多肽係利用在任何數目之公開可用的資料庫可獲得之蛋白質或核酸序列從頭合成，且隨後進行篩選。國家生物技術資訊中心提供此類資訊，且其網站可經由網際網路公開訪問，如先前所論述之UniProtKB資料庫亦如此。

【0188】 除非另有說明，否則如本發明通篇所指示，變異TACI多肽中之胺基酸修飾由對應於SEQ ID NO: 122中所列之參考ECD序列之位置編號的胺基酸位置編號指示。鑑別TACI多肽，包括其含有其TD (例如CRD1及/或CRD2)之部分中修飾(例如胺基酸取代)之對應位置在熟習此項技術者之量內，諸如藉由將參考序列(例如SEQ ID NO: 1或13)與SEQ ID NO: 122進行比對。鑑別對應殘基之比對例示於圖9中。在本發明通篇之修飾列表中，胺基酸位置指示於中間，對應的參考(例如未經修飾或野生型)胺基酸列於數字之前且鑑別之變異胺基酸取代列於數字之後。若修飾為該位置之缺失，則指示「del」，且若修飾為該位置處之插入，則指示「ins」。在一些情況下，插入以如下方式列出：胺基酸位置指示於中間，對應的參考胺基酸列於數字前後且鑑別之變異胺基酸插入列於未經修飾之(例如野生型)胺基酸之後。

【0189】 在一些實施例中，變異TACI多肽在參考(例如未經修飾或野生型) TACI序列中具有一或多個胺基酸修飾(例如取代)，諸如所述任一者。一或多個胺基酸修飾(例如取代)可在參考(例如未經修飾或野生型) TACI序列之胞外域中。在一些實施例中，一或多個胺基酸修飾(例如取代)在CRD1域或其特異性結合片段中。在一些實施例中，一或多個胺基酸修飾(例如取代)在CRD2域或其特異性結合片段中。在變異TACI多肽之一些實施例中，一或多個胺基酸修飾(例如取代)中之一些在CRD1域或其特異

性結合片段中，且一或多個胺基酸修飾(例如取代)中之一些在CRD2域或其特異性結合片段中。

【0190】在一些實施例中，變異TACI多肽在參考TACI序列中具有至多1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個胺基酸修飾，例如取代。修飾(例如取代)可在CRD1域或CRD2域中。在一些實施例中，變異TACI多肽在參考TACI序列之CRD1域或其特異性結合片段中具有至多1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個胺基酸取代。在一些實施例中，變異TACI多肽在參考TACI序列之CRD2域或其特異性結合片段中具有至多1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個胺基酸取代。

【0191】在一些實施例中，如所述含有一或多個胺基酸修飾(例如胺基酸取代)之變異TACI多肽與SEQ ID NO: 122中所列之參考(例如未經修飾或野生型) TACI多肽或其含有CRD1及/或CRD2域之特異性結合片段具有至少約85%、86%、86%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列一致性。在一些實施例中，特異性結合片段含有CRD1域，例如特異性結合片段含有如SEQ ID NO: 122之胺基酸34-66所列的序列。在一些情況下，CRD1域為特異性結合片段中唯一的完整CRD域。在一些實施例中，特異性結合片段為或含有CRD2域，例如特異性結合片段含有如SEQ ID NO: 122之胺基酸71-104所列的序列。在一些情況下，CRD2域為特異性結合片段中唯一的完整CRD域。在一些實施例中，特異性結合片段為或含有CRD1域及CRD2域，例如特異性結合片段含有SEQ ID NO: 122之胺基酸34-104。在一些實施例

中，特異性結合片段含有莖域之連續部分，例如特異性結合片段含有SEQ ID NO: 122之胺基酸105-165的連續部分。在任何實施例中之一些中，SEQ ID NO: 122之特異性結合片段小於SEQ ID NO: 122中所列之全長ECD。在一些實施例中，特異性結合片段在SEQ ID NO: 1中列出。在一些實施例中，特異性結合片段在SEQ ID NO: 13中列出。在一些實施例中，特異性結合片段在SEQ ID NO: 130中列出。在一些實施例中，特異性結合片段在SEQ ID NO: 131中列出。

【0192】 在一些實施例中，如所述含有一或多個胺基酸修飾(例如胺基酸取代)之變異TACI多肽與參考(例如未經修飾或野生型) TACI多肽或其特異性結合片段，諸如與SEQ ID NO: 1、13或122之胺基酸序列具有至少約85%、86%、86%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列一致性。

【0193】 在一些實施例中，如所述含有一或多個胺基酸修飾(例如胺基酸取代)之變異TACI多肽與SEQ ID NO: 122之胺基酸序列具有至少約85%、86%、86%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列一致性。

【0194】 在一些實施例中，如所述含有一或多個胺基酸修飾(例如胺基酸取代)之變異TACI多肽與SEQ ID NO: 1之胺基酸序列具有至少約85%、86%、86%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列一致性。

【0195】 在一些實施例中，如所述含有一或多個胺基酸修飾(例如胺基酸取代)之變異TACI多肽與SEQ ID NO: 13之胺基酸序列具有至少約85%、86%、86%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%或99%的序列一致性。

【0196】在一些實施例中，如所述含有一或多個胺基酸修飾(例如胺基酸取代)之變異TACI多肽與SEQ ID NO: 130之胺基酸序列具有至少約85%、86%、86%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列一致性。

【0197】在一些實施例中，如所述含有一或多個胺基酸修飾(例如胺基酸取代)之變異TACI多肽與SEQ ID NO: 131之胺基酸序列具有至少約85%、86%、86%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列一致性。

【0198】在一些實施例中，變異TACI多肽在參考TACI多肽或其特異性結合片段中具有對應於參考SEQ ID NO: 122之編號之位置40、59、60、61、74、75、76、77、78、79、82、83、84、85、86、87、88、92、95、97、98、99、101、102及103的一或多個胺基酸修飾，例如取代。在一些實施例中，變異TACI多肽之一或多個胺基酸修飾(例如取代)選自W40R、Q59R、R60G、T61P、E74V、Q75E、Q75R、G76S、K77E、F78Y、Y79F、L82H、L82P、L83S、R84G、R84L、R84Q、D85E、D85V、C86Y、I87L、I87M、S88N、I92V、Q95R、P97S、K98T、Q99E、A101D、Y102D、F103S、F103V、F103Y或其保守胺基酸取代。在一些實施例中，參考TACI多肽包括CRD1域或CRD2域，例如參考TACI多肽在SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 122中列出。

【0199】在一些實施例中，胺基酸取代僅在CRD2域中。在一些實施例中，變異TACI多肽在參考TACI多肽或其特異性結合片段中具有對應於參考SEQ ID NO: 122之編號之位置74、75、76、77、78、79、82、

83、84、85、86、87、88、92、95、97、98、99、101、102及103的一或多個胺基酸修飾，例如取代。在一些實施例中，變異TACI多肽之一或多個胺基酸修飾(例如取代)選自E74V、Q75E、Q75R、G76S、K77E、F78Y、Y79F、L82H、L82P、L83S、R84G、R84L、R84Q、D85E、D85V、C86Y、I87L、I87M、S88N、I92V、Q95R、P97S、K98T、Q99E、A101D、Y102D、F103S、F103V、F103Y或其保守胺基酸取代。在一些實施例中，在CRD域中，參考TACI多肽僅包括CRD2域但缺少CRD1域，例如參考TACI多肽在SEQ ID NO: 13中列出。因此，在一些實施例中，變異TACI多肽包括TACI多肽之ECD序列的一部分，該TACI多肽包括CRD2域但缺少CRD1域。

【0200】 保守胺基酸修飾(例如取代)為除參考(例如未經修飾)或野生型胺基酸以外，與經取代之胺基酸屬於同一胺基酸類別之任何胺基酸。胺基酸類別為脂族(甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸及異白胺酸)、含羥基或硫(絲胺酸、半胱胺酸、蘇胺酸及甲硫胺酸)、環狀(脯胺酸)、芳族(苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸)、鹼性(組胺酸、離胺酸及精胺酸)及酸性/醯胺(天冬胺酸、麩胺酸、天冬醯胺及麩醯胺酸)。

【0201】 在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代在參考SEQ ID NO: 122之編號之位置75。在一些實施例中，與不含胺基酸取代之參考(例如野生型或未經修飾之) TACI多肽相比，位置75之胺基酸取代賦予增加與BAFF或APRIL之結合。在一些實施例中，經取代之胺基酸為酸性胺基酸或醯胺，諸如與參考(例如野生型或未經修飾之) TACI多肽相比不同的酸性胺基酸或醯胺。在一些實施例中，位置75之經取代之胺基酸為麩胺酸(Glu，E)。在一些實施例中，位置75之經取代之胺基酸為

天冬胺酸(Asp，D)。在一些實施例中，位置75之經取代之胺基酸為天冬醯胺酸(Asn，N)。在一些實施例中，位置75之經取代之胺基酸為麩醯胺酸(Gln，Q)。

【0202】 在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代在參考SEQ ID NO: 122之編號之位置77。在一些實施例中，與不含胺基酸取代之參考(例如野生型或未經修飾之) TACI多肽相比，位置77之胺基酸取代賦予增加與BAFF或APRIL之結合。在一些實施例中，位置77之經取代之胺基酸為酸性胺基酸或醯胺。在一些實施例中，位置77之經取代之胺基酸為麩胺酸(Glu，E)。在一些實施例中，位置77之經取代之胺基酸為天冬胺酸(Asp，D)。在一些實施例中，位置77之經取代之胺基酸為天冬醯胺酸(Asn，N)。在一些實施例中，位置77之經取代之胺基酸為麩醯胺酸(Gln，Q)。

【0203】 在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代在參考SEQ ID NO: 122之編號之位置78。在一些實施例中，與不含胺基酸取代之參考(例如野生型或未經修飾之) TACI多肽相比，位置78之胺基酸取代賦予增加與BAFF或APRIL之結合。在一些實施例中，位置78之經取代之胺基酸為芳族胺基酸，諸如與參考(例如野生型或未經修飾之) TACI多肽相比不同的芳族胺基酸。在一些實施例中，位置78之經取代之胺基酸為苯丙胺酸(Phe，F)。在一些實施例中，位置78之經取代之胺基酸為酪胺酸(Tyr，Y)。在一些實施例中，位置78之經取代之胺基酸為色胺酸(Trp，W)。

【0204】 在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個在參考SEQ ID NO: 122之編號之位置84處的胺基酸取代。在一些實施例中，與不含

胺基酸取代之參考(例如野生型或未經修飾之) TACI多肽相比，位置84處之胺基酸取代賦予增加之與BAFF或APRIL之結合。在一些實施例中，位置84處之經取代之胺基酸為酸性胺基酸或醯胺。在一些實施例中，位置84處之經取代之胺基酸為麩胺酸(Glu，E)。在一些實施例中，位置84處之經取代之胺基酸為天冬胺酸(Asp，D)。在一些實施例中，位置84處之經取代之胺基酸為天冬醯胺(Asn，N)。在一些實施例中，位置84處之經取代之胺基酸為麩醯胺酸(Gln，Q)。

【0205】 在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個在參考SEQ ID NO: 122之編號之位置101處的胺基酸取代。在一些實施例中，與不含胺基酸取代之參考(例如野生型或未經修飾之) TACI多肽相比，位置101處之胺基酸取代賦予增加之與BAFF或APRIL之結合。在一些實施例中，位置101處之經取代之胺基酸為酸性胺基酸或醯胺。在一些實施例中，位置101處之經取代之胺基酸為麩胺酸(Glu，E)。在一些實施例中，位置101處之經取代之胺基酸為天冬胺酸(Asp，D)。在一些實施例中，位置101處之經取代之胺基酸為天冬醯胺(Asn，N)。在一些實施例中，位置101處之經取代之胺基酸為麩醯胺酸(Gln，Q)。

【0206】 在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個在參考SEQ ID NO: 122之編號之位置102處的胺基酸取代。在一些實施例中，與不含胺基酸取代之參考(例如野生型或未經修飾之) TACI多肽相比，位置102處之胺基酸取代賦予增加之與BAFF或APRIL之結合。在一些實施例中，位置102處之經取代之胺基酸為酸性胺基酸或醯胺。在一些實施例中，位置102處之經取代之胺基酸為麩胺酸(Glu，E)。在一些實施例中，位置102處之經取代之胺基酸為天冬胺酸(Asp，D)。在一些實施例中，位置102處

之經取代之胺基酸為天冬醯胺(Asn，N)。在一些實施例中，位置102處之經取代之胺基酸為麩醯胺酸(Gln，Q)。

【0207】在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代E74V。在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代Q75E。在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代K77E。在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代F78Y。在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代Y79F。在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代L82H。在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代L82P。在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代R84G。在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代R84L。在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代R84Q。在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代D85V。在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代C86Y。在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代A101D。在一些實施例中，變異TACI多肽包括至少一個胺基酸取代Y102D。在一些實施例中，變異TACI多肽含有前述任兩者或更多者之兩個或更多個胺基酸取代。在一些實施例中，變異TACI多肽包括一或多個胺基酸取代，其為前述任一者之保守胺基酸取代。在所提供之實施例中，變異TACI多肽包括如所述之任何參考TACI多肽序列中之至少一個胺基酸取代。在一些實施例中，至少一個胺基酸取代係在SEQ ID NO: 1中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，至少一個胺基酸取代係在SEQ ID NO: 13中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，至少一個胺基酸取代係在SEQ ID NO: 130中所列之參考TACI序

列中。在一些實施例中，至少一個胺基酸取代係在SEQ ID NO: 131中所列之參考TACI序列中。

【0208】在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代E74V。在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代Q75E。在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代K77E。在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代F78Y。在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代Y79F。在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代L82H。在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代L82P。在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代R84G。在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代R84L。在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代R84Q。在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代D85V。在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代C86Y。在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代A102D。在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代Y102D。在一些實施例中，變異TACI多肽含有前述任兩者或更多者之兩個或更多個胺基酸取代。在一些實施例中，變異TACI多肽包括一或多個胺基酸取代，其為前述任一者之保守胺基酸取代。在所提供之實施例中，變異TACI多肽包括如所述之任何參考TACI多肽序列中之胺基酸取代。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 1中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 13中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 130中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 131中所列之參考TACI序列中。

【0209】在一些實施例中，胺基酸取代為D85E/K98T。在一些實施

例中，胺基酸取代為I87L/K98T。在一些實施例中，胺基酸取代為R60G/Q75E/L82P。在一些實施例中，胺基酸取代為R60G/C86Y。在一些實施例中，胺基酸取代為W40R/L82P/F103Y。在一些實施例中，胺基酸取代為W40R/Q59R/T61P/K98T。在一些實施例中，胺基酸取代為L82P/I87L。在一些實施例中，胺基酸取代為G76S/P97S。在一些實施例中，胺基酸取代為K77E/R84L/F103Y。在一些實施例中，胺基酸取代為Y79F/Q99E。在一些實施例中，胺基酸取代為L83S/F103S。在一些實施例中，胺基酸取代為K77E/R84Q。在一些實施例中，胺基酸取代為K77E/A101D。在一些實施例中，胺基酸取代為K77E/F78Y/Y102D。在一些實施例中，胺基酸取代為Q75E/R84Q。在一些實施例中，胺基酸取代為Q75R/R84G/I92V。在一些實施例中，胺基酸取代為K77E/A101D/Y102D。在一些實施例中，胺基酸取代為R84Q/S88N/A101D。在一些實施例中，胺基酸取代為R84Q/F103V。在一些實施例中，胺基酸取代為K77E/Q95R/A101D。在一些實施例中，胺基酸取代為I87M/A101D。在所提供之實施例中，變異TACI多肽包括如所述之任何參考TACI多肽序列中之胺基酸取代。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 1中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 13中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 130中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 131中所列之參考TACI序列中。

【0210】在任何實施例中之一些中，變異TACI多肽包括來自Q75E、K77E、F78Y、R84G、R84Q、A101D或Y102D或其任何組合之一或多個胺基酸取代。在一些實施例中，變異TACI多肽包括上述胺基酸

取代中之任何1、2、3、4、5或6個。在一些實施例中，變異TACI多肽含有上述胺基酸取代中之一者。在一些實施例中，變異TACI多肽含有上述胺基酸取代中之兩者。在一些實施例中，變異TACI多肽含有上述胺基酸取代中之三者。在一些實施例中，變異TACI多肽含有上述胺基酸取代中之四者。在一些實施例中，變異TACI多肽含有上述胺基酸取代中之五者。在一些實施例中，變異TACI多肽含有上述胺基酸取代中之六者。

【0211】在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含Q75E/R84Q。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含Q75E/K77E。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含Q75E/F78Y。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含Q75E/A101D。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含Q75E/Y102D。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含F77E/F78Y。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含K77E/R84Q。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含K77E/A101D。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含K77E/Y102D。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含F78Y/R84Q。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含F78Y/A101D。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含F78Y/Y102D。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含R84Q/A101D。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含R84Q/Y102D。在任何實施例中之一些中，一或多個胺基酸取代包含A101D/Y102D。在所提供之實施例中，變異TACI多肽包括如所述之任何參考TACI多肽序列中，諸如SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 13、SEQ ID

NO: 130或SEQ ID NO: 131中所列之序列中之胺基酸取代。

【0212】在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代R84G、A101D、K77E/R84Q、K77E/A101D、K77E/F78Y、K77E/F78Y/Y102D、Q75E/R84Q、K77E/A101D/Y102D、R84Q、K77E、A101D、Q75E、K77E/F78Y/R84Q、F78Y、F78Y/R84Q、F78Y/A101D、F78Y/Y102D或K77E/Y102D。在所提供之實施例中，變異TACI多肽包括如所述之任何參考TACI多肽序列中，諸如SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 130或SEQ ID NO: 131中所列之序列中之胺基酸取代。

【0213】在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代K77E及F78Y (K77E/F78Y)。在所提供之實施例中，變異TACI多肽包括如所述之任何參考TACI多肽序列中之胺基酸取代。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 1中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 13中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 130中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 131中所列之參考TACI序列中。

【0214】在一些實施例中，變異TACI多肽包括胺基酸取代K77E及Y102D (K77E/Y102D)。在所提供之實施例中，變異TACI多肽包括如所述之任何參考TACI多肽序列中之胺基酸取代。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 1中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 13中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 130中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 131中所列之參考TACI序列中。

【0215】在一些實施例中，變異TACI多肽含有胺基酸取代F78Y及Y102D (F78Y/Y012D)。在所提供之實施例中，變異TACI多肽包括如所述之任何參考TACI多肽序列中之胺基酸取代。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 1中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 13中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 130中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 131中所列之參考TACI序列中。

【0216】在一些實施例中，變異TACI多肽含有胺基酸取代K77E、F78Y及Y102D (K77E/F78Y/Y102D)。在所提供之實施例中，變異TACI多肽包括如所述之任何參考TACI多肽序列中之胺基酸取代。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 1中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 13中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 130中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 131中所列之參考TACI序列中。

【0217】在一些實施例中，變異TACI多肽含有胺基酸取代Q75E/R84Q。在所提供之實施例中，變異TACI多肽包括如所述之任何參考TACI多肽序列中之胺基酸取代。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 1中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 13中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 130中所列之參考TACI序列中。在一些實施例中，胺基酸取代係在SEQ ID NO: 131中所列之參考TACI序列中。

【0218】在一些實施例中，變異TACI多肽包含表1中所列之任何突

變。表1亦提供參照參考(例如未經修飾之) TACI多肽之SEQ ID NO的例示性序列及例示性變異TACI多肽。如所指示，對應於給定域之精確基因座或殘基可變化，諸如取決於用於對域進行鑑別或分類之方法。另外，在一些情況下，給定域(例如CRD)之相鄰N端及/或C端胺基酸亦可包括於變異TACI多肽之序列，以確保域在表現時正確摺疊。因此，應理解，表1中SEQ ID NOS之例證不應理解為限制性的。舉例而言，變異TACI多肽之特定域，諸如ECD域或其僅含有CRD1/CRD2或CRD2之部分可比各自SEQ ID NO中所列之胺基酸序列長或短數個胺基酸，諸如長或短1-10個，例如1、2、3、4、5、6或7個胺基酸。

【0219】在一些實施例中，變異TACI多肽包含表1中所列之任何突變(胺基酸取代)。在一些實例中，突變(胺基酸取代)係在含有SEQ ID NO: 122中所列之胺基酸序列的參考TACI中進行。在一些實例中，突變(胺基酸取代)係在含有TACI之CRD1及CRD2域的參考TACI中進行，例如SEQ ID NO: 1中所列。在一些實例中，突變(胺基酸取代)係在參考TACI中進行，該參考TACI藉由缺失N端及C端胺基酸殘基進一步截短以保留CRD2，例如SEQ ID NO: 13中所列。

【0220】使用術語「修飾」，諸如「取代」或「突變」並不意味著本發明實施例限於製造免疫調節蛋白之特定方法。變異TACI多肽可例如藉由從頭肽合成製得，且因此不一定需要在改變密碼子以編碼修飾(例如取代)之意義上的修飾，諸如「取代」。此原理亦延伸至術語胺基酸殘基之「添加」及「缺失」，其同樣不意味著特定製造方法。設計或創建vTD之手段不限於任何特定方法。然而，在一些實施例中，野生型或未經修飾之TD編碼核酸係自野生型或未經修飾之TD基因物質突變誘發，且篩選所需

特異性結合親和力，例如結合親和力，及/或改變NF-κB調節或其他功能活性。在一些實施例中，vTD係利用在任何數目之公開可用的資料庫可獲得之蛋白質或核酸序列從頭合成，且隨後進行篩選。國家生物技術資訊中心提供此類資訊，且其網站可經由網際網路公開訪問，UniProtKB資料庫亦如此。

【0221】在一些實施例中，變異TACI多肽包含含有CRD1及CRD2之胞外域(ECD)序列，諸如SEQ ID NO: 2-12、21、22、101-120中之任一者中所列之變異TACI多肽。在一些實施例中，變異TACI多肽包含與SEQ ID NO: 2-12、21、22、101-120中之任一者表現出至少約90%一致性、至少約91%一致性、至少約92%一致性、至少約93%一致性、至少約94%一致性、至少約95%一致性，諸如至少約96%一致性、97%一致性、98%一致性或99%一致性的多肽序列，且保留其中不存在於參考(例如未經修飾或野生型) TACI中之胺基酸修飾，例如取代。在一些實施例中，變異TACI多肽包含SEQ ID NO: 2-12、21、22、101-120中之任一者的特異性結合片段，其中特異性結合片段結合BAFF、APRIL或BAFF/APRIL異三聚體，且其中含有的連續序列含有其中不存在於參考(例如未經修飾或野生型) TACI中之胺基酸修飾，例如取代。

【0222】在一些實施例中，變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 2-12、21、22、101-120中之任一者中所列之變異TACI胞外域(ECD)序列組成。在一些實施例中，變異TACI多肽由或基本上由與SEQ ID NO: 2-12、21、22、101-120中之任一者表現出至少約90%一致性、至少約91%一致性、至少約92%一致性、至少約93%一致性、至少約94%一致性、至少約95%一致性，諸如至少約96%一致性、97%一致性、98%一致

性或99%一致性的多肽序列組成，且保留其中不存在於參考(例如未經修飾或野生型) TACI中之胺基酸修飾，例如取代。在一些實施例中，變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 2-12、21、22、101-120中之任一者的特異性結合片段組成，其中特異性結合片段結合BAFF、APRIL或APRIL/BAFF異三聚體，且其中含有的連續序列含有其中不存在於參考(例如未經修飾或野生型) TACI中之胺基酸修飾，例如取代。

【0223】在一些實施例中，變異TACI多肽包含含有參考TACI多肽之CRD2但缺少CRD1的胞外域(ECD)序列，諸如SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100中之任一者中所列之變異TACI多肽。在一些實施例中，變異TACI多肽包含與SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100中之任一者表現出至少約90%一致性、至少約91%一致性、至少約92%一致性、至少約93%一致性、至少約94%一致性、至少約95%一致性，諸如至少約96%一致性、97%一致性、98%一致性或99%一致性的多肽序列，且保留其中不存在於參考(例如未經修飾或野生型) TACI中之胺基酸修飾，例如取代。在一些實施例中，變異TACI多肽包含SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100中之任一者的特異性結合片段，其中特異性結合片段結合BAFF、APRIL或BAFF/APRIL異三聚體，且其中含有的連續序列含有其中不存在於參考(例如未經修飾或野生型) TACI中之胺基酸修飾，例如取代。

【0224】在一些實施例中，變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100中之任一者中所示之序列組成。在一些實施例中，變異TACI多肽由或基本上由與SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100中之任一者表現出至少約90%一致性、至少約91%一致性、至少約92%一致性、至少約93%一致性、至少約94%一致性、至少約95%一致

性，諸如至少約96%一致性、97%一致性、98%一致性或99%一致性的多肽序列組成，且保留其中不存在於參考(例如未經修飾或野生型) TACI中之胺基酸修飾，例如取代。在一些實施例中，變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100中之任一者的特異性結合片段組成，其中特異性結合片段結合BAFF、APRIL或BAFF/APRIL異三聚體，且其中含有的連續序列含有其中不存在於參考(例如未經修飾或野生型) TACI中之胺基酸修飾，例如取代。

【0225】 在一些實施例中，變異TACI多肽包含SEQ ID NO: 20中所列之序列。在一些實施例中，變異TACI多肽基本上由SEQ ID NO: 20中所列之序列組成。在一些實施例中，變異TACI多肽由SEQ ID NO: 20中所列之序列組成。

【0226】 在一些實施例中，變異TACI多肽包含SEQ ID NO: 26中所列之序列。在一些實施例中，變異TACI多肽基本上由SEQ ID NO: 26中所列之序列組成。在一些實施例中，變異TACI多肽由SEQ ID NO: 26中所列之序列組成。

【0227】 在一些實施例中，變異TACI多肽包含SEQ ID NO: 27中所列之序列。在一些實施例中，變異TACI多肽基本上由SEQ ID NO: 27中所列之序列組成。在一些實施例中，變異TACI多肽由SEQ ID NO: 27中所列之序列組成。

【0228】 在一些實施例中，變異TACI多肽包含SEQ ID NO: 107中所列之序列。在一些實施例中，變異TACI多肽基本上由SEQ ID NO: 107中所列之序列組成。在一些實施例中，變異TACI多肽由SEQ ID NO: 107中所列之序列組成。

【0229】在一些實施例中，變異TACI多肽由SEQ ID NO: 37-47、56或57中之任一者中所列之核苷酸序列編碼。在一些實施例中，變異TACI多肽由與SEQ ID NO: 37-47、56或57中之任一者表現出至少約90%一致性、至少約91%一致性、至少約92%一致性、至少約93%一致性、至少約94%一致性、至少約95%一致性，諸如至少約96%一致性、97%一致性、98%一致性或99%一致性的核苷酸序列編碼，且保留其中不存在於參考(例如未經修飾或野生型) TACI中之胺基酸修飾，例如取代。本文亦提供一種核酸，其含有SEQ ID NO: 37-47、56或57中之任一者中所列之序列或與SEQ ID NO: 37-47、56或57中之任一者表現出至少90%一致性、至少91%一致性、至少92%一致性、至少93%一致性、至少94%一致性、至少95%一致性，諸如至少96%一致性、97%一致性、98%一致性或99%一致性的序列。

【0230】在一些實施例中，變異TACI多肽由SEQ ID NO: 49-55或58-70中之任一者中所列之核苷酸序列編碼。在一些實施例中，變異TACI多肽由與SEQ ID NO: 49-55或58-70中之任一者表現出至少約90%一致性、至少約91%一致性、至少約92%一致性、至少約93%一致性、至少約94%一致性、至少約95%一致性，諸如至少約96%一致性、97%一致性、98%一致性或99%一致性的核苷酸序列編碼，且保留其中不存在於參考(例如未經修飾或野生型) TACI中之胺基酸修飾，例如取代。本文亦提供一種核酸，其含有SEQ ID NO: 49-55或58-70中之任一者中所列之序列或與SEQ ID NO: 49-55或58-70中之任一者展現至少90%一致性、至少91%一致性、至少92%一致性、至少93%一致性、至少94%一致性、至少95%一致性，諸如至少96%一致性、97%一致性、98%一致性或99%一致性的序列。

表1：例示性變異TACI					
名稱	突變	ECD (CRD1/CRD2)		ECD (CRD2)	
		AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO	AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO
1 (WT) TACI CRD1/CRD2 13 (WT) TACI CRD2	野生型	1	36	13	48
2 TACI CRD1/CRD2 92 TACI CRD2	L82P	2	37	92	
3 TACI CRD1/CRD2 93 TACI CRD2	D85E, K98T	3	38	93	
4 TACI CRD1/CRD2 94 TACI CRD2	I87L, K98T	4	39	94	
5 TACI CRD1/CRD2	R60G, Q75E, L82P	5	40		
6 TACI CRD1/CRD2	R60G, C86Y	6	41		
7 TACI CRD1/CRD2 95 TACI CRD2	A101D	7	42	95	
8 TACI CRD1/CRD2 96 TACI CRD2	C86Y	8	43	96	
9 TACI CRD1/CRD2	W40R, L82P, F103Y	9	44		
10 TACI CRD1/CRD2	W40R, Q59R, T61P, K98T	10	45		
11 TACI CRD1/CRD2 97 TACI CRD2	L82P, I87L	11	46	97	
12 TACI CRD1/CRD2 98 TACI CRD2	G76S, P97S	12	47	98	
101 TACI CRD1/CRD2 14 TACI CRD2	D85V	101		14	49
102 TACI CRD1/CRD2 15 TACI CRD2	E74V	102		15	50
103 TACI CRD1/CRD2 16 TACI CRD2	R84L	103		16	51
104 TACI CRD1/CRD2 17 TACI CRD2	K77E, R84L, F103Y	104		17	52
105 TACI CRD1/CRD2 18 TACI CRD2	Y79F, Q99E	105		18	53
106 TACI CRD1/CRD2 19TACI CRD2	Y79F	106		19	54
107 TACI CRD1/CRD2 20 TACI CRD2	R84G	107		20	55
21 TACI CRD1/CRD2	L83S, F103S	21	56	99	

表1：例示性變異TACI					
名稱	突變	ECD (CRD1/CRD2)		ECD (CRD2)	
		AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO	AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO
99 TACI CRD2					
22 TACI CRD1/CRD2 100 TACI CRD2	L82H	22	57	100	
108 TACI CRD1/CRD2 23 TACI CRD2	A101D	108		23	58
109 TACI CRD1/CRD2 24 TACI CRD2	K77E, R84Q	109		24	59
110 TACI CRD1/CRD2 25 TACI CRD2	K77E, A101D	110		25	60
111 TACI CRD1/CRD2 26 TACI CRD2	K77E, F78Y, Y102D	111		26	61
112 TACI CRD1/CRD2 27 TACI CRD2	Q75E, R84Q	112		27	62
113 TACI CRD1/CRD2 28 TACI CRD2	Q75R, R84G, I92V	113		28	63
114 TACI CRD1/CRD2 29 TACI CRD2	K77E, A101D, Y102D	114		29	64
115 TACI CRD1/CRD2 30 TACI CRD2	R84Q	115		30	65
116 TACI CRD1/CRD2 31 TACI CRD2	R84Q, S88N, A101D	116		31	66
117 TACI CRD1/CRD2 32 TACI CRD2	K77E	117		32	67
118 TACI CRD1/CRD2 33 TACI CRD2	R84Q, F103V	118		33	68
119 TACI CRD1/CRD2 34 TACI CRD2	K77E, Q95R, A101D	119		34	69
120 TACI CRD1/CRD2 35 TACI CRD2	I87M, A101D	120		35	70
177 TACI CRD2	Q75E			177	
178 TACI CRD2	Q75E, K77E			178	
179 TACI CRD2	Q75E, F78Y			179	
180 TACI CRD2	Q75E, A101D			180	

表1：例示性變異TACI					
名稱	突變	ECD (CRD1/CRD2)		ECD (CRD2)	
		AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO	AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO
181 TACI CRD2	Q75E, Y102D			181	
182 TACI CRD2	K77E, F78Y, R84Q			182	
183 TACI CRD2	F78Y			183	
184 TACI CRD2	F78Y, R84Q			184	
185 TACI CRD2	F78Y, A101D			185	
186 TACI CRD2	F78Y, Y102D			186	
187 TACI CRD2	R84Q, A101D			187	
188 TACI CRD2	R84Q, Y102D			188	
189 TACI CRD2	A101D, Y102D			189	
190 TACI CRD2	Y102D			190	
191 TACI CRD2	K77E, F78Y			191	
192 TACI CRD2	K77E, Y102D			192	

【0231】在一些實施例中，本文亦提供TACI ECD融合序列，其中上述TACI ECD序列中之任一者與多聚化域，諸如本文所述之任何多聚化域連接或融合。

【0232】免疫調節蛋白之兩個或更多個多肽的相互作用可藉由其直接地或間接地與任何本身能夠相互作用形成穩定結構之部分或其他多肽而得到促進。舉例而言，獨立的經編碼多肽鏈可藉由多聚化接合，由此多肽之多聚化係由多聚化域介導。通常，多聚化域為第一多肽與第二多肽之間形成穩定的蛋白質-蛋白質相互作用做準備。

【0233】在一些實施例中，免疫調節蛋白之兩個或更多個個別多肽可藉由多聚化接合，諸如接合為二聚體、三聚體、四聚體或五聚體分子。在一些情況下，個別多肽為相同的。舉例而言，三聚體分子可由相同個別多肽之三個複本形成。在其他實例中，四聚體分子係由相同個別多肽之四個複本產生。在其他實例中，五聚體分子係由相同個別多肽之五個複本產生。多聚化域可為促進多肽鏈之二聚化、三聚化、四聚化或五聚化之域。

【0234】在一些實施例中，免疫調節蛋白形成多聚體，例如二聚

體。在一些實施例中，二聚體為同二聚體，其中免疫調節蛋白之兩個多肽為相同的。在一些實施例中，二聚體為異二聚體，其中免疫調節蛋白之兩個多肽為不同的。

【0235】 在一些實施例中，多聚化域包括任何能夠形成穩定的蛋白質-蛋白質相互作用之多聚化域。多聚化域可經由免疫球蛋白序列(例如Fc域；參見例如國際專利公開案第WO 93/10151號及第WO 2005/063816 US號；美國公開案第2006/0024298號；美國專利第5,457,035號)；白胺酸拉鏈(例如來自核轉化蛋白fos及jun或原癌基因c-myc或來自General Control of Nitrogen (GCN4)) (參見例如Busch及Sassone-Corsi (1990) Trends Genetics, 6:36-40；Gentz等人, (1989) Science, 243:1695-1699)；疏水區；親水區；或在同或異多聚體之嵌合分子之間形成分子間二硫鍵的游離硫醇相互作用。另外，多聚化域可包括與構成臼之胺基酸序列互補的構成突起之胺基酸序列，諸如美國專利第5,731,168號；國際專利公開案第WO 98/50431號及第WO 2005/063816號；Ridgway等人(1996) Protein Engineering, 9:617-621中所述。此類多聚化區可經工程改造以使得空間相互作用不僅促進穩定的相互作用，而且進一步促進自嵌合單體之混合物形成異二聚體而非同二聚體。一般而言，突起係藉由用較大側鏈(例如酪胺酸或色胺酸)置換第一多肽之介面之小胺基酸側鏈來構築。藉由用較小胺基酸側鏈(例如丙胺酸或蘇胺酸)置換大胺基酸側鏈，視情況在第二多肽之介面上形成與突起相同或相似尺寸之補償性凹穴。例示性多聚合域描述於下文。

【0236】 TACI多肽序列(例如變異TACI多肽序列)可在任何位置接合，但通常經由其N端或C端接合至多聚化域之N端或C端以形成嵌合多

肽。連接可為直接的或經由連接子間接的。另外，嵌合多肽可為融合蛋白，或可藉由化學鍵形成，諸如經由共價或非共價相互作用。舉例而言，當製備含有多聚化域之嵌合多肽時，編碼TACI多肽序列之全部或部分(諸如任何所述TACI ECD，包括變異TACI多肽序列)之核酸可直接地或間接地或視情況經由連接子域可操作地連接於編碼多聚化域序列之核酸。在一些情況下，構築體編碼TACI多肽序列之C端接合至多聚化域之N端的嵌合蛋白。在一些情況下，構築體可編碼TACI多肽序列之N端接合至多聚化域之N端或C端的嵌合蛋白。

【0237】 多肽多聚體含有兩個嵌合蛋白，該等嵌合蛋白藉由將兩個相同或不同的TACI多肽序列(例如兩個相同或不同的變異TACI多肽序列)直接地或間接地連接至多聚化域而產生。在一些實例中，當多聚化域為多肽時，將編碼TACI多肽序列(例如變異TACI多肽序列)及多聚化域之基因融合物插入適當表現載體中。所得嵌合或融合蛋白可在用重組表現載體轉型之宿主細胞中表現，且允許組裝成多聚體，其中多聚化域相互作用以形成多價多肽。多聚化域與TACI多肽(例如變異TACI多肽)之化學連接可使用異雙官能連接子來實現。

【0238】 所得嵌合多肽，諸如融合蛋白及自其形成之多聚體可藉由任何適合之方法純化，諸如藉由蛋白A或蛋白G管柱上之親和性層析。當兩個編碼不同多肽之核酸分子轉型至細胞中時，將形成同二聚體及異二聚體。可調整表現條件，以使得異二聚體形成比同二聚體形成更有利。

【0239】 在一些實施例中，多聚化域為免疫球蛋白之Fc區。

【0240】 在一些實施例中，多聚化域為免疫球蛋白(例如IgG1) Fc區，其中融合蛋白為TACI-Fc，其含有(1)含有或由所提供之TACI ECD序

列中之任一者組成的TACI序列；及(2)免疫球蛋白Fc區。因此，所提供之實施例包括TACI-Fc融合蛋白，其含有(1)含有或由上述TACI ECD多肽序列中之任一者組成的TACI序列，諸如變異TACI多肽；及(2)免疫球蛋白Fc區。

【0241】在一些實施例中，本文提供一種TACI-Fc融合序列，其含有(1)包含SEQ ID NO: 13中所列之序列的TACI ECD序列，及(2)免疫球蛋白Fc區。在一些實施例中，本文提供一種TACI-Fc融合序列，其含有(1)由或基本上由SEQ ID NO: 13中所列之序列組成的TACI ECD序列，及(2)免疫球蛋白Fc區。

【0242】在一些實施例中，TACI-Fc融合物為變異TACI-Fc融合物，其含有或由上述變異TACI多肽中之任一者及免疫球蛋白Fc區組成。

【0243】在一些實施例中，本文提供一種變異TACI-Fc融合序列，其含有(1)含有CRD1及CRD2之TACI ECD序列，例如含有SEQ ID NO: 2-12、21、22、101-120中之任一者中所列之序列的TACI序列，及(2)免疫球蛋白Fc區。在一些實施例中，本文提供一種變異TACI-Fc融合序列，其含有(1)含有CRD1及CRD2之TACI ECD序列，例如由或基本上由SEQ ID NO: 2-12、21、22、101-120中之任一者中所列之序列組成的TACI序列，及(2)免疫球蛋白Fc區。

【0244】在一些實施例中，本文提供一種變異TACI-Fc融合序列，其含有(1)含有CRD2但缺少CRD1域之TACI ECD序列，例如含有SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100中之任一者中所列之序列的TACI序列，及(2)免疫球蛋白Fc區。在一些實施例中，本文提供一種變異TACI-Fc融合序列，其含有(1)含有CRD2域但缺少CRD1域之TACI ECD序列，例如由或

基本上由SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100中之任一者中所列之序列組成的TACI序列，及(2)免疫球蛋白Fc區。

【0245】在所提供之TACI-Fc之實施例中，免疫球蛋白Fc區可為免疫球蛋白之野生型Fc，諸如IgG1 Fc。在一些情況下，Fc區可為缺乏效應功能之變異Fc (亦稱為「無效應Fc」)。所提供之TACI-Fc融合蛋白中之例示性Fc區及其變異體描述於下文IV.C部分中。

【0246】在一些實施例中，Fc為鼠類或人類Fc。在一些實施例中，Fc為哺乳動物或人類IgGl、lgG2、lgG3或lgG4 Fc區。

【0247】在一些實施例中，Fc區為或包含SEQ ID NO: 71、73、75、81、82、83、134、135、136、137、138、139、140、173、174、175、176、193、218、219、220或221中之任一者中所列之序列。在一些實施例中，Fc區為或來源於IgG1，諸如SEQ ID NO: 71、73、75、81、82、83、134、135、136、137、139、140、173、174、175、176、193、218、220或221中之任一者中所列。在一些實施例中，Fc區為或來源於IgG2，諸如SEQ ID NO: 138或219中所列之任一者。在一些實施例中，Fc區為或來源於IgG4，諸如SEQ ID NO: 139、140或220中所列之任一者。在一些實施例中，本文提供之Fc融合蛋白中之Fc區亦可包括對以上Fc區中之任一者表現出至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%的Fc區。

【0248】在一些實施例中，Fc來源於IgG1，諸如人類IgG1。在一些實施例中，Fc為SEQ ID NO: 71中所列之IgG1 Fc，其異型按EU編號在位置356及358處含有殘基Glu (E)及Met (M)。在一些實施例中，Fc包含

SEQ ID NO: 71中所列之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 71表現出至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列一致性的胺基酸序列。在其他實施例中，Fc為IgG1 Fc，其含有人類G1m1異型之胺基酸，諸如在位置356及358處含有Asp (D)及Leu (L)之殘基，如SEQ ID NO: 81中所列。因此，在一典情況下，本文提供之Fc可含有胺基酸取代E356D及M358L以重構異型G1 m1之殘基。在一典實施例中，Fc包含SEQ ID NO: 81中所列之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 81表現出至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列一致性的胺基酸序列。

[0249] 在一典實施例中，Fc區具有SEQ ID NO: 81中所列之胺基酸序列。

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG (SEQ ID NO:81)

[0250] 在一典實施例中，變異Fc包含SEQ ID NO: 173中所列之序列。在一典實施例中，變異Fc包含SEQ ID NO: 174中所列之序列。在一典實施例中，用於本文提供之構築體的Fc區可進一步缺少C端離胺酸殘基。

[0251] 在一典實施例中，Fc來源於IgG2，諸如人類IgG2。在一典實施例中，Fc包含SEQ ID NO: 138中所列之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 138表現出至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列一致性的

胺基酸序列。在一些實施例中，Fc區為具有SEQ ID NO: 138中所列之序列的IgG2 Fc區。在一些實施例中，Fc區為具有SEQ ID NO: 219中所列之序列的IgG2 Fc區。

【0252】在一些實施例中，Fc來源於IgG4，諸如人類IgG4。在一些實施例中，Fc包含SEQ ID NO: 139中所列之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 139表現出至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，IgG4 Fc為經穩定化之Fc，其中人類IgG4之CH3域經人類IgG1之CH3域取代且表現出抑制聚集物形成；人類IgG4之CH3及CH2域分別經人類IgG1之CH3及CH2域取代的抗體；或由Kabat等人提出之EU索引中指示之人類IgG4之位置409處之精胺酸經離胺酸取代且表現出抑制聚集物形成的抗體(參見例如美國專利第8,911,726號。在一些實施例中，Fc為含有S228P突變之IgG4，該突變經證明防止治療抗體與內源性IgG4之間藉由Fab臂交換進行重組(參見例如Labrijin等人 (2009) Nat. Biotechnol., 27(8): 767-71)。在一些實施例中，Fc包含SEQ ID NO: 140中所列之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 140表現出至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，Fc區為SEQ ID NO: 140中所列之IgG4 Fc區。在一些實施例中，Fc區為SEQ ID NO: 220中所列之IgG4 Fc區。

【0253】在一些實施例中，Fc區為變異Fc區，其中野生型Fc藉由一或多個胺基酸取代修飾以降低效應活性或致使Fc對Fc效應功能呈惰性。例示性無效應或惰性突變包括本文所述之突變。

【0254】在一些實施例中，Fc區含有一或多個修飾以改變(例如減少)其正常功能中之一或多者。一般而言，Fc區負責效應功能，諸如補體依賴性細胞毒性(CDC)及抗體依賴性細胞毒性(ADCC)，外加抗原結合能力，其為免疫球蛋白之主要功能。另外，存在於Fc區之FcRn序列藉由與活體內FcRn受體結合增加活體內半衰期而起調節血清中之IgG量的作用。在一些實施例中，可減少或改變用於所提供之Fc融合蛋白之Fc中的此類功能。

【0255】在一些實施例中，可將一或多個胺基酸修飾引入Fc區中，從而產生Fc區變異體。在一些實施例中，Fc區變異體具有降低之效應功能。存在可改變效應功能的Fc序列之變化或突變的許多實例。舉例而言，WO 00/42072、WO2006019447、WO2012125850、WO2015/107026、US2016/0017041及Shields等人 *J Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)描述改良或減弱與FcR之結合的例示性Fc變異體。彼等出版物之內容以引用之方式特別併入本文中。

【0256】在一些實施例中，所提供之免疫調節蛋白包含表現出降低之效應功能的Fc區，此使得該免疫調節蛋白成為用於免疫調節蛋白之活體內半衰期重要但某些效應功能(諸如CDC及ADCC)不必要或有害之應用的理想候選物。可進行活體外及/或活體內細胞毒性分析以確認CDC及/或ADCC活性之減少/耗竭。舉例而言，可進行Fc受體(FcR)結合分析以確保免疫調節蛋白缺少FcγR結合(因此可能缺少ADCC活性)，但保留FcRn結合能力。介導ADCC之主要細胞NK細胞僅表現FcγRIII，而單核球表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。FcR在造血細胞上之表現彙總於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)第464頁之表2中。評定所關

注分子之ADCC活性之活體外分析的非限制性實例描述於美國專利第5,500,362號(參見例如Hellstrom, I.等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986))及Hellstrom, I等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；美國專利第5,821,337號(參見Bruggemann, M.等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))中。或者，可採用非放射性分析方法(參見例如用於流動式細胞測量術的ACTI™非放射性細胞毒性分析(CellTechnology, Inc. Mountain View, Calif.；及CytoTox 96™非放射性細胞毒性分析(Promega, Madison, Wis.)。用於此類分析之有用效應細胞包括周邊血液單核細胞(PBMC)及自然殺手(NK)細胞。可替代地或另外，所關注分子之ADCC活性可活體內評定，例如在動物模型中，諸如Clyne等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中所揭示。亦可進行C1q結合分析以確認免疫調節蛋白n不能結合C1q且因此缺少CDC活性。參見例如WO 2006/029879及WO 2005/100402中之C1q及C3c結合ELISA。為了評定補體活化，可進行CDC分析(參見例如Gazzano-Santoro等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)；Cragg, M. S.等人, *Blood* 101:1045-1052 (2003)；以及Cragg, M. S.及M. J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004))。亦可使用此項技術中已知之方法進行FcRn結合及活體內清除率/半衰期測定(參見例如Petkova, S. B.等人, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

【0257】 效應功能降低之免疫調節蛋白包括具有按EU編號之Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者之取代的免疫調節蛋白(美國專利第6,737,056號)。此類Fc突變體包括按EU編號在胺基酸位置265、269、270、297及327中之兩者或更多者處具有取代之Fc突變

體，包括殘基265及297用丙胺酸取代之所謂的「DANA」Fc突變體(美國專利第7,332,581號)。

【0258】在一些實施例中，免疫調節蛋白之Fc區具有如下Fc區，其中位置234、235、236、237、238、239、270、297、298、325及329處之胺基酸中之任一或多者(由EU編號指示)與原生Fc區相比經不同胺基酸取代。Fc區之此類改變包括例如Current Opinion in Biotechnology (2009) 20 (6), 685-691中所述之改變，諸如去糖基化鏈(N297A及N297Q)、IgG1-N297G、IgG1-L234A/L235A、IgG1-L234A/L235E/G237A、IgG1-A325A/A330S/P331S、IgG1-C226S/C229S、IgG1-C226S/C229S/E233P/L234V/L235A、IgG1-E233P/L234V/L235A/G236del/ S267K、IgG1-L234F/L235E/P331S、IgG1-S267E/L328F、IgG2-V234A/G237A、IgG2-H268Q/V309L/A330S/A331S、IgG4-L235A/G237A/E318A及IgG4-L236E；WO 2008/092117中所述之改變，諸如G236R/L328R、L235G/G236R、N325A/L328R及N325LL328R；位置233、234、235及237處之胺基酸插入(由EU編號指示)；及WO 2000/042072中所述之位點處的改變。

【0259】描述與FcR之結合改良或減弱的某些Fc變異體。(參見例如美國專利第6,737,056號；WO 2004/056312、WO2006019447及Shields等人, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001))。

【0260】在一些實施例中，提供一種包含變異Fc區之免疫調節蛋白質，該變異Fc區包含一或多個胺基酸取代，其增加半衰期及/或改良與新生兒Fc受體(FcRn)之結合。具有增加之半衰期及改良之與FcRn之結合的

抗體描述於US2005/0014934A1 (Hinton等人)或WO2015107026中。彼等抗體包含其中具有一或多個取代之Fc區，該一或多個取代改良Fc區與FcRn之結合。此類Fc變異體包括在以下Fc區殘基中之一或多者處具有取代之變異體：按EU編號之238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434，例如Fc區殘基434之取代(美國專利第7,371,826號)。

【0261】 在一些實施例中，免疫調節蛋白之Fc區包含按EU編號之一或多個胺基酸取代C220S、C226S及/或C229S。在一些實施例中，免疫調節蛋白之Fc區包含一或多個胺基酸取代R292C及V302C。關於Fc區變異體之其他實例，亦參見Duncan及Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第5,648,260號；美國專利第5,624,821號；及WO 94/29351。

【0262】 在一些實施例中，在Fc區中進行改變，導致C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)減弱，例如，如美國專利第6,194,551號、WO 99/51642及Idusogie等人, *J. Immunol*. 164: 4178-4184 (2000)中所述。

【0263】 在一些實施例中，變異Fc區包含一或多個胺基酸修飾(例如胺基酸取代)，來源於野生型IgG1，諸如野生型人類IgG1。在一些實施例中，野生型IgG1 Fc可為SEQ ID NO: 71中所列之Fc，其異型按EU編號在位置356及358處含有殘基Glu (E)及Met (M)。在一些實施例中，變異Fc區來源於SEQ ID NO: 71中所列之胺基酸序列。在其他實施例中，野生型IgG1 Fc含有人類G1m1異型之胺基酸，諸如在位置356及358處含有Asp (D)及Leu (L)之殘基，如SEQ ID NO: 81中所列。因此，在一些情況下，變異Fc來源於SEQ ID NO: 81中所列之胺基酸序列。

【0264】 在一些實施例中，Fc區缺少對應於SEQ ID NO: 71或81中

所列之野生型或未經修飾之Fc之位置232的C端離胺酸(按EU編號對應於K447del)。

【0265】在一些實施例中，變異Fc區包含按SEQ ID NO: 71之編號之野生型或未經修飾之Fc區的C5S胺基酸修飾(按EU編號對應於C220S)。

【0266】在一些實施例中，Fc區為含有至少一個胺基酸取代之變異Fc，該胺基酸取代按SEQ ID NO: 71之編號為N82G(按EU編號對應於N297G)。在一些實施例中，Fc進一步含有至少一個胺基酸取代，其按SEQ ID NO: 71之編號為R77C或V87C（按EU編號對應於R292C或V302C)。在一些實施例中，變異Fc區進一步包含按SEQ ID NO: 71之編號的C5S胺基酸修飾(按EU編號對應於C220S)。舉例而言，在一些實施例中，變異Fc區包含以下胺基酸修飾：按EU編號之N297G及以下胺基酸修飾C220S、R292C或V302C中之一或多者(參考SEQ ID NO: 71對應於N82G及以下胺基酸修飾C5S、R77C或V87C中之一或多者)，例如Fc區包含SEQ ID NO: 82中所列之序列。

【0267】在一些實施例中，按EU編號，變異Fc含有胺基酸取代L234A/L235E/G237A。在一些實施例中，按EU編號，變異Fc含有胺基酸取代A330S/P331S。在一些實施例中，變異Fc含有胺基酸取代L234A/L235E/G237A/A330S/P331S (Gross等人 (2001) Immunity 15:289)。在一些實施例中，變異Fc包含SEQ ID NO: 175中所列之序列。在一些實施例中，變異Fc包含SEQ ID NO: 176中所列之序列。在一些實施例中，用於本文提供之構築體的Fc區可進一步缺少C端離胺酸殘基。

【0268】在一些實施例中，Fc區為變異Fc，其包括按EU編號之突變L234A、L235E及G237A。在一些實施例中，野生型Fc藉由移除一或多

個半胱胺酸殘基，諸如藉由在按EU編號之位置220處將半胱胺酸殘基置換為絲胺酸殘基(C220S)來進一步修飾。效應功能降低之例示性惰性Fc區在SEQ ID NO: 83及SEQ ID NO: 75中列出，其分別係基於SEQ ID NO: 71或SEQ ID NO: 81中所列之異型。在一典實施例中，Fc區可進一步缺少C端離胺酸殘基。在一典實施例中，變異Fc區包含胺基酸修飾C220S、L234A、L235E或G237A中之一或多者，例如Fc區包含SEQ ID NO: 73、75、83或136中所列之序列。在一典實施例中，變異Fc包含SEQ ID NO: 73中所列之序列。在一典實施例中，變異Fc包含SEQ ID NO: 75中所列之序列。在一典實施例中，變異Fc包含SEQ ID NO: 83中所列之序列。在一典實施例中，變異Fc包含SEQ ID NO: 136中所列之序列。

[0269] 在一典實施例中，Fc區為具有SEQ ID NO: 73中所列之序列的變異Fc。

EPKSSDKTHTCPPCPAPELAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO:73)

[0270] 在一典實施例中，Fc區為IgG1 Fc，但不含鉸鏈序列。在一典實施例中，IgG1 Fc區不含鉸鏈序列EPKSC (SEQ ID NO:239)。在一典實施例中，IgG1 Fc區不含鉸鏈序列EPKSS (SEQ ID NO: 238)。

[0271] 在一典實施例中，Fc區為具有SEQ ID NO: 221中所列之序列的變異Fc。

DKTHTCPPCPAPELAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:221)

【0272】在一些實施例中，Fc區為包含胺基酸修飾C220S、L235P、L234V、L235A、G236del或S267K中之一或多者的變異Fc區，例如Fc區包含SEQ ID NO: 134中所列之序列。在一些實施例中，Fc區缺少對應於SEQ ID NO: 71中所列之野生型或未經修飾之Fc之位置232的C端離胺酸(按EU編號對應於K447del)。

【0273】在一些實施例中，Fc區為包含胺基酸修飾C220S、R292C、N297G、V302C中之一或多者的變異Fc區。在一些實施例中，Fc區缺少對應於SEQ ID NO: 71中所列之野生型或未經修飾之Fc之位置232的C端離胺酸(按EU編號對應於K447del)。例示性變異Fc區在SEQ ID NO: 135中列出。

【0274】在一些實施例中，變異Fc區包含胺基酸修飾C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K中之一或多者。在一些實施例中，Fc區缺少對應於SEQ ID NO: 71中所列之野生型或未經修飾之Fc之位置232的C端離胺酸(按EU編號對應於K447del)。例示性變異Fc區在SEQ ID NO: 137中列出。

【0275】包括於免疫調節多肽中之此類Fc區之實例在表2中列出。

表2：例示性IgG1 Fc區，野生型或變異體(無效應)

Fc突變(EU編號)	**356E/358M異型 SEQ ID NO**	**356D/358L異型 SEQ ID NO**
- (野生型)	71	81 (具有C220S、K447del)
C220S、R292C、N297G、V302C	82	
C220S、R292C、N297G、V302C、K447del	135	
C220S、L234A、L235E、G237A	83	75
C220S、L234A、L235E、G237A、K447del	136	73
L234A、L235E、G237A、K447del、鉸鏈缺失		221
C220S、L235P、L234V、L235A、G236del、S267K	134	
C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/K447del	137	
L234A、L235E、G237A、A330S、P331S		176
L234A、L235E、G237A、A330S、P331S、鉸鏈缺失		175

【0276】在一些實施例中，Fc區為含有表2中之Fc突變之任何組合的變異Fc區。在一些實施例中，Fc區為具有表2中之SEQ ID NO中之任一者中所列之序列的變異Fc區。

【0277】舉例而言，變異Fc區可為無效應Fc，其與SEQ ID NO: 71或SEQ ID NO: 81中所列之野生型IgG1相比，表現出降低的效應活性。在一些實施例中，變異Fc包含SEQ ID NO: 75、82、83、134、73、135、136或137中之任一者中所列之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 75、82、83、134、73、135、136或137中之任一者表現出至少約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，變異Fc具有SEQ ID NO: 73中所列之序列。在實施例中，當由細胞產生及表現時，所提供之免疫調節蛋白為含有兩個相同多肽鏈的同二聚體。

【0278】在一些實施例中，免疫調節蛋白含有第一免疫調節Fc融合多肽及第二免疫調節Fc融合多肽，其中第一及第二多肽為不同的。在一些實施例中，第一Fc多肽融合物含有Fc區及一或多個變異TACI多肽序列，且第二多肽融合物含有Fc區及一或多個TACI多肽序列。在此類實施例中，Fc區可為促進或有助於形成異二聚體之區。

【0279】在一些實施例中，第一及第二免疫調節Fc融合多肽中之一或兩者的Fc域包含修飾(例如取代)，使得Fc分子之介面經修飾以有助於及/或促進異二聚化。促進Fc鏈異二聚化之方法包括Fc區之突變誘發，諸如藉由包括一組「杵-臼」突變或包括影響Fc之靜電導向的突變，以有利於不同多肽鏈間的吸引性相互作用。在一些實施例中，異二聚體分子之Fc區可另外含有一或多個其他Fc突變，諸如上述任何突變。在一些實施例中，

異二聚體分子含有具有降低效應功能之突變的Fc區。在一些實施例中，按EU編號，此類Fc區含有突變C220S、L234A、L235E及/或G237A。在一些實施例中，Fc主鏈中之任何上述突變可在按EU編號之位置356及358處含有殘基Glu (E)及Met (M)之異型中進行。在其他實施例中，Fc主鏈中之任何上述突變可在按EU編號之位置356及358處含有殘基Asp (D)及Leu (L)之異型中進行。

【0280】 在一些實施例中，修飾包括將突起(杵)引入第一Fc多肽中及將凹穴(臼)引入第二Fc多肽中，使得突起可定位於凹穴中以促進第一及第二含Fc多肽之複合。靶向置換及/或修飾以在多肽中產生突起或凹穴之胺基酸通常為與第二多肽之介面中之一或多個胺基酸相互作用或接觸的介面胺基酸。

【0281】 在一些實施例中，經修飾以含有突起(杵)胺基酸之第一多肽包括用如下胺基酸置換原生或原始胺基酸，該胺基酸之至少一個側鏈自第一多肽之介面突出且因此可定位於第二多肽之相鄰介面之補償性凹穴(臼)中。最通常地，置換胺基酸為具有比原始胺基酸殘基更大的側鏈體積之胺基酸。熟習此項技術者知曉如何確定及/或評定胺基酸殘基之特性，以鑑別作為產生突起之理想置換胺基酸的胺基酸殘基。在一些實施例中，用於形成突起之置換殘基為天然存在之胺基酸殘基且包括例如精胺酸(R)、苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)或色胺酸(W)。在一些實例中，經鑑別用於置換之原始殘基為具有小側鏈之胺基酸殘基，諸如丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸或纈胺酸。

【0282】 在一些實施例中，經修飾以含有凹穴(臼)之第二多肽為包括用如下胺基酸置換原生或原始胺基酸之多肽，該胺基酸之至少一個側鏈

自第二多肽之介面凹入且因此能夠容納來自第一多肽之介面的對應突起。最通常地，置換胺基酸為具有比原始胺基酸殘基更小的側鏈體積之胺基酸。熟習此項技術者知曉如何確定及/或評定胺基酸殘基之特性，以鑑別作為形成凹穴之理想置換殘基的胺基酸殘基。一般而言，用於形成凹穴之置換殘基為天然存在之胺基酸且包括例如丙胺酸(A)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)及纈胺酸(V)。在一些實例中，經鑑別用於置換之原始胺基酸為具有大側鏈之胺基酸，諸如酪胺酸、精胺酸、苯丙胺酸或色胺酸。

【0283】 舉例而言，人類IgG1之CH3介面涉及位於四個反平行β股上之各域上的十六個殘基，各域自各表面埋入1090 Å2 (參見例如Deisenhofer等人 (1981) Biochemistry, 20:2361-2370；Miller等人, (1990) J Mol. Biol., 216, 965-973；Ridgway等人, (1996) Prot. Engin., 9: 617-621；美國專利第5,731,168號)。修飾CH3域以產生突起或凹穴描述於例如美國專利第5,731,168號；國際專利申請案WO98/50431及WO 2005/063816；及Ridgway等人, (1996) Prot. Engin., 9: 617-621中。在一些實例中，修飾CH3域以產生突起或凹穴通常靶向位於兩個中心反向平行β股上之殘基。目的為將產生之突起可藉由突出至周圍溶劑中容納而非由搭配物CH3域中之補償性凹穴容納的風險降至最低。

【0284】 在一些實施例中，異二聚體分子在「杵鏈」之CH3域中含有T366W突變且在「臼鏈」之CH3域中含有T366S、L368A、Y407V突變。在一些情況下，亦可使用CH3域之間的額外鏈間二硫橋鍵(Merchant, A. M.等人, Nature Biotech. 16 (1998) 677-681)，例如藉由將Y349C突變引入「杵」或「臼」鏈之CH3域中及將E356C突變或S354C突變引入另一條鏈之CH3域中。在一些實施例中，異二聚體分子在兩個CH3域中之一者

中含有S354C、T366W突變且在兩個CH3域中之另一者中含有Y349C、T366S、L368A、Y407V突變。舉例而言，杵Fc可含有SEQ ID NO: 89中所列之序列，含有S354C及T366W，且SEQ ID NO: 90中所列之臼Fc含有突變Y349C、T366S、L368A及Y407V)。在一些實施例中，異二聚體分子在兩個CH3域中之一者中包含E356C、T366W突變且在兩個CH3域中之另一者中包含Y349C、T366S、L368A、Y407V突變。在一些實施例中，異二聚體分子在兩個CH3域中之一者中包含Y349C、T366W突變且在兩個CH3域中之另一者中包含E356C、T366S、L368A、Y407V突變。在一些實施例中，異二聚體分子在兩個CH3域中之一者中包含Y349C、T366W突變且在兩個CH3域中之另一者中包含S354C、T366S、L368A、Y407V突變。其他杵-臼技術之實例為此項技術中已知的，如EP 1 870 459 A1所述。

【0285】 在一些實施例中，含有CH3突起(杵)或凹穴(臼)修飾之Fc變異可在任何位置接合至多域免疫調節多肽，但通常經由其N端或C端接合至一或多個TACI多肽序列(例如變異TACI多肽序列)之N端或C端，以形成融合多肽。連接可為直接的或經由連接子間接的。通常，杵及臼分子係藉由連接至含有CH3突起修飾之Fc變異體的第一免疫調節多肽與連接至含有CH3凹穴修飾之Fc變異體的第二免疫調節多肽之共表現產生。

【0286】 杵及臼Fc多肽之例示性序列分別在SEQ ID NO: 128及129中列出。在一些實施例中，杵或臼Fc區缺少對應於SEQ ID NO: 71中所列之野生型或未經修飾之Fc之位置232的C端離胺酸(按EU編號對應於K447del)。杵及臼Fc多肽之例示性序列分別在SEQ ID NO: 89及90中列出。

【0287】在一些實施例中，多域多肽之個別多肽或單域多肽之個別多肽與多聚化域連接形成免疫調節蛋白，其為三聚體、四聚體或五聚體。在一些實施例中，此類分子之個別多肽為相同的。在一些實施例中，此類多聚化域為軟骨寡聚基質蛋白(COMP)組裝域、血管擴張劑刺激之磷蛋白(VASP)四聚化域或ZymoZipper (ZZ) 12.6域。

【0288】在一些實施例中，多聚化域為軟骨寡聚基質蛋白(COMP)組裝域之一部分(Voulgaraki等人, Immunology (2005) 115(3):337-346。在一些實例中，COMP為或含有如SEQ ID NO: 146中所列之胺基酸序列(例如全長COMP之胺基酸29-72，Uniprot寄存編號P49747)或與SEQ ID NO: 146具有約85%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列一致性的序列。

【0289】在一些實施例中，多聚化域為血管擴張劑刺激之磷蛋白(VASP)四聚化域(Bachmann等人, J Biol Chem (1999) 274(33):23549-23557)。在一些實施例中，VASP為或含有如SEQ ID NO: 147中所列之胺基酸序列(例如全長VASP之胺基酸343-375；Uniprot寄存編號P50552)或與SEQ ID NO: 147具有約85%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列一致性的序列。

【0290】在一些實施例中，TACI多肽序列(例如變異TACI多肽序列)經由連接子，諸如肽連接子接合至多聚化域(例如Fc區)。在一些實施例中，肽連接子可為單一胺基酸殘基或更長。在一些實施例中，肽連接子具有至少一個胺基酸殘基，但長度不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個胺基酸殘基。

【0291】在一些實施例中，連接子為(以單字母胺基酸編碼)：GGGGS (「4GS」; SEQ ID NO: 77)或4GS連接子之多聚體，諸如2、3、4或5個4GS連接子之重複序列。在一些實施例中，肽連接子為$(GGGGS)_2$ (SEQ ID NO: 78)、$(GGGGS)_3$ (SEQ ID NO: 79)、$(GGGGS)_4$ (SEQ ID NO: 84)或$(GGGGS)_5$ (SEQ ID NO: 91)。在一些實施例中，連接子亦可包括一系列丙胺酸殘基，單獨或與另一肽連接子(諸如4GS連接子或其多聚體)相加。在一些實施例中，連接子(以單字母胺基酸編碼)為GSGGGGS (SEQ ID NO: 74)或GGGGSSA (SEQ ID NO: 80)。在一些實例中，連接子為2×GGGGS，後接三個丙胺酸(GGGGSGGGGSAAA；SEQ ID NO:133)。在一些實例中，連接子在SEQ ID NO: 194或195中列出。

【0292】在一些實施例中，TACI多肽，諸如變異TACI多肽直接與Fc序列連接。在一些實施例中，TACI多肽，諸如變異TACI多肽間接與Fc序列連接，諸如經由連接子。在一些實施例中，一或多個「肽連接子」連接TACI多肽(例如變異TACI多肽)及Fc區。在一些實施例中，肽連接子可為單一胺基酸殘基或更長。在一些實施例中，肽連接子具有至少一個胺基酸殘基，但長度不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個胺基酸殘基。例示性連接子包括如本文所述之任何連接子。

【0293】在一些實施例中，TACI-Fc融合蛋白具有結構TACI多肽(TACI)-連接子-Fc區。在一些實施例中，免疫調節蛋白為二價分子，其為TACI-Fc融合蛋白之兩個相同複本的同二聚體。舉例而言，兩個相同多肽融合物之Fc區之間的相互作用形成共價二硫鍵，從而產生含有兩個TACI多肽(例如兩個變異TACI多肽)之二聚體分子。

[0294] 在一典實施例中，提供一種TACI-Fc融合蛋白，其依次含有TACI多肽(例如上述任一者)、連接子及Fc區。在一典實施例中，TACI Fc融合物之各TACI多肽為截短的野生型TACI多肽，諸如所述任一者。在一典實施例中，TACI Fc融合物之TACI多肽在SEQ ID NO: 13中列出。連接子可為如所述之任何連接子。在一典實施例中，連接子為GSGGGGS (SEQ ID NO: 74)。在一典實施例中，連接子為$GS(G4S)_2$ (SEQ ID NO: 194)。Fc區可為如所述之任何Fc區。在一典實施例中，Fc區為SEQ ID NO: 81中所列之野生型IgG1 Fc。在一典實施例中，Fc區為SEQ ID NO: 73中所列之變異Fc。

[0295] 在一典實施例中，TACI-Fc融合蛋白具有SEQ ID NO: 171中所列之序列。在一典實施例中，TACI-Fc融合蛋白具有SEQ ID NO: 197中所列之序列。在一典實施例中，TACI-Fc融合物係由SEQ ID NO: 208中所列之序列編碼。

SLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSGSGGGGSEPKSSDKT
HTCPPCPAPELAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO:171)

[0296] 在一典實施例中，TACI-Fc融合蛋白具有SEQ ID NO: 172中所列之序列。

SLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSGSGGGGSEPKSSDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO:172)

[0297] 在一典實施例中，TACI-Fc融合蛋白具有SEQ ID NO: 196中所列之序列，且由SEQ ID NO: 207中所列之序列編碼。

[0298] 在一典實施例中，TACI多肽為變異TACI多肽。在一典實施例中，提供一種變異TACI-Fc融合蛋白，其依次含有變異TACI多肽(例如上述任一者)、連接子及Fc區。在一典實施例中，TACI Fc融合物之TACI多肽為變異TACI多肽，諸如所述任一者。在一典實施例中，變異TACI Fc融合物之變異TACI在SEQ ID NO: 2-12、21、22或101-120中之任一者中列出。在一典實施例中，變異TACI Fc融合物之變異TACI在SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100或177-192中之任一者中列出。在一典實施例中，連接子為GSGGGGS (SEQ ID NO: 74)。在一典實施例中，連接子為$GS(G_4S)_2$ (SEQ ID NO: 194)。在一典實施例中，Fc區為SEQ ID NO: 81中所列之野生型IgG1 Fc。在一典實施例中，Fc區為SEQ ID NO: 73中所列之變異Fc。

[0299] 在一典實施例中，TACI-Fc融合蛋白具有SEQ ID NO: 167-170、200或222-237中之任一者中所列之胺基酸序列。

[0300] 在一典實施例中，TACI-Fc融合蛋白具有SEQ ID NO: 167中所列之序列。

SLSCRKEQGEYYDHLLRDCISCASICGQHPKQCADFCENKLRSGSGGGGSEPKSSD
KTHTCPPCPAPELAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPG (SEQ ID NO:167)

[0301] 在一典實施例中，TACI-Fc融合物係由SEQ ID NO: 211中所列之序列編碼。

[0302] 在一典實施例中，TACI-Fc融合蛋白具有SEQ ID NO: 168中所列之序列。

SLSCRKEQGKYYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSGSGGGGSEPKSSD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPG (SEQ ID NO:168)

[0303] 在一典實施例中，TACI-Fc融合蛋白具有SEQ ID NO: 169中所列之序列。

SLSCRKEEGKFYDHLLQDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSGSGGGGSEPKSSDKT
HTCPPCPAPELAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ
ID NO:169)

[0304] 在一典實施例中，TACI-Fc融合蛋白具有SEQ ID NO: 170中所列之序列。

SLSCRKEEGKFYDHLLQDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSGSGGGGSEPKSSD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPG (SEQ ID NO:170)

[0305] 在一典實施例中，TACI-Fc融合蛋白含有TACI多肽序列(例如變異TACI多肽序列)之多個複本，諸如2、3或4個TACI多肽序列。在一典實施例中，TACI-Fc融合蛋白含有兩個TACI多肽序列(例如兩個變異TACI多肽序列)。在一典情況下，TACI多肽序列可直接連接或可經由連接子，諸如包括如所述之任何肽連接子間接連接。在此實例中，TACI多肽

序列中之一者接合或連接至Fc區，諸如Fc區之N端或C端。在其他情況下，TACI多肽序列可藉由Fc區彼此分隔，且各自單獨地接合至Fc區之N端或C端。與Fc區之連接可為直接的或可為經由連接子(諸如包括如所述之任何肽連接子)間接的。

【0306】在一些實施例中，TACI多肽序列(例如變異TACI多肽序列)在融合蛋白中按順序串聯排列(下文稱為「串聯」Fc融合構築體)。在一些實施例中，TACI-Fc融合蛋白具有以下結構：(TACI)-連接子-(TACI)-連接子-Fc區。在一些實施例中，免疫調節蛋白為四價分子，其為TACI-Fc融合蛋白之兩個相同複本的同二聚體。舉例而言，兩個相同多肽融合物之Fc區之間的相互作用形成共價二硫鍵，從而產生含有四個TACI多肽(例如四個變異TACI多肽)之二聚體分子。

【0307】在一些實施例中，提供一種TACI-Fc融合蛋白，其依次含有TACI多肽，例如上述任一者；連接子；另一TACI多肽，例如所述任一者；及Fc區。在一些實施例中，TACI Fc融合物之各TACI多肽為截短的野生型TACI多肽，諸如所述任一者。在一些實施例中，TACI Fc融合物之各TACI多肽在SEQ ID NO: 13中列出。在一些實施例中，TACI Fc融合物之各TACI多肽為變異TACI多肽，諸如所述任一者。在一些實施例中，TACI Fc融合物之各TACI多肽為SEQ ID NO: 2-12、21、22或101-120中之任一者中所列之變異TACI。在一些實施例中，TACI Fc融合物之各TACI多肽為SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100或177-192中之任一者中所列之變異TACI。連接子可為如所述之任何連接子。在一些實施例中，連接子為GSGGGGS (SEQ ID NO: 74)。Fc區可為如所述之任何Fc區。在一些實施例中，Fc區為SEQ ID NO: 81中所列之野生型IgG1 Fc。在一些

實施例中，Fc區為SEQ ID NO: 73中所列之變異Fc。在一些實施例中，TACI-Fc融合蛋白具有SEQ ID NO: 198中所列之序列，且由SEQ ID NO: 209中所列之序列編碼。

【0308】 在一些實施例中，TACI多肽序列(例如變異TACI多肽序列)可在融合蛋白中由Fc區分隔，其中Fc區位於兩個TACI多肽序列之間(下文稱為「杠鈴式」Fc融合構築體)。在一些實施例中，TACI-Fc融合蛋白具有以下結構：(TACI)-連接子-Fc區-連接子-(TACI)。在一些實施例中，連接子可為相同或不同的。在一些實施例中，免疫調節蛋白為四價分子，其為TACI-Fc融合蛋白之兩個相同複本的同二聚體。舉例而言，兩個相同多肽融合物之Fc區之間的相互作用形成共價二硫鍵，從而產生含有四個TACI多肽(例如四個變異TACI多肽)之二聚體分子。

【0309】 在一些實施例中，提供一種TACI-Fc融合蛋白，其依次含有TACI多肽，例如上述任一者；連接子；Fc區；連接子；及另一TACI多肽，例如所述任一者。在一些實施例中，TACI Fc融合物之各TACI多肽為截短的野生型TACI多肽，諸如所述任一者。在一些實施例中，TACI Fc融合物之各TACI多肽在SEQ ID NO: 13中列出。在一些實施例中，TACI Fc融合物之各TACI多肽為變異TACI多肽，諸如所述任一者。在一些實施例中，TACI Fc融合物之各TACI多肽為SEQ ID NO: 2-12、21、22或101-120中之任一者中所列之變異TACI。在一些實施例中，TACI Fc融合物之各TACI多肽為SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100或177-192中之任一者中所列之變異TACI。連接子可為如所述之任一者，且可為相同或不同的。在一些實施例中，第一連接子為GSGGGGS (SEQ ID NO: 74)且第二連接子為$(GGGGS)_4$ (SEQ ID NO: 84)。Fc區可為如所述之任何Fc區。在

一些實施例中，Fc區為SEQ ID NO: 81中所列之野生型IgG1 Fc。在一些實施例中，Fc區為SEQ ID NO: 73中所列之變異Fc。在一些實施例中，TACI-Fc融合蛋白具有SEQ ID NO: 201中所列之序列，且由SEQ ID NO: 212中所列之序列編碼。在一些實施例中，TACI-Fc融合蛋白具有SEQ ID NO: 202中所列之序列，且由SEQ ID NO: 213中所列之序列編碼。

【0310】 在一些實施例中，提供一種TACI-Fc融合蛋白，其為與Fc域連接之由兩個相同的如所述之TACI多肽(例如變異TACI多肽)形成之二聚體。在一些實施例中，所提供之TACI-Fc融合多肽(例如變異TACI-Fc融合物)中之任一者的相同物種(亦稱為複本)將經二聚化以產生同二聚體。在一些實施例中，該二聚體為同二聚體，其中兩個TACI-Fc多肽，例如變異TACI-Fc多肽為相同的。為了生成同二聚體Fc分子，Fc區為能夠藉由個別Fc區在細胞中之共表現與匹配的Fc區形成同二聚體之Fc區。在一些實施例中，二聚化係由多肽融合物之Fc區之間形成的共價二硫鍵介導。

【0311】 亦提供編碼免疫調節蛋白之核酸分子。在一些實施例中，為了產生免疫調節蛋白，將編碼免疫調節蛋白之核酸分子插入適當表現載體中。所得免疫調節蛋白可在經表現轉型之宿主細胞中表現，其中Fc域之間的組裝藉由Fc部分之間形成的鏈間二硫鍵發生，產生二聚體，諸如二價免疫調節蛋白。

【0312】 亦提供編碼TACI-Fc融合蛋白(例如變異TACI-Fc融合蛋白)之核酸分子。在一些實施例中，為了產生Fc融合蛋白，將編碼TACI-Fc融合蛋白(例如變異TACI-Fc融合蛋白)之核酸分子插入適當表現載體中。所得TACI-Fc融合蛋白(例如變異TACI-Fc融合蛋白)可在經表現轉型之宿主細胞中表現，其中Fc域之間的組裝藉由Fc部分之間形成的鏈間二硫鍵發

生，產生二聚體，諸如二價TACI-Fc融合蛋白。所得Fc融合蛋白可容易藉由親和性層析在蛋白A或蛋白G管柱上純化。為了產生異二聚體，可能需要額外的純化步驟。舉例而言，當兩個編碼不同免疫調節蛋白之核酸轉型至細胞中時，由於攜帶Fc域之免疫調節蛋白亦將表現為二硫鍵連接之同二聚體，所以異二聚體之形成必須以生物化學方式達成。因此，同二聚體可在有利於破壞鏈間二硫鍵，但不影響鏈內二硫鍵的條件下還原。在一些情況下，不同免疫調節蛋白單體以等莫耳量混合，且氧化形成同及異二聚體之混合物。此混合物之組分藉由層析技術分離。或者，可藉由使用如所述之杵-臼方法基因進行工程改造及表現含有Fc融合分子之免疫調節蛋白來偏重此類型之異二聚體的形成，該等融合分子含有一或多個TACI變異體。

【0313】在實施例中，當自細胞產生及表現時，所提供之免疫調節蛋白，諸如TACI-Fc (例如變異TACI-Fc)為含有兩個相同多肽鏈之同二聚體。**圖8A**及**圖8B**描繪本文提供之例示性TACI-Fc融合蛋白的結構。

【0314】本文提供兩個相同變異TACI-Fc融合蛋白之TACI (26)-Fc_73同二聚體，其含有SEQ ID NO: 26中所列之TACI富含半胱胺酸之域2 (CRD2)之變異體，經設計以中和APRIL及BAFF之B細胞刺激活性。TACI (26)-Fc_73同二聚體為由2條相同的受體Fc融合蛋白鏈組成之二聚體，各鏈具有SEQ ID NO: 167中所列之變異TACI CRD2域人類Fc融合物，藉由共價二硫鍵連接。

【0315】本文提供兩個相同變異TACI-Fc融合蛋白之TACI (26)-Fc_81同二聚體，其含有SEQ ID NO: 26中所列之TACI富含半胱胺酸之域2 (CRD2)之變異體，經設計以中和APRIL及BAFF之B細胞刺激活性。

TACI (26)-Fc_81同二聚體為由2條相同的受體Fc融合蛋白鏈組成之二聚體，各鏈具有SEQ ID NO: 168中所列之變異TACI CRD2域人類Fc融合物，藉由共價二硫鍵連接。

【0316】本文提供兩個相同變異TACI-Fc融合蛋白之TACI (27)-Fc_73同二聚體，其含有SEQ ID NO: 27中所列之TACI富含半胱胺酸之域2 (CRD2)之變異體，經設計以中和APRIL及BAFF之B細胞刺激活性。TACI (27)-Fc_73同二聚體為由2條相同的受體Fc融合蛋白鏈組成之二聚體，各鏈具有SEQ ID NO: 169中所列之變異TACI CRD2域人類Fc融合物，藉由共價二硫鍵連接。

【0317】本文提供兩個相同變異TACI-Fc融合蛋白之TACI (27)-Fc_81同二聚體，其含有SEQ ID NO: 27中所列之TACI富含半胱胺酸之域2 (CRD2)之變異體，經設計以中和APRIL及BAFF之B細胞刺激活性。TACI (27)-Fc_81同二聚體為由2條相同的受體Fc融合蛋白鏈組成之二聚體，各鏈具有SEQ ID NO: 170中所列之變異TACI CRD2域人類Fc融合物，藉由共價二硫鍵連接。

【0318】在一些實施例中，所提供之TACI-Fc (例如變異TACI-Fc)融合蛋白，諸如其同二聚體表現出中和BAFF之IC_{50}小於400 pM。在一些實施例中，中和BAFF之IC50在1 pM與400 pM之間，諸如在10 pM與300 pM之間、在10 pM與200 pM之間、在10 pM與100 pM之間、在10 pM與50 pM之間、在10 pM與20 pM之間、在20 pM與400 pM之間、在20 pM與300 pM之間、在20 pM與200 pM之間、在20 pM與100 pM之間、在20 pM與50 pM之間、在50 pM與400 pM之間、在50 pM與300 pM之間、在50 pM與200 pM之間、在50 pM與100 pM之間、在100 pM與400 pM之間、在100 pM與300 pM之間、在100 pM與200 pM之間、在200 pM與

400 pM之間、在200 pM與300 pM之間或在300 pM與400 pM之間。在一些實施例中，中和BAFF之IC_{50}為或為約10 pM、15 pM、20 pM、25 pM、30 pM、35 pM、40 pM、45 pM、50 pM、55 pM、60 pM、65 pM、70 pM、75 pM、80 pM、85 pM、90 pM、95 pM或100 pM或前述任一者之間的任何值。

【0319】在一些實施例中，所提供之TACI-Fc (例如變異TACI-Fc)融合蛋白，諸如其同二聚體表現出中和APRIL之IC_{50}小於400 pM。在一些實施例中，中和APRIL之IC50在0.5 pM與100 pM之間，諸如在0.5 pM與50 pM之間、在0.5 pM與25 pM之間、在0.5 pM與10 pM之間、在0.5 pM與5 pM之間、在0.5 pM與1 pM之間、在1 pM與100 pM之間、在1 pM與50 pM之間、在1 pM與25 pM之間、在1 pM與10 pM之間、在1 pM與5 pM之間、在5 pM與100 pM之間、在5 pM與50 pM之間、在5 pM與25 pM之間、在5 pM與10 pM之間、在10 pM與100 pM之間、在10 pM與50 pM之間、在10 pM與25 pM之間或在25 pM與100 pM之間、在25 pM與50 pM之間或在50 pM與100 pM之間。在一些實施例中，中和APRIL之IC_{50}為或為約0.5 pM、0.75 pM、1 pM、2 pM、3 pM、4 pM、5 pM、6 pM、7 pM、8 pM、9 pM、10 pM、11 pM、12 pM、13 pM、14 pM、15 pM、20 pM或25 pM或前述任一者之間的任何值。

III.用於產生多肽或細胞之核酸、載體及方法

【0320】本文提供經分離或重組核酸，統稱為「核酸」，其編碼本文提供之免疫調節蛋白中之任一者。在一些實施例中，本文提供之核酸，包括下文所述之所有核酸可用於重組生產(例如表現)本文提供之免疫調節蛋白。在一些實施例中，本文提供之核酸，包括下文所述之所有核酸可用於表現本文提供之免疫調節蛋白，諸如本文提供之TACI融合蛋白。本文

提供之核酸可呈RNA形式或呈DNA形式，且包括mRNA、cRNA、重組或合成RNA及DNA以及cDNA。本文提供之核酸通常為DNA分子，且通常為雙股DNA分子。然而，亦提供包含本發明之核苷酸序列中之任一者的單股DNA、單股RNA、雙股RNA及雜交DNA/RNA核酸或其組合。

【0321】 在一些情況下，異源(非原生)信號肽可添加至編碼免疫調節蛋白之核酸中。舉例而言，在表現不含胺基端信號序列之TACI融合蛋白的情況下，此可為所需的。在一些實施例中，信號肽為來自免疫球蛋白(諸如IgG重鏈或IgG-κ輕鏈)、細胞介素(諸如介白素-2 (IL-2)或CD33)、血清白蛋白(例如HSA或白蛋白)、人類天青殺素前蛋白信號序列、螢光素酶、胰蛋白酶原(例如胰凝乳蛋白酶原或胰蛋白酶原)之信號肽，或其他能夠有效表現且在一些態樣中自細胞分泌蛋白質的信號肽。例示性信號肽包括表3中所述之任何信號肽。

表3.例示性信號肽

SEQ ID NO	**信號肽**	**肽序列**
SEQ ID NO: 149	HSA信號肽	MKWVTFISLLFLFSSAYS
SEQ ID NO: 150	Ig κ輕鏈	MDMRAPAGIFGFLLVLFPGYRS
SEQ ID NO: 151	人類天青殺素前蛋白信號序列	MTRLTVLALLAGLLASSRA
SEQ ID NO: 152	IgG重鏈信號肽	MELGLSWIFLLAILKGVQC
SEQ ID NO: 153	IgG重鏈信號肽	MELGLRWVFLVAILEGVQC
SEQ ID NO: 154	IgG重鏈信號肽	MKHLWFFLLLVAAPRWVLS
SEQ ID NO: 155	IgG重鏈信號肽	MDWTWRILFLVAAATGAHS
SEQ ID NO: 156	IgG重鏈信號肽	MDWTWRFLFVVAAATGVQS
SEQ ID NO: 157	IgG重鏈信號肽	MEFGLSWLFLVAILKGVQC
SEQ ID NO: 158	IgG重鏈信號肽	MEFGLSWVFLVALFRGVQC
SEQ ID NO: 159	IgG重鏈信號肽	MDLLHKNMKHLWFFLLLVAAPRWVLS
SEQ ID NO: 160	IgG κ輕鏈信號序列：	MDMRVPAQLLGLLLLWLSGARC
SEQ ID NO: 161	IgG κ輕鏈信號序列：	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMA
SEQ ID NO: 162	長腹水蚤螢光素酶	MGVKVLFALICIAVAEA
SEQ ID NO: 163	人類白蛋白	MKWVTFISLLFLFSSAYS
SEQ ID NO: 164	人類胰凝乳蛋白酶原	MAFLWLLSCWALLGTTFG
SEQ ID NO: 165	人類介白素-2	MQLLSCIALILALV
SEQ ID NO: 166	人類胰蛋白酶原-2	MNLLLILTFVAAAVA

【0322】在一些實施例中，免疫調節蛋白在表現時包含信號肽，且信號肽(或其一部分)在分泌時自免疫調節蛋白裂解。

【0323】本文亦提供可用於產生免疫調節蛋白，諸如本文提供之TACI融合蛋白的重組表現載體及重組宿主細胞。

【0324】在以上所提供實施例中之任一者中，編碼本文提供之免疫調節多肽的核酸可使用重組DNA及選殖技術引入細胞中。為此，製備編碼免疫調節多肽之重組DNA分子。製備此類DNA分子之方法為此項技術中眾所周知的。舉例而言，編碼肽之序列可使用適合之限制酶自DNA切除。或者，DNA分子可使用化學合成技術，諸如胺基亞磷酸酯法合成。另外，可使用此等技術之組合。在一些情況下，重組或合成核酸可經由聚合酶鏈反應(PCR)產生。編碼免疫調節蛋白之DNA插入物可選殖至如熟習此項技術者已知的適當轉導/轉染載體中。亦提供含有核酸分子之表現載體。

【0325】在一些實施例中，表現載體能夠在適合於表現蛋白質之條件下在適當細胞中表現免疫調節蛋白。在一些態樣中，核酸分子或表現載體包含可操作地連接於適當表現控制序列之編碼免疫調節蛋白的DNA分子。在DNA分子插入載體之前或之後實現此可操作連接之方法為眾所周知的。表現控制序列包括啟動子、活化子、強化子、操縱子、核糖體結合位點、起始信號、終止信號、帽信號、多腺苷酸化信號及其他涉及轉錄或轉譯控制之信號。

【0326】在一些實施例中，免疫調節蛋白之表現係藉由啟動子或強化子控制以控制或調節表現。啟動子可操作地連接於編碼變異多肽或免疫調節蛋白之核酸分子之部分。

【0327】 所得具有DNA分子之重組表現載體用於轉型適當宿主。此轉型可使用此項技術中熟知之方法進行。在一些實施例中，本文提供之核酸進一步包含編碼分泌肽或信號肽之核苷酸序列，其可操作地連接於編碼免疫調節多肽之核酸，以便自培養基、宿主細胞或宿主細胞周質回收所得可溶性免疫調節多肽。在其他實施例中，選擇適當表現控制信號以允許免疫調節多肽之膜表現。此外，亦可利用市售套組以及合同製造公司來製造本文提供之工程改造細胞或重組宿主細胞。

【0328】 在一些實施例中，所得具有DNA分子之表現載體用於轉型，諸如轉導適當細胞。引入可使用此項技術中熟知之方法進行。例示性方法包括轉移編碼受體之核酸的方法，包括經由病毒(例如反轉錄病毒或慢病毒)、轉導、轉座子及電穿孔。在一些實施例中，表現載體為病毒載體。在一些實施例中，核酸藉由慢病毒或反轉錄病毒轉導方法轉移至細胞中。

【0329】 大量公開可用及眾所周知的哺乳動物宿主細胞中之任一者，包括哺乳動物T細胞或APC，可用於製備多肽或工程改造細胞。細胞之選擇取決於此項技術中公認之多種因素。此等因素包括例如與所選表現載體之相容性、由DNA分子編碼之肽的毒性、轉型率、肽回收簡易性、表現特徵、生物安全性及成本。必須在此等因素中取得平衡，且理解並非所有細胞可對特定DNA序列之表現同樣有效。

【0330】 在一些實施例中，宿主細胞為哺乳動物細胞。適合之哺乳動物宿主細胞之實例包括非洲綠猴腎細胞(Vero；ATCC CRL 1587)、人類胚胎腎細胞(293-HEK；ATCC CRL 1573)、幼倉鼠腎細胞(BHK-21、BHK-570；ATCC CRL 8544、ATCC CRL 10314)、犬腎細胞(MDCK；

ATCC CCL 34)、中國倉鼠卵巢細胞(CHO-K1；ATCC CCL61；CHO DG44 (Chasin等人, Som. Cell. Molec. Genet. 12:555, 1986))、大鼠垂體細胞(GH1；ATCC CCL82)、HeLa S3細胞(ATCC CCL2.2)、大鼠肝癌細胞(H-4-II-E；ATCC CRL 1548) SV40轉型猴腎細胞(COS-1；ATCC CRL 1650)及鼠類胚胎細胞(NIH-3T3；ATCC CRL 1658)。

【0331】在一些實施例中，宿主細胞可為多種真核細胞，諸如酵母細胞，或哺乳動物細胞，諸如中國倉鼠卵巢(CHO)或HEK293細胞。在一些實施例中，宿主細胞為懸浮細胞且多肽係在培養懸浮液，諸如培養懸浮CHO細胞，例如CHO-S細胞中工程改造或產生。在一些實例中，細胞株為DHFR缺陷型(DHFR-)CHO細胞株，諸如DG44及DUXB11。在一些實施例中，細胞缺乏麩醯胺酸合成酶(GS)，例如CHO-S細胞、CHOK1 SV細胞及CHOZN((R)) GS-/-細胞。在一些實施例中，CHO細胞，諸如懸浮CHO細胞可為CHO-S-2H2細胞、CHO-S-純系14細胞或ExpiCHO-S細胞。

【0332】在一些實施例中，宿主細胞亦可為原核細胞，諸如大腸桿菌。經轉型之重組宿主在多肽表現條件下培養，且隨後且隨後純化以獲得可溶性蛋白質。重組宿主細胞可在習知醱酵條件下培養以表現所需多肽。此類醱酵條件為此項技術中眾所周知的。最後，本文提供之多肽可藉由此項技術中熟知之多種方法中之任一者自重組細胞培養物回收及純化，包括硫酸銨或乙醇沈澱、酸萃取、陰離子或陽離子交換層析、磷酸纖維素層析、疏水相互作用層析及親和性層析。蛋白質再摺疊步驟可視需要用於完成成熟蛋白之組態。最後，高效液相層析(HPLC)可用於最終純化步驟。

【0333】在一些實施例中，重組載體為病毒載體。例示性重組病毒

載體包括慢病毒載體基因體、痘病毒載體基因體、痘瘡病毒載體基因體、腺病毒載體基因體、腺病毒相關病毒載體基因體、疱疹病毒載體基因體及α病毒載體基因體。病毒載體可為活的、減毒的、複製條件性或複製缺陷性、非致病性(缺陷性)、複製勝任型病毒載體，及/或經修飾以表現異源基因產物，例如本文提供之變異免疫調節多肽。用於產生病毒之載體亦可經修飾以改變病毒之減毒，其包括任何增加或降低轉錄或轉譯負荷之方法。

【0334】 可用之例示性病毒載體包括經修飾之痘瘡病毒載體(參見例如 Guerra 等人, J. Virol. 80:985-98 (2006)；Tartaglia 等人, AIDS Research and Human Retroviruses 8: 1445-47 (1992)；Gheradi等人, J. Gen. Virol. 86:2925-36 (2005)；Mayr等人, Infection 3:6-14 (1975); Hu 等人, J. Virol. 75: 10300-308 (2001)；美國專利第5,698,530號、第6,998,252號、第5,443,964號、第7,247,615號及第7,368,116號)；腺病毒載體或腺病毒相關病毒載體(參見例如Molin等人, J. Virol. 72:8358-61 (1998)；Narumi等人, Am J. Respir. Cell Mol. Biol. 19:936-41 (1998)；Mercier等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101:6188-93 (2004)；美國專利第6,143,290號；第6,596,535號；第6,855,317號；第6,936,257號；第7,125,717號；第7,378,087號；第7,550,296號)；反轉錄病毒載體，包括基於鼠類白血病病毒(MuLV)、長臂猿白血病病毒(GaLV)、親嗜性反轉錄病毒、猿猴免疫缺乏病毒(SIV)、人類免疫缺陷病毒(HIV)及組合之反轉錄病毒載體(參見例如Buchscher等人, J. Virol. 66:2731-39 (1992)；Johann 等人, J. Virol. 66: 1635-40 (1992)；Sommerfelt等人, Virology 176:58-59 (1990)；Wilson等人, J. Virol. 63:2374-78 (1989) ；Miller等人, J. Virol. 65:2220-24 (1991) ；Miller 等人, Mol. Cell Biol. 10:4239

(1990) ；Kolberg, NIH Res. 4:43 1992；Cornetta等人, Hum. Gene Ther. 2:215 (1991))；慢病毒載體，包括基於人類免疫缺陷病毒(HIV-1)、HIV-2、貓類免疫缺陷病毒(FIV)、馬類感染性貧血病毒、猿猴免疫缺乏病毒(SIV)及梅迪/維斯那病毒(maedi/visna virus)之慢病毒載體(參見例如Pfeifer等人, Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2: 177-211 (2001)；Zufferey等人, J. Virol. 72: 9873, 1998；Miyoshi等人, J. Virol. 72:8150, 1998 ；Philpott及Thrasher, Human Gene Therapy 18:483, 2007 ；Engelman等人, J. Virol. 69: 2729, 1995 ；Nightingale等人, Mol. Therapy, 13: 1121, 2006；Brown等人, J. Virol. 73:9011 (1999)；WO 2009/076524；WO 2012/141984；WO 2016/011083；McWilliams等人, J. Virol. 77: 11150, 2003；Powell等人, J. Virol. 70:5288, 1996)或其任何變異體，及/或可用於產生上文所述之病毒中之任一者的載體。在一些實施例中，重組載體可包括調節序列，諸如啟動子或強化子序列，其可調節病毒基因體(諸如在RNA病毒之情況下)在包裝細胞株中之表現(參見例如美國專利第5,385,839號及第5,168,062號)。

【0335】 在一些態樣中，核酸或表現載體包含可操作地連接於適當表現控制序列之編碼免疫調節蛋白之核酸序列。在編碼免疫調節蛋白之核酸序列插入載體之前或之後，實現此可操作連接之方法為眾所周知的。表現控制序列包括啟動子、活化子、強化子、操縱子、核糖體結合位點、起始信號、終止信號、帽信號、多腺苷酸化信號及其他涉及轉錄或轉譯控制之信號。啟動子可操作地連接於編碼免疫調節蛋白之核酸序列部分。

【0336】 轉錄調節序列包括足以指導RNA合成起始之啟動子區。適合之真核啟動子包括小鼠金屬硫蛋白I基因之啟動子(Hamer等人, J.

Molec. Appl Genet. 1:273 (1982))、疱疹病毒之TK啟動子(McKnight, Cell 31:355 (1982))、SV40早期啟動子(Benoist等人, Nature 290:304 (1981))、勞斯肉瘤病毒啟動子(Gorman等人, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 79:6777 (1982))、細胞巨大病毒啟動子(Foecking等人, Gene 45:101 (1980))及小鼠乳腺腫瘤病毒啟動子(一般參見Etcheverry,「Expression of Engineered Proteins in Mammalian Cell Culture,」 Protein Engineering: Principles and Practice, Cleland等人(編), 第163-181頁 (John Wiley & Sons, Inc. 1996))。啟動子及強化子之一種有用組合係由骨髓增生性肉瘤病毒啟動子及人類細胞巨大病毒強化子提供。

【0337】 或者，若原核啟動子受真核啟動子調節，則原核啟動子，諸如噬菌體T3 RNA聚合酶啟動子，可用於控制哺乳動物細胞中免疫調節蛋白之產生(Zhou等人, Mol Cell. Biol. 10:4529 (1990)及Kaufman等人, Nucl. Acids Res. 19:4485 (1991))。

【0338】 可使用多種標準技術將表現載體引入宿主細胞中，包括磷酸鈣轉染、脂質體介導之轉染、微粒介導之遞送、電穿孔及其類似方法。經轉染細胞可經選擇及繁殖以提供重組宿主細胞，其包含穩定整合至宿主細胞基因體中之表現載體。將載體引入真核細胞中之技術及使用顯性可選標記物選擇此類穩定轉型體之技術例如由Ausubel (1995)及Murray (編), Gene Transfer and Expression Protocols (Humana Press 1991)描述。

【0339】 舉例而言，一種適合之可選標記物為提供對抗生素新黴素之耐藥性的基因。在此情況下，選擇係在新黴素類藥物，諸如G-418或其類似物存在下進行。選擇系統亦可用於增加所關注基因之表現量，此過程稱為「擴增」。擴增係藉由在低量之選擇劑存在下培養轉染體，且接著增

加選擇劑之量以選擇產生高量之引入基因之產物的細胞來進行。適合之可擴增可選標記物為二氫葉酸還原酶，其賦予對甲胺喋呤之耐藥性。亦可使用其他耐藥性基因(例如潮黴素耐藥性、多重耐藥性、嘌呤黴素乙醯轉移酶)。或者，引入改變表型之標記物，諸如綠色螢光蛋白或細胞表面蛋白，諸如CD4、CD8、I類MHC、胎盤鹼性磷酸酶，可用於藉由諸如FACS分選或磁珠分離技術之手段將經轉染細胞與未轉染細胞分選。

【0340】在一些實施例中，本文提供之多肽亦可藉由合成方法製得。固相合成為製備個別肽之較佳技術，因為其為製備小型肽之最具成本效益的方法。舉例而言，眾所周知的固相合成技術包括使用保護基、連接子及固相支撐物，以及特定保護及去保護反應條件、連接子裂解條件、使用清除劑及固相肽合成之其他態樣。肽可隨後組裝為如本文所提供之多肽。

IV.醫藥組合物

【0341】本文提供含有本文所述之所提供免疫調節蛋白中之任一者的組合物。醫藥組合物可進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。舉例而言，醫藥組合物可含有一或多種賦形劑，其用於改變、維持或保持例如組合物之pH、容積滲透濃度、黏度、透明度、顏色、等張性、氣味、無菌性、穩定性、溶解或釋放率、吸附性或滲透性。此類組合物可包含緩衝液，諸如中性緩衝鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水及其類似物；碳水化合物，諸如葡萄糖、甘露糖、蔗糖或葡聚糖、甘露糖醇；蛋白質；多肽或胺基酸，諸如甘胺酸；抗氧化劑；螯合劑，諸如EDTA或麩胱甘肽；佐劑(例如氫氧化鋁)；及防腐劑。

【0342】在一些實施例中，醫藥組合物為固體，諸如散劑、膠囊或

錠劑。舉例而言，醫藥組合物之組分可凍乾。在一些實施例中，固體醫藥組合物在投與之前在液體中復原或溶解。

【0343】 在一些實施例中，醫藥組合物為液體，例如溶解於水溶液(諸如生理鹽水或林格氏溶液(Ringer's solution))中之免疫調節蛋白。在一些實施例中，醫藥組合物之pH值在約4.0與約8.5之間(諸如在約4.0與約5.0之間、在約4.5與約5.5之間、在約5.0與約6.0之間、在約5.5與約6.5之間、在約6.0與約7.0之間、在約6.5與約7.5之間、在約7.0與約8.0之間或在約7.5與約8.5之間)。

【0344】 在一些實施例中，醫藥組合物包含醫藥學上可接受之賦形劑，例如填充劑、黏合劑、包衣、防腐劑、潤滑劑、調味劑、甜味劑、著色劑、溶劑、緩衝劑、螯合劑或穩定劑。醫藥學上可接受之填充劑之實例包括纖維素、磷酸氫鈣、碳酸鈣、微晶纖維素、蔗糖、乳糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇、麥芽糖醇、預膠凝化澱粉、玉米澱粉或馬鈴薯澱粉。醫藥學上可接受之黏合劑之實例包括聚乙烯吡咯啶酮、澱粉、乳糖、木糖醇、山梨糖醇、麥芽糖醇、明膠、蔗糖、聚乙二醇、甲基纖維素或纖維素。醫藥學上可接受之包衣之實例包括羥丙基甲基纖維素(HPMC)、蟲膠、玉米蛋白或明膠。醫藥學上可接受之崩解劑之實例包括聚乙烯吡咯啶酮、羧甲基纖維素或羥基乙酸澱粉鈉。醫藥學上可接受之潤滑劑之實例包括聚乙二醇、硬脂酸鎂或硬脂酸。醫藥學上可接受之防腐劑之實例包括對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸或山梨酸。醫藥學上可接受之甜味劑之實例包括蔗糖、糖精、阿斯巴甜糖或山梨糖醇。醫藥學上可接受之緩衝劑之實例包括碳酸鹽、檸檬酸鹽、葡糖酸鹽、乙酸鹽、磷酸鹽或酒石酸鹽。

【0345】在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含用於控制或持續釋放產物之試劑，諸如可注射微球體、生物可侵蝕粒子、聚合化合物(聚乳酸、聚乙醇酸)、珠粒或脂質體。

【0346】在一些實施例中，醫藥組合物為無菌的。滅菌可藉由經由無菌過濾膜過濾或輻射來實現。當凍乾組合物時，使用此方法滅菌可在凍乾及復原之前或之後進行。非經腸投與之組合物可以凍乾形式或溶液形式儲存。另外，非經腸組合物一般置放於具有無菌進入孔之容器中，例如具有可藉由皮下注射針刺穿之塞子的靜脈內溶液袋或小瓶。

【0347】醫藥學上可接受之載劑可為醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑。舉例而言，載劑可為液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料或其某一組合。載劑之各組分必須為「醫藥學上可接受的」，此係因為其必須與調配物之其他成分相容。其亦必須適合於與其可遇到之身體之任何組織、器官或部分接觸，意謂其必須不攜帶毒性、刺激性、過敏反應、免疫原性或過度超過其治療益處之任何其他併發症的風險。

【0348】在一些實施例中，向個體投與醫藥組合物。一般而言，醫藥組合物之劑量及投與途徑係根據個體之身材及狀況，按照標準醫藥實踐來確定。舉例而言，治療有效劑量可在細胞培養分析中或在諸如小鼠、大鼠、兔子、狗、豬或猴之動物模型中初步估計。動物模型亦可用於確定適當濃度範圍及投與途徑。此類資訊可隨後用於確定人類之有用劑量及投與途徑。精確劑量將根據與需要治療之個體相關之因素確定。調整劑量及投與以提供足夠量之活性化合物或維持所需效應。可考慮之因素包括疾病狀態之嚴重程度、個體之一般健康狀況、個體之年齡、體重及性別、投與之

時間及頻率、藥物組合、反應敏感性及對療法之反應。

【0349】 視特定調配物之半衰期及清除率而定，長效醫藥組合物可每3至4天、每週或每兩週投與。給藥頻率將視所用調配物中分子之藥物動力學參數而定。通常，投與組合物直至達到達成所需效應之劑量。因此，組合物可以單次劑量形式，或隨時間推移以多次劑量(在相同或不同濃度/劑量下)形式，或以連續輸注形式投與。常規地對適當劑量作出進一步優化。適當劑量可經由使用適當劑量反應資料來確定。

【0350】 在一些實施例中，醫藥組合物經由任何途徑向個體投與，包括經口、經皮、藉由吸入、靜脈內、動脈內、肌肉內、直接施用於傷口部位、施用於手術部位、腹膜內、藉由栓劑、皮下、皮內、經皮、藉由霧化、胸膜內、腦室內、關節內、眼內或脊椎內。

【0351】 所提供之醫藥調配物可例如呈適合於靜脈內輸注之形式。

【0352】 在一些實施例中，醫藥組合物之劑量為單次劑量或重複劑量。在一些實施例中，每天一次、每天兩次、每天三次或每天四次或更多次向個體給予劑量。在一些實施例中，一週內給予約1個或更多個(諸如約2個或更多個、約3個或更多個、約4個或更多個、約5個或更多個、約6個或更多個或約7個或更多個)劑量。在一些實施例中，經數天、數週、數月或數年之時程給予多個劑量。在一些實施例中，療程為約1個或更多個劑量(諸如約2個或更多個劑量、約3個或更多個劑量、約4個或更多個劑量、約5個或更多個劑量、約7個或更多個劑量、約10個或更多個劑量、約15個或更多個劑量、約25個或更多個劑量、約40個或更多個劑量、約50個或更多個劑量或約100個或更多個劑量)。

【0353】 在一些實施例中，醫藥組合物之投與劑量為每kg個體體重

約1 μg蛋白質或更多(諸如每kg個體體重約2 μg蛋白質或更多、每kg個體體重約5 μg蛋白質或更多、每kg個體體重約10 μg蛋白質或更多、每kg個體體重約25 μg蛋白質或更多、每kg個體體重約50 μg蛋白質或更多、每kg個體體重約100 μg蛋白質或更多、每kg個體體重約250 μg蛋白質或更多、每kg個體體重約500 μg蛋白質或更多、每kg個體體重約1 mg蛋白質或更多、每kg個體體重約2 mg蛋白質或更多或每kg個體體重約5 mg蛋白質或更多)。

V.評定免疫調節蛋白之活性及免疫調節的方法

【0354】 在一些實施例中，所提供之免疫調節蛋白，諸如本文提供之TACI融合蛋白表現出免疫調節活性。所提供之免疫調節蛋白，諸如TACI融合蛋白可調節B細胞活性，諸如B細胞增殖、分化或存活中之一或多者。

【0355】 可使用多種方法來檢查免疫調節蛋白之功能，以評定蛋白質與同源結合搭配物結合之能力。舉例而言，可評定TACI融合蛋白與APRIL或BAFF之結合。已知多種分析用於評定結合親和力及/或確定結合分子(例如免疫調節蛋白)是否與特定結合搭配物特異性結合。確定例如免疫調節蛋白之結合分子對例如APRIL或BAFF之結合搭配物的結合親和力在熟習此項技術者之能力範圍內，諸如藉由使用此項技術中眾所周知的多種結合分析中之任一者。各種結合分析為已知的且包括但不限於例如ELISA K_D、KinExA、流動式細胞測量術及/或表面電漿共振裝置)，包括本文所述之結合分析。此類方法包括但不限於涉及BIAcore®、Octet®或流動式細胞測量術之方法。舉例而言，在一些實施例中，BIAcore®儀器可用於使用表面電漿子共振(SPR)分析確定兩個蛋白質之間的複合物的結

合動力學及常數(參見例如Scatchard等人, *Ann. N.Y. Acad. Sci. 51*:660, 1949；Wilson, *Science 295*:2103, 2002；Wolff等人, *Cancer Res. 53*:2560, 1993；及美國專利第5,283,173號、第5,468,614號或等效物)。SPR量測感測器表面之分子濃度隨著分子與表面結合或自表面解離之變化。SPR信號之變化與接近表面之質量濃度的變化成正比，從而允許量測兩個分子之間的結合動力學。複合物之解離常數可藉由監測在緩衝液通過晶片時折射率相對於時間之變化來確定。用於量測一種蛋白質與另一種蛋白質之結合的其他適合的分析包括例如免疫分析，諸如酶聯免疫吸附分析(ELISA)及放射免疫分析(RIA)，或藉由經螢光、UV吸收、圓二色性或核磁共振(NMR)監測蛋白質之光譜或光學特性之變化來測定結合。其他例示性分析包括但不限於西方墨點法、ELISA、分析型超速離心、光譜法、流式細胞量測術、定序及用於偵測所表現多核苷酸或蛋白質結合之其他方法。

【0356】所提供之免疫調節蛋白亦可在多種評定中之任一者中進行評定，以評定對B細胞活性之調節。一種此類分析為細胞增殖分析。在存在或不存在測試化合物(例如免疫調節蛋白)之情況下培養細胞，且藉由例如量測氚化胸苷之併入或藉由基於溴化3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓(MTT)之代謝分解的比色分析來偵測細胞增殖(Mosman, J. Immunol. Meth. 65: 55-63, 1983)。替代性分析形式使用進一步經工程改造以表現報導基因之細胞。報導基因連接於對受體連接通路有反應之啟動子元件，且分析偵測報導基因之轉錄活化。容易在細胞提取物中分析之許多報導基因為此項技術中已知的，例如大腸桿菌lacZ、氯黴素乙醯轉移酶(CAT)及血清反應元件(SRE)(參見例如Shaw等人, Cell 56:563-72,

1989)。例示性報導基因為螢光素酶基因(de Wet等人, Mol. Cell. Biol. 7:725, 1987)。螢光素酶基因之表現係使用此項技術中已知的方法藉由發光來偵測(例如Baumgartner等人, J. Biol. Chem. 269:29094-101, 1994；Schenborn及Goiffin, Promega Notes 41:11, 1993)。螢光素酶活性分析套組可購自例如Promega Corp., Madison, Wis。

【0357】所提供之免疫調節蛋白之特徵可在於能夠抑制可溶性APRIL或BAFF對人類B細胞之刺激，如Gross等人, 國際公開案第WO00/40716號所述。簡言之，人類B細胞係自周邊血液單核細胞分離，諸如使用CD19磁珠分離(例如Miltenyi Biotec Auburn, CA)。經純化之B細胞可在刺激條件下，例如在可溶性APRIL存在下，且進一步在滴定濃度之免疫調節蛋白存在下培育。B細胞可用增殖染料標記或可用1 μCi ^{3}H-胸苷標記以量測增殖。B細胞之數目可隨時間推移而確定。

【0358】可製備在轉錄因子(諸如NF-κB、NFAT-1及AP-1)之可操作控制下表現報導基因之報導細胞株，其表現TACI或BCMA。舉例而言，報導細胞可包括Jurkat及其他B淋巴瘤細胞株。此等細胞與可溶性BAFF或APRIL配體之培育經由此等構築體中之報導基因發出信號。可評定所提供之免疫調節蛋白調節此信號傳導之效應。

【0359】沿用已久的動物模型可用於測試所提供之免疫調節蛋白在某些疾病狀態下之活體內功效，包括涉及自體免疫或發炎病況之疾病狀態。舉例而言，自體免疫疾病之動物模型包括例如MRL-lpr/lpr或NZB×NZW F1同源小鼠品系，其充當SLE (全身性紅斑狼瘡)之模型。此類動物模型為此項技術中已知的，參見例如*Autoimmune Disease Models* A Guidebook, Cohen及Miller編. Academic Press。紐西蘭黑色(NZB)與

紐西蘭白色(NZW)小鼠雜交之後代會罹患自發形式之SLE，與人類之SLE非常類似。稱為NZBW之後代小鼠在1月齡開始產生針對T細胞之IgM自體抗體，且至5-7月齡，Ig抗DNA自體抗體為主要的免疫球蛋白。多株B細胞過度活躍導致自體抗體之過度產生。此等自體抗體，尤其針對單股DNA之自體抗體之沈積與腎絲球腎炎之發展相關，其在臨床上表現為蛋白尿、氮質血症及因腎衰竭而死亡。腎衰竭為罹患自發性SLE之小鼠死亡的主要原因，且在NZBW品系中，此過程為慢性及閉塞性的。該疾病在雌性中比在雄性中更迅速且嚴重，平均存活期僅245天，而雄性為406天。雖然許多雌性小鼠在7-9月齡時就會出現症狀(蛋白尿)，但有些在出現症狀時可能會更年輕或更年長。在NZBW小鼠中所見之致命免疫性腎炎與人類SLE中所見之腎絲球腎炎非常相似，使得此自發性鼠類模型對於測試潛在的SLE治療劑非常有吸引力(Putterman及Naparstek, *Murine Models of Spontaneous Systemic Lupus Erythematosus*, Autoimmune Disease Models: A Guidebook, 第14章, 第217-34頁, 1994；Mohan等人, *J. Immunol.* 154:1470-80, 1995；及Daikh等人, *J. Immunol.* 159:3104-08, 1997)。可評定向此等小鼠投與所提供之免疫調節蛋白，以評估改善症狀及改變病程之功效。

【0360】 炎症及狼瘡樣疾病之另一小鼠模型為bm12誘導型SLE小鼠模型(Klarquist及Janssen, 2015. J. Vis. Exp. (105), e53319)。將雌性I-A^{bm12}B6(C)-*H2*-Ab1^{bm12}/KhEgJ (『bm12』)小鼠之脾細胞懸浮液授受性轉移至雌性C57BL/6NJ受體小鼠中。H2-Ab1^{bm12}與H2-Ab1^{b}有*3*個核苷酸不同，導致MHC II類I-A分子之β鏈中之3個胺基酸改變。受體抗原呈現細胞對供體bm12 CD4+ T細胞之同種異體活化引起慢性GVHD，其症狀與

SLE非常相似，包括自體抗體之產生、免疫細胞子集之變化及輕微的腎病。伴有免疫複合體沈積之腎絲球腎炎在該模型中出現較晚，主要由與IgG1、IgG2b、IgG2c及IgG3抗體結合之自體抗原構成。此模型之試驗指標可包括抗dsDNA抗體之濃度、所選IgG同型、血尿素氮(BUN)及血清中之肌酐、脾臟及頸部LN中之免疫細胞子集組成及腎臟組織學。

【0361】在一些實施例中，可使用休格倫氏症候群(SjS)之小鼠模型。基於Zhou等人, 2016 Sci. Rep. 6, 39105公開之方案的修改版本，SjS疾病以及糖尿病之加速發作可在雌性易患糖尿病之非肥胖糖尿病(NOD)小鼠中使用抗小鼠(m) PD-L1抗體之重複給藥誘導。在6週齡開始，小鼠在研究第0天、第2天、第4天及第6天腹膜內注射(IP) 100 μg抗PD-L1抗體，且在不同天用所提供之免疫調節蛋白處理。包括初始(naïve)小鼠作為終點(endpoint)分析之對照。所有小鼠通常在研究第10天終止，且收集各小鼠之頜下腺(SMG)及胰臟用於組織病理學評估，以評估涎腺炎(sialadenitis)及胰島炎之病徵及嚴重程度。可在不同天量測血糖量。

【0362】在一些實施例中，可使用實驗過敏性腦脊髓炎(EAE)之小鼠模型。該等模型類似於人類多發性硬化症，且由於T細胞對神經蛋白(諸如髓鞘鹼性蛋白(MBP)或蛋白脂質蛋白(PLP))之活化而產生脫髓鞘。用抗原接種引起誘導CD4+、II類MHC限制性T細胞(Th1)。EAE方案之改變可產生該模型之急性、慢性復發性或被動轉移變異體(Weinberg等人, *J. Immunol.* 162:1818-26, 1999；Mijaba等人, *Cell. Immunol.* 186:94-102, 1999；及Glabinski, *Meth. Enzym.* 288:182-90, 1997)。可評估所提供之免疫調節蛋白的投與改善症狀及改變病程。

【0363】在一些實施例中，可使用膠原蛋白誘導之關節炎(CIA)模

型，其中小鼠發生與人類類風濕性關節炎(RA)非常相似的慢性發炎性關節炎。由於CIA具有與RA相似的免疫學及病理學特徵，使其成為篩選潛在人類抗發炎化合物之理想模型。使用CIA模型之另一優勢為發病機制已知。已鑑別II型膠原蛋白上之T及B細胞抗原決定基，且與免疫介導之關節炎相關的各種免疫學(遲發型過敏及抗膠原蛋白抗體)及發炎性(細胞介素、趨化介素及基質降解酶)參數已確定且可用於評估測試化合物在模型中之功效(Wooley, *Curr. Opin. Rheum.* 3:407-20, 1999；Williams等人, *Immunol.* 89:9784-788, 1992；Myers等人, *Life Sci.* 61: 1861-78, 1997；及Wang等人, *Immunol.* 92:8955-959, 1995)。可評估所提供之免疫調節蛋白的投與改善症狀及改變病程。

【0364】 在一些實施例中，當小鼠注射卵白蛋白且用抗原經鼻再刺激時，在支氣管中產生類似於哮喘之哮喘反應，可建立支氣管感染(諸如哮喘)模型。可評定所提供之免疫調節蛋白的投與以改善症狀及改變病程。

【0365】 在一些實施例中，重症肌無力(MG)為可獲得鼠類模型之另一自體免疫疾病。MG為神經肌肉傳遞病症，其涉及產生針對菸鹼乙醯膽鹼受體(AChR)之自體抗體。MG為獲得性或遺傳性的，其臨床特徵包括運動時之異常虛弱及疲勞。已建立MG之小鼠模型。(Christadoss等人, *Establishment of a Mouse Model of Myasthenia Gravis Which Mimics Human Myasthenia Gravis Pathogenesis for Immune Intervention*, Immunobiology of Proteins and Peptides VIII, Atassi及Bixler編, 1995, 第195-99頁)。實驗性自體免疫重症肌無力(EAMG)為一種抗體介導之疾病，其特徵在於存在針對AChR之抗體。此等抗體破壞受體，導致神經肌

肉電脈衝缺陷，從而導致肌無力。在EAMG模型中，小鼠用菸鹼乙醯膽鹼受體進行免疫。MG之臨床症狀在第二次免疫後數週變得顯而易見。EAMG藉由數種方法進行評估，包括藉由放射免疫分析量測AChR抗體之血清量(Christadoss及Dauphinee, *J. Immunol.* 136:2437-40, 1986；及Lindstrom等人, *Methods Enzymol.* 74:432-60, 1981)、量測肌肉AChR或肌電圖(Wu等人 *Protocols in Immunology*. 第3卷, Coligen, Kruisbeak, Margulies, Shevach及Strober編. John Wiley and Sons, New York, p. 15.8.1, 1997)。

【0366】 活體內模型之另一用途包括向動物遞送抗原攻擊，接著投與免疫調節蛋白及量測T及B細胞反應。T細胞依賴性及T細胞非依賴性免疫反應可如Perez-Melgosa等人, *J. Immunol.* 163:1123-7, 1999中所述量測。經受常規抗原攻擊(例如匙孔螺血藍蛋白(KLH)、綿羊紅血球(SRBC)、卵白蛋白或膠原蛋白)，隨後投與所提供之免疫調節蛋白的動物可進行免疫反應，以量測對B細胞反應之影響。

【0367】 藥物動力學研究可與放射性標記之免疫調節蛋白結合使用，以確定此類多肽之活體內分佈及半衰期。

VI.治療應用

【0368】 本文所述之醫藥組合物(包括包含免疫調節蛋白，例如本文所述之TACI-Fc的醫藥組合物)可用於多種治療應用，諸如治療疾病。舉例而言，在一些實施例中，醫藥組合物用於治療哺乳動物之發炎性或自體免疫性病症、癌症、器官移植、病毒感染及/或細菌感染。醫藥組合物可調節(例如減少)免疫反應以治療疾病。

【0369】 此類方法及用途包括治療方法及用途，例如涉及向患有疾

病、病況或病症之個體投與分子或含有其之組合物。在諸如所描述之一些情況下，疾病、病況或病症為自體免疫性或發炎性疾病或病症。在一些實施例中，分子或經工程改造之細胞以有效量投與以實現疾病或病症之治療。用途包括含有免疫調節蛋白之分子之用途，及用於製備藥物以便進行此類治療方法之用途。在一些實施例中，該等方法係藉由向患有或疑似患有疾病或病況之個體投與所提供之免疫調節蛋白或包含其之組合物來進行。在一些實施例中，該等方法由此治療個體之疾病、病症或病況或病症。

【0370】 說明性個體包括哺乳動物個體，諸如農畜、家畜及人類患者。在特定實施例中，個體為人類個體。

【0371】 本文所述之醫藥組合物可用於多種治療應用，諸如治療疾病。舉例而言，在一些實施例中，醫藥組合物用於治療哺乳動物之發炎性或自體免疫性病症、器官移植、病毒感染及/或細菌感染。醫藥組合物可調節免疫反應以治療疾病。在一些實施例中，醫藥組合物抑制免疫反應，其可用於治療發炎性或自體免疫性病症或器官移植。

【0372】 咸信所提供之方法在多種應用中具有效用，包括但不限於例如在治療哺乳動物之多種免疫系統疾病或病況之預防或治療方法中，其中免疫系統及免疫系統反應之調節或調控為有益的。舉例而言，抑制免疫反應在用於抑制受體對來自供體之組織、細胞或器官移植之排斥反應的預防及/或治療方法中可為有益的。在治療情形下，哺乳動物個體通常為患有免疫系統疾病或病況之個體，且進行投藥以預防疾病或病況之進一步進展。

【0373】 所提供之免疫調節蛋白，包括TACI融合蛋白，可用於治療

自體免疫疾病、B細胞癌、免疫調節、EBD及任何抗體介導之病變(例如ITCP、重症肌無力及其類似者)、腎病、間接T細胞免疫反應、移植排斥及移植物抗宿主病。投與免疫調節蛋白(例如TACI-Fc)可在免疫反應期間特異性調節B細胞反應。另外，投與所提供之免疫調節蛋白可用於調節B細胞發育、其他細胞發育、抗體產生及細胞介素產生。投與或使用所提供之免疫調節蛋白亦可調節B細胞通信，諸如藉由中和BAFF或APRIL之增殖效應。

【0374】在一些實施例中，醫藥組合物抑制免疫反應，其可用於治療發炎性或自體免疫性病症或器官移植。在一些實施例中，醫藥組合物含有表現出B細胞刺激受體之拮抗劑活性的免疫調節蛋白，從而降低或減少免疫反應。

【0375】在一些實施例中，組合物可用於治療自體免疫疾病。在一些實施例中，向罹患免疫系統疾病(例如自體免疫疾病)之個體投與含有本文提供之免疫調節蛋白的治療組合物可遏制或抑制此類免疫系統攻擊或與其相關之生物反應。藉由抑制此免疫系統對健康身體組織之攻擊，可減少或緩解由此類對健康組織之攻擊導致或與之相關的所得身體症狀(例如疼痛、關節炎症、關節腫脹或觸痛)，且可減少、延緩或停止由免疫系統攻擊導致或之相關的生物及身體損傷。在預防情形下，個體可為患有、易患或咸信存在免疫系統疾病、病症或病況之個體，且通常進行投藥以預防疾病、病症或病況之進展、抑制或緩解與其相關之症狀、病徵或生物反應、預防可能由其引起之身體受損及/或維持或改良個體之身體功能。

【0376】在一些實施例中，可藉由本文所述之醫藥組合物治療之疾病或病況為由免疫複合體沈積(例如狼瘡性腎炎、血管炎)；直接干擾通路

(例如劇症型抗磷脂抗體症候群、重症肌無力危象；抗Jo-1疾病)；調理作用或對細胞之直接損傷(例如特發性血小板減少性紫癜、自體免疫溶血性貧血)；抗體介導之同種異體移植排斥(例如高致敏性腎臟移植患者)；或針對生物替代因子、載體之抗藥物抗體(例如抗因子8)介導之任何疾病。

【0377】在一些實施例中，可藉由本文所述之醫藥組合物治療之發炎性及自體免疫性病症、病況或疾病為全身性紅斑狼瘡(SLE)，包括無糖皮質激素之紅腫預防；休格倫氏症候群；原發性膽汁性肝硬化(PBC)；全身性硬皮病；多發性肌炎；糖尿病預防；IgA腎病變；IgA血管炎；B細胞癌，例如骨髓瘤；多發性硬化症或視神經炎。

【0378】在一些實施例中，所提供之免疫調節蛋白可用於治療前B細胞或B細胞白血病，諸如漿細胞白血病、慢性或急性淋巴細胞性白血病；骨髓瘤，諸如多發性骨髓瘤、漿細胞骨髓瘤、內皮骨髓瘤及巨細胞骨髓瘤；以及淋巴瘤，諸如非霍奇金氏淋巴瘤。

【0379】在一些實施例中，所提供之免疫調節蛋白可用作免疫抑制劑以選擇性地阻斷B淋巴細胞之作用，用於治療疾病。舉例而言，某些自體免疫疾病之特徵在於產生自體抗體，其導致組織破壞及疾病惡化。自體抗體亦可導致免疫複合體沈積併發症之發生，且導致全身性紅斑狼瘡之許多症狀，包括腎衰竭、神經痛症狀及死亡。獨立於細胞反應調節抗體產生亦將有益於許多疾病狀態。B細胞亦已證明在類風濕性關節炎之致關節炎免疫球蛋白的分泌中起作用。所提供之免疫調節蛋白抑制、阻斷或中和B細胞之作用以藉此抑制抗體產生之方法及用途將有益於治療自體免疫疾病，諸如重症肌無力、類風濕性關節炎、多關節病程青少年類風濕性關節炎及牛皮癬性關節炎。

【0380】在一些實施例中，所提供之免疫調節蛋白可用於阻斷或中和與末期腎病相關之B細胞之作用，該等末期腎病可能與自體免疫疾病相關或可能不與自體免疫疾病相關。此類方法亦可用於治療免疫性腎病。此類方法將可用於治療與以下疾病相關之腎絲球腎炎：諸如膜性腎病變、IgA腎病變或伯格氏病(Berger's Disease)、IgM腎病變、IgA血管炎、古巴斯德氏病(Goodpasture's Disease)、感染後腎絲球腎炎、系膜增生性疾病、慢性淋巴細胞性白血病、微小病變腎病症候群。此類方法亦將充當治療與諸如狼瘡、多動脈炎、Henoch-Schonlein、硬皮病、HTV相關疾病、澱粉樣變性或溶血性尿毒症候群相關之繼發性腎絲球腎炎或血管炎的治療應用。所提供之方法亦可用作治療與慢性腎盂腎炎、鎮痛劑濫用、腎鈣沈積病、由其他藥劑引起之腎病變、腎石病或慢性或急性間質性腎炎相關之間質性腎炎或腎盂腎炎之治療應用的一部分。本文提供之方法亦包括使用所提供之免疫調節蛋白治療高血壓或大血管疾病，包括腎動脈狹窄或閉塞及膽固醇栓塞或腎栓塞。所提供之方法及用途亦可用於治療腎臟或泌尿系統贅瘤、多發性骨髓瘤、淋巴瘤、輕鏈神經病變或澱粉樣變性。

【0381】在一些實施例中，所提供之免疫調節蛋白亦可用於治療哮喘及其他慢性呼吸道疾病，諸如支氣管炎及肺氣腫。所提供之免疫調節蛋白亦可用於治療休格倫氏症候群。

【0382】在一些實施例中，所提供之免疫調節蛋白之方法及用途包括免疫抑制，尤其用於諸如移植物抗宿主病及移植排斥之治療用途。在一些實施例中，所提供之免疫調節蛋白之方法及用途包括治療諸如胰島素依賴性糖尿病(IDDM)及克羅恩氏病之自體免疫疾病。本文提供之方法將具有治療慢性發炎性疾病，尤其減輕關節疼痛、腫脹、貧血及其他相關症狀

以及治療敗血性休克之額外治療價值。

【0383】在一些實施例中，可藉由含有本文所述之免疫調節蛋白之醫藥組合物治療之發炎性及自體免疫性病症包括但不限於弛緩不能；阿狄森氏病(Addison's disease)；成人斯蒂爾氏病(Adult Still's disease)；無γ球蛋白血症；斑禿；澱粉樣變性；僵直性脊椎炎；抗GBM/抗TBM腎炎；抗磷脂症候群；自體免疫性腎上腺炎(阿狄森氏病)；自體免疫性血管性水腫；自體免疫性自主神經失調；自體免疫性腦脊髓炎；自體免疫性肝炎；自體免疫性內耳疾病(AIED)；自體免疫性心肌炎；自體免疫性卵巢炎；自體免疫性睪丸炎；自體免疫性胰臟炎；自體免疫性多腺症候群II型(APS II)；自體免疫性視網膜病變；自體免疫性甲狀腺病(AITD)，亦即橋本氏病(Hashimoto's disease)；自體免疫性蕁麻疹；軸索及神經元神經病變(AMAN)；巴洛病(Baló disease)；白塞氏病(Behcet's disease)；良性黏膜類天疱瘡；大皰性類天疱瘡；卡斯爾曼病(Castleman disease，CD)；乳糜瀉；卻格司氏病(Chagas disease)；慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病(CIDP)；慢性復發性多灶性骨髓炎(CRMO)；查格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss Syndrome，CSS)或嗜酸性球性肉芽腫(EGPA)；瘢痕性類天疱瘡；科根氏症候群(Cogan's syndrome)；冷凝集素病；先天性心臟傳導阻滯；柯沙奇心肌炎(Coxsackie myocarditis)；CREST症候群；克羅恩氏病；疱疹樣皮炎；皮肌炎；德維奇氏病(Devic's disease) (視神經脊髓炎)；盤狀狼瘡；戴斯勒氏症候群(Dressler's syndrome)；子宮內膜異位症；嗜酸性球性食道炎(EoE)；嗜酸性球性筋膜炎；結節性紅斑；特發性混合性冷凝球蛋白血症；伊文氏症候群(Evans syndrome)；纖維肌痛；纖維化肺泡炎；巨細胞動脈炎(顳動脈炎)；巨細胞心肌炎；腎絲球腎炎；古

巴士德氏症候群；肉芽腫病伴多血管炎；葛瑞夫茲氏病；格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)；橋本氏甲狀腺炎；溶血性貧血；亨-舍二氏紫癜(Henoch-Schonlein purpura，HSP)；妊娠性疱疹或妊娠性類天疱瘡(PG)；化膿性汗腺炎(HS) (反常性痤瘡)；低γ球蛋白血症；IgA腎病變；IgA血管炎；IgG4相關硬化病；免疫性血小板減少性紫癜(ITP)；包涵體肌炎(IBM)；間質性膀胱炎(IC)；青少年關節炎；青少年糖尿病(1型糖尿病)；青少年肌炎(JM)；川崎病(Kawasaki disease)；蘭伯特-伊頓症候群(Lambert-Eaton syndrome)；白血球破裂性血管炎；扁平苔癬；硬化性苔癬；木質結膜炎；線性IgA病(LAD)；狼瘡；慢性萊姆病(Lyme disease chronic)；梅尼爾氏病(Meniere's disease)；顯微鏡下多血管炎(MPA)；混合性結締組織病(MCTD)；穆倫氏潰瘍(Mooren's ulcer)；穆哈-哈伯曼病(Mucha-Habermann disease)；多灶性運動神經病(MMN)或MMNCB；多發性硬化症；重症肌無力；肌炎；嗜睡症；新生兒狼瘡；視神經脊髓炎；嗜中性白血球減少症；眼部瘢痕性類天疱瘡；視神經炎；陣發性風濕症(PR)；PANDAS；副腫瘤性小腦變性(PCD)；陣發性夜間血紅素尿症(PNH)；帕-羅二氏症候群(Parry Romberg syndrome)；睫狀體扁平部炎(外周葡萄膜炎)；帕森吉-特納症候群(Parsonage-Turner syndrome)；天疱瘡、尋常天疱瘡；周圍神經病；靜脈周圍腦脊髓炎；惡性貧血(PA)；POEMS症候群；結節性多動脈炎；多腺症候群I、II、III型；風濕性多肌痛；多發性肌炎；心肌梗塞後症候群；心包切開術後症候群；原發性膽汁性肝硬化；原發性硬化性膽管炎；孕酮皮膚炎；牛皮癬；牛皮癬性關節炎；純紅血球再生不良(PRCA)；壞疽性膿皮病；雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)；反應性關節炎；反射性交感神經失養症；復發性多軟骨

炎；不寧腿症候群(RLS)；腹膜後纖維化；風濕熱；類風濕性關節炎；類肉瘤病；斯密特症候群(Schmidt syndrome)；鞏膜炎；硬皮病；休格倫氏症候群；精子及睪丸自體免疫性；僵人症候群(SPS)；亞急性細菌性心內膜炎(SBE)；蘇薩克氏症候群(Susac's syndrome)；交感神經性眼炎(SO)；高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)；顳動脈炎/巨細胞動脈炎；血小板減少性紫癜(TTP)；托洛薩-亨特症候群(Tolosa-Hunt syndrome，THS)；橫貫性脊髓炎；1型糖尿病；潰瘍性結腸炎(UC)；未分化結締組織病(UCTD)；葡萄膜炎；血管炎；白斑病或沃格特-小柳-原田病(Vogt-Koyanagi-Harada Disease)。

【0384】在一些實施例中，所提供之免疫調節蛋白(例如TACI-Fc)可用於治療硬皮病、重症肌無力、GVHD (包括急性GVHD或慢性GVHD)、與移植有關之免疫反應；抗磷脂Ab症候群；多發性硬化症；休格倫氏症候群；IgG4相關疾病；I型糖尿病；類風濕性關節炎，包括糖皮質激素療法(GC) RA或急性狼瘡性腎炎。

【0385】在一些實施例中，所提供之免疫調節蛋白(例如TACI-Fc)可用於治療肌萎縮性脊髓側索硬化症、視神經脊髓炎、橫貫性脊髓炎、CNS自體免疫性、格-巴二氏症候群、神經囊蟲病、類肉瘤病(T/血清反應陰性)、查格-施特勞斯症候群、橋本氏甲狀腺炎、格雷夫氏病、免疫血小板減少症(ITP)、阿狄森氏病、多發性肌炎或皮肌炎。

【0386】在一些實施例中，所提供之免疫調節蛋白(例如TACI-Fc)可用於治療IgA腎病變、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病(CIDP)、抗合成酶疾病(諸如Jo-1症候群)或ANCA血管炎。

【0387】在一些實施例中，所提供之免疫調節蛋白(例如TACI-Fc)

可用於治療B細胞癌。在一些實施例中，B細胞癌為BAFF及APRIL參與或牽涉到向B細胞提供自分泌存活迴路之癌症。在一些實施例中，癌症為B細胞慢性淋巴細胞性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤或骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為骨髓瘤。

【0388】在一些實施例中，投與治療量之醫藥組合物。通常，待投與之本發明組合物之精確量可由醫師考慮患者(個體)之年齡、體重、感染程度及狀況之個體差異來確定。特定患者之最佳劑量及治療方案可由熟習醫藥技術者藉由監測患者之疾病病徵且相應地調整治療而容易地確定。

【0389】本發明組合物之投與可以任何適宜方式進行，包括藉由氣溶膠吸入、注射、攝入、輸注、植入或移植。本文所述之組合物可皮下、皮內、瘤內、結節內、髓內、肌肉內、靜脈內(i.v.)注射或腹膜內向患者投與。在一個實施例中，治療組合物藉由皮內或皮下注射向患者投與。在另一個實施例中，治療組合物藉由靜脈內注射投與。

【0390】在一些實施例中，醫藥組合物以單一療法形式(亦即，以單一藥劑形式)或以組合療法形式(亦即，與一或多種額外免疫抑制劑組合)投與。在一些實施例中，額外藥劑為糖皮質激素(例如潑尼松(prednisone)、地塞米松(dexamethasone)及氫化可的松(hydrocortisone))、細胞生長抑制劑(諸如影響T細胞及/或B細胞增殖之細胞生長抑制劑(例如嘌呤類似物、烷基化劑或抗代謝物)、抗體(例如抗CD20、抗CD25或抗CD3單株抗體)、環孢靈(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、西羅莫司(sirolimus)、依維莫司(everolimus)、干擾素、類鴉片、TNF結合蛋白、黴酚酸酯、小型生物劑(諸如芬戈莫德(fingolimod)或多球殼菌素(myriocin))、細胞介素，諸如干擾素β-1a、整合素促效劑或

整合素拮抗劑。

VII.製品及套組

【0391】 本文亦提供在適合之包裝中包含本文所述之醫藥組合物的製品。適用於本文所述之組合物(諸如眼用組合物)之包裝為此項技術中已知的，且包括例如小瓶(諸如密封小瓶)、容器、安瓿、瓶子、罐子、可撓性包裝(例如密封Mylar或塑膠袋)及其類似物。此等製品可進一步經滅菌及/或密封。

【0392】 進一步提供包含本文所述之醫藥組合物(或製品)之套組，其可進一步包含關於使用組合物之方法，諸如本文所述之用途的說明書。本文所述之套組亦可包括自商業及使用者觀點看所需之其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針、注射器及附有關於執行本文所述之任何方法之說明的藥品說明書。

VIII.示例性實施例

【0393】 所提供之實施例包括：

1. 一種免疫調節蛋白，其包含至少一個TACI多肽，該多肽為截短的野生型TACI胞外域或為其變異體，其中該截短的野生型TACI胞外域含有富含半胱胺酸之域2 (CRD2)，但缺少整個富含半胱胺酸之域1 (CRD1)，其中變異TACI多肽在該截短的野生型TACI胞外域中包含一或多個胺基酸取代。

2. 一種免疫調節蛋白，其含有至少一個TACI多肽，該多肽為截短的野生型TACI胞外域或為其變異體，其中參考SEQ ID NO: 122中所列之位置，該截短的野生型TACI胞外域由胺基酸殘基67-118內所包含之連續序列組成，該序列由胺基酸殘基71-104組成，其中變異TACI多肽在該

截短的野生型TACI胞外域中包含一或多個胺基酸取代。

3. 如實施例1或實施例2之免疫調節蛋白，其中該截短的野生型TACI胞外域之長度為35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或51個胺基酸。

4. 如實施例1-3中任一項之免疫調節蛋白，其中該截短的野生型TACI胞外域由SEQ ID NO: 122中所列之胺基酸殘基68-110組成。

5. 如實施例1-4中任一項之免疫調節蛋白，其中該TACI多肽由SEQ ID NO: 13中所列之胺基酸序列組成，或為其在SEQ ID NO: 13中所列之序列中含有一或多個胺基酸取代的變異體。

6. 一種免疫調節蛋白，其包含至少一個TACI多肽，該多肽為由SEQ ID NO: 13中所列之胺基酸序列組成的截短的TACI多肽或其在SEQ ID NO: 13中所列之序列中含有一或多個胺基酸取代的變異體。

7. 如實施例1-5中任一項之免疫調節蛋白，其中該截短的TACI多肽或其變異體與APRIL、BAFF或BAFF/APRIL異三聚體結合。

8. 如實施例1-7中任一項之免疫調節蛋白，其中該TACI多肽為由SEQ ID NO: 1中所列之序列組成的截短的野生型TACI胞外域。

9. 如實施例1-7中任一項之免疫調節蛋白，其中該TACI多肽為由SEQ ID NO: 13中所列之序列組成的截短的野生型TACI胞外域。

10. 一種免疫調節蛋白，其包含由SEQ ID NO: 13中所列之序列組成的截短的TACI多肽。

11. 如實施例1-7中任一項之免疫調節蛋白，其中該TACI多肽為變異TACI多肽，其中該變異TACI多肽與該截短的TACI多肽相比，對APRIL及BAFF中之一或兩者的結合親和力增加。

12. 如實施例1-7及11中任一項之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽在選自以下之位置處包含一或多個胺基酸取代：74、75、76、77、78、79、82、83、84、85、86、87、88、92、95、97、98、99、101、102及103，對應於SEQ ID NO: 122中所列之編號。

13. 如實施例12之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代係選自E74V、Q75E、Q75R、G76S、K77E、F78Y、Y79F、L82H、L82P、L83S、R84G、R84L、R84Q、D85E、D85V、C86Y、I87L、I87M、S88N、I92V、Q95R、P97S、K98T、Q99E、A101D、Y102D、F103S、F103V、F103Y或其保守胺基酸取代。

14. 如實施例12或實施例13之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代包含E74V、K77E、Y79F、L82H、L82P、R84G、R84L、R84Q、D85V或C86Y中之至少一者。

15. 如實施例12-13中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代為D85E/K98T、I87L/K98T、L82P/I87L、G76S/P97S、K77E/R84L/F103Y、Y79F/Q99E、L83S/F103S、K77E/R84Q、K77E/A101D、K77E/F78Y/Y102D、Q75E/R84Q、Q75R/R84G/I92V、K77E/A101D/Y102D、R84Q/S88N/A101D、R84Q/F103V、K77E/Q95R/A101D或I87M/A101D。

16. 如實施例12-15中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代為K77E/F78Y/Y102D。

17. 如實施例12-15中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代為Q75E/R84Q。

18. 如實施例12-16中任一項之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多

肽在SEQ ID NO: 26中列出。

19. 如實施例12-15及17中任一項之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽在SEQ ID NO: 27中列出。

20. 如實施例1之免疫調節蛋白，其中該TACI多肽為變異TACI多肽，其在參考TACI多肽之胞外域(ECD)或其特異性結合片段中在選自以下之位置處包含一或多個胺基酸取代：40、59、60、61、74、75、76、77、78、79、82、83、84、85、86、87、88、92、95、97、98、99、101、102及103，對應於SEQ ID NO: 122中所列之位置編號。

21. 一種免疫調節蛋白，其包含至少一個變異TACI多肽，其中該至少一個變異TACI多肽在參考TACI多肽之胞外域(ECD)或其特異性結合片段中在選自以下之位置處包含一或多個胺基酸取代：40、59、60、61、74、75、76、77、78、79、82、83、84、85、86、87、88、92、95、97、98、99、101、102及103，對應於SEQ ID NO: 122中所列之位置編號。

22. 如實施例20或實施例21之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽為由TACI之胞外域或其特異性結合部分組成的截短的多肽，其與APRIL、BAFF或BAFF/APRIL異三聚體結合。

23. 如實施例20-22中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽包含(i) SEQ ID NO: 122中所列之胺基酸序列，(ii)與SEQ ID NO: 122具有至少95%序列一致性之胺基酸序列；或(iii)包含CRD1域及CRD2域中之一或兩者的(i)或(ii)之一部分，其與APRIL、BAFF或BAFF/APRIL異三聚體結合。

24. 如實施例20-23中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多

肽缺少N端甲硫胺酸。

25. 如實施例20-24中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽包含該CRD1域及該CRD2域。

26. 如實施例20-25中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽包含SEQ ID NO: 1中所列之序列。

27. 如實施例20-25中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽由SEQ ID NO: 1中所列之序列組成。

28. 如實施例20-24中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽基本上由該CRD2域組成。

29. 如實施例20-24及28中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽包含SEQ ID NO: 13中所列之序列。

30. 如實施例20-24及28中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽由SEQ ID NO: 13中所列之序列組成。

31. 如實施例20-30中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代係選自W40R、Q59R、R60G、T61P、E74V、Q75E、Q75R、G76S、K77E、F78Y、Y79F、L82H、L82P、L83S、R84G、R84L、R84Q、D85E、D85V、C86Y、I87L、I87M、S88N、I92V、Q95R、P97S、K98T、Q99E、A101D、Y102D、F103S、F103V、F103Y或其保守胺基酸取代。

32. 如實施例20-31中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代包含E74V、K77E、Y79F、L82H、L82P、R84G、R84L、R84Q、D85V或C86Y中之至少一者。

33. 如實施例20-32中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺

基酸取代至少包含胺基酸取代K77E。

34. 如實施例20-32中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代R84G。

35. 如實施例20-32中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代R84Q。

36. 如實施例20-35中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代為D85E/K98T、I87L/K98T、R60G/Q75E/L82P、R60G/C86Y、W40R/L82P/F103Y、W40R/Q59R/T61P/K98T、L82P/I87L、G76S/P97S、K77E/R84L/F103Y、Y79F/Q99E、L83S/F103S、K77E/R84Q、K77E/A101D、K77E/F78Y/Y102D、Q75E/R84Q、Q75R/R84G/I92V、K77E/A101D/Y102D、R84Q/S88N/A101D、R84Q/F103V、K77E/Q95R/A101D或I87M/A101D。

37. 如實施例20-32、33及36中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代為K77E/F78Y/Y102D。

38. 如實施例20-32、35及36中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代為Q75E/R84Q。

39. 如實施例20-38中任一項之免疫調節蛋白，其中與該參考TACI多肽相比，該變異TACI多肽對APRIL及BAFF中之一或兩者的結合親和力增加。

40. 如實施例11或實施例39之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽對APRIL之結合親和力增加。

41. 如實施例11或實施例39之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多

肽對BAFF之結合親和力增加。

42. 如實施例11或實施例39之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽對APRIL及BAFF之結合親和力增加。

43. 如實施例11及39-42中任一項之免疫調節蛋白，其中增加的對BAFF或APRIL之結合親和力獨立地增加超過1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍或60倍。

44. 如實施例1-7及11-43中任一項之免疫調節蛋白，其中：

該變異TACI多肽包含SEQ ID NO: 2-12、21、22、101-120中之任一者中所列之序列；或

該變異TACI多肽包含SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100中之任一者中所列之序列。

45. 如實施例1-7及11-43中任一項之免疫調節蛋白，其中：

該變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 2-12、21、22、101-120中之任一者中所列之序列組成；或

該變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100中之任一者中所列之序列組成。

46. 如實施例1-7、11-43及45中任一項之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 26中所列之序列組成。

47. 如實施例1-7、11-43及45中任一項之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 27中所列之序列組成。

48. 如實施例1-7、11-43及45中任一項之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 107中所列之序列組成。

49. 如實施例1-7、11-43及45中任一項之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 20中所列之序列組成。

50. 如實施例1-7及11-49中任一項之免疫調節蛋白，其包含與該至少一個TACI多肽連接之異源部分。

51. 如實施例50之免疫調節蛋白，其中該異源部分為半衰期延長部分、多聚化域、與細胞表面上之分子結合的靶向部分或可偵測標記。

52. 如實施例51之免疫調節蛋白，其中該半衰期延長部分包含多聚化域、白蛋白、白蛋白結合多肽、Pro/Ala/Ser (PAS)、人絨毛膜促性腺激素β次單元之C端肽(CTP)、聚乙二醇(PEG)、胺基酸之長非結構化親水性序列(XTEN)、羥乙基澱粉(HES)、白蛋白結合小分子或其組合。

53. 如實施例1-7及11-52中任一項之免疫調節蛋白，其為TACI-Fc融合蛋白，其中該至少一個TACI多肽與免疫球蛋白之Fc區連接。

54. 如實施例3-5、7-9、11-20及22-53中任一項之免疫調節蛋白，其中該免疫調節蛋白為二聚體。

55. 如實施例53之免疫調節蛋白，其中該免疫球蛋白Fc區為同二聚體Fc區。

56. 如實施例53之免疫調節蛋白，其中該免疫球蛋白Fc區為異二聚體Fc區。

57. 如實施例3-5、7-9、11-20、22-53及54-55之免疫調節蛋白，其中該免疫調節蛋白為同二聚體，其中該二聚體之各多肽為相同的。

58. 如實施例53、54-55及57中任一項之免疫調節蛋白，其中該免疫球蛋白Fc為IgG1 Fc域，或為視情況與野生型IgG1 Fc域相比，表現出對Fc受體之結合親和力降低及/或效應功能降低的變異Fc。

59. 如實施例53、54-55及57-58中任一項之免疫調節蛋白，其中該免疫球蛋白Fc為IgG1 Fc域，且該Fc包含SEQ ID NO: 81中所列之胺基酸序列。

60. 如實施例53、54-55及57-58中任一項之免疫調節蛋白，其中該免疫球蛋白Fc為包含一或多個選自以下之胺基酸取代的變異IgG1 Fc域：按EU編號之L234A、L234V、L235A、L235E、G237A、S267K、R292C、N297G及V302C。

61. 如實施例60之免疫調節蛋白，其中該免疫球蛋白Fc區含有按EU編號之胺基酸取代L234A、L235E及G237A或按EU編號之胺基酸取代R292C、N297G及V302C。

62. 如實施例53、54-55、57-58及60-61中任一項之免疫調節蛋白，其中該Fc為包含SEQ ID NO: 73中所列之胺基酸序列的變異Fc。

63. 如實施例1-62中任一項之免疫調節蛋白，其中：

該免疫調節蛋白阻斷APRIL、BAFF或APRIL/BAFF異三聚體與BCMA或TACI之結合；及/或

該免疫調節蛋白在向個體投與後降低血液中循環APRIL、BAFF或APRIL/BAFF之量。

64. 如實施例1-62中任一項之免疫調節蛋白，其中該免疫調節蛋白減少或抑制B細胞成熟、分化及/或增殖。

65. 一種核酸分子，其編碼如實施例1-64中任一項之免疫調節蛋白。

66. 如實施例65之核酸分子，其為合成核酸。

67. 如實施例65或實施例66之核酸分子，其為cDNA。

68. 一種載體，其包含如實施例65-67中任一項之核酸分子。

69. 如實施例68之載體，其為表現載體。

70. 如實施例68或實施例69之載體，其中該載體為哺乳動物表現載體或病毒載體。

71. 一種細胞，其包含如實施例65-67中任一項之核酸或如實施例68-70中任一項之載體。

72. 如實施例71之細胞，其為哺乳動物細胞。

73. 如實施例71或實施例72之細胞，其為人類細胞。

74. 一種產生免疫調節蛋白之方法，其包含在一定條件下將如實施例65-67中任一項之核酸分子或如實施例68-70中任一項之載體引入宿主細胞中以在該細胞中表現該蛋白質。

75. 如實施例74之方法，其進一步包含自該細胞分離或純化該免疫調節蛋白。

76. 一種免疫調節蛋白，其係藉由如實施例74或實施例75之方法產生。

77. 一種醫藥組合物，其包含如實施例1-64及76中任一項之免疫調節蛋白。

78. 一種變異TACI-Fc融合蛋白，其包含變異TACI多肽、Fc區及該TACI多肽與該Fc區之間的連接子，其中該變異TACI多肽在參考TACI多肽之胞外域(ECD)或其特異性結合片段中在選自以下之位置處包含一或多個胺基酸取代：40、59、60、61、74、75、76、77、78、79、82、83、84、85、86、87、88、92、95、97、98、99、101、102及103，對應於SEQ ID NO: 122中所列之位置編號。

79. 如實施例78之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該參考TACI多肽為由TACI之胞外域或其特異性結合部分組成的截短的多肽，其與APRIL、BAFF或BAFF/APRIL異三聚體結合。

80. 如實施例78或實施例79之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該參考TACI多肽包含(i) SEQ ID NO: 122中所列之胺基酸序列，(ii)與SEQ ID NO: 122具有至少95%序列一致性之胺基酸序列；或(iii)包含CRD1域及CRD2域中之一或兩者的(i)或(ii)之一部分，其與APRIL、BAFF或BAFF/APRIL異三聚體結合。

81. 如實施例78-80中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該參考TACI多肽缺少N端甲硫胺酸。

82. 如實施例78-81中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該參考TACI多肽包含該CRD1域及該CRD2域。

83. 如實施例78-82中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該參考TACI多肽包含SEQ ID NO: 1中所列之序列。

84. 如實施例78-82中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該參考TACI多肽由SEQ ID NO: 1中所列之序列組成。

85. 如實施例78-81中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該參考TACI多肽基本上由該CRD2域組成。

86. 如實施例78-81及85中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該參考TACI多肽包含SEQ ID NO: 13中所列之序列。

87. 如實施例78-81及85中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該參考TACI多肽由SEQ ID NO: 13中所列之序列組成。

88. 如實施例78-87中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該一

或多個胺基酸取代係選自W40R、Q59R、R60G、T61P、E74V、Q75E、Q75R、G76S、K77E、F78Y、Y79F、L82H、L82P、L83S、R84G、R84L、R84Q、D85E、D85V、C86Y、I87L、I87M、S88N、I92V、Q95R、P97S、K98T、Q99E、A101D、Y102D、F103S、F103V、F103Y或其保守胺基酸取代。

89. 如實施例78-88中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該一或多個胺基酸取代包含E74V、K77E、Y79F、L82H、L82P、R84G、R84L、R84Q、D85V或C86Y中之至少一者。

90. 如實施例78-89中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代K77E。

91. 如實施例78-89中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代R84G。

92. 如實施例78-92中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代R84Q。

93. 如實施例78-92中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該一或多個胺基酸取代為D85E/K98T、I87L/K98T、R60G/Q75E/L82P、R60G/C86Y、W40R/L82P/F103Y、W40R/Q59R/T61P/K98T、L82P/I87L、G76S/P97S、K77E/R84L/F103Y、Y79F/Q99E、L83S/F103S、K77E/R84Q、K77E/A101D、K77E/F78Y/Y102D、Q75E/R84Q、Q75R/R84G/I92V、K77E/A101D/Y102D、R84Q/S88N/A101D、R84Q/F103V、K77E/Q95R/A101D或I87M/A101D。

94. 如實施例78-90及93中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中

該一或多個胺基酸取代為K77E/F78Y/Y102D。

95. 如實施例78-90、92及93中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該一或多個胺基酸取代為Q75E/R84Q。

96. 如實施例78-95中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中與該參考TACI多肽相比，該變異TACI多肽對APRIL及BAFF中之一或兩者的結合親和力增加。

97. 如實施例78-96中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該變異TACI多肽對APRIL之結合親和力增加。

98. 如實施例78-96中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該變異TACI多肽對BAFF之結合親和力增加。

99. 如實施例78-96中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該變異TACI多肽對APRIL及BAFF之結合親和力增加。

100. 如實施例96-99中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中增加的對BAFF或APRIL之結合親和力獨立地增加超過1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍或60倍。

101. 如實施例96-100中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中：

該變異TACI多肽包含SEQ ID NO: 2-12、21、22、101-120中之任一者中所列之序列；或

該變異TACI多肽包含SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100中之任一者中所列之序列。

102. 如實施例96-100中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中：

該變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 2-12、21、22、101-120

中之任一者中所列之序列組成；或

該變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100中之任一者中所列之序列組成。

103. 如實施例96-100中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 26中所列之序列組成。

104. 如實施例96-100中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 27中所列之序列組成。

105. 如實施例96-100中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 107中所列之序列組成。

106. 如實施例96-100中任一項之變異TACI-Fc融合蛋白，其中該變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 20中所列之序列組成。

107. 如實施例78-106中任一項之Fc融合蛋白，其中該連接子包含肽連接子且該肽連接子係選自GSGGS (SEQ ID NO: 76)、GGGGS (G4S；SEQ ID NO: 77)、GSGGGGS (SEQ ID NO: 74)、GGGGSGGGGS (2xGGGGS；SEQ ID NO: 78)、GGGGSGGGGSGGGGS (3xGGGGS；SEQ ID NO: 79)、GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (4xGGGGS；SEQ ID NO:84)、GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (5XGGGGS；SEQ ID NO: 91)、GGGGSSA (SEQ ID NO: 80)或其組合。

108. 如實施例78-107中任一項之Fc融合蛋白，其為二聚體。

109. 如實施例78-108中任一項之Fc融合蛋白，其中該免疫球蛋白Fc區為同二聚體Fc區。

110. 如實施例78-109中任一項之Fc融合蛋白，其中該免疫球蛋白

Fc為IgG1 Fc域，或為視情況與野生型IgG1 Fc域相比，表現出對Fc受體之結合親和力降低及/或效應功能降低的變異Fc。

111. 如實施例78-110中任一項之Fc融合蛋白，其中該免疫球蛋白Fc為IgG1 Fc域，且該Fc包含SEQ ID NO: 81中所列之胺基酸序列。

112. 如實施例78-106及107-111中任一項之Fc融合蛋白，其中該TACI-Fc融合蛋白在SEQ ID NO: 168中列出。

113. 如實施例78-106及107-111中任一項之Fc融合蛋白，其中該TACI-Fc融合蛋白在SEQ ID NO: 170中列出。

114. 如實施例78-110中任一項之Fc融合蛋白，其中該免疫球蛋白Fc為包含一或多個選自以下之胺基酸取代的變異IgG1 Fc域：按EU編號之L234A、L234V、L235A、L235E、G237A、S267K、R292C、N297G及V302C。

115. 如實施例114之Fc融合蛋白，其中該免疫球蛋白Fc區含有按EU編號之胺基酸取代L234A、L235E及G237A或按EU編號之胺基酸取代R292C、N297G及V302C。

116. 如實施例78-115中任一項之Fc融合蛋白，其中該免疫球蛋白Fc在SEQ ID NO: 71中列出。

117. 如實施例78-113及114-116中任一項之Fc融合蛋白，其中該Fc為包含SEQ ID NO: 73中所列之胺基酸序列的變異Fc。

118. 如實施例78-106、107-110、114、115及117中任一項之Fc融合蛋白，其中該TACI-Fc融合蛋白在SEQ ID NO: 167中列出。

119. 如實施例78-106、107-110、114、115及117中任一項之Fc融合蛋白，其中該TACI-Fc融合蛋白在SEQ ID NO: 169中列出。

120. 如實施例78-119中任一項之Fc融合蛋白，其為二聚體。

121. 如實施例78-120中任一項之Fc融合蛋白，其為同二聚體。

122. 如實施例78-121中任一項之Fc融合蛋白，其中該Fc融合蛋白中和APRIL及BAFF。

123. 如實施例122之Fc融合蛋白，其中：

中和APRIL之IC50小於100 pM、小於50 pM、小於40 pM、小於30 pM、小於20 pM、小於10 pM、小於5 pM或小於1 pM，或為前述任一者之間的任何值；及/或

中和BAFF之IC50小於400 pM、小於300 pM、小於200 pM、小於100 pM、小於75 pM、小於50 pM、小於25 pm或小於10 pM，或為前述任一者之間的任何值。

124. 如實施例78-122中任一項之Fc融合蛋白，其中：

該Fc融合蛋白阻斷APRIL、BAFF或APRIL/BAFF異三聚體與BCMA或TACI之結合；及/或

該Fc融合蛋白在向個體投與後降低血液中循環APRIL、BAFF或APRIL/BAFF之量。

125. 如實施例78-124中任一項之Fc融合蛋白，其中該免疫調節蛋白減少或抑制B細胞成熟、分化及/或增殖。

126. 一種核酸分子，其編碼如實施例78-125中任一項之Fc融合蛋白。

127. 如實施例126之核酸分子，其為合成核酸。

128. 如實施例126或實施例127之核酸分子，其為cDNA。

129. 一種載體，其包含如實施例126-128中任一項之核酸分子。

130. 如實施例129之載體，其為表現載體。

131. 如實施例129或實施例130之載體，其中該載體為哺乳動物表現載體或病毒載體。

132. 一種細胞，其包含如實施例126-128中任一項之核酸或如實施例129-131中任一項之載體。

133. 如實施例132之細胞，其為哺乳動物細胞。

134. 如實施例132或實施例133之細胞，其為人類細胞。

135. 一種產生Fc融合蛋白之方法，其包含在條件下將如實施例126-128中任一項之核酸分子或如實施例129-131中任一項之載體引入宿主細胞中以在該細胞中表現該蛋白質。

136. 如實施例135之方法，其進一步包含自該細胞分離或純化該Fc融合蛋白。

137. 一種Fc融合蛋白，其係藉由如實施例135或實施例136之方法產生。

138. 一種醫藥組合物，其包含如實施例78-125及137中任一項之Fc融合蛋白。

139. 如實施例77或實施例138之醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑。

140. 如實施例77、138及139中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物為無菌的。

141. 一種製品，其在小瓶或容器中包含如實施例77及138-140中任一項之醫藥組合物。

142. 如實施例141之製品，其中該小瓶或容器為密封的。

143. 一種套組，其包含如實施例77及138-140中任一項之醫藥組合物及使用說明書。

144. 一種套組，其包含如實施例141或實施例142之製品及使用說明書。

145. 一種降低個體之免疫反應的方法，其包含向有需要之個體投與如實施例1-64或76中任一項之免疫調節蛋白。

146. 一種降低個體之免疫反應的方法，其包含向有需要之個體投與如實施例78-126及137中任一項之Fc融合蛋白。

147. 一種降低個體之免疫反應的方法，其包含向有需要之個體投與如實施例77及137-140中任一項之醫藥組合物。

148. 如實施例145-147中任一項之方法，其中該個體之B細胞免疫反應降低，由此減少或抑制B細胞成熟、分化及/或增殖。

149. 如實施例145-148中任一項之方法，其中該個體之APRIL、BAFF或APRIL/BAFF異三聚體的循環量降低。

150. 一種降低個體之APRIL、BAFF或APRIL/BAFF異三聚體之循環量的方法，其包含向該個體投與如實施例77及137-140中任一項之醫藥組合物。

151. 如實施例57或實施例147之方法，其中該個體之T細胞免疫反應降低，由此減少或抑制T細胞共刺激。

152. 如實施例145-151中任一項之方法，其中降低該免疫反應治療該個體之疾病或病況。

153. 一種治療個體之疾病或病況的方法，其包含向有需要之個體投與如實施例1-64或76中任一項之免疫調節蛋白。

154. 一種治療個體之疾病或病況的方法，其包含向有需要之個體投與如請求項78-115及121中任一項之Fc融合蛋白。

155. 一種治療個體之疾病或病況的方法，其包含向有需要之個體投與如實施例77及137-140中任一項之醫藥組合物。

156. 如實施例150-153中任一項之方法，其中該疾病或病況為自體免疫疾病、B細胞癌、抗體介導之病變、腎病、移植排斥、移植物抗宿主病或病毒感染。

157. 如實施例156之方法，其中該疾病或病況為選自由以下組成之群的自體免疫疾病：全身性紅斑狼瘡(SLE)；休格倫氏症候群、硬皮病、多發性硬化症、糖尿病、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、IgA腎病變、視神經炎、澱粉樣變性、抗磷脂抗體症候群(APS)、自體免疫性多腺症候群II型(APS II)、自體免疫性甲狀腺病(AITD)、葛瑞夫茲氏病、自體免疫性腎上腺炎及尋常型天疱瘡。

158. 如實施例156之方法，其中該疾病或病況為B細胞癌且該癌症為骨髓瘤。

IX.實例

【0394】 包括以下實例僅出於說明性目的且不意欲限制本發明之範疇。

實例1. 經親和力修飾之TACI的鑑別

【0395】 此實例描述以酵母展示庫形式在酵母表面上產生用於轉譯及表現之人類TACI TNFR域(TD)的突變型DNA構築體，將DNA庫引入酵母，及選擇表現含有至少一個TD之TACI之胞外域(ECD)的經親和力修飾之變異體(TACI vTD)的酵母細胞。隨後將所選TACI vTD型式化為Fc融合

蛋白。

A. 產生TACI TNFR域之突變型DNA構築體

[0396] 構築含有胺基酸隨機取代之庫以鑑別TACI之胞外域(ECD)的變異體。構築體係基於含有TACI之ECD部分的野生型人類TACI序列產生，該序列包括(1)如SEQ ID NO: 1中所列之兩個富含半胱胺酸之蛋白域(CRD，CRD1/CRD2) (對應於如UniProt寄存編號O14836中所列之殘基29-110)，或(2)如SEQ ID NO: 13中所列之僅單個CRD (CRD2) (對應於如UniProt寄存編號O14836中所列之殘基68-110)。

TACI ECD (29-110) (SEQ ID NO: 1):

VAMRSCPEEQYWDPLLGTCMSCKTICNHQSQRTCAAFCRSLSCRKEQGKFYDHLLR

DCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRS

TACI ECD (68-110) (SEQ ID NO: 13):

SLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRS

[0397] 將編碼野生型TACI ECD域之DNA選殖在經修飾之酵母表現載體PBYDS03 (Life Technologies USA)之BamHI與KpnI位點之間，該載體將TACI ECD N端置於酵母表面錨定域Sag1 (酵母α-凝集素之C端域)，同相HA融合標籤在TACI ECD序列之N端且c-Myc融合標籤在TACI ECD序列之C端。此載體中之表現經由誘導型GAL1啟動子控制。在驗證正確的DNA序列後，將野生型TACI ECD DNA構築體用作易錯PCR之模板，以每個基因複本2-5個突變之頻率在TACI ECD序列中引入隨機突變。Genemorph II套組(Agilent, USA)與0.0至0.6 mM之MnCl2滴定劑組合使用以獲得所需錯誤率。在易錯PCR後，使用NucleoSpin®凝膠及PCR Clean-up套組(Macherey-Nagel, Germany)對經誘變之DNA進行凝膠純化。隨後使用含有與pBYDS03同源之48 bp重疊區的引子，用OneTaq 2x PCR主混合物(New England Biolabs, USA)對此經分離之DNA片段進行

PCR擴增，以備大規模酵母電穿孔。TACI ECD DNA插入物經凝膠純化且以500 ng/μL之標稱濃度再懸浮於無菌去離子水中。

【0398】為了製備用於轉型之載體，pBYDS03用BamHI-HF及KpnI-HF限制酶(New England Biolabs, USA)消化，且大載體片段(預期大小：7671 bp)經凝膠純化且以500 ng/μL之標稱濃度溶解於無菌去離子水中。為了準備酵母轉型，將12 μg庫DNA插入物與4 μg線性化載體混合用於每次電穿孔。

【0399】為了將隨機DNA庫引入酵母中，在電穿孔之前立即製備釀酒酵母菌株BJ5464 (ATCC.org；ATCC編號208288)，如Benatuil, L.等人, Protein Eng Des Sel. 2010年4月;23(4):155-159中所詳述。簡言之，將BJ5464之隔夜靜止期培養物在100 mL YPD培養基(10 g/L酵母氮基、20 g/L蛋白胨及20 g/L D-(+)-葡萄糖)中繼代至OD_{600} 0.3，且置於30℃及300 rpm之平台震盪器中，直至接種培養物達到OD_{600} 1.6。除非另有說明，否則在約5小時後，藉由離心收穫細胞且保持在冰上以進行方案之其餘部分。收穫後，細胞用50 mL冰冷水洗滌兩次，且用電穿孔緩衝液(1 M山梨糖醇、1 mM CaCl2)洗滌一次。收集之細胞藉由再懸浮於20 mL 0.1 M LiAc/10 mM DTT中，且在30℃下在培養瓶中以225 rpm震盪30分鐘來調理。將經調理之細胞立即離心，用電穿孔緩衝液洗滌兩次且用約100-200 μl電穿孔緩衝液再懸浮，使體積達到1 mL。此經調理之細胞懸浮液足以在400 μl比色管中進行兩次電穿孔反應。

【0400】對於每次電穿孔，將12 μg庫DNA插入物及4 μg線性化pBYDS03載體(上文所述)與400 μl電勝任型BJ5464混合，且轉移至預冷的BioRad GenePulser比色管中，電極間隙為2 mm。混合物在冰上保持5

分鐘，隨後使用BTX ECM399指數衰減波電穿孔系統在2500V下進行電穿孔。電穿孔後立即將添加至8 mL之1 M山梨糖醇:1X YPD之1:1混合物中，且保持在室溫下無震盪10分鐘，隨後置於平台震盪器上在225 rpm及30℃下震盪1小時。藉由離心收集細胞且再懸浮於250 mL SCD-Leu培養基中，以適應由經修飾之質體pBYDS03攜帶的LEU2選擇性標記物。一公升SCD-Leu培養基係由14.7 g檸檬酸鈉、4.29 g單水合檸檬酸、20 g右旋糖、6.7 g酵母氮基及1.6 g無白胺酸之酵母合成缺陷培養基補充劑生成。培養基在使用之前使用0.22 μm真空過濾裝置進行過濾滅菌。藉由在SCD-Leu瓊脂盤上以10^{-5}至10^{-10}之稀釋範圍對新鮮回收細胞之連續稀釋液進行點樣，且藉由在三天後對菌落進行計數來推斷估計庫大小。電穿孔培養物之剩餘部分生長至飽和，且來自此培養物之細胞再次以1/100繼代培養至相同的培養基中且生長至飽和，以使未轉型細胞之分率降至最低且允許自可含有兩個或更多個庫變異體之細胞分離質體。為了維持庫多樣性，使用含有比計算庫大小至少多10倍之細胞的接種物進行此繼代培養步驟。將來自第二次飽和培養物之細胞再懸浮於含有25%(重量/體積)無菌甘油之新鮮培養基中直至1×10^{10}/mL之密度，冷凍且儲存於-80℃下(冷凍庫儲備液)。

【0401】 自個別庫儲備液解凍至少相當於估計庫大小10倍數目之細胞，在非誘導性SCD-Leu培養基中懸浮至0.5×10^{7}個細胞/毫升，且生長隔夜。次日，將相當於庫大小10倍數目之細胞在2000 RPM下離心兩分鐘，且在誘導性SCDG-Leu培養基中再懸浮至0.5×10^{7}個細胞/毫升。藉由將5.4 g Na_2HPO_4、8.56 g NaH_2PO_4•H_20、20 g半乳糖、2.0 g右旋糖、6.7 g酵母氮基及1.6 g無白胺酸之酵母合成缺陷培養基補充劑溶解於水中且經由0.22 μm膜過濾裝置滅菌來產生一公升SCDG-Leu誘導培養基。培養物在

誘導培養基中在30℃下生長隔夜，以誘導庫蛋白在酵母細胞表面上之表現。

【0402】在TACI ECD庫之隔夜誘導後，使用預負載BAFF-9xHis之Dynabeads™ His-Tag磁珠藉由磁分離對相當於估計庫多樣性10倍數目之細胞進行分選，以富集能夠結合其外源重組反結構蛋白之TACI ECD變異體。磁分離之輸出用於後續FACS選擇方案，其涉及在BAFF-9xHis與APRIL-FLAG之間交替進行的四輪陽性選擇，其中每輪反結構濃度同時減少10倍(例如FACS1：50 nM APRIL-FLAG；FACS4：0.05 nM BAFF-9xHis)。調整培育體積以維持反結構至少10倍化學計量過量於酵母展示之TACI ECD變異分子之總數目(假設每個細胞具有100,000個蛋白質複本)，以避免配體耗竭偽影，其可能會減少庫辨別。分別用PE結合之抗6xHis標籤抗體(BioLegend, USA)及PE結合之抗FLAG標籤抗體偵測BAFF-9xHis及APRIL-FLAG與TACI ECD變異體之結合。分離來自FACS3及FACS4輸出之變異體，用於DNA定序及後續選殖以進行重組Fc融合物表現。

【0403】對來自上述FACS4 BAFF-9xHis選擇之酵母細胞輸出進行隨機突變誘發之第二循環。除了交換反結構之順序以外(例如FACS1：50 nM BAFF-9xHis；FACS4：0.05 nM APRIL-FLAG)，每次分選交替使用反結構之正向選擇方案與第一循環相同。其他變異體選自FACS3及FACS4酵母細胞輸出。

B. 將選擇輸出重新型式化為Fc融合物

【0404】將如上所述來自第1循環及第2循環選擇之FACS3及FACS4輸出的TACI ECD變異插入物次選殖至Fc融合載體中，用於個別純系之序列分析。為了以含有至少一個域經親和力修飾之TACI之ECD的Fc融合蛋

白(例如變異TACI ECD-Fc)形式產生重組免疫調節蛋白，產生編碼DNA以編碼如下蛋白質：變異TACI域，後接7個胺基酸之連接子(GSGGGGS；SEQ ID NO: 74)，後接按免疫球蛋白之Eu索引編號系統，含有突變L234A、L235E及G237A之人類IgG1無效應Fc序列。由於構築體不包括任何可與半胱胺酸形成共價鍵之抗體輕鏈，故人類IgG1 Fc亦按免疫球蛋白之Eu索引編號系統在位置220處含有半胱胺酸殘基置換為絲胺酸殘基(C220S) (參考SEQ ID NO: 71中所列之野生型或未經修飾之Fc，對應於位置5 (C5S))。Fc區亦缺少通常在野生型人類IgG1恆定區基因中編碼的在位置447處之C端離胺酸(命名為K447del) (對應於SEQ ID NO: 71中所列之野生型或未經修飾之Fc分位置232)。融合構築體中之無效應(惰性) IgG1 Fc在SEQ ID NO: 73中列出。

【0405】使所選TACI ECD FACS分類之輸出細胞池在SCD-Leu選擇培養基中生長至終末密度，且使用酵母質體DNA分離套組(Zymoresearch, USA)分離質體DNA。為了產生Fc融合物，用兩端含有40 bp同源區之引子將親和力成熟的TACI ECD變異體與經AfeI及BamHI消化之編碼且與Fc區同框之Fc融合載體進行PCR擴增，以使用Gibson Assembly Master Mix (New England Biolabs)進行活體外重組。將Gibson Assembly反應物添加至大腸桿菌菌株NEB5α (New England Biolabs, USA)，以按照製造商說明書進行熱休克轉型。

【0406】將轉型反應之稀釋液塗鋪於含有100 μg/mL卡本西林(carbenicillin) (Teknova, USA)之LB-瓊脂上，以分離單一菌落進行選擇。一般而言，來自各轉型之至多96個菌落隨後在96孔盤中在37℃下在含有100 μg/mL卡本西林(Teknova目錄號L8112)之LB培養液中生長至飽

和隔夜，且自各孔抽取少量的等分試樣進行DNA定序，以鑑別所有純系中之突變。

【0407】 在序列分析及鑑別所關注之純系後，使用MidiPlus套組(Qiagen)製備質體DNA。

【0408】 重組變異Fc融合蛋白係使用Expi293表現系統(Invitrogen, USA)自懸浮適應之人類胚胎腎(HEK) 293細胞產生。收穫上清液且在Mab SelectSure (GE Healthcare目錄號17543801)上捕捉Fc蛋白。使用50 mM乙酸鹽pH 3.6自管柱溶離蛋白質。合併MabSelect Sure溶離液且將pH值調整至高於pH 5.0。此材料隨後在製備型SEC管柱上精製，以產生高度純化之單體材料。將此材料緩衝液更換為10 mM乙酸鹽、9%蔗糖pH 5.0。藉由分析型SEC評定蛋白質純度。將材料裝入小瓶且儲存在-80下。

【0409】 藉由選擇鑑別及產生之所選TACI vTD中的胺基酸取代在表1中列出。如實例2中所述，測試型式化為Fc融合蛋白之所選vTD的結合及功能活性。

實例2. Fc融合蛋白之活性的評定.

【0410】 此實例描述使用基於細胞株之活體外生物分析表徵含有TACI域之分子，諸如型式化為Fc融合物之可溶性野生型(WT)或變異TACI vTD之活性。

【0411】 購買具有基於核因子活化B細胞κ輕鏈強化子(NF-κB)螢光素酶之報導基因的Jurkat細胞(BPS Bioscience)。Jurkat/NK-κB細胞經慢病毒轉導以產生穩定的細胞表面表現的小鼠TACI (Jurkat/NF-κB/TACI)。表現小鼠TACI之細胞對人類及小鼠APRIL或BAFF均有反應。在重組人類或小鼠APRIL或BAFF與TACI結合後，Jurkat細胞中之內源性NK-κB轉錄

因子與控制螢火蟲螢光素酶基因轉錄之DNA反應元件結合。螢光素酶產生經由添加含有螢光素之受質來定量，該受質在氧化時產生可使用微量盤讀取器量測之光。Jurkat/NF-κB/TACI分析之示意圖展示於**圖1**中。

【0412】購買重組人類及小鼠APRIL及BAFF配體：人類APRIL (Tonbo Biosciences)；人類BAFF (BioLegend)；小鼠APRIL (ProSci Incorporated)；及小鼠BAFF (R & D Systems)。

【0413】為了測定含有TACI WT或vTD域之分子的生物活性，將30 μL不同濃度(範圍為1-10 nM)之重組人類或小鼠APRIL或BAFF與30 μL固定或滴定(範圍為40 nM-66 pM)之含有TACI域之分子一起培育。配體及可溶性受體在室溫下(RT)震盪培育20分鐘。將50 μL轉移至在50 μL培養基(RPMI1640 + 5%胎牛血清[FBS])中含有1.5×10^5個Jurkat/NF-κB/TACI細胞/孔之96孔白色平底盤中。混合各孔，且將盤在37攝氏度(℃)下在加濕的5% CO_2培育室中培育5小時。自培育箱移出盤，向各孔中添加100 μL細胞裂解及螢光素酶受質溶液(Bio-Glo™ Luciferase Assay System, Promega)，且將盤在定軌震盪器上培育10分鐘。藉由使用Cytation 3 (BioTek Instruments)成像讀取器以每孔1秒之積分時間量測發光來確定各測試樣品之相對發光值(RLU)。相對於對照蛋白，在TACI WT或vTD存在下，RLU之降低表示配體信號傳導經由Jurkat/NF-κB/TACI細胞中經轉導之TACI受體阻斷及抑制。

【0414】如**圖2**中所示，例示性TACI-Fc vTD分別以等於或高於含有WT TACI域之Fc融合蛋白的量抑制配體信號傳導。

實例3. 藉由含有TACI之分子對TACI介導之刺激的TACI阻斷的生物活性評定.

【0415】 實例2中所述之基於細胞株之生物分析用於評定含有TACI之WT或vTD蛋白在Jurkat/NF-κB/TACI細胞中經由TACI受體阻斷APRIL或BAFF介導之配體信號傳導的功能表徵。APRIL或BAFF介導之配體信號傳導係藉由監測細胞中螢光素酶之產生來定量。

【0416】 如**圖3**中所示，例示性TACI vTD表現出對人類APRIL及BAFF之抑制增加。如**圖4**中所示，例示性TACI vTD-Fc分子抑制小鼠APRIL及BAFF配體信號傳導。總之，結果顯示TACI vTD分子阻斷APRIL及BAFF TACI介導之配體信號傳導的能力。

【0417】 在另一項類似研究中，評定如實例1中所述之例示性產生分子阻斷Jurkat/NF-κB/TACI細胞中APRIL或BAFF介導之配體信號傳導的能力。為了比較，產生含有野生型TACI ECD融合SEQ ID NO: 73中所列之Fc序列的對照分子。在一個對照中，融合蛋白含有WT TACI (TACI 30-110，SEQ ID NO: 130；對應於阿塞西普中之TACI ECD部分，SEQ ID NO: 132)。在另一個對照中，融合蛋白含有WT TACI (TACI 13-118，SEQ ID NO: 131)，對應於泰它西普中之TACI ECD部分)。將活性與對照分子相比。亦將活性與抗BAFF單株抗體貝利單抗相比。

【0418】 將例示性TACI分子(WT或變異TACI vTD)進行滴定(在100,000 pM - 32 pM之間)，添加至2 nM重組人類APRIL或BAFF中且如上文關於Jurkat/NF-κB分析所述進行分析。如**圖5**中所示，含有TACI vTD之例示性分子表現出比TACI 30-100-Fc、TACI 13-118-Fc及貝利單抗更強的APRIL及BAFF阻斷。僅含有TACI之CRD2域的WT TACI-Fc亦表現出比TACI 30-100-Fc及TACI 13-118-Fc更強的APRIL阻斷。

【0419】 此等結果與以下發現一致：與如阿塞西普及泰它西普中存

在之亦含有CRD1域之部分的TACI ECD分子相比，最小CRD2域(含有胺基酸殘基68-110)表現出改良的APRIL阻斷。**表E1**提供**圖5**中所述之例示性分子對APRIL及BAFF介導之TACI信號傳導之抑制的半數最大抑制濃度(IC50)值。括號中亦顯示各測試分子與阿塞西普相比之相對阻斷(Δ阿塞西普)。

表E1. TACI vTD**與阿塞西普相比之生物活性**

說明	SEQ ID NO	IC50 (nM) APRIL	IC50 (nM) APRIL (Δ TACI 30-110-Fc)	IC50 (nM) BAFF (Δ TACI 30-110-Fc)
26 TACI CRD2-Fc	26	179	179(0.05)	1216(0.21)
27 TACI CRD2-Fc	27	262	262(0.07)	1387(0.24)
29 TACI CRD2-Fc	29	339	339(0.09)	1336(0.23)
13 TACI CRD2-Fc	13	369	369(0.10)	1328(0.23)
TACI 13-118-Fc		9103	9103(2.37)	7699(1.33)
貝利單抗		214911	214911(55.84)	2496(0.43)
TACI 30-110-Fc		3849	3849(1.00)	5771(1.00)

實例4. TACI vTD-Fc在活體內小鼠狼瘡模型中之活性的評定.

【0420】此實例描述例示性TACI vTD-Fc分子在活體內鼠類(NZB/NZW)F1自發性狼瘡模型中影響免疫反應之評定。(NZBxNZW)F1小鼠自發地罹患與人類SLE非常相似的自體免疫疾病，且視為此疾病之最佳小鼠模型之一。(NZB/NZW)F1小鼠在約20週齡開始具有高循環濃度之抗dsDNA抗體，在約23週齡可偵測到疾病之第一個臨床症狀。小鼠罹患由免疫複合體在腎絲球基底膜中沈積介導之溶血性貧血、蛋白尿及進行性腎絲球腎炎。

【0421】(NZB/NZW)F1小鼠每週兩次經由腹膜內(IP)注射給予14 mg/kg Fc對照或莫耳匹配量之TACI vTD-Fc (26 TACI CRD2-Fc) (17 mg/kg)。處理自分組開始(22週齡)且持續至研究結束。研究在小鼠達到43週齡時結束，儘管一些動物在研究早期在瀕死時安樂死。

【0422】在20至40週齡之不同時間點，收集尿液及血清樣品。自小

鼠20週齡時開始，每週用尿液分析測試條(Roche Chemstrip 2 GP，目錄號11895397160)測定研究中所有小鼠尿液中之蛋白質濃度。各處理組中隨時間推移之平均蛋白尿評分呈現於**圖6A**中，且各組中平均體重變化百分比(體重減輕與疾病進展相關)標繪於**圖6B**中。各處理組中小鼠之存活百分比標繪於**圖6C**中。抗雙股(ds) DNA IgG血清效價係由Hooke Laboratories, Inc. (Lawrence, MA)使用其內部套組來量測，且結果呈現於**圖6D**中。此等小鼠之血尿素氮(BUN)量隨著疾病進展而增加。各處理組在研究結束時(或在提前死亡之小鼠處死時)的BUN量展示於**圖6E**中。使用學生t檢驗進行統計分析；****表示p<0.0001且***表示p=0.0008)。

【0423】在結束時收集各小鼠之腎臟，且使用Alperovich G等人, 2007. Lupus 16:18-24中所述之準則在一式多份的過碘酸-希夫(PAS)染色切片中進行組織學分析。所有腎臟切片均由不知道治療及臨床評分之病理學家進行盲法分析。對腎絲球病變(腎小球膜擴張、毛細血管內增生、腎絲球沈積及毛細管外增生)及腎小管/間質病變(間質浸潤、腎小管萎縮及間質纖維化)進行分析，且使用0至3之評分系統進行半定量分級，其中0=無變化，1=輕度變化，2=中度變化，3=嚴重變化。各小鼠之總組織學評分計算為個別評分之和(最大總分為21)。總腎絲球病變、總腎小管及間質病變及總腎臟病變之腎臟評分展示於**圖6F**中；與Fc對照處理之小鼠相比，在用TACI vTD-Fc處理之動物中觀察到顯著改良之腎臟組織病理學(與Fc組相比，$p<0.0001$)。

【0424】對於**圖6G-6I**，在研究結束時收集各小鼠之右腎，稱重，橫向解剖，且冷凍在單個最佳切割溫度複合物(OCT)塊中，隨後切片及對小鼠IgG及小鼠補體C3進行免疫組織化學(IHC)染色，以分別評定腎絲球

IgG及C3沈積。腎臟切片用丙酮透化，且用在初級抗體稀釋劑(Leica Biosystems)中1:25稀釋之FITC結合之大鼠單株抗小鼠補體組分C3 (Cedarlane)或在初級抗體稀釋劑中1:200稀釋之AF594結合之山羊抗小鼠IgG (Thermo Fisher Scientific)染色。基於Kelkka等人 (2014) *Antioxid Redox Signal.* 21:2231-45中所述之方法，病理學家使用0至4之半定量評分系統分析IgG及C3之腎絲球沈積，其中0=無沈積，1=輕度腎小球膜沈積，2=明顯腎小球膜沈積，3=腎小球膜及輕微毛細管沈積，4=強烈腎小球膜及腎小球膜毛細血管沈積。與Fc對照處理之小鼠相比，在用26 TACI CRD2-Fc處理之動物中觀察到腎絲球IgG及C3顯著減少(與Fc對照組相比，IgG之$p<0.0001$且C3之$p=0.0005$)；使用學生t檢驗分析資料之統計顯著差異。

【0425】結果表明，在SLE之(NZB/NZW)F1小鼠模型中，TACI vTD-Fc能夠顯著抑制蛋白尿，保持體重，提高總存活率，減少抗dsDNA自體抗體及BUN，減少IgG及C3腎臟沈積物且預防或改善腎病。例示性分子亦能夠強效減少此等小鼠之脾臟及淋巴結中之B及T細胞子集，包括漿細胞、濾泡性T輔助細胞、生發中心細胞及記憶T細胞(資料未展示)。

實例5：添加經鑑別之突變之TACI 13-118-Fc之活性的評定

【0426】評定實例1中鑑別之TACI突變(參見表1)的影響，以確定其調節含有較長TACI ECD序列(含有CRD1及CRD2域)之Fc融合蛋白之活性的能力。在此實施例中，將例示性突變K77E、F78Y及Y102D引入參考TACI ECD 13-118中，其與SEQ ID NO: 73中所列之例示性Fc序列融合。將活性與僅含具有相同突變之CRD2域的TACI vTD-Fc融合蛋白(SEQ ID NO: 26中所列)或WT TACI (30-110，SEQ ID NO: 130；對應於阿塞西普

中之TACI ECD部分，SEQ ID NO: 132)進行比較，其各自亦與SEQ ID NO: 73中所列之Fc序列融合。實例2中所述之基於細胞株之生物分析用於評定經由Jurkat/NF-κB/TACI細胞中之TACI受體之APRIL或BAFF介導之配體信號傳導的阻斷。經由TACI受體之APRIL或BAFF介導之配體信號傳導係藉由監測細胞中螢光素酶之產生來定量。

【0427】 如**圖7**中所示，將K77E、F78Y及Y102D突變引入TACI 13-118 ECD中以產生變異(K77E/F78Y/T102D) TACI 13-118，相對於對應的WT TACI 13-118ECD (菱形)或替代性ECD對照WT TACI 30-110 (向上三角形) (分別)改良APRIL及BAFF阻斷。然而，即使將突變併入TACI 13-118 ECD中，具有相同突變但僅含有TACI之CRD2域(SEQ ID NO: 26中所列之vTD)的較短變異TACI在此分析中表現出最大的APRIL及BAFF阻斷(向下三角形)。此等結果證實，最小的含CRD2之域賦予阻斷APRIL及BAFF介導之TACI信號傳導的改良活性，然而，突變K77E/F78Y/Y102D亦進一步增強併入突變之變異TACI ECD對APRIL及BAFF之阻斷。

【0428】 **表E2**提供**圖7**中所述之例示性分子對APRIL及BAFF介導之TACI信號傳導之抑制的半數最大抑制濃度(IC50)值。亦顯示各分子與WT TACI-Fc對照之比較(Δ阿塞西普)。

表E2. 多域免疫調節蛋白與阿塞西普相比之生物活性

說明	SEQ ID NO	IC50 (nM) APRIL	IC50 (nM) APRIL (Δ TACI 30-110)	IC50 (nM) BAFF	IC50 (nM) BAFF (Δ TACI 30-110)
26 TACI-Fc	26	214	214(0.05)	1268	1268(0.28)
TACI 13-118	131	7811	7811(1.81)	8452	8452(1.88)
TACI 13-118，具有K77E/F78Y/Y102D		848	848(0.20)	2048	2048(0.46)
TACI 30-110		4317	4317(1.00)	4490	4490(1.00)

實例6：TACI vTD-Fc在活體內KLH免疫模型中之比較評估

【0429】 此實例描述例示性測試單域Fc融合蛋白(**實例1**中所述)在小鼠中活體內影響對匙孔螺血氰蛋白(KLH)之免疫反應的評定。在一次或兩次KLH注射後，小鼠KLH免疫模型可用於評估免疫調節分子對T細胞依賴性抗原KLH之抗原特異性反應的影響。兩次KLH注射，每次間隔至少7天，提供一個模型，可評估第1次KLH注射後之初級免疫反應及第2次注射後之時段中的次級免疫反應。此實例描述一項研究，該研究評估多種含TACI單域之分子，諸如型式化為Fc融合物之可溶性野生型(WT)或變異TACI vTD響應於兩次無佐劑之KLH注射(在研究第0天及第12天)之活性。將此等測試物品與莫耳匹配量之Fc同型對照蛋白之投與進行比較。在小鼠KLH模型中觀察到的測試物品之活性通常可預測其在人類中之免疫調節作用。

【0430】 為了開始KLH研究，將10週齡雌性C57/BL6NJ小鼠(The Jackson Laboratories, Sacramento, CA)隨機分為12組，每組5隻小鼠。在第0天及第12天經由腹膜內(IP)注射向小鼠投與0.25 mg KLH (EMD Millipore，目錄號374825-25MG)；在注射前用杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水(Dulbecco's phosphate-buffered saline，DPBS)將KLH之原始商業儲備溶液稀釋至適當濃度。經由IP注射向小鼠給與如**表E3**中所概述之測試物品(在第4天及第11天給藥)。六隻小鼠保持未處理/未注射作為未處理對照(第13組)。在第5天(第1次給藥後24小時)、第12天(第2次給藥後24小時/KLH加打前)及第20天收集血清以評估藥物暴露、ADA及/或抗KLH抗體量。第10組中之一隻動物接受不完全劑量之測試物品，且因此自研究中移除。

表E3. 測試物品描述及給藥方案						
組號	小鼠數目	測試物品	劑量(mg/給藥)	(mg/kg)	給藥時程(D = 研究日)	遞送途徑
1	5	Fc對照	0.225	11.3	D4及D11	IP
5	5	TACI 30-110 - Fc	0.306	15.3	D4及D11	IP
6	5	TACI 13-118 - Fc	0.327	16.4	D4及D11	IP
7	5	26 TACI CRD2-Fc	0.271	13.6	D4及D11	IP
8	5	27 TACI CRD2-Fc	0.271	13.6	D4及D11	IP
9	5	29 TACI CRD2-Fc	0.272	13.6	D4及D11	IP
13	6	無(未處理)	N/A	N/A	N/A	N/A

N/A = 不適用

【0431】在第20天，用異氟醚麻醉所有小鼠且將血液收集至血清分離管中。處死小鼠，移出其脾臟，稱重且置放於冰上之DPBS中。離心全血，移出血清且儲存於-80℃下，直至藉由酶聯免疫吸附分析(ELISA)分析抗KLH量。將脾臟處理成單細胞懸浮液，使用RBC溶解緩衝液(Biolegend，目錄號420301)根據製造商說明書溶解紅血球(RBC)，且使用雙螢光活力，使用吖啶橙/碘化丙錠(AO/PI)染色(Nexcelom，目錄號CS2-0106-5mL)計數各樣品中之細胞。

【0432】隨後對各脾臟樣品進行染色，以使用以下方法進行免疫細胞子集之流動式細胞測量術分析：將1×10^6個活細胞置放於兩個96孔盤(Corning，目錄號3797；一個盤用於B細胞特異性小組且一個盤用於T細胞特異性小組)之孔中，在1500×g下離心10秒，移除上清液且用DPBS洗滌細胞集結粒兩次。將集結粒再懸浮於100 μL活-死染色劑(LIVE/DEAD Fixable Aqua Dead Cell Stain Kit，Life Technologies Corp.，1:1000稀釋於DPBS中)中，且在黑暗中在室溫下培育10分鐘。用流動式細胞測量術緩衝液洗滌兩次(各175 μL)後，將腫瘤集結粒再懸浮於小鼠BD Fc阻斷液(用流動式緩衝液1:50稀釋)中，且在黑暗中在室溫下再培育5分鐘。在無任何額外洗滌之情況下，將50 μL以下流動式細胞測量術抗體之混合液(稀

釋於流動式細胞測量術緩衝液中)添加至B或T細胞小組之各細胞孔中。對於B細胞小組，將以下抗體組合成混合液：抗小鼠CD19 BUV395 (純系1D3，Becton-Dickinson；1:100)、抗小鼠CD138 BV421 (純系281-2，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)、抗小鼠CD3ε BV510 (純系17A2，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)、抗小鼠IgD BV605(純系11-26c.2a，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)、抗小鼠B220 BV785 (純系RA3-6B2，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)、抗小鼠CD95 FITC (純系SA367H8，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)、抗小鼠CD23 PerCP Cy5.5 (純系B3B4，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)、抗小鼠GL7 PE (純系GL7，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)、抗小鼠Gr1 PE Cy7 (純系RB6-8C5，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)、抗小鼠CD21 APC (純系7E9，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)及抗小鼠IgM APC Cy7 (純系RMM-1，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)。對於T細胞小組，將以下抗體組合成混合液：抗小鼠PD-1 BV421 (純系29F.1A12，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)、抗小鼠CD11b BV510 (純系M1/70，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)、抗小鼠CD3ε BV605 (純系145-2C11，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)、抗小鼠CD8 BV785 (純系53-6.7，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)、抗小鼠CD44 FITC (純系IM7，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)、抗小鼠CD4 PerCP Cy5.5 (純系GK1.5，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)、抗小鼠CD62L PE (純系MEL-14，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)、抗小鼠CXCR5 PE Dazzle (純系L138D7，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)、抗小鼠CD25 PE Cy7 (純系PC61.5，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)及抗小

鼠CD45 AF700 (純系30-F11，BioLegend Inc.；1:100，最終濃度)。將細胞與抗體混合液中之一者在黑暗中，在冰上，在輕輕混合下培育45分鐘，隨後用流動式細胞測量術緩衝液洗滌兩次(每次洗滌175 μL)。將細胞集結粒再懸浮於200 μL流動式細胞測量術緩衝液中且在LSRII流動式細胞儀上收集。使用FlowJo軟體版本10.2 (FlowJo LLC, USA)分析資料且使用GraphPad Prism軟體(版本8.1.2)繪圖。關鍵細胞子集鑑別分析包括：總B細胞(B220$^+$細胞)、邊緣區(MZ) B細胞(B220$^+$、CD19$^+$、CD23$^-$、CD21^{高}、IgM^{高}細胞)、生發中心(GC) B細胞(B220$^+$、CD19$^+$、GL7$^+$、CD95$^+$細胞)、T濾泡性輔助(Tfh)細胞(CD45$^+$、CD3$^+$、CD4$^+$、PD-1$^+$、CD185$^+$細胞)、CD4$^+$ T效應記憶(T_{em})細胞(CD45$^+$、CD3$^+$、CD4$^+$、CD44$^+$、CD62L$^-$細胞)及CD8$^+$ T_{em}細胞(CD45$^+$、CD3$^+$、CD8$^+$、CD44$^+$、CD62L$^-$細胞)。

【0433】 使用GraphPad Prism軟體(版本8.1.2)藉由單因子變異數分析(ANOVA)及未校正之費舍爾最小顯著差異(LSD)多重比較檢驗確定組間之統計顯著差異($p < 0.05$)。

【0434】 為了確定與Fc同型對照(SEQ ID NO: 73)相比，測試物品抑制KLH介導之抗體免疫反應的程度，在兩個ELISA分析中評估血清樣品之抗KLH抗體的濃度。ELISA分析量測血清中之IgM或IgG1特異性抗KLH量。將多次稀釋之小鼠血清樣品在塗佈有KLH之盤中培育，隨後用1:2000山羊抗小鼠IgG1:HRP或1:5000山羊抗小鼠IgM:HRP洗滌及偵測。使用TMB受質套組(SeraCare)實現顯色，且在盤讀取器(SpectraMax® iD3微量盤讀取器, Molecular Devices LLC)上分析ELISA盤。分析不存在標準曲線，因此使用光密度(OD)來比較抗KLH抗體之量；OD愈高，血清樣品中抗KLH抗體之量愈高。對於抗KLH IgM OD量，資料呈現於**圖10A**

(初級反應)、**圖10B** (次級反應)中，且藉由單因子變異數分析及未校正之費舍爾LSD多重比較檢驗之統計分析分別呈現於**表E4**及**表E5**中。抗KLH IgG1 OD量呈現於**圖10C** (初級反應)、**圖10D** (次級反應)中，且藉由單因子變異數分析及未校正之費舍爾LSD多重比較檢驗之統計分析呈現於**表E6**及**表E7**中。結果表明，與Fc對照處理相比，各測試物品能夠在初級免疫反應期間顯著降低血清中之抗KLH IgM量，其中29 TACI-CRD2-Fc(SEQ ID NO: 29)在所有測試物品中顯示出最大降幅，且TACI 30-110-Fc及TACI 13-118-Fc處理具有最適度的效果(**圖10A**)。對於第20天之次級反應，其在第2次且亦為最後一次測試物品給藥後9天量測，除TACI 13-118-Fc之外的所有測試物品均誘導抗KLH IgM量之顯著降低，除TACI 30-110-Fc、TACI 13-118-Fc之外的所有測試物品均顯示降低(**圖10B**)。與Fc對照相比，各測試物品亦能夠在初級免疫反應期間顯著降低抗KLH IgG1量，其中除TACI 30-110-Fc、TACI 13-118-Fc之外的所有測試物品再次顯示出最大降幅(**圖10C**)。對於針對KLH之次級反應，除TACI 30-110-Fc、TACI 13-118-Fc之外的所有測試物品均顯著降低抗KLH IgG1之量(**圖10D**)。此等結果表明，大多數含有TACI vTD之分子均有效降低針對KLH之T細胞依賴性抗體免疫反應，其中26 TACI CRD2-Fc、27 TACI CRD2-Fc及29 TACI CRD2-Fc在此小鼠免疫模型中表現出最明顯的效果。

表E4. 抗KLH IgM OD量之統計分析(初級反應；圖10A)

比較	p值	顯著嗎?
Fc對照對比TACI 30-110 - Fc	<0.0001	是
Fc對照對比TACI 13-118 - Fc	<0.0001	是
Fc對照對比26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	是
Fc對照對比27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	是
Fc對照對比29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	是
Fc對照對比未處理	<0.0001	是

表E5. 抗KLH IgM OD量之統計分析(次級反應；圖10B)		
比較	p值	顯著嗎?
Fc對照對比TACI 30-110 - Fc	0.0283	是
Fc對照對比TACI 13-118 - Fc	0.4653	否
Fc對照對比26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	是
Fc對照對比27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	是
Fc對照對比29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	是
Fc對照對比未處理	<0.0001	是

表E6. 抗KLH IgG1 OD量之統計分析(初級反應；圖10C)		
比較	p值	顯著嗎?
Fc對照對比TACI 30-110 - Fc	0.0218	是
Fc對照對比TACI 13-118 - Fc	0.0093	是
Fc對照對比26 TACI CRD2-Fc	0.0012	是
Fc對照對比27 TACI CRD2-Fc	0.0002	是
Fc對照對比29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	是
Fc對照對比未處理	<0.0001	是

表E7. 抗KLH IgG1 OD量之統計分析(次級反應；圖10D)		
比較	p值	顯著嗎?
Fc對照對比TACI 30-110 - Fc	0.5367	否
Fc對照對比TACI 13-118 - Fc	0.1477	否
Fc對照對比26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	是
Fc對照對比27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	是
Fc對照對比29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	是
Fc對照對比未處理	<0.0001	是

【0435】 如**圖11A及11B**中所示，用除TACI 30-110-Fc或TACI 13-118-Fc之外的所有測試物品處理之小鼠在研究結束時(第20天)與經Fc對照處理之小鼠相比，脾臟顯著變小，分別如藉由重量及細胞數目所評定(**表E8**)。用各測試物品處理之小鼠的脾臟細胞亦顯著少於Fc對照組。脾臟變小表明淋巴細胞減少，其可對與免疫反應增強相關之自體免疫性及發炎性疾病，尤其由B及/或T細胞驅動之彼等疾病的發病機制具有免疫調節作用。脾臟重量及總細胞數之統計分析分別展示於**表E8**及**表E9**中。

表E8. 所有處理組之脾臟重量的統計比較(圖11A)：						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	541 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	ns					
TACI 13-118 - Fc	ns	ns				
26 TACI CRD2-Fc	0.0062	0.0172	0.0319			
27 TACI CRD2-Fc	0.0097	0.0261	0.0469	ns		
29 TACI CRD2-Fc	0.0181	0.0435	ns	ns	ns	
未處理	0.041	ns	ns	ns	ns	ns

表E9. 所有處理組之脾臟細胞數的統計比較(圖11B)						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	0.0022					
TACI 13-118 - Fc	0.0079	ns				
26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	0.0099	0.0029			
27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	0.004	0.0011	ns		
29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	ns	0.0227	ns	ns	
未處理	<0.0001	ns	0.0241	ns	ns	ns

【0436】對自體免疫性及發炎性疾病之發病機制特別重要的是促進B細胞存活及分化、抗體產生及T細胞效應記憶之細胞類型。此等細胞類型包括但不限於以下：總B細胞、邊緣區(MZ) B細胞、生發中心(GC) B細胞、T濾泡性輔助(Tfh)細胞以及$CD4^+$及$CD8^+$ T效應記憶(T_{em})細胞。預期作用機制包括減少此等細胞類型之治療劑將有效治療多種自體抗體介導之疾病。與其餘處理組相比，用TACI vTD-Fc測試物品中之任一者處理實質上減少多個脾臟B細胞子集之數目，包括對過渡2 ($B220^+$ $CD19^+$ $CD23^+$ $CD21^{高}$ $IgM^{高}$)、濾泡性($B220^+$ $CD19^+$ $CD23^+$ $CD21^+$ IgM^+)、邊緣區($B220^+$ $CD19^+$ $CD23^-$ $CD21^{高}$ $IgM^{高}$)、生發中心($B220^+$ $CD19^+$ $GL7^+$

CD95^{+})及漿細胞(B220^{低} CD19^{+} CD138^{高})之影響(**圖12**及**圖13**)。此等TACI vTD分子在減少此等在B細胞存活及分化及抗體產生中重要之群體之百分比(未顯示)或數目的能力方面與兩種WT TACI -Fc分子(TACI 13-188-Fc及TACI 30-110-Fc)一樣有效或更佳。第20天脾細胞之流動式細胞測量術資料的統計分析展示於**表E10-E28**中。

【0437】 脾臟CD3+、CD4+或CD8+ T細胞群體與Fc對照組相比在很大程度上不受含有6種TACI vTD之測試物品的影響(**圖14A-C**)，且Tcm及Tem記憶T細胞與Fc對照組相比不受影響(**圖15**)。與Fc對照相比，所有測試物品均減少濾泡性輔助T細胞(CD45^{+}、CD3^{+}、CD4^{+}、PD-1^{+}、CD185^{+})之數目，該等細胞與生發中心之B細胞相互作用且為T細胞依賴性抗體反應之重要貢獻者(**圖14D**)。

表E10. 脾臟B細胞子集細胞數與Fc對照組相比之統計分析(圖12)

比較	T1 B細胞	T2 B細胞	濾泡性B細胞	邊緣區B細胞	GC B細胞	漿細胞
Fc對照對比TACI 30-110 - Fc	0.2738	0.4820	<0.0001	<0.0001	0.0152	<0.0001
Fc對照對比TACI 13-118 - Fc	0.5942	0.0045	<0.0001	<0.0001	0.0115	0.0012
Fc對照對比26 TACI CRD2-Fc	0.9402	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Fc對照對比27 TACI CRD2-Fc	0.4679	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Fc對照對比29 TACI CRD2-Fc	0.9061	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Fc對照對比未處理	0.2333	0.0241		<0.0001	<0.0001	<0.0001

表11. 脾臟T細胞子集細胞數與Fc對照組相比之統計分析(圖14A-14D)

比較	CD3+ T細胞	CD8+ T細胞	CD4+ T細胞	CD4+ Tfh細胞
Fc對照對比TACI 30-110 - Fc	0.7623	0.5177	0.2474	<0.0001
Fc對照對比TACI 13-118 - Fc	0.7210	0.6151	0.2739	0.0001
Fc對照對比26 TACI CRD2-Fc	0.1513	0.6863	0.0261	<0.0001
Fc對照對比27 TACI CRD2-Fc	0.1209	0.8049	0.0095	<0.0001
Fc對照對比29 TACI CRD2-Fc	0.4042	0.7596	0.0728	<0.0001
Fc對照對比未處理	0.0038	0.0086	0.0029	<0.0001

表E12. 脾臟T細胞子集細胞數與Fc對照組相比之統計分析(圖15)						
比較	未處理CD4+ T細胞	CD4+ Tcm細胞	CD4+ Tem細胞	未處理CD8+ T細胞	CD8+ Tcm細胞	CD8+ Tem細胞
Fc對照對比TACI 30-110 - Fc	0.4484	0.0695	0.0088	0.9952	0.2531	0.1411
Fc對照對比TACI 13-118 - Fc	0.4336	0.1831	0.0355	0.8153	0.3456	0.0729
Fc對照對比26 TACI CRD2-Fc	0.1548	0.0003	<0.0001	0.5016	0.7516	0.7624
Fc對照對比27 TACI CRD2-Fc	0.0824	<0.0001	<0.0001	0.5055	0.8187	0.2444
Fc對照對比29 TACI CRD2-Fc	0.2292	0.0015	0.0004	0.5929	0.3311	0.1632
Fc對照對比未處理	0.0433	0.0516	<0.0001	0.0782	0.0016	0.0166

表E13. 所有處理組之T1 B細胞數的統計比較						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	ns					
TACI 13-118 - Fc	ns	ns				
26 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns			
27 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns	ns		
29 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns	ns	ns	
未處理	ns	ns	ns	ns	ns	ns

表E14. 所有處理組之T2 B細胞數的統計比較						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	ns					
TACI 13-118 - Fc	0.0042	0.0268				
26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	<0.0001	<0.0001	ns		
29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	<0.0001	<0.0001	ns	ns	
未處理	0.0231	0.0033	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

表E15. 所有處理組之濾泡性B細胞數的統計比較						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	<0.0001					
TACI 13-118 - Fc	<0.0001	ns				
26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	<0.0001	<0.0001	ns		
29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	<0.0001	<0.0001	ns	ns	
未處理	<0.0001	ns	ns	<0.0001	<0.0001	<0.0001

表E16. 所有處理組之邊緣區B細胞數的統計比較						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	<0.0001					
TACI 13-118 - Fc	<0.0001	ns				
26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	ns	ns			
27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	ns	ns	ns		
29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	ns	ns	ns	ns	
未處理	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

表E17. 所有處理組之生發中心B細胞數的統計比較						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	0.0182					
TACI 13-118 - Fc	0.0139	ns				
26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	0.0036	0.0049			
27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	0.0008	0.0011	ns		
29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	0.0403	ns	ns	ns	
未處理	<0.0001	<0.0001	<0.0001	ns	ns	0.0601

表E18. 所有處理組之漿細胞數的統計比較						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	<0.0001					
TACI 13-118 - Fc	0.0016	ns				
26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	0.0007	<0.0001			
27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	0.0024	0.0001	ns		
29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	0.0028	0.0002	ns	ns	
未處理	<0.0001	ns	0.0211	0.0236	ns	ns

表E19. 所有處理組之CD3+ T細胞數的統計比較						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	ns					
TACI 13-118 - Fc	ns	ns				
26 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns			
27 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns	ns		
29 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns	ns	ns	
未處理	0.0038	0.0089	0.0104	ns	ns	ns

表E20. 所有處理組之CD4+ T細胞數的統計比較						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	ns					
TACI 13-118 - Fc	ns	ns				
26 TACI CRD2-Fc	0.0261	ns	ns			
27 TACI CRD2-Fc	0.0095	ns	ns	ns		
29 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns	ns	ns	
未處理	0.0029	0.062	ns	ns	ns	ns

表E21. 所有處理組之CD8+ T細胞數的統計比較						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	ns					
TACI 13-118 - Fc	ns	ns				
26 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns			
27 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns	ns		
29 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns	ns	ns	
未處理	0.023	0.0051	0.0072	ns	0.0387	0.0167

表E22. 所有處理組之濾泡性輔助T細胞數的統計比較						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	<0.0001					
TACI 13-118 - Fc	0.0001	ns				
26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	ns	0.0078			
27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	ns	0.0058	ns		
29 TACI CRD2-Fc	<0.0001	ns	0.0293	ns	ns	
未處理	<0.0001	ns	ns	0.0472	0.036	ns

表E23. 所有處理組之未處理CD4+ T細胞數的統計比較						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	ns					
TACI 13-118 - Fc	ns	ns				
26 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns			
27 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns	ns		
29 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns	ns	ns	
未處理	0.0433	ns	ns	ns	ns	ns

表E24. 所有處理組之CD4+ Tcm細胞數的統計比較						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	ns					
TACI 13-118 - Fc	ns	ns				
26 TACI CRD2-Fc	0.0003	0.0488	0.0148			
27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	0.0206	0.0056	ns		
29 TACI CRD2-Fc	0.0015	ns	0.0415	ns	ns	
未處理	ns	ns	ns	0.0453	0.0183	ns

表E25. 所有處理組之CD4+ Tem細胞數的統計比較						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	0.0088					
TACI 13-118 - Fc	0.0355	ns				
26 TACI CRD2-Fc	<0.0001	0.0188	0.0043			
27 TACI CRD2-Fc	<0.0001	0.0094	0.002	ns		
29 TACI CRD2-Fc	0.0004	ns	ns	ns	ns	
未處理	<0.0001	0.0128	0.0026	ns	ns	ns

表E26. 所有處理組之未處理CD8+ T細胞數的統計比較						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	ns					
TACI 13-118 - Fc	ns	ns				
26 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns			
27 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns	ns		
29 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns	ns	ns	
未處理	ns	ns	ns	ns	ns	ns

表E27. 所有處理組之CD8+ Tcm細胞數的統計比較						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	ns					
TACI 13-118 - Fc	ns	ns				
26 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns			
27 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns	ns		
29 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns	ns	ns	
未處理	0.0016	<0.0001	<0.0001	0.0041	0.0032	0.0001

表E28. 所有處理組之CD8+ Tem細胞數的統計比較						
處理組	Fc對照	TACI 30-110 - Fc	TACI 13-118 - Fc	26 TACI CRD2-Fc	27 TACI CRD2-Fc	29 TACI CRD2-Fc
TACI 30-110 - Fc	ns					
TACI 13-118 - Fc	ns	ns				
26 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns			
27 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns	ns		
29 TACI CRD2-Fc	ns	ns	ns	ns	ns	
未處理	0.0166	0.0002	<0.0001	0.0073	0.0005	0.0004

【0438】總之，此等結果表明抑制B及/或T細胞活性之含有TACI vTD之單域Fc融合分子可減少活體內由T細胞依賴性抗原KLH介導之免疫反應及細胞子集變化(亦即血清中之抗KLH量及免疫細胞子集之變化)。此等結果與單一TACI域B細胞抑制性分子作為臨床療法在治療高度活化淋巴細胞起作用之自體免疫性及發炎性疾病中的評估一致。

實例7. 藉由含有TACI之分子對TACI介導之刺激的TACI阻斷的生物活性評定

【0439】產生含有SEQ ID NO: 26 (K77E、F78Y、Y102D)、SEQ ID NO: 27 (Q75E、R84Q)或SEQ ID NO: 29 (K77E、A101D、Y102D)中

所列之例示性TACI vTD中存在之一或多個突變的額外TACI vTD。產生含有Q75E、K77E、F78Y、R84Q、A101D及Y102D之突變組合的單突變、雙突變及三突變。所得TACI vTD進一步型式化為具有Fc域之TACI vTD-Fc融合蛋白。例示性產生的Fc融合蛋白基本上如實例1中所述產生。簡言之，為了以Fc融合蛋白形式產生重組免疫調節蛋白，產生編碼DNA以編碼如下蛋白質：變異TACI域，後接7個胺基酸之連接子(GSGGGGS；SEQ ID NO: 74)，後接按免疫球蛋白之Eu索引編號系統，含有突變L234A、L235E及G237A之人類IgG1無效應Fc序列(SEQ ID NO: 73)。為了比較，亦測試以下分子：(1) WT TACI (68-110)-Fc (TACI 68-110，SEQ ID NO: 13，TACI-Fc SEQ ID NO: 171)；及(2)將例示性突變K77E、F78Y及Y102D引入與SEQ ID NO: 73中所列之例示性Fc序列融合之參考TACI ECD 13-118中的TACI-Fc；參見實例5。額外對照包括：(3) WT TACI (13-118)-Fc (TACI 13-118，SEQ ID NO:131；對應於泰它西普中之TACI ECD部分)；(4) WT TACI (30-110)-Fc (TACI 30-110，SEQ ID NO:130；對應於阿塞西普中之TACI ECD部分，SEQ ID NO: 132)；(5) BAFF-R ECD及(6)貝利單抗

【0440】基本上如實例2中所述，評定所產生之分子Jurkat/NF-κB/TACI細胞中經由TACI受體阻斷APRIL或BAFF介導之配體信號傳導。在添加Jurkat/NF-kB/TACI細胞之前30分鐘，將例示性TACI vTD-Fc分子自100,000 - 6 pM滴定且與30 nM人類APRIL或10 nM人類BAFF混合。APRIL或BAFF介導之配體信號傳導係藉由監測細胞中螢光素酶之產生來定量。

【0441】結果以例示性測試分子之半數最大抑制濃度(IC50)形式概述於表E29中。與參考對照WT TACI (68-110)-Fc (TACI 68-110，SEQ ID NO: 13，TACI-Fc SEQ ID NO: 171)相比之IC50變化百分比在括號中

指示(ΔWT)。與上述結果類似，與其他測試之對照分子(包括序列類似於泰它西普及阿塞西普之分子)相比，野生型最小CRD2 WT TACI (68-110)-Fc表現出對APRIL及BAFF之優異阻斷。如所指示，某些突變及突變組合與阻斷APRIL或BAFF介導之配體信號傳導的能力進一步大幅增加相關聯。總之，結果顯示TACI vTD分子阻斷APRIL及BAFF TACI介導之配體信號傳導的能力。

表E29. 例示性TACI vTD-Fc

SEQ ID NO	突變	APRIL IC_{50} (pM) (Δ WT)	BAFF IC_{50} (pM) (Δ WT)
26	K77E, F78Y, Y102D	9209 (0.75)	1552 (0.84)
27	Q75E, R84Q	11832 (0.96)	1461 (0.79)
29	K77E, A101D, Y102D	2914 (0.24)	1184 (0.64)
177	Q75E	1938 (0.16)	1457 (0.79)
32	K77E	159 (0.01)	1537 (0.83)
183	F78Y	176 (0.01)	1638 (0.88)
30	R84Q	566 (0.05)	5493 (2.96)
23	A101D	8382 (0.68)	1827 (0.99)
190	Y102D	11601 (0.94)	1863 (1.00)
178	Q75E, K77E	10709 (0.87)	1888 (1.02)
179	Q75E, F78Y	13431 (1.09)	1793 (0.97)
180	Q75E, A101D	19999 (1.62)	2357 (1.27)
181	Q75E, Y102D	11096 (0.90)	2147 (1.16)
191	K77E, F78Y	10110 (0.82)	1966 (1.06)
24	K77E, R84Q	4256 (0.35)	2258 (1.22)
25	K77E, A101D	2039 (0.17)	1957 (1.06)
192	K77E, Y102D	891 (0.07)	2178 (1.17)
184	F78Y, R84Q	2623 (0.21)	2260 (1.22)
185	F78Y, A101D	2015 (0.16)	1853 (1.00)
186	F78Y, Y102D	8492 (0.69)	1964 (1.06)
187	R84Q, A101D	11200 (0.91)	2346 (1.27)
188	R84Q, Y102D	12300 (1.00)	1864 (1.01)
189	A101D, Y102D	33570 (2.72)	1953 (1.05)
182	K77E, F78Y, R84Q	10058 (0.82)	2206 (1.19)
13	WT TACI (68-110) (SEQ ID NO: 171)	12321 (1.00)	1854 (1.00)
1	WT TACI(13-118) Fc1.3	-	7905 (4.26)
阿塞西普	-	-	7735 (4.17)
泰它西普	-	-	9172 (4.95)
泰它西普	-	-	7297 (3.94)
泰它西普+	K77E, F78Y, Y102D	13168 (1.07)	1988 (1.07)
BAFF-R	-	-	53226 (28.7)
貝利單抗	-	-	2195 (1.18)

實例8. 在非肥胖糖尿病性小鼠之休格倫氏症候群模型中的評估

【0442】此實例描述例示性單域26-TACI-vTD Fc融合蛋白(TACI vTD SEQ ID NO: 26；Fc融合物SEQ ID NO: 167在NOD小鼠之休格倫氏症候群活體內短期模型中的評定，包括評定涎腺炎、測試分子之血清量及胰島炎。

【0443】藉由重複給予抗mPD-L1抗體，在雌性易患糖尿病之NOD/ShiLtJ (約6週齡)中誘導休格倫氏症候群模型。具體而言，在第0天、第2天、第4天及第6天藉由腹膜內注射投與0.1 mg抗mPD-L1抗體。在第0天、第2天及第4天根據下表E30給予測試分子融合蛋白。

表E30. 處理組及給藥方案

組	N	抗 mPD-L1處理(IP)	測試物品(TA)	TA劑量(IP)	mAb處理及TA給藥日
1	15	0.1 mg	Fc對照	0.28 mg	0、2、4、6及0、2、4
3	15	0.1 mg	26-TACI-CRD2 Fc	0.34 mg	0、2、4、6及0、2、4
6 (未處理)	5	0	n/a	0	n/a

縮寫：IP=腹膜內；mg=毫克；n/a=不適用

【0444】在第7天、第8天、第9天及第10天自小鼠尾靜脈獲得血液(2-5 μL)，置於ReliOn Prime葡萄糖測試條上，且使用ReliOn Prime葡萄糖測試系統量測血糖(mg/dL)。在實驗第10天，處死小鼠，且收集及分析血清、頜下腺(SMG)及胰臟。

【0445】將左側SMG及胰臟移出，剖離相鄰淋巴結，且置放於中性緩衝福馬林(neutral-buffered formalin，NBF)中約72小時，隨後轉移至70%乙醇中 將固定組織包埋於石蠟中，切片且用蘇木精及曙紅(H&E)在載玻片上染色。

【0446】用於評估涎腺炎程度之評分系統按照Nandula等人 2011

(其中表6；複製為表E31)進行評分，且用於評估胰島炎程度之評分系統按照Gutierrez等人 2014 (其中表7；複製為表E32)進行評分。

表E31.用於評估涎腺炎之組織學評分	
評分	準則
0	無發炎病灶
1	1-5個>50個發炎細胞之病灶
2	>5個病灶，無實質破壞
3	中度實質破壞
4	廣泛實質破壞

表E32.用於評估胰島炎之組織學評分	
評分	準則
0	無胰島炎
1	胰島周圍胰島炎
2	中間型胰島炎
3	胰島內胰島炎
4	完全性胰島炎

【0447】 使用學生t檢驗確定組間組織學評分的統計顯著差異。使用GraphPad PRISM®軟體(版本8.1.2)進行統計分析，且所有統計檢驗之p值<0.05視為統計顯著的。

【0448】 用例示性26-TACI-CRD2 Fc融合蛋白處理降低涎腺炎之發病率(**圖16A**)，且致使組織學評分顯著(p<0.01)低於Fc對照之平均評分(**圖16B**)。此等結果與以下發現一致：用測試分子處理抗PD-L1注射之NOD小鼠降低此休格倫氏症候群模型中涎腺炎之發病率及嚴重程度。

【0449】 此等易患糖尿病之小鼠中胰島炎的總體發病率及用測試分子處理後之胰島炎程度展示於**圖17A**及**圖17B**中。26-TACI-CRD2 Fc融合蛋白顯著降低胰島炎程度，如藉由組織學分析所評定(**圖17B**)。

【0450】 總之，此等結果表明用所測試之例示性TACI-Fc分子處理降低此休格倫氏症候群小鼠模型中涎腺炎之發病率及嚴重程度。此等結果表明TACI分子在治療休格倫氏症候群之治療用途中的潛力，以及TACI-CTLA-4多域堆疊分子作為影響人類1型糖尿病發作之治療劑的潛力。

實例9.例示性單體及四聚體構築體之評定.

【0451】使用不同長度之WT TACI：68-110 (SEQ ID NO: 13中所列)、29-110 (SEQ ID NO: 1中所列)或13-118 (SEQ ID NO: 131中所列)及SEQ ID NO: 26中所列之TACI vTD (K77E、F78Y、Y102D)產生含有一個(單體)或四個(四聚體杠鈴及四聚體串聯) TACI vTD域之額外TACI-Fc融合蛋白。將單體及四聚體TACI WT及TACI vTD型式化為具有Fc域之TACI WT及TACI vTD-Fc融合蛋白。例示性產生之Fc融合蛋白基本上如實例1中所述產生且描述於**表E33A-E33C**中。

【0452】簡言之，為了以單鏈Fc融合蛋白形式產生重組單體免疫調節蛋白，產生編碼DNA以編碼如下蛋白質：WT TACI或變異TACI域，後接12個胺基酸之連接子(GSGGGGSGGGGS；SEQ ID NO: 194)，後接SEQ ID NO: 218中所列之單鏈Fc (scFc) (由按免疫球蛋白之Eu索引編號系統含有突變L234A、L235E及G237A之人類IgG1無效應Fc序列(SEQ ID NO: 73)，後接$(GGGGS)_{13}$連接子(SEQ ID NO: 195)，後接按免疫球蛋白之Eu索引編號系統含有突變L234A、L235E及G237A之第二人類IgG1無效應Fc序列構成)。例如SEQ ID NO: 195中所列之長連接子將第一Fc單元之C端與第二Fc單元之N端連接，形成scFc。所產生之分子概述於**表E33A**中。

表E33A. 例示性單體免疫調節蛋白

AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO	說明	TACI SEQ ID NO	連接子SEQ ID NO	FC SEQ ID NO
196	207	TACI WT 13 GS(G4S)2 (194) sc_Fc 218	13	194	218
199	210	TACI 26 GS(G4S)2 (194) scFc_218	26	194	218
203	214	TACI WT 1 GS(G4S)2 (194) scFc_218	1	194	218
205	216	TACI WT 131 GS(G4S)2 (194) scFc_218	131	194	218

【0453】為了以Fc融合蛋白形式產生重組四聚體免疫調節蛋白，以如下不同型式產生蛋白質：

【0454】在一種型式中，產生編碼DNA以編碼如下三種不同的蛋白質型式：WT TACI (SEQ ID NO NO:198)：WT TACI域SEQ ID NO: 13後接(G4S)4 SEQ ID NO: 84之連接子；後接WT TACI域SEQ ID NO: 13；後接GSGGGGS SEQ ID NO: 74之連接子；後接按免疫球蛋白之Eu索引編號系統含有突變L234A、L235E及G237A之人類IgG1無效應Fc序列(SEQ ID NO: 73)。

【0455】在一種型式中，產生編碼DNA以編碼如下三種不同的蛋白質型式：WT TACI (SEQ ID NO:202)：WT TACI域SEQ ID NO: 13後接GSGGGGS SEQ ID NO: 74之連接子；後接按免疫球蛋白之Eu索引編號系統含有突變L234A、L235E及G237A之人類IgG1無效應Fc序列(SEQ ID NO: 73)，後接(G4S)4 SEQ ID NO: 84之連接子，後接WT TACI域SEQ ID NO: 13。

【0456】在一種型式中，產生編碼DNA以編碼如下三種不同的蛋白質型式：TACI vTD杠鈴(SEQ ID NO:201)：SEQ ID NO: 26中所列之TACI vTD後接GSGGGGS SEQ ID NO: 74之連接子；後接按免疫球蛋白之Eu索引編號系統含有突變L234A、L235E及G237A之人類IgG1無效應Fc序列(SEQ ID NO: 73)，後接(G4S)4 SEQ ID NO: 84之連接子，後接SEQ ID NO: 26中所列之TACI vTD。

表E33B. 例示性四聚體免疫調節蛋白

AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO	說明	1ST TACI	連接子	2ND TACI	連接子	Fc
198	209	TACI WT 13 (G4S)4 (84) (TACI WT 13 GSG4S (74) Fc 73	13	84	13	74	73

表E33C. 例示性四聚體免疫調節蛋白							
AA SEQ ID NO	NT SEQ ID NO	說明	1ST TACI	連接子	FC	連接子	2ND TACI
202	213	TACI WT 13 GSG4S (74) Fc 73(G4S)4 (84) (TACI WT 13	13	74	73	84	13
201	212	TACI 26 GSG4S (74) Fc 73 (G4S)4 (84) TACI 26	26	74	73	84	26

A. 例示性多域分子之生物活性

【0457】在一個實驗中，使用Jurkat/NF-κB/TACI報導細胞評定表E33A-C中所列之例示性分子對APRIL或BAFF介導之信號傳導的阻斷，基本上如實例1中所述。評定抑制可溶性BAFF (3聚體)或抑制二十個BAFF 3聚體之寡聚物(BAFF 60聚體)之活性。**表E34**提供抑制APRIL及BAFF介導之TACI信號傳導之半數最大抑制濃度(IC50)值。在一些情況下，所測試之蛋白質未與其WT對照之親本進行比較且在下表中顯示為(-)。表**E34**中之結果表明，所有產生之型式均阻斷BAFF及APRIL結合。

表E34. 例示性單體及四聚體免疫調節蛋白之評定				
SEQ ID NO	**說明**	**APRIL IC_{50} (pM)**	**BAFF IC_{50} (pM)**	**BAFF 60聚體 IC_{50} (pM)**
196	TACI WT 13 GS(G4S)2 (194) sc_Fc 218	-	5695	24081
198	TACI WT 13 (G4S)4 (84) (TACI WT 13 GSG4S (74) Fc 73	34554	3287	4333
202	TACI WT 13 GSG4S (74) Fc 73(G4S)4 (84) (TACI WT 13	11910	1039	2581
199	TACI 26 GS(G4S)2 (194) scFc_218	-	8237	106021
201	TACI 26 GSG4S (74) Fc 73 (G4S)4 (84) TACI 26	3762	779	778
203	TACI WT 1 GS(G4S)2 (194) scFc_218	-	4422	15801
205	TACI WT 131 GS(G4S)2 (194) scFc_218	-	4577	14268

【0458】本發明不意欲限制在具體揭示之實施例的範疇中，該等實施例被提供用於例如說明本發明之各種態樣。對所述組合物及方法之各種修改將由本文中之描述及教示而變得顯而易見。此類變化形式可在不背離本發明之真正範疇及精神的情況下加以實踐且意欲屬於本發明之範疇內。

【序列表】

<110> 美商艾爾潘免疫科學有限公司(ALPINE IMMUNE SCIENCES, INC.)

<120> APRIL及BAFF抑制性免疫調節蛋白及其使用方法

<130> 761612003841

<150> US 63/080,643
<151> 2020-09-18

<150> US 63/034,361
<151> 2020-06-03

<150> US 63/022,373
<151> 2020-05-08

<160> 239

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI WT ECD

<400> 1

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 2
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI L82P ECD

<400> 2

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Pro Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 3
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI D85E, K98T ECD

<400> 3

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Glu Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Thr Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 4
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI I87L, K98T ECD

<400> 4

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Leu Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Thr Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 5
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R60G, Q75E, L82P ECD

<400> 5

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Gly
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Pro Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 6
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R60G, C86Y ECD

<400> 6

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Gly
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Tyr Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 7
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI A101D ECD

<400> 7

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 8
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI C86Y ECD

<400> 8

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Tyr Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 9
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI W40R, L82P, F103Y ECD

<400> 9

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Arg Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Pro Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Tyr Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 10
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI W40R, Q59R, T61P, K98T ECD

<400> 10

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Arg Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Arg Arg
20 25 30

Pro Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Thr Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 11
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI L82P, I87L ECD

<400> 11

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Pro Leu Arg Asp Cys Leu Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 12
<211> 82
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> TACI G76S, P97S ECD

<400> 12

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Ser
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Ser Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 13
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI WT ECD

<400> 13

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 14
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI D85V ECD

<400> 14

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Val Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 15
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI E74V ECD

<400> 15

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Val Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 16
<211> 43
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R84L ECD

<400> 16

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Leu Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 17
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, R84L, F103Y ECD

<400> 17

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Leu Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Tyr Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 18
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI Y79F, Q99E ECD

<400> 18

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Phe Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Glu
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 19
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI Y79F ECD

<400> 19

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Phe Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 20
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R84G ECD

<400> 20

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gly Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 21
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI L83S, F103S ECD

<400> 21

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Ser Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Ser Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 22
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI L82H ECD

<400> 22

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His His Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 23
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI A101D ECD

<400> 23

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 24
<211> 43
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, R84Q ECD

<400> 24

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 25
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, A101D ECD

<400> 25

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 26
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, F78Y, Y102D ECD

<400> 26

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 27
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI Q75E, R84Q ECD

<400> 27

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 28
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI Q75R, R84G, I92V ECD

<400> 28

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Arg Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gly Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Val Cys Gly Gln His Pro Lys Gln

20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 29
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, A101D, Y102D ECD

<400> 29

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 30
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R84Q ECD

<400> 30

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 31
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R84Q, S88N, A101D ECD

<400> 31

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Asn Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 32
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E ECD

<400> 32

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 33
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R84Q, F103V ECD

<400> 33

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Val Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 34
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, Q95R, A101D ECD

<400> 34

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Arg His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 35
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI I87M, A101D ECD

<400> 35

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Asp Cys Met Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 36
<211> 246
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI WT ECD

<400> 36
gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60

agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120

ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga ctgtataagc 180

tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt 240

cgatct 246

<210> 37
<211> 246
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI L82P ECD

<400> 37
gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60

agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120

ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ctttgcgaga ctgtataagc 180

tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt 240

cgatct 246

<210> 38
<211> 246
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI D85E, K98T ECD

<400> 38
gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60

agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120

ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga atgtataagc 180

tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaca caatgtgctt atttctgtga aaataagctt 240

cgatct 246

<210> 39
<211> 246
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI I87L, K98T ECD

<400> 39
gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60

agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120

ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga ctgtttaagc 180

tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaca caatgtgctt atttctgtga aaataagctt 240

cgatct 246

<210> 40
<211> 246
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R60G, Q75E, L82P ECD

<400> 40

gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60

agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caagggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120

ctctcttgca ggaaagagga aggcaaattt tacgaccatc ctttgcgaga ctgtataagc 180

tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt 240

cgatct 246

<210> 41
<211> 246
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R60G, C86Y ECD

<400> 41
gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60

agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caagggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120

ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga ctacataagc 180

tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt 240

cgatct 246

<210> 42
<211> 246
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI A101D ECD

<400> 42
gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60

agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120

ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga ctgtataagc 180

tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgatt atttctgtga aaataagctt 240

cgatct 246

<210> 43
<211> 246
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI C86Y ECD

<400> 43
gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60

agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120

ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga ctatataagc 180

tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt 240

cgatct 246

<210> 44
<211> 246
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI W40R, L82P, F103Y ECD

<400> 44
gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tatcgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60

agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120

ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ctttgcgaga ctgtataagc 180

tgtgcgtcta tttgtggtca acaccctaaa caatgtgctt attactgtga aaataagctt 240

cgatct 246

<210> 45
<211> 246
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI W40R, Q59R, T61P, K98T ECD

<400> 45

gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tatcgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60

agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc cgaaggccat gcgcagcatt ctgcaggagt 120

ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga ctgtataagc 180

tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaca caatgtgctt atttctgtga aaataagctt 240

cgatct 246

<210> 46
<211> 246
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI L82P, I87L ECD

<400> 46
gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60

agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120

ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ctttgcgaga ctgtttaagc 180

tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt 240

cgatct 246

<210> 47
<211> 246
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI G76S, P97S ECD

<400> 47
gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60

agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120

ctctcttgca ggaaagagca aagcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga ctgtataagc 180

tgtgcgtcta tttgtggtca acactctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt 240

cgatct 246

<210> 48
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI WT ECD

<400> 48
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 49
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI D85V ECD

<400> 49
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agtctgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 50
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI E74V ECD

<400> 50
agtctctctt gcaggaaagt gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 51

<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R84L ECD

<400> 51
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgct agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 52
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, R84L, F103Y ECD

<400> 52
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa ttttacgacc atcttttgct agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttattactg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 53
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI Y79F, Q99E ECD

<400> 53
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa tttttcgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaagaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 54
<211> 129
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> TACI Y79F ECD

<400> 54
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa tttttcgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 55
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R84G ECD

<400> 55
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttggg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 56
<211> 246
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI L83S, F103S ECD

<400> 56
gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60

agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120

ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc tttcgcgaga ctgtataagc 180

tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt attcctgtga aaataagctt 240

cgatct 246

<210> 57

<211> 246
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI L82H ECD

<400> 57
gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60

agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120

ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc atttgcgaga ctgtataagc 180

tgtgcgtcta tctgtggaca acaccctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt 240

cgatct 246

<210> 58
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI A101D ECD

<400> 58
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg attatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 59
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, R84Q ECD

<400> 59
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa ttttacgacc atcttttgca agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 60
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, A101D ECD

<400> 60
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg attatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 61
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, F78Y, Y102D ECD

<400> 61
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa tattacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg ctgatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 62
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI Q75E, R84Q ECD

<400> 62
agtctctctt gcaggaaaga ggaaggcaaa ttttacgacc atcttttgca agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 63

<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI Q75R, R84G, I92V ECD

<400> 63
agtctctctt gcaggaaaga gcgaggcaaa ttttacgacc atcttttggg agactgtata 60

agctgtgcgt ctgtttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 64
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, A101D, Y102D ECD

<400> 64
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg atgatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 65
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R84Q ECD

<400> 65
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttatgacc atcttttgca agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 66
<211> 129
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R84Q, S88N, A101D ECD

<400> 66
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgca agactgtata 60

aactgtgcgt ctatatgtgg acaacaccct aaacaatgtg attatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 67
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E ECD

<400> 67
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 68
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R84Q, F103V ECD

<400> 68
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgca agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttatgtctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 69
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, Q95R, A101D ECD

<400> 69
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acgacaccct aaacaatgtg attatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 70
<211> 129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI I87M, A101D ECD

<400> 70
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtatg 60

agctgtgcgt caatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg attatttctg tgaaaataag 120

cttcgatct 129

<210> 71
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1 Fc

<400> 71

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 Glu Glu Met 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> 72
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> FLAG標籤

<400> 72

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 73
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc C220S/L234A/L235E/G237A/K447del

<400> 73

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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
225 230

<210> 74
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 74

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 75
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc C220S/L234A/L235E/G237A/E356D/M358L

<400> 75

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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> 76
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 76

Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 77
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 77

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 78
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 78

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 79
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 79

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 80
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 80

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ala
1 5

<210> 81
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc (E356D及M358L)

<400> 81

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
225 230

<210> 82
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc (C5S (C220S), R77C, (R292C), N82G (N297G), V87C (V302C))

<400> 82

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 Cys Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys 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 Glu Glu Met 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> 83
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有C220S/L234A/L235E/G237A之Fc

<400> 83

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Glu Glu Met 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> 84
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 84

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> 85
<211> 323
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc (G4S)2 TACI (516)

<400> 85

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu
245 250 255

Leu Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln
260 265 270

Arg Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln
275 280 285

Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser
290 295 300

Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys

305 310 315 320

Leu Arg Ser

<210> 86
<211> 294
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc (G4S)4 TACI (541)

<400> 86

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Leu Ser Cys Arg
245 250 255

Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser
260 265 270

Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Asp Phe Cys
275 280 285

Glu Asn Lys Leu Arg Ser
290

<210> 87
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 87

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
1 5 10 15

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
20 25 30

<210> 88
<211> 293
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 全長TACI

<400> 88

Met Ser Gly Leu Gly Arg Ser Arg Arg Gly Gly Arg Ser Arg Val Asp
1 5 10 15

Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly Leu Trp Thr Gly Val Ala Met Arg
20 25 30

Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu Gly Thr Cys Met
35 40 45

Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala
50 55 60

Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp
65 70 75 80

His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His
85 90 95

Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Pro Val
100 105 110

Asn Leu Pro Pro Glu Leu Arg Arg Gln Arg Ser Gly Glu Val Glu Asn

115 120 125

Asn Ser Asp Asn Ser Gly Arg Tyr Gln Gly Leu Glu His Arg Gly Ser
130 135 140

Glu Ala Ser Pro Ala Leu Pro Gly Leu Lys Leu Ser Ala Asp Gln Val
145 150 155 160

Ala Leu Val Tyr Ser Thr Leu Gly Leu Cys Leu Cys Ala Val Leu Cys
165 170 175

Cys Phe Leu Val Ala Val Ala Cys Phe Leu Lys Lys Arg Gly Asp Pro
180 185 190

Cys Ser Cys Gln Pro Arg Ser Arg Pro Arg Gln Ser Pro Ala Lys Ser
195 200 205

Ser Gln Asp His Ala Met Glu Ala Gly Ser Pro Val Ser Thr Ser Pro
210 215 220

Glu Pro Val Glu Thr Cys Ser Phe Cys Phe Pro Glu Cys Arg Ala Pro
225 230 235 240

Thr Gln Glu Ser Ala Val Thr Pro Gly Thr Pro Asp Pro Thr Cys Ala
245 250 255

Gly Arg Trp Gly Cys His Thr Arg Thr Thr Val Leu Gln Pro Cys Pro
260 265 270

His Ile Pro Asp Ser Gly Leu Gly Ile Val Cys Val Pro Ala Gln Glu
275 280 285

Gly Gly Pro Gly Ala
290

<210> 89
<211> 230
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> Fc K S139C, D141E, L143M, T151W

<400> 89

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Cys Arg Glu Glu Met 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
225 230

<210> 90
<211> 230
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc H Y134C, D141E, L143M, T151S, L153A

<400> 90

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met 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
225 230

<210> 91
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 91

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 92
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI L82P ECD

<400> 92

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Pro Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 93
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI D85E, K98T ECD

<400> 93

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Glu Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Thr Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 94

<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI I87L, K98T ECD

<400> 94

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Leu Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Thr Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 95
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI A101D ECD

<400> 95

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 96
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI C86Y ECD

<400> 96

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Tyr Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 97
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI L82P, I87L ECD

<400> 97

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Pro Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Leu Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 98
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI G76S, P97S ECD

<400> 98

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Ser Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Ser Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 99
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI L83S, F103S ECD

<400> 99

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Ser
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Ser Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 100
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI L82H ECD

<400> 100

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His His Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser

35 40

<210> 101
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI D85V ECD

<400> 101

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Val Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 102
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI E74V ECD

<400> 102

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Val Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 103
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R84L ECD

<400> 103

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Leu Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 104
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, R84L, F103Y ECD

<400> 104

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu Leu Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Tyr Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 105
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI Y79F, Q99E ECD

<400> 105

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Phe Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Glu Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 106
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI Y79F ECD

<400> 106

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Phe Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu

65 70 75 80

Arg Ser

<210> 107
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R84G ECD

<400> 107

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Gly Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 108
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI A101D ECD

<400> 108

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 109
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, R84Q ECD

<400> 109

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 110
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, A101D ECD

<400> 110

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 111
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, F78Y, Y102D ECD

<400> 111

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 112
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI Q75E, R84Q ECD

<400> 112

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile

50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 113
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI Q75R, R84G, I92V ECD

<400> 113

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Arg Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Gly Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Val
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 114
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, A101D, Y102D ECD

<400> 114

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Asp Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 115
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R84Q ECD

<400> 115

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 116
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R84Q, S88N, A101D ECD

<400> 116

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Gln Asp Cys Ile Asn Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 117
<211> 82
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E ECD

<400> 117

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 118
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI R84Q, F103V ECD

<400> 118

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly

35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Val Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 119
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI K77E, Q95R, A101D ECD

<400> 119

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Arg His Pro Lys Gln Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 120

<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI I87M, A101D ECD

<400> 120

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Met Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser

<210> 121
<211> 660
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CTLA4 113 GSG4S Fc K/ BCMA 357 GSG4S Fc H

<400> 121

Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Phe Ala Ser Ser His
1 5 10 15

Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Trp Lys Ala Thr
20 25 30

Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu
35 40 45

Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Thr Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp
50 55 60

Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr
65 70 75 80

Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val
85 90 95

Glu Gln Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr
100 105 110

Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu
145 150 155 160

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
165 170 175

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
180 185 190

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
195 200 205

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
210 215 220

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

225 230 235 240

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
245 250 255

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

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys
275 280 285

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
290 295 300

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
305 310 315 320

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

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
340 345 350

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Leu Gln Met Ala
355 360 365

Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu Tyr Ala Cys
370 375 380

Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys
385 390 395 400

Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val Lys Gly Thr Asn
405 410 415

Ala Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Pro
420 425 430

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
435 440 445

Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
450 455 460

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
465 470 475 480

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
485 490 495

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
500 505 510

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
515 520 525

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
530 535 540

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
545 550 555 560

Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
565 570 575

Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
580 585 590

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
595 600 605

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys
610 615 620

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

625 630 635 640

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
645 650 655

Ser Leu Ser Pro
660

<210> 122
<211> 166
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI ECD (1-166)

<400> 122

Met Ser Gly Leu Gly Arg Ser Arg Arg Gly Gly Arg Ser Arg Val Asp
1 5 10 15

Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly Leu Trp Thr Gly Val Ala Met Arg
20 25 30

Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu Gly Thr Cys Met
35 40 45

Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala
50 55 60

Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp
65 70 75 80

His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His
85 90 95

Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Pro Val
100 105 110

Asn Leu Pro Pro Glu Leu Arg Arg Gln Arg Ser Gly Glu Val Glu Asn

115 120 125

Asn Ser Asp Asn Ser Gly Arg Tyr Gln Gly Leu Glu His Arg Gly Ser
130 135 140

Glu Ala Ser Pro Ala Leu Pro Gly Leu Lys Leu Ser Ala Asp Gln Val
145 150 155 160

Ala Leu Val Tyr Ser Thr
165

<210> 123
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 1xEAAAK

<400> 123

Glu Ala Ala Ala Lys
1 5

<210> 124
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2xEAAAK

<400> 124

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
1 5 10

<210> 125
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 3xEAAAK

<400> 125

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
1 5 10 15

<210> 126
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4xEAAAK

<400> 126

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
1 5 10 15

Ala Ala Ala Lys
20

<210> 127
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 5xEAAAK

<400> 127

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
1 5 10 15

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
20 25

<210> 128
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 杵Fc

<400> 128

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Cys Arg Glu Glu Met 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> 129
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 臼Fc

<400> 129

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met 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> 130
<211> 81
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 阿塞西普(TACI部分，30-110)

<400> 130

Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu Gly
1 5 10 15

Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg Thr
20 25 30

Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys
35 40 45

Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys
50 55 60

Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg
65 70 75 80

Ser

<210> 131
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 泰它西普(TACI部分，13-118)

<400> 131

Ser Arg Val Asp Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly Leu Trp Thr Gly
1 5 10 15

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
35 40 45

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
50 55 60

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
65 70 75 80

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
85 90 95

Arg Ser Pro Val Asn Leu Pro Pro Glu Leu
100 105

<210> 132
<211> 313
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 阿塞西普

<400> 132

Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu Gly
1 5 10 15

Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg Thr
20 25 30

Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys
35 40 45

Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys
50 55 60

Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
85 90 95

Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
100 105 110

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
115 120 125

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
130 135 140

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
145 150 155 160

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
165 170 175

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
180 185 190

Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
195 200 205

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
210 215 220

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
225 230 235 240

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
245 250 255

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
260 265 270

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
275 280 285

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
290 295 300

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
305 310

<210> 133
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 133

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala
1 5 10

<210> 134
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K之Fc

<400> 134

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 135
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc (C5S (C220S), R77C, (R292C), N82G (N297G), V87C (V302C), L232del (K447del))

<400> 135

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 Cys Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys 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 Glu Glu Met 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
225 230

<210> 136
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有C220S/L234A/L235E/G237A/K447del之Fc

<400> 136

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Glu Glu Met 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
225 230

<210> 137
<211> 230
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有C220S/E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/K447del之Fc

<400> 137

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225 230

<210> 138
<211> 235
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG2 Fc

<400> 138

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
1 5 10 15

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
20 25 30

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

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
50 55 60

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

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
85 90 95

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

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

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

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
145 150 155 160

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

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

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
210 215 220

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230 235

<210> 139
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc

<400> 139

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> 140
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc S228P

<400> 140

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 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> 141
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc K鏈

<400> 141

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Lys Lys Met 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 Lys 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
225 230

<210> 142
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc D鏈

<400> 142

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Asp 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

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

Ser Asp 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
225 230

<210> 143
<211> 237
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 綠色螢光蛋白

<400> 143

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

Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly
20 25 30

Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr
35 40 45

Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Phe Ser
50 55 60

Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His
65 70 75 80

Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr
85 90 95

Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys
100 105 110

Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp
115 120 125

Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr
130 135 140

Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile
145 150 155 160

Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln
165 170 175

Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val
180 185 190

Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys
195 200 205

Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr
210 215 220

Ala Ala Gly Ile Thr His Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
225 230 235

<210> 144
<211> 237
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> eGFP

<400> 144

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

Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly
20 25 30

Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr
35 40 45

Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Thr
50 55 60

Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His
65 70 75 80

Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr
85 90 95

Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys
100 105 110

Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp
115 120 125

Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr
130 135 140

Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile
145 150 155 160

Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln
165 170 175

Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val
180 185 190

Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys
195 200 205

Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr
210 215 220

Ala Ala Gly Ile Thr His Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
225 230 235

<210> 145
<211> 239
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> eGFP

<400> 145

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

Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly
20 25 30

Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile
35 40 45

Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr
50 55 60

Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys
65 70 75 80

Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu
85 90 95

Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu
100 105 110

Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly
115 120 125

Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr
130 135 140

Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn
145 150 155 160

Gly Ile Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser
165 170 175

Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly
180 185 190

Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu
195 200 205

Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe
210 215 220

Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
225 230 235

<210> 146
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 部分：COMP

<400> 146

Asp Leu Gly Pro Gln Met Leu Arg Glu Leu Gln Glu Thr Asn Ala Ala
1 5 10 15

Leu Gln Asp Val Arg Glu Leu Leu Arg Gln Gln Val Arg Glu Ile Thr
20 25 30

Phe Leu Lys Asn Thr Val Met Glu Cys Asp Ala Cys Gly
35 40 45

<210> 147
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 部分：VASP

<400> 147

Asp Leu Gln Arg Val Lys Gln Glu Leu Leu Glu Glu Val Lys Lys Glu
1 5 10 15

Leu Gln Lys Val Lys Glu Glu Ile Ile Glu Ala Phe Val Gln Glu Leu
20 25 30

Arg

<210> 148
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 部分：ZZ12.6

<400> 148

Asp Val Gln Ala Ile Ser Ser Thr Ile Gln Asp Leu Gln Asp Gln Val
1 5 10 15

Asp Ser Leu Ala Glu Val Val Leu Gln Asn Arg Arg Gly Leu Asp Leu
20 25 30

Leu Thr Arg Ser Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 149
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HAS信號肽

<400> 149

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser

<210> 150
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ig κ輕鏈

<400> 150

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

Phe Pro Gly Tyr Arg Ser
20

<210> 151
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類天青殺素前蛋白信號序列

<400> 151

Met Thr Arg Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Ala Gly Leu Leu Ala Ser
1 5 10 15

Ser Arg Ala

<210> 152
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG重鏈信號肽

<400> 152

Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Ile Phe Leu Leu Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 153
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG重鏈信號肽

<400> 153

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

Val Gln Cys

<210> 154
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG重鏈信號肽

<400> 154

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser

<210> 155
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG重鏈信號肽

<400> 155

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

Ala His Ser

<210> 156
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG重鏈信號肽

<400> 156

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

Val Gln Ser

<210> 157
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG重鏈信號肽

<400> 157

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 158
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG重鏈信號肽

<400> 158

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Phe Arg Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 159
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG重鏈信號肽

<400> 159

Met Asp Leu Leu His Lys Asn Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu
1 5 10 15

Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp Val Leu Ser
20 25

<210> 160
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG κ輕鏈信號序列

<400> 160

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Ser Gly Ala Arg Cys
20

<210> 161
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG κ輕鏈信號序列

<400> 161

Met Lys Tyr Leu Leu Pro Thr Ala Ala Ala Gly Leu Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ala Gln Pro Ala Met Ala
20

<210> 162
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 長腹水蚤螢光素酶

<400> 162

Met Gly Val Lys Val Leu Phe Ala Leu Ile Cys Ile Ala Val Ala Glu
1 5 10 15

Ala

<210> 163
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 人類白蛋白

<400> 163

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser

<210> 164
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 人類胰凝乳蛋白酶原

<400> 164

Met Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr
1 5 10 15

Phe Gly

<210> 165
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 人類介白素-2

<400> 165

Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ile Leu Ala Leu Val
1 5 10

<210> 166
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 人類胰蛋白酶原-2

<400> 166

Met Asn Leu Leu Leu Ile Leu Thr Phe Val Ala Ala Ala Val Ala
1 5 10 15

<210> 167
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI(541)-Fc_589

<400> 167

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 168
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI(541)-Fc_597

<400> 168

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 169
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI(542)-Fc_589

<400> 169

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 170
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI(542)-Fc_597

<400> 170

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 171
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI(528)-Fc_589

<400> 171

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 172
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI(528)-Fc_597

<400> 172

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 173
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc

<400> 173

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

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

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

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

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

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Ala Thr Pro Pro
165 170 175

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

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

Pro Gly Lys
225

<210> 174
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc

<400> 174

Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Pro His Thr Cys Pro Leu 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 Ala 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> 175
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc變異體

<400> 175

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

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

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

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile
100 105 110

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

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

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

Pro Gly Lys
225

<210> 176
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc變異體

<400> 176

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser 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> 177
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI variant

<400> 177

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 178
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI變異體

<400> 178

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 179
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI變異體

<400> 179

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 180
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI變異體

<400> 180

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 181
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI變異體

<400> 181

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 182
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI變異體

<400> 182

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 183
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> TACI變異體

<400> 183

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 184
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI變異體

<400> 184

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 185
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI變異體

<400> 185

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 186
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI變異體

<400> 186

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 187
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI變異體

<400> 187

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 188
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI變異體

<400> 188

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 189
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI變異體

<400> 189

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 190
<211> 43

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI變異體

<400> 190

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 191
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI變異體

<400> 191

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 192
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI變異體

<400> 192

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
35 40

<210> 193
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fc變異體

<400> 193

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

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

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

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

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

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Ala Thr Pro Pro
165 170 175

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

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

Pro Gly Lys
225

<210> 194
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 194

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 195
<211> 65

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 195

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 Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser
65

<210> 196
<211> 577
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 196

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
50 55 60

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
65 70 75 80

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
100 105 110

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
115 120 125

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
130 135 140

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
145 150 155 160

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
165 170 175

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
180 185 190

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
195 200 205

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
210 215 220

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
225 230 235 240

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
245 250 255

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
260 265 270

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
325 330 335

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
340 345 350

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala
355 360 365

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
370 375 380

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
385 390 395 400

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
405 410 415

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
420 425 430

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
435 440 445

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
450 455 460

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
485 490 495

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
500 505 510

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
530 535 540

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 570 575

Gly

<210> 197
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 197

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 198
<211> 344
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 198

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
50 55 60

Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg
65 70 75 80

Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys
85 90 95

Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
115 120 125

Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
130 135 140

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
145 150 155 160

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
165 170 175

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
180 185 190

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
195 200 205

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
210 215 220

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
225 230 235 240

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
245 250 255

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
275 280 285

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
290 295 300

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
305 310 315 320

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
340

<210> 199
<211> 577
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 199

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
50 55 60

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
65 70 75 80

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
85 90 95

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
100 105 110

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
115 120 125

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
130 135 140

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
145 150 155 160

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
165 170 175

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
180 185 190

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
195 200 205

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
210 215 220

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
225 230 235 240

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
245 250 255

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
260 265 270

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
325 330 335

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
340 345 350

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala
355 360 365

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
370 375 380

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
385 390 395 400

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
405 410 415

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
420 425 430

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
435 440 445

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
450 455 460

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
485 490 495

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
500 505 510

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
530 535 540

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 570 575

Gly

<210> 200
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 200

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 201
<211> 344
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 201

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Leu Ser
290 295 300

Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys
305 310 315 320

Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Asp
325 330 335

Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
340

<210> 202
<211> 344
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 202

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Leu Ser
290 295 300

Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys
305 310 315 320

Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr
325 330 335

Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser
340

<210> 203
<211> 616
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 203

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
20 25 30

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
35 40 45

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
50 55 60

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
65 70 75 80

Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro
85 90 95

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
325 330 335

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
340 345 350

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
355 360 365

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
370 375 380

Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
385 390 395 400

Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
405 410 415

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
420 425 430

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
435 440 445

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
450 455 460

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
465 470 475 480

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
485 490 495

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
500 505 510

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
515 520 525

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
530 535 540

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
545 550 555 560

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
580 585 590

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
595 600 605

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
610 615

<210> 204
<211> 313
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 204

Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu Gly
1 5 10 15

Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg Thr
20 25 30

Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys
35 40 45

Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys
50 55 60

Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
85 90 95

Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
100 105 110

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
115 120 125

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
130 135 140

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
145 150 155 160

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
165 170 175

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
180 185 190

Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
195 200 205

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
210 215 220

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
225 230 235 240

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
245 250 255

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
260 265 270

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
275 280 285

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
290 295 300

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
305 310

<210> 205
<211> 640
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 205

Ser Arg Val Asp Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly Leu Trp Thr Gly
1 5 10 15

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
35 40 45

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
50 55 60

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
65 70 75 80

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
85 90 95

Arg Ser Pro Val Asn Leu Pro Pro Glu Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
115 120 125

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
260 265 270

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly
340 345 350

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
355 360 365

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
385 390 395 400

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
405 410 415

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 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

<210> 206
<211> 333
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 206

Ser Arg Val Asp Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly Leu Trp Thr Gly
1 5 10 15

Val Ala Met Arg Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg
35 40 45

Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly
50 55 60

Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile
65 70 75 80

Cys Gly Gln His Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu
85 90 95

Arg Ser Pro Val Asn Leu Pro Pro Glu Leu Asp Lys Thr His Thr Cys
100 105 110

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu
115 120 125

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
130 135 140

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
145 150 155 160

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
165 170 175

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
180 185 190

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
195 200 205

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
210 215 220

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
225 230 235 240

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
245 250 255

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
260 265 270

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
275 280 285

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
290 295 300

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
305 310 315 320

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 207
<211> 1731
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 207
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatctg gatccggtgg tggcgggtca gggggaggtg gaagcgagcc caagtcctca 180

gataagactc atacttgccc cccctgtccc gcccctgagg ccgaaggcgc accgtcagtg 240

tttttgttcc caccaaagcc taaggacaca ctgatgataa gcagaacacc tgaggtaacc 300

tgtgttgttg tggatgtaag ccacgaagat ccggaggtta agtttaactg gtacgtggac 360

ggtgtagaag tccataatgc taagacgaag ccgagggagg aacaatacaa ctccacgtat 420

agagtggtct ccgtcttgac cgtactccat caagactggc tcaacgggaa agagtacaag 480

tgtaaagtct ctaacaaagc tcttcctgca ccgattgaga aaaccatatc taaagccaag 540

ggacaaccga gagaaccaca ggtttacacg ctcccccccca gtagagacga acttacaaaa 600

aaccaggtca gtcttacctg cctcgtcaaa ggcttctacc cctctgacat cgctgttgag 660

tgggaatcta acggccaacc tgagaacaat tacaaaacaa ccccgcctgt ccttgactca 720

gacggttcct tttttcttta cagcaagctg accgtcgaca aatcacggtg gcaacaaggc 780

aatgtgtttt cctgttccgt gatgcacgag gcactgcaca accactacac tcaaaaatcc 840

ctttcccttt ccccaggggg aggtggaggg agcggtggag gtggtagcgg gggtggaggc 900

tcaggtggtg ggggttccgg cggtggcgga agtggaggcg gtggctctgg tggtggcgga 960

tctggcggag gaggcagcgg cggaggtggg tctgggggtg gaggctccgg aggcgggggga 1020

agcggtggag gagggtcaga gcccaaaagc tccgacaaga ctcacacatg cccccccttgt 1080

ccagcgcctg aagctgaggg tgcgccctct gtcttccttt tccccccctaa gccgaaagat 1140

accctgatga tctcccgcac tcccgaagtc acatgtgttg ttgtcgacgt atctcatgaa 1200

gatcctgagg tgaaattcaa ctggtatgta gacggggtcg aagttcataa tgctaagact 1260

aagccacgag aagagcaata caactcaacg tatcgggtgg tgagcgttct gacggttctg 1320

caccaagatt ggcttaatgg aaaagagtat aagtgcaagg tgtccaacaa ggctcttccg 1380

gcacccatcg aaaagacgat ttccaaagcg aaaggccaac ctagggaacc gcaagtttac 1440

actttgcccc cgtcaagaga cgaacttacc aagaatcaag tttccctgac gtgccttgtg 1500

aagggcttct accctagcga tatagcagtt gagtgggaat ctaacggcca gcccgaaaat 1560

aattataaga ctactccgcc cgtgctggac agtgatggtt catttttcct gtattcaaaa 1620

ctcactgtgg acaaatctag atggcagcag ggtaatgtgt tctcttgttc agttatgcac 1680

gaggcattgc acaatcacta tacgcaaaaa agtttgtctc tctctccggg g 1731

<210> 208
<211> 843
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 208
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatctg gatccggtgg aggagggtca gagcccaaaa gctccgacaa gactcacaca 180

tgcccccctt gtccagcgcc tgaagctgag ggtgcgccct ctgtcttcct tttccccccct 240

aagccgaaag ataccctgat gatctcccgc actcccgaag tcacatgtgt tgttgtcgac 300

gtatctcatg aagatcctga ggtgaaattc aactggtatg tagacggggt cgaagttcat 360

aatgctaaga ctaagccacg agaagagcaa tacaactcaa cgtatcgggt ggtgagcgtt 420

ctgacggttc tgcaccaaga ttggcttaat ggaaaagagt ataagtgcaa ggtgtccaac 480

aaggctcttc cggcacccat cgaaaagacg atttccaaag cgaaaggcca acctagggaa 540

ccgcaagttt acactttgcc cccgtcaaga gacgaactta ccaagaatca agtttccctg 600

acgtgccttg tgaagggctt ctaccctagc gatatagcag ttgagtggga atctaacggc 660

cagcccgaaa ataattataa gactactccg cccgtgctgg acagtgatgg ttcatttttc 720

ctgtattcaa aactcactgt ggacaaatct agatggcagc agggtaatgt gttctcttgt 780

tcagttatgc acgaggcatt gcacaatcac tatacgcaaa aaagtttgtc tctctctccg 840

ggg 843

<210> 209
<211> 1032
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 209
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatctg ggggtggcgg atcaggaggt ggcggttcag gcggaggagg ttctgggggt 180

gggggttctt cattgtcctg cagaaaggaa caggggaaat tttacgatca cttgcttaga 240

gattgtataa gctgcgcgag catttgcggg caacacccta aacagtgtgc gtatttctgc 300

gagaataaac tccggtctgg atccggtgga ggagggtcag agcccaaaag ctccgacaag 360

actcacacat gcccccccttg tccagcgcct gaagctgagg gtgcgccctc tgtcttcctt 420

ttccccccta agccgaaaga taccctgatg atctcccgca ctcccgaagt cacatgtgtt 480

gttgtcgacg tatctcatga agatcctgag gtgaaattca actggtatgt agacggggtc 540

gaagttcata atgctaagac taagccacga gaagagcaat acaactcaac gtatcgggtg 600

gtgagcgttc tgacggttct gcaccaagat tggcttaatg gaaaagagta taagtgcaag 660

gtgtccaaca aggctcttcc ggcacccatc gaaaagacga tttccaaagc gaaaggccaa 720

cctagggaac cgcaagttta cactttgccc ccgtcaagag acgaacttac caagaatcaa 780

gtttccctga cgtgccttgt gaagggcttc taccctagcg atatagcagt tgagtgggaa 840

tctaacggcc agcccgaaaa taattataag actactccgc ccgtgctgga cagtgatggt 900

tcatttttcc tgtattcaaa actcactgtg gacaaatcta gatggcagca gggtaatgtg 960

ttctcttgtt cagttatgca cgaggcattg cacaatcact atacgcaaaa aagtttgtct 1020

ctctctccgg gg 1032

<210> 210
<211> 1731
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 210
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa tattacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg ctgatttctg tgaaaataag 120

cttcgatctg gatccggtgg tggcgggtca gggggaggtg gaagcgagcc caagtcctca 180

gataagactc atacttgccc cccctgtccc gcccctgagg ccgaaggcgc accgtcagtg 240

tttttgttcc caccaaagcc taaggacaca ctgatgataa gcagaacacc tgaggtaacc 300

tgtgttgttg tggatgtaag ccacgaagat ccggaggtta agtttaactg gtacgtggac 360

ggtgtagaag tccataatgc taagacgaag ccgagggagg aacaatacaa ctccacgtat 420

agagtggtct ccgtcttgac cgtactccat caagactggc tcaacgggaa agagtacaag 480

tgtaaagtct ctaacaaagc tcttcctgca ccgattgaga aaaccatatc taaagccaag 540

ggacaaccga gagaaccaca ggtttacacg ctcccccccca gtagagacga acttacaaaa 600

aaccaggtca gtcttacctg cctcgtcaaa ggcttctacc cctctgacat cgctgttgag 660

tgggaatcta acggccaacc tgagaacaat tacaaaacaa ccccgcctgt ccttgactca 720

gacggttcct tttttcttta cagcaagctg accgtcgaca aatcacggtg gcaacaaggc 780

aatgtgtttt cctgttccgt gatgcacgag gcactgcaca accactacac tcaaaaatcc 840

ctttcccttt ccccaggggg aggtggaggg agcggtggag gtggtagcgg gggtggaggc 900

tcaggtggtg ggggttccgg cggtggcgga agtggaggcg gtggctctgg tggtggcgga 960

tctggcggag gaggcagcgg cggaggtggg tctgggggtg gaggctccgg aggcgggggga 1020

agcggtggag gagggtcaga gcccaaaagc tccgacaaga ctcacacatg cccccccttgt 1080

ccagcgcctg aagctgaggg tgcgccctct gtcttccttt tccccccctaa gccgaaagat 1140

accctgatga tctcccgcac tcccgaagtc acatgtgttg ttgtcgacgt atctcatgaa 1200

gatcctgagg tgaaattcaa ctggtatgta gacggggtcg aagttcataa tgctaagact 1260

aagccacgag aagagcaata caactcaacg tatcgggtgg tgagcgttct gacggttctg 1320

caccaagatt ggcttaatgg aaaagagtat aagtgcaagg tgtccaacaa ggctcttccg 1380

gcacccatcg aaaagacgat ttccaaagcg aaaggccaac ctagggaacc gcaagtttac 1440

actttgcccc cgtcaagaga cgaacttacc aagaatcaag tttccctgac gtgccttgtg 1500

aagggcttct accctagcga tatagcagtt gagtgggaat ctaacggcca gcccgaaaat 1560

aattataaga ctactccgcc cgtgctggac agtgatggtt catttttcct gtattcaaaa 1620

ctcactgtgg acaaatctag atggcagcag ggtaatgtgt tctcttgttc agttatgcac 1680

gaggcattgc acaatcacta tacgcaaaaa agtttgtctc tctctccggg g 1731

<210> 211
<211> 843
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> TACI FC

<400> 211
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa tattacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg ctgatttctg tgaaaataag 120

cttcgatctg gatccggtgg aggagggtca gagcccaaaa gctccgacaa gactcacaca 180

tgcccccctt gtccagcgcc tgaagctgag ggtgcgccct ctgtcttcct tttccccccct 240

aagccgaaag ataccctgat gatctcccgc actcccgaag tcacatgtgt tgttgtcgac 300

gtatctcatg aagatcctga ggtgaaattc aactggtatg tagacggggt cgaagttcat 360

aatgctaaga ctaagccacg agaagagcaa tacaactcaa cgtatcgggt ggtgagcgtt 420

ctgacggttc tgcaccaaga ttggcttaat ggaaaagagt ataagtgcaa ggtgtccaac 480

aaggctcttc cggcacccat cgaaaagacg atttccaaag cgaaaggcca acctagggaa 540

ccgcaagttt acactttgcc cccgtcaaga gacgaactta ccaagaatca agtttccctg 600

acgtgccttg tgaagggctt ctaccctagc gatatagcag ttgagtggga atctaacggc 660

cagcccgaaa ataattataa gactactccg cccgtgctgg acagtgatgg ttcatttttc 720

ctgtattcaa aactcactgt ggacaaatct agatggcagc agggtaatgt gttctcttgt 780

tcagttatgc acgaggcatt gcacaatcac tatacgcaaa aaagtttgtc tctctctccg 840

ggg 843

<210> 212
<211> 1032
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 212
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcgaa tattacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg ctgatttctg tgaaaataag 120

cttcgatctg gatccggtgg aggagggtca gagcccaaaa gctccgacaa gactcacaca 180

tgcccccctt gtccagcgcc tgaagctgag ggtgcgccct ctgtcttcct tttccccccct 240

aagccgaaag ataccctgat gatctcccgc actcccgaag tcacatgtgt tgttgtcgac 300

gtatctcatg aagatcctga ggtgaaattc aactggtatg tagacggggt cgaagttcat 360

aatgctaaga ctaagccacg agaagagcaa tacaactcaa cgtatcgggt ggtgagcgtt 420

ctgacggttc tgcaccaaga ttggcttaat ggaaaagagt ataagtgcaa ggtgtccaac 480

aaggctcttc cggcacccat cgaaaagacg atttccaaag cgaaaggcca acctagggaa 540

ccgcaagttt acactttgcc cccgtcaaga gacgaactta ccaagaatca agtttccctg 600

acgtgccttg tgaagggctt ctaccctagc gatatagcag ttgagtggga atctaacggc 660

cagcccgaaa ataattataa gactactccg cccgtgctgg acagtgatgg ttcatttttc 720

ctgtattcaa aactcactgt ggacaaatct agatggcagc agggtaatgt gttctcttgt 780

tcagttatgc acgaggcatt gcacaatcac tatacgcaaa aaagtttgtc tctctctccg 840

ggggggggtg gcggatcagg aggtggcggt tcaggcggag gaggttctgg gggtgggggt 900

tcttcattgt cctgcagaaa ggaacagggg gagtattacg atcacttgct tagagattgt 960

ataagctgcg cgagcatttg cgggcaacac cctaaacagt gtgcggattt ctgcgagaat 1020

aaactccggt ct 1032

<210> 213
<211> 1032
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 213
agtctctctt gcaggaaaga gcaaggcaaa ttttacgacc atcttttgcg agactgtata 60

agctgtgcgt ctatttgtgg acaacaccct aaacaatgtg cttatttctg tgaaaataag 120

cttcgatctg gatccggtgg aggagggtca gagcccaaaa gctccgacaa gactcacaca 180

tgcccccctt gtccagcgcc tgaagctgag ggtgcgccct ctgtcttcct tttccccccct 240

aagccgaaag ataccctgat gatctcccgc actcccgaag tcacatgtgt tgttgtcgac 300

gtatctcatg aagatcctga ggtgaaattc aactggtatg tagacggggt cgaagttcat 360

aatgctaaga ctaagccacg agaagagcaa tacaactcaa cgtatcgggt ggtgagcgtt 420

ctgacggttc tgcaccaaga ttggcttaat ggaaaagagt ataagtgcaa ggtgtccaac 480

aaggctcttc cggcacccat cgaaaagacg atttccaaag cgaaaggcca acctagggaa 540

ccgcaagttt acactttgcc cccgtcaaga gacgaactta ccaagaatca agtttccctg 600

acgtgccttg tgaagggctt ctaccctagc gatatagcag ttgagtggga atctaacggc 660

cagcccgaaa ataattataa gactactccg cccgtgctgg acagtgatgg ttcatttttc 720

ctgtattcaa aactcactgt ggacaaatct agatggcagc agggtaatgt gttctcttgt 780

tcagttatgc acgaggcatt gcacaatcac tatacgcaaa aaagtttgtc tctctctccg 840

gggggggggtg gcggatcagg aggtggcggt tcaggcggag gaggttctgg gggtgggggt 900

tcttcattgt cctgcagaaa ggaacagggg aaattttacg atcacttgct tagagattgt 960

ataagctgcg cgagcatttg cgggcaacac cctaaacagt gtgcgtattt ctgcgagaat 1020

aaactccggt ct 1032

<210> 214
<211> 1848
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 214
gtggcaatgc gctcatgccc agaggaacaa tattgggatc cgcttcttgg gacgtgtatg 60

agctgcaaga ccatctgtaa tcatcaatcc caaaggacat gcgcagcttt ctgcaggagt 120

ctctcttgca ggaaagagca aggcaaattt tacgaccatc ttttgcgaga ctgtataagc 180

tgtgcgtcta tttgtggaca acaccctaaa caatgtgctt atttctgtga aaataagctt 240

cgatctggat ccggtggtgg cgggtcaggg ggaggtggaa gcgagcccaa gtcctcagat 300

aagactcata cttgcccccc ctgtcccgcc cctgaggccg aaggcgcacc gtcagtgttt 360

ttgttcccac caaagcctaa ggacacactg atgataagca gaacacctga ggtaacctgt 420

gttgttgtgg atgtaagcca cgaagatccg gaggttaagt ttaactggta cgtggacggt 480

gtagaagtcc ataatgctaa gacgaagccg agggaggaac aatacaactc cacgtataga 540

gtggtctccg tcttgaccgt actccatcaa gactggctca acgggaaaga gtacaagtgt 600

aaagtctcta acaaagctct tcctgcaccg attgagaaaa ccatatctaa agccaaggga 660

caaccgagag aaccacaggt ttacacgctc ccccccagta gagacgaact tacaaaaaac 720

caggtcagtc ttacctgcct cgtcaaaggc ttctacccct ctgacatcgc tgttgagtgg 780

gaatctaacg gccaacctga gaacaattac aaaacaaccc cgcctgtcct tgactcagac 840

ggttcctttt ttctttacag caagctgacc gtcgacaaat cacggtggca acaaggcaat 900

gtgttttcct gttccgtgat gcacgaggca ctgcacaacc actacactca aaaatccctt 960

tccctttccc caggggggagg tggagggagc ggtggaggtg gtagcggggg tggaggctca 1020

ggtggtgggg gttccggcgg tggcggaagt ggaggcggtg gctctggtgg tggcggatct 1080

ggcggaggag gcagcggcgg aggtgggtct gggggtggag gctccggagg cgggggaagc 1140

ggtggaggag ggtcagagcc caaaagctcc gacaagactc acacatgccc cccttgtcca 1200

gcgcctgaag ctgagggtgc gccctctgtc ttccttttcc cccctaagcc gaaagatacc 1260

ctgatgatct cccgcactcc cgaagtcaca tgtgttgttg tcgacgtatc tcatgaagat 1320

cctgaggtga aattcaactg gtatgtagac ggggtcgaag ttcataatgc taagactaag 1380

ccacgagaag agcaatacaa ctcaacgtat cgggtggtga gcgttctgac ggttctgcac 1440

caagattggc ttaatggaaa agagtataag tgcaaggtgt ccaacaaggc tcttccggca 1500

cccatcgaaa agacgatttc caaagcgaaa ggccaaccta gggaaccgca agtttacact 1560

ttgcccccgt caagagacga acttaccaag aatcaagttt ccctgacgtg ccttgtgaag 1620

ggcttctacc ctagcgatat agcagttgag tgggaatcta acggccagcc cgaaaataat 1680

tataagacta ctccgcccgt gctggacagt gatggttcat ttttcctgta ttcaaaactc 1740

actgtggaca aatctagatg gcagcagggt aatgtgttct cttgttcagt tatgcacgag 1800

gcattgcaca atcactatac gcaaaaaagt ttgtctctct ctccggggg 1848

<210> 215
<211> 939

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 215
gcaatgcgct catgcccaga ggaacaatat tgggatccgc ttcttgggac gtgtatgagc 60

tgcaagacca tctgtaatca tcaatcccaa aggacatgcg cagctttctg caggagtctc 120

tcttgcagga aagagcaagg caaattttac gaccatcttt tgcgagactg tataagctgt 180

gcgtctattt gtggacaaca ccctaaacaa tgtgcttatt tctgtgaaaa taagcttcga 240

tctgagccca aaagctccga caagactcac acatgccccc cttgtccagc gcctgaagct 300

gagggtgcgc cctctgtctt ccttttcccc cctaagccga aagataccct gatgatctcc 360

cgcactcccg aagtcacatg tgttgttgtc gacgtatctc atgaagatcc tgaggtgaaa 420

ttcaactggt atgtagacgg ggtcgaagtt cataatgcta agactaagcc acgagaagag 480

caatacaact caacgtatcg ggtggtgagc gttctgacgg ttctgcacca agattggctt 540

aatggaaaag agtataagtg caaggtgtcc aacaaggctc ttccgagctc catcgaaaag 600

acgatttcca aagcgaaagg ccaacctagg gaaccgcaag tttacacttt gcccccgtca 660

agagacgaac ttaccaagaa tcaagtttcc ctgacgtgcc ttgtgaaggg cttctaccct 720

agcgatatag cagttgagtg ggaatctaac ggccagcccg aaaataatta taagactact 780

ccgcccgtgc tggacagtga tggttcattt ttcctgtatt caaaactcac tgtggacaaa 840

tctagatggc agcagggtaa tgtgttctct tgttcagtta tgcacgaggc attgcacaat 900

cactatacgc aaaaaagttt gtctctctct ccggggaag 939

<210> 216
<211> 1920
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 216
agccgtgtgg accaggagga gcgctttcca cagggcctgt ggacgggggt ggcaatgcgc 60

tcatgcccag aggaacaata ttgggatccg cttcttggga cgtgtatgag ctgcaagacc 120

atctgtaatc atcaatccca aaggacatgc gcagctttct gcaggagtct ctcttgcagg 180

aaagagcaag gcaaatttta cgaccatctt ttgcgagact gtataagctg tgcgtctatt 240

tgtggacaac accctaaaca atgtgcttat ttctgtgaaa ataagcttcg atctcccgtg 300

aacctgccac ccgagctggg atccggtggt ggcgggtcag ggggaggtgg aagcgagccc 360

aagtcctcag ataagactca tacttgcccc ccctgtcccg cccctgaggc cgaaggcgca 420

ccgtcagtgt ttttgttccc accaaagcct aaggacacac tgatgataag cagaacacct 480

gaggtaacct gtgttgttgt ggatgtaagc cacgaagatc cggaggttaa gtttaactgg 540

tacgtggacg gtgtagaagt ccataatgct aagacgaagc cgagggagga acaatacaac 600

tccacgtata gagtggtctc cgtcttgacc gtactccatc aagactggct caacgggaaa 660

gagtacaagt gtaaagtctc taacaaagct cttcctgcac cgattgagaa aaccatatct 720

aaagccaagg gacaaccgag agaaccacag gtttacacgc tccccccccag tagagacgaa 780

cttacaaaaa accaggtcag tcttacctgc ctcgtcaaag gcttctaccc ctctgacatc 840

gctgttgagt gggaatctaa cggccaacct gagaacaatt acaaaacaac cccgcctgtc 900

cttgactcag acggttcctt ttttctttac agcaagctga ccgtcgacaa atcacggtgg 960

caacaaggca atgtgttttc ctgttccgtg atgcacgagg cactgcacaa ccactacact 1020

caaaaatccc tttccctttc cccaggggga ggtggaggga gcggtggagg tggtagcggg 1080

ggtggaggct caggtggtgg gggttccggc ggtggcggaa gtggaggcgg tggctctggt 1140

ggtggcggat ctggcggagg aggcagcggc ggaggtgggt ctgggggtgg aggctccgga 1200

ggcgggggaa gcggtggagg agggtcagag cccaaaagct ccgacaagac tcacacatgc 1260

ccccccttgtc cagcgcctga agctgagggt gcgccctctg tcttcctttt cccccctaag 1320

ccgaaagata ccctgatgat ctcccgcact cccgaagtca catgtgttgt tgtcgacgta 1380

tctcatgaag atcctgaggt gaaattcaac tggtatgtag acggggtcga agttcataat 1440

gctaagacta agccacgaga agagcaatac aactcaacgt atcgggtggt gagcgttctg 1500

acggttctgc accaagattg gcttaatgga aaagagtata agtgcaaggt gtccaacaag 1560

gctcttccgg cacccatcga aaagacgatt tccaaagcga aaggccaacc tagggaaccg 1620

caagtttaca ctttgccccc gtcaagagac gaacttacca agaatcaagt ttccctgacg 1680

tgccttgtga agggcttcta ccctagcgat atagcagttg agtgggaatc taacggccag 1740

cccgaaaata attataagac tactccgccc gtgctggaca gtgatggttc atttttcctg 1800

tattcaaaac tcactgtgga caaatctaga tggcagcagg gtaatgtgtt ctcttgttca 1860

gttatgcacg aggcattgca caatcactat acgcaaaaaa gtttgtctct ctctccgggg 1920

<210> 217
<211> 999
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 217
agccgtgtgg accaggagga gcgctttcca cagggcctgt ggacgggggt ggcaatgcgc 60

tcatgcccag aggaacaata ttgggatccg cttcttggga cgtgtatgag ctgcaagacc 120

atctgtaatc atcaatccca aaggacatgc gcagctttct gcaggagtct ctcttgcagg 180

aaagagcaag gcaaatttta cgaccatctt ttgcgagact gtataagctg tgcgtctatt 240

tgtggacaac accctaaaca atgtgcttat ttctgtgaaa ataagcttcg atctcccgtg 300

aacctgccac ccgagctgga caagactcac acatgccccc cttgtccagc gcctgaagct 360

gagggtgcgc cctctgtctt ccttttcccc cctaagccga aagataccct gatgatctcc 420

cgcactcccg aagtcacatg tgttgttgtc gacgtatctc atgaagatcc tgaggtgaaa 480

ttcaactggt atgtagacgg ggtcgaagtt cataatgcta agactaagcc acgagaagag 540

caatacaact caacgtatcg ggtggtgagc gttctgacgg ttctgcacca agattggctt 600

aatggaaaag agtataagtg caaggtgtcc aacaaggctc ttccgagctc catcgaaaag 660

acgatttcca aagcgaaagg ccaacctagg gaaccgcaag tttacacttt gcccccgtca 720

agagacgaac ttaccaagaa tcaagtttcc ctgacgtgcc ttgtgaaggg cttctaccct 780

agcgatatag cagttgagtg ggaatctaac ggccagcccg aaaataatta taagactact 840

ccgcccgtgc tggacagtga tggttcattt ttcctgtatt caaaactcac tgtggacaaa 900

tctagatggc agcagggtaa tgtgttctct tgttcagtta tgcacgaggc attgcacaat 960

cactatacgc aaaaaagttt gtctctctct ccggggaag 999

<210> 218
<211> 522
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FC變異體

<400> 218

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

Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Gly Gly Gly Gly Ser 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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
290 295 300

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
305 310 315 320

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
325 330 335

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
340 345 350

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
355 360 365

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

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
385 390 395 400

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
405 410 415

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
420 425 430

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
435 440 445

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
450 455 460

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
465 470 475 480

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
485 490 495

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
500 505 510

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
515 520

<210> 219
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FC變異體

<400> 219

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
1 5 10 15

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
20 25 30

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
35 40 45

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
50 55 60

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
65 70 75 80

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
85 90 95

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
100 105 110

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
130 135 140

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn
145 150 155 160

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
165 170 175

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
195 200 205

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 220
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FC變異體

<400> 220

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 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
225

<210> 221
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FC變異體

<400> 221

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

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

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

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

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

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

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

Pro Gly
225

<210> 222
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI變異體

<400> 222

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 223
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI變異體

<400> 223

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 224
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 224

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 225
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 225

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 226
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 226

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Glu Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 227
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 227

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 228
<211> 281

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 228

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 229
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 229

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 230
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 230

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 231
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> TACI FC

<400> 231

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 232
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 232

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 233
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 233

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Gln Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 234
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 234

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Asp Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 235
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 235

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 236
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 236

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Tyr Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 237
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TACI FC

<400> 237

Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Asp His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His Pro Lys Gln
20 25 30

Cys Ala Asp Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
65 70 75 80

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
85 90 95

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
100 105 110

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
115 120 125

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
130 135 140

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
145 150 155 160

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
165 170 175

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
180 185 190

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
210 215 220

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
225 230 235 240

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
245 250 255

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
260 265 270

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275 280

<210> 238
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 鉸鏈

<400> 238

Glu Pro Lys Ser Ser
1 5

<210> 239
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 鉸鏈

<400> 239

Glu Pro Lys Ser Cys
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種免疫調節蛋白，其包含至少一個變異TACI多肽，其中該至少一個變異TACI多肽包含一或多個胺基酸取代在參考TACI多肽之胞外域(ECD)中選自以下之位置：40、59、60、61、74、75、76、77、78、79、82、83、84、85、86、87、88、92、95、97、98、99、101、102及103，對應於SEQ ID NO: 122中所列之位置編號。

【請求項2】

一種免疫調節蛋白，其包含變異TACI-Fc融合蛋白，該變異TACI-Fc融合蛋白包含變異TACI多肽、Fc區及該TACI多肽與該Fc區之間的連接子，其中該變異TACI多肽包含一或多個胺基酸取代在參考TACI多肽之胞外域(ECD)中選自以下之位置：40、59、60、61、74、75、76、77、78、79、82、83、84、85、86、87、88、92、95、97、98、99、101、102及103，對應於SEQ ID NO: 122中所列之位置編號。

【請求項3】

如請求項1或2之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽為由TACI之胞外域或其特異性結合部分組成的截短多肽，其與APRIL、BAFF或BAFF/APRIL異三聚體(heterotrimer)結合。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽包含SEQ ID NO: 122中所列之胺基酸序列或其包含CRD1域及CRD2域中之一或兩者的部分，其與APRIL、BAFF或BAFF/APRIL異三聚體結合。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽缺少N端甲硫胺酸。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽包含該CRD1域及該CRD2域。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽包含SEQ ID NO: 1中所列之序列。

【請求項8】

如請求項1至6中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽由SEQ ID NO: 1中所列之序列組成。

【請求項9】

如請求項1至5中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽為截短的野生型TACI胞外域，其含有富含半胱胺酸之域2 (CRD2)，但缺少整個富含半胱胺酸之域1 (CRD1)，其中該變異TACI多肽包含一或多個胺基酸取代在該截短的野生型TACI胞外域中。

【請求項10】

如請求項1至5及9中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽為截短的野生型TACI胞外域，其參考SEQ ID NO: 122中所列之位置，由胺基酸殘基67-118內所含之連續序列組成，包括胺基酸殘基71-104，其中該變異TACI多肽包含一或多個胺基酸取代在該截短的野生型TACI胞外域中。

【請求項11】

如請求項9或請求項10之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽為長度35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或51個胺基酸之截短的野生型TACI胞外域。

【請求項12】

如請求項1至5及9至11中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽基本上由該CRD2域組成。

【請求項13】

如請求項1至5及9至12中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽為由SEQ ID NO: 122中所列之胺基酸殘基68-110組成的截短的野生型TACI胞外域。

【請求項14】

如請求項1至5及9至13中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽包含SEQ ID NO: 13中所列之序列。

【請求項15】

如請求項1至5及9至13中任一項之免疫調節蛋白，其中該參考TACI多肽由SEQ ID NO: 13中所列之序列組成。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代係選自W40R、Q59R、R60G、T61P、E74V、Q75E、Q75R、G76S、K77E、F78Y、Y79F、L82H、L82P、L83S、R84G、R84L、R84Q、D85E、D85V、C86Y、I87L、I87M、S88N、I92V、Q95R、P97S、K98T、Q99E、A101D、Y102D、F103S、F103V、F103Y，或其保守胺基酸取代。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代包含E74V、K77E、Y79F、L82H、L82P、R84G、R84L、R84Q、D85V或C86Y中之至少一者。

【請求項18】

如請求項1至16中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代包含選自由以下組成之群的胺基酸取代：Q75E、K77E、F78Y、R84G、R84Q、A101D及Y102D，或其任何組合。

【請求項19】

如請求項1至16及18中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代Q75E。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代K77E。

【請求項21】

如請求項1至16及18至20中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代F78Y。

【請求項22】

如請求項1至17及19至21中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代R84G。

【請求項23】

如請求項1至21中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代R84Q。

【請求項24】

如請求項1至16及18至23中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代至少包含胺基酸取代A101D。

【請求項25】

如請求項1至23中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代包含Q75E/R84Q、Q75E/K77E、Q75E/F78Y、Q75E/A101D、Q75E/Y102D、F77E/F78Y、K77E/R84Q、K77E/A101D、K77E/Y102D、F78Y/R84Q、F78Y/A101D、F78Y/Y102D、R84Q/A101D、R84Q/Y102D或A101D/Y102D。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代為D85E/K98T、I87L/K98T、R60G/Q75E/L82P、R60G/C86Y、W40R/L82P/F103Y、W40R/Q59R/T61P/K98T、L82P/I87L、G76S/P97S、K77E/R84L/F103Y、Y79F/Q99E、L83S/F103S、K77E/R84Q、K77E/A101D、K77E/F78Y/Y102D、Q75E/R84Q、Q75R/R84G/I92V、K77E/A101D/Y102D、R84Q/S88N/A101D、R84Q/F103V、K77E/Q95R/A101D或I87M/A101D。

【請求項27】

如請求項1至25中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代為R84G、A101D、K77E/R84Q、K77E/A101D、K77E/F78Y、K77E/F78Y/Y102D、Q75E/R84Q、K77E/A101D/Y102D、R84Q、K77E、A101D、Q75E、K77E/F78Y/R84Q、F78Y、F78Y/R84Q、F78Y/A101D、F78Y/Y102D或K77E/Y102D。

【請求項28】

如請求項1至18、20、21及25至27中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代為K77E/F78Y/Y102D。

【請求項29】

如請求項1至19、23及25至27中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代為Q75E/R84Q。

【請求項30】

如請求項1至18、20及24至27中任一項之免疫調節蛋白，其中該一或多個胺基酸取代為K77E/A101D/Y102D。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之免疫調節蛋白，其中與該參考TACI多肽相比，該變異TACI多肽對APRIL及BAFF中之一或兩者的結合親和力增加。

【請求項32】

如請求項1至31中任一項之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽對APRIL之結合親和力增加。

【請求項33】

如請求項1至32中任一項之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽對BAFF之結合親和力增加。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽對APRIL及BAFF之結合親和力增加。

【請求項35】

如請求項30至34中任一項之免疫調節蛋白，其中對BAFF或APRIL之結合親和力增加係獨立地增加超過1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍或60倍。

【請求項36】

如請求項30至35中任一項之免疫調節蛋白，其中與該參考TACI多肽相比，該變異TACI多肽具有多至10個胺基酸修飾。

【請求項37】

如請求項30至35之免疫調節蛋白，其中與該參考TACI多肽相比，該變異TACI多肽具有多至5個胺基酸修飾。

【請求項38】

如請求項1至37中任一項之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽與SEQ ID NO: 122或其包含該CRD1域及/或CRD2域之特異性結合片段具有至少90%序列一致性。

【請求項39】

如請求項1至37中任一項之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽與SEQ ID NO: 122或其包含該CRD1域及/或CRD2域之特異性結合片段具有至少95%序列一致性。

【請求項40】

如請求項38或請求項39之免疫調節蛋白，其中該特異性結合片段示於SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 130或SEQ ID NO: 131中。

【請求項41】

如請求項1至40中任一項之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽與

SEQ ID NO: 13具有至少90%序列一致性。

【請求項42】

如請求項1至40中任一項之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽與SEQ ID NO: 13具有至少95%序列一致性。

【請求項43】

如請求項1至42中任一項之免疫調節蛋白，其中：

該變異TACI多肽包含SEQ ID NO: 2-12、21、22及101-120中之任一者中所列之序列；或

該變異TACI多肽包含SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100及177-192中之任一者中所列之序列。

【請求項44】

如請求項1至43中任一項之免疫調節蛋白，其中：

該變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 2-12、21、22及101-120中之任一者中所列之序列組成；或

該變異TACI多肽由或基本上由SEQ ID NO: 14-20、23-35、92-100及177-192中之任一者中所列之序列組成。

【請求項45】

如請求項1至44中任一項之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽示於SEQ ID NO: 26中。

【請求項46】

如請求項1至44中任一項之免疫調節蛋白，其中該變異TACI多肽示於SEQ ID NO: 27中。

【請求項47】

一種免疫調節蛋白，其包含至少一個TACI多肽，該多肽為截短的野生型TACI胞外域，其中該截短的野生型TACI胞外域含有富含半胱胺酸之域2 (CRD2)，但缺少整個富含半胱胺酸之域1 (CRD1)。

【請求項48】

一種免疫調節蛋白，其包含至少一個TACI多肽，該多肽為截短的野生型TACI胞外域，其中參考SEQ ID NO: 122中所列之位置，該截短的野生型TACI胞外域由胺基酸殘基67-118內所含之連續序列組成，該序列由胺基酸殘基71-104組成。

【請求項49】

一種免疫調節蛋白，其為包含截短的野生型TACI胞外域、Fc區及該TACI多肽與該Fc區之間的連接子的TACI-Fc融合蛋白，其中該截短的野生型TACI胞外域含有富含半胱胺酸之域2 (CRD2)，但缺少整個富含半胱胺酸之域1 (CRD1)。

【請求項50】

一種免疫調節蛋白，其為包含截短的野生型TACI胞外域、Fc區及該TACI多肽與該Fc區之間的連接子的TACI-Fc融合蛋白，其中參考SEQ ID NO: 122中所列之位置，該截短的野生型TACI胞外域由胺基酸殘基67-118內所含之連續序列組成，該序列由胺基酸殘基71-104組成。

【請求項51】

如請求項47至50中任一項之免疫調節蛋白，其中該截短的野生型TACI胞外域之長度為35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或51個胺基酸。

【請求項52】

如請求項47至51中任一項之免疫調節蛋白，其中該截短的野生型TACI胞外域由SEQ ID NO: 122中所列之胺基酸殘基68-110組成。

【請求項53】

如請求項47至51中任一項之免疫調節蛋白，其中該截短的野生型TACI胞外域由SEQ ID NO: 13中所列之胺基酸序列組成。

【請求項54】

一種免疫調節蛋白，其包含至少一個TACI多肽，該多肽為由SEQ ID NO: 13中所列之胺基酸序列組成的截短的TACI多肽。

【請求項55】

如請求項47至54中任一項之免疫調節蛋白，其中該截短的TACI多肽與APRIL、BAFF或BAFF/APRIL異三聚體結合。

【請求項56】

如請求項1、3至48及51至55中任一項之免疫調節蛋白，其包含異源部分，視情況經由連接子，與該至少一個TACI多肽連接。

【請求項57】

如請求項56之免疫調節蛋白，其中該異源部分為半衰期延長部分、多聚化域、與細胞表面上之分子結合的靶向部分，或可偵測標記。

【請求項58】

如請求項57之免疫調節蛋白，其中該半衰期延長部分包含多聚化域、白蛋白、白蛋白結合多肽、Pro/Ala/Ser (PAS)、人類絨毛膜促性腺激素β次單元之C端肽(CTP)、聚乙二醇(PEG)、胺基酸之長非結構化親水性序列(XTEN)、羥乙基澱粉(HES)、白蛋白結合小分子，或其組合。

【請求項59】

如請求項1、3至48及51至58中任一項之免疫調節蛋白，其為TACI-Fc融合蛋白，其中該至少一個TACI多肽，視情況經由連接子，與免疫球蛋白之Fc區連接。

【請求項60】

如請求項2、49、50及56至59中任一項之免疫調節蛋白，其中該連接子包含肽連接子且該肽連接子係選自GSGGS (SEQ ID NO: 76)、GGGGS (G4S ; SEQ ID NO: 77) 、 GSGGGGS (SEQ ID NO: 74) 、 GGGGSGGGGS (2×GGGGS ; SEQ ID NO: 78) 、 GGGGSGGGGSGGGGS (3×GGGGS ; SEQ ID NO: 79) 、 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (4×GGGGS ; SEQ ID NO: 84) 、 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (5×GGGGS ; SEQ ID NO: 91) 、 GGGGSSA (SEQ ID NO: 80) 或 GSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:194)或其組合。

【請求項61】

如請求項2、49、50、59及60中任一項之免疫調節蛋白，其中該免疫球蛋白Fc為IgG1 Fc域，或為視情況與野生型IgG1 Fc域相比，展現對Fc受體之結合親和力降低及/或效應功能降低的變異Fc。

【請求項62】

如請求項2、49、50及59至61中任一項之免疫調節蛋白，其中該免疫球蛋白Fc為IgG1 Fc域，且該Fc包含SEQ ID NO: 81中所列之胺基酸序列。

【請求項63】

如請求項2、49、50及59至61中任一項之免疫調節蛋白，其中該免疫

球蛋白Fc為包含一或多個選自以下之胺基酸取代的變異IgG1 Fc域：按EU編號之L234A、L234V、L235A、L235E、G237A、S267K、R292C、N297G及V302C。

【請求項64】

如請求項63之免疫調節蛋白，其中該免疫球蛋白Fc區包含按EU編號之胺基酸取代L234A、L235E及G237A，視情況其中該Fc區示於SEQ ID NO: 73、75、83、136或221中之任一者中。

【請求項65】

如請求項63或請求項64之免疫調節蛋白，其中該免疫球蛋白Fc區進一步包含胺基酸取代A330S及P331S，視情況其中該Fc區示於SEQ ID NO: 175或SEQ ID NO: 176中。

【請求項66】

如請求項2、49、50及59至65中任一項之免疫調節蛋白，其中該TACI-Fc融合蛋白包含以下結構：TACI多肽(TACI)-連接子-Fc區。

【請求項67】

如請求項2、49、50、59至62及66中任一項之免疫調節蛋白，其中該TACI-Fc融合蛋白示於SEQ ID NO: 168中。

【請求項68】

如請求項2、49、50、59至62及66中任一項之免疫調節蛋白，其中該TACI-Fc融合蛋白示於SEQ ID NO: 170中。

【請求項69】

如請求項2、49、50、59至61及63至66中任一項之免疫調節蛋白，其中該Fc為包含SEQ ID NO: 73中所列之胺基酸序列的變異Fc。

【請求項70】

如請求項2、49、50、59至61、63至66及69中任一項之免疫調節蛋白，其中該TACI-Fc融合蛋白示於SEQ ID NO: 167中。

【請求項71】

如請求項2、49、50、59至61、63至66及69中任一項之免疫調節蛋白，其中該TACI-Fc融合蛋白示於SEQ ID NO: 169中。

【請求項72】

如請求項2、49、50及59至71中任一項之免疫調節蛋白，其為包含該TACI-Fc融合蛋白之兩個相同複本的同二聚體(homodimer)。

【請求項73】

一種免疫調節蛋白，其為包含由共價二硫鍵連接之SEQ ID NO: 167中所列之TACI-Fc融合蛋白之兩個相同複本的同二聚體。

【請求項74】

一種免疫調節蛋白，其為包含由共價二硫鍵連接之SEQ ID NO: 168中所列之TACI-Fc融合蛋白之兩個相同複本的同二聚體。

【請求項75】

一種免疫調節蛋白，其為包含由共價二硫鍵連接之SEQ ID NO: 169中所列之TACI-Fc融合蛋白之兩個相同複本的同二聚體。

【請求項76】

一種免疫調節蛋白，其為包含由共價二硫鍵連接之SEQ ID NO: 170中所列之TACI-Fc融合蛋白之兩個相同複本的同二聚體。

【請求項77】

如請求項2、49、50及59至65中任一項之免疫調節蛋白，其中該

TACI-Fc融合蛋白包含以下結構：(TACI)-連接子-Fc區-連接子-(TACI)。

【請求項78】

如請求項2、49、50、59至65及77中任一項之免疫調節蛋白，其中該TACI-Fc融合蛋白示於SEQ ID NO: 201中。

【請求項79】

如請求項2、49、50、59至65及77中任一項之免疫調節蛋白，其中該TACI-Fc融合蛋白示於SEQ ID NO: 202中。

【請求項80】

如請求項2、49、50及59至65中任一項之免疫調節蛋白，其中該TACI-Fc融合蛋白包含以下結構：(TACI)-連接子-(TACI)-連接子-Fc區。

【請求項81】

如請求項2、49、50、59至65及80中任一項之免疫調節蛋白，其中該TACI-Fc融合蛋白示於SEQ ID NO: 198中。

【請求項82】

如請求項2、49、50、59至65及77至81中任一項之免疫調節蛋白，其為包含該TACI-Fc融合蛋白之兩個相同複本的同二聚體。

【請求項83】

如請求項2、49、50及59至82中任一項之免疫調節蛋白，其中該Fc融合蛋白中和APRIL及BAFF。

【請求項84】

如請求項2、49、50及59至83中任一項之免疫調節蛋白，其中：

中和APRIL之IC50小於100 pM、小於50 pM、小於40 pM、小於30 pM、小於20 pM、小於10 pM、小於5 pM或小於1 pM，或為前述任一者

之間的任何值；及/或

中和BAFF之IC50小於400 pM、小於300 pM、小於200 pM、小於100 pM、小於75 pM、小於50 pM、小於25 pm或小於10 pM，或為前述任一者之間的任何值。

【請求項85】

如請求項1至84中任一項之免疫調節蛋白，其中：

該Fc融合蛋白阻斷APRIL、BAFF或APRIL/BAFF異三聚體與BCMA或TACI之結合；及/或

該Fc融合蛋白在投與個體後降低血液中循環APRIL、BAFF或APRIL/BAFF之量。

【請求項86】

如請求項1至85中任一項之免疫調節蛋白，其中該免疫調節蛋白減少或抑制B細胞成熟、分化及/或增殖。

【請求項87】

一種核酸分子，其編碼如請求項1至86中任一項之免疫調節蛋白。

【請求項88】

一種載體，其包含如請求項87之核酸分子。

【請求項89】

如請求項88之載體，其為表現載體。

【請求項90】

如請求項88或請求項89之載體，其中該載體為哺乳動物表現載體或病毒載體。

【請求項91】

一種細胞，其包含如請求項87之核酸或如請求項88至90中任一項之載體。

【請求項92】

如請求項91之細胞，其為哺乳動物細胞。

【請求項93】

如請求項91或請求項92之細胞，其為人類細胞。

【請求項94】

一種產生免疫調節蛋白之方法，其包含在條件下將如請求項87之核酸分子或如請求項88至90中任一項之載體引入宿主細胞中以在該細胞中表現該蛋白質。

【請求項95】

如請求項94之方法，其進一步包含自該細胞分離或純化該免疫調節蛋白。

【請求項96】

一種免疫調節蛋白，其係藉由如請求項94或請求項95之方法產生。

【請求項97】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至86中任一項之免疫調節蛋白。

【請求項98】

如請求項97之醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項99】

一種製品，其包含如請求項97或請求項98之醫藥組合物於小瓶或容器中。

【請求項100】

一種套組，其包含如請求項97或請求項98之醫藥組合物或如請求項99之製品及使用說明書。

【請求項101】

一種降低個體之免疫反應的方法，其包含向有需要之個體投與如請求項1至86中任一項之免疫調節蛋白或如請求項97或請求項98之醫藥組合物。

【請求項102】

如請求項101之方法，其中該個體之B細胞免疫反應降低，由此減少或抑制B細胞成熟、分化及/或增殖。

【請求項103】

如請求項101或請求項102之方法，其中該個體之APRIL、BAFF或APRIL/BAFF異三聚體的循環量降低。

【請求項104】

如請求項101至103中任一項之方法，其中降低該免疫反應治療該個體之疾病、病症或病況。

【請求項105】

一種降低個體之APRIL、BAFF或APRIL/BAFF異三聚體之循環量的方法，其包含向該個體投與如請求項1至86中任一項之免疫調節蛋白或如請求項97或請求項98之醫藥組合物。

【請求項106】

一種治療個體之疾病、病症或病況的方法，其包含向有需要之個體投與如請求項1至86中任一項之免疫調節蛋白或如請求項97或請求項98之醫藥組合物。

【請求項107】

如請求項104或請求項106之方法，其中該疾病、病症或病況為自體免疫疾病、發炎性病況、B細胞癌、抗體介導之病變、腎病、移植排斥、移植物抗宿主病，或病毒感染。

【請求項108】

如請求項106或請求項107之方法，其中該疾病、病症或病況係選自由以下組成之群：全身性紅斑狼瘡(SLE)；休格倫氏症候群(Sjögren's syndrome)、硬皮病、多發性硬化症、糖尿病、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、IgA腎病變、IgA血管炎、視神經炎、澱粉樣變性、抗磷脂抗體症候群(APS)、自體免疫性多腺症候群II型(APS II)、自體免疫性甲狀腺病(AITD)、葛瑞夫茲氏病(Graves' disease)、自體免疫性腎上腺炎及尋常型天疱瘡。

【請求項109】

如請求項106或請求項107之方法，其中該疾病、病症或病況為B細胞癌且該癌症為骨髓瘤。

【請求項110】

如請求項97或請求項98之醫藥組合物，其用於降低個體之免疫反應。

【請求項111】

一種如請求項1至86中任一項之免疫調節蛋白或如請求項97或請求項98之醫藥組合物的用途，其用於製造供降低個體之免疫反應的藥物。

【請求項112】

如請求項110之使用之醫藥組合物或如請求項111之用途，其中該免

疫反應為B細胞免疫反應，其中降低該免疫反應減少或抑制B細胞成熟、分化及/或增殖。

【請求項113】

如請求項110至112中任一項之使用之醫藥組合物或用途，其中降低該免疫反應降低該個體之APRIL、BAFF或APRIL/BAFF異三聚體之循環量。

【請求項114】

如請求項110至113中任一項之使用之醫藥組合物或用途，其中降低該免疫反應治療該個體之疾病、病症或病況。

【請求項115】

如請求項97或請求項98之醫藥組合物，其用於治療個體之疾病、病症或病況。

【請求項116】

一種如請求項1至86中任一項之免疫調節蛋白或如請求項97或請求項98之醫藥組合物的用途，其用於製造供治療個體之疾病、病症或病況的藥物。

【請求項117】

如請求項115之使用之醫藥組合物或如請求項116之用途，其中該疾病、病症或病況為自體免疫疾病、發炎性病況、B細胞癌、抗體介導之病變、腎病、移植排斥、移植物抗宿主病，或病毒感染。

【請求項118】

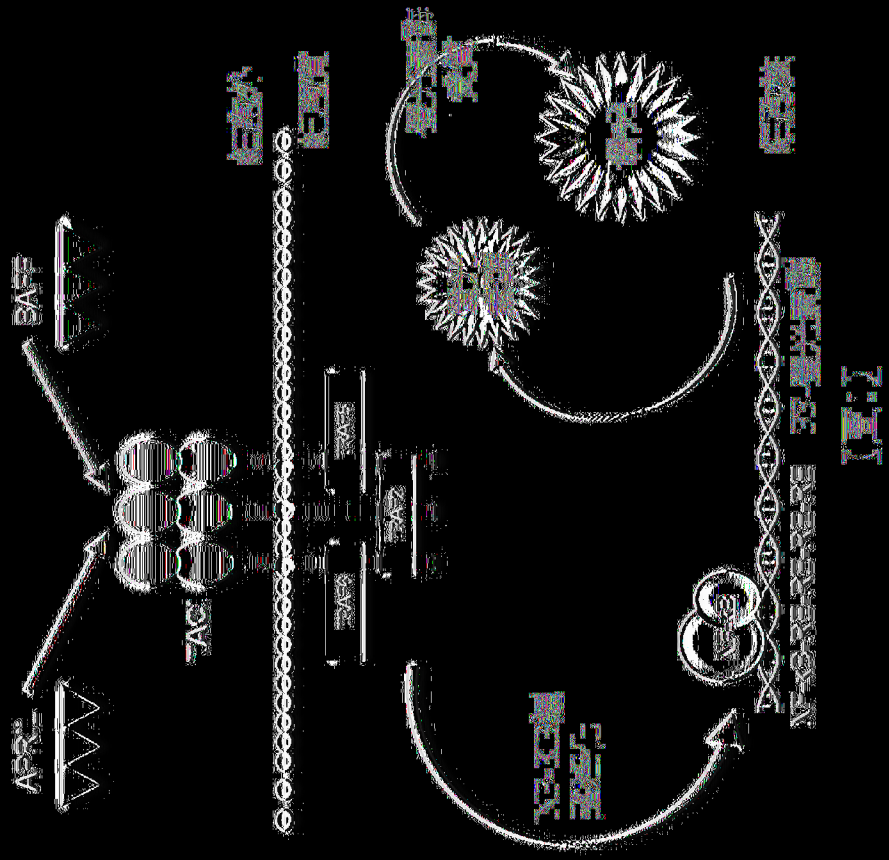
如請求項115至117中任一項之使用之醫藥組合物或用途，其中該疾病、病症或病況係選自由以下組成之群：全身性紅斑狼瘡(SLE)；休格倫

氏症候群、硬皮病、多發性硬化症、糖尿病、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬化、IgA腎病變、IgA血管炎、視神經炎、澱粉樣變性、抗磷脂抗體症候群(APS)、自體免疫性多腺症候群II型(APS II)、自體免疫性甲狀腺病(AITD)、葛瑞夫茲氏病、自體免疫性腎上腺炎及尋常型天疱瘡。

【請求項119】

如請求項115至117中任一項之使用之醫藥組合物或用途，其中該疾病、病症或病況為B細胞癌且該癌症為骨髓瘤。

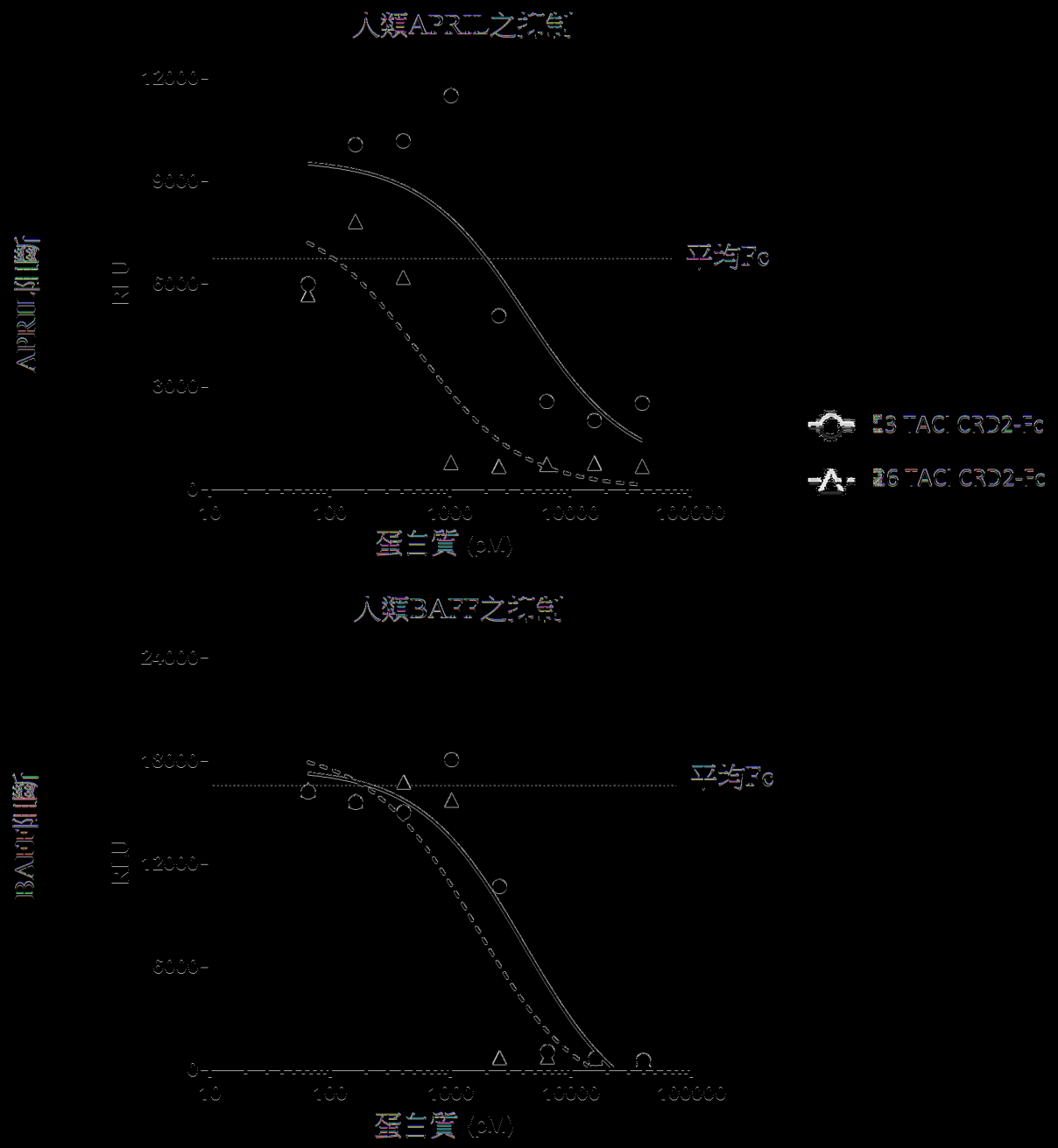
【發明圖式】


APRIL
BAFF
TACI
細胞外
細胞質
TRAF6
TRAF5
TRAF2
NF-κB
螢光素酶
細胞核
NF-κB-RE-RE-RE-RE

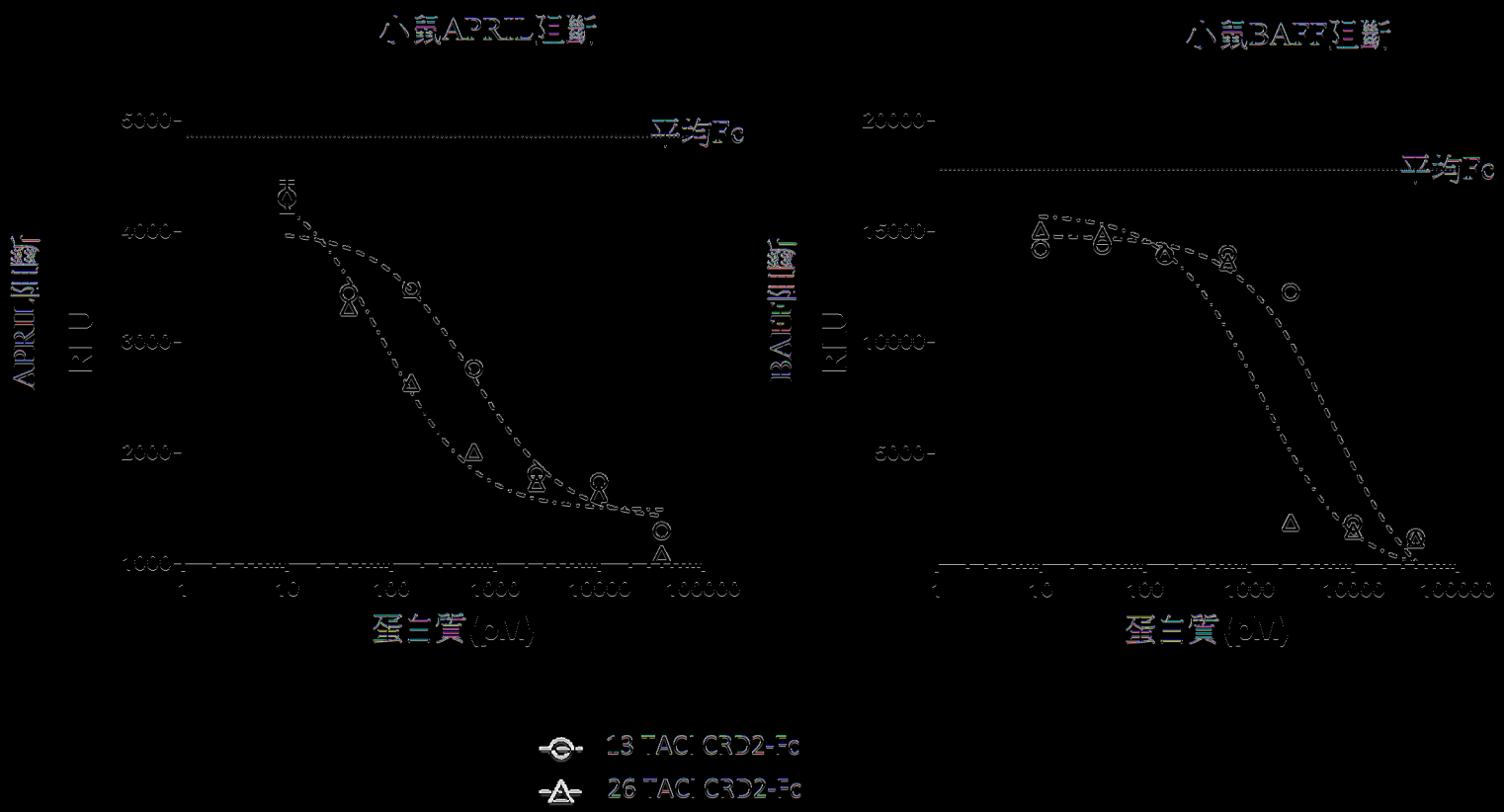
【圖1】

圖1
ReLU
ReLU

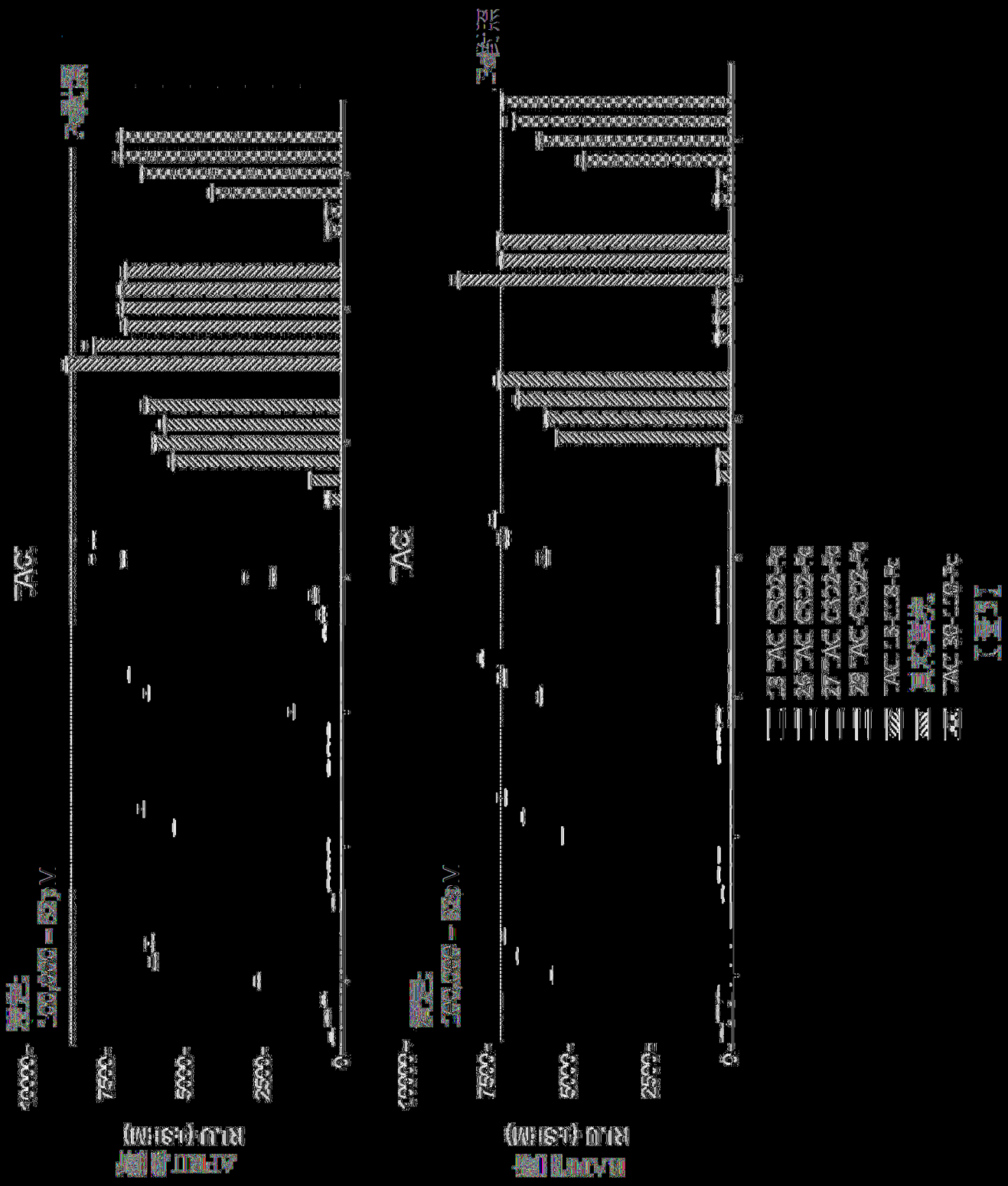
圖2
ReLU
ReLU


人類APRIL之抗體
APRIL結合
RLU
12000
9000
6000
3000
0
10
100
1000
10000
100000
蛋白質 (pM)
平均Fc
13 TACI CRD2-Fc
16 TACI CRD2-Fc
人類BAFF之抗體
BAFF結合
RLU
24000
18000
12000
6000
0
10
100
1000
10000
100000
蛋白質 (pM)
平均Fc

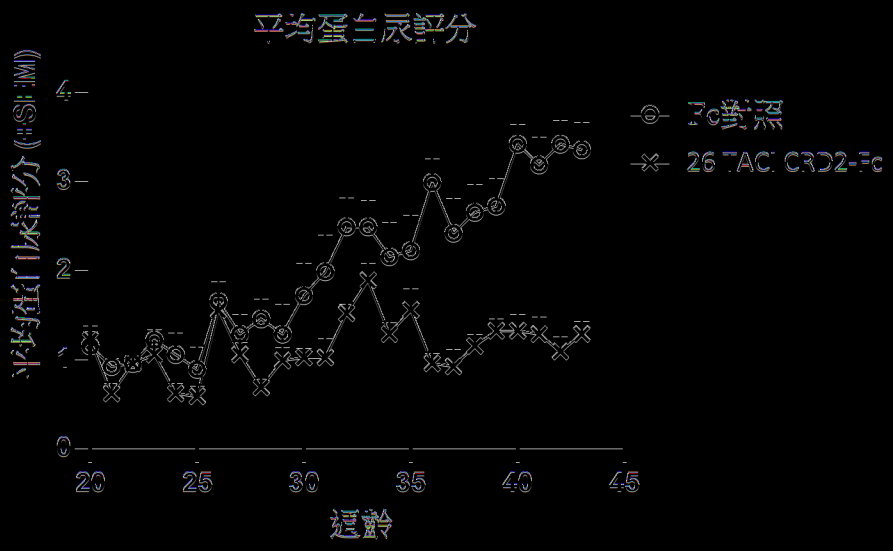
〔圖3〕


小鼠APRIL结合
APRIL结合
RLU
5000
4000
3000
2000
1000
平均Fc
1
10
100
1000
10000
100000
蛋白质(nM)
小鼠BAFF结合
BAFF结合
RLU
20000
15000
10000
5000
平均Fc
1
10
100
1000
10000
100000
蛋白质(nM)
13 TACI CRD2-Fc
26 TACI CRD2-Fc

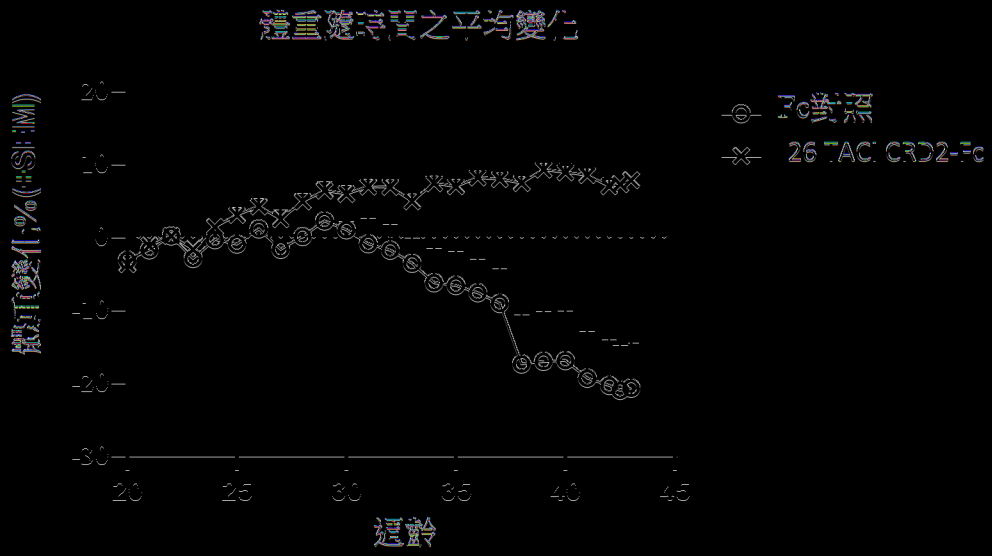
【图4】


TAC
TAC
10000
7500
5000
2500
0
10000
7500
5000
2500
0
23 TAC-CD2-F
26 TAC-CD3-F
27 TAC-CD4-F
28 TAC-CD7-F
TAC-EB-3-F
TAC-SG-1-F

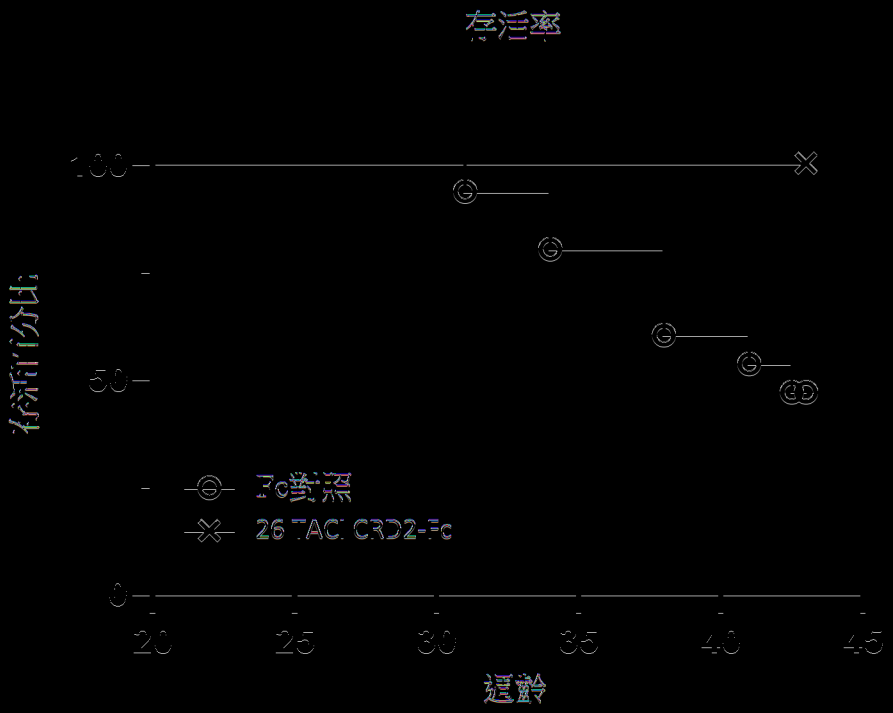
第 5圖


平均蛋白质評分
平均蛋白质評分 (mM)
4
3
2
1
0
20
25
30
35
40
45
週齡
Fc對照
26 TAC CRD2-Fc

【圖6A】


體重隨時間之平均變化
體重變化 (%) (mM)
20
10
0
-10
-20
-30
20
25
30
35
40
45
週齡
Fc對照
26 TAC CRD2-Fc

【圖6B】



【图6C】

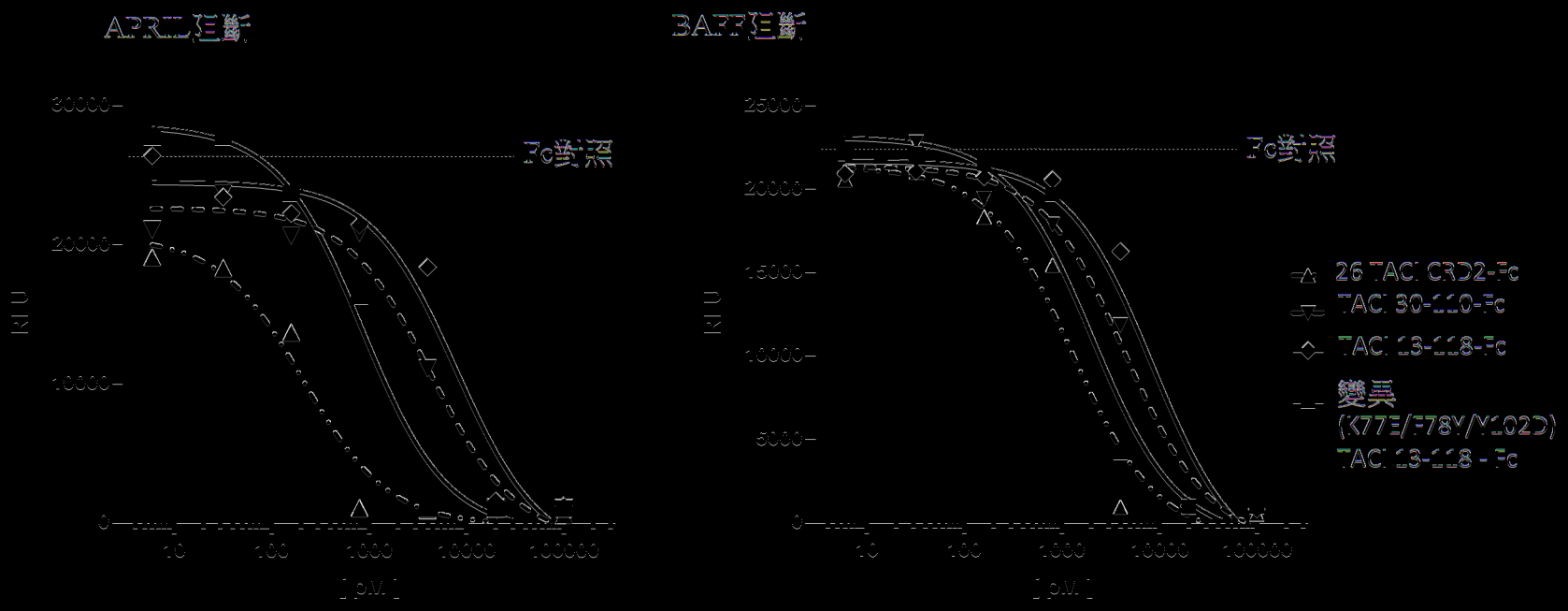
三聚氰胺(BCN)
BUN (mg/dL)
200
150
100
50
0
Tc組別
26 TAC C3D2-Tc
圖63
五步十次重複法gDNA
比較gDNA量 (μg/mL)
40000
30000
20000
10000
0
20
25
30
35
40
45
重複
Tc組別
26 TAC C3D2-Tc
圖64

圖 29

(3)ボイラ給水ろ過(0.4)
−4
−3
−2
−1
0
26 TAC
CRD2-FC
R受信器
第1図

log(ボイラ給水ろ過(0.4))
−4
−3
−2
−1
0
26 TAC
CRD2-FC
R受信器
第2図

第 1761 頁
26 TAC
CRD2-FC
尼龍膜
SMC組織資料(日 SE:M)
故入資料 ni)
4
3
2
1
0
1
2
3
4
x


APRIL抗體
BAFF抗體
Fc對照
RLU
[pM]
30000
20000
10000
0
25000
15000
5000
10
100
1000
10000
100000
26 TAC CRD2-Fc
TAC 30-110-Fc
TAC 13-118-Fc
變異
(K77E/F78Y/Y102D)
TAC 13-118 - Fc

【圖7】

二次元IAC-Fe
IAC-Fe
(乃至IAC-Fe)
(乃至IAC-Fe)
IAC-Fe
IAC-Fe

```
IACI 122      MSGLGRSRRGGRSRVDQEERFPQGLWIGVAVRSCPEEQYWDPLLGICMSCKIICNEQSQR  60
IACI 13       ------------------------------------------------------------  0

IACI 122      ICAAFCRSLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSPVNLPPELRR  120
IACI 13       -------SLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRS----------  43
                     ****************************************

IACI 122      QRSGEVENNSDNSGRYQGLEHRGSEASPALPGLKLSADQVALVYSI     166
IACI 13       ----------------------------------------------     43
```

圖 10A

圖 10B

圖 10C

圖 10D

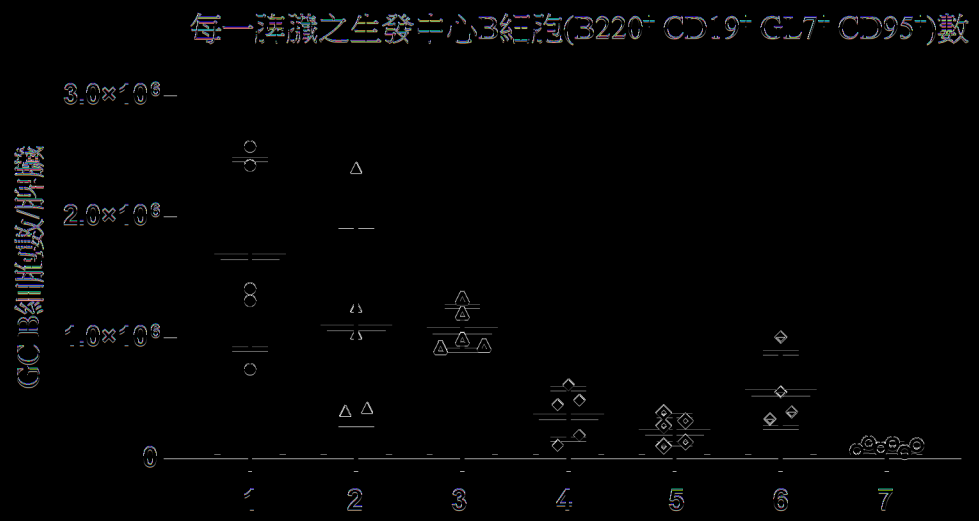
1. 步骤二
2. FAC-30-110-Fe
3. FAC-13-18-Fe
4. 26 FAC-CRD2-Fe
5. 27 FAC-CRD2-Fe
6. 29 FAC-CRD2-Fe
7. 初级

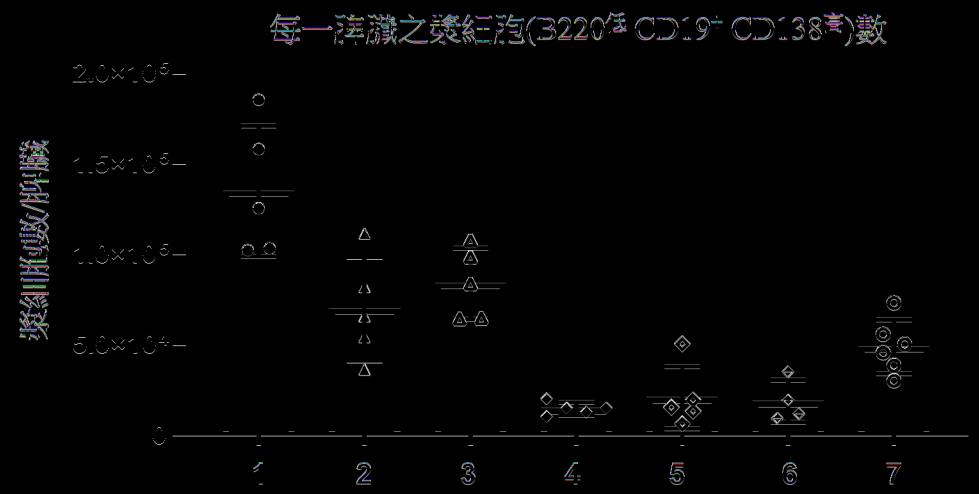
表 4：測試樣本密度函數

1.	不收斂
2.	FACT 30 = 0 − 7e
3.	FACT 3 = 8 − 7e
4.	26 FACT CRD2 = 7e
5.	27 FACT CRD2 = 7e
6.	29 FACT CRD2 = 7e
7.	初次


FC對照
TAC1 80-110-FC
TAC1 13-118-FC
26 TAC1 CRD2 FC
27 TAC1 CRD2 FC
29 TAC1 CRD2 FC
初始
過渡1
過渡2
濾泡生
邊緣區
生發中心
漿細胞
B220+ CD19+ CD23- CD21- IgM+
B220+ CD19+ CD23+ CD21high IgMhigh
B220+ CD19+ CD23+ CD21+ IgM+
B220+ CD19+ CD23- CD21high IgMhigh
B220+ CD19+ GL7+ CD95+
B220low CD19+ CD138high
0
5×10⁶
1×10⁷
1.5×10⁷
2×10⁷
2.5×10⁷
每一濾泡之細胞數(細胞平均值±標準差)

圖12

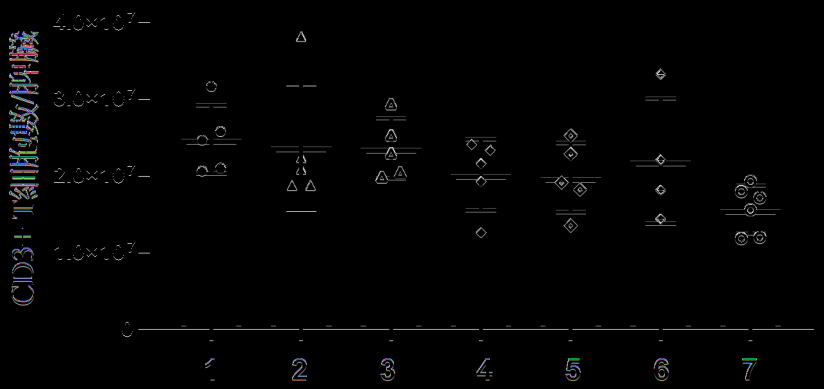




1. Fc對照
2. TACI 30-110 – Fc
3. TACI 13-118 – Fc
4. 26 TACI CRD2-Fc
5. 27 TACI CRD2-Fc
6. 29 TACI CRD2-Fc
7. 初始

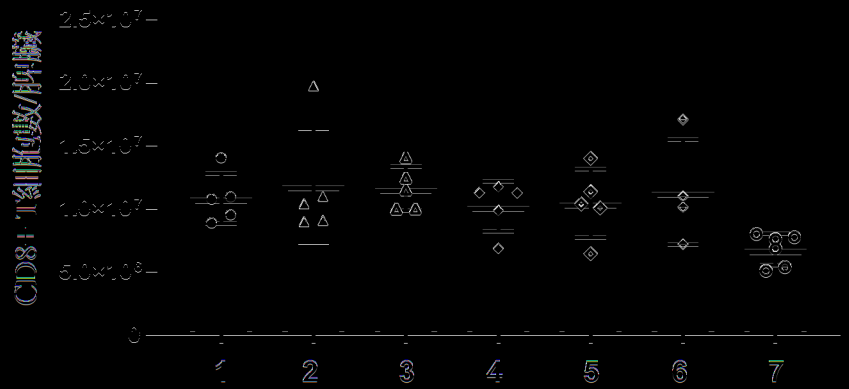
【圖13】

每一淋巴之CD3+ T細胞(CD45+CD3+)數



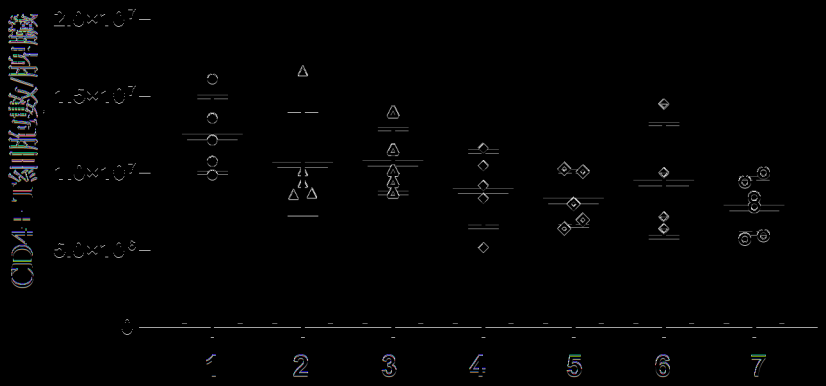
【圖14A】

每一淋巴之CD8+ T細胞(CD45+CD3+CD8+)數



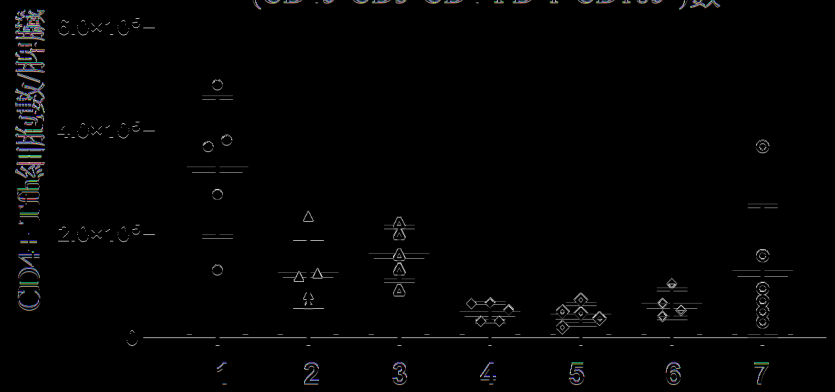
【圖14B】

每一淋巴之CD4+ T細胞(CD45+CD3+CD4+)數



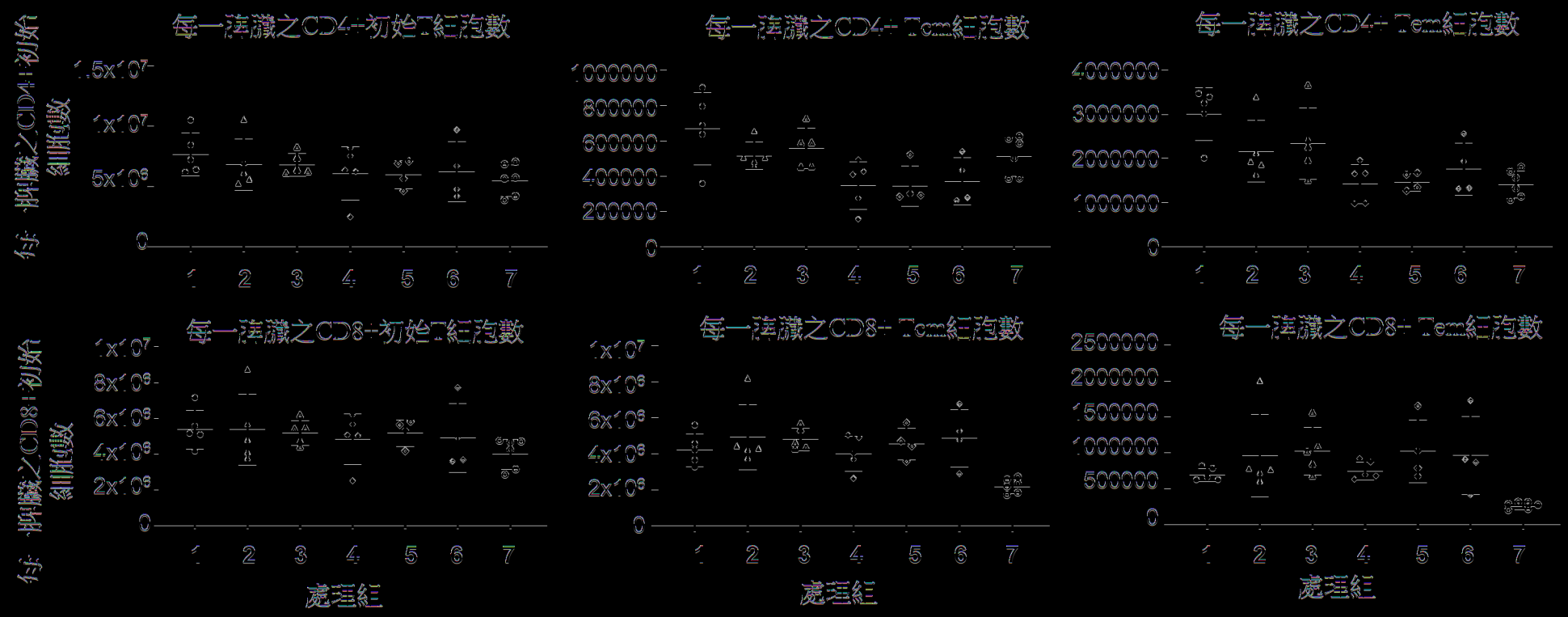
【圖14C】

每一淋巴之濾泡生輔助T細胞
(CD45+CD3+CD4+PD-1+CD185+)數



【圖14D】

1. Fc對照
2. TACI 30-110 – Fc
3. TACI 13-118 – Fc
4. 26 TACI CRD2-Fc
5. 27 TACI CRD2-Fc
6. 29 TACI CRD2-Fc
7. 初始



1. Fc對照
2. TACI 30-110 – Fc
3. TACI 13-118 – Fc
4. 26 TACI CRD2-Fc
5. 27 TACI CRD2-Fc
6. 29 TACI CRD2-Fc
7. 初始

【圖15】

延期來了發料率%
40
30
20
10
0
73%
33%
0%
N=15
N=13
N=4
Fe粉漿
26 FAC-C32 EC
初始
圖 6A

鋼膜厚度分布(0.1)
4
3
2
1
0
Fe粉漿
26 FAC-C32 EC
初始
圖 6B

100
80
60
40
20
0
推計人口に対する比率(%)
86%
73%
25%
N=14
N=12
N=7
解決
Fc結晶
35 TAC-CRD2 FC

第 7A 図

5
4
3
2
1
0
組織強度(%)
解決
Fc結晶
35 TAC-CRD2 FC

第 7B 図