



(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 202227496 A

(43) 公開日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 16 日

(21) 申請案號：110134296

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 09 月 14 日

(51) Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)
A61P29/00 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

(30) 優先權：2020/09/14	歐洲專利局	EP20195961.6
2021/01/12	歐洲專利局	EP21151218.1
2021/02/26	歐洲專利局	EP21159485.8
2021/06/16	歐洲專利局	EP21179711.3

(71) 申請人：瑞士商伊克諾斯科學公司 (瑞士) ICHNOS SCIENCES SA (CH)
瑞士(72) 發明人：麥金 茱莉 MACOIN, JULIE (FR)；克羅塞特 艾米莉 CROSET, AMELIE (FR)；
洛約 傑里 LOYAU, JEREMY (FR)；蒙尼 蒂埃里 MONNEY, THIERRY (CH)；
姆博 拉明 MBOW, LAMINE (US)；杜西 瑪麗艾格尼絲 DOUCEY, MARIE-
AGNES (FR)；拉班卡 瓦倫蒂娜 LABANCA, VALENTINA (IT)

(74) 代理人：趙嘉文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：19 共 296 頁

(54) 名稱

結合至 IL1RAP 之抗體及其用途

(57) 摘要

本發明提供能夠以高親和力與人類 IL1RAP 特異性結合之抗體。此類抗體能夠減少、抑制、並/或完全阻斷 IL-1、IL-33、及/或 IL-36 訊息傳遞路徑，包括受以下一或多種促效物結合所激發之訊息傳遞：IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及 IL-36 γ 。本發明亦提供利用抑制 IL-1、IL-33、及/或 IL-36 訊息傳遞而治療疾病及病症之方法。

The present disclosure provides antibodies that specifically bind human IL1RAP with high affinity. The antibodies are capable of decreasing, inhibiting, and/or fully-blocking IL-1, IL-33, and/or IL-36 signaling pathways, including signaling stimulated by binding of one or more of the following agonists: IL-1 α , IL-1 β , IL-33, IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ . The present disclosure also provides methods of treating diseases and conditions responsive to inhibition of IL-1, IL-33, and/or IL-36 signaling.

指定代表圖：

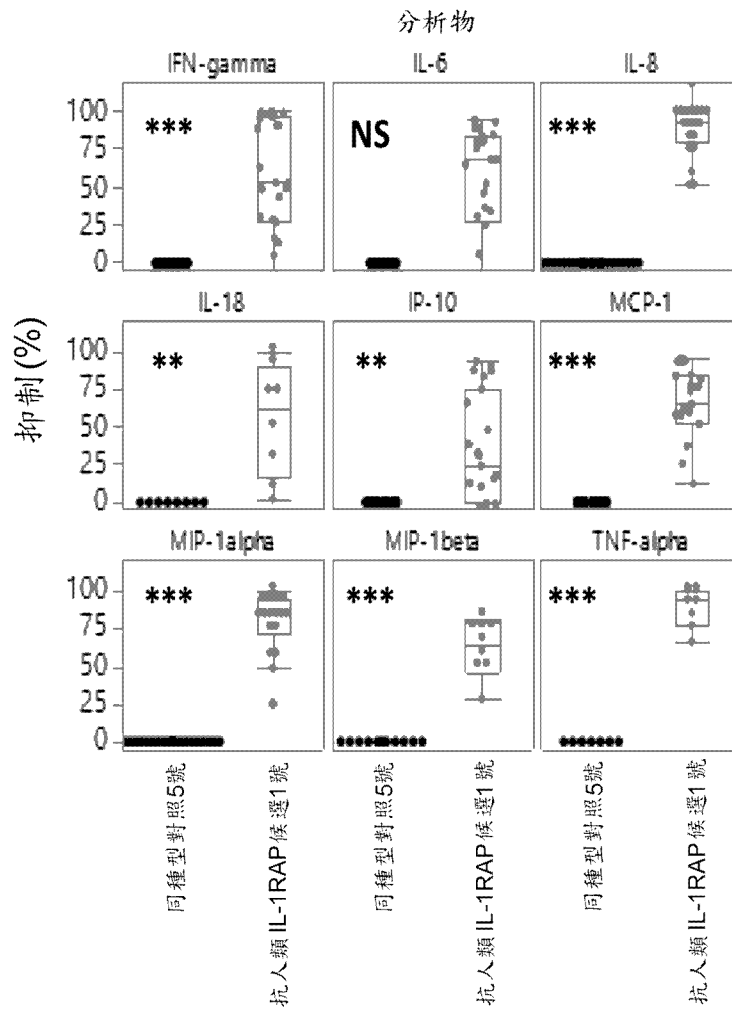


圖 9D

【發明摘要】

【中文發明名稱】 結合至IL1RAP之抗體及其用途

【英文發明名稱】 ANTIBODIES THAT BIND TO IL1RAP AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供能夠以高親和力與人類IL1RAP特異性結合之抗體。此類抗體能夠減少、抑制、並/或完全阻斷IL-1、IL-33、及/或IL-36訊息傳遞路徑，包括受以下一或多種促效物結合所激發之訊息傳遞：IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及IL-36 γ 。本發明亦提供利用抑制IL-1、IL-33、及/或IL-36訊息傳遞而治療疾病及病症之方法。

【英文】

The present disclosure provides antibodies that specifically bind human IL1RAP with high affinity. The antibodies are capable of decreasing, inhibiting, and/or fully-blocking IL-1, IL-33, and/or IL-36 signaling pathways, including signaling stimulated by binding of one or more of the following agonists: IL-1 α , IL-1 β , IL-33, IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ . The present disclosure also provides methods of treating diseases and conditions responsive to inhibition of IL-1, IL-33, and/or IL-36 signaling.

【指定代表圖】 圖9D

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 結合至IL1RAP之抗體及其用途

【英文發明名稱】 ANTIBODIES THAT BIND TO IL1RAP AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係有關特異性結合於人類IL1RAP之抗體及衍生物。本發明亦關於此種抗體在診斷與治療人類疾病上之用途。

【先前技術】

【0002】 介白素-1受體輔助蛋白（Interleukin-1 receptor accessory protein，簡稱為IL1RAP或IL1-Rap）為介白素1受體複合物中之一成分，其所起始之訊息傳遞事件會導致介白素1反應性基因活化。此基因於選擇性剪接下會產生膜結合蛋白異構體及可溶性蛋白異構體，兩者C端相異。於急性期誘發或壓力可能造成可溶性異構體與膜結合異構體兩者間之比率升高。

【0003】 介白素-1 (IL-1)家族之細胞激素配體及受體，係與炎症、自體免疫、免疫調節、細胞增殖、及宿主防禦有關，且會促使發炎、自體免疫、免疫調節、退化性、及細胞增殖性（例如癌症）疾病與疾患發生，其細胞激素及受體為此等疾病與疾患之致病介質。請參見例如「Garlanda et al., *Immunity*, 39:1003-1018 (2013)」。

【0004】 IL-1家族之細胞激素包括介白素-1 α 、介白素-1 β 、介白素-33、介白素-36 α 、介白素-36 β 、及介白素-36 γ 。此等細胞激素各具配體性質，能夠與表現在些許細胞表面上之特定IL-1家族細胞膜受體結合。當IL-1家族細胞激素與其

同族受體(cognate receptor)結合時，會聯合協同受體(co-receptor)形成包含細胞激素、其同族細胞膜受體、及其協同受體之三元複合物。如此產生之複合物會促使包括NF- κ B、AP-1、及絲裂原活化蛋白激酶在內之轉錄因子發生細胞內訊息傳遞及活化，從而觸發一連串發炎及免疫反應，包括產生多種細胞激素、趨化因子、酵素、及黏附分子。

【0005】 IL-1家族中之若干受體，包括介白素-1受體1、ST2（亦稱為介白素-1類受體1）、及介白素-1類受體2 (IL1RL2)，是以IL1RAP為其共同細胞膜協同受體。在由上述其中一IL-1家族之細胞激素、其特異性同族受體、及IL1RAP協同受體所形成之三元訊息傳遞複合物中，IL1RAP是為必要成分。對於受IL-1家族細胞激素IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及IL-36 γ 所激發之些許下游訊息傳遞路徑而言，IL1RAP是促進其作用之必要物質，因此，IL1RAP可謂是IL-1家族訊息傳遞路徑成立之關鍵。

【0006】 WO2012098407A1提及使用包含具IL1RAP特異性結合部分（例如抗體）之製劑，對與表達IL1RAP之固態腫瘤有關之細胞進行死亡誘發及/或抑制其生長及/或細胞增殖。WO2012098407A1揭露針對人類IL1RAP之小鼠IgG2a單株抗體「mAb 81.2」，在黑色素瘤小鼠模型中，其體內施用展現出統計上顯著之延緩腫瘤生長效果。

【0007】 WO2015132602A1提供對人類IL1RAP具有特異性之抗體，及其在固態腫瘤治療上之用途。WO2015132602A1揭露一種特定鼠源性抗體「CAN04」，其以200 pM之KD特異性結合於人類IL1RAP之域2，與食蟹猴IL1RAP交叉反應，從而誘發一或多種癌症細胞株（例如CML）之ADCC，且對受IL-1 α 、IL-1 β 、及IL-33激發之訊息傳遞具有抑制作用。

【0008】 WO2016020502A1 揭露兩種特定鼠源性抗體「CAN01」及「CAN03」，其分別以1.4及0.9 nM之KD特異性結合於人類IL1RAP之域3，與食蟹猴IL1RAP交叉反應，並能夠誘發一或多種癌症細胞株（例如CML）之ADCC。CAN03經判定對於受IL-1 α 、IL-1 β 、及IL-33激發之訊息傳遞具有若干抑制作用，而CAN01對IL-1 α 、IL-1 β 、及IL-33訊息傳遞則缺乏明顯抑制作用。

【0009】 WO2016207304A1 提供能特異性結合於人類IL-1RAcP之兔源性抗體，其對於受IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、及/或IL-36 β 所激發之NF κ B活性具有若干抑制作用。

【0010】 WO2017191325A9是關於特異性結合於人類IL-1R3之人源化IgG1抗體，其對於受IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、及/或IL-36 β 所激發之NF κ B活性具有若干抑制作用。

【0011】 WO2020037154A1是關於特異性結合人類IL-1Rap之人源化抗體，其於有限之體外模型中展現若干抑制作用。

【0012】 因此，為治療、改善、或預防與經IL-1家族細胞激素配體及受體不當訊息傳遞有關之發炎、自體免疫、免疫調節、退化性及細胞增殖性之疾病或疾患，亟待覓得有效之療法。

【發明內容】

【0013】 本發明提供能夠以高親和力與人類IL1RAP特異性結合之抗體。此類抗體能夠減少、抑制、並/或完全阻斷IL-1、IL-33、及/或IL-36訊息傳遞路徑，包括受以下一或多種促效物結合所激發之訊息傳遞：IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-

36 α 、IL-36 β 、及IL-36 γ 。本發明亦提供利用抑制IL-1、IL-33、及/或IL-36訊息傳遞而治療疾病及病症之方法。

【0014】 自體免疫疾病肇因不一而足，且可能起自數種訊息傳遞路徑之不當交互作用。因此，本發明之目的為提供能夠抑制IL-1、IL-33、及/或IL-36訊息傳遞路徑之抗IL1RAP抗體。

【0015】 本發明之抗體可在例如纖維母細胞及PBMC上阻斷上述三種細胞激素在IL1RAP介導下形成之訊息傳遞路徑。

【0016】 藉由全面阻斷上述三種路徑，能夠消除IL1R、IL33R、及IL36R等IL1家族促炎性細胞激素之多種疾病驅動因素，以將ISB 880(本發明之商品名)與單一細胞激素阻斷療法或習知無法全面對抗此三種訊息傳遞路徑之抗IL1RAP抗體作明顯區別。

【0017】 於些許實施例中，本發明提供一種抗IL1RAP抗體，其具有選自以下群組之一第一重鏈CDR區(CDR-H1)、一第二重鏈CDR區(CDR-H2)、及一第三重鏈CDR區(CDR-H3)；

【0018】 (a) CDR-H1包含一胺基酸序列GFXXXXXXXXXX (SEQ ID NO: 265)，其中，在位置3之X可為胺基酸I、T、P中之任一者；在位置4之X可為胺基酸L、F、Y中之任一者；在位置5之X可為胺基酸A、S、P、E、D中之任一者；在位置6之X可為胺基酸V、G、T、H、Q、E、N、D中之任一者；在位置7之X可為胺基酸F、A、S、Y中之任一者；在位置8之X可為胺基酸A、G、S、P中之任一者；在位置9之X可為胺基酸L、M、A中之任一者；在位置10之X可為胺基酸G、T、S、N中之任一者；

【0019】 (b) CDR-H2包含一胺基酸序列AISYDGEGTL (SEQ ID NO: 266)；

【0020】 (c) CDR-H3包含一胺基酸序列ARFXYYXXAFDY (SEQ ID NO: 267)，其中，在位置4之X可為胺基酸R、H中之任一者；在位置6之X可為胺基酸Y、R中之任一者；在位置7之X可為胺基酸T、S中之任一者；

【0021】 或

【0022】 (d) CDR-H1包含一胺基酸序列GXXXXXXXXAIX (SEQ ID NO: 262)，其中，在位置2之X可為胺基酸V、G、S、P、E中之任一者；在位置3之X可為胺基酸I、L、A、G、T、S、P、H、K、R中之任一者；在位置4之X可為胺基酸L、F、A、S、W、H、N、R中之任一者；在位置5之X可為胺基酸G、T、S、Y、P、H、E、N、R中之任一者；在位置6之X可為胺基酸V、A、S、P、Q、N、D中之任一者；在位置7之X可為胺基酸Y、H中之任一者；在位置10之X可為胺基酸H、Q中之任一者；

【0023】 (e) CDR-H2包含一胺基酸序列YIIPXXGXXD (SEQ ID NO: 263)，其中，在位置5之X可為胺基酸T、S中之任一者；在位置6之X可為胺基酸V、L中之任一者；在位置8之X可為胺基酸G、Q中之任一者；在位置9之X可為胺基酸F、Y中之任一者；

【0024】 (f) CDR-H3包含一胺基酸序列ARGQTLYXXGRQFDI (SEQ ID NO: 264)，其中，在位置8之X可為胺基酸A、E、D中之任一者；在位置9之X可為A、T、S胺基酸中之任一者；且

【0025】 其中，所述抗IL1RAP抗體包含一輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 268。

【0026】 於些許實施例中，本發明提供一種抗IL1RAP抗體，其包含一第一重鏈CDR區(CDR-H1)、一第二重鏈CDR區(CDR-L2)、及一第三重鏈CDR區(CDR-L3)，其中：(a) CDR-H1包含一選自SEQ ID NO: 81至140之胺基酸序列；(b) CDR-

H2包含一選自SEQ ID NO: 141至200之胺基酸序列；(c) CDR-H3包含一選自SEQ ID NO: 201至260之胺基酸序列。

【0027】 於些許實施例中，本發明之抗IL1RAP抗體具有一重鏈可變域(VH)，重鏈可變域(VH)之胺基酸序列與選自SEQ ID NO: 8至51、60至70之一序列具有至少90%同一性。

【0028】 本發明係關於一種抗IL1RAP抗體，其包含SEQ ID NO: 128、188、及248之多個重鏈CDR。

【0029】 於本發明所提供之抗IL1RAP抗體之各種實施例中，該抗體之特徵在於具有以下一或多種特性：

【0030】 (a) 該抗體以 1×10^{-8} M或以下、 1×10^{-9} M或以下、 1×10^{-10} M或以下、或 1×10^{-11} M或以下之結合親和力結合於人類IL1RAP；隨選地，其中，所述結合親和力係以對SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 6之IL1RAP多肽之平衡解離常數(equilibrium dissociation constant)(KD)測量；

【0031】 (b) 該抗體使受IL-1激發之訊號、受IL-33激發之訊號、及/或受IL-36激發之訊號減少至少90%、至少95%、至少99%、或100%；隨選地，其中，訊號之減少係以細胞式阻斷檢驗(cell-based blocking assay)測量；隨選地，其中，受IL-1、IL-33、及/或IL-36激發之訊號係由一促效物(agonist)所激發，該促效物係選自IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及IL-36 γ 。

【0032】 (c) 該抗體使因IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及IL-36 γ 促效物中之一或多者結合於其同族受體而起始之細胞內訊號減少至少90%、至少95%、至少99%、或100%；隨選地，其中，細胞內訊號之減少係以細胞式阻斷檢驗測量；

【0033】 (d) 該抗體抑制初代HaCaT角質形成細胞株受IL-1 α 、IL-1 β 、及/或IL-36 β 所激發之IL8釋出；

【0034】 (e) 該抗體抑制初代人類單核細胞受IL-1 β 所激發之IL8釋出；

【0035】 (f) 該抗體抑制初代人類單核細胞受IL-33所激發之INF- γ 釋出；

【0036】 (g) 該抗體抑制嗜中性白血球以IL-1 β 及IL-36 γ 激發後於HaCaT條件培養基培養時之活化；

【0037】 (h) 該抗體結合於人類IL1RAP之域2內之胺基酸殘基；

【0038】 (i) 該抗體與SEQ ID NO: 7之食蟹猴IL1RAP多肽交叉反應；及/或

【0039】 (j) 該抗體與SEQ ID NO: 261之小鼠IL1RAP多肽交叉反應。

【0040】 本發明亦提供抗IL1RAP抗體之實施例，其中： (i) 該抗體是一單株抗體；(ii) 該抗體是一人類抗體、人源化抗體、或嵌合式抗體；(iii) 該抗體是一IgG類之全長抗體，隨選地，其中，該IgG類抗體具有選自IgG1、IgG2、IgG3、及IgG4之同種型；(iv) 該抗體為一Fc區變異體，隨選地為改變效應物功能之Fc區變異體（例如導致效應物功能增加或減少之變異體）、表現出CDC活性、ADCC活性、及/或ADCP活性降低之Fc區變異體、對人類單核白血球、嗜中性球、及/或Jurkat細胞表現出降低細胞毒性之Fc區變異體、或改變抗體半衰期之Fc區變異體；(v) 該抗體為一抗體片段，隨選地選自由F(ab')₂、Fab'、Fab、Fv、單一域抗體(VHH)、及scFv所構成之群組；(vi) 該抗體為一免疫偶聯物(immunoconjugate)，隨選地，其中，該免疫偶聯物包含用於治療IL1RAP介導之疾病或病症之治療劑；(vii) 該抗體是一多重特異性抗體，隨選地為雙特異性抗體；且(viii) 該抗體是一合成抗體，其中，CDR係移植至除免疫球蛋白支架或框架以外之一支架或框架上；隨選地，所述支架係選自替代蛋白支架及人造聚合物支架。

【0041】 於其他實施例中，本發明係提供編碼在此所揭露之抗IL1RAP抗體之單離核酸。

【0042】 於些許實施例中，本發明亦提供一種宿主細胞，該宿主細胞具有可編碼本發明所述抗IL1RAP抗體之核酸。

【0043】本發明亦提供一種用以生產抗IL1RAP抗體之方法，其中，該方法包含培養一宿主細胞，該宿主細胞包含可編碼抗IL1RAP抗體之核酸（或載體），因此抗體能夠產生。

【0044】於些許實施例中，本發明提供一種藥物組成物，其包含本發明所述抗IL1RAP抗體及一藥學上可接受之載體。於些許實施例中，該藥物組成物進一步包含用於治療IL-1、IL-33、IL-36、及/或IL1RAP介導之疾病或病症之治療劑；隨選地，其中，所述治療劑是一化學治療劑。

【0045】本發明亦提供一種治療受試者體內IL1RAP介導疾病之方法，其係包含對受試者施用一治療有效量之本發明抗IL1RAP抗體、或一治療有效量之本發明抗IL1RAP抗體之藥物製劑。

【0046】本發明亦提供一種治療受試者體內由IL-1、IL-33、及/或IL-36訊息傳遞所介導之疾病之方法，其係包含對受試者施用一治療有效量之本發明抗IL1RAP抗體、或一治療有效量之本發明抗IL1RAP抗體之藥物組成物。

【0047】本發明亦提供一種治療受試者體內由受IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及/或IL-36 γ 激發之訊息傳遞所介導之疾病之方法，其包含對受試者施用一治療有效量之本發明抗IL1RAP抗體、或一治療有效量之本發明抗IL1RAP抗體之藥物組成物。

【0048】於在此所揭露治療方法之各種實施例中，IL1RAP介導疾病及病症，或由IL-1、IL-33、及/或IL-36訊息傳遞所介導之疾病，包括發炎疾病、自體免疫疾病、自體發炎疾病、呼吸疾病、代謝疾病、感染、及癌症。於些許實施例中，所述IL1RAP介導疾病及病症可選自：痤瘡、胰臟炎、老年性黃斑部病變(AMD)、氣道過度反應、氣道炎症、過敏性結膜炎、萎縮性側索硬化症(ALS)、過敏性鼻炎、過敏症、阿茲海默症/失智症、萎縮性側索硬化症(ALS)、嗜中性球皮膚病、化膿性汗腺炎、魚鱗癬、過敏性反應、關節炎、氣喘/特異體質過敏症/

鼻瘻肉、動脈硬化、過敏性皮膚炎、自體免疫/自體發炎血管炎（包括但不限於巨細胞動脈炎、高安氏動脈炎、川崎病）、貝賽特氏病（包括神經貝賽特氏病）、骨癌、腦癌、乳癌、惡病質/厭食症、軟骨炎、腦缺血、慢性疲勞症候群、慢性阻塞性肺病、梭狀芽孢桿菌相關疾病、大腸癌、鬱血性心臟衰竭、結膜炎、冠狀動脈發炎、冠狀動脈再狹窄、糖尿病、糖尿病黃斑水腫、糖尿病視網膜病變、乾眼症、子宮內膜異位症、嗜伊紅血球相關腸胃病、嗜伊紅性食道炎、家族性冷因性自體發炎症候群、家族性地中海熱、纖維肌痛、纖維化疾病、食物過敏、廣泛性化膿性乾癬、青光眼、腎絲球腎炎、痛風性關節炎、移植物對抗宿主疾病、蠕蟲感染、失血性休克、化膿性汗腺炎、痛覺過敏、高IgD症候群、高尿酸血症、病因不明性肺纖維化(IPF)、癌症疼痛、感染、發炎性腸道疾病（IBD，包括但不限於潰瘍性結腸炎及克隆氏症）、肌肉拉傷引起之發炎病症、與角膜移植有關之炎性眼疾、發炎性疼痛、流感後遺症、腸癌、缺血症、兒童關節炎、川崎氏病、腎臟癌、萊伯氏先天性黑蒙症、肝癌、肝病、肺癌、巨噬細胞活化症候群(MAS)、黃斑部病變、穆韋二氏症候群、多發性骨髓瘤、多發性硬化症、肌肉骨骼疼痛、骨髓性及其他白血病、骨髓增生不良症候群(MDS)、心肌功能障礙、肌肉病變、鼻瘻肉、新生兒多重系統發炎疾病、神經毒性、嗜中性球皮膚病（包括掌蹠膿疱症、壞疽性膿皮症、乾癬、史維特症候群）、非感染性結膜炎、非感染性葡萄膜炎、非小細胞肺癌、骨科手術、骨性關節炎、骨質疏鬆、疼痛、胰腺癌、帕金森氏症、牙周病、週邊血管疾病、風濕性多肌痛、息肉狀脈絡膜血管病變(PCV)、子癲前症或子癲症、早產現象、前列腺癌、原蟲感染、乾癬、乾癬性關節炎、壞疽性膿皮症、硬皮症、再灌注傷害、呼吸道融合病毒(RSV)、擴張術與支架放置後之再狹窄、視網膜剝離、視網膜色素病變、早產兒視網膜病變(ROP)、類風濕性關節炎、嗜伊紅性筋膜炎、敗血性休克、鎌狀細胞貧血、放射治療副作用、SAPHO（滑膜炎synovitis、痤瘡acne、膿疱症pustulosis、骨質增生hyperostosis、

及骨炎osteitis) 症候群、鼻竇炎、皮膚癌、睡眠障礙、扭傷發炎、史迪爾氏病、胃癌、全身性紅斑性狼瘡(包括狼瘡腎炎)、顛頷關節疾病、TNF受體相關之週期症候群及其他遺傳性發熱症候群、移植排斥、外傷、眼外傷、第二型糖尿病、及白斑病。

【0049】 於些許實施例中，本發明亦提供一種治療受試者體內癌症之方法，所述方法包含對受試者施用一治療有效量之本發明抗IL1RAP抗體，或一治療有效量之本發明抗IL1RAP抗體之藥物製劑。於實施例中，所述癌症係選自乳癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、胰臟癌。

【0050】 於些許實施例中，本發明亦提供一種偵測生物樣本中IL1RAP表現量之方法，其包含使樣本與本發明所述抗IL1RAP抗體接觸之步驟。本發明抗IL1RAP抗體可用於任何已知檢驗方法，例如競爭結合檢驗、直接及間接三明治檢驗、免疫沉澱檢驗、及酵素連結免疫吸附分析法(ELISA) (參見「Sola, 1987, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, pp. 147-158, CRC Press, Inc.」)，以達成IL1RAP之偵測與定量。所述抗體於多種檢驗中均以高親和力結合於人類IL1RAP多肽 (SEQ ID NO: 1或6)。

【圖式簡單說明】

【0051】

[圖1] 以表面電漿共振(SPR)，評估於抗IL-1RAP-C8 Fab及抗IL-1RAP-C3 Fab結合至人類IL-1RAP時所形成之人類IL-1RAP/IL-1R1/IL-1 β 協同受體/受體/細胞激素複合物阻斷情況。將重組人類IL-1RAP Fc融合蛋白固定於偶聯抗人類IgG Fc之S系列CM5感應晶片上。將HBS-EP+緩衝液中300 nM濃度之Fab片段注射至固定人類IL-1RAP上達到飽和，隨後將50 nM IL-1R1、100 nM IL-1 β 及300 nM Fab

片段於HBS-EP+緩衝液中形成之預混溶液進行第二次注射。使用抗IL-1RAP-E1 Fab為非阻斷劑對照組。標繪圖顯示共振單位數（縮寫為RU；Y軸）與時間（X軸）關係資料。曲線標以飽和用Fab克隆名。

[圖2] 以使用表面電漿共振，進行抗IL-1RAP-C8克隆與抗IL-1RAP-C3克隆對人雞IL-1RAP嵌合體之結構域映射。將抗IL-1RAP-C8 IgG1 LALA (A)或抗IL-1RAP-C3 IgG1 LALA (B)固定於偶聯抗人類IgG Fc之S系列CM5感應晶片。將在HBS-EP+緩衝液中50 nM濃度之人雞IL-1RAP嵌合體注射到固定之抗IL-1RAP IgG1 LALA上，隨後解離於HBS-EP+緩衝液。「hs」代表人類結構域，「gg」代表雞結構域。繼而將人雞嵌合體依序以其各別人域或雞域描述，例如hs-gg-gg IL-1RAP代表具有人域1、雞域2及雞域3之IL-1RAP。標繪圖顯示共振單位數（縮寫為RU；Y軸）與時間（X軸）關係資料。

[圖3] 利用Octet生物膜干涉技術，進行抗IL-1RAP-C8克隆及抗IL-1RAP-C3克隆對人類IL-1RAP之抗原決定位聚類。將生物素化之人類IL-1RAP-avi-his蛋白載入鏈親和素SA生物感測器。將動力緩衝液中200 nM濃度之抗IL-1RAP-C8 Fab注射到固定之人類IL-1RAP上至表面飽和。隨後，將最終濃度200 nM之抗IL-1RAP-C3 Fab及抗IL-1RAP-C8 Fab的預混溶液分別注射於飽和表面上。使用抗IL-1RAP-E1 Fab取代抗IL-1RAP-C3 Fab執行相同實驗程序，以做為非競爭對照組。標繪圖顯示與感應晶片尖端的結合，波長位移（單位奈米；Y軸）與時間（X軸）的關係。曲線標以競爭Fab克隆名。

[圖4] 抗IL-1RAP-C8-RecC-ES IgG1 LALA對人類及食蟹猴IL-1RAP之表面電漿共振測量。將抗IL-1RAP-C8-RecC-ES IgG1 LALA固定於偶聯抗人類IgG Fc之S系列CM5感應晶片上。將HBS-EP+緩衝液中多種濃度之人類IL-1RAP-avi-his或食蟹猴IL-1RAP-avi-his注射於固定之IgG1 LALA上。圖中係於(A)人類IL-1RAP及(B)食蟹猴IL-1RAP各取一具代表性之複製呈現。標繪圖顯示共振單位數（縮寫

第11頁，共 113 頁(發明說明書)

為RU；Y軸）與時間（X軸）關係資料。虛線代表測得資料，實線代表模擬擬合 (simulated fit)。KD：平衡解離常數(equilibrium dissociation constant)；Ka：締合常數(association constant)；Kd：解離常數(dissociation constant)。

[圖5] 抗IL-1RAP-C3-A3 mmIgG2a LALA對小鼠IL-1RAP之表面電漿共振測量。將抗IL-1RAP-C3-A3 mmIgG2a LALA固定在偶聯抗小鼠IgG Fc之S系列CM5感應晶片上。將HBS-EP+緩衝液中多種濃度之小鼠IL-1RAP-his注射於固定之IgG2a LALA上。圖中呈現一具代表性之複製。標繪圖顯示共振單位數（縮寫為RU；Y軸）與時間（X軸）關係資料。虛線代表測得資料，實線代表模擬擬合。KD：平衡解離常數；Ka：締合常數；Kd：解離常數。

[圖6] 抗人類IL-1RAP候選1號特異性結合於人類及食蟹猴IL-1RAP。以多種細胞株及細胞類型培養抗人類IL-1RAP候選1號（●）或同種型對照5號（■）分析劑量反應。利用單株抗人類IgG PE-Cyanine7二級抗體偵測結合之抗體。圖表顯示各細胞株之非線性S形迴歸結合曲線（相對幾何平均螢光強度）。每一數據點代表特定細胞株之一筆測量值。就多名提供者進行多次獨立實驗（HaCaT及HaCaT IL-1RAP KO：4次及3次獨立實驗；人類真皮纖維母細胞：2次獨立實驗-共計5名提供者；人類嗜中性球：2次實驗-共計6名提供者；食蟹猴真皮纖維母細胞：2次獨立實驗-共計4名提供者）。

[圖7] 抗人類IL-1RAP候選1號於HaCaT刺激檢驗中對IL-1及IL-36誘發之細胞激素釋出皆具抑制效果。以IL-1 β 或IL-36 γ 刺激之HaCaT野生型細胞株培養抗人類IL-1RAP候選1號（●）或同種型對照5號（■）分析劑量反應。圖表顯示各刺激物（IL-1 β 或IL-36 γ ）之非線性S形迴歸抑制曲線。每一數據點是一獨立實驗之測量值。執行兩次獨立實驗。

[圖8] 抗人類IL-1RAP候選1號在人類周邊血液單核細胞(PBMC)刺激檢驗中，對IL-33誘發之細胞激素釋出具抑制效果。以IL-1 β 或IL-12+IL-33激發之

hPBMC培養抗人類IL-1RAP候選1號(●)或同種型對照5號(■)分析劑量反應。圖表顯示各刺激物(IL-1 β 或IL-12+IL-33)之非線性S形迴歸抑制重疊曲線。每條曲線代表3名提供者之重疊。執行兩次獨立實驗。

[圖9] 抗人類IL-1RAP候選1號在全血再刺激檢中，對結合細胞激素刺激下之細胞激素釋出具有抑制效果。以IL-1 α 、IL-1 β 、IL-12、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 及IL-36 γ 之組合在人類全血中培養抗人類IL-1RAP候選1號(●)或同種型對照5號(■)。圖表顯示組合物對細胞激素及趨化因子釋出之影響，以及抗人類IL-1RAP候選1號對可溶性標記物釋出(A、B、C)及正規化抑制資料(D)每次讀出之效用。每一點代表一名提供者之一筆測量值。執行八次獨立實驗。NS代表不顯著；*表示 $0.01 < p < 0.05$ ；**表示 $0.001 < p < 0.01$ ；***表示 $p < 0.001$ 。

[圖10] 抗人類IL-1RAP候選1號對以IL-1 β 及IL-36 γ 刺激後之HaCaT條件培養基培養下之嗜中性白血球活化具有抑制效果。以IL-1 β 及IL-36 γ 刺激之HaCaT野生型細胞株培養抗人類IL-1RAP候選1號(●)或同種型對照5號(■)。刺激後24小時收穫條件培養基，並以新鮮分離之嗜中性球進行培養。圖表顯示抗人類IL-1RAP候選1號對活化嗜中性球百分比之影響。每一點代表一名提供者之一筆測量值。以共計9名提供者執行三次獨立實驗。NS代表不顯著；*表示 $0.01 < p < 0.05$ ；**表示 $0.001 < p < 0.01$ ；***表示 $p < 0.001$ 。

[圖11] 抗小鼠IL-1RAP候選1號特異性結合於小鼠IL-1RAP。以NIH-3T3細胞株培養抗小鼠IL-1RAP候選1號(●)或同種型對照2號(■)分析劑量反應。以單株抗小鼠IgG PE-Cyanine7二級抗體偵測結合之抗體。圖表顯示NIH-3T3細胞株之非線性S形迴歸結合曲線(相對幾何平均螢光強度)。每一數據點代表特定細胞株之一筆測量值。進行多次獨立實驗。

[圖12] 抗小鼠IL-1RAP候選1號在NIH-3T3刺激檢驗中對IL-33及IL-36-誘發細胞激素釋出皆有抑制作用。以mIL-1 β 、hIL-33或mIL-36s激發之NIH-3T3培養小

第13頁，共 113 頁(發明說明書)

鼠IL-1RAP候選1號(●)或同種型對照2號(■)分析劑量反應。圖表顯示各刺激物之非線性S形迴歸抑制曲線。每一數據點代表一筆測量值。

[圖13] 介白素注射24小時後，抗小鼠IL-1RAP候選1號抑制小鼠血清中之IL-5釋出。於第0天對C57BL/6JRj小鼠進行不同處理物之腹腔注射。處理注射後兩小時，對小鼠腹腔注射介白素混合物(小鼠IL-1 β 、人類IL-33、及小鼠IL36 α 、 β 及 γ)。第一次處理注射後24小時，將小鼠安樂死。取小鼠血清進行Luminex分析。IL-5釋出進行定量。資料取自Bely_4研究。

[圖14] 介白素注射72小時後，抗小鼠IL-1RAP候選1號抑制小鼠血清中之IL-5釋出。於第0天、第1天及第2天對C57BL/6JRj小鼠進行不同處理物之腹腔注射。處理注射後兩小時，對小鼠腹腔注射介白素混合物(小鼠IL-1 β 、人類IL-33、及小鼠IL36 α 、 β 及 γ)。第一次處理注射後72小時，將小鼠安樂死。取小鼠血清進行Luminex分析。IL-5釋出進行定量。資料取自Bely_5研究。

[圖15] 介白素注射後72小時，抗小鼠IL-1RAP候選1號抑制小鼠血清中之Gro α 釋出。於第0天、第1天及第2天對C57BL/6JRj小鼠進行不同處理物之腹腔注射。處理注射後兩小時，對小鼠腹腔注射介白素混合物(小鼠IL-1 β 、人類IL-33、及小鼠IL36 α 、 β 及 γ)。第一次處理注射後72小時，將小鼠安樂死。取小鼠血清進行Luminex分析。Gro α 釋出進行定量。資料取自Bely_5研究。

[圖16] 抗小鼠IL-1RAP候選1號在類乾癬皮膚炎症模型中顯著降低脫屑及損害程度。連續7至14天，每日於剃毛後小鼠背部及兩耳局部塗抹5% IMQ乳霜(Aldara®)以施用IMQ。經IMQ處理之皮膚區域覆蓋Tegaderm™無菌不透明敷料，以保護局部塗抹。每日以阿那白滯素經由腹腔注射對小鼠實施處理，除阿那白滯素以外之其他所有分子則每三天一次透過腹膜內途徑施用。每日檢查小鼠身體，並根據PASI(乾癬面積及嚴重指數)計分如下：紅斑(皮膚刺激/發紅)及焦痂

(瘡癩) 形成 (1-4分) / 脫屑及損害嚴重度量表 (1-4分)。資料取自IMQ_s2研究。

[圖17] 抗小鼠IL-1RAP候選1號在類乾癬皮膚炎症小鼠模型中抑制嗜中性球滲透。連續十二天，每日於剃毛後小鼠背部及兩耳局部塗抹5% IMQ乳霜 (Aldara®) 以施用IMQ。經IMQ處理之皮膚區域覆蓋Tegaderm™無菌不透明敷料，以保護局部塗抹。每日以阿那白滯素經由腹腔注射對小鼠實施處理，除阿那白滯素以外之其他所有分子則每三天一次透過腹膜內途徑施用。每日檢查小鼠身體，並根據PASI (乾癬面積及嚴重指數) 計分如下：紅斑 (皮膚刺激/發紅) 及焦癩 (瘡癩) 形成 (1-4分) / 脫屑及損害嚴重度量表 (1-4分)。於研究結束時，對背部皮膚執行IHC。就每隻小鼠每一玻片4件皮膚樣本 / 每玻片10張照片，進行棘皮症定量。資料取自IMQ_s2研究。

[圖18] 小鼠背部皮膚之組織學分析照片。對小鼠施以咪喹莫特與PBS (A)、同種型對照3號(B)、1 mg抗小鼠IL-1RAP候選1號(C)、250 ug抗小鼠IL-1RAP候選1號(D)、阿那白滯素(E)、mIL36Ra (F)、或不處理小鼠(G)。資料取自IMQ_s2研究。

[圖19] (A) 以5 ng/ml之IL-1 α 或5 ng/ml之IL-1 β 於人類全血中培養抗人類IL-1RAP候選1號 (●) 之劑量反應及同種型對照4號 (■) 之最大劑量。圖表顯示抗人類IL-1RAP候選1號對每次讀出之抑制作用。各點為刺激指數較基線高出三倍 (SI > 3) 之受測提供者之抑制百分比之平均值 +/- 信賴區間。就總計15名提供者進行三次獨立實驗。(B) 表中顯示圖表中所含每次刺激及每次讀出時15名受測提供者中應答之人數 (相較於基線SI > 3)。

【實施方式】

【0052】 本發明提供抗體，包括以高親和力與人類IL1RAP特異性結合之人工源化抗體。本發明抗IL1RAP抗體能夠減少、抑制、並/或完全阻斷經由IL1RAP介導路徑達成之細胞內訊息傳遞，包括IL-1、IL-33、及/或IL-36訊息傳遞路徑。更具體而言，在此所揭露之抗IL1RAP抗體能夠減少、抑制、並/或完全阻斷因IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及IL-36 γ 等一或多種促效物之結合而激發之訊息傳遞。本發明亦提供使用該抗IL1RAP抗體治療IL1RAP介導疾病之方法，包括對於IL-1、IL-33、及/或IL-36訊息傳遞受抑制有所反應之疾病及病症，包括，但不限於，各種癌症（例如乳癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、胰臟癌），以及發炎、感染、及自體免疫疾病。

【0053】 術語與技術概述

【0054】 於本說明書及所附申請專利範圍中，除非上下文另有指定，否則單數形態之「一」包括複數指稱。因此，舉例而言，「一蛋白」實應包括超過一種蛋白，且「一化合物」實意指超過一種化合物。「包含」與「包括」等語可互換使用，且無限制意圖。若實施例之敘述使用「包含」一語，所屬技術領域中具有通常知識者應可領會實施例在特定情況下可改用「實質上由某物構成」或「由某物構成」等語描述。

【0055】 若提及數值範圍，除非上下文另有明確指定，否則該範圍之上下限間之所有數值及各中間數值之十分之一值，及任何其他指稱數值或指稱範圍中之數值，應屬本發明範疇。較小範圍之上下限可獨立納入於較小範圍，且亦屬本發明範疇，除非於所稱範圍中特別排除。若所稱範圍包括此等限值中之一或兩者，則排除該等涵蓋範圍之(i)一者或(ii)兩者之範圍亦屬本發明範疇。例如，「1至50」包括「2至25」、「5至20」、「25至50」、「1至10」等。

【0056】 一般而言，在此所用命名方式及在此所描述之技術與程序，包括所屬技術領域中具有通常知識者所熟知且普遍使用者，例如「Sambrook et al.,

Molecular Cloning-A Laboratory Manual (2nd Ed.), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989」(以下稱為「Sambrook」)；「Current Protocols in Molecular Biology, F. M. Ausubel et al., eds., Current Protocols, a joint venture between Greene Publishing Associates, Inc. and John Wiley & Sons, Inc.」(至2011年增補)(以下稱為「Ausubel」)；「Antibody Engineering, Vols. 1 and 2, R. Kontermann and S. Dubel, eds., Springer-Verlag, Berlin and Heidelberg (2010)」；「Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols, V. Ossipow and N. Fischer, eds., 2nd Ed., Humana Press (2014)」；「Therapeutic Antibodies: From Bench to Clinic, Z. An, ed., J. Wiley & Sons, Hoboken, N.J. (2009)」；及「Phage Display, Tim Clackson and Henry B. Lowman, eds., Oxford University Press, United Kingdom (2004)」中所描述之常用技術及方法。

【0057】於本發明中所提及之所有出版品、專利、專利申請及其他文件，應以如同其各自於所有目的下分別獲參照而經參照併入本發明之程度，而於所有目的下經參照而以其整體併入本發明。

【0058】除非另有定義，否則所有在此涉及之技術及科學用語均應具有如同所屬技術領域中具有通常知識者所通常理解之含意。應知在此所用之術語僅為描述特定實施例之用，並無限制意圖。於解釋本發明時，應以下列語彙說明為準，且於適用之處，術語之單數型態亦應包括複數型態，反之亦然。

【0059】於本發明中，「IL1RAP」意指介白素-1受體輔助蛋白(interleukin-1 receptor accessory protein)，其為IL-1家族中若干受體之細胞膜協同受體(co-receptor)，IL-1家族受體包括介白素-1受體1(IL1R1)、ST2(亦稱為介白素-1類受體1或IL1RL1)、及介白素-1類受體蛋白2(IL1RL2)。應知介白素-1受體輔助蛋白，即IL1RAP，於此技術領域中有時亦稱為「IL-1RAP」、「IL-1RAcP」、

「IL1RAcP」、或「IL-1R3」。「IL1RAP」、「IL-1Rap」、與「IL1RAP蛋白」等語在此互換使用。

【0060】 於本發明中，「IL1RAP介導病症」或「IL1RAP介導疾病」包含所有與特定訊息傳遞路徑功能異常有關之醫學病症，所述路徑係由IL-1家族之細胞激素連同協同受體IL1RAP所介導之訊息傳遞路徑，包括但不限於受IL-1家族之細胞激素IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及IL-36 γ 所激發之下游訊息傳遞路徑。例如，IL1RAP介導疾病可包括，但不限於，由IL-1、IL-33、及/或IL-36訊息傳遞路徑之拮抗劑或抑制劑所介導及/或對其有反應之疾病，包括癌症、發炎、感染、及自體免疫疾病。更具體而言，IL1RAP介導疾病可包括，但不限於，瘰癧、急性嚴重潰瘍性結腸炎、成人史迪爾氏病、過敏性鼻炎、痛風性關節炎、兒童關節炎、骨性關節炎、類風濕性關節炎、硬皮症、關節炎疼痛、氣喘、動脈硬化、異位性濕疹、貝賽特氏病、惡病質、乳癌、大腸直腸癌、非小細胞肺癌、胰臟癌、慢性阻塞性肺病、乾眼症候群、家族性冷性自體發炎症候群、家族性地中海熱、食物過敏、廣泛性化膿性乾癬、化膿性汗腺炎、高IgD症候群、高尿酸血症、穆韋二氏症候群、新生兒多重系統發炎疾病、肌肉骨骼疼痛、掌蹠膿疱症、週邊血管疾病、風濕性多肌痛、鼻瘻肉、乾癬、壞疽性膿皮症、再狹窄、鎌狀細胞貧血、鼻竇炎、TNF受體相關之週期症候群、第二型糖尿病、及潰瘍性結腸炎。

【0061】 於本發明中，「受IL-1激發之訊號」意指因IL-1細胞激素(例如IL-1 α 或IL-1 β 等)結合於其同族細胞表面受體IL1R1而起始之細胞內訊號。範例受IL-1激發之訊號包括可利用細胞式阻斷檢驗測量者，例如本發明實施例中所揭露者。

【0062】 於本發明中，「受IL-33激發之訊號」意指因IL-33細胞激素(例如IL-33)結合於其同族細胞表面受體IL1RL1(亦稱為ST2)而起始之細胞內訊號。

範例受IL-33激發之訊號包括可利用細胞式阻斷檢驗測量者，例如本發明實施例中所揭露者。

【0063】於本發明中，「受IL-36激發之訊號」意指因IL-36細胞激素(例如IL-36 α 、IL-36 β 、或IL-36 γ 等)結合於其同族細胞表面受體IL1RL2而起始之細胞內訊號。範例受IL-36激發之訊號包括可利用細胞式阻斷檢驗測量者，例如本發明實施例中所揭露者。

【0064】「細胞式阻斷檢驗(cell-based blocking assay)」意指一種檢驗，可用於量測抗體抑制或降低其結合抗原之生物活性的能力。例如，細胞式阻斷檢驗可用於量測對特定生物或生物化學功能產生抑制效果所需之抗體濃度，例如經由IL-1、IL-33、及IL-36訊息傳遞路徑之IL1RAP介導細胞內訊息傳遞。於些許實施例中，係利用細胞式阻斷檢驗量測抗體(例如本發明之抗IL1RAP抗體)之半抑制濃度(IC50)及/或90%抑制濃度(IC90)。於些許實施例中，係利用細胞式阻斷檢驗判定抗體是否能夠阻斷促效物(例如IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ)與其同族受體間之反應。可用於本發明抗體之細胞式阻斷檢驗包括初代細胞檢驗(例如HaCaT細胞)以及報告細胞或感測細胞檢驗。IL-1、IL-33、及IL-36訊息傳遞路徑之細胞式阻斷檢驗範例可如本發明實施例中所描述者。

【0065】於本發明中，「抗體」意指一種分子，其一或多條多肽鏈能夠對特定抗原進行特異性結合或產生免疫反應。本發明範例抗體包括單株抗體、多株抗體、嵌合式抗體、人源化抗體、人類抗體、多重特異性(或異質接合)抗體(例如雙特異性抗體)、單價抗體(例如單臂抗體)、多價抗體、抗原結合片段(例如Fab'、F(ab')₂、Fab、Fv、rIgG、及scFv片段)、抗體融合、及合成抗體(或抗體模擬物)。

【0066】「抗IL1RAP抗體」或「結合IL1RAP之抗體」意指能夠以充分親和力與IL1RAP結合，而可在靶定IL1RAP時做為診斷劑及/或治療劑之抗體。於些

許實施例中，例如以放射免疫分析(RIA)量測時，抗IL1RAP抗體與無關之非IL1RAP抗原之結合程度，係較該抗體與IL1RAP之結合程度的10%還低。於些許實施例中，結合於IL1RAP之抗體具有平衡解離常數(KD)為<1 pM、<100 nM、<10 nM、<1 nM、<0.1 nM、或<0.01 nM（例如 10^{-8} M或以下，例如 10^{-8} M至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M至 10^{-13} M）。

【0067】 「全長抗體」、「完整抗體」、或「全抗體」在本發明中可互換使用，意指其結構實質上類似於天然抗體結構或其重鏈中包含在此所定義Fc區之抗體。

【0068】 「抗體片段」意指全長抗體中能夠與全長抗體結合至相同抗原之一部分。抗體片段之範例包括，但不限於，Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；雙體抗體(diabodies)；線性抗體；單價或單臂抗體；單鏈抗體分子（例如scFv）；及由抗體片段形成之多重特異性抗體。

【0069】 抗體之「類別」意指其重鏈所具有之恆定區或恆定域的種類。抗體分為五大類別：IgA、IgD、IgE、IgG、及IgM，且其中數種可進一步分為子類別（同種型），例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及IgA2。對應於不同免疫球蛋白類別之重鏈恆定域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、及 γ 。

【0070】 「可變區」或「可變域」意指抗體重鏈或輕鏈中涉及抗體抗原結合之區域。天然抗體中重鏈及輕鏈之可變域（分別為VH及VL）通常具有相似之結構，每一區域包含四個保留框架區(FR)及三個高度變異區(CDR)（參見例如「Kindt et al., Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91」）。單一VH或VL域即可能足以產生抗原結合特異性。此外，利用結合於特定抗原之抗體的VH或VL域，可將結合於特定抗原之抗體分離，以分別篩選出互補VL域或VH域的資料庫（參見例如「Portolano et al., J. Immunol., 150:880-887 (1993); Clarkson et al., Nature, 352:624-628 (1991)」）。

【0071】於本發明中，「高度變異區」或「CDR」意指抗體可變域中序列高度變動並/或形成結構上經定義之環圈（「高變環圈」）之區域。一般而言，天然抗體包含四條鏈，並具六個CDR；其中三個在重鏈可變域VH（CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3），另三個在輕鏈可變域VL（CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3）。CDR通常包含來自高變環圈及/或來自「互補性決定區(CDR)」之胺基酸殘基。除非另有指定，否則CDR殘基及可變域中之其他殘基（例如FR殘基）是依據Kabat索引進行編號（參見「Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)」）。

【0072】於本發明中，「互補性決定區(Complementarity determining region)」或「CDR」意指可變域之CDR中具有最高序列變動性且/或涉及抗原辨識之區域。一般而言，天然抗體包含四條鏈，並具有六個CDR；其中三個在重鏈可變域VH（H1、H2、H3），另三個在輕鏈可變域VL（L1、L2、L3）。範例中CDR（CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2、及CDR-H3）出現於L1之胺基酸殘基24-34、L2之50-56、L3之89-97、H1之26-35或31-35、H2之50-65或50-65、及H3之93-102或95-102。（參見前述之Kabat等人）。Kabat等人（如前述）之方法為收集比對免疫球蛋白超家族中不同成員之序列，而諸如Chothia等人（參見「Chothia - J Mol Biol. 1987 Aug 20;196(4):901-17 and Nature. 1989 Dec 21-28;342(6252):877-83.」）及Lefranc等人（參見「IMGT - Nucleic Acids Res. 1999 Jan 1;27(1):209-12.」）則就此提出替代方法，即對免疫球蛋白可變域之胚原序列（germline sequence）使用統一之編號方案。所有此等替代定義均包含於本發明範圍，且於本說明書中提出之序列並非意在排除以替代方式定義之CDR序列，其可能僅包含序列列表中所提供CDR序列之部分。於依據Chothia等人之特定CDR序列中，出現於H1之胺基酸殘基26-31、H2之52-65、及H3之95-102；於依據

LeFranc等人之特定CDR序列中，出現於H1之胺基酸殘基27-38、H2之56-65、及H3之105-117。

【0073】 「框架(Framework)」或「FR」意指高度變異區(CDR)殘基以外之其他可變域殘基。可變域之FR通常包含四個FR域：FR1、FR2、FR3、及FR4。據此，CDR及FR序列通常出現於VH（或VL）中之以下序列：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0074】 「天然抗體」意指自然產生之免疫球蛋白分子。例如，天然IgG抗體為約150,000道爾頓之異四聚體醣蛋白，由兩條相同之輕鏈及兩條相同之重鏈藉由雙硫鍵連接所構成。每一重鏈自N端至C端具有一個可變域(VH)，亦稱為可變重域或重鏈可變域，隨後是三個恆定域（CH1、CH2、及CH3）。同樣，每一輕鏈自N端至C端具有一個可變域(VL)，亦稱為可變輕域或輕鏈可變域，隨後是一個恆定輕域(CL)。基於抗體輕鏈恆定域之胺基酸序列不同，抗體之輕鏈可分為兩類，分別稱為 κ 及 λ 。

【0075】 於本發明中，「單株抗體」意指取自大體上屬於同質之抗體族群之抗體，所謂同質意指除卻可能之變異體抗體（例如含有自然發生突變或單株抗體產生過程中產生之突變之變異體抗體，且為數通常不多）外，族群中之個別抗體完全相同並/或結合於相同抗原決定位。多株抗體製劑通常包括針對不同決定簇（抗原決定位）之不同抗體，而單株抗體製劑之每一單株抗體則僅針對抗原上之單一決定簇。因此，「單株」一詞表示抗體是取自大體上屬於同質之抗體族群，但不表示抗體必須是以特定方法製作。例如，所用之單株抗體可透過多種技術製成，包括但不限於細胞融合法、重組DNA法、噬菌體表現法、以及利用包含所有或部分人類免疫球蛋白基因座(loci)之轉基因動物的方法，上述單株抗體製造方法及其他範例方法皆可用於製作本發明所述之單株抗體。

【0076】 「嵌合式抗體」意指其重鏈及/或輕鏈之一部分係取自特定來源或物種，而重鏈及/或輕鏈之其餘部分則取自不同來源或物種之抗體。

【0077】 「人源化抗體」意指包含來自非人類CDR的胺基酸序列及來自人類FR的胺基酸序列之嵌合式抗體。於特定實施例中，人源化抗體實質上包含所有之至少一個，且通常為二個可變域，其中所有CDR或大體上所有CDR均對應於非人類抗體之CDR，且所有FR或大體上所有FR均對應於人類抗體之FR。人源化抗體可隨選包含取自人類抗體之抗體恆定域之至少一部分。抗體之「人源化形式」，例如非人類抗體，是指業已經歷人源化之抗體。

【0078】 「人類抗體」意指抗體中之胺基酸序列對應於人類或人類細胞所產生之抗體，或對應於使用人類抗體庫或其他人類抗體編碼序列之非人類來源所衍生之抗體。人類抗體之定義特別排除包含與非人類抗原結合之殘基之人源化抗體。

【0079】 「人類共通框架」是一框架，其表現出所選人類免疫球蛋白VL或VH框架序列中最常見之胺基酸殘基。一般而言，所選人類免疫球蛋白VL或VH序列係來自可變域序列之子群(subgroup)。一般而言，序列之子群如同Kabat等人所述者，參見「Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda Md. (1991), vols. 1-3」。在一種實施例中，就VL而言，子群是指上述Kabat等人所用之子群卡帕(kappa)I。在一種實施例中，就VH而言，子群是指上述Kabat等人所用之子群III。

【0080】 於本發明中，「受體人類框架」是指框架中包含取自人類免疫球蛋白框架或人類共通框架之輕鏈可變域(VL)框架或重鏈可變域(VH)框架之胺基酸序列。「取自」人類免疫球蛋白框架或人類共通框架之受體人類框架可包含其相同之胺基酸序列，或可包含胺基酸序列變化。於些許實施例中，胺基酸之變化數為10或以下、9或以下、8或以下、7或以下、6或以下、5或以下、4或以下、3

或以下、或2或以下。於些許實施例中，VL受體人類框架之序列，係與VL人類免疫球蛋白框架或人類共通框架之序列完全相同。

【0081】 「Fc區」意指包含免疫球蛋白重鏈之C端多肽序列之二聚體複合物，其中C端多肽序列可通過木瓜蛋白酶消化完整抗體取得。Fc區可包含天然或變異體Fc序列。雖然免疫球蛋白重鏈之Fc序列之分界可能有所變化，人類IgG重鏈之Fc序列通常定義為自位於Cys226或自約Pro230之胺基酸殘基延伸至Fc序列羧基端之Lys447。然而，由於重組製造（例如CHO細胞中之製造）所用細胞培養系統中可能出現酵素切斷現象，因此Fc序列之C端離胺酸(Lys447)可能或可能不會出現於重組抗體之Fc區。免疫球蛋白之Fc序列一般而言包含兩個恆定域，即CH2域及CH3域，且可能隨選包含CH4域。

【0082】 「Fc受體」或「FcR」意指結合於抗體Fc區之受體。於些許實施例中，FcR是天然人類FcR。於些許實施例中，FcR為結合IgG抗體（ γ 受體），且包括Fc γ RI、Fc γ RII、及Fc γ RIII子類之受體，包括該等受體之對偶基因變異體及選擇性剪接形式。Fc γ RII受體包括Fc γ RIIA（「活化受體」）及Fc γ RIIB（「抑制受體」），兩者具有相似之胺基酸序列，主要差異在於細胞質域。活化受體Fc γ RIIA之細胞質域含有免疫受體酪胺酸類活化基序(ITAM)。抑制受體Fc γ RIIB之細胞質域含有免疫受體酪胺酸類抑制基序(ITIM)（參見例如「Daeron, Annu. Rev. Immunol., 15:203-234 (1997)」）。在此所用之FcR亦包括新生兒受體FcRn，其功用為將母體之IgGs轉移至胎兒（參見「Guyer et al., J. Immunol., 117:587 (1976) 及 Kim et al., Eur. J. Immunol., 24:2429-2434 (1994)」），且負責調節免疫球蛋白之體內平衡。例如「Ravetch and Kinetic, Annu. Rev. Immunol, 9:457-92 (1991)」、「Capel et al., Immunomethods 4:25-34 (1994)」、及「de Haas et al., J. Lab. Clin. Med., 126:330-41 (1995)」對於FcRs皆有著墨。

【0083】 在本發明中，「多價抗體(Multivalent antibody)」是包含三個或更多抗原結合位點之抗體。多價抗體之完美工程型態是具有三個或更多抗原結合位點，且一般而言多價抗體並非天然序列IgM或IgA抗體。

【0084】 「多重特異性抗體(Multispecific antibody)」是具有至少兩個不同結合位點之抗體，每一位點之結合特異性不同。多重特異性抗體可為全長抗體或抗體片段，且不同結合位點可各自結合於不同抗原，或不同結合位點可結合至同一抗原之兩個抗原決定位。

【0085】 「Fv片段」意指包含完整抗原識別及結合位點之抗體片段。此區域包含由緊密關聯之一個重鏈可變域與一個輕鏈可變域所構成之二聚體，兩者本質上可為共價，例如在scFv。於此結構中，每一可變域之三個CDR相互作用，而在VH-VL二聚體之表面定義一抗原結合位點。六個CDR或其子集合共同使抗體產生抗原結合特異性。但即使只有單一可變域(或一半之Fv其僅含三個對抗原特異之CDR)亦具辨識並結合抗原之能力，然親和力通常不如整個結合位點。

【0086】 「Fab片段」意指一抗體片段，其包含輕鏈之可變域及恆定域、與重鏈之可變域及第一恆定域(CH1)。「F(ab')₂片段」包含一對Fab片段，兩者係在靠近其羧基末端由其間之樞紐半胱胺酸達成大致上共價連結。其他抗體片段之化學偶聯亦為此技術領域中已知。

【0087】 於本發明中，「抗原結合臂」意指抗體中能夠特異性結合於目標靶定分子之成分。抗原結合臂通常為免疫球蛋白多肽序列之複合物，其中所稱之免疫球蛋白多肽序列可例如為免疫球蛋白輕鏈與重鏈之CDR及/或可變域序列。

【0088】 「單鏈Fv」或「scFv」意指包含抗體VH域及VL域之抗體片段，所述VH域及VL域係存在於單一多肽鏈中。一般而言，Fv多肽進一步在VH域與VL域之間包含多肽連接子，其使得scFv能夠形成所需之抗原結合結構。

【0089】 「雙體抗體(Diabodies)」意指具有兩個抗原結合位點之小抗體片段，此片段之重鏈可變域(VH)是連接至同一多肽鏈(VH及VL)中之輕鏈可變域(VL)。藉由使用短至足以防止同鏈上兩域相互配對之連接子，此二可變域會被迫與他鏈之互補域配對，並因此產生兩個抗原結合位點。

【0090】 「線性抗體」意指「Zapata et al., Protein Eng., 8(10): 1057-1062 (1995)」中所述之抗體。簡言之，此類抗體包含串聯之重鏈片段(VH-CH1-VH-CH1)重複部分加上互補之輕鏈多肽，形成一對抗原結合區。線性抗體可為雙特異性或單特異性。

【0091】 「裸抗體」意指未偶聯於異源部位(例如細胞毒性部位)或放射線標誌之抗體。

【0092】 「親和力(Affinity)」意指分子(例如抗體)中單一結合位點與其結合對象(例如抗原)間之非共價相互作用之總強度。「結合親和力(Binding affinity)」意指內在結合親和力，其反映配對結合成員(例如抗體與抗原)間之一比一之相互作用。分子X對其對象Y之親和力一般而言可透過平衡解離常數(KD)表示。親和力可採用此技術領域中常見之方法量測，包括本發明中所述者。以下將結合親和力量測之具體說明性和範例實施例進行說明。

【0093】 「特異性結合」或「特異結合」意指抗體對抗原結合時之親和力值不超過約 $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ 。

【0094】 「親和力成熟」抗體意指抗體與未經修改之母抗體相較之下，在一或多個CDR中具有一或多種修改，所述修改之結果為改善抗體對抗原之親和力。

【0095】 抗體之「功能性抗原結合位點」能夠結合目標抗原。抗原結合位點之抗原結合親和力在強度上未必如同其所取得來源之母抗體，但結合抗原之能力必須能夠使用任一種已知之抗體對抗原結合評估方法量測。

【0096】 「單離抗體」意指已自其天然環境成分中分離之抗體。於些許實施例中，以例如電泳（例如SDS-PAGE、等電位聚焦(IEF)、毛細管電泳）或色層分析法（例如離子交換或逆相HPLC），將抗體純化至大於95%或99%純度。關於抗體純度評估方法之討論，可見於例如「Flatman et al., J. Chromatogr. B Analyt. Technol Biomed Life Sci, 848:79-87」。

【0097】 於本發明中，「實質上相似」或「實質上相同」意指兩數值之間具有足夠高之相似性程度（例如一者與一測試抗體相關，另一者與一參考抗體相關），因而致使所屬技術領域中具有通常知識者在所述數值（例如KD值）所量測生物特徵之背景下將兩值間之差異視為極少或並無生物及/或統計顯著性。

【0098】 於本發明中，「實質上不同」意指兩數值之間具有足夠高之相異性程度（一般而言一者與一分子相關，另一者與一參考分子相關），因而致使所屬技術領域中具有通常知識者在所述數值（例如KD值）所量測生物特徵之背景下將兩值間之差異視為具有統計顯著性。

【0099】 「效應物功能」意指可歸屬於抗體Fc區且隨抗體同種型變化之生物活性。抗體效應物功能之範例包括：C1q結合及補體依賴性細胞毒殺(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒殺(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體（例如B細胞受體）之下調；及B細胞活化。

【0100】 「免疫偶聯物」意指偶聯於一或多個異源分子之抗體，包括但不限於細胞毒性劑。

【0101】 「治療」意指以改變受治療個體體內疾患之自然發展為意圖之臨床介入，其可出於預防或在臨床病狀發展之過程中執行。治療之所欲結果可包括，但不限於，預防疾患發生或復發、緩和症狀、降低疾患之任何直接或間接病理後果、預防轉移、減慢發展速度、改良或減輕疾病狀態、以及緩解並或改善預

後。例如，治療可包括對受試者施用一治療有效量之含抗IL1RAP抗體之藥物製劑，以使得由IL1RAP介導之疾病或病症延遲發展或減緩進展。

【0102】 「藥物製劑」意指製成一劑型，可使有效成分之生物活性發揮效用，且不含有任何對接受製劑之受試者具有毒性之額外成分。

【0103】 「藥學上可接受之載體」意指藥物製劑中除有效成分以外之成分，其對於接受施用之受試者應無毒性。藥學上可接受之載體包括，但不限於，緩衝液、賦形劑、穩定劑、或防腐劑。

【0104】 「治療有效量」意指有效成分或作用劑（例如藥物製劑）可達到所需治療或預防結果之用量，例如治療或預防受試者體內之疾病、疾患、或病症。對於由IL1RAP所介導之疾病或病症，治療劑之治療有效量意指此用量能夠使與疾病、疾患、或病症有關之一或多種症狀達到某種程度之減少、預防、抑制、及/或緩解。就氣喘治療而言，體內效力可經由例如評估症狀持續時間、嚴重程度、及/或復發與否、反應率(RR)、反應持續時間、及/或生活品質而加以量測。

【0105】 於本發明中，「同時」意指兩種或更多治療劑之施用至少部分施用在時間上重疊。據此，同時施用包括使一或多種作用劑在一或多種其他作用劑之施用停止之後持續施用之給藥方案。

【0106】 「個體」或「受試者」意指哺乳動物，包括但不限於，馴化動物（例如牛、羊、貓、狗、及馬）、靈長類（例如人類及非人類靈長類，例如猴）、兔、及嚙齒動物（例如小鼠及大鼠）。

【0107】 抗IL1RAP抗體之結合親和力與細胞訊息傳遞抑制

【0108】 於些許實施例中，在此所述之抗IL1RAP抗體與人類IL1RAP結合之平衡解離常數(KD)為 <100 nM、<10 nM、<1 nM、<0.1 nM、<0.01 nM、或<0.001 nM（例如 10^{-8} M或以下，自 10^{-8} M至 10^{-13} M，例如自 10^{-9} M至 10^{-13} M）。更具體而言，於些許實施例中，本發明之抗IL1RAP抗體與人類IL1RAP結合之結合親和

第28頁，共 113 頁(發明說明書)

力為 1×10^{-8} M或以下、 1×10^{-9} M或以下、 1×10^{-10} M或以下、或 1×10^{-11} M或以下。於些許實施例中，結合親和力是經由量測與人類IL1RAP多肽（SEQ ID NO: 1或6）結合之平衡解離常數(KD)而判定。一般而言，配體對其受體之結合親和力可利用多種檢驗加以判定，且由多種數量值表示。可用於判定抗體親和力之特定IL1RAP結合檢驗將於以下實施例中說明。此外，為此技術領域中已知且可用於本發明之抗原結合檢驗，包括但不限於，任何直接或競爭結合檢驗使用技術，例如西方點墨法、放射免疫分析、酵素連結免疫吸附分析法(ELISA)、「三明治」免疫檢驗、表面電漿共振式檢驗（例如WO2005/012359所述之BIAcore檢驗）、免疫沉澱檢驗、螢光免疫檢驗、及蛋白A免疫檢驗。

【0109】 據此，於些許實施例中，結合親和力係由KD值表示，且反映內在結合親和力(例如最小化之親和力效應)。本發明之抗IL1RAP抗體對人類IL1RAP多肽（SEQ ID NO: 1或6）展現強大親和力，例如，展現介於10 nM與1 pM間之KD值。

【0110】 於些許實施例中，在此所述之抗IL1RAP抗體可減少、抑制、並/或完全阻斷經由IL1RAP介導路徑之細胞內訊息傳遞，包括IL-1、IL-33、及/或IL-36訊息傳遞路徑，且更具體而言，是受以下一或多種促效物：IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及IL-36 γ 結合所激發之訊息傳遞路徑。抗體抑制此等IL1RAP介導訊息傳遞路徑之能力，可利用已知細胞式阻斷檢驗而以體外方式檢驗，所述檢驗法包括報告細胞檢驗及初代細胞式阻斷檢驗，如本發明將於實施例中所述者。於些許實施例中，抗體其減少、抑制、並/或完全阻斷細胞內訊息傳遞之能力，是藉由以EC50濃度之促效物IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 及/或IL-36 γ 進行報告細胞式阻斷檢驗而判定為抗體之IC50。促效物EC50通常僅能在檢驗前估計，再於檢驗完成後利用資料之非線性迴歸分析加以判定。例如，約EC50之值通常是在EC40-45至EC55-60之範圍內。

【0111】 據此，於些許實施例中，本發明之抗IL1RAP抗體特徵為基於減少、抑制、並/或完全阻斷經由IL1RAP介導路徑之細胞內訊息傳遞之能力具有以下一或多種功能特性。

【0112】 於些許實施例中，抗IL1RAP抗體可使受IL-1激發之訊號、受IL-33激發之訊號、及/或受IL-36激發之訊號減少至少90%、至少95%、至少99%、或100%。於些許實施例中，可利用報告細胞式阻斷檢驗量測訊號之減少。所屬技術領域中具有通常知識者可選用任何已知的報告細胞檢驗，以用於判定受IL-1激發、IL-33激發、及/或IL-36激發路徑中細胞訊息傳遞之抑制。一般而言，本發明之抗IL1RAP抗體可降低IL1RAP介導的細胞內訊號，該信號由濃度為約EC50（例如EC40至EC60）之促效物引發，抗體之IC50值為10 nM或以下、5 nM或以下、或1 nM。

【0113】 於些許實施例中，抗IL1RAP抗體可使受IL-1激發之訊號、受IL-33激發之訊號、及/或受IL-36激發之訊號減少至少95%、或至少99%；隨選地，其中，受IL-1、IL-33、及/或IL-36激發之訊號是由一選自IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及IL-36 γ 之促效物所激發；隨選地，其中，當促效物濃度為約EC50時，抗體之IC50為10 nM或以下、5 nM或以下、或1 nM或以下。

【0114】 於些許實施例中，抗IL1RAP抗體可使IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及IL-36 γ 促效物中一或多者結合於其同族受體時所起始之細胞內訊號減少至少90%、至少95%、至少99%、或100%。於些許實施例中，抗IL1RAP抗體可抑制初代人類肺纖維母細胞(PHLF)受IL-1 α 、IL-1 β 、及/或IL-36 β 所激發之IL8釋出；隨選地，其中，在IL-1 α 、IL-1 β 、及/或IL-36 β 濃度為約EC50時，抗體之IC50為10 nM或以下、5 nM或以下、或1 nM或以下。於些許實施例中，抗IL1RAP抗體可抑制初代人類單核白血球受IL-1 β 所激發之IL6釋出；隨選地，其中，在IL-1 β 濃度為約EC50時，抗體之IC50為10 nM或以下、5 nM或以下、或1 nM或以下。

於些許實施例中，抗IL1RAP抗體可抑制人類自然殺手(NK)細胞在受IL-33激發時之INF- γ 釋出；隨選地，其中，在IL-33濃度為約EC50時，抗體之IC50為10 nM或以下、5 nM或以下、或1 nM或以下。於些許實施例中，抗體可抑制人類表皮角質形成細胞(HEKn)在受IL-36 β 激發時之IL8釋出；隨選地，其中，在IL-36 β 濃度為約EC60時，抗體之IC50為10 nM或以下、5 nM或以下、或2 nM或以下。於些許實施例中，抗體可抑制嗜鹼細胞在受IL-33激發時產生之磷酸化作用；隨選地，其中，在IL-33濃度為約EC56時，抗體之IC50為75 nM或以下、50 nM或以下、或45 nM或以下。於些許實施例中，抗體可抑制CD4+ T細胞受IL-33激發時之INF- γ 釋出；隨選地，其中，在IL-33濃度為約EC34時，抗體之IC50為75 nM或以下、50 nM或以下、或45 nM或以下。

【0115】 抗體片段

【0116】 於些許實施例中，本發明之抗IL1RAP抗體可為一抗體片段。可配合本發明結合決定因子之抗體片段包括，但不限於，Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv、單價、一臂（或單臂）抗體、scFv片段、及其他在此所述且為此技術領域中已知之片段。關於各種抗體片段之討論，請參見例如「Hudson et al., Nat. Med., 9: 129-134 (2003)」。關於scFv片段之討論，請參見例如「Pluckthun, in Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)」；亦請參見WO93/16185；以及美國專利第5,571,894號及第5,587,458號。關於包含補救受體結合抗原決定位殘基且具有較長體內半衰期之Fab及F(ab')₂片段，請參見美國專利第5,869,046號。其他單價抗體形式描述於例如WO2007/048037、WO2008/145137、WO2008/145138、及WO2007/059782。單價、單臂抗體描述於例如WO2005/063816。雙體抗體(Diabodies)是具有兩個抗原結合位點之抗體片段，其可為二價或雙特異性（參見

例如EP0404097；WO93/01161；「Hudson et al., Nat. Med., 9: 129-134 (2003)」；以及「Holliger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 6444-6448 (1993)」。

【0117】 於些許實施例中，所述抗體片段為單域抗體，其包含抗體之全部或部分重鏈可變域、或全部或部分輕鏈可變域。於些許實施例中，單域抗體是人類單域抗體（參見「Domantis, Inc., Waltham, Mass.」；參見例如美國專利第6,248,516號）。

【0118】 抗體片段可利用各種技術製造，包括但不限於，完整抗體之蛋白水解消化作用以及藉由重組宿主細胞（例如大腸桿菌或噬菌體）製作，如在此所述者。

【0119】 應知可利用為此技術領域中已知及/或在此所述之方法及技術，將本發明之任何抗IL1RAP抗體製備為抗體片段。例如，實施例8說明本發明各種抗IL1RAP抗體之Fab版本的製備和分析。

【0120】 嵌合式抗體與人源化抗體

【0121】 於些許實施例中，本發明之抗IL1RAP抗體可為一嵌合式抗體。（參見例如美國專利第4,816,567號；及「Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)」所述之嵌合式抗體）。在一種實施例中，嵌合式抗體包含非人類可變域（例如取自小鼠、大鼠、倉鼠、兔或例如猴等非人類靈長類之可變域）及人類恆定域。於些許實施例中，嵌合式抗體是一「經類別切換」之抗體，其中之類別或子類已不同於其母抗體。應知嵌合式抗體可包括其抗原結合片段。

【0122】 於些許實施例中，本發明之抗IL1RAP抗體為一人源化抗體。通常，非人類抗體係經人源化以降低對於人類之免疫原性，同時保留非人類母抗體之特異性及親和力。一般而言，人源化抗體包含一或多個可變域，其中之CDR（或其部分）是取自非人類抗體，而FR（或其部分）是取自人類抗體序列。人源化抗體亦可隨選地包含人類恆定域之至少一部分。於些許實施例中，人源化抗體之些

許FR殘基係受來自非人類抗體（例如為CDR殘基取得來源之抗體）之對應殘基所取代，以恢復或改善抗體特異性或親和力。

【0123】 人源化抗體及其製作方法可見於，例如「Almagro and Fransson, *Front. Biosci*, 13: 1619-1633 (2008)」，且進一步探討於，例如「Riechmann et al., *Nature*, 332:323-327 (1988)」；「Queen et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 86: 10029-10033 (1989)」；美國專利第5,821,337號、第7,527,791號、第6,982,321號、及第7,087,409號；「Kashmiri et al., *Methods*, 36:25-34 (2005)」（說明SDR (a-CDR)移植）；「Padlan, *Mol. Immunol.*, 28:489-498 (1991)」(說明「表面重塑(resurfacing)」)；「Dall'Acqua et al., *Methods*, 36:43-60 (2005)」（說明「FR重排(FR shuffling)」）；以及「Osborn et al., *Methods*, 36:61-68 (2005)」與「Klimka et al., *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000)」（說明FR重排之「引導式選擇(guided selection)」）。

【0124】 可用於人源化之人類框架區包括但不限於：使用「最佳匹配」法選擇之框架區（參見例如「Sims et al., *J. Immunol.*, 151:2296 (1993)」）；取自特定輕鏈或重鏈可變域子族群之人類抗體之共通序列之框架區（參見例如「Carter et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992)」；及「Presta et al., *J. Immunol*, 151:2623 (1993)」）；人類成熟（體細胞突變）框架區或人類生殖細胞系框架區（參見例如「Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13: 1619-1633 (2008)」）；以及取自篩選FR庫之框架區（參見例如「Baca et al., *J. Biol. Chem.* 272: 10678-10684 (1997)」及「Rosok et al., *J. Biol. Chem.*, 271:22611-22618 (1996)」）。

【0125】 應知可利用為此技術領域中已知及/或在此所述之方法及技術，將本發明之任何抗IL1RAP抗體製備為人源化抗體。例如，實施例中說明本發明抗IL1RAP抗體之人源化版本的製備及分析。

【0126】 人類抗體

【0127】於些許實施例中，本發明之抗IL1RAP抗體可為一人類抗體。人類抗體可利用各種此技術領域中已知之技術製作。人類抗體之概述可見於「van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 5: 368-74 (2001)」及「Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.*, 20:450-459 (2008)」。人類抗體之製備方式可為對經過修飾之轉基因動物施用免疫原，藉此產生對抗原挑戰有所反應之完整人類抗體或具有人類可變域之完整抗體。所用動物通常包含全部或部分人類免疫球蛋白基因座 (loci)，其取代內生免疫球蛋白基因座或存在於染色體外或隨機整合於動物染色體內。於此等轉基因小鼠中，內生免疫球蛋白基因座一般而言係經去活化。關於自轉基因動物取得人類抗體之方法，參見「Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)」。亦可參見，例如美國專利第6,075,181號及第6,150,584號中之XENOMOUSE™技術；美國專利第5,770,429號之HUMAB®技術；美國專利第7,041,870號中之K-M MOUSE®技術；及美國專利申請公開案第US 2007/0061900號中之VELOCIMOUSE®技術)。可對此類動物所產生完整抗體之人類可變域再加以修飾，例如藉由與不同人類恆定域結合。

【0128】亦可利用融合瘤式方法製作人類抗體。用於製作人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠人類異源骨髓瘤細胞株已見於先前技術。參見例如「Kozbor, *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984)」；「Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)」；以及「Boerner et al., *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)」。經由人類B細胞融合瘤技術所產生之人類抗體亦可見於「Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)」。其他可自融合瘤細胞株製作單株人類IgM抗體之方法包括如美國專利第7,189,826號所述者。人類融合瘤技術（亦即三源雜交瘤(trioma)技術）可見於例如「Vollmers et al., *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005)」及

「Vollmers et al., *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3): 185-91 (2005)」。

【0129】 人類抗體之製備方式亦可為對選自人源噬菌體展示基因庫之Fv株可變域序列進行分離，隨後將上述可變域序列與所需人類恆定域結合。自抗體基因庫選擇人類抗體之技術係如下所述。

【0130】 應知可使用為此技術領域中已知及/或在此所述之方法及技術，將本發明之任何抗IL1RAP抗體製備為人類抗體。

【0131】 基因庫取得抗體

【0132】 於些許實施例中，本發明抗IL1RAP抗體可經由篩選組合基因庫中具有所需活性之抗體後分離而得。例如，為此技術領域中已有多種方法可用於產生噬菌體展示基因庫(phage display libraries)，並於此等基因庫中篩選具有所需結合特性之抗體。將以實施例說明如何利用噬菌體展示技術製備本發明抗IL1RAP抗體之人源化版本之親和力成熟變異體。其他可用於製作基因庫取得抗體之方法可見於例如「Hoogenboom et al., *Methods in Molecular Biology*, 178: 1-37 (O'Brien et al., ed., *Antibody Phage Display*, Humana Press, Totowa, N.J., 2001)」；「McCafferty et al., *Nature*, 348:552-554」；「Clackson et al., *Nature*, 352: 624-628 (1991)」；「Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222: 581-597 (1992)」；「Marks and Bradbury, *Methods in Molecular Biology*, 248: 161-175 (Lo, ed., *Antibody Engineering*, Humana Press, Totowa, N.J., 2003)」；「Sidhu et al., *J. Mol. Biol.*, 338(2): 299-310 (2004)」；「Lee et al., *J. Mol. Biol.*, 340(5): 1073-1093 (2004)」；「Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101 (34): 12467-12472 (2004)」；以及「Lee et al., *J. Immunol. Methods*, 284(1-2): 119-132(2004)」。

【0133】 應知可利用組合基因庫篩選技術，透過為此技術領域中已知及/或在此所述之方法及技術，產生本發明抗IL1RAP抗體之變異體。例如，實施例1即

說明如何利用噬菌體展示基因庫產生及篩選技術，以製備本發明人源化抗IL1RAP抗體之多種親和力成熟變異體。

【0134】 多重特異性抗體

【0135】 於些許實施例中，本發明之抗IL1RAP抗體為一多重特異性抗體，例如雙特異性抗體。於些許實施例中，多重特異性抗體是具有至少兩個不同結合位點之單株抗體，兩個結合位點針對不同抗原各具結合特異性，其中至少一者特異性結合於IL1RAP。於些許實施例中，所述結合位點中之至少一者特異性結合於細胞毒殺劑。於範例實施例中，本發明之抗IL1RAP抗體為一雙特異性抗體，且可用於將細胞毒殺劑定位在表達IL1RAP之細胞上。

【0136】 用以製作多重特異性抗體之技術包括，但不限於，對具有不同特異性之兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對進行重組共同表達（參見例如WO2012131555）。

【0137】 多重特異性抗體之製作方式亦可包括工程化「靜電轉向 (electrostatic steering)」效應，以促進形成Fc異源二聚體抗體分子而非同源二聚體 (WO 2009/089004A1)；交叉鏈接二或多個抗體或片段（參見例如美國專利第4,676,980號，及「Brennan et al., Science, 229: 81 (1985)」）；利用白胺酸拉鍊 (leucine zippers)產生雙特異性抗體（參見例如「Kostelny et al., J. Immunol, 148(5): 1547-1553 (1992)」）；利用「雙體抗體」技術製作雙特異性抗體片段（參見例如「Holliger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)」）；利用單鏈Fv (scFv)二聚體（參見例如「Gruber et al., J. Immunol, 152:5368 (1994)」）；或三特異性抗體（參見例如「Tutt et al., J. Immunol., 147:60 (1991)」）。

【0138】 應知可利用為此技術領域中已知及/或在此所述之方法及技術，將本發明之任何抗IL1RAP抗體製備為多重特異性抗體。

【0139】 抗體變異體

第36頁，共 113 頁(發明說明書)

【0140】於些許實施例中，本發明亦包含抗IL1RAP抗體之變異體。例如，藉由對編碼抗體之核苷酸序列導入適當修飾或利用胜肽合成技術，可產生具有改善結合親和力及/或其他生物特性之抗體。可用修飾包括，例如，對抗體之胺基酸序列中殘基進行刪除、及/或插入、及/或取代。所述刪除、插入、及取代之任何組合可抵達最終構建體，目的在使得最終構建體具有所需IL1RAP抗原結合之特徵。應知本發明抗IL1RAP抗體之各種變異體可使用為此技術領域中已知及/或在此所述之方法及技術製備，包括但不限於：(i) 胺基酸取代、插入、及/或刪除變異體；(ii) 醣基化變異體；(iii) Fc區變異體；(iv) 半胱胺酸工程變異體；及(v) 衍生化變異體。

【0141】 取代、插入、與刪除變異體

【0142】於些許實施例中，本發明之抗IL1RAP抗體變異體除在此所述者外，亦包括具有一或多種胺基酸取代之抗IL1RAP抗體變異體。誘變位點可包括CDR及FR。典型之「保留式」胺基酸取代及/或基於共同側鏈類別或特性之取代，已於此技術領域中為人所熟知，且可用於本發明之實施例。本發明亦包含基於非保留式胺基酸取代之變異體，其中一胺基酸側鏈類別中之一員被調換為另一類別之胺基酸。

【0143】胺基酸側鏈通常可依據以下類別或共同特性歸類：(1) 疏水：Met、Ala、Val、Leu、Ile、正白胺酸；(2) 中性親水：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；(3) 酸性：Asp、Glu；(4) 鹼性：His、Lys、Arg；(5) 鏈取向影響性：Gly、Pro；及(6) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0144】抗體中胺基酸取代及後續篩選以確定具有所需功能之技術已於此技術領域中為人所熟知，例如保持/改善抗原結合、減少免疫原性、或改善ADCC或CDC。

【0145】 胺基酸取代變異體可包括對母抗體（例如人源化或人類抗體）之一或多個高度變異區殘基進行取代。選用於進一步研究之變異體通常相較於母抗體具有些許生物特性之修飾（例如增加親和力、降低免疫原性），及/或實質上保有母抗體之些許生物特性。範例之取代變異體為親和力成熟抗體，其可例如利用基於噬菌體展示之親和力成熟技術而便利製成，如本發明實施例中所描述者。簡言之，一或多個CDR殘基發生突變，變異抗體展示於噬菌體並篩檢特定生物活性（例如結合親和力）。

【0146】 「丙胺酸掃描誘變」是辨識可靶定為誘變對象之抗體殘基或區域之實用方法（參見例如「Cunningham and Wells (1989) Science, 244: 1081-1085」）。於此方法中，先辨識殘基或目標殘基基團（例如帶電殘基，例如Arg、Asp、His、Lys、及Glu），再以中性或帶負電胺基酸（例如Ala或聚丙胺酸）取代之，以判定抗體與抗原之相互作用是否受到影響。並且可在對初始取代具有功能敏感性之胺基酸位置導入更多取代。或者或同時，可判定抗原-抗體複合物中用於確認抗體與抗原間接觸點之晶體結構。此等接觸殘基及鄰近殘基，可作為取代之候選物以被靶向或消除。可對變異體進行篩選，以判定其是否包含所需特性。

【0147】 胺基酸序列插入包括胺基及/或羧基端融合，其長度可自單一殘基至包含百餘殘基之多肽，並包括單一或多個胺基酸殘基之序列內插入。終端插入之範例包括具有N端甲硫基殘基之抗體。抗體分子之其他插入變異體，包括使抗體之N端或C端融合於可增加抗體血清半衰期之酵素或多肽。

【0148】 可在CDR進行取代以提升抗體親和力。此種改變可於「熱點 (hotspots)」實施，亦即受在體細胞成熟過程中歷經高頻率變化之密碼子所編碼之殘基（參見例如「Chowdhury, Methods Mol., Biol. 207: 179-196 (2008)」），並對如此產生之變異體VH或VL測試結合親和力。在一種實施例中，親和力成熟可藉由建構二級基因庫並自其中重新選擇而實施（參見例如「Hoogenboom et al.,

Methods in Molecular Biology, 178: 1-37 (O'Brien et al., ed., Antibody Phage Display, Humana Press, Totowa, N.J., (2001)))。另一種引入多樣性之方法涉及CDR導向方案，其中係對若干CDR殘基（例如一次4-6個殘基）進行隨機化處理。可特別確認出涉及抗原結合之CDR殘基，例如利用丙胺酸掃描誘變或建模等方式。特別是CDR-H3及CDR-L3最常受到靶定。

【0149】於些許實施例中，在實質上不致降低抗體與抗原結合能力之前提下，可於一或多個CDR中進行取代、插入、或刪除。例如，可對CDR進行實質上不降低結合親和力之保留式改變（例如上述之保留式取代）。此種改變可在CDR「熱點」以外發生。於上述變異體VH及VL序列之些許實施例中，每一CDR未經改變或包含不超過一個、兩個、或三個胺基酸取代。

【0150】 醣基化變異體

【0151】於些許實施例中，本發明之抗IL1RAP抗體係經改變，以增減抗體醣基化程度。增刪抗體之醣基化位點可藉由改變胺基酸序列而建立或刪除一或多個醣基化位點而達成。

【0152】在抗體包含Fc區之實施例中，連附於Fc區之醣可經改變。由哺乳動物細胞所產生之天然抗體通常包含一分枝雙觸角寡醣，其由N端連結至Fc區CH2結構域之Asn297（參見例如「Wright et al., TIBTECH, 15:26-32 (1997)」）。所述寡醣可包括各種醣類，例如甘露糖、N-乙醯葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖、及唾液酸，以及連附至雙觸角寡醣結構「主莖」中GlcNAc之岩藻醣。於些許實施例中，抗體Fc區寡醣之修飾可產生在些許特性上有所改善之變異體。

【0153】於些許實施例中，本發明之抗IL1RAP抗體可為母抗體之變異體，其中變異體之醣結構缺乏（直接或間接）連附至Fc區之岩藻醣。例如，此種抗體中岩藻醣之含量可為自約1%至約80%、自約1%至約65%、自約5%至約65%、或自約20%至約40%。岩藻醣含量之判定方式為利用MALDI-TOF質譜技術（參見

第39頁，共 113 頁(發明說明書)

例如WO 2008/077546)，量測所有連附至Asn 297之醣結構（例如複合型、雜合型及高甘露糖型結構）之總量，並計算Asn297糖鏈中岩藻醣之平均含量與總量相較之比率。Asn297意指位於Fc區中約位置297（Fc區殘基之Eu編號）處之天門冬醯胺殘基；然而，由於抗體中之小幅序列變化，Asn297亦可能位於位置297之上游或下游約±3個胺基酸之處，亦即在位置294與300之間。

【0154】 於些許實施例中，岩藻醣基化變異體可具有改善之ADCC功能。參見例如美國專利申請公開案第US 2003/0157108號或第US 2004/0093621號。「去岩藻醣基化」或「岩藻醣缺乏」抗體及其製作方法之範例可見於例如US2003/0157108；US2003/0115614；US2002/0164328；US2004/0093621；US2004/0132140；US2004/0110704；US2004/0110282；US2004/0109865；WO2000/61739；WO2001/29246；WO2003/085119；WO2003/084570；WO2005/035586；WO2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；「Okazaki et al., J. Mol. Biol., 336: 1239-1249 (2004)」；「Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)」。

【0155】 可用於製作去岩藻醣基化抗體之細胞株，係包括蛋白岩藻醣基化缺陷之Led 3 CHO細胞（參見例如「Ripka et al., Arch. Biochem. Biophys, 249:533-545 (1986)」；US2003/0157108及WO2004/056312），以及基因剔除細胞株，例如α-1,6-岩藻醣轉移酶基因、FUT8、基因剔除CHO細胞（參見例如「Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)」；「Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006)」；以及WO2003/085107）。

【0156】 Fc區變異體

【0157】 於些許實施例中，本發明抗IL1RAP抗體可在Fc區包含一或多種胺基酸修飾（亦即Fc區變異體）。Fc區變異體可包含一人類Fc區序列（例如人類IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4 Fc區），其在一或多個胺基酸殘基位置具有胺基酸

取代。可用於本發明抗IL1RAP抗體之多種此技術領域中已知的Fc區變異體，將於下文說明。

【0158】 於些許實施例中，抗IL1RAP抗體為效應物功能改變之Fc區變異體。於些許實施例中，效應物功能經改變之抗體具有母抗體之部分（但非所有）效應物功能、降低之效應物功能、或完全不具效應物功能（例如無效應物）。對於效應物功能（例如ADCC）不必要或有害，且/或抗體之體內半衰期具有重要性之特定應用而言，無效應物Fc區變異體更為理想。

【0159】 效應物功能降低或無效應物之Fc區變異體抗體可包括在以下一或多個Fc位置受到取代之胺基酸：238、265、269、270、297、327及329。（參見例如美國專利第6,737,056號）。此種Fc區變異體可包括在二個或更多位置265、269、270、297及327之胺基酸取代。此種Fc區變異體亦可包括將殘基265及297取代為丙胺酸（參見例如美國專利第7,332,581號）。如在實施例中及在本發明他處所述者，於些許實施例中，本發明之抗IL1RAP抗體為無效應物Fc區變異體。於些許實施例中，抗IL1RAP抗體之無效應物Fc區變異體包含胺基酸取代N297G。

【0160】 對FcR結合力改善或減少之Fc區變異體已見於例如美國專利第6,737,056號；WO 2004/056312；以及「Shields et al., J. Biol. Chem., 276(9): 6591-6604 (2001)」。具有改良ADCC之Fc區變異體可包含在例如Fc區之位置298、333、及/或334（基於EU編號）處之一或多種胺基酸取代。具有改變（亦即改善或減少）C1q 結合及/或補體依賴細胞毒性(CDC)之Fc區變異體可見於例如美國專利第6,194,551號、WO99/51642、及「Idusogie et al., J. Immunol., 164: 4178-4184 (2000)」。具有較長半衰期且對新生兒Fc受體(FcRn)結合力提高之Fc區變異體可見於例如US2005/0014934A1（Hinton等人）。此種Fc區變異體包含在以下一或多個位置之胺基酸取代：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424、及434。其他具有

較長半衰期之Fc區變異體包括在位置252、254及256之整組YTE突變（亦即M252Y/S254T/T256E），可見於例如美國專利第7,658,921號（Dall'Acqua 等人）。如在實施例及本發明他處所述，於些許實施例中，本發明抗IL1RAP抗體為包括成組YTE突變之Fc區變異體。其他Fc區變異體範例可見於例如美國專利第5,648,260號及第5,624,821號；以及WO94/29351。

【0161】如本發明中他處所述，天然發生抗體之Fc區通常在位置447具有C端離胺酸(Lys447)。但以細胞培養物製作重組抗體時，由於酵素切斷之故（例如以CHO細胞製備），此C端離胺酸常會自Fc區切離。據此，應知在此稱為包含具有C端離胺酸之Fc區之任何抗IL1RAP抗體，亦包括不具有C端離胺酸之Fc區之相同抗IL1RAP抗體。同樣，應知在此稱為包含不具有C端離胺酸之Fc區之任何抗IL1RAP抗體，亦包括具有C端離胺酸之Fc區之相同抗IL1RAP抗體。

【0162】一般而言，可實施體外及/或體內細胞毒性檢驗，以確認Fc區變異體中CDC及/或ADCC活性之降低/耗盡。例如，可進行Fc受體(FcR)結合檢驗，以確保抗體缺乏FcγR結合（因此可能缺乏ADCC活性）但保有FcRn結合能力。作為介導ADCC的主要細胞，NK細胞僅表達FcγRIII，而單核白血球則會表達FcγRI、FcγRII、及FcγRIII。用於評估目標分子之ADCC活性之體外檢驗非限制性範例可見於美國專利第5,500,362號（參見例如「Hellstrom, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 83:7059-7063 (1986)」及「Hellstrom, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 82:1499-1502 (1985)」）；美國專利號5,821,337（參見「Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med., 166:1351-1361 (1987)」）。或者，可使用非放射性檢驗方法（參見例如，流式細胞術之ACTI™ 非放射性細胞毒性檢驗（CellTechnology, Inc., 山景城，加州）；以及CytoTox96® 非放射性細胞毒性檢驗（Promega，麥迪遜，威斯康辛州）。用於該些檢驗之效應物細胞包括周邊血液單核細胞(PBMC)及自然殺手(NK)細胞。或者，抑或同時，可利用體內方式評估目標分子之ADCC活性，例如使用

「Clynes et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 95:652-656 (1998)」所述之動物模型。亦可透過C1q結合檢驗確認抗體無法結合C1q，因此缺乏CDC活性。請見例如WO2006/029879及WO2005/100402所述之C1q與C3c結合酵素免疫分析法。為評估補體活化，可執行CDC檢驗（參見例如「Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods, 202: 163 (1997)」、「Cragg, M. S. et al., Blood 101, 1045-1052 (2003)」、以及「Cragg, M. S. and M. J. Glennie, Blood, 103:2738-2743 (2004)」）。可利用此技術領域中已知之方法判定FcRn結合及體內清除率/半衰期（參見例如「Petkova, et al., Intl. Immunol., 18(12): 1759-1769 (2006)」）。

【0163】半胱胺酸工程改造變異體

【0164】於些許實施例中，應知在此所述之抗IL1RAP抗體可在特定非CDR位置受半胱胺酸殘基取代，因此產生反應性硫醇(thiol)基團。此種經工程改造之「thioMAbs」可用於將抗體偶聯至例如藥物部位或連接子-藥物部位，藉此產生免疫偶聯物，如本發明另述者。半胱胺酸工程抗體之製作方式可如美國專利第7,521,541號所述。於些許實施例中，以下抗體殘基中之任一或多者可受半胱胺酸取代：輕鏈之V205（Kabat編號）；重鏈之A118（EU編號）；及重鏈Fc區之S400（EU編號）。

【0165】衍生化變異體

【0166】於些許實施例中，本發明之抗IL1RAP抗體可進一步經非蛋白質部位修飾（亦即衍生化）。適合用於抗體衍生化之非蛋白質部位包括，但不限於，水溶性聚合物，例如：聚乙二醇(PEG)、乙二醇與丙二醇之共聚物、羧甲基纖維素、葡萄聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚1,3-二氧五環、聚1,3,6-三氧環己烷、乙烯/順丁烯二酸酐共聚物、聚胺基酸均聚物或隨機共聚物、聚（n-乙基吡咯烷酮）聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、環氧丙烷/乙烯氧化物共聚物、聚氧乙烯多元醇（例如甘油）、及其混合。於些許實施例中，可利用甲氧基聚乙二醇丙醛進

行抗體之修飾。此類聚合物可為任何分子量，且可為分枝型或非分枝型。連附至抗體之聚合物數量可變化，且若連附之聚合物超過一種，其可為相同或不同分子。一般而言，用於衍生化之聚合物的數量及/或類型可取決於多種考量，包括，但不限於，抗體之些許特定性質或功能，例如抗體衍生物是否用於規定條件下之治療。

【0167】 免疫偶聯物

【0168】 於些許實施例中，本發明之抗IL1RAP抗體亦可為一免疫偶聯物，其中包含與一或多種細胞毒殺劑偶聯之抗IL1RAP抗體。適合用於本發明之細胞毒殺劑包括化學治療劑、藥物、生長抑制劑、毒素（例如蛋白毒素、取自細菌、真菌、植物或動物來源之具酵素活性毒素、或其片段）、或放射性同位素。

【0169】 於些許實施例中，免疫偶聯物為一抗體與藥物之偶聯物(antibody-drug conjugate, ADC)，其中，如在此所述之抗IL1RAP抗體係與一或多種藥物偶聯。

【0170】 於些許實施例中，本發明之免疫偶聯物包含本發明所述之抗IL1RAP抗體，其中該抗體偶聯於用以治療IL-1、IL-33、IL-36、及/或IL1RAP介導疾病或病症之藥物或治療劑。

【0171】 於些許實施例中，在此所述之抗IL1RAP抗體可偶聯至具有酵素活性之毒素或其片段，包括但不限於白喉A鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素A鏈（來自綠膿桿菌）、蓖麻毒素A鏈、相思子素A鏈、莫迪素A鏈、 α -帶麴菌素(sarcin)、三年桐蛋白、石竹素蛋白、美洲商陸蛋白、苦瓜抑制劑、麻瘋樹毒素、巴豆毒素、肥皂草抑制劑、白樹毒素、有絲分裂素、局限麴菌素、酚黴素、新黴素、及鐮刀黴菌毒素。

【0172】 於些許實施例中，本發明之免疫偶聯物包含偶聯於放射性同位素之上述抗IL1RAP抗體（亦即放射性偶聯物）。多種放射性同位素可用於製作此

種放射偶聯物。範例包括²¹¹At、¹³¹I、¹²⁵I、⁹⁰Y、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹⁵³Sm、²¹²Bi、³²P、²¹²Pb、及Lu之放射性同位素。於些許實施例中，免疫偶聯物可包含用於閃爍探測之放射性同位素、或用於NMR偵測或MRI之自旋標記。適合之放射性同位素或自旋標記可包括例如¹²³I、¹³¹I、¹¹¹In、¹³⁰O、¹⁹F、¹⁵N、¹⁷O、或Gd、Mn及Fe之各種同位素。

【0173】 抗IL1RAP抗體與細胞毒殺劑之免疫偶聯物，係可利用多種適合與蛋白質偶聯之已知雙功能試劑及化學物製備。此等試劑包括但不限於：N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶二硫代)丙酸酯(SPDP)、琥珀醯亞胺基-4-(N-馬來醯亞胺甲基)環己烷-1-羧酸酯(SMCC)、亞胺基硫烷酯(IT)、亞胺酯類之雙功能衍生物(例如二甲基亞胺酸酯HQ)、活化酯類(例如二琥珀醯亞胺基辛二酸酯)、醛類(例如戊二醛)、雙疊氮化合物(例如雙(對疊氮苯甲醯基)-己二胺)、雙重氮衍生物(例如雙(p-重氮苯甲醯基)-乙烯二胺)、二異氰酸酯類(例如甲苯-2,6-二異氰酸酯)、及雙活化氟化合物(例如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。

【0174】 用於製備本發明免疫偶聯物之試劑亦可包括市售之「交聯」試劑，例如：BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基EMCS、磺基GMBS、磺基KMUS、磺基MBS、磺基SIAB、磺基SMCC、與磺基SMPB及SVSB(琥珀醯亞胺基-(4-乙烯磺)苯甲酸酯)(參見例如「Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, Ill., U.S.A」)。

【0175】 合成抗體

【0176】 於些許實施例中，本發明之抗IL1RAP抗體可為一合成抗體，其包含一組來自抗IL1RAP免疫球蛋白之CDR(例如CDR-L1等)，所述免疫球蛋白嫁接在免疫球蛋白支架或框架以外之支架或框架上，例如為替代蛋白支架或人造聚合物支架。

【0177】 可用於製備本發明合成抗體之範例替代蛋白支架可包括，但不限於：纖維接合素、新抑癌素CBM4-2、脂質運載蛋白、T細胞受體、蛋白-A域（蛋白Z）、Im9、TPR蛋白、鋅手指域、pVIII、禽類胰多肽、GCN4、WW域Src同源域3、PDZ域、TEM-1 β -內醯胺酶、硫氧化還原蛋白、葡萄球菌核酸酶、PHD指域、CL-2、BPTI、APPI、HPSTI、大腸桿菌素、LACI-D1、LDTI、MTI-II、蠟毒蛋白、昆蟲防禦素-A胜肽、EETI-II、Min-23、CBD、PBP、細胞色素 b-562、Ldl受體域、 γ 晶狀素蛋白、泛素、運鐵蛋白、及/或類C型凝集素域。

【0178】 適合用於本發明合成抗體之範例人造聚合物（非蛋白質）支架可見於例如「Fiedler et al., (2014) “Non-Antibody Scaffolds as Alternative Therapeutic Agents,” in Handbook of Therapeutic Antibodies (eds. S. DObel and J. M. Reichert), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.」；「Gebauer et al., Curr. Opin. Chem. Biol., 13:245-255 (2009)」；「Binz et al., Nat. Biotech., 23(10): 1257-1268 (2005)」。

【0179】 重組方法與組成物

【0180】 可利用在抗體生產領域中為人所熟知之重組方法及材料生產本發明之抗IL1RAP抗體。於些許實施例中，本發明提供一種編碼抗IL1RAP抗體之單離核酸。此核酸可編碼包含抗體之VL之胺基酸序列及/或包含抗體之VH之胺基酸序列（例如抗體之輕鏈及/或重鏈）。於些許實施例中，本發明提供一或多種載體（例如表現載體），其包含編碼本發明抗IL1RAP抗體之核酸序列。於些許實施例中，本發明提供一種宿主細胞，其包含編碼本發明抗IL1RAP抗體之核酸序列。在一種實施例中，所述宿主細胞係用包含一核酸之載體轉化，所述核酸用以編碼包含抗體之VL之胺基酸序列及包含抗體之VH之胺基酸序列。於另一實施例中，所述宿主細胞係經第一載體及第二載體轉化，第一載體之核酸編碼包含抗體之VL之胺基酸序列，第二載體之核酸編碼包含抗體之VH之胺基酸序列。

【0181】 於些許重組方法之實施例中，所用之宿主細胞是一真核細胞，例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或淋巴細胞（例如YO、NSO、Sp20）。在一種實施例中，本發明提供一種抗IL1RAP抗體之製作方法，該方法包含在適合抗體表現之條件下培養宿主細胞，該宿主細胞包含編碼如上所述之抗體之核酸，且隨選地自宿主細胞（或宿主細胞培養基）中收穫抗體。

【0182】 簡言之，抗IL1RAP抗體之重組製造方式是將編碼抗體（例如在此所述者）之核酸分離出來，並將此核酸插入一或多種載體，以利於宿主細胞中進一步選殖並/或表現。此類核酸可應由此技術領域中為人所熟知之程序分離並定序（例如使用能夠與編碼所需抗體重鏈及輕鏈之基因特異性結合之寡核苷酸探針）。適合用於轉殖或表現抗體編碼載體之宿主細胞及培養方法已為此技術領域中所熟知，且包括原核細胞或真核細胞。通常，在表現後，抗體可自細胞漿可溶性組分中分離，而後加以純化。除原核生物外，例如菌絲狀真菌或酵母菌等真核微生物，亦適合用於轉殖或表現抗體編碼載體之宿主，包括醴基化路徑已「人源化」之真菌株及酵母菌株，產生具有部分或全部人類醴基化模式之抗體（參見例如「Gerngross, Nat. Biotech., 22: 1409-1414 (2004)」及「Li et al., Nat. Biotech., 24:210-215 (2006)」）。

【0183】 適合於本發明之醴基化抗IL1RAP抗體表現之宿主細胞亦可取自多細胞生物（無脊椎動物及脊椎動物）。無脊椎動物細胞之範例包括植物及昆蟲細胞。已知許多桿狀病毒株可配合昆蟲細胞使用，特別是可用於秋行軍蟲 (*Spodoptera frugiperda*) 細胞之轉染。亦可使用植物細胞培養物為宿主（參見例如美國專利第5,959,177號、第6,040,498號、第6,420,548號、及第7,125,978號）。

【0184】 可用於製作本發明抗IL1RAP抗體之哺乳動物宿主細胞株包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括DHFR-CHO細胞（參見例如「Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4216 (1980)」）；骨髓瘤細胞株，例如YO、NSO及Sp2/0；經

第47頁，共 113 頁(發明說明書)

SV40轉化之猴腎CVI株(COS-7)；人類胎兒腎細胞株（例如「Graham et al., J. Gen Virol., 36:59 (1977)」所述之293或293細胞）；乳倉鼠腎細胞(BHK)；小鼠塞爾托利氏細胞（例如「Mather, Biol. Reprod., 23:243-251 (1980)」中所述之TM4細胞）；猴腎細胞(CVI)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)；人類子宮頸癌細胞(HELA)；犬腎細胞(MDCK)；水牛鼠肝細胞(BRL 3A)；人類肺細胞(W138)；人類肝細胞(Hep G2)；小鼠乳房腫瘤(MMT 060562)；TRI細胞（參見例如「Mather et al., Annals N Y. Acad. Sci., 383:44-68 (1982)」）；MRC 5細胞；以及FS4細胞。可用於抗體生產之哺乳動物宿主細胞株概述可見於，例如「Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Antibody Engineering, Humana Press, Totowa, N.J.), pp. 255-268 (2003)」。

【0185】 抗IL1RAP抗體之藥物組成物與製劑

【0186】 本發明亦提供包含抗IL1RAP抗體之藥物組成物及藥物製劑。於些許實施例中，本發明提供一種藥物製劑，其包含一如在此所述之抗IL1RAP抗體及一藥學上可接受之載體。此等藥物製劑之製備方法可為將具有所需純度之抗IL1RAP抗體與一或多種藥學上可接受之載體混合。通常，此等抗體製劑可製備為水溶液（參見例如美國專利第6,171,586號及WO2006/044908）或為凍乾製劑（參見例如美國專利第6,267,958號）。

【0187】 亦應知包含本發明所述抗IL1RAP抗體之組成物及製劑，除抗IL1RAP外，可再包含其他活性成分（亦即治療劑），以用於施用該製劑之受試者中待治療之特定適應症。較佳者，所有額外治療劑皆具有與抗IL1RAP抗體活性相配之活性，且兩者之活性不對彼此產生負面影響。據此，於些許實施例中，本發明提供一種藥物組成物，其包含一本發明所述抗IL1RAP抗體及一藥學上可接受之載體，且進一步包含可用於治療IL-1、IL-33、IL-36、及/或IL1RAP介導疾病或病症之治療劑。於些許實施例中，若所述疾病適應症為癌症，則治療劑是適

合用於特定癌症之化學治療劑。於些許實施例中，組成物中之其他治療劑為一IL-1、IL-33、IL-36訊息傳遞路徑之拮抗劑。

【0188】藥學上可接受之載體一般而言在所用劑量及濃度下對於接受者並無毒性。此技術領域中已有多種為人熟知之藥學上可接受之載體（參見例如「Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)」）。可用於本發明製劑之範例藥學上可接受之載體包括但不限於：緩衝液，例如磷酸鹽、檸檬酸鹽、及其他有機酸類；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑（例如十八烷基二甲基苄基氯化銨；氯化六甲雙銨；氯化苄二甲銨；苯扎氯銨；丁基苯酚類或苯甲醇；烷基對羥基苯甲酸酯類，例如甲基或丙基對羥基苯甲酸酯；鄰苯二酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲苯酚）；低分子量（小於約10殘基）多肽；蛋白質，例如血清白蛋白、明膠、或免疫球蛋白；親水性聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮；胺基酸，例如甘胺酸、麩醯胺酸、天門冬醯胺、組胺酸、精胺酸、或離胺酸；單醣類、雙醣類、及其他醣類，包括葡萄糖、甘露糖、或糊精；螯合劑，例如EDTA；糖類，例如蔗糖、甘露醇、海藻糖、或山梨糖醇；成鹽反離子，例如鈉；金屬複合物（例如鋅蛋白質複合物）；及/或非離子性表面活性劑，例如聚乙二醇(PEG)。

【0189】可用於本發明製劑之藥學上可接受之載體亦可包括間質性藥物分散劑，例如可溶性中性活性透明質酸酶醣蛋白(sHASEGP)（參見例如美國專利申請公開案第2005/0260186號及第2006/0104968號），例如人類可溶性PH-20透明質酸酶醣蛋白（例如rHuPH20或Baxter International, Inc.之HYLENEX®）。

【0190】其他治療劑及有效成分可採用例如例如共聚技術或界面聚合作用封裝於微膠囊，例如，可分別為羥甲纖維素或明膠微膠囊及聚（甲基丙烯酸甲酯）微膠囊，或可加入膠體藥物遞送系統（例如，脂質體、白蛋白微球體、微乳

劑、奈米顆粒及奈米囊)或巨乳液中。此等技術揭露於「Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)」。

【0191】於些許實施例中，所述製劑可為抗體及/或其他有效成分之一緩釋製劑。適用之緩釋製劑範例包括含有抗體的固態疏水聚合物之半滲透間質，所述間質具特定形狀，例如為薄膜或微膠囊型態。

【0192】通常，施用於受試者之本發明製劑為無菌狀態。無菌製劑可利用已知技術輕易製備，例如經由無菌濾膜過濾。

【0193】治療用途與方法

【0194】應知包含本發明抗IL1RAP抗體之組成物或製劑可用於任何方法或用途，例如在治療方法中，利用其特異性結合至IL1RAP及/或阻斷IL1RAP活性之能力，特別是阻斷IL1RAP經由IL-1家族細胞激素IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及/或IL-36 γ 介導細胞內訊息傳遞之能力。由IL1RAP所介導之細胞內訊息傳遞路徑包括IL-1、IL-33、及IL-36路徑，且更具體而言，至少包括受細胞激素促效物IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及/或IL-36 γ 所激發之訊息傳遞路徑。對IL1RAP介導訊息傳遞路徑之抑制可利用已知細胞式阻斷檢驗技術於體外檢驗，所述技術包括報告細胞檢驗及初代細胞式阻斷檢驗，如本發明實施例中所描述者。

【0195】IL1RAP介導疾病可包括所有與IL-1家族細胞激素在體液或組織中含量升高相關之疾病或病症，其中IL1RAP做為協同受體(co-receptor)，配合以下細胞激素介導訊息傳遞：IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及/或IL-36 γ 。IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及/或IL-36 γ 之增加含量可包括，例如超過特定細胞或組織中通常含量之程度，或於通常並不表現此等細胞激素之細胞或組織中任何可測得之程度。通常，IL RAP介導病症或疾病會展現以下特徵：

(1) 關於該病症或疾病之病狀可藉由施用IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、

第50頁，共 113 頁(發明說明書)

及/或IL-36 γ ，及/或藉由上調IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及/或IL-36 γ 之表現，而在動物體內以實驗方式誘發；以及(2)在實驗動物模型中所產生與該病症或疾病有關之病狀，可受已知能夠抑制IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及/或IL-36 γ 作用之作用劑抑制。

【0196】 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及/或IL-36 γ 已知為促炎細胞激素，但受此等細胞激素所激發之IL-1、IL-33、及/或IL-36訊息傳遞路徑功能異常，如由IL RAP為協同受體所介導者，已知與多種疾病及病症有關，一般而言包括但不限於發炎性疾病、自體免疫疾病、呼吸疾病、代謝疾病、感染、及癌症。

【0197】 例如，與IL-33訊息傳遞功能異常有關，且因此亦受IL1RAP協同受體活性所介導之多種病症及疾病包括但不限於：介導疾患可為炎性病變（例如氣喘、氣道過度反應、氣道炎症、敗血症、敗血性休克、過敏性皮膚炎、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎、或慢性阻塞性肺病(COPD)）；免疫疾患（例如氣喘、類風濕性關節炎、過敏症、遺傳過敏症、過敏性反應、過敏性休克、過敏性鼻炎、乾癬、硬皮症、發炎性腸道疾病(IBD)、孔羅氏病、糖尿病、或肝病）；纖維化疾病（例如病因不明性肺纖維化(IPF)）；嗜伊紅性疾患（例如嗜伊紅血球相關腸胃病、例如嗜伊紅性食道炎）；感染（例如蛔蟲、原蟲，例如利什曼原蟲，或病毒感染，例如RSV或流行性感冒）；疼痛（例如發炎性疼痛）；中樞神經系統疾患（例如阿茲海默症）；固態腫瘤（例如乳房腫瘤、結腸腫瘤、前列腺腫瘤、肺腫瘤、腎腫瘤、肝腫瘤、胰腺腫瘤、胃腫瘤、腸腫瘤、腦腫瘤、骨腫瘤、或皮膚腫瘤）；或眼科疾患。由IL-33所介導之特定眼科疾患包括但不限於：老年性黃斑部病變(AMD)（包括濕性AMD、乾性AMD、中間型AMD、進階型AMD、及視網膜地圖狀萎縮(GA)）、視網膜病變（例如糖尿病視網膜病變(DR)、早產兒視網膜病變(ROP)、及高海拔DR）、息肉狀脈絡膜血管病變(PCV)、糖尿病黃斑水腫、乾眼症、貝賽特氏病、視網膜剝離、青光眼、葡萄膜炎（例如感染及非感染

性葡萄膜炎)、視網膜色素病變、萊伯氏先天性黑蒙症、斯特格氏病、眼外傷、及結膜炎(例如感染性結膜炎、非感染性結膜炎、及過敏性結膜炎)。

【0198】 同樣，與IL-1功能異常有關，且因此亦受IL1RAP協同受體活性所介導之多種病症及疾病包括但不限於：急性胰臟炎；萎縮性側索硬化症(ALS)；阿茲海默症；惡病質/厭食症，包括AIDS誘發惡病質；氣喘及其他肺部疾病；動脈硬化；自體免疫血管炎；慢性疲勞症候群；梭狀芽孢桿菌相關疾病，包括梭菌相關腹瀉；冠狀動脈病症及適應症，包括鬱血性心臟衰竭、冠狀動脈再狹窄、心肌梗塞、心肌功能障礙(例如與敗血症相關者)、及冠狀動脈繞道手術；癌症，例如多發性骨髓瘤及骨髓性癌症(例如AML或CML)及其他白血病，以及腫瘤轉移；糖尿病(例如胰島素依賴性糖尿病)；子宮內膜異位症；發燒；纖維肌痛；腎絲球腎炎；移植物對抗宿主疾病/移植排斥；失血性休克；痛覺過敏；發炎性腸道疾病；關節發炎病症，包括骨性關節炎、乾癬性關節炎及類風濕性關節炎；發炎性眼疾，如可與角膜移植相關者；缺血症，包括腦缺血(例如因外傷、癲癇、出血或中風造成之腦傷，均可能導致神經退化)；川崎氏病；學習障礙；肺病(例如ARDS)；多發性硬化症；肌肉病變(例如肌肉蛋白代謝，特別是於敗血症中)；神經毒性(例如由HIV誘發者)；骨質疏鬆；疼痛，包括癌症疼痛；帕金森氏症；牙周病；早產現象；乾癬；再灌注傷害；敗血性休克；放射治療副作用；顱頷關節疾病；睡眠障礙；葡萄膜炎；或因拉傷、扭傷、軟骨損傷、外傷、骨科手術、感染或其他疾病進程所造成之炎性病變。

【0199】 可做為IL-1、IL-33、及/或IL-36訊息傳遞路徑之拮抗物或抑制物之作用劑處於治療多種疾病及病症之臨床開發，所述疾病及病症包括但不限於以下：痤瘡、急性嚴重潰瘍性結腸炎、成人史迪爾氏病、過敏性鼻炎、硬皮症、關節炎(包括痛風性關節炎、兒童關節炎、骨關節炎、及類風溼性關節炎)、關節炎疼痛、氣喘、動脈硬化、異位性濕疹、貝賽特氏病、惡病質、癌症(包括乳癌、

大腸直腸癌、非小細胞肺癌、及胰臟癌)、慢性阻塞性肺病、乾眼症候群、家族性冷性自體發炎症候群、家族性地中海熱、食物過敏、廣泛性化膿性乾癬、化膿性汗腺炎、高IgD症候群、高尿酸血症、穆韋二氏症候群、新生兒多重系統發炎疾病、肌肉骨骼疼痛、掌蹠膿疱症、週邊血管疾病、風濕性多肌痛、鼻瘻肉、乾癬、壞疽性膿皮症、再狹窄、鎌狀細胞貧血、鼻竇炎、TNF受體相關之週期症候群、第二型糖尿病、及潰瘍性結腸炎。

【0200】 應知任何包含本發明抗IL1RAP抗體之組成物或製劑，均可用於上列之任一疾病或病症之治療方法或用途，所述疾病或病症與IL-1、IL-33、及/或IL-36訊息傳遞路徑功能異常有關，且因此受IL1RAP協同受體活性介導。一般而言，此等病症及疾病包括但不限於炎性疾病、自體免疫疾病、呼吸疾病、代謝疾病、感染、及癌症。

【0201】 據此於些許實施例中，包含本發明抗IL1RAP抗體之組成物或製劑，可用於治療選自以下項目之病症或疾病之方法、療法、藥劑、診斷、或用途：痤瘡、急性胰臟炎、急性嚴重潰瘍性結腸炎、成人史迪爾氏病、老年性黃斑部病變(AMD)、氣道過度反應、氣道炎症、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎、過敏症、阿茲海默症、萎縮性側索硬化症(ALS)、過敏性反應、關節炎疼痛、氣喘、動脈硬化、過敏性皮膚炎、異位性濕疹、自體免疫血管炎、貝賽特氏病、骨癌、腦癌、乳癌、惡病質/厭食症、軟骨損傷、腦缺血、慢性疲勞症候群、慢性阻塞性肺病、梭狀芽孢桿菌相關疾病、大腸癌、鬱血性心臟衰竭、結膜炎、冠狀動脈繞道手術、冠狀動脈再狹窄、孔羅氏病、糖尿病、糖尿病黃斑水腫、糖尿病視網膜病變、乾眼症、子宮內膜異位症、嗜伊紅血球相關腸胃病、嗜伊紅性食道炎、家族性冷性自體發炎症候群、家族性地中海熱、發燒、纖維肌痛、纖維化疾病、食物過敏、廣泛性化膿性乾癬、青光眼、腎絲球腎炎、痛風性關節炎、移植物對抗宿主疾病、蠕蟲感染、失血性休克、化膿性汗腺炎、痛覺過敏、高IgD症候群、高尿酸血症、

病因不明性肺纖維化(IPF)、癌症疼痛、感染、發炎性腸道疾病(IBD)、肌肉拉傷引起之發炎病症、與角膜移植有關之炎性眼疾、發炎性疼痛、流行性感冒、腸癌、缺血症、兒童關節炎、川崎氏病、腎臟癌、萊伯氏先天性黑蒙症、肝癌、肝病、肺癌、穆韋二氏症候群、多發性骨髓瘤、多發性硬化症、肌肉骨骼疼痛、骨髓性及其他白血病、心肌功能障礙、肌肉病變、鼻瘻肉、新生兒多重系統發炎疾病、神經毒性、非感染性結膜炎、非小細胞肺癌、骨科手術、骨性關節炎、骨質疏鬆、疼痛、掌蹠膿疱症、胰腺癌、帕金森氏症、牙周病、週邊血管疾病、風濕性多肌痛、息肉狀脈絡膜血管病變(PCV)、早產現象、前列腺癌、原蟲感染、乾癬、乾癬性關節炎、壞疽性膿皮症、再灌注傷害、呼吸道融合病毒(RSV)、再狹窄、視網膜剝離、視網膜色素病變、早產兒視網膜病變(ROP)、類風濕性關節炎、敗血性休克、鎌狀細胞貧血、放射治療副作用、鼻竇炎、皮膚癌、睡眠障礙、扭傷、斯特格氏病、胃癌、顳頷關節疾病、TNF受體相關之週期症候群、移植排斥、外傷、眼外傷、第二型糖尿病、潰瘍性結腸炎、及葡萄膜炎。

【0202】 如在此所述，包括在以下實施例中，本發明抗IL1RAP抗體能夠減少、抑制、並/或阻斷由IL1RAP所介導之細胞內訊息傳遞，包括IL-1、IL-33、及IL-36訊息傳遞路徑。據此，於些許實施例中，本發明提供一種對IL1RAP介導疾病或病症之治療方法，所述方法包含對受試者施用一治療有效量之本發明抗IL1RAP抗體，或對需要治療之受試者施用一治療有效量之藥物組成物，所述藥物組成物包含本發明抗IL1RAP抗體及藥學上可接受之載體。

【0203】 如本發明他處所述，本發明之抗IL1RAP抗體能夠減少、抑制、並/或阻斷IL-1、IL-33、及IL-36訊息傳遞路徑。據此，本發明亦提供疾病及病症之治療方法，所述疾病及病症對IL-1、IL-33、及/或IL-36訊息傳遞路徑之減少、抑制、及/或阻斷有所反應。

【0204】此外，本發明之抗IL1RAP抗體能夠減少、抑制、並/或阻斷由促效物IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及/或IL-36 γ 所激發之細胞內訊息傳遞。據此，本發明亦提供疾病及病症之治療方法，所述疾病及病症在由促效物IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及/或IL-36 γ 所激發之細胞內訊息傳遞減少、抑制、及/或阻斷時會產生反應。

【0205】IL-1訊息傳遞路徑，亦為IL1RAP介導路徑，其係與多種形式之癌症有關。據此，於些許實施例中，本發明提供一種癌症治療之方法，所述方法包含對需要治療之受試者施用一治療有效量之本發明抗IL1RAP抗體，或對受試者施用一治療有效量之藥物組成物，所述藥物組成物包含本發明抗IL1RAP抗體及藥學上可接受之載體。

【0206】IL-1、IL-33、及/或IL-36三種訊息傳遞路徑，亦為IL1RAP介導路徑，其係與氣喘有關。據此，於些許實施例中，本發明提供一種氣喘治療之方法，所述方法包含對需要治療之受試者施用一治療有效量之本發明抗IL1RAP抗體，或對受試者施用一治療有效量之藥物組成物，所述藥物組成物包含本發明抗IL1RAP抗體及藥學上可接受之載體。

【0207】於些許實施例中，本發明提供一種用於治療及/或預防IL1RAP介導疾病，IL-1、IL-33、及IL-36訊息傳遞路徑介導疾病，及/或由促效物IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、及/或IL-36 γ 激發之細胞內訊息傳遞所介導之疾病之方法。於此等治療實施例中，所述方法包含對需要治療之受試者施用一治療有效量之抗IL1RAP抗體、或含本發明抗IL1RAP抗體之組成物或藥物製劑。

【0208】依據所述治療方法施用抗體、組成物、或藥物製劑，可提供一種由抗體誘發之療效，其可保護受試者不致罹患IL1RAP介導疾病、並/或治療受試者體內IL1RAP介導疾病之進程。於些許實施例中，所述治療方法可進一步包含施用一或多種額外治療劑或治療，所述治療劑或治療為此技術領域中已知能夠

預防並/或治療IL1RAP介導疾病或病症。此等包含施用一或多種額外作用劑之方法，可包括結合施用（將二或多種治療劑納入相同或分離製劑）及分離施用，於此種情況下，抗體組成物或製劑可於施用額外治療劑之前、同時、及/或之後施用。

【0209】於本發明治療方法之些許實施例中，抗IL1RAP抗體或包含抗IL1RAP抗體之藥物製劑是經由任何施用模式施予受試者，以將藥劑遞送至受試者全身或遞送至特定目標組織。全身性施用一般而言意指將抗體施用於受試者體內除目標位點、組織或器官以外之其他位點，使得抗體或其製劑進入受試者之循環系統，因此經歷代謝及其他類似程序。

【0210】據此，可用於本發明治療方法之藥物施用模式可包括，但不限於，注射(injection)、灌入(infusion)、滴入(instillation)、及吸入(inhalation)。注射施用可包括靜脈內、肌肉內、動脈內、脊髓內、腦室內、節囊內、眼眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊膜下、蜘蛛膜下腔、脊椎內、腦脊髓內、及胸骨內注射及灌入。

【0211】於些許實施例中，抗IL1RAP抗體之藥物製劑經調配而可避免抗體於腸道失活。據此，治療方法可包含製劑之口服施用。

【0212】於些許實施例中，本發明亦提供包括抗IL1RAP抗體之組成物或製劑做為藥物之用途。此外，於些許實施例中，本發明亦提供一種包括抗IL1RAP抗體之組成物或製劑在製造或製備藥物上之用途，所述藥物具體而言是用於治療、預防或抑制IL1RAP介導疾病。於又一實施例中，所述藥物係用於治療、預防或抑制IL1RAP介導疾病之方法，所述方法包含對患有IL1RAP介導疾病之個體施用一有效量之藥物。於些許實施例中，所述藥物進一步包含一有效量之至少一種額外治療劑或治療。

【0213】於又一實施例中，所述藥物係用於治療、抑制或預防受試者體內由IL1RAP所介導之疾病，包括對受試者施用一有效量之藥物，以治療、抑制或預防IL1RAP介導疾病。

【0214】為預防或治療由IL1RAP所介導之疾病或病症，本發明組成物及製劑中適當之抗IL1RAP抗體之劑量(單獨使用或配合一或多種額外治療劑使用時)應取決於待治療之特定疾病或病症、疾病之嚴重性及發展、抗體施用目的為預防或治療、病患先前已接受之療法、病患之臨床病例及對抗體之反應、以及主治醫師之酌情判斷。在此所述組成物及製劑中所包含之抗IL1RAP抗體，係可依適合方式對病患單次施用或多次連續治療。各種給藥時程包括但不限於單次施用或於多個時間點之多次施用、快速輸注(bolus administration)、及脈衝輸入(pulse infusion)，均屬本發明之範疇。

【0215】取決於疾病之類型及嚴重程度，針對一或多次分離施用或連續灌入之方式，以本發明製劑之抗IL1RAP抗體，對於人類受試者施用之初始候選劑量為約1 pg/kg至15 mg/kg。一般而言，抗體之施用劑量範圍介於約0.05 mg/kg至約10 mg/kg。於些許實施例中，可對病患施用一或多劑，每劑約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg、或10 mg/kg（或其任何組合）。

【0216】劑量施用可為維持數日或更久，取決於受試者之病症，例如，施用可持續直到經此技術領域中已知方法判定IL1RAP介導疾病獲得充分治療為止。於些許實施例中，可採用較高之初始裝載劑量，隨後施用一或多次較低劑量。但亦可採用其他給藥方案。可利用習知技術及檢驗方式監看劑量施用治療效果之進展。

【0217】據此，於本發明方法之些許實施例中，抗IL1RAP抗體之施用包含約1 mg/kg至約100 mg/kg之每日劑量。於些許實施例中，抗IL1RAP抗體之劑量包

含至少約1 mg/kg、至少約5 mg/kg、至少約10 mg/kg、至少約20 mg/kg、或至少約30 mg/kg之日劑量。

【0218】 此外，本發明抗IL1RAP抗體可用於偵測IL1RAP之檢驗方法。由於其能夠以高親和力結合於人類IL1RAP，在此所揭露之抗IL1RAP抗體可適應多種檢驗方法及格式。應知抗IL1RAP抗體可用於任何已知檢驗方法，例如為IL1RAP進行偵測及定量之競爭結合檢驗、直接與間接三明治檢驗、免疫沉澱檢驗、及酵素連結免疫吸附分析法(ELISA)(參見「Sola, 1987, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, pp. 147-158, CRC Press, Inc.」)。據此，於些許實施例中，本發明提供一種生物樣本中IL1RAP含量之偵測方法，所述方法包含使樣本接觸本發明所述抗IL1RAP抗體之步驟。再者，於些許實施例中，應知生物樣本中IL1RAP含量之偵測方法，係可用於偵測並/或診斷生物樣本中之IL1RAP介導病症或疾病，所述生物樣本例如是來自人類受試者。

【0219】 實施例

【0220】 實施例1：抗IL-1RAP抗體之產生

【0221】 方法

【0222】 重組目標抗原

【0223】 使用由Twist Biosciences(美國舊金山)所合成之編碼全長人類IL-1RAP(UniProt登錄號：Q9NPH3；SEQ ID NO:6)及全長食蟹猴IL-1RAP(登錄號：P59822，SEQ ID NO:7)之人類密碼子優化序列。將人類IL-1RAP(殘基21至359；SEQ ID NO:1)及食蟹猴IL-1RAP(殘基21至359；SEQ ID NO:2)之可溶性胞外區克隆至經修飾之pcDNATM3.1質體(ThermoFisher Scientific，型錄號V79020)，以產生C端具有AvitagTM(Avidity LLC)之蛋白，跟隨於其後之10-His標籤，兩個標籤(簡稱為人IL-1RAP-ECD-Avi-His及猴IL-1RAP-ECD-Avi-His)間具有Gly₃連接子序列。

【0224】 表現載體攜帶鼠VJ2C領導胜肽，以驅動產物分泌以及OriP序列。使用聚乙烯亞胺（PEI；Polysciences），將編碼人IL-1RAP-ECD-Avi-His及猴IL-1RAP-ECD-Avi-His（殘基21至359；分別為SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2）之質體與非編碼質體共轉染(co-transfected)至適用於懸浮液之HEK293-EBNA細胞(ATCC-LGL標準品，泰丁敦，倫敦；型錄號CRL-10852)，以利蛋白表現。簡言之，在含有0.1% Pluronic F-68 (Gibco)的RPMI 1640 (Biowest)中將細胞製備為每毫升800萬個細胞。而後以DNA-PEI混合物在37°C進行細胞轉染。轉染後四小時，將細胞培養物於EX-CELL® 293 (Sigma Aldrich)中(含有酚紅及4 mM之L-麩醯胺酸)以1:1之比例稀釋，並以迴轉式振盪培養箱在37°C、5%二氧化碳及80%濕度環境中培養5日。表現後，離心過濾，取得澄清之上清液，使用1 M氫氧化鈉將pH調整為7.4 (4°C)。將Ni-Sepharose Excell磁珠(GE Healthcare)加入已澄清之上清液，並在4°C緩慢攪動培養過夜。隨後，將混合物載入Econo-Columns (Bio-Rad Laboratories)進行重力流純化。磁珠首先以pH 7.4之1X PBS (1x10 CV)清洗，而後以含有20 mM咪唑(2x10 CV)之1X PBS清洗，並按照逐步沖提(step-elution)規範，依序使用pH 7.4並含有40 mM (10x1 CV)、80 mM (15x1 CV)、250 mM (4x2 CV)及500 mM (2x2 CV)咪唑之1X PBS，沖提蛋白質。以SDS-PAGE分析組份並基於表觀純度選擇。而後收集目標組份，並於4°C以pH 7.4之1X PBS透析。以SDS-PAGE、SE-HPLC及內毒素測量評估蛋白品質。簡言之，SE-HPLC之執行係使用Tosoh Bioscience TSKgel G3000SWx1 管柱（型錄號08541，Tosoh Bioscience），於室溫下使用pH 6.8並含有0.1 M磷酸鈉緩衝液、0.15 M氯化鈉之沖提液(流速1 ml/min)，並在附有Waters 2998 PDA偵測儀(Waters)之Waters Alliance 2695 HPLC系統上，於214 nm及280 nm監看。利用Charles River所提供之Multi-Cartridge System Endosafe-MCS進行蠶阿米巴樣細胞溶解物(Limulus amoebocyte lysate，

LAL)檢驗，以確認細菌內毒素含量低於0.5 EU/mg。在此所述之人類及食蟹猴IL-1RAP-ECD-Avi-His標籤融合蛋白分別具有SEQ ID NO: 1及2。

【0225】 採用Eurofins（埃伯斯貝格，德國）合成之編碼雞IL-1RAP（登錄號：XP_422719.4；SEQ ID NO: 3）之胞外域及雞/人嵌合體（SEQ ID NO: 4及5）之人類密碼子優化序列。將雞IL-1RAP之可溶性胞外區（殘基139至478；SEQ ID NO: 3）及雞/人IL-1RAP嵌合體（IL-1RAP-ECD(ggD1(S139-P246))-hsD2(V132-V233)-hsD3(V234-E359))-Avi-His及IL-1RAP-ECD(ggD1(S139-H260)-ggD2(S261-V349)-hsD3(V243-E359))-Avi-His；分別為SEQ ID NO: 4及5）克隆到經修飾之pcDNA™3.1 質體（ThermoFisher Scientific，型錄號V79020）中，以產生C端具有Avitag™ (Avidity LLC)之蛋白，跟隨於其後之10-His標籤，兩個標籤間具有Gly₃連接子序列（縮寫為ggIL-1RAP-ECD-Avi-His;IL-1RAP-ECD(ggD1(S139-P246)-hsD2(V132-V233)-hsD3(V234-E359))-Avi-His 及 IL-1RAP-ECD(ggD1(S139-H260)-ggD2(S261-V349)-hsD3(V243-E359))-Avi-His）。表現載體亦攜帶鼠VJ2C領導胜肽，以驅動產物分泌以及OriP序列。使用聚乙烯亞胺（PEI；Polysciences）將上述質體與非編碼質體共轉染至適用於懸浮液之HEK293-EBNA細胞(ATCC-LGL標準品，泰丁敦，倫敦；型錄號CRL-10852)，以利蛋白表現。簡言之，在含有0.1% Pluronic F-68 (Gibco)的RPMI 1640 (Biowest)中將細胞製備為每毫升800萬個細胞。而後以DNA-PEI混合物在37°C進行細胞轉染。轉染後四小時，將細胞培養物於EX-CELL® 293 (Sigma Aldrich)中(含有酚紅及4 mM之L-麩醯胺酸)以1:1之比例稀釋，並以迴轉式振盪培養箱在37°C、5%二氧化碳及80%濕度環境中培養5日。按照與上述相同之步驟進行重組蛋白純化，但將沖提步驟改為在含有500 mM咪唑之1X PBS中執行。如同上述利用SDS-PAGE、SE-HPLC及內毒素測量評估蛋白品質。在此所述之雞IL-1RAP-ECD-Avi-His、IL-1RAP-ECD(ggD1(S139-P246)-hsD2(V132-V233)-hsD3(V234-E359))-Avi-His及IL-1RAP-ECD(ggD1(S139-

H260)-ggD2(S261-V349)-hsD3(V243-E359))-Avi-Hi，係分別具有SEQ ID NO: 3、4及5。

【0226】 重組細胞株

【0227】 將全長人類IL-1RAP (UniProt序列識別號Q9NPH3；殘基1至570；SEQ ID NO: 6)或全長食蟹猴IL-1RAP (UniProt序列識別號P59822；殘基1至570；SEQ ID NO: 7) 之人類密碼子優化序列克隆至經修飾之pcDNA™3.1質體 (ThermoFisher Scientific，型錄號V79020)。載體亦含有增強之綠色螢光蛋白 (eGFP)及嘌呤霉素抗性基因 (具有插入之內部核糖體進入位點(IRES)元件)。使用聚乙烯亞胺 (PEI；Polysciences) 將上述質體轉染至適用於懸浮液之CHO-S細胞(cGMP banked，Invitrogen，型錄號A1136401)，以利蛋白表現。簡言之，將細胞製備為於CD CHO (Gibco)中每毫升200萬個細胞。而後以DNA-PEI混合物在37°C轉染細胞。轉染後四小時，將細胞培養物於PowerCHO 2 (Lonza)中(含有4 mM之L-麩醯胺酸)以1:1之比例稀釋，並以迴轉式振盪培養箱在37°C、5%二氧化碳及80%濕度環境中培養。以螢光顯微鏡監看eGFP報告蛋白表現，據以評估人類或食蟹猴IL-1RAP之表現。在此所述之人類及食蟹猴IL-1RAP-ECD-Avi-His標記融合蛋白，係分別具有SEQ ID NO: 6 及7。

【0228】 基因庫產生

【0229】 在此所用之基因庫來自合成來源，其具有多樣性限制於重鏈 (CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3) 及固定的Vκ3-15/Jκ1輕鏈。基因庫包含四個子庫，分別基於VH1-69、VH3-23、VH3-15及VH3-53抗體種系(antibody germlines)。CDR使用三聚體寡核苷酸進行隨機化處理。用於使CDR-H1及CDR-H2多樣化之引子是針對各子庫設計，並編碼分別在Kabat殘基27-35及50-58自然發生多樣性之種系特異性(germline-specific)。CDR-H3已利用編碼15個CDR-H3長度(6-20)之寡核苷酸池完成隨機化，並在Kabat殘基95-102自然發生多樣性之長度特異性。

收集變化之scFv片段，以模擬天然CDR-H3長度分配並克隆至pNGLEN（自行修飾pUC119噬菌粒載體），產生之接合反應物經電穿孔至大腸桿菌TG1細胞。每一子基因庫之多樣性在 1.2×10^{10} 與 1.7×10^{10} 之間，四個子庫多樣性總計為 5.6×10^{10} 。

【0230】 基因庫選擇

【0231】 來自各子庫之經純化噬菌體顆粒經收集後（ 2.5×10^{11} 空斑形成單位/子庫），以含3% (w/v)脫脂乳(3% MPBS)之磷酸鹽緩衝液(PBS)在室溫(RT)下阻斷一小時。將Magnetic Dynabeads®蛋白G磁珠（Invitrogen，型錄號10003D）及200 nM人類IgG1混合於3% MPBS，並在室溫下培養一小時。利用覆蓋有IgG1之磁珠於室溫下將經阻斷之噬菌體去除一小時。而後將噬菌體以50 nM之重組人類IL-1RAP Fc融合蛋白（Acrobiosystems，型錄號ILP-H5256）在室溫下培養兩小時。再於室溫下在蛋白G磁珠上撷取已結合抗原之噬菌體30分鐘，並將磁珠以含0.1% (v/v) Tween之PBS (PBS-Tween 0.1%)清洗五次，再以PBS清洗兩次。使用100 mM三乙胺在室溫下沖提噬菌體10分鐘，並使用Tris-HCl (1 M，pH 8)中和。沖提後之噬菌體用於感染10 ml以指數方式生長之大腸桿菌TG1細胞。受感染之細胞在2YT培養基中以37°C及每分鐘100轉(PRM)培養一小時，而後鋪散於2YTAG（2TY培養基補以100 µg/ml安比西林及2%葡萄糖）瓊脂培養皿，以30°C培養過夜(ON)。將菌落自培養皿刮入10毫升之2YT，並加入15%甘油(v/v)，存放於-80°C。使取自甘油儲存液之TG1細胞，以37°C及240 RPM之條件在2YTAG培養基中生長，直到在600 nm之OD達到0.5為止。以M13K07輔助噬菌體重複感染細胞，感染複數(MOI)為10，條件為37°C及100 RPM，持續1小時。隨後將培養基換成2YTAK(2YT培養基補以100 µg/ml安比西林及50 µg/ml卡納黴素)，並以30°C及280 RPM之條件再將細胞培養過夜。次日，將含有無細胞上清液之10 µl噬菌體用於後續選擇。總計使用相同實驗設定進行三輪選擇。

【0232】 使用SPR進行scFv篩選

第62頁，共 113 頁(發明說明書)

【0233】 利用表面電漿共振(SPR)分析確認scFv克隆之特異性結合活性。在室溫下於Biacore 2000儀器(Biacore, GE Healthcare)上使用Biacore 2000控制軟體3.2版進行測量，並使用同一製造商之Biacore T200評估軟體(3.1版)進行分析。分別將重組人類IL-1RAP Fc融合蛋白(Acrobiosystems, 型錄號ILP-H5256)及重組小鼠IL-1RAP Fc融合蛋白(Sino Biologicals, 型錄號52657-M02H)，以醋酸鹽緩衝液pH 4.5(Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100350)稀釋至最終濃度200 nM，隨後遵循製造商建議使用胺偶聯套件，分別固定於CM5感應晶片(Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100012)上之Fc2及Fc4，至約一千共振單位(縮寫為RU)。使用HBS-EP(Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100188)為流動緩衝液。將過濾後之細胞周質萃取物直接注射於共價偶聯人類IL-1RAP Fc及小鼠IL-1RAP Fc之CM5感應晶片。以30 µl/min之流速將樣本注射於流動路徑1、2、3、4(流動路徑1及3用為參考)上3分鐘，隨後在流動緩衝液中解離5分鐘。每次結合後，用10 mM甘胺酸pH 1.5溶液(Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100354)以30 µl/min注射1分鐘，重新產生表面。每次測量均包括分別用於參照及特異性之零濃度樣本以及無關scFv細胞周質萃取物。

【0234】 使用流式細胞術進行scFv篩選

【0235】 將scFv克隆結合於短暫表達人類IL-1RAP蛋白(SEQ ID NO: 6)或食蟹猴IL-1RAP蛋白(SEQ ID NO: 7)之CHO細胞，並以流式細胞術評估。取來自第三輪選擇之個別大腸桿菌菌落，在96深孔盤中以2TY培養基(含有100 µg/ml安比西林及0.1% 葡萄糖)培養。加入0.02 mM之IPTG誘發scFv表達，而後以30°C及250 RPM之條件培養過夜。將細胞離心處理，並在TES緩衝液(50 mM Tris-HCl, pH 8; 1 mM EDTA, pH 8; 20% 蔗糖)中使細菌沉澱物再度懸浮，隨後在冰上培養30分鐘，藉此取得細胞周質萃取物。利用離心去除細胞殘骸，而後將含上清液之scFv用於流式細胞術實驗。在微量滴定盤上，以 10^5 細胞/孔之密度播種IL-

1RAP-表達及非轉染之CHO細胞。隨後，對培養皿進行離心處理以去除細胞上清液，於各孔中加入事先以1:1比例稀釋於含3% (w/v)牛血清白蛋白(PBS-BSA 3%)之PBS之100 μ l細胞周質萃取物，並將培養皿於4°C下繼續培養30分鐘。之後以PBS-BSA 3%清洗細胞，並使用以1:200比例稀釋於PBS-BSA 3%之生物素-雞抗c-Myc抗體 (Gallus Immunotech, 型錄號ACMYC-B) 在4°C下培養30分鐘。隨後以PBS-BSA 3%清洗細胞，並使用以1:100比例稀釋於PBS-BSA 3%中之鏈親和素APC(eBioscience, 型錄號17-4317)在4°C下培養30分鐘。最後，使用FACSCalibur流式細胞儀(BD biosciences)測量細胞螢光。

【0236】 使用ELISA評估scFv競爭

【0237】 使用ELISA評估scFv克隆與抗IL-1RAP抗體之競爭。人類IL-1RAP Fc融合蛋白 (Acrobiosystems, 型錄號ILP-H5256) 以於PBS中1.5 μ g/ml之濃度塗佈於96孔微量滴定盤，放置於4°C中過夜。而後以PBS-Tween 0.05%將培養皿清洗三次，並使用PBS-BSA 3%於室溫下阻斷一小時。在阻斷與沖洗後，取50 μ l濃度10ug/ml之Fab加入培養皿，並於室溫下培養30分鐘。不清洗，直接將50 μ l之細胞周質萃取物加入，並於室溫下繼續培養30分鐘。而後清洗培養皿，並加入50 μ l以1:5000比例稀釋於PBS-BSA 3%中之生物素-雞抗c-Myc抗體 (Gallus Immunotech, 型錄號ACMYC-B) 於室溫下一小時。清洗後，將鏈親和素HRP以1/8000之比例稀釋於PBS-BSA 0.3%中，再加入至培養皿於室溫下30分鐘。之後清洗培養皿，並使用TMB (Sigma)在室溫下進行檢驗5分鐘。以H₂SO₄ (Sigma)停止反應，再使用分光光度計量測於450 nm之吸光度。

【0238】 Fab與IgG1 LALA表達

【0239】 由GENEART AG (德國雷根斯堡) 基因合成編碼不同抗體恆定域之cDNA，並使用標準分子生物學技術進行修飾。以適當DNA限制酶消化PCR產物，之後進行純化，並接合於載有CMV啟動子及牛生長激素多腺苷酸化(poly(A))

之經修飾pcDNA 3.1質體(Invitrogen)。表現載體亦載有做為Epstein-Barr病毒質體複製起點之oriP，以及促進編碼多肽鏈分泌之鼠VJ2C領導胜肽。為將scFv基因庫克隆轉化為人類IgG1 Fab片段或人類IgG1 LALA（人類IgG1具有L234A及L235A取代，EU 編號），各scFv克隆於其噬菌體庫載體中經PCR放大其個別VH的cDNAs，繼而將VH PCR產物克隆至上述之經修飾pcDNA 3.1載體，其cDNA之上游編碼人類IgG1重鏈CH1域，或cDNA之上游編碼人類IgG1重鏈CH1、鉸鏈(hinge)、CH2（L234A/L235A）及CH3域，而固定之Vκ3-15/Jκ1輕鏈(SEQ ID NO: 71)則是克隆至上述經修飾之pcDNA 3.1載體，其cDNA之上游編碼人類卡帕(kappa)恆定輕鏈域。

【0240】 使用PEI將等量重鏈及輕鏈載體共轉染至適用於懸浮液之HEK293-EBNA細胞（ATCC，型錄編號CRL-10852），以利Fab及IgG1 LALA 表達。通常，在含有0.1% Pluronic F-68的RPMI中將細胞製備為每毫升800萬個細胞。而後以DNA-PEI混合物在37°C進行細胞轉染。轉染後四小時，將細胞培養物於EX-CELL®293中(含有酚紅及4 mM之L-麩醯胺酸)以1:1之比例稀釋，並以迴轉式振盪培養箱在37°C、5%二氧化碳及80%濕度環境中培養5日。透過離心取得含重組蛋白之無細胞培養物上清液，而後將之過濾，用於進一步純化。使用CaptureSelect™ IgG-CH1親和基質（ThermoScientific，型錄號ThermoScientific，型錄號194320050）純化Fab蛋白，並使用CaptivA®蛋白A親和樹脂（Repligen，型錄號CA-PRI-0100）純化IgG1 LALA蛋白。對兩者之過濾後培養物上清液添加親和樹脂，並在4°C下緩慢混合培養過夜。次日，將樹脂粒收集至Poly-Prep管柱(Bio-Rad Laboratories)，以PBS清洗，使用酸性緩衝液（通常為甘胺酸0.1 M，pH 3）沖提重組蛋白。以1/10體積之Tris-HCl pH 8中和後，將其緩衝液置換至PBS。

【0241】 IL-RAP之Fab結合親和力

【0242】 利用表面電漿共振(SPR)量測Fab片段對人類、食蟹猴、及/或小鼠IL-1RAP之結合親和力。親合力係先以Biacore T200儀器(Biacore, GE Healthcare) 在25°C量測，再使用Biacore T200評估軟體(3.1版) 進行分析。使用事先以市售胺偶聯套件(Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100050) 偶聯抗人類IgG Fc (Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100839) 之S系列CM5感應晶片(Biacore T200, Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100530) , 或S系列BiotinCAPture晶片(Biacore, GE Healthcare, 型錄號28920234) , 進行量測。使用市售之重組人類IL-1RAP Fc融合蛋白(Acrobiosystems, 型錄號ILP-H5256) 及重組小鼠IL-1RAP Fc融合蛋白(Sino Biologicals, 型錄號52657-M02H) , 或使用自行製造之生物素化重組食蟹猴IL-1RAP-avi-his蛋白(SEQ ID NO: 2) , 進行SPR測量。

【0243】 通過固定IL-1RAP並使用Fab片段為分析物，以評估對人類、食蟹猴及小鼠IL-1RAP之親和力。在偶聯抗人類IgG Fc之S系列CM5感應晶片上fc2處捕獲約100 RU人類或小鼠IL-1RAP Fc融合蛋白，並於S系列 BiotinCAPture晶片fc2處捕獲約150 RU生物素化之食蟹猴IL-1RAP蛋白。使用單週期動力以30 μ l/min之流速，在fc1及fc2 (fc1用為參考) 上注入不同濃度之Fab片段，為時3分鐘，所述濃度範圍為HBS-EP+緩衝液(Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100669) 中7.8至500 nM。監看解離5分鐘。每一週期後，使用60 μ l分別配備有抗人類IgG Fc捕捉套件(Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100839) 或BiotinCAPture套件(Biacore, GE Healthcare, 型錄號28920234) 之再生溶液重整表面。實驗資料交由1:1 Langmuir動力擬合模型處理。測量包括做為參照之零濃度樣本。Chi²、U-及殘餘值用於評估實驗資料與各別結合模型間之相配程度。

【0244】 IL-1R1/IL-1 β / IL-1RAP阻斷檢驗

【0245】 以SPR評估Fab片段阻斷IL-1RAP與IL-1R1/IL-1 β 受體/細胞激素複合物間相互作用之能力。將約50 RU之人類IL-1RAP Fc融合蛋白

第66頁，共 113 頁(發明說明書)

(Acrobiosystems, 型錄號ILP-H5256) 固定在事先已利用市售胺偶聯套件 (Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100050) 塗布抗人類IgG Fc (Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100839) 之S系列CM5感應晶片的fc2上。將HBS-EP+中300 nM之Fab片段注射於fc1及fc2 (fc1用為參考) 上, 為時4分鐘, 至達到固定人類IL-1RAP之飽和, 隨後進行第二次注射, 注入由 50 nM IL-1R1 (R&D Systems, 型錄號296-1R-100)、100 nM IL-1 β (Peptotech, 型錄號200-01B) 及300 nM Fab 片段在HBS-EP+緩衝液中形成之預混溶液, 注射為時2分鐘。每一週期後, 使用 60 μ l配備有抗人類IgG Fc捕捉套件 (Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100839) 之再生溶液重整表面。

【0246】 結構域映射(Domain mapping)

【0247】 利用SPR結合檢驗, 辨識受IgG1 LALA克隆所靶定之IL-1RAP 結構域。將約150 RU之 IgG1 LALA固定在事先已利用市售胺偶聯套件 (Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100050) 塗布抗人類IgG Fc (Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100839) 之S系列CM5感應晶片的fc2上。分別以HBS-EP+中50 nM之濃度, 將人類IL-1RAP-avi-his、雞IL-1RAP-avi-his、包含IL-1RAP人類域2及3上融合IL-RAP雞域1之嵌合式蛋白(gg-hs-hs-IL-1RAP-ECD-avi-his)、及包含IL-1RAP人類域3上融合IL-1RAP雞域1及2之嵌合式蛋白(gg-gg-hs-IL-1RAP-avi-his)注射於fc1及fc2 (fc1用為參照) 上, 為時3分鐘, 隨後於HBS-EP+緩衝液中解離5分鐘。每次結合事件後, 使用60 μ l配備有抗人類IgG Fc捕捉套件 (Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100839) 之再生溶液重整表面。

【0248】 抗原決定位聚類(Epitope binning)

【0249】 使用Bio-Layer Interferometry (BLI)評估人類IL-1RAP上Fab片段之抗原決定位聚類。在OctetRED96e儀器 (ForteBio) 上測量, 並使用Analysis HT version 11.1 軟體(Octet, ForteBio)分析資料。將自行製造之生物素化人類IL-

1RAP-avi-his蛋白(SEQ ID NO: 1)，以動力緩衝液(ForteBio，型錄號18-1105)中1 $\mu\text{g/ml}$ 之濃度載入於鏈親和素SA生物感測器(ForteBio，型錄號15-5019)，為時5分鐘。將植有生物素化人類IL-1RAP抗原之鏈親和素生物感測器浸入200 nM Fab 1(飽和用Fab)之溶液中10分鐘，隨後再浸入200 nM Fab 1及200 nM Fab 2(競爭Fab)之混合溶液中5分鐘。所有步驟均執行於25°C及1000 RPM晃動之條件下。每一週期前對新鏈親和素生物感測器植以生物素化人類IL-1RAP。

【0250】 結果

【0251】 將經SPR顯示對人類IL-1RAP Fc融合蛋白具有特異性結合，且對人類及食蟹猴IL-1RAP CHO細胞亦均具有特異性結合，但不會結合小鼠IL-1RAP Fc融合蛋白之ScFv克隆進行定序，並將獨特序列重建於Fab片段，以進一步確認其特性。將經SPR顯示對人類IL-1RAP Fc融合蛋白及小鼠IL-1RAP Fc融合蛋白均具有特異性結合，對人類及食蟹猴IL-1RAP CHO細胞均具有特異性結合，且與已知可阻斷IL-1RAP與受體/細胞激素複合物IL-1R1/IL- β 間相互作用之抗IL-1RAP抗體競爭之ScFv克隆進行定序，並亦將獨特序列重建於Fab片段，以進一步確認其特性。生物化學特徵描述包括對結合親和力之評估，使用IL-1R1/IL-1 β /IL-1RAP阻斷檢驗進行功能性評估，並使用結構域映射(domain mapping)及抗原決定位聚類(epitope binning)檢驗判定抗原決定位靶定。

【0252】 IL-RAP之Fab結合親和力

【0253】 以SPR判定出共有二十四個Fab克隆對人類IL-1RAP具有平衡解離常數(KD)低於1 μM 之結合親和力。抗IL-1RAP-UCP02-C8克隆，以下亦稱為抗IL-1RAP-C8，對人類IL-1RAP(2.2 nM)及食蟹猴IL-1RAP(2.2 nM)皆展現最高親和力，但並未結合至小鼠IL-1RAP。抗IL-1RAP-UCP02-C3克隆，以下亦稱為抗IL-1RAP-C3，對小鼠IL-1RAP(0.63 nM)顯示高親和力，且對人類IL-1RAP之親和力與抗IL-1RAP-C8克隆相仿(分別為2.8 nM及2.2 nM)。然而，抗IL-1RAP-

C3對食蟹猴IL-1RAP (110 nM) 之親和力較對人類IL-1RAP (2.8 nM) 低約40倍。
上述各克隆之重鏈序列識別號及結合親和力列示於表1。

[表1] 所開發之Fab克隆及其對人類、食蟹猴及小鼠IL-1RAP之相對親和力綜覽

克隆名稱	克 隆 重 鏈 SEQ ID NO	人 類 IL- 1RAP KD (nM)	食 蟹 猴 IL-1RAP KD (nM)	小 鼠 IL- 1RAP KD (nM)
抗 IL-1RAP-UCP02-A4-Fab	SEQ ID NO: 8	84.3	103	NB
抗 IL-1RAP-UCP02-A6-Fab	SEQ ID NO: 9	223	197	NB
抗 IL-1RAP-UCP02-B11-Fab	SEQ ID NO: 10	98.1	78.7	NB
抗 IL-1RAP-UCP02-B5-Fab	SEQ ID NO: 11	311	NB	NB
抗 IL-1RAP-UCP02-C3-Fab	SEQ ID NO: 12	2.8	110	0.63
抗 IL-1RAP-UCP02-C5-Fab	SEQ ID NO: 13	368	334	NB
抗 IL-1RAP-UCP02-C8-Fab	SEQ ID NO: 14	2.2	2.2	NB
抗 IL-1RAP-UCP02-C9-Fab	SEQ ID NO: 15	35.6	27.8	NB

抗 IL-1RAP-UCP02-D2-Fab	SEQ ID NO: 16	49	50.9	NB
抗 IL-1RAP-UCP02-G11-Fab	SEQ ID NO: 17	260	345	NB
抗 IL-1RAP-UCP02-G3-Fab	SEQ ID NO: 18	230	296	NB
抗 IL-1RAP-UCP02-G8-Fab	SEQ ID NO: 19	73.5	116	NB
抗 IL-1RAP-UCP02-H8-Fab	SEQ ID NO: 20	328	297	NB
抗 IL-1RAP-UCP02-H9-Fab	SEQ ID NO: 21	907	682	NB
抗 IL-1RAP-UCP03-A2-Fab	SEQ ID NO: 22	582	589	NB
抗 IL-1RAP-UCP03-A3-Fab	SEQ ID NO: 23	137	177	NB
抗 IL-1RAP-UCP03-B4-Fab	SEQ ID NO: 24	221	220	NB
抗 IL-1RAP-UCP03-B6-Fab	SEQ ID NO: 25	545	756	NB
抗 IL-1RAP-UCP03-C1-Fab	SEQ ID NO: 26	573	761	NB

抗 IL-1RAP-UCP03-C2-Fab	SEQ ID NO: 27	700	486	NB
抗 IL-1RAP-UCP03-F4-Fab	SEQ ID NO: 28	888	1238	NB
抗 IL-1RAP-UCP03-G3-Fab	SEQ ID NO: 29	279	464	NB
抗 IL-1RAP-UCP03-G4-Fab	SEQ ID NO: 30	420	378	NB
抗 IL-1RAP-UCP04-C1-Fab	SEQ ID NO: 31	16	NB	3.54

NB =無可偵測結合

【0254】 IL-1RAP/IL-1R1/IL-1 β 阻斷檢驗

【0255】 以SPR測量判定對人類IL-1RAP Fc融合蛋白之KD低於100 nM之Fab片段，係使用Octet生物膜干涉技術測試其阻斷人類IL-1RAP/IL-1R1/IL-1 β 複合物形成之能力。所有受測Fab片段均經確認能夠阻斷人類IL-1RAP與IL-1R1/IL-1 β 受體/細胞激素複合物間之相互作用。抗IL-1RAP-C8克隆及抗IL-1RAP-C3克隆對人類IL-1RAP與IL-1R1/IL-1 β 受體/細胞激素複合物間相互作用之阻斷示於圖1。抗IL-1RAP-UCP05-E1克隆，以下亦稱為抗IL-1RAP-E1，用為非阻斷劑對照組。

【0256】 結構域映射(Domain mapping)

【0257】 為探討抗IL-1RAP-C8作用機制，並確認抗IL-1RAP-C3克隆為關於抗原決定位之相關小鼠代用物，對兩種抗體皆靶定之IL-1RAP結構域進行研究。如表1所示，抗IL-1RAP-C3 Fab與抗IL-1RAP-C8Fab結合於人類IL-1RAP之親和力相仿。利用此種結合特性，比較使用人雞IL-1RAP嵌合體的兩種抗體之抗原

決定位。如圖2所示，抗IL-1RAP-C8與抗IL-1RAP-C3皆靶定IL-1RAP中之域2，已知所述域2涉及IL-1、IL-33、IL-36與其各自受體及IL-1RAP間的相互作用。自此實驗可探知抗IL-1RAP-C8之阻斷力及抗IL-1RAP-C3做為其小鼠代用物。

【0258】 抗原決定位聚類(Epitope binning)

【0259】 為進一步確認抗IL-1RAP-C3為抗IL-1RAP-C8之相關小鼠代用物，利用人類IL-1RAP使兩種抗體彼此競爭。此實驗示於圖3，顯示兩種抗體彼此競爭且識別IL-1RAP上的重疊抗原決定位。抗IL-1RAP-E1用為非競爭對照組。

【0260】 實施例2：抗IL-1RAP-C8克隆之優化

【0261】 重組目標抗原

【0262】 以如同實施例1所述之方式，自製重組人類IL-1RAP-ECD(S21-E359)-avi-his蛋白(SEQ ID NO: 1)，以下亦稱為重組人類IL-1RAP-avi-his蛋白，及重組食蟹猴IL-1RAP-ECD(S21-E359)-avi-his蛋白(SEQ ID NO: 2)，以下亦稱為重組食蟹猴IL-1RAP-avi-his蛋白。

【0263】 基因庫產生與選擇

【0264】 於CDR之重鏈中導入多樣性以產生五個親和力成熟庫。使用簡併NNK密碼子寡核苷酸（其中N為四個去氧核糖核苷酸中之任一者，且K為G或T）分別在Kabat殘基27-35、50-58、95-101減2，將CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3隨機化。每一基因庫均是利用包含五個連續簡併密碼子之重疊寡核苷酸池產生。並使用三聚體寡核苷酸分別在位置Kabat 27-35及50-58將CDR-H1及CDR-H2多樣化。將產生之五個基因庫PCR產物克隆至pNGLEN（自製修飾pUC119噬菌粒載體），並將產生之接合反應物電穿孔至大腸桿菌TG1細胞。將轉化後之細胞鋪散於2YTAG培養皿，並於30°C培養過夜。將菌落自培養皿刮入10毫升之2YT培養基，並加入15%甘油（最終濃度）後存放於-80°C。使用三分之一體積比之20% PEG-

6000與2.5 M NaCl，以進行兩次沉澱步驟將噬菌體產出並純化，並再次懸浮於PBS中。

【0265】 以如同實施例1所述之方式進行噬菌體展示選擇，但採用以下修改。各親和力成熟庫係獨立選擇。以3% MPBS在室溫下對純化後之噬菌體粒子（ 10^{12} 個空斑形成單位）及Dynabeads™ MyOne™ 鏈親和素C1磁珠（Invitrogen，型錄號65002）阻斷一小時。利用經阻斷之磁珠於室溫下將噬菌體去除一小時。將去除之噬菌體在第一輪、第二輪及第三輪分別以自製之5 nM、0.5 nM及0.1 nM之生物素化重組人類IL-1RAP-avi-his蛋白 (SEQ ID NO: 1)培養。培養一小時後，在第二輪及第三輪時加入1 μ M之自製重組人類IL-1RAP-avi-his蛋白（非生物素化，SEQ ID NO: 1），於室溫下持續3小時。在鏈親和素磁珠上捕獲結合抗原之噬菌體，於室溫下為時30分鐘，並將磁珠以PBS-Tween 0.1%清洗五次，以PBS清洗兩次。

【0266】 使用SPR進行親和力篩選

【0267】 利用SPR分析，確認新scFv克隆之特異性結合活性，並依據其結合性狀進行正向克隆排名。於Biacore T200儀器（Biacore，GE Healthcare）使用Biacore T200 控制軟體2.0版在 25°C進行量測，而後使用同一製造商之Biacore T200評估軟體（3.1版）進行分析。將自製重組人類IL-1RAP-avi-his蛋白 (SEQ ID NO: 1)或自製重組食蟹猴IL-1RAP-avi-his蛋白 (SEQ ID NO: 2)，在pH 4.5醋酸鹽緩衝液（Biacore，GE Healthcare，型錄號BR-1003-50）中稀釋至200 nM之最終濃度，隨後遵循製造商建議使用胺偶聯套件（Biacore，GE Healthcare，型錄號BR100050），分別固定於S系列CM5感應晶片（Biacore，GE Healthcare，型錄號BR100530）之Fc2或Fc4上，至約一千共振單位（縮寫為RU）。以HBS-EP+（Biacore，GE Healthcare，型錄號BR100669）為流動緩衝液。將過濾後之細胞周質萃取物直接注射於共價偶聯人類IL-1RAP及食蟹猴IL-1RAP之CM5感應晶片。將樣本以

30 $\mu\text{l}/\text{min}$ 之流速注射於流動路徑1、2、3、4上（流動路徑1及3用為參考）為時3分鐘，隨後在流動緩衝液中解離5分鐘。每次結合後，以30 $\mu\text{l}/\text{min}$ 之流速注射10 mM、pH 1.5的甘胺酸（Biacore，GE Healthcare，型錄號BR100354），為時1分鐘，以重新產生表面。每次測量納入零濃度樣本以及不相關scFv細胞周質萃取物，以分別做為參照及特異性。將顯示最佳結合性狀之scFv克隆重建於如實施例1所述之Fab片段。以如實施例1所述之方式量測Fab對人類IL-1RAP及食蟹猴IL-1RAP之親和力，但修改Fab注射濃度範圍（自0.08 nM至50 nM）。

【0268】 人類IgG1 LALA表達

【0269】 將CDR重組後對人類及食蟹猴IL-1RAP顯示最高親和力之抗IL-1RAP克隆表達為如實施例1所述之人類IgG1 LALA格式。為去除抗IL-1RAP-C8-RecC(SEQ ID NO: 54) 克隆之CDRH3 (Kabat)中可能之異構化位點(DS)，將D100及S100a (Kabat)殘基分別以AA、AS、DA、ES或ET取代於5條額外IgG1 LALA重鏈(SEQ ID NO: 55-59)。編碼抗IL-1RAP-C8-RecC-AA、抗IL-1RAP-C8-RecC-AS、抗IL-1RAP-C8-RecC-DA、抗IL-1RAP-C8-RecC-ES及抗IL-1RAP-C8-RecC-ET等不同抗體可變重鏈之cDNAs，係使用標準分子技術透過位點指向誘變(site-directed mutagenesis)建造，並克隆至經修飾之pcDNA 3.1載體，cDNA之上游編碼實施例1所述之人類IgG1鏈中CH1、CH2 (L234A/L235A) 及CH3域。人類IgG1 LALA分子之表達及純化如實施例1或下文所述。使用聚乙稀亞胺 (PEI; Polysciences)，將等量之各工程改造鏈載體與編碼Epstein-Barr Virus(EBV)核抗原-1 (EBNA-1)之載體共轉染至CHO-S細胞 (cGMP保存, Invitrogen, 型錄號A1136401)，以利抗IL1-RAP-C8-RecC-ES-IgG1-LALA (SEQ ID NO: 71 及72)之表達。通常，在CD-CHO培養基(Gibco)中將細胞製備為每毫升800萬個細胞。而後以DNA-PEI混合物在37°C進行細胞轉染。轉染後四小時，將細胞培養物於PowerCHOTM 2 (Lonza)中(含有4 mM之L-麩醯胺酸)以1:1之比例稀釋，並以迴轉

第74頁，共 113 頁(發明說明書)

式振盪培養箱在32°C、5%二氧化碳及80%濕度環境中培養14日。以離心方式取得含重組蛋白之澄清後細胞培養上清液，隨後過濾，用於進一步純化。使用KANEKA KanCapA™ 樹脂(Kaneka)在室溫下藉由重力流模式進行抗體純化。將KANEKA KanCapA™ 顆粒珠加入已澄清之上清液，並於4°C緩慢攪動培養過夜。隨後，將混合物載入Poly-Prep管柱 (Bio-Rad Laboratories) 進行重力流純化。顆粒珠先以pH 7.4之1X PBS (1x10 CV)清洗，而後以下述方式沖提蛋白質。針對抗IL1-RAP-C8-RecC-ES-IgG1-LALA (SEQ ID NO: 71及72)，使用階段式沖提方式依序以pH 4.3、pH 4.1、pH 3.9及pH 3.5之50 mM醋酸鈉沖提蛋白。將收集而得之組份交由SDS-PAGE分析，並基於表觀純度進行選擇。而後收集目標組份並於4°C以pH 7.4之1X PBS透析。純化後之抗體以0.2 μm過濾器無菌過濾後存放於-80°C。以SDS-PAGE (NuPAGE 4-12% 雙-三(Bis-Tris)丙烯醯胺, Invitrogen AG, 瑞士巴塞爾) 及ProteomeLab PA 800 (Beckman Coulter International S.A., 瑞士尼永) 上之cGE，進一步分析抗體，並在還原及非還原條件下評估純度。為判定單體形式及聚體形式之含量，使用SE-HPLC分析蛋白。簡言之，SE-HPLC之執行係使用Tosoh Bioscience TSKgel G3000SWx1管柱(型錄號08541, Tosoh Bioscience)，於室溫下使用pH 6.8並含有0.1 M磷酸鈉緩衝液、0.15 M氯化鈉之沖提液(流速1 ml/min)，並在附有Waters 2998 PDA偵測儀(Waters)之Waters Alliance 2695 HPLC系統上，於214 nm及280 nm監看。使用Charles River之Multi-Cartridge System Endosafe-MCS透過釐阿米巴樣細胞溶解物(LAL)式檢驗，確認細菌內毒素含量低於0.5 EU/mg。通常，聚體型式之純化抗體含量低於5%，且SE-HPL測得之純度高於95%。

【0270】 人類IgG1 LALA對人類及食蟹猴IL-1RAP之結合親和力

【0271】 利用表面電漿共振(SPR)，量測人類IgG1 LALA分子與人類及食蟹猴IL-1RAP之結合親和力。以Biacore T200儀器 (Biacore, GE Healthcare) 於25°C

第75頁，共 113 頁(發明說明書)

量測親和力，而後使用Biacore T200評估軟體（3.1版）進行分析。在事先以市售胺偶聯套件（Biacore，GE Healthcare，型錄號BR100050）偶聯抗人類IgG Fc（Biacore，GE Healthcare，型錄號BR100839）之S系列CM5感應晶片（Biacore T200，Biacore，GE Healthcare，型錄號BR100530）上進行量測。SPR測量使用自製重組人類IL-1RAP-avi-his蛋白(SEQ ID NO: 1)或自製重組食蟹猴IL-1RAP-avi-his蛋白(SEQ ID NO: 2)。固定抗IL-1RAP IgG1 LALA分子並使用IL-1RAP蛋白為分析物，藉此評估對人類及食蟹猴IL-1RAP之親和力。在偶聯抗人類IgG Fc之S系列CM5感應晶片上fc2處，捕獲約150 RU之人類IgG1 LALA。使用多週期動力以30 μ l/min之流速，在fc1及fc2（fc1用為參考）上注入不同濃度之重組人類IL-1RAP-avi-his蛋白或重組食蟹猴IL-1RAP-avi-his蛋白，為時3分鐘，所述濃度範圍為HBS-EP+緩衝液（Biacore，GE Healthcare，型錄號BR100669）中0.14至100 nM。監看解離12分鐘。每一週期後，使用60 μ l配備有抗人類IgG Fc捕捉套件（Biacore，GE Healthcare，型錄號BR100839）之再生溶液重整表面。實驗資料交由1:1 Langmuir動力擬合模型處理。測量包括零濃度樣本做為參照。Chi²、U-及殘餘值用於評估實驗資料與各別結合模型間之相配程度。

【0272】 結果

【0273】 抗IL-1RAP-C8克隆（重鏈SEQ ID NO: 14）之親和力成熟係涉及CDR-H1（Kabat位置27-35）、CDR-H2（Kabat位置50-58）及CDR-H3（Kabat位置95-101減2）於五個各別基因庫中的多樣化。分離出通過SPR量測判定解離速度(off-rate)低於母抗IL-1RAP-C8克隆之ScFv克隆。ScFv克隆經轉化後表達為Fab片段，並以如實施例1所述之方式量測對人類及食蟹猴IL-1RAP之親和力。根據此項評估，將所選CDR-H1及CDR-H2庫之突變結合，進一步改善解離速度；名為Fab克隆抗IL-1RAP-C8-RecC者具有最高之對人類IL-1RAP親和力。上述各克隆之重鏈序列識別號及對人類IL-1RAP之結合親和力列示於表2。

[表2] 所開發Fab克隆及其對人類IL-1RAP之相對親和力總覽

庫別	克隆名	克隆重鏈 SEQ ID NO	人類 IL-1RAP KD (nM)
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C8-H1A-C4-Fab	SEQ ID NO: 32	0.995
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C8-H1A-C8-Fab	SEQ ID NO: 33	1.237
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C8-H1A-D8-Fab	SEQ ID NO: 34	1.515
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C8-H1A-F1-Fab	SEQ ID NO: 35	0.832
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C8-H1A-G11-Fab	SEQ ID NO: 36	0.742
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C8-H1A-G1-Fab	SEQ ID NO: 37	0.424
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C8-H1A-G3-Fab	SEQ ID NO: 38	0.623
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C8-H1B-A8-Fab	SEQ ID NO: 39	0.522
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C8-H1B-B10-Fab	SEQ ID NO: 40	0.553
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C8-H1B-B8-Fab	SEQ ID NO: 41	0.373
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C8-H1B-D8-Fab	SEQ ID NO: 42	0.476
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C8-H1B-E7-Fab	SEQ ID NO: 43	0.831
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C8-H1B-F3-Fab	SEQ ID NO: 44	0.427
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C8-H1B-G10-Fab	SEQ ID NO: 45	0.313
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C8-H1B-H10-Fab	SEQ ID NO: 46	0.209

CDR-H2	抗 IL-1RAP-C8-H2B-B5-Fab	SEQ ID NO: 47	1.374
CDR-H2	抗 IL-1RAP-C8-H2B-C10-Fab	SEQ ID NO: 48	0.589
組合	抗 IL-1RAP-C8-recA-Fab	SEQ ID NO: 49	0.051
組合	抗 IL-1RAP-C8-recB-Fab	SEQ ID NO: 50	0.052
組合	抗 IL-1RAP-C8-recC-Fab	SEQ ID NO: 51	0.038

【0274】 將抗 IL-1RAP-C8-RecC 克隆之 5 種突變版本表達於人類 IgG1 LALA 骨幹，以評估 CDRH3 (Kabat) 中異構化位點 (DS) 之可能去除。抗 IL-1RAP-C8-RecC-ES 克隆顯示與母抗 IL-1RAP-C8-RecC 克隆相仿之對人類 IL-1RAP 及食蟹猴 IL-1RAP 親和力，就其進一步進行特徵描述。上述各克隆之重鏈序列識別號，以及由至少兩次獨立實驗（若適用）計算而得對人類 IL-1RAP 及食蟹猴 IL-1RAP 之平均結合動力常數及標準差，皆列示於表 3a。上述各克隆之 CDR 序列示於表 3b。圖 4 顯示抗 IL-1RAP-C8-RecC-ES IgG1 LALA 對人類及食蟹猴 IL-1RAP 之 SPR 結合感應圖之代表性實施例。

[表3a] IgG1-LALA對人類及食蟹猴IL-1RAP之SPR 結合親和力

克隆名	克隆重鏈 SEQ ID NO	對人類 IL-1RAP 親和力			對食蟹猴 IL-1RAP 親和力		
		KD±SD (nM)	Ka±SD (1/Ms)	Kd±SD (1/s)	KD±SD (nM)	Ka±SD (1/Ms)	Kd±SD (1/s)
抗 IL-1RAP-C8-recC IgG1 LALA	SEQ ID NO: 54	0.237 ± 0.010	8.40E+ 05 ± 6.73E+ 04	1.99E- 04 ± 2.04E- 05	0.276 ± 0.039	8.54E+ 05 ± 3.77E+ 04	2.36E- 04 ± 2.99E- 05

抗 IL-1RAP- C8-RecC- AA- IgG1LALA	SEQ ID NO: 55	0.267 ± 0.014	6.34E+ 05 ± 5.66E+ 02	1.69E- 04 ± 1.17E- 05	0.240	7.77E+ 05	1.87E- 04
抗 IL-1RAP- C8-RecC- DA- IgG1LALA	SEQ ID NO: 56	0.140 ± 0.005	1.16E+ 06 ± 4.45E+ 04	1.62E- 04 ± 1.53E- 05	0.145	1.31E+ 06	1.90E- 04
抗 IL-1RAP- C8-RecC- AS- IgG1LALA	SEQ ID NO: 57	0.287 ± 0.007	5.61E+ 05 ± 1.44E+ 04	1.61E- 04 ± 1.00E- 05	0.254	6.28E+ 05	1.60E- 04
抗 IL-1RAP- C8-RecC- ES- IgG1LALA	SEQ ID NO: 58	0.251 ± 0.038	6.93E+ 05 ± 7.09E+ 04	1.72E- 04 ± 1.41E- 05	0.306 ± 0.026	6.92E+ 05 ± 4.94E+ 04	2.12E- 04 ± 1.95E- 05
抗 IL-1RAP- C8-RecC- ET- IgG1LALA	SEQ ID NO: 59	0.278 ± 0.027	9.16E+ 05 ± 8.51E+ 04	2.53E- 04 ± 1.16E- 05	0.336	9.16E+ 05	3.08E- 04

[表3b] Kabat、Chothia及IMGT格式之CDR序列

克隆名	序列	SEQ ID NO
ISB 880-C8_CDRH1_Kabat 26-35	GGQFSEYAIQ	87

ISB 880-C8_CDRH1_Kabat (31-35)	EYAIQ	269
ISB 880-C8_CDRH1_Chothia (26-31)	GGQFSE	270
ISB 880-C8_CDRH1_IMGT (27-38)	GGQFSEYA	271
ISB 880-C8_CDRH2_Kabat 50-58	YIPLHGQVD	147
ISB 880-C8_CDRH2_Kabat (50-65)	YIPLHGQVDYAQKFQG	272
ISB 880-C8_CDRH2_Chothia (52-56)	IPLHGQ	273
ISB 880-C8_CDRH2_IMGT (56-65)	IPLHGQV	274
ISB 880-C8_CDRH3_Kabat 93-102	ARGQTLYDSGRQFDI	207
ISB 880-C8_CDRH3_Kabat (95-102)	GQTLYDSGRQFDI	275
ISB 880-C8_CDRH3_Chothia (95-102)	GQTLYDSGRQFDI	276
ISB 880-C8_CDRH3_IMGT (105-117)	ARGQTLYDSGRQFDI	277
ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH1_Kabat 26-35	GSPAEPYAIQ	114
ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH1_Kabat (31-35)	EPYAIQ	278
ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH1_Chothia (26-31)	GSPAEP	279
ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH1_IMGT (27-38)	GSPAEPYA	280
ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH2_Kabat 50-58	YIPLHGQVD	174

ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH2_Kabat (50-65)	YIPLHGQVDYAQKFQG	281
ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH2_Chothia (52-56)	IPLHGQ	282
ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH2_IMGT (56-65)	IPLHGQV	283
ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH3_Kabat 93-102	ARGQTLYDSGRQFDI	234
ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH3_Kabat (95-102)	GQTLYDSGRQFDI	284
ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH3_Chothia (95-102)	GQTLYDSGRQFDI	285
ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH3_IMGT (105-117)	ARGQTLYDSGRQFDI	286
ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH1_Kabat 26-35	GGQFSEYAIQ	121
ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH1_Kabat (31-35)	EYAIQ	287
ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH1_Chothia (26-31)	GGQFSE	288
ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH1_IMGT (27-38)	GGQFSEYA	289

ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH2_Kabat 50-58	YIIPSLGGYD	181
ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH2_Kabat (50-65)	YIIPSLGGYDYAQKFQG	290
ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH2_Chothia (52-56)	IPSLGG	291
ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH2_IMGT (56-65)	IIPSLGGY	292
ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH3_Kabat 93-102	ARGQTLYDSGRQFDI	241
ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH3_Kabat (95-102)	GQTLYDSGRQFDI	293
ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH3_Chothia (95-102)	GQTLYDSGRQFDI	294
ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH3_IMGT (105-117)	ARGQTLYDSGRQFDI	295
ISB 880-C8-recC _CDRH1_Kabat 26- 35	GSPAEPYAIQ	124
ISB 880-C8-recC _CDRH1_Kabat (31- 35)	EPYAIQ	296
ISB 880-C8-recC _CDRH1_Chothia (26-31)	GSPAEP	297

ISB 880-C8-recC _CDRH1_IMGT (27-38)	GSPAEPYA	298
ISB 880-C8-recC _CDRH2_Kabat 50-58	YIIPSLGGYD	184
ISB 880-C8-recC _CDRH2_Kabat (50-65)	YIIPSLGGYDYAQKFQG	299
ISB 880-C8-recC _CDRH2_Chothia (52-56)	IPSLGG	300
ISB 880-C8-recC _CDRH2_IMGT (56-65)	IIPSLGGY	301
ISB 880-C8-recC_CDRH3_Kabat 93-102	ARGQTLYDSGRQFDI	244
ISB 880-C8-recC_CDRH3_Kabat (95-102)	GQTLYDSGRQFDI	302
ISB 880-C8-recC_CDRH3_Chothia (95-102)	GQTLYDSGRQFDI	303
ISB 880-C8-recC_CDRH3_IMGT (105-117)	ARGQTLYDSGRQFDI	304
ISB 880-C8-recC-AA _CDRH1_Kabat26-35	GSPAEPYAIQ	125
ISB 880-C8-recC-AA _CDRH1_Kabat (31-35)	EPYAIQ	305

ISB 880-C8-recC-AA _CDRH1_Chothia (26-31)	GSPAEP	306
ISB 880-C8-recC-AA _CDRH1_IMGT (27-38)	GSPAEPYA	307
ISB 880-C8-recC-AA _CDRH2_Kabat 50-58	YIIPSLGGYD	185
ISB 880-C8-recC-AA _CDRH2_Kabat (50-65)	YIIPSLGGYDYAQKFQG	308
ISB 880-C8-recC-AA _CDRH2_Chothia (52-56)	IPSLGG	309
ISB 880-C8-recC-AA _CDRH2_IMGT (56-65)	IIPSLGGY	310
ISB 880-C8-recC-AA_CDRH3_Kabat 93-102	ARGQTLYAAGRQFDI	245
ISB 880-C8-recC-AA_CDRH3_Kabat (95-102)	GQTLYAAGRQFDI	311
ISB 880-C8-recC-AA_CDRH3_Chothia (95-102)	GQTLYAAGRQFDI	312
ISB 880-C8-recC-AA_CDRH3_IMGT (105-117)	ARGQTLYAAGRQFDI	313
ISB 880-C8-recC-DA _CDRH1_Kabat 26-35	GSPAEPYAIQ	126

ISB 880-C8-recC-DA _CDRH1_Kabat (31-35)	EPYAIQ	314
ISB 880-C8-recC-DA _CDRH1_Chothia (26-31)	GSPAEP	315
ISB 880-C8-recC-DA _CDRH1_IMGT (27-38)	GSPAEPYA	316
ISB 880-C8-recC-DA _CDRH2_Kabat 50-58	YIIPSLGGYD	186
ISB 880-C8-recC-DA _CDRH2_Kabat (50-65)	YIIPSLGGYDYAQKFQG	317
ISB 880-C8-recC-DA _CDRH2_Chothia (52-56)	IPSLGG	318
ISB 880-C8-recC-DA _CDRH2_IMGT (56-65)	IIPSLGGY	319
ISB 880-C8-recC-DA_CDRH3_Kabat 93-102	ARGQTLYDAGRQFDI	246
ISB 880-C8-recC-DA_CDRH3_Kabat (95-102)	GQTLYDAGRQFDI	320
ISB 880-C8-recC-DA_CDRH3_Chothia (95-102)	GQTLYDAGRQFDI	321
ISB 880-C8-recC-DA_CDRH3_IMGT (105-117)	ARGQTLYDAGRQFDI	322

ISB 880-C8-recC-AS _CDRH1_Kabat 26-35	GSPAEPYAIQ	127
ISB 880-C8-recC-AS _CDRH1_Kabat (31-35)	EPYAIQ	323
ISB 880-C8-recC-AS _CDRH1_Chothia (26-31)	GSPAEP	324
ISB 880-C8-recC-AS _CDRH1_IMGT (27-38)	GSPAEPYA	325
ISB 880-C8-recC-AS _CDRH2_Kabat 50-58	YIIPSLGGYD	187
ISB 880-C8-recC-AS _CDRH2_Kabat (50-65)	YIIPSLGGYDYAQKFQG	326
ISB 880-C8-recC-AS _CDRH2_Chothia (52-56)	IIPSLGG	327
ISB 880-C8-recC-AS _CDRH2_IMGT (56-65)	IIPSLGGY	328
ISB 880-C8-recC-AS_CDRH3_Kabat 93-102	ARGQTLYASGRQFDI	247
ISB 880-C8-recC-AS_CDRH3_Kabat (95-102)	GQTLYASGRQFDI	329
ISB 880-C8-recC-AS_CDRH3_Chothia (95-102)	GQTLYASGRQFDI	330

ISB 880-C8-recC-AS_CDRH3_IMGT (105-117)	ARGQTLYASGRQFDI	331
ISB 880-C8-recC-ES_CDRH1_Kabat 26-35	GSPAEPYAIQ	128
ISB 880-C8-recC-ES_CDRH1_Kabat (31-35)	EPYAIQ	332
ISB 880-C8-recC-ES_CDRH1_Chothia (26-31)	GSPAEP	333
ISB 880-C8-recC-ES_CDRH1_IMGT (27-38)	GSPAEPYA	334
ISB 880-C8-recC-ES_CDRH2_Kabat 50-58	YIIPSLGGYD	188
ISB 880-C8-recC-ES_CDRH2_Kabat (50-65)	YIIPSLGGYDYAQKFQG	335
ISB 880-C8-recC-ES_CDRH2_Chothia (52-56)	IIPSLGG	336
ISB 880-C8-recC-ES_CDRH2_IMGT (56-65)	IIPSLGGY	337
ISB 880-C8-recC-ES_CDRH3_Kabat 93-102	ARGQTLYESGRQFDI	248
ISB 880-C8-recC-ES_CDRH3_Kabat (95-102)	GQTLYESGRQFDI	338

ISB 880-C8-recC-ES_CDRH3_Chothia (95-102)	GQTLYESGRQFDI	339
ISB 880-C8-recC-ES_CDRH3_IMGT (105-117)	ARGQTLYESGRQFDI	340
ISB 880-C8-recC-ET _CDRH1_Kabat26-35	GSPAEPYAIQ	129
ISB 880-C8-recC-ET_CDRH1_Kabat (31-35)	EPYAIQ	341
ISB 880-C8-recC-ET_CDRH1_Chothia (26-31)	GSPAEP	342
ISB 880-C8-recC-ET_CDRH1_IMGT (27-38)	GSPAEPYA	343
ISB 880-C8-recC-ET _CDRH2_Kabat50-58	YIIPSLGGYD	189
ISB 880-C8-recC-ET_CDRH2_Kabat (50-65)	YIIPSLGGYDYAQKFQG	344
ISB 880-C8-recC-ET_CDRH2_Chothia (52-56)	IIPSLGG	345
ISB 880-C8-recC-ET_CDRH2_IMGT (56-65)	IIPSLGGY	346
ISB 880-C8-recC- ET_CDRH3_Kabat93-102	ARGQTLYETGRQFDI	249

ISB 880-C8-recC-ET_CDRH3_Kabat (95-102)	GQTLYETGRQFDI	347
ISB 880-C8-recC-ET_CDRH3_Chothia (95-102)	GQTLYETGRQFDI	348
ISB 880-C8-recC-ET_CDRH3_IMGT (105-117)	ARGQTLYETGRQFDI	349

【0275】 實施例3：抗IL-1RAP-C3克隆之優化

【0276】 重組目標抗原

【0277】 重組人類IL-1RAP-ECD(S21-E359)-avi-his蛋白(SEQ ID NO: 1)，以下稱為重組人類IL-1RAP-avi-his蛋白，以如實施例1所述之方式自製。

【0278】 基因庫產生與選擇

【0279】 以如實施例2所述之方式執行抗IL-1RAP-C3克隆之親和力成熟，但採用以下修改。將純化之噬菌體粒子（ 10^{12} 空斑形成單位）及Dynabeads®蛋白G磁珠(Novex，Life technologies)於室溫下以3% MPBS阻斷一小時。阻斷之蛋白G磁珠上捕獲200 nM人類IgG1，於室溫下為時30分鐘。隨後，利用覆蓋有IgG1之磁珠將經阻斷之噬菌體於室溫下去除一小時。而後將去除之噬菌體以1 nM、0.5 nM及0.1 nM之小鼠IL-1RAP-Fc (Sino Biological，型錄號52657-M02H) 分別培養第一輪、第二輪及第三輪。培養一小時後，於第二輪及第三輪中加入1 μ M之自製重組人類IL-1RAP-avi-his蛋白（非生物素化，SEQ ID NO: 1），於室溫下為時三小時。在蛋白G磁珠上捕獲已結合抗原之噬菌體，於室溫下持續30分鐘，並將磁珠以PBS-Tween 0.1%清洗五次，再以PBS清洗兩次。

【0280】 使用SPR進行親和力篩選

【0281】 利用SPR分析確認新scFv克隆之特異性結合活性，並依據其結合性狀進行正向克隆排名。以如實施例2所述之方式進行量測，但採用以下修改。將重組小鼠IL-1RAP-Fc（Sino Biological，型錄號52657-M02H）在醋酸鹽緩衝液pH 4.5（Biacore, GE Healthcare，型錄號BR100350）中稀釋至最終濃度 200 nM，隨後遵循製造商建議使用胺偶聯套件，固定於S系列CM5感應晶片（Biacore，GE Healthcare，型錄號BR100530）之fc2上，至約1500 RU之程度。將過濾後之細胞周質萃取物延流動路徑1及2（流動路徑1用為參考）直接注射於共價偶聯小鼠IL-1RAP之CM5感應晶片。將顯示最佳結合性狀之scFv克隆重建於如實施例1所述之Fab片段。

【0282】 以如同實施例1所述之方式量測Fab片段對小鼠IL-1RAP之親和力，但採用以下修改。在事先以市售胺偶聯套件（Biacore，GE Healthcare，型錄號BR100050）偶聯抗人類IgG Fc（Biacore，GE Healthcare，型錄號BR100839）之S系列CM5感應晶片（Biacore T200，Biacore，GE Healthcare，型錄號BR100530）上進行測量。SPR測量是使用市售之重組小鼠IL-1RAP Fc融合蛋白（Sino Biologicals，型錄號52657-M02H）。固定小鼠IL-1RAP-Fc並使用Fab片段為分析物，以評估對小鼠IL-1RAP之親和力。在偶聯抗人類IgG Fc之S系列CM5感應晶片之fc2處，捕獲約60 RU之小鼠IL-1RAP Fc融合蛋白。將Fab片段於單週期動力以不同濃度、30 μ l/min之流速注射於fc1及fc2（fc1用為參考）上，為時3分鐘，所述濃度範圍為在HBS-EP+緩衝液（Biacore，GE Healthcare，型錄號BR100669）中0.04至5 nM。監看解離10分鐘。

【0283】 小鼠IgG2a LALA表達

【0284】 使用聚乙烯亞胺（PEI；Polysciences）將等量之各工程鏈載體共轉染至適用於懸浮液之HEK293-EBNA細胞（ATCC-LGL標準品，泰丁敦，倫敦；型錄號 CRL-10852），以利抗IL-1RAP-C3-A3-mmIgG2a-LALA (SEQ ID NO: 73

及74)之表達。通常，在含有0.1% Pluronic F-68 (Gibco)的RPMI 1640 (Biowest)中將細胞製備為每毫升800萬個細胞。而後以DNA-PEI 混合物在37°C進行細胞轉染。轉染後四小時，將細胞培養物於EX-CELL® 293中(含有酚紅或BalanCD HEK293 (IrvineScientific)及4 mM之L-麩醯胺酸)以1:1之比例稀釋，並以迴轉式振盪培養箱在37°C、5%二氧化碳及80%濕度環境中培養5日。以離心處理取得含重組蛋白之無細胞培養物上清液，並加以過濾，以用於進一步純化。抗體之純化方式如同實施例2所述之抗IL1-RAP-C8-RecC-ES-IgG1-LALA，但採用以下修改。對於抗IL-1RAP-C3-A3-mmIgG2a-LALA (SEQ ID NO: 73及74)，使用酸性緩衝液 (通常為甘胺酸0.1 M，pH 3.5) 沖提蛋白質。將收集而得之組份置於SDS-PAGE分析，並基於表觀純度選擇。而後收集目標組份並於4°C以pH 7.4之1X PBS透析。將純化之抗體使用0.2 µm過濾器進行無菌過濾後存放於-80°C，並以如同實施例2所述用於抗IL1-RAP-C8-RecC-ES-IgG1-LALA之方式進行進一步分析。

【0285】 小鼠IgG2a LALA對小鼠IL-1RAP之結合親和力

【0286】 利用表面電漿共振(SPR)，量測小鼠IgG2aLALA 分子與小鼠IL-1RAP之結合親和力。以Biacore T200儀器 (Biacore, GE Healthcare) 於25°C 量測親和力，而後使用Biacore T200評估軟體 (3.1版) 進行分析。在事先以市售胺偶聯套件 (Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100050) 偶聯抗小鼠IgG Fc (Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100838) 之S系列CM5感應晶片 (Biacore T200, Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100530) 上進行測量。SPR測量是使用市售之重組小鼠IL-1RAP-his (Sino Biologicals, 型錄號52657-M08H)。固定抗小鼠IL-1RAP之小鼠IgG2a LALA分子，並使用小鼠IL-1RAP蛋白為分析物，評估對小鼠IL-1RAP之親和力。在偶聯抗小鼠IgG Fc之S系列CM5感應晶片之fc2處，捕獲約150 RU之小鼠IgG2a LALA。使用多週期動力以30 µl/min之流速，在fc1及fc2 (fc1用為參考) 上注入不同濃度之小鼠IL-1RAP-his，為時3分鐘，所述濃度範圍為HBS-EP+緩衝

液 (Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100669) 中0.14至100 nM。監看解離15分鐘。每一週期後,使用60 µl配備有抗小鼠IgG Fc捕捉套件(Biacore, GE Healthcare, 型錄號BR100838)之再生溶液重整表面。實驗資料交由1:1 Langmuir 動力擬合模型處理。測量包括做為參照之零濃度樣本。Chi²、U-及殘餘值用於評估實驗資料與各別結合模型間之相配程度。

【0287】 結果

【0288】 抗IL-1RAP-C3克隆(SEQ ID NO: 12)之親和力成熟涉及五個各別基因庫中CDR-H1(Kabat位置27-35)、CDR-H2(Kabat位置50-53及55-58)及CDR-H3(Kabat位置95-101減2)之多樣化。將以SPR量測後判定解離速度(off-rate)低於母抗IL-1RAP-C3克隆之ScFv克隆分離。獲選scFv克隆經轉化後表達為Fab片段,並以如實施例1所述之方式量測對人類及食蟹猴IL-1RAP之親和力。名為Fab克隆抗IL-1RAP-C3-A3者具有最高之對小鼠IL-1RAP親和力。上述各克隆之重鏈序列識別號及結合親和力列示於表4。

[表4] 所開發Fab克隆及其對小鼠IL-1RAP之相對親和力綜覽

庫別	克隆名	克隆重鏈 SEQ ID NO	小鼠 IL-1RAP KD (nM)
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C3-MP01-A2 Fab	SEQ ID NO: 60	0.68
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C3-MP01-A3 Fab	SEQ ID NO: 61	0.14
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C3-MP01-B5 Fab	SEQ ID NO: 62	0.21
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C3-MP01-B7 Fab	SEQ ID NO: 63	0.17
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C3-MP01-D2 Fab	SEQ ID NO: 64	0.22

CDR-H1	抗 IL-1RAP-C3-MP01-F5 Fab	SEQ ID NO: 65	0.28
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C3-MP01-G10 Fab	SEQ ID NO: 66	0.21
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C3-MP02-B8 Fab	SEQ ID NO: 67	0.49
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C3-MP02-F6 Fab	SEQ ID NO: 68	0.26
CDR-H1	抗 IL-1RAP-C3-MP02-G2 Fab	SEQ ID NO: 69	0.32
CDR-H3	抗 IL-1RAP-C3-UCP01-H4 Fab	SEQ ID NO: 70	0.45

【0289】 抗IL-1RAP-C3-A3克隆獲選為抗人類IL-1RAP候選物之可能小鼠代用物，並表達於小鼠IgG2a LALA骨幹，相當於小鼠上之人類IgG1 LALA同種型。上述克隆之序列識別號，以及由至少兩次獨立實驗計算而得對人類IL-1RAP或小鼠IL-1RAP之平均結合動力常數及標準差，皆列示於表5。依據SPR，抗IL-1RAP-C3-A3克隆並未顯示任何對食蟹猴IL-1RAP之可偵測結合（資料未示）。上述克隆之序列識別號，以及由三次獨立實驗計算而得對小鼠IL-1RAP之平均結合動力常數及標準差，皆列示於表5。圖5顯示抗IL-1RAP-C3-A3 mmIgG2a LALA對小鼠IL-1RAP之SPR結合感應圖之代表性實施例。

[表5] 小鼠IgG2a LALA對小鼠IL-1RAP之SPR結合親和力

克隆名	克隆重鏈 SEQ ID NO	克隆輕鏈 SEQ ID NO	對人類 IL-1RAP 親和力			對小鼠 IL-1RAP 親和力		
			KD± SD (nM)	Ka± SD (1/Ms)	Kd± SD (1/s)	KD± SD (nM)	Ka± SD (1/Ms)	Kd± SD (1/s)
抗 IL-1RAP-C3-A3 mmIgG2a LALA	SEQ ID NO: 73	SEQ ID NO: 74	14.0 ± 0.01	6.41E+03 ± 1.03E+03	8.97E-04 ± 1.42E-04	0.545 ± 0.091	1.38E+05 ± 6.98E+03	7.46E-05 ± 9.24E-06

【0290】 實施例4：抗人類IL-1RAP候選1號之體外生物特徵描述

【0291】 4.1 抗人類IL-1RAP候選1號特異性結合於人類IL-1RAP

【0292】 以利用多種人類細胞株及人類細胞類型之流式細胞術，評估抗人類IL-1RAP候選1號（在此稱為抗IL1RAP-C8-RecC，且包含重鏈CDR SEQ ID NO: 128、188及248，以及輕鏈序列SEQ ID NO: 71）在膜結合人類IL-1RAP上之結合，所述人類細胞株及人類細胞類型可例如為HaCaT角質形成細胞株(AddexBio，T0020001)，以及人類初代細胞（人類嗜中性球及纖維母細胞）。

【0293】 簡言之，收穫細胞後計數，並以每孔50,000細胞之數量鋪設於96孔圓底培養皿。將培養皿以350g離心3分鐘，並將細胞再次懸浮於含各種濃度（範圍自50至0.00003 $\mu\text{g/ml}$ ）抗人類IL-1RAP候選1號或同種型對照5號抗體之50 μl FACS緩衝液（PBS(1X)+ 2.5% FCS + 2 mM EDTA + 0.05% NaN_3 ）。將染過細胞在4°C下培養30分鐘，以FACS緩衝液於350g、為時3分鐘的條件清洗兩次，並再次懸浮於100 μl 以FACS緩衝液稀釋至1/200濃度之單株抗人類IgG PE- Cyanine7二級抗體（Biolegend，409316）。將細胞清洗兩次，並再次懸浮於200 μl 含SYTOX綠色死亡細胞染劑（ThermoFisher Scientific，S34860）之FACS緩衝液，並在CytoFlex儀器(Beckman Coulter)上取得樣本。根據FSC與SSC的大小對細胞進行門控，並使用FlowJo軟體分析PE-Cyanine7幾何平均螢光強度。最後，依據同種型對照5號之螢光減除抗人類IL-1RAP候選1號之螢光，藉此計算相對幾何平均螢光強度。如圖6所示，抗人類IL-1RAP候選1號抗體可辨識表達於HaCaT細胞株及所有初代細胞上之膜結合IL-1RAP。使用多名提供者進行多次獨立實驗。相關 K_D 值歸納於表6。

[表6]

細胞類型	N	KD +/- SD (nM)
HaCaT 細胞株	4	0.75 +/- 0.36
HaCaT IL-1RAP KO	3	N/A

人類嗜中性球	6	1.67 +/- 0.96
正常食蟹猴纖維母細胞	4	1.55 +/- 1.45
正常人類纖維母細胞	4	3.1 +/- 2.14

【0294】 表6顯示自流式細胞術實驗判定之KD值，所述實驗是以各種細胞株及細胞類型培養抗人類IL-1RAP候選1號（●）或同種型對照5號（■）（圖6）。KD值是取自非線性S形迴歸。顯示充分適合度（ $R^2 > 0.7$ ）之曲線包括於歸納表中。

【0295】 為進一步證明抗人類IL-1RAP候選1號對IL-1RAP之選擇性結合，針對自先前產生並於內部確認特性之IL-1RAP基因剔除(KO)之HaCaT細胞株執行相同程序。圖6結果顯示，抗人類IL-1RAP候選1號抗體並不會結合至HaCaT IL-1RAP剔除之細胞株，因此是選擇性結合於膜結合IL-1RAP。

【0296】 4.2 抗人類IL-1RAP候選1號結合於初代猴細胞上之食蟹猴IL-1RAP

【0297】 為評估抗人類IL-1RAP候選1號對食蟹猴IL-1RAP之交互反應性，使用猴纖維母細胞執行與上述相同之程序。在此檢驗中，抗人類IL-1RAP候選1號結合於表達食蟹猴IL-1RAP之纖維母細胞（圖6）。受測細胞類型之 K_D 值歸納於表6。

【0298】 4.3 抗人類IL-1RAP候選1號於HaCaT刺激檢驗中對IL-1及IL-36誘發之細胞激素釋出皆具抑制效果

【0299】 為評估抗人類IL-1RAP候選1號抑制IL-1、IL-33及IL-36路徑之潛力，使用不同細胞系統開發數項檢驗。角質形成細胞株HaCaT用於測試IL-1及IL-36路徑之抑制，因為從例如IL-6及IL-8 (CXCL8)等下游介導物之產生可知此一特定細胞株對IL-1及IL-36敏感，但對IL-33細胞激素不敏感。

【0300】簡言之，HaCaT細胞於收穫並計數後，以每毫升 0.05×10^6 個細胞之濃度再次懸浮於完整DMEM培養基（DMEM + 10% FBS + 1% 麩醯胺酸+ 1% Pen/Strp + 1% NEAA + 1% NaPyr）中。將100 μ l細胞分散於96孔平底培養皿，在37°C、5% CO₂條件下培養16小時。次日，將細胞與50 μ l之抗人類IL-1RAP候選1號（範圍自50至0.000005 μ g/ml）或同種型對照5號（獨特劑量50 μ g/ml）連續稀釋於檢驗培養基（完整DMEM培養基）中，並一同培養達30分鐘。培養結束時，將50 μ l之人類IL-1 β 或IL-36 γ （皆來自Peprotech）供入適當盤孔。以37°C、5% CO₂之條件培養24小時後，將100 μ l上清液轉移至96孔圓底培養皿，在用於細胞激素/趨化因子定量之前存放於-80°C冷凍櫃。遵循製造商指示，使用ProcartaPlex套件（ThermoFisher Scientific，EPX01A-10213-901及EPX01A-10204-901）以Luminex量測培養上清液中產生之IL-6及IL-8。

【0301】如圖7所示，抗人類IL-1RAP候選1號對HaCaT細胞受IL-1 β 或IL-36 γ 刺激時發生之IL-6細胞激素及IL-8趨化因子釋出皆有抑制效果。此效應在兩種路徑上均具有劑量依存性，在IL-36 γ 上效果更為明顯，因為導致IL-36/IL-36R/IL-1RAP三聚體複合物形成之相互作用強度不如致使IL-1/IL-1R/IL-1RAP複合物形成之相互作用。制定含括標準並套用至所有檢驗，以取得刺激或刺激指數(SI)之充分區間，從而判定抑制百分比。刺激指數之計算公式如下：

$$\text{刺激指數} = \frac{\text{細胞激素 X 釋出}_{\text{僅細胞激素}}}{\text{細胞激素 X 釋出}_{\text{僅細胞}}}$$

【0302】- X為所考量之細胞激素（IL-6或IL-8）；

【0303】- 「僅細胞激素」是指細胞僅以刺激物（IL-1 β 或IL-36 γ ）培養之條件；

【0304】- 「僅細胞」是指以培養基培養細胞之條件。

【0305】 執行兩次獨立實驗，抑制之EC₅₀值歸納於表7。

[表7] 抗人類IL-1RAP候選1號在HaCaT 刺激檢驗中對IL-1及IL-36-誘發細胞激素釋出皆具抑制效果。

刺激物	讀出	N	EC20	EC50	EC80	最大抑制
IL-1b	IL-6	1	2.19	8.77	35.05	106.21
IL-1b	IL-8	2	0.88 +/- 0.34	3.53 +/- 1.38	14.11 +/- 5.5	94.65 +/- 3.5
IL-36g	IL-6	2	0.04 +/- 0.03	0.17 +/- 0.12	0.67 +/- 0.5	107.6 +/- 3.87
IL-36g	IL-8	2	0.03 +/- 0.02	0.11 +/- 0.07	0.45 +/- 0.29	98.61 +/- 0.75

【0306】 表中顯示EC20、EC50、EC80及最大抑制值係依據以經IL-1 β 或IL-36 γ 激發之HaCaT培養抗人類IL-1RAP候選1號（●）或同種型對照5號（■）（圖7）之刺激檢驗判定。自非線性S形迴歸提取EC_x值。歸納表中可看出充分刺激條件（刺激指數> 1.8）及顯示充分適合度（R² > 0.7）之曲線。

【0307】 4.4 抗人類IL-1RAP候選1號在人類周邊血液單核細胞(PBMC)刺激檢驗中抑制IL-33-誘發之細胞激素釋出

【0308】 在IL-12共刺激檢驗中，使用人類周邊血液單核細胞(hPBMC)測試IL-33路徑之抑制。文獻中已有報導，IL-12或IL-33單獨作用時完全無法自hPBMC觸發IFN-g產生，而結合使用IL-33與IL-12則可協同產生IFN-g (參照「Smithgall et al., 2008; Ochayon et al., 2019」)。

【0309】 簡言之，使用Ficoll密度梯度分離，從取自瑞士拉紹德封輸血中心之血沉棕黃層(buffy coat)收穫hPBMC。計算細胞數量後，以每毫升1 x 10⁶個細胞之濃度將細胞再度懸浮於完整RPMI培養基（RPMI + 10% FBS + 1% 麩醯胺酸 + 1% Pen/Strep）。將100 μ l之hPBMC分散於96孔圓底培養皿。將細胞與50 μ l人類IL-12及IL-33（皆來自Peprotech）培養15分鐘。培養結束時，將連續稀釋於檢驗培養基（完整RPMI培養基）之50 μ l之抗人類IL-1RAP候選1號（範圍自50至0.000005 μ g/ml）加入適當盤孔。同種型對照5號抗體則是以獨特劑量50 μ g/ml進行測試。以37°C、5% CO₂之條件培養48小時後，將100 μ l上清液轉移至96孔圓底

培養皿，在用於細胞激素定量前存放於-80°C冷凍櫃。遵循製造商指示，使用ProcartaPlex套件（ThermoFisher Scientific，EPX01A-10228-901）以Luminex量測培養上清液中之IFN-g產生。使用IL-1 β 取代IL-33 + IL-12刺激執行相同程序，導致IL-8釋出。

【0310】如圖8所示(灰色曲線，下圖)，抗人類IL-1RAP候選1號抑制PBMC於IL-12及IL-33伴隨刺激下之IFN-g細胞激素釋出。此效應具有劑量依存性。

【0311】此外，文獻報導IL-1RAP可偵測為周邊血液中濃度達到約300 ng/ml之可溶性分子。為評估抗人類IL-1RAP候選1號是否能夠在可溶性IL-1RAP存在之情況下抑制IL-1/IL-33路徑，執行與上述相同之實驗程序，但在IL-1 β 或IL-12+IL-33細胞激素混合物中添加可溶性IL-1RAP(sIL-1RAP)。結果顯示於圖8，證明抗人類IL-1RAP候選1號能夠與可溶性IL-1RAP競爭，且在人類PBMC於IL-1b及IL-33刺激下，保有阻斷細胞激素釋出之能力。

【0312】以總計6名提供者執行兩次獨立實驗。抑制之EC₅₀值歸納於表8。

[表8] 抗人類IL-1RAP候選1號在人類周邊血液單核細胞(PBMC)刺激檢驗中抑制IL-33-誘發之細胞激素釋出。

刺激物	讀出	可溶性 IL-1RAP	N	EC20	EC50	EC80	最大抑制
IL-1b	IL-6	不存在	6	0.01 0.01	+/-0.04 0.04	+/-0.17 0.15	+/-98.82 2.64
IL-1b	IL-8	不存在	6	0.02 0.01	+/-0.08 0.05	+/-0.33 0.18	+/-92.19 3.47
IL-1b	IL-6	存在	6	1.94 1.41	+/-7.76 5.64	+/-31.06 22.60	+/-114.25 1.04
IL-1b	IL-8	存在	6	2.61 2.04	+/-10.44 8.15	+/-41.77 32.60	+/-107.62 10.71
IL-33/IL-12	IFNg	不存在	6	2.07 2.91	+/-8.28 11.65	+/-33.10 46.61	+/-93.19 6.78
IL-33/IL-12	IFNg	存在	5	14.54 19.5	+/-58.16 77.82	+/-232.56 311.09	+/-143.98 58.06

【0313】 表8顯示自刺激檢驗所判定之EC20、EC50、EC80及最大抑制值，檢驗中是以受IL-1 β 或IL-12+IL-33激發之PBMC培養抗人類IL-1RAP候選1號(●)或同種型對照5號(■)(圖8)。自非線性S形迴歸提取EC_x值。充分刺激條件(刺激指數> 1.8)及顯示充分適合度($R^2 > 0.7$)之曲線歸納表中。

【0314】 全面檢視上述資料可知，抗人類IL-1RAP候選1號在疾病相關人類細胞檢驗中能夠以高效率抑制所有各別路徑。

【0315】 4.5 抗人類IL-1RAP候選1號在全血再刺激檢驗中於結合細胞激素刺激下抑制細胞激素釋出

【0316】 先前檢驗是評估抗人類IL-1RAP候選1號抑制各別路徑之能力，而全血檢驗則可用於評估抗人類IL-1RAP候選1號對結合IL-1、IL-33及IL-36激發路徑之抑制能力。將鮮採自健康提供者之人血(檸檬酸鹽管)分裝於15 ml管，並單獨以培養基(RPMI)預先培養抗人類IL-1RAP候選1號或同種型對照5號(飽和劑量)30分鐘，之後再以IL-1 α 、IL-1 β 、IL-12、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 及IL-36 γ 之組合刺激至0.6毫升之最終量。

【0317】 以37°C、5% CO₂之條件培養24小時後，收穫上清液。遵循製造商指示，使用多種ProcartaPlex套件(ThermoFisher Scientific, 21項套件)以Luminex量測培養上清液中之各種細胞激素及趨化因子產生。對8項各別實驗中測試之26名提供者進行統計分析。在每一提供者及每一分析物中計算抗人類IL-1RAP候選1號或同種型對照5號間之差異，以配對所有資料，而後使用平均值檢定(t-Test)進行分析。在此案例中，H₀或虛無假說是「差異之平均值等於0」。若t檢定之p值弱於0.05；則拒絕H₀，表示與同種型對照5號間存有統計顯著差異。

【0318】 圖9描繪之結果顯示，抗人類IL-1RAP候選1號與同種型對照5號相較之下，對多數細胞激素及趨化因子釋出之抑制更為顯著。

【0319】 4.6 抗人類IL-1RAP候選1號在IL-1 β 及IL-36 γ 刺激後之HaCaT條件培養基培養下抑制嗜中性白血球活化

【0320】 IL-1細胞激素家族成員涉及與疾病病理生理學相關之主要發炎程序(參照「Migliorini et al., 2020」)。為進一步確認抗人類IL-1RAP候選1號之特性，進行體外檢驗以評估其對嗜中性白血球與皮膚細胞間細胞訊號串擾之抑制潛能。

【0321】 遵循製造商指示，使用EasySep Direct人類嗜中性白血球分離套件(Stemcell, 19666)，從鮮採自健康提供者之人類血液(EDTA管)分離出嗜中性球。利用流式細胞術，以CD15為嗜中性球之特定標記物，對單離嗜中性球之純度進行評估。

【0322】 以培養基、抗人類IL-1RAP候選1號或同種型對照5號(飽和劑量)在37°C、5% CO₂之條件下培養HaCaT細胞30分鐘，藉此製成HaCaT條件培養基。培養結束時，將簡單培養基或人類IL-1 β 與IL-36 γ 細胞激素(皆來自Peprotech)之組合加入適當盤孔。以37°C、5% CO₂之條件培養24小時後，將上清液轉移至96孔深盤，在用於細胞激素/趨化因子定量前存放在-80°C冷凍櫃中。遵循製造商指示，使用ProcartaPlex套件(ThermoFisher Scientific, EPX01A-10204-901、EPX01B-10281-901及EPX01A-12122-901)以Luminex量測培養上清液中之IL-8、MCP-1，GRO-a產生。

【0323】 分離後，立刻使用先前製備之條件培養基以37°C、5% CO₂之條件將人類嗜中性球培養三小時。培養後，收穫細胞，並利用靶定各種表面標記物CD45、CD15、CD66b、CD62L、CD11b、CD54之標記抗體(ThermoFisher Scientific)對細胞染色20分鐘。

【0324】 培養三小時後，按照以下顯型對活化之嗜中性白血球進行特徵描述：CD45⁺CD15⁺CD66b⁺CD54⁻CD62L⁻。使用與上述相同之方法，計算每一嗜中性白血球提供者之刺激指數及抑制百分比：

$$\text{刺激指數}SI(\text{樣本}) = \frac{\% \text{ 活性嗜中性球}_{\text{樣本}}}{\text{平均}(\% \text{ 活性嗜中性球}_{\text{僅HaCaT細胞}})}$$

$$\% \text{ 抑制}(\text{樣本}) = \frac{SI_{\text{樣本}} - \text{平均}(SI)_{\text{僅HaCaT細胞}}}{\text{平均}(SI)_{\text{以細胞激素組合激發之HaCaT}} - \text{平均}(SI)_{\text{僅HaCaT細胞}}}$$

【0325】 在每一提供者中計算抗人類IL-1RAP候選1號或同種型對照5號間之差異，配對所有資料，而後使用平均值檢定（t-Test）進行分析。在此案例中，H0或虛無假說是「差異之平均值等於0」。若t檢定之p值弱於0.05；則拒絕H0，表示與同種型對照5號間存有統計顯著差異。

【0326】 圖10描繪之結果顯示，抗人類IL-1RAP候選1號與同種型對照5號相較之下，能夠對受刺激的HaCaT細胞所釋出之趨化因子介導之嗜中性球活化進行抑制。

【0327】 **實施例5：抗小鼠IL-1RAP候選1號之體外生物特徵描述**

【0328】 5.1.1 抗小鼠IL-1RAP候選1號特異性結合於小鼠IL-1RAP

【0329】 以使用相關細胞株之流式細胞術，評估抗小鼠IL-1RAP候選1號（包含重鏈CDR SEQ ID NO: 265、266、267及輕鏈序列SEQ ID NO: 74）對膜結合小鼠IL-1RAP之結合，所述相關細胞株例如為鼠科纖維母細胞NIH-3T3細胞株(ATCC，CRL-1658)。

【0330】 簡言之，收穫細胞後計數，並以每孔50,000細胞之數量鋪設於96孔圓底培養皿。將培養皿以350g離心3分鐘，並將細胞再次懸浮於含各種濃度（範圍自20至0.0001 μg/ml）抗小鼠IL-1RAP候選1號或同種型對照2號抗體之50

μ FACS緩衝液 (PBS (1X)+ 2.5% FCS + 2 mM EDTA + 0.05% NaN₃)。將染過細胞在4°C下培養30分鐘，以FACS緩衝液於350g、為時3分鐘的條件清洗兩次，並再次懸浮於100 μ l以FACS緩衝液稀釋至1/200濃度之單株抗小鼠IgG PE-Cyanine7二級抗體(Biolegend, 407114)。將細胞清洗兩次，並再次懸浮於200 μ l含SYTOX綠色死亡細胞染劑 (ThermoFisher Scientific, S34860) 之FACS緩衝液，並在CytoFlex儀器 (Beckman Coulter) 上取得樣本。根據FSC與SSC的大小對細胞進行門控，並使用FlowJo軟體分析PE-Cyanine7幾何平均螢光強度。最後，依據同種型對照2號之螢光減除抗小鼠IL-1RAP候選1號之螢光，藉此計算相對幾何平均螢光強度。如圖11所示，抗小鼠IL-1RAP候選1號抗體可辨識表達於NIH-3T3細胞株上之膜結合IL-1RAP。進行多次獨立實驗。相關K_D值歸納於表9。

[表9] 抗小鼠IL-1RAP候選1號特異性結合於小鼠IL-1RAP

細胞類型	N	KD +/- SD (nM)
NIH-3T3	2	1.15 +/- 1.53

【0331】 表9中顯示自流通式細胞術實驗判定之KD值，所述實驗是以NIH-3T3細胞株培養抗小鼠IL-1RAP候選1號 (●) 或同種型對照2號 (■) (圖11)。KD值是自非線性S形迴歸提取。顯示充分適合度 ($R^2 > 0.7$) 之曲線包括於歸納表中。

【0332】 5.1.2 抗小鼠IL-1RAP候選1號在NIH-3T3刺激檢驗對IL-33及IL-36-誘發細胞激素釋出皆具抑制效果

【0333】 以鼠科纖維母細胞株NIH-3T3 (ATCC, CRL-1658)按照上述用於HaCaT細胞株之相同方法，測試抗小鼠IL-1RAP候選1號抑制IL-1、IL-33及IL-36路徑之潛能。

【0334】簡言之，細胞於收穫並計數後，以每毫升 0.05×10^6 個細胞之濃度再次懸浮於完整DMEM培養基（DMEM + 10% FBS + 1% 麩醯胺酸 + 1% Pen/Strp + 1% HEPES + 0.1% β -mercaptoethanol）中。將100 μ l細胞分散於96孔平底培養皿，在37°C、5% CO₂條件下培養16小時。次日，將細胞與50 μ l之抗小鼠IL-1RAP候選1號（範圍為50至0.000005 μ g/ml）或同種型對照2號（獨特劑量50 μ g/ml）連續稀釋於檢驗培養基（完整DMEM培養基）中，並一同培養達30分鐘。培養結束時，將50 μ l小鼠IL-1 β 、或人類IL-33、或小鼠IL-36 α 、 β 或 γ 之組合（除mIL-36細胞激素來自R&D Systems外，其餘均來自Peprotech）供入適當盤孔。以37°C、5% CO₂之條件培養24至48小時後，將100 μ l上清液轉移至96孔圓底培養皿，在用於細胞激素/趨化因子定量之前存放於-80°C冷凍櫃。遵循製造商指示，使用ProcartaPlex套件（ThermoFisher Scientific，EPX01A-10213-901及EPX01A-10204-901）以Luminex量測培養上清液中產生之IL-6及CXCL-1/GRO- α 。

【0335】如圖12所示，抗小鼠IL-1RAP候選1號在NIH-3T3細胞於小鼠IL-1 β 、人類IL-33、或鼠科IL-36s刺激下，對IL-6細胞激素及CXCL-1/GRO- α 趨化因子之釋出皆具抑制效果。抗小鼠IL-1RAP候選1號對鼠科IL-1 β 之效應極弱，因為此種細胞對鼠科IL-1 β 刺激較不敏感，導致刺激區間過小。此效應於IL-33及IL-36路徑具有劑量依存性。建立含括標準並套用於所有檢驗，以取得刺激或刺激指數(SI)之充分區間，據以判定抑制百分比。

【0336】以抗小鼠IL-1RAP候選1號之Fc部分變異體進行多次實驗，最終實驗與先前發現一致，結果示於圖12，抑制之EC₅₀值歸納於表10。

[表10] 抗小鼠IL-1RAP候選1號在NIH-3T3刺激檢驗中對IL-33及IL-36-誘發細胞激素釋出皆具抑制效果

刺激物	讀出	EC50(nM)	最大抑制 (%)
mIL-1b	mIL-6	3.14	47.1

第103頁，共 113 頁(發明說明書)

hIL-33	mIL-6	1.02	103.6
mIL-36s	mCXCL-1	1.68	108.1

【0337】表中顯示以刺激檢驗判定之 EC_{50} 及最大抑制值，檢驗中以mIL-1 β 、hIL-33或mIL-36s激發之NIH-3T3培養抗小鼠IL-1RAP候選1號(●)或同種型對照2號(■)(圖12)。自非線性S形迴歸提取 EC_x 值。充分刺激條件(刺激指數 > 1.8)及顯示充分適合度($R^2 > 0.7$)之曲線列於歸納表中。

【0338】**實施例6：抗小鼠IL-1RAP後選1號在體內急性炎症誘發小鼠模型中之效力**

【0339】**材料與方法**

【0340】動物飼養

【0341】將來自JANVIER LABS之6至7週大免疫適格C57BL/6JRj雌性小鼠進行體內實驗。所有小鼠飼養於標準化環境條件之鼠籠($20 \pm 1^\circ\text{C}$ 室溫， $50 \pm 10\%$ 相對溼度，12小時光暗循環)中。對小鼠提供輻照食物、墊料及 $0.22 \mu\text{m}$ 過濾飲用水。

【0342】體內急性炎症誘發小鼠模型

【0343】執行兩種實驗，分別稱為Bely_4及Bely_5研究。

【0344】Bely_4研究。於第0天對C57BL/6JRj小鼠進行不同處理之腹腔注射。處理注射後兩小時，對小鼠腹腔注射介白素混合物(小鼠IL-1 β 、人類IL-33、及小鼠IL36 α 、 β 及 γ)。第一次處理注射後24小時，將小鼠安樂死。取小鼠血清、脾細胞及腹膜灌洗液進行離體分析。使用Luminex檢驗小鼠血清。對脾細胞及腹膜灌洗液進行FACS分析。

【0345】Bely_5研究。於第0天、第1天及第2天對C57BL/6JRj小鼠進行不同處理之腹腔注射。處理注射後兩小時，對小鼠腹腔注射介白素混合物(小鼠IL-1 β 、人類IL-33、及小鼠IL36 α 、 β 及 γ)。第一次處理注射之24小時及/或72小時後，

將小鼠安樂死。取小鼠血清、脾細胞及腹膜灌洗液進行離體分析。使用Luminex檢驗小鼠血清。對脾細胞及腹膜灌洗液進行FACS分析。

【0346】 製備流式細胞術所需之小鼠樣本

【0347】 取脾臟後以機械方式分離出脾細胞。將細胞懸浮液過濾後再進行離心處理。而後計數並將細胞染色，以進行免疫細胞分析。在FACS緩衝液中以完整抗體組及相應對照組進行染色。使用Northern Lights儀器(CYTEK)分析樣本。使用Kaluza及GraphPad Prism 8分析資料。

【0348】 將PBS注入腹腔，進行腹膜內灌洗。輕按腹膜以分離細胞，切開腹膜收集液體。將細胞懸浮液過濾後再進行離心處理。而後計數並將細胞染色，以進行免疫細胞分析。在FACS緩衝液中以完整抗體組及相應對照組進行染色。使用Northern Lights儀器(CYTEK)分析樣本。使用Kaluza及GraphPad Prism 8分析資料。

【0349】 製備Luminex分析所需之小鼠樣本

【0350】 依據製造商指示，以多重Luminex定量分析評估血清樣本。將顆粒、體內樣本及/或上清液連同套件中之稀釋標準品加入培養皿，培養過夜。將偵測抗體加入培養皿，並於室溫中培養30分鐘。將培養皿清洗後加入鏈親和素PE，並於室溫中培養30分鐘。再次清洗培養皿，加入讀取緩衝液，先於室溫下培養，再以Luminex 200儀器讀出。使用ProcartaPlex 1.0 Analyst軟體分析Luminex資料。將細胞激素濃度正規化至定量之上限(ULOQ)及下限(LLOQ)。將所有在LLOQ以下之資料設定為標準曲線之最低點，視同無法分析（GraphPad Prism分析不允許零值）。使用Excel及GraphPad Prism 8分析資料。

【0351】 統計分析

【0352】 使用GraphPad Prism 8軟體分析資料。執行統計分析：單因子變異數分析(ANOVA)，隨後是鄧奈特多重比較(Dunnett's multiple comparison)。P<0.05

視為統計上顯著。顯著程度以星號表示。（****表示 <0.0001 ；***表示 0.0001 ；**表示 0.001 ；*表示 0.01 ）。

【0353】 結果與結論

【0354】 在兩種獨立之體內急性炎症誘發小鼠模型中，測試抗小鼠IL-1RAP候選1號（包含SEQ ID NO: 73及SEQ ID NO: 74）之效力。第一種研究是於第0天對C57BL/6JRj小鼠進行不同處理之腹腔注射，第二種研究是於第0天、第1天及第2天施以注射。每次處理注射後之兩小時，對小鼠進行介白素混合物（小鼠IL-1 β 、人類IL-33、及小鼠IL36 α 、 β 及 γ ）之腹腔注射。第一種研究為第一次處理注射後24小時將小鼠安樂死，及第二種研究為第一次處理注射後72小時後將小鼠安樂死。取小鼠血清、脾細胞及腹膜灌洗液進行離體分析。

【0355】 第一次注射之24小時後，抗小鼠IL-1RAP候選1號相較於對照組展現IL-5之顯著下調節（圖13）（p值=0.0018）。基準阿那白滯素(anakinra）（p值=0.1611）及mIL36Ra（p值=0.4719）之IL-5誘發則無顯著下調。

[表11] 圖13之統計分析

Dunnett 多重比較分析	平均差	差異的 95.00% CI	顯著性	結果	調整後 P 值
IL 處理後小鼠 vs. 未處理 小鼠	317.4	126.1 至 508.6	有	***	0.0006
IL 處理後小鼠 vs. 同種型 對照 1 號	44.69	-146.5 至 235.9	無	ns	0.97
IL 處理後小鼠 vs. 抗小鼠 IL-1 RAP 候選 1 號	285.5	94.24 至 476.7	有	**	0.0018
IL 處理後小鼠 vs. 阿那白 滯素(IL-1 受體拮抗劑)	-151.6	-342.8 至 39.61	無	ns	0.1611
IL 處理後小鼠 vs. mIL36Ra (mIL1F5)	106.1	-85.13 至 297.3	無	ns	0.4719

【0356】 第一次注射之72小時後，抗小鼠IL-1RAP候選1號相較於對照組展現IL-5（圖14）及Gro- α （圖15）之顯著下調（分別為p值=0.0356及p值=0.0009）。

基準阿那白滯素 (p值=0.5413) 及mIL36Ra (p值=0.1337) 之IL-5誘發則無顯著下調。阿那白滯素造成之Gro- α 誘發顯著下調 (p值=0.0162)，但mIL36Ra則否 (p值=0.933)。

[表12] 圖14之統計分析

Dunnett 多重比較分析	平均差	差異的 95.00% CI	顯著性	結果	調整後 P 值
IL 處理後小鼠 vs. 未處理 小鼠	317.4	17.36 至 617.3	有	*	0.0356
IL 處理後小鼠 vs. 同種型 對照 1 號	235.5	-64.48 至 535.5	無	ns	0.1589
IL 處理後小鼠 vs. 抗小鼠 IL-1 RAP 候選 1 號	317.4	17.36 至 617.3	有	*	0.0356
IL 處理後小鼠 vs. 阿那白 滯素(IL-1 受體拮抗劑)	-148.2	-448.2 至 151.8	無	ns	0.5413
IL 處理後小鼠 vs. mIL36Ra (mIL1F5)	245.8	-54.19 至 545.8	無	ns	0.1337

[表13] 圖15之統計分析

Dunnett 多重比較分析	平均差	差異的 95.00% CI	顯著性	結果	調整後 P 值
IL 處理後小鼠 vs. 未處理 小鼠	18.25	7.852 至 28.65	有	***	0.0003
IL 處理後小鼠 vs. 同種型 對照 1 號	-4.666	-15.06 至 5.731	無	ns	0.6704
IL 處理後小鼠 vs. 抗小鼠 IL-1 RAP 候選 1 號	16.64	6.242 至 27.04	有	***	0.0009
IL 處理後小鼠 vs. 阿那白 滯素(IL-1 受體拮抗劑)	12.24	1.845 至 22.64	有	*	0.0162
IL 處理後小鼠 vs. mIL36Ra (mIL1F5)	2.92	-7.477 至 13.32	無	ns	0.933

【0357】 抗小鼠IL-1RAP候選1號在介白素注射後24小時及72小時之小鼠血清中抑制IL-5釋出，且在介白素注射後72小時之小鼠血清中抑制Gro- α 釋出。所得資料證實，與基準相比，靶定IL-1RAP可在體內阻斷IL-36、IL-33、及IL1的訊息傳遞路徑。

【0358】 **實施例7：抗小鼠IL-1RAP候選1號在體內慢性炎症誘發小鼠模型中之效力**

【0359】 **材料與方法**

【0360】 **動物飼養**

【0361】 將來自Jackson Laboratories（緬因州巴爾港）所培養之8-9週大免疫適格C57BL/6J雌性小鼠(JR #00664)近親系進行體內實驗。所有小鼠飼養於標準化環境條件之鼠籠（ $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 室溫， $50 \pm 10\%$ 相對溼度，12小時光暗循環）中。對小鼠提供輻照食物、墊料及 $0.22 \mu\text{m}$ 過濾飲用水。

【0362】 **類乾癬小鼠模型**

【0363】 生存狀態下觀察及程序。研究開始前三日及生存狀態下全程對小鼠秤重。進行IMQ塗抹前48小時先對小鼠剃毛。剃毛後小鼠背部及兩耳每日局部塗抹5% IMQ乳霜(Aldara®)。經IMQ處理之皮膚區域覆蓋Tegaderm™無菌不透明敷料，以保護局部塗抹。每日以阿那白滯素(Anakinra)經由腹腔注射對小鼠實施處理，除阿那白滯素以外之其他所有分子則每三天一次透過腹膜內途徑施用。每日檢查小鼠身體，並就PASI（乾癬面積及嚴重指數）按照以下標準計分：紅斑（皮膚刺激/發紅）及焦痂（瘡痂）形成（1-4分）/脫屑及損害嚴重度量表（1-4分）。於研究結束時，取背部皮膚進行離體分析。對背部皮膚進行組織學研究。

【0364】 **製備離體實驗所需之小鼠樣本**

【0365】 背部皮膚之左側切成1公分寬條帶（橫切），之後保存於4%福馬林中。

【0366】 **組織學檢驗**

【0367】 背部皮膚（每一玻片4樣本）染以蘇木精(hematoxylin)。使用cellSens標準軟體分析玻片。以每一玻片每隻小鼠4件皮膚樣本/每一玻片10張相

片/每組6隻小鼠，進行上皮突(Rete peg)形成定量（稱為棘皮病(acanthosis)）。執行雙重計分。使用Excel及GraphPad Prism 8分析資料。

【0368】 統計分析

【0369】 使用GraphPad Prism 8軟體分析資料。執行統計分析：單因子變異數分析(ANOVA)，隨後是鄧奈特多重比較(Dunnett's multiple comparison)。P<0.05視為統計上顯著。顯著程度以星號表示（****表示<0.0001；***表示0.0001；**表示0.001；*表示0.01）。

【0370】 結果與結論

【0371】 乾癬(Psoriasis)是一種造成表皮細胞加速更新之炎性皮膚疾病。循環之嗜中性球遷移至乾癬病灶，誘發呼吸爆(respiratory burst)、去顆粒作用(degranulation)、及嗜中性球胞外網狀結構(neutrophil extracellular traps)形成，因此促使乾癬之免疫發病機制，導致T細胞失衡、角質形成細胞增殖、血管新生及自體抗原形成。皮膚中之嗜中性球累積是乾癬之組織學特徵。大量分泌產生之IL-36，對於咪喹莫特(Imiquimod)所誘發之乾癬形式皮膚疾病具有重要影響。IL-36會促使嗜中性球聚積。IL-36與IL-1經由相互調節共同促使乾癬形式皮膚炎症發生。於體內慢性炎症誘發小鼠模型：類乾癬皮膚炎症小鼠模型中，測試抗小鼠IL-1RAP候選1號之效力。

【0372】 對剃毛後小鼠背部及兩耳每日局部塗抹5% IMQ乳霜(Aldara®)。經IMQ處理之皮膚區域覆蓋Tegaderm™無菌不透明敷料，以保護局部塗抹。每日以阿那白滯素(Anakinra)經由腹腔注射對小鼠實施處理，除阿那白滯素以外之其他所有分子則每三天一次透過腹膜內途徑施用。每日檢查小鼠身體狀態，並根據PASI（乾癬面積及嚴重指數）計分如下：紅斑（皮膚刺激/發紅）及焦痂（瘡痂）形成（1-4分）/脫屑及損害嚴重度量表（1-4分）。

【0373】類乾癬皮膚炎症模型（圖16）中，於第10天，抗小鼠IL-1RAP候選1號相較於對照組所導致之脫屑及損害分數顯著降低（1 mg的p值=0.0141，250 ug的p值=0.0025）。

[表14] 圖16之統計分析

Dunnett 多重比較分析	平均差	差異的 95.00% CI	顯著性	結果	調整後 P 值
IMQ 處理 + PBS vs. 未處理小鼠	2.667	1.811 至 3.522	有	****	<0.0001
IMQ 處理 + PBS vs. 同種型對照 3 號(1 mg)	1	0.3015 至 1.699	有	**	0.0025
IMQ 處理 + PBS vs. 抗小鼠 IL-1 RAP 候選 1 號 (1 mg)	0.8333	0.1348 至 1.532	有	*	0.0141
IMQ 處理 + PBS vs. 抗小鼠 IL-1 RAP 候選 1 號 (250 ug)	1	0.3015 至 1.699	有	**	0.0025
IMQ 處理 + PBS vs. 阿那白滯素(IL-1 受體拮抗劑)	0.6667	-0.03187 至 1.365	無	ns	0.0661
IMQ 處理 + PBS vs. mIL36Ra (mIL1F5)	0.1667	-0.5319 至 0.8652	無	ns	0.9704

【0374】組織學資料顯示，相較於對照組及同種型組，抗小鼠IL-1RAP候選1號在類乾癬皮膚炎症模型（圖17及18）中可抑制上皮突形成（p值=0.0001），亦稱為棘皮病(acanthosis)。mIL36Ra之棘皮病形成顯著減少（p值=0.0006），但阿那白滯素則否（p值=0.0702）。

【0375】小鼠背部皮膚之組織學照片示於圖18。簡言之，對小鼠施以咪喹莫特及PBS(A)、同種型對照3號(B)、1 mg抗小鼠IL-1RAP候選1號(C)、250 ug抗小鼠IL-1RAP候選1號(D)、阿那白滯素(E)、mIL36Ra(F)、或不處理(G)。在類乾癬皮膚炎症小鼠模型中，抗小鼠IL-1RAP候選1號之施用抑制嗜中性球滲透。

【0376】資料取自IMQ_s2研究。

[表15] 圖17之統計分析

Dunnett 多重比較分析	平均差	差異的 95.00% CI	顯著性	結果	調整後 P 值
IMQ 處理 + PBS vs. 未處理小鼠	10.97	5.411 至 16.52	有	****	<0.0001
IMQ 處理 + PBS vs. 同種型對照 3 號(1 mg)	5.6	1.064 至 10.14	有	*	0.0106
IMQ 處理 + PBS vs. 抗小鼠 IL-1 RAP 候選 1 號 (1 mg)	8.283	3.747 至 12.82	有	***	0.0001
IMQ 處理 + PBS vs. 抗小鼠 IL-1 RAP 候選 1 號 (250 ug)	6.467	1.930 至 11.00	有	**	0.0027
IMQ 處理 + PBS vs. 阿那白滯素(IL-1 受體拮抗劑)	4.283	-0.2530 至 8.820	無	ns	0.0702
IMQ 處理 + PBS vs. mIL36Ra (mIL1F5)	7.4	2.864 至 11.94	有	***	0.0006

【0377】 抗小鼠IL-1RAP候選1號在類乾癬皮膚炎症小鼠模型中抑制嗜中性球滲透。上述資料顯示，相較於基準，靶定IL-1RAP可在體內有效阻斷IL-36、IL-33、及IL1的訊息傳遞路徑。

【0378】 實施例8：抗人類IL-1RAP候選1號之體外生物特徵描述

【0379】 抗人類IL-1RAP候選1號於全血再刺激檢驗中以劑量依存性之方式抑制IL-1刺激後的細胞激素釋出。

【0380】 先前檢驗是在全血檢驗之條件下，評估抗人類IL-1RAP候選1號抑制IL1RAP介導之結合路徑之能力，在此則將分離之IL-1 α 或IL-1 β 用於評估抗人類IL-1RAP候選1號抑制受IL-1激發路徑之能力，並判定抑制之半最大效應濃度（或EC50）。

【0381】 材料與方法

【0382】 將鮮採自健康提供者之人血（檸檬酸鹽管）分裝於15 ml管，並單獨以培養基（RPMI）預先培養抗人類IL-1RAP候選1號（連續稀釋範圍自25 ug/ml至0.00032 ug/ml）或同種型對照4號（25 ug/ml）30分鐘，之後再以5 ng/ml之IL-

1 α 或5 ng/ml之IL-1 β 刺激至0.6 ml之最終量。在37°C、5% CO₂培養24小時後，收穫上清液。遵循製造商指示，利用多重ProcartaPlex套件(ThermoFisher Scientific, 9項套件)以Luminex量測培養上清液中各種細胞激素及趨化因子之產生。將分析物定量正規化至刺激指數：

【0383】 刺激指數(樣本)， $[(SI)]_X = ([\text{細胞激素釋出}]_X (\text{樣本})) / ([\text{平均細胞激素釋出}]_X (\text{未激發血液}))$

【0384】 判定抑制百分比時，低於3(相較於基線為3倍)之刺激指數(激發/未激發血液)排除不計。

【0385】 %抑制(樣本) = $(1 - ([SI]_X (\text{樣本}) - [SI]_X \text{平均} (\text{未激發血液})) / ([\text{平均 SI}]_X (\text{激發}) - [\text{平均 SI}]_X (\text{未激發血液}))) \times 100$

【0386】 其中，「X」是考量之細胞激素/趨化因子，「激發」對應於全血以同種型對照組預培養而後以細胞激素X培養所取得之值，「未激發血液」對應於全血未遇任何刺激所得之值。每項計算均是針對特定提供者及細胞激素。

【0387】 半最大效應濃度(EC₅₀)值提取自非線性S形迴歸。充分刺激條件(刺激指數>3)及顯示充分適合度(R²>0.7且跨度>50%)之曲線列示於歸納表。

【0388】 就總計15名提供者進行三次獨立實驗。圖19之表16說明受測提供者中顯示充分刺激條件(刺激指數>3)之人數。

【0389】 圖19及表16描繪之結果顯示，於人類全血再刺激檢驗中，抗人類IL-1RAP候選1號對以IL-1 α 或IL-1 β 刺激後之IL-6、IL-8、MCP-1、MIP-1 α 及MIP-1 β 釋出展現濃度依存性抑制，IL-1 α 及IL-1 β 之平均EC₅₀均於nM範圍內。

[表16]

刺激	讀出	受測提供者中之人數(X/Y)	平均 EC ₅₀ +/- SD

IL-1 α	IL-6	11/13	9.5 +/- 8.6 nM
IL-1 α	IL-8	4/11	14.2 +/- 7 nM
IL-1 α	MCP-1	5/10	11.1 +/- 13.5 nM
IL-1 α	MIP-1 α	6/8	15 +/- 14 nM
IL-1 α	MIP-1 β	7/10	89 +/- 153.8 nM
IL-1 β	L-6	12/15	8.8 +/- 7.7 nM
IL-1 β	IL-8	9/15	24.7 +/- 22.3 nM
IL-1 β	MCP-1	4/10	17.7 +/- 21.1 nM
IL-1 β	MIP-1 α	8/10	16 +/- 23.8 nM
IL-1 β	MIP-1 β	6/11	53.3 +/- 49.9 nM

【0390】 將抗人類IL-1RAP候選1號之劑量反應或同種型對照4號之最大劑量與5 ng/ml之IL-1 α 或5 ng/ml之IL-1 β 培養於人類全血中。

【0391】 表16顯示所有受測提供者於每次刺激及每次讀出之抑制EC₅₀。自非線性S形迴歸提取EC_x值。充分刺激條件(刺激指數> 3)及顯示充分適合度(R²> 0.7且跨度> 50%)之曲線列示於歸納表。以共計15種受測提供者進行三次獨立實驗。X/Y代表回應於IL-1刺激之Y名受測提供者中抗人類IL-1RAP候選1號於X名提供者身上顯示抑制作用。

【0392】 於自體免疫疾患中，由IL-1所驅動之發炎反應會放大致病細胞激素生成，並加劇疾病病理生理表現，而抗人類IL-1RAP候選1號對其具有調降之功效。

【0393】 並且，更使用IL-12/IL-33及IL-36 α /IL-36 β /IL-36 γ 為刺激物而產生數據資料，且顯示對細胞激素及趨化因子釋出之調節具有劑量依存性(資料未示)。

【符號說明】

【0394】

無

[序列表]

<110> 瑞士裔伊克諾斯科學公司(Ichnos Sciences SA)

<120> 結合至IL1RAP之抗體及其用途

<130> ISB 880 01 EP00

<160> 349

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 1 - human (hs)IL-1RAP-ECD(S21-E359)-Avi-His

<400> 1

Ser Glu Arg Cys Asp Asp Trp Gly Leu Asp Thr Met Arg Gln Ile Gln
 1 5 10 15
 Val Phe Glu Asp Glu Pro Ala Arg Ile Lys Cys Pro Leu Phe Glu His
 20 25 30
 Phe Leu Lys Phe Asn Tyr Ser Thr Ala His Ser Ala Gly Leu Thr Leu
 35 40 45
 Ile Trp Tyr Trp Thr Arg Gln Asp Arg Asp Leu Glu Glu Pro Ile Asn
 50 55 60
 Phe Arg Leu Pro Glu Asn Arg Ile Ser Lys Glu Lys Asp Val Leu Trp
 65 70 75 80
 Phe Arg Pro Thr Leu Leu Asn Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Cys Met Leu
 85 90 95
 Arg Asn Thr Thr Tyr Cys Ser Lys Val Ala Phe Pro Leu Glu Val Val
 100 105 110
 Gln Lys Asp Ser Cys Phe Asn Ser Pro Met Lys Leu Pro Val His Lys
 115 120 125
 Leu Tyr Ile Glu Tyr Gly Ile Gln Arg Ile Thr Cys Pro Asn Val Asp
 130 135 140
 Gly Tyr Phe Pro Ser Ser Val Lys Pro Thr Ile Thr Trp Tyr Met Gly
 145 150 155 160
 Cys Tyr Lys Ile Gln Asn Phe Asn Asn Val Ile Pro Glu Gly Met Asn
 165 170 175
 Leu Ser Phe Leu Ile Ala Leu Ile Ser Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Cys
 180 185 190
 Val Val Thr Tyr Pro Glu Asn Gly Arg Thr Phe His Leu Thr Arg Thr
 195 200 205
 Leu Thr Val Lys Val Val Gly Ser Pro Lys Asn Ala Val Pro Pro Val

210 215 220
 Ile His Ser Pro Asn Asp His Val Val Tyr Glu Lys Glu Pro Gly Glu
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Ile Pro Cys Thr Val Tyr Phe Ser Phe Leu Met Asp Ser
 245 250 255
 Arg Asn Glu Val Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Lys Pro Asp Asp Ile
 260 265 270
 Thr Ile Asp Val Thr Ile Asn Glu Ser Ile Ser His Ser Arg Thr Glu
 275 280 285
 Asp Glu Thr Arg Thr Gln Ile Leu Ser Ile Lys Lys Val Thr Ser Glu
 290 295 300
 Asp Leu Lys Arg Ser Tyr Val Cys His Ala Arg Ser Ala Lys Gly Glu
 305 310 315 320
 Val Ala Lys Ala Ala Lys Val Lys Gln Lys Val Pro Ala Pro Arg Tyr
 325 330 335
 Thr Val Glu Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu
 340 345 350
 Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Gly Gly His His His His His
 355 360 365
 His His His His His
 370

<210> 2

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 2 - cynomolgus monkey
(cyno)IL-1RAP-ECD(S21-E359)-Avi-His

<400> 2

Ser Glu Arg Cys Asp Asp Trp Gly Leu Asp Thr Met Arg Gln Ile Gln
 1 5 10 15
 Val Phe Glu Asp Glu Pro Ala Arg Ile Lys Cys Pro Leu Phe Glu His
 20 25 30
 Phe Leu Lys Phe Asn Tyr Ser Thr Ala His Ser Ala Gly Leu Thr Leu
 35 40 45
 Ile Trp Tyr Trp Thr Arg Gln Asp Arg Asp Leu Glu Glu Pro Ile Asn
 50 55 60
 Phe Arg Leu Pro Glu Asn Arg Ile Ser Lys Glu Lys Asp Val Leu Trp
 65 70 75 80
 Phe Arg Pro Thr Leu Leu Asn Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Cys Met Leu
 85 90 95
 Arg Asn Thr Thr Tyr Cys Ser Lys Val Ala Phe Pro Leu Glu Val Val
 100 105 110
 Gln Lys Asp Ser Cys Phe Asn Ser Pro Met Lys Leu Pro Val His Lys
 115 120 125
 Leu Tyr Ile Glu Tyr Gly Ile Gln Arg Ile Thr Cys Pro Asn Val Asp

130 135 140
 Gly Tyr Phe Pro Ser Ser Val Lys Pro Thr Ile Thr Trp Tyr Met Gly
 145 150 155 160
 Cys Tyr Lys Ile Gln Asn Phe Asn Asn Val Ile Pro Glu Gly Met Asn
 165 170 175
 Leu Ser Phe Leu Ile Ala Phe Ile Ser Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Cys
 180 185 190
 Val Val Thr Tyr Pro Glu Asn Gly Arg Thr Phe His Leu Thr Arg Thr
 195 200 205
 Leu Thr Val Lys Val Val Gly Ser Pro Lys Asn Ala Val Pro Pro Val
 210 215 220
 Ile His Ser Pro Asn Asp His Val Val Tyr Glu Lys Glu Pro Gly Glu
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Ile Pro Cys Thr Val Tyr Phe Ser Phe Leu Met Asp Ser
 245 250 255
 Arg Asn Glu Val Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Lys Pro Asp Asp Ile
 260 265 270
 Pro Ile Asp Val Thr Ile Asn Glu Ser Ile Ser His Ser Arg Thr Glu
 275 280 285
 Asp Glu Thr Arg Thr Gln Ile Leu Ser Ile Lys Lys Val Thr Ser Glu
 290 295 300
 Asp Leu Lys Arg Ser Tyr Val Cys His Ala Arg Ser Ala Lys Gly Glu
 305 310 315 320
 Val Ala Lys Ala Ala Thr Val Lys Gln Lys Val Pro Ala Pro Arg Tyr
 325 330 335
 Thr Val Glu Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu
 340 345 350
 Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Gly Gly His His His His His
 355 360 365
 His His His His His
 370

<210> 3

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 3 - chicken (gg)IL-1RAP-ECD(S139-E478)-Avi-His

<400> 3

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

Phe Arg Leu Pro Asp Asn Arg Ile Ser Lys Glu Lys Asp Thr Leu Trp
 65 70 75 80
 Phe Trp Pro Ala Leu Leu Asn Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Cys Met Leu
 85 90 95
 Arg Asn Thr Thr Tyr Cys Ser Lys Val Ala Phe Pro Leu Glu Val Val
 100 105 110
 Pro Lys Asp Gln Gly Ser Cys Val Ser His Ser Ile Lys Pro Val Glu
 115 120 125
 Gln Met Phe Tyr Leu Glu Tyr Ala Asn Glu Lys Ile Thr Cys Pro Asp
 130 135 140
 Ile Asp Gly Phe Tyr Pro Ala Ser Val Thr Pro Thr Val Lys Trp Tyr
 145 150 155 160
 Gln Ser Cys Arg Leu Val Asp Gly Phe Asn Glu Arg His Pro Gln Gly
 165 170 175
 Ser Lys Leu Val Ile Gly Val Val Arg Ser Ala Tyr Glu Gly Asn Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Ile Val Thr Phe Lys Asp His Gly Arg Thr Tyr Asn Leu Thr
 195 200 205
 Arg Thr Val Lys Met Lys Val Val Gly Ser Pro Asn Lys Ala Leu Pro
 210 215 220
 Pro Gln Phe Thr Ser Pro Asn Glu Lys Val Val Tyr Glu Leu Glu Ala
 225 230 235 240
 Gly Asp Asp Leu Val Leu Pro Cys Glu Val Phe Phe Thr Phe Leu Lys
 245 250 255
 Asp Ser Arg Thr Glu Val Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Asn Thr Asp
 260 265 270
 Asp Ile Val Asp Ala Lys Val Thr Gln Ser Glu Ile Pro Arg Arg Phe
 275 280 285
 Glu Asp Lys Thr Ile Ile Arg Thr Leu Thr Val Ala Lys Ala Thr Pro
 290 295 300
 Glu Asp Leu Lys Arg Asn Tyr Thr Cys Tyr Ala Arg Asn Ala Lys Gly
 305 310 315 320
 Glu Gly His Ser Gln Ala Ile Val His Met Lys Val Ala Ala Pro Lys
 325 330 335
 Tyr Thr Val Glu Gly Gly Gly Thr Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe
 340 345 350
 Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Gly Gly His His His His
 355 360 365
 His His His His His
 370

<210> 4

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 4 - IL-1RAP-ECD(ggD1(S139-P246)-hsD2(V132-V233)-hsD3(V234-E359))-Avi-His

<400> 4

Ser Glu Arg Cys Asp Asp Trp Gly Val Asp Thr Met Lys Gln Ile Gln
 1 5 10 15
 Ile Tyr Asp Gly Glu Pro Ala Lys Ile Lys Cys Pro Leu Phe Glu Thr
 20 25 30
 Phe Leu Lys Tyr Asn Tyr Ser Thr Ala His Ser Ala Gly Leu Thr Leu
 35 40 45
 Ile Trp Tyr Arg Ile Gly Gln Asp Arg Asp Leu Glu Glu Pro Ile Asn
 50 55 60
 Phe Arg Leu Pro Asp Asn Arg Ile Ser Lys Glu Lys Asp Thr Leu Trp
 65 70 75 80
 Phe Trp Pro Ala Leu Leu Asn Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Cys Met Leu
 85 90 95
 Arg Asn Thr Thr Tyr Cys Ser Lys Val Ala Phe Pro Leu Glu Val Val
 100 105 110
 Gln Lys Asp Ser Cys Phe Asn Ser Pro Met Lys Leu Pro Val His Lys
 115 120 125
 Leu Tyr Ile Glu Tyr Gly Ile Gln Arg Ile Thr Cys Pro Asn Val Asp
 130 135 140
 Gly Tyr Phe Pro Ser Ser Val Lys Pro Thr Ile Thr Trp Tyr Met Gly
 145 150 155 160
 Cys Tyr Lys Ile Gln Asn Phe Asn Asn Val Ile Pro Glu Gly Met Asn
 165 170 175
 Leu Ser Phe Leu Ile Ala Leu Ile Ser Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Cys
 180 185 190
 Val Val Thr Tyr Pro Glu Asn Gly Arg Thr Phe His Leu Thr Arg Thr
 195 200 205
 Leu Thr Val Lys Val Val Gly Ser Pro Lys Asn Ala Val Pro Pro Val
 210 215 220
 Ile His Ser Pro Asn Asp His Val Val Tyr Glu Lys Glu Pro Gly Glu
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Ile Pro Cys Thr Val Tyr Phe Ser Phe Leu Met Asp Ser
 245 250 255
 Arg Asn Glu Val Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Lys Pro Asp Asp Ile
 260 265 270
 Thr Ile Asp Val Thr Ile Asn Glu Ser Ile Ser His Ser Arg Thr Glu
 275 280 285
 Asp Glu Thr Arg Thr Gln Ile Leu Ser Ile Lys Lys Val Thr Ser Glu
 290 295 300
 Asp Leu Lys Arg Ser Tyr Val Cys His Ala Arg Ser Ala Lys Gly Glu
 305 310 315 320
 Val Ala Lys Ala Ala Lys Val Lys Gln Lys Val Pro Ala Pro Arg Tyr
 325 330 335
 Thr Val Glu Gly Gly Gly Thr Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu
 340 345 350
 Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Gly Gly His His His His His
 355 360 365
 His His His His His
 370

<210> 5

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 5 - IL-1RAP-ECD(ggD1(S139-H260)-ggD2(S261-V349)-hsD3(V243-E359))-Avi-His

<400> 5

Ser Glu Arg Cys Asp Asp Trp Gly Val Asp Thr Met Lys Gln Ile Gln
 1 5 10 15
 Ile Tyr Asp Gly Glu Pro Ala Lys Ile Lys Cys Pro Leu Phe Glu Thr
 20 25 30
 Phe Leu Lys Tyr Asn Tyr Ser Thr Ala His Ser Ala Gly Leu Thr Leu
 35 40 45
 Ile Trp Tyr Arg Ile Gly Gln Asp Arg Asp Leu Glu Glu Pro Ile Asn
 50 55 60
 Phe Arg Leu Pro Asp Asn Arg Ile Ser Lys Glu Lys Asp Thr Leu Trp
 65 70 75 80
 Phe Trp Pro Ala Leu Leu Asn Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Cys Met Leu
 85 90 95
 Arg Asn Thr Thr Tyr Cys Ser Lys Val Ala Phe Pro Leu Glu Val Val
 100 105 110
 Pro Lys Asp Gln Gly Ser Cys Val Ser His Ser Ile Lys Pro Val Glu
 115 120 125
 Gln Met Phe Tyr Leu Glu Tyr Ala Asn Glu Lys Ile Thr Cys Pro Asp
 130 135 140
 Ile Asp Gly Phe Tyr Pro Ala Ser Val Thr Pro Thr Val Lys Trp Tyr
 145 150 155 160
 Gln Ser Cys Arg Leu Val Asp Gly Phe Asn Glu Arg His Pro Gln Gly
 165 170 175
 Ser Lys Leu Val Ile Gly Val Val Arg Ser Ala Tyr Glu Gly Asn Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Ile Val Thr Phe Lys Asp His Gly Arg Thr Tyr Asn Leu Thr
 195 200 205
 Arg Thr Val Lys Val Val Gly Ser Pro Lys Asn Ala Val Pro Pro Val
 210 215 220
 Ile His Ser Pro Asn Asp His Val Val Tyr Glu Lys Glu Pro Gly Glu
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Ile Pro Cys Thr Val Tyr Phe Ser Phe Leu Met Asp Ser
 245 250 255
 Arg Asn Glu Val Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Lys Pro Asp Asp Ile
 260 265 270
 Thr Ile Asp Val Thr Ile Asn Glu Ser Ile Ser His Ser Arg Thr Glu
 275 280 285
 Asp Glu Thr Arg Thr Gln Ile Leu Ser Ile Lys Lys Val Thr Ser Glu
 290 295 300

Asp Leu Lys Arg Ser Tyr Val Cys His Ala Arg Ser Ala Lys Gly Glu
 305 310 315 320
 Val Ala Lys Ala Ala Lys Val Lys Gln Lys Val Pro Ala Pro Arg Tyr
 325 330 335
 Thr Val Glu Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu
 340 345 350
 Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Gly Gly His His His His His
 355 360 365
 His His His His His
 370

<210> 6

<211> 550

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> >SEQ ID NO: 6 - human IL-1RAP, full length

<400> 6

Ser Glu Arg Cys Asp Asp Trp Gly Leu Asp Thr Met Arg Gln Ile Gln
 1 5 10 15
 Val Phe Glu Asp Glu Pro Ala Arg Ile Lys Cys Pro Leu Phe Glu His
 20 25 30
 Phe Leu Lys Phe Asn Tyr Ser Thr Ala His Ser Ala Gly Leu Thr Leu
 35 40 45
 Ile Trp Tyr Trp Thr Arg Gln Asp Arg Asp Leu Glu Glu Pro Ile Asn
 50 55 60
 Phe Arg Leu Pro Glu Asn Arg Ile Ser Lys Glu Lys Asp Val Leu Trp
 65 70 75 80
 Phe Arg Pro Thr Leu Leu Asn Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Cys Met Leu
 85 90 95
 Arg Asn Thr Thr Tyr Cys Ser Lys Val Ala Phe Pro Leu Glu Val Val
 100 105 110
 Gln Lys Asp Ser Cys Phe Asn Ser Pro Met Lys Leu Pro Val His Lys
 115 120 125
 Leu Tyr Ile Glu Tyr Gly Ile Gln Arg Ile Thr Cys Pro Asn Val Asp
 130 135 140
 Gly Tyr Phe Pro Ser Ser Val Lys Pro Thr Ile Thr Trp Tyr Met Gly
 145 150 155 160
 Cys Tyr Lys Ile Gln Asn Phe Asn Asn Val Ile Pro Glu Gly Met Asn
 165 170 175
 Leu Ser Phe Leu Ile Ala Leu Ile Ser Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Cys
 180 185 190
 Val Val Thr Tyr Pro Glu Asn Gly Arg Thr Phe His Leu Thr Arg Thr
 195 200 205
 Leu Thr Val Lys Val Val Gly Ser Pro Lys Asn Ala Val Pro Pro Val
 210 215 220
 Ile His Ser Pro Asn Asp His Val Val Tyr Glu Lys Glu Pro Gly Glu

225 230 235 240
 Glu Leu Leu Ile Pro Cys Thr Val Tyr Phe Ser Phe Leu Met Asp Ser
 245 250 255
 Arg Asn Glu Val Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Lys Pro Asp Asp Ile
 260 265 270
 Thr Ile Asp Val Thr Ile Asn Glu Ser Ile Ser His Ser Arg Thr Glu
 275 280 285
 Asp Glu Thr Arg Thr Gln Ile Leu Ser Ile Lys Lys Val Thr Ser Glu
 290 295 300
 Asp Leu Lys Arg Ser Tyr Val Cys His Ala Arg Ser Ala Lys Gly Glu
 305 310 315 320
 Val Ala Lys Ala Ala Lys Val Lys Gln Lys Val Pro Ala Pro Arg Tyr
 325 330 335
 Thr Val Glu Leu Ala Cys Gly Phe Gly Ala Thr Val Leu Leu Val Val
 340 345 350
 Ile Leu Ile Val Val Tyr His Val Tyr Trp Leu Glu Met Val Leu Phe
 355 360 365
 Tyr Arg Ala His Phe Gly Thr Asp Glu Thr Ile Leu Asp Gly Lys Glu
 370 375 380
 Tyr Asp Ile Tyr Val Ser Tyr Ala Arg Asn Ala Glu Glu Glu Glu Phe
 385 390 395 400
 Val Leu Leu Thr Leu Arg Gly Val Leu Glu Asn Glu Phe Gly Tyr Lys
 405 410 415
 Leu Cys Ile Phe Asp Arg Asp Ser Leu Pro Gly Gly Ile Val Thr Asp
 420 425 430
 Glu Thr Leu Ser Phe Ile Gln Lys Ser Arg Arg Leu Leu Val Val Leu
 435 440 445
 Ser Pro Asn Tyr Val Leu Gln Gly Thr Gln Ala Leu Leu Glu Leu Lys
 450 455 460
 Ala Gly Leu Glu Asn Met Ala Ser Arg Gly Asn Ile Asn Val Ile Leu
 465 470 475 480
 Val Gln Tyr Lys Ala Val Lys Glu Thr Lys Val Lys Glu Leu Lys Arg
 485 490 495
 Ala Lys Thr Val Leu Thr Val Ile Lys Trp Lys Gly Glu Lys Ser Lys
 500 505 510
 Tyr Pro Gln Gly Arg Phe Trp Lys Gln Leu Gln Val Ala Met Pro Val
 515 520 525
 Lys Lys Ser Pro Arg Arg Ser Ser Ser Asp Glu Gln Gly Leu Ser Tyr
 530 535 540
 Ser Ser Leu Lys Asn Val
 545 550

<210> 7

<211> 550

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<220>

<223> >SEQ ID NO: 7 - cynomolgus monkey IL-1RAP, full length

<400> 7

Ser Glu Arg Cys Asp Asp Trp Gly Leu Asp Thr Met Arg Gln Ile Gln
 1 5 10 15
 Val Phe Glu Asp Glu Pro Ala Arg Ile Lys Cys Pro Leu Phe Glu His
 20 25 30
 Phe Leu Lys Phe Asn Tyr Ser Thr Ala His Ser Ala Gly Leu Thr Leu
 35 40 45
 Ile Trp Tyr Trp Thr Arg Gln Asp Arg Asp Leu Glu Glu Pro Ile Asn
 50 55 60
 Phe Arg Leu Pro Glu Asn Arg Ile Ser Lys Glu Lys Asp Val Leu Trp
 65 70 75 80
 Phe Arg Pro Thr Leu Leu Asn Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Cys Met Leu
 85 90 95
 Arg Asn Thr Thr Tyr Cys Ser Lys Val Ala Phe Pro Leu Glu Val Val
 100 105 110
 Gln Lys Asp Ser Cys Phe Asn Ser Pro Met Lys Leu Pro Val His Lys
 115 120 125
 Leu Tyr Ile Glu Tyr Gly Ile Gln Arg Ile Thr Cys Pro Asn Val Asp
 130 135 140
 Gly Tyr Phe Pro Ser Ser Val Lys Pro Thr Ile Thr Trp Tyr Met Gly
 145 150 155 160
 Cys Tyr Lys Ile Gln Asn Phe Asn Asn Val Ile Pro Glu Gly Met Asn
 165 170 175
 Leu Ser Phe Leu Ile Ala Phe Ile Ser Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Cys
 180 185 190
 Val Val Thr Tyr Pro Glu Asn Gly Arg Thr Phe His Leu Thr Arg Thr
 195 200 205
 Leu Thr Val Lys Val Val Gly Ser Pro Lys Asn Ala Val Pro Pro Val
 210 215 220
 Ile His Ser Pro Asn Asp His Val Val Tyr Glu Lys Glu Pro Gly Glu
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Ile Pro Cys Thr Val Tyr Phe Ser Phe Leu Met Asp Ser
 245 250 255
 Arg Asn Glu Val Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Lys Pro Asp Asp Ile
 260 265 270
 Pro Ile Asp Val Thr Ile Asn Glu Ser Ile Ser His Ser Arg Thr Glu
 275 280 285
 Asp Glu Thr Arg Thr Gln Ile Leu Ser Ile Lys Lys Val Thr Ser Glu
 290 295 300
 Asp Leu Lys Arg Ser Tyr Val Cys His Ala Arg Ser Ala Lys Gly Glu
 305 310 315 320
 Val Ala Lys Ala Ala Thr Val Lys Gln Lys Val Pro Ala Pro Arg Tyr
 325 330 335
 Thr Val Glu Leu Ala Cys Gly Phe Gly Ala Thr Val Leu Leu Val Val
 340 345 350
 Ile Leu Ile Val Val Tyr His Val Tyr Trp Leu Glu Met Val Leu Phe
 355 360 365
 Tyr Arg Ala His Phe Gly Thr Asp Glu Thr Ile Leu Asp Gly Lys Glu
 370 375 380

Tyr Asp Ile Tyr Val Ser Tyr Ala Arg Asn Ala Glu Glu Glu Glu Phe
 385 390 395 400
 Val Leu Leu Thr Leu Arg Gly Val Leu Glu Asn Glu Phe Gly Tyr Lys
 405 410 415
 Leu Cys Ile Phe Asp Arg Asp Ser Leu Pro Gly Gly Ile Val Thr Asp
 420 425 430
 Glu Thr Leu Ser Phe Ile Gln Lys Ser Arg Arg Leu Leu Val Val Leu
 435 440 445
 Ser Pro Asn Tyr Val Leu Gln Gly Thr Gln Ala Leu Leu Glu Leu Lys
 450 455 460
 Ala Gly Leu Glu Asn Met Ala Ser Gln Gly Asn Ile Asn Val Ile Leu
 465 470 475 480
 Val Gln Tyr Lys Ala Val Lys Glu Thr Lys Val Lys Glu Leu Lys Arg
 485 490 495
 Ala Lys Thr Val Leu Thr Val Ile Lys Trp Lys Gly Glu Lys Ser Lys
 500 505 510
 Tyr Pro Gln Gly Arg Phe Trp Lys Gln Leu Gln Val Ala Met Pro Val
 515 520 525
 Lys Lys Ser Pro Arg Arg Ser Ser Ser Asp Glu Gln Gly Leu Ser Tyr
 530 535 540
 Ser Ser Leu Lys Asn Val
 545 550

<210> 8

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 8 - anti-IL-1Rap-UCP02-A4 FAB heavy chain

<400> 8

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Val Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Ile Ile Pro Asp Phe Gly His Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Ser Pro Tyr Lys Gly Trp Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 9

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 9 - anti-IL-1Rap-UCP02-A6 FAB heavy chain

<400> 9

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ala Phe Arg Ile Tyr
 20 25 30
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Leu Ala Ser Gly Gly Gly Ala Val Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Lys Asp Ile Tyr Gly Tyr Gly Tyr Gly Asp Ile Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 10

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 10 - anti-IL-1Rap-UCP02-B11 FAB heavy chain

<400> 10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly His Phe Ser Gln Phe
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ala Pro Gly Leu Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ser Ile Tyr Ser Ala Trp Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 11

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 11 - anti-IL-1Rap-UCP02-B5 FAB heavy chain

<400> 11

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Tyr Phe Ser Ala Tyr
 20 25 30
 Ile Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Ala Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Arg Ser Thr Thr Tyr Tyr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 12

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 12 - anti-IL-1Rap-UCP02-C3 FAB heavy chain

<400> 12

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

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

<210> 14

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 14 - anti-IL-1Rap-UCP02-C8 FAB heavy chain

<400> 14

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Gln Phe Ser Glu Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys
 225

<210> 15
 <211> 223
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 15 - anti-IL-1Rap-UCP02-C9 FAB heavy chain

<400> 15

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Val Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30
 Ala Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Gly Ala Thr Phe Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Pro Val Ser Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 16
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 16 - anti-IL-1Rap-UCP02-D2 FAB heavy chain

<400> 16

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Arg Phe Ser Asp Ser
 20 25 30
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Leu Pro Gln Phe Gly Ala Pro Leu Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Gly Val Val Gly Tyr Val Pro Asp Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys
 225

<210> 17

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 17 - anti-IL-1Rap-UCP02-G11 FAB heavy chain

<400> 17

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

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

<210> 18

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 18 - anti-IL-1Rap-UCP02-G3 FAB heavy chain

<400> 18

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Tyr Leu Asn Glu Tyr
20 25 30
Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Val Ile Pro Arg Tyr Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Pro Leu Gly Tyr Ser Tyr Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

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

<210> 19

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 19 - anti-IL-1Rap-UCP02-G8 FAB heavy chain

<400> 19

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Phe Phe Ser Ile Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ile Ala Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Ser Pro Gly Arg Val Arg Glu Glu Tyr Trp Tyr Asp
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 130 135 140
 Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190
 Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
 195 200 205
 Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
 210 215 220
 Lys Ser Cys
 225

<210> 20

<211> 223
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> >SEQ ID NO: 20 - anti-IL-1Rap-UCP02-H8 FAB heavy chain

<400> 20
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Val Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Glu Phe Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg His Ser Ser Ala Tyr Ser Pro Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 21
 <211> 223
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> >SEQ ID NO: 21 - anti-IL-1Rap-UCP02-H9 FAB heavy chain

<400> 21
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro His His Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg His Pro Asp Val Tyr Thr Pro Trp Phe Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 22

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 22 - anti-IL-1Rap-UCP03-A2 FAB heavy chain

<400> 22

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

100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 23

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 23 - anti-IL-1Rap-UCP03-A3 FAB heavy chain

<400> 23

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Leu Phe Asn Glu Asn
 20 25 30
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Asp Val Gly Ala Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ser Ile Tyr Thr Ala Trp Phe Ala Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 24
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> >SEQ ID NO: 24 - anti-IL-1Rap-UCP03-B4 FAB heavy chain

<400> 24
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Ser Gln His
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Phe Glu Gly Val Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 25
 <211> 223
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 25 - anti-IL-1Rap-UCP03-B6 FAB heavy chain

<400> 25

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Pro Phe Ser Val Tyr
 20 25 30
 Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Ala Gln Gln Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Pro Asp Pro Tyr Ser Gly His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 26

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 26 - anti-IL-1Rap-UCP03-C1 FAB heavy chain

<400> 26

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

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

<210> 27

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 27 - anti-IL-1Rap-UCP03-C2 FAB heavy chain

<400> 27

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Pro Phe Lys Arg Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Thr Thr Gly Glu Ala Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg His Gly Thr Thr Tyr Ala Ala Phe Asp His Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 28

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 28 - anti-IL-1Rap-UCP03-F4 FAB heavy chain

<400> 28

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Gly Phe Ser Glu Tyr
 20 25 30
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Ile Leu Pro Glu Gln Gly Ala Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Leu Tyr Val Pro Tyr Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 29
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 29 - anti-IL-1Rap-UCP03-G3 FAB heavy chain

<400> 29

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Leu Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Ala Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Asn Phe Ala Gln Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Phe Ser Ile Tyr Ser Gly Trp Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 30
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 30 - anti-IL-1Rap-UCP03-G4 FAB heavy chain

<400> 30

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Arg Phe Ser His Tyr
20 25 30
Val Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Lys Pro Phe Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

<210> 31

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 31 - anti-IL-1Rap-UCP04-C1 FAB heavy chain

<400> 31

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

Ala Arg Ser Leu Tyr Trp Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 32

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 32 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-C4 FAB heavy chain

<400> 32

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Lys Leu Asn Ala Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys
 225

<210> 33
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> >SEQ ID NO: 33 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-C8 FAB heavy chain

<400> 33
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Leu Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys
 225

<210> 34

<211> 225
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 34 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-D8 FAB heavy chain

<400> 34

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly His Phe Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220

Cys
 225

<210> 35
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 35 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-F1 FAB heavy chain

<400> 35

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ile Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys
 225

<210> 36

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 36 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-G11 FAB heavy chain

<400> 36

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

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys
 225

<210> 38

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 38 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-G3 FAB heavy chain

<400> 38

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

<220>

<223> >SEQ ID NO: 40 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-B10 FAB heavy chain

<400> 40

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Val Thr His Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys
 225

<210> 41

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 41 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-B8 FAB heavy chain

<400> 41

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr
 20 25 30

Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys
 225

<210> 42

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 42 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-D8 FAB heavy chain

<400> 42

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

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys
 225

<210> 43

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 43 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-E7 FAB heavy chain

<400> 43

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Lys His Gly Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

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

<210> 44
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> >SEQ ID NO: 44 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-F3 FAB heavy chain

<400> 44
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro His Thr Ala His
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys
 225

<210> 45
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 45 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-G10 FAB heavy chain

<400> 45

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Arg Arg Ala Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys
 225

<210> 46
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 46 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-H10 FAB heavy chain

<400> 46

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Thr Trp Glu Pro Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220

Cys

225

<210> 47

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 47 - anti-IL-1Rap-C8-H2B-B5 FAB heavy chain

<400> 47

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

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

<210> 48

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 48 - anti-IL-1Rap-C8-H2B-C10 FAB heavy chain

<400> 48

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Gln Phe Ser Glu Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys
 225

<210> 49

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 49 - anti-IL-1Rap-C8-recA FAB heavy chain

<400> 49

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Thr Trp Glu Pro Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys
 225

<210> 50
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> >SEQ ID NO: 50 - anti-IL-1Rap-C8-recB FAB heavy chain

<400> 50
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Pro Arg Arg Ala Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys
 225

<210> 51
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 51 - anti-IL-1Rap-C8-recC FAB heavy chain

<400> 51

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys
 225

<210> 52

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 52 - anti-IL-1Rap-UCP02-C8 IgG1 LALA heavy chain

<400> 52

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Gln Phe Ser Glu Tyr

	20		25		30														
Ala	Ile	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met				
	35						40					45							
Gly	Tyr	Ile	Ile	Pro	Leu	His	Gly	Gln	Val	Asp	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe				
	50					55					60								
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr				
65					70					75				80					
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
					85					90				95					
Ala	Arg	Gly	Gln	Thr	Leu	Tyr	Asp	Ser	Gly	Arg	Gln	Phe	Asp	Ile	Trp				
					100				105					110					
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro				
					115					120				125					
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr				
					130					135				140					
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr				
145					150					155				160					
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro				
					165					170				175					
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr				
					180					185				190					
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn				
					195					200				205					
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser				
					210									220					
Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala				
225					230					235				240					
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu				
					245					250				255					
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser				
					260					265				270					
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu				
					275					280				285					
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr				
					290									300					
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn				
305					310					315				320					
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro				
					325					330				335					
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln				
					340					345				350					
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val				
					355					360				365					
Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val				
					370									380					
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro				
385					390					395				400					
Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr				
					405					410				415					
Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val				

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 53

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 53 - anti-IL-1Rap-UCP02-C3 IgG1 LALA heavy chain

<400> 53

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270

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

<210> 54

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 54 - anti-IL-1Rap-C8-RecC IgG1 LALA heavy chain

<400> 54

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

115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser		
210	215	220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala		
225	230	235
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
245	250	255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
260	265	270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
275	280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr		
290	295	300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
305	310	315
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro		
325	330	335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
340	345	350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
355	360	365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
370	375	380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
385	390	395
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
405	410	415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
420	425	430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
435	440	445
Ser Pro Gly Lys		
450		

<210> 55

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 55 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-AA IgG1 LALA heavy chain

<400> 55

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Ala Ala Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 56

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 56 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-DA IgG1 LALA heavy chain

<400> 56

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ala Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

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

<210> 57

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 57 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-AS IgG1 LALA heavy chain

<400> 57

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Ala Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 58

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 58 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-ES IgG1 LALA heavy chain

<400> 58

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Glu Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 59

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 59 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-ET IgG1 LALA heavy chain

<400> 59

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Glu Thr Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 60

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 60 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-A2 FAB heavy chain

<400> 60

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Glu Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 61

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 61 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-A3 FAB heavy chain

<400> 61

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

Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 62

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 62 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-B5 FAB heavy chain

<400> 62

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

<220>

<223> >SEQ ID NO: 64 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-D2 FAB heavy chain

<400> 64

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Phe
 20 25 30
 Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 65

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 65 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-F5 FAB heavy chain

<400> 65

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

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

<210> 66

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 66 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-G10 FAB heavy chain

<400> 66

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 67

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 67 - anti-IL-1Rap-C3-MP02-B8 FAB heavy chain

<400> 67

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu His Ser
 20 25 30
 Ser Ala Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 68
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 68 - anti-IL-1Rap-C3-MP02-F6 FAB heavy chain

<400> 68

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Pro Asp Tyr
 20 25 30
 Pro Leu Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 69
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 69 - anti-IL-1Rap-C3-MP02-G2 FAB heavy chain

<400> 69

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Tyr Asp Val Ala
 20 25 30
 Pro Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

<210> 70

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 70 - anti-IL-1Rap-C3-UCP01-H4 FAB heavy chain

<400> 70

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

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

<210> 71

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 71 - Vk3-15/Jk1-Ck light chain

<400> 71

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn	20	25	30	
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	35	40	45	
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp	85	90	95	
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	100	105	110	
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	115	120	125	
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	130	135	140	
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	145	150	155	160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser	165	170	175	

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 72

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 72 - Anti-IL-1RAP C8-RecC-ES IgG1 LALA heavy chain

<400> 72

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Glu Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

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

<210> 73

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 73 - Anti-IL-1RAP C3-A3 mmIgG2a LALA heavy chain

<400> 73

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr
 180 185 190
 Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu
 245 250 255
 Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro
 260 265 270
 Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala
 275 280 285
 Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu
 340 345 350
 Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys
 355 360 365
 Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn
 370 375 380
 Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys
 405 410 415
 Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly
 420 425 430
 Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
 435 440 445

<210> 74

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 74 - Anti-IL-1RAP C3-A3 mmIgG2a LALA light chain

<400> 74

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 75

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 75 - ABC mmIgG1 heavy chain

<400> 75

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu
 130 135 140
 Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160
 Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp
 165 170 175
 Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro
 180 185 190
 Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile
 210 215 220
 Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro
 225 230 235 240
 Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val
 245 250 255
 Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val
 260 265 270
 Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln
 275 280 285
 Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln
 290 295 300
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala
 305 310 315 320
 Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro
 325 330 335
 Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala
 340 345 350
 Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu
 355 360 365
 Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr
 370 375 380
 Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr
 385 390 395 400
 Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe
 405 410 415
 Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys
 420 425 430
 Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 435

<210> 76

<211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> >SEQ ID NO: 76 - ABC mmIgG light chain

<400> 76
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Asn
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 77
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> >SEQ ID NO: 77 - ABC mmIgG2a LALA heavy chain

<400> 77
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu
 130 135 140
 Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160
 Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp
 165 170 175
 Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro
 180 185 190
 Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro
 245 250 255
 Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val
 260 265 270
 Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
 275 280 285
 Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala
 290 295 300
 Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro
 340 345 350
 Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val
 355 360 365
 Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly
 370 375 380
 Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp
 405 410 415

Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His
 420 425 430
 Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
 435 440 445

<210> 78
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> >SEQ ID NO: 78 - Human ABC IgG1 LALA heavy chain

<400> 78
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

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

<210> 79

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 79 - Human ABC IgG light chain

<400> 79

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Asn
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 80
 <211> 154
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> >SEQ ID NO: 80 - Anakinra

<400> 80
 Met Met Arg Pro Ser Gly Arg Lys Ser Ser Lys Met Gln Ala Phe Arg
 1 5 10 15
 Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu
 20 25 30
 Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn Val Asn Leu Glu Glu Lys Ile
 35 40 45
 Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala Leu Phe Leu Gly Ile His Gly
 50 55 60
 Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys Ser Gly Asp Glu Thr Arg Leu
 65 70 75 80
 Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp Leu Ser Glu Asn Arg Lys Gln
 85 90 95
 Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser Asp Ser Gly Pro Thr Thr Ser
 100 105 110
 Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp Phe Leu Cys Thr Ala Met Glu
 115 120 125
 Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn Met Pro Asp Glu Gly Val Met
 130 135 140
 Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp Glu
 145 150

<210> 81
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> >SEQ ID NO: 81 - anti-IL-1Rap-UCP02-A4 CDRH1

<400> 81

Gly Gly Val Phe Ser Tyr Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 82

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 82 - anti-IL-1Rap-UCP02-A6 CDRH1

<400> 82

Gly Gly Ala Phe Arg Ile Tyr Ala Ile His
1 5 10

<210> 83

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 83 - anti-IL-1Rap-UCP02-B11 CDRH1

<400> 83

Gly Gly His Phe Ser Gln Phe Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 84

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 84 - anti-IL-1Rap-UCP02-B5 CDRH1

<400> 84

Gly Gly Tyr Phe Ser Ala Tyr Ile Ile Ser
1 5 10

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 85 - anti-IL-1Rap-UCP02-C3 CDRH1

<400> 85

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 86

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 86 - anti-IL-1Rap-UCP02-C5 CDRH1

<400> 86

Gly Gly His Phe Asn Ile Tyr Ala Ile Ser

1 5 10

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 87 - anti-IL-1Rap-UCP02-C8 CDRH1

<400> 87

Gly Gly Gln Phe Ser Glu Tyr Ala Ile Gln

1 5 10

<210> 88

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 88 - anti-IL-1Rap-UCP02-C9 CDRH1

<400> 88

Gly Gly Val Phe Ser Tyr Tyr Ala Phe His

1 5 10

<210> 89

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 89 - anti-IL-1Rap-UCP02-D2 CDRH1

<400> 89

Gly Gly Arg Phe Ser Asp Ser Ala Ile His

1 5 10

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 90 - anti-IL-1Rap-UCP02-G11 CDRH1

<400> 90

Gly Gly Gln Phe Asn Asp Tyr Ala Ile His

1 5 10

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 91 - anti-IL-1Rap-UCP02-G3 CDRH1

<400> 91

Gly Gly Tyr Leu Asn Glu Tyr Ala Ile His

1 5 10

<210> 92

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 92 - anti-IL-1Rap-UCP02-G8 CDRH1

<400> 92

Gly Gly Phe Phe Ser Ile Tyr Ala Ile Ser

1 5 10

<210> 93

<211> 10

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 93 - anti-IL-1Rap-UCP02-H8 CDRH1

<400> 93
Gly Gly Val Phe Ser Gly Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 94
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 94 - anti-IL-1Rap-UCP02-H9 CDRH1

<400> 94
Gly Gly Pro Phe Ser Ser Tyr Ala Leu Ser
1 5 10

<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 95 - anti-IL-1Rap-UCP03-A2 CDRH1

<400> 95
Gly Gly Lys Phe Asn Phe Asp Val Ile His
1 5 10

<210> 96
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 96 - anti-IL-1Rap-UCP03-A3 CDRH1

<400> 96
Gly Gly Leu Phe Asn Glu Asn Ala Ile His
1 5 10

<210> 97
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 97 - anti-IL-1Rap-UCP03-B4 CDRH1

<400> 97
Gly Gly Pro Phe Ser Gln His Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 98 - anti-IL-1Rap-UCP03-B6 CDRH1

<400> 98
Gly Asp Pro Phe Ser Val Tyr Ile Ile His
1 5 10

<210> 99
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 99 - anti-IL-1Rap-UCP03-C1 CDRH1

<400> 99
Gly Gly Arg Phe Ser Ser Asn Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 100
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 100 - anti-IL-1Rap-UCP03-C2 CDRH1

<400> 100
Gly Asp Pro Phe Lys Arg Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 101

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 101 - anti-IL-1Rap-UCP03-F4 CDRH1

<400> 101

Gly Gly Gly Phe Ser Glu Tyr Ala Ile His

1 5 10

<210> 102

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 102 - anti-IL-1Rap-UCP03-G3 CDRH1

<400> 102

Gly Gly Pro Leu Ser Gly Tyr Ala Phe His

1 5 10

<210> 103

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 103 - anti-IL-1Rap-UCP03-G4 CDRH1

<400> 103

Gly Gly Arg Phe Ser His Tyr Val Phe Ser

1 5 10

<210> 104

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 104 - anti-IL-1Rap-UCP04-C1 CDRH1

<400> 104

Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr Thr Met Ser
1 5 10

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 105 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-C4 CDRH1

<400> 105

Gly Gly Lys Leu Asn Ala Tyr Ala Ile Gln
1 5 10

<210> 106

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 106 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-C8 CDRH1

<400> 106

Gly Gly Leu Phe Ser Asp Tyr Ala Ile Gln
1 5 10

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 107 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-D8 CDRH1

<400> 107

Gly Gly His Phe Asn Asn Tyr Ala Ile Gln
1 5 10

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 108 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-F1 CDRH1

<400> 108

Gly Gly Ile Phe Ser Asn Tyr Ala Ile Gln
1 5 10

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 109 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-G11 CDRH1

<400> 109

Gly Gly Arg Phe His Gln Tyr Ala Ile Gln
1 5 10

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 110 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-G1 CDRH1

<400> 110

Gly Gly Ala Ser Arg Ala Tyr Ala Ile His
1 5 10

<210> 111

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 111 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-G3 CDRH1

<400> 111

Gly Gly Pro Phe Ser Asp Tyr Ala Ile Gln
1 5 10

<210> 112

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 112 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-A8 CDRH1

<400> 112

Gly Glu Gly Ser Tyr Pro Tyr Ala Ile Gln

1 5 10

<210> 113

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 113 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-B10 CDRH1

<400> 113

Gly Val Thr His Thr Ser Tyr Ala Ile Gln

1 5 10

<210> 114

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 114 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-B8 CDRH1

<400> 114

Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr Ala Ile Gln

1 5 10

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 115 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-D8 CDRH1

<400> 115

Gly Pro Ser Asn Pro Val Tyr Ala Ile Gln

1 5 10

<210> 116

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 116 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-E7 CDRH1

<400> 116

Gly Ser Lys His Gly Asn Tyr Ala Ile Gln

1 5 10

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 117 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-F3 CDRH1

<400> 117

Gly Gly Pro His Thr Ala His Ala Ile Gln

1 5 10

<210> 118

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 118 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-G10 CDRH1

<400> 118

Gly Gly Pro Arg Arg Ala Tyr Ala Ile Gln

1 5 10

<210> 119

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 119 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-H10 CDRH1

<400> 119

Gly Ser Thr Trp Glu Pro Tyr Ala Ile Gln

1 5 10

<210> 120

<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 120 - anti-IL-1Rap-C8-H2B-B5 CDRH1

<400> 120
Gly Gly Gln Phe Ser Glu Tyr Ala Ile Gln
1 5 10

<210> 121
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 121 - anti-IL-1Rap-C8-H2B-C10 CDRH1

<400> 121
Gly Gly Gln Phe Ser Glu Tyr Ala Ile Gln
1 5 10

<210> 122
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 122 - anti-IL-1Rap-C8-recA CDRH1

<400> 122
Gly Ser Thr Trp Glu Pro Tyr Ala Ile Gln
1 5 10

<210> 123
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 123 - anti-IL-1Rap-C8-recB CDRH1

<400> 123
Gly Gly Pro Arg Arg Ala Tyr Ala Ile Gln
1 5 10

<210> 124
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 124 - anti-IL-1Rap-C8-recC CDRH1

<400> 124
Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr Ala Ile Gln
1 5 10

<210> 125
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 125 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-AA CDRH1

<400> 125
Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr Ala Ile Gln
1 5 10

<210> 126
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 126 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-DA CDRH1

<400> 126
Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr Ala Ile Gln
1 5 10

<210> 127
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 127 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-AS CDRH1

<400> 127

Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr Ala Ile Gln
1 5 10

<210> 128

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 128 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-ES CDRH1

<400> 128

Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr Ala Ile Gln
1 5 10

<210> 129

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 129 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-ET CDRH1

<400> 129

Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr Ala Ile Gln
1 5 10

<210> 130

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 130 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-A2 CDRH1

<400> 130

Gly Phe Thr Phe Ala Glu Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 131

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 131 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-A3 CDRH1

<400> 131

Gly Phe Ile Phe Ser His Tyr Gly Met Ser
1 5 10

<210> 132

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 132 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-B5 CDRH1

<400> 132

Gly Phe Ile Phe Ser Thr Tyr Gly Met Gly
1 5 10

<210> 133

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 133 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-B7 CDRH1

<400> 133

Gly Phe Thr Leu Ser Gly Phe Ser Met Ser
1 5 10

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 134 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-D2 CDRH1

<400> 134

Gly Phe Thr Phe Ser Gln Phe Gly Met Thr
1 5 10

<210> 135

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 135 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-F5 CDRH1

<400> 135

Gly Phe Pro Leu Ser Asn Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 136 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-G10 CDRH1

<400> 136

Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 137 - anti-IL-1Rap-C3-MP02-B8 CDRH1

<400> 137

Gly Phe Thr Phe Glu His Ser Ser Ala Gly

1 5 10

<210> 138

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 138 - anti-IL-1Rap-C3-MP02-F6 CDRH1

<400> 138

Gly Phe Thr Phe Pro Asp Tyr Pro Leu Gly

1 5 10

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 139 - anti-IL-1Rap-C3-MP02-G2 CDRH1

<400> 139

Gly Phe Thr Tyr Asp Val Ala Pro Met Gly

1 5 10

<210> 140

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 140 - anti-IL-1Rap-C3-UCP01-H4 CDRH1

<400> 140

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 141

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 141 - anti-IL-1Rap-UCP02-A4 CDRH2

<400> 141

Ala Ile Ile Pro Asp Phe Gly His Thr Ile

1 5 10

<210> 142

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 142 - anti-IL-1Rap-UCP02-A6 CDRH2

<400> 142

Gly Ile Leu Ala Ser Gly Gly Gly Ala Val

1 5 10

<210> 143

<211> 10

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 143 - anti-IL-1Rap-UCP02-B11 CDRH2

<400> 143
Gly Ile Ala Pro Gly Leu Gly Ser Thr Arg
1 5 10

<210> 144
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 144 - anti-IL-1Rap-UCP02-B5 CDRH2

<400> 144
Gly Ile Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Ala Thr
1 5 10

<210> 145
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 145 - anti-IL-1Rap-UCP02-C3 CDRH2

<400> 145
Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu
1 5 10

<210> 146
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 146 - anti-IL-1Rap-UCP02-C5 CDRH2

<400> 146
Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Ala Val Asp
1 5 10

<210> 147
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 147 - anti-IL-1Rap-UCP02-C8 CDRH2

<400> 147
Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp
1 5 10

<210> 148
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 148 - anti-IL-1Rap-UCP02-C9 CDRH2

<400> 148
Gly Ile Ile Pro Gly Tyr Gly Ala Thr Phe
1 5 10

<210> 149
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 149 - anti-IL-1Rap-UCP02-D2 CDRH2

<400> 149
Tyr Ile Leu Pro Gln Phe Gly Ala Pro Leu
1 5 10

<210> 150
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 150 - anti-IL-1Rap-UCP02-G11 CDRH2

<400> 150
Tyr Ile Ile Pro Ala Tyr Gly Gln Ala Glu

1 5 10

<210> 151

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 151 - anti-IL-1Rap-UCP02-G3 CDRH2

<400> 151

Ala Val Ile Pro Arg Tyr Gly Gln Thr Tyr

1 5 10

<210> 152

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 152 - anti-IL-1Rap-UCP02-G8 CDRH2

<400> 152

Gly Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ile Ala Glu

1 5 10

<210> 153

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 153 - anti-IL-1Rap-UCP02-H8 CDRH2

<400> 153

Gly Ile Ile Pro Glu Phe Gly Ala Thr Asn

1 5 10

<210> 154

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 154 - anti-IL-1Rap-UCP02-H9 CDRH2

<400> 154

Gly Ile Ile Pro His His Gly Ala Thr Tyr

1 5 10

<210> 155

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 155 - anti-IL-1Rap-UCP03-A2 CDRH2

<400> 155

Gly Ile Ile Pro Asp Phe Ala Ser Thr His

1 5 10

<210> 156

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 156 - anti-IL-1Rap-UCP03-A3 CDRH2

<400> 156

Gly Ile Ile Pro Asp Val Gly Ala Ala Phe

1 5 10

<210> 157

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 157 - anti-IL-1Rap-UCP03-B4 CDRH2

<400> 157

Gly Ile Ile Pro Phe Glu Gly Val Ala Phe

1 5 10

<210> 158

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 158 - anti-IL-1Rap-UCP03-B6 CDRH2

<400> 158

Tyr Ile Ile Ala Gln Gln Gly Ser Ala Ser
1 5 10

<210> 159

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 159 - anti-IL-1Rap-UCP03-C1 CDRH2

<400> 159

Gly Ile Ile Pro His Phe Gly Ala Val Tyr
1 5 10

<210> 160

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 160 - anti-IL-1Rap-UCP03-C2 CDRH2

<400> 160

Gly Ile Ile Pro Thr Thr Gly Glu Ala Ile
1 5 10

<210> 161

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 161 - anti-IL-1Rap-UCP03-F4 CDRH2

<400> 161

Ala Ile Leu Pro Glu Gln Gly Ala Ala Tyr
1 5 10

<210> 162

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 162 - anti-IL-1Rap-UCP03-G3 CDRH2

<400> 162

Gly Ile Ile Pro Asn Phe Ala Gln Thr Asp

1 5 10

<210> 163

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 163 - anti-IL-1Rap-UCP03-G4 CDRH2

<400> 163

Gly Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Lys Pro Phe

1 5 10

<210> 164

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 164 - anti-IL-1Rap-UCP04-C1 CDRH2

<400> 164

Ala Ile Ser Tyr Glu Gly Asp Gly Thr Leu

1 5 10

<210> 165

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 165 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-C4 CDRH2

<400> 165

Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp

1 5 10

<210> 166

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 166 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-C8 CDRH2

<400> 166

Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp

1 5 10

<210> 167

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 167 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-D8 CDRH2

<400> 167

Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp

1 5 10

<210> 168

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 168 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-F1 CDRH2

<400> 168

Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp

1 5 10

<210> 169

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 169 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-G11 CDRH2

<400> 169

Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp

1 5 10

<210> 170

<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 170 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-G1 CDRH2

<400> 170
Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp
1 5 10

<210> 171
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 171 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-G3 CDRH2

<400> 171
Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp
1 5 10

<210> 172
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 172 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-A8 CDRH2

<400> 172
Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp
1 5 10

<210> 173
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 173 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-B10 CDRH2

<400> 173
Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp
1 5 10

<210> 174
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 174 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-B8 CDRH2

<400> 174
Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp
1 5 10

<210> 175
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 175 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-D8 CDRH2

<400> 175
Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp
1 5 10

<210> 176
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 176 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-E7 CDRH2

<400> 176
Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp
1 5 10

<210> 177
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 177 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-F3 CDRH2

<400> 177

Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp
1 5 10

<210> 178

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 178 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-G10 CDRH2

<400> 178

Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp
1 5 10

<210> 179

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 179 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-H10 CDRH2

<400> 179

Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp
1 5 10

<210> 180

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 180 - anti-IL-1Rap-C8-H2B-B5 CDRH2

<400> 180

Tyr Ile Ile Pro Thr Val Gly Gly Phe Asp
1 5 10

<210> 181

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 181 - anti-IL-1Rap-C8-H2B-C10 CDRH2

<400> 181

Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp

1 5 10

<210> 182

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 182 - anti-IL-1Rap-C8-recA CDRH2

<400> 182

Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp

1 5 10

<210> 183

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 183 - anti-IL-1Rap-C8-recB CDRH2

<400> 183

Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp

1 5 10

<210> 184

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 184 - anti-IL-1Rap-C8-recC CDRH2

<400> 184

Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp

1 5 10

<210> 185

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 185 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-AA CDRH2

<400> 185

Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp

1 5 10

<210> 186

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 186 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-DA CDRH2

<400> 186

Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp

1 5 10

<210> 187

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 187 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-AS CDRH2

<400> 187

Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp

1 5 10

<210> 188

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 188 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-ES CDRH2

<400> 188

Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp

1 5 10

<210> 189

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 189 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-ET CDRH2

<400> 189

Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp

1 5 10

<210> 190

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 190 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-A2 CDRH2

<400> 190

Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu

1 5 10

<210> 191

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 191 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-A3 CDRH2

<400> 191

Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu

1 5 10

<210> 192

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 192 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-B5 CDRH2

<400> 192

Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu

1 5 10

<210> 193

<211> 10

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 193 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-B7 CDRH2

<400> 193
Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu
1 5 10

<210> 194
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 194 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-D2 CDRH2

<400> 194
Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu
1 5 10

<210> 195
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 195 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-F5 CDRH2

<400> 195
Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu
1 5 10

<210> 196
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 196 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-G10 CDRH2

<400> 196
Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu
1 5 10

<210> 197
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 197 - anti-IL-1Rap-C3-MP02-B8 CDRH2

<400> 197
Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu
1 5 10

<210> 198
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 198 - anti-IL-1Rap-C3-MP02-F6 CDRH2

<400> 198
Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu
1 5 10

<210> 199
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 199 - anti-IL-1Rap-C3-MP02-G2 CDRH2

<400> 199
Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu
1 5 10

<210> 200
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 200 - anti-IL-1Rap-C3-UCP01-H4 CDRH2

<400> 200
Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Glu Gly Thr Leu

1 5 10

<210> 201

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 201 - anti-IL-1Rap-UCP02-A4 CDRH3

<400> 201

Ala Arg Ala Ser Pro Tyr Lys Gly Trp Trp Asp Tyr

1 5 10

<210> 202

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 202 - anti-IL-1Rap-UCP02-A6 CDRH3

<400> 202

Ala Arg Ala Lys Asp Ile Tyr Gly Tyr Gly Tyr Gly Asp Ile

1 5 10

<210> 203

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 203 - anti-IL-1Rap-UCP02-B11 CDRH3

<400> 203

Ala Arg Asp Ser Ile Tyr Ser Ala Trp Leu Ala Tyr

1 5 10

<210> 204

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 204 - anti-IL-1Rap-UCP02-B5 CDRH3

<400> 204

Ala Arg Gly Arg Ser Thr Thr Tyr Tyr Gly Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 205

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 205 - anti-IL-1Rap-UCP02-C3 CDRH3

<400> 205

Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 206

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 206 - anti-IL-1Rap-UCP02-C5 CDRH3

<400> 206

Ala Arg Ala Ser Ile Tyr His Gly Trp Met Ala Tyr
1 5 10

<210> 207

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 207 - anti-IL-1Rap-UCP02-C8 CDRH3

<400> 207

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 208

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 208 - anti-IL-1Rap-UCP02-C9 CDRH3

<400> 208

Ala Arg Pro Val Ser Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 209

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 209 - anti-IL-1Rap-UCP02-D2 CDRH3

<400> 209

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Gly Val Val Gly Tyr Val Pro Asp Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 210

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 210 - anti-IL-1Rap-UCP02-G11 CDRH3

<400> 210

Ala Arg Val Pro Tyr Ser Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 211

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 211 - anti-IL-1Rap-UCP02-G3 CDRH3

<400> 211

Ala Arg Pro Leu Gly Tyr Ser Tyr Gly Trp Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 212

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 212 - anti-IL-1Rap-UCP02-G8 CDRH3

<400> 212

Ala Arg Gly Gln Ser Pro Gly Arg Val Arg Glu Glu Tyr Trp Tyr Asp
1 5 10 15
Tyr

<210> 213

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 213 - anti-IL-1Rap-UCP02-H8 CDRH3

<400> 213

Ala Arg His Ser Ser Ala Tyr Ser Pro Trp Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 214

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 214 - anti-IL-1Rap-UCP02-H9 CDRH3

<400> 214

Ala Arg His Pro Asp Val Tyr Thr Pro Trp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 215

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 215 - anti-IL-1Rap-UCP03-A2 CDRH3

<400> 215

Ala Arg Val Pro Asp Tyr Tyr Thr Gly Trp Met Ala Tyr
1 5 10

<210> 216
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 216 - anti-IL-1Rap-UCP03-A3 CDRH3

<400> 216
Ala Arg Gly Ser Ile Tyr Thr Ala Trp Phe Ala Val
1 5 10

<210> 217
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 217 - anti-IL-1Rap-UCP03-B4 CDRH3

<400> 217
Ala Arg Ser Ser Ser Tyr Tyr Ser Trp Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 218
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 218 - anti-IL-1Rap-UCP03-B6 CDRH3

<400> 218
Ala Arg Val Pro Asp Pro Tyr Ser Gly His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 219
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 219 - anti-IL-1Rap-UCP03-C1 CDRH3

<400> 219

Ala Arg Gly Ser Val Tyr Thr Gly Trp Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 220

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 220 - anti-IL-1Rap-UCP03-C2 CDRH3

<400> 220

Ala Arg His Gly Thr Thr Tyr Ala Ala Phe Asp His
1 5 10

<210> 221

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 221 - anti-IL-1Rap-UCP03-F4 CDRH3

<400> 221

Ala Arg Val Gly Leu Tyr Val Pro Tyr Met Asp Ile
1 5 10

<210> 222

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 222 - anti-IL-1Rap-UCP03-G3 CDRH3

<400> 222

Ala Arg Phe Ser Ile Tyr Ser Gly Trp Ser Asp Val
1 5 10

<210> 223

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 223 - anti-IL-1Rap-UCP03-G4 CDRH3

<400> 223

Ala Arg Ser Asp Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 224

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 224 - anti-IL-1Rap-UCP04-C1 CDRH3

<400> 224

Ala Arg Ser Leu Tyr Trp Ser Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 225

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 225 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-C4 CDRH3

<400> 225

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 226

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 226 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-C8 CDRH3

<400> 226

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 227

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 227 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-D8 CDRH3

<400> 227

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 228

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 228 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-F1 CDRH3

<400> 228

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 229

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 229 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-G11 CDRH3

<400> 229

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 230

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 230 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-G1 CDRH3

<400> 230

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 231

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 231 - anti-IL-1Rap-C8-H1A-G3 CDRH3

<400> 231

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 232

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 232 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-A8 CDRH3

<400> 232

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 233

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 233 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-B10 CDRH3

<400> 233

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 234

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 234 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-B8 CDRH3

<400> 234

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 235

<211> 15

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 235 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-D8 CDRH3

<400> 235
Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 236
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 236 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-E7 CDRH3

<400> 236
Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 237
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 237 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-F3 CDRH3

<400> 237
Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 238
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 238 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-G10 CDRH3

<400> 238
Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 239
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 239 - anti-IL-1Rap-C8-H1B-H10 CDRH3

<400> 239
Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 240
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 240 - anti-IL-1Rap-C8-H2B-B5 CDRH3

<400> 240
Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 241
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 241 - anti-IL-1Rap-C8-H2B-C10 CDRH3

<400> 241
Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 242
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> >SEQ ID NO: 242 - anti-IL-1Rap-C8-recA CDRH3

<400> 242
Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 243

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 243 - anti-IL-1Rap-C8-recB CDRH3

<400> 243

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 244

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 244 - anti-IL-1Rap-C8-recC CDRH3

<400> 244

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 245

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 245 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-AA CDRH3

<400> 245

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Ala Ala Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 246

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 246 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-DA CDRH3

<400> 246

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ala Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 247

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 247 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-AS CDRH3

<400> 247

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Ala Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 248

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 248 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-ES CDRH3

<400> 248

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Glu Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 249

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 249 - anti-IL-1Rap-C8-RecC-ET CDRH3

<400> 249

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Glu Thr Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 250

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 250 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-A2 CDRH3

<400> 250

Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 251

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 251 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-A3 CDRH3

<400> 251

Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 252

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 252 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-B5 CDRH3

<400> 252

Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 253

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 253 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-B7 CDRH3

<400> 253

Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 254

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 254 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-D2 CDRH3

<400> 254

Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 255

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 255 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-F5 CDRH3

<400> 255

Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 256

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 256 - anti-IL-1Rap-C3-MP01-G10 CDRH3

<400> 256

Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 257

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 257 - anti-IL-1Rap-C3-MP02-B8 CDRH3

<400> 257

Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 258

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 258 - anti-IL-1Rap-C3-MP02-F6 CDRH3

<400> 258

Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 259

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 259 - anti-IL-1Rap-C3-MP02-G2 CDRH3

<400> 259

Ala Arg Phe Arg Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 260

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> >SEQ ID NO: 260 - anti-IL-1Rap-C3-UCP01-H4 CDRH3

<400> 260

Ala Arg Phe His Tyr Arg Ser Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 261

<211> 360

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<223> >SEQ ID NO: 261 - mus musculus IL-1RAP

<400> 261

Met Gly Leu Leu Trp Tyr Leu Met Ser Leu Ser Phe Tyr Gly Ile Leu
1 5 10 15
Gln Ser His Ala Ser Glu Arg Cys Asp Asp Trp Gly Leu Asp Thr Met
 20 25 30

Arg Gln Ile Gln Val Phe Glu Asp Glu Pro Ala Arg Ile Lys Cys Pro
 35 40 45
 Leu Phe Glu His Phe Leu Lys Tyr Asn Tyr Ser Thr Ala His Ser Ser
 50 55 60
 Gly Leu Thr Leu Ile Trp Tyr Trp Thr Arg Gln Asp Arg Asp Leu Glu
 65 70 75 80
 Glu Pro Ile Asn Phe Arg Leu Pro Glu Asn Arg Ile Ser Lys Glu Lys
 85 90 95
 Asp Val Leu Trp Phe Arg Pro Thr Leu Leu Asn Asp Thr Gly Asn Tyr
 100 105 110
 Thr Cys Met Leu Arg Asn Thr Thr Tyr Cys Ser Lys Val Ala Phe Pro
 115 120 125
 Leu Glu Val Val Gln Lys Asp Ser Cys Phe Asn Ser Ala Met Arg Phe
 130 135 140
 Pro Val His Lys Met Tyr Ile Glu His Gly Ile His Lys Ile Thr Cys
 145 150 155 160
 Pro Asn Val Asp Gly Tyr Phe Pro Ser Ser Val Lys Pro Ser Val Thr
 165 170 175
 Trp Tyr Lys Gly Cys Thr Glu Ile Val Asp Phe His Asn Val Leu Pro
 180 185 190
 Glu Gly Met Asn Leu Ser Phe Phe Ile Pro Leu Val Ser Asn Asn Gly
 195 200 205
 Asn Tyr Thr Cys Val Val Thr Tyr Pro Glu Asn Gly Arg Leu Phe His
 210 215 220
 Leu Thr Arg Thr Val Thr Val Lys Val Val Gly Ser Pro Lys Asp Ala
 225 230 235 240
 Leu Pro Pro Gln Ile Tyr Ser Pro Asn Asp Arg Val Val Tyr Glu Lys
 245 250 255
 Glu Pro Gly Glu Glu Leu Val Ile Pro Cys Lys Val Tyr Phe Ser Phe
 260 265 270
 Ile Met Asp Ser His Asn Glu Val Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Lys
 275 280 285
 Pro Asp Asp Val Thr Val Asp Ile Thr Ile Asn Glu Ser Val Ser Tyr
 290 295 300
 Ser Ser Thr Glu Asp Glu Thr Arg Thr Gln Ile Leu Ser Ile Lys Lys
 305 310 315 320
 Val Thr Pro Glu Asp Leu Arg Arg Asn Tyr Val Cys His Ala Arg Asn
 325 330 335
 Thr Lys Gly Glu Ala Glu Gln Ala Ala Lys Val Lys Gln Lys Gly Asn
 340 345 350
 Gly Cys Thr Glu Pro Met Thr Leu
 355 360

<210> 262

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> > SEQ ID NO: 262 - aanti-human IL-1RAP_candidate_1 CDRH1

<220>

<221> VARIANT

<222> 2,3,4,5,6,7,10

<223> X at position 2 can be anyone of amino acids V, G, S, P, E. X at position 3 can be anyone of I, L, A, G, T, S, P, H, K, R. X at position 4 can be anyone of L, F, A, S, W, H, N, R. X at position 5 can be anyone of G, T, S, Y, P, H, E, N, R. X at position 6 can

<220>

<221> VARIANT

<222> 6,7,10

<223> X at position 6 be anyone of amino acids V, A, S, P, Q, N, D. X at position 7 be anyone of amino acids Y, H. X at position 10 be anyone of amino acids H, Q.

<400> 262

Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Ile Xaa
1 5 10

<210> 263

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> > SEQ ID NO: 263 - aanti-human IL-1RAP_candidate_1 CDRH2

<220>

<221> VARIANT

<222> 5,6,8,9

<223> X at position 5 can be anyone of amino acids T, S. X at position 6 can be anyone of amino acids V, L. X at position 9 can be anyone of amino acids F, Y. X at position 8 can be anyone of residues Q, G.

<400> 263

Tyr Ile Ile Pro Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Asp
1 5 10

<210> 264

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> > SEQ ID NO: 264 - aanti-human IL-1RAP_candidate_1 CDRH3

<220>

<221> VARIANT

<222> 8,9

<220>

<221> VARIANT

<222> 8,9

<223> X at position 8 can be anyone of amino acids A,E,D. X at position 9 can be anyone of amino acids A, T, S.

<400> 264

Ala	Arg	Gly	Gln	Thr	Leu	Tyr	Xaa	Xaa	Gly	Arg	Gln	Phe	Asp	Ile
1			5						10					15

<210> 265

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> > SEQ ID NO: 265 - anti-mouse IL-1RAP_candidate_1 CDRH1

<220>

<221> VARIANT

<222> 3,4,5,6,7,8,9,10

<223> X at position 3 can be anyone of amino acids I, T, P. X at position 4 can be anyone of amino acids L,F,Y. X at position 5 can be anyone of amino acids A,S,P,E,D. X at position 6 can be anyone of amino acids V,G,T,H,Q,E,N,D. X at position 7 can be anyone of amino

<220>

<221> VARIANT

<222> 7,8,9,10

<223> X at position 7 can be anyone of amino acids F, A, S, Y. X at position 8 can be anyone of amino acids A,G, S, P. X at position 9 can be anyone of amino acids L, M, A. X at position 10 can be anyone of amino acids G, T, S, N.

<400> 265

Gly	Phe	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1			5						10

<210> 266

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> > SEQ ID NO: 266 - anti-mouse IL-1RAP_candidate_1 CDRH1

<400> 266

Ile Val Leu Phe Cys Met Ala Gly Thr Ser Trp Tyr Pro His Gln Glu
 1 5 10 15
 Asn Asp Lys Arg
 20

<210> 267

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> > SEQ ID NO: 267 - anti-mouse IL-1RAP_candidate_1 CDRH3

<220>

<221> VARIANT

<222> 4,6,7

<223> at position 4 can be anyone of amino acids R,H. X at position 6
 can be anyone of amino acids Y, R. X at position 7 can be anyone
 of amino acids T, S.

<400> 267

Ala Arg Phe Xaa Tyr Xaa Xaa Ala Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 268

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> > SEQ ID NO: 268 - anti-IL-1RAP_Light chain variable sequence

<400> 268

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

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 269
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8_CDRH1_Kabat (31-35)

<400> 269
Glu Tyr Ala Ile Gln
1 5

<210> 270
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8_CDRH1_Chothia (26-31)

<400> 270
Gly Gly Gln Phe Ser Glu
1 5

<210> 271
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8_CDRH1_IMGT (27-38)

<400> 271
Gly Gly Gln Phe Ser Glu Tyr Ala
1 5

<210> 272
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8_CDRH2_Kabat (50-65)

<400> 272

Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 273

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8_CDRH2_Chothia (52-56)

<400> 273

Ile Pro Leu His Gly Gln
1 5

<210> 274

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8_CDRH2_IMGT (56-65)

<400> 274

Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val
1 5

<210> 275

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8_CDRH3_Kabat (95-102)

<400> 275

Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 276

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8_CDRH3_Chothia (95-102)

<400> 276

Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 277

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8_CDRH3_IMGT (105-117)

<400> 277

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 278

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH1_Kabat (31-35)

<400> 278

Glu Pro Tyr Ala Ile Gln

1 5

<210> 279

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH1_Chothia (26-31)

<400> 279

Gly Ser Pro Ala Glu Pro

1 5

<210> 280

<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH1_IMGT (27-38)

<400> 280
Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr Ala
1 5

<210> 281
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH2_Kabat (50-65)

<400> 281
Tyr Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 282
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH2_Chothia (52-56)

<400> 282
Ile Pro Leu His Gly Gln
1 5

<210> 283
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH2_IMGT (56-65)

<400> 283

Ile Ile Pro Leu His Gly Gln Val

1 5

<210> 284

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH3_Kabat (95-102)

<400> 284

Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 285

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH3_Chothia (95-102)

<400> 285

Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 286

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-H1B-B8 _CDRH3_IMGT (105-117)

<400> 286

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 287

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH1_Kabat (31-35)

<400> 287

Glu Tyr Ala Ile Gln

1 5

<210> 288

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH1_Chothia (26-31)

<400> 288

Gly Gly Gln Phe Ser Glu

1 5

<210> 289

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH1_IMGT (27-38)

<400> 289

Gly Gly Gln Phe Ser Glu Tyr Ala

1 5

<210> 290

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH2_Kabat (50-65)

<400> 290

Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 291

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH2_Chothia (52-56)

<400> 291

Ile Pro Ser Leu Gly Gly

1 5

<210> 292

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH2_IMGT (56-65)

<400> 292

Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr

1 5

<210> 293

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH3_Kabat (95-102)

<400> 293

Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 294

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH3_Chothia (95-102)

<400> 294

Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 295

<211> 15

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-H2B-C10 _CDRH3_IMGT (105-117)

<400> 295
Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 296
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC _CDRH1_Kabat (31-35)

<400> 296
Glu Pro Tyr Ala Ile Gln
1 5

<210> 297
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC _CDRH1_Chothia (26-31)

<400> 297
Gly Ser Pro Ala Glu Pro
1 5

<210> 298
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC _CDRH1_IMGT (27-38)

<400> 298
Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr Ala
1 5

<210> 299
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC _CDRH2_Kabat (50-65)

<400> 299
Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 300
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC _CDRH2_Chothia (52-56)

<400> 300
Ile Pro Ser Leu Gly Gly
1 5

<210> 301
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC _CDRH2_IMGT (56-65)

<400> 301
Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr
1 5

<210> 302
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC_CDRH3_Kabat (95-102)

<400> 302

Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 303

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC_CDRH3_Chothia (95-102)

<400> 303

Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 304

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC_CDRH3_IMGT (105-117)

<400> 304

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 305

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AA _CDRH1_Kabat (31-35)

<400> 305

Glu Pro Tyr Ala Ile Gln

1 5

<210> 306

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AA _CDRH1_Chothia (26-31)

<400> 306

Gly Ser Pro Ala Glu Pro

1 5

<210> 307

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AA _CDRH1_IMGT (27-38)

<400> 307

Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr Ala

1 5

<210> 308

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AA _CDRH2_Kabat (50-65)

<400> 308

Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 309

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AA _CDRH2_Chothia (52-56)

<400> 309

Ile Pro Ser Leu Gly Gly

1 5

<210> 310

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AA_CDRH2_IMGT (56-65)

<400> 310

Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr

1 5

<210> 311

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AA_CDRH3_Kabat (95-102)

<400> 311

Gly Gln Thr Leu Tyr Ala Ala Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 312

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AA_CDRH3_Chothia (95-102)

<400> 312

Gly Gln Thr Leu Tyr Ala Ala Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 313

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AA_CDRH3_IMGT (105-117)

<400> 313

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Ala Ala Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 314

<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC-DA _CDRH1_Kabat (31-35)

<400> 314
Glu Pro Tyr Ala Ile Gln
1 5

<210> 315
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC-DA _CDRH1_Chothia (26-31)

<400> 315
Gly Ser Pro Ala Glu Pro
1 5

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC-DA _CDRH1_IMGT (27-38)

<400> 316
Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr Ala
1 5

<210> 317
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC-DA _CDRH2_Kabat (50-65)

<400> 317
Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 318

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-DA _CDRH2_Chothia (52-56)

<400> 318

Ile Pro Ser Leu Gly Gly

1 5

<210> 319

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-DA _CDRH2_IMGT (56-65)

<400> 319

Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr

1 5

<210> 320

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-DA_CDRH3_Kabat (95-102)

<400> 320

Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ala Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 321

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-DA_CDRH3_Chothia (95-102)

<400> 321

Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ala Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 322

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-DA_CDRH3_IMGT (105-117)

<400> 322

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Asp Ala Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 323

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AS _CDRH1_Kabat (31-35)

<400> 323

Glu Pro Tyr Ala Ile Gln

1 5

<210> 324

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AS _CDRH1_Chothia (26-31)

<400> 324

Gly Ser Pro Ala Glu Pro

1 5

<210> 325

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AS _CDRH1_IMGT (27-38)

<400> 325

Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr Ala

1 5

<210> 326

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AS _CDRH2_Kabat (50-65)

<400> 326

Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 327

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AS _CDRH2_Chothia (52-56)

<400> 327

Ile Pro Ser Leu Gly Gly

1 5

<210> 328

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AS _CDRH2_IMGT (56-65)

<400> 328

Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr

1 5

<210> 329

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AS_CDRH3_Kabat (95-102)

<400> 329

Gly Gln Thr Leu Tyr Ala Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 330

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AS_CDRH3_Chothia (95-102)

<400> 330

Gly Gln Thr Leu Tyr Ala Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 331

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-AS_CDRH3_IMGT (105-117)

<400> 331

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Ala Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 332

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-ES _CDRH1_Kabat (31-35)

<400> 332

Glu Pro Tyr Ala Ile Gln

1 5

<210> 333
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC-ES _CDRH1_Chothia (26-31)

<400> 333
Gly Ser Pro Ala Glu Pro
1 5

<210> 334
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC-ES _CDRH1_IMGT (27-38)

<400> 334
Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr Ala
1 5

<210> 335
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC-ES _CDRH2_Kabat (50-65)

<400> 335
Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 336
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC-ES _CDRH2_Chothia (52-56)

<400> 336

Ile Pro Ser Leu Gly Gly

1 5

<210> 337

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-ES _CDRH2_IMGT (56-65)

<400> 337

Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr

1 5

<210> 338

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-ES_CDRH3_Kabat (95-102)

<400> 338

Gly Gln Thr Leu Tyr Glu Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 339

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-ES_CDRH3_Chothia (95-102)

<400> 339

Gly Gln Thr Leu Tyr Glu Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 340

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-ES_CDRH3_IMGT (105-117)

<400> 340

Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Glu Ser Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 341

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-ET _CDRH1_Kabat (31-35)

<400> 341

Glu Pro Tyr Ala Ile Gln
1 5

<210> 342

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-ET _CDRH1_Chothia (26-31)

<400> 342

Gly Ser Pro Ala Glu Pro
1 5

<210> 343

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-ET _CDRH1_IMGT (27-38)

<400> 343

Gly Ser Pro Ala Glu Pro Tyr Ala
1 5

<210> 344

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-ET _CDRH2_Kabat (50-65)

<400> 344

Tyr Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 345

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-ET _CDRH2_Chothia (52-56)

<400> 345

Ile Pro Ser Leu Gly Gly

1 5

<210> 346

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-ET _CDRH2_IMGT (56-65)

<400> 346

Ile Ile Pro Ser Leu Gly Gly Tyr

1 5

<210> 347

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ISB 880-C8-recC-ET_CDRH3_Kabat (95-102)

<400> 347

Gly Gln Thr Leu Tyr Glu Thr Gly Arg Gln Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 348

<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC-ET_CDRH3_Chothia (95-102)

<400> 348
Gly Gln Thr Leu Tyr Glu Thr Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 349
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ISB 880-C8-recC-ET_CDRH3_IMGT (105-117)

<400> 349
Ala Arg Gly Gln Thr Leu Tyr Glu Thr Gly Arg Gln Phe Asp Ile
1 5 10 15

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種抗IL1RAP抗體，其係包含選自以下群組之一第一重鏈CDR區(CDR-H1)、一第二重鏈CDR區(CDR-H2)、及一第三重鏈CDR區(CDR-H3)；

(a) CDR-H1包含一胺基酸序列 GFXXXXXXXX (SEQ ID NO: 265)，其中，在位置3之X可為胺基酸I、T、P中之任一者；在位置4之X可為胺基酸L、F、Y中之任一者；在位置5之X可為胺基酸A、S、P、E、D中之任一者；在位置6之X可為胺基酸V、G、T、H、Q、E、N、D中之任一者；在位置7之X可為胺基酸F、A、S、Y中之任一者；在位置8之X可為胺基酸A、G、S、P中之任一者；在位置9之X可為胺基酸L、M、A中之任一者；在位置10之X可為胺基酸G、T、S、N中之任一者；

(b) CDR-H2包含一胺基酸序列 AISYDGEGTL (SEQ ID NO: 266)；

(c) CDR-H3包含一胺基酸序列 ARFXYYXAFDY (SEQ ID NO: 267)，其中，在位置4之X可為胺基酸R、H中之任一者；在位置6之X可為胺基酸Y、R中之任一者；在位置7之X可為胺基酸T、S中之任一者；

或

(d) CDR-H1包含一胺基酸序列 GXXXXXXXXAIX (SEQ ID NO: 262)，其中，在位置2之X可為胺基酸V、G、S、P、E中之任一者；在位置3之X可為胺基酸I、L、A、G、T、S、P、H、K、R中之任一者；在位置4之X可為胺基酸L、F、A、S、W、H、N、R中之任一者；在位置5之X可為胺基酸G、T、S、Y、P、H、E、N、R中之任一者；在位置6之X可為胺基酸V、A、S、P、Q、N、D中之任一者；在位置7之X可為胺基酸Y、H中之任一者；在位置10之X可為胺基酸H、Q中之任一者；

(e) CDR-H2包含一胺基酸序列 YIIPXXGXXD (SEQ ID NO: 263)，其中，在位置5之X可為胺基酸T、S中之任一者；在位置6之X可為胺基酸V、L中之任一者；在位置8之X可為胺基酸G、Q中之任一者；在位置9之X可為胺基酸F、Y中之任一者；

(f) CDR-H3包含一胺基酸序列 ARGQTLYXXGRQFDI (SEQ ID NO: 264)，其中，在位置8之X可為胺基酸A、E、D中之任一者；在位置9之X可為胺基酸A、T、S中之任一者；且

其中，所述抗IL1RAP抗體包含一輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 268。

【請求項2】 如請求項1所述之抗IL1RAP抗體，其中：

- (a) CDR-H1包含一SEQ ID NO: 128之胺基酸序列；
- (b) CDR-H2包含一SEQ ID NO: 188之胺基酸序列；
- (c) CDR-H3包含一SEQ ID NO: 248之胺基酸序列。

【請求項3】 如請求項1或2所述之抗IL1RAP抗體，其中，所述抗IL1RAP抗體包含：

一重鏈可變域，其包含一SEQ ID NO: 58之胺基酸序列。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述之抗IL1RAP抗體，其中，所述抗IL1RAP抗體以 1×10^8 M或以下、 1×10^9 M或以下、 1×10^{10} M或以下、或 1×10^{11} M或以下之結合親和力結合於人類IL1RAP；其中，該結合親和力係以對SEQ ID NO: 1或6之人類IL1RAP多肽之平衡解離常數(KD)測量。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項所述之抗IL1RAP抗體，其中，所述抗IL1RAP抗體使一受IL-1激發之訊號、一受IL-33激發之訊號、及/或一受IL-36激發之訊號減少至少90%、至少95%、至少99%、或100%；其中，該訊號減少係以細胞式阻斷檢驗測量。

【請求項6】 如請求項1至5中任一項所述之抗IL1RAP抗體，其中，所述抗IL1RAP抗體與SEQ ID NO: 2之食蟹猴IL1RAP多肽交叉反應。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項所述之抗IL1RAP抗體，其中，所述抗IL1RAP抗體與SEQ ID NO: 261之小鼠IL1RAP多肽交叉反應。

【請求項8】 如請求項1至7中任一項所述之抗IL1RAP抗體，其中，所述抗IL1RAP抗體是一IgG類之全長抗體，且其中該IgG類抗體具有一選自IgG1、IgG2、IgG3及IgG4之同種型。

【請求項9】 如請求項1至8中任一項所述之抗IL1RAP抗體，其中，所述抗IL1RAP抗體是一多重特異性抗體。

【請求項10】 一種抗IL1RAP抗體，其係特異性結合於與如請求項1至9中任一項所述之抗IL1RAP抗體結合之相同抗原決定位。

【請求項11】 一種抗IL1RAP抗體，其係特異性結合於IL1RAP之域2內之一或多種胺基酸殘基。

【請求項12】 一種藥物組成物，其包含如請求項1至9中任一項所述之抗IL1RAP抗體及一藥學上可接受之載體。

【請求項13】 一種如請求項1至11中任一項所述之抗IL1RAP抗體或如請求項12所述之藥物組成物之用途，其係用於製備治療一IL1RAP介導疾病之藥物。

【請求項14】 一種如請求項1至11中任一項所述之抗IL1RAP抗體或如請求項12所述之藥物組成物之用途，其係用於製備治療一疾病之藥物，該疾病係選自包含以下項目之群組：痤瘡、胰臟炎、老年性黃斑部病變(AMD)、氣道過度反應、氣道炎症、過敏性結膜炎、萎縮性側索硬化症(ALS)、過敏性鼻炎、過敏症、阿茲海默症/失智症、萎縮性側索硬化症(ALS)、嗜中性球皮膚病、化膿性汗腺炎、魚鱗癬、過敏性反應、關節炎、氣喘/特異體質過敏症/鼻瘻肉、動脈硬化、過敏性皮膚炎、自體免疫/自體發炎血管炎（包括但不限於巨細胞動脈炎、高安氏動

脈炎、川崎病)、貝賽特氏病(包括神經貝賽特氏病)、骨癌、腦癌、乳癌、惡病質/厭食症、軟骨炎、腦缺血、慢性疲勞症候群、慢性阻塞性肺病、梭狀芽孢桿菌相關疾病、大腸癌、鬱血性心臟衰竭、結膜炎、冠狀動脈發炎、冠狀動脈再狹窄、糖尿病、糖尿病黃斑水腫、糖尿病視網膜病變、乾眼症、子宮內膜異位症、嗜伊紅血球相關腸胃病、嗜伊紅性食道炎、家族性冷因性自體發炎症候群、家族性地中海熱、纖維肌痛、纖維化疾病、食物過敏、廣泛性化膿性乾癬、青光眼、腎絲球腎炎、痛風性關節炎、移植物對抗宿主疾病、蠕蟲感染、失血性休克、化膿性汗腺炎、痛覺過敏、高IgD症候群、高尿酸血症、病因不明性肺纖維化(IPF)、癌症疼痛、感染、發炎性腸道疾病(IBD, 包括但不限於潰瘍性結腸炎及克隆氏症)、肌肉拉傷引起之發炎病症、與角膜移植有關之炎性眼疾、發炎性疼痛、流感後遺症、腸癌、缺血症、兒童關節炎、川崎氏病、腎臟癌、萊伯氏先天性黑蒙症、肝癌、肝病、肺癌、巨噬細胞活化症候群(MAS)、黃斑部病變、穆韋二氏症候群、多發性骨髓瘤、多發性硬化症、肌肉骨骼疼痛、骨髓性及其他白血病、骨髓增生不良症候群(MDS)、心肌功能障礙、肌肉病變、鼻瘻肉、新生兒多重系統發炎疾病、神經毒性、嗜中性球皮膚病(包括掌蹠膿疱症、壞疽性膿皮症、乾癬、史維特症候群)、非感染性結膜炎、非感染性葡萄膜炎、非小細胞肺癌、骨科手術、骨性關節炎、骨質疏鬆、疼痛、胰腺癌、帕金森氏症、牙周病、週邊血管疾病、風濕性多肌痛、息肉狀脈絡膜血管病變(PCV)、子癲前症或子癲症、早產現象、前列腺癌、原蟲感染、乾癬、乾癬性關節炎、壞疽性膿皮症、再灌注傷害、呼吸道融合病毒(RSV)、擴張術與支架放置後之再狹窄、視網膜剝離、視網膜色素病變、早產兒視網膜病變(ROP)、類風濕性關節炎、硬皮症、嗜伊紅性筋膜炎、敗血性休克、鎌狀細胞貧血、放射治療副作用、SAPHO(滑膜炎、痤瘡、膿疱症、骨質增生、及骨炎)症候群、鼻竇炎、皮膚癌、睡眠障礙、扭傷發炎、史迪爾氏病、胃癌、全身性紅斑性狼瘡(包括狼瘡腎炎)、顛頷關節疾病、TNF受體

相關之週期症候群及其他遺傳性發熱症候群、移植排斥、外傷、眼外傷、第二型糖尿病、及白斑病。

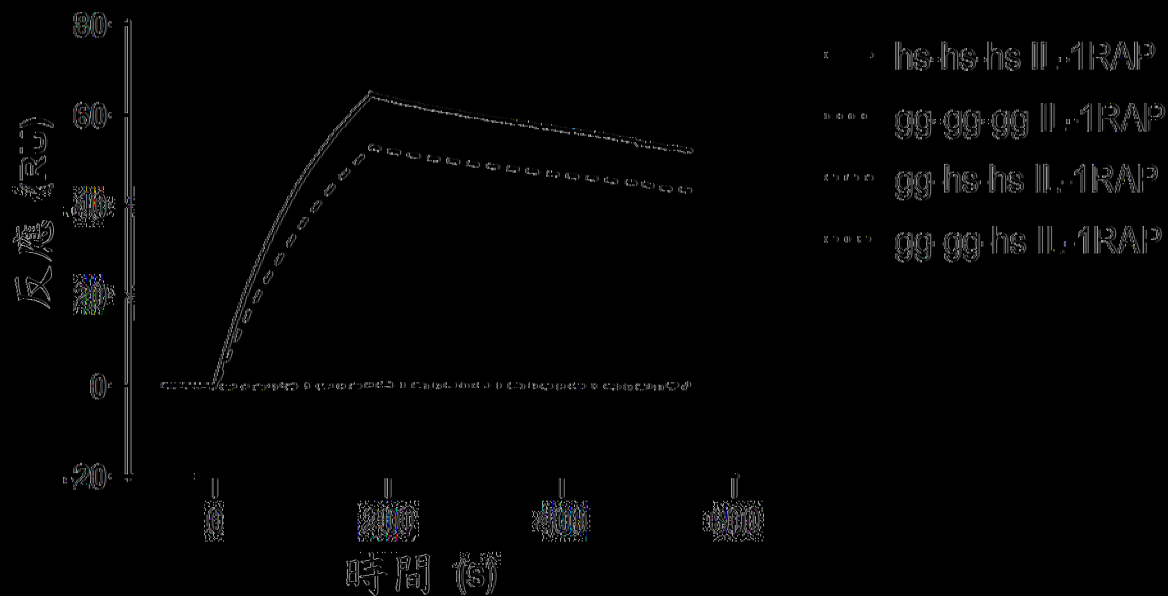


圖 2A

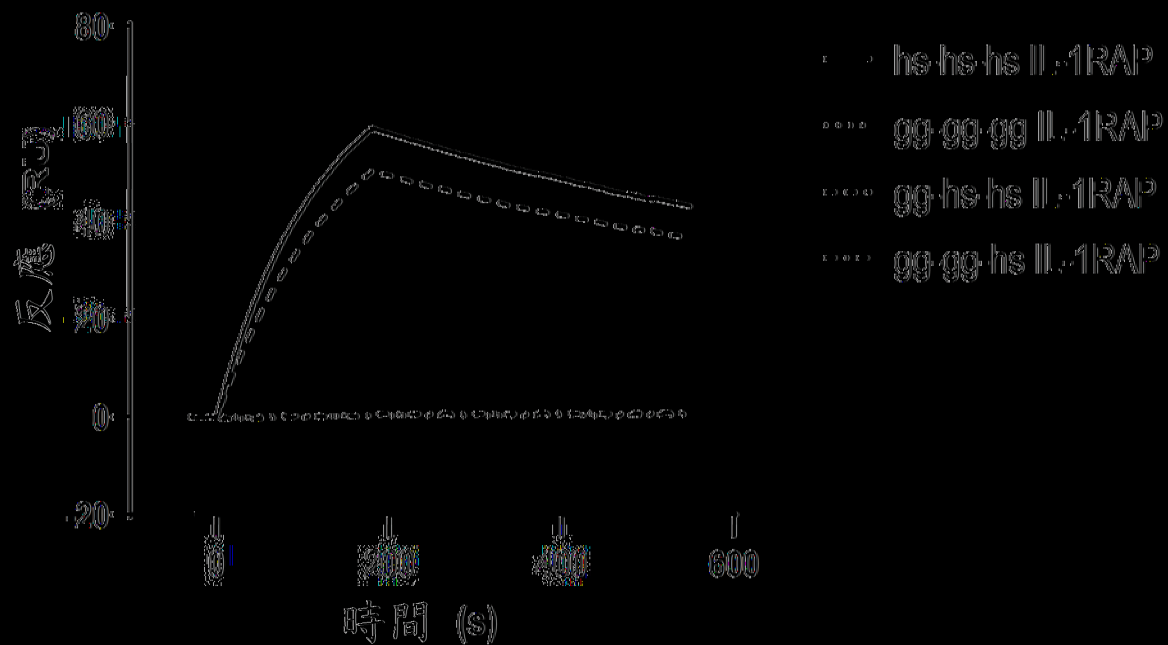


圖 2B

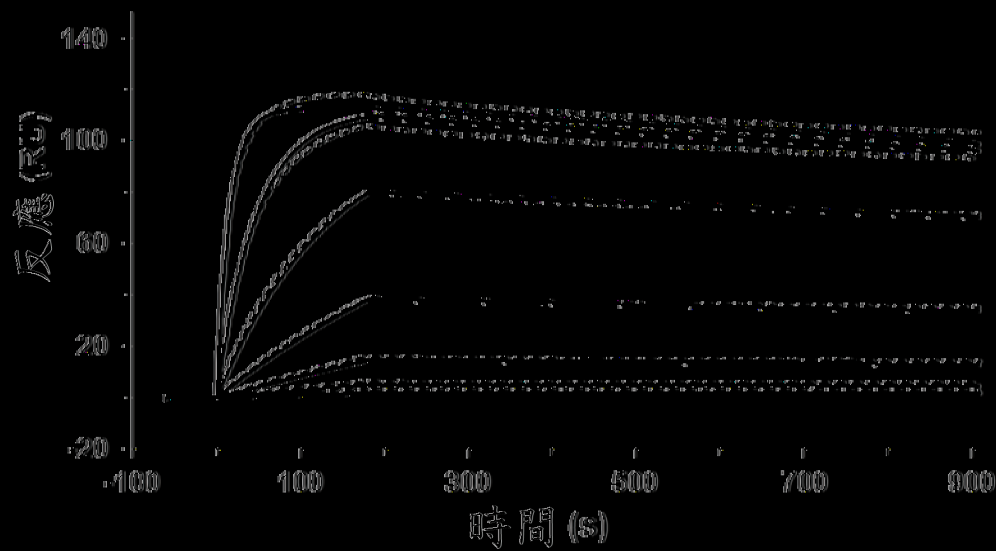


圖 4A

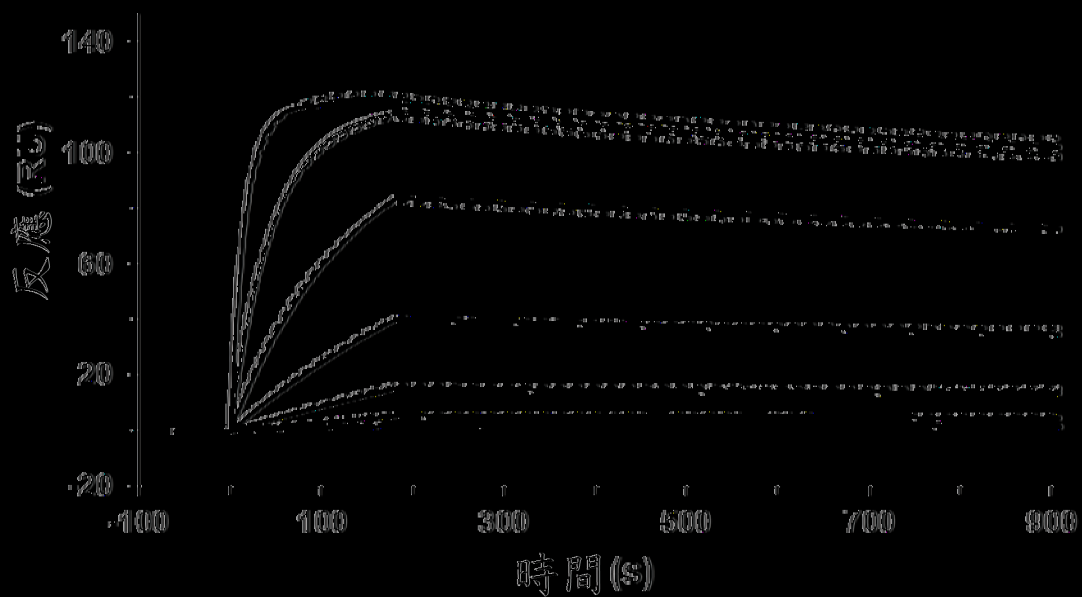
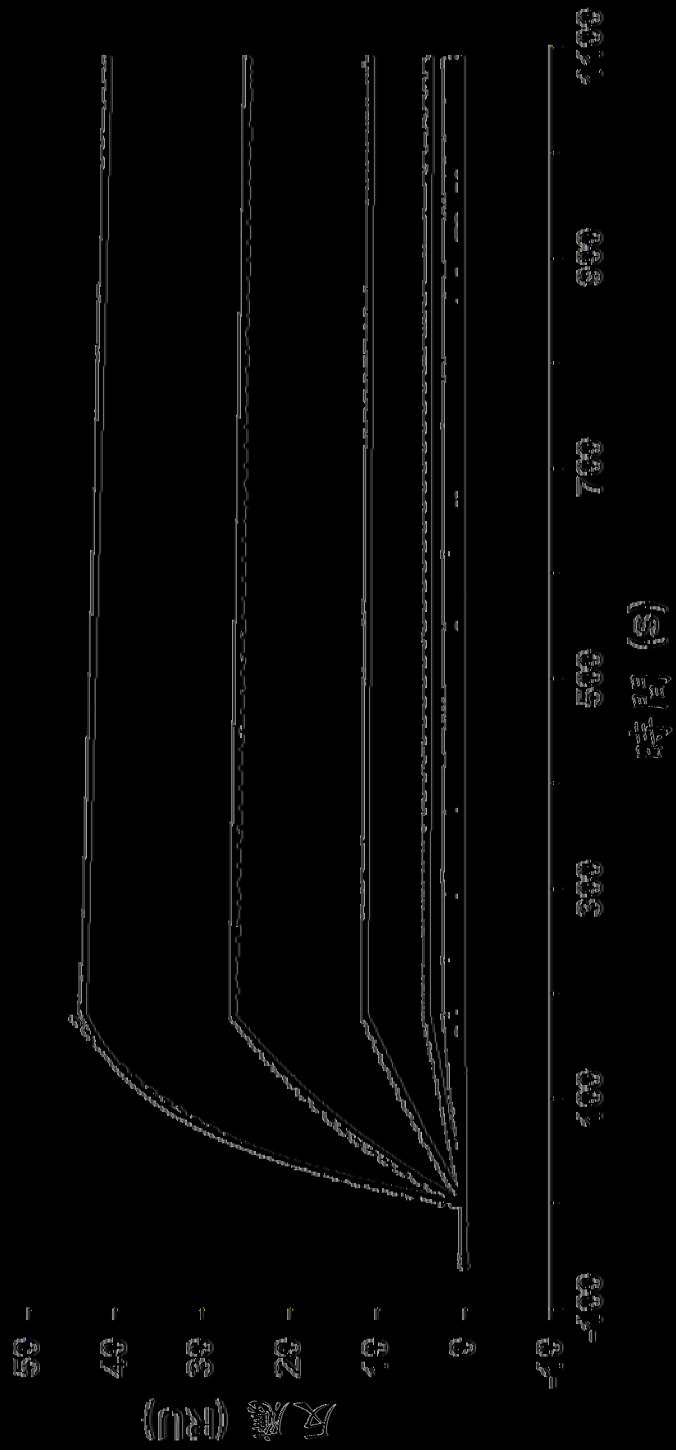


圖 4B



反應 (RU)

時間 (s)

反應 (RU) 5.37E-5
時間 (s) 5.57E-6

反應 (RU) 5.37E-5
時間 (s) 5.57E-6

5

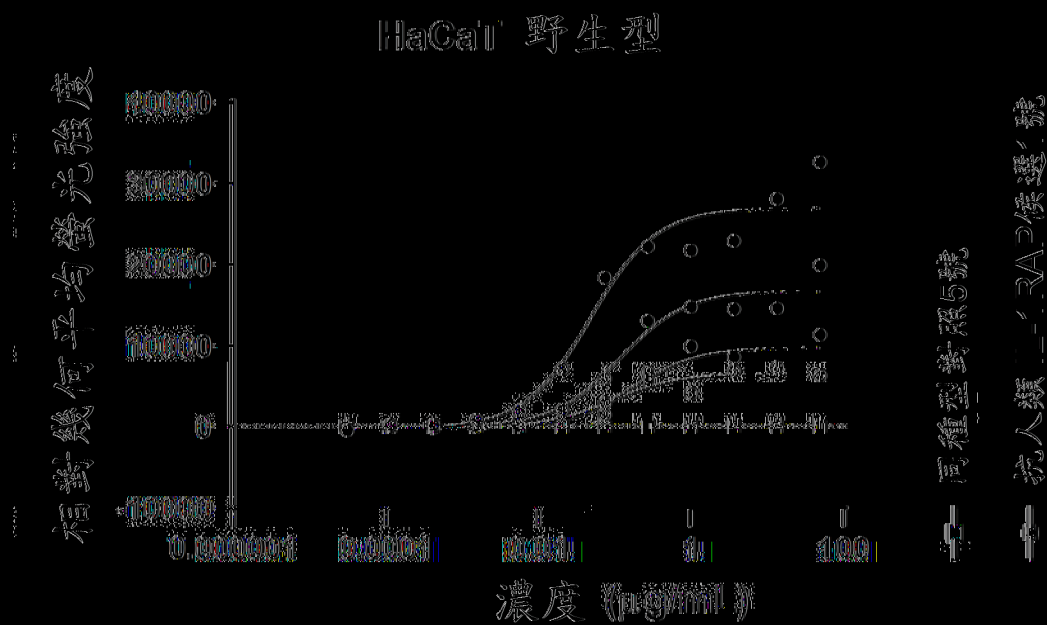


圖 6A

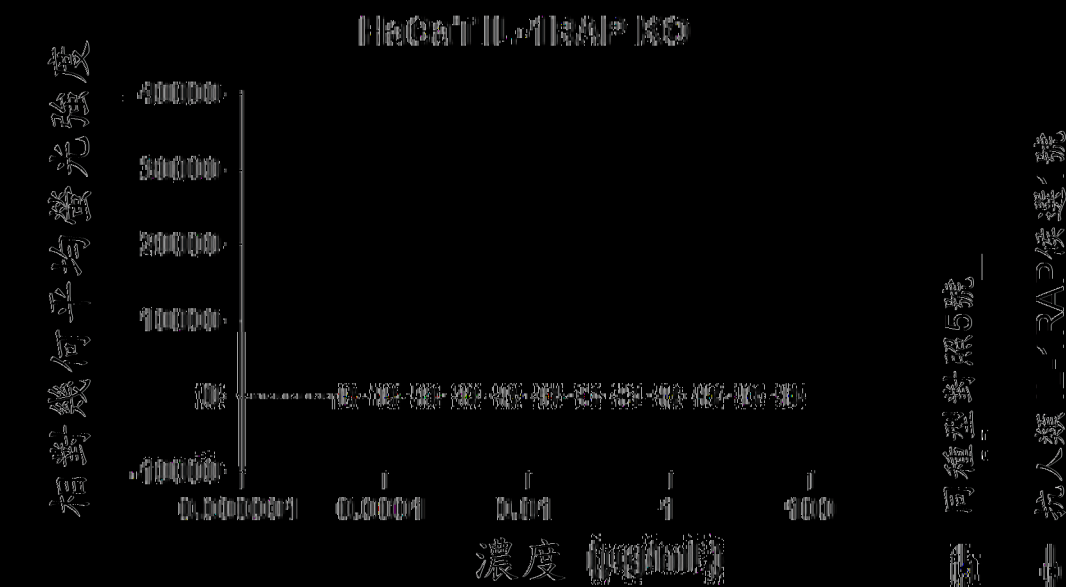


圖 6B

正常人類真皮纖維母細胞

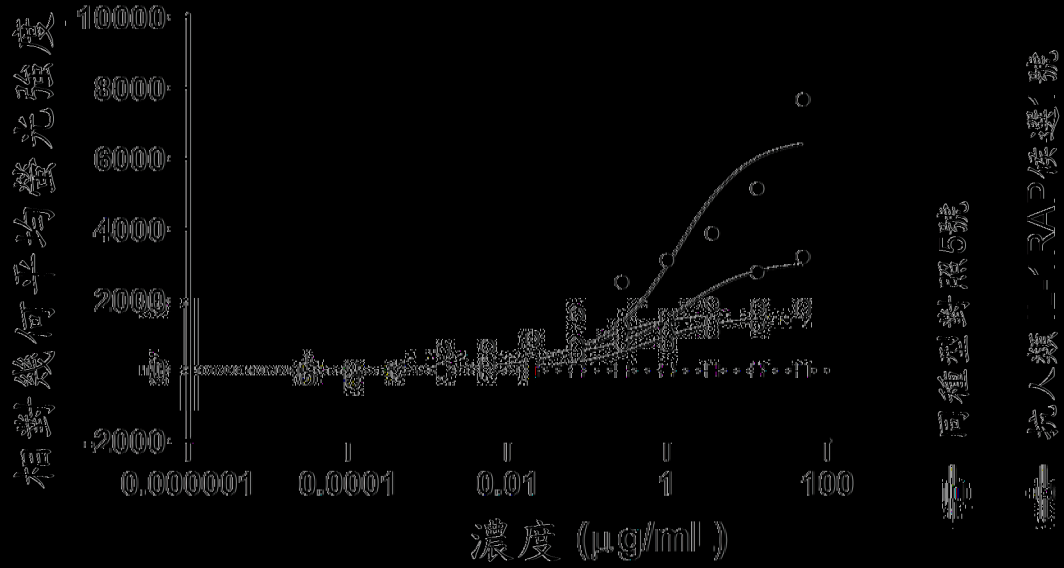


圖 6C

人類嗜中性球

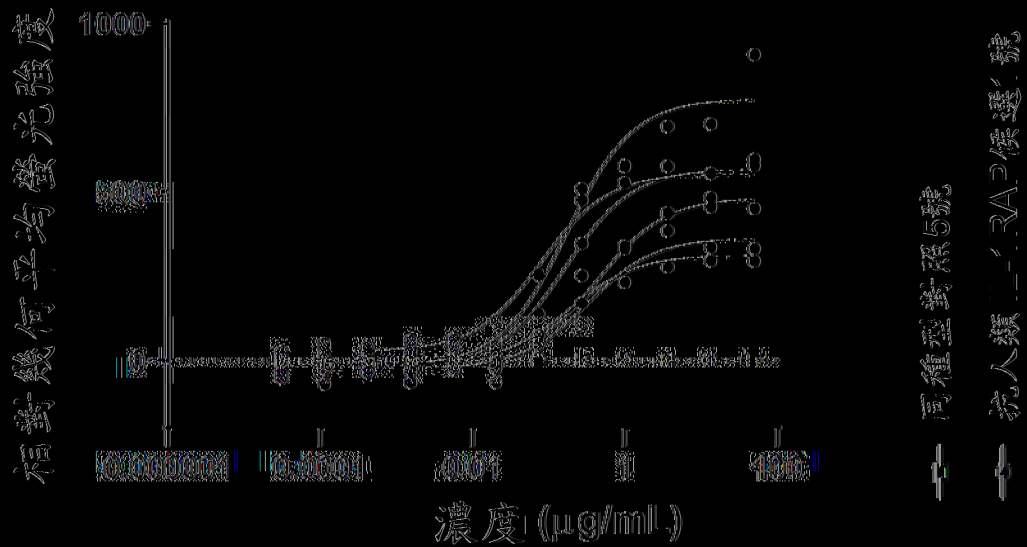


圖 6D

三常食蟹猴真皮纖維母細胞

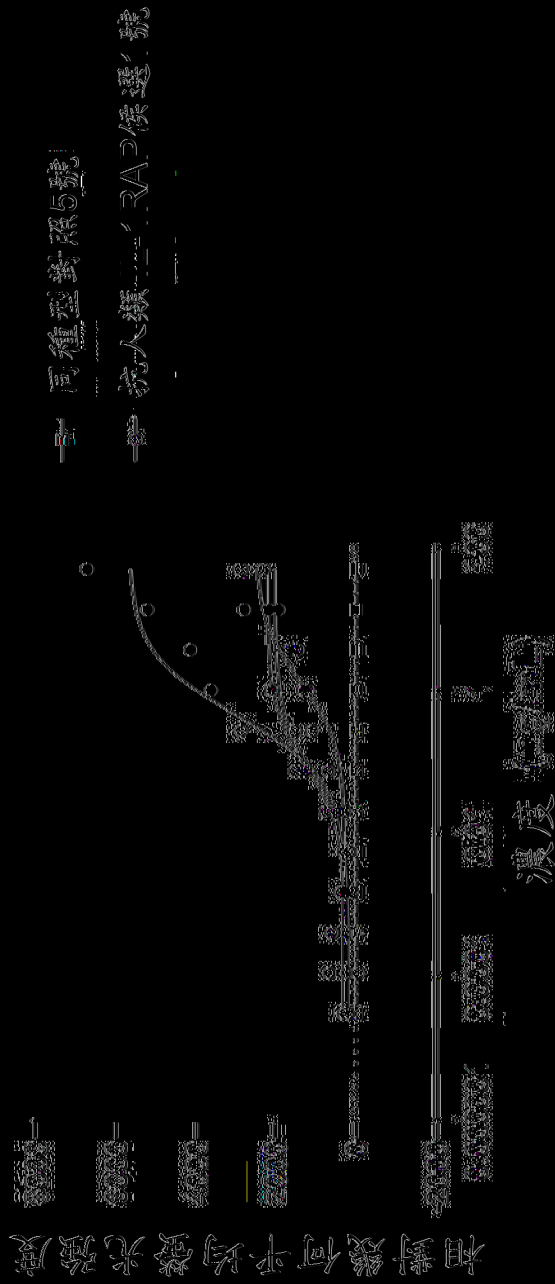
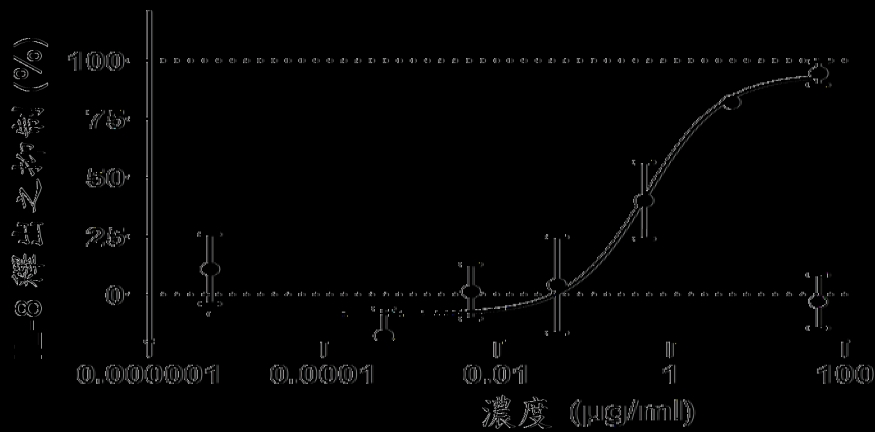


圖 63

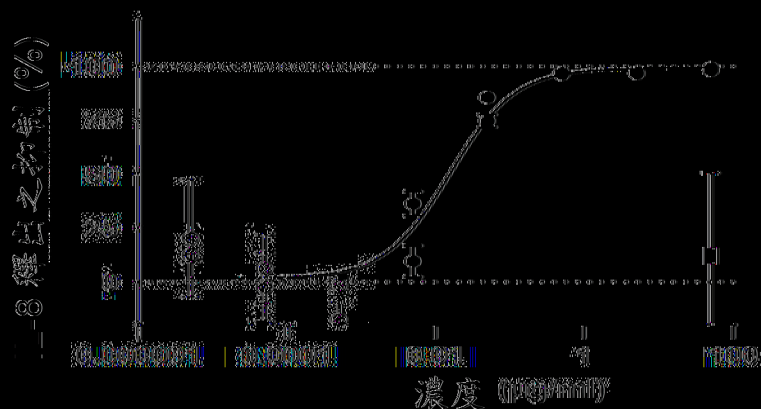
HlaCatII' 野生型
III.1β 刺激



圖例 同種型對照5號
 圖例 抗人類 II.1RAIP' 候選1號

圖 7A

HlaCatII' 野生型
III.36γ 刺激



圖例 同種型對照5號
 圖例 抗人類 II.1RAIP' 候選1號

圖 7B

III, 1 β 刺激
III, 8 釋出

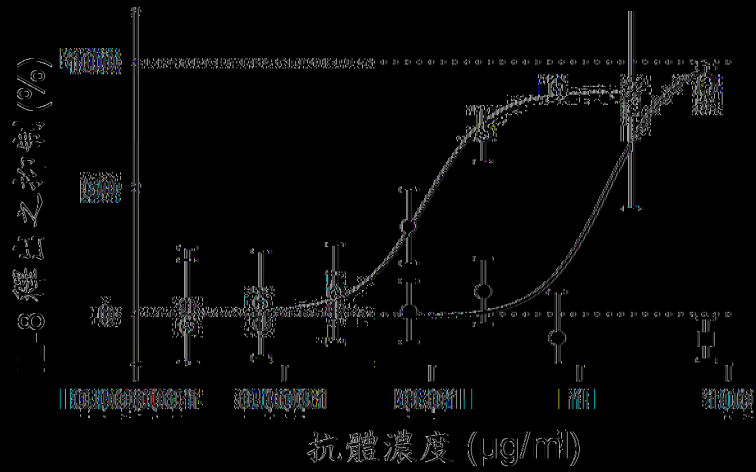
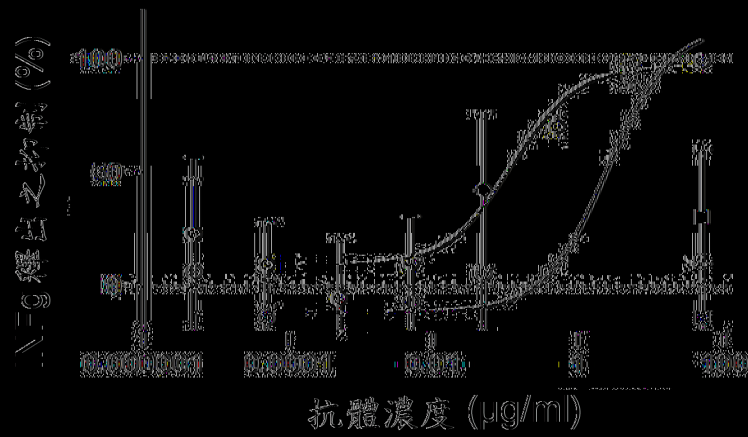


圖 8A

III, 1 α /III, 33 刺激
III, 1Ng 釋出



- □ 同種型對照5號
- ○ 抗人類 III, 1RAP 候選1號
- □ 同種型對照5號 + III, 1RAP
- ○ 抗人類 III, 1RAP 候選1號 + III, 1RAP

圖 8B

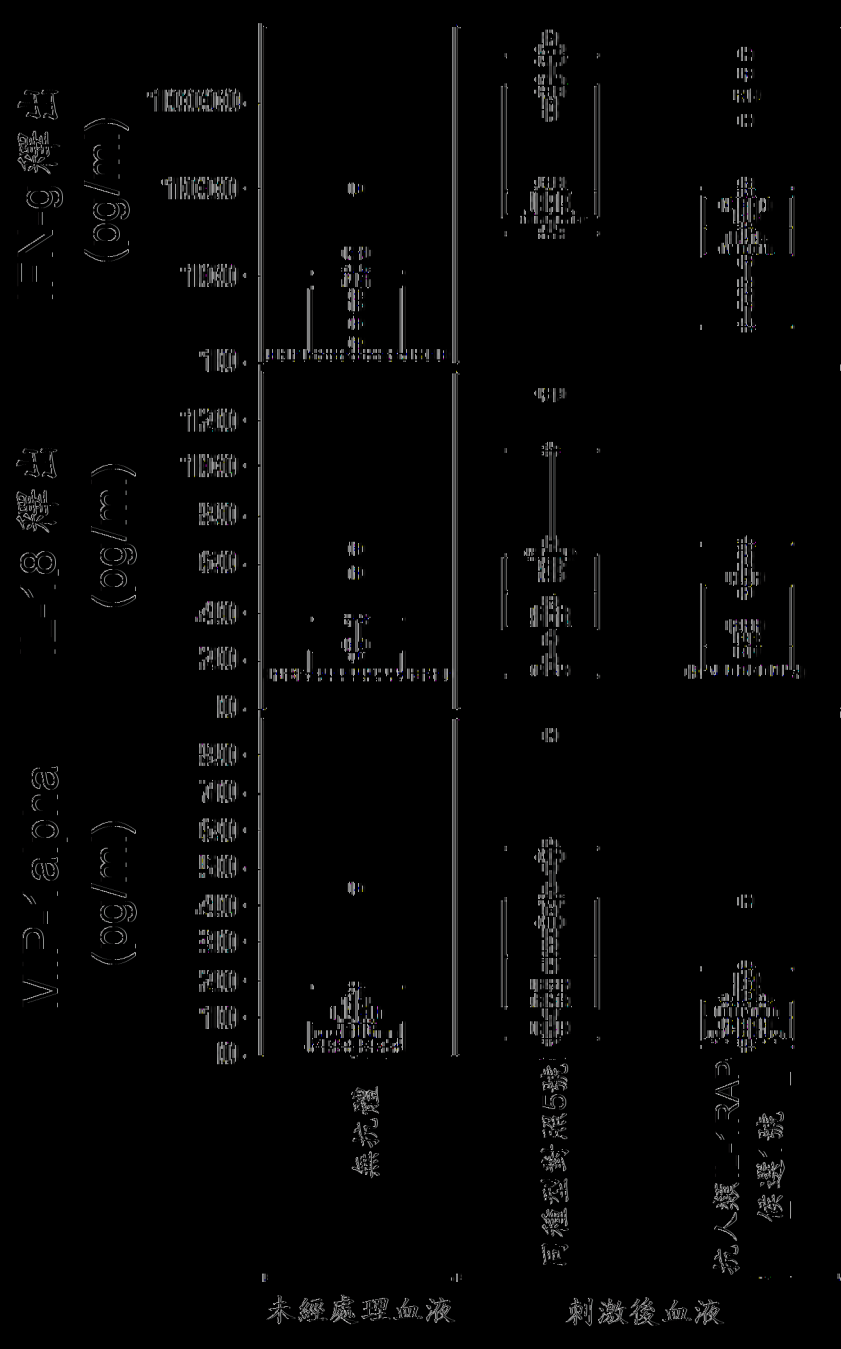


圖 9A

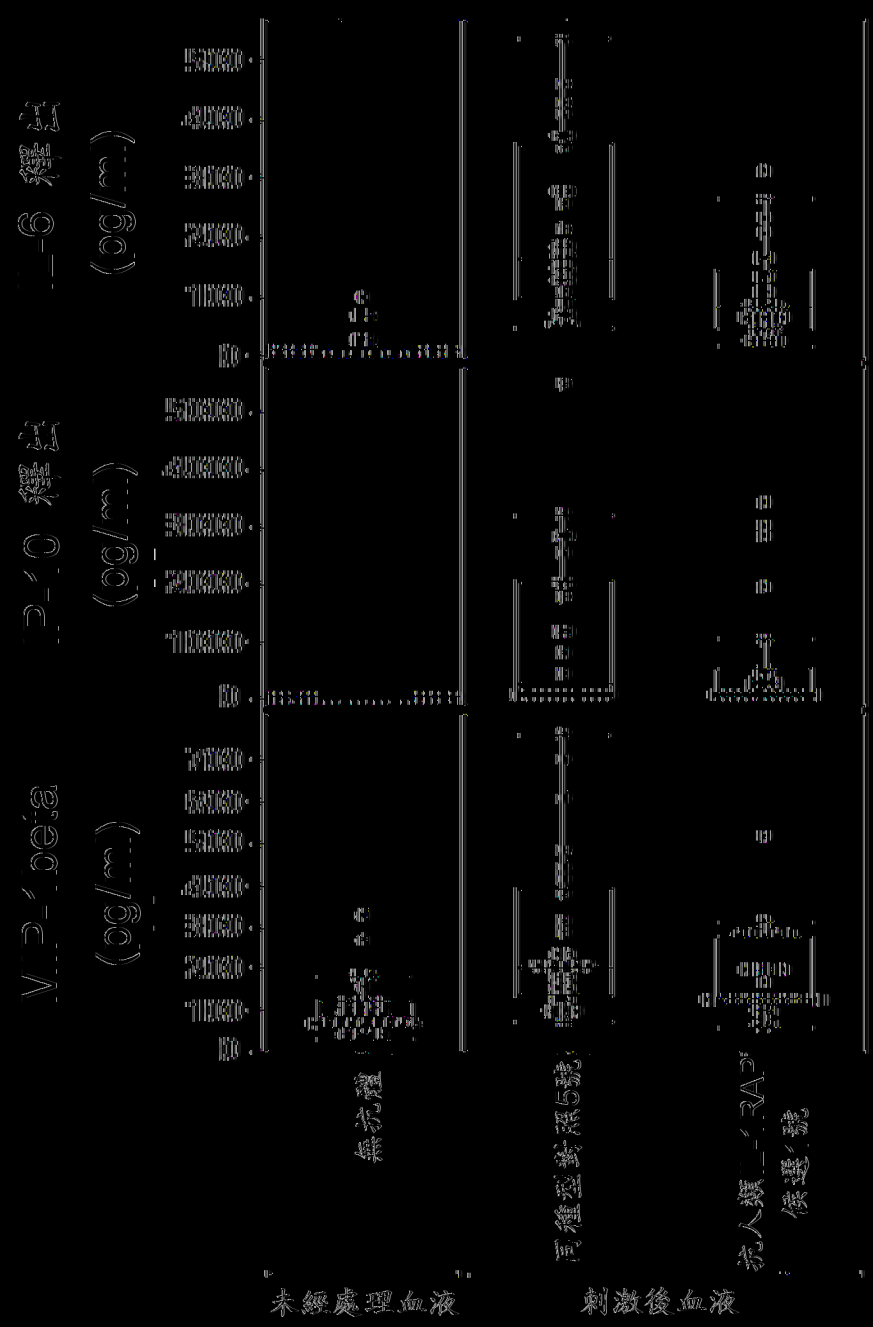


圖 9B

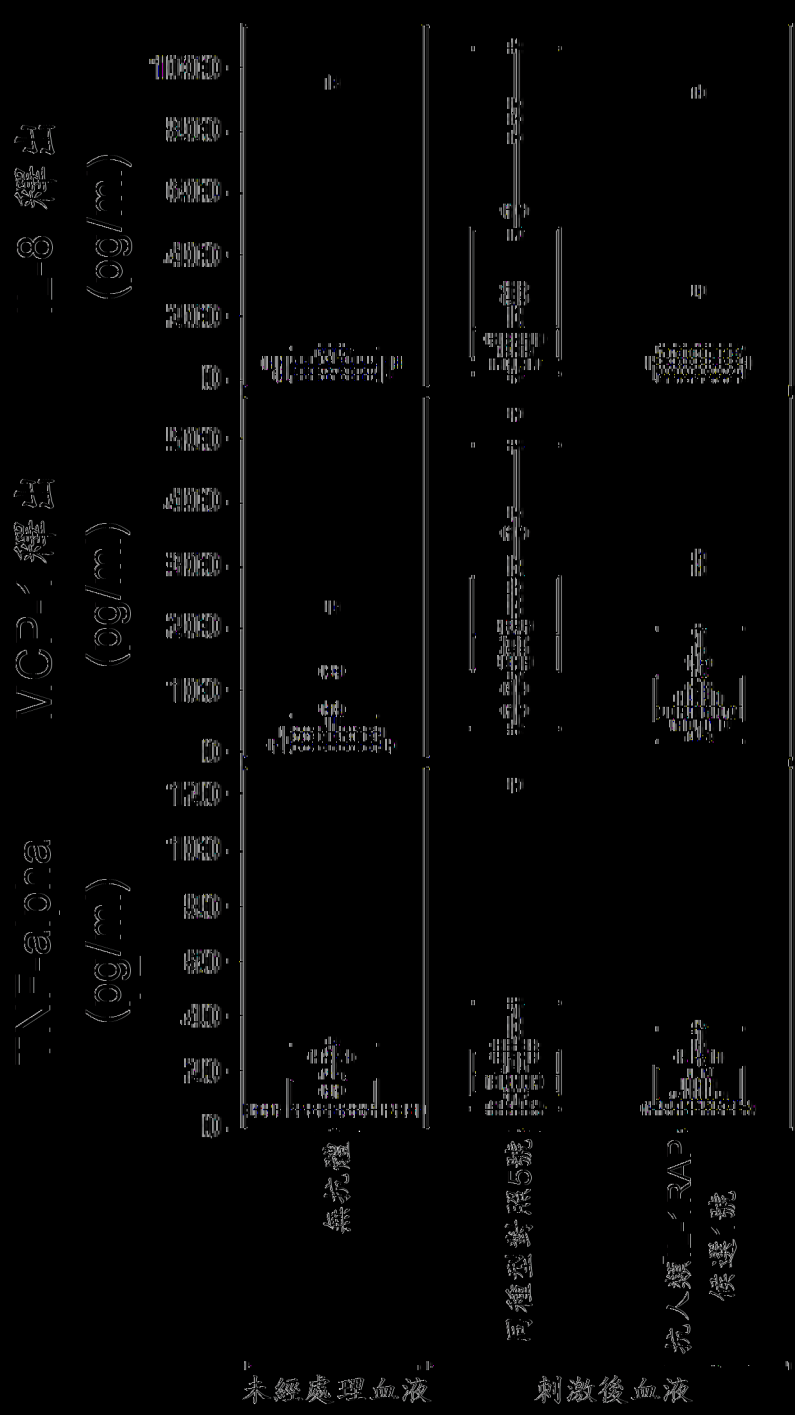


圖 9C

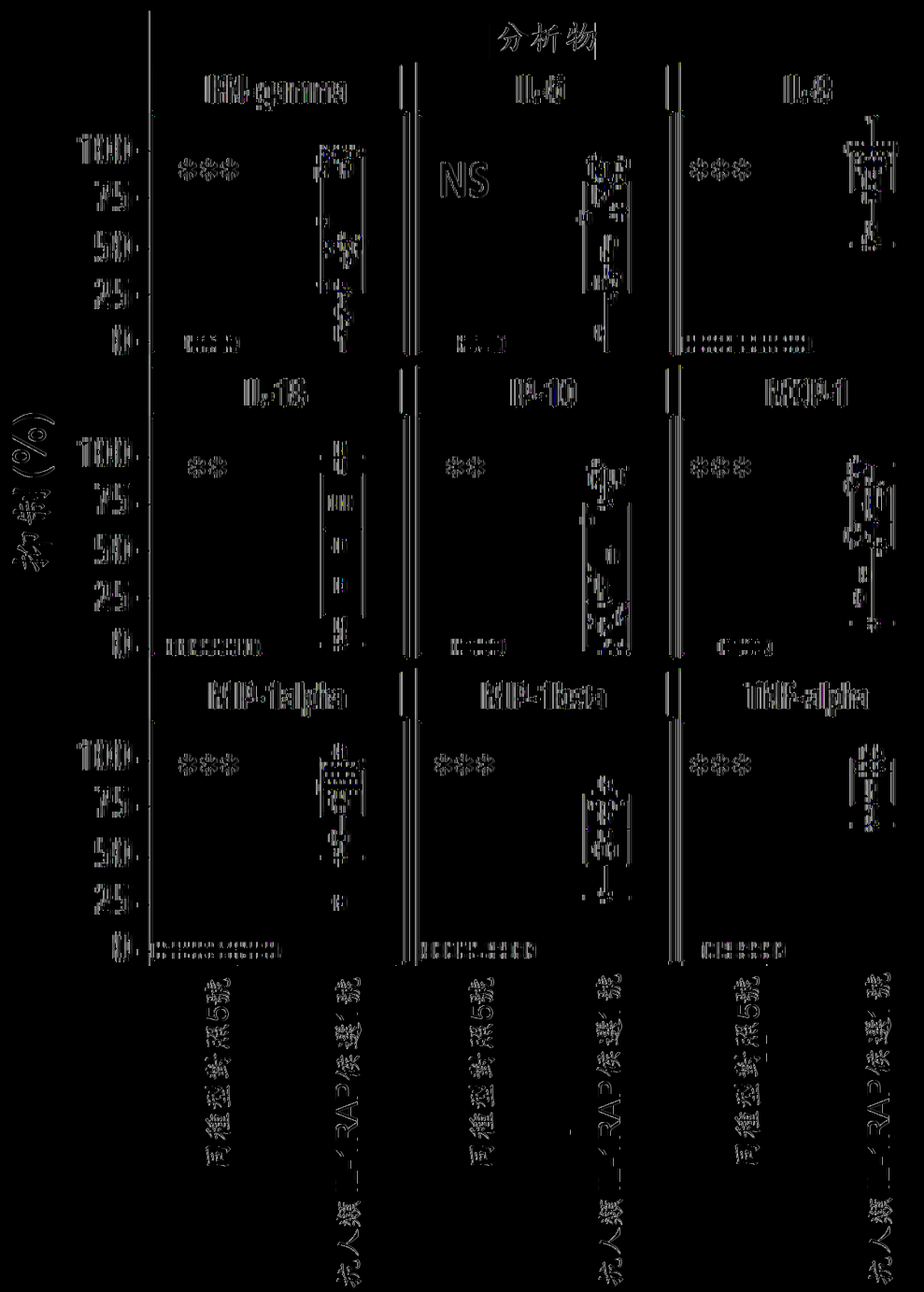


圖 9D

圖 3

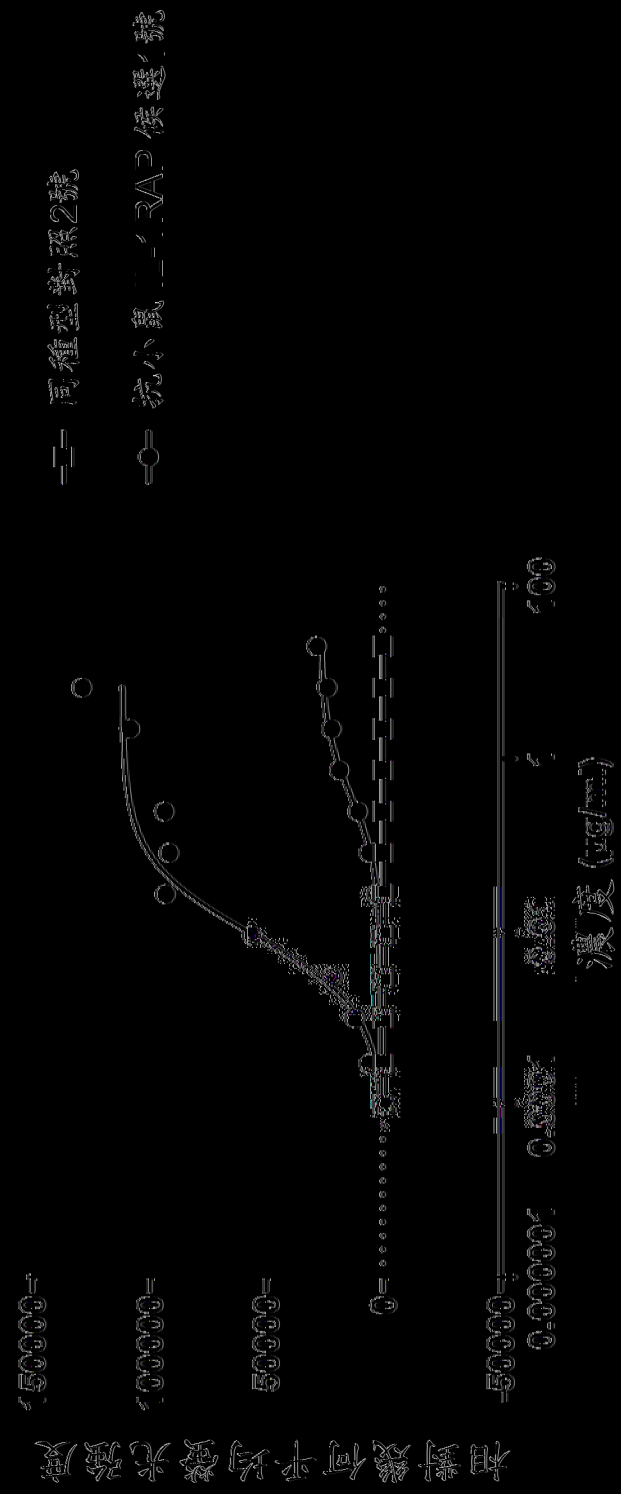


圖 3

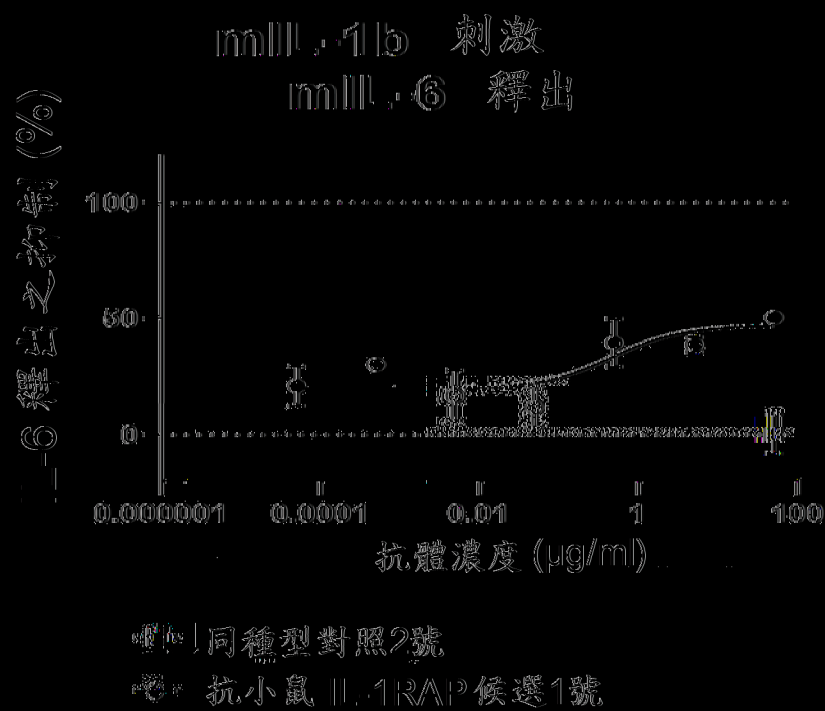


圖 12A

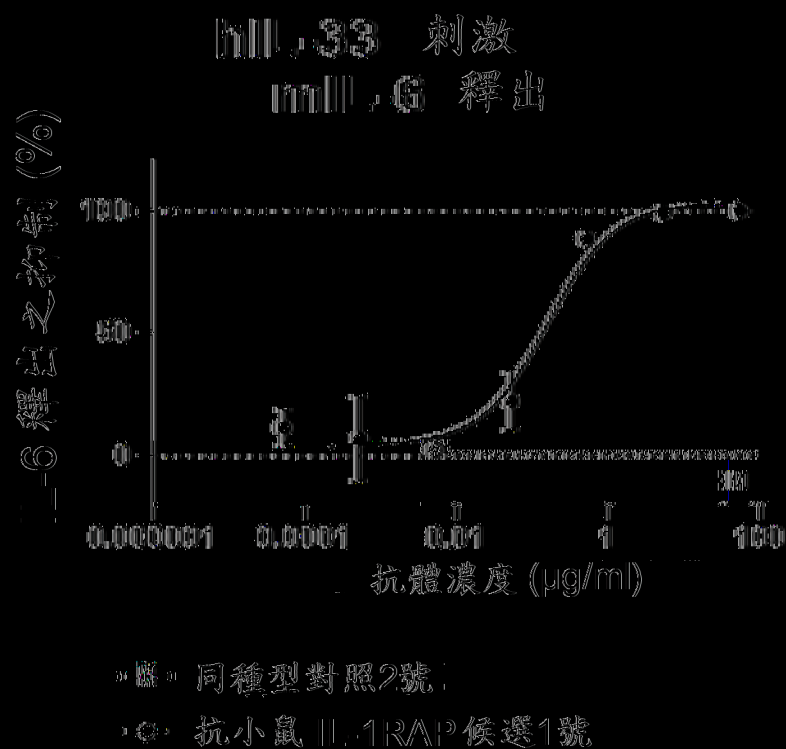
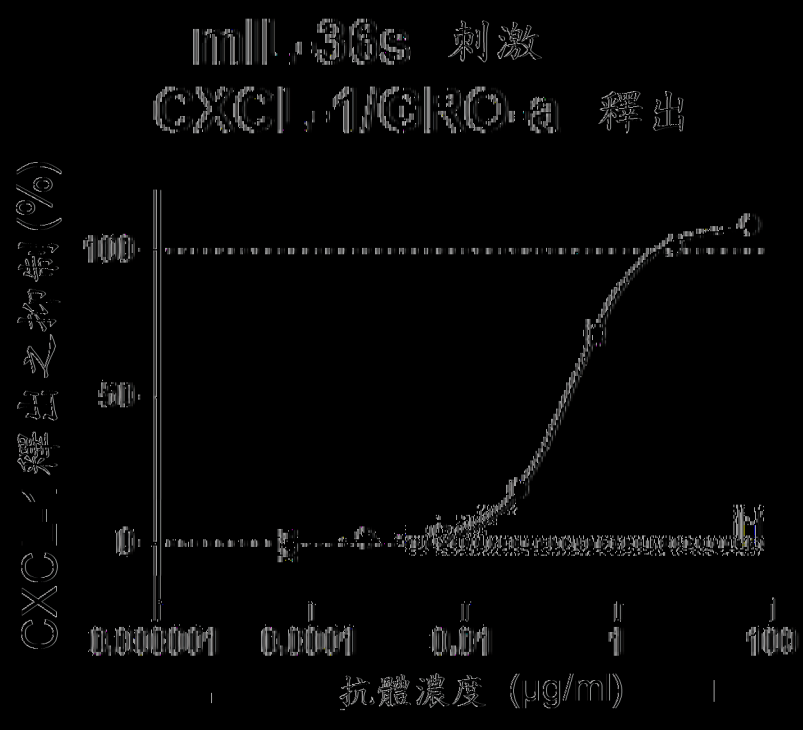


圖 12B



■ 同種型對照2號
● 抗小鼠 IL-1RAP 候選1號

圖 12C

圖 5 釋放 (n=24)

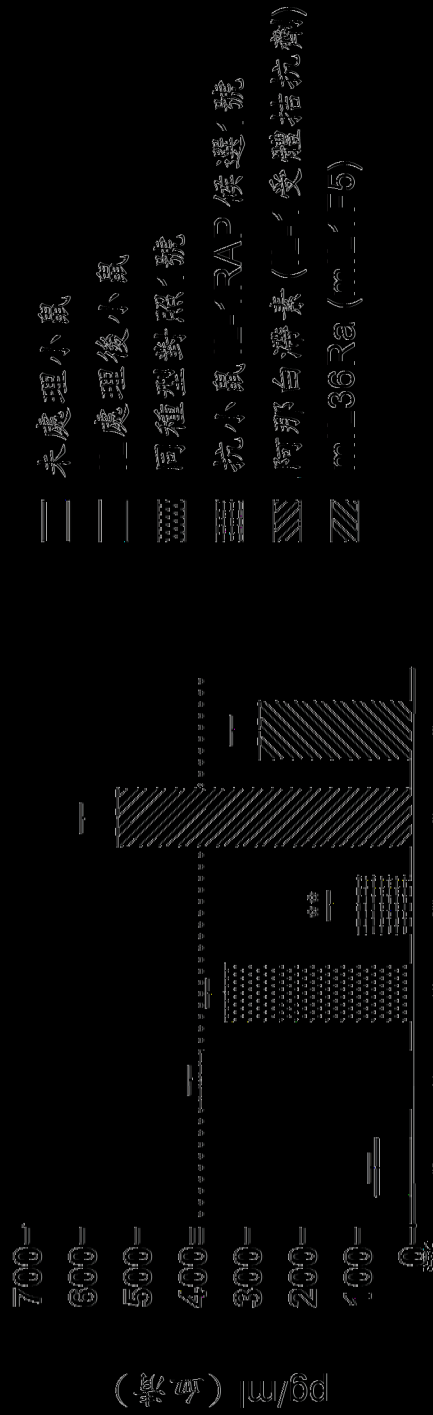
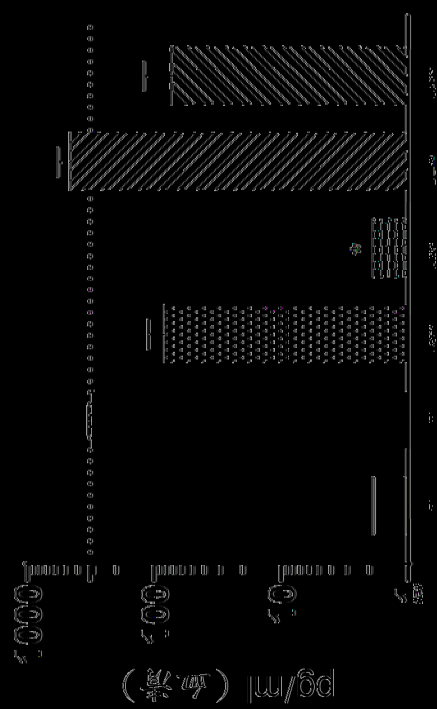
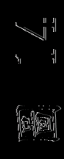


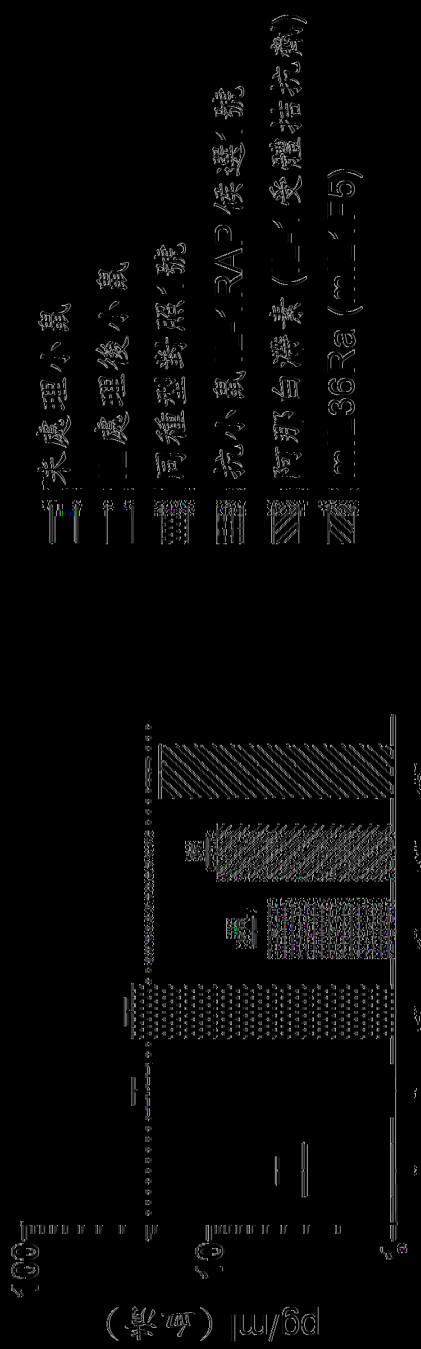
圖 5 釋放 (n=72)



- 未處理小鼠
- 處理後小鼠
- 同種型對照
- 抗小鼠 IgG RA 候選
- 阿那白濁素 (受體拮抗劑)
- m36.Ra (n=5)



Go-d.0.a 釋放 (n=72)



15

第0天之脫屑及損傷分數

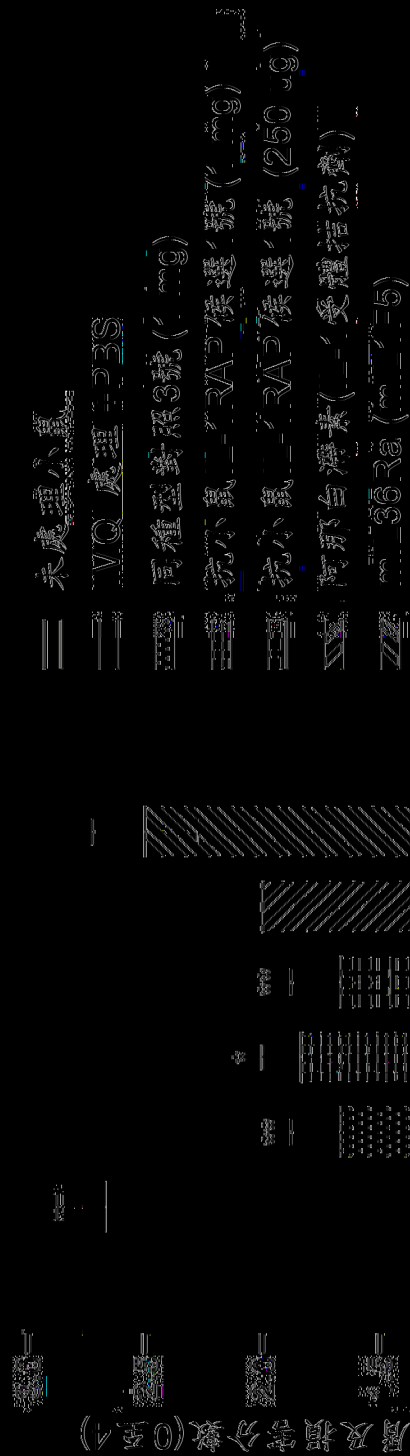
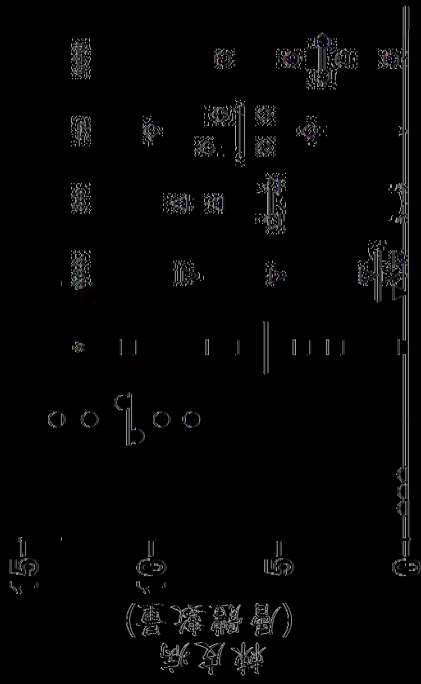


圖 16

棘皮病



- 未處理小鼠
- VQ處理P3S
- ▢ 同種型對照3號(1mg)
- ▷ 抗小鼠IL-1RA(候選1號(1mg))
- △ 抗小鼠IL-1RA(候選2號(250 μg))
- ◇ 阿那白素(1-受體拮抗劑)
- m_363a(m_175)

圖 17

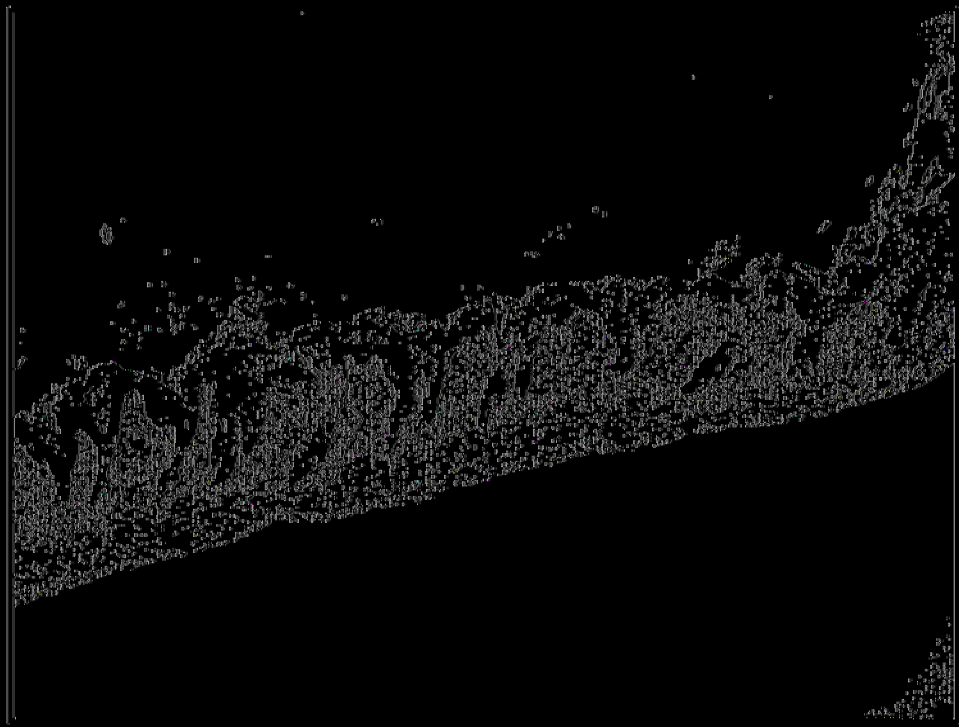


圖 18A



圖 18B



圖 18C

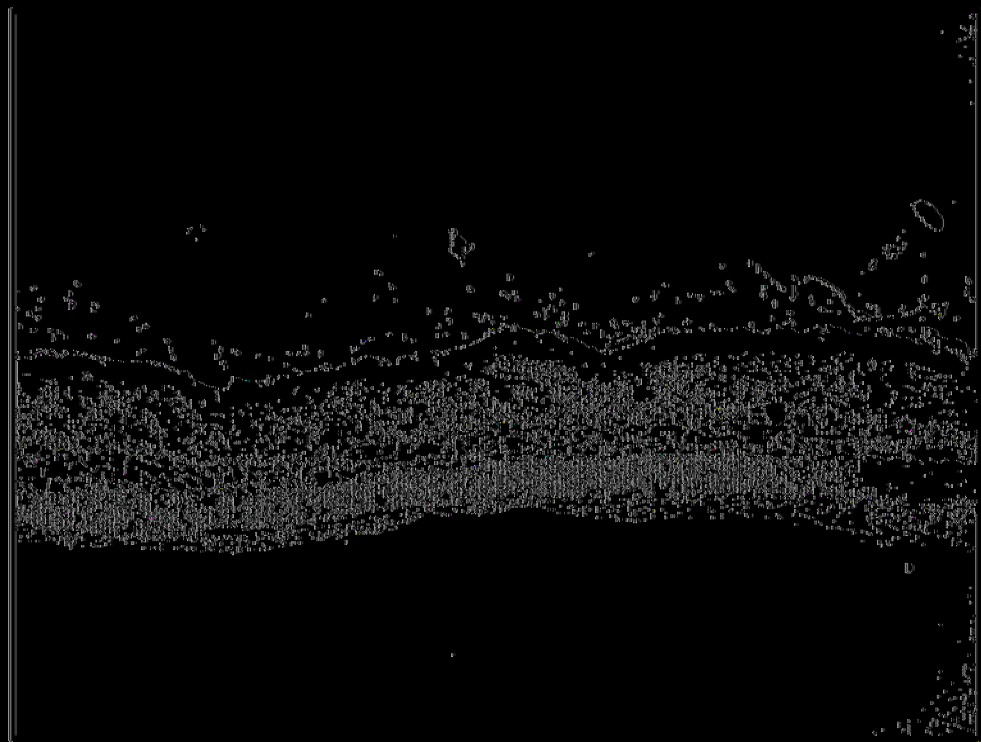


圖 18D



圖 18E

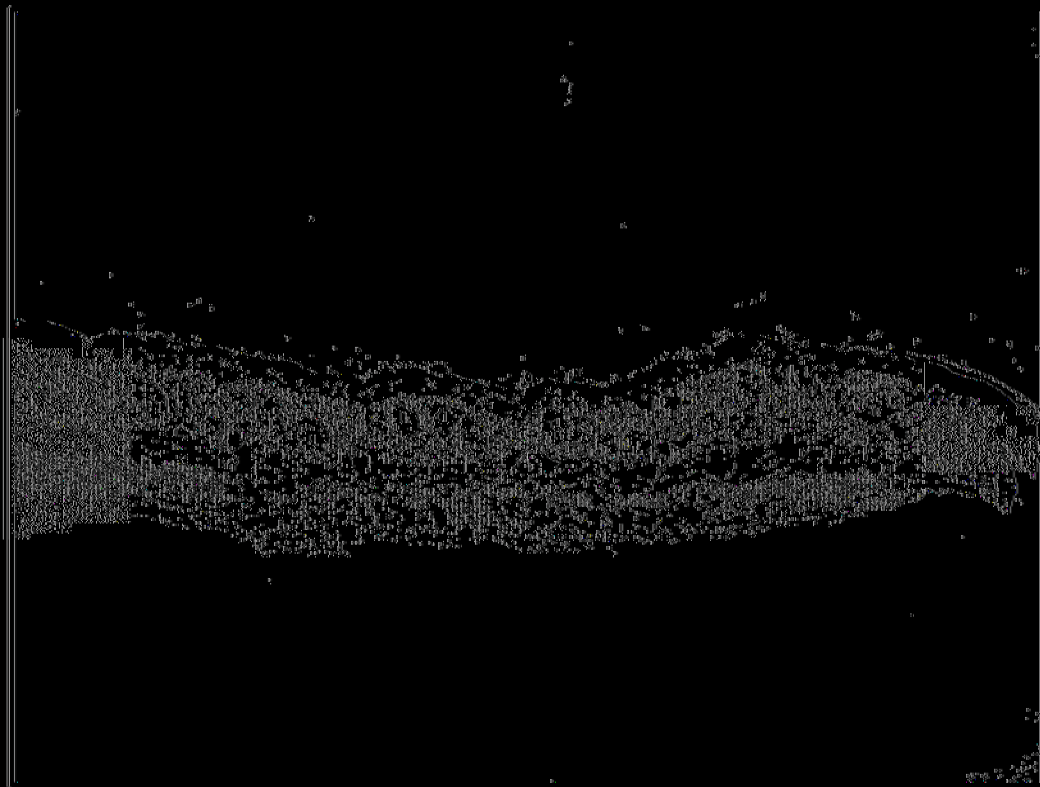


圖 18F



圖 18G

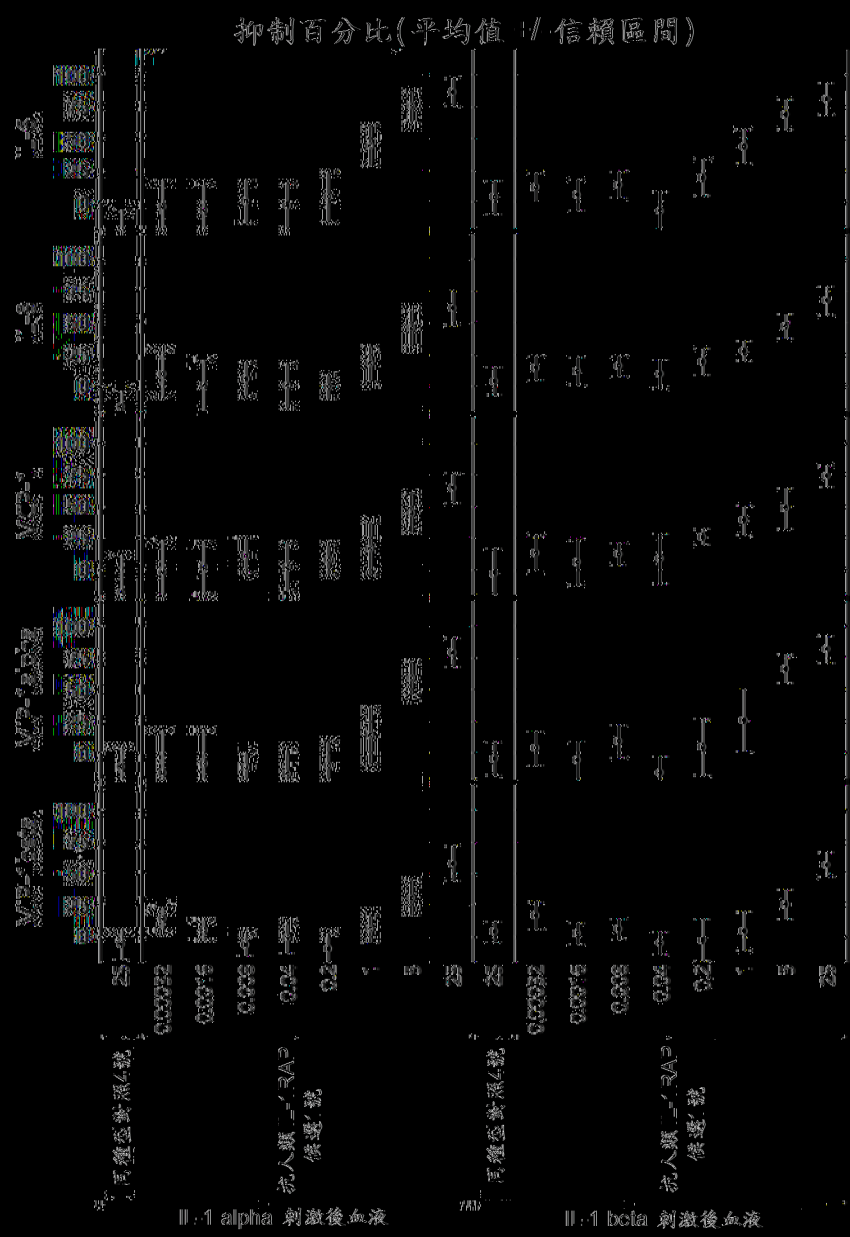


圖 19A

受試提供者中 應答之人數	13	11	10	VP= 10.7%	VP= 10
13:6 刺激	13	11	10	8	10
13:6 刺激	15	15	10	10	11

圖 193